

Flucloxacillin に関する抗菌性ならびに臨床的研究

黒瀬 襄

兵庫県立尼崎病院小児科

永谷 憲

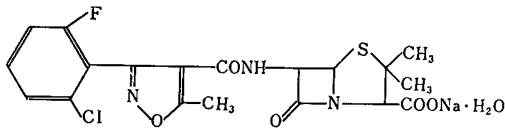
兵庫県立尼崎病院耳鼻科

横山 敏

兵庫県立尼崎病院外科

われわれは、このたび英国 Beecham 社の半合成 Penicillin である Flucloxacillin (以下 MFI-PC と略記する) を54例のブドウ球菌感染症に使用し、その抗菌性および臨床効果について検討した。

本剤の構造式は下記のごとくであり、従来の isoxazolyl 系合成 Penicillin に比して、高い有効血中濃度



が得られるといわれている。

われわれは、これを本院耳鼻科、小児科、外科において、グラム陽性ブドウ球菌感染症に試用し、2, 3の知見を得たので報告する。

対象および方法

耳鼻科では、慢性中耳炎13例、急性中耳炎6例、慢性および急性扁桃炎3例、その他鼓室形成術後、外耳炎、肺膿瘍を含む25例から、表1に示すように、*Staphylococcus aureus* 19株、*Staphylococcus epidermidis* 6株を分離した(表1)。

小児科では、ほとんどが急性扁桃炎(16)、ついで気管支炎(4)、この他に異型猩紅熱および膀胱炎各1例の計22例で、これらの患者から *Staph. aureus* 20株、*Staph. epidermidis* 2株を分離した。

外科では、皮下膿瘍、リンパ節炎、膀胱炎を含む7例

表1 耳鼻科、小児科および外科受診の感染症患者から分離した *Staphylococcus aureus* と *Staphylococcus epidermidis*

	<i>Staph. aureus</i>	<i>Staph. epidermidis</i>	計
耳鼻科	19	6	25
小児科	20	2	22
外科	7	0	7
計	46	8	54

から、*Staph. aureus* を分離した。

投与方法は、MFI-PC 125 mg 含有の capsule による経口投与を行ない、成人 500~1,000 mg を標準とし、適宜増減した。

分離同定した菌は、半流動寒天に穿刺培養後、室温に保存した。この菌を bouillon に浮遊せしめ、18時間、37°C に培養した菌液を、MIC 測定に使用した。

MIC 測定に用いた薬剤は MFI-PC、MCI-PC、MDI-PC、PC-G の4種とし、各薬剤を 0.1, 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 3.125, 6.25, 12.5, 25.0, 50.0, 100 mcg/ml に稀釈した Heart infusion agar に、前記菌液1白金耳を接種し、24時間で MIC を判定した。

実験成績

各科患者54例から分離した *Staph. aureus* 46株と、*Staph. epidermidis* 8株に対する4種薬剤の MIC を表2に示した。

Staph. aureus に対する MFI-PC の MIC は、1株を除いて 0.2~3.125 mcg/ml の間にあり、31株 (67.4%) が 0.39 mcg/ml、7株 (15.2%) が 0.2 mcg/ml となつた。

MCI-PC では、同じく1例を除いて、0.39~6.25 mcg/ml の間に分布し、24株 (52.1%) が 0.39 mcg/ml、14株 (30.4%) が 0.78 mcg/ml となつた。

MDI-PC に対しても、前2者に対した時と同じ株が 100 mcg/ml 以上という値を示したが、それ以外は 0.2~3.125 mcg/ml の間にひろがり、31株 (67.4%) が 0.39 mcg/ml、10株 (21.7%) が 0.78 mcg/ml の値を示した。この3種の薬剤の抗菌力を比較すると、多少 MFI-PC が優れた値を示しているようにも考えられるが、有意の差があるか否かは不明である。

なお、PC-G の場合は、MIC は 0.2~100 mcg/ml と広く分布し、しかも、各稀釈段階にほぼ均等のばらつきを示しており、前3者と比較すると明瞭な差が認められる。

ついで、*Staph. epidermidis* に対する各種薬剤の

表2 各科感染症患者54例から分離した *Staph. aureus* 46株と *Staph. epidermidis* 8株の MFI-PC および対照薬に対する感受性分布

菌	株数	薬 剤	MIC (mcg/ml)											
			0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.125	6.25	12.5	25.0	50.0	100	100<
<i>Staphylococcus aureus</i>	46	MFI-PC		7	31	3	2	2						1
		MCI-PC			24	14	5	1	1					1
		MDI-PC		1	31	10	1	2						1
		PC-G		2	4	4	5	5	5	6	5	5	2	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	MFI-PC	1	1	4	2								
		MCI-PC	2		2	3	1							
		MDI-PC	1	1	5	1								
		PC-G	2	2	1		1		1			1		

平板寒天稀釈法

表3 臨床成績

症 例	年令	性	診 断 名	投与量 (cap. ×日)	起 炎 菌	MIC (mcg/ml)	臨 床 効 果	副作用	
1	K. I.	21	女	慢性化膿性中耳炎	6×10	<i>Staph. aureus</i>	0.78	+	-
2	T. M.	25	男	"	6×7	"	0.39	?	-
3	Y. O.	37	女	"	4×14	"	1.56	++	-
4	K. T.	33	男	"	8×7	"	3.125	-	-
5	M. H.	6	"	急性外耳炎	3×3	"	0.39	++	-
6	F. K.	35	女	慢性化膿性中耳炎	6×5	"	0.39	++	-
7	T. M.	18	男	"	8×7	"	3.125	+++	-
8	N. T.	34	"	"	8×4	"	0.78	?	-
9	K. M.	3	女	急性化膿性中耳炎	2×4	"	0.39	++	-
10	T. H.	54	男	鼓室切開術後	6×4	"	0.2	++	-
11	Y. K.	18	"	慢性扁桃炎	8×4	"	0.2	?	-
12	S. U.	3	"	急性化膿性中耳炎	2×2	"	0.2	?	?
13	A. H.	23	"	慢性化膿性中耳炎	8×7	"	0.2	++	-
14	S. Y.	3	女	腺窩性扁桃炎	3×5	"	0.39	++	-
15	T. M.	3	男	急性化膿性中耳炎	3×7	"	0.39	++	-
16	Y. T.	15	"	急性扁桃炎	6×5	"	0.2	++	-
17	M. S.	3	"	急性化膿性中耳炎	3×7	"	0.39	++	-
18	Y. S.	70	"	肺膿瘍	8×3	"	100<	-	-
19	M. M.	20	"	鼓室切開術後	6×7	"	0.39	?	?
20	F. S.	32	"	急性化膿性中耳炎	8×3	<i>Staph. epidermidis</i>	0.2	++	-
21	K. O.	61	"	中耳炎術後感染	8×30	"	0.39	-	-
22	H. T.	35	女	慢性化膿性中耳炎	6×6	"	0.78	?	-
23	S. K.	61	男	"	8×6	"	0.78	++	-
24	M. N.	48	女	"	6×3	"	0.1	?	?
25	S. Z.	24	男	"	8×4	"	0.39	++	-
26	N. N.	8	"	急性扁桃炎	3×4	<i>Staph. aureus</i>	0.39	++	-
27	H. O.	9	"	"	3×4	"	0.39	++	-
28	J. O.	6	女	"	3×3	"	0.2	-	-
29	Y. K.	3	"	"	3×3	"	0.39	+	-
30	Y. T.	9	男	異型猩紅熱	4×2	"	0.39	?	?

31	K. T.	11	女	急性扁桃炎	3×4	"	0.39	++	-
32	M. D.	3	男	"	3×6	"	0.39	+++	-
33	M. I.	6	女	"	3×9	"	0.39	+	-
34	M. S.	14	男	急性気管支炎	4×4	"	1.56	++	-
35	K. F.	9	"	急性扁桃炎	3×8	"	0.39	+++	-
36	J. T.	9	女	"	3×8	"	0.39	+++	-
37	H. N.	5	"	急性気管支炎	3×8	"	0.39	+++	-
38	Y. T.	3	"	急性扁桃炎	3×8	"	0.39	++	-
39	K. F.	3	男	"	3×8	"	0.39	?	-
40	S. C.	5	"	"	3×7	"	0.2	++	-
41	T. N.	6	"	急性気管支炎	3×4	"	0.39	++	-
42	K. T.	5	女	"	3×6	"	0.39	+++	-
43	Y. A.	9	男	急性扁桃炎	3×8	"	0.39	++	-
44	H. T.	3	"	"	3×8	"	0.39	++	-
45	Y. H.	6	女	"	3×6	"	0.39	++	-
46	T. K.	4	男	"	3×5	<i>Staph. epidermidis</i>	0.39	+++	発疹
47	M. O.	3	女	膀胱炎・尿道炎	2×5	"	0.39	++	-
48	A. S.	24	"	膀胱炎	4×4	<i>Staph. aureus</i>	0.78	?	?
49	M. N.	3	"	腎部膿瘍	3×3	"	0.39	++	-
50	S. W.	24	"	乳房癰症	8×8	"	0.39	+++	-
51	H. O.	3	"	頭部癰症	2×4	"	0.39	++	-
52	M. S.	32	"	乳房癰症	8×10	"	0.39	+++	-
53	Y. F.	35	男	そけい部リンパ癰炎	4×7	"	0.39	++	-
54	K. F.	40	"	感染性粉瘤	4×4	"	0.39	++	-

MIC 値をみると、例数が少ないために、明確なことはいえないが、3者ともほぼ同じ傾向を示している。すなわち、MFI-PC が 0.1~0.78 mcg/ml, MCI-PC が 0.1~1.56 mcg/ml, MDI-PC が 0.1~0.78 mcg/ml の間にあり、大半が 0.39~0.78 mcg/ml のところに集まっている。

PC-G に対しては、*Staphylococcus aureus* の場合と同じく、広く分布し (0.1~50.0 mcg/ml)、この間のばらつきは大きい。

Staphylococcus aureus の1株で、PC-G に対してはもちろん、MFI-PC, MCI-PC, MDI-PC の3者に対しても、100 mcg/ml 以上の耐性を示した例は、肺膿瘍の患者から分離されたもので、長期間多種の抗生剤の投与を受けており、強固な薬剤耐性を示した点、当然と考えられる。

個々の症例については、表3に示した。

治療効果の判定は、投与の翌日、もしくは翌々日には、明瞭な主症状の消失を見た例を著効(III)、主症状が著明な消褪をみたが、なお存続した例を有効(II)とした。また、臨床的に有意の改善をみたが、その変化が緩徐であるもの、2~3の症状のうち一部のみが消失した例をやや有効(+)と判定し、全く変化がみられなかつたも

のを無効(-)とした。効果の判定を下すまでに至らぬうちに来診しなくなつたもの、併用薬剤や対症療法の効果による症状の減退と区別がつかないものなどを不明群(?)に入れた。

効果の総括を、表4に示した。外科および小児科では、対象となつた疾患が、急性の炎症が主であるために、著効、有効例がほとんどを占めている。無効例は慢性中耳炎や肺膿瘍など、慢性で症状の変化が当然望みにくい例にみられた。

なお、この無効例のうちでも、表3に示したように、分離された起炎菌が MFI-PC に対して強い感受性がみられる例もあり、反対に、著効、有効であつても、分離菌はかなりの耐性を示す例もある。しかし、一般的にみて、強固な耐性を示す例が少なく、臨床的にみても、有効と考えられることが多い点から、グラム陽性ブドウ球菌感染症に対して使用する価値ありと思われる。

なお、表3に示したように、1例だけ(No.46)投与2日目から全身、主として軀幹に点状、斑紋状の麻疹様湿疹が出現した。他の湿疹性疾患と考えられぬため、薬剤による副作用の中に入れた。Patch test などをしていないため、確実に本剤によるものとの証拠はないが、いちおう、side effect として表に記入した。しかしな

表4 各科別臨床効果

	著効 卅	有効 卅	やや 有効 +	無効 -	不明 ?	平均投薬 日数
耳鼻科	1	14	1	3	6	6.5日
小児科	6	11	2	1	2	4.5日
外科	2	3	1	0	1	5.0日
計	9	28	4	4	9	

がら、投与開始後の臨床経過は非常によく、また発疹の程度も軽度であつたので、投与の中止を必要とする程ではなかつた。他の例では、副作用と考えられる症状は見当らなかつた。

結 語

新しい半合成 Penicillin, Flucloxacillin を54例の *Staphylococcus* 感染症 (*Staph. aureus* 46, *Staph. epidermidis* 8) に投与し、分離菌に対する MFI-PC, MDI-PC, MCI-PC, PC-G の MIC を測定し、あわせて臨床経過を観察した。

1) *Staph. aureus* に対する MIC は、MFI-PC, MCI-PC, MDI-PC の間にはほぼ相関を認め、3者とも、大半が 0.39~0.78 mcg/ml の間にあつた。PC-G はこれより劣り、0.2~100 mcg/ml の間にはほぼ均等なばらつきをもつて分布した。ただし、長期間抗生剤の投与

をうけている肺膿瘍患者より分離された1株は、被検薬剤全部に強い耐性を示した。

2) *Staph. epidermidis* に対しては、例数は少なかつたが、3者の間に同じように相関が認められ、大部分が 0.39~0.78 mcg/ml の間にあつた。PC-G の抗菌性はこれより劣つている。

3) MFI-PC は臨床的にかかなりの例に効果のあることを示し、著効 9 (16.5%), 有効 28 (51.8%), やや有効 4 (7.4%)であつた。ブドウ球菌感染症、ことに急性炎症に対してすぐれた抗菌力のあることを示した。

4) 1例に、明確に証拠づけられてはいないが、副作用と思われる紅疹をみた以外は、副作用はなかつた。

本実験に使用した Flucloxacillin は藤沢薬品工業株式会社より提供をうけ、MIC に用いた薬剤稀釈平板寒天は、同研究所によつて作製されたものを用いた。

LABORATORY AND CLINICAL EXPERIENCES OF FLUCLOXACILLIN

TAKASHI KUROSE

Department of Pediatrics, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

KEN NAGATANI

Department of Otorhinolaryngology, Hyogo Prefectural, Amagasaki Hospital

SATOSHI YOKOYAMA

Department of Surgery, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

Flucloxacillin (MFI-PC), a new semi-synthetic penicillin, was tested for its antibacterial activity against clinically isolated strains of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, and clinical effectiveness.

1) The sensitivity distribution of MFI-PC for clinically isolated 46 strains of *Staphylococcus aureus* ranged mostly from 0.2 mcg/ml to 3.125 mcg/ml by agar dilution method, having its peak at a concentration of 0.39 mcg/ml. The one for clinically isolated eight strains of *Staphylococcus epidermidis* ranged from 0.1 mcg/ml to 0.78 mcg/ml, having its peak at 0.39 mcg/ml.

2) MFI-PC was proved to be effective in 41 of 54 patients with various infections, especially in acute stage.

A slight rash was observed in one patient, but not so marked as to necessitate discontinuance of MFI-PC.