

新オキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の 基礎的・臨床的検討

伊藤 亜司

竹田総合病院呼吸器科

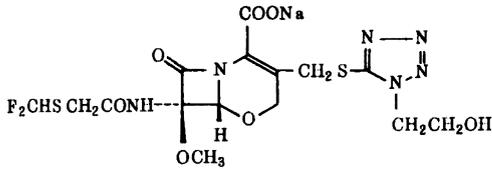
新しいオキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) について肺組織内濃度と血中濃度を測定し、あわせて呼吸器感染症 8 例に投与して有効性、安全性を検討した。

1 回 1 g 静注後の肺組織内濃度は 1 時間後 12.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 11.3 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 4.6 $\mu\text{g/ml}$ であり、対応する血中濃度の 40~60% の移行率であった。

肺炎 6 例、肺化膿症および慢性気管支炎各 1 例、合計 8 例に対する 6315-S の有効率は 75% であった。副作用は認められなかったが肝機能異常が 2 例にみられ、内 1 例はかなり高度の異常を示したものの投与終了後正常値に回復した。

6315-S (Flomoxef: FMOX) は塩野義製薬株式会社研究所で合成、スクリーニングされた新しいオキサセフェム系抗生物質で、Fig.1 の化学構造式を有する。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



本剤はグラム陰性菌には緑膿菌を除き Latamoxef (LMOX) と同等の強い抗菌力を示す。加えてグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有し、特に Cefazolin (CEZ) 耐性の黄色ブドウ球菌に対しては、セフェム系他剤よりすぐれた抗菌力を示し、さらにほとんどの型の β -lactamase に極めて安定である¹⁾。

今回著者はこの 6315-S の肺組織内移行および呼吸器感染症に対する有効性、安全性を検討したので報告する。

I. 肺組織内移行

1. 対象および方法

昭和 59 年 4 月から 10 月までの間に当院呼吸器科で手術を施行した肺癌患者 9 例を対象とした。年齢は 42~79 歳 (平均 66.4 歳)、男 7 例、女 2 例であった (Table 1)。

予め切除が予定される時間から逆算して、1 時間、2 時間、3 時間前に 6315-S 1g (力価) を 5% glucose 20ml に溶解し one shot 静注を行い、しかる後麻酔導入および開胸術を行った。

Table 1 Characteristics of subjects for studies on lung tissue concentration of 6315-S

No.	Sex	Age	Body weight (kg)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Diagnosis
1	M	66 ^Y	58 ^{kg}	13.8	0.8	Lung cancer
2	M	79	48	15.1	1.1	Lung cancer
3	M	65	48	14.4	1.0	Lung cancer
4	F	75	41	12.0	0.8	Lung cancer
5	M	78	47	14.3	1.2	Lung cancer
6	F	42	45	10.4	0.8	Lung cancer
7	M	70	47	17.6	0.6	Lung cancer
8	M	58	54	8.6	1.3	Lung cancer
9	M	70	61	13.7	1.1	Lung cancer

6315-S 投与後 1 時間 (3 例)、2 時間 (4 例)、3 時間 (3 例) 後にできるだけ腫瘍から離れた肺組織約 1g を血管の処理前に採取した。切除した検体は生理食塩液中にて数回振盪洗浄して付着した血液を除き、乾いたガーゼで清拭してから -60°C で凍結保存した。また、投与後 1 時間毎に採血して血清を得、これも -60°C で凍結保存した。

2. 薬剤濃度の測定

組織はその重量の 3~4 倍量の M/10 phosphate buffer (pH7) を加えてホモジナイザー (Ultra turrax) で homogenize した後遠心分離して上清を得、検定菌は *Escherichia coli* 7437、培地は Trypto Soy Agar (栄研) を用いた band culture 法にて 6315-S の濃度を測定した。血清は稀釈せず同様に処理して濃度を測定した。

Table 2 Concentration of 6315-S in serum and lung tissue after 1g i.v.

No.	Concentration of 6315-S ($\mu\text{g/ml}$ or g)						Ratio Lung \times 100 Serum
	Serum			Lung			
	1 hr	2 hr	8 hr	1 hr	2 hr	8 hr	
1	49.2	21.2	11.4	14.7	—	—	29.9 %
2	82.2	14.0	5.5	10.2	5.0	—	81.7-85.7
8	28.2	18.4	—	18.4	—	—	57.8
4	26.8	14.2	—	—	7.1	—	50.0
5	86.2	25.4	—	—	14.9	—	58.7
6	88.8	88.6	—	—	18.0	—	58.6
7	28.6	9.4	4.5	—	—	2.7	60.0
8	26.2	8.2	6.7	—	—	4.6	68.7
9	82.0	17.8	12.0	—	—	6.6	55.0

Table 3 Mean concentration of 6315-S after 1g i.v.

	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Lung ($\mu\text{g/g}$)	Ratio (L/S) %
1 hr	32.6 \pm 8.0 (n=9)	12.8 \pm 2.8 (n=8)	39.8 \pm 15.6
2 hr	17.5 \pm 8.1 (n=9)	11.3 \pm 6.2 (n=4)	49.5 \pm 9.9
8 hr	8.0 \pm 3.5 (n=5)	4.6 \pm 2.0 (n=8)	61.2 \pm 6.9

Mean \pm S. D.

3. 結果

個々の data を Table 2 に、その平均値を Table 3 および Fig. 2 に示す。

6315-S の平均血清中濃度は 1 時間値 32.6 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 17.5 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間値は 8.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。肺組織内濃度の平均は 1 時間値 12.8 $\mu\text{g/g}$ 、2 時間値 11.3 $\mu\text{g/g}$ 、3 時間値は 4.6 $\mu\text{g/g}$ で血清中濃度に対する比率はそれぞれ 39.8%、49.5%、61.2% と高率であった (Table 3)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

対象は昭和 59 年 3 月から 10 月の間に当院呼吸器科に入院した肺炎 6 例、肺化膿症および慢性気管支炎各 1 例合計 8 例である (Table 4)。年齢は 38~78 歳 (平均 65.4 歳)、全員が男性であった。基礎疾患としては肺炎の症例に肺癌 2 例、気管支拡張症、肺気腫各 1 例がみられ、肺化膿症の 1 例には肺癌がみられたが、肺炎の内の 2 例および慢性気管支炎の症例には特に基礎疾患はなかった。

6315-S は 1 回 1~2 g を 5% glucose または生理食塩液 100ml に溶解し約 1 時間かけて 1 日 2 回点滴静注した。投与期間は 2 週間を原則としたが、臨床効果の

Fig. 2 Mean concentration of 6315-S

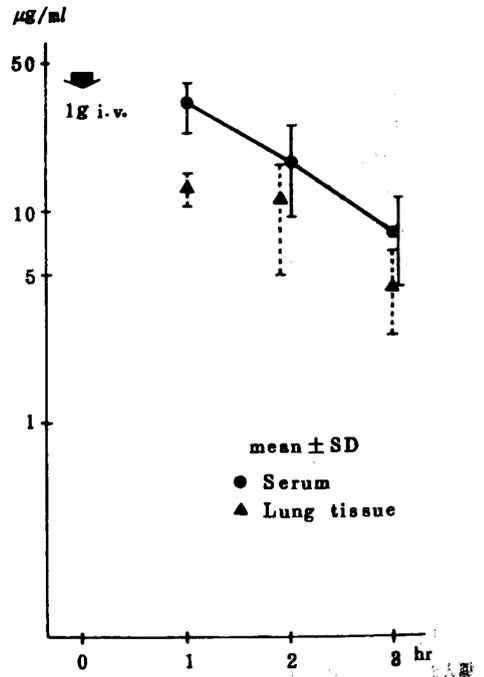


Table 4 Clinical summary of 6315-S treatment

No.	Age Sex	Diagnosis (Complication)	Organism before after	6315-S treatment			Clinical effect	Adverse effect
				Dose (g×/day)	Days	Total (g)		
1	71 · M	Pneumonia (Bronchiectasia)	<i>H. influenzae</i>	2 × 2	15	56	Good	—
			—					
2	38 · M	Pneumonia (-)		2 × 2	15	56	Good	—
3	73 · M	Pneumonia (Lung cancer) DM		2 × 2	4	16	Poor	—
4	78 · M	Pneumonia (-)		2 × 2	15	56	Good	GOT ↑ GPT ↑
5	66 · M	Pneumonia (Ch. pulmonary emphysema)		2 × 2	3	12	Poor	—
6	73 · M	Pneumonia (Lung cancer)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. aerogenes</i>	1 × 2	14	28	Good	—
			<i>P. aeruginosa</i> <i>E. aerogenes</i> <i>A. anitratus</i>					
7	59 · M	Lung abscess (Lung cancer)	<i>Fusobacterium</i> <i>B. fragilis</i>	2 × 2	14	56	Good	—
			<i>K. pneumoniae</i>					
8	65 · M	Chronic bronchitis (-)	—	1 × 2	15	29	Good	GOT ↑ GPT ↑
			<i>P. aeruginosa</i>					

認められなかった1例は無効と判断して3日目で中止し、1例は5日目に呼吸不全のため死亡中断となった。

2. 効果判定基準

臨床効果は臨床所見(咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、胸部ラ音など)、胸部X線像および臨床検査成績(赤沈、CRP、白血球数、細菌学的所見など)の推移を勘案して著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

3. 成績

投与症例の成績はTable 4にまとめて示した。

肺炎6例では有効4例、無効2例であり、肺化膿症および慢性気管支炎の各1例はいずれも有効と判定され、合計8例では有効6例、無効2例、有効率は75%であつ

た。

4. 副作用

発疹などの副作用は1例も認められなかった。

5. 臨床検査

2例(症例No. 4, 8)に肝機能異常が認められた(Table 5)。No. 4は投与前、1週後、2週後の値がGOTは33→83→55、GPTは32→74→50と軽度上昇したが投与終了1週間後ではそれぞれ38、32と正常域に復していた。他の1例No. 8はTable 6に記すとおりGOT、GPTともに投与前からやや高かったが本剤投与中上昇し投与中止後に最も高値となり投与終了約1ヵ月後に正常範囲となった。

Table 5 Laboratory findings before and after administration of 6315-S

No.	Age · Sex	RBC ($\times 10^4$)		Hb (mg/dl)		Ht (%)		Plt ($\times 10^4$)		WBC ($\times 10^3$)	
		b*	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	71 · M	487	464	12.7	14.0	39.5	48.0	26.2	27.9	8,100	6,400
2	88 · M	451	488	15.8	16.2	45.5	48.0	19.0	27.7	26,700	8,500
4	78 · M	421	411	14.0	18.8	41.5	41.5	38.0	22.6	12,100	4,400
5	66 · M	425	466	14.8	15.9	44.0	48.5	22.1	28.9	12,500	10,800
6	78 · M	801	851	11.1	12.9	80.5	87.5	8.9	16.8	4,000	8,800
7	59 · M	825	860	11.7	12.6	82.5	87.5	38.9	22.6	9,800	4,600
8	65 · M	887	890	12.0	12.2	86.0	87.0	25.2	18.9	10,400	8,100

No.	GOT (U)		GPT (U)		ALP (KAU)		T-bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	20	20	17	19	4.8	5.7	—	—	22.2	12.9	1.2	1.1
2	20	27	18	38	5.0	5.2	0.7	0.2	13.8	12.2	1.0	0.8
4	33	55	32	50	8.5	8.9	0.4	0.2	10.5	18.1	1.1	1.0
5	16	24	14	24	4.9	6.0	0.5	0.4	12.3	12.4	0.8	1.3
6	26	39	24	31	4.7	5.3	0.8	0.6	25.0	24.4	0.8	0.9
7	31	29	30	27	10.0	7.5	0.5	0.3	14.8	10.4	0.6	0.7
8	54	418	53	259	7.1	9.7	0.5	0.6	21.6	22.4	1.0	1.0

b : before treatment
a : after treatment

Table 6 Abnormal changes in liver functional test of case No. 8

	Before	During therapy		Follow up			
		1 week	2 weeks	after 4 days	1 week	2 weeks	4 weeks
GOT	54	143	418	802	416	110	33
GPT	53	98	259	638	450	122	22
Al-p	7.1	7.7	9.7	—	11.9	15.0	6.3
BiI	0.5	0.3	0.6	0.2	0.4	2.3	0.7

Ⅲ. 考 按

6315-S は現在最も繁用されている LMOX と同じオキサセフェム系抗生物質であり、化学構造上では7位をdifluoromethylthio 基に置換されたものである。本剤の特長は *Pseudomonas* 属以外の G(-)菌に対しては LMOX と同等の強い抗菌力を有し、さらに、G(+)菌に対する抗菌力を飛躍的に高めたことであり、とくに CEZ 耐性ブドウ球菌に対しては他セフェム系薬剤よりも強い抗菌力を示すことである¹⁾。一方、体内動態の面

では尿中排泄率は12時間で80~90%と LMOX とほぼ等しいが、血中濃度を比較すると、点滴静注時の peak 値および半減期はいずれも LMOX の 1/2 程度である¹⁾。

今回肺切除術を施行した9例を用いて one shot 静注時の血中濃度および肺組織内濃度を測定した。血中濃度の平均値は1時間後 32.6 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後 17.5 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間後 8.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、同じく肺組織内濃度はそれぞれ 12.8 $\mu\text{g/ml}$ 、11.3 $\mu\text{g/ml}$ 、4.6 $\mu\text{g/ml}$ で

あった。この値はいずれも多く、G(+),G(-)菌に対するMICを越える高い値であり、呼吸器感染症に対して6315-Sの有効性が期待された。また肺組織内濃度と血中濃度との比率は39.8%, 49.5%, 61.2%で、以前報告したAC-1370の移行率38.4~57.0%とほぼ同等の良好な成績であった²⁾。

6315-Sはすでに700例以上に投与されており³⁾、その集計成績によると、呼吸器感染症に対しては1日2~4g投与が多く、肺炎では77.1%、気管支炎では82.5%の有効率となっている。われわれは肺炎を主とした8例で臨床効果を検討したが、その有効率は75%であり、前述の集計と同様の満足すべき成績であった。

安全性については、自覚的副作用は1例も発現しなかったが、肝機能検査異常が2例にみられた。内1例は軽度かつ一過性であり大きな問題とは考えられなかったが、他の1例は投与終了4日後にGOTが802, GPT 638まで示したものの、幸い投与終了1ヵ月後には正常範囲に復した。この症例は6315-S投与開始の前日ま

で投与されていたST合剤の影響で、GOT, GPTの投与前値が高かったとも考えられるが、投与中、終了直後の高値が6315-Sの投与終了後格別の治療も施さぬまま正常に復したことから本剤の影響を否定することは困難と考えられた。738例の集計成績³⁾でも60例(8.1%)に肝機能異常が報告されていることから今後の研究にはこの点に注意が必要と考えられた。

以上の結果から、6315-Sは肺組織への移行が良好で呼吸器感染症に有用な薬剤であるが、投与中は肝機能検査を随時実施する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 塩野義製薬株式会社：6315-Sの概要。1984
- 2) 伊藤亜司：AC-1370の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-9)：207~212, 1984
- 3) 塩野義製薬株式会社：6315-S研究会の記録(第2回)。1984

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON 6315-S, A NEW OXACEPHEM

TSUGUSHI ITOH

Division of Respiratory Diseases, Takeda Soogo Hospital

Distribution of 6315-S, a new oxacephem, in humans was studied by measuring its levels in serum and lung tissue of nine patients after a single 1g i.v. injection. The penetration rate from blood into lung tissue was measured, and average ratios of tissue vs. blood level were 39.8% at 1h, 49.5% at 2h, and 61.2% at 3h after i.v. administration.

6315-S was also given by drip infusion (2-4g b.i.d. for 2 weeks) to 8 patients: 6 with pneumonia, 1 each with pulmonary suppuration and chronic bronchitis. Clinical effects were evaluated as good in 6 and poor in 2 patients. No side-effects occurred during treatment, but abnormal values in hepatic function tests were observed in 2 patients, which returned to normal after cessation of therapy.