

6315-S (Flomoxef) に関する基礎的研究 ならびに呼吸器感染症への臨床的使用成績

森 賢治・中里博子・長沢正夫・重野秀明
古賀宏延・福田義明・富田弘志・田中 光
林 敏明・藤田紀代・重野芳輝・鈴山洋司
齊藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科学教室

餅田親子・管原和行・山口恵三
長崎大学医学部付属病院検査部

小森清和
長崎市民病院内科

渡辺講一・河野 茂
長崎市立病院成人病センター

門田淳一・田浦幸一
高知県立西南病院内科

塩野義製薬により開発された、新オキサセフェム系抗生剤 6315-S (Flomoxef) の基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1. 抗菌力

標準菌株 29 株と臨床分離菌株 477 株 (*S. pneumoniae* 39, *S. pyogenes* 32, *E. coli* 32, *K. pneumoniae* 30, *C. freundii* 32, *E. aerogenes* 27, *E. cloacae* 32, *P. mirabilis* 31, *P. vulgaris* 34, *M. morgani* 32, *S. marcescens* 31, *H. influenzae* 27, *P. aeruginosa* 30, *P. maltophilia* 36, *A. anitratus* 32) について MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイヨン希釈法により、Azthronam, CZX, CPZ, LMOX, 6315-S の最小発育阻止濃度を測定した。*S. aureus* については、6315-S が最も優れた抗菌力を示した。腸内細菌については、本剤は他の比較薬剤と同等の抗菌力を示した。

2. 血中および喀痰中移行濃度

慢性気管支炎 3 例に投与して検討を行なった。2.0 g 投与の場合、血中濃度は点滴終了時最高となってその値は 157.0 $\mu\text{g/ml}$ となり、その際の喀痰内移行濃度の最高値は 1.38 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

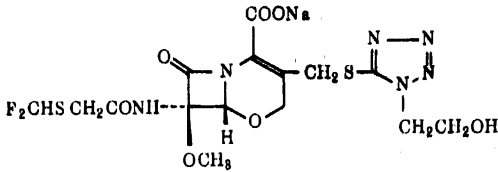
3. 臨床効果および副作用

呼吸器感染症 16 例に、本剤を点滴静注したときの有効率は 85.7% であった。副作用としては、臨床検査値において 2 例に GOT, GPT の一過性の軽度上昇を認めた。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬で開発された新しい注射用オキサセフェム系抗生物質の誘導体で、既に市販されているラタモキシセフナトリウム(略号: LMOX) と同一の 1-オキサセフェム骨格を有する (Fig. 1)。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、多くのセフェ

ム系第 3 世代抗生物質の欠点であるグラム陽性菌への弱い抗菌力を補いかつアルコールとの相互作用 (disulfiram 様作用) を改良した抗生物質である。すなわち、グラム陽性菌にはセファゾリンと同等のすぐれた抗菌力を示し、またセファゾリン耐性の黄色ブドウ球菌にも強い抗菌力を示すことが認められている¹⁾。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



今回、私達は本剤の標準株および各種臨床材料分離菌に対する抗菌力を、Azthreonam (AZT), Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), LMOX と比較しながら検討し、3例の慢性気管支炎例に投与した後の血中濃度と喀痰中濃度を測定した。また呼吸器感染症16例に本剤を投与して、その臨床効果についても検討を行なった。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

教室保存の標準株29株と長崎大学付属病院中央検査部において各種の臨床材料から最近分離された15菌種477株 (*Streptococcus pneumoniae* 39, *Streptococcus pyogenes* 32, *Escherichia coli* 32, *Klebsiella pneumoniae* 30, *Citrobacter freundii* 32, *Enterobacter aerogenes* 27, *Enterobacter cloacae* 32, *Proteus mirabilis* 31, *Proteus vulgaris* 34, *Morganella morganii* 32, *Serratia marcescens* 31, *Haemophilus influenzae* 27, *Pseudomonas aeruginosa* 30, *Pseudomonas maltophilia* 36, *A. anitratus* 32) について、MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイオン希釈法により、AZT, CZX, CPZ, LMOX, 6315-S の5剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。基礎培地としては、Müller Hinton broth (Difco) に Mg^{2+} および Ca^{2+} をそれぞれ 25 mg/L と 50 mg/L 加え、さらにブドウ糖 (終濃度 1%) と指示薬としてのフェノールレッド (終濃度 0.01%) を加えたものを用い、*H. influenzae* のみは Schaedler's broth 1000 ml に対して、不活化馬溶血液 (10 ml), Vitamin K₁ (0.5 μ l), NAD (50 mg), Fildes enrichment (15 ml), Mg^{2+} (25 mg), Ca^{2+} (50 mg) を添加したものを用いた。薬剤の培地含有濃度系列は 100 μ g/ml から 2 倍希釈して 12 系列とし、接種菌量は *H. influenzae* を除く菌種はすべて 10^5 CFU/ml を、*H. influenzae* のみは 10^4 CFU/ml となるように調整して行なった。本法と日本化学療法学会規定の寒天希釈法による MIC 値の相関性については、すでに第 30 回日本化学療法学会総会において教室の山口²⁾ が報告したが、本法の成績は寒天平板希釈法の 10^6

CFU/ml 接種時のものと良好な相関性が認められている。

2) 実験成績

標準株に対する本剤と AZT, CZX, CPZ, LMOX の抗菌力測定成績を Table 1 に一括して示した。グラム陽性球菌に対しては、本剤が最も優れていた。ほとんどのグラム陰性桿菌に対しては、本剤は CZX について優れていたが、*P. aeruginosa* に対する本剤の MIC は 100 μ g/ml 以上の値であった。

各種の臨床材料分離株に対する本剤と AZT, CZX, CPZ, LMOX の MIC 値の分布を Fig. 2~16 に示した。

S. pneumoniae に対する本剤の抗菌力は (Fig. 2), CZX, CPZ に比較して約 2 管劣る成績であったが、LMOX, AZT に比べ明らかに優れていた。

S. pyogenes に対する本剤の MIC 値のピークは 0.2 μ g/ml にあって (Fig. 3), LMOX および AZT ではそれぞれ 0.78 μ g/ml と 12.5 μ g/ml に認められた。

E. coli に対しては (Fig. 4), 本剤の MIC 80% は 0.05 μ g/ml 以下であり、CZX とともに最も優れていた。

K. pneumoniae に対しては (Fig. 5), CZX について優れた抗菌力を示していた。LMOX および CPZ の MIC 値のピークは、それぞれ 0.1 μ g/ml と 0.2 μ g/ml にあった。

C. freundii に対しては (Fig. 6), いずれの薬剤も MIC 値が幅広く分布していたが、本剤の MIC 値のピークは 0.78 μ g/ml にあった。

E. aerogenes および *E. cloacae* に対する MIC 値の分布は極めて類似していた (Fig. 7, 8)。*E. aerogenes* および *E. cloacae* のそれぞれ 48.1% および 68.7% の株に対する本剤の MIC は 25 μ g/ml 以上であり、その抗菌活性は低かったが、その他の薬剤ではこれよりかなり低い MIC 値で、ほぼ同様の分布パターンを示した。

P. mirabilis に対しては、AZT と CZX が最も優れた抗菌力を示して、全菌株が 0.05 μ g/ml で発育が阻止された (Fig. 9)。

P. vulgaris に対して (Fig. 10), 本剤の抗菌活性は CPZ よりは優れていたが、他の 3 剤よりは劣る成績であった。

Fig. 11 に示した *M. morganii* に対する MIC 値の分布から知られるように、AZT が最も優れた抗菌活性を示したが、本剤の MIC 80% は 6.25 μ g/ml で、CPZ のそれは 12.5 μ g/ml であった。

S. marcescens に対しては (Fig. 12), 全薬剤ともに

Table 1 Antimicrobial activity of 6315-S and other antibiotics against standard strains

Standard Strains	6315-S	AZT	CZX	CPZ	LMOX
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	0.2	>100	3.13	1.57	1.57
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	0.1	>100	0.39	0.39	1.57
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.39	>100	0.39	0.78	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	1.57	>100	0.39	1.57	12.5
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	≦0.05	12.5	0.1	≦0.05	0.78
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.1	12.5	0.1	0.1	0.78
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	100	0.39	0.39	3.13
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.1	0.1	≦0.05	0.1	0.2
<i>Escherichia coli</i> BHN	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05
<i>Escherichia coli</i> Kp	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.1	0.2	≦0.05	0.2	0.2
<i>Shigella dysenteriae</i> EW3	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05
<i>Shigella flexneri</i> EW10 2a	≦0.05	0.1	≦0.05	≦0.05	0.2
<i>Shigella flexneri</i> EW14 3a	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05
<i>Shigella boydii</i> EW29	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05
<i>Shigella sonnei</i> EW35	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	0.1
<i>Salmonella typhi</i> H901	≦0.05	0.1	≦0.05	0.78	0.1
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	≦0.05	0.1	≦0.05	0.39	0.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	≦0.05	≦0.05	≦0.05	0.1	0.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	0.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	0.1	0.2	≦0.05	0.39	0.2
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 23355	0.78	0.39	0.2	0.1	≦0.05
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	25	1.57	3.13	100	6.25
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	0.2	≦0.05	≦0.05	≦0.05	0.1
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	0.1	≦0.05	≦0.05	≦0.05	0.1
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	0.39	≦0.05	0.1	0.39	≦0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Kobayashi	>100	6.25	>100	6.25	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	>100	0.39	1.57	0.39	6.25
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	6.25	3.13	3.13	0.78	6.25

その MIC 値は幅広い分布を示し、LMOX は 54.8% の菌株に対し 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示し最も劣ったが、本剤ではこれよりやや優れ、16.1% の菌株のみが 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。

H. influenzae に対する本剤の MIC 値のピークは (Fig.13), 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下と 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にあって 2 相性を示したが、その MIC 80% は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。他剤と比較するとその抗菌活性は最も劣っていた。

P. aeruginosa に対しては (Fig.14), AZT が最も優れ、ついで CPZ, LMOX, CZX であったが、本剤は最も劣り、そのほとんどの菌株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。

X. maltophilia に対しては (Fig.15), LMOX が最も優れた抗菌活性を示したが、しかしその MIC 値のピークは 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあった。本剤の MIC 値はすべての菌株に対し 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上にあった。

A. anitratus に対しては (Fig.16), CZX が最も優れ、ついで AZT や LMOX がこれに次ぐ。本剤の MIC 値のピークは 100 $\mu\text{g/ml}$ に存在した。

2. 血中および喀痰中濃度

1) 実験方法

腎機能に著変をみない慢性気管支炎 3 例を対象とした。本剤 0.5 g, 1.0 g, 2.0 g を点滴静注し、移行濃度を測定した (1 症例については、0.5 g, 2.0 g を cross over 法にて投与し、その成績を比較した。)。300~500

Fig. 2 MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *S. pneumoniae* (39 strains)

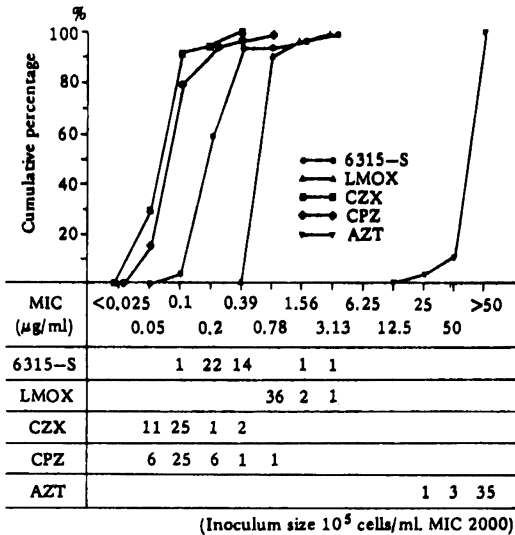


Fig. 4 MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *E. coli* (32 strains)

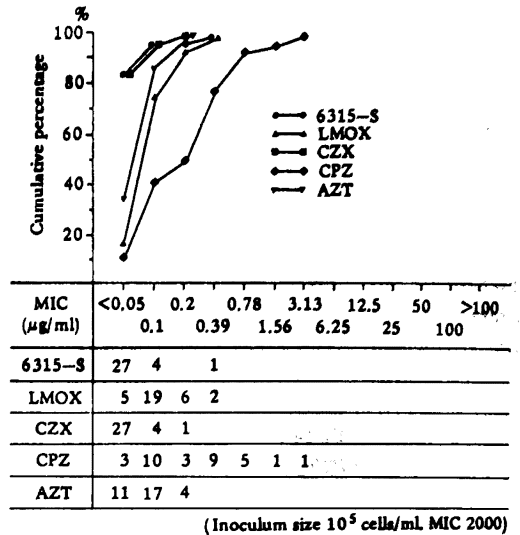


Fig. 3 MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *S. pyogenes* (32 strains)

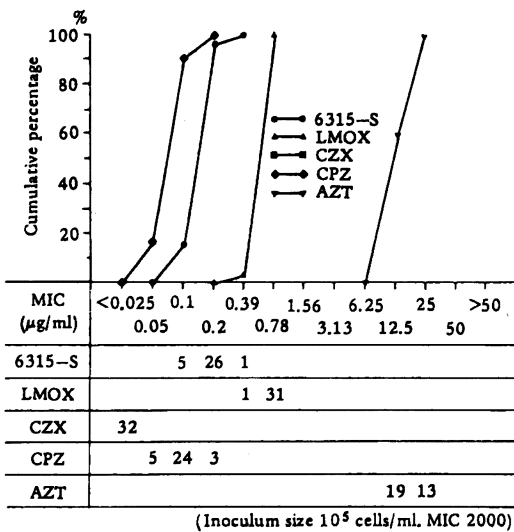
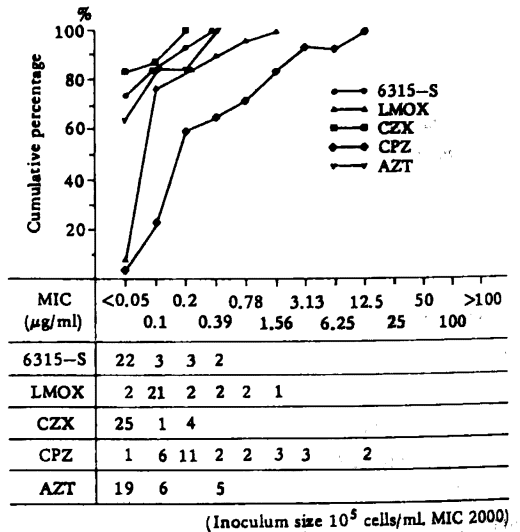


Fig. 5 MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *K. pneumoniae* (30 strains)



ml 糖液に本剤を溶解して、約1時間かけて点滴静注を行ない、点滴開始より1, 2, 4および6時間目に採血し、また点滴開始後1時間ごとに喀痰を全量滅菌シャーレに採取し、それぞれ試験に供した。1.0g投与の例では、痰の喀出をみなかったため、喀痰中移行の検討がで

きなかった。

測定は、*E. coli* 7437を検定菌とした band culture methodで行なった。血中濃度測定の際には、それぞれの患者の抗生剤未投与時の血清にて、本剤の希釈を行なって、標準曲線を作成し、喀痰中の濃度測定に際して

Fig. 6 MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *C. freundii* (32 strains)

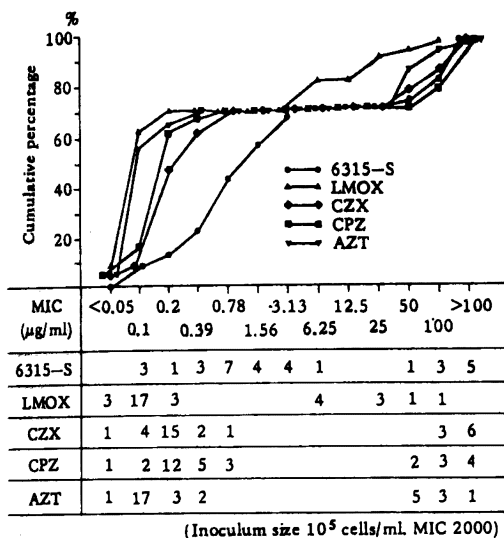


Fig. 8 MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *E. cloacae* (32 strains)

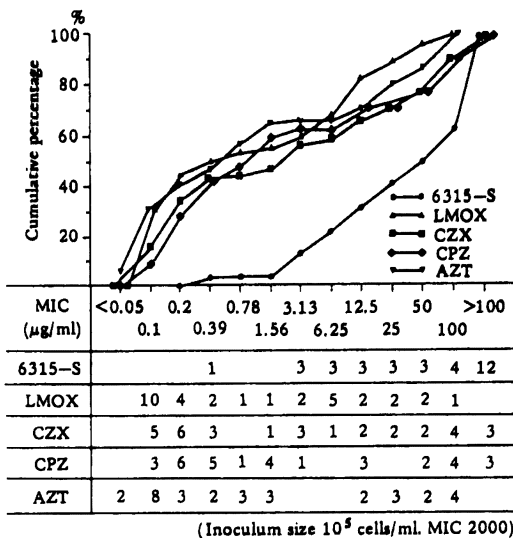


Fig. 7 MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *E. aerogenes* (27 strains)

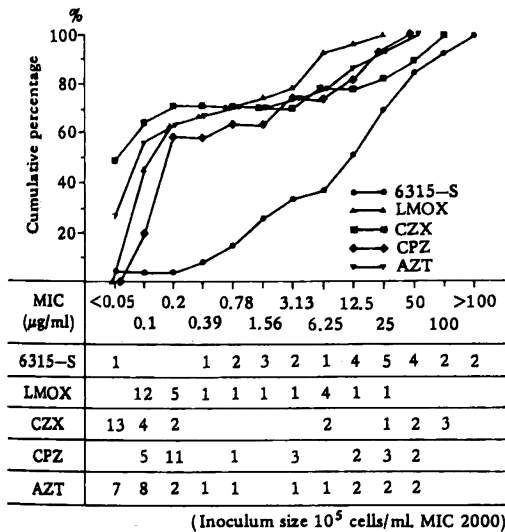
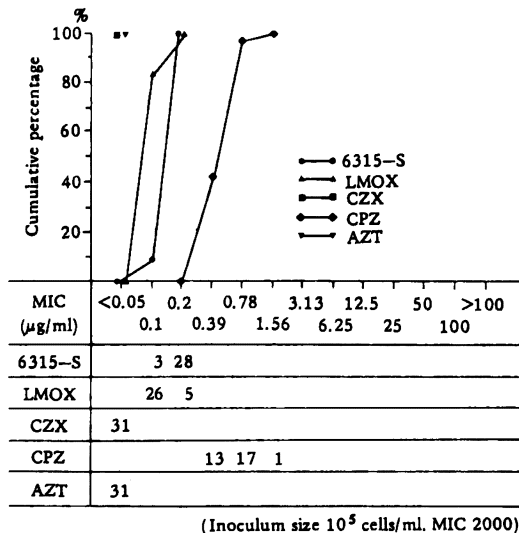


Fig. 9 MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *P. mirabilis* (31 strains)



は、喀痰に等量の pH 7.0, 0.1 M のリン酸緩衝液を加えてホモジナイザーでよく混和したのち、冷却遠心器にて遠心し、その上清を試験に供した。

2) 実験成績

成績を Fig.17~20 に示した。血中濃度の最高値はい

ずれも点滴終了時にあり、2.0 g 投与例では 157.0 μg/ml, 1.0 g 投与例では 47.6 μg/ml, 0.5 g 投与例では 23.8 および 23.5 μg/ml を示して、dose response の傾向が認められた。

喀痰内濃度は、2.0 g 投与例においては点滴終了後 5

Fig.10 MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *P. vulgaris* (34 strains)

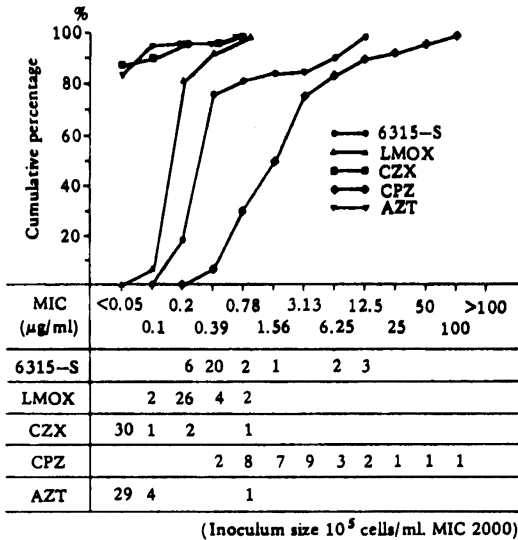


Fig.12 MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *S. marcescens* (31 strains)

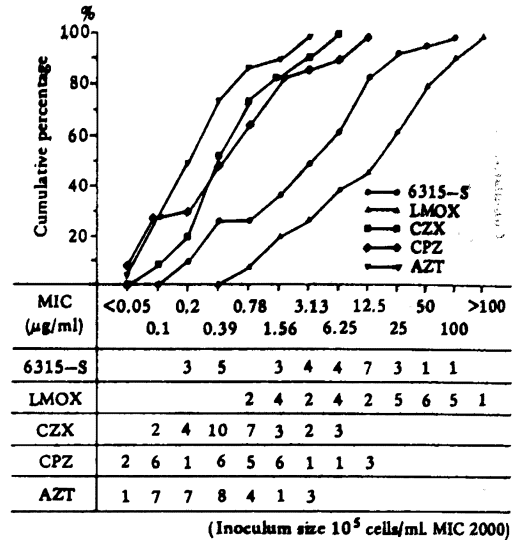


Fig.11 MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *M. morgani* (32 strains)

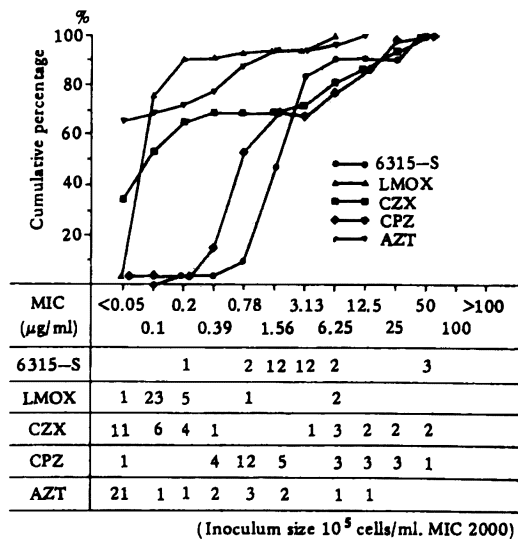
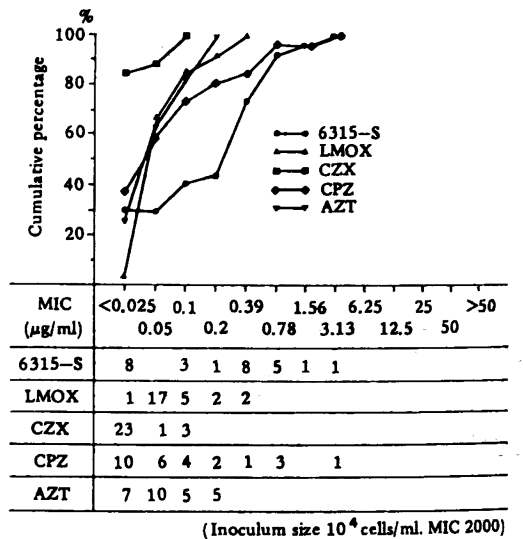


Fig.13 MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *H. influenzae* (27 strains)



～6時間にピークを示し、その値は1.38 µg/mlであった。0.5 gを投与した2例では、すべての検体が測定限界値以下の値を示した。なお、cross overで点滴静注した場合の血中濃度の点滴終了時の値は、2.0 g投与の場合157.0 µg/ml、0.5 g投与の場合23.5 µg/mlを示

した。

II. 臨床的検討

- 1. 対象と方法
- 1) 症例と投与方法

Fig.14. MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *P. aeruginosa* (30 strains)

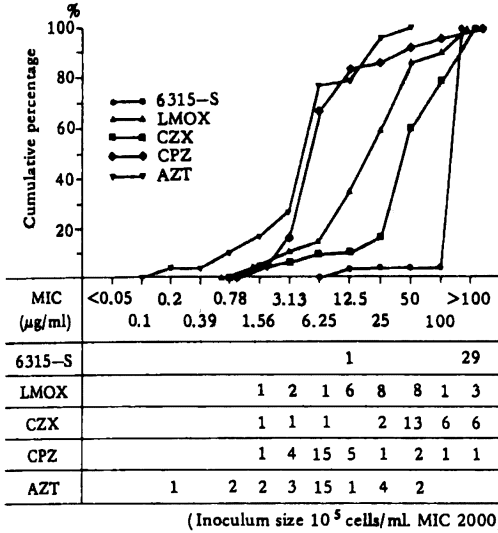


Fig.16. MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *A. anitratus* (32 strains)

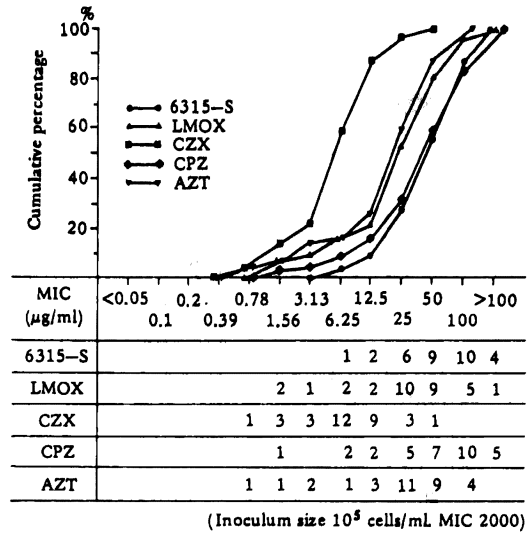
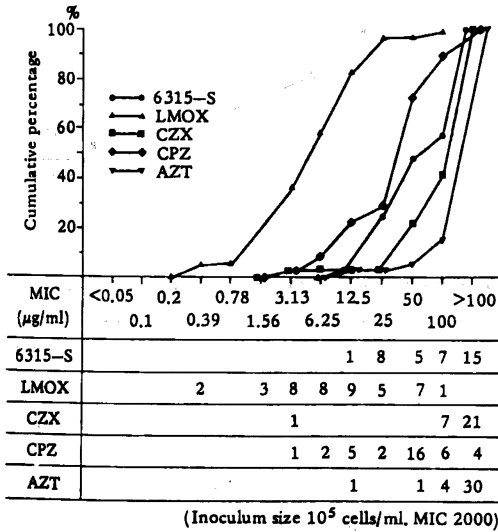


Fig.15. MIC distribution of 6315-S and other antibiotics to clinical isolates *X. maltophilia* (36 strains)



ることを原則としたが、No. 13, No. 14, No. 15, No. 16 の4例においては、2.0 gを朝夕2回投与した。投与期間は5~12日間で、総投与量は10 gから40 gの中にあつた (Table 2)。

2) 効果の判定

本剤投与前後における、1) 喀痰内細菌の消長、2) 白血球数の推移 (白血球数增多がみられない例では好中球の占める割合、3) CRP、4) 血沈、5) 胸部X線像などの検査成績を参考にし、また臨床的には、1) 体温、2) 喀痰の性状および量、3) その他の呼吸器症状 (咳嗽、胸痛、呼吸困難など) の経過などを注意深く観察して、総合的に著効 (++)、有効 (+), やや有効 (+) および無効 (-) の4段階にて判定した。ただしNo. 8の症例はマイコプラズマ肺炎であつたため、効果判定より除外した。

3) 副作用の検討

自他覚的には、食思不振、悪心、嘔吐、めまい、発疹などについて、検査値に関しては、検血一般 (RBC, WBC, thrombocyte, Hb, Ht)、肝機能 (GOT, GPT, Al-P)、腎機能 (BUN, creatinine) を中心に、本剤投与前後の変動について検討を加えた。

2. 成績

1) 臨床効果

Table 2に、症例ごとに投与量、検査成績の一部、臨床成績や副作用などを一括して示し、さらに Table

長崎大学医学部付属病院第二内科および関連病院において、何らかの呼吸器感染症状を示して入院した16名 (肺炎10例、気管支拡張症2例、慢性気管支炎2例、びまん性汎気管支炎1例、マイコプラズマ肺炎1例) を対象とした。本剤1.0 gを朝夕2回の点滴静注で投与す

Fig.17 Sputum and serum levels of 6315-S

H. M. 78y. F. 37.5kg

Dx. Chronic bronchitis

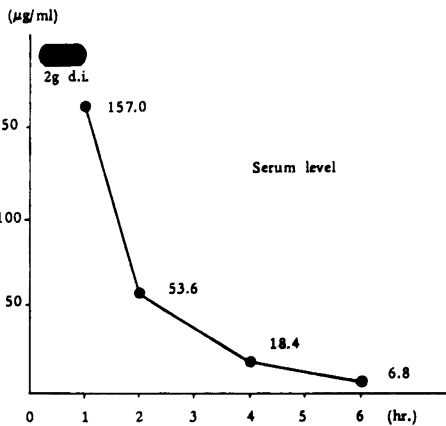
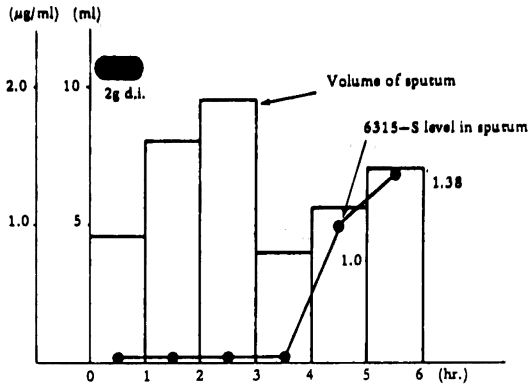
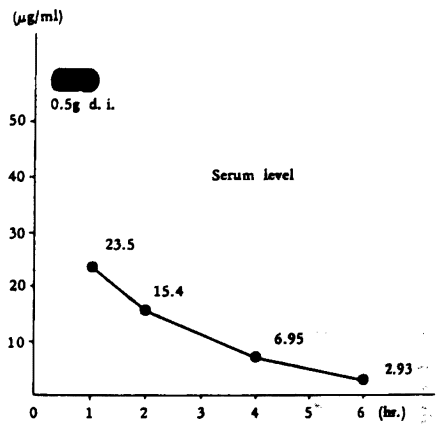
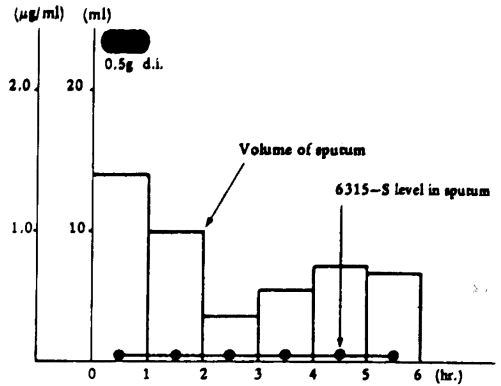


Fig.18 Sputum and serum levels of 6315-S

H. M. 78y. F. 37.5kg

Dx. Chronic bronchitis



3には各疾患による臨床成績をまとめて示した。総合的には、著効4、有効8、無効2、判定不能2で、全体の有効率は85.7%であった。対象とした症例の中では肺炎の10例が最も多かったが、そのうちの9例が有効以上の成績であった。慢性気道感染症の急性増悪例では、5例中3例(60.0%)が有効以上の成績であった。

2) 細菌学的効果

本剤投与前後における喀痰内細菌の消長をみてみると(Table 2, 4), 約半数の症例では口腔内常在菌しか検出されなかったが、残りの8症例では、本剤投与前に*P. aeruginosa*が3例に、*S. aureus*, *C. freundii*, *K. ozaenae*, *H. influenzae*, *A. anitratus*が各1例に分離された。*P. aeruginosa*単独感染3例では、いずれ

も菌は消失しなかったが、*S. aureus*感染例では完全に菌が消失した。*K. ozaenae*, *H. influenzae*および*A. anitratus*が分離された3例では、それらの菌は消失したものの、投与後*P. aeruginosa*が出現した。*C. freundii*感染1例では除菌効果は認められなかった。

3) 症例

次にTable 3より良好な経過をとった2症例を呈示する(Fig.21, Fig.22)。

症例1. 都○高○, 57歳, 男(症例番号16) 臨床診断: 気管支拡張症

昭和47年頃より、咳嗽と膿性喀痰を認めるようになり(Fig.21), 高知県立西南病院に入退院を繰り返していたが、数年前に気管支拡張症の診断を受けた。今回再び増悪が認められたため、再入院となった。入院時、咳

Fig.19 Sputum and serum levels of 6315-S

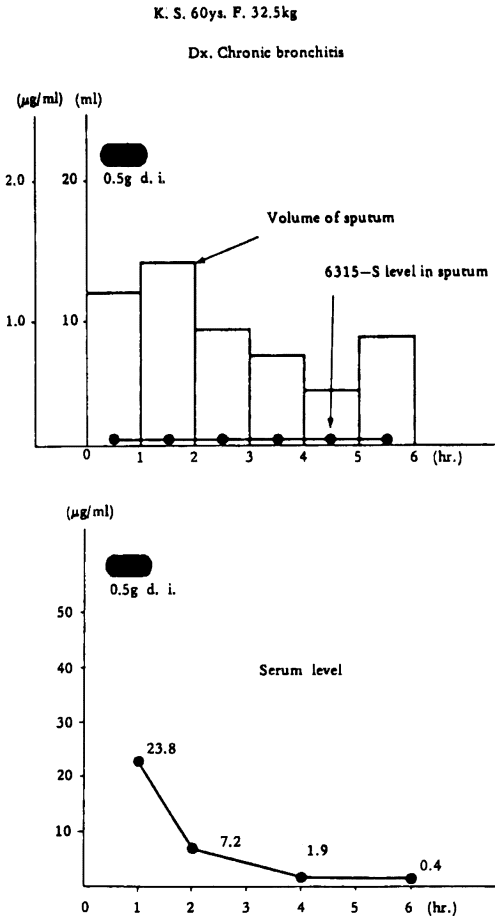
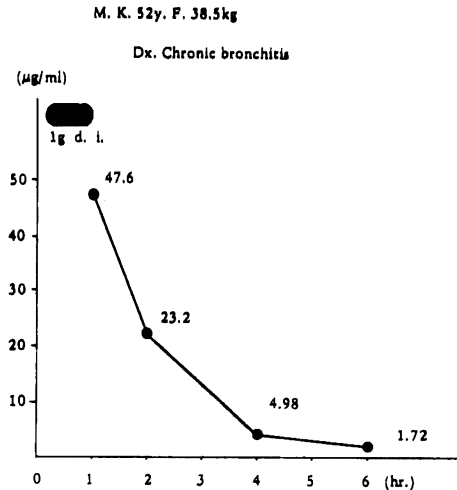


Fig.20 Serum levels of 6315-S



た。9月6日、高知県立西南病院を受診し、Cephalexin (CEX) などの投与を受けたが軽快せず、9月18日入院となった。胸部X線では左下肺野に air-bronchogram を伴う浸潤影を認めた。喀痰検査では口腔内常在菌しか検出されなかったが、CRP 4 (+)、血沈1時間値 25mm、白血球数 22100、好中球 83%と強い炎症所見の改善がみられ、肺炎の診断にて 6315-S の1回 2.0 g、1日2回点滴静注を開始した。臨床経過は Fig.22 に示したように、胸部X線上浸潤影は消失し、自覚症状および炎症所見の改善がみられ、著効と判定した。副作用および臨床検査値の異常はとくに認められなかった。

4) 副作用

副作用の検討は、本剤の投与を行なった16例を対象とした。血液検査、肝機能検査および腎機能検査の推移を Fig.23, 24, 25 に示した。いずれも副作用は認められなかったが、症例8および症例9で GOT と GPT の軽度上昇が認められたが、いずれも本剤を中止するまでには至らず、投与終了後に正常化した。

Ⅲ. 考 察

今回新しく開発された注射用オキサセフェム系抗生物質 6315-S は、既に市販されている Latamoxef と同一の 1-オキサセフェム骨格を有し、Latamoxef の特徴であるグラム陰性桿菌と嫌気性菌への強い抗菌力を保持しながら、多くのセフェム系第3世代抗生物質の欠点であるグラム陽性菌への弱い抗菌力を改良した抗生物質で

嗽、喀痰とともに 38℃台の発熱がみられ、胸部X線では両下肺野に粒状および索状陰影がみられ、白血球数 9600、CRP 5 (+)、血沈1時間値 78 mm と著明な炎症所見が認められた。喀痰からは *S. aureus* が検出された。慢性気道感染症の急性増悪と考え、本剤 2.0 g を朝・夕の2回、10日間点滴静注した。投与開始後、直ちに体温は平熱化し、咳嗽、喀痰も減少した。7日目には白血球数 4900、CRP (+) と改善がみられ、12日目には CRP も陰性化し、胸部X線写真上でも中等度の改善を認めた。喀痰の細菌検査でも *S. aureus* は完全に除菌され、著効と判定した。

症例2. 西○津○子, 34歳, 女(症例番号13) 臨床診断: 肺炎

昭和59年9月3日頃より発熱、咳嗽、喀痰が出現し

Table 2-1 Clinical and bacteriological effect of 6315-S

No.	Name Age Sex B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	*Effect	Side effect Remarks
1	65, M., 46	D. P. B.	1g x 2 (7) 14g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	37.4 ↓ 36.9	8200 ↓ 7400	4(+) ↓ (+)	114 ↓ 84	Not changed	(++)	(-)
2	70, F., 42	Pneumonia (Lung cancer, DM)	1g x 2 (11) 22g	<i>C. freundii</i> (+) ↓ <i>C. freundii</i> (+)	36.9 ↓ 36.5	13200 ↓ 7700	5(+) ↓ (-)	154 ↓ 104	Remarkably improved	(++)	(-)
3	78, M., 53	Pneumonia (Pulmonarysema, Old tbc.)	1g x 2 (8) 16g	Normal flora ↓ Normal flora	37.2 ↓ 36.8	4900 ↓ 6000	(-) ↓ (-)	26 ↓ 18	Not changed	?	(-)
4	26, F., 45	Pneumonia	1g x 2 (12) 24g	Normal flora ↓ Normal flora	38.0 ↓ 36.4	4300 ↓ 5000	6(+) ↓ (-)	89 ↓ 32	Remarkably improved	(++)	(-)
5	51, F., 39	Bronchiectasis	1g x 2 (7) 14g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	37.0 ↓ 36.7	13400 ↓ 8500	4(+) ↓ (±)	117 ↓ 70	Slightly improved	(++)	(-)
6	32, M., 50	Pneumonia	1g x 2 (5) 10g	Normal flora ↓ No sputum	37.4 ↓ 36.8	5100 ↓ 3400	6(+) ↓ (+)	18 ↓ 6	Moderately improved	(++)	WBC 5100 → 2900 GOT 20 → 33 GPT 14 → 31
7	29, M., 70	Pneumonia	1g x 2 (7) 14g	Normal flora ↓ No sputum	37.3 ↓ 36.4	9800 ↓ 7400	2(+) ↓ (±)	20 ↓ 8	Moderately improved	(++)	(-)
8	17, F., 44	Mycoplasma pneumonia	1g x 2 (5) 10g	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i>	38.2 ↓ 36.8	8200 ↓ 7100	5(+) ↓ 2(+)	91 ↓ 55	Moderately improved	?	GOT 13 → 49 GPT 7 → 94

Table 2-2 Clinical and bacteriological effect of 6315-S

No.	Name Age Sex B.W.	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	*Effect	Side effect Remarks
9	59, M., 61	Pneumonia	1g x 2 (8) 16g	Normal flora ↓ Normal flora	39.0 ↓ 36.0	28400 ↓ 7100	5(+) ↓ (-)	34 ↓ 33	Remarkably improved	(+++)	GOT 38 → 57 GPT 53 → 74
10	49, F., 38	Pneumonia (DM)	1g x 2 (8) 16g	<i>K. ozaenae</i> (+++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+++)	37.8 ↓ 36.4	10900 ↓ 5100	5(+) ↓ (-)	139 ↓ 57	Remarkably improved	(+++)	(-)
11	72, F., 34	Chronic bronchitis (Cor pulmonale)	1g x 2 (11) 22g	<i>P. aeruginosa</i> (+++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+++)	36.5 ↓ 36.3	9700 ↓ 10400	2(+) ↓ 2(+)	45 ↓ 57	Not examined	(-)	(-)
12	76, M., 49	Chronic bronchitis (Pul. emphysema)	1g x 2 (7) 14g	<i>A. anitratus</i> (+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+++)	37.3 ↓ 36.9	5500 ↓ 9200	3(+) ↓ 4(+)	94 ↓ 66	Not examined	(-)	(-)
13	34, F., 45	Pneumonia	2g x 2 (10) 38g	Normal flora ↓ No sputum	36.4 ↓ 36.5	22100 ↓ 6900	4(+) ↓ (-)	25 ↓ 7	Remarkably improved	(+++)	(-)
14	54, M., 64	Pneumonia (DM)	2g x 2 (10) 40g	Normal flora ↓ Normal flora	36.6 ↓ 36.7	8000 ↓ 9000	3(+) ↓ (±)	45 ↓ 10	Moderately improved	(++)	(-)
15	57, F., 38	Pneumonia	2g x 2 (7) 28g	Normal flora ↓ Normal flora	36.3 ↓ 36.8	5000 ↓ 3700	4(+) ↓ (-)	112 ↓ 80	Remarkably improved	(++)	(-)
16	57, M., 44	Bronchiectasis (Heart failure)	2g x 2 (10) 40g	<i>S. aureus</i> ↓ Normal flora	38.5 ↓ 37.2	9600 ↓ 4300	5(+) ↓ (-)	78 ↓ ↓	Moderately improved	(+++)	(-)

* (+++)
(++) Excellent, (+) Good, (±) Fair, (-) Poor

Table 3 Clinical efficacy of 6315-S

	+++	++	+	-	?	Total
Pneumonia	4	5			1	10
Bronchiectasis		2				2
Chronic bronchitis				2		2
D. P. B.		1				1
Mycoplasma pneumoniae					1	1
Total	4	8	0	2	2	16

Efficacy rate 12/14 (85.7%)

Table 4 Bacteriological effect of 6315-S

Isolate	Eliminated	Decreased	Persist	Total
<i>P. aeruginosa</i>		1	2	3
<i>S. aureus</i>	1			1
<i>C. freundii</i>			1	1
<i>K. oszaenae</i>	1			1
<i>H. influenzae</i>	1			1
<i>A. anitratus</i>	1			1
Total	4	1	3	8

Fig.21 Case 16, T. T., 57 y.o., M., clinical diagnosis : Bronchiectasis

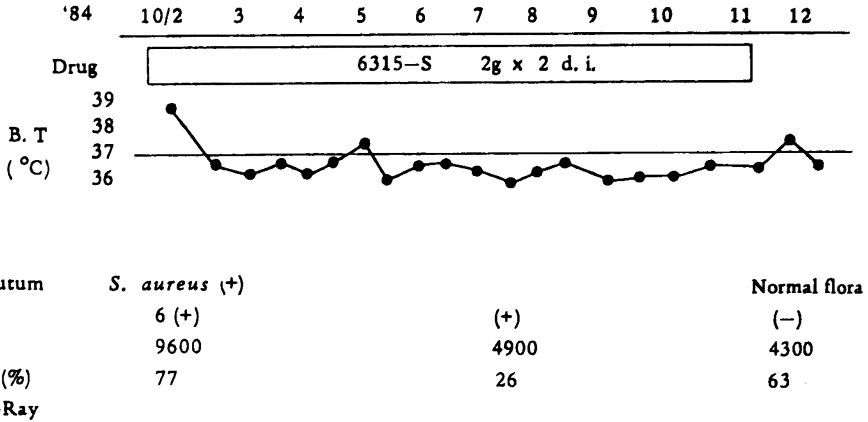


Fig.22 Case 13 T. N., 34 y.O., F., clinical diagnosis : Pneumonia

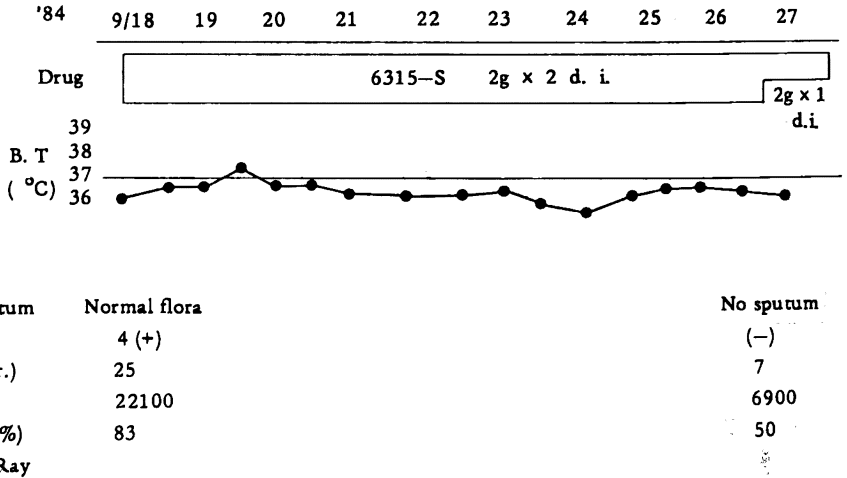


Fig.23 Laboratory data before and after administration of 6315-S

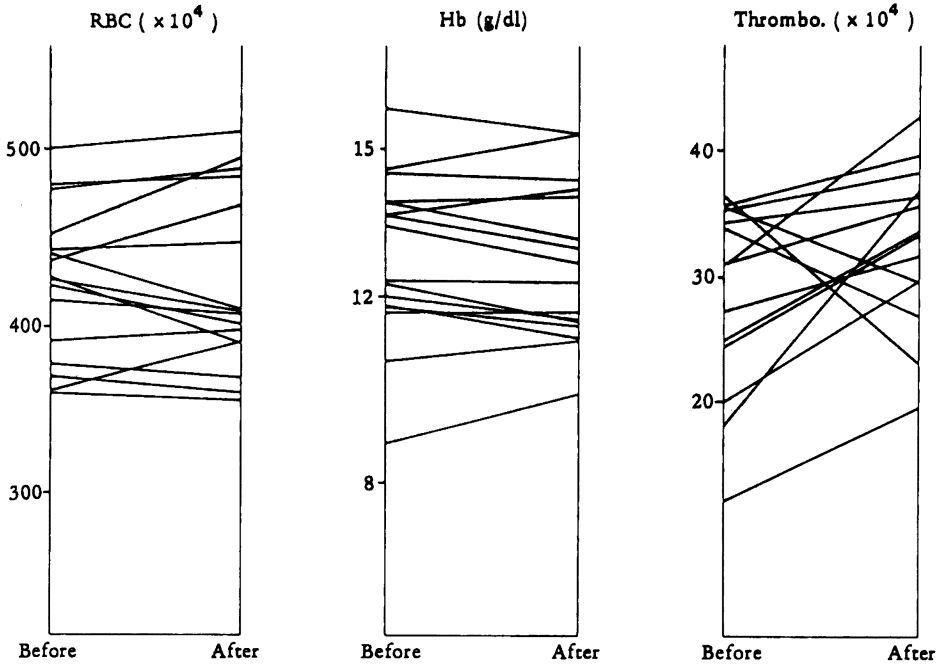


Fig.24 Laboratory data before and after administration of 6315-S

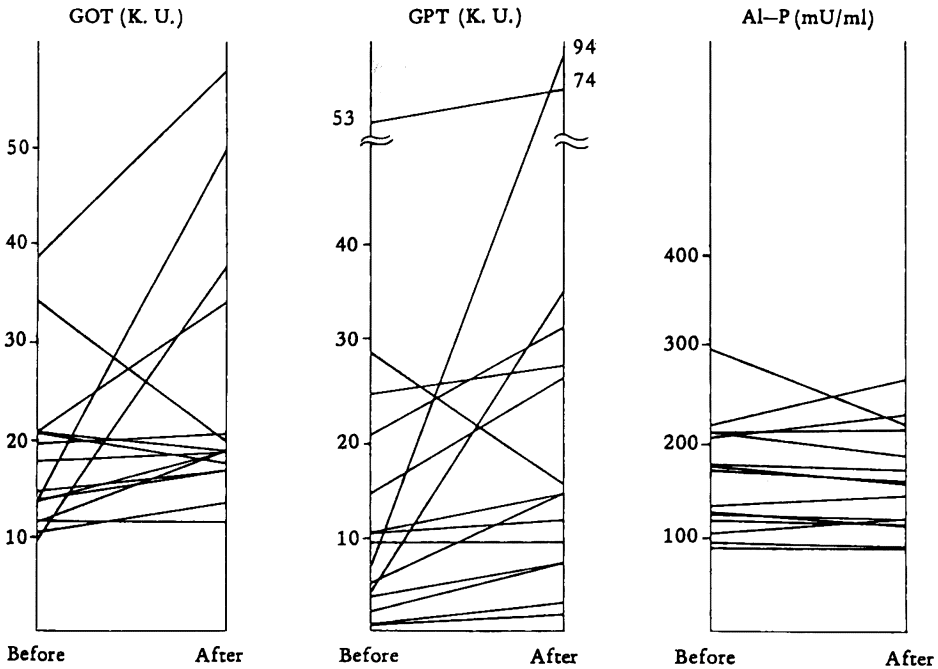
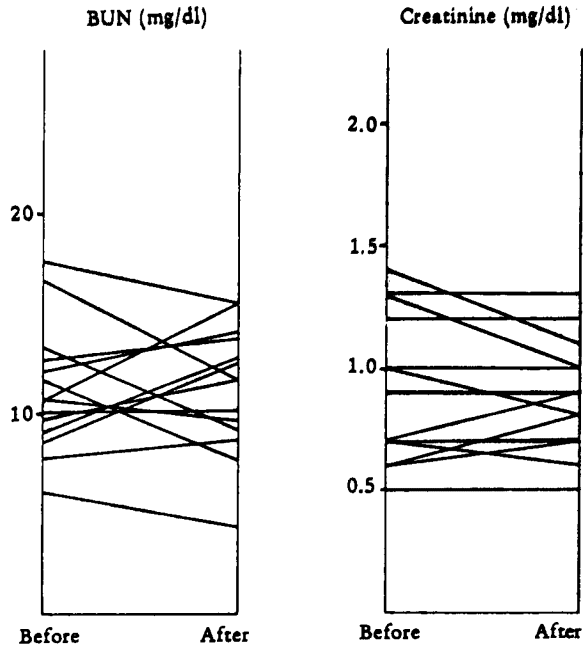


Fig.25 Laboratory data before and after administration of 6315-S



ある。特にブドウ球菌に対してはセファゾリンと同等のすぐれた抗菌力を示し、セファゾリン耐性の黄色ブドウ球菌にも強い抗菌力を示すことが認められている。

本剤の抗菌活性については、教室保存の標準菌株と臨床分離株を対象として、MIC値の測定を行った。ブドウ球菌に対しては、標準菌株のみの検討であったが、本剤が最も優れた抗菌力を示した。他のグラム陽性球菌のうち *S. pneumoniae* および *S. pyogenes* については、CZX, CPZ について優れていた。腸内細菌に関しては、総じて比較薬剤と同等の抗菌活性を示したが、*C. freundii*, *E. aerogenes*, *E. cloacae* については最も劣る成績であった。*H. influenzae* に関しては、本剤の MIC 80% は $0.78 \mu\text{g/ml}$ にあったが、*P. aerogenes* に対しては、ほとんどの被検菌株の MIC 値が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。*X. maltophilia* については、本剤は LMOX や CPZ について優れた抗菌力を示したが、*A. anitratus* に対しては大部分の菌株の MIC 値が $25 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。

ヒトにおける本剤 2.0 g 点滴静注終了時の血中濃度は $157.0 \mu\text{g/ml}$ と十分高い値が得られたが、これは他の第三世代抗生剤である CZX, CMX と比較しても優れた成績であった^{3, 4)}。一方喀痰中の濃度は、2.0 g 投与の場合その最高値は $1.38 \mu\text{g/ml}$ で、CZX よりやや劣

るものの、CMX より優れていた^{3, 4)}。

臨床的には 16 例の呼吸器感染症を対象として、本剤の治療効果について検討を行なったが、マイコプラズマ肺炎 1 例と判定不能 1 例を除く 14 例中 12 例が有効以上の成績で、有効率は 85.7% であった。内訳をみると、肺炎では判定不能の 1 例を除く 9 例全例が有効以上で、慢性気道感染症の急性増悪例では 5 例中 3 例に有効以上の成績が認められた。

第三世代抗生物質の出現に伴ない、グラム陽性菌、特に *S. aureus* の喀痰からの分離頻度が増加傾向にあるが⁵⁾、今回対象とした例では *S. aureus* の分離例は 1 例に過ぎず、その例は完全に菌の消失をみた。肺炎例では起炎菌不明のものが多かったが、臨床的には極めて高い有効率が得られており、慢性気道感染症では、その基礎に存在する病態によるものの影響のためか、これにやや劣る臨床成績が得られた。

臨床的に無効であった 2 例の背景について検討してみると、2 例とも慢性気管支炎の急性増悪例で、起炎菌は *P. aeruginosa* と *A. anitratus* で、*in vitro* での抗菌スペクトラムを反映したものと考えられた。なお、*P. aeruginosa* 単独感染の 3 例においては、いずれも除菌効果は認められなかった。

副作用としては、GOT, GPT の軽度上昇が 2 例に認

められたが、いずれも投与中止するほどのものではなかった。

以上の成績より、本剤の臨床的および細菌学的効果は優れたものであり、呼吸器感染症に対して有効かつ安全な抗生剤と考えられた。

文 献

- 1) Program and Abstract of the Twenty-Third Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, 1983
- 2) 山口恵三：マイクロブイヨン希釈法 (MIC 2000)

による細菌感受性試験。Chemotherapy, 30 : 1515~1516, 1982

- 3) 中富昌夫, 他 : Ceftizoxime (FK 749) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy, 28 : 425~446, 1980
- 4) 張 景弘, 他 : Cefmenoxime (SCE-1365) に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy, 29 : 549~564, 1981
- 5) 重野芳輝, 齊藤 厚 : グラム陽性菌による肺炎。日本臨床 : 1985年春季臨時増刊号「感染症学の進歩」 : 359~366, 1985

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON 6315-S (FLOMOXEF)

KENJI MORI, HIROKO NAKAZATO, MASAO NAGASAWA,
HIDEAKI SHIGENO, HIRONOBU KOGA, YOSHIKAZU FUKUDA,
HIROSHI TOMITA, HIKARU TANAKA, TOSHIAKI HAYASHI,
KIYO FUJITA, YOSHIITERU SHIGENO, YOJI SUZUYAMA,
ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA
Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University
School of Medicine

CHIKAKO MACHIDA, KAZUYUKI SUGAWARA and KEIZO YAMAGUCHI
Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

KIYOTAKA KOMORI
Nagasaki City General Hospital

KOICHI WATANABE and SHIGERU KOHNO
Nagasaki Municipal Hospital

JUNICHI KADOTA and KOICHI TAURA
Kochi Prefectural Seinan Hospital

Laboratory and clinical studies on 6315-S (flomoxef), a new oxa- β -lactam derivative developed by the Shionogi Co., Ltd. Japan, were carried out with the following results.

1) Antibacterial activity

The antibacterial activity of 6315-S was examined by the serial microbroth dilution method using a MIC 2000 system (Dynatech Co.). The minimum inhibitory concentrations (MIC's) of 6315-S against 29 standard strains and 477 clinical isolates (*S. pneumoniae* 39, *S. pyogenes* 32, *E. coli* 32, *K. pneumoniae* 30, *C. freundii* 32, *E. aerogenes* 27, *E. cloacae* 32, *P. mirabilis* 31, *P. vulgaris* 34, *M. morgani* 32, *S. marcescens* 31, *H. influenzae* 27, *P. aeruginosa* 30, *P. maltophilia* 36 and *A. anitratus* 32) were compared with those of aztreonam

(AZT), ceftizoxime (CZX), cefoperazone (CPZ) and latamoxef (LMOX). The antimicrobial activity of 6315-S against *S. aureus* was the strongest of all the antibiotics tested. On the other hand, 6315-S showed almost the same antibacterial activity against *Enterobacteriaceae* compared with those of the other drugs examined.

2) Serum and sputum levels in patients with chronic bronchitis

Three patients with chronic bronchitis were observed in this study. Serum and sputum levels of 6315-S were measured by band culture after administration of 0.5, 1.0 and 2.0 g by drip infusion. In the case of the 2.0 g administration, the peak serum concentration was obtained at the end of drip infusion, the value being 157.0 $\mu\text{g/ml}$. The peak sputum level of 6315-S was 1.38 $\mu\text{g/ml}$.

3) Clinical evaluation and adverse reactions

Sixteen patients with respiratory tract infections (pneumonia 10, bronchiectasis 2, chronic bronchitis 2, diffuse panbronchiolitis 1 and mycoplasmal pneumonia 1) were treated with 1-2 g of 6315-S daily for 5-12 days by i. v. drip infusion. However, two cases were excluded from the evaluation of clinical efficacy, because one was diagnosed as mycoplasmal pneumonia after the end of administration, and in the other we could not determine efficacy. Twelve out of fourteen patients responded satisfactorily. Consequently, the overall efficacy rate was 85.7% (excellent 4, good 8 and poor 2).

Subjective and objective symptoms, hematological and biochemical data, and renal functions were checked before and after administration of 6315-S. Only two patients showed slight and transient elevations of S-GOT and S-GPT.