

Flucloxacillin の眼科的応用

葉田野 博・萱場忠一郎・高橋信夫・斉藤武久

東北大学眼科（主任：桐沢長徳教授）

I. 緒 言

今回登場した新合成 Penicillin, Flucloxacillin (以下 MFI-PC と略) は化学的には Dicloxacillin (以下 MDI-PC) と類似し, 本剤は耐性菌を含むグラム陽性球菌に強い抗菌力を示し, グラム陰性菌には無効であるといわれ, 本剤の特徴は, この系統の合成ペニシリンに比して高い有効濃度が得られることにあるといわれている。

われわれは, この度本剤の眼科的応用に関し検討を加えたので, 以下に報告する。

II. 実験方法および実験成績

A. 細菌学的検討

1968年9月より11月までに, 当科外来を訪れた眼感染症の患者より分離した Coagulase 陽性菌28株に対する MFI-PC の感受性, および, MIC の分布を MDI-PC, PC-G と比較検討した。実験方法は, 化学療法学会標準法¹⁾に準じた。その成績は表1, 2, のごとくである。

B. 家兎の血清および前房水内移行濃度の検討

実験は, すべて, 3 kg 前後の成熟白色家兎を用い, MFI-PC, および MDI-PC 100 mg/kg 相当量を経口投与し, その後経時的に血液および前房水を採取し, その移行濃度を比較検討した。測定方法は, *Staphylococcus aureus* 209 P を検定菌とする薄層カップ法によつた。

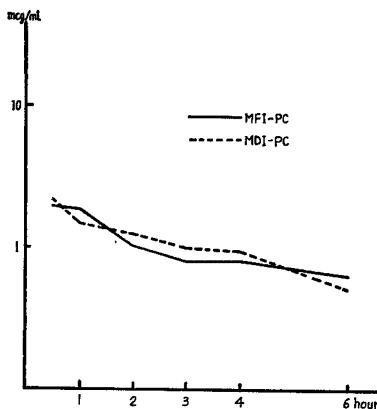


図1 100 mg/kg 投与後の家兎血清内濃度

本法による MFI-PC, MDI-PC の最小測定可能濃度は, ともに 0.19 mcg/ml である。なお本実験による試料の力価の計算は, 標準曲線による力価計算法によつた。その成績は表3, 図1のごとくである。

C. 250 mg 1回経口投与による MFI-PC, MDI-PC のヒト血清内濃度の検討

健康な男子成人2人に, 1回 250 mg の MFI-PC, MDI-PC を cross-over しながら経口投与を行ない, その血清内移行濃度を測定した。測定方法は前記と同様である。その成績は表4, 図2, 表5, 図3のごとくである。

表1 病原性菌に対する感受性

菌株	薬剤	PC-G (u/ml)	MDI-PC (mcg/ml)	MFI-PC (mcg/ml)
1		25	0.39	0.19
2		>100	0.39	0.39
3		>100	0.39	0.39
4		0.19	0.19	0.39
5		0.19	0.19	0.39
6		>100	0.78	1.56
7		0.19	0.19	0.19
8		>100	1.56	0.78
9		>100	0.39	0.19
10		0.19	0.19	0.19
11		>100	0.39	0.39
12		>100	0.19	0.39
13		>100	0.19	0.39
14		>100	0.39	0.39
15		>100	0.39	0.19
16		3.12	0.19	0.39
17		25	0.39	0.39
18		12.5	0.39	0.39
19		100	0.39	0.39
20		6.25	0.39	0.39
21		3.12	0.19	0.39
22		100	>100	>100
23		>100	0.19	0.39
24		0.19	0.19	0.39
25		0.19	0.19	0.39
26		>100	0.19	0.39
27		100	0.19	0.39
28		100	0.19	0.39

表2 病原性ブ菌に対する MIC

MIC	PC-G (u/ml)	MDI-PC (mcg/ml)	MFI-PC (mcg/ml)
>100	12	1	1
100	4	0	0
50	0	0	0
25	2	0	0
12.5	1	0	0
6.25	1	0	0
3.12	2	0	0
1.56	0	1	1
0.78	0	1	1
0.39	0	11	20
0.19	6	14	5

表3 100 mg/kg 投与後の家兎血清および前房水内濃度

分	mcg/ml	MFI-PC		MDI-PC	
		血清	前房水	血清	前房水
30		2.0	—	2.2	—
60		1.8	—	1.5	—
120		1.0	—	1.2	—
180		0.8	—	1.0	—
240		0.8	—	0.9	—
360		0.6	—	0.5	—

表4 250 mg 1回投与後の人血清内濃度 (cross-over)

分	mcg/ml	MFI-PC	MDI-PC
60		3.0	0.4
120		2.4	2.4
240		0.5	0.6
360		<0.19	<0.19

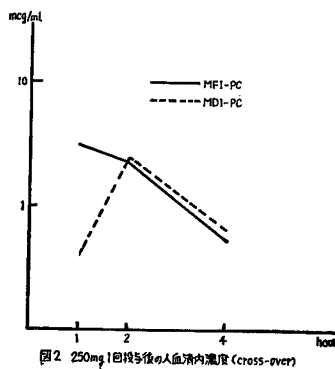


図2 250mg 1回投与後の人血清内濃度 (cross-over)

表5 250 mg 1回投与後の人血清内濃度 (cross-over)

分	mcg/ml	MFI-PC	MDI-PC
60		3.4	1.2
120		3.4	1.2
300		1.2	1.0

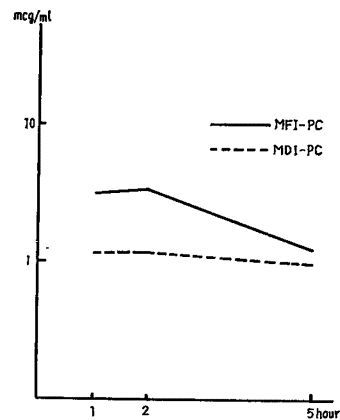


図3 250mg 1回投与後の人血清内濃度 (cross-over)

D. 臨床治験に関する検討

眼科外来を訪れた眼感染症、すなわち炎症性霰粒腫4例、麦粒腫6例、眼瞼蜂窩織炎1例、角膜浸潤3例、匍行性角膜潰瘍3例、白内障の術後感染予防3例に1日3～8 cap. (1 cap. : 125 mg 力価)を3～4回に分服せしめ、その効果を検討した。その効果判定基準は、本剤の投与により炎症々状が軽快し、化膿せずに治癒したものを有効、切開排膿などの外科的処置は行なつたが、本剤の投与により炎症々状の緩解したものをやや有効、本剤を投与するも、なんらの治癒傾向も示さず、炎症々状の増悪したものを無効とした。その成績は表6のごとくである。

Ⅲ. 総括

今回登場した新合成ペニシリン MFI-PC は、化学的には MDI-PC と類似しており、PC-G 耐性ブ菌に有効ともいわれている。われわれは、当科外来を訪れた眼感染症患者より分離した比較的新鮮な Coagulase 陽性ブ菌28株に対する MFI-PC の MIC を測定し、その89%強が 0.39 mcg/ml 以下に集中し、これは MDI-PC と同様であつた。またその抗菌力は、MDI-PC より1段高いように思われるが、最小有効濃度 0.39 mcg/ml の点からみて、ほぼ同様の抗菌力を有すると考えられる。いづつば PC-G に耐性と思われる株、すなわち、PC

-G に対する MIC が 100 u/ml 以上を示す 12 株に対しては、MFI-PC は 0.39~0.19 mcg/ml と高い感受性を有し、また、PC-G に対する MIC が 100 u/ml の株、4 株に対して、その 3 株については、やはり 0.39~0.19 mcg/ml で発育を阻止し、高感受性を思わせた。しかし、他の 1 株 (No. 22 の株) に対しては、MFI-PC は 100 mcg/ml 以上と耐性を示し、興味ある結果を示し、MDI-PC も MFI-PC と全く同様の結果で、両者の間には交叉耐性のあることが知られた。

次に、本剤による家兎の血清内および前房水内移行をみると、血清内濃度はそのピークは 30 分で 2.0 mcg/ml を示し、以下、時間と共に漸減し、360 分でも 0.6 mcg/ml と最小有効濃度を上まわり、その持続の良好さを示した。いつばう MDI-PC においても、その血清内移行濃度のピークは 30 分で 2.2 mcg/ml を示し、以下時間と共に漸減し、360 分で 0.5 mcg/ml を示し、MFI-PC と同様の傾向を示した。

しかし、両者とも前房水内移行は認められず、眼内移行は良好とは思えない成績を示し、本剤もやはり Penicillin 系の poor penetrator²⁾ としての性格をぬぐい去ることができないように思われる。

次に、体重 70 kg の健康な成人男子に、MFI-PC と、MDI-PC を、cross-over しながら 1 回 250 mg 経口投

与し、その後、経時的に (60分, 120分, 240分, 360分) 採血し、その血清内濃度を測定してみると、この時点の測定では、ピークは 60 分で 3.0 mcg/ml, 120 分で 2.4 mcg/ml, 240 分で 0.5 mcg/ml, 360 分で測定不能、MDI-PC は 60 分で 0.4 mcg/ml, ピークは 120 分で 2.4 mcg/ml, 240 分で 0.6 mcg/ml, 360 分では測定不能であった。つまり 60 分値では、MFI-PC が MDI-PC より移行濃度が高くすぐれているが、時間の経過とともに、ほぼ同様の傾向を示した。次に、体重 55 kg の健康な成人男子に前者と同方法で同量投与し、その血清内移行濃度を測定すると、MFI-PC では 60 分, 120 分ともに 3.4 mcg/ml, 300 分で 1.2 mcg/ml, MDI-PC では 60 分, 120 分で 1.2 mcg/ml, 300 分で 1.0 mcg/ml と全時点にわたり、MFI-PC の移行濃度が、MDI-PC のそれよりすぐれていることが知られた。以上のことから、MFI-PC はヒトの場合には、少なくとも投与後 5 時間までは、その血清内に有効濃度が認められ、比較的持続も良好なことが知られ、その移行濃度も MDI-PC より若干ともすぐれているように思われた。しかし、なおこの点については検討の要がある。

一般に、眼内移行については、前房水内移行がその指標となるが、家兎の実験では全く認められず、したがって、250 mg 1 回投与によるヒトの前房水内移行は、ほと

表 6 MFI-PC の臨床治験例

	氏名	性・年	臨床診断	1日量	投与期間	起炎菌	効果	副作用
1	R. S.	♂ 23	炎性霰粒腫	8 cap.	3 日		有効	なし
2	T. H.	♀ 46	"	"	"	<i>Staph. aur.</i>	無効	"
3	S. I.	♀ 28	"	4 cap.	4 日		有効	"
4	S. K.	♂ 33	"	"	"	<i>Staph. aur.</i>	やや有効	"
5	K. S.	♀ 17	麦粒腫	6 cap.	3 日		有効	"
6	M. O.	♀ 16	"	"	4 日		"	"
7	S. O.	♂ 57	"	"	3 日		無効	"
8	H. K.	♂ 7	"	4 cap.	4 日	<i>Staph. aur.</i>	やや有効	"
9	K. K.	♂ 49	"	6 cap.	3 日	<i>Staph. aur.</i>	"	"
10	T. Y.	♂ 35	"	3 cap.	2 日		有効	"
11	M. M.	♀ 34	眼瞼蜂窩織炎	6 cap.	3 日	<i>Staph. aur.</i>	やや有効	"
12	S. T.	♀ 30	角膜浸潤	"	5 日		有効	"
13	S. S.	♂ 40	"	"	4 日		"	"
14	T. N.	♂ 34	"	4 cap.	"		"	"
15	M. S.	♀ 56	匍行性角膜潰瘍	"	16 日		"	"
16	K. G.	♂ 53	"	"	12 日		"	"
17	T. T.	♀ 65	"	6 cap.	7 日		無効	"
18	K. S.	♀ 38	術後感染予防 白内障	4 cap.	5 日		有効	"
19	T. S.	♀ 59	"	"	"		"	"
20	T. I.	♀ 75	"	"	"		"	"

んど認められないように推定されるが、眼感染症における化学療法剤の眼内移行は、正常眼より多くなる場合が多い³⁾、といわれており、いちおうこの量を1回量の基準として、臨床的に使用した。

臨床治験に関しては、その病状、年齢などによりその投与量、投与回数は種々であるが、前記のごとく1回250 mg 投与を原則とした。その効果は、外眼部感染症11例中、有効5例、やや有効4例、無効2例であった。このうちやや有効であった4例の起炎菌は、*Staph. aureus* で、表1のNo. 17~20にあたる菌で、MFI-PC に対するMICはいずれも0.39 mcg/mlを示した。また無効2例中1例は、起炎菌は不明であり、他の1例の起炎菌はやはり *Staph. aureus* で、表1のNo. 16にあたり、MFI-PC に対するMICは0.39 mcg/mlで、この5例は、本剤の使用時期が早期であれば、いずれも有効となり得るものであると考えられる。また、角膜感染症6例は、いずれも起炎菌が不明であったが、比較的軽症のものには有効と思えたが、重症例には無効で、結局6例中5例が有効であった。

以上のことから、本剤は外眼部感染症に対し、1日6~8 cap. の投与でかなり有効であると思われる。また角膜などの眼内感染症については、眼内移行が poor なところから、大量かつ早期に使用することが肝要と思われた。

副作用については、とくにペニシリン・アレルギーのある者を除外して使用したゆえか、なんら忌むべき作用もみられなかった。

Ⅳ. 結 論

1) 眼感染症より分離した Coagulase 陽性菌28株の MFI-PC に対する MIC は、その 89% 強が 0.39 mcg/ml 以下に集中する。したがって、MFI-PC の最小有効濃度は 0.39 mcg/ml と思われる。

2) MFI-PC は、PC-G 耐性菌に対しおおむね有効である。

3) MFI-PC の抗菌力は MDI-PC に匹敵し、両者には交叉耐性が認められる。

4) 家兎の実験からすると、MFI-PC の眼内移行は MDI-PG と同様、良好とは思えない。

5) 2名の健康な成人男子に、MFI-PC、MDI-PC を cross-over して、1回 250 mg を経口投与し、その血清内移行濃度をみると、両者とも、5時間までは有効濃度を持続する。また MFI-PC は、MDI-PC より血清内移行濃度が若干とも高い。

6) 臨床的に、眼感染症20例に、1回 250 mg 経口投与を原則に、1日2~4回投与し、その効果をみると、有効13例、やや有効4例、無効3例であった。

8) 副作用はとくに認められなかった。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲いただいた恩師桐沢教授に深謝致します。

文 献

- 1) MIC 小委員会: Chemotherapy 16, 98, 1968.
- 2) 近藤有文: 臨眼 12, 195, 1958.
- 3) 桐沢長徳: 日眼 58, 1237, 1954.

USE OF FLUCLOXACILLIN IN OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO, TYUICHIRO KAYABA, TAKEHISA SAITO & NOBUO TAKAHASHI

Department of Ophthalmology, Tohoku University, School of Medicine, Sendai

(Director: Prof. N. KIRISAWA)

Flucloxacillin (MFI-PC), a new semi-synthetic penicillin, was studied to evaluate their possible uses in ophthalmology.

(1) Generally, MFI-PC proved effective against pathogenic *Staphylococci in vitro* studies, but one out of 28 strains of pyogenic organisms isolated from clinical materials was resistant to MFI-PC.

(2) MFI-PC in oral administration was favorably incorporated into the serum, but poorly penetrated the aqueous humor in rabbits.

(3) Eleven patients with external ocular infection and 6 patients with corneal infection were treated with MFI-PC at doses 1,000~750 mg.

(4) No noticeable side effect was encountered in all cases.