

## 泌尿器科領域における Flucloxacillin の応用

石神襄次・原 信二

神戸大学泌尿器科

耐性ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌に強い抗菌力を持つと報告されている Flucloxacillin を諸種の尿路感染症に使用し、その臨床効果を観察すると共に、経口投与時の血中濃度、尿中排泄率を測定し、またあわせて尿路より分離したコアグラセ陽性球菌に対する抗菌力を検討したので報告する。

## I. 抗 菌 力

尿路より分離したコアグラセ陽性球菌に対する Flucloxacillin の抗菌力を MDI-PC, MCI-PC, AB-PC, TC, KM と比較検討した(表1)。

測定方法は化学療法学会標準法にしたがった。常用抗生物質の球菌に対する MIC は、KM では 3.12mcg/ml~0.09mcg/ml, AB-PC では 100mcg/ml~0.09mcg/ml, TC では >100mcg/ml~0.09mcg/ml に分布しており、TC, AB-PC には共に耐性菌が認められた。Flucloxacillin は 0.39mcg/ml~0.09mcg/ml の低濃度の部分に分布しており、耐性菌は認められなかった。

Penicillin 系製剤である MDI-PC, MCI-PC と比較すると、MDI-PC は 0.39mcg/ml~0.09mcg/ml に、MCI-PC は 0.78mcg/ml~0.09mcg/ml に分布しており、3剤とも共に耐性は認められず、すべての球菌は3剤に対して感性であった。

表2は球菌に対する Flucloxacillin, MDI-PC,

MCI-PC の感受性相関を検討したものである。3者の間には相関関係が見られたが、個々の菌株について抗菌力を検討すると、Flucloxacillin と MDI-PC とはほぼ同等、Flucloxacillin と MCI-PC とは Flucloxacillin が2ないし4管強い抗菌力を示したものが多かつた(表2)。

表2 Flucloxacillin, MDI-PC, MCI-PC 感受性比較

株	Flucloxacillin	MDI-PC	MCI-PC
1	0.39	0.39	0.39
2	0.39	0.19	0.78
3	0.19	0.39	0.39
4	0.39	0.39	0.78
5	0.04	0.09	0.39
6	0.19	0.19	0.39
7	0.39	0.39	0.78
8	0.39	0.39	0.78
9	0.19	0.19	0.78
10	0.09	0.19	0.39
11	0.09	0.09	0.39
12	0.19	0.19	0.09
13	0.09	0.19	0.09
14	0.39	0.39	0.09
15	0.09	0.09	0.09
16	0.09	0.09	0.39

表1 尿路感染症分離 *Staphylo. aureus* に対する抗生物質の感受性分布

(16株)

MIC mcg/ml	Flucloxacillin	MDI-PC	MCI-PC	AB-PC	TC	KM
>100					3	
100				2	1	
50				1	2	
25				1	1	
12.5						
6.25				5		
3.12				1	6	1
1.56					1	10
0.78			5			2
0.39	6	6	7	1		
0.19	4	6		1		1
0.09	6	4	4	4	2	2

II. 血中濃度

腎機能に異常を認めない健康成人2例に125mg, 3例に250mgのFlucloxacillinを早朝空腹時に内服させ、1, 2, 4, 6時間後の血中濃度を測定した。

測定方法は鳥居・川上氏による重層法にしたがい、検定菌として*B. sub. PCI 219*株を使用した。標準液、血清の稀釈はすべて人血清を用いた。

測定結果を図1, 図2に示す。

Flucloxacillin 125mg投与後のピークは、1時間後に0.86mcg/mlを示し、2時間では0.59mcg/ml, 4時間では0.18mcg/ml, 6時間では証明し得なかつた。

Flucloxacillin 250mg投与後のピークは、125mg投与の場合と同様、1時間後にあり、2.2mcg/mlで、その後、急速に減少し2時間で0.85mcg/ml, 4時間では0.30mcg/ml, 6時間では痕跡程度認めたと過ぎない。

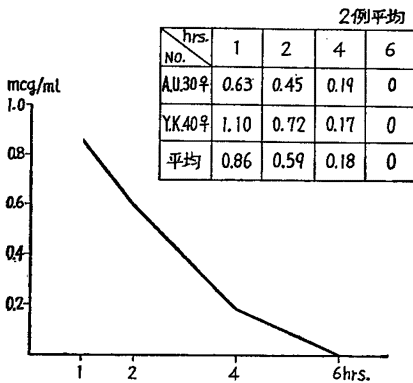


図1 Flucloxacillin 125mg内服後の血中濃度

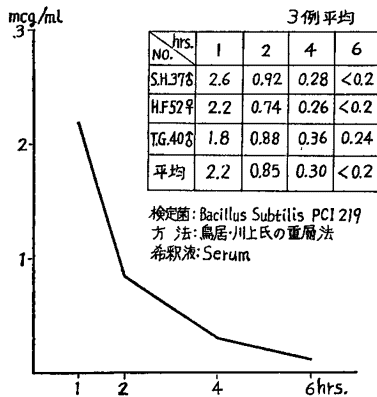


図2 Flucloxacillin 250mg内服後の血中濃度

III. 尿中排泄率

250mg投与群2例において、尿中排泄率を測定した。図3に示すごとく、症例1では2時間値33.6mg, 13.4%, 4時間値60.6mg, 24.2%, 6時間値63.7mg, 25.5%, 8時間値65.7mg, 26.3%であり、症例2では2時間値22.1mg, 8.8%, 4時間値50.6mg, 20.2%, 6時間値57.4mg, 23.0%, 8時間値61.2mg, 24.5%の値を示した。

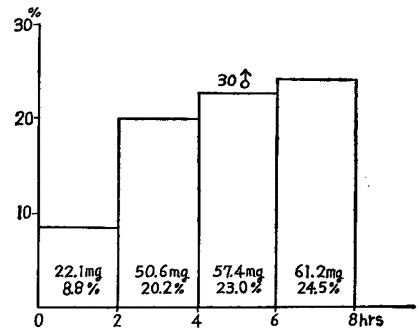
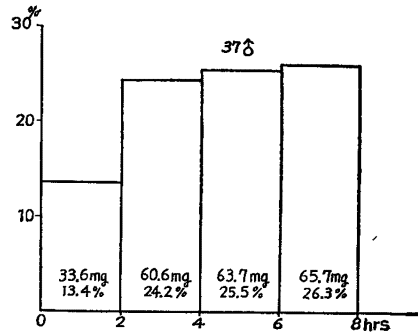


図3 Flucloxacillin 250mg投与後の尿中排泄率

IV. 臨床効果

昭和43年9月より昭和48年12月まで、本学泌尿器科を訪れた外来患者を対象とした。対象はすべてブ球菌による尿路感染症、術後感染症であり、その内訳は急性膀胱炎6例、急性単純性尿道炎2例、慢性前立腺炎2例、率丸ビオプシー後の2次感染症1例、計11例に使用した。

効果の判定は

- 著効: 自覚症状および尿中菌の消失したもの
- 有効: 自覚症状および尿中菌消失のいずれかを認めたもの
- 無効: 自覚症状および他覚的所見の改善し得ないもの

ただし、率丸ビオプシー後の2次感染症における効果

表3 尿路感染症、術後感染症に対する Flucloxacillin の治療効果

症 例	年 令	性	疾 患 名	原 因 菌	投 与 量		効 果	副 作 用	
					1 日 量 g × 回	日数			
1	K. H.	41	♀	急性膀胱炎	<i>Staphyl. aureus</i>	0.25×4	8	++	-
2	H. O.	25	♂	急性膀胱炎	<i>Staphyl. aureus</i> <i>Strept. β-haemo.</i>	0.25×4	8	++	-
3	T. T.	51	♀	急性膀胱炎	<i>Staphyl. aureus</i>	0.25×4	6	++	-
4	A. I.	30	♀	急性膀胱炎	<i>Staphyl. aureus</i>	0.25×4	4	++	-
5	K. S.	46	♀	急性膀胱炎	<i>Staphyl. aureus</i>	0.25×4	10	+	-
6	H. D.	29	♀	急性膀胱炎	<i>Staphyl. epid.</i>	0.25×4	8	++	-
7	K. M.	20	♂	急性単純性尿道炎	<i>Staphyl. epid.</i>	0.25×4	6	++	-
8	R. S.	24	♂	急性単純性尿道炎	<i>Staphyl. aureus</i>	0.25×4	5	++	-
9	H. N.	35	♂	慢性前立腺炎	<i>Staphyl. aureus</i> <i>Strept. faecalis</i>	0.25×4	14	+	-
10	K. N.	39	♂	慢性前立腺炎	菌検出せず	0.25×4	14	+	-
11	H. T.	40	♂	2 次 感 染 (睾丸ビオプシー)	<i>Staphyl. aureus</i>	0.25×4	10	++	-

判定は創の治癒、自覚症状の消失状態によって行なつた。

臨床使用成績を表3に示す。

ブ球菌による尿路感染症、術後感染症11例に使用し、著効8例、有効3例、有効率100%の結果を得た。

#### V. 副 作 用

特記すべきものを1例も経験しなかつた。

#### VI. 考 按

最近の尿路感染症の起原因菌は大部分がグラム陰性菌によるものであるが、しかし、今もつてブ球菌による尿路感染症も少なくない。

しかも、ブ球菌尿路感染症の中には Penicillin 耐性菌が多く認められ、その治療に難渋している現状である。

これら Penicillin 耐性菌に対し、新しい Penicillin 系製剤が開発されている。

すなわち、DMP-PC, MPI-PC, MCI-PC, MDI-PC があり、臨床的に非常に効果をあげている。

Beecham 社で開発された Flucloxacillin は耐性ブ球菌を含むグラム陽性球菌に強い抗菌力を持ち、また従来の合成 Penicillin 系に比して高い有効血中濃度が得られるとの特徴を有している。

私達は抗菌力、血中濃度、尿中排泄率について基礎的検討を加えた。その結果 Flucloxacillin の抗菌力は従来の MDI-PC と大差がなく、MCI-PC よりもやや抗

菌力がまさつていると考えられる。血中濃度、尿中排泄率も従来の MDI-PC, MCI-PC と大差がなかつた。

臨床効果は、11例の主としてブ球菌による尿路感染症、術後感染症に使用し検討した。私達の症例は急性膀胱炎、急性単純性尿道炎の急性尿路感染症が大部分であつたためか、著効例を多く認めた。慢性前立腺炎2例においては共に自覚症状の消失を認めなかつた。

Flucloxacillin の尿路感染症に対する臨床効果について総括的に検討して見ると、急性疾患には卓越した効果を見るが、器質的疾患が存在する慢性疾患には既存の Penicillin 系製剤同様その臨床効果は悪いようである。これは起原因菌に対する抗生物質の態度だけでなく、Obstruction, Stasis の存在する宿主のほうに原因があるのではないかと考える。

#### VII. 結 語

Flucloxacillin は、私達の検索した範囲においては、既存の MDI-PC, MCI-PC と抗菌力、血中濃度、尿中排泄率の点ではほぼ同等であつた。ただ Flucloxacillin は MCI-PC に比し2ないし4管強い抗菌力を持つている。

臨床効果の点でも MDI-PC, MCI-PC 同様急性疾患には卓越した効果を示した。しかし、慢性疾患には特にすぐれているとは考えられなかつた。

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48年11月、京都市）で発表した。

## APPLICATION OF FLUCLOXACILLIN IN THE FIELD OF UROLOGY

JOJI ISHIGAMI &amp; SHINJI HARA

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

(Director : Prof. JOJI ISHIGAMI)

Flucloxacillin (MFI-PC), a new semi-synthetic penicillin, was studied experimentally and clinically, with the following data obtained.

1) The sensitivity of MFI-PC against 16 strains of coagulase-positive *Staph. aureus* obtained from urinary tract was compared with that of MDI-PC, MCI-PC, AB-PC, TC and KM. MFI-PC was better than AB-PC, TC and KM, but the same as MDI-PC and MCI-PC in sensitivity.

2) MFI-PC was administered orally in dose of 125 mg to 2 and 250 mg to 3 adult patients with normal renal function. With 125 mg the blood level reached the maximum of 0.86 mcg/ml at 1 hour, being 0.59 mcg/ml at 2 hours, 0.18 mcg/ml at 4 hours and indetectable at 6 hours; with 250 mg the blood level reached the maximum of 2.2 mcg/ml at 1 hour, being 0.85 mcg/ml at 2 hours, 0.30 mcg/ml at 4 hours, and only trace amounts were noted at 6 hours.

3) Urinary recovery was measured in 2 patients receiving 250 mg of MFI-PC. The total recovery rate within 8 hours was 26.3% and 24.5%, respectively.

4) MFI-PC was clinically applied to the patients with urethral or postoperative infection caused by *Staph. aureus*. The effectiveness rate of MFI-PC was 100% in all patients, being similar to that obtained with MDI-PC and MCI-PC.