

## 外科領域における Flucloxacillin の基礎的、臨床的研究

上村良一・石井哲也・島本 学・横山吉宏・横山 隆

広島大学医学部第一外科

## 緒 言

近年、抗菌性化学療法剤の開発、使用にともない、外科的感染症の病像も変貌しつつある。特に、多剤耐性ブドウ菌および弱毒性グラム陰性桿菌感染症は増加の傾向にあり、にわかに重要視されるようになった。

ことに、多剤耐性菌感染症の増加は、われわれ外科臨床医がその治療に難渋させられることも多く、多剤耐性菌に有効な抗生剤の開発が待たれている現状である。

われわれは、耐性ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌に強い抗菌力を有し、この系統の合成ペニシリンに比して高い有効血中濃度が得られるという、新しい合成ペニシリン剤である Flucloxacillin (Sodium salt of methylchloro-fluoro-phenyl-isoxazolyl penicillin monohydrate) (以下 MFI-PC と略す) の供与を受け、これを使用して、若干の基礎的、臨床的知見を得たので報告する。

## 血中濃度および尿中排泄量

血中濃度はそれぞれ、体重 80 kg, 58 kg, 70 kg の健康成人男性医師に、いずれも本剤 250 mg 経口投与し、6 時間目まで、1 時間毎に採血して検査を行なった。

指標菌は *Staphylococcus aureus* 209 P 株を用い、燐酸 buffer にて pH 7.2 に血清を調整して測定した。なお、測定は薄層カップ法によった。

これによると、80 kg の男子の血中濃度は、1 時間後 6.20 mcg/ml で peak を示し、4 時間後には測定下限であつた (図 1)。

58 kg の男子のそれは、1 時間後 6.45 mcg/ml の peak を示し、3 時間後 4.2 mcg/ml であり、4 時間後には測定下限であつた (図 2)。

70 kg の男子では、1 時間後 7.6 mcg/ml で peak を示し、3 時間後にも 6 mcg/ml と高い値を示していたが、4 時間後には測定下限であつた (図 3)。

すなわち、本剤 250 mg 経口投与時の血中濃度は、いずれも 1 時間後に 6.2~7.6 mcg/ml という peak を示し、4 時間後には測定下限となるという成績を得ている。

尿中排泄量は前者と同様の方法で測定したが、これによると、体重 80 kg の男子の尿中排泄量は、6 時間後に 23.12 mg、排泄率 9.2%、58 kg の男子のそれは 39.0 mg、排泄率 15.6%、70 kg の男子のそれは 29.6 mg、排泄率 11.8% であり、いずれも、やや排泄の遅延が見られた。

## 病巣から分離した病原菌に対する薬剤感受性について

昭和 43 年 10 月 1 日から昭和 43 年 11 月 30 日までの 2 カ月間に、上村外科入院患者病巣から分離した病原菌 31 株について、Heart infusion 平板培地を用い、平板階段稀

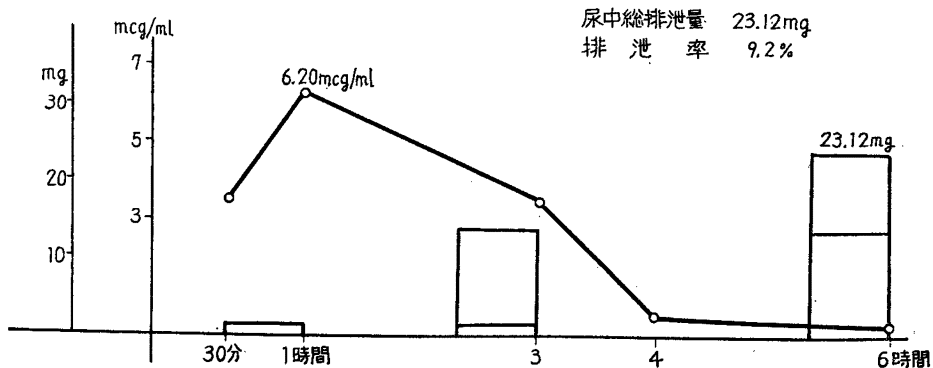


図 1 Flucloxacillin 血中濃度および尿中排泄量  
Case 1. 体重 80 kg ♂, 250 mg 経口投与

尿中総排泄量 39.0 mg  
排泄率 15.6%

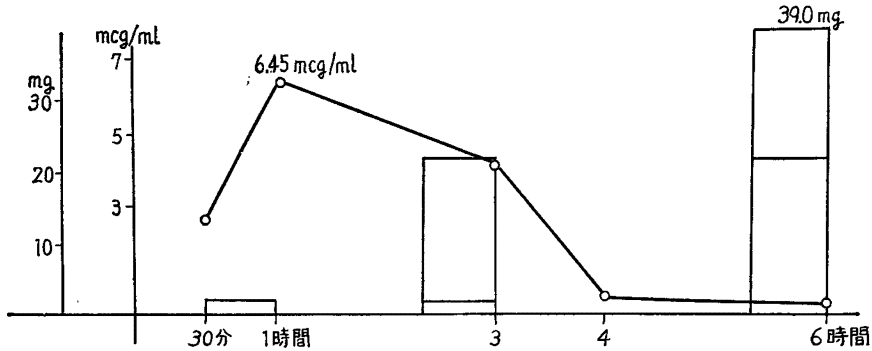


図2 Flucloxacillin 血中濃度および尿中排泄量  
Case 2. 体重 58 kg ♂, 250 mg 経口投与

尿中総排泄量 29.6 mg  
排泄率 11.8%

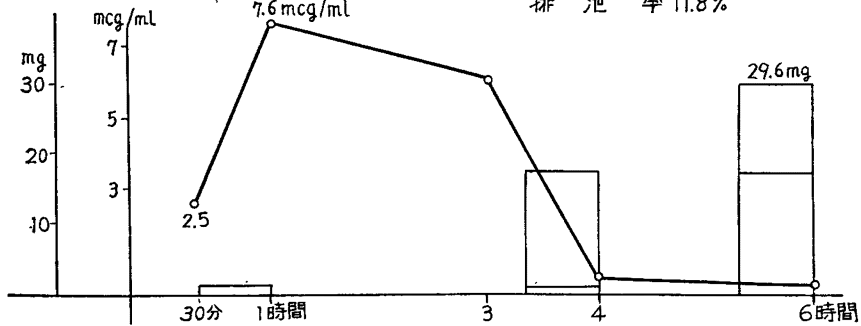


図3 Flucloxacillin 血中濃度および尿中排泄量  
Case 3. 体重 70 kg ♂, 250 mg 経口投与

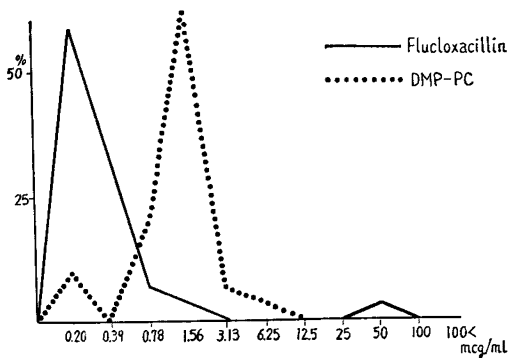


図4 病原7菌31株の Flucloxacillin および DMP-PC 感受性分布

積法により、画線法で各種抗生剤感受性試験を施行した (日本化学療法学会標準法案による)。図4は MFI-PC

と DMP-PC の MIC を比較したヒストグラムであるが、本剤では 1 株を除き全株が 1.56 mcg/ml 以下で発育を阻止されており、その peak は 0.2 mcg/ml であり、非常に良好な感受性成績を示していた。

また、DMP-PC のそれは 6.25 mcg/ml 以下に全株があるが、peak は 1.56 mcg/ml であり、本剤に比し約 3 濃度低い感受性成績を示していた。

図5は最近新しく開発された抗生剤である 2'-Amino-2'-deoxykanamycin (Kanendomycin), Gentamicin の感受性成績を本剤と比較したものである。

Kanendomycin のそれは、6.25 mcg/ml 以下にほとんど全株があり、その peak は 0.78 mcg/ml であり、本剤とは 2 濃度低い感受性分布を示している。また Gentamicin のそれは、全株 3.13 mcg/ml 以下にあ

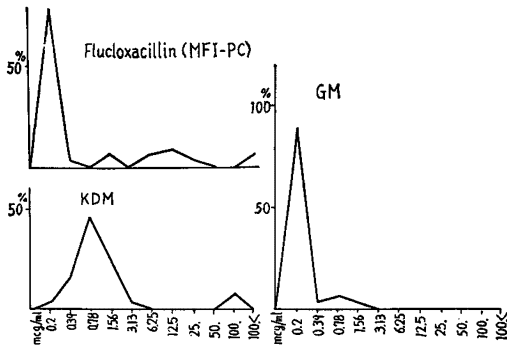


図5 1968年病巣分離菌39株のMFI-PC, KDMおよびGM感受性分布

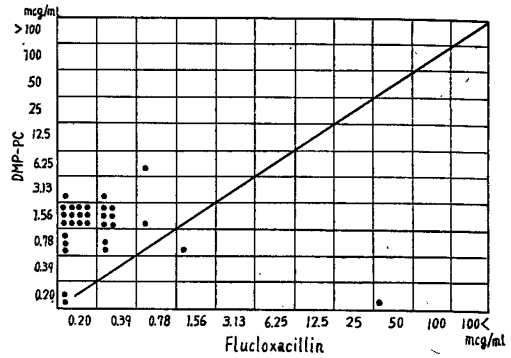


図6 Flucloxacillin, DMP-PC間の感受性相関

り、その peak は 0.2mcg/ml であり、本剤の分布と非常に似ており、良好な感受性成績を示している。

**MFI-PC と DMP-PC 間の交叉耐性について**

本剤が耐性菌に対して有効であるといわれているので、本剤と DMP-PC との耐性の相関を検討した結果、図6のごとくだった。

相関係数  $r=0.3$  であり、これらの株に限つては、両者間に交叉耐性はほとんどないようにみえる。

しかしながら、図6のごとく、対角線よりも上にほと

んだの黒点がならんでおり、これは、本剤の MIC が DMP-PC のそれよりも2~3濃度低いことを示している。また、黒点は 0.20 mcg/ml~1.56 mcg/ml の間にほとんど存しており、これらの株は、本剤にも DMP-PC にも有効であり、対角線を2~3濃度ずらしてみると両者間の相関々係は大となる。

**臨床成績**

われわれの外來および入院患者、東洋工業付属病院外科を訪れた患者のうち、表在性および深部化膿性疾患、手術創感染などの外科的化膿性疾患を有する患者18名の

表1 Flucloxacillin 投与例

No.	症 例	年 令	性	病 名	投 与 量	効 果	副作用	起 炎 菌
1		32y	♂	術後創化膿	375 mg×3	(+)	—	病 菌 E. coli
2		53	♂	腹 壁 膿 瘍	375 ×6	(+)	—	病 菌
3		28	♂	下 腿 膿 瘍	375 ×3	(+)	—	"
4		19	♂	瘰 癧 疽	375 ×4	(+)	—	"
5		53	♂	頭 蓋 骨 々 折 創 頭 皮 挫 創	375 ×8	(+)	—	"
6		36	♂	足 趾 膿 瘍	375 ×5	(+)	—	"
7		28	♂	術後創化膿	375 ×5	(+)	—	"
8		29	♂	大 腿 膿 瘍	375 ×3	(+)	—	"
9		25	♀	腋 窩 膿 瘍	375 ×3	(+)	—	"
10		27	♂	趾 爪 周 囲 膿 瘍	375 ×3	(+)	—	"
11		26	♂	蜂 窩 織 炎	375 ×4	(+)	—	"
12		20	♂	趾 瘰 疽	375 ×3	(+)	—	"
13		29	♂	爪 周 囲 炎	375 ×3	(+)	—	"
14		28	♂	毛 の う 炎	375 ×3	(+)	—	"
15		75	♀	瘰 癧 疽	375 ×3	(+)	—	"
16		24	♂	腎 部 膿 瘍	375 ×3	(+)	—	"
17		31	♂	顔 面 挫 創	375 ×3	(+)	—	"
18		21	♂	指 皮 下 膿 瘍	375 ×4	(+)	—	"

著効(卍) 有効(+) やや有効(+) 無効(-)

原因菌を分離し、病ブ菌を有する患者に対して MFI-PC を投与した。その成績は表 1 に示すとおりである。

効果判定基準は、

著効(卅); 投与後48時間以内に著しく症状の改善をみたもの、

有効(卍); 投与後しだいに症状の軽快をみたもの、

やや有効(+); 投与後しだいに症状の軽快をみるが、

他の因子が大きく関与したと考えられるもの、

無効(-); 症状の不変、もしくは増悪したと考えられるもの、とした。

以下、著効、有効例について簡単に記述する。

症例 5 53才 ♂ 頭蓋骨々折兼頭皮挫創(図 7)。

MFI-PC 投与前、15日間にわたって Lincomycin, Cephaloridine および Tetracycline, Oleandomycin 合剤などの抗生剤の単独、併用投与を受けていたにもかかわらず、高熱が持続し、炎症々状の増悪がみられたものであるが、本剤の 375mg 1日3回の投与により、著明に炎症々状の改善をみており、投与後4日目にはほとんど創は治癒した。白血球数も13,500から8,500と低下している。起炎菌は *Staphylococcus aureus* であり、本剤のこれに対する MIC は 0.2mcg/ml であった。また、この菌に対する各種抗生剤感受性成績では、図7のごとく、DMP-PC のみ有効であった。

投与日	1	2	3	4	5	6	7	8
MFI-PC	3 cap	"	"	"	"	"	"	"
体温	39.0	37.5	37.0	36.5	36.5	36.5	36.5	36.5
白血球	13,500							8,500
尿蛋白	(-)			(-)				(-)
GOT								36
GPT								40
AL-P								10.2

図7 N05. 53y.♂: 頭蓋骨々折兼頭皮挫創

症例 4, 10, 12, 13, 15, 18 は瘰癧の患者であり、いずれも切開または抜爪術を施行し、同時に培養した膿から *Staph. epidermidis* および Coagulase 陽性ブ菌を分離している。これらの患者は、いずれも2日目~4日目までに疼痛、排膿減少を見ており、有効であった。

症例 2, 3, 6, 8, 9, 11, 14, 16 は表在性化膿薬を有する患者で、ほとんど切開、排膿を施行し、膿よりいずれも Coagulase 陽性ブ菌を証明し、症状の改善および排膿の減少を見ている。

症例 1, 7 は術後創化膿の患者であり、本剤の投与により、3日~5日にて治癒している。

なお、上記全患者に対して本剤1回量 125mg, 1日375mg 経口投与している。

以上のごとく、18例の臨床投与例のうち、著効1例、有効13例であり、有効率77.7%であった。

副作用

われわれが経験した18例について、その副作用を胃腸障害の有無、その他本剤を服用したために起こつたと思われる異常所見の有無、尿所見(蛋白, ウロビリノーゲン, 沈渣所見)などを隔日に検討したが、表2のごとく、自覚的、他覚的に異常を認めたものは1例もなく、尿所見にもなんら異常を認めなかつた。

さらに、血液検査は症例 1, 5, 7, 17 の4例について投与前および投与7日目に行なつたが、いずれも炎症々状の改善とともに白血球数は正常にかえり、赤血球数には変動をみなかつた。

投与開始後7日目に行なつた S-GOT, S-GPT の値は症例 1, 5, 7, 17 のごとく、4例ともに正常範囲内にあつた。以上、われわれの経験した18例の MFI-PC 投与例では、副作用と思われる所見は全く見られなかつた。

なお、PC アレルギーの既往をもつ患者には投与していない。

結語

1. 血中濃度および尿中排泄量を健康成人男子に、本剤 250mg 経口投与して測定した結果、血中濃度は1時間後にいずれも peak を示し、6.2~7.6mcg/ml であり、4時間後には測定下限であつた。尿中排泄率は6時間後にそれぞれ9.2%, 15.6%, 11.8%であり、やや排泄遅延が見られた。

2. MFI-PC の病巣分離ブ菌に対する感受性成績の MIC は、1株を除き、全例 1.56mcg/ml 以下であり、その peak は 0.2mcg/ml であつた。

3. 表在性および深部化膿性疾患、手術感染等の外科的化膿性疾患を有する患者18名に対して、MFI-PC を使用し、有効例14例であり、有効率77.8%であつた。

4. 尿所見、肝機能、自覚症状などを調べたが、異常所見は1例も認められなかつた。

以上、MFI-PC を臨床的に使用し、良好な成績を得たので報告する。

本論文の要旨は、第11回日本化学療法学会西日本支部総会(昭和43年12月、福岡市)で発表した。

表2 副作用および臨床検査所見

No.	症 例	年令	性	胃腸障害 その他	尿 所 見			血 液 所 見	肝 機 能
					蛋 白	ウロビリ ノーゲン	沈 渣		
1		32	♂	無	—	N(+)	異常無	R. 450万→440万 W. 7,000 →4,600	GOT 7u GPT 4u
2		53	♂	"	"	"	"	—	—
3		28	♂	"	"	"	"	—	—
4		19	♂	"	"	"	"	—	—
5		53	♂	"	"	"	"	R. 450万→460万 W. 13,500 →8,500	GOT 36u GPT 40u
6		36	♂	"	"	"	"	—	—
7		28	♂	"	"	"	"	R. 500万→490万 W. 6,000 →6,200	GOT 15u GPT 10u
8		29	♂	"	"	"	"	—	—
9		25	♀	"	"	"	"	—	—
10		27	♂	"	"	"	"	—	—
11		26	♂	"	"	"	"	—	—
12		20	♂	"	"	"	"	—	—
13		29	♂	"	"	"	"	—	—
14		28	♂	"	"	"	"	—	—
15		75	♀	"	"	"	"	—	—
16		24	♂	"	"	"	"	—	—
17		31	♂	"	"	"	"	R. 480万→470万 W. 12,000 →6,000	GOT 10u GPT 10u
18		21	♂	"	"	"	"	—	—

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON FLUCLOXACILLIN IN THE FIELD OF SURGERY

RYOICHI UEMURA, TETSUYA ISHII, MANABU SHIMAMOTO,  
YOSHIRO YOKOYAMA & TAKASHI YOKOYAMA

The First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University

(Director : Prof. RYOICHI UEMURA)

Flucloxacillin (MFI-PC), a new semi-synthetic penicillin, was examined for its absorption and excretion in man, its antibacterial activity and clinical effects.

1) Following a single oral administration of MFI-PC 250 mg, the serum level in three healthy adults attained the peak of 6.2 to 7.6 mcg/ml at one hour after administration, decreasing to trace at four hours.

Following the same dose of MFI-PC as above the urinary recovery rate in the same three adults was 9.2%, 15.6% and 11.8%, respectively, for the first six hours, which suggests that excretion of MFI-PC into urine would be very slow.

2) Sensitivity of the clinically isolated pathogenic strains of *Staphylococci* to MFI-PC was all but one, below 1.56 mcg/ml, showing the peak at a concentration of 0.2 mcg/ml.

3) MFI-PC was given to 18 patients with surgical infections, with the effectiveness rate of 77.8%.

4) No unfavorable effects were found on hepatic function nor on hematological findings.