

6315-S (Flomoxef)の血中・喀痰内移行 および RTI に対する臨床効果

林 泉

いわき市立総合警域共立病院呼吸器科

オキサセフェムの一つである6315-S (Flomoxef)の気道内動態および臨床上の薬効・安全性・有用性を検討した。

6315-S を 1g, 60 分間で点滴静注したときの血中ピーク値は 41.8 $\mu\text{g/ml}$, さらに 9 時間後再投与のピーク値は 42.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰中濃度はすみやかに上昇し, そのピーク値は 0.98 $\mu\text{g/ml}$ であり, 再投与後のピーク値は 0.99 $\mu\text{g/ml}$ であった。その間喀痰内には 0.75 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が維持された。6315-S の喀痰内移行率は 2.5% となる。

17 症例の RTI に 6315-S を投与した。2 例は対象外疾患であり, 臨床効果は 15 例について検討した。

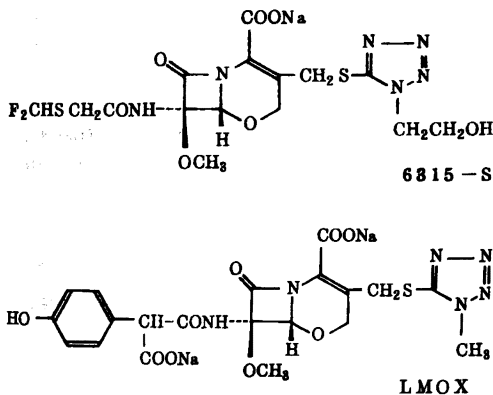
細菌学的効果は 6 株中 5 株が消失した (除菌率 83.3%)。 *Pseudomonas* の 1 株は不変であり, 本剤治療後に *Pseudomonas* 2 株が新しく出現した。

臨床効果は著効 5 例, 有効 9 例, 無効 1 例であった (有効率 14/15=93.3%)。

安全性は 17 例において検討したが, 副作用は軽微なものも含め 1 例にも見られなかった。臨床検査値異常の出現が 3 例に見られた。GOT・GPT 軽度上昇 2 例, GPT 軽度上昇 1 例であった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬研究所で合成された新しい注射用オキサセフェム系抗生剤で¹⁾, Latamoxef (LMOX) と同一のオキサセフェム骨格を有する (Fig.1)。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S & LMOX



6315-S は LMOX のもつグラム陰性菌と嫌気性菌への強い抗菌力を保持しながら, グラム陽性菌にも抗菌力を持つようになり, アルコールとの相互作用 (Disulfiram 様作用) を改良したものである。ただ

し緑膿菌に対してはやや不十分とされる²⁾。

最小発育阻止濃度 (MIC) と最小殺菌濃度 (MBC) の値がほぼ一致しており, 殺菌力も MIC 同様強いとされる。

Cephalosporinase 型の一部を除き, ほとんどの β -lactamase に安定であり, 細菌による不活化をほとんど受けない点も特徴である。

本剤の血中濃度は LMOX よりやや低く, 1g 60 分間点滴静注時のピーク濃度は 42.7 $\mu\text{g/ml}$ と Cefotiam (CTM) または Cefmenoxime (CMX) とほぼ同等である²⁾。半減期は LMOX の約 100 分より短かく, 55.2 分とこれも CTM・CMX に近い。

排泄は尿路により行なわれるが, 胆汁移行性は LMOX よりやや高い。尿管管分泌型であるため probenecid の影響を受ける²⁾。

以上のことがらを背景に 6315-S の喀痰内移行を検討し, そのデータをふまえて肺炎および慢性気道感染症を中心とした RTI に使用し, その薬効・安全性・有用性を検討したので報告する。

I. 6315-S の気道内移行

1. 目的

新しいオキサセフェムである 6315-S の気道内移行を, 喀痰内濃度を調べることにより検討する。

Table 1 Serum and sputum level of 6315-S after d.i. administration of 1g of the drug to the RTI (acute phase)

(1g/60 min. 4 i.)

No	Age Sex	Diagnosis	Sample	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
				0 hr	0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	6 hr	10 hr	12 hr	24 hr	
1	45 M	Chr. Bronchitis (old tbc)	Serum	0	29.4	47.6	18.2	7.2	1.0	44.6	4.4	0.2	
			Sputum	0	0	1.80	1.16	0.86	0.87	0.92	1.50	0	
2	68 F	Lung fibrosis	Serum	0	56.0	58.2	18.4	9.8	1.8	81.2	—	—	
			Sputum	0	0	0	0	0.55	0.88	1.70	0	0	
3	69 M	D. P. B	Serum	0.6	50.0	52.0	18.9	10.4	2.7	58.0	16.4	0.2	
			Sputum	0	0	0	1.09	0.78	0.45	0.80	0.82	0	
4	48 M	Pneumonia	Serum	0	27.8	88.2	9.8	8.5	0.4	89.8	2.8	0.1	
			Sputum	0	0.58	0	0.87	1.18	1.50	0.68	0.58	0	
5	42 M	Pneumonia	Serum	0	44.8	14.5	5.8	2.9	1.8	87.2	0.8	0	
			Sputum	0	4.88	8.48	1.80	1.54	0.58	—	2.57	0	
mean			Serum	0.1	41.6	41.4	14.1	6.7	1.8	42.1	6.1	0.1	
			Sputum	0	0.98	0.96	0.98	0.86	0.75	0.89	0.99	0	

—: not done

2. 対象

慢性気管支炎、肺線維症、びまん性汎細気管支炎各1例と基礎疾患のない急性肺炎2例の計5例である。いずれも炎症急性期であり、本剤による治療開始第1回目と第2回目に実施した。

3. 方法

6315-S 1g を5% Glucose 250ml に溶解し、1日2回それぞれ60分間で点滴静注し、一定時間に採血・採痰を行なった。血液はただちに plasma に分離し、 -80°C に凍結保存した。喀痰は各時間内の喀痰をすべて採取し、これも -80°C に凍結保存した。

各サンプルの6315-S濃度は *Escherichia coli* 7437 を検定菌とする band culture を用いての bioassay により測定した。

4. 結果

1日2回投与下の血中濃度プロフィールは Fig. 2 および Table 1 の如くであり、点滴終了時にピークを示し、1回目投与のピーク値は $41.6 \mu\text{g/ml}$ 、9時間後再投与のピーク値は $42.1 \mu\text{g/ml}$ であった。

5例の平均での喀痰中濃度をみると、Fig. 3 の如く点滴開始後30分ですでにピークに達し、ピーク値は $0.98 \mu\text{g/ml}$ であった。喀痰中には長時間存在し、6時間後でも $0.75 \mu\text{g/ml}$ であった。2度目の投与後もほぼ同じ動態を示し、ピーク値は $0.99 \mu\text{g/ml}$ であった。1日2回投与で気道内には十分な濃度が長時間保たれることが判明した。

疾患別に気道内移行をみると (Table 1)、肺炎の場

Fig. 2 Serum level of 6315-S after d.i. administration of 1g of the drug to the RTI (acute phase)

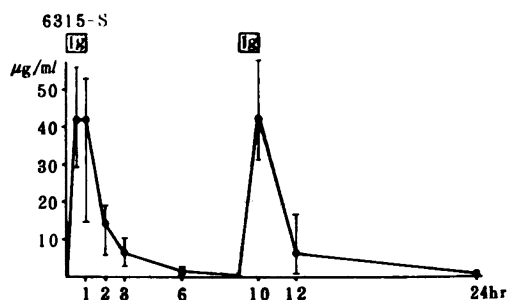


Fig. 3 Sputum level of 6315-S after d.i. administration of 1g of the drug to the RTI (acute phase)

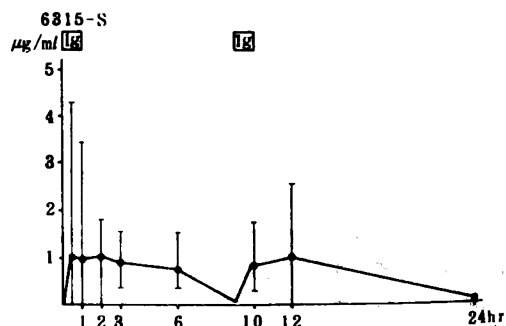


Table 2 Therapeutic effect of 6315-S to RTI

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Organism isolated		Clinical effect	Side effect
					Before	After		
1	T. E. 70M	Pneumonia	(-)	1 ^g × 2 × 9 days	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
2	A. S. 82M	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 14	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
3	M. M. 80M	Pneumonia	(-)	2 × 2 × 8 1 × 2 × 6	N. F.	N. F.	Excellent	GPT†
4	M. O. 14F	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 11	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
5	M. O. 82M	Pneumonia (obstructive)	Lung cancer	1 × 2 × 14	N. F.	N. F.	Good	(-)
6	Y. T. 48M	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 14	N. F.	N. F.	Good	GOT† GPT†
7	T. N. 75F	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 14	<i>S. pyogenes</i>	(-)	Good	(-)
8	S. E. 50M	Pneumonia (obstructive)	Lung cancer	1 × 2 × 14	N. F.	N. F.	Good	(-)
9	Y. T. 52M	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 14	<i>H. parainfluenzae</i>	(-)	Good	(-)
10	T. A. 81M	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 14	<i>S. pyogenes</i>	(-)	Good	(-)
11	T. K. 76F	Chr. Bronchitis	Stenosis of l ^r pulmonary artery	1 × 2 × 14	<i>B. catarrhalis</i>	(-)	Good	(-)
12	K. K. 87F	Chr. Bronchitis	Lung fibrosis	1 × 2 × 14	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Good	(-)
13	N. O. 48F	Chr. Bronchitis	Cystic lung	1 × 2 × 7	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	(-)
14	H. A. 68M	Lung abscess	(-)	1 × 2 × 14	N. F.	N. F.	Excellent	GOT† GPT†
15	G. M. 45M	Pneumonia (chlamydia)	(-)	1 × 2 × 5			drop out	(-)
16	M. K. 69M	D. P. B.	(-)	1 × 2 × 14	N. F.	<i>P. aeruginosa</i>	Good	(-)
17	E. I. 29F	Tbc	(-)	1 × 2 × 14	N. F.	N. F.	drop out	(-)

合速やかに移行し、移行濃度も高い傾向があり、次いで慢性気管支炎、汎細気管支炎、肺線維症の順であった。

喀痰内ピーク値と plasma ピーク値との比で喀痰内移行率をあらわすと約 2.5%となる。

我々が LMOX で行った気道内移行は血中ピーク値 66.1 μg/ml、喀痰内ピーク値 1.09 μg/ml であり、喀痰内移行率は 1.65%であった。6315-S は LMOX に比べ血中濃度はやや低い、気道内移行はやや良いという結果であった。

II. RTI に対する 6315-S の検討

1. 目的

RTI に 6315-S を投与し、その薬効・安全性・有用性を検討する。

2. 対象

14才から 82才までの男性 11例、女性 6例計 17例の

RTI で、肺炎 11例、慢性気道感染症の急性増悪 3例、肺化膿症 1例、汎細気管支炎(DPB) 1例であり、肺結核 1例も入っているがこれは効果判定から除外した。また、肺炎の 11例中 1例はクラミディア肺炎であったためこれも効果判定から除外した。

基礎疾患を有するものは 5例あり、肺癌 2例、左側肺動脈閉塞 1例、肺線維症 1例、肺のう胞症 1例である。

3. 投与方法・量・期間

6315-S 1g を 5% Glucose 250 ml に溶解し、60分間で 1日 2回点滴静注した。17例中 1例は 2g を 2回 8日間投与し、続いて 1g 2回 6日間投与した。投与期間は 5日間、7日間、9日間、11日間投与したもの各 1例ずつあり、残る 13例は 14日間投与した。

4. 成績 (Table 2)

1) 細菌学的効果

6315-S 投与前に喀痰から分離された有意菌は 6株あ

Table 3 Laboratory findings before and after administration of 6315-S

No	RBC ×10 ⁴ /mm ³	WBC	Hb	Es %	Platelet ×10 ⁴ /mm ³	ESR 60min	CRP	GOT	GPT	Al-p	BUN	Cr
1	409	2600	12.8	0	25.1	94	+2	12	9	6.7	17.5	2.2
	372	4600	11.7	0	30.5	32	-	14	10	7.2	27.5	1.6
2	424	3800	13.5	2	22.6	17	+3	14	11	5.6	9.8	1.0
	489	3400	13.8	0	33.7	1	-	20	23	5.3	14.7	1.0
3	466	5400	14.1	0	20.6	40	+6	24	25	7.2	15.1	1.3
	489	4600	14.3	1	43.5	8	-	21	39	6.2	15.0	1.1
4	511	6800	13.7	1	32.1	43	+4	39	23	7.9	13.3	0.8
	536	7200	14.3	0	42.9	59	-	20	24	7.0	9.3	0.6
5	424	5400	13.3	0	29.5	73	+4	23	11	8.3	33.5	2.2
	359	5400	10.9	5	44.0	18	-	23	19	10.3	37.5	1.3
6	403	5800	12.3	2	13.6	20	+5	19	22	5.3	13.0	0.8
	472	5200	14.6	3	26.2	7	-	60	114	6.3	12.6	1.3
7	392	6600	11.4	1	29.4	10	+6	23	15	6.3	11.1	0.8
	433	5700	12.5	3	52.3	40	-	24	12	9.3	14.1	0.3
8	455	3100	12.2	3	11.9	113	+5	27	23	5.1	14.0	0.7
	461	3000	12.2	0	35.4	123	+5	25	32	5.4	11.1	1.0
9	473	6600	14.1	0	21.1	30	+6	42	35	10.0	20.7	1.6
	441	4900	13.1	1	20.5	7	-	35	60	11.4	13.3	1.2
10	433	6600	14.0	2	22.4	110	+4	50	54	4.7	12.4	1.1
	475	5500	14.4	3	30.4	7	-	43	56	3.7	13.9	1.0
11	413	7300	13.0	0	25.7	17	+2	22	22	5.1	35.0	1.1
	357	6100	11.5	4	21.4	13	-	23	24	7.4	19.7	0.9
12	431	7000	14.3	3	30.9	50	+2	44	26	6.7	17.0	0.9
	544	17000	13.2	0	29.4	3	-	29	23	6.0	21.3	0.6
13	517	13300	11.3	1	37.3	42	+2	54	73	15.4	13.1	0.8
	592	10300	13.6	6	52.9	11	+2	20	19	13.0	11.3	0.6
14	440	12500	12.0	0	43.2	7	+6	34	23	6.0	13.3	0.3
	459	6500	12.4	4	42.0	5	-	44	51	6.2	13.4	0.7
15	512	9000	15.7	0	23.6	13	+6	99	90	3.9	13.9	1.3
	450	7300	13.6	3	46.3	30	+6	64	79	5.5	14.6	1.0
16	374	4900	13.3	4	16.2	1	+2	26	16	4.4	13.4	1.2
	362	6400	13.6	0	16.3	1	-	17	13	6.7	15.1	0.9
17	410	5200	11.3	4	21.5	4	-	17	10	7.1	12.0	0.3
	402	4300	11.3	6	24.3	12	-	14	19	3.0	13.0	0.6

(before
after)

り, *Streptococcus pyogenes* 2 株, *Haemophilus parainfluenzae* 1 株, *Branhamella catarrhalis* 1 株, *E. coli* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株であった。*P. aeruginosa* は不変であったが、他の 5 株は除菌された。本剤投与後に新たに *P. aeruginosa* 2 株が出現した (除菌率: 5/6=83.3%)。

2) 臨床効果判定基準

起炎菌の動向および臨床症状の変化ならびに臨床検査値の動向を、以下の基準にもとづき本剤投与前、3 日後、7 日後、14 日後に判定した。

著効: 起炎菌が 3 日以内に消失し、発熱、咳、痰などの臨床症状が 3 日以内に著明改善し、CRP, WBC, ESR などの臨床検査値が 3 日以内に著明に改善したものの。

有効: 起炎菌が 7 日以内に消失するか、著明に減少し、

臨床症状および臨床検査値が 7 日以内に改善するか、14 日以内に正常に戻ったもの。

やや有効: 起炎菌の減少が認められても、14 日たっても消失せず、14 日以内に臨床症状の改善および臨床検査値の正常化の傾向がみられても正常化しないもの。

無効: 14 日たっても菌の減少がみられなかったり、菌交代症を来たしたものの、または臨床症状および臨床検査値のまったく改善しないものあるいは悪化したもの。

3) 臨床効果

クラミディア肺炎の 1 例と肺結核の 1 例は効果判定から除外した。

15 例の RTI の総合臨床効果は、著効 5 例、有効 9 例、無効 1 例であった (有効率: 14/15=93.3%)。

5. 副作用 (Table 3)

6315-S の安全性は 17 例において検討した。特記す

べき副作用は1例にもみられなかった。GOT・GPTの軽度上昇2例、GPTの軽度上昇1例がみられた他は臨床検査値異常をきたした症例はなかった。

Ⅲ. 考 察

6315-Sはオキサセフェムであり、LMOXに似ているところからLMOXに対比した抗菌力・体内動態・臨床効果・安全性・有用性などが検討される。

6315-Sの気道内移行は1g 60分点滴静注で0.99 µg/mlのピークを示し、長時間それに近い値が保たれる。喀痰内濃度ピーク値を血中濃度ピーク値で除した気道内移行率はLMOXで1.65%、Cefoperazone(CPZ)で1.10%¹⁾、monobactam剤であるAztreonam(AZT)で1.68%であるが、6315-Sは2.5%とcephem系抗生剤の中では移行率が良い方である。薬剤の気道内移行のメカニズムはまだ明らかではないが、Blood Bronchus Barrierの存在が考えられ、そこでの通過性の差により移行率が違ってくものと考えられる。本剤は我々の検討したcephem剤の中では最も移行率が良く、肺炎や肺化膿症など肺実質の感染症はもとより、慢性気道感染症にもより高い有効性が期待できる。

オキサセフェム骨格を持つ抗菌剤としてすでにLMOXが広く臨床応用に供されている。LMOXは第三世代cephemの1つとしてグラム陰性菌、嫌気性菌などに広く適応範囲を有しているが、他の第三世代Cephem剤であるCefotaxime(CTX)、CMX、CPZなどと同様*Staphylococcus aureus*などのグラム陽性菌にはやや抗菌力が低いとされている。6315-Sはこれらの欠点を改良し、グラム陽性菌に対してはCefazolin(CEZ)なみの抗菌力を持ったと評価される。従ってRTIなどグラム陽性菌による感染症の可能性のある分野での利用価値が高いものと考えられる。実際今回の我々の17症例中2例が*S. pyogenes*による肺炎であり、いずれも有効以上であったことは本剤の特徴をふまえた成績であろう。ただし本剤は緑膿菌に対しては不十分である。嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示し、特に*Bacteroides fragilis*、*Clostridium difficile*に対し有力である。6315-S研究会の最終記録⁴⁾でみると細菌学的効果では、グラム陽性菌で88.5%、グラム陰性菌で82.5%の除菌率が得られている

が、本剤がカバーできない菌種とされる*Enterococcus faecalis*、*Pseudomonas* sp. に対してはそれぞれ0%、25%の除菌率であった。我々の検討では投与前に分離された有意菌6株に対する除菌率は83.3%であり、*S. pyogenes* 2株、*H. parainfluenzae*、*B. catarrhalis*、*E. coli* 各1株は消失したが、*P. aeruginosa*は消失せず、6315-S研究会とはほぼ同じ成績であった。

臨床効果は細菌学的効果を反映し、各科領域のはば広い分野で有効率が高いが、呼吸器感染症264例での有効率は74.3%であったと報告されている。我々の成績は93.3%と良好であった。

安全性に対しては我々は17症例において検討を行った。その中で副作用は見られなかったが、6315-S研究会記録⁴⁾によると内科領域では発熱・発疹などのアレルギー症状が3.2%、胃腸症状が0.6%とわずかであり、他のCephem系薬剤と同等の安全性を示す。臨床検査値異常は我々はGOT上昇、GOT・GPT上昇の計3例を経験したが、研究会報告では内科領域312例中48例(15.4%)にみられた。中でもtransaminaseの異常値出現が37例(11.9%)とやや目立ったが、軽度一過性の上昇が多いようである。

また、6315-Sはその構造上アルコールとの相互作用(Disulfiram様作用)がなく、その点からも安全であると言える。

以上から、6315-SはLMOXを抗菌力および副作用の上で改良したオキサセフェムであり、薬効・安全性・有用性においてさらに優れたものであると言える。

文 献

- 1) TERUJI TSUJI *et al*: Synthesis and antibacterial activity of 6315-S. A new member of the oxacephem antibiotic, 38, 466~476, 1985
- 2) 第34回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, 6315-S. 1986(倉敷)
- 3) 林 泉: 気道感染症におけるCefoperazoneの体内動態と臨床. Today's therapy 29: 1~3, 1983
- 4) 6315-S研究会の記録(第2回:最終). 東京, 1984

SERUM AND SPUTUM CONCENTRATIONS
AND CLINICAL RESULTS OF 6315-S (FLOMOXEF)
IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

IZUMI HAYASHI

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Concentrations in serum and sputum and clinical efficacy against respiratory tract infection (RTI) were investigated using 6315-S (flomoxef), a new oxacephem.

One gram of 6315-S was administered twice daily (at 9 p. m. and 6 p. m.) to 17 patients with RTI : 11 cases of pneumonia, 3 of chronic RTI, and 1 case each of lung abscess, D. P. B. and pulmonary tuberculosis.

One case of pneumonia due to *chlamydia* and one of pulmonary tuberculosis were excluded from the final clinical evaluation.

Serum concentration of 6315-S was 41.6 $\mu\text{g/ml}$ and 42.1 $\mu\text{g/ml}$ at the end of the first and second drip infusion.

Sputum concentration was 0.98 $\mu\text{g/ml}$ and 0.99 $\mu\text{g/ml}$ and remained at more than 0.75 $\mu\text{g/ml}$ for a long time.

Six potential pathogens were isolated from sputum at the start of the treatment and were eradicated with the exception of one *Pseudomonas*.

Clinical response was excellent in 5 cases, good in 9 and poor in 1 (efficacy=93.3%).

No side effects were observed. Slight elevation of GPT and GOT \cdot GPT was observed in 1 and 2 cases respectively.

From the above results, we conclude that 6315-S is a highly effective and useful antimicrobial agent.