

Flucloxacillin の基礎的臨床的研究

柴田清人・加藤剛美・伊藤忠夫・水野貴男

名古屋市立大学第1外科学教室

(主任：柴田清人教授)

Methylchlorofluorophenyl isoxazolyl penicillin (一般名 Flucloxacillin) は Beecham Research Laboratories において合成されたもので、化学的には Dicloxacillin と類似しており、耐性ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌に強い抗菌力を示し、グラム陰性菌には無効であるといわれる。今回、この Flucloxacillin を各種外科的疾患に使用し、その臨床効果について Dicloxacillin と比較検討し、あわせて血中濃度、尿中排泄量および病原性ブドウ球菌に対する感受性を検討したので報告する。

1. 臨床成績

Flucloxacillin を表1に示すように、膿瘍、癰、蜂窩織炎などの外科的感染症16例に使用した。各症例の投与方法、検出菌およびその感受性、臨床効果、副作用は表1に示すとおりである。投与方法は1回量125 mg と250 mg を1日4回経口投与し、2例のみ1日3回投与した。効果判定は、投与後3～5日までに膿汁減少、腫脹、疼痛などの症状が改善された場合を有効とし、改善されない場合を無効とした。

使用症例16例で、そのうち有効例15例、無効例1例で有効率93.7%を示した。総量最高6gでもアレルギー反応などの認むべき副作用はなかった。

この使用成績を、われわれが経験した Dicloxacillin の成績と比較してみると、Dicloxacillin の場合は表2に示すごとく、使用症例18例のうち、有効15例、無効3例で、有効率83%を示しており、有効率の点では Flucloxacillin のほうがやや優れている。両剤とも起炎菌のうち、PC-G 耐性の場合にも有効を示す症例が数多くある。

2, 3症例について述べると、表3は15才、男性で右下腿蜂窩織炎で来院した。来院時、右下腿にび慢性腫脹、疼痛が強く、37.6°Cの発熱があつた。穿刺により少量の膿汁を認め、菌検査で黄色ブドウ球菌を検出し、感受性検査でPC-Gを始め、全抗生剤に感受性であつた。直ちに Flucloxacillin を250 mg 1日4回投与したところ、3日目より下熱し始め、白血球数の減少、発赤腫脹も消褪し、5日目にはほぼ治癒した。

表4は、26才、女性で、左大腿筋炎で来院した。来院時、38°C前後の発熱、左大腿部の発赤腫脹、疼痛強く、

該部に波動を証明した。切開により多量の膿汁排出があり、菌検査で黄色ブドウ球菌を認め、感受性検査でPC-G耐性であつた。Flucloxacillin 250 mg 1日4回投与したところ、4日目より下熱し始め、腫脹、疼痛の軽減、膿汁の減少を認め、7日目にはほぼ治癒した。

2. 血中濃度

4人の健康男子に Flucloxacillin 125 mg, 6時間毎に3回連続投与した場合の血中濃度を測定した。測定法は鳥居・川上式重層法で、検定菌として黄色ブドウ球菌209Pを用いた。なお、標準曲線は Flucloxacillin の純末を血清で倍数稀釈して作成した。その結果は図1に示すごとくである。初回投与は早朝空腹時に行ない、投与後1時間後は2.3 mcg/mlであつた。2回目投与は食後1時間後で、投与後1時間後の血中濃度は0.96 mcg/mlであつた。3回目投与は、2回目と同一条件で行ない、0.8 mcg/mlであつた。2回目投与以後の血中濃度の低いのは、おそらく食事によつて左右されたものと考えられる。

なお、Dicloxacillin 125 mg 内服時の血中濃度は図2に点線で示すごとく、1時間後に3.4 mcg/mlとピークを示し、以後漸減し、250 mg 内服時には図2に実線で示すごとく、やはり1時間後に5.8 mcg/mlとピークを示し、以後漸減している。なお、この場合の測定法は検定菌として枯草菌(PCI-219)を用い、大久保式培養法で行なつた。

3. 尿中排泄量

血中濃度の場合と同時に、125 mg 6時間毎に4回連続投与した場合の尿中排泄率を測定した。測定法は、血中濃度測定法と同じように、黄色ブドウ球菌209Pを用いる鳥居・川上式重層法によつた。図3に示すように、125 mg 投与後1時間目には2.8%排泄され、6時間後には35%、24時間後には51.2%と多量に排泄されている。

4. 病原性ブドウ球菌に対する抗菌力

病巣から分離したCoagulase陽性のブドウ球菌50株に対する Flucloxacillin の感受性を平板稀釈法により測定した。なお、測定法は日本化学療法学会試案に準じた。その成績は図4に示すとおりで、0.2 mcg/ml以下に52%分布し、25 mcg/ml以上に発育した菌株はなかった。

表1 Flucloxacillin 臨床使用成績

症例	氏名	年齢	性別	病名	投与方法 (mg×回)	期間 (日)	投与量 (g)	起炎菌	感受性	効果	副作用	備考
1	S. T.	36	♂	臀部膿瘍	125×4	5	2.5	黄色ブドウ菌	KM(+), SM(+), PC-G(-), TC(+), EM(+), CER(+), CL(-), CP(+)	有	(-)	切開
2	M. H.	31	♂	項部瘻	250×3	3	2.25	黄色ブドウ菌	KM(+), SM(+), PC-G(+), TC(+), EM(+), CER(+), CL(-), NA(+), CP(+)	有	(-)	切開
3	K. A.	39	♂	腹部膿瘍	125×4	5	2.5	黄色ブドウ菌	KM(+), SM(-), PC-G(-), TC(-), EM(+), CER(+), Sulf(-), CL(-), CP(+)	有	(-)	切開
4	M. S.	15	♂	右下腿蜂窩織炎	250×4	5	5.0	黄色ブドウ菌	PC-G(+), KM(+), SM(+), TC(+), EM(+), CER(+), Sulf(-)	著	(-)	穿刺
5	T. M.	26	♀	左大腿筋炎	250×4	6	6.0	黄色ブドウ菌	SM(+), KM(+), PC-G(-), TC(+), EM(+)	有	(-)	切開
6	S. Y.	17	♀	左前腕感染性性創	125×4	6	3.0	-	PC-G(-), DMP-PC(+), SM(+), KM(+), TC(+), CP(+), EM(+)	有	(-)	(-)
7	T. K.	47	♀	右急性化膿性乳腺炎	125×4	5	2.5	黄色ブドウ菌	PC-G(-), DMP-PC(+), MPI-PC(+), SM(+), KM(+), TC(+), EM(+)	有	(-)	切開
8	Y. T.	18	♂	右前腕蜂窩織炎	125×4	6	3.0	-	PC-G(-), DMP-PC(+), MPI-PC(+), SM(+), KM(+), TC(+), EM(+)	有	(-)	(-)
9	K. M.	28	♂	右頭部感染性アザローム	125×4	5	2.5	黄色ブドウ菌	Sulf(-), PC-G(+), DMP-PC(+), SM(+), KM(+), TC(+), CP(+)	有	(-)	切開
10	M. I.	21	♂	右示指瘻疽	125×4	5	2.5	黄色ブドウ菌	Sulf(-), PC-G(+), SM(+), KM(+), TC(+), CP(+), EM(+)	有	(-)	(-)
11	T. I.	36	♂	面疔	125×4	3	1.5	黄色ブドウ菌	PC-G(+), KM(+), SM(+), TC(+), EM(+), CER(+), CP(+)	有	(-)	(-)
12	K. O.	18	♀	右小指瘻疽	125×4	5	2.5	-	PC-G(+), KM(+), SM(+), TC(+), EM(+), CER(+), CP(+)	有	(-)	(-)
13	M. T.	11	♀	右頭部リンパ腺炎	125×3	6	3.0	-	PC-G(+), KM(+), SM(+), TC(+), EM(+), CER(+), CP(+)	有	(-)	(-)
14	K. Y.	16	♀	腹部瘻	125×4	5	2.5	黄色ブドウ菌	PC-G(+), KM(+), SM(+), TC(+), EM(+), CER(+), CP(+)	有	(-)	切開
15	T. I.	36	♂	右腋窩リンパ腺炎	125×4	7	3.5	黄色ブドウ菌	PC-G(+), KM(+), SM(+), TC(+), EM(+), CER(+), CP(+)	無効	(-)	(-)
16	T. K.	29	♂	下顎部瘻	125×4	4	2.0	黄色ブドウ菌	PC-G(+), KM(+), SM(+), TC(+), EM(+), CER(+), CP(+)	有	(-)	(-)

表2 Diclloxacinlin 臨床使用成績

症例	氏名	年齢	性別	病名	投与量 (g)	投与方法 (mg×回)	期間 (日)	起炎菌	感受性	効果	副作用	備考
1	K. T.	43	♂	右腋窩部癬	2.25	250×3	3	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), CL(-), Sulf(+), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切
2	Y. A.	20	♀	右背部膿瘍	2.25	250×3	3	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), CER(+), NA(+), DF(+)	有	(-)	穿刺
3	M. M.	21	♀	左小指瘰癧	1.0	125×4	2	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), CL(-), Sulf(+), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切
4	H. N.	43	♀	右拇趾瘰癧	2.25	250×3	3	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), CL(-), Sulf(+), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切
5	K. Y.	38	♀	感染性粉瘤	2.25	250×3	3	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), CL(-), Sulf(+), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切
6	S. I.	69	♂	左頰部癬	1.5	250×3	2	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), CL(-), Sulf(+), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切
7	H. I.	25	♀	右急性化膿性乳腺炎	3.75	250×3	5	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), L.M(+), CL(-), NA(+), DF(+)	有	(-)	穿刺
8	T. K.	43	♂	右頸部リンパ腺炎	4.5	250×3	6	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), L.M(+), CL(-), NA(+), DF(+)	無	(-)	開切
9	A. K.	33	♀	顔面癬	4.0	250×4	4	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), L.M(+), CL(-), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切
10	S. U.	20	♂	右足新傷後感染	1.5	125×4	3	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), L.M(+), CL(-), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切
11	R. K.	69	♀	臀部膿瘍	5.25	250×3	7	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), L.M(+), CL(-), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切
12	H. I.	15	♂	右示指瘰癧	1.0	250×2	2	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), L.M(+), CL(-), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切
13	T. N.	26	♂	右下腿膿瘍	2.25	250×3	3	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), L.M(+), CL(-), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切
14	A. S.	19	♀	顔面癬	1.5	250×2	3	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), L.M(+), CL(-), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切
15	M. O.	42	♂	項部癬	1.5	125×4	3	黄	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), L.M(+), CL(-), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切
16	Y. U.	29	♂	肛門膿瘍	3.75	250×3	5	桿	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), L.M(+), CL(-), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切
17	M. S.	42	♀	右腋窩リンパ腺炎	2.25	250×3	3	桿	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), L.M(+), CL(-), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切
18	T. Y.	17	♀	右示指瘰癧	1.5	250×2	3	桿	SM(+), KM(+), PC-G(+), TC(+), CP(+), EM(+), L.M(+), CL(-), NA(+), DF(+)	有	(-)	開切

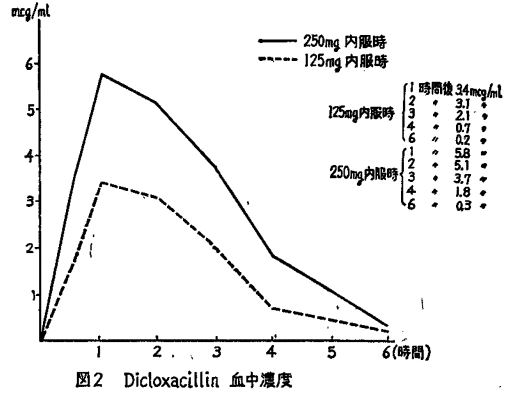
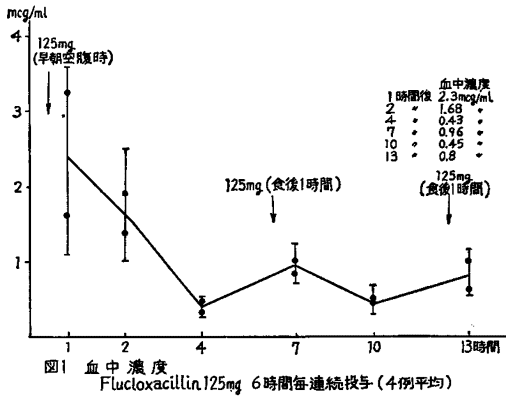


表3 症例4 (M.S.15才♂)右下腿蜂窩織炎

病日	1	2	3	4	5	6	7
Flucloxacillin	250mg x 4	"	"	"	"	"	投与中止
体温	39°C	38°C	37°C	37°C	37°C	37°C	36°C
白血球数	10800		8900			6800	
排膿	穿刺にて(+)	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
腫脹	(++)	(+)	(±)	(±)	(±)	(-)	(-)
発赤	(++)	(+)	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)
排菌	黄ブ菌						

黄ブ菌: PC-G(+), KM, SM, TC, EM, CER (+)

表4 症例5 (T.M.26才♀)左大腿筋炎

病日	1	2	3	4	5	6	7
Flucloxacillin	250mg x 4	"	"	"	"	"	投与中止
体温	39°C	38°C	37°C	37°C	37°C	37°C	36°C
白血球数	12600		9800		7200		
排膿	(++)	(+)	(+)	(+)	(±)	(±)	(-)
腫脹	(++)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
発赤	(++)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
排菌	黄ブ菌(+)			黄ブ菌(+)		菌(-)	

黄ブ菌: SM(+), KM(+), PC-G(-), TC(+), EM(+)

Dicloxacillin と感受性を比較すると、その相関関係は図5に示すように、非常に密接な相関関係を認めた。

結 語

1) Flucloxacillin を外科的感染症16例に使用し、15例に有効であった。Dicloxacillin の臨床使用成績と比較

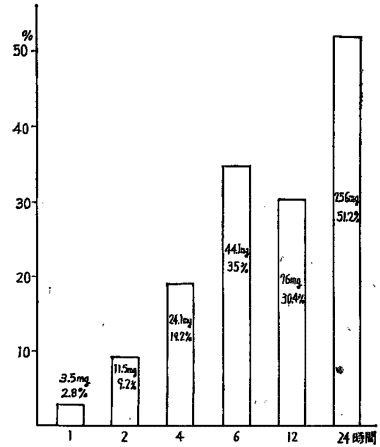


図3 尿中排泄率
Flucloxacillin 125mg 6時間毎連続投与(3例平均)

べ、あまり大差はなかつた。

2) Flucloxacillin 125 mg, 6時間毎3回連続投与した場合の血中濃度は、初回投与後1時間では 2.3 mcg/ml であり、2回目投与後1時間では、0.96 mcg/ml であり、3回目投与時の血中濃度も 0.8 mcg/ml と低かつた。2回目投与以後の血中濃度の低いのは、おそらく食事によつて左右されたものと考える。

3) 尿中排泄率は 125 mg, 6時間毎4回投与で、投与後1時間で2.8%排泄され、6時間で35%、24時間では51.2%排泄された。

4) 病巣分離ブドウ球菌に対する感受性検査では、0.2 mcg/ml 以下に52%分布し、25 mcg/ml 以上に発育する菌株はみなかつた。Dicloxacillin と感受性を比較すると、ほぼ同程度の感受性分布を示した。

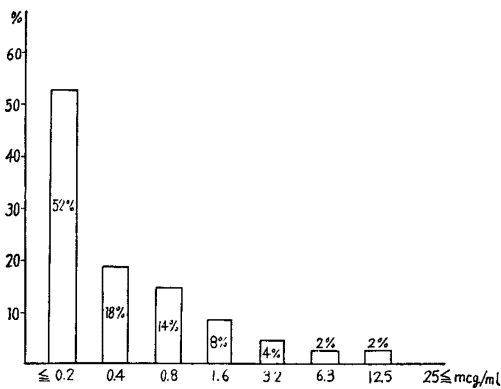


図4 病原性ブドウ球菌50株の
Flucloxacillinに対する感受性分布

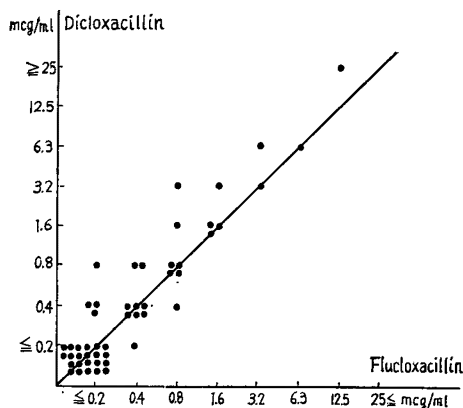


図5 病原性ブドウ球菌のFlucloxacillinとDicloxacillinに
対する感受性比較

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON FLUCLOXACILLIN (MFI-PC)

KIYOHITO SHIBATA, TAKEMI KATO, TADAO ITO & TAKAO MIZUNO

The First Department of Surgery, Nagoya City University,
School of Medicine

(Director : Prof. KIYOHITO SHIBATA)

The present paper deals with our basic and clinical studies with a new semi-synthetic penicillin, flucloxacillin.

- 1) Clinical use; MFI-PC was found effective in 15 of the 16 patients of surgical infection.
- 2) Blood level; MFI-PC 125 mg administered three times at six hour-intervals showed that the blood level at one hour respectively after dosing was 2.3 mcg/ml, 0.96 mcg/ml and 0.8 mcg/ml. The lower levels in the latter 2 than in the former may explain that dietary intake possibly before or after the drug, must have interfered with the absorption into the serum.
- 3) Urinary excretion; MFI-PC 125 mg administered four times at six hours apart showed the urinary excretion rate to be 2.8% for the first one hour, 35% for six hours and 51.2% for 24 hours.
- 4) Sensitivity; 52% of the 50 strains of coagulase-positive *Staphylococci* isolated from patients were inhibited their growth at concentrations less than 0.2 mcg/ml and no strain grew at concentrations more than 25 mcg/ml.

The sensitivity distribution for MFI-PC was almost the same as that for dicloxacillin.