

## Flucloxacillin の基礎的研究ならびに臨床試用成績

竹中秀裕・酒井克治・中尾純一・市川久次郎・中平公士

大阪市立大学医学部第二外科学教室

(主任：白羽弥右衛門教授)

## はじめに

最近, Penicillin-G (以下 PC-G と略す) 耐性ブドウ球菌に対する新しい合成 PC があいついで開発され, 耐性ブドウ球菌感染症にすぐれた効果を発揮し, とりわけ, 6-Aminopenicillanic acid を母核とする isoxazoly 系 PC は, 耐性ブドウ球菌に対して注目すべき抗菌力を示している。今回, 英国の Beecham 研究所で新しく開発された Flucloxacillin (Methylchloro-fluorophenyl-isoxazoly-penicillin) も, isoxazoly 系 PC に属し, その構造は Dicloxacillin のそれと類似している。すなわち, Dicloxacillin の Cl 1 個が F 基で置換されただけの違いである。Flucloxacillin は, 従来の isoxazoly 系 PC と同様, グラム陽性球菌, とくに耐性ブドウ球菌に対してすぐれた抗菌力を発揮し, 在来の同系合成 PC よりも, 高い血中濃度を示すといわれている。

われわれは, Flucloxacillin の血中濃度, 尿中排泄量, 胆汁内濃度, 血清蛋白結合率, 病巣由来黄色ブドウ球菌(以下黄ブ菌と略す)に対する抗菌力, ならびに臨床成績などを検討したので, ここにその成績を報告する。

## 1) 血中濃度

健康成人 5 例に, Flucloxacillin 500 mg を 1 回経口投与し, 投与後 1/2, 1, 2, 4, 6 および 12 時間目の血中濃度を測定した。測定には薄層平板カップ法を採用し, 検定用菌には *Staphylococcus aureus* 209 P 株をもちいた。なお, Flucloxacillin 標準希釈液の作成に当つ

表 1 Flucloxacillin 500 mg 1 回経口投与後の血中濃度 (mcg/ml)

症例	経過時間						
	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	12時間	
1. ♂ 51 kg	5.0	7.8	6.2	4.4	1.8	0	
2. ♀ 42 kg	1.2	5.2	5.8	1.3	0	0	
3. ♂ 60 kg	5.9	7.0	4.5	2.5	0.9	0	
4. ♀ 54 kg	4.7	6.0	2.6	2.4	0	0	
5. ♂ 62 kg	8.0	12.0	5.2	1.3	0	0	
平均	5.0	7.6	4.9	2.4			

ては, 血清蛋白 6.8~7.4 g/dl の人血清を希釈液として使用した。

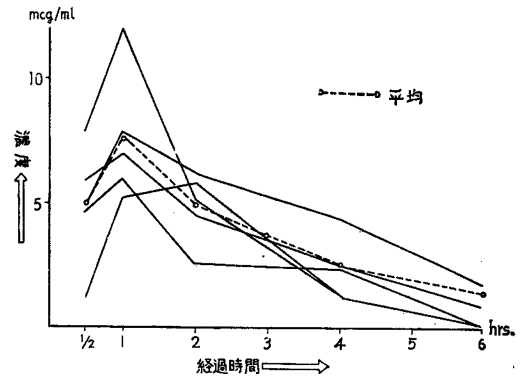


図 1 Flucloxacillin 500mg, 1 回経口投与後の血中濃度 (5 例)

検査成績は表 1, 図 1 のとおりである。すなわち, 投与後 30 分の血中濃度は 1.2~8.0 mcg/ml (平均 5.0 mcg/ml) の値を示し, 投与後 1 時間目には 5.2~12.0 mcg/ml (平均 7.6 mcg/ml) とピーク値を示した。投与後 2 時間値は 2.6~6.2 mcg/ml (平均 4.9 mcg/ml), 4 時間値 1.3~4.4 mcg/ml (平均 2.4 mcg/ml) としだいに減少し, 投与後 6 時間目には, 5 例中 2 例の血中から 0.9 mcg/ml または 1.8 mcg/ml を測定しえたにすぎず, 投与後 12 時間目には, 全例の血中から Flucloxacillin を測定しえなかつた。

## 2) 尿中排泄量

健康成人 5 例に, Flucloxacillin 500 mg を 1 回経口投与したのち, 0~3, 3~6 および 6~12 時間以内の尿中排泄量を測定した。この測定にも, *Staphylococcus aureus* 209 P 株をもちいる薄層平板カップ法を採用した。

検査成績は表 2, 図 2 のとおりである。すなわち, 投与後 3 時間以内の尿中排泄量は 96.6~240.0 mg (平均 174.1 mg) と, もつとも多く, 投与後 3~6 時間内の尿中排泄量は 19.2~120.0 mg (平均 63.0 mg), 投与後 6~12 時間内は 8.4~22.0 mg (平均 13.7 mg) で, さいごの投与後 12 時間目までの尿中総排泄量は, 149.8~313.0 mg (平均 250.8 mg) となり, その回収率は 30.0~62.6% (平均 50.2%) であった。

表2 Flucloxacillin 500 mg 1回経口投与後の尿中排泄量と回収率

症 例	尿中排泄量 (mg)			12 時 間 総排泄量 (mg)	回 收 率 (%)
	0~3	3~6	6~12		
1. ♂ 60 kg	124.0	120.0	20.0	264.0	52.8
2. ♀ 54 kg	200.0	50.0	12.1	262.1	52.4
3. ♂ 62 kg	210.0	81.0	22.0	313.0	62.6
4. ♂ 46 kg	96.6	44.8	8.4	149.8	30.0
5. ♀ 54 kg	240.0	19.2	6.0	265.2	53.0
平 均	174.1	63.0	13.7	250.8	50.2

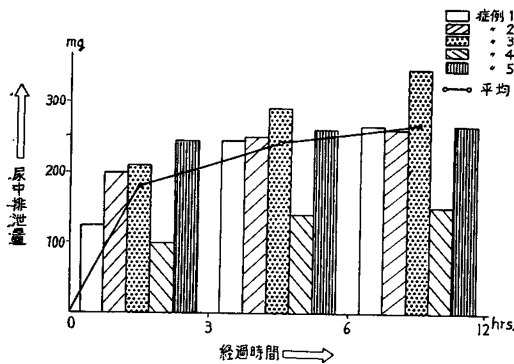


図2 Flucloxacillin 500mg 1回経口投与後の尿中排泄(累積)量

3) 胆汁内濃度

胆嚢剔除術後総胆管内にT字管を留置された2例に、Flucloxacillin 500 mg を1回経口投与したのち、T字管をとおして、胆汁を経時的に採取し、その胆汁内Flucloxacillin 濃度を測定した。

表3, 図3はその成績を示す。すなわち、投与後30分

表3 Flucloxacillin 500 mg 1回経口投与後の胆汁内濃度 (mcg/ml)

経過時間	30分	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間	6時間
1. ♀ 46 kg	0	50.0	65.0	44.0	1.4	0	0
2. ♀ 54 kg	0	29.0	58.0	50.0	2.5	0	0

目の胆汁内からは本剤を測定することができなかつたが、投与後1時間目の胆汁内には、29.0~50.0 mcg/ml の Flucloxacillin を測定した。投与後2時間目には58.0~65.0 mcg/ml とピーク値を示した。投与後3時間目は44.0~50.0 mcg/ml と高い値を示したが、4時間目は1.4~2.5 mcg/ml に激減し、さいごの投与後5時間目の胆汁内からは、本剤を測定することができなかつた。

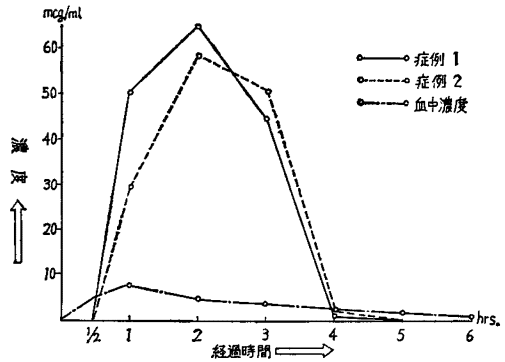


図3 Flucloxacillin 500mg 1回経口投与後の胆汁内濃度

4) 血清蛋白結合率

Visking のセロファンチューブをもちいる遠心法を採用し、Flucloxacillin の血清蛋白結合率を測定するとともに、Cloxacillin (以下 MCI-PC と略す) および Dicloxacillin (以下 MDI-PC と略す) の血清蛋白結合率を測定し、その結果を比較検討した。

実験方法

各種抗生剤100, 50, 25 mcg/ml を添加された人血清(血清蛋白量 7.2 g/dl) 5 ml ずつを visking のセロファンチューブ内に注入、3,000 rpm, 30分間遠心、これによってえられた滲液内の抗生剤濃度を、薄層平板カップ法で測定した。血清蛋白結合率は下記の式で表わすことができる。

$$\text{血清蛋白結合率} = \frac{\text{血清内抗生剤濃度} - \text{滲液内抗生剤濃度}}{\text{血清内抗生剤濃度}} \times 100$$

実験成績 (表4)

Flucloxacillin, MCI-PC および MDI-PC 25 mcg/ml の濃度におけるおのおの血清蛋白結合率は、93.2~93.6%で、3者間にはほとんど大差がみられない。しかし、50 mcg/ml および 100 mcg/ml の濃度では、Flucloxacillin および MCI-PC の血清蛋白結合率は88.0~91.0%であるのに対して、MDI-PC のそれは93.0~93.4%となり、前2者に比較してわずかに高い値

表4 Flucloxacillin, MCI-PC および MDI-PC の血清蛋白結合率

mcg/ml	100	50	25
Flucloxacillin	88.0 %	91.0 %	93.2 %
MCI-PC	89.0	89.2	93.2
MDI-PC	93.4	93.0	93.6

を示している。

5) 抗菌力

昭和43年4月から9月までの間の、大阪市立大学付属病院臨床検査科細菌検査室で分離された黄ブ菌53株に対する Flucloxacillin の抗菌力をしらべるとともに、各種 PC の抗菌力と比較した。

測定方法

黄ブ菌の抗生剤感受性測定には、倍数希釈寒天平板法を採用した。まず、力価の明らかな抗生剤の原末を秤量し、生理食塩水に溶解、各抗生剤の 1,000 mcg/ml (または u/ml) 原液をつくり、この原液を生理食塩水で倍数希釈、各希釈液の 2 ml ずつをシャーレ内に分注する。さらに、あらかじめ 60°C に溶解したふつう寒天培地 18 ml を、各シャーレに加え、抗生剤希釈液と寒天培地とをよく混和した。このようにして、100 mcg/ml から 0.1 mcg/ml までの 11 系列の抗生剤含有寒天平板培地を作成した。

つぎに、あらかじめ Brain heart infusion broth 5 ml 中で、37°C、20時間培養しておいた被検菌の1白金耳を前記の抗生剤含有平板上に画線塗抹し、これを37°C、20時間培養したのち、菌の発育が完全に阻止された抗生剤の最小濃度を求め、それを当該菌の最小発育阻止濃度

(MIC) とした。

実験成績

各種抗生剤に対する黄ブ菌53株の感受性分布は、図4、表5に示したとおりである。

すなわち、Flucloxacillin に対する黄ブ菌の感受性分布は MIC 0.4 mcg/ml にピーク値をもち、すべての菌株は、0.8 mcg/ml 以下の濃度でその発育を阻止された。また、MCI-PC および MDI-PC に対する黄ブ菌の感受性分布をみると、すべての菌株は、0.4 mcg/ml 以下の濃度でその発育を阻止されている。しかし、黄ブ菌53株の Aminobenzyl-PC (以下 AB-PC と略す) 感受性分布をみると、53株中8株は、MIC 0.2 mcg/ml 以下の濃度でその発育が阻止されたが、45株は MIC 1.6 ないし >100 mcg/ml の間にひろく分布している。また、PC-G 感受性分布をみると、53株中8株は、MIC 0.1 u/ml 以下の濃度でその発育を阻止されたが、他の45株は、MIC 1.6 ないし >100 u/ml の間にひろく分布し、とくに PC-G 100 u/ml 耐性菌が11株も見出された。

つぎに、PC-G 100 u/ml に耐性を示す黄ブ菌11株の本剤感受性をしらべてみた成績は、表6のとおりである。すなわち、PC-G 100 u/ml 耐性黄ブ菌11株すべて

表5 コアグラセ陽性ブ菌53株に対する各種 Penicillin の抗菌力 (単位: mcg/ml および u/ml)

抗生剤	MIC											
	≤0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	100<
Flucloxacillin	1	4	46	2								
MCI-PC	8	11	34									
MDI-PC	22	17	14									
AB-PC	6	2			4	14	9	6	2	4	4	2
PC-G	8				2	2	7	10	3	8	2	11

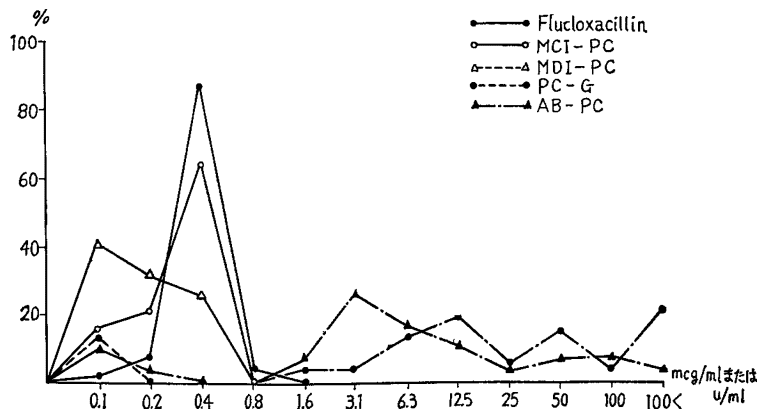


図4 各種 Penicillin に対するブ菌53株の感受性分布

表6 PC-G 耐性ブドウ球菌11株に対する  
各種 Penicillin の MIC(mcg/ml)

	PC-G	Fluclo- xacillin	MCI-PC	MDI-PC	AB-PC
	(u/ml)				
1	>100	0.4	0.4	0.2	50
2	>100	0.4	0.4	0.4	25
3	>100	0.8	0.4	0.4	100
4	>100	0.4	0.4	0.4	100
5	>100	0.4	0.4	0.4	50
6	>100	0.4	0.4	0.2	50
7	>100	0.4	0.4	0.2	100
8	>100	0.4	0.4	0.4	>100
9	>100	0.4	0.2	0.1	50
10	>100	0.4	0.4	0.2	>100
11	>100	0.4	0.4	0.1	100

が、Flucloxacillin の 0.8 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止され、PC-G と本剤との間には交叉耐性がないものと考えられた。

#### 6) 臨床試用成績 (表7)

外科的感染症16例に Flucloxacillin を試用し、その臨床経過を観察した。これらの症例には、Flucloxacillin 0.5~1.0g を1日4回に分けて内服させた。投与日数は3~7日、投与総量は2.0~7.0gである。炎症症状の好転したもの、あるいは排膿の減少ないし消失したものを有効と判定すると、16例中14例が有効、2例が無効であった。以下、2、3の症例についてその臨床経過をのべる。

症例5. 65才男子(右睾丸剥出後創感染)：右睾丸剥出術後3日目から、手術創に発赤を認め、疼痛を訴えるようになった。翌日から手術創が哆開して、排膿をみるようになり、膿中から Streptomycin (SM), Erythromycin (EM), Colistin (CL) および Oleandomycin (OLM) に耐性、Tetracycline (TC) および Chloramphenicol (CP) に低感性、PC および Kanamycin (KM) に中等度感性を示す黄ブ菌が検出された。そこで、KM 1日1.0g を3日間筋肉内に投与したが、排膿は減少せず、黄ブ菌も消失しなかつた。しかし、この黄ブ菌は Flucloxacillin 0.4 mcg/ml でその発育を阻止されたことから、本剤を投与しはじめた。すなわち、1日量1.0g の Flucloxacillin を5日間試用したところ、投与後4日目には疼痛が消失し、排膿もいちじるしく減少した。投与後7日目の創液中からは黄ブ菌を検出することができなかつた。

症例9. 40才男子(右膝蓋部膿瘍)：右膝蓋部の疼痛、発赤および腫脹を訴えて来院、切開、排膿後、起因

菌を検索したところ、TC, KM に高感性をしめす黄ブ菌が検出された。そこで TC 1.0g を1日4回にわけて5日間投与したが、疼痛、発赤が強く、排膿の減少はみられなかつた。そこで、創を再切開するとともに、1日量1.0g の Flucloxacillin を5日間投与した。すると、投与後3日目には排膿が減少し、疼痛、発赤も軽減、消褪した。投与後10日目の創液中からは、黄ブ菌が検出されず、創は良性肉芽でおきかえられてきた。

症例12. 12才男子(前胸部癌)：右前胸部に拇指頭大の有痛性硬結を訴えて来院、周囲には発赤、腫脹を伴っていた。CP 1日500mg を3日間投与したが、炎症症状は好転せず、波動が証明されるようになった。そこで、小切開を加えて排膿をこころみたところ、膿中からは TC, CP, KM に高感性、PC に中等度感性、SM, EM に低感性、CL, OLM に耐性を示す黄ブ菌が検出された。本菌の Flucloxacillin に対する MIC は 0.2 mcg/ml であつたので、本剤500mg を1日4回に分けて、5日間投与したところ、投与後3日目には前胸部の疼痛が軽減、排膿はいちじるしく減少し、投与後10日目には創は完全に治癒した。

Flucloxacillin の副作用：Flucloxacillin 投与症例16例中2例に胸やけ、1例に軽い悪心を認めたが、投薬の中止を必要とするほどのものではなく、本剤の治療効果をひきつづき検討することができた。また、本剤の投与を中止すれば、これらの愁訴はすみやかに消失した。その他には Flucloxacillin の副作用と思われる異常所見は認められなかつた。

#### 総括と結論

1) Flucloxacillin 500mg 1回経口投与後の血中濃度は、投与後30分値5.0mcg/ml、1時間値7.6mcg/ml、2時間値4.9mcg/ml、4時間値2.4mcg/ml、6時間値1.4mcg/ml であつたが、投与後12時間目の血中からは本剤を測定しえなかつた。

2) Flucloxacillin 500mg 1回経口投与後12時間内の尿中総排泄量は、平均250.8mg であつて、その尿中回収率は平均50.2%にあたる。

3) Flucloxacillin 500mg 1回経口投与後の胆汁内濃度は、投与後1~3時間内に29.0~65.0mcg/ml という高い値を示したが、投与後5時間目の胆汁内からは、本剤を測定しえなかつた。

4) Flucloxacillin の血清蛋白結合率は88.0~93.2% であつたが、これは MCI-PC, MDI-PC のそれとほぼ同等である。

5) 黄ブ菌53株の Flucloxacillin に対する感受性は、

表7 Flucloxacillin の投与症例

症例	氏名	年齢 令	病名	起因菌	P S T												** Fl.	Flucloxacillin 投与方法		効果	備考
					PC	SM	TC	CP	KM	EM	CL	OLM	1日投与量 (g)	投日数 (日)	投与総量 (g)						
1	T.M.	57	♀ 右拇指瘰疽	不詳												1.0	3	3.0	有	リバノール滲布併用	
2	Y.K.	23	♀ 右下腿挫創後感染	不詳												1.0	3	3.0	有	タンデリール併用	
3	I.I.	46	♀ 上口唇部瘰	不詳												1.0	3	3.0	有	投与後3日目に疼痛なくなる	
4	H.F.	19	♀ 頸部瘰	黄ブ菌	+	+	+	+	+	-	+				* 0.4	0.5	5	2.5	有	ヨードカリ軟膏併用	
5	M.S.	65	♂ 睾丸鞘出後創感染	黄ブ菌	+	-	+	+	-	-					* 0.4	1.0	5	5.0	有	投与後4日目疼痛, 排膿減少	
6	S.F.	35	♂ 左膝関節部膿瘍	黄ブ菌	+	-	+	+	+	-	+				* 0.8	1.0	4	4.0	有	切開後投与	
7	M.M.	20	♀ 上口唇部瘰	不詳												1.0	3	3.0	有	疼痛, 腫脹軽減	
8	M.F.	23	♀ 右臀部膿瘍	黄ブ菌 陰性桿菌	-	+	+	+	+	+	+	+				1.0	7	7.0	無	切開後投与 排膿減少せず, 胸やけあり	
9	K.S.	40	♂ 右膝蓋部膿瘍	黄ブ菌	+	-	+	+	+	+	+				* 0.4	1.0	5	5.0	有	切開後投与	
10	T.M.	21	♀ 右足背蜂窩織炎	不詳												1.0	3	3.0	無	疼痛, 発赤増強, 胸やけあり	
11	Y.S.	17	♂ 右示指瘰疽	黄ブ菌	+	+	+	+	+	-	+				* 0.4	1.0	4	4.0	有	切開, 排膿	
12	H.M.	12	♂ 前胸部瘰	黄ブ菌	+	+	+	+	+	+	+				* 0.2	0.5	5	2.5	有	切開, 排膿	
13	A.N.	20	♀ 左頸部急性リンパ節炎	不詳												1.0	3	3.0	有	投与後悪心あり	
14	Y.H.	20	♀ 顔面瘰	不詳												1.0	6	6.0	有	投与後3日目に発赤, 熱感軽快	
15	S.O.	10	♂ 左下腿瘰	黄ブ菌	+	-	+	+	+	-	+				* 0.2	0.5	4	2.0	有	切開, 排膿	
16	S.S.	20	♂ 急性尿道炎	不詳												1.0	3	3.0	有	投与後5日目に疼痛, 排膿なし	

\*\* Fl.: Flucloxacillin

\* mcg/ml

MIC は 0.4 mcg/ml にピークがあり、すべての菌株は 0.8 mcg/ml 以下の濃度でその発育は阻止された。PC-G 高度耐性黄ブ菌11株に対する Flucloxacillin の抗菌力は、MCI-PC および MDI-PC のそれとほぼ同等で、11株すべてが 0.8 mcg/ml 以下の濃度でその発育は阻止された。

6) 外科的感染症16例に Flucloxacillin を内服させたところ、14例が有効、2例が無効と判定された。

7) 投与16症例中3例に、軽度の悪心、胸やけを認めしたが、本剤の投与を中止すればいずれも速かに消失し、その他には特記すべき異常所見が認められなかつた。

本論文の要旨は、第16回日本化学療法学会中日本支部総会において発表した。ご指導、ご校閲をいただいた白羽教授に深謝する。

#### 文 献

- 1) 田中公一郎：外科領域における抗生剤耐性ブドウ球菌の近次動態 大阪市立大学医学雑誌

16: 271~293, 1967

- 2) 伝染病研究所学友会編：細菌学実習提要，丸善，東京，1956
- 3) BENNETT, J. V., *et al.*: Dicloxacillin; a new antibiotic. Clinical studies and laboratory comparison with oxacillin and cloxacillin. *Antimicro. Agents & Chemoth.* 1964: 257~262, 1965
- 4) 石井良治，他：Dicloxacillin の外科領域における検討。 *Chemotherapy* 15: 44~45, 1967
- 5) 三國政吉，他：Dichlorophenyl-methyl-isoxazolyl-penicillin (Dicloxacillin) の眼科的応用。 *Chemotherapy* 15: 48, 1967
- 6) 田中公一郎，他：外科領域における新合成ペニシリン Methyl-dichlorophenyl-isoxazolyl-penicillin (Staphicillin A) の使用経験。 *J. Antibiotics, Ser. B* 15: 189~192, 1966

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF FLUCLOXACILLIN

HIDEHIRO TAKENAKA, KATSUJI SAKAI, JUNICHI NAKAO,

KYUJIRO ICHIKAWA & KOJI NAKAHIRA

The Second Department of Surgery, Medical School, Osaka City University

(Director: Prof. YAEMON SHIRAHARA)

Flucloxacillin, a new semi-synthesized penicillin, was examined for its blood, urine and bile level in man, possible binding with serum protein, antibacterial activity, clinical effectiveness and side-effect.

1) Following a single oral dose of 500 mg MFI-PC, the blood level exhibited its peak of 7.6 mcg/ml at one hour, decreasing to 1.4 mcg/ml at six hours.

Following oral administration of the same dose as above, the total urinary excretion for the first 12 hours was 250.8 mg on an average, the recovery rate 50.2%, and the bile level was as high as 29.0 to 65.0 mcg/ml for the first three hours.

2) Binding rate of flucloxacillin with serum protein was as high as 88.0 to 93.2% by the ultracentrifugation method.

3) Sensitivity of flucloxacillin against clinically isolated *Staphylococci* including penicillin-G-resistant ones was examined in a total of 53 strains. All the strains had their growth inhibited at concentrations less than 0.8 mcg/ml.

4) MFI-PC was effective in 14 of 16 patients of surgical infections.

5) Serious side-reactions were not observed, but slight nausea in one patient and heart-burn in two were observed.