

Flucloxacillin の眼科的応用

三国政吉・大石正夫・周田茂雄・今井正雄・高橋篤子  
新潟大学眼科教室（主任：三国政吉教授）

Flucloxacillin (化学名 Sodium salt of methylchloro-  
rofluorophenylisoxazolyl PC monohydrate, 以下  
MFI-PC) は, 英国 Beecham 研究所にて開発合成さ  
れた, isoxazolyl 系合成 PC である。

本剤は, 耐性ブドウ球菌 (以下ブ菌) 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。特徴は, 従来の isoxazolyl 系合成 PC に比べて,  
より高い有効血中濃度が得られることである。

私どもは本剤の眼科的応用のための2~3の基礎的実  
験を行なうとともに, 臨床実験を行なつたので, 以下に  
それらの成績を報告する。

1. 抗菌スペクトル

眼感染症の主な起炎菌8菌種, 34株に対する本剤の  
MIC を, 日本化学療法学会標準法により検査した成績  
は, 表1に示すごとくである。

Koch-Weeks 菌 (K-W 菌) 1~10 mcg/ml, Morax-  
Axenfeld 菌 (M-A 菌) 0.25~1 mcg/ml, 肺炎球菌  
0.25~50 mcg/ml, ジフテリア菌 0.25~0.5 mcg/ml,  
淋菌 0.1 mcg/ml, レンサ球菌 0.05~25 mcg/ml, ブ  
ドウ球菌 0.1~1 mcg/ml (209 P 株: 0.2 mcg/ml),  
緑膿菌>100 mcg/ml で, グラム陽性菌には高い感受性  
を示し, グラム陰性桿菌には低感受性である。

これを他の isoxazolyl 系 PC (Dicloxacillin, 以下  
MDI-PC, Cloxacillin, 以下 MCI-PC) と比較する  
と, 抗菌スペクトルおよび抗菌力はほぼ類似することが  
わかる。

2. Staph. aur. 感受性分布

化膿性眼疾患患者より分離した Coagulase 陽性ブ菌  
100株について, 日本化学療法学会標準法により感受性  
を検査した (図1)。

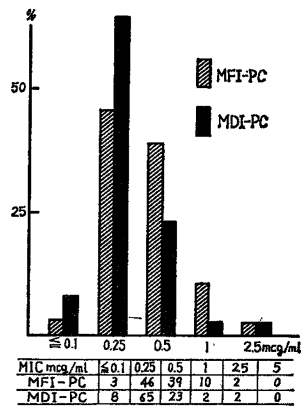


図1 Staph.aur. 感受性 (100株)

MFI-PC では  $\le 0.1 \sim 2.5$  mcg/ml の比較的狭い範  
囲に分布し, 分布の山は 0.25 mcg/ml にあつて, 46株  
(46%) がこれを占め, 88株 (88%) が 0.5 mcg/ml 以下  
で発育を阻止されている。したがつて, 本剤の Staph.  
aur. 感受性は極めてすぐれているといふことができる。

これを MDI-PC と比べると, MDI-PC では  $\le 0.1$   
 $\sim 2.5$  mcg/ml の範囲にあつて, MFI-PC と類似の分布  
を示すが, 0.25 mcg/ml 以下の感受性株が73株 (73%)  
を占めているから, MFI-PC に比べて好感受性株がや  
や多い傾向である。

表1 最小発育阻止濃度 (mcg/ml)

菌種	株数	Flucloxacillin	Dicloxacillin	Cloxacillin
K - W 菌	4	1~10	0.25	5
M A 菌	7	0.25~1	5	1
肺炎球菌	8	0.25~50	0.01~50	0.25~25
ジフテリア菌	4	0.25~0.5	0.5~5	2.5
淋菌	1	0.1	0.1	0.25
レンサ菌	4	0.05~25	0.01~50	0.05~25
ブドウ球菌	4	0.1~1	0.1~5	0.25~2.5
緑膿菌	2	>100	>100	>100

Staph. aur. 209 P : 0.2 mcg/ml

表2 *Staph. aur.* 感受性

100株

薬 剤	mcg/ml PC u/ml												
	≤0.1	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25	50	100	>100		
MFI-PC	3	46	39	10	2								
MDI-PC	8	65	23	2	2								
PC-G	16	1	3	1	7	13	18	11	10	10	10	10	
DMP-PC		1		41	56		1					1	
SM					13	40	31	5	2	1		8	
CP				1		24	54	3	11	7			
TC		10	37	30	1	1		3	5	2		11	
EM	1		57	34			2	1	1	1		3	
KM				25	55	15	2		1	2			
NM		1	13	48	35	2			1				
SPM					5	54	33	4	4				

MFI-PC の感受性を他の抗生剤と比較するに、表2のごとく、PC-G をはじめ他剤の耐性株は、すべてMFI-PC に好感受性をあらわしている。

### 3. 血中濃度

健康成人4例に早朝空腹時、本剤 500 mg を1回経口投与し、1/2, 1, 2, 4, 6時間における血中濃度を測定した。

測定には buffer 希釈により、*B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法を用いた(表3, 図2)。

4例共、peak は1時間後にみられ、6時間後も、1例を除いて3例に測定可能であった。平均血中濃度は、1/2時間 2.71 mcg/ml, 1時間 4.66 mcg/ml, 2時間 1.94 mcg/ml, 4時間 0.94 mcg/ml, 6時間 0.32 mcg/ml である。

これを同量の MDI-PC 投与時の血中濃度と比較するに、peak は両剤とも1時間にみられ、6時間後も、MDI-PC では4例中3例に測定可能であるが、各時間における濃度は、MFI-PC の方が高い値を示している。

したがって、MFI-PC の経口投与時の血中濃度は、isoxazolyi PC の一つである MDI-PC に比べて、高い濃度が得られることが分かった。

### 4. 眼内移行

白色成熟家兎を用いて、本剤の各種投与方法による眼内移行の状況について検討した。実験成績は3眼の平均値である。

#### 1) 経口投与

##### a) 前房内移行

家兎に本剤 500 mg を直接腹腔内に投与して、前房内濃度の時間的推移をみた(図3)。

前房内濃度は、1/2時間 0.25 mcg/ml, 1時間 0.33 mcg/ml で、2時間で peak 値 0.49 mcg/ml に達し、

表3 500 mg 経口投与後の血中濃度 (mcg/ml)

薬 剤	時 間 症 例	時間				
		1/2	1	2	4	6
MFI-PC	1	4.93	6.60	2.37	0.60	<0.2
	2	2.60	5.00	1.40	0.75	0.44
	3	2.20	3.33	2.57	1.49	0.40
	4	1.11	3.70	1.41	0.92	0.41
	平均	2.71	4.66	1.94	0.94	0.32
MDI-PC	5	1.86	2.8	1.5	0.67	0.25
	6	2.76	3.2	2.3	0.46	<0.2
	7	1.85	3.44	2.56	0.88	0.54
	8	3.2	4.4	1.0	1.1	0.39
	平均	2.41	3.46	1.84	0.78	0.30

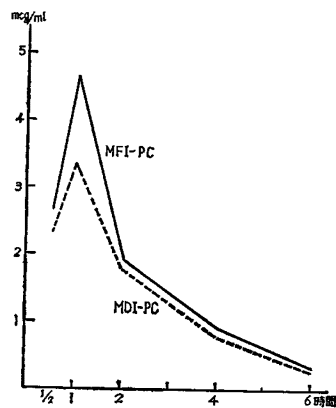


図2 500 mg 経口投与後の血中濃度

以後は4時間 0.13 mcg/ml および6時間 0.07 mcg/ml であつた。

同時に測定した血中濃度は、1/2時間 3.28 mcg/ml, 1時間 3.56 mcg/ml, 2時間 4.78 mcg/ml, 4時間 1.87 mcg/ml および6時間 0.57 mcg/ml で、房血比は約10%となる。したがつて本剤の経口投与時における前房内移行は、従来の PC 製剤とはほぼ類似するものようであつた。

b) 眼組織内濃度

家兎に1回 500 mg 経口投与して、2時間後に眼球を摘出し、眼組織内濃度を検査した。球結膜に最も高濃度で、4.43 mcg/g を示し、次いで虹彩毛様体 3.01 mcg/g, 強膜 2.05 mcg/g, 網脈絡膜 1.80 mcg/g, 外眼筋 1.48

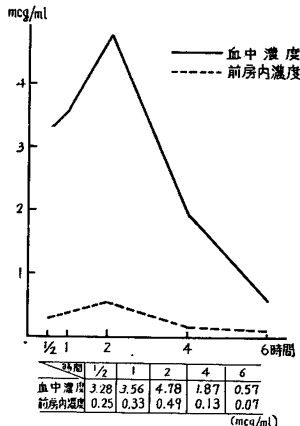


図3 500mg 経口投与による血中、前房内移行(家兎3頭平均)

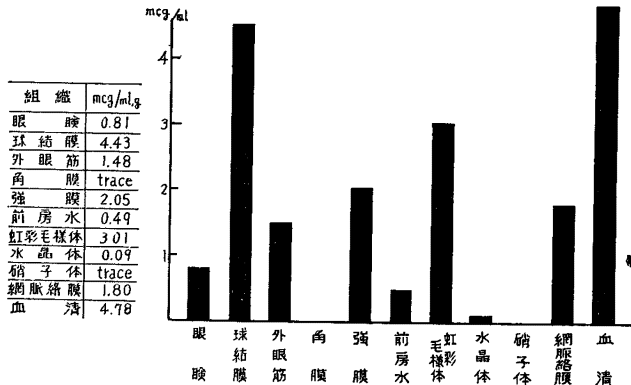


図4 500mg 経口投与による眼組織内濃度(家兎眼2時間値)

mcg/g, 眼瞼 0.81 mcg/g, 前房水 0.49 mcg/ml, 水晶体 0.09 mcg/g で、角膜、硝子体には移行が認められなかつた。

したがつて本剤の経口投与による眼組織内移行は、前眼部、眼内部組織共、比較的よく移行する傾向が示された。

2) 点眼、結膜下注射

a) 前房内移行

本剤の生食水加1%液を、家兎眼に5分毎、5回点眼した際に、前房内濃度を証明できなかつた。

1%液、0.5 ml (5 mg) を家兎球結膜下に注射した際には、1時間後 peak 値 0.32~6.0 mcg/ml に達し、6時間後も <0.2~0.72 mcg/ml の前房内濃度が認められた(表4)。

b) 眼組織内濃度

5 mg 結膜下注射して1時間後の眼組織内濃度を測定するに、球結膜に最も高い濃度、214.1 mcg/g が得られた。次いで外眼筋 65.3 mcg/g, 強膜 42.2 mcg/g, 網脈絡膜 14.0 mcg/g, 虹彩毛様体 8.6 mcg/g, 角膜 8.0 mcg/g, 硝子体 1.6 mcg/ml, 前房水 0.9 mcg/ml で、水晶体には移行濃度を証明できなかつた(図5)。

これを先の経口投与時の成績と比較するに、結膜下注射によれば、全身投与時に移行を認めなかつた角膜、硝子体にも移行濃度を証明しており、前眼部組織へはもちろん、眼内部組織にも、全身投与時を上まわる高濃度が移行する傾向がみられたものである。

以上種々実験成績から、本剤は耐性ブ菌を含むグラム陽性菌に好感受性をあらわし、従来の isoxazoly PC に比べて高い血中濃度を得られ、眼内移行も比較的良好であることが知られたものである。したがつて、臨床的に用いて外眼部化膿症ならびに眼内部感染症に効果が期待されるものと考えられた。

下に臨床成績について述べる。

5. 臨床成績

実験症例は外麦粒腫4例、内麦粒腫6例、眼瞼膿瘍2例、急性淚囊炎、角膜潰瘍各1例、穿孔性外傷4例、化膿性虹彩毛様体炎、全眼球炎および眼窩膿瘍各1

表4 1% Flucloxacillin 点眼および結膜下注射による房水濃度 (mcg/ml)

投与方法	時間	1/2	1	2	4	6
点眼		<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
結膜下注射		0.32~1.44	0.32~6.0	0.32~2.0	<0.2~1.0	<0.2~0.72

例, 計21例である。

成人には本剤を1回1~2カプセル, 125~250 mg, 1日4回, 小児には1回1カプセル, 125 mg, 1日3~4回内服させて経過を観察した(表5)。

外麦粒腫4例は, プ菌性のもので, 全例1日125 mg

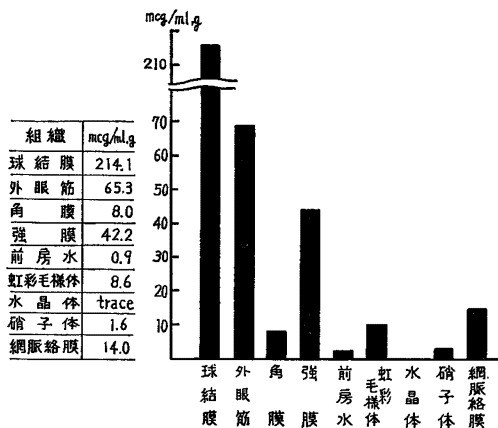


図5 5mg 結膜下注射による眼組織内濃度(家兎眼1時間値)

×4, 計 500 mg 内服させて総量 1.5~3.5 g を用いて, 3 例に, 化膿薬は硬結をのこさず吸収, 治癒した。無効の1例は, 本剤内服治療中新化膿薬を多発して無効であったもので, 本症の分離ブ菌は, MFI-PC に 2.5 mcg/ml の感受性であった。

内麦粒腫の6例中, 治療2日目に他眼にも発症して無効であった1例をのぞき, 他の5例は1日 500 mg, 4回分服で, 1.25~2.0 g の使用で治癒した。

眼瞼膿瘍の2例中, 1例は7才女児で右眼瞼部は高度の発赤, 腫脹があり, 眼瞼自開が困難で, 一部切開創からの排膿より, プ菌を証明した。本剤1回 125 mg, 1日4回, 計 500 mg 内服により, 3日目には眼瞼の発赤, 腫脹は軽減し, 自覚症状も減少, 5日目には自覚症状ほとんど消退して著効が認められた。分離ブ菌の本剤に対する感受性は 0.5 mcg/ml であった。用いた総量は 2.5 g である。

他の1例には1回 250 mg, 1日4回, 計 1g を投与して, 投与5日間, 5.0 g を用いて治癒している。

急性涙囊炎の1例はブ菌性で, 初め4日間は1回 250 mg, 1日4回内服させ, 後1回 125 mg, 1日4回に減

表5 臨床成績

症例	年齢	性別	病名	起炎菌	1日投与量 (mg)	投与日数	総量 (g)	効果	副作用	併用薬剤
1	25	♂	右外麦粒腫	<i>Staph. aur.</i>	125×4	4	2.0	+	軟便	
2	20	♂	右 "	"	"	7	3.5	+	—	
3	35	♂	左 "	"	"	4	2.0	++	"	
4	25	♂	右 "	"	"	3	1.5	—	"	
5	11	♂	右内麦粒腫	"	"	4	2.0	+	"	
6	27	♀	右 "	<i>Staph. aur.</i>	"	3	1.5	+	"	
7	9	♀	右 "	"	125×3	3	1.25	+	"	
8	21	♂	右 "	"	125×4	8	4.0	—	"	
9	19	♂	右 "	"	"	4	2.0	++	"	
10	15	♀	右 "	"	"	4	2.0	++	"	
11	7	♀	右眼瞼膿瘍	<i>Staph. aur.</i>	"	5	2.5	++	"	
12	14	♀	左 "	"	250×4	5	5.0	++	"	
13	60	♂	左急性涙囊炎	"	250×4 125×4	4 } 7 3 }	5.5	++	"	
14	27	♂	右角膜潰瘍	<i>Staph. aur.</i> <i>Ps. aerug.</i>	125×4	9	4.5	+	"	CB-PC
15	22	♂	右穿孔性外傷	"	"	13	6.5	+	"	
16	17	♂	右 "	"	"	25	12.5	+	胃部熱感	
17	45	♂	左 "	"	"	10	5.0	+	—	
18	42	♂	左 "	"	"	14	7.0	+	"	
19	35	♂	右化膿性虹彩毛様体炎	<i>Staph. aur.</i>	250×4	12	12.0	+++	"	
20	54	♂	左全眼球炎	Gram(-) bac.	"	5	5.0	—	"	
21	24	♀	右眼窩膿瘍	<i>Staph. aur.</i>	250×4 125×4	3 } 8 5 }	5.5	++	"	

量して、7日間、5.5gを投与して急性化膿性症状は軽快した。角膜潰瘍の1例は、緑膿菌とブ菌の混合感染によるもので、本剤を1回125mg、1日4回内服に、CB-PCの点眼ならびに結膜下注射を併用して9日目、潰瘍は角膜斑をのこして消失、治癒したものである。用いた本剤の総量は4.5gである。

症例15~18の4例は、眼外傷後の感染防止に用いたもので、1日500mg、1日4回分服により、いずれも化膿することなく有効に作用した。

症例19は右眼外傷後の化膿性虹彩毛様体炎である。

角膜中央部には4~5mm長さの穿孔創があるが、虹彩脱出はない。前房水濁濁が著しく、3mm高の前房蓄膿が認められ、眼底はほとんど透光不能である。右視力0.07(Gl. b. n.)。結膜囊内よりブ菌を証明し、本剤に0.5mcg/mlの感受性を示した。全身的に本剤を1回250mg、1日4回計1g内服させ、眼局所に1% Atropin、ならびに本剤の1%液を点眼した。

治療3日目までに前房蓄膿は全く消失し、前房水濁濁も減少して、7日目までにはほとんど消褪、14日目には右視力1.0に増進し、角膜片雲をのこして治癒した著効例である。

投与総量は12日間、12.0gである。

全眼球炎の症例はグラム陰性桿菌によるもので、1日1g、4回分服投与で症状改善をみず、眼球内容除去術を施行した。無効例である。

眼窩膿瘍の1例はブ菌性で、はじめ3日間は1回250mg、1日4回内服、後1回125mg、1日4回に減量して8日間、総量5.5gを用いて軽快した。

以上21例中副作用として1例に軟便、1例に胃部熱感を訴えたが、投薬を中止することなく、その他の重篤な副作用は1例にも認められなかった。

以上により、本剤はPCをはじめとする他剤に耐性のブ菌による眼化膿症に対して、1回125mgまたは250mg、1日4回計500mg~1,000mg内服により、副作用も少なく、期待すべき効果の得られる抗生剤の一つと考えられたものである。

## む す び

Flucloxacillinの眼科的応用のためにおこなった基礎的ならびに臨床実験より、得られた成績を要約すると以下のようになる。

(1) 本剤の最小発育阻止濃度はKoch-Weeks菌1~10mcg/ml, Morax-Axenfeld菌0.25~1mcg/ml, 肺炎球菌0.25~50mcg/ml, シフテリア菌0.25~0.5mcg/ml, 淋菌0.1mcg/ml, レンサ球菌0.05~25mcg/ml, ブドウ球菌0.1~1mcg/ml, 緑膿菌>100mcg/mlである。

(2) *Staph. aur.* 100株の感受性は $\leq 0.1$ ~2.5mcg/mlに分布し、分布の山は0.25mcg/mlにあつて46株、46%が占めている。

(3) 健康成人4例に500mg1回経口投与後の血中濃度は、1時間後peak値4.66mcg/mlに達し、6時間後も測定可能であつた。平均血中濃度は1/2時間2.71mcg/ml, 1時間4.66mcg/ml, 2時間1.94mcg/ml, 4時間0.94mcg/ml, 6時間0.32mcg/mlである。これをMDI-PCの成績と比べると、各時間値とも本剤の方が高濃度を示した。

(4) 家兎に500mg1回経口投与した際の前房内移行は、2時間後peakに達し、6時間後も測定可能であつた。同じく500mg1回投与後の眼組織内濃度は、2時間で前眼部および眼内部組織にかなり良好な移行濃度を示した。

1%液の5分毎5回点眼によつては前房内移行を認めなかった。

5mg結膜下注射により、1時間後peakに達し、6時間後も測定可能であつた。同様結膜下注射1時間後の眼組織内濃度は、前眼部、眼内部組織とも経口投与時を上まわる高い移行濃度を認めた。

(5) 麦粒腫、眼瞼膿瘍、急性涙囊炎、角膜潰瘍、化膿性虹彩毛様体炎、穿孔性外傷など21例に、1回125mg~250mg、1日4回内服せしめて18例に有効であつた。

(6) 副作用として2例に軽い胃腸障害がみられたほか、重篤な反応はみられなかった。

本論文の要旨は第15回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。

## OPHTHALMIC USE OF FLUCLOXACILLIN

MASAKICHI MIKUNI, MASAO OISHI, SCHIGEO SUDA, MASAO IMAI, TAKAKO TAKAHASHI  
Department of Ophthalmology, Niigata University  
(Director : Prof. M. MIKUNI)

The results of laboratory and clinical experiments for ophthalmic use of flucloxacillin (MFI-PC) were summarized as follows.

1) The minimum growth inhibitory concentration of MFI-PC was almost equal to the other isoxazolyl-PC (dicloxacillin, cloxacillin) : 1-10 mcg/ml for Koch-Weeks bacillus, 0.25-1 mcg/ml for *Morax-Axenfeld* diplobacillus, 0.25-50 mcg/ml for *Pneumococcus*, 0.25-0.5 mcg/ml for *Corynebact. diphtheriae*, 0.1 mcg/ml for *Gonococcus*, 0.05-25 mcg/ml for *Streptococcus*, 0.1-1 mcg/ml for *Staphylococcus*, and > 100 mcg/ml for *Ps. aeruginosa*.

2) The distribution of the sensitivity for 100 strains of *Staph. aur.* was in the range of 0.1-2.5 mcg/ml and majority of them (88%) were in 0.5 mcg/ml.

3) The serum level reached the peak of 4.66 mcg/ml one hour after oral administration of 500 mg MFI-PC in a single dose and detectable after six hours.

4) a) After oral administration of 500 mg in rabbit, the aqueous levels were recognized from 1/2 to six hours, and the peak level was obtained at two hours.

The concentrations of the ocular tissue at two hours after oral application of 500 mg were high in conjunctiva, iris and ciliar body, sclera, retina and choroid, extraocular muscle and low in lid, aqueous and lens.

b) Following instillation 1% of MFI-PC solution, MFI-PC was not detectable in the aqua. After subconjunctival injection of 1% MFI-PC, the aqueous level attained the peak at one hour and measurable after 6 hours.

The concentrations of the ocular tissue were examined one hour after the subconjunctival injection. MFI-PC was recognized in decreasing order : conjunctiva, extraocular muscle, sclera, retina and choroid, iris and ciliar body, cornea, vitreous, and aqua, and not detectable in lens.

5) Oral administration of 125 mg-250 mg MFI-PC 4 times daily revealed excellent effects on 18 of 21 cases of ocular infection, such as hordeolum, lid abscess, acute dacryocystitis, corneal ulcer, iridocyclitis purulenta, perforating injury and orbital phlegmone.

6) Side effect : two of 21 cases experienced slight gastrointestinal disorder, but no severe side effects were noticed.