

## Flucloxacillin による耳鼻咽喉科領域感染症の治療成績

河本和友・柏崎 均・山崎義春

東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室

(主任：片桐主一教授)

この度、藤沢薬品より耐性ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌に対して強い抗菌力を有する、新合成 Penicillin の1つである Flucloxacillin の提供をうけ、耳鼻科領域の2、3のグラム陽性球菌感染症に使用する機会を得たので、その臨床効果について報告する。本剤は化学的には、すでに米国の Bristol 研究所において開発された

Dicloxacillin と類似している。つまり Dicloxacillin の6番目の Cl 基がF基に置換されたものである。本剤の特徴はグラム陽性球菌、特に耐性ブドウ球菌に強い抗菌力を有し、消化管からの吸収がよいので、経口的に投与して、従来の isoxazoly 系合成 Penicillin に比して高い血中濃度が得られるといわれている。

表1 耳漏より分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌に対する MFI-PC および各種抗生剤の最小発育阻止濃度

菌 株	MCI-PC	MDI-PC	MFI-PC	感 受 性 (ディスク法)						
				PC-G	EM	TC	CP	SM	KM	CER
1	0.4	0.4	0.2	-	+++	-	+++	+	+++	-
2	0.4	0.2	0.2	+++	+	-	+++	+++	-	+++
3	0.2	0.1	0.1	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	0.4	0.2	0.4	-	++	-	+++	-	+++	+++
5	0.2	0.2	0.2	++	+	+++	+++	+++	+++	+++
6	0.2	0.1	0.1	++	+++	+++	+++	-	++	+++
7	0.4	0.4	0.4	-	+++	-	+++	+++	+++	+++
8	0.4	0.4	0.4	-	-	-	++	+++	+++	+++
9	0.2	0.1	0.2	+++	-	-	-	+	+++	+++
10	0.2	0.2	0.2	+	-	-	-	+++	+++	+++
11	0.4	0.2	0.2	++	-	-	-	-	-	+++
12	0.4	0.2	0.2	+	-	-	+	-	+	+++
13	1.6	1.6	1.6	-	-	-	-	-	-	+++
14	0.4	0.4	0.4	+++	-	-	-	++	-	+++
15	0.4	0.2	0.2	+	-	+	+	++	+++	+++
16	0.2	0.2	0.2	+	+++	-	+	+++	+++	+++
17	0.4	0.2	0.2	-	-	-	+	-	+	+++
18	0.4	0.2	0.4	+	+++	-	+++	+++	+++	+++
寺島株	0.1	0.1	0.1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
209 P	0.1	0.1	0.1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

### 1. ブドウ球菌に対する抗菌力

耳漏より分離した *Staph. aureus* 18株, 209 P 標準株を用い, 寒天平板稀釈法にて行なう化学療法学会標準法により, Flucloxacillin (MFI-PC), Cloxacillin (MCI-PC), Dicloxacillin (MDI-PC) に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, 各抗生剤の抗菌力を比較検討した。結果は表 1 に示すごとくである。

MFI-PC の抗菌力は MDI-PC のそれとほとんど同じで, 1.6 mcg/ml 以下で全株が発育を阻止され, 0.4 mcg/ml ~ 0.2 mcg/ml に MIC が集中 (15株, 83%) していた。

### 2. 治療対象および投与方法

治療対象は東北大学医学部付属病院耳鼻咽喉科外来を訪ずれ, 病巣よりグラム陽性球菌を分離できた症例を対象とした。疾患別には表 2 に示すごとく, 急性腺窩性扁桃炎 6 例, 扁桃周囲膿瘍 3 例, 慢性化膿性中耳炎 12 例 (この中には根治手術あるいは鼓室形成術後再発例 5 例を含む), 術後性頬部嚢腫の疑い 1 例の総計 22 例 (男 13 例, 女 9 例) である。

投与方法は普通成人では Flucloxacillin 1 cap. (125 mg) を 1 日量 4 cap. (500 mg) 4 回に分服。小児では 1 日量 3 cap. を 3 回に分服させ, 本剤の治療効果を検討する関係上でできるだけ本剤のみの単独投与を原則とした。

表 2 治療対象

	男	女	計
急性腺窩性扁桃炎	3	3	6
扁桃周囲膿瘍	2	1	3
慢性化膿性中耳炎	6	1	7
慢性中耳炎 (手術例)	2	3	5
術後性頬部嚢腫	0	1	1
計	13	9	22

### 3. 臨床効果の判定基準

判定基準は便宜的に著効, 有効, 無効の 3 段階に分けた。

著効(++) : 投与 5 日以内に自他覚所見が改善され, 治癒したもの

有効(+) : 投与後自他覚所見が 2 週間以内に改善され, 治癒したもの

無効(-) : 治療継続するも自他覚所見になら変化のみられないもの

### 4. 治療成績

治療成績は表 3, 4 に示すごとくであるが, それにつ

いて概説する。

#### (1) 急性腺窩性扁桃炎

表 3 に示すとき 6 症例で, 各症例とも本剤 1 日量 500 mg 4 回分服投与と, Oradol 口内錠 1 日 5 錠を併用した。いずれも初診時発熱, 咽頭痛を主訴とし, 局所々見では口蓋扁桃は発赤腫脹し, 白苔の付着が著明で, 白苔からは溶連菌, 黄色ブ菌などのグラム陽性球菌が検出された。著効 4 例はすべて本剤 2 日間の投与で主症状が軽快し, 扁桃の発赤や白苔も 3 病日目にはほとんど消失した。無効が 2 例あつたが, いずれも白苔から 2 種類の菌が検出され, 本剤に感受性があるにもかかわらず 2 日間の投与で症状が軽快せず, 他剤に替えざるを得なかつた。

#### 症例 3 T.T. 40才 男 会社員

主訴: 発熱, 咽頭痛

臨床診断: 急性腺窩性扁桃炎

治療経過: 初診前日より 38°C の発熱, 咽頭痛, 全身倦怠感を訴えて来院した。局所々見では口蓋扁桃が発赤腫脹しその腺窩に白苔(膿栓)が一面に付着していた。白苔より黄色ブ菌を検出し, 感受性試験では PC-G(++), MCI-PC(++), AB-PC(+), CER(++), EM(-), TC(-), CP(-), SM(-), KM(-) の結果を得た。

本剤 1 日量 500 mg 4 回分服投与と, Oradol 口内錠 1 日 5 錠の併用により, 翌日 37°C 台に下熱, 白苔は著明に減少し, 2 病日目には白苔が完全に消失した。3 病日目には扁桃の発赤もみられなくなり自覚的にもほとんど訴えがなくなり著効と判定した。

#### (2) 扁桃周囲膿瘍

表 3 に示すとき 3 症例であるが, いずれも有効であつた。切開排膿を施行した例も, 切開をしなかつた例も治療日数は 6 日間で治癒せしめることができた。

#### 症例 7 T.S. 43才 主婦

主訴: 嚥下痛, 全身倦怠感

臨床診断: 左扁桃周囲膿瘍

治療経過: 4 日前より発熱, 咽頭痛があり, 某開業医でクロマイの注射を 3 日間試みたが, 下熱せず咽頭痛もますます増強してきたので当科を訪れた。局所々見で左扁桃に膿栓が付着し, 扁桃の発赤腫脹が著明で周囲組織までこの腫脹が強く波及し, 試験穿刺により膿汁を認めたので局所麻酔のもとに切開排膿を行なつた。膿汁の細菌検査で溶連菌を検出し, その感受性試験は PC-G(++), MCI-PC(++), AB-PC(++), EM(++), TC(++), CP(++), SM(++), KM(++), CER(++). 本剤 1 日量 500 mg 4 回分服と, Oradol 口内錠 1 日 5 錠併用した。4 病日目にはほとんど切開創は治癒し, 自覚的にも咽頭痛も消失したが, 念のためさらに 2 日間本剤の投与を続



けた。

### (3) 慢性化膿性中耳炎

表3に示したとき、耳漏よりブドウ球菌を検出した7例を対象とした。著効2例はいずれも投与3日以内に耳漏の消失をきたし、5日間の投与で鼓膜は完全に乾燥し、穿孔を残すのみであった。有効例は3例あつたが、投与3日目まで耳漏の著明な減少をきたしたが、鼓膜穿孔の状態や鼓室粘膜の状態により、耳漏の完全な消失までにさらに日数を要し、最高治療日数14日、最低6日、平均治療日数10日であつた。無効2例のうち、1例は耳漏よりの検出菌が *Staph. epidermidis* で、PC-G その他の抗生剤にも耐性を示した。局所々見でも鼓膜穿孔が大きく、鼓室粘膜の肥厚も高度であつた。他の1例は、初めの検出菌は *Staph. aureus* だつたが、耳漏の減少する傾向がないので再検査したところ、緑膿菌と黄色ブドウ菌の混合感染であり、本剤が無効であつた。

症例14 M. H. 19才 男 大学生

主訴：左耳漏

臨床診断：左慢性化膿性中耳炎

治療経過：小児期に左中耳炎に罹患し、1年に1回ぐらい耳漏を認め、そのつど治療していた。1昨日より再び耳漏、耳痛を訴え来院した。局所々見は左外耳道に膿性分泌物を認め、それをきれいにふきとると鼓膜中心部に中等度の穿孔があつた。本剤1日量 500 mg 4回分服で5日間投与したが、投与翌日には、ほとんど外耳道に分泌物を認めず、わずかに穿孔部が湿潤している程度で、2病日目から分泌物が完全に消失、鼓室内も乾燥した。しかし約1カ月後、再び左耳漏を訴えて来院してきた。前回には本剤が著効であつたので再び本剤を1日量 500 mg 4回分服させたところ、3病日目に耳漏の消失を認めた。今度は投与期間を10日間に延長した。現在まで再発をみていない。検出菌はほとんどの抗生剤に感受性のある黄色ブドウ菌であつた。

### (4) 慢性化膿性中耳炎(手術例)

慢性中耳炎で根治手術あるいは鼓室形成術を行なつた後、数年間経過して再び耳漏をきたすようになった5症例を対象とした。表3に示すごとく著効例がなく、有効4例、無効1例で、この無効例も耳漏より *Staph. epidermidis* が検出され、他の抗生剤に対して耐性を示した。本疾患の場合、やはり長期にわたり各種抗生剤の投与がなされる場合が多く、菌の薬剤に対する抵抗性も強くなる傾向にあり、なかなか抗生物質の効果を期待できかねる。また、時には混合感染の機会も多く、本疾患の治療には特別の配慮を必要とするものと考える。

### (5) 左術後性頬部嚢腫の疑

症例22 K. T. 17才 女 高校生

臨床経過 この症例は、3年前に慢性上顎洞炎の診断のもとに、両側上顎洞根本手術を行ない経過良好であつたが、3日前に風邪を引いてから左頬部が腫れ、少し重苦しいと訴えて来院した。初診時、左頬部がやや腫脹し同部に軽度の圧痛を認めた。X線写真で明確な嚢腫を認めなかつたので、左上顎腫脹部を口腔内より穿刺したが膿汁を認めなかつた。本剤1日量 500 mg 4回分服と、蛋白分解消炎酵素剤 Empynase 3 cap. 3回分服の併用療法を1週間行なつたところ、頬部の腫脹には変化はみられなかつたが、投与3日目頃から自覚的な頬部痛、圧痛が軽快した。7日間の投与で自覚的にはなんら訴えがなくなつたので、有効と判定した。

以上各症例について概説したが、総合的治療成績は表4に示すごとく、総対象22例中著効6例(27%)、有効11例(50%)、無効5例(23%)の結果を得、著効、有効をあわせた有効率は77%であつた。

表4 治療成績

臨床診断	著効	有効	無効
急性腺窩性扁桃炎	4	0	2
扁桃周囲膿瘍	0	3	0
慢性化膿性中耳炎	2	3	2
慢性中耳炎(手術例)	0	4	1
術後性頬部嚢腫	0	1	0
計	27%	50%	23%

## 5. 考 案

耳鼻咽喉科領域におけるグラム陽性球菌感染症といえは大部分は急性感染症であり、合成 Penicillin を初め、Macrolide 系、Chloramphenicol および Tetracycline 系さらには合成 Cephalosporin 系などの諸種の強力な抗菌力を有する、広範囲抗生剤の出現により、われわれ耳鼻科医はこれらの感染症の治療にはたいして困難を感じていない。しかし反面抗生剤の乱用の傾向が現われるに従い、耐性菌や菌交代症の問題が新たに生じ、難治の慢性中耳炎のあることもまた事実である。この中には、もちろんグラム陰性桿菌によるものもあるが、約半数は、ブドウ球菌によるといわれている。われわれの耳漏よりの検査でも、43年1月から43年10月までの10カ月間に、耳漏より検出できた53株について分類すると、*Staph. aureus* 22株(40%)、*Staph. epidermidis* 3株(5%)、でその

半数弱がグラム陽性球菌であり、他は緑膿菌9株、腸内細菌類のグラム陰性桿菌7株、変形菌4株の順で大体諸家の報告している知見と同じ傾向を示した。このうち特に問題となるのは耐性ブドウ球菌であり、外科領域における各抗生剤に対する耐性率は SA 95%, PC 55%, SM 33%, TC 36%, CP 5.2%, EM 2.8%, LM 3.9%, OM 3.2%, NB 4.9%, DMP-PC 3.0%, KM 0.3% との報告があり、耳鼻科領域ではその耐性率は、他科のそれより上回るといわれている。したがって、本剤のように耐性菌に対しても強い抗菌力を有する抗生剤の存在することは、これらの感染症治療に大きな役割を果すものと考えられる。本剤のブドウ球菌に対する抗菌力は、Dicloxacillin とほとんど同じ抗菌力を有し、 $\leq 1.6$  mcg/ml で全株の発育が阻止され、諸家の報告所見とも一致した。急性腺窩性扁桃炎で、扁桃からの検出菌が感受性菌でありながら、無効例が2例あつたが投与日数をもう少し継続するか1回投与量を増量すれば、効果が期待できたかも知れない。いずれも2日間の短期間投与で他剤に切り替えざるを得なかつた。これらの無効例があつたけれども、本剤は急性扁桃炎にはすぐれた臨床効果を示すように思われた。

慢性化膿性中耳炎の無効例のうち、1例は緑膿菌との混合感染例であり、他の1例は鼓膜穿孔が大で鼓室粘膜の肥厚も著しかつたので、本剤だけの単独療法だけでなく、鼓室内局所療法などを併用することにより、さらに良い治療効果が得られたものと思われる。

本剤の薬剤効果はあくまでグラム陽性球菌に限るわけだから、抗生剤使用の原則にてらして感受性検査を行なつた後、最も効果のあるものを使用するのが最善の方法であるが、日常臨床では感受性検査の結果を待たず抗生剤を使用する機会が多い。この点からも耐性菌感染症を考慮して、やはり耐性菌用合成 Penicillin (Cloxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin) が第一に選択されるべき抗生剤と考えられる。

臨床的副作用は本剤の使用に当つて特に認められなかつた。

### 結 語

1. 耳漏より検出した黄色ブドウ球菌に対する抗菌力を、平板稀釈法で従来の MDI-PC と比較検討した結果、MFI-PC の抗菌力は MDI-PC とほとんど同じ抗菌力を示し、 $1.6$  mcg/ml 以下の MIC で、黄色ブ菌全株の発育を阻止し、 $0.4 \sim 0.2$  mcg/ml (83%) に感受性分布があつた。

2. 臨床成績では病巣よりグラム陽性球菌を検出した

20例、および菌検出できなかつた2例を対象とし、著効6例(27%)、有効11例(50%)、無効5例(23%)の結果を得、著効、有効あわせての有効率は77%であつた。

3. 本剤の使用により、臨床的に副作用と思われる症状を認めなかつた。

### 文 献

1. 奥田 稔, 他: 耳鼻咽喉科領域疾患における最近の菌叢と薬剤耐性およびフラジオマイシンによる治療経験について 耳鼻咽喉科 31: 389, 1959
2. 河村正三, 他: 慢性中耳炎における細菌叢と薬剤感受性について 耳鼻咽喉科 34: 567, 1962
3. 岩沢武彦, 他: 慢性中耳炎の起炎菌ならびに薬剤感受性試験成績 耳鼻と臨床 8: 214, 1962
4. 高橋健一, 他: 慢性中耳炎の細菌学的検索 医療 18: 増刊 382, 1964
5. 山下敏夫, 他: 慢性中耳炎の検出菌とその薬剤感受性について 耳鼻咽喉科臨床 60: 311, 1967
6. 山本 啓, 他: 慢性中耳炎の耳漏より検出される菌の種類とその薬剤感受性 耳鼻咽喉科 39: 11, 1967
7. 真下啓明: 耐性ブドウ球菌感染症の対策 総合臨床 14: 2286, 1965
8. 田中公一郎, 他: 外科領域における薬剤耐性菌の動態、特に薬剤耐性の年次の推移 Chemotherapy 14 (7): 583, 1966
9. 上田 泰: 耐性菌用抗生剤の検討 Chemotherapy 14 (7): 580, 1966
10. 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域の病原性ブドウ球菌の薬剤耐性に関する知見 耳鼻咽喉科 38: 875, 1966
11. 加藤康道, 他: Dicloxacillin の基礎的臨床的研究 The Journal of Antibiotics, Series B 22—1: 1967
12. 高須照男, 他: 耳鼻咽喉科領域数種感染症における Dicloxacillin (Staphcillin A) の使用経緯 The Journal of Antibiotics, Series B 22—1: 1967
13. 三辺武右衛門: 耳鼻咽喉科感染症の Dicloxacillin に対する治療成績 The Journal of Antibiotics, Series B 22—2: 1967
14. 桑原章吾: シンポジウム Flucloxacillin について 第15回日本化学療法学会東日本支部総会, 1968

CLINICAL APPLICATION OF FLUCLOXACILLIN FOR  
OTORHINOLARYNGOLOGICAL INFECTIONS

KAZUTOMO KAWAMOTO, HITOSHI KASHIWAZAKI & YOSHIHARU YAMASAKI

Department of Otorhinolaryngology, Tohoku University

(Director : Prof. SHUICHI KATAGIRI)

Flucloxacillin was applied clinically in the treatment of otorhinolaryngological infections and the following results were obtained.

(1) The M. I. C. of flucloxacillin against 18 strains of *Staph. aureus* isolated from lesions was in the range of 0.4 mcg/ml to 0.2 mcg/ml in 83 per cent. The growth was completely inhibited with concentrations of less than 1.6 mcg/ml.

(2) The therapeutic effect in 22 patients were as follows; very effective in 6 (27%) patients and effective in 11, the total effectiveness rate being 77 per cent.

(3) No side effect was observed.