

Flucloxacillin に関する基礎的, 臨床的研究

岩沢武彦・木戸 勉

札幌通信病院耳鼻咽喉科

緒 言

1928年 A. FLEMING により発見された Penicillin (以下 PC と略記する) は, その強力な殺菌力, 速効的な治療効果が, 実に今日の輝かしい抗生物質療法の端初となつたが, やがて, かかる天然 PC 剤に対しても幾つかの欠陥, 弱点が指摘されるようになった。すなわち, 天然 PC 剤は, 酸に不安定であり, PC 分解酵素 Penicillinase の影響を受け易く, さらに宿命的な PC の抗原性がアレルギーないしはショックなどの副作用をひき起こすことなどがあげられ, 化学療法上問題視されるにいたつた。

その後, PC の発見にひき続き幾多の抗生物質が, 相ついで開発され, 臨床的応用が活発となり, PC 耐性菌の出現, PC ショック発生などで, PC の使用が一時的に頓座状態を続けた時期があつた。しかし, たゆみなき PC 剤の研究開発の成果は, 在来の天然 PC 剤の欠点をほとんど補えるような, 新しい半合成の PC 剤の開発を招いた。

すなわち, 半合成 PC 剤の開発は, 酸耐性で経口投与の可能な PE-PC, PP-PC が出現した。また, Penicillinase に抵抗性を示す耐性ブドウ球菌用としての DMP-PC, MPI-PC, MCI-PC, MDI-PC などの, 半合成の PC 剤の矢つぎばやな登場をみた。

さらに, 酸耐性, Penicillinase 抵抗性に加えて, グラム陽性菌, 一部グラム陰性菌のみならずグラム陰性桿菌群にも強力な抗菌力を発揮する AB-PC の合成に成功し, ひき続き, Hetacillin, Carbenicillin などのいわゆる Broad spectrum antibiotic としての半合成 PC 剤が開発されるにいたつた。かくして, 再び PC 剤は, 半合成 PC 剤の出現で, 従来の PC 剤とは異なつた立場で, 現今の抗生物質療法において確固たる地位をとり戻し, きわめて重要な治療価値を示すようになってきた。

Flucloxacillin (以下 MFI-PC と略記する) は, 英国 Beecham 研究所で合成に成功した isoxazolyl 系の新半合成 PC 剤で, Dicloxacillin (MDI-PC) と同様, 耐性ブドウ球菌を始めとするグラム陽性球菌に強力な抗菌力を有し, 経口投与により消化管からの吸収が良好で,

高い有効血中濃度がえられ, 体内で代謝されず, ほとんどが尿中に排泄されることなどが特徴としてあげられている。

MFI-PC の化学名は, Sodium salt of methylchlorofluorophenylisoxazolylpenicillin monohydrate と称される。その化学構造式は, 図 1 に掲示したごとく,

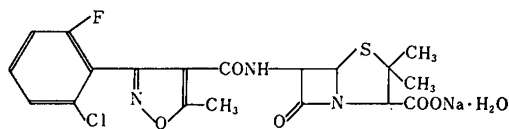


図 1

MCI-PC, MPI-PC, MDI-PC などの一連の isoxazolyl 系 PC 剤と類似しており, とくに MDI-PC の Cl 基が F 基に置換されたものである。また分子式は, $C_{19}H_{18}O_6N_3FSClNa$ であり, 分子量は 493.9 といわれる。

MFI-PC の化学的性状は, 白色あるいは灰白色の結晶性粉末で, 水にきわめて易溶, メチルアルコール, 95% エチルアルコールに易溶であるが, その他の有機溶媒には難溶である。

MFI-PC の毒性は, マウス経口投与で LD_{50} が 2,000 mg/kg 以上で, ラット 5,000 mg/kg 以上, またマウス, ラットの催奇形実験, ラット, イヌの慢性毒性実験で, なんら病的所見が認められていない。

今回, MFI-PC について抗菌力, 吸収排泄, 組織内移行などの基礎的検討および耳鼻咽喉科領域における代表的感染症に対して, 経口的投与ならびに局所的応用により臨床効果を検討した結果, 良好な成績をおさめたので報告する。

なお, 本稿は東大小児科藤井良知助教授主催の第15回日本化学療法学会東日本支部総会の席上, 新薬シンポジウムの1つとしてとりあげられた際, 著者が耳鼻咽喉科領域の成績を担当発表したものをまとめたものである。

I. 基礎的検討

MFI-PC の試験管内抗菌力, 血中濃度, 尿中排泄, 組織内移行などに関して検討した結果, つぎのごとき成績をえた。

表1 Flucloxacillin の抗菌スペクトラム

Organisms	MIC (mcg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	0.19
" Terashima	0.78
" Newman	0.39
" Smith	0.39
<i>Streptococcus hemolyticus</i> Type 2	0.19
" 12	0.19
" S-8	0.1
" Cook	0.05
<i>Diplococcus pneumoniae</i> 3	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	0.19
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ST-101	25
<i>Aerobacter aerogenes</i>	>100
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> PW-8	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	50
<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490	>100
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1025	>100

1) 試験管内抗菌力: 各研究施設より分譲を受けた標準菌株17菌種, および化膿性中耳炎耳漏より分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌60株, その他病巣分離の溶血性レンサ球菌11株, 緑膿菌40株, 変形菌9株, 大腸菌7株, 肺炎桿菌2株, アエロバクター1株について, 日本化学療法学会 MIC 小委員会の指定基準による寒天平板希釈法により抗菌力を測定し, 最小発育阻止濃度 Minimal inhibitory concentration (MIC) を求めた。MFI-PC の抗菌力の比較抗生物質としては, PC-G, AB-PC, MCI-PC, MDI-PC, CB-PC などの PC 系5剤, および SM, KM, EM, OLM, LCM, TC, CP, CER など8種の各抗生物質について, それぞれ MIC を測定し, MFI-PC との抗菌力の比較を行なった。

MFI-PC の抗菌スペクトラムは, 表1に掲示したごとく, ブドウ球菌, 溶血性レンサ球菌, 肺炎双球菌などのグラム陽性球菌には, きわめて低濃度で発育阻止が可能であり, 肺炎桿菌, 大腸菌にはほとんど抗菌力を示さず, また緑膿菌, 変形菌などにはまったく感受性が認められなかつたことから, 本剤はグラム陽性球菌に対して

表2 中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌60株に対する MFI-PC と他 Penicillin 系抗生剤との抗菌力の比較

(Agar plate dilution method)

Drugs	Minimal inhibitory concentration (mcg/ml)									
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	≤0.19
MFI-PC	3	2			4	1	3	12	25	10
PC-G	14	7	6	2	10	4	4	3	6	4
AB-PC	3	5	8	5	8	11	6	5	5	4
MCI-PC	3			1	7		7	8	10	24
MDI-PC	4				3	2	1	3	2	45
CB-PC		4	7	10	21	5	5	3	3	2

* *Staph. aureus* 209 P : 0.19 mcg/ml

表3 中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌60株に対する他抗生剤との抗菌力の比較

(Agar plate dilution method)

Drugs	Minimal inhibitory concentration (mcg/ml)									
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	≤0.19
MFI-PC	3				4	1	3	12	25	10
SM	33		2	1	3	15	2	3		1
KM	22		2	1	9	12	11	3		
EM	37	2		1				3		17
OLM	29	3	2	2	2	3	7	10	2	
LCM	24	1		2	4	1	11	13	2	2
TC	39		1	4	3	3	6	1	3	
CP	21	9	8	13	8	1				
CER	4	1	2	1	8	2	5	5	5	27

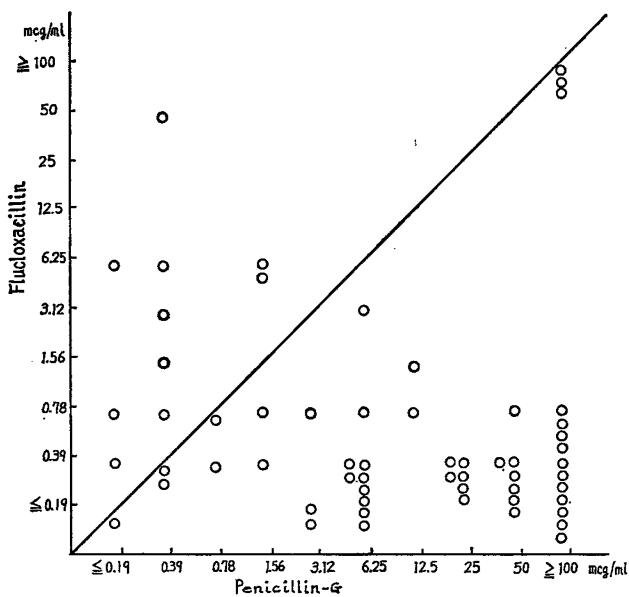


図2 Cross resistance Staph. aureus 60 strains (Flucloxacillin-Penicillin-G)

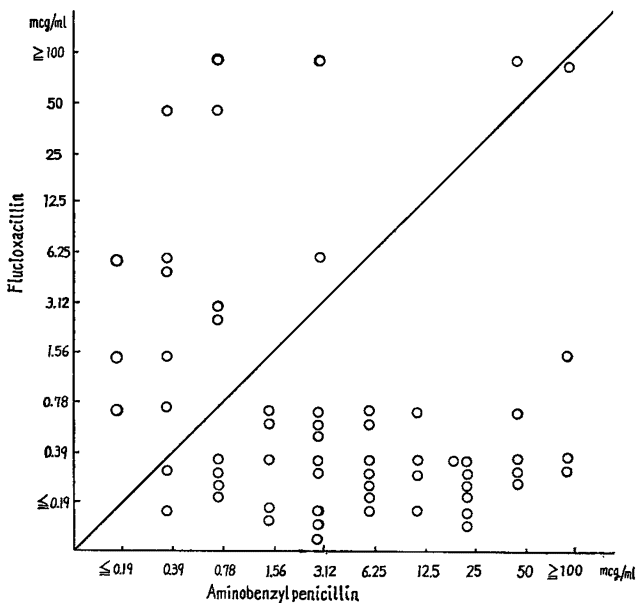


図3 Cross resistance Staph. aureus 60 strains (Flucloxacillin-Aminobenzylpenicillin)

強力な抗菌スペクトラムを有することが判明した。

ついで、化膿性中耳炎耳漏から分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌60株に対して、MFI-PC の抗菌力は、表 2 に掲示したごとく、0.19~100 mcg/ml に広く散逸した感受性 pattern がみられ、とくに 0.39 mcg/ml に

MIC が集中し、低濃度の 1.56 mcg/ml 以下に50株 (80.3%) 認められ、他 PC 剤との比較で、MDI-PC とほぼ同様なすぐれた抗菌力を有していた。また、他 8 種抗生物質との比較では、表 3 に掲示したごとく、格段とすぐれた感受性が示された。

さらに、ブドウ球菌60株の感受性相関では、図 2, 3 に掲示したごとく、MFI-PC と PC-G および AB-PC とは多少 Cross する菌株が認められた。

病巣分離の各種細菌に対する MFI-PC の抗菌力は、表 4 に掲示したごとく、溶血性レンサ球菌のうち 9 株が <math>< 0.19</math> mcg/ml、他 1 株が 0.39 mcg/ml、1 株が 50 mcg/ml で阻止された。しかし、変形菌 9 株は 1.56 ~ 12.5 mcg/ml、*E. coli* 7 株は 1.56 ~ >100 mcg/ml、肺炎桿菌 2 株のうち 1 株は >100 mcg/ml、他の 1 株は 25 mcg/ml の MIC を示したが、緑膿菌 40 株およびアエロバクター 1 株は、いずれも 100 mcg/ml で菌の発育を阻止しえなかつた。

また、局所的応用に供する MFI-PC 20 mg/ml 水溶液の安定性は、図 4 に掲示したごとく、供試菌株は黄色ブドウ球菌 209P 株で、5°C、37°C 保存により 1 週間ごとに抗菌力を調べた結果、5°C 保存では、2 週間以内ではまったく抗菌力に変化なく、4 週間以内でも充分抗菌効果が期待しえる。また 37°C 保存では、1 週間以内ではまったく抗菌力に変動なく、以降抗菌力が漸減し始め、1.56 mcg/ml に低下が認められた。

2) 血中濃度：MFI-PC 内服後の血中濃度の測定は、健常成人 (腎、肝機能検査正常例) および手術例の口蓋扁桃肥大症、慢性副鼻腔炎について、空腹時 MFI-PC 250 mg および 500 mg 内服後、30分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間後ごとに経時的に肘静脈より採血を行ない、その血中における時間的消長を溶血性レンサ球菌 S-8 株を検定菌とする鳥居・川上

氏重層法により測定した。

健常成人 3 例の血中濃度の平均値は、表 5、図 5 に掲示したごとく、MFI-PC 250 mg 内服 30 分後に、0.18 mcg/ml、1 時間後 0.42 mcg/ml と上昇し始め、2 時間後 1.0 mcg/ml となり peak に達し、4 時間後 0.21

表4 病巣分離の各種細菌に対する Flucloxacillin の抗菌力 (Agar plate dilution method)

Organisms	No. of strains	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	≤0.19 mcg/ml
<i>Strept. hemolyticus</i>	11		1							1	9
<i>Pseud. aeruginosa</i>	40	40									
<i>Proteus vulgaris</i>	9				3	3	2	1			
<i>E. coli</i>	7	1			1	1	2	2			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1		1							
<i>Aerobacter aerogenes</i>	1	1									

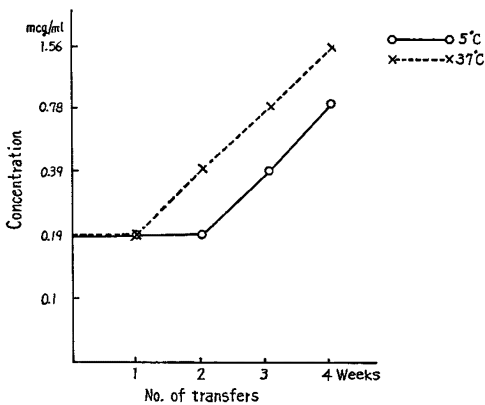


図4 Flucloxacillin 20mg/ml水溶液の安定性
供試菌株: Staph.aureus 209P

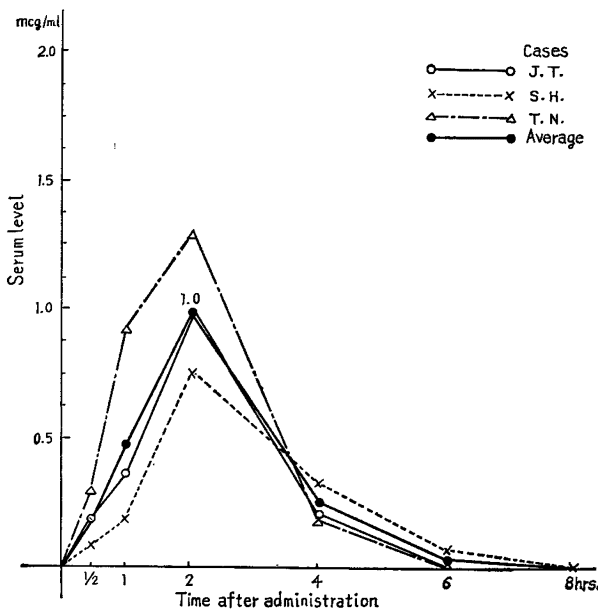


図5 Flucloxacillin の血中濃度 (250mg, p.o.)
健康成人

mcg/ml と漸減し、6時間後に 0.05 mcg/ml と痕跡程度となり、8時間後には血中よりまったく消失していた。また、健康成人3例の Cross over による MFI-PC 500 mg 内服後の血中濃度は、表6、図6に揭示したごとく、30分後 1.16 mcg/ml、1時間後 1.6 mcg/ml と上昇傾向がみられ、2時間後 1.72 mcg/ml と peak に達し、4時間後 0.78 mcg/ml、6時間後に 0.5 mcg/ml と漸減し始め、8時間後に 0.25 mcg/ml 認められた。

さらに、慢性副鼻腔炎の3例の平均値は、表7、図7に揭示したごとく、MFI-PC 500 mg 内服30分後に 1.2 mcg/ml、1時間後 1.56 mcg/ml と上昇し始め、2時間後 1.56 mcg/ml と peak に達し、4時間後 0.9 mcg/ml、6時間後 0.4 mcg/ml と漸減し始め、8時間後には 0.39 mcg/ml となった。また、健康成人と慢性副鼻腔炎との血中濃度の比較では、図8に揭示したごとく、MFI-PC 500 mg 内服2時間後に、いずれも peak が認められ、8時間まではほぼ同様な時間的消長傾向が示された。

3) 尿中排泄: 健康成人3例の尿中排泄は、表8に揭示したごとく、MFI-PC 500 mg 内服8時間までの尿中総回収率の平均値は29.8%であった。

4) 組織内移行度: MFI-PC 500 mg 内服2時間後に摘出した口蓋扁桃および上顎洞粘膜組織内移行度と血清濃度との比較では、表9に揭示したごとく、口蓋扁桃組織内には6例平均で 0.87 mcg/g の移行がみられ、血清濃度が 1.6 mcg/ml であった。上顎洞粘膜組織内には5例平均で、0.78 mcg/g の移行が認められ、血清濃度が 1.48 mcg/ml で、組織内には血清の約1/2程度の高い移行がみられた。

表5 Flucloxacillin の血中濃度 (250 mg, p.o.)

健康成人

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Serum level (mcg/ml)					
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	8 hrs.
1	J. T.	23	M	57.5 kg	0.18	0.31	1.0	0.18	0	0
2	S. H.	23	F	46	0.1	0.16	0.7	0.28	0.15	0
3	T. N.	30	M	55.2	0.26	0.8	1.3	0.17	0	0
Average					0.18	0.42	1.0	0.21	0.05	0

表6 Flucloxacillin の血中濃度 (500 mg, p.o.)

健康成人

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Serum level (mcg/ml)					
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	8 hrs.
1	J. T.	23	M	57.5 kg	0.7	1.1	2.65	1.35	0.84	0.1
2	S. H.	23	F	46	1.9	2.6	0.9	0.2	0.1	0.1
3	T. N.	30	M	55.2	0.9	1.1	1.6	0.8	0.56	0.48
Average					1.16	1.6	1.72	0.78	0.5	0.23

表7 Flucloxacillin の血中濃度 (500 mg, p.o.)

慢性副鼻腔炎

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Serum level (mcg/ml)					
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	8 hrs.
1	R. S.	37	F	51 kg	1.9	2.5	1.2	1.0	0.1	0.1
2	T. N.	15	M	55.2	0.9	1.1	1.6	0.8	0.56	0.48
3	Y. S.	20	F	47.5	0.8	0.9	1.9	0.9	0.56	0.5
Average					1.2	1.5	1.56	0.9	0.4	0.36

表8 Flucloxacillin の尿中排泄量 (500 mg, p.o.)

健康成人

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Urinary excretion (mcg/ml)				Recovery (%)
					0~2hrs.	2~4hrs.	4~6hrs.	6~8hrs.	
1	Y. S.	35	M	58.5 kg	410	700	490	240	36.2
2	J. T.	23	M	57.2	39	98	310	60	26.3
3	K. T.	22	M	50	550	110	120	110	27

II. 臨床治療成績

1) 使用対象：耳鼻咽喉科領域における代表的感染症、すなわち表10に掲示したごとく、急性化膿性中耳炎6例、慢性化膿性中耳炎9例、耳・鼻瘻6例、急性腺窩性扁桃炎16例、急性副鼻腔炎3例、総計40例（男19例、女21例）をMFI-PCの使用対象とした。なお、慢性化膿性中耳炎例は、耳鏡所見、X線所見上から保存的療法の

対象のみを選択して局所的使用を行なった。

2) 使用方法：MFI-PCを成人1日1,000mg 4回分服させ、小児には1日20mg/kg 服用させた。また、局所の応用の場合は、MFI-PC 20mg/ml 水溶液を調整し、化膿性中耳炎には、1日1回0.5ml 点耳後約10分間耳浴させ、急性副鼻腔炎には1日1回0.5ml を鼻内ネブライザーに使用し、急性炎には経口投与を併用した。

なお、MFI-PCの投与期間中は、本剤の治療効果を検

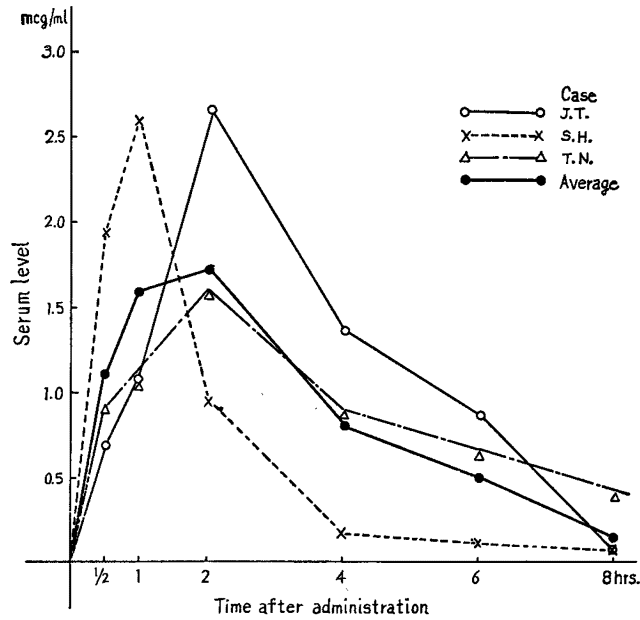


図6 Flucloxacillinの血中濃度(500mg, p.o.)
健康成人

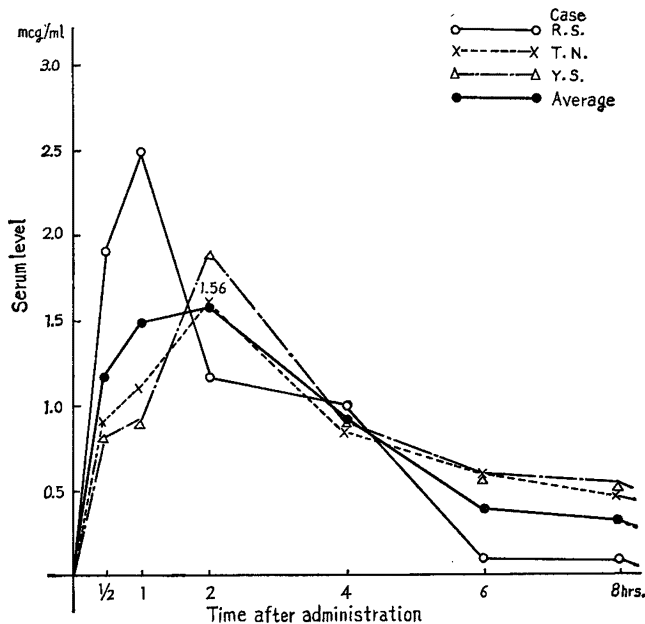


図7 Flucloxacillinの血中濃度(500mg, p.o.)
慢性副鼻洞炎

討する関係上、他剤との併用はいつさい行なわなかつた。

3) 治療効果の判定基準: MFI-PC 投与による治療効果の判定基準は、いちおう便宜的に著効、有効、やや有効および無効の4段階に区分判定を行なつた。すなわち、急性感染症の場合は、MFI-PC 投与5日以内に全身

状態回復し、菌培養陰性、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などの病変が消退治癒したものを著効(卅)、同様状態が10日以内に消失治癒したものを有効(卅)、MFI-PC 投与後10日以上治癒に日数を要したものをやや有効(+), 治療開始後治癒傾向のまったく認められ

表9 Flucloxacillin の血清と組織内濃度との相関

No.	Case	Age	Sex	Body weight	検査材料	MFI-PC 投与量(mg)	血清濃度 (mcg/ml)	組織内濃度 (mcg/g)
1	T. S.	32	M	72.5	口蓋扁桃(左)	500 p.o.	1.25	0.35
2	"	"	"	"	" (右)	"	1.25	1.75
3	U. U.	19	F	66.3	" (左)	"	2.5	0.83
4	"	"	"	"	" (右)	"	2.5	0.2
5	S. H.	23	"	51	" (左)	"	6.75	0.1
6	T. N.	30	M	55.2	" (左)	"	1.6	2.0
Average						500	1.64	0.87
1	T. K.	52	M	51.5	上顎洞粘膜(左)	500 p.o.	1.2	0.25
2	"	"	"	"	" (右)	"	3.2	2.4
3	M. H.	23	"	54.5	"	"	0.3	0.1
4	S. Y.	20	F	47.5	"	"	1.9	0.2
5	Y. O.	22	"	48	"	"	0.8	0.14
Average						500	1.48	0.78

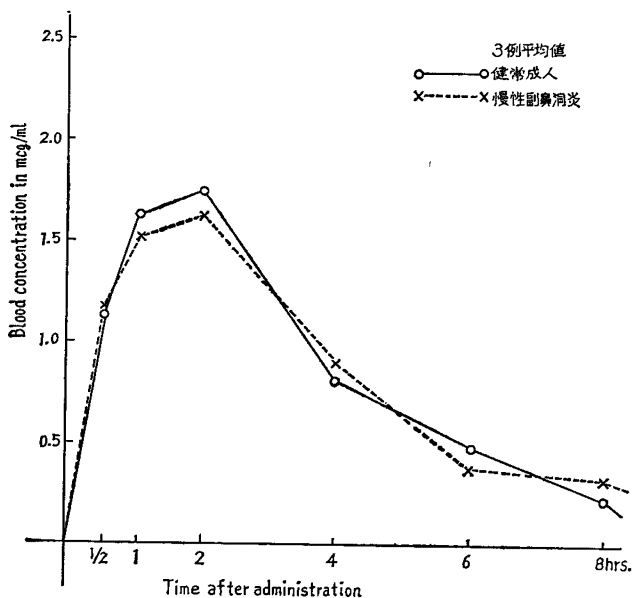


図8 Flucloxacillin の血中濃度 (500mg p.o.) 健康成人と慢性副鼻腔炎との比較

表10 Flucloxacillin の使用対象

臨床診断	性別			計
	男	女		
急性化膿性中耳炎	2	4		6
慢性化膿性中耳炎	5	4		9
耳・鼻・癆	3	3		6
急性腺窩性扁桃炎	6	10		16
急性副鼻腔炎	3			3
計	19	21		40例

なかつたものを無効 (-) と判定した。また、慢性化膿性中耳炎の場合は、MFI-PC 耳浴後10日以内に耳漏消失乾燥し、菌培養陰性、鼓室粘膜腫脹、病的肉芽組織消退改善したものを著効 (卅)、同様状態が3週以内に消失改善したものを有効 (卅), MFI-PC 投与3週以上病状改善に日数を要したものをやや有効 (+), 本剤による耳浴療法開始後まったく改善傾向の認められなかつたものを無効 (-) と判定した。

4) 治療成績: MFI-PC 投与による治療成績は、前述の方法で各疾患の治療成績を検討した結果について詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎: 表11に掲示したごとく、本疾患6例に対して MFI-PC を1日 500~1,000 mg 内服させ、同時に MFI-PC 20 mg/ml 水溶液 0.5 ml 耳浴を行なった結果、耳痛、耳漏、鼓膜膨隆、菌培養陰性などの主症状が3日で軽快消失し、鼓膜穿孔、発赤などが6日で消退治癒した。

耳漏中より黄色ブドウ球菌1株、黄色ブドウ球菌+溶血性レンサ球菌1例、溶血性レンサ球菌1株、菌培養陰性2例認められ、その分離菌の MIC は 0.78 mcg/ml 以下で、治療効果とはほぼ平行していた。本症の治療効果は、著効3例、有効2例、やや有効1例の結果がえられた。

ii) 慢性化膿性中耳炎: 表11にに掲示したごとく、本疾患9例に対して MFI-PC 20 mg/ml 水溶液 0.5 ml を、外耳道、鼓室内を十分清拭後、点耳後約10分間耳浴

表11 Flucloxacillin の治療成績 (その1)

No.	Case	Age	Sex	臨床診断	分離菌	MIC (mcg/ml)	投与方法			主症消失 (日)	治療日数	副作用	治療効果	
							投与方法	1日量 (g)	期間 (日)					総量 (g)
1	A. T.	40	M	急性化膿性中耳炎	<i>Staph. aureus</i>	0.39	内服 耳浴	1.0	8	8.0	5	11	—	+
2	T. A.	10	M	"	"	"	"	0.75	5	3.75	3	5	—	卅
3	A. S.	6	F	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemo.</i>	0.39 <0.19	"	0.5	5	2.5	3	5	—	卅
4	C. I.	7	F	"	no growth	"	"	0.5	3	1.5	2	5	—	卅
5	A. T.	6	F	"	<i>Strept. hemolyticus</i>	0.78	"	0.5	3	1.5	4	6	—	++
6	H. T.	6	F	"	no growth	"	"	0.5	3	1.5	3	7	—	++
7	T. U.	40	M	慢性化膿性中耳炎	<i>Staph. aureus</i>	<0.19	耳浴		14		5	14	—	++
8	F. T.	37	M	"	<i>Enterococcus</i>	"	"		22		?	?	—	—
9	T. O.	20	M	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Pseud. aerug.</i>	0.39 >100	"		25		?	?	—	—
10	K. K.	30	F	"	<i>Staph. aureus</i>	0.39	"		12		8	12	—	++
11	C. S.	22	F	"	"	"	"		14		7	14	—	++
12	J. T.	23	M	"	"	"	"		21		12	21	—	+
13	Y. H.	13	M	"	"	0.39	"		23		?	?	—	—
14	E. F.	31	F	"	"	"	"		14		9	14	—	++
15	N. S.	24	F	"	"	"	"		19		13	19	—	++
16	T. K.	46	M	耳瘻	"	"	内服	1.0	3	3.0	2	4	—	卅
17	A. K.	20	M	"	"	"	"	1.0	6	6.0	4	6	—	++
18	S. T.	9	F	"	"	"	"	0.75	3	2.25	3	5	—	卅
19	S. F.	26	F	"	"	"	"	1.0	6	6.0	4	8	—	++
20	Y. S.	27	F	鼻瘻	"	"	"	1.0	3	3.0	3	4	—	卅
21	S. T.	37	M	"	"	"	"	1.0	8	8.0	7	11	—	+

を行なつた結果、有効例では耳漏消失乾燥、菌培養陰性などに9日間を要し、鼓室粘膜の腫脹、肉芽消退など16日で改善させた。耳漏中より黄色ブドウ球菌7株、黄色ブドウ球菌+緑膿菌1例、腸内球菌1株を分離した。黄色ブドウ球菌4株のMICは0.39 mcg/ml以下であった。本症の治療効果は、有効5例、やや有効1例、無効3例の結果をえた。

iii) 耳・鼻瘻：表11に掲示したごとく、本疾患6例に対して、MFI-PC 1日750~1,000 mgを服用させた結果、疼痛、排膿、菌培養陰性などの主病変が4日で軽快消失し、発赤、腫脹などが6日で消退治癒した。膿汁中より黄色ブドウ球菌6株を分離同定した。本症の治療効果は、著効3例、有効2例、やや有効1例の結果をえた。

iv) 急性腺窩性扁桃炎：表12に掲示したごとく、本疾患16例に対して、MFI-PC 1日1,000 mg服用させた結果、咽頭痛、嚥下痛、発熱、扁桃膿栓子などの主症状が3日で軽快消失し、扁桃の浮腫、発赤、腫脹などは5日で消退治癒した。扁桃膿栓子より溶血性レンサ球菌10

株、黄色ブドウ球菌+溶血性レンサ球菌3例、分離同定した。

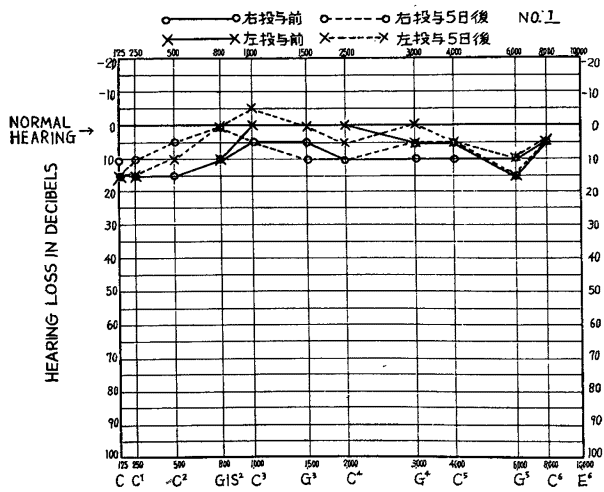
v) 急性副鼻腔炎：表12に掲示したごとく、本疾患3例に対して、MFI-PC 1日1,000 mg内服させたと同時に、MFI-PC 20 mg/ml水溶液0.5 mlを、1日1回鼻内ネブライザーを併用した結果、鼻内疼痛、頭痛、中鼻道排膿などの軽快消失、菌培養陰性に7日を要し、鼻粘膜の浮腫、発赤、腫脹などを14日間で消退改善させた。中鼻道の膿汁中より黄色ブドウ球菌2株、菌培養陰性1例あつた。本症の治療効果は、やや有効2例、無効1例の結果をえた。

副作用：MFI-PCの経口投与ならびに局所的応用に際し、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現は認められなかつた。なお、図9, 10に掲示したごとく(図は気導値のみを示す)、MFI-PC 1日1,000 mg経口投与5日以内の短期間では、聴力(気導、骨導値)にはなんら悪影響は認められなかつた。

以上のMFI-PCの治療成績から疾患別治療効果は、

表12 Flucloxacillin の治療成績 (その2)

No.	Case	Age	Sex	臨床診断	分離菌	投与方法			主症状 消失 (日)	治癒 日数	副作用	治療 効果	
						投与法	1日量 (g)	期間 (日)					総量 (g)
1	M. Y.	15	F	急性腺窩性扁桃炎	<i>Strept. hemolyticus</i>	内服	1	2	2	2	4	—	卅
2	M. I.	28	F	"	<i>Strept. hemoly.</i> <i>Staph. aureus</i>	"	1	5	5	3	5	—	卅
3	S. K.	48	M	"	"	"	1	5	5	4	6	—	卅
4	U. K.	42	M	"	<i>Strept. hemolyticus</i>	"	1	3	3	2	5	—	卅
5	S. T.	17	M	"	"	"	1	3	3	2	4	—	卅
6	K. T.	29	F	"	<i>Strept. hemoly.</i> <i>Staph. aureus</i>	"	1	3	3	3	5	—	卅
7	M. H.	38	M	"	<i>Strept. hemolyticus</i>	"	1	3	3	3	5	—	卅
8	E. S.	29	F	"	"	"	1	3	3	3	5	—	卅
9	U. C.	15	F	"	"	"	1	2	2	2	4	—	卅
10	S. M.	34	F	"	"	"	1	5	5	3	7	—	卅
11	Y. O.	22	M	"	"	"	1	5	5	4	7	—	卅
12	A. S.	34	F	"	"	"	1	3	3	2	4	—	卅
13	T. F.	52	F	"	"	"	1	5	5	4	7	—	卅
14	T. K.	26	F	"	"	"	1	3	3	3	6	—	卅
15	U. C.	30	M	"	"	"	1	3	3	2	5	—	卅
16	M. A.	23	F	"	"	"	1	3	3	2	4	—	卅
17	S. H.	24	M	急性副鼻腔炎	<i>Staph. aureus</i>	内服 ネブライザー	1	10	10	7	14	—	+
18	K. K.	24	M	"	"	"	1	24	24	?	?	—	—
19	K. H.	45	M	"	no growth	"	1	12	12	7	15	—	+



Flucloxacillin 1.0g x 5 days (5g, p.o.)
 図9 AUDIOGRAM OF U.K., 48y., M.

表13に掲示したごとく、MFI-PC 投与 40 例のうち著効17例、有効14例、やや有効5例および無効4例の結果がえられ、その治効率は著効、有効例を合算すると、31例77.5%の好成績をおさめた。また、MFI-PC の分離菌別治療効果は、表14に掲示したごとく、病巣より黄色ブドウ球菌、溶血性レンサ球菌および両者の混合感染例などのグラム陽性球菌には圧倒的に多く有効例が認められたが、緑膿菌と腸内球菌を検出した症例は無効であった。また、菌の発育がみられなかつた症例にも有効例が認められた。

なお、MFI-PC の各疾患の臨床効果と試験管内抗菌力との関係は、局所的応用を行なつた慢性化膿性中耳炎以外は、ほぼ治療効果と分離菌の MIC 値とに平行関係がみられた。

総括ならびに考按

PE-PC に始まつた半合成 PC 剤の開発

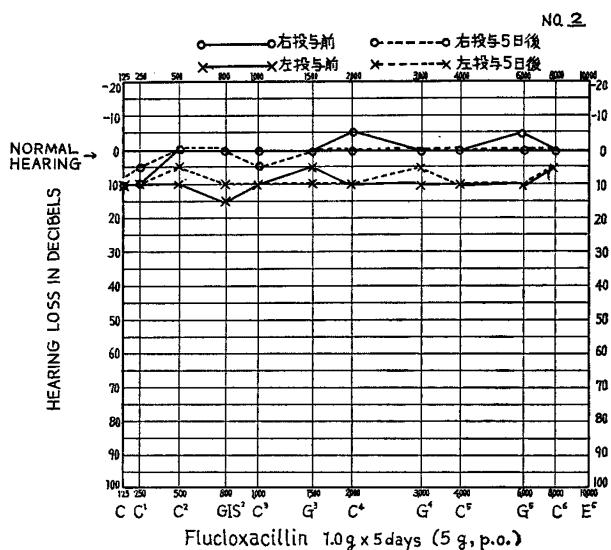


図10 AUDIOGRAM OF M.I., 28y., F.

表13 Flucloxacillin の疾患別治療効果

臨床診断	治療効果				計
	著効	有効	やや有効	無効	
急性化膿性中耳炎	3	2	1		6
慢性化膿性中耳炎		5	1	3	9
耳・鼻・鼻	3	2	1		6
急性腺窩性扁桃炎	11	5			16
急性副鼻窦洞炎			2	1	3
計	17	14	5	4	40例

31例 (77.5%)

表14 Flucloxacillin の分離菌別治療効果

分離菌	治療効果				計
	著効	有効	やや有効	無効	
<i>Staph. aureus</i>	4	7	4	2	17
<i>Strept. hemolyticus</i>	9	5			14
<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemolytic.</i>	3	1			4
<i>Staph. aureus</i> <i>Pseud. aeruginosa</i>				1	1
<i>Enterococcus</i>				1	1
no growth	1	1	1		3
計	17	14	5	4	40例

は、既述したごとく、酸耐性、Penicillinase 抵抗性、さらに Broad spectrum antibiotics として、従来の天然 PC 剤の概念をまったく変えるまでの特性を有することとなり、最近の抗生物質療法において、新たな半

合成 PC 時代を劃するまでにいたつた。

新しく Beecham 研究所で開発された MFI-PC は、経口投与で腸管からの吸収がよく、しかも耐性ブドウ球菌などのグラム陽性球菌に有効であることなどが、今回の著者らの検討成績から実証しえた。

すなわち、MFI-PC の抗菌スペクトラムは、各標準菌株の MIC 測定値から、緑膿菌、変形菌、大腸菌、肺炎桿菌などの一連のグラム陰性桿菌群には抗菌力を示さないが、ブドウ球菌、溶血性レンサ球菌、肺炎双球菌などのグラム陽性球菌に対して、MDI-PC とほとんど同様な、きわめて強力な抗菌力がのぞめる。

耐性株の多い中耳炎耳漏から分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌に対する MFI-PC の抗菌力は、寒天平板希釈法で 0.19~100 mcg/ml と、広く散逸した感受性分布

がみられ、0.39 mcg/ml に MIC が集中しており、1.56 mcg/ml 以下の低濃度に 80.3% が阻止されることは注目に値する。MFI-PC と他 PC 系 5 剤との比較では、MDI-PC とほとんど同様な抗菌力を示し、さらに他 8 種既知抗生物質よりも、ブドウ球菌に対しては高い感受性を有しており、本剤の抗菌力は耐性ブドウ球菌に対して、かなり大きな期待がもちえよう。

その他の病巣分離の溶血性レンサ球菌は、0.39 mcg/ml 以下で阻止が可能であるが、緑膿菌、大腸菌、肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌は 100 mcg/ml 以上で発育が阻止されず、抗菌力はのぞめない。

また、MFI-PC 20 mg/ml 水溶液の安定性は、5°C、37°C 保存で、1~2 週間以内ではほとんど抗菌力の変動は認められなかつたが、それ以後はしだいに抗菌力の低下が認められたので、本剤を局所的応用する場合には、2 週間以内に調整使用することがのぞましい。

MFI-PC の血中濃度を測定する場合には、血清蛋白との結合率が高いため、測定方法により数値が異なることに注意する必要がある。重層法による 1 次元拡散法による測定値は、健康成人 250 mg 空服時内服の場合、30分後に 0.18 mcg/ml となり、2 時間後 10 mcg/ml で peak に達し、以後漸減し始め、6 時間後には 0.05 mcg/ml となり、血中に痕跡程度認めたにすぎなかつた。Cross over による 500 mg 内服の場合は、30分後に 1.16 mcg/ml となり、2 時間後 1.56 mcg/ml と peak に達し、8 時間後にも 0.23 mcg/ml 測定しえたことから、MFI-PC の臨床的投与は 6~8 時間間隔の

経口投与で充分高い有効血中濃度を維持しえる。

また、慢性副鼻腔炎の血中濃度は、500 mg 内服30分後 1.2 mcg/ml となり、2時間後に 1.56 mcg/ml と peak に達し、8時間後 0.36 mcg/ml となり、健常成人の場合とほとんど同様な時間的消長傾向を示し、有意の差は認められなかつた。

MFI-PC の尿中排泄は、健常成人 500 mg 内服8時間までの尿中総回収率が約80%で、尿中にかなり高率に排泄される。

口蓋扁桃組織内には、500 mg 内服2時間後に 0.87 mcg/g の移行がみられ、血清濃度は 1.67 mcg/ml となり、上顎洞粘膜組織内には 0.78 mcg/g で、血清濃度が 1.48 mcg/ml となり、組織内には血清濃度の約 1/2 程度で、組織親和性がよく、炎症局所組織内への高い移行深達が期待しえる。

耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 40 例に対して、MFI-PC の経口投与および 20 mg/ml 水溶液の局所的応用（耳浴、鼻内ネブライザー）を行なつた治療成績は、病巣より黄色ブドウ球菌、溶血性ブドウ球菌を分離した感染症では、良好な臨床効果がえられた。すなわち、MFI-PC 投与の治療効果は、著効17例、有効14例、やや有効5例および無効4例の結果がえられ、著効、有効例を合算すると、31例77.5%の治効率がえられた。

MFI-PC は以上の治療成績から、わが科領域におけるグラム陽性球菌性感染症に有効な新半合成 PC 剤であり、とくに耐性ブドウ球菌感染症に対して、第1次選択抗生物質として使用が可能である。

MFI-PC の副作用は、経口投与ならびに局所的応用の場合、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現は経験しなかつたが、本剤が PC 剤であるため、PC アレルギー、ショック発生に充分注意して使用すべきは当然のことであろう。

結 論

著者らは isoxazolyl 系新半合成 PC 剤 MFI-PC について、基礎的ならびに臨床的に検討した結果、つぎの

ごとき結論に達した。

1) 試験管内抗菌力：MFI-PC の抗菌スペクトラムは、黄色ブドウ球菌、溶血性レンサ球菌、肺炎双球菌などのグラム陽性球菌に抗菌力を示す。耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 60 株に対しては、0.19~100 mcg/ml と広く分布し、とくに 0.39 mcg/ml に MIC が集中し、MDI-PC とほぼ同様な抗菌力を示した。しかし、グラム陰性桿菌には感受性を認めなかつた。

2) 血中濃度：健常成人では、MFI-PC 250 mg 内服2時間後に peak (1.0 mcg/ml) に達し、cross over による MFI-PC 500 mg 内服の場合、2時間後に peak (1.56 mcg/ml) となり、8時間後 (0.23 mcg/ml) も測定しえた。また慢性副鼻腔炎もほとんど同様な時間的消長をみせた。

3) 尿中排泄：MFI-PC 500 mg 内服8時間までの尿中総回収率は29.8%であつた。

4) 組織内移行：MFI-PC 500 mg 内服2時間後に、口蓋扁桃および上顎洞粘膜組織には、血清濃度の約 1/2 程度の移行が認められた。

5) 耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症 40 例に対して、MFI-PC を経口的ならびに局所的応用を行なつた結果、著効17例、有効14例、やや有効5例および無効4例となり、著効、有効例を合算すると、31例77.5%の治効率がえられた。

6) 副作用：経口的ならびに局所的応用に際し、とくに臨床的に副作用の発現は認められなかつた。

参 考 文 献

- 1) 藤井良知：日本における経口ペニシリンの発展とその評価, *Chemotherapy* Vol. 16, No. 1, P. 50~55, 1968
- 2) 岩沢武彦：Carbencillin に関する基礎的、臨床的研究, *Chemotherapy* 投稿中
- 3) 岩沢武彦：Hetacillin の抗菌力、血中濃度、尿中排泄、組織内移行ならびに臨床的応用に関する検討・耳鼻咽喉科 40(9) : 691, 1969

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON FLUCLOXACILLIN

TAKEHIKO IWASAWA & TSUTOMU KIDO

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Telecommunication Hospital

We have recently obtained the results described below through the clinical and experimental studies on flucloxacillin.

- 1) Sensitivity of coagulase positive 60 strains of clinically isolated *Staphylococci* to flucloxacillin ranged from 0.19 mcg/ml to 100 mcg/ml, showing the peak at 0.39 mcg/ml.
- 2) Following a single oral dose of flucloxacillin 250 mg or 500 mg, the serum level, which was determined by cross over method in three healthy adults, reached the peak of 1.0 mcg/ml or 1.56 mcg/ml respectively at 2 hours, being detectable at eight hours.
- 3) Urinary excretion was studied also in three healthy adults after oral dose of flucloxacillin 500 mg. The average urinary excretion rate for the first eight hours was 29.8%.
- 4) By oral administration or local application to 40 patients with otorhinologic infections, flucloxacillin showed the favorable efficacy rate of 77.5%.
- 5) Flucloxacillin showed no side effect at all either by oral route or local application.