

6315-S (Flomoxef) の基礎的・臨床的検討

斎藤礼子・横瀬 節・佐藤 実・河合美枝子
山縣 元・滝塚久志・勝 正孝
国立霞ヶ浦病院内科

6315-S (Flomoxef) について基礎的および臨床的検討を行なったのでその成績を報告する。

当院保存臨床分離のグラム陽性球菌, グラム陰性桿菌あわせて11種類の菌株において, 6315-Sと対照薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定したが, 特に *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* において強い抗菌力を示した。

臨床成績では, 呼吸器感染症8例, 尿路感染症2例の計10例について, 本剤を1日1g×2, 1~1.5時間かけて点滴静注した。

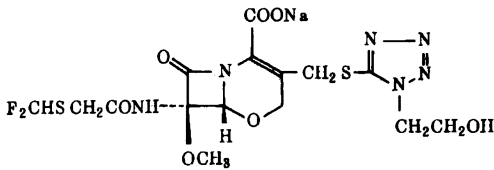
呼吸器感染では80.0%, 尿路感染症では全例有効で, 全症例では85.7%の有効率であった。

細菌学的効果では, 起因菌の検出された3例ではいずれも消失した。

副作用として1例に嘔気と食思不振があり検査値異常も1例にみられた。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は Fig. 1 の構造式をもった注射用 oxacephem 系抗生物質である。本剤は構造的には, 既発売の Latamoxef (以下 LMOX) に類似しているが, グラム陽性球菌に対しても Cefazolin (以下 CEZ) 並みの抗菌力を持っている広範囲抗生物質である¹⁻⁴⁾。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



今回当院保存株の本剤に対する基礎的検討とともに昭和59年4月より10月の間に本院内科に入院した呼吸器感染症を中心にした合計10例に本剤を投与したのでその成績を報告する。

I. 臨床分離株に対する抗菌力

1. 材料および実験方法

本院臨床分離株 *Staphylococcus aureus* 15株, *Staphylococcus epidermidis* 14株, *Streptococcus pneumoniae* 15株, *Streptococcus pyogenes* 15株, *Enterococcus faecalis* 15株, *Escherichia coli* 15株, *Klebsiella pneumoniae* 15株, *Proteus mirabilis* 7株, *Proteus vulgaris* 8株, *Haemophilus influenzae* 15株, *Serratia marcescens* 15株について, 日本化学

療法学会標準法に従い6315-Sおよび対照薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)を接種菌量 10^6 cells/mlで測定した。

2. 成績

各種の臨床材料分離菌に対する本剤ならびに対照薬 LMOX, Ceftazidime (以下 CAZ), Cefmenoxime (以下 CMX), Cefazolin (CEZ) の MIC を測定しその成績を Fig. 2~12 に示した。

Fig. 2 の *S. aureus* 15株に対する抗菌力は大部分0.39以下に分布し CEZ とほぼ同等であり, CMX, LMOX より優れていた。

Fig. 3 の *S. epidermidis* 15株の抗菌力は4剤いずれも *S. aureus* に対する MIC とよく似た分布を示したが, MIC_{50} を見てみると本剤 3.12 μ g/ml であり CMX は 25 μ g/ml, CEZ は 50 μ g/ml であり LMOX に比較すると数段すぐれた分布を示していた。

Fig. 4 の *S. pneumoniae* 15株においては, 本剤は全株 0.2 μ g/ml 以下の MIC を示し, LMOX よりは数段優れていたが, ピーク値では CMX, CEZ よりは多少劣った。

Fig. 5 の *S. pyogenes* 15株では *S. pneumoniae* と同様の結果が得られた。

Fig. 6 の *E. faecalis* 15株に対しては抗菌力は弱く CEZ と同様に半数以上が 100 μ g/ml 以上の MIC を示した。

Fig. 7 の *E. coli* 15株では, CEZ 以外は本剤を含めほとんどが 0.1 μ g/ml 以下の良い MIC を示した。

Fig. 8 の *K. pneumoniae* 15株においては, *E. coli*

Fig. 2 Susceptibility distribution of clinical isolates *S. aureus* 15 strains

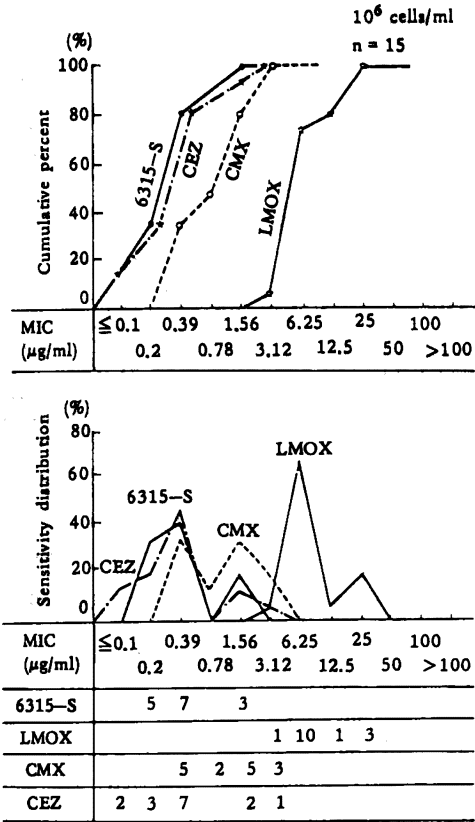
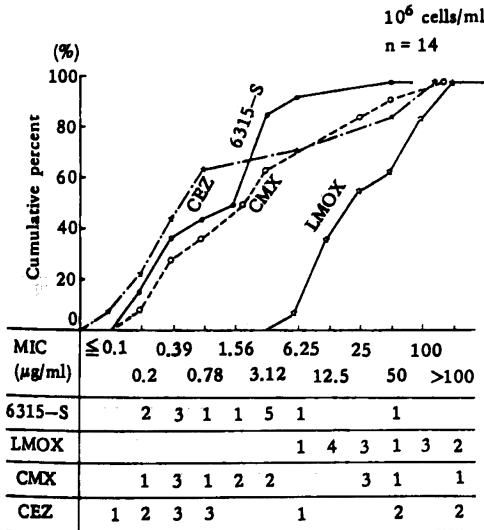


Fig. 3 Susceptibility distribution of clinical isolates *S. epidermidis* 14 strains



とほぼ同様の結果であった。

Fig. 9の *P. mirabilis* 7株では本剤は全株が0.1 μg/ml以下のMICを示したLMOX, CAZよりわずかに劣るが全株0.2 μg/ml以下のMICを示し、良い成績が得られた。

Fig. 10の *P. vulgaris* 8株ではCAZ, LMOX, 6315-S, CEZの順であり、6315-SのMICは、全株0.39 μg/ml以下であった。

Fig. 11の *H. influenzae* 15株では、LMOXとCAZがほぼ同等、6315-Sはやや劣り0.2~0.78 μg/mlの範囲にMICが分布した。CEZは数段劣った。

Fig. 12の *S. marcescens* では、CAZ, LMOX, 6315-S, CEZの順であったが、6315-SのMICは0.39~50 μg/mlの間に広く分布した。

以上まとめてみると、グラム陽性球菌においては *S. aureus* には最も優れた抗菌力を示すが *S. epidermidis* ではCEZに、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* ではCMX, CEZよりやや劣る成績であった。

グラム陰性桿菌においては、*E. coli*, *K. pneumoniae* でLMOX, CAZとほぼ同等の抗菌力であり、その他の菌種ではLMOX, CAZよりやや劣る成績であった。

II. 臨床的検討

1. 対象

本剤を10例(男4例, 女6例)に使用した。年齢は40才から70才で平均は53才であった。

投与対象とした疾患内訳は、肺炎7例, 胸膜炎1例,

Fig. 4 Susceptibility distribution of clinical isolates *S. pneumoniae* 15 strains

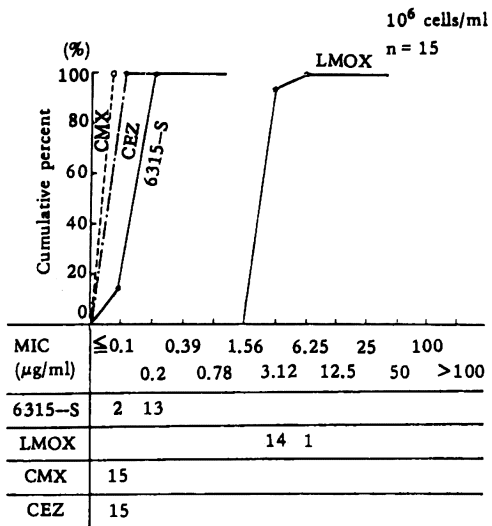


Fig. 5 Susceptibility distribution of clinical isolates *S. pyogenes* 15 strains

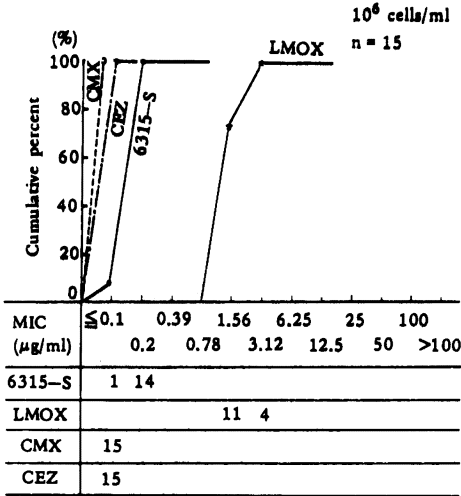


Fig. 6 Susceptibility distribution of clinical isolates *E. faecalis* 15 strains

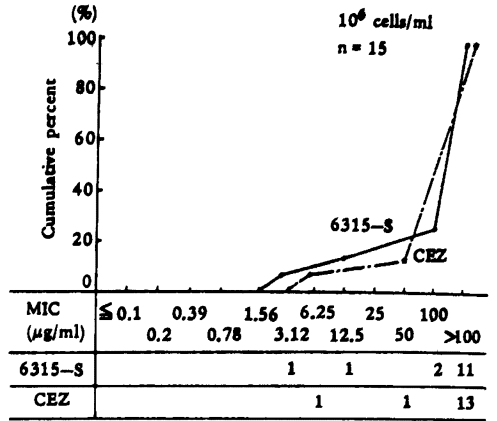


Fig. 7 Susceptibility distribution of clinical isolates *E. coli* 15 strains

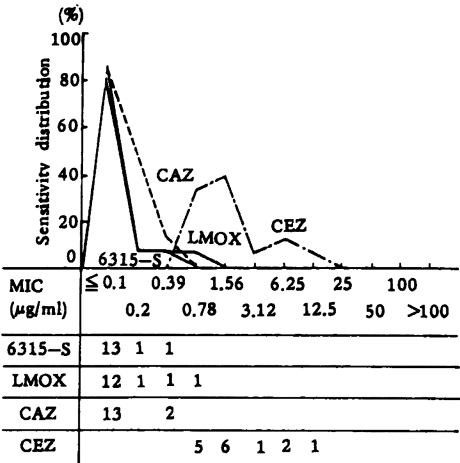
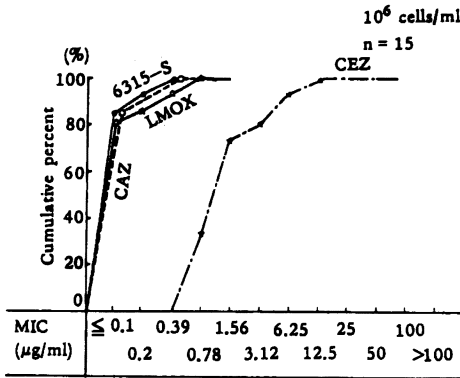


Fig. 8 Susceptibility distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 15 strains

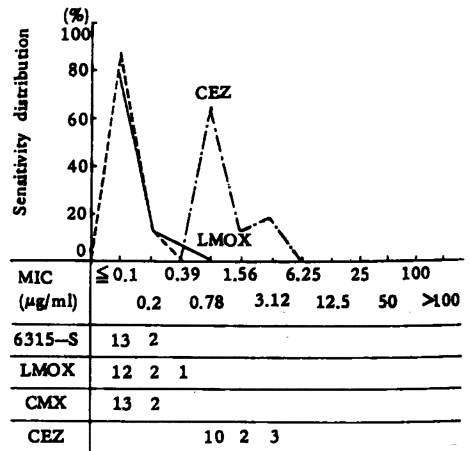
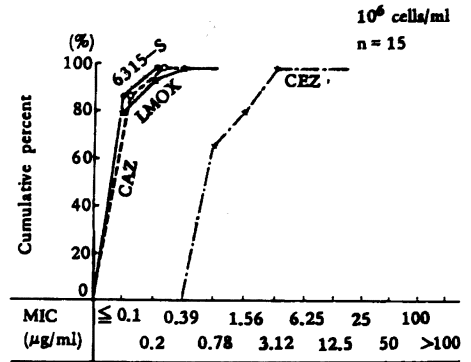


Fig. 9 Susceptibility distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 7 strains

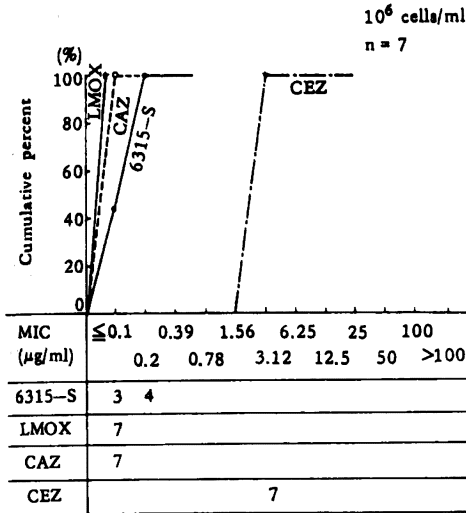


Fig. 11 Susceptibility distribution of clinical isolates *H. influenzae* 15 strains

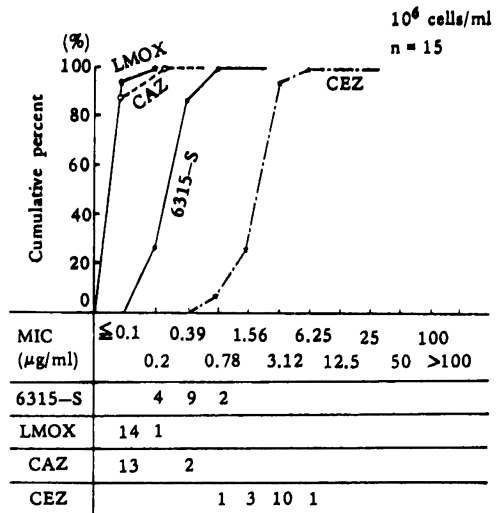


Fig. 10 Susceptibility distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 8 strains

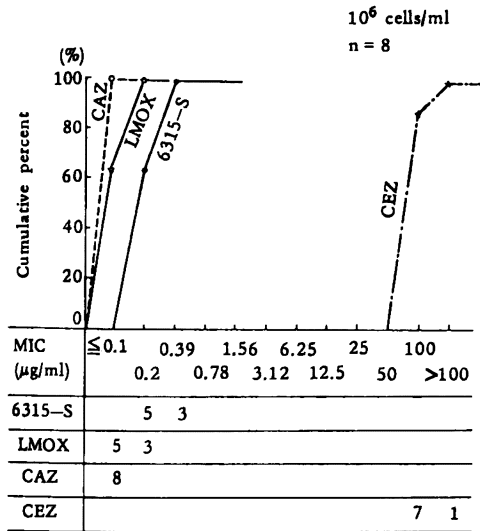
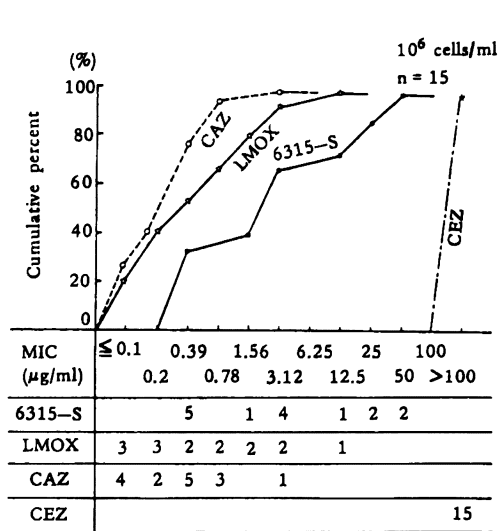


Fig. 12 Susceptibility distribution of clinical isolates *S. marcescens* 15 strains



急性膀胱炎 2 例であり、これら対象症例の合併症あるいは基礎疾患として、肺癌が 2 例、結核が 1 例、陳旧性結核と気管支喘息が 1 例、心室中隔欠損が 1 例、急性膀胱炎の 1 例が虚血性心疾患と心室性期外収縮を基礎疾患として有していた。

薬剤アレルギーの既往のある症例はなかった。

2. 投与方法および投与量

本剤 1 g を 1 日 2 回、1~1.5 時間かけて点滴静注した。投与日数は 3~15 日 (平均 8.5 日) で総投与量としては 6~30 g (平均 17 g) であった。

3. 効果判定方法

臨床症状の推移に加えて、呼吸器感染症では、胸部写真、臨床症状、喀痰所見、検査所見により、尿路感染症では、尿所見、起因菌の消長によりそれぞれ著効、有効、

Table 1 Clinical effects of 6315-S

Case No.	Name	Age	B.W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Dose of 6315-S		Causative organism		Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Remark	
					Daily dose (g X)	Days	Total	Before					After
1	T. Y.	51 M	48	Pneumonia (Lung Ca.)	1 x 2 (1.0hour IVD)	15	30	Unknown	Unknown	Good	Unknown	(-)	
2	S. I.	72 F	40	Pneumonia (Lung Ca.)	1 x 2 (1.5hours IVD)	6	12	Unknown	Unknown	Fair	Unknown	(-)	
3	T. S.	47 F	43	Pneumonia (T.B.Asthmatic bron.)	1 x 2 (1.5hours IVD)	5	10	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	(-)	myco. (+)
4	M. O.	32 F	56	Pneumonia (-)	1 x 2 (1.5hours IVD)	10	20	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	(-)	myco. (+)
5	T. O.	46 M	70	Pneumonia (-)	1 x 2 (1.0hour IVD)	13	25	<i>P. aeruginosa</i> (+)	Unknown	Good	Unknown	(-)	myco. (+)
6	H. K.	41 F	47	Pneumonia (-)	1 x 2 (1.0hour IVD)	10	20	N. F.	N. F.	Good	Unknown	(-)	myco. (+)
7	K. S.	34 M	58	Pneumonia (Ventricle septal defect)	1 x 2 (1.0hour IVD)	12	24	<i>S. pneumoniae</i>	N. F.	Good	Eradicated	(-)	
8	M. M.	78 M	46	Pleurisy (T. B.)	1 x 2 (1.0hour IVD)	5	10	N. F.	<i>M. tuberculosis</i>	Unknown	Unknown	(-)	
9	Y. K.	48 F	55	Acute cystitis (-)	1 x 2 (1.5hours IVD)	3	6	<i>E. coli</i> 10 ⁸	(-)	Excellent	Eradicated	(-)	GOT 22→53 GFT 20→89
10	T. I.	76 F	55	Acute cystitis (Ischemic heart disease)	1 x 2 (1.5hours IVD)	6	12	<i>E. coli</i> 10 ⁸	(-)	Excellent	Eradicated	Vomiting Anorexia	

やや有効、無効、不明の5段階に総合的に判定した。

副作用については、アレルギー症状、消化器症状などに留意するとともに、肝機能、末梢血液像、出血凝固時間、腎機能などの諸検査を本剤投与前、投与中、投与後に実施し、異常値のみられた場合には、可能な限り再検し、その推移を検討した。

4. 臨床成績

Table 1に示したように、呼吸器感染症の8例のうち著効はなかったが有効が4例、やや有効が1例、不明が3例であり、80%の有効率であった。

やや有効の1例(症例2)は、肺癌の合併症があり、全身症状も不良となり十分な効果が得られないうちやむを得ず点滴を中断した症例である。

症例3は陳旧性の結核と気管支喘息を基礎疾患として有し、そこに肺炎を合併した例であるが、マイコプラズマ陽性の所見が経過を追ううち判明したので、臨床効果は不明とした。

症例4も同様にマイコプラズマ陽性のため臨床効果は不明とした。

症例5、6も同様にマイコプラズマ陽性の判定が得られたが、マイコプラズマ肺炎に典型的な症状のみでなく、症例5では数回の喀痰検査のうち2回、*P. aeruginosa*

が検出され、また症例6では臨床症状が重篤で呼吸困難なども見られ経過も数週間にわたったため起炎菌は検出されなかったがいずれも、細菌感染があるものと思われた症例なので、自覚症状の改善の程度より有効と判定した。

症例7は、起因菌として、*S. pneumoniae*が検出されていたが12日投与後の痰培養では、常在菌のみとなり菌消失がみられた。

症例8は、胸膜炎の症例であり、後日胸水および痰より結核菌が証明されたので効果不明とした。

症例9、10の急性膀胱炎の症例は起因菌の*E. coli*は消失し、臨床効果も優れたものであり、100%の有効率であった。

細菌学的効果は起因菌を確実に検出できたものが3例であり、*E. coli* 2例、*S. pneumoniae* 1例であったが基礎的研究での結果と同様に有効な結果が得られ、Elimination rateは100%であった。

5. 副作用

臨床的副作用は症例10で、嘔気、食思不振などの消化器症状がみられたが、点滴を中断する程ではなく、軽微なものであった。

次に臨床検査成績での異常は1例で症例9において

Table 2 Laboratory findings of the treatment with 6315-S

	RBC (X10 ⁶)		WBC		Ht (%)		Hb (g/dl)		plat. (X10 ⁶)		Presh time (min)		APTT (min)		GOT (u)		GPT (u)		AL-P		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)			
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B		
2	192	185	7000	7000	20.4	18.4	5.6	5.5	22.2	22.1	12.1	12.6	39.8	42.0	27	26	9	6	192	185	13	7	1.2	1.0		
3	541	534	8600	6500	43.6	44.1	13.8	13.7	22.2	26.5	11.6	11.2	29.0	29.6	30	31	20	26	229	172	15	11	1.0	0.9		
4	332	347	9800	2900	28.0	29.6	8.2	8.7	49.1	44.5	12.7	11.2	32.3	34.8	106	17	93	14	201	106	8	9	1.0	0.9		
5	442	426	7200	7500	40.1	42.6	12.7	13.7	35.5	41.9	11.3	11.8	36.6	38.3	62	55	71	67	303	237	11	12	1.2	1.3		
6	631	492	15000	3900	45.5	34.9	11.7	9.6	57.1	26.3	11.8	11.6	37.8	31.6	21	19	9	12	172	138	15	7	1.3	0.9		
7	499	471	8100	5700	42.5	39.6	13.4	12.8	29.5	28.6	12.2		36.2		14	17	12	15	183	140	10	12	1.1	1.1		
8	327		3800		27.6		9.8	28.7							22		12		136		21			1.2		
9	428	451	4300	6600	37.6	39.4	11.8	12.2	33.5	37.5	13.2	10.8	28.6	29.2	22	53	27	20	89	48	234	226	10	14	1.0	1.1
10	412	430	3600	4000	36.2	38.6	11.6	12.8	22.5	28.7	11.3	11.8	29.5	30.1	14	20	9	12	196	207	18	12	1.2	1.4		

B : Before A : After

GOT, GPTの上昇があった。

この症例では心室性期外収縮があり、ジソピラミドの併用をしているが、6315-S使用中にのみGOT, GPTの上昇があり、この変動は6315-Sによるものと思われる。なお、症例4にて本剤投与後白血球が2900と減少し、その後2週間でも3400と異常値を示したが、本剤との関係は不明であった。

III. 考 案

6315-Sはグラム陽性球菌、陰性桿菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*に非常に強い抗菌力を示した。

臨床効果では、呼吸器感染症では80%, 尿路感染症で100%, 全体としては85.7%の有効率を示した。

細菌学的にも高い有効率が得られた。

副作用に関しても軽微であり、臨床検査値異常は肝機能異常のみみられたが、一過性で重篤なものではなかった。

以上の成績から6315-Sは対象症例は少数であったが臨床的にも有用性は極めて高い薬剤と思われる。

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) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)

BASIC AND CLINICAL STUDIES
ON 6315-S (FLOMOXEF)

REIKO SAITOH, TAKASHI YOKOSE, MINORU SATOH,
MIEKO KAWAI, HAZIME YAMAGATA, HISASHI TAKIZUKA
and MASATAKA KATSU

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

Basic and clinical studies on 6315-S (flomoxef), a new parenteral oxacephem antibiotic, were carried out and the following results were obtained.

In vitro antibacterial activity of 6315-S was tested against clinical isolates of Gram-positive and Gram-negative bacteria, (*S. aureus*, 15 strains ; *S. epidermidis*, 14 ; *S. pneumoniae*, 15 ; *S. pyogenes*, 15 ; *E. faecalis*, 15 ; *E. coli*, 15 ; *K. pneumoniae*, 15 ; *P. mirabilis*, 7 ; *P. vulgaris*, 8 ; *H. influenzae*, 15 ; *S. marcescens*, 15) as compared with that of latamoxef, cefmenoxime, ceftazidime, and cefazolin. 6315-S showed more effective activity against *S. aureus*, *E. coli*, and *K. pneumoniae* than any other antibiotic.

We administered the drug to 8 patients with respiratory and 2 with urinary tract infections at a dose of 2 g daily by i. v. drip infusion. The efficacy rate was 80% in the respiratory and 100% in the urinary tract infections. The organisms isolated from 3 cases were all eradicated.

There were no side-effects or laboratory findings except one case of vomiting and poor appetite.