

## 産婦人科領域における Flucloxacillin の臨床応用

松田静治・森 操七郎・新田久剛・上山卓也

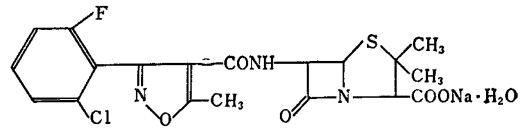
順天堂大学医学部産婦人科学教室

(主任：水野重光教授)

合成 Penicillin (PC) の進歩発達は著しいものがあるが、最近 Beecham 研究所で開発された Flucloxacillin (MFI-PC) は下記のごとき化学構造を有し、各種のグラム陽性球菌、ことに耐性ブドウ球菌(ブ菌)に強い抗菌力をもつといわれ、かつ剤型のうえで、より少ない投与量の特徴としている。われわれは今回、本剤を産婦人科領域に臨床応用を試みる機会を得たので、基礎実験の成績とあわせて報告する。

## 1. 感受性試験

主として化膿巣・性器から分離した黄色ブドウ球菌30株を用



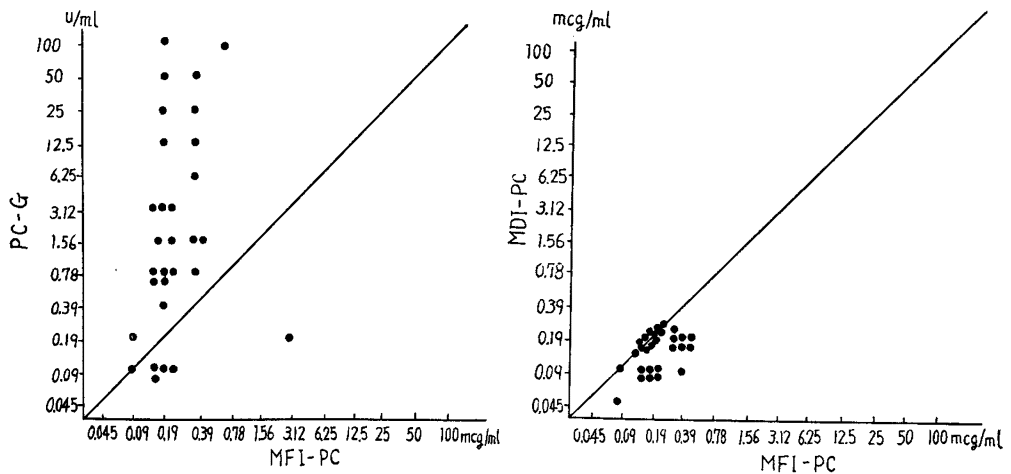
(Methylchlorofluorophenyl-isoxazolyl-penicillin)

い、MFI-PC に対する感受性試験を日本化学療法学会標準法案に基づき Heart infusion 寒天平板を用いた倍数稀釈法により施行し、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

表1 *Staphylococcus aureus* 感受性成績 (30株)

	MIC (mcg/ml)											
	0.045	0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
MFI-PC		2	19	8			1					
MDI-PC	1	8	20				1					
MCI-PC		2	18	9			1					
MPI-PC		1	20	8			1					
PC-G		5	2	1	6	4	3	1	2	2	2	2

(PC-G : u/ml)

第1図 臨床分離 *Staphylococcus aureus* に対する MFI-PC と PC-G および MDI-PC の感受性相関

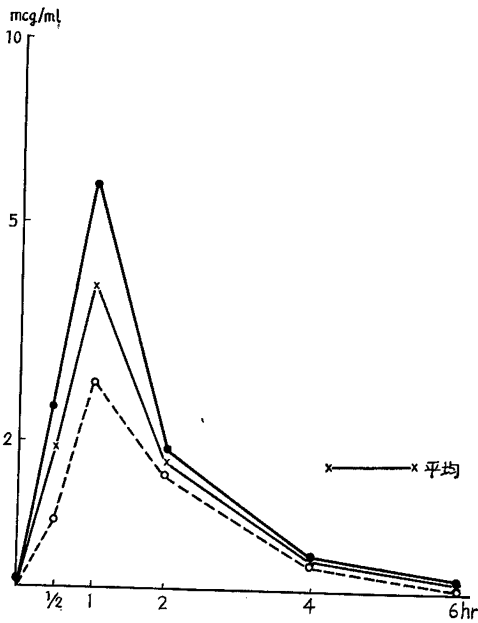
さらに、同時に Penicillin G (PC-G), Methylphenylisoxazoyl PC (MPI-PC), Methylchlorophenylisoxazoyl PC (MCI-PC), Methylchlorophenylisoxazoyl PC (MDI-PC) に対する感受性試験もあわせ行ない、本剤との比較を試みた。

成績は表 1 に示すとおりで、本剤の感受性分布は 0.09 ~ 3.12 mcg/ml の間にあり、MIC 0.19 mcg/ml を示すものが約 2/3 の株に認められた (対照 209 P 株の MIC 0.19 mcg/ml)。

各種合成 PC の感受性比較では、本剤と MDI-PC, MCI-PC, MPI-PC はほぼ同程度の感受性分布を示した。もちろん PC-G の耐性株 (40%が 3.12 mcg/ml 以上) はすべて本剤に高度感受性を示した (第 1 図)。

## 2. 血中濃度, 尿中排泄

健康成人 2 例に早朝空腹時に MFI-PC を 250 mg 1 回経口投与し、1/2, 1, 2, 4, 6 時間後に採血、*Staph. aureus* 209P 株を検定菌とした鳥居・川上の重層法により血中濃度を測定すると、peak は 1 時間で平均 4.16 mcg/ml の値を示し、以後急速な濃度の低下をみた。6 時間毎 125 mg ~ 250 mg の連続投与を試みた 1 例における、投与前の血中濃度は検出されないか、または低値であった (第 2 図)。



第 2 図 血中濃度 250mg 投与

本剤 500 mg 投与時の尿中排泄状態をみると、6 時間までに 148.4 mg が排泄され回収率は 29.7% であった。

## 3. 臍帯血, 乳汁内移行

正常分娩の経過をとつた 2 例に、分娩前に本剤 250 mg

を 1 回経口投与し、胎児娩出直後に臍帯血を採取し、濃度を測定した (測定方法は血中濃度と同様)。臍帯血採取までの時間は 1 時間 45 分、2 時間 20 分であるが、これらの時間内では臍帯血中へは母体血中に較べて濃度移行が認められなかった。

したがって目下例数を増して検討中である。

次に 250 mg を 3 例の正常褥婦に 1 回経口投与し、6 時間まで乳汁内濃度を測定したが、本剤の乳汁内移行はきわめて低く、0.1 mcg/ml 以上を示す例は認められなかった (表 2)。

表 2 乳汁内移行 (250 mg)

症 例	濃 度 (mcg/ml)			
	1 時間	2 時間	4 時間	6 時間
1	0	痕 跡	痕 跡	痕 跡
2	0	0	0	0
3	痕 跡	痕 跡	痕 跡	痕 跡

臍 帯 血 移 行

症 例	投与量	採取までの時間	母体血 (mcg/ml)	臍帯血 (mcg/ml)
1	250 mg × 1	1.45	1.30	0
2	250 mg × 1	2.20	0.68	0

## 4. 臨床成績

MFI-PC を産褥乳腺炎、外生殖器感染症、骨盤内感染症など 16 例に使用した。投与量は 1 日量として 500 mg (1 回 1 cap. 125 mg, 6 時間毎 4 回) を原則とした。成績を示すと、表 3, 4 のとおりである。

まず産褥乳腺炎では、4 例中 3 例が膿瘍化傾向が大きいため、切開排膿を併用した。起炎菌はいずれも黄ブ菌で、本剤の MIC は 0.19 mcg/ml 以下である。第 1 例は発熱がつづき、来院時すでに鶏卵大の硬結発赤と膿瘍形成をみたものであり、第 2 例は産褥 45 日の症例で、すでに CP と PC などの化学療法で効果なく、膿瘍形成が著明であり、起炎菌は PC, TC, CP 耐性菌の症例であった。第 3 例も同じく切開例で、結局上記第 3 例の本剤の治療効果の判定は切開併用による有効例と付記したい。

バルトリン腺炎、外陰部瘻の 3 例は、本剤 4 ~ 7 日の投与で全例有効、殊にバルトリン腺炎では発赤腫脹と自覚症状 (疼痛) の軽快は著しいものが認められた。検出菌は同じく 0.19 mcg/ml の MIC を示した。ほかに *N. gonorrhoeae* を検出した頸管淋や、ブ菌による膀胱炎にも本剤は有効であった。殊に頸管淋 (夫も淋疾の治療中) では投与 3 日目の検査で *N. gonorrhoeae* の消失がみられ、以後 2 回の検査も毎回陰性に終始した。

次に子宮付属器炎、子宮内膜炎など骨盤内感染症 7 例

表3 Flucloxacillin の臨床成績 (その1)

症例	氏名	年齢	病名	投与法			起 因 菌	効 果	副 作 用	備 考 (MIC)
				1日量	日数	総量				
1	F. S.	24	左産褥乳腺膿瘍	500 mg	10	5.0 g	<i>Staph. aureus</i>	+	-	切開併用, 6日後解熱 (0.19 mcg/ml)
2	Y. K.	25	右産褥乳腺膿瘍	500	7	3.5	<i>Staph. aureus</i>	+	-	2日後切開併用 (CP, CP, TC 耐性) (0.09 mcg/ml)
3	T. K.	30	右産褥乳腺膿瘍	500	8	4.0	<i>Staph. aureus</i>	+	-	切開併用 (0.19 mcg/ml)
4	F. S.	43	左産褥乳腺炎	500	6	3.0		+	-	発赤, 硬結, 疼痛→
5	H. T.	31	バルトリン腺炎	500	7	3.5	<i>Staph. aureus</i>	+	-	発熱, 発赤腫脹, 疼痛→ (0.19 mcg/ml)
6	K. I.	28	バルトリン腺炎	500	5	2.5		+	-	発赤, 腫脹, 疼痛→
7	S. H.	26	外陰部瘻	500	4	2.0	<i>Staph. aureus</i>	+	-	発赤, 疼痛→ (0.19 mcg/ml)
8	M. N.	55	頸管淋	500	5	2.5	<i>N. gonorrhoeae</i>	+	-	2日後消失
9	Y. O.	27	膀胱炎	500	4	2.0	<i>Staph. albus</i> (10 <sup>6</sup> /ml)	+	-	Trias(+)->消失

表4 Flucloxacillin の臨床成績 (その2)

症例	氏名	年齢	病名	投与法			経 過	効 果	副 作 用
				1日量	日数	総量			
10	E. O.	24	両側子宮付属器炎	500 mg	9	4.5 g	発熱 (38°C), 下腹痛→ 付属器圧痛抵抗	+	-
11	R. S.	31	流産後子宮内膜炎	500	3	1.5	子宮体部圧痛 下腹痛→	+	-
12	T. H.	27	右子宮付属器炎	500	6	3.0	発熱 (38°C台), 下腹痛 付属器圧痛抵抗	-	-
13	K. A.	35	左子宮付属器炎	500	5	2.5	発熱, 下腹痛→ 付属器圧痛	+	悪 心
14	N. Y.	33	左子宮付属器炎	500	10	5.0	発熱 (38.5°C), 下腹痛→ 付属器圧痛	+	-
15	U. N.	42	左子宮付属器炎	500	5	2.5	下腹痛, 付属器圧痛→	+	-
16	M. S.	35	左子宮付属器炎 子宮内膜炎	750	4	3.0	発熱, 下腹痛, 付属器圧痛 抵抗→ ( <i>Staph. aureus</i> 子宮内)	+	悪 心 心窩部痛

の成績は本剤を3~10日間 (1.5~5.0 g) 投与し, 有効6例, 無効1例の結果を得た。

有効例では発熱, その他の自覚症状 (下腹痛ほか), 子宮および子宮付属器の局所々見, 白血球数などが数日後に著明な改善徴候を示し, 治癒に向つた。

本剤投与による副作用として, 2例に悪心や心窩部痛を訴えるものがみられたが, 服用を中止する程には至らなかつた。

### 総 括

近年の化学療法界の焦点は耐性菌感染の対策であり, 殊に耐性菌に対する合成 PC の分野の研究, 開発の

進歩は目覚ましいものがある。ここに登場した Flucloxacillin は従来の合成 PC と抗菌スペクトルを同じくしているが, プ菌には 0.19 mcg/ml に感受性の山を有し, 特に PC 耐性菌に感受性効果をもつことを立証できた。

本剤の吸収, 移行に関しては, 経口投与で比較的速く吸収され, 250 mg 投与で peak は1時間にあるが, 濃度の低下もまた一般に早い。臍帯血, 乳汁への移行は今後なお検討を要する。

臨床応用の成績として産褥乳腺炎, 外生殖器感染症, 骨盤内感染症など16例に使用し, 15例に本剤の効果を認めた。

以上われわれの実験では、耐性ブ菌感染症の応用成績が少ないが、より少ない投与量で奏効するなど、特異な利点をもっているので、抗菌スペクトルの特徴を生かせば今後の応用が期待される。

## CLINICAL EXPERIENCE WITH FLUCLOXACILLIN IN GYNECOLOGICAL INFECTIONS

SEIJI MATSUDA, SOHICHIRO MORI, HISATAKA NITTA & TETSUYA KAMIYAMA  
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Juntendo University  
(Director : Prof. SHIGEMITSU MIZUNO)

Flucloxacillin (hereinafter referred to as MFI-PC) is a semi-synthetic penicillin which is active against gram-positive bacteria.

The present authors made studies of MFI-PC for its sensitivity against those bacteria, absorption and clinical effectiveness.

1. The minimal inhibitory concentration (M. I. C.) of MFI-PC against *Staphylococci* obtained from patients ranged between 0.09 and 3.12 mcg/ml. The distribution curve of MIC showed the peak at a concentration of 0.19 mcg/ml against those 30 strains of *Staphylococci*.

2. The peak serum level of MFI-PC was observed at one hour following a single oral dose of 250 mg.

3. Transfers of MFI-PC to mother's milk and umbilical cord blood were very low.

4. MFI-PC was proved to be effective in 15 out of the 16 patients with gynecological infections.

No marked side effects were encountered.