

6315-S (Flomoxef) の臨床的研究

二木芳人・岸本寿男・中川義久
 梅木茂直・守屋 修・日野二郎
 川西正泰・川根博司・副島林造
 川崎医科大学呼吸器内科

新しい注射用オキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) について基礎的・臨床的検討を行なった。

臨床分離の *S. aureus* に対する 6315-S の抗菌力は Latamoxef (LMOX), Ceftizoxime (CZX) に比し優れた MIC を示し、全ての株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* および *P. mirabilis* についてはほぼ LMOX と同等の MIC 分布を示したが、Indole positive *Proteus* spp., *P. aeruginosa* 等では LMOX に劣る成績であった。

6315-S 使用症例は呼吸器感染症 8 例および慢性膀胱炎 1 例の計 9 例であり、それらに対する臨床的有効率は有効 7 例、やや有効 1 例、無効 1 例の 77.8% であった。

副作用は 1 例に発疹を認めたのみであったが、本剤使用後の臨床検査成績では、貧血の増強、好酸球増多、GPT 上昇、GOT、GPT および Al-P の上昇、BUN 上昇を各 1 例に認めたが、いずれも軽度、一過性であった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬で新しく開発された注射用オキサセフェム系抗生物質で、既存の Latamoxef (LMOX) の有するグラム陰性菌や嫌気性菌に対する強い抗菌力を維持しながら、その弱点ともいべきグラム陽性菌に対する抗菌活性を強化したものである^{1, 2)}。さらに LMOX で問題となる Disulfiram 様作用や出血傾向等の副現象に対する改良もなされている³⁾。

今回我々は本剤につき、各種臨床分離株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、LMOX, Ceftizoxime (CZX) および一部の菌種については Piperacillin (PIPC) のそれとも比較検討した。さらに呼吸器感染症 8 例、尿路感染症 1 例の計 9 例に本剤を使用して、その有効性ならびに安全性について検討を行なったので、その成績を報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力；標準菌株 *Staphylococcus aureus* 209P JC-1, *S. aureus* TERAJIMA, *Escherichia coli* NIHJ JC-2, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 27736 および臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, Indole positive *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter* spp. に対す

る本剤の MIC を日本化学療法学会標準法に従って測定し、同時に LMOX, CZX, PIPC (*S. aureus*, *P. aeruginosa* のみ) のそれを測定し比較した。

2. 臨床的検討；6315-S 投与症例は 9 例で、その内訳は肺炎 5 例、気管支拡張症の感染増悪 1 例、肺癌の混合下気道感染 2 例の呼吸器感染症 8 例および慢性膀胱炎 1 例である。性別は女性 3、男性 6 であり、年齢は 28~82 才、平均 50.2 才であった。投与方法および投与量は、1 回 1.0~2.0 g の 1 日 2 回 12 時間毎の 1 時間点滴とし、生理食塩水 100 ml に溶解して用いた。使用期間は 4~13 日間であった。

効果判定は、発熱、咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床症状および胸部 X 線所見、白血球数、血沈値などの検査所見の改善の程度、ならびに起炎菌の消失の有無により、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階とした。さらに本剤使用前後の末梢血液像、肝、腎機能の変化についても検討を行なった。

II. 成績

1. 抗菌力；Table 1 の下段に示すごとく、*S. aureus* 209P JC-1 株、TERAJIMA 株、*E. coli* NIHJ JC-2 株、*K. pneumoniae* ATCC 27736 株に対する 6315-S の MIC はそれぞれ 0.18, 0.18, 0.1, 0.1

Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolates to 6315-S and related antibiotics (10⁶cells/ml)

Organisms	Drugs	No of strain tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.18	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200	
<i>Staphylococcus aureus</i>	6315-S	50			1	8	40	5	1								
	CZX			1				2	11	25	7	1	1	2			
	LMOX									21	25	4					
	PIPC				1		4	18	26	2				4			
<i>Escherichia coli</i>	6315-S	49		10	29	7						2				1	
	CZX		42	8	1			1	1								1
	LMOX			1	6	28	9	1	1			2	1	1			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6315-S	50	2	27	17	8							1				
	CZX		24	16	8	1			1								
	LMOX			18	19	18	8	1	1					1			
<i>Serratia marcescens</i>	6315-S	50				1	21	15	6	8	1		2	1			
	CZX		8	20	17	6	2		1		1						
	LMOX					12	22	9	2	1	2	1	1		1		
<i>Proteus mirabilis</i>	6315-S	50				38	10	2									
	CZX		50														
<i>Proteus spp.</i> (indole positive)	6315-S	25				1	11	2	4	4	2	1					
	CZX		1	10	8	8			1		1						1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6315-S	50													1		
	CZX											2	1	8	26	8	10
	LMOX											2	15	19	9	4	1
<i>Pseudomonas cepacia</i>	6315-S	29				1	1	5	1	2	1	1	2	5	7	8	
	CZX					8	4	8	7	1	1	2		1	5	2	
	LMOX							1	1	1	8	5	6	7	1		
<i>Acinetobacter spp.</i>	6315-S	40										1	7	6	15	10	1
	CZX							1	1	2	11	10	11	4			
	LMOX									1	8	6	10	15	5		

S. aureus 209P JC-1; >0.18 $\mu\text{g/ml}$

S. aureus TERAJIMA; >0.18 $\mu\text{g/ml}$

E. coli NIHJ JC-2 ; >0.1 $\mu\text{g/ml}$

K. pneumoniae ATCC 27786; >0.1 $\mu\text{g/ml}$

$\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床分離の各菌種に対する本剤ならびに対照薬の感受性分布は Table 1 に示した。

臨床分離の *S. aureus* 50 株に対する 6315-S の MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株発育阻止されるという優れた成績であった。PIPC は 2 段階、CZX、LMOX には 3~4 段階優れていた。

E. coli 49 株、*K. pneumoniae* 50 株については本剤の MIC のピークはおおの 0.1、0.05 $\mu\text{g/ml}$ と優れた成績であり、LMOX には 1 段階程度優っているが、CZX には 1~2 段階劣っていた。

S. marcescens、*P. mirabilis* 各 50 株については、6315-S は LMOX とほぼ同等で 0.39、0.18 にそれぞれ MIC のピークを示しているが、CZX には 3 段階程度劣る結果であった。

Indole positive *Proteus spp.* 25 株では本剤の MIC は 0.18~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布を示し、LMOX、CZX には 2~3 段階劣っていた。

P. aeruginosa、*P. cepacia* および *Acinetobacter*

spp. のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群では本剤のピークはそれぞれ 200<、100、50 $\mu\text{g/ml}$ であり、*P. aeruginosa* では LMOX、CZX さらには 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示した PIPC に明らかに劣る成績を示した。

2. 臨床的検討；本剤使用症例の臨床効果は Table 2 に示した。

肺炎 5 例中、マイコプラズマ肺炎の症例 5 を除く 4 例は、いずれも悪性疾患を基礎に有するものであり、内 3 例は起炎菌も不明であった。しかし本剤 1.0~2.0 g 1 日 2 回の 7~12 日間の投与で有効 3、やや有効 1 の成績であった。やや有効の症例 2 は、原発性肺癌による右上葉の閉塞性肺炎を来たしたもので、他の β -ラクタム剤で改善は得られず、全身状態の悪化もみられたため、起炎菌不明であったが本剤の 1 日 4 g 投与を試みた。本剤 12 日間の投与で一時的解熱傾向を示し、咳嗽、喀痰、呼吸困難等の改善もみられたが、投与 11 日目より再度 37.8 $^{\circ}\text{C}$ の発熱を示し、白血球数はむしろ増加傾向を示したため、やや有効として投与を中止した。マイコプラズマ肺炎の症例 5 では、当初、胸水を伴う比較的濃い浸潤

Table 2 Clinical efficacy of 6315-S

Case	Age Sex	Diagnosis	Underline dis. or complication	Isolated Organisms	Daily dose and Duration	Evaluation		Side effect
						Bact.	Clinical	
1 Y. N.	85 F	Pneumonia	Thymoma post-ope	N.F.	1.0g×2×9	Unevaluable	Good	—
2 Y. W.	77 M	Pneumonia	Lung cancer	N.F.	2.0g×2×12	Unevaluable	Fair	BUN↑
3 T. S.	74 M	Pneumonia	Lung cancer	N.F.	1.0g×2×7	Unevaluable	Good	RBC↓ Hb↓ Ht↓
4 S. I.	76 M	Pneumonia	Lung cancer	<i>E. cloacae</i> <i>S. epidermidis</i>	1.0g×2×8	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	Good	—
5 M. M.	28 F	Mycoplasma pneumonia	—	N.F.	1.0g×2×4	Unevaluable	Poor	Eruption Eosinophilia
6 Y. Y.	45 F	Bronchiectasis	—	Unknown	1.0g×2×9	Unevaluable	Good	—
7 K. T.	68 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer	<i>E. aerogenes</i>	1.0g×2×18	Eradicated	Good	GPT↑
8 N. A.	72 M	Mixed infection of lung cancer	Lung cancer	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	1.0g×2×9	<i>A. calcoaceticus</i>	Good	GOT・GPT↑ Al-p↑
9 S. S.	82 M	Chronic cystitis	P. emphysema	<i>E. coli</i>	1.0g×2×8	Decreased	Good	—

影を右中下葉に認め、細菌性肺炎を疑って本剤を投与したが、3日間の投与で効果得られず、さらに2日目頃より四肢、前胸部に発疹の出現を認め本剤の副作用と考えられたため、4日間(6g)で投与を中止した。

気管支拡張症の症例6は、胸痛、喀痰・咳嗽の増加および呼吸困難の増強を主訴に入院した45才の女性であるが、本剤1日2g9日間の投与で自覚症状は著明に改善し有効であった。

症例7・8の肺癌に合併した下気道感染症例は、前者で *Enterobacter aerogenes*、後者で *K. pneumoniae*、*Acinetobacter calcoaceticus* がそれぞれ本剤使用前の喀痰から分離同定されたが、症例7では本剤1日2g13日間の投与で菌陰性化し、自覚症状および検査成績の改善も得られ有効であった。また症例8も、*K. pneumoniae* は消失し、検査成績の改善は十分ではなかったが、咳嗽、喀痰等の自覚症状ならびに胸部ラ音の消失を認め有効と評価した。

症例9の慢性呼吸不全の82才男性に併発した *E. coli* による膀胱炎は、本剤投与で自覚症状の改善を得て有効と評価したが、尿中の *E. coli* は減少したものの消失には至らなかった。

副作用は前述の症例5における発疹以外に特に認めなかった。

本剤投与前後における臨床検査成績を Table 3 に示した。

末梢血液像では、症例3で貧血の増強(Ht. 34.7→25.7%)、症例5で軽度、一過性の好酸球増多(4→9%)を認めた。また肝機能検査では症例7でGPT上昇、症例8でGOT、GPTおよびAl-Pの上昇を認めたが、軽度かつ一過性であった。また症例2では同じく一過性にBUNの軽度上昇を認めた。上記はいずれも軽度の変化であったが、本剤の影響が疑われた。

Ⅲ. 考 察

セフェム系抗生物質は近年広く臨床的に応用されており、特に Cefotaxime (CTX), LMOX 以降の新しいセフェム系注射剤は、そのグラム陰性菌群に対する優れた抗菌活性を高く評価され、使用頻度も高いようである。他方、多くのこれら新しいセフェム系注射剤は *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* を主としてグラム陽性菌群に対する抗菌活性の低下が問題とされており、事実これらの薬剤の頻用によって同菌種による感染症が増加のきざし

Table 3 Laboratory findings of patients treated with 6315-S

Case	Ht %		Hb g/dl		RBC 10 ⁹ /mm		WBC /mm		Eosino %		S-GPT i. u.		S-GOT i. u.		Al-pase i. u.		BUN mg/dl		Creatinine mg/dl	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1 Y. N.	38.9	31.5	10.7	10.0	488	408	5,000	8,700	8	5	68	17	45	12	58	62	11	10	0.8	0.5
2 Y. W.	31.7	48.8	10.5	12.9	858	489	16,800	81,100	1	0	8	7	8	9	48	64	11	27	0.8	0.7
3 T. S.	34.7	25.7	11.4	8.9	881	291	11,400	9,000	2	0	4	6	10	8	52	47	11	16	8.5	0.9
4 S. I.	29.0	29.2	9.4	9.1	281	270	9,400	8,000	0	4	32	11	41	19	416	480	14	87	0.4	1.0
5 M. M.	37.2	86.1	12.7	12.1	451	484	4,000	5,600	4	9	12	—	21	—	28	—	9	—	0.8	—
6 Y. Y.	48.4	45.8	14.9	15.4	518	588	7,400	7,800	12	19	9	9	12	12	45	40	18	10	0.8	0.8
7 K. T.	80.3	81.8	9.9	10.2	849	370	11,200	5,800	1	7	24	29	16	15	74	72	18	17	0.9	1.0
8 N. A.	34.1	80.4	11.0	9.6	379	354	11,100	11,000	0	0	18	46	16	41	58	142	14	16	0.7	0.6
9 S. S.	35.4	36.2	11.2	11.7	856	361	7,000	6,100	5	3	7	8	11	12	61	50	7	10	0.5	0.7

を示しつつある様に思われる。さらに *S. aureus* については既にペニシリン系抗生物質の有効性も低いものと考えられ、メチシリン耐性の *S. aureus* (MRSA) 等も話題の中心の一つであろう。

今回検討した 6315-S は、この様な観点から見た場合極めて有用な特性を持つものと考えられる。すなわち、LMOX や CZX にほぼ匹敵するグラム陰性菌群に対する抗菌活性を維持しつつ、*S. aureus* や *Staphylococcus epidermidis* あるいは *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus hominis* 等に対して Cefazolin (CEZ) あるいは PIPC と同等かそれを上まわる抗菌活性を有する事である。我々の成績においても本剤の *S. aureus* に対する MIC は PIPC に勝る成績であり、グラム陰性菌群では LMOX とほぼ同等の成績を得ている。

さらに本剤は LMOX で問題とされている副現象である Disulfiram 様作用あるいは大量、長期投与時の出血傾向の出現等も認められないとされており³⁾、安全性対策の面からも有用性が期待される。

今回の我々の臨床的検討成績は、治験期間も短かく症例もわずか 9 例で、さらにグラム陽性菌の関与をみたものは 1 例のみであったため、本剤の真価を問うには不十分と考えられるが、臨床効果は 9 例中 7 例有効、有効率 77.8% と、症例の背景因子を考慮すればすぐれた成績と考えられる。

副作用は発疹を 1 例に認めたのみであったが、臨床検査値の異常は 5 例 (55.6%) に認められており、重篤な基礎疾患を有する症例が多かったことも考慮しなければ

ならないが、検査値異常の発現率は高いと言わざるを得ない成績であった。しかし、いずれも程度は軽度で一過性であり、中止後正常に復している。

6315-S は以上の結果、呼吸器感染症においても十分な有効性が期待し得るものと考えられるが、安全性についてはさらにより多くの症例を重ねて検討の必要があると考えられる。

文 献

- 1) TSUJI, T.; H. SATOH, M. NARISADA, Y. HAMASHIMA & T. YOSHIDA: Synthesis and antibacterial activity of 6315-S, a new member of the oxacephem antibiotic. J. Antibiotics 38: 466~476, 1985
- 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) 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)

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES
ON 6315-S (FLOMOXEF)

YOSHIIITO NIKI, TOSHIO KISHIMOTO, YOSHIIHISA NAKAGAWA,
SHIGENOBU UMEKI, OSAMU MORIYA, JIRO HINO,
MASAYOSHI KAWANISHI, HIROSHI KAWANE and RINZO SOEJIMA
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Bacteriological and clinical studies were carried out on 6315-S (flomoxef), a new injectable oxacephem antibiotic.

Antimicrobial activity of 6315-S against clinically isolated *S. aureus* was superior to those of LMOX and CZX, and the MIC's of 6315-S were less than $1.56 \mu\text{g/ml}$. The MIC's of 6315-S against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* and *P. mirabilis* were almost equal to those of LMOX. However, the activity of 6315-S against indole-positive *Proteus* spp. or *P. aeruginosa* was inferior to that of LMOX.

In a clinical trial, 9 patients, (8 with respiratory infection and 1 with chronic cystitis) were treated with 6315-S. Clinical efficacy was evaluated as good in 7 patients, fair in 1 and poor in 1. Overall efficacy rate was 77.8%.

As to side effects, skin eruption was observed in 1 patient. In clinical laboratory data, progressive anemia, eosinophilia, elevation of GPT, of GPT, GOT, Al-P and of BUN were observed in one case each.