

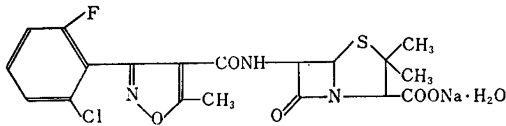
Flucloxacillin に関する基礎的、臨床的研究

青河寛次・奥村次郎

国立舞鶴病院産婦人科

Isoxazolyl penicillin の新しい型のもので、最近 Beecham Research Laboratories で合成された Flucloxacillin につき、若干の検討を加えたので報告する。

なお、本剤は次のような構造式を有す。



I. 吸収・排泄

Flucloxacillin 経口投与後の吸収・排泄を追求するため、*Streptococcus haemolyticus* を被検菌とする鳥居・川上氏重層法により測定したところ、以下の知見をえた。

a) 血中濃度

健康非妊婦人（体重48.5～61.0kg）3例につき、本剤1回250mg内服時の血中濃度を検索した結果が表1・図1の成績である。

Flucloxacillin は、投与30分値0.0～1.12（平均0.54）mcg/ml で、血中には比較的早く出現し、1時間値：0.17～2.53（平均1.28）mcg/ml で peak level に達する。そして、以後は漸次低下して、2時間値：0.31～0.95（平均0.61）mcg/ml で、4時間値：0.0～0.24（平均0.15）mcg/ml、6時間値：0.0～0.20（平均0.07）mcg/ml

ml である。いつぼう、同一例に Dicloxacillin 同量を cross over test したところ、30分値：0.24～1.00（平均0.62）mcg/ml で、1時間値が同様 peak にあたり 0.35～2.64（平均1.50）mcg/ml と上昇し、2、4時間値：0.25～0.82（平均0.50）mcg/ml、0.0～0.34（平均0.16）mcg/ml となり、6時間後はほとんど検出されない。

このように、Flucloxacillin の血中濃度測定値は、かなりの individual range があるが、測定した3例のいずれもが1時間値に peak level を示し、その高さも1.28 mcg/ml であり、以後4～6時間まで血中濃度を維持することがわかる。そして、この Flucloxacillin 血中濃度は、cross over test を行なつた Dicloxacillin と同様の成績と考えられる。

b) 尿中排泄

血中濃度を測定した3例のうち2例につき、投与後8時間までの尿中排泄を観察したところ、表2のとおりである。

すなわち、Flucloxacillin の尿中排泄は、0～2時間値：32.0mg、2～4時間値：18.0mg、4～8時間値：9.0mg であるから、その urinary recovery は、0～2時間：12.8%、2～4時間：7.2%、4～8時間：3.6%であり、けつきよく、投与8時間までに投与薬剤の23.6%が尿中に排泄されたこととなる。

表1 Flucloxacillin の血中濃度

	Case No.	血 中 濃 度 (mcg/ml)				
		0.5時	1	2	4	6
Flucloxacillin 250 mg	Case 1	0.51	1.25	0.56	0.20	0.0
	2	1.12	2.53	0.95	0.24	0.20
	3	0.0	0.17	0.31	0.0	0.0
	Mean	0.54	1.28	0.61	0.15	0.07
Dicloxacillin 250 mg	Case 1	0.65	1.50	0.63	0.15	0.0
	2	1.00	2.64	0.82	0.34	0.20
	3	0.24	0.35	0.25	0.0	0.0
	Mean	0.62	1.50	0.50	0.16	0.07

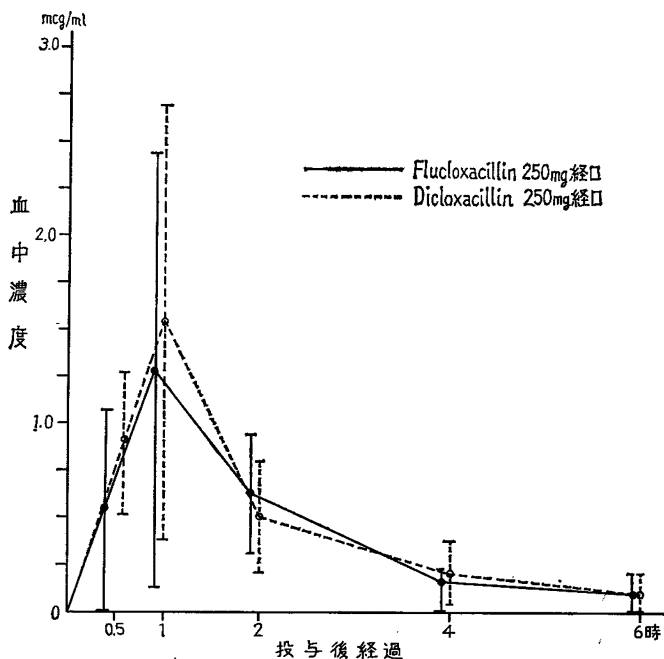


図1 Flucloxacillin 血中濃度

c) 乳汁内移行

産褥初期で、比較的乳汁分泌の良好な婦人：5例につき Flucloxacillin 250 mg 1回内服時における乳汁内移行を検索して、表3の成績をえた。

投与後、30分、1時間には全例に薬剤を検出できず、2時間で3例に 0.20 mcg/ml をみとめ、4時間も2例に同様みとめたが、6時間ではまったく検出しえなかつた。

Flucloxacillin 250 mg 1回経口投与により、1時間値：1.28 mcg/ml の peak level を示し、4～6時間後まで薬剤をみとめ、これは、Dicloxacillin 投与に等しい成績である。その urinary recovery は8時間までに投与量の23.6%に相当する。

また、産褥初期婦人における Flucloxacillin の乳汁内移行は僅少であるから、哺乳児に及ぼす影響を考慮する必要がなく、この点、後述するように乳腺炎に対する良好な治療効果とあわせ興味深いところである。

臍帯血への移行は、母体血の1/2～1/4相当濃度である。われわれの血中濃度・尿中排泄測定成績は、Beecham

表2 Flucloxacillin の尿中排泄 250 mg 1回内服

	尿中排泄量(mg)				urinary recovery (%)			
	～2時	～4	～8	Total	～2時	～4	～8	Total
Case 1	21.0	24.0	7.0	52.0	8.4	9.6	2.8	20.8
2	43.0	12.0	11.0	66.0	17.2	4.8	4.4	26.4
Mean	32.0	18.0	9.0	59.0	12.8	7.2	3.6	23.6

表3 Flucloxacillin の乳汁内移行 250 mg 1回内服

No.	症例 臨床診断	乳汁内濃度(mcg/ml)				
		0.5時	1	2	4	6
1	正常産褥 第6日	0.0	0.0	0.20	0.0	0.0
2	" 第9日	0.0	0.0	0.20	0.20	0.0
3	" 第5日	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
4	" 第7日	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	帝切分娩後 第10日	0.0	0.0	0.20	0.20	0.0

このように Flucloxacillin の乳汁内移行はわずかであり、哺乳児に対する影響はまったく考慮する必要がないものと推定される。

d) 妊婦・胎児への移行

経膣分娩：2例、帝切分娩：1例、計3例の婦人に対し、Flucloxacillin 250 mg 1回内服時の薬剤移行を追求して、表4の成績をえた。

薬剤投与 1.5～4 時間後に、臍帯血では 0.32～0.51 mcg/ml であり、これは、母体血の1/2～1/4相当の移行となる。また、羊水中へは、1.5時間後に 0.20 mcg/ml を1例にみとめたが、他は検出しえなかつた。

e) 小括

Flucloxacillin 250 mg 1回経口投与により、1時間値：1.28 mcg/ml の peak level を示し、4～6時間後まで薬剤をみとめ、これは、Dicloxacillin 投与に等しい成績である。その urinary recovery は8時間までに投与量の23.6%に相当する。

表4 Flucloxacillin の妊婦・胎児への移行 250 mg 1回内服

Case No.	分娩状況	投与後時間	薬剤移行 (mcg/ml)		
			母体血	臍帯血	羊水
1	妊娠10ヵ月, 早期破水経膈分娩	2'10'	0.95	0.40	0.0
2	妊娠10ヵ月, 遷延分娩経膈分娩	3'50'	1.37	0.32	0.0
3	妊娠10ヵ月, CPD, 帝切分娩	1'35'	1.84	0.51	0.20

Research Laboratories の成績に較べ、かなり低値であるが、これは測定方法のちがいによるものか、あるいは individual range によるものか、今後の検討にまちたい。

II. 抗菌作用

Flucloxacillin は、主に薬剤耐性ブドウ球菌に対する臨床応用が期待されるので、最近、われわれが臨床病巣から分離した菌株の感受性を Agar-dilution method にて測定し、あわせて、諸種 Penicillin の成績と比較検討し、表5、図2、3の知見をえた。なお、測定法は日本化学療法学会標準法によつた。

臨床分離した病原ブドウ球菌:100株の Flucloxacillin 感受性は、0.097~25 mcg/ml の幅に存しているが、0.195 mcg/ml : 44株, 0.39 mcg/ml : 32株であり、つきよく 0.78 mcg/ml 以下の感受性を示す菌株が実に 92%を占めている。

いつぼう、同一株につき諸種 Penicillin 感受性を求めたところ、Penicillin-G は 0.012~>100 mcg/ml の範囲に広く分布し、0.024 mcg/ml : 13株, 100 mcg/ml : 19株, >100 mcg/ml : 35株で、高度耐性株の存在が著しく目立っている。

また、他の半合成 Penicillin である Cloxacillin および Dicloxacillin は、共に 0.097~25 mcg/ml の範囲に菌株が分布するが、このうち、MIC 0.195 mcg/ml : 39株 (Cloxacillin) および47株 (Dicloxacillin), 0.39 mcg/ml : 45株 (Cloxacillin) および31株 (Dicloxacillin) であるから、その MIC は前者に比し、後者が若干するどい感受性を示す菌株の多いことがわかる。しかし、Dicloxacillin と Flucloxacillin 間には、感受性

分布の幅、並びにその MIC 相当株もともに、まったく同一所見といえる。

いま、これらの成績を、個々の菌株につき、Penicillin-G または Dicloxacillin と Flucloxacillin 間で交叉耐性の有無を検討した。図2のとおり、Flucloxacillin は Penicillin-G 高度耐性株に対し、0.195~1:56 mcg/ml のすぐれた抗菌力を示し、耐性ブ菌に対する本剤の価値を明らかに裏付けている。いつぼう、Penicillin-G に対し、0.012~0.024 mcg/ml のきわめてするどい感受性を呈する菌株は、Flucloxacillin では 0.097~0.195 mcg/ml の MIC で、やや鈍い感受性を示している。

次に、Dicloxacillin と Flucloxacillin との交叉耐性をみると、図3のとおり、両剤はほぼ同様の MIC を示すことがわかる。

III. 臨床成績

産婦人科領域における諸種感染症22例に対し、Flucloxacillin を1回 250 mg ずつ6時間々隔で投与し、その治療効果および投与時随伴現象を追求し、表6~8の成績を得た。

a) 治療効果

子宮付属器炎: 3例に投与したところ、2例に有効であり、他の1例は治療中断のため、効果不詳に終つた。不全流産後の急性付属器炎例(case 3)は、37.5°C の発熱を来たしていたが、Flucloxacillin 投与5日後には下熱し、下腹痛はほぼ消失し、付属器付近の圧痛性抵抗もほぼ軽快に至つた。

右外陰部に発赤を伴う有痛性腫脹を呈したフルンケル(case 5)は、投与5日後には症状消退した。また、真

表5 病原ブドウ球菌の諸種 Penicillin 感受性分布

	MIC (mcg/ml)															
	≤0.006	0.012	0.024	0.048	0.097	0.195	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
Flucloxacillin					10	44	32	6	2	2	2	1	1			
Penicillin-G		2	13	6	3	1	2	5	3	4	2	4		1	19	35
Cloxacillin					3	39	45	5	3		1	2	2			
Dicloxacillin					8	47	31	7	3	1	2		1			

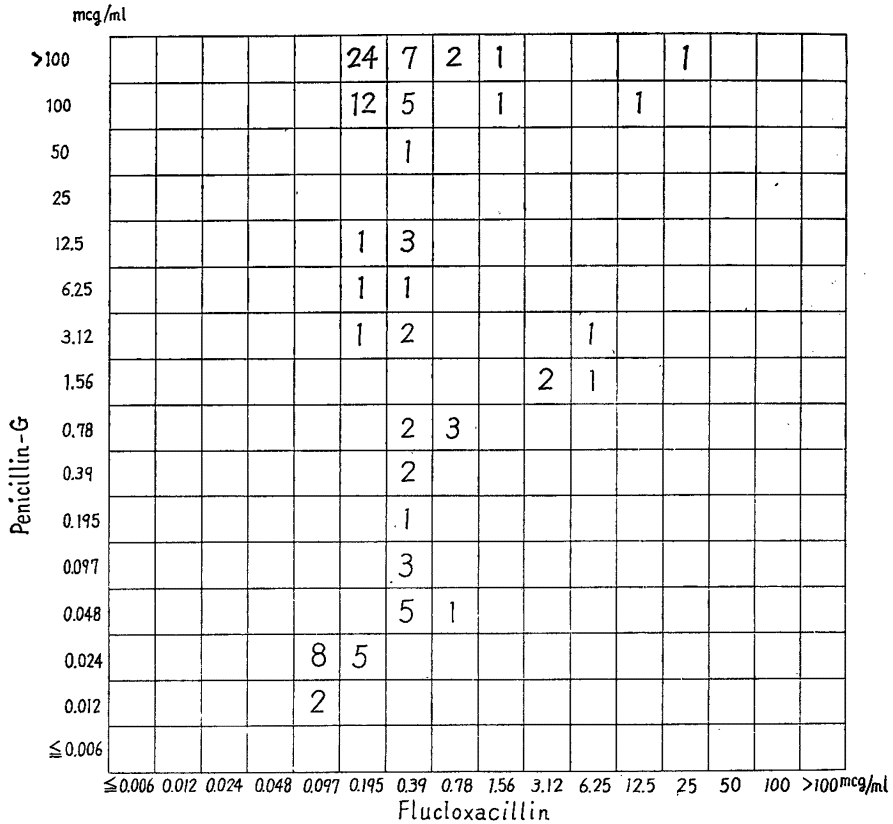


図2 臨床分離病原性ブドウ球菌のFlucloxacillinおよびPenicillin-G間における交叉耐性

菌症を伴う外陰フルンケル (case 4) は、本剤投与5日後、有痛性発赤などの症状は寛解し、いつぼう、妊娠6カ月で外陰フルンクロージス (case 6) は、投与中膿疱が自潰し、自然治癒傾向をいつたん示したが、8日後再び化膿しはじめた。

病ブ菌を尿中から多数検出した膀胱炎：4例に投与した。急性の2例 (case 7, 8) は、いずれも分離株がFlucloxacillin 感受性 0.195 mcg/ml であり、頻尿・排尿痛などは第3, 6病日ごろには消失し、尿中菌および膿尿は速かに改善された。慢性膀胱炎の2例は、いずれも既往に Tetracycline, Cephalexin 無効例であるが、このうち、case 9 よりのブ菌は感受性 25 mcg/ml で、残尿感・膿尿などが増悪したため、投与3日で無効と推定して他剤に変更した。case 10 の慢性例は、MIC 0.39 mcg/ml であり、排尿時不快感は4日後には消失し、治療第5日には尿所見も好転した。

開腹術後の腹壁術創感染2例に本剤を投与した。子宮筋腫術後の case 11 では、創面菌を検出せず、本剤 1.0g 8日間投与にもかかわらず排膿を反復した。帝切

分娩術後の case 12 では、MIC 0.39 mcg/ml の病ブ菌を検出し、発赤は4日後、膿性分泌は第7日後に消失好転した。

産褥乳腺炎は、大部分ブ菌感染による場合が多いので、6例に対し Flucloxacillin 効果を追求したところ、有効：3例、やや有効：1例、無効：2例の成績をえた。このうち、ブ菌を検出したのは2例で、MIC 0.78 mcg/ml (case 13)、12.5 mcg/ml (case 15) で、前者は、局所に若干の波動を呈するほどであったが、よく薬剤効果を示して投与5日で有効であった。

胸壁膿瘍の case 19 は、右乳房近くに発赤を伴う腫脹を呈し、試験穿刺で膿中にブ菌を検出したが、Flucloxacillin 療法によく奏効した。

産婦人科疾患治療中に急性アングリーナを併発した3例中、Flucloxacillin 5日間投与で2例に有効で、1例は中断のため不詳であった。

b) 投与時随伴現象

自験した22例のうち、食欲不振を中等度に呈し、かつ、軽度の軟便を伴った急性乳腺炎の1例があつたが、

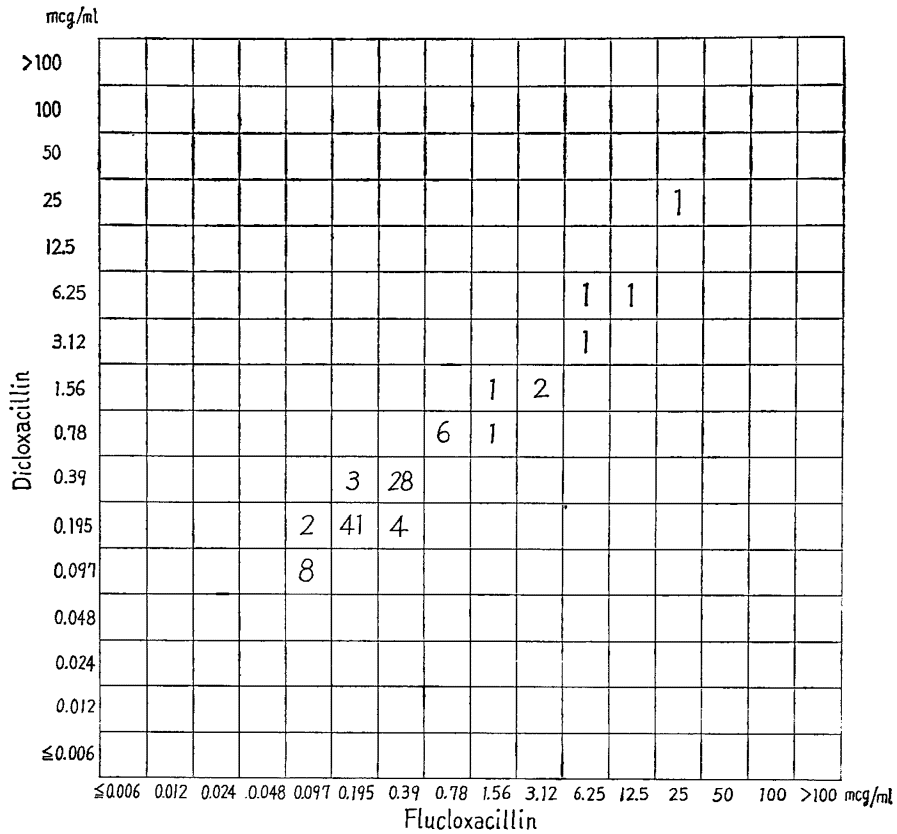


図3 臨床分離病原性下向球菌のFlucloxacillinおよびDicloxacillin間における交叉耐性

治療を中止するに至らず、6日間投与により有効であった。これ以外の諸例も、本剤1日1gずつ2~10日間投与の範囲では、なんらの副作用をみとめなかつた。

また、血液所見、肝機能、腎機能などの臨床検査を、本剤投与19例に実施したが、投与前後における病的な推移をみとめず、本剤による異常な影響と考えられる知見はなかつた。

c) 小括

子宮付属器炎、外陰フルンケル、膀胱炎、腹壁術創感染、産褥乳腺炎、胸壁膿瘍、アンギーナの計22例に対し、Flucloxacillin 1日1gずつを投与した。このうち、著効：2例、有効：11例、やや有効：2例で有効率は75.0%であり、無効：5例、不詳：2例であつた。

自験例のうち、胃腸障害の1例以外にはなんらの副作用もなく、また、臨床検査成績にも異常をみとめなかつた。しかし、Penicillin 過敏症の経験はなかつたが、他のPenicillin 剤と同様、充分注意を要すると思われる。

IV. む す び

Isoxazolyl 系の Penicillin である Flucloxacillin の吸収・排泄、抗菌作用、臨床試用成績を検討して、次の知見をえた。

1. 成人に1回250mg内服時の血中濃度は、1時間値：1.28mcg/mlがpeak levelで4~6時間血中のみとめられた。また、8時間までの urinary recovery は23.6%である。乳汁移行はほとんどみとめられず、胎児血中には母体血中濃度の1/2~1/4程度である。

2. 病細菌に対し、Flucloxacillin 0.78mcg/ml以下の感受性を92%にみとめ、本剤が耐性細菌に有力な薬剤であることを示した。

3. 子宮付属器炎、外陰フルンケル、膀胱炎、腹壁術創感染、産褥乳腺炎、胸壁膿瘍、アンギーナの計22例に対し、Flucloxacillin 1日1gずつ投与して、期待した効果をみとめた。

4. Flucloxacillinは、上述知見よりみて、化学構造

表 6

症例 No.	年令	臨 床 診 断		分 離 細 菌	MFI-PC		臨 床 経 過	効 果	副 作 用	備 考
		主 感 染	合 併 症		菌 株	感 受 性 mcg/ml				
1	F 34	亜急性子宮付臓器炎	臍トリコモナス症			1.0	下腹痛(+)→7日後(-) 血性帯下(+)→10日後(-)	+	なし	CP, TC 無効
2	" 27	慢性右子宮付臓器炎	不全流産			"	腰痛(+)→(±)圧痛性抵抗(+)→(+) 体温 37.5°C→5日後 36.8°C	?	"	
3	" 28	急性子宮付臓器炎	不全流産			"	下腹痛(+)→(-)	++	"	
4	F 51	右外陰フルンケル	臍真菌症			1.0	発赤性腫脹→6日後(±)	±	なし	
5	" 43	"				"	発赤を伴う有痛性腫脹→5日後(-)	+	"	
6	" 37	外陰フルンクローシ	妊娠 6 カ月	<i>E. coli</i> , <i>Staph. aur.</i>	>100 0.39	"	臍胞→5日後自潰排膿→再現	-	"	
7	F 55	急性膀胱炎		<i>Staph. aur.</i>	0.195	1.0	頻尿(+)→2日後(-) 排尿痛(+) →3日後(-) 尿濁濁(+)→(-)	++	なし	TC, CEX 無効
8	" 23	"		"	0.195	"	頻尿(+)→7日後(-)	+	"	
9	" 27	慢性膀胱炎	臍トリコモナス症	"	25.	"	排尿時不快感(+)→(-)	-	"	TC, CEX 無効
10	" 25	"		"	0.39	"	残尿感(+)→(±) 排尿時不快感(+)→4日後(-) 臍尿(+)→(-)	+	"	
11	F 44	術後腹壁膿瘍	子宮筋腫			1.0	排膿を反復	-	なし	
12	" 31	術後創化膿	子宮切腕	<i>Staph. aur.</i>	0.39	"	発赤(+)→4日後(-) 膿性分泌(+)→7日後(-)	+	"	
13	F 24	急性右側乳腺炎		<i>Staph. aur.</i>	0.78	1.0	発赤(+)→5日後(±)波動→穿刺→ 7日後(-) 疼痛(+)→(-)	+	なし 食思不 振軟便	
14	" 26	"				"	発赤腫脹(+)→(-)	+	なし	
15	" 30	急性左側乳腺炎		<i>Staph. aur.</i>	12.5	"	発赤(+)→(+) 腫脹(+)→ 5日後膿瘍形成	-	なし	case 14 再発症
16	" 26	"				"	発赤(+)→(-) 硬結(+)→(+)	±	"	
17	" 31	急性右側乳腺炎				"	発赤(+)→5日後(-)	+	"	
18	" 22	亜急性性左乳腺炎				"	疼痛(+)→(±) 圧痛性腫脹(+)→(+)	-	"	シグママイ シン無効
19	F 27	左胸壁膿瘍		<i>Staph. aur.</i>	0.195	1.0	右乳房近くの胸壁に発赤を伴う 腫脹(+)→5日後(-)	+	なし	
20	F 42	急性アソギーナ	子宮筋腫			1.0	発熱 38.7°C→3日後 36.5°C 臍下痛(+)→(-)	+	なし	
21	" 28	"	臍炎産褥 4 日	<i>Strept. haemo.</i>	0.1	"	発熱 37.7°C→4日後 36.8°C 発赤(+)→(±)	+	"	
22	" 33	"	子宮筋腫			"	臍下痛(+)→2日後(±) 発赤(+)→2日後(+)	?	"	

表7 Flucloxacillin の治療効果

臨床診断	投与期間	観 例 数	臨 床 効 果				
			++	+	±	-	?
子宮付臓器炎	4~10日	3	1	1			1
外陰フルンケル	4~6	3		1	1	1	
膀胱炎	3~7	4	1	2		1	
腹壁術創感染	5~8	2		1		1	
産褥乳腺炎	4~7	6		3	1	2	
胸壁膿瘍	5	1		1			
急性アンギーナ	2~5	3		2			1
計		22	2	11	2	5	2
			15				

表8 Flucloxacillin 投与前後の臨床検査成績 (I)

症例	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC	
	前	後	前	後	前	後	前	後
1	42.0	44.2	14.3	13.8	415	400	9,400	6,300
3	29.5	31.4	9.4	10.2	310	320	8,400	7,500
4	39.0	40.4	13.5	12.8	410	405	5,200	5,500
5	45.2	44.8	14.8	14.2	470	430	6,200	5,100
6	41.5	40.2	13.7	14.0	390	355	8,200	8,900
7	37.0	35.5	13.4	12.8	350	342	6,200	5,500
8	41.0	39.6	12.5	13.0	440	425	4,700	4,800
10	45.3	42.8	14.1	13.6	360	342	5,600	7,400
11	31.5	33.6	10.3	11.5	308	350	6,200	5,400
12	31.7	32.0	9.4	10.5	290	330	8,100	7,700
13	35.0	33.6	11.4	12.0	350	368	5,300	6,400
14	34.0	35.2	10.8	11.5	310	335	7,100	6,200
15	36.1	37.4	13.3	14.0	370	386	5,400	8,100
16	34.0	33.1	12.6	13.0	360	348	7,900	5,500
17	38.1	36.6	14.5	13.0	310	330	8,100	7,600
18	35.3	32.6	10.5	10.1	320	334	7,200	7,600
19	41.5	42.3	14.0	13.5	420	406	7,100	6,400
20	37.0	38.5	12.6	11.9	420	394	8,800	7,200
21	33.2	34.5	10.8	10.1	295	308	8,200	5,400
平均	37.3	37.3	12.4	12.4	363	364	7,016	6,553

が類似した Dicloxacillin に近い臨床価値を示すものと推定される。この系統の合成 Penicillin に比して、本剤が高い有効血中濃度を示すといわれている点については、なお今後の研究にまつべきである。

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（昭和43年11月、京都市）で発表した。

参 考 文 献

- 1) 青河・岩田・山路：Dicloxacillin に関する研究，*J. Antibiotics, Ser. B* 19-4, 1967.
- 2) 青河・岩田・山路：1966年に分離した病原ブドウ球菌の抗生物質感受性，産婦人科の治療71：No.3, 250, 昭43

表8 Flucloxacillin 投与前後の臨床検査成績 (II)

症例	GOT (単位)		GPT (単位)		Alk-ase (K. A. unit)		BUN (mg/dl)	
	前	後	前	後	前	後	前	後
1	13	15	15	14	14	12	8	9
3	14	13	9	10	7	7	10	8
4	21	26	17	19	15	12	11	9
5	17	20	24	18	13	15	9	13
6	17	19	13	11	11	12	9	9
7	15	16	27	24	13	12	10	12
8	15	18	13	19	12	13	8	10
10	19	22	14	12	10	13	8	9
11	22	18	17	16	9	12	8	11
12	23	20	25	22	16	14	12	10
13	17	14	14	13	10	10	9	8
14	13	21	17	14	11	13	9	11
15	18	20	14	15	10	13	10	9
16	15	17	21	13	12	9	8	10
17	17	20	14	14	10	10	8	11
18	15	18	15	14	9	8	10	10
19	20	16	16	23	13	15	8	10
20	21	17	17	14	11	15	13	10
21	24	21	15	19	14	11	10	12
平均	18	18	17	16	12	12	9	10

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF FLUCLOXACILLIN

KANJI SEIGA & JIRO OKUMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, National Maizuru Hospital

Fundamental and clinical evaluation was made on flucloxacillin, one of isoxazolyl-penicillins, and the following results were obtained.

1) Following a single oral administration of flucloxacillin 250 mg to healthy adults, the serum level showed the maximum of 1.28 mcg/ml at one hour and was slightly detectable at six hours, the urinary recovery rate being 23.6% in the first eight hours. Transfer of the antibiotic to mother's milk was little, and the serum level in foetus was 1/2~1/4 of the maternal level.

2) The minimum inhibitory concentration (M. I. C.) of flucloxacillin was 0.78 mcg/ml against most (92%) of the pathogenic *Staphylococci* isolated from patients, which suggested this agent to be effective against resistant *Staphylococcus* infections.

3) Flucloxacillin (1g/day) was administered orally for two to ten days to twenty-two patients with uterine adnexitis, vulvar furuncle, cystitis, angina, wound infection in the abdominal wall and abdominal wall abscess, with its effectiveness noted in fifteen patients.

4) The results obtained with flucloxacillin in this study were nearly the same as those with dicloxacillin having similar chemical structure to the agent. It is said that higher serum levels are reached with flucloxacillin than with other usual isoxazolylpenicillin. In this regard, however, further studies remain to be done.