

6315-S (Flomoxef) の抗菌力 および呼吸器感染症に関する臨床的検討

渡辺 彰・大泉耕太郎・佐々木昌子・青沼清一
大沼菊夫・小野玲子・大谷紀子・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

中井裕之
東北厚生年金病院呼吸器科

オキサセフェム系抗生物質の 6315-S (Flomoxef) の *in vitro* 抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床効果, 細菌学的効果, 副作用を検討した。

黄色ブドウ球菌に対する本剤の抗菌力は, 比較した Latamoxef, Ceftizoxime, Cefmenoxime, Cefmetazole, Cefazolin, Ampicillin のいずれよりも優れ, 表皮ブドウ球菌に対しては Cefazolin よりやや劣っていた。肺炎球菌と化膿性連鎖球菌に対しては Ampicillin よりやや劣っていた。インフルエンザ菌に対しては Ampicillin とほぼ同等だった。大腸菌と肺炎桿菌に対しては Ceftizoxime よりやや劣るが, Latamoxef その他より優れていた。エンテロバクターとセラチアに対しては Ceftizoxime, Latamoxef より劣るが, Cefmetazole, Cefazolin より優れていた。緑膿菌に対する抗菌力は弱かった。各菌種に対する本剤の MIC と MBC の較差は小さかった。

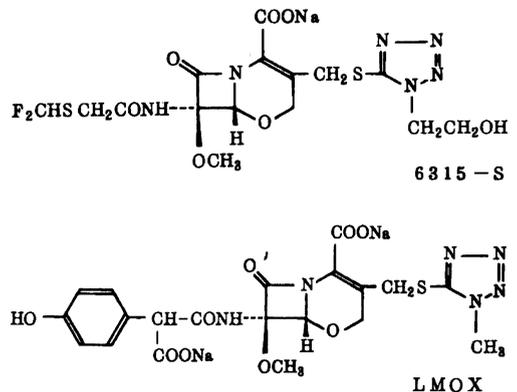
呼吸器感染症 21 例 (肺炎 17 例, 肺化膿症 2 例, 気管支拡張症二次感染 2 例) に対する本剤の臨床効果は, 著効 2 例, 有効 11 例, やや有効 1 例, 無効 5 例であり, 判定から除外した例が 2 例あった。起炎菌としてインフルエンザ菌 8 株, 肺炎球菌 4 株, 黄色ブドウ球菌 2 株, 腸球菌 2 株, その他 3 株の計 19 株を分離し, 効果判定可能な 15 株中 14 株が本剤の投与により消失した。発疹 1 例, GOT と GPT の上昇を 2 例に, GPT のみの上昇を 3 例に認めたが, いずれも軽度で投与終了後には正常化した。

6315-S (Flomoxef: FMOX) は, 塩野義製薬研究所で開発された新しい注射用抗生物質で, 既に実用化されている Latamoxef (LMOX) と同じオキサセフェム系抗生物質に属する。6315-S と LMOX はそれぞれ Fig. 1 に示す化学構造式を有する。

6315-S はいわゆる第三世代セフェム系抗生物質の弱点とされるグラム陽性菌に対しても Cefazolin (CEZ) とほぼ同等の抗菌力を有し, グラム陰性菌に対しても, 緑膿菌を除き, LMOX とほぼ同等の強い抗菌力を示すとされる¹⁻³⁾。また, CEZ 耐性の黄色ブドウ球菌に対しても, 他のセフェム系抗生物質より強い抗菌力を示すとされる¹⁻⁴⁾。ほとんどの型の β -lactamase に対して安定^{2, 5)}であり, 殺菌力や感染防御効果も強く^{1, 2)}。また, アルコールとの相互作用 (Disulfiram 様作用) は認められないとされる¹⁾。

今回私どもは, 種々の臨床分離病原細菌に対する 6315-

Fig. 1 Chemical structure of 6315-S & LMOX



S の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定して, LMOX およびその他の薬剤と比較検討し, 一部の株については最小

殺菌濃度(MBC)をも測定した。さらに呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果, 細菌学的効果, 副作用について検討して臨床における本剤の位置づけを考察したので以下に報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

最小発育阻止濃度(MIC)の測定にはダイナテック MIC 2000 システム(Dynatech Laboratories inc.)による液体培地希釈法を用いた。MICを測定した薬剤は6315-S, LMOX, Ceftizoxime (CZX), Cefmenoxime (CMX), Cefmetazole (CMZ), CEZ, Ampicillin (ABPC)の7薬剤である。MIC測定の対象とした菌は東北大学抗酸菌病研究所付属病院および仙台厚生病院において分離された以下の計239株である。

<i>Staphylococcus aureus</i>	20株
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20株
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25株
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9株
<i>Haemophilus influenzae</i>	65株
<i>Escherichia coli</i>	20株
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20株
<i>Enterobacter cloacae</i>	20株
<i>Serratia marcescens</i>	20株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20株

各薬剤の倍数希釈系列を Mueller-Hinton broth (Difco)を用いて作成し, これをダイナテック MIC 2000 システムのディスペンサーにより96個(8×12)のウェルを有するマイクロタイター・プレートの各ウェルに無菌的に0.1 ml ずつ分注した。一方, 上記の239株を, Mueller-Hinton broth (Difco)で37°C, 20時間培養し, その10倍希釈液を同システムのイノキュレーターにより各ウェルに0.0015 ml ずつ接種した。この方法での接種菌量はグラム陰性桿菌の場合ほぼ 10^6 CFU/mlとなる。菌液を接種した後, 37°C, 20時間培養して各ウェル内の混濁を肉眼的に観察して感受性を判定した。

S. aureus, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*の全株についてはさらに最小殺菌濃度(MBC)をも測定した。すなわち, ディスペンサーを用いて薬剤を含まない Mueller-Hinton broth のプレートを作成しておき, これにMICを測定したプレートからイノキュレーターを用いて各ウェルに菌液を接種した。37°C, 20時間培養した後同じように判定を行なってMBCとした。

2. 成 績

1) *Staphylococcus aureus* に対する各薬剤のMICの分布と累積曲線を Fig. 2 に示し, Fig. 3 には本剤のMICとMBCの分布および累積曲線と各薬剤のMICとMBCの平均較差を示した。

本剤のMICが最も優れ, 1.58 $\mu\text{g/ml}$ までで全株の発育を阻止した。本剤のMICとMBCの較差は0.5段階であった。

2) *Staphylococcus epidermidis* に関する成績を Fig. 4 と Fig. 5 に示した。

低濃度では本剤の抗菌力が最も優れているが, 高濃度ではCEZの方が優れていた。本剤のMICとMBCの較差は1.38段階と比較的大きかった。

3) *Streptococcus pneumoniae* に関する成績を Fig. 6 に示した。

本剤の抗菌力はABPCよりわずかに劣るがCMXとはほぼ同等だった。

4) *Streptococcus pyogenes* に関する成績を Fig. 7 に示した。

本剤の抗菌力はABPCやCMXより劣るが0.39 $\mu\text{g/ml}$ までで全株の発育を阻止した。

5) *Haemophilus influenzae* に関する成績を Fig. 8 に示した。

本剤はCMXより劣るがABPCとはほぼ同等の抗菌力を示した。65株のうち*印で示した2株が β -lactamase 産生株であったが, 本剤の場合にも比較的高いMICを示した。

6) *Escherichia coli* に関する成績を Fig. 9 と Fig. 10 に示した。

高濃度では本剤はCZXやLMOXとはほぼ同等であるが, 低濃度ではそれらの中間に位置する抗菌力を示した。本剤のMICとMBCの較差は0.39段階と小さかった。

7) *Klebsiella pneumoniae* に関する成績を Fig. 11 と Fig. 12 に示した。

本剤のMIC分布のピークは0.1 $\mu\text{g/ml}$ にあり, CZXより劣るが, LMOXより優れた抗菌力を示した。本剤のMICとMBCの較差は0.5段階であった。

8) *Enterobacter cloacae* に関する成績を Fig. 13 と Fig. 14 に示した。

本剤の抗菌力はCZXとLMOXより劣るがCMZより優れていた。本剤のMICとMBCの較差は0.58段階と比較的小さかった。

9) *Serratia marcescens* に関する成績を Fig. 15 と Fig. 16 に示した。

Fig. 2 Distribution and cumulative curve of MICs of 6315-S and other cepheids against 20 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus*

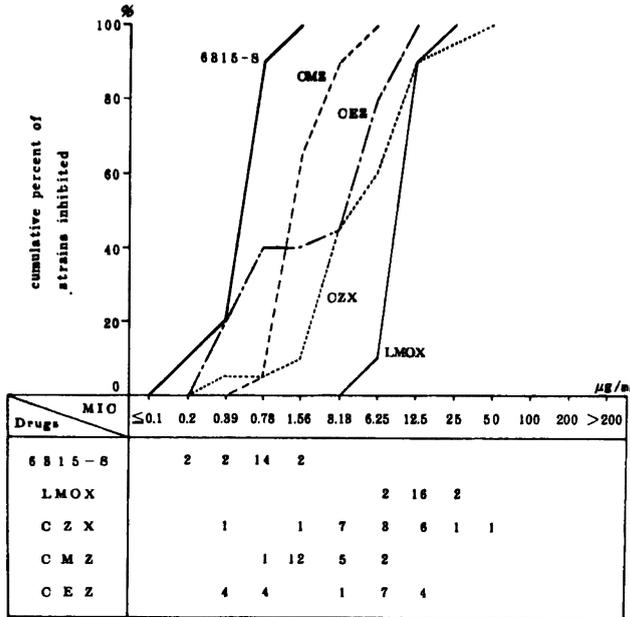


Fig. 3 Difference between MICs and MBCs of 6315-S and other cepheids against 20 strains of clinically isolated *Staphylococcus aureus*

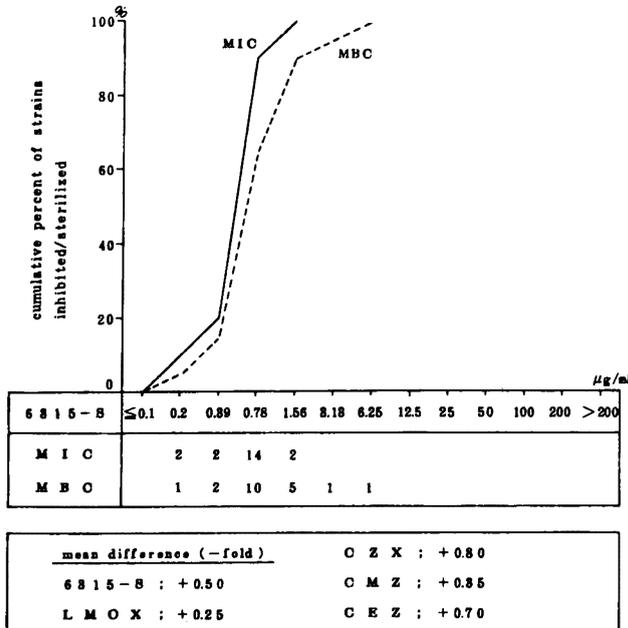


Fig. 4 Distribution and cumulative curve of MICs of 6315-S and other cepheMs against 20 strains of clinically isolated *Staphylococcus epidermidis*

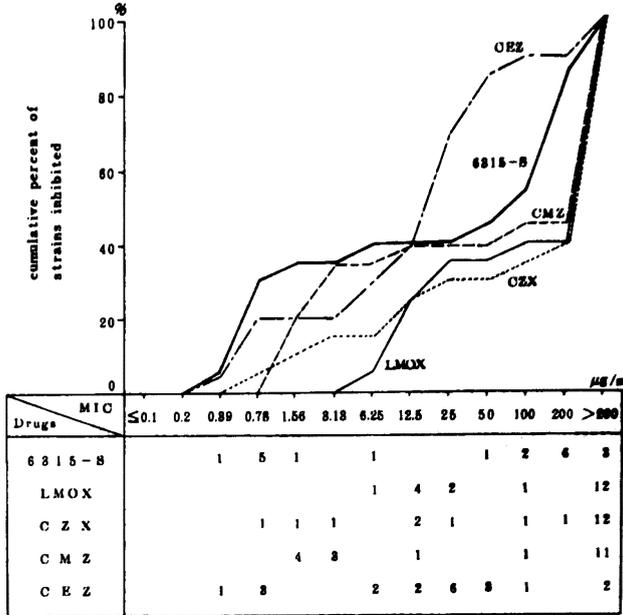


Fig. 5 Difference between MICs and MBCs of 6315-S and other cepheMs against 20 strains of clinically isolated *Staphylococcus epidermidis*

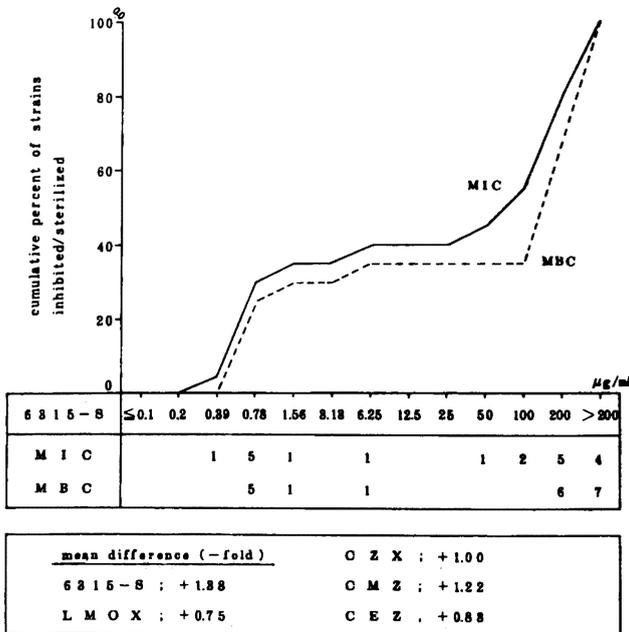


Fig. 6 Distribution and cumulative curve of MICs of 6315-S and other β -lactams against 25 strains of clinically isolated *Streptococcus pneumoniae*

Fig. 7 Distribution and cumulative curve of MICs of 6315-S and other β -lactams against 9 strains of clinically isolated *Streptococcus pyogenes*

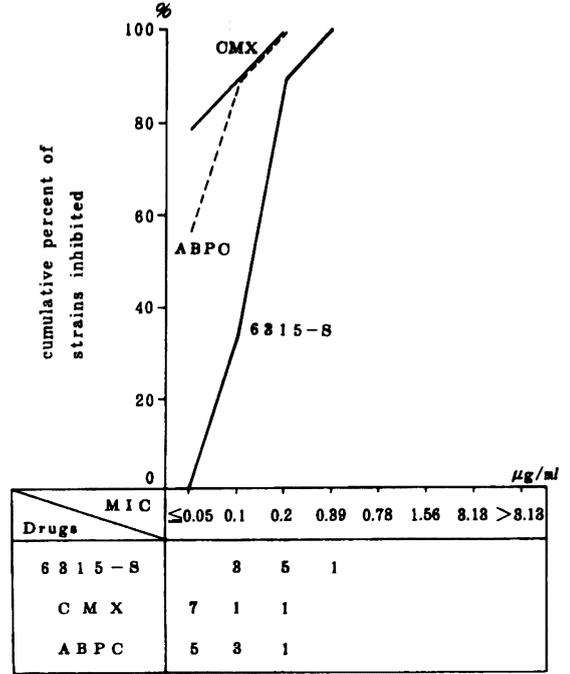
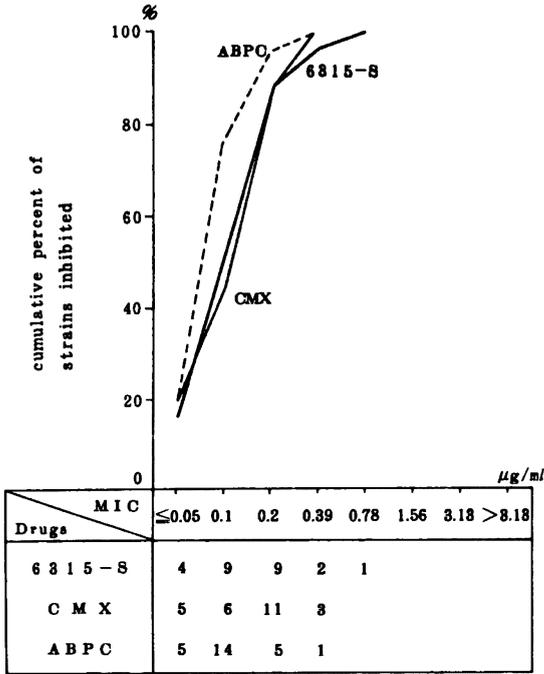
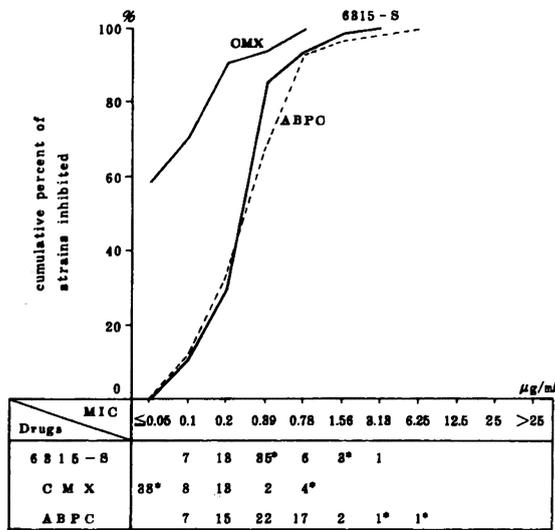


Fig. 8 Distribution and cumulative curve of MICs of 6315-S and other β -lactams against 65 strains of clinically isolated *Haemophilus influenzae*



* one strain each which producing β -lactamase is included

Fig. 9 Distribution and cumulative curve of MICs of 6315-S and other cephems against 20 strains of clinically isolated *Escherichia coli*

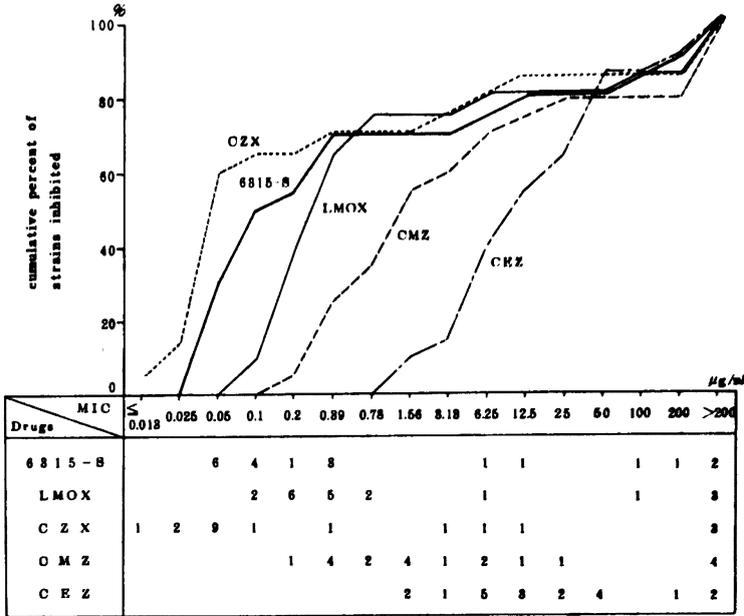
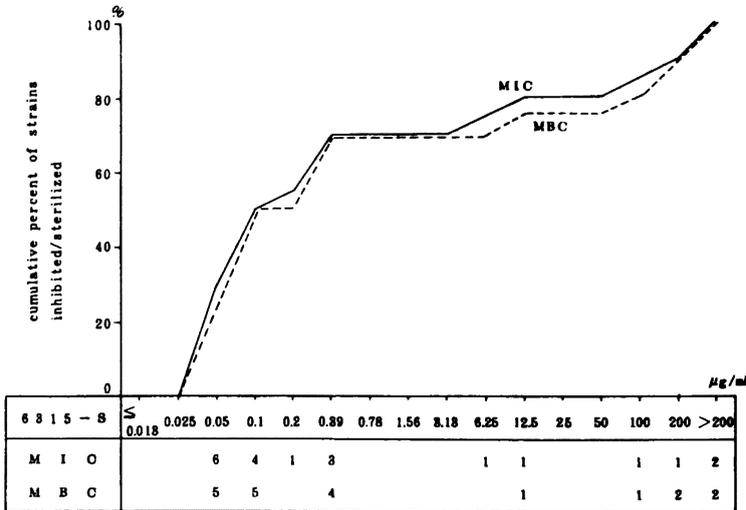


Fig.10 Difference between MICs and MBCs of 6315-S and other cephems against 20 strains of clinically isolated *Escherichia coli*



mean difference (- fold)	
6315-S	+0.39
LMOX	+0.71
CZX	+0.69
CMZ	+0.88
CEZ	+0.88

Fig.11 Distribution and cumulative curve of MICs of 6815-S and other cepheims against 20 strains of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae*

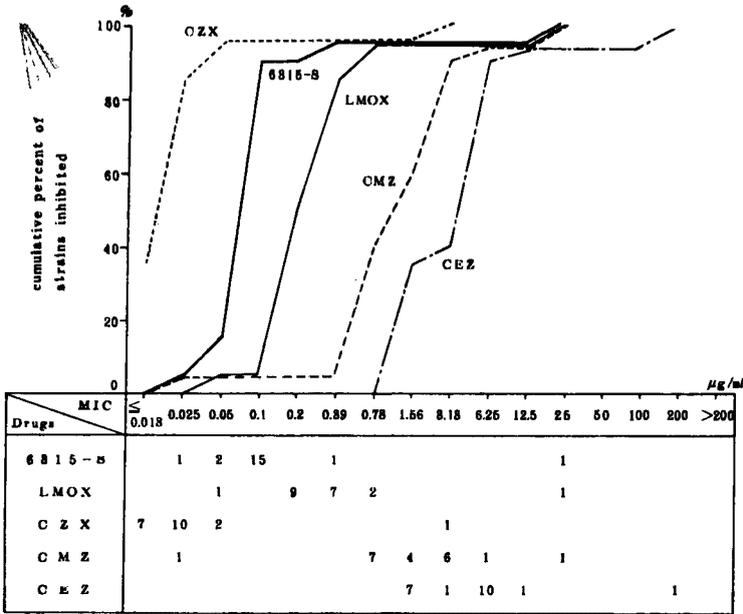
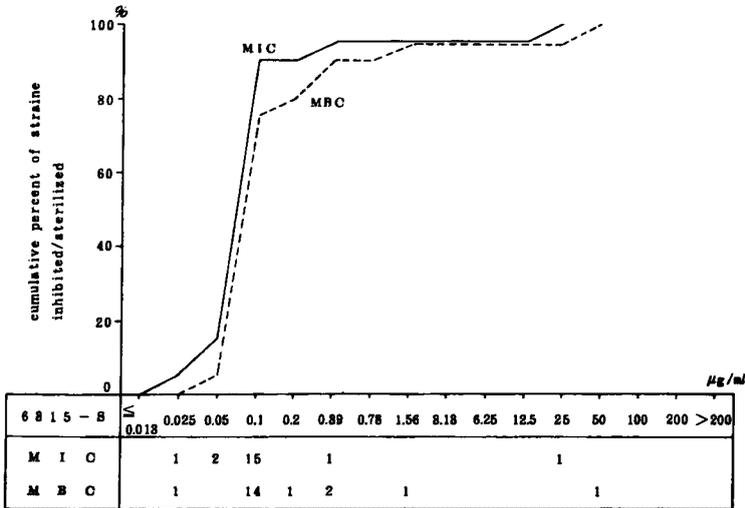


Fig.12 Difference between MICs and MBCs of 6815-S and other cepheims against 20 strains of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae*



mean difference (- fold)	
6815-S	+0.50
LMOX	+0.35
CZX	+0.81
CMZ	+0.40
CEZ	+0.45

Fig.13 Distribution and cumulative curve of MICs of 6315-S and other cepheMs against 20 strains of clinically isolated *Enterobacter cloacae*

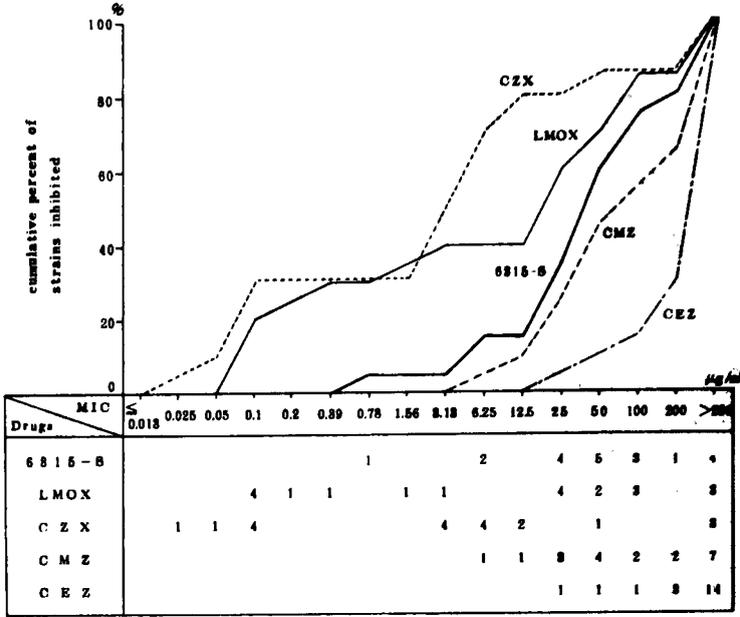
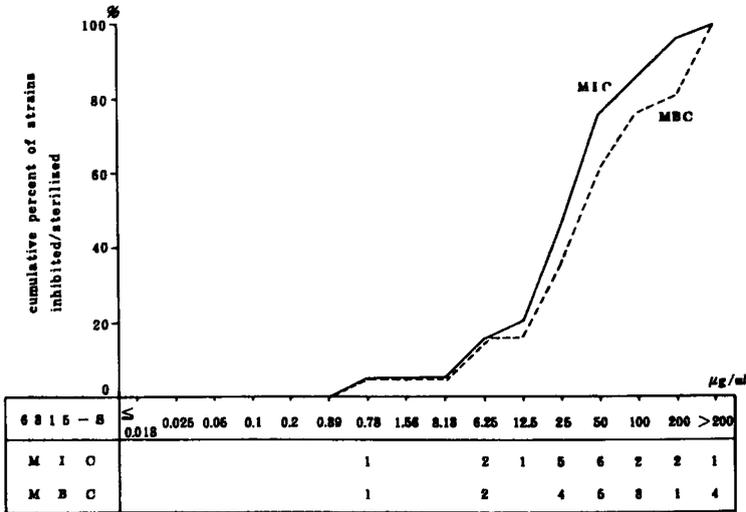


Fig.14 Difference between MICs and MBCs of 6315-S and other cepheMs against 20 strains of clinically isolated *Enterobacter cloacae*



mean difference (- fold)	
6315-S	: +0.58
LMOX	: +0.94
CZX	: +0.88
CMZ	: +0.77
CEZ	: —

Fig.15 Distribution and cumulative curve MICs of 6315-S and other cephems against 20 strains of clinically isolated *Serratia marcescens*

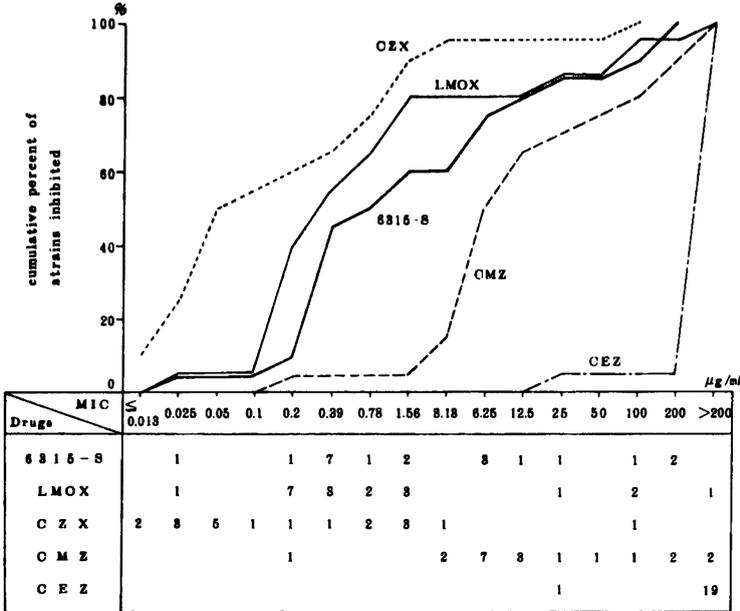
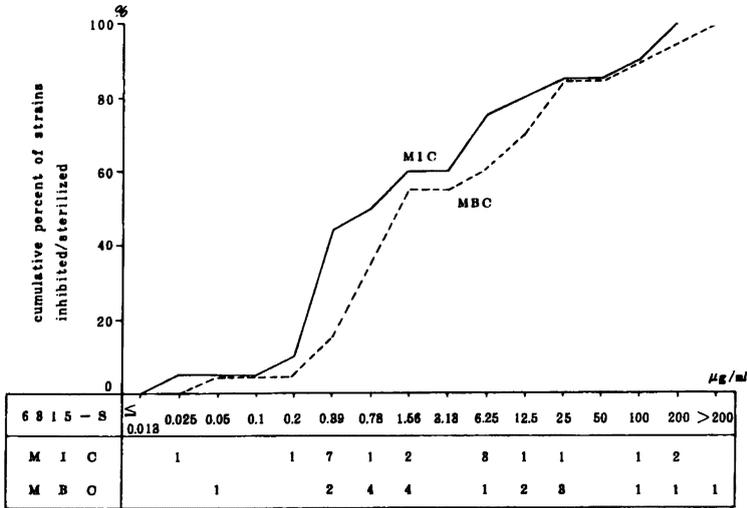
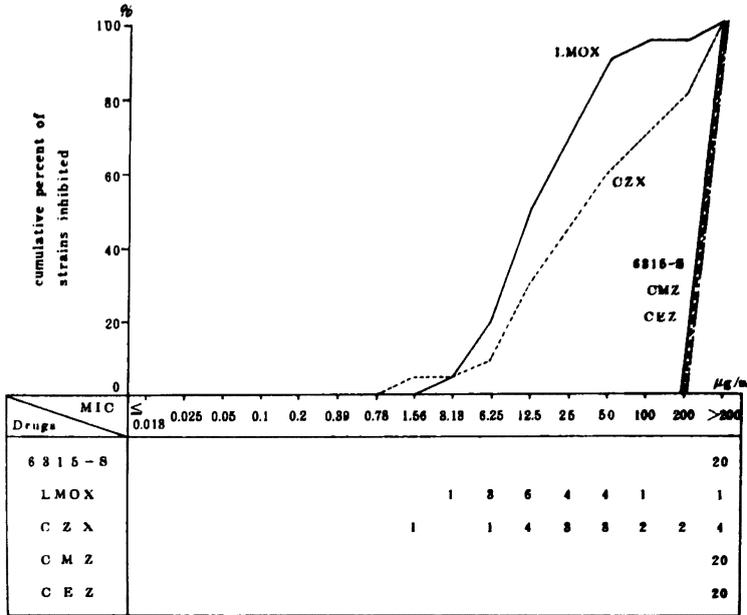


Fig.16 Difference between MICs and MBCs of 6315-S and other cephems against 20 strains of clinically isolated *Serratia marcescens*



mean difference (-fold)	
6315-S	+0.96
LMOX	+0.96
CZX	+0.95
CMZ	+1.06
CEZ	-

Fig.17 Distribution and cumulative curve of MICs of 6315-S and other cepheids against 20 strains of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa*



本剤の MIC 分布のピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にあるが、LMOX よりわずかに劣っていた。本剤の MIC と MBC の較差は 0.95 段階であった。

10) *Pseudomonas aeruginosa* に関する成績を Fig.17 に示した。

本剤の MIC は全株に対して 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。

II. 臨床成績

1. 対象と薬剤投与方法・量

呼吸器感染症 21 例に 6315-S を投与してその臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討した。本剤の投与対象の内訳は急性肺炎 17 例、肺化膿症 2 例、気管支拡張症二次感染 2 例であった。他に、本剤の皮内反応を実施して陽性のため投与に至らなかった急性肺炎の 1 例があった。

症例の年齢分布は 23 才から 89 才、平均 61.6 才であり、性別は男 13 例、女 8 例であった。体重は 32 kg から 76 kg に分布し、平均 55.6 kg であった。薬剤は全例において 2 回あるいは 3 回に分けて点滴静注したが、1 日投与量は 1 g が 1 例、2 g が 15 例、3 g が 2 例、4 g が 2 例、2 g から 3 g に増量した例が 1 例であった。

投与日数は 2 日から 28 日にわたり、平均 11.6 日であった。総投与量は 2 g から 56 g にわたり、平均 25.7 g であった。

2. 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定に際しては、臨床症状（咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音等）および臨床検査成績（細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、 α_2 -グロブリン、胸部レ線写真所見等）の改善を目標としたが、従来から私どもは細菌学的効果を重視して呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。

著効：喀痰中から病原細菌が消失し、臨床症状の改善が速やかでかつ著しく、投与開始 3 日以内に改善傾向が強く認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効：喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始 5 日以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効：細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、または細菌学的効果はなかったが投与開始 1 週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効：細菌学的にも臨床的にも改善の認められないも

の、あるいは悪化したもの。

3. 成績

Table 1に症例の一覧を示し、Table 2に疾患別の総合臨床効果を示した。

21例に対する6315-Sの臨床効果の内訳は著効2例、有効11例、やや有効1例、無効5例および判定より除外したものの2例であり、有効以上の有効率は68.4% (13/19)であった。なお、臨床効果判定から除外した2例のうちTable 1に示した第20例目は本剤の投与を11日間行なって有効に相当する改善が得られたが、抗体価の上昇が認められてマイコプラズマ肺炎と確定したため効果判定症例から除外した。また、第21例目は副作用のため2日間で本剤の投与を打ち切ったので効果判定症例から除外した。また、Table 1に示したように、本剤を投与しようとして皮内反応試験で陽性のため本剤を投与しなかった例が1例見られた。なおこの例では、同時に施行したL-105ではさらに強い発赤が見られたが、BRL-28500では陰性だった。

Table 3は細菌学的効果についてのまとめである。

21例中17例から有意の病原細菌19株を分離し、その内訳は*H. influenzae* 8株、*S. pneumoniae* 4株、*S. aureus* 2株、*Enterococcus faecalis* 2株、*S. epidermidis* 1株、*S. pyogenes* 1株、*K. pneumoniae* 1株であった。細菌学的効果の判定が可能な15株中14株が本剤の投与により消失し、その菌消失率は93.3%であった。菌消失の得られなかった1株は*E. faecalis*であるが、投与後出現菌においても*E. faecalis* 2株が見られた。その他*S. epidermidis*、*S. pneumoniae*、*Serratia*の各1株ずつが投与後出現菌として見られた。しかし、いずれも臨床症状の増悪は見られず、菌交代現象にとどまった。

以下に代表的な症例の経過概要と臨床効果を簡単に記す。

症例3 64才、男、50 kg、急性肺炎

Fig.18に臨床経過を示した。

昭和59年6月12日夜、38℃の発熱と胸痛が出現し、同13日当科外来を受診した。胸部レ線写真にて右中下肺野に浸潤影を認め、急性肺炎の診断で即日入院した。喀痰から*S. aureus*と*S. pyogenes*を分離した。本剤の1回0.5 g、1日2回の投与により3日目には平熱化して他の症状もほぼ消失した。菌の消失と胸部レ線陰影の改善も得られて有効と判定した。

症例5 80才、男、60 kg、急性肺炎

Fig.19に臨床経過を示した。

昭和59年7月10日頃から胸痛と倦怠感が出現し、近

医を受診するも軽快せず、微熱とともに咳嗽と喀痰が見られるようになった。再度近医を受診して胸部レ線写真にて両肺野の異常陰影を指摘され、紹介にて7月17日当科を受診し、両側肺炎の診断にて即日入院した。喀痰から*S. pneumoniae*を分離した。入院時の38.2℃の発熱は本剤の1回1 g、1日2回の投与を開始して5日目には平熱化し、菌の消失と胸部レ線陰影の改善も得られて有効と判定した。

症例8 48才、女、76 kg、急性肺炎、慢性腎炎

昭和59年8月3日、悪寒、戦慄とともに39.7℃の発熱が見られ、翌日近医に入院した。同8日、胸部レ線写真にて肺炎と診断され、翌7日紹介されて当科に入院した。入院時、咳嗽、喀痰および軽度の呼吸困難が見られ、胸部レ線写真では右上葉の大葉性肺炎の像を呈していた。本剤の1回1 g、1日3回の投与をしたが、40℃の発熱が持続し胸部レ線写真の陰影もむしろ増強した。さらに、喀痰からの分離菌が本剤の抗菌力の及ばない*E. faecalis*であることが判明した。無効と判定して4日目に本剤の投与を中止し、他剤に変更した。

症例9 89才、女、35 kg、急性肺炎、うっ血性心不全

以前からうっ血性心不全があり、近医に通院していた。昭和59年6月4日頃から咳嗽、喀痰が出現し、近医を受診して胸部レ線写真にて異常陰影を指摘された。当科を紹介されて6月8日受診し、即日入院した。入院時、右胸背部痛と38℃の発熱が見られ、喀痰から*H. influenzae*と*S. pneumoniae*を分離した。本剤の1回1 g、1日2回投与を開始、3日目にもまだ発熱がみられたため1回1 g、1日3回の投与に増量、平熱化するまで日数を要したが、菌の消失と胸部レ線陰影の改善も得られて有効と判定した。

症例12 75才、女、48 kg、急性肺炎、気管支拡張症、慢性気管支炎、うっ血性心不全

Fig.20に臨床経過を示した。

20年以上前から頻回の感染により入退院をくり返している。昭和59年6月10日から咳嗽、膿性痰、息切れ、39℃の発熱が見られ、同13日、当科を受診し即日入院した。入院時、両肺野に広汎な陰影が認められ、呼吸困難、チアノーゼとともに脱水症状が見られた。喀痰から*H. influenzae*を分離し、これに対する本剤のMICは3.13 μg/mlであり、また、β-lactamaseを産生することが認められた。本剤の1回1 g、1日2回の投与により解熱、チアノーゼや脱水の消失など症状・所見の急速な改善と菌の消失、胸部レ線陰影の著明な改善も得られて著効と判定した。

症例18 45才、男、61 kg、気管支拡張症二次感染

Table 1 Therapeutic effects of 6315-S on respiratory tract infection

No	Age (yrs)	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (underlying disease)	Administration of 6315-S			Bacteriological response	Clinical response				Clinical effect	Side effect
					route	daily dose	duration (days)		fever (°C)	ESR (mm/hr)	CRP (mg/dl)	WBC (/mm ³)		
1	66	F	88	Acute pneumonia (-)	d. i.	1g×2	14	<i>H. influenzae</i> #	37.7	81	1+	5700	Good	GOT↑ GPT↓
								(-)	36.8	7	-	8000		
2	28	M	58.5	Acute pneumonia (-)	d. i.	1g×2	8	N. D.*	40.0	88	6+	4200	Good	GPT↓
								(-)	36.2	29	N. D.*	7300		
3	64	M	50	Acute pneumonia (-)	d. i.	0.5g×2	8	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>	38.0	57	5+	9000	Good	(-)
								normal flora	36.4	38	1+	3800		
4	67	F	68	Acute pneumonia (-)	d. i.	1g×2	14	<i>K. pneumoniae</i>	38.6	80	3+	6300	Good	(-)
								(-)	36.9	45	1+	3400		
5	80	M	60	Acute pneumonia (-)	d. i.	1g×2	26	<i>S. pneumoniae</i> #	38.2	57	2+	10100	Good	(-)
								(-)	36.7	28	1+	7900		
6	61	M	71	Acute pneumonia (-)	d. i.	2g×2	14	<i>S. pneumoniae</i> #	38.3	70	3+	14900	Good	GPT↓
								(-)	36.6	10	-	6100		
7	48	M	71	Acute pneumonia (Alcoholic hepatitis)	d. i.	1g×2	12	<i>H. influenzae</i> #	36.6	29	3+	5800	Good	(-)
								(-)	36.6	10	-	5100		
8	48	F	76	Acute pneumonia (Chronic nephritis)	d. i.	1g×3	4	<i>E. faecalis</i> #	38.4	92	N. D.*	6800	Poor	(-)
								(-)	39.2	109	5+	7500		
9	89	F	85	Acute pneumonia (Heart failure)	d. i.	1g×2	8	<i>H. influenzae</i> #	38.0	84	6+	8100	Good	(-)
						1g×3	7	<i>S. pneumoniae</i> #	36.8	47	2+	7800		
10	68	F	56	Acute pneumonia (Old pulm. tbc.)	d. i.	1g×2	14	normal flora	36.2	14	1+	5100	Good	(-)
								(-)	36.6	7	-	6900		
11	68	M	50	Acute pneumonia (Old pulm. tbc.)	d. i.	2g×2	14	<i>H. influenzae</i> #	37.8	112	5+	9200	Good	(-)
								(-)	37.0	84	1+	8400		
12	75	F	48	Acute pneumonia (Bronchiectasis, Chronic bronchitis, Heart failure)	d. i.	1g×2	15	<i>H. influenzae</i> #	39.0	29	5+	11000	Excellent	(-)
								(-)	36.8	30	±	3400		
13	68	M	55	Acute pneumonia (Pulm. fibrosis)	d. i.	1g×2	7	normal flora	37.0	97	3+	10500	Poor	(-)
								(-)	37.0	60	4+	9800		
14	74	M	68	Aspiration pneumonia (Esophag. cancer)	d. i.	1g×2	6	<i>S. epidermidis</i>	38.9	48	N. D.*	14400	Poor	(-)
								(-)	37.8	44	-	11700		
15	75	M	50	Acute pneumonia (Lung cancer, DM)	d. i.	1g×3	8	<i>E. faecalis</i>	38.2	59	5+	14400	Poor	(-)
								(-)	37.3	80	N. D.*	8400		
16	80	F	32	Lung abscess (Bronchiectasis)	d. i.	1g×2	18	<i>H. influenzae</i> #	37.8	57	3+	9800	Excellent	(-)
								(-)	36.6	10	±	5600		
17	65	M	50	Lung abscess (Old pulm. tbc.)	d. i.	1g×2	6	<i>H. influenzae</i> #	39.3	87	6+	6300	Poor	(-)
								(-)	38.2	115	5+	8800		
18	45	M	61	Secondary infection with bronchiectasis (-)	d. i.	1g×2	18	<i>H. influenzae</i> #	37.0	49	5+	11100	Good	GOT↑ GPT↓
								(-)	36.6	9	-	5100		
19	68	M	68	Secondary infection with bronchiectasis (Old pulm. tbc.)	d. i.	1g×2	9	normal flora	36.8	89	3+	8400	Fair	(-)
								(-)	36.2	80	2+	7800		
20	32	M	64	Mycoplasmal pneumonia (-)	d. i.	1g×2	11	<i>S. pneumoniae</i> #	36.8	19	3+	6000	**	GPT↓
								(-)	36.5	12	-	5300		
21	34	F	58	Acute pneumonia (-)	d. i.	1g×2	2	<i>S. aureus</i>	37.3	68	2+	10600	**	Eruption
								(-)	37.0	40	2+	N. D.*		
☆	44	F	53.5	Acute pneumonia (-)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	Skin test positive

* N. D. = not determined

** Excluded from evaluation

Table 2 Summary of clinical effects of 6315-S

	Excellent	Good	Fair	Poor	Except from evaluation	Total
Pneumonia (without underlying disease)		6			2	8
Pneumonia (with underlying disease)	1	4		4		9
Lung abscess	1			1		2
Secondary infection with bronchiectasis		1	1			2
Total	2	11	1	5	2	21

Efficacy rate ; 68.4%

Table 3 Bacteriological effect of 6315-S

	Eliminated	Unchanged	Unknown	Total
<i>S. aureus</i>	1 (1)*		1	2
<i>S. epidermidis</i>			1	1
<i>S. pneumoniae</i>	4 (1)*			4
<i>S. pyogenes</i>	1 (1)*			1
<i>E. faecalis</i>		1	1	2
<i>H. influenzae</i>	8 (2)*			8
<i>K. pneumoniae</i>			1	1
Total	14 (5)*	1	4	19

Bacteriological effect ; $14/15 \times 100 = 93.3\%$

(*)*…… colonization

以前から気管支拡張症があり、時々感染をくり返していた。昭和59年4月末から咳嗽、喀痰、微熱が出現し、近医を受診して Cefroxadine を投与されたが改善しないため6月1日当科に入院した。入院時、胸部レ線写真で明確な肺炎陰影はないが、右下肺野で陰影の増強が認められ、喀痰から *H. influenzae* を分離した。本剤の1回1g、1日2回の投与により菌は消失し、臨床症状、所見の改善も得られて有効と判定した。

4. 副作用

本剤投与に伴う副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した。Table 4には臨床検査成績の推移を示したが、施設より正常値の範囲が異なるので、本剤の投与に起因すると考えられる異常値についてはそ

れを丸で囲んで示した。

本剤が投与された21例のうち1例(症例No.21)において発疹が見られた。この例では本剤の1回1g、2回目(第2日目の朝)の投与後、前胸部および大腿部などに粟粒大の発疹が出現したため本剤の投与を中止したところ、発疹は翌日にはほぼ消退した。本剤投与に起因する症状である可能性が極めて大きいものと考えられる。他の症例にアレルギー症状や消化器症状は認められなかった。なお、先に述べた様に皮内反応陽性の1例が認められた。

肝機能検査値異常が5例(GOTとGPTの上昇2例、GPT上昇3例)に認められたが、いずれも軽度であり、本剤の投与終了後には正常化に向かった。これら

Fig. 18 Case No.3 84y.o., Male, 50kg, Acute pneumonia

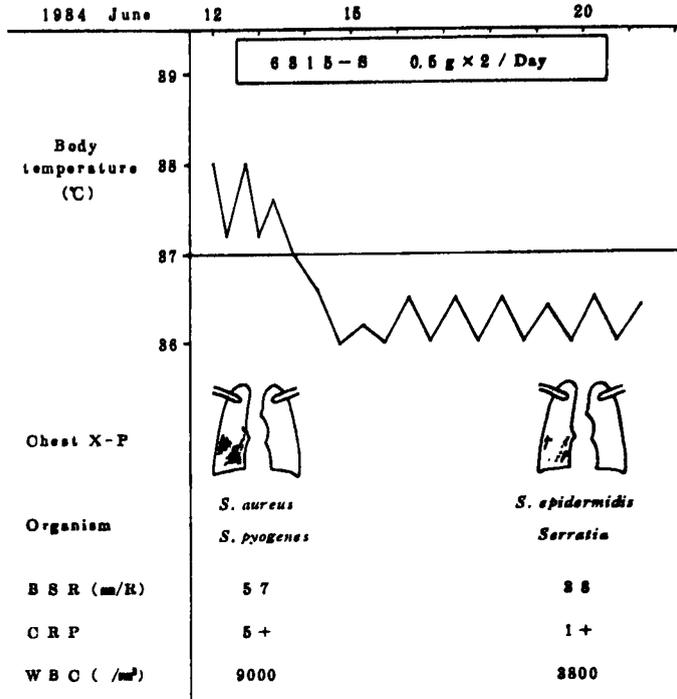


Fig.19 Case No.5 80y.o., Male, 80kg Acute pneumonia

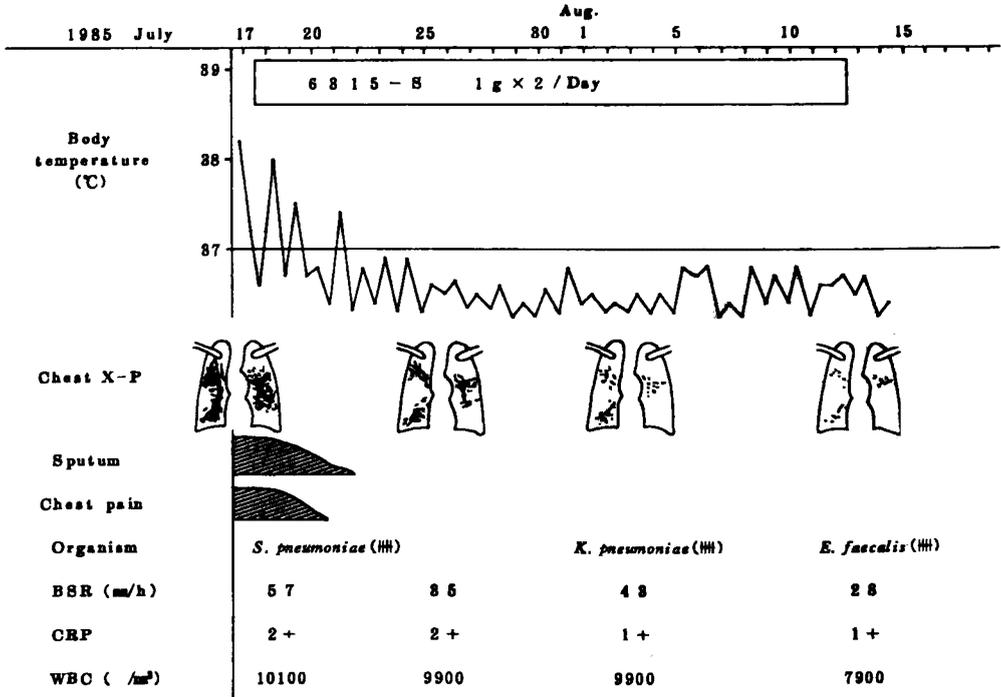
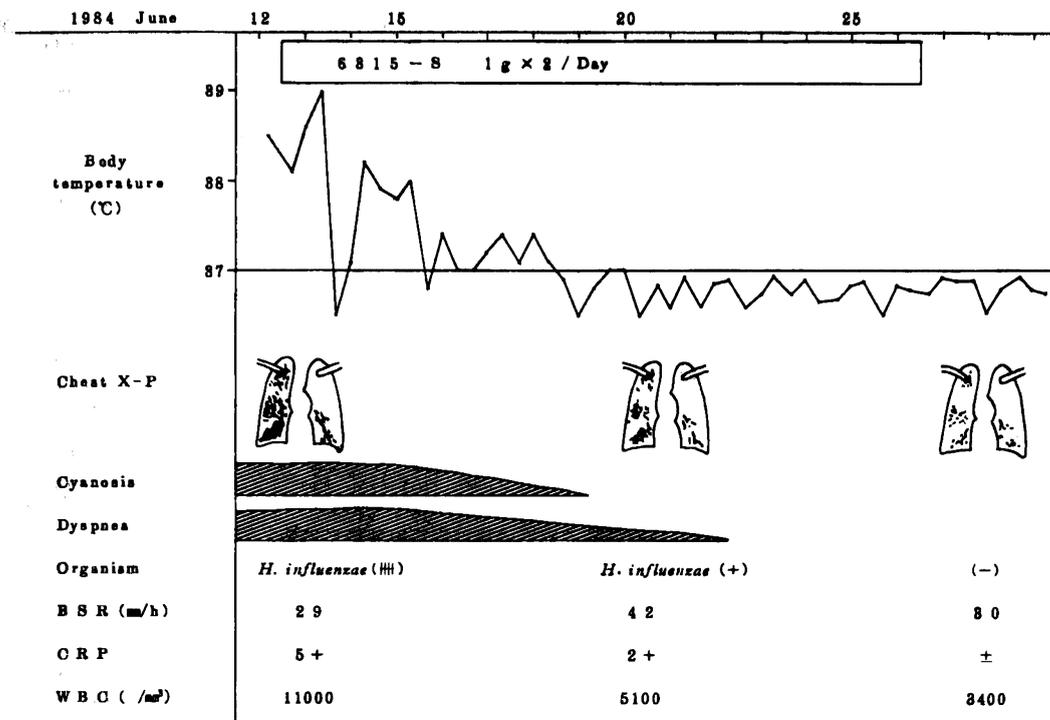


Fig.20 Case No.12 75 y.o., Female, 48kg, Acute pneumonia, Bronchiectasis, Chr. bronchitis, Heart failure



の異常については本剤投与に起因するものである可能性が考えられる。それ以外には臨床検査値異常の発現は認められなかった。

III. 考 察

近年のβ-ラクタム系抗生物質の開発は特にセフェム系抗生物質において目覚ましく、1970年代に臨床上の問題とされていた種々のグラム陰性桿菌に対する抗菌活性が飛躍的に強化されたいわゆる第三世代の薬剤が1980年代初めに実用化されるに至った。これらの薬剤はインフルエンザ菌や種々の腸内細菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)が0.1 μg/mlあるいはそれ以下のレベルで強力にかつ殺菌的に作用し、しかも種々のβ-ラクタマーゼに対して極めて安定となったため、臨床的に問題となっていた難治性感染症のほとんどをほぼ解決するかに思われた。しかし、これらの薬剤が実用化された1980年代初頭から多くの施設においてグラム陽性菌、特にブドウ球菌の分離頻度が増加する、という現象がみられ、このことは著者らの施設においても同様であった^{6,7)}。しかも従来のMethicillinを代表とする耐性ブドウ球菌用の半合成ペニシリンやCEZを初めとするセフェム

系薬剤に対しても強い耐性を有するいわゆるメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌(MRSAあるいはCRSA)の分離の報告が相次ぐようになった^{8,9)}。これは、いわゆる第三世代の薬剤がグラム陽性菌、特にブドウ球菌に対して第一、第二世代の薬剤よりも抗菌活性が低下しているためにもたらされた現象であり、感染症に対する化学療法剤の開発の姿勢と、さらには、臨床における化学療法のありかたに大きな警鐘を鳴らすものである、と言える。このような現象に対して、薬剤開発の側からは、強毒菌であるグラム陽性菌に対しても十分な抗菌活性を有し、同時に、これまでに達成されたグラム陰性菌に対する十分な抗菌活性をも併せて有する薬剤が開発されるに至った。6315-Sはその最初の薬剤の一つであり、先に述べたように同じオキサセフェム系抗生物質であるLMOXの弱点であるグラム陽性菌に対する抗菌活性を十分に回復飛躍させ得た^{1~3)}薬剤であると言える。

私どもの*in vitro* 抗菌力に関する検討においても、特に黄色ブドウ球菌に対する本剤の抗菌力は検討薬剤の中で最も優れていた。しかも、MRSAに対して従来のβ-ラクタム系薬剤の中では抗菌活性が最も良く保たれ

Table 4 Laboratory findings before and after administration of 6315-S

No.	Age (yrs)	Sex	Body weight (kg)	Administration of 6315-S			RBC ($\times 10^4 / \text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/ \text{mm}^3$)	Eosino-phil (%)	Platelet ($\times 10^4 / \text{mm}^3$)	GOT	GPT	AL-P	BUN	s-Cr
				daily dose	duration (days)	Total dose										
1	66	F	38	1g \times 2	14	28	848	11.0	5700	2	20.8	19	18	178	17.1	0.6
							846	10.9	8000	6	14.8	28	18	149	12.7	0.6
2	28	M	58.5	1g \times 2	8	14	517	14.9	4200	0	28.5	44	30	119	10.4	1.0
							477	18.8	7800	2	54.4	40	58	140	17.7	N.D.*
3	64	M	50	0.5g \times 2	8	7.5	362	11.4	9000	0	22.5	18	10	144	14.8	0.4
							374	11.6	8800	2	28.8	38	21	189	18.6	N.D.*
4	67	F	68	1g \times 2	14	27	809	9.1	6800	0	38.2	26	17	98	9.1	0.7
							828	10.1	8400	1	22.0	17	4	248	9.0	0.7
5	80	M	60	1g \times 2	26	52	468	14.1	10100	0	48.6	81	116	1248	21.0	0.8
							519	15.8	7900	0	41.5	39	50	198	29.5	1.0
6	61	M	71	2g \times 2	14	56	448	14.2	14800	0	30.4	20	19	161	11.6	0.8
							481	14.9	6100	2.5	24.6	28	28	170	9.5	0.8
7	48	M	71	1g \times 2	12	24	547	17.1	5800	0.5	28.8	25	49	305	10.0	0.8
							519	15.8	5100	4	19.8	41	77	210	13.0	0.8
8	48	F	76	1g \times 3	4	9	328	9.6	6300	1	25.7	32	61	462	18.8	1.7
							328	9.5	7500	0	38.7	34	31	388	23.1	1.4
9	89	F	35	1g \times 2	3	37	388	12.8	8100	1	19.9	25	18	185	39.8	1.2
				1g \times 8	7		371	12.2	7800	2.5	39.3	21	14	166	85.0	0.9
				1g \times 2	6											
10	68	F	56	1g \times 2	14	28	449	14.4	5100	4	17.4	12	11	92	11.6	0.7
							440	18.8	6900	3	21.7	16	15	118	21.3	0.9
11	68	M	50	2g \times 2	14	56	461	18.4	9200	11.5	31.7	22	24	182	28.6	0.8
							489	14.8	8400	2.5	30.8	17	24	187	19.4	0.7
12	75	F	48	1g \times 2	15	29	438	18.4	11000	0.25	11.5	21	11	162	28.6	0.9
							406	12.8	8400	2	23.6	24	15	115	8.4	0.8
13	68	M	55	1g \times 2	7	14	476	18.1	10500	1.75	35.1	104	90	785	17.2	0.9
							471	12.2	9800	1.5	32.9	33	48	497	18.0	0.7
14	74	M	68	1g \times 2	6	12	869	11.8	14400	16	31.6	18	9	232	9.4	0.7
							896	11.9	11700	18	27.1	18	18	227	14.8	0.8
15	75	M	50	1g \times 3	8	24	326	10.6	14400	4	7.0	18	18	228	47.3	1.4
							388	12.4	8400	1	10.2	20	15	105	28.3	1.1
16	80	F	32	1g \times 2	18	36	421	14.0	9800	0.5	32.7	11	6	142	11.0	0.6
							381	13.5	5600	2.5	22.8	23	15	114	11.6	0.6
17	65	M	50	1g \times 2	6	11	389	9.9	6800	2	40.1	23	36	310	17.5	0.6
							368	10.5	8800	1	39.2	20	34	384	10.8	0.6
18	45	M	61	1g \times 2	18	35	551	16.2	11100	0.5	25.8	13	10	173	13.0	1.0
							558	15.8	5100	5.0	17.0	50	65	149	15.0	0.9
19	68	M	68	1g \times 2	9	18	489	14.9	8400	0	24.7	19	15	288	20.9	1.1
							452	18.9	7800	6	32.0	16	16	271	17.8	1.0
20	32	M	64	1g \times 2	11	21	511	15.9	6000	5	22.2	16	14	130	9.6	0.8
							505	15.2	5800	6	41.6	23	65	145	9.0	0.9
21	84	F	58	1g \times 2	2	2	370	11.1	10600	2	34.6	14	17	175	9.4	0.8
							N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*	N.D.*	

* N.D. not determined

○ abnormal value probably related to 6315-S

ていた CMZ^{8, 9)}と比較しても2~4倍優れた抗菌力を示した。また他のグラム陽性菌に対しても十分に強い抗菌力を示し、同様にグラム陰性菌に対しても第二、第三世代の薬剤に匹敵する抗菌力を示した。

私どもの研究対象である呼吸器感染症では、その起炎菌の構成には絶えず変貌が見られるものの、他の部位の感染症とは異なって、いまだにグラム陽性菌が起炎菌として占める比重が大きい^{8, 10)}。すなわち呼吸器感染症における主要な起炎菌はグラム陽性菌では肺炎球菌と黄色ブドウ球菌であり、頻度としては1/3以上、1/2近くを占めている。またグラム陰性菌ではインフルエンザ菌、緑膿菌、肺炎桿菌が主要な起炎菌であり、近年ではブランハメラ・カタラーリスの増加が報告されている^{11, 12)}。これら6菌種が呼吸器感染症における主要な起炎菌と目されるが、この中で緑膿菌はびまん性汎細気管支炎などの慢性気道感染症の終末感染における代表的な起炎菌として特異な位置を占めている^{13, 14)}。これを除けば、他の5菌種は通常の肺炎を初めとする一般の呼吸器感染症における普遍的な起炎菌であり、これらに対して十分な抗菌活性を有することが呼吸器感染症に対する第一次選択薬剤としての適応である、と考えられる。本剤はその意味で、従来第一、第二、第三世代のセフェム系薬剤のいずれの弱点をも克服した薬剤であり、第一次選択薬剤としての臨床的位置づけを有すると考えられる。さらに加えて、MRSAに対する本剤の強い抗菌活性は、現在増加しつつあると見られるMRSA感染症に対する強力な武器であると考えられる。臨床の場に本剤を応用する際には、これらの優れた特長を踏まえつつ対象を的確に選んで本剤を投与することにより、種々の呼吸器感染症に正しく対応することが可能になると考える。

文 献

- 1) YOSHIDA, T. ; T. TSUJI, S. MATSUURA, T. MATSUBARA & Y. HARADA : 6315-S, a Novel Oxacephem for Parenteral Use : Antibacterial Activity and Pharmacology. 23rd ICAAC, Abst. 130 : Oct. 24~26, 1983 (Las Vegas Hilton)
- 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 ICAAC, Abst. 201 : Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 3) 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 ICAAC, Abst. 201 : Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 4) MURAKAMI, K. ; M. DOI, Y. KAMEDA & T. YOSHIDA : Contribution of β -Lactamase Stability of 6315-S to Its Activity against Cephem-Resistant *Staphylococcus aureus*. 24th ICAAC, Abst. 201 : Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 5) 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 ICAAC, Abst. 201 : Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 6) 渡辺 彰, 大泉耕太郎 : 原因菌不明の呼吸器感染症に対する化学療法, いわゆる blind chemotherapy について. 臨床のあゆみ 4 (8) : 12~17, 1984
- 7) 今野 淳, 青沼清一 : 肺感染症の診断, 起炎菌の変遷. 現代医療 15 : 1597~1600, 1983
- 8) 横田 健 : β -ラクタム剤の耐性機序とその対策. Progress in Medicine 3 : 1251~1261, 1984
- 9) 横田 健 : メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA). 医学のあゆみ 131 : 951~956, 1984
- 10) 渡辺 彰 : 呼吸器感染症における起炎菌の変貌と化学療法剤の使い方. クリニカ 12 (10) : 813~819, 1985
- 11) 宇塚良夫, 永武 毅 : 呼吸器感染症, 菌側因子をめぐる最近の動向, Branhamella catarrhalis. 臨床と細菌 11 : 16~20, 1984
- 12) 永武 毅, 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄 : ブランハメラ感染症, 呼吸器感染症における β -lactamase産生菌の急増とその臨床像. 医学のあゆみ 131 : 823~826, 1984
- 13) 本間日臣 : びまん性汎細気管支炎 (びまん性呼吸細気管支炎). 日本内科学会雑誌 65 : 645~659, 1976
- 14) 谷本晋一, 小島 進, 鈴木幹三, 立花昭生, 中田 紘一郎, 岡野 弘 : 緑膿菌感染. 現代医療 12 : 1283~1287, 1980

IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 6315-S (FLOMOXEF)
AND ITS THERAPEUTIC EFFICACY
IN LOWER RESPIRATORY INFECTIONS

AKIRA WATANABE, KOHTARO OHIZUMI, MASAKO SASAKI
SEIICHI AONUMA, KIKUO OHNUMA, REIKO ONO
NORIKO OHTANI and KIYOSHI KONNO
Department of Internal Medicine,
Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University

YUSHI NAKAI
Department of Respiratory Diseases,
Tohoku Kosei-Nenkin Hospital

In vitro antimicrobial activity of 6315-S (flomoxef), a new oxacephem for parenteral use, was examined by a broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system, and its therapeutic effects in lower respiratory infections were evaluated.

The minimum inhibitory concentrations (MIC's) and minimum bactericidal concentrations (MBC's) of 6315-S, latamoxef (LMOX=moxalactam), ceftizoxime (CZX), cefmenoxime (CMX), cefmetazole (CMZ), cefazolin (CEZ) and ampicillin (ABPC) against the following 239 clinical isolates were determined: 20 strains each of *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*, 25 strains of *S. pneumoniae*, 9 strains of *S. pyogenes* and 65 strains of *H. influenzae*.

From the determination of MIC's and MBC's, it was found that 6315-S was more active against *S. aureus* than any other antibiotic, and as active as ABPC against *H. influenzae*. 6315-S was somewhat less active against *S. epidermidis* and streptococci than CEZ and ABPC, respectively.

Compared with LMOX, 6315-S was more active against *E. coli* and *K. pneumoniae*, but less so against *E. cloacae* and *S. marcescens*. 6315-S was also less active against *P. aeruginosa* with MIC's above 200 μ g/ml against all the strains tested. MBC values of 6315-S against a wide variety of pathogens were found to be very close to MIC's.

A daily dose of 1g to 4g of 6315-S was given by drip infusion to 21 patients: 17 with pneumonia and 2 each with lung abscess and infection in association with bronchiectasis. Clinical effects were excellent in 2 patients, good in 11, fair in 1 and poor in 5. One patient with *Mycoplasma pneumoniae* infection and one who received 6315-S only twice because of adverse side effects were excluded from clinical evaluation.

Nineteen strains were identified as causative organisms. However, in 4 strains, further bacteriological data were not available for evaluation. Fourteen of the remaining 15 strains were eradicated by 6315-S; only one strain persisted.

Drug exanthema was observed in one patient, and elevation in SGOT and SGPT values was observed in five. These adverse reactions disappeared after completion of the therapy.

From the above results, we conclude that 6315-S is a most useful antibiotic for the treatment of lower respiratory infections.