

泌尿器科領域における 6315-S (Flomoxef) の 基礎的および臨床的検討

藤井 明・中西建夫・松本 修
片岡陳正*・SIA, I. C.・守殿貞夫
神戸大学医学部泌尿器科学教室

(* 現在 神戸大学医療技術短期大学部衛生技術学科 助教授)

川端 岳・荒川創一・石神襲次
国立神戸病院泌尿器科

梅津敬一
三木市立三木市民病院泌尿器科

原 信二・泉 武寛
原泌尿器科病院

新 oxacephem 系抗生剤 6315-S (Flomoxef) につき、基礎的および臨床的検討を行ない、以下の知見を得た。

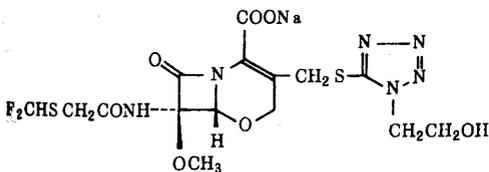
1) 抗菌力：臨床分離のグラム陰性桿菌 8 種につき、本剤の MIC 分布を LMOX および CMD のそれと比較した。本剤は CMD には優り、LMOX には *E. coli*, *K. pneumoniae* および *Proteus indole (+)* では同等であったが他菌種でやや劣った。

2) 体内動態：健常人における 1 g 点滴静注時の体内動態の検討を、LMOX を対象に cross over 法で行なった。本剤では、血中濃度、 β 相血中半減時間では LMOX より下回ったが、尿中回収率では LMOX をやや上回った。

3) 臨床成績：複雑性尿路感染症 22 例および急性前立腺炎 3 例に使用した。UTI 薬効評価基準患者条件に合致した 19 例の同基準における判定では著効 2 例、有効 7 例、無効 10 例で有効率 47% で、除菌率は 71% であった。自覚的副作用は 1 例もなかったが、臨床検査値上一例に一過性の GPT の上昇を認めた。

6315-S (Flomoxef : FMOX) (Fig. 1) は、塩野義製薬研究所において開発された新しい注射用抗生物質で、従来の cephalosporin 骨格すなわち 7-ACA の 1 位の硫黄が炭素に置きかわった oxacephem 系に属する。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



本剤はその *in vitro* 抗菌活性がグラム陽～陰性菌に幅広くおよぶとされる。すなわち、同系統既販の oxacephem 剤 Latamoxef (LMOX) と同様にグラム陰性菌と嫌気性菌に対し良好な抗菌力を示し^{1, 2)}、かつ

LMOX を含む従来の第三世代 cephem 系抗生物質が弱いとされるグラム陽性菌特に黄色ブドウ球菌に対しすぐれた抗菌力を獲得し¹⁾、また 3 位側鎖構造の改良によりアルコールとの相互作用 (Disulfiram 様作用³⁾) を有さない抗生剤であるとされている。

今回著者らは本剤の基礎的検討成績および複雑性尿路感染症 (以下 c-UTI) に対する有用性について報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 方法

当教室保存の尿路感染分離グラム陰性桿菌 8 菌種各 60 株につき、本剤、LMOX および Cefamandole (CMD) の最小発育阻止濃度 (MIC) を化学療法学会標準法により測定し、その分布を比較検討した。8 菌種の

Fig. 2 Susceptibility distribution of *E. coli* isolated from urinary tract infection (60 strains)
Inoculum size 10⁸ cells/ml

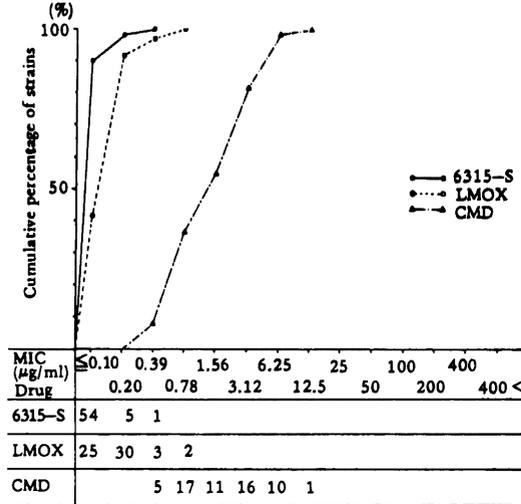
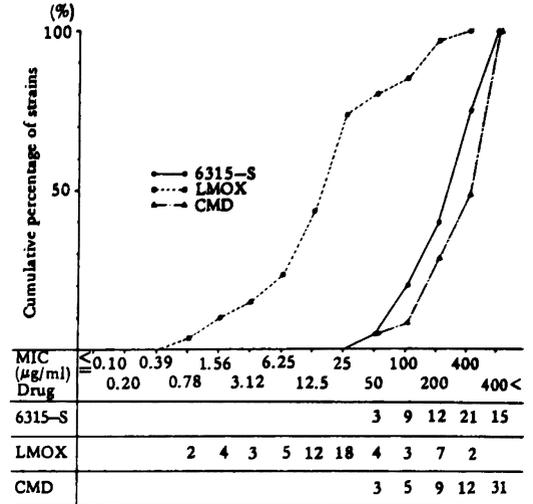


Fig. 3 Susceptibility distribution of *C. freundii* isolated from urinary tract infection (80 strains)
Inoculum size 10⁸ cells/ml

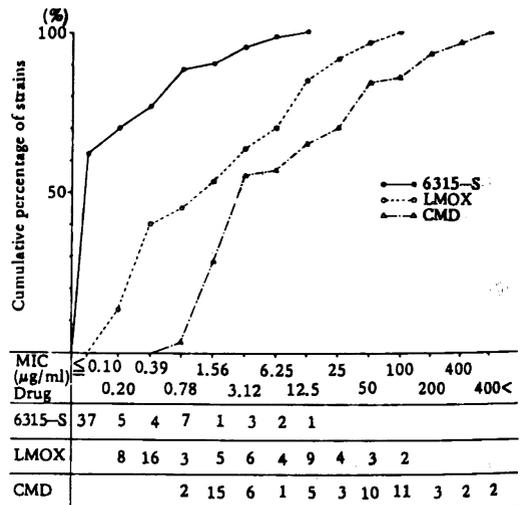


内訳は, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus indole* (+) および *Pseudomonas aeruginosa* で, 接種菌量は 10⁸ cells/ml とした。

2) 結果

- ① *E. coli* では, 本剤は LMOX に 1 管, CMD に 3 管まきり, 全株 0.39 μg/ml 以下に分布した (Fig. 2)。
- ② *C. freundii* では, CMD と同様に大多数の菌株が 400 μg/ml 以上の耐性を示し, LMOX に 4 管劣った (Fig. 3)。
- ③ *K. pneumoniae* では MIC のピークは ≤0.10 μg/ml にあり, LMOX に 2 管, CMD に 4 管まきり (Fig. 4)。
- ④ *E. cloacae* では, LMOX と CMD の中間の抗菌力であり, 50 μg/ml 以下の感受性のものと 100 μg/ml 以上の耐性のものが相半ばし, 2 相性の MIC 分布を示した (Fig. 5)。
- ⑤ *S. marcescens* では, MIC のピークは 200 μg/ml と耐性株が多く, LMOX に 4 管劣っていた。CMD は全株 > 400 μg/ml 以上の耐性を示した (Fig. 6)。
- ⑥ *P. mirabilis* では, MIC のピークは 0.20 μg/ml

Fig. 4 Susceptibility distribution of *K. pneumoniae* isolated from urinary tract infection (60 strains)
Inoculum size 10⁸ cells/ml



ml であり, LMOX に 1 管劣ったが, CMD には 4 管すぐれており, また全株 0.78 μg/ml 以下に分布した (Fig. 7)。

Fig. 5 Susceptibility distribution of *E. cloacae* isolated from urinary tract infection (60 strains)
Inoculum size 10^6 cells/ml

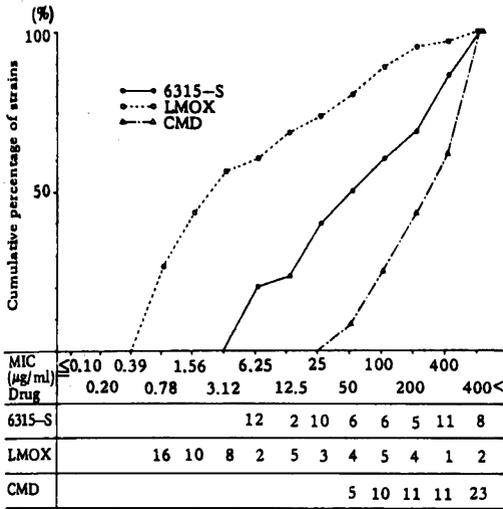


Fig. 7 Susceptibility distribution of *P. mirabilis* isolated from urinary tract infection (80 strains)
Inoculum size 10^8 cells/ml

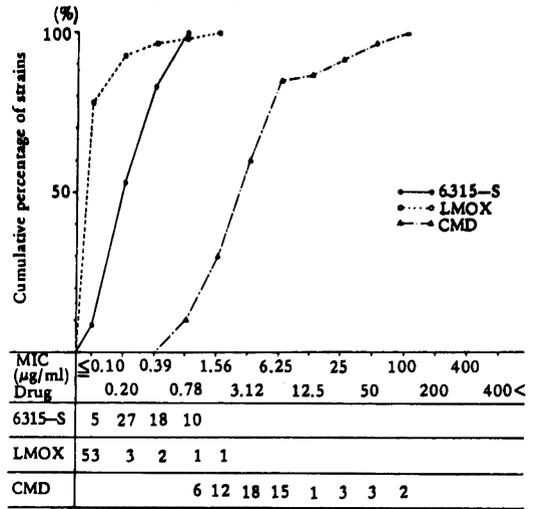


Fig. 6 Susceptibility distribution of *S. marcescens* isolated from urinary tract infection (60 strains)
Inoculum size 10^6 cells/ml

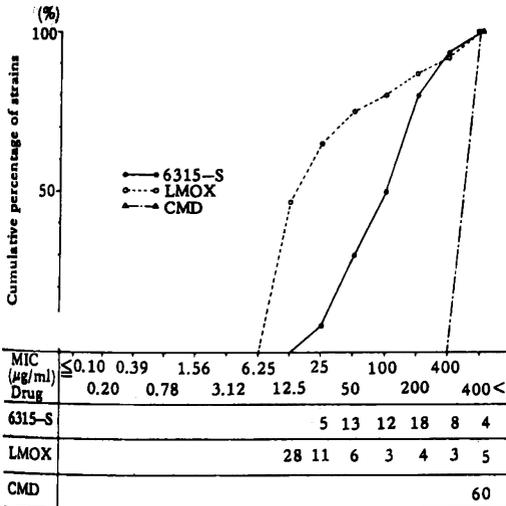
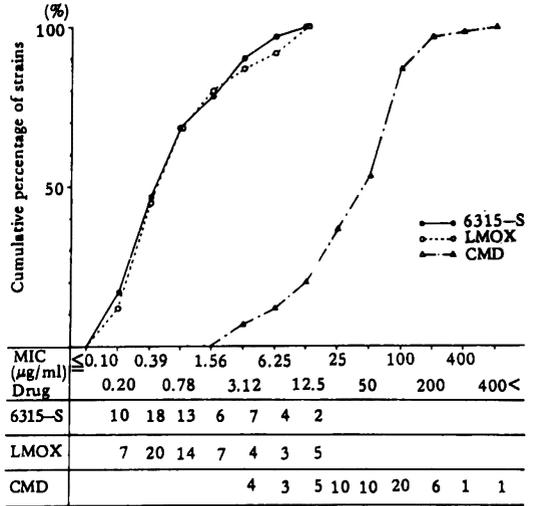


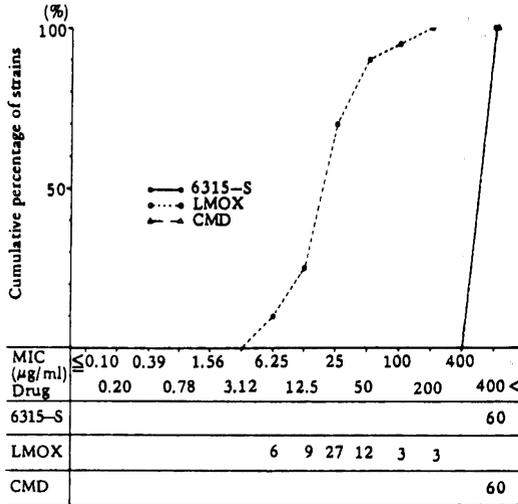
Fig. 8 Susceptibility distribution of *Proteus* indole (+) isolated from urinary tract infection (60 strains)
Inoculum size 10^6 cells/ml



⑦ *Proteus* indole (+) では、0.39 μg/ml にピークを認め、LMOX と同程度であり、CMD に 8 管まされた (Fig. 8)。

⑧ *P. aeruginosa* では、CMD と同様、全株が 400 μg/ml 以上の耐性を示し、LMOX に劣った (Fig. 9)。

Fig. 9 Susceptibility distribution of *P. aeruginosa* isolated from urinary tract infection (80 strains)
Inoculum size 10^6 cells/ml



2. 体内動態

1) 方法

健康成人男子6名を対象として、cross over法で、本剤およびLMOX 1g点滴静注(1時間)時の血中濃度、尿中排泄を検討した。対象の平均年齢は23.0歳、平均体重は63.5kgである(Table 1)。薬剤は生理食塩水250mlに溶解し、1時間かけ肘静脈より点滴静注し、経時的に血中および尿中濃度を測定した。

測定はBioassay法で両剤ともに*E. coli* 7437を検定菌とする帯培養法により行なった。希釈液は血清試料については、ヒト凍結血清(大日本製薬)を、また尿については、1/10 M phosphate buffer (pH 7)を用いた。

2) 結果

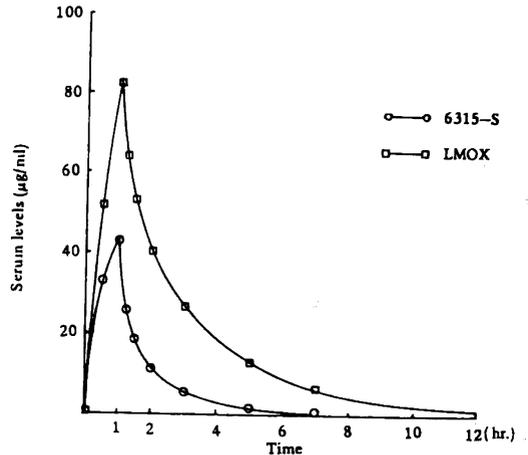
① 血中濃度：本剤では点滴静注開始1時間後に42.9 μg/mlを示し、以後漸減し、7時間後に0.5 μg/mlとなり、β相血中半減時間(T_{1/2})は1.04時間であった。LMOXは1時間後に82.2 μg/mlを示し、以後漸減、7時間後に6.5 μg/mlとなり、T_{1/2}は1.91時間であった(Fig. 10)。

② 尿中排泄：本剤、LMOXともに最高濃度は0~2時間にあり、それぞれ6,888、5,568 μg/mlで、以後漸減し6~8時間の濃度は88および392 μg/mlであり、8時間尿中回収率は、本剤で86.2%、LMOX

Table 1 Volunteers of the studies on 6315-S

No.	Volunteer	Age(yrs.)	Weight(kg)
1	N. Y.	22	70
2	M. N.	25	64
3	M. T.	21	61
4	K. Y.	22	62
5	F. T.	23	67
6	R. Y.	25	57
Mean ± S. D.		23.0 ± 1.7	63.5 ± 4.6

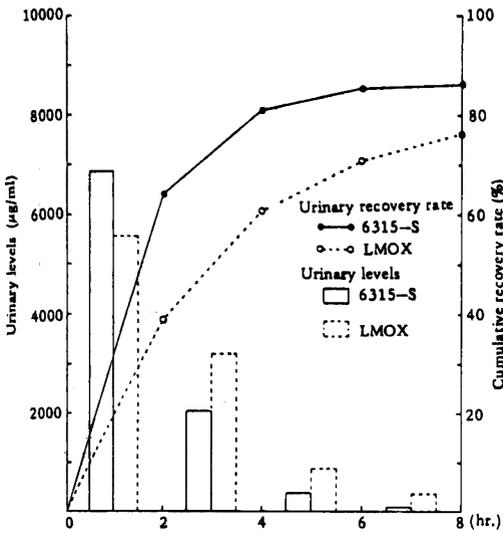
Fig. 10 Serum levels of 6315-S and LMOX after intravenous drip infusion of 1g in healthy volunteers (n=6, cross-over)



Drug	Serum levels (μg/ml)							T _{1/2} (hr)		AUC (μg·ml ⁻¹ ·h)
	½	1	1½	2	3	5	7	α	β	
6315-S (n=6)	33.0 ± 4.4	42.9 ± 3.5	25.8 ± 2.6	18.4 ± 2.9	11.1 ± 1.8	5.3 ± 0.8	1.7 ± 0.3	0.17	1.04	66
LMOX (n=6)	51.7 ± 5.4	82.2 ± 7.1	63.9 ± 7.2	53.0 ± 6.3	40.3 ± 3.5	26.8 ± 3.0	12.8 ± 2.1	0.25	1.91	210
Mean ± S.D.										

で76.1%を示した(Fig. 11)。

Fig.11 Urinary excretion of 6315-S and LMOX after intravenous drip infusion of 1g in healthy volunteers (n=6, cross-over)



Drug	hr	Urinary excretion			
		0-2	2-4	4-6	6-8
6215-S n = 6	Urinary levels (µg/ml)	6888 ±2677	2032 ±683	370 ±179	88 ±73
	Urinary volume (ml)	112.2 ±62.5	96.5 ±54.0	133.7 ±44.0	177.8 ±109.9
	Urinary recovery rate (%)	63.9 ±3.9	80.8 ±4.4	85.2 ±4.4	86.2 ±4.6
LMOX n = 6	Urinary levels (µg/ml)	5568* ±1316	3218 ±958	883 ±454	392 ±260
	Urinary volume (ml)	73.3* ±22.5	79.9 ±43.5	154.2 ±94.4	225.4 ±189.1
	Urinary recovery rate (%)	38.9* ±5.3	60.6 ±6.7	70.7 ±6.4	76.1 ±6.6

* n = 5 Mean ± S.D.

II. 臨床的検討

1) 対象および方法

昭和59年6月から10月までの間に、表記泌尿器科に入院したc-UTI患者22例および急性前立腺炎3例を対象に本剤1日1~2gを朝夕2回に分け、one shotまたは点滴静注にて5日間投与し、その臨床効果、安全性および有用性を検討した。c-UTI 22例については、UTI薬効評価基準(第2版)¹⁾による判定も行なわれた。

2) 結果

25例の症例一覧をTable 2に示す。

主治医による判定は全例で行なわれ、c-UTI 21例中著効1、有効4、やや有効10、無効6例で、有効(著効+有効)率24%であり、急性前立腺炎3例中著効1、有効2例で、有効率100%であった。なお不明の1例は投与期間中に手術が施行された症例である。UTI薬効評価基準により判定し得たc-UTI 19例の同基準による総合臨床効果(Table 3)は、著効2、有効7、無効10例で、有効率47%であった。

病態群別(Table 4)にみると、4および6群の有効率はそれぞれ67%、75%と良好であったが、1群および2群の有効率はともに25%と低かった。

これらの投薬前尿中分離菌に対する細菌学的効果(Table 5)をみると、全体では24株中17株71%の除菌率であり、*P. aeruginosa* 6株中全株および*Enterobacter aerogenes* 1株が存続したが、その他の9菌種はすべて消失した。

細菌学的効果とMICとの関係(Table 6)をみると、MIC 25 µg/ml以下では全株が除菌されているが、100 µg/ml以上では13株中7株54%が存続し、そのうち6株が*P. aeruginosa*であった。

投与後出現菌(Table 7)は4菌種各1株計4株であった。

自覚的副作用は1例もなく、また臨床検査値ではGPTの軽度上昇(17→47)が1例に認められたが一過性であった。

III. 考察

近年、注射用cephem剤の開発にはめざましいものがあり、従来のcephalosporin骨格である7-ACA母核が改良されたcephamycin系⁵⁻⁷⁾あるいはoxacephem系⁸⁾の薬剤が広く日常臨床に用いられている。その中でLMOXはoxacephem系薬剤として既販のものであるが、グラム陰性菌に対しては広く強い抗菌活性を有する²⁾反面、第三世代系cephem剤共通の弱点としてグラム陽性球菌に対してはその抗菌性は不十分⁹⁾といわざるを得ない。新しく開発されたoxacephem剤である6315-Sはグラム陰性菌に対しては*P. aeruginosa*を除きLMOXなみの良好な抗菌力を有し¹⁾かつ、グラム陽性菌にもすぐれた抗菌性を示し、なかんづく多剤耐性の*Staphylococcus aureus*に対してもMICが低いことを特長とする¹⁾。また、LMOXでみられる3位側鎖のN-methyl thiotetrazole基によるDisulfiram様作用¹⁰⁾が、本剤ではその側鎖が(1-hydroxyethyl)-1H-

Table 2-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with 6315-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks		
						Dose gX/day	Route		Duration (day)	Species	Count	MIC			UTI	Dr
1	69	F	CCC Bladder tumor	-	G-4	0.5X2	DIV	5	++ +++	<i>E. cloacae</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>200 >200	Poor	Poor	-	-
2	75	F	CCC Urethral tumor	-	G-4	0.5X2	DIV	5	+ +	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	25	Moderate	Fair	-	-
3	47	M	CCP Lt-renal stone	-	G-6	0.5X2	DIV	5	++ +	<i>P. mirabilis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	0.05 0.78	Moderate	Good	-	-
4	51	M	CCP Neurogenic bladder	+	G-1	0.5X2	IV	5	+ -	<i>S. marcescens</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>200 200	Moderate	Good	-	-
5	67	F	CCC Ureter tumor	-	G-4	0.5X2	DIV	5	++ ++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.39	Moderate	Fair	-	-
6	69	M	PPI Prostatic carcinoma	+	T-1	0.5X2	DIV	5	++ ++	<i>A. faecalis</i> YLO	10 ⁷ 10 ⁵	6.25	Poor	Fair	-	-
7	69	M	CCC Bladder tumor	-	G-4	0.5X2	DIV	5	++ +	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁷	0.20 12.5	Poor	Poor	-	-
8	72	M	PPI BPH	-	G-2	0.5X2	DIV	5	++ +	<i>E. cloacae</i>	10 ⁵	1.56	Moderate	Good	-	GPT 17-47
9	85	M	CCC Bladder tumor	-	G-4	0.5X2	DIV	5	+++ +++	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	100	Moderate	Fair	-	-
10	83	M	PPI BPH	-	G-2	0.5X2	DIV	5	+++ +++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>200 >200	Poor	Fair	-	-
11	57	M	PPI BPH	-	G-6	0.5X2	DIV	5	+++ ++	<i>E. aerogenes</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁶ 10 ⁴ 10 ⁴	100 100 100	Poor	Fair	-	-
12	79	M	PPI Prostatic carcinoma	-	G-6	0.5X2	IV	5	+++ -	<i>S. marcescens</i> <i>A. entitretus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	6.25 12.5 100	Moderate	Fair	-	-
13	85	M	CCC Prostatic carcinoma	-	G-6	1X2	DIV	5	+++ -	<i>M. morgani</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	0.39 200	Excellent	Excellent	-	-

Table 2-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with 6315-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
						Dose gX/day	Route Duration (day)		Species	Count	UTI	Dr		
14	63	F	CCP Hydronephrosis	-	G-3	1X2	DIV 5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	200 200	Poor	Poor	-
16	16	M	CCC Rt-ectopic ureter	-	G-4	1X2	DIV 5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	-	Excellent	Good	-
16	77	M	CCC Bladder tumor	+ (Urethra)	G-1	1X2	DIV 5	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>200 >200	Poor	Poor	-
17	84	M	PPI BPH	-	G-2	1X2	DIV 5	+++ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ³	>200 >200	Poor	Fair	-
18	72	M	PPI BPH	-	G-2	1X2	DIV 5	+++ +++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>200 >200	Poor	Fair	-
19	60	M	PPI BPH	+ (Urethra)	G-1	1X2	DIV 5	+++ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>200 >200	Poor	Poor	-
20	69	M	CCC Bladder stone	+ (Urethra)	0.5X2	DIV 5	++ ++	++ ++	<i>S. marcescens</i> YLO <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	50 50		Poor	-
21	29	F	CCP Rt-renal stone	-	/	1X2	DIV 5	+++ -	YLO -	10 ³ -	-	/	Unknown	-
22	85	M	PPI BPH	+ (Urethra)	/	1X2	DIV 5	+++ +	<i>X. maltophilia</i> <i>A. temitificans</i> YLO <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ -	>200 12.5 -	/	Fair	-
23	47	M	acute prostatitis	-	/	1X2	DIV 5	+++ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	>200 >200	/	Good	-
24	50	M	acute prostatitis	-	/	1X2	DIV 5	+++ -	-	-	-	/	Good	-
25	37	M	acute prostatitis Prostatic stone	-	/	1X2	DIV 5	++ -	<i>E. coli</i>	10 ⁵	<0.025	/	Excellent	-

CCC : Chronic complicated cystitis
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis
 PPI : Post-prostatectomy infection
 * Before treatment
 ** After treatment
 UTI : Criteria by the UTI committee
 ** Dr : Dr's evaluation

Table 3 Overall clinical efficacy of 6315-S in complicated UTI
0.5~1g × 2/day, 5-day treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		2		6	8 (42%)
Decreased					
Replaced		1		3	4 (21%)
Unchanged			1	6	7 (37%)
Efficacy on pyuria		3 (16%)	1 (5%)	15 (79%)	Patient total 19
	Excellent	2	(11%)	Overall effectiveness rate 9/19 (47%)	
	Moderate	7			
	Poor (including Failure)	10			

Table 4 Overall clinical efficacy of 6315-S classified by the type of infection

Group		No. of patients	Percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	4	(21%)		1	3	25%
	2nd group (Post prostatectomy)	4	(21%)		1	4	25%
	3rd group (Upper UTI)	1	(5%)			1	0%
	4th group (Lower UTI)	6	(32%)	1	3	2	67%
	Sub total	15	(79%)	1	5	9	40%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)						
	6th group (No catheter indwelt)	4	(21%)	1	2	1	75%
	Sub total	4	(21%)	1	2	1	75%
Total		19	(100%)	2	7	10	47%

tetrazol-5yl)-thiomethyl 基に置換されたことにより解消されたことも特筆すべき長所と考えられる。

今回の著者らの各菌種に対する本剤の *in vitro* 抗菌力の成績をまとめると, *C. freundii*, *S. marcescens*,

E. cloacae および *P. mirabilis* では LMOX に 1~4 管劣るが, *E. coli*, *K. pneumoniae* および *Proteus indole* (+) では同程度かややすぐれており⁹⁾, CMD に対しては上記の全菌種でまさっていた¹⁰⁾。なお,

Table 5 Bacteriological response to 6315-S in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Escadicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>E. faecalis</i>	3	3 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	0
<i>E. aerogenes</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. cloacae</i>	3	3 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	3	3 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	6	0 (0%)	6
<i>M. morganii</i>	1	1 (100%)	0
<i>A. anitratus</i>	1	1 (100%)	0
<i>A. faecalis</i>	1	1 (100%)	0
Total	24	17 (71%)	7

Table 7 Strains* appearing after 6315-S treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (25%)
<i>E. aerogenes</i>	1 (25%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (25%)
YLO	1 (25%)
Total	4 (100%)

* regardless of bacterial count

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response to 6315-S treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						Inoculum size 10^4 bacteria/ml						Not done	Total		
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100			200	>200
<i>S. epidermidis</i>					1/1									1/1	2/2	
<i>E. faecalis</i>												2/2	1/1		3/3	
<i>K. pneumoniae</i>			1/1	1/1											2/2	
<i>E. aerogenes</i>											0/1				0/1	
<i>E. cloacae</i>						1/1					1/1			1/1	3/3	
<i>S. marcescens</i>								1/1						1/1	3/3	
<i>P. mirabilis</i>	1/1														1/1	
<i>P. aeruginosa</i>													0/1	0/5	0/6	
<i>P. morganii</i>				1/1											1/1	
<i>A. anitratus</i>									1/1						1/1	
<i>A. faecalis</i>								1/1							1/1	
Total	1/1 (100%)		1/1 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)		2/2 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)		3/4 (75%)	1/2 (50%)	2/7 (29%)	1/1 (100%)	16/24 (71%)

P. aeruginosa に対し本剤は全株耐性を示していた。これらは 6315-S 第 2 回研究会で報告された全国集計とはば一致する成績であった¹⁾。

体内動態検討成績では、本剤 1 g 点滴静注時の最高血中濃度は 42.9 $\mu\text{g/ml}$ で、 β 相半減期は 1.04 時間と比較的速やかに血中より消失し、7 時間後には 0.5 $\mu\text{g/ml}$ となっていた。LMOX では最高血中濃度 82.2 $\mu\text{g/ml}$ で β 相半減期 1.91 時間でありともに本剤の約 2 倍の値を示した。本剤は尿中には高濃度かつ高率に排泄され、尿中最高濃度、尿中回収率とも LMOX をやや上回った。しかし、尿中濃度の持続性は LMOX においてより良好であり血中濃度の反映と考えられたが、本剤においても 6~8 時間後でなお有効濃度が維持されており、尿路感染症に対して 1 日 2 回投与の可能性が示唆された。

以上の抗菌力および体内動態に関する基礎的検討成績

から、本剤は複雑性尿路感染症 (c-UTI) に対して十分な臨床効果を期待しうる薬剤であると考え、c-UTI 22 例に本剤を投与した。その結果、UTI 薬効評価基準および主治医判定による有効率は、それぞれ 47%、24% と低かった。しかし、これは本剤が感受性をもたない *P. aeruginosa* を起炎菌とする症例が 6 例と多くを占め、それらがいずれも無効であったことが原因と考えられる。これら *P. aeruginosa* 感染例の 6 例を除いた 13 例の UTI 薬効評価基準による判定では、69% の有効率となる。病態群別有効率でも、*P. aeruginosa* 分離症例が半数を占めた 1 群 (単独菌カテーテル留置群) では 25% と低かったが、4 群および 6 群ではそれぞれ 67%、75% と良好であった。除菌効果においても、*P. aeruginosa* は 6 株中全株存続したのに対して、それ以外の菌種では、94% (17/18) と高い除菌率であった。また、*Enterococcus faecalis* および *Staphylococcus*

epidermidis は全株消失しており、グラム陽性菌における本剤の有用性が示唆された。これらの本剤に対する MIC をみると、*P. aeruginosa* では、保存株 MIC の成績と同様全株が 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、緑膿菌感染例には本剤は無効と考えられた。以上より、本剤は緑膿菌感染症を除く他の複雑性尿路感染症に対して選択し得る薬剤と考えられた。非緑膿菌感染症に対する本剤の至適用量については、比較的低用量で評価し得る成績（有効率 69%）が得られており、1 日 1 g または 2 g 2 分割投与が標準的と考えられた。急性前立腺炎の 3 例では、緑膿菌の分離された 1 例で起炎菌が存続しているが、全例主治医により有効以上と判定されており、*E. coli* による 1 例では著効を示した。安全性については本剤を使用した 25 例において自覚的副作用は特に認めなかったが臨床検査値で GPT の軽度上昇（17→47）を 1 例に認めたが一過性であった。

以上より、6315-S は複雑性尿路感染症に対し有用な薬剤と考えられた。また男子副性器感染症に対してもその有用性が示唆された。

文 献

- 1) 6315-S 研究会の記録。1984
- 2) 守殿貞夫，藤井 明，荒川創一，片岡陳正，石神襄次：複雑性尿路感染分離菌に対する各種セフェム系抗生物質の *in vitro* 抗菌活性の比較検討。Jpn. J. Antibiot. 38 : 179~189, 1985
- 3) 原田益善，石神襄次：セフェム系抗生剤の

Disulfiram 様反応（Antabuse 様反応）。診断と治療 71 (7) : 1348~1352, 1983

- 4) 大越正秋，河村信夫（UTI 研究会代表）：UTI 薬効評価基準（第二版）。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 5) 大前博志，黒田泰二，片岡頌雄，三田俊彦，石神襄次：尿路感染症に対する Cefoxitin の応用。Chemotherapy 26 (S-1) : 560~565, 1978
- 6) 日根野卓，山口欽也，伊藤 登，三田俊彦，石神襄次：泌尿器科領域における CS-1170 の基礎と臨床。Chemotherapy 28 (S-5) : 487~500, 1978
- 7) 石神襄次（他 23 施設）：複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin (CFX) と Cefazolin (CEZ) の比較試験。西日泌尿 40 (4) : 601~639, 1978
- 8) 彦坂幸治，羽間 稔，黒田泰二，守殿貞夫，石神襄次：泌尿器科領域における 6059-S の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-7) : 808~819, 1980
- 9) 第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会 新薬シンポジウム：6059-S, 1979 (大阪)
- 10) 富岡 収，大野三太郎，黒田泰二，三田俊彦，石神襄次：泌尿器科領域における Cefamandole の基礎と臨床。Chemotherapy 27 (S-5) : 495~506, 1979

6315-S (FLOMOXEF) IN URINARY TRACT INFECTION

AKIRA FUJII, TATEO NAKANISHI, OSAMU MATSUMOTO,
NOBUMASA KATAOKA, SIA, I. C. and SADA O KAMIDONO
Department of Urology, Kobe University School of Medicine

GAKU KAWABATA, SOICHI ARAKAWA and JOJI ISHIGAMI
Department of Urology, Kobe National Hospital

KEIICHI UMEZU
Department of Urology, Miki City Hospital

SHINJI HARA and TAKEHIRO IZUMI
Hara Urological Hospital

Preclinical and clinical studies of a new oxacephem antibiotic, 6315-S (flomoxef), were conducted and the following findings were obtained.

1) *In vitro* antibacterial activity : the MIC's of 6315-S against 8 clinical isolates of Gram-negative rods were compared with those of LMOX and CMD. The *in vitro* antibacterial activity of 6315-S was superior to that of CMD, and equal or slightly superior to that of LMOX against *E. coli*, *K. pneumoniae* and indole-positive *Proteus*, but inferior to that of LMOX against other species.

2) Pharmacokinetics : 6315-S was administered to healthy volunteers by 1 g i. v. drip infusion, and the kinetics of the drug were investigated, by the cross-over method, using LMOX as control. The 6315-S level in blood reached 42.9 $\mu\text{g/ml}$ in 60 min, with a $T_{1/2}$ of 1.04 h. Its excretion in urine in 2 h was 6,888 $\mu\text{g/ml}$, with 86.2% of the injected dose recovered from urine in 8 h. Compared with LMOX, 6315-S had lower serum concentrations and a shorter $T_{1/2}$ in the β -phase, but somewhat higher concentration and recovery in urine.

3) Clinical results : 6315-S was administered to 22 patients with complicated urinary tract infection, and efficacy was rated as excellent in 2 patients and moderate in 7 : an overall efficacy rate of 47%. The bacterial elimination rate was 71%. None of the patients experienced either subjective or objective side-effects. In laboratory tests, one patient showed elevation of GPT, which was mild and transient in nature.