

外科領域における Flucloxacillin

川上 郁・中山一誠・岩本英男・大島聰彦・鷹取睦美・川辺隆道

日本大学医学部石山外科

1. 緒 言

Oxacillin (MPI-PC) 以来, Cloxacillin (MCI-PC), Dicloxacillin (MDI-PC) と, いわゆる isoxazolyli 系合成ペニシリンが登場し, その抗ペニシラーゼ作用により, 特に耐性ブドウ球菌に対する優れた抗菌作用が知られている。

Flucloxacillin (以下 MFI-PC と略称) は, 最近イギリスの Beecham 研究所で合成された isoxazolyli 系ペニシリンで, 化学名 Sodium salt of methylchloro-fluorophenyl-isoxazolylicillin で, MDI-PC の 1 個の Cl 基の代りに, 1 個の F 基が置換した構造式を有

表1 Flucloxacillin の抗菌スペクトラム

菌	MIC (mcg/ml)	
	MFI-PC	MDI-PC
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	0.4	0.4
<i>Staphylococcus aureus</i> Rosenbach FDA 209 PJC	0.8	0.8
<i>Staphylococcus aureus</i> 7447	1.56	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.8	0.4
<i>Staphylococcus aureus</i> Newman	0.4	0.2
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.2	0.2
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	0.4	0.2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-1	>100	>100
<i>E. coli</i> NIH	>100	>100
<i>E. coli</i> C 14	>100	>100
<i>E. coli</i> IAM 1253	>100	>100
<i>E. coli</i> K 12	>100	>100
<i>E. coli</i> 573 E	>100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100

し, グラム陽性菌, 特に耐性ブドウ球菌に対する強い抗菌力と, MDI-PC と同様, 高い血中濃度が得られるといわれる。

2. 抗菌スペクトラム

教室保存の標準株について, MFI-PC, MDI-PC[®] に対する抗菌力を, Heart infusion agar を用いた寒天平板希釈法により測定した (表1)。その最小発育阻止濃度 (MIC) をみると, MFI-PC, MDI-PC は, ほぼ等しい抗菌力を有し, ブドウ球菌に対しては, 0.2~1.56 mcg/ml の間で発育を阻止する。しかし, 大腸菌, 肺炎桿菌, 緑膿菌など, グラム陰性菌に対しては 100 mcg/ml 以上と耐性で, MFI-PC は従来の isoxazolyli 系合成ペニシリンと同様, グラム陰性菌には無効である。

3. 病巣分離ブドウ球菌の感受性分布

外科病巣より分離した病原性ブドウ球菌50株の MFI-PC, MDI-PC, PC-G に対する感受性を, 日本化学療法学会標準法により Heart infusion agar を用いた寒天平板希釈法で測定した。被検菌液は, ペプトンに18~24時間培養したもの (菌量 10^8 /ml) と, その100倍希釈液 (菌量 10^6 /ml) の2種類を用意し, それぞれについて MIC を測定した。

菌量 10^8 /ml では, MFI-PC の 0.2 mcg/ml およびそれ以下で発育が阻止されるもの 14株 (28%), 0.4 mcg/ml で発育が阻止されるもの 33株 (66%), 0.8 mcg/ml で発育が阻止されるもの 3株 (6%) であり, 全株が 0.8 mcg/ml 以下に分布していた。これに対して, MDI-PC では, 0.2 mcg/ml およびそれ以下に3株 (6%), 0.4 mcg/ml に42株 (84%), 0.8 mcg/ml に5株 (10%) と分布し, MFI-PC とほぼ同等の結果を示した。PC-G では, 各濃度段階にばらつき分布し, 100 mcg/ml 以上の高度耐性株は17株 (34%) であつた。

表2 病巣分離 Coagulase 陽性ブドウ球菌の感受性分布

	50株 接種菌量 10^8 /ml										
	MIC (mcg/ml)										
	≤0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
MFI-PC	14	33	3								
MDI-PC	3	42	5								
PC-G	7		2	1	1	10	5	2	1	4	17

次に、MFI-PC と PC-G について、感受性相関をみると、PC-G に 100 mcg/ml 以上の高度耐性株は、MFI-PC の 0.2~0.8 mcg/ml に分布し、PC-G に 6.25 mcg/ml を示す 10 株は、MFI-PC では 0.2~0.8 mcg/ml に分布するが、PC-G に 0.2 mcg/ml を示す 7 株の内 6 株は、MFI-PC に 0.4 mcg/ml と、PC-G に対してより 1 濃度段階高い感受性を示した (図 1)。

同じく、病巣ブドウ球菌について、接種菌量と感受性との関係を見ると、菌量 10^8 /ml では MFI-PC、MDI-PC では、それらの MIC は 10^8 /ml の時とはほぼ同じであ

るが、PC-G では、著明な MIC の低下を認め全株が 12.5 mcg/ml 以下に分布した (表 3, 図 2)。

4. 血中濃度

MFI-PC は、従来の isoxazoyl 系合成ペニシリンと同様、血清蛋白との結合度が高い (94.7%)¹⁾。

そこで、その血中濃度も、血清蛋白と結合したものを含めた全体の濃度 (total serum concentration) と、遊離しているものの濃度 (free serum concentration) の両方を測定すべきと考え、それぞれ、血清、および、pH 6.0 磷酸緩衝液にて検体を稀釈し、cylinder plate method により測定し、血清稀釈を total、緩衝液稀釈を free としてこれを比較してみた。

試験菌は *Sarcina lutea* ATCC 9341, 培地は penassay agar に 0.3% yeast extract を添加したものを使用した。健康成人男子 3 名 (早朝空腹時 2 名, 食後 1 名) に MFI-PC 500 mg を内服させ、経時的に 6 時間まで血中濃度を測定した結果は、次のごとくであった。

1) Free serum concentration

早朝空腹時には、血中濃度は、MFI-PC 内服後 1 時間、でそれぞれ最高 1.95 mcg/ml, 2.50 mcg/ml (平均 2.23 mcg/ml) となり、以後漸減し、6 時間後には、それぞれ 0.62 mcg/ml, 0.92 mcg/ml (平均 0.77 mcg/ml) となる。食後では、内服後 2 時間で、最高 1.0 mcg/ml となり、6 時間後には、0.58 mcg/ml であつた (表 4, 図 3)。

2) Total serum concentration

早朝空腹時には、内服後 1 時間で、それぞれ最高 9.60 mcg/ml, 11.2 mcg/ml (平均 10.4 mcg/ml) となり、6 時間後には、それぞれ 1.20 mcg/ml, 1.72 mcg/ml (平均 1.46 mcg/ml) であつた。食後では、内服後 2 時間で、最高 5.12 mcg/ml, 6 時間後には 1.32 mcg/ml であつた (表 5, 図 4)。

5. 尿中排泄

尿中には 2~6 時間の間に多量に排泄され、6

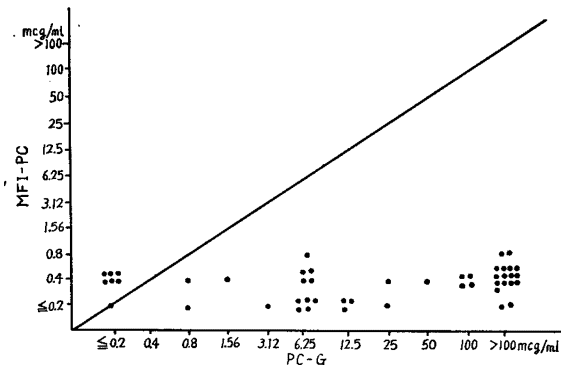


図 1 MFI-PC と PC-G の交叉耐性 (接種菌量: 10^8 /ml)

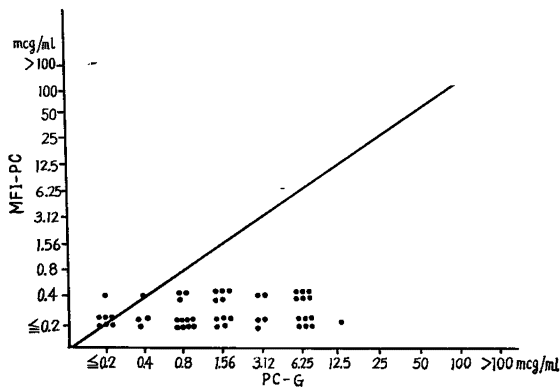


図 2 MFI-PC と PC-G の交叉耐性 (接種菌量: 10^6 /ml)

表 3 病巣分離 Coagulase 陽性ブドウ球菌の感受性分布

50株 接種菌量 10^8 /ml

	MIC (mcg/ml)										
	≤ 0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
MFI-PC	32	18									
MDI-PC	2	46	2								
PC-G	7	4	11	10	5	12	1				

表4 MFI-PC の遊離型血中濃度
500 mg per os

		内服前	1/2	1	2	4	6 時
A (7.7 mg/kg)	空腹時内服	—	1.60	1.95	1.30	1.05	0.62mcg/ml
B (9.8 mg/kg)	空腹時内服	—	1.30	2.50	1.75	1.27	0.92
C (8.0 mg/kg)	食後内服	—	0.49	0.53	1.00	0.90	0.58

表5 MFI-PC の総血中濃度
500 mg per os

		内服前	1/2	1	2	4	6 時
A (7.7 mg/kg)	空腹時内服	—	5.60	9.60	5.76	3.12	1.20mcg/ml
B (9.8 mg/kg)	空腹時内服	—	3.36	11.20	4.40	2.0	1.72
C (8.0 mg/kg)	食後内服	—	2.56	3.44	5.12	1.48	1.32

表6 MFI-PC の尿中排泄
500 mg per os

		内服前	1/2	1	2	4	6 時	回収量(回収率)
A (7.7 mg/kg)	—		144	105	1050	1120	920mcg/ml	228.0 mg (45.6%)
			40	30	30	110	70ml	
			5.76	3.16	31.5	123.2	64.4mg	
B (9.8 mg/kg)	—		27.2	—	320	512	15.60mcg/ml	143.9 mg (28.8%)
			10	—	70	50	60ml	
			0.27	—	22.4	27.6	93.6mg	
C (8.0 mg/kg)	—			104	400	528	216mcg/ml	185.6 mg (37.1%)
				70	90	200	170ml	
				7.28	36.0	105.6	36.72mg	

表7 MFI-PC の臨床効果

No.	症 例	性	年令	診 断 名	起 炎 菌	使用量(経口)	使用日数	その他の治療	臨床効果
1	M. A.	♂	21	furuncle		250 mg×4	2		有効
2	H. A.	♂	30	purulent atheroma		250 mg×4	4		"
3	N. I.	♂	36	purulent atheroma		250 mg×4	5	incision	"
4	T. K.	♂	31	furuncle	Staph. aur.	250 mg×4	5		"
5	M. Y.	♂	27	panaritium	Staph. aur.	125 mg×4	3		無効
6	T. K.	♂	19	panaritium		125 mg×4	5		有効
7	K. B.	♂	25	purulent atheroma	Staph. aur.	125 mg×4	5	incision	"
8	R. M.	♀	21	mastitis		125 mg×4	4		"
9	H. S.	♀	27	panaritium	Proteus	125 mg×4	3	incision	無効
10	T. Y.	♂	29	furuncle	Staph. aur.	125 mg×4	2		有効
11	K. Y.	♂	30	purulent atheroma		125 mg×4	4		"

時間までの回収率は、45.6%、28.8%、37.1% (平均37.2%) であつた (表6)。

6. 臨床成績

外科疾患中、主として表在性急性感染症11例に MFI-PC を使用し、臨床効果を検討した (表7)。

疾患別内訳は、化膿性粉瘤4例、フルンケル3例、瘰

癧3例、乳腺炎1例であり、患者年令は19~31才、男子9名、女子2名であつた。

投与量は、1日1.0gを4回に分服したものと、1日0.5gを4回に分服したものがあり、使用日数は、2~5日であつた。

治療効果は、下記のような基準により判定した。

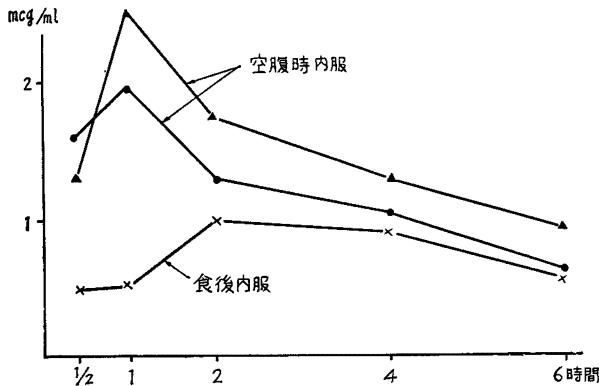


図3 MFI-PC の遊離型血中濃度

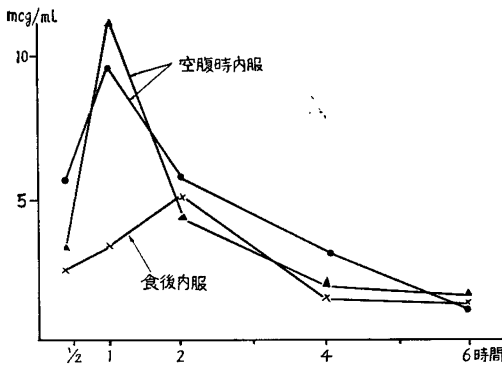


図4 MFI-PC の総血中濃度

有効：(1) MFI-PC 単独内服後72時間、
 (2) 他の抗生剤の併用または切開排膿などの治療手段を行なったのち、48時間までに自觉症状の緩解，原因菌の病巣よりの消失を認め、内服中止後も再燃しないもの
 無効：上記事項に該当せず、病状の不変，増悪拡大を認めたもの

治療成績は11例中有効9例，無効2例で，有効率81.8%であった。菌巣から起炎菌と思われるものを培養し得

た症例は5例で，細菌別にみると，*Staphylococcus aureus* 4例，*Proteus* 1例である。それらについて，各種抗生剤に対する感受性を測定し検討したが，*Staphylococcus aureus* の中3例は，MFI-PCに対する感受性(MIC)はそれぞれ 0.8 mcg/ml，3.12 mcg/ml および，それ以下で，臨床的にも有効であったが，1例は 12.5 mcg/ml で，臨床的に無効と判定された。

Proteus の1例は，MFI-PC に対するMIC 100 mcg/ml 以上と耐性で，臨床的にも無効であった(表8)。

全例にアレルギー，その他副作用を認めなかった。

7. 結 語

MFI-PC について，抗菌力，病巣由来ブドウ球菌の感受性分布，体内濃度および臨床使用成績を検討した。

1. MFI-PC の抗菌スペクトラムは，グラム陽性菌，特にブドウ球菌に対し，0.2~1.56mcg/ml のMICを示し，大腸菌その他グラム陰性菌に対しては 100 mcg/ml 以上であった。

2. 病巣から分離した黄色ブドウ球菌50株のMFI-PC に対する感受性分布は，全株が 0.8 mcg/ml 以下にあり，その内17株は，PC-G に 100 mcg/ml 以上の高度耐性株であった。

3. MFI-PC を，500 mg 内服後の血中濃度は，早朝空腹時には1時間，食後には2時間で最高濃度に達し，free serum concentration は 2.23 mcg/ml，total serum concentration は 10.4 mcg/ml で，食後ではそれぞれ 1.0 mcg/ml，5.12 mcg/ml であった。

4. 尿中回収率は，6時間までで37.2%であった。

5. 外科疾患11例の使用成績は，有効9例，無効2例，有効率81.8%であった。

6. 副作用は全例に認めなかった。

表8 臨床使用の際に分離された起炎菌の MFI-PC に対する感受性

症 例	起 炎 菌	MIC (mcg/ml)								
		MFI-PC	MDI-PC	PC-G	EM	OM	SM	CM	KM	TC
4	<i>Staph. aur.</i>	0.8	0.8	>100	≤0.2	0.8	>100	12.5	3.12	>100
5	<i>Staph. aur.</i>	12.5	6.1	0.2	≤0.2	0.8	6.25	12.5	6.25	0.8
7	<i>Staph. aur.</i>	3.12	1.56	100	50	>100	50	6.25	6.25	3.12
9	<i>Proteus</i>	>100	>100	>100	>100	>100	1.56	0.8	3.1	3.12
10	<i>Staph. aur.</i>	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2	0.8	6.25	12.5	6.25	0.8

参考文献

- 1) Flucloxacillin について, 藤沢薬品, 1968
- 2) BENNET, J. V., C. F. GRAVEMPER J. L., BRODIE & W. M. M. KIRBY: Dicloxacillin, a new antibiotic. Clinical studies and laboratory comparisons with oxacillin and cloxacillin. *Anti-microb. Agents & Chemoth.* 1964
- 3) KNOTT, T., A. LANG & V. KREINING: Dicloxacillin, ein Penicillinase-festes oral Penicillin. *Arzneimitt. Forsch.* 1965
- 4) 石山ら: 第15回日本化学療法学会東日本支部総会, シンポジウム. 15. 11. 1968

FLUCLOXACILLIN IN SURGICAL INFECTIONS

I. KAWAKAMI, I. NAKAYAMA, H. IWAMOTO, S. OSHIMA,
M. TAKATORI & T. KAWABE

Surgery, Nihon University, School of Medicine, Tokyo, Japan

The present paper concerns to antibacterial activity, sensitivity-distribution of clinically isolated *Staphylococci*, concentrations in body fluids and results of clinical usage of flucloxacillin (MFI-PC).

1) The M. I. C. s of MFI-PC ranged between 0.2 and 1.56 mcg/ml against gram-positive bacteria especially *Staphylococci* and were more than 100 mcg/ml against gram-negative bacteria.

2) Clinically isolated 50 strains of *Staphylococcus aureus* were tested for their susceptibility to MFI-PC. The M. I. C. against all the strains was less than 0.8 mcg/ml. Of these strains 17 were highly resistant (100 mcg/ml) to PC-G.

3) The maximum serum concentration of MFI-PC, administered orally in a dose of 500 mg before meal was reached at one hour and that after meal was reached at two hours.

Free serum concentration was 2.23 mcg/ml before meal and 1.0 mcg/ml after meal, and total serum concentration was 10.4 mcg/ml before meal and 5.12 mcg/ml after meal.

4) The recovery rate in urine after a single oral dose of 500 mg was 37.2% for the first six hours.

5) MFI-PC was effective in 9 of the 11 patients, the effectiveness rate being 81.8%.

6) No particular side effect was observed.