

尿路感染症における 6315-S (Flomoxef) の基礎的・臨床的検討

後藤俊弘・島田 剛・川原元司
川島尚志・坂本日朗・大井好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

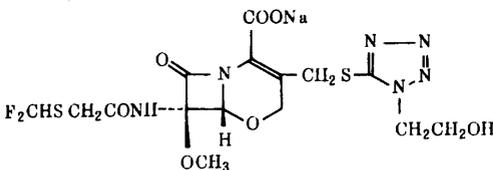
加治木邦彦・阿世知節夫
鹿児島市立病院泌尿器科

新しいオキサセフェム系抗生物質, 6315-S (Flomoxef) の尿路感染症分離菌に対する MIC を測定し, CEZ, CPZ, LMOX の抗菌力と比較検討した。その結果, 本剤は, *S. epidermidis* に対しては CEZ より弱い, CPZ, LMOX より強く, *E. faecalis* には CEZ, CPZ より弱い, LMOX より強い抗菌力を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* には LMOX と同等の強い抗菌力を示したが, *E. cloacae*, *S. marcescens* に対しては LMOX より数段階弱く, *P. aeruginosa* には抗菌力を示さなかった。

慢性複雑性尿路感染症 12 例を対象に本剤を 1 日 2 g, 5 日間投与し UTI 薬効評価基準に従って検討した結果, 総合臨床効果は著効 3 例, 有効 5 例, 無効 4 例で有効率 67% であった。本剤の投与に起因すると考えられる自覚的副作用および臨床検査値異常はみられなかった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬研究所で開発された新しいオキサセフェム系抗生物質で, Fig. 1 に示す化学構造を有する。本剤の特徴は, 多くの第 3 世代系抗生物質の弱点とされているグラム陽性菌への弱い抗菌力ならびにアルコールとの相互作用 (Disulfiram 様作用) が改良された点にある¹⁾。今回われわれは本剤の試験管内抗菌力ならびに尿路感染症に対する有効性と安全性について検討を行ったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of 6315-S



1. 実験方法および材料

1. 抗菌力

教室保存の尿路感染症分離菌 *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, 各 27 株, 計 243 株に対する 6315-S, Cefazolin (CEZ), Cefoperazone (CPZ), Latamoxef (LMOX) の最小発育阻止

濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法²⁾によって測定した。測定用培地として Heart infusion agar (ニッサン, pH 7.0) を用い, Trypticase soy broth (栄研, pH 7.0) にて 37°C, 一夜培養した菌液を 10^6 cells/ml に調整し, マイクロプランター (佐久間製作所) で接種した。

2. 臨床的検討

1984 年 7 月から 1985 年 3 月までの間に鹿児島大学および関連病院に入院した慢性複雑性尿路感染症 12 例 (膀胱炎 8 例, 腎盂腎炎 4 例) を対象に, 本剤を 1 日 2 g, 5 日間投与し, UTI 薬効評価基準³⁾に従って検討した。対象症例の年齢は 17 才~86 才, 平均 53.7 才, 男性 5 名, 女性 7 名で, 半数はカテーテルの留置例であった。

II. 実験成績

1. 抗菌力

S. epidermidis は本剤 3.12 μ g/ml 以下で全株の発育が阻止された。この成績は CEZ に比べ約 2 段階弱いが, CPZ より約 2 段階, LMOX より 4~5 段階強い抗菌力であった (Fig. 2)。*E. faecalis* は全株が 12.5 μ g/ml から 100 μ g/ml に分布し, 本剤の抗菌力は LMOX より強い, CPZ より約 2 段階, CEZ より 3~4 段階弱い成績であった (Fig. 3)。*E. coli* は本剤に最も強い感受性を示し, 全株が 0.39 μ g/ml 以下に分布した (Fig. 4)。*K. pneumoniae* に対する本剤の

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* 27 strains

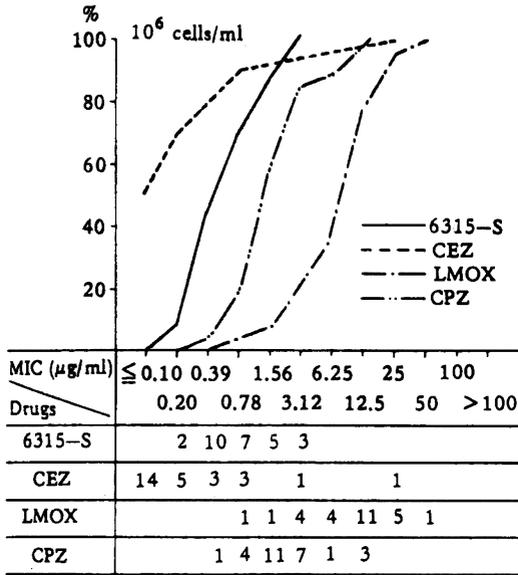


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 27 strains

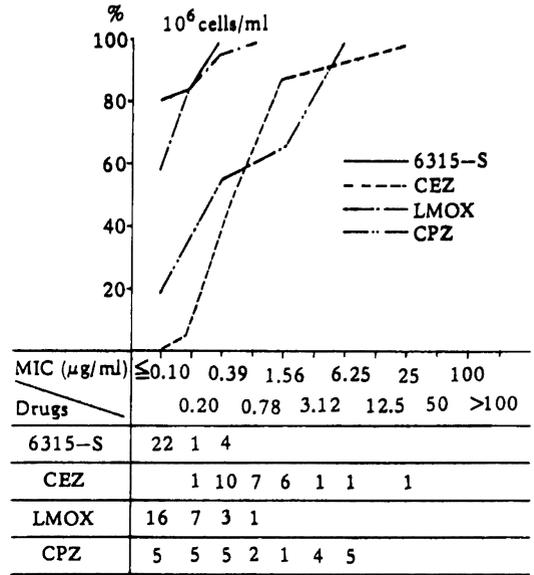


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. faecalis* 27 strains

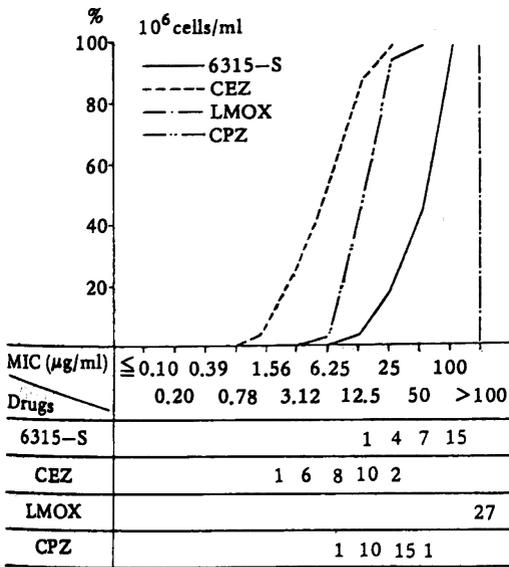
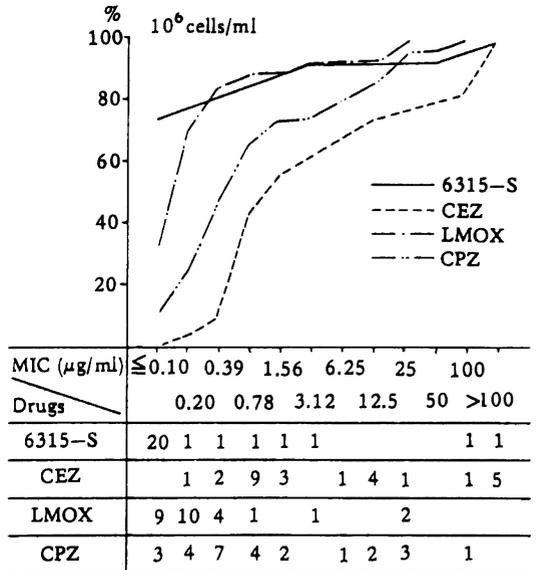


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 27 strains



MIC₉₀は0.78 μg/mlであり、LMOXと同等の強い抗菌力を示した (Fig. 5)。 *E. cloacae*, *S. marcescens* に対する本剤の MIC₉₀はそれぞれ 50 μg/ml, 100 μg/ml

であり、CPZと同等以上の抗菌力であるが、LMOXに比べ数段階弱い抗菌力であった (Fig. 6, 7)。 *P. mirabilis* に対する本剤の MIC₉₀は 0.20 μg/ml であ

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 27 strains

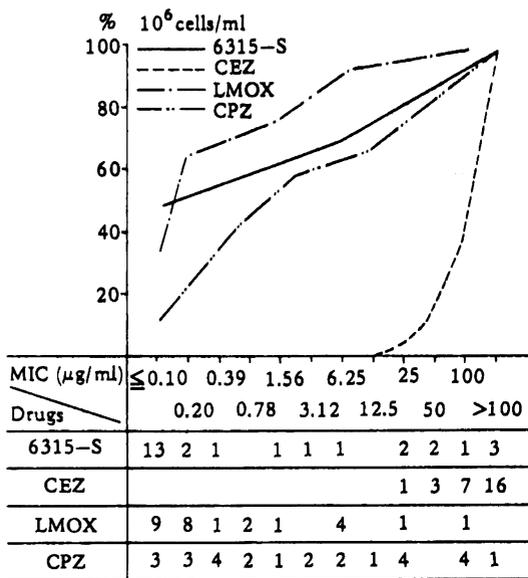


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 27 strains

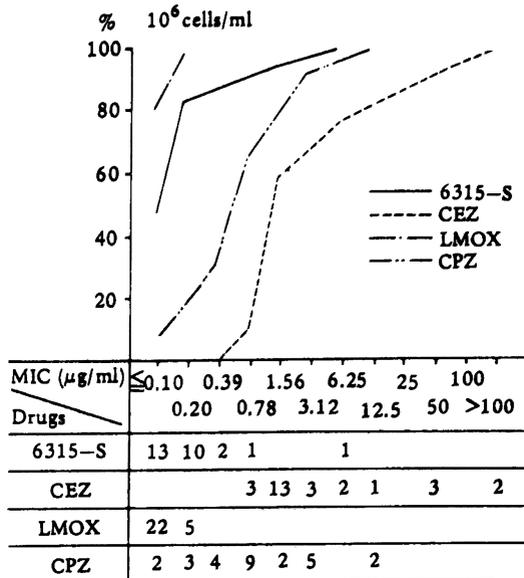


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 27 strains

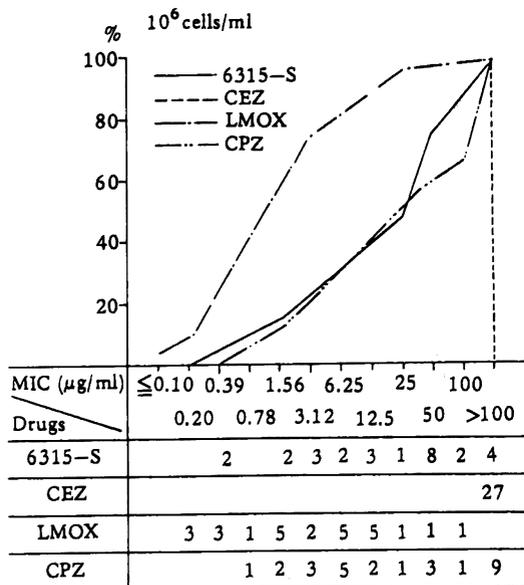
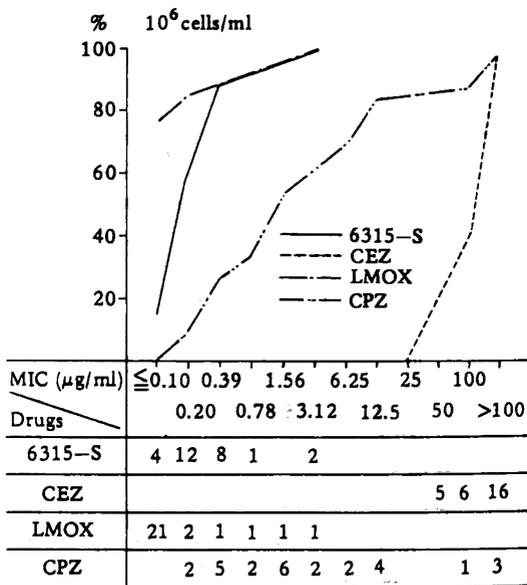


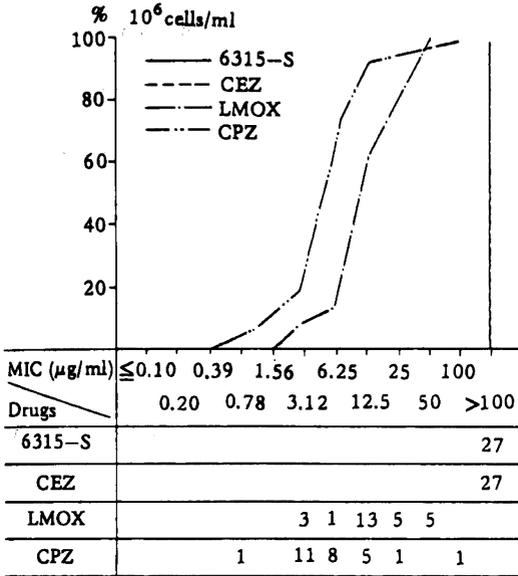
Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 27 strains



り、LMOX よりやや弱い、CPZ、CEZ より2~4段階以上強い抗菌力を示した (Fig. 8)。P. vulgaris は本剤 3.12 μg/ml 以下で全株の発育が阻止され、本剤

は LMOX と同等の強い抗菌力を示した (Fig. 9)。P. aeruginosa は本剤に対して感受性を示さず、全株が 100 μg/ml 以上に分布した (Fig. 10)。

Fig.10 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 27 strains



2. 臨床的検討

Table 1 に各症例の詳細を示した。臨床効果の判定を行った 12 例において、膿尿に対する効果は、正常化 4 例、改善 1 例、不変 7 例、細菌尿に対する効果は、陰性化 7 例、減少 1 例、不変 4 例であり、総合臨床効果は着効 3 例 (25%)、有効 5 例 (42%)、無効 4 例 (33%) で、有効率 67% であった (Table 2, 3)。細菌学的効果は Table 4 に示すように、本剤投与前の分離菌 13 株中 8 株 (62%) が消失した。本剤投与後出現菌として *Flavobacterium* sp. 2 株が分離された。

本剤の投与によると思われる自他覚的副作用および臨床検査値の異常は全く認められなかった (Fig. 11, 12)。

III. 考 察

6315-S は LMOX に続いて新しく開発されたオキサセフェム系抗生物質で、従来の第三世代セフェム系抗生物質の弱点とされていたグラム陽性球菌に対しても *E. faecalis* を除き、強い抗菌力を示すのが特徴である¹⁾。尿路感染症分離菌を被検菌としたわれわれの本剤の抗菌

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

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Bacteriuria		Pyuria	Evaluation		Side effects
						Dose (g/day)	Route	Duration (day)	Species	Count (/ml)		UTI	Dr	
1	62 M.	57	C. C. C.	Bladder	G-1	1 x 2	i.v.	5	NF-GNR	10 ⁶	±	Poor	Poor	
			Ureth. injury						NF-GNR	10 ⁷	-			
2	68 M.	59	C. C. C.	-	G-4	1 x 2	d.i.	5	<i>Klebsiella</i> sp.	10 ⁶	+	Exc.	Exc.	
			P. C.						-	-				
3	67 M.	57	C. C. C.	-	G-2	1 x 2	d.i.	5	<i>Serratia</i> sp.	10 ⁶	+++	Mod.	Good	
			B. P. H.						-	++				
4	65 F.	54	C. C. C.	-	G-4	1 x 2	d.i.	5	<i>E. coli</i>	10 ⁷	++	Exc.	Exc.	-
			Radiation cyst						-	-				
5	19 F.	45	C. C. P.	Kidney	G-1	1 x 2	i.v.	5	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	++	Mod.	Good	-
			Hydronephrosis						<i>Flavobacterium</i> sp.	<10 ²	+			
6	17 F.	65	C. C. P.	Kidney	G-1	1 x 2	i.v.	5	NF-GNR	10 ⁵	++	Poor	Poor	-
			Renal stones						NF-GNR	10 ⁵	+			
7	46 F.	57	C. C. C.	-	G-4	1 x 2	i.v.	5	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	+++	Mod.	Good	-
			Bladder stone						-	+				
8	26 F.	47	C. C. P.	Kidney	G-1	1 x 2	i.v.	5	<i>Flavobacterium</i> sp.	10 ⁴	+	Mod.	Fair	
			Renal stones						<i>Flavobacterium</i> sp.	10 ²	±			
9	86 M.	52	C. C. C.	-	G-4	1 x 2	i.v.	5	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	++	Mod.	Good	
			B. N. C.						<i>Flavobacterium</i> sp.	10 ²	+			
10	61 F.	45	C. C. C.	-	G-6	1 x 2	i.v.	5	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	+	Exc.	Exc.	
			Bladder stone						<i>E. coli</i>	10 ⁵	-			
11	74 F.	47	C. C. C.	Bladder	G-1	1 x 2	i.v.	5	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	++	Poor	Poor	-
			Urethral ca.						<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	++			
12	27 M.	59	C. C. P.	Kidney	G-1	1 x 2	i.v.	5	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	++	Poor	Poor	-
			Hydronephrosis						<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	+			

Table 2 Overall clinical efficacy of 6315-S in chronic complicated U.T.I.

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	1	3	7 (59%)
Decreased			1	1 (8%)
Replaced				(%)
Unchanged	1		3	4 (33%)
Efficacy on pyuria	4 (33%)	1 (8%)	7 (59%)	Case total 12
Excellent	3 (25%)		Overall effectiveness rate 8/12 (67%)	
Moderate	5 (42%)			
Poor (including Failure)	4 (33%)			

Table 3 Overall clinical efficacy of 6315-S clarified by type of infection

Group		No. of patients	Percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	6	(50%)		2	4	33%
	2nd group (Post prostatectomy)	1	(8%)		1		100%
	3rd group (Upper U. T. I.)	0	(0%)		0		100%
	4th group (Lower U. T. I.)	4	(33%)	2	2		100%
	Sub total	9	(82%)	2	5	4	78%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)		(%)				%
	6th group (No catheter indwelt)	1	(8%)	1			100%
	Sub total	1	(8%)	1			100%
Total		12	(100%)	3	5	4	67%

力の検討でも、*S. epidermidis* に対する抗菌力は CEZ よりやや劣るが、CPZ, LMOX よりも 2~5 段階強い成績であった。しかし、*E. faecalis* に対しては LMOX より強いが、CPZ, CEZ より劣った。グラム陰性桿菌

のうち *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対しては LMOX とほぼ同等の強い抗菌力を示したが、*E. cloacae*, *S. marcescens* に対する抗菌力は LMOX に比べると数段階劣る成績であった。ま

Table 4 Bacteriological response to 6315-S in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)	
<i>Klebsiella</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	
<i>Serratia</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	(%)	2
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	(%)	1
NF-GNR	2	(%)	2
Total	13	8 (62%)	5

た、*P. aeruginosa* に対しては CEZ 同様抗菌力を示さなかった。

今回臨床的検討を行った症例はわずか 12 例と少ないが、総合有効率は 87% であった。細菌学的検討では、*P. aeruginosa* 2 株、*Flavobacterium* sp. 1 株、Nonfermentative gram negative rod (NF-GNR) 2 株が存続、*Staphylococcus aureus* 1 株と 7 株のグラム陰性桿菌が消失し、試験管内抗菌力の成績を反映した結果が得られた。

尿路感染症分離菌の分離頻度や薬剤感受性の成績には各施設間で若干の違いがみられるが、第三世代セフェム系抗生物質の普及に伴い、*Serratia* が減少し、グラム陽性球菌とくに *E. faecalis* が増加する傾向にある^{4, 5)}。このような時期に第 3 世代セフェム系抗生物質の長所を保持したまま、短所であるグラム陽性菌に対する弱い抗菌力の改善を一つの目的として本剤が開発されたことは、今後新しくセフェム系抗生物質の開発を進める上で一つの方向を示すものとして大きな意義を有すると思われる。

Fig.11 Laboratory findings before and after treatment

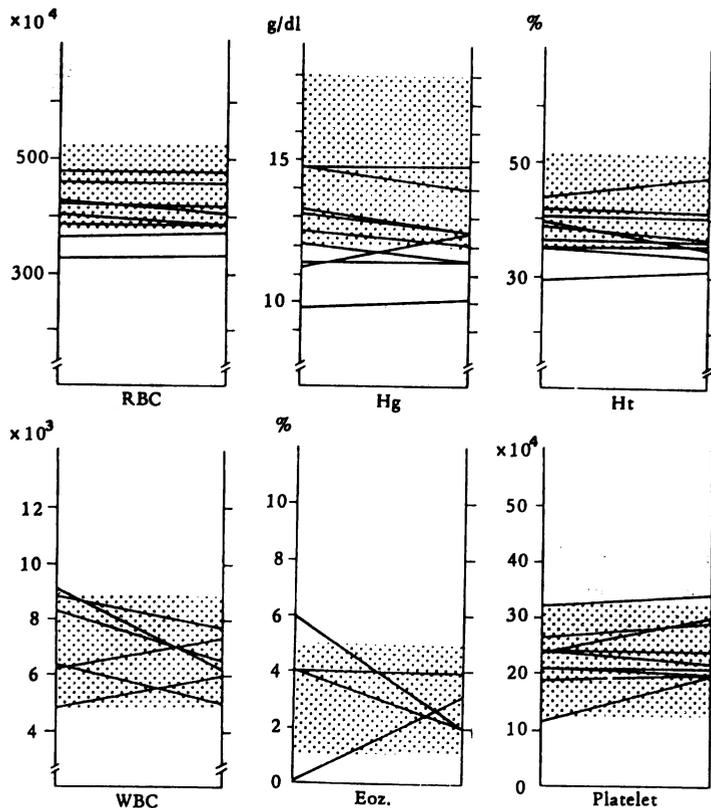
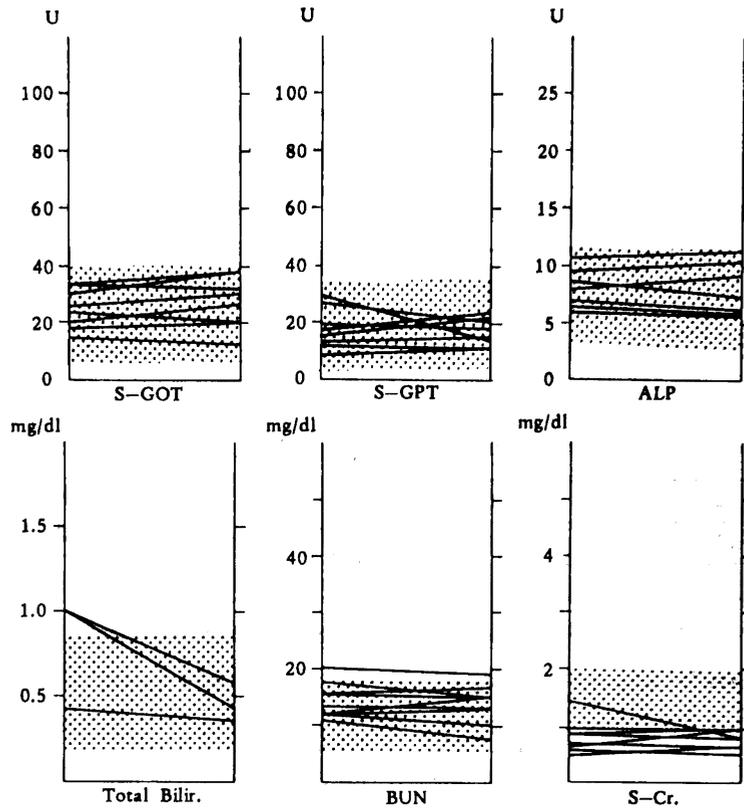


Fig.12 Laboratory findings before and after treatment



文 献

- 1) YOSHIDA, T. ; T. TSUGI, S. MATSUDA, T. MATSUBARA, Y. HARADA & S. KUWAHARA: 6315-S, a novel oxacephem for parenteral use ; Antibacterial activity and pharmacology. Program and Abstracts of the 23th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 1 : 130, American Society for Microbiology, Washington, D. C. 1983
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 3) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準（第2版）。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 4) 大井好忠：最近の感染症の治療の現況，尿路感染症。臨床と研究 61 (6) : 1771~1777, 1984
- 5) 川端 岳，藤井 明，原田益美，荒川創一，片岡陳正，守殿貞夫，石神養次，高見寿夫，山口延男：最近の尿路感染症分離菌について。第32回日本化学療法学会西日本支部総会講演抄録：104, 1984
- 6) 松本哲明，熊沢浄一，高橋康一，小藤秀嗣，作間俊治，関 成人，田中 誠：九州大学泌尿器科における尿路感染症分離菌の年次的変遷（第12報）。第32回日本化学療法学会西日本支部総会講演抄録：104, 1984

6315-S (FLOMOXEF) IN URINARY TRACT INFECTIONS

TOSHIHIRO GOTO, TSUYOSHI SHIMADA, MOTOSHI KAWAHARA,
TAKASHI KAWABATA, NICHIRO SAKAMOTO and YOSHITADA OHI
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
(Director : Prof. YOSHITADA OHI)

KUNIHICO KAJIKI and SETSUO ASECHI
Division of Urology, Kagoshima City Hospital

6315-S (flomoxef), a new parenteral oxacephem was compared with cephalosporins (CEZ), cefoperazone (CPZ) and latamoxef (LMOX) for *in vitro* antibacterial activity against 234 bacterial strains isolated from patients with urinary tract infections. Against *S. epidermidis* and *E. faecalis*, 6315-S was more active than LMOX, but not as active as CEZ, and was ineffective against *P. aeruginosa*. Compared with LMOX, 6315-S was equally effective against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *P. vulgaris*, but less active against *E. cloacae* and *S. marcescens*.

6315-S, at a daily dose of 2g, was given to 12 patients with chronic complicated urinary tract infections. The overall clinical efficacy rate was 67%. Eight of 13 urinary bacterial strains were eradicated but 2 of *Flavobacterium* spp. appeared after treatment. No adverse effects or abnormal laboratory findings were observed.