

耳鼻咽喉科領域における Flucloxacillin の基礎的ならびに臨床的検討

高須照男・馬場駿吉・間宮 敦・近藤 登・大橋道三

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

(主任：高須照男教授)

I. はじめに

耳鼻咽喉科領域における急性感染症の主体はグラム陽性球菌，なかんずくブドウ球菌を起炎菌とするものが多いことは明らかな事実であり，これらグラム陽性球菌に対して威力をもつ抗生物質が従来から種々開発され，現在，起炎菌の感受性に応じて選択され，実際に日々の臨床に応用されつつある訳である。しかし細菌の耐性化の問題にも常に注意を向けなければならず，さらに新しい抗生物質の開発にも努力が払われねばならぬのが現状である。

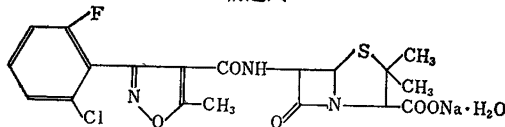
現在までに Penicillinase に安定な PC 系抗生物質が種々合成され，すでに臨床に用いられてきたが，最近英国 Beecham 研究所において合成された Flucloxacillin もこの範疇に属するものの1つで，今回その基礎的ならびに臨床的検討を行なう機会を得たので，ここにその概要を報告する次第である。

II. 組成ならびに性状

本剤は一般名が Flucloxacillin であるが，化学名および構造式は下記のごとくである。

化学名：Sodium salt of methylchlorofluorophenylisoxazolyl penicillin monohydrate

構造式



すなわち，Dicloxacillin (MDI-PC) の Cl の1個をFに置換した構造を有する白色結晶性粉末である。

III. 基礎的実験

1. 血中濃度

健康成人3例に，本剤 250 mg を早朝空腹時に1回経口投与し，投与後30分，1時間，2時間，3時間，4時間，6時間の血中濃度を *Staphylococcus aureus* 209P 株を試験菌とする鳥居-川上氏重層法にて測定した。なお standard は pH 7.2 の磷酸緩衝液を用い稀釈した。

その成績は表1および図1に示すごとくで，1時間後に平均値で 2.8 mcg/ml の peak を示し，以後比較的速く減少し，6時間後にはほとんど消失した。

2. 扁桃組織内濃度

16~21才の口蓋扁桃肥大症患者3例に，本剤 250 mg を扁桃全摘術の1時間前に1回経口投与し，摘出扁桃について組織内濃度を測定した。測定方法は摘出扁桃の腺窩付近を1g 採取し，4倍量の磷酸緩衝液を加え，homo-

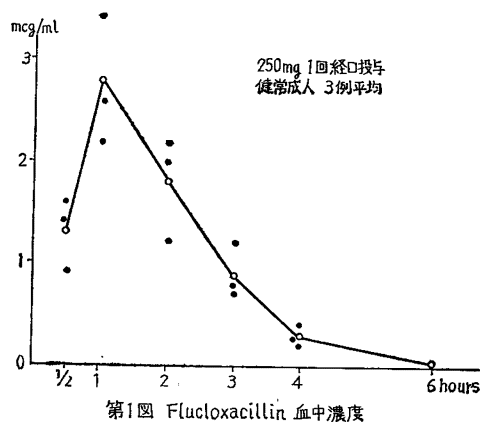


表1 経口投与後の血中濃度の消長

対象 年齢・性	投与量	血中濃度 mcg/ml					
		30分	1時間	2時間	3時間	4時間	6時間
20 ♀	250 mg	0.9	2.2	1.2	0.8	0.3	—
18 ♀	250 mg	1.4	2.6	2.2	1.2	0.4	—
35 ♂	250 mg	1.6	3.6	2.0	0.7	0.2	—
平均		1.3	2.8	1.3	0.9	0.3	0

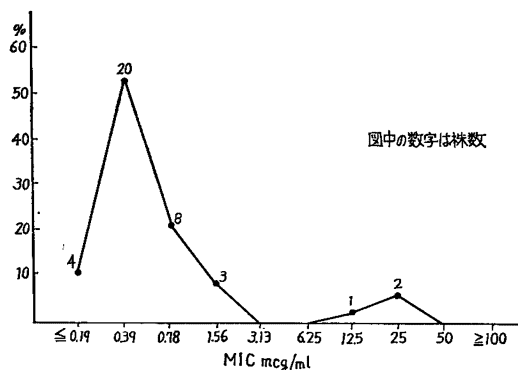
genize して得た試料を血中濃度と同様、鳥居-川上氏重層法に準じて組織内濃度の測定を行なった。その成績は表2のごとくで、3例6側平均は1.7 mcg/gであつた。

3. 抗菌力

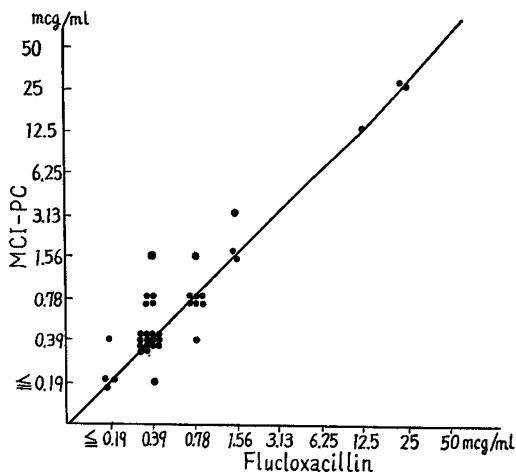
当科領域感染症病巣分離の Coagulase 陽性ブドウ球

表2 扁桃組織内濃度

症 例	投 与 量	投与後時間	扁桃組織内濃度 (mcg/g)		血中濃度 (mcg/ml)
			右	左	
21才 ♀	250 mg	1 時間	2.5	2.2	1.8
16才 ♂	250 mg	1 時間	2.0	1.6	2.4
18才 ♂	250 mg	1 時間	0.7	1.2	1.4
平 均			1.7		1.9



第2図 病巣分離 Coagulase 陽性7菌(38株)に対する Flucloxacillin 感受性分布



第3図 Cross resistance; Flucloxacillin-MCI-PC Coagulase 陽性7菌38株

菌38株に対する本剤の *in vitro* 抗菌作用を日本化学療法学会案に準じた寒天平板希釈法により測定した。

その感受性分布は図2に示すごとくで、感受性株の peak は 0.39 mcg/ml にあり、38株中20株 (52.6%) がここに集中しており、25 mcg/ml 2株、12.5 mcg/ml 1株のやや低感受性株も少数認められたが、50 mcg/ml 以上の耐性株は認められなかつた。また MCI-PC との cross resistance についてみると、図3のごとくで、ほぼ完全な交叉性を示したが、本剤のほうにやや優れた感受性を示す菌株が多い傾向をみた。

IV. 臨床的検討

1. 使用対象

対象患者は男子16例、女子15例、計31例の耳鼻咽喉科領域の各種感染症患者で、その疾患別ならびに年齢分布の内訳は表3に示すごとくである。

2. 投与方法

成人には 125 mg を1日4回6時間毎、計 500 mg を、8才から11才までの小児には1日3回毎食後、計 375 mg を経口投与した。なお、本剤は1カプセルに 125 mg 含有されている。

3. 効果判定規準

臨床効果の判定には下記のごとき規準を設けた。

- 著 効：投与開始後3日以内に主要症状が消退し、5日以内に治癒に至つたもの
- 有 効：投与開始後5日以内に主要症状が消退し、10日以内に治癒に至つたもの
- 軽 快：投与開始後治癒に至るまでに10日以上を要したものの、あるいは主要症状は軽快しても治癒には至らなかつたもの

表3 治療対象 男子16例・女子15例

疾 患	急性化膿性中耳炎	慢性化膿性中耳炎	急性慢性外耳炎	耳 瘻	鼻 瘻	急性耳介周囲炎	急性耳後リンパ節炎	慢性下顎骨々髄炎	舌癌術後感染症	急性扁桃炎	計
~ 9			2			1	1				4
10~19	1	3	1	5		2				2	14
20~29		1								2	3
30~39	1									2	3
40~49										1	1
50~	1			2	1			1	1		6
計	3	4	3	7	1	3	1	1	1	7	31

不変：本剤投与にてまったく症状の緩解が得られな
いか、または悪化の傾向を認めたもの

本症々例は表4に示すとき3例で、有効2例、不変1
例で、不変例は *Staphylococcus epidermidis* と *Pseu-*
domonas aeruginosa との混合感染例であつた。

4. 臨床成績

1) 急性化膿性中耳炎

2) 慢性化膿性中耳炎

表4 急性・慢性化膿性中耳炎

疾患	症例		主訴	発病期間	初診時 鼓膜所見	治療	経過	検出菌	効果	副作用
	No.	年齢・性								
急性化膿性 中耳炎	1	18 男	左耳痛	2 日	発赤(++)	500 mg ×7 日	5 日目発赤(±) 7 日目治	—	有効	—
	2	53 女	右耳漏	4 日	発赤(+) 穿孔(小) 膿(+)	500 mg ×7 日	5 日目膿(-) 7 日目治	<i>Staph. aureus</i>	有効	—
	3	34 男	左耳漏	7 日	発赤(+) 膿(++)	500 mg ×7 日	不変	<i>Staph. epider.</i> <i>Pseudomonas</i>	不変	—
慢性化膿性 中耳炎	1	16 女	左耳漏	6~7年前 1週前より耳漏	穿孔(中) 膿(++)	500 mg ×12 日	耳漏 2 日目(+) 5 日目(±)	<i>Staph. aureus</i>	有効	—
	2	18 女	左耳漏	10 年	穿孔(大) 膿(++)	500 mg ×6 日	耳漏 6 日目(+)	<i>Staph. epider.</i> <i>Pseudomonas</i>	軽快	—
	3	10 女	左耳漏	6 カ月	穿孔(大) 膿(++)	375 mg ×10 日	不変	<i>Micrococcus</i>	不変	—
	4	23 男	右耳漏	10年前より中耳炎 1カ月前より耳漏	穿孔(大) 膿(++)	500 mg ×6 日	不変	<i>Proteus mira-</i> <i>bilis</i>	不変	—

表5 急性慢性外耳炎・耳癬・鼻癬

疾患	症例		主訴	発病期間	初診時 所見	治療	経過	検出菌	効果	副作用
	No.	年齢・性								
急性外 漏慢性 外耳炎	1	9 女	左耳痛	前日	腫脹(+) 耳漏(+)	375 mg ×6 日	5 日目治	<i>Staph. aureus</i>	著効	—
	2	11 男	左耳痛	前日	発赤(++)	375 mg ×6 日	5 日目発赤(±)	—	有効	—
	3	8 男	右耳痛	前日	発赤腫脹 (++)	375 mg ×7 日	4 日目腫脹減 5 日目耳痛(-)	—	有効	—
耳	1	17 女	左耳痛	1 週	腫脹(++)	切開 500 mg ×6 日	3 日目耳漏(±) 5 日目治	<i>Staph. aureus</i>	著効	—
	2	70 女	右耳痛	2 日	腫脹(++) 膿(+)	切開 500 mg ×6 日	5 日目治	<i>Staph. aureus</i>	著効	—
	3	12 男	左耳痛 耳漏	2 日	腫脹(++) 膿(++)	500 mg ×4 日	4 日目治	<i>Staph. aureus</i>	著効	—
	4	10 女	左耳痛	3 日	腫脹(++)	500 mg ×5 日	5 日目腫脹(-) 治	—	著効	—
癬	5	13 女	左耳痛	当日朝	腫脹(+)	500 mg ×6 日	5 日目腫脹 耳痛(±)	—	有効	—
	6	71 男	左耳痛	3 日	腫脹(++)	500 mg ×6 日	6 日目耳痛(-) 7 日目治	—	有効	—
	7	18 男	左耳痛	前日	腫脹(++)	500 mg ×6 日	6 日目腫脹(+)	—	軽快	—
鼻 癬	1	55 女	鼻尖部痛	前日	腫脹(++)	500 mg ×5 日	3 日目腫脹(±) 5 日目治	<i>Staph. epider.</i>	著効	—

表6 急性扁桃炎

症例 No.	年令・性	主訴	発病 期間	初診時 扁桃所見	治 療	経 過	検 出 菌	効果	副作用
1	32 ♂	咽頭痛 発熱	前日	白苔(+) 発赤(++)	500 mg ×5日	2日目白苔(±) 5日目治	<i>Strept.</i> <i>β-hem.</i>	著効	—
2	21 ♀	咽頭痛	2日	発赤(++)	500 mg ×3日	3日目発赤(-) 治	—	著効	—
3	20 ♂	咽頭痛	2日	発赤(++)	500 mg ×7日	5日目発赤(±) 7日目完治	<i>Staph. aureus</i>	有効	—
4	41 ♂	咽頭痛 発熱	3日	白苔(+) 発赤(++)	500 mg ×7日	2日目解熱 4日目白苔(-) 7日目治	<i>Staph. aureus</i>	有効	—
5	18 ♂	咽頭痛	前日	発赤(++)	500 mg ×5日	5日目発赤(±) 咽頭痛(-)	<i>Staph.</i> <i>epider.</i>	有効	—
6	15 ♀	咽頭痛	3日	発赤(++)	500 mg ×7日	7日目発赤(±) 咽頭痛(+)	<i>Diplococcus</i> <i>pneumo.</i>	軽快	—
7	32 ♂	咽頭痛	前日	白苔(++) 発赤(++)	500 mg ×5日	5日目白苔(-) 咽頭痛(+)	<i>Staph. aureus</i>	軽快	—

表7 その他の感染症

疾患	症 例		主 訴	発 病 期 間	初 診 時 所 見	治 療	経 過	検 出 菌	効果	副作用
	No.	年令・性								
耳介周 囲炎	1	9 ♀	右耳痛	1週間	右耳介周囲 腫脹(++)	切 開 375 mg ×9日	5日目膿 (-) 9日目治	<i>Staph. aureus</i>	有効	—
	2	10 ♂	左耳痛	5日	左耳後部 腫 脹(++)	500 mg ×7日	2日目膿減 8日目治	<i>Staph. aureus</i>	有効	—
	3	18 ♂	左耳痛	3日	左耳後部 腫脹(++)	500 mg ×3日	3日目腫脹(±) 5日目治	—	著効	—
耳 後 部 節 炎	8	♂	耳後部 リンパ 節腫脹	5日	腫 脹 示 指 頭 大	375 mg ×12日	5日目小豆大 9日目大豆大	—	軽快	—
慢性下顎 骨 炎	61	♀	口腔内 悪 臭	1ヵ月	膿 (++)	500 mg ×10日	10日目膿減	<i>Staph. epider.</i> <i>Strept. β-hem.</i>	軽快	—
舌 痛 術 後 感 染 症	56	♀	顎下部 疼 痛	5日	顎下縫合部 膿 (++)	500 mg ×15日	2日目膿減 6日目 " (±) 10日目 " (-)	<i>Staph. aureus</i>	有効	—

本症々例は表4下段に示す4例で、有効1例、軽快1例、不変2例の成績であった。

有効例は *Staphylococcus aureus* 単独検出例で、投与開始後5日目には耳漏は著減し、10日目には鼓室はほぼ乾燥状態となった。グラム陰性桿菌の混合感染例や単独検出例では当然のことながら治療成績は不良であった。

3) 急性慢性外耳炎ならびに耳癬

本症々例3例の治療成績は表5上段に示すごとくで、著効1例、有効2例であった。また耳癬は表5中段に示す7例で、著効4例、有効2例、軽快1例の成績を得た。

これら外耳の急性感染症からの検出菌は、*Staphylococcus aureus* がほとんどで、分泌物がないため菌検出が不能であった症例の中にも、*Staphylococcus* の感染と

推定されるものが多かった。

4) 鼻 癬

鼻癬の症例は表5下段の1例であり、本症例は糖尿病合併例であったが、5日間の投与によって完全に治癒し、著効と判定された。

5) 急性扁桃炎

本症々例7例の成績は表6に示すごとくで、著効2例、有効3例、軽快2例で不変例はなく、*Streptococcus* 検出例にも優れた効果を示した。

6) その他の感染症

外耳の急性感染症がさらに耳介周囲組織におよんだ耳介周囲炎または膿瘍の症例は、表7上段に示すとき8例で、著効1例、有効2例の成績であった。また耳後部急

性リンパ節炎症例では、初診時本剤投与前のリンパ節の大きさが示指頭大であつたものが、投与5日目には小豆大となつたのであるが、9日目には再びやや増大した。したがつて本症例は軽快と判定した。慢性下顎骨々髄炎症例では、10日間の本剤投与により膿性分泌物の量がかなり減少したが、停止には至らず軽快と判定された。また、舌癌にて舌左半側切除術兼左頸部廓清術を施行したが、左顎下部の術創縫合部に、術後黄色ブ菌感染を生じた順調な症例では、10日間の投与により、術創は清浄化し、以後順調な経過をたどつたので有効とした。

7) 総合治療成績

以上の成績を総括すると表8に示すごとく、著効9例、有効13例、軽快6例、不変3例で、著効、有効あわせての治効率は71%であつた。

8) 副作用

これら31例ではなんら障害なく投与を継続し、副作用と思われるものをまつたく認めなかつた。

V 考 案

1957年 SHEEHAN が Penicillin V を合成し、その後 Penicillin の母核である 6-Aminopenicillanic acid を基幹として続々新しい合成 Penicillin 系抗生物質を出現させる端緒をつかんだが、合成 PC 系諸剤のうち、Oxacillin (MPI-PC), Cloxacillin (MCI-PC), Dicloxacillin (MDI-PC) の isoxazolyl 系 PC 剤は Penicillinase に対して特に安定で、かつ酸にも比較的強い特徴が知られ、PC 耐性ブドウ球菌用抗生物質として臨床に応用されてきた。今回、英国 Beecham 研究所で開発された Flucloxacillin は、Dicloxacillin のもつ2個の Cl のうち1個を F に置換した構造をもつ新しい isoxazolyl 系 PC 剤で、したがつて諸性状も Dicloxacillin に類似するところが多い。

Dicloxacillin は、Oxacillin や Cloxacillin に比し血中への移行度が高く、Oxacillin や Cloxacillin の1/2程度の投与量で十分な血中濃度が得られるとされ、事実、著者らもすでに Dicloxacillin 250 mg 1回経口投与で、1時間後に3例平均2.6 mcg/mlの血中濃度の peak を得、5時間後には血中から消失した成績を発表しているが、今回の Flucloxacillin においても、前述のごとく、250 mg 1回経口投与で1時間後に3例平均で2.8 mcg/mlの血中濃度の peak を認め、6時間後に消失する成績を得た。したがつて、Flucloxacillin も Dicloxacillin 同様、比較的少量投与で臨床上十分な効果を期待し得るといえよう。病巣分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌38株の本剤に対する感受性分布をみると、

表8 総合治療成績

疾 患	効 果	著効	有効	軽快	不変	計
急性化膿性中耳炎			2		1	3
慢性化膿性中耳炎			1	1	2	4
急性彌慢性外耳炎		1	2			3
耳 癩		4	2	1		7
鼻 癩		1				1
急性耳介周囲炎		1	2			3
急性耳後リンパ節炎				1		1
慢性下顎骨々髄炎				1		1
舌癌術後感染症			1			1
急性扁桃炎		2	3	2		7
計		9	13	6	3	31
		71%				

表9 各種感染症に対する Dicloxacillin の治療成績 (1966年)

疾 患	効 果	著効	有効	軽快	不変	計
急性化膿性中耳炎			1		1	2
慢性化膿性中耳炎			2			2
耳 癩						
急性彌慢性外耳炎		1	1	1	1	4
耳介蜂窩織炎					1	1
急性副鼻腔炎		1	1			2
術後性頬部囊腫			1			1
化膿性鼻 癩			1		1	2
急性扁桃炎		2	1		1	4
急性舌根扁桃炎				1		1
急性咽喉頭炎			1			1
計		4	9	2	5	20
		65%				

0.39 mcg/ml の MIC を示すものが20株で、感受性株の peak を成し、また、0.78 mcg/ml 以下の MIC を示す株の総計は32株で、全株数の84.2%を占めており、他方、Cloxacillin (MCI-PC) との cross resistance についてみた成績では、前述のごとくほぼ完全な交叉耐性を認めたが、Flucloxacillin のほうが、Cloxacillin に比し1~2稀釈段階低い濃度で発育を阻止する傾向がみられ、本剤のブドウ球菌に対する優れた抗菌力を窺わせた。

実際に臨床に応用した成績でも、ブドウ球菌やその他のグラム陽性球菌が単独で検出された症例では、Dicloxacillin とほぼ同じ投与量で一般に良好な効果が得られ、また急性扁桃炎における優れた効果も、扁桃組織内にも

かなり高濃度に移行する基礎的実験成績とよく一致した。しかし、グラム陰性桿菌の混合感染例や単独検出例には、本剤の抗菌スペクトラムから考えて、当然のことながらよい効果は得られなかつた。また本剤における著効・有効あわせての治効率71%は、著者らが以前に発表した Dicloxacillin の治効率65% (表9) に比し、優るとも劣らぬ成績であり、耐性ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性球菌感染症に、Dicloxacillin とは少なくとも同等の価値を有すると考えられる。

前述のごとく、われわれの症例では副作用の発現はまつたくみず、この点も比較的安心し得る薬剤と考える次第である。

VI. む す び

新合成 isoxazolyl 系 PC 剤 Flucloxacillin について血中濃度、扁桃組織内濃度、病巣分離 Coagulase 陽性球菌の最小発育阻止濃度など、基礎的事項を検討するとともに、耳鼻咽喉科領域における種々の感染症に臨床応用し、次のごとき結論を得た。

1. 健康成人3例に、本剤 250 mg 1回経口投与時の血中濃度を経時的に測定し、1時間後に平均で 2.8 mcg/ml の peak を示し、以後比較的速く減少し、6時間後には消失するのを観察した。
2. 本剤 250 mg 経口投与1時間後の扁桃組織内濃度は、3例6例平均で 1.7 mcg/g であつた。

3. 病巣分離 Coagulase 陽性ブドウ球菌38株の本剤に対する感受性成績は、38株中20株が 0.39 mcg/ml の MIC を示して感受性分布の peak をなし、0.78 mcg/ml に8株、 ≤ 0.19 mcg/ml 4株、1.56 mcg/ml 3株の順で、25 mcg/ml 2株、12.5 mcg/ml 1株とやや感受性の低い菌株も少数認められた。しかし、50 mcg/ml 以上の耐性株は存在しなかつた。また MCI-PC と本剤とはほぼ完全な交叉耐性を示したが、本剤にやや優れた感受性を示す株が多くみられた。

4. 耳鼻咽喉科領域の種々の感染症 31例に臨床応用し、著効、有効あせての治効率71%を得た。

5. 臨床応用した31例には、なんら副作用の発現を認めなかつた。

以上のごとき成績からして、Dicloxacillin とほぼ同等の価値を有するグラム陽性球菌、とくに耐性ブドウ球菌用抗生物質として、今後活用され得る薬剤と考える。

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29日) において発表した。

参 考 文 献

- 1) 高須照男, 他: 耳鼻咽喉科領域数種感染症における Dicloxacillin (Staphicillin-A) の使用経験, *J. Antibiotics, Ser. B* 20 (1): 62~63, 1967
- 2) 中沢昭三: 抗生物質の基礎知識, 南山堂, 第2版, 1967

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON FLUCLOXACILLIN IN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIC FIELD

TERUO TAKASU, SHUNKICHI BABA, ATSUSHI MAMIYA,
NOBORU KONDO & MICHIZO OHASHI

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City University, Medical School
(Director: Prof. T. TAKASU)

From the laboratory and clinical studies on flucloxacillin, the following results were obtained.

1. Single oral doses of 250 mg produced the average serum peak level of 2.8 mcg/ml at 1 hour in 3 adults.
2. Tissue concentrations of flucloxacillin in tonsils were measured in 3 patients. The average level of 1.7 mcg/g was obtained at 1 hour after oral administration of 250 mg.
3. The sensitivity of 38 strains of coagulase-positive *Staphylococcus* to flucloxacillin was measured by plate dilution method. The growth was inhibited in 84.2% of the strains with concentrations of 0.78 mcg/ml or less.

Flucloxacillin was found to have almost complete cross resistance with cloxacillin in these strains, but flucloxacillin was more active than cloxacillin.

-
4. Flucloxacillin was clinically applied to 31 patients of ear, nose and throat infections, and it was effective in 71% of them.
 5. No side effect was observed in these cases.