

6315-S (Flomoxef) の髄液中移行に関する実験的研究

春田恒和・大倉完悦・山本初実・黒木茂一

神戸市立中央市民病院小児科

小林 裕

神戸市立看護短期大学

神戸市立中央市民病院小児科

新 oxacephem 剤 6315-S (Flomoxef) について, *S. aureus* 髄膜炎家兎における本剤 100 mg/kg one shot 静注後の髄液中移行を検討した。実験はそれぞれ 6 羽ずつの家兎を用いて 2 回反復した。

髄液中濃度のピークは, 6 羽平均で, 2 回とも 30 分にあり, 第 1 回, 第 2 回実験の順に, それぞれ 6.07 ± 0.44 , $3.33 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$, 最高濃度髄液血清比百分率は 1.81, 1.52%, 曲線下面積髄液血清比百分率は, 1 時間までで 2.71, 2.80%, 2 時間までで 3.92, 4.65%, 3 時間までで 4.61, 5.96%, 半減期髄液血清比は 2.60, 4.44 であった。

2 回目の実験の血中, 髄液中濃度は, 明らかに第 1 回実験の成績より低値であったが, 移行効率においては両実験間に有意差はみられず, 本剤の家兎における髄液中移行は, β -lactam 剤中低い方に属すると考えられた。

しかし本剤の血清蛋白との結合率は, 家兎ではヒトの 2 倍以上高いという特殊性があるため, 人体においてはより高い髄液中濃度が得られる可能性も否定はできない。したがって髄膜炎症例に対する試用の可否の推定には, さらに機会を捉えて人体における髄液中濃度を測定し, その成績を参考にすることが必要である。

6315-S (Flomoxef: FMOX) は塩野義研究所において開発された新注射用 oxacephem 剤で, β -lactamase にきわめて安定であり, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* を除く各種細菌に抗菌力を有し, 抗菌域が非常に広い^{1~4)}。特に第三世代 cephem 剤の弱点である *Staphylococcus* に良好な抗菌力を示し, Methicillin または Cefazolin 耐性株にもかなり作用するのが特徴である^{5, 6)}。成人 volunteer における 1 g または 2 g の 1 時間点滴静注終了時の血中濃度はそれぞれ 45.2, 89 $\mu\text{g/ml}$, 半減期は 50 分前後で, 尿中には 12 時間までに 80~90% が排泄された⁷⁾。

第三世代 cephem 剤の登場によって, 化膿性髄膜炎の化学療法は著しく強化された⁸⁾が, その弱点の一つは *Staphylococcus* にあった。従来の選択剤である Methicillin は大量投与をすると腎障害の危険が高く, 米国では Nafcillin が推奨されている⁹⁾が, 本邦では市販されていない。また *Staphylococcus* は主に髄液シャント感染の起炎菌で¹⁰⁾, NELSON¹¹⁾はその化学療法として Vancomycin 静注を中心とする併用療法がよい

としているが, 本邦では未許可である。しかも Nafcillin, Vancomycin を使用しても, その効果は必ずしも十分ではなく, 副作用にも問題があり, *Staphylococcus* 髄膜炎の化学療法はまだ確立されているとはいえない状況である。

したがって, 本剤の髄液中移行の良否には大いに関心が持たれるところであるので, 実験的 *S. aureus* 髄膜炎家兎を用いて検討した。

I. 材料および方法

体重 2 kg 前後の白色健常家兎を用いた。*S. aureus* 髄膜炎作製方法は既報¹²⁾のとおりである。

本剤 100 mg/kg を 1 回 one shot 静注し, 2 時間までは 15 分ごとに 8 回, 以後 30 分ごとに 2 回, 3 時間までに計 10 回血液, 髄液を採取し本剤濃度を測定, 3 時間目の最終採取後, 屠殺剖検して髄膜炎を確認した。

実験は家兎 6 羽ずつを用いて 2 回行った。ただし 2 回目の実験では, 静注後 105 分 (7 回目) の採取を省略した。

本剤濃度測定には, *Escherichia coli* 7437 株を検定菌とする paper disc 法を用いた。使用培地は Try-

Table 1-a The serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of 6315-S after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Specimen	Minutes after an i.v. administration											
		15	30	45	60	75	90	105	120	150	180		
1	Serum	285	153	140	75	49	32	23.5	17.4	7.4	5.1		
	CSF	5.1	8.1	5.8	5.0	5.0	4.1	3.18	2.56	2.01	1.52		
2	Serum	385	232	170	103	65	22.8	17.4	10.8	5.6	3.1		
	CSF	6.8	6.5	7.4	5.3	5.3	3.7	3.6	2.98	2.01	1.56		
3	Serum	305	210	186	94	28.5	17.2	9.9	7.3	4.8	4.3		
	CSF	5.9	5.9	6.4	6.0	4.5	3.4	2.32	2.42	1.78	1.34		
4	Serum	350	260	200	140	76	46	24	12.6	10.6	2.3		
	CSF	3.58	4.9	5.5	5.3	5.1	4.3	3.8	2.32	1.38	1.19		
5	Serum	380	300	212	172	107	82	36	28	18.2	5.9		
	CSF	5.4	5.6	6.5	6.8	5.1	4.3	4.05	3.18	2.1	2.0		
6	Serum	310	198	132	86	51	30	25	15.5	5.2	1.9		
	CSF	2.2	5.5	3.4	2.1	2.4	1.36	1.58	1.1	0.95	0.6		
Mean	Serum	336 ± 17.1	226 ± 20.8	173 ± 13.2	112 ± 15.1	62.8 ± 11.0	38.3 ± 9.60	22.6 ± 3.54	15.3 ± 2.93	8.63 ± 2.10	3.77 ± 0.65		
	CSF	4.83 ± 0.68	6.07 ± 0.44	5.83 ± 0.56	5.08 ± 0.65	4.57 ± 0.45	3.53 ± 0.46	3.09 ± 0.39	2.43 ± 0.30	1.71 ± 0.18	1.37 ± 0.19		

* S.E. : Standard error

pticase Soy Agar (pH 7.3) で, standard 作製には 1/15M 磷酸緩衝液 pH 7.0 を用いた。本法による測定下限は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。

II. 成 績

Table 1-a に第 1 回, Table 1-b に第 2 回の実験の各家兎における各時点での血中, 髄液中濃度およびその

Table 1-b The serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of 6315-S after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Specimen	Minutes after an i.v. administration									
		15	30	45	60	75	90	120	150	180	
A	Serum	260	142	96	49	19	11.2	3.2	1.72	1.08	
	CSF	3.5	5.0	4.5	4.3	3.7	2.71	2.31	1.96	1.54	
B	Serum	210	84	40	24.2	12.8	5.4	4.4	1.54	0.67	
	CSF	2.1	2.4	2.4	2.05	1.79	1.54	1.08	1.05	0.73	
C	Serum	162	100	83	31	13.7	6.4	1.9	0.91	0.5	
	CSF	1.54	2.5	2.6	2.4	2.03	1.6	1.33	1.18	0.74	
D	Serum	218	148	108	59	25.5	8.5	2.58	1.62	0.91	
	CSF	2.96	3.85	3.2	3.0	2.7	2.3	1.65	1.4	1.18	
E	Serum	342	125	91	35.5	28.8	17.2	8.4	4.1	0.75	
	CSF	1.96	2.9	2.28	1.94	1.7	1.54	0.95	0.78	0.71	
F	Serum	122	72	59	35.5	23	9.4	3.7	2.2	1.38	
	CSF	2.56	3.35	3.2	3.15	3.0	2.9	2.2	2.08	1.6	
Mean ± S.E.*	Serum	219 ±31.4	112 ±12.8	79.5 ±10.3	39.0 ± 5.19	20.5 ± 2.63	9.68 ± 1.73	4.03 ± 0.94	2.02 ± 0.45	0.88 ± 0.13	
	CSF	2.44 ± 0.29	3.33 ± 0.40	3.03 ± 0.33	2.81 ± 0.36	2.49 ± 0.32	2.10 ± 0.25	1.59 ± 0.23	1.41 ± 0.21	1.08 ± 0.17	

* S.E. : Standard error

平均値と standard error を示した。

第1回実験では、血中濃度のピークは全例静注後 15 分にあり、平均 $336 \pm 17.1 \mu\text{g/ml}$ 、以後低下し、30分 $226 \pm 20.8 \mu\text{g/ml}$ 、1時間 $112 \pm 15.1 \mu\text{g/ml}$ 、2時間 $15.3 \pm 2.93 \mu\text{g/ml}$ 、3時間 $3.77 \pm 0.65 \mu\text{g/ml}$ であっ

た。髄液中濃度のピークは、2羽で30分、3羽で45分、1羽で60分にあり、平均曲線では30分で $6.07 \pm 0.44 \mu\text{g/ml}$ 、以後徐々に低下し、1時間 $5.08 \pm 0.65 \mu\text{g/ml}$ 、2時間 $2.43 \pm 0.30 \mu\text{g/ml}$ 、3時間 $1.37 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ となった。

第2回実験では、血中濃度のピークはやはり全例静注後15分であり、平均 $218 \pm 31.4 \mu\text{g/ml}$ 、以後30分 $112 \pm 12.8 \mu\text{g/ml}$ 、1時間 $39.0 \pm 5.19 \mu\text{g/ml}$ 、2時間 $4.03 \pm 0.94 \mu\text{g/ml}$ 、3時間では $0.88 \pm 0.13 \mu\text{g/ml}$ と低下した。髄液中濃度のピークは、5羽で30分、1羽で45分であり、平均曲線では、第1回実験同様30分で $3.33 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$ 、以後徐々に低下し、1時間 $2.81 \pm 0.36 \mu\text{g/ml}$ 、2時間 $1.59 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ 、3時間 $1.08 \pm 0.17 \mu\text{g/ml}$ となった。

第1回実験と比べて、第2回の血中、髄液中濃度はともに低かったが、濃度推移のパターンは類似していた (Fig. 1)。

Table 2-a に第1回、Table 2-b に第2回の実験の各家兔における最高血中、髄液中濃度 (Cmax) およびその髄液血清比百分率、血中、髄液中濃度半減期 ($T_{1/2}$) およびその髄液血清比、15~60分、15~120分、15~180分の血中、髄液中濃度曲線下面積 (AUC) およびその髄液血清比百分率とそれぞれの平均値を示した。

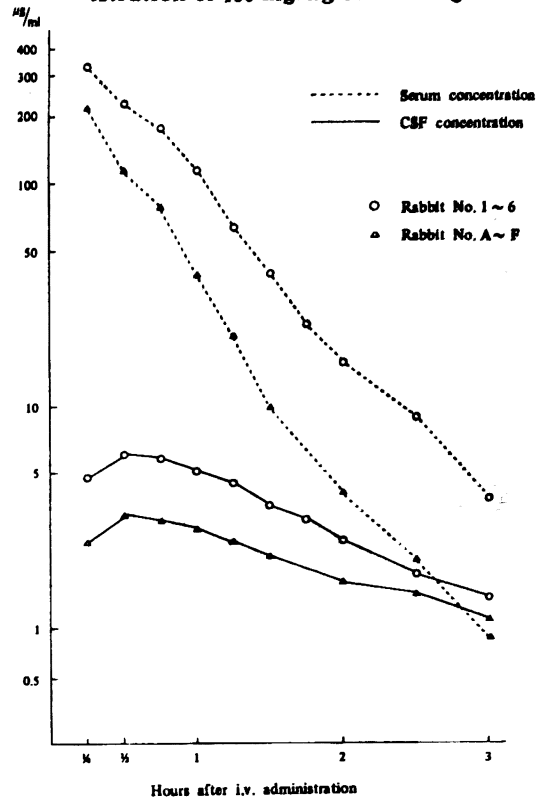
平均値でみると、第1回実験では、Cmax 髄液血清比百分率は1.81%、AUC 髄液血清比百分率は、15~60分、15~120分、15~180分の順に、2.71、3.92、4.61% であり、 $T_{1/2}$ 髄液血清比は2.60、第2回実験では、それぞれ1.52、2.80、4.65、5.96%、4.44であった。

第2回実験ではばらつきが大きく、特に家兔Fはいずれの値においても高値を示した。その上第2回実験の方が一般に血中濃度半減期が第1回より短く、髄液中濃度半減期は逆に長い傾向があったことが、AUC 髄液血清比百分率が15~60分では第1回2.71%、第2回2.80% とほぼ類似の値であるのに、15~120分、15~180分では第2回の方が高値となった理由であろう。しかしCmax 髄液血清比百分率、15~60分、15~120分、15~180分のAUC 髄液血清比百分率ともに、両群間に有意差はなかった。

III. 考 按

本剤の髄液中移行効率を他の β -lactam 剤と比較すると、Penicillin G¹³⁾ および Cefotetan¹⁴⁾ よりはすぐれているが、Ampicillin や他の主な第三世代 cephem 剤より低値であった¹³⁾。実験的に中等度以上の移行を示す cephem 剤の化膿性髄膜炎症例で測定された髄液中濃度の多くが大体2~10 $\mu\text{g/ml}$ の間であった⁹⁾ ことから推測すれば、本剤の場合は1~2 $\mu\text{g/ml}$ 前後の値しか得られないかも知れない。とすれば、髄膜炎の場合適応となる菌種は、MIC₉₀ が0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものということになろう。主要起炎菌である *Strepto-*

Fig. 1 Mean concentrations of 6315-S in serum and CSF of rabbits with staphylococcal meningitis after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug



coccus pneumoniae, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*などは恐らくこれに該当すると思われる^{1, 2)}。しかし本剤がもっとも存在理由として期待されている *Staphylococcus* に対する MIC₅₀, MIC₉₀, MIC₁₀₀ は、*S. aureus* においてはそれぞれ0.39, 1.56, 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. epidermidis* においては0.78, 1.56, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ ²⁾、MethicillinまたはCefazolin耐性株ではさらに高い^{2, 3, 6)}ことを考えると、その髄膜炎に対してはあまり多くは期待できないように思われる。しかしPenicillin剤の髄液中移行はその血清蛋白結合率と相関することが知られており¹⁵⁾、cephem剤でも同様とする意見もある¹⁶⁾。cephem剤については、結合率が非常に高いCeftriaxoneでも良好な移行がみられる¹³⁾から、相関に疑問はあるが、他剤と異なり、本剤の家兔血清蛋白との結合率が84%と、ヒトの35%より遙かに高い結合率を示す¹⁾ことを考えると、本剤では、家兔での成績からの推測が他剤と同様

Table 2-a The peak concentrations (C_{max}), half-lives (T_{1/2}) and areas under the curve (AUC) of 6315-S after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Specimen	C max		T 1/2		A U C (min. g/ml)		
		µg/ml	CSF/serum %	min	CSF/serum	15 ~ 60 min.	15 ~ 120 min.	15 ~ 180 min.
						%	%	%
1	Serum	285	2.81	27.8	2.30	7095	9355.5	9915
	CSF	8.0		64.0		282.75	523.65	645.15
2	Serum	385	1.92	22.4	2.75	9690	12121.5	12498
	CSF	7.4		61.5		299.25	550.35	678.75
3	Serum	305	2.10	23.2	2.46	8932.5	10526.25	10844.25
	CSF	6.4		57.2		273.75	490.2	600
4	Serum	350	1.57	22.7	2.33	10575	13909.5	14451
	CSF	5.5		53.0		222.6	477.74	571.8
5	Serum	380	1.79	27.3	2.43	11820	16695	17749.5
	CSF	6.8		66.4		273	549.6	690.3
6	Serum	310	1.77	22.8	2.29	10460	12811.25	13228.25
	CSF	5.5		52.3		165.75	269.85	323.85
Mean	Serum	336	1.81	24.7	2.60	9345	12155.25	12700.2
	CSF	6.07		64.1		252.825	477	585.3

Table 2-b The peak concentrations (C_{max}), half-lives ($T_{1/2}$) and areas under the curve (AUC) of 6315-S after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Specimen	C_{max}		$T_{1/2}$		A U C (min. g/ml)					
		$\mu\text{g}/\text{ml}$	CSF/serum %	min	CSF/serum	15 ~ 60 min.		15 ~ 120 min.		15 ~ 180 min.	
							%		%		%
A	Serum	260	1.92	19.6	4.35	5887.5	3.41	6840	5.62	6955.8	7.20
	CSF	5.0		85.3		201		384.375		500.925	
B	Serum	210	1.14	20.9	3.91	3616.5	2.85	4177.5	4.70	4299.75	5.93
	CSF	2.4		81.7		103.125		196.2		254.85	
C	Serum	162	1.60	18.3	4.28	4192.5	2.53	4803	4.38	4866.3	5.69
	CSF	2.6		78.3		106.05		201.45		276.9	
D	Serum	218	1.77	18.9	4.55	5917.5	2.54	6972.45	4.16	7073.4	5.29
	CSF	3.85		86.0		150.45		289.95		374.4	
E	Serum	342	0.85	20.8	3.43	6071.25	1.76	7282.5	2.69	7542.75	3.24
	CSF	2.9		71.4		106.95		195.9		244.2	
F	Serum	122	2.75	23.9	5.90	3146.25	4.48	4024.5	7.65	4166.7	10.3
	CSF	3.35		141		141.075		307.95		427.35	
Mean	Serum	219	1.52	20.4	4.44	4807.5	2.80	5685.75	4.65	5820	5.96
	CSF	3.33		90.5		134.775		264.3		346.65	

には成立し難い可能性も残されている。この問題を解くには、きわめて慎重に行う必要はあるが、臨床例で測定してみるほかはない。今後その成績の出現を待って、本剤の髄膜炎に対する試用の可否が決められるべきものと考えられる。

文 献

- 1) YOSHIDA, T. ; T. TSUJI, S. MATSUURA, T. MATSUBARA, Y. HARADA & S. KUWAHARA : 6315-S, a novel oxacephem for parenteral use : antibacterial activity and pharmacology. 23rd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Oct. 24~26, 1983, Las Vegas
- 2) GOTO, S. ; M. OGAWA, S. MIYAZAKI, Y. KANEKO & S. KUWAHARA : 6315-S, a novel oxacephem for parenteral: bacteriological *in vitro* and *in vivo* study. 24th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Oct. 8~10, 1984, Washington, D. C.
- 3) UENO, K. ; K. WATANABE, K. KAGAWA, M. BUNAI, T. KOBAYASHI & K. SAWA : The *in vitro* and *in vivo* activity of 6315-S against anaerobic bacteria. 24th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Oct. 8~10, 1984, Washington, D. C.
- 4) 新薬シンポジウム6315-S (Flomoxef : FMOX) : 第34回日本化学療法学会総会, June 5~7, 1986 (倉敷)
- 5) MURAKAMI, K. ; M. DOI, Y. KAMEDA, T. YOSHIDA & K. SHIMADA : Contribution of β -lactamase stability of 6315-S to its activity against cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. 24th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Oct. 8~10, 1984, Washington, D. C.
- 6) SUZUKI, E. ; N. KATO & T. YOKOTA : Binding affinities of 6315-S a new oxacephem, to PBPs of various bacteria including methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). 24th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Oct. 8~10, 1984, Washington, D. C.
- 7) YASUNAGA, K. ; H. YAMADA, T. YOSHIDA & K. UCHIDA : Pharmacokinetics and safety of 6315-S in normal volunteers. 24th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. Oct. 8~10, 1984, Washington, D. C.
- 8) 小林 裕, 春田恒和 : 細菌性髄膜炎における抗菌剤の評価。感染症 13 (2) : 67~72, 1983
- 9) KITZING, W. ; J. D. NELSON & E. MOHS : Comparative toxicities of methicillin and nafcillin. Am. J. Dis. Child. 135 (1) : 52~55, 1981
- 10) SCHOENBAUM, S. C. ; P. GARDNER & J. SHILLITO : Infections of cerebrospinal fluid shunts : epidemiology, clinical manifestations, and therapy. J. Infect. Dis. 131 (5) : 543~552, 1975
- 11) NELSON, J. D. : Cerebrospinal fluid shunt infections. Pediatr. Infect. Dis. 3 (3-Suppl.) : S 30~S 32, 1984
- 12) MORIKAWA, Y. : Comparative pharmacokinetics of ampicillin and carbenicillin in the cerebrospinal fluid of rabbits with staphylococcal meningitis with reference to half-lives and areas under the curve. Jap. J. Antibiotics 34 (2) : 211~218, 1981
- 13) 春田恒和, 大倉完悦, 黒木茂一, 小林 裕 : Ceftriaxone (Ro 13-9904) に関する基礎的研究 — 抗菌力ならびに実験的家兎髄膜炎における髄液中移行について —。Chemotherapy 32 (Suppl. 7) : 126~135, 1984
- 14) 小林 裕, 春田恒和, 大倉完悦, 黒木茂一, 藤原 徹, 森川嘉郎 : Cefotetan (YM09330) に関する基礎的研究。Chemotherapy 30 (Suppl. 1) : 92~97, 1982
- 15) RUEDY, J. : The concentrations of penicillins in the cerebrospinal fluid and brain of rabbits with experimental meningitis. Canad. J. Physiol. Pharmacol. 43 : 763~772, 1965
- 16) SANDE, M. A. ; R. J. SHERERTZ, O. ZAK & L. J. STRAUSBAUGH : Cephalosporin antibiotics in therapy of experimental *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* meningitis in rabbits. J. Infect. Dis. 137 (Suppl.) : S 161~S 168, 1978

PENETRATION OF 6315-S (FLOMOXEF)
INTO THE CEREBROSPINAL FLUID

TSUNEKAZU HARUTA, KAN-ETSU OKURA, HATSUMI YAMAMOTO
and SHIGEKAZU KUROKI
Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

YUTAKA KOBAYASHI
Kobe City College of Nursing
Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

A study was conducted on 6315-S (flomoxef), a new oxacephem, to test its ability to penetrate into the cerebrospinal fluid (CSF) after i. v. single-dose administration of 100 mg/kg to rabbits with experimental *S. aureus* meningitis.

Two series of experiments were performed using 6 rabbits each.

Mean drug concentration in the CSF peaked 30 min. after administration in both series and was 6.07 ± 0.44 in the first and $3.33 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$ in the second.

The percentage ratio of maximum CSF concentration to maximum serum concentration was 1.81% in the first series and 1.52% in the second. The percentage ratio of the area under the curve (AUC) for CSF to that for serum was, in the first and second series : 2.7% and 2.80% in 15~60 min, 3.92% and 4.65% in 15~120 min, and 4.61% and 5.96% in 15~180 min. The ratio of half-life in CSF to that in serum was 2.60 and 4.44.

Drug concentrations in serum and CSF were lower in the second experiment, but the difference between the two experiments in terms of ratio of penetration into CSF and serum was not significant.

From these results, we consider the penetration of 6315-S into the CSF to be relatively low in comparison with other beta-lactams. However, since this agent's serum-binding rate is twice as high in rabbits as in humans, a higher drug-concentration in human CSF may be possible. Nevertheless, before determining whether 6315-S can be used for the treatment of human meningitis, we need to gather and analyze further data on its penetration into human CSF.