

## 呼吸器感染症を場とする 6315-S (Flomoxef) の

## 臨床応用に関する基礎的・臨床的研究

—  $\beta$ -lactam 剤耐性菌の増加を背景として —

永武 毅・松本慶蔵・力富直人・宇塚良夫  
 六戸春美・高橋 淳・隆杉正和・大石和徳

ムバキーンシアラ・渡辺貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

オキサセフェム構造を有する 6315-S (Flomoxef) は先行抗生剤である LMOX などの第三世代セフェム剤の弱点であった黄色ブドウ球菌に抗菌力を有し、今日化学療法上の問題となりつつある MRSA や  $\beta$ -lactamase 産生の耐性菌にも有効性が期待できる薬剤として登場してきた。そこで呼吸器感染症における本剤の位置づけを目的として研究を行なった。

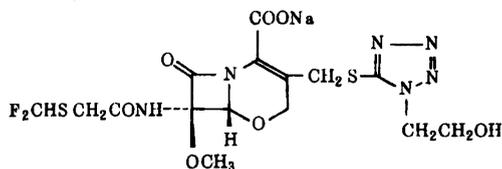
本剤の 50% MIC は黄色ブドウ球菌 0.78, MRSA 6.25, 肺炎球菌 0.39, インフルエンザ菌 0.78,  $\beta$ -lactamase 産生ブランハメラ 0.39  $\mu\text{g/ml}$  であった。本剤の 1 g 点滴静注での血中濃度ピーク値は 43.7~94.9  $\mu\text{g/ml}$ , 喀痰中濃度ピーク値は 0.76~1.43  $\mu\text{g/ml}$  で喀痰への薬剤移行率は 1.2~3.3% であった。嚥下性肺炎の 1 症例で 2 g 点滴静注 1 時間後の局所痰への薬剤移行は 6.25~15.2  $\mu\text{g/ml}$  の高濃度が得られた。呼吸器感染症 20 症例全体での有効率は 95% であり、細菌学的にも起炎菌が明らかであった 19 症例から分離された黄色ブドウ球菌 5 株 (MRSA 1 株), 肺炎球菌 3 株, ブランハメラ 3 株, インフルエンザ菌 6 株, 大腸菌 1 株, 肺炎桿菌 2 株, エンテロバクター・アエロゲネス 1 株の 21 菌株はすべて除菌され臨床効果も有効以上であった。無効症例は緑膿菌感染の 1 症例のみであった。副作用, 検査値異常の出現は 1 例もみられなかった。

本剤は呼吸器感染症に有効性が高く, かつ有用な薬剤と結論された。

近年,  $\beta$ -lactam 剤特に半合成セフェム剤を中心とする抗生物質開発にはめざましいものがある。その開発の方向性としては, 抗菌域の拡大, 抗菌活性および薬動力学の増強と共に, 最近では既存の抗生剤に対して急速に耐性化が進行してきた起炎菌側の変貌に対応したものが強く求められるようになってきた。今回, 塩野義製薬研究所で合成された 6315-S (Flomoxef: FMOX): (6R, 7R)-7-[2-(difluoromethylthio) acetamido]-7-methoxy-3-[(1-hydroxyethyl)-1H-tetrazol-5-yl]-thiomethyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid sodium salt (Fig. 1) はすでに同研究所で開発され臨床評価の定まっている Latamoxef (LMOX)<sup>1)</sup> と同一の 1-オキサセフェム骨格を有するものである。

本剤は多くの第三世代セフェム剤が *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) に弱かった点を克服し, かつ Methicillin-resistant-*Staphylococcus aureus* (MRSA) にも有効性が十分期待できる抗生剤として登

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



場してきた。また, グラム陰性桿菌に対しても LMOX と同程度の抗菌力を有しており, 嫌気性菌にも有効性が期待できる。さらに  $\beta$ -lactamase に対しては一部の Cephalosporinase を除けば安定とされている。そこで今日, MRSA や  $\beta$ -lactamase 産生菌による感染症増加が問題となっている呼吸器感染症に対する本剤の評価を行なうため, 私共は基礎的, 臨床的基礎実験を行なうと共に, 呼吸器感染症を対象として本剤の有用性を明らかにすることを目的に研究を行なった。

## I. 方法および材料

### 1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

長崎大学学術医学研究所内科および関連2施設に於て、1984年1月から12月までの1年間に呼吸器感染症患者喀痰から定量培養にて $10^7$ /ml以上に分離され、かつ病原性の明確な *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*, 以下肺炎球菌) 48株, *S. aureus* (以下黄色ブドウ球菌) 26株, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*, 以下インフルエンザ菌) 42株, *Branhamella catarrhalis* (*B. catarrhalis*, 以下ブランハメラ) の $\beta$ -lactamase陽性株20株, および1983年1月から1985年3月までにA老人病院において嚥下性肺炎の起炎菌として分離されたMethicillin-resistant-*Staphylococcus aureus* (MRSA) 27株の計163菌株に対する抗菌力を化学療法学会標準法に準じて最小発育阻止濃度(MIC)を測定して、従来のpenicillin剤, cephem剤など主として $\beta$ -lactam剤と比較した。

接種菌液は肺炎球菌とブランハメラは5%馬脱線維素血液加Mueller Hinton Broth (M.H. Broth)(BBL), インフルエンザ菌は5%家兎消化血液加M. H. Broth (Fildes Broth), その他の菌種はM. H. Broth (BBL)を用い、37°C, 18時間培養後、各々同一の液体培地にて $10^6$ /mlに希釈して作製した。

感受性測定培地は、肺炎球菌とブランハメラは5%馬脱線維素血液加M. H. Agar (BBL), インフルエンザ菌には5%家兎消化血液加M. H. Agar (Fildes Agar), その他の菌種にはM. H. Agar (BBL)を用い、タイプング・アパラーツD型〔武藤器械〕にて被検菌液を接種し、37°C, 18時間培養にてMICを測定した。

### 2. 臨床症例における体液内濃度測定

肺炎(嚥下性)1症例で血中濃度と局所採痰法によって得られた3カ所の気道局所痰濃度を、慢性呼吸器感染症4症例(慢性気管支炎1, 気管支拡張症2, 慢性肺気腫1)では血中濃度と喀出痰中濃度を測定した。

測定法は *Escherichia coli* 7437 を検定菌とする薄層カップ法によるbioassayにて行なった。

血液は血清を分離して検体とし、喀痰あるいは局所痰は20% N-acetyl cysteine を1/5量加えた後、振盪液化して検体とした。測定培地にはTrypticase Soy Agar (T. S. Agar)を用いた。

### 3. 臨床的検討

#### 1) 対象症例

急性気管支炎2症例, 肺炎3症例(嚥下性肺炎1症例), 慢性気管支炎8症例, びまん性汎細気管支炎1症例, 気管支拡張症5症例, 慢性肺気腫1症例の計20症

例の呼吸器感染症患者を対象とした。

#### 2) 投与方法・投与量

全症例点滴静注法にて投与した。1回投与量は0.5 g 1症例, 1 g 16症例, 2 g 3症例で1 gが最も多く(80%), 5%ブドウ糖液または生理食塩液250 mlに溶解して、原則として1時間の点滴を行なった。1日投与回数は外来通院患者での1症例に1日1回投与した他はすべて1日2回投与を行なった。投与日数は、14日と15日が各1症例, 12日2症例の他はすべて7日以内で投与を終了した。

#### 3) 臨床効果の判定

全症例において、本剤投与前、投与中、投与後に可能な限り喀痰を採取し、喀痰定量培養法<sup>2)</sup>および喀痰炎症細胞診<sup>3)</sup>により、起炎菌の消長<sup>2, 3)</sup>を調べ、自・他覚所見の改善、臨床検査所見の改善から、私共の判定基準により、著効(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair), 無効(Poor)の4段階で判定した。

#### 4) 副作用の検討

自・他覚的臨床所見、血液生化学検査および尿検査の投与前後の成績から副作用、検査値異常の有無を検討した。

## II. 成績

### 1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

#### 1) 黄色ブドウ球菌 (Fig. 2)

本剤のMICは三峰性の分布を示し、26株中18株(69%)は0.39~0.78  $\mu$ g/ml, 7株(27%)が3.13~6.25  $\mu$ g/ml, 1株(4%)が50  $\mu$ g/mlに分布した。特に50  $\mu$ g/mlの耐性株はMethicillin (DMPPC), Cloxacillin (MCIPC), Cefotaxime (CTX)などの $\beta$ -lactam剤に100  $\mu$ g/ml以上のMICを示す多剤耐性株であった。MIC<sub>50</sub>は0.78, MIC<sub>90</sub>は3.13  $\mu$ g/mlであった。

#### 2) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)(Fig. 3)

メチシリンのMICが12.5  $\mu$ g/ml以上のMRSA 27株に対する本剤のMICは26株(96%)が3.13~12.5  $\mu$ g/mlに分布した。これを他剤と比較するとDMPPCのMIC<sub>50</sub>25, MIC<sub>90</sub>50  $\mu$ g/ml, Ampicillin (ABPC)のMIC<sub>50</sub>12.5, MIC<sub>90</sub>25  $\mu$ g/ml, Cephalothin (CET)のMIC<sub>50</sub>25, MIC<sub>90</sub>25  $\mu$ g/ml, Cefotiam (CTM)のMIC<sub>50</sub>25, MIC<sub>90</sub>50  $\mu$ g/ml, CTXのMIC<sub>50</sub>100, MIC<sub>90</sub>>100  $\mu$ g/mlと比較して本剤のMIC<sub>50</sub>6.25, MIC<sub>90</sub>12.5  $\mu$ g/mlで、良好な成績であった。

#### 3) 肺炎球菌 (Fig. 4)

本剤のMICは48株に対し0.2~25  $\mu$ g/mlに分布しMIC<sub>50</sub>が0.39, MIC<sub>90</sub>が0.78  $\mu$ g/mlであった。注目されるのは $\beta$ -lactamase非産生でABPCや第一<sup>4)</sup>

Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. aureus* (26 strains)

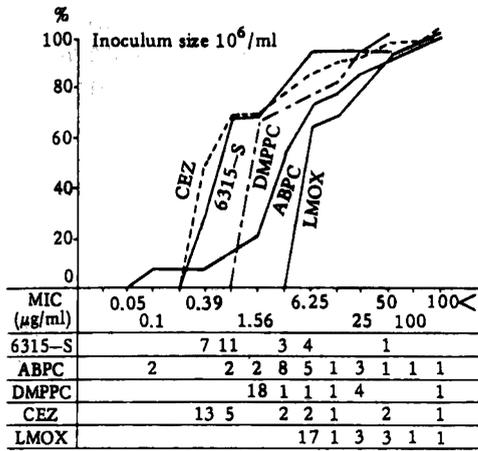


Fig. 4 Sensitivity distribution of *S. pneumoniae* (48 strains)

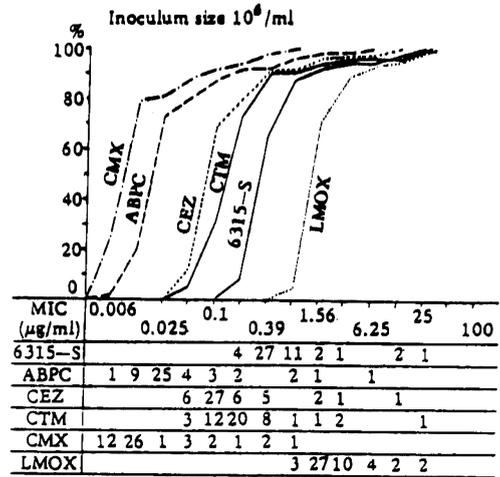


Fig. 3 Sensitivity distribution of MRSA (MIC ≥ 12.5 µg/ml) (27 strains)

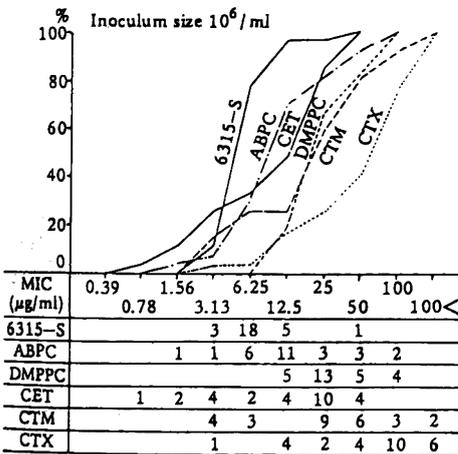
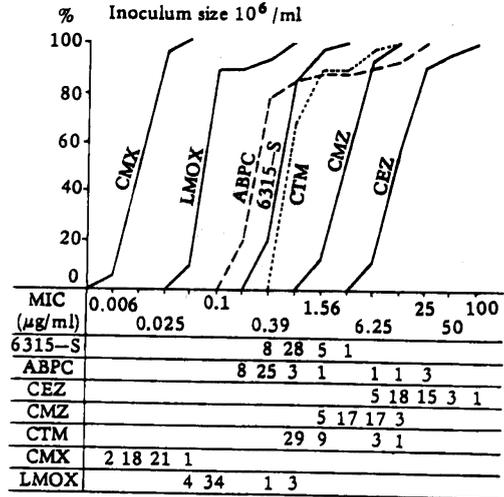


Fig. 5 Sensitivity distribution of *H. influenzae* (42 strains)



二、第三世代セフェム剤に共通の耐性株の出現であり、本剤に対するMICが12.5 µg/mlのものが2株、25 µg/mlのものが1株見いだされた。これについては別報に詳述する。

4) インフルエンザ菌 (Fig. 5)

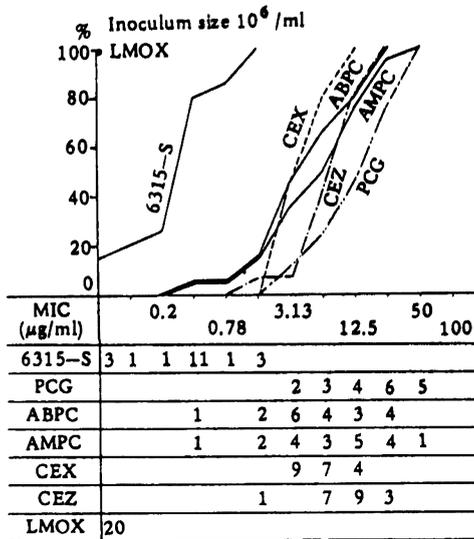
本剤のMICは42株に対して0.39~3.13 µg/mlに分布し、MIC<sub>50</sub>とMIC<sub>90</sub>は共に0.78 µg/mlであった。

特にABPCに対するMIC値が6.25~25 µg/mlに分布するβ-lactamase産生の耐性株に対しても本剤はすべて3.13 µg/ml以下のMIC値であった。

5) プランハメラ・カタラーリス (Fig. 6)

β-lactamase産生株20株のMICは本剤では≤0.05 µg/ml~1.56 µg/mlに分布し、ピーク値が0.39 µg/mlであった。これを他のβ-lactam剤と比較すると

Fig. 6 Sensitivity distribution of *B. catarrhalis* ( $\beta$ -lactamase +) (20 strains)



Penicillin G (PCG), ABPC, Amoxicillin (AMPC), Cephalexin (CEX), Cefazolin (CEZ) ではほとんどすべての株が  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株であり、一方プランハメラに対して  $\beta$ -lactam 剤の中で最もすぐれた抗菌力を示す LMOX はこれらの  $\beta$ -lactamase 産生株にもすべて  $0.05 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC 値であった。

## 2. 臨床例における体液内濃度測定

Table 1 には本剤の体液内濃度を測定した 5 症例の血中濃度ピーク値、4 症例の喀痰中濃度ピーク値および 1 症例の経気管支局所採痰で得られた局所痰中濃度での

最高濃度を示した。気道局所痰中濃度を測定し得たこの症例は後で示すが、脳出血後の入院患者にみられた黄色ブドウ球菌性肺炎（嚥下性）に対して本剤を 1 回  $2 \text{ g}$  1 日 2 回の点滴静注し、投与開始から 5 回目の点滴終了後 1 時間目に気管切開部より経気管支的に 3 カ所の採痰を行なったものである。3 カ所の局所痰濃度は右上葉  $10.6 \mu\text{g/ml}$ 、右下葉  $15.2 \mu\text{g/ml}$ 、左下葉  $6.25 \mu\text{g/ml}$  であり、点滴終了時の血中濃度ピーク値が  $108.0 \mu\text{g/ml}$  であり、局所痰への移行率は  $14.1\%$  と高い値が得られた。本症例では同時期の喀出痰が得られず、喀出痰と局所痰の濃度比較は出来なかった。

慢性呼吸器感染症 3 症例を対象として本剤の  $1 \text{ g}$  を 1 時間で点滴した時の血中濃度ピーク値は  $43.7 \sim 94.9 \mu\text{g/ml}$  に分布し、喀痰中濃度ピーク値は  $0.76 \sim 1.43 \mu\text{g/ml}$  で、移行率は  $1.2 \sim 3.3\%$  であった。また、同一症例の異なる感染の時期に本剤の  $1 \text{ g}$  と  $2 \text{ g}$  をそれぞれ投与した気管支拡張症の症例で  $2 \text{ g}$  投与時の血中濃度ピーク値は  $112.3 \mu\text{g/ml}$ 、喀痰中濃度ピーク値が  $2.50 \mu\text{g/ml}$  でありそれぞれ Dose response がみとめられた。さらに、起炎菌の MIC を測定し得た 4 症例でみると菌の MIC 値を越えるか、ほぼ等しい喀痰中濃度、局所痰濃度が得られており、これらはすべて細菌学的に有効であった。

## 3. 臨床検討成績

本剤で治療した呼吸器感染症 20 症例の概要を Table 2 に、臨床検査成績を Table 3 に示した。

### 1) 臨床効果

疾患別臨床効果では急性気管支炎 2 症例、肺炎 3 症例の急性感染症の有効率は  $100\%$  であった。慢性呼吸器感染症では慢性気管支炎 9 症例の有効率が  $100\%$ 、気管支拡張症 5 症例が  $80\%$ 、びまん性汎細気管支炎、慢性肺

Table 1 Serum peak levels and sputum peak levels of 6315-S in patients with respiratory infection

| No. | Diagnosis          | Single dose(g) | Route of administ. | Peak levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) |        | Sputum Serum (%) | Bacteriological examination                                                        | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |
|-----|--------------------|----------------|--------------------|----------------------------------|--------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|     |                    |                |                    | Serum                            | Sputum |                  |                                                                                    |                          |
| 4   | Pneumonia          | 2              | D.I.               | 108.0                            | 15.2*  | 14.1             | <i>S. aureus</i> $10^7 \rightarrow (-)$<br>$\rightarrow$ <i>E. faecalis</i> $10^7$ | 6.25<br>100              |
| 12  | Chronic bronchitis | 1              | D.I.               | 66.2                             | 0.76   | 1.2              | <i>K. pneumoniae</i> $10^6 \rightarrow (-)$                                        | ND                       |
| 15  | Bronchiectasis     | 1              | D.I.               | 43.7                             | 1.43   | 3.3              | <i>H. influenzae</i> $10^9 \rightarrow (-)$                                        | 0.78                     |
| 18  | Bronchiectasis     | 2              | D.I.               | 112.3                            | 2.50   | 2.2              | <i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow (-)$                                        | 0.39                     |
| 20  | C.P.E.             | 1              | D.I.               | 94.9                             | 1.32   | 1.4              | <i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow (-)$                                        | 1.56                     |

\*: Concentration in intra-bronchial secrete

Table 2 Clinical response of the treatment with 6315-S

| No. | Name  | Age | Sex | B.W.<br>(kg) | Diagnosis          | Underlying diseases              | Bacteriological exam.                                                      | MIC<br>( $\mu$ g/ml) | Dose of 6315S<br>(g x times x days) | Clinical effect | Side effect |
|-----|-------|-----|-----|--------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-----------------|-------------|
| 1   | H. M. | 21  | F   | 46           | Acute bronchitis   | S.L.E.                           | <i>S. aureus</i> $10^7 \rightarrow (-)$                                    | 0.78                 | 1 x 2 x 5                           | Excellent       | (-)         |
| 2   | S. M. | 76  | M   | 56           | Acute bronchitis   | Lung cancer<br>Cerebral apoplexy | <i>K. pneumoniae</i> $10^8 \rightarrow (-)$<br><i>E. cloacae</i> $10^6$    | 0.05<br>50           | 1 x 2 x 12                          | Good            | (-)         |
| 3   | T. N. | 54  | M   | 50           | Pneumonia          | Chronic bronchitis               | <i>S. pneumoniae</i> $10^7 \rightarrow (-)$                                | ND                   | 1 x 2 x 7                           | Excellent       | (-)         |
| 4   | S. N. | 68  | M   | 48           | Pneumonia          | Cerebral bleeding                | <i>S. aureus</i> $10^7 \rightarrow (-)$<br><i>E. faecalis</i> $10^7$       | 6.25<br>>100         | 2 x 2 x 12                          | Excellent       | (-)         |
| 5   | F. H. | 65  | F   | 60           | Pneumonia          | (-)                              | Unknown                                                                    |                      | 2 x 2 x 15                          | Good            | (-)         |
| 6   | M. H. | 65  | F   | 56           | Chronic bronchitis | (-)                              | <i>S. pneumoniae</i> $10^7$<br><i>H. influenzae</i> $10^7 \rightarrow (-)$ |                      | 0.5 x 2 x 5                         | Good            | (-)         |
| 7   | K. S. | 85  | M   | 58           | Chronic bronchitis | (-)                              | <i>B. catarrhalis</i> $10^8$<br><i>S. aureus</i> $10^6 \rightarrow (-)$    | 0.05<br>0.78         | 1 x 2 x 5                           | Excellent       | (-)         |
| 8   | O. W. | 74  | F   | 30           | Chronic bronchitis | Congestive heart failure         | <i>B. catarrhalis</i> $10^9 \rightarrow (-)$                               | ND                   | 1 x 2 x 6                           | Good            | (-)         |
| 9   | S. N. | 60  | M   | 66           | Chronic bronchitis | C.P.E.                           | <i>B. catarrhalis</i> $10^8 \rightarrow (-)$                               | 0.1                  | 1 x 2 x 7                           | Good            | (-)         |
| 10  | Z. H. | 70  | M   | 62           | Chronic bronchitis | D.M.                             | <i>S. pneumoniae</i> $10^8$<br><i>S. aureus</i> $10^6 \rightarrow (-)$     | 0.2<br>0.78          | 1 x 2 x 7                           | Good            | (-)         |
| 11  | K. K. | 70  | M   | 55           | Chronic bronchitis | R.A.                             | <i>E. aerogenes</i> $10^6 \rightarrow (-)$<br><i>P. aeruginosa</i> $10^7$  | ND<br>100            | 1 x 2 x 7                           | Good            | (-)         |
| 12  | S. M. | 76  | M   | 53           | Chronic bronchitis | Lang cancer<br>(post operation)  | <i>K. pneumoniae</i> $10^6 \rightarrow (-)$                                | ND                   | 1 x 2 x 7                           | Excellent       | (-)         |
| 13  | K. I. | 52  | M   | 46           | Chronic bronchitis | Chronic sinusitis                | <i>H. influenzae</i> $10^7 \rightarrow (-)$                                | 0.78                 | 1 x 2 x 7                           | Excellent       | (-)         |
| 14  | M. N. | 77  | F   | 39           | Chr. bronchiolitis | Anemia                           | <i>S. aureus</i> $10^8 \rightarrow (-)$                                    | ND                   | 1 x 2 x 7                           | Good            | (-)         |
| 15  | K. I. | 22  | F   | 49           | Bronchiectasis     | Chronic sinusitis                | <i>H. influenzae</i> $10^9 \rightarrow (-)$                                | 0.78                 | 2 x 2 x 5                           | Good            | (-)         |
| 16  | K. I. | 34  | F   | 42           | Bronchiectasis     | (-)                              | <i>E. coli</i> $10^6 \rightarrow (-)$                                      | ND                   | 1 x 1 x 6                           | Excellent       | (-)         |
| 17  | S. O. | 58  | F   | 54           | Bronchiectasis     | (-)                              | <i>H. influenzae</i> $10^7 \rightarrow (-)$                                |                      | 1 x 2 x 7                           | Good            | (-)         |
| 18  | K. I. | 22  | F   | 48           | Bronchiectasis     | Chronic sinusitis                | <i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow (-)$                                | 0.39                 | 1 x 2 x 7                           | Excellent       | (-)         |
| 19  | S. F. | 66  | F   | 47           | Bronchiectasis     | (-)                              | <i>P. aeruginosa</i> $10^8 \rightarrow (-)$<br><i>P. aeruginosa</i> $10^8$ | >100                 | 1 x 2 x 3                           | Poor            | (-)         |
| 20  | T. N. | 61  | M   | 47           | C.P.E. (infection) | Bronchial asthma                 | <i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow (-)$                                | 1.56                 | 1 x 2 x 14                          | Good            | (-)         |

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with 6315-S

| No. | B.T.(°C) |      | RBC( $\times 10^4$ ) |     | Hb   |      | WBC   |       | ESR (1°) |    | CRP |     | GOT |    | GPT |    | Al-P** |       | BUN |    | Creat. |     | U-prot. |     |
|-----|----------|------|----------------------|-----|------|------|-------|-------|----------|----|-----|-----|-----|----|-----|----|--------|-------|-----|----|--------|-----|---------|-----|
|     | B        | A    | B                    | A   | B    | A    | B     | A     | B        | A  | B   | A   | B   | A  | B   | A  | B      | A     | B   | A  | B      | A   | B       | A   |
| 1   | 37.3     | 36.6 | 370                  | 343 | 11.2 | 10.0 | 8200  | 5600  | 84       | 30 | +   | (-) | 13  | 13 | 6   | 7  | 91     | 73    | 22  | 22 | 1.1    | 0.9 | 3+      | 3+  |
| 2   | 36.7     | 36.8 | 492                  | 415 | 13.7 | 13.6 | 8500  | 11900 | 18       | 14 | 3+  | 2+  | 13  | 20 | 7   | 17 | 107    | 110   | 21  | 10 | 0.9    | 0.8 | (-)     | (-) |
| 3   | 38.9     | 36.5 | 400                  | 395 | 13.6 | 13.5 | 10300 | 5000  | 31       | 17 | 4+  | (-) | 58  | 78 | 62  | 76 | 6.1    | 11.4* | 15  | 13 | 1.1    | 1.4 | (-)     | (-) |
| 4   | 39.0     | 36.7 | 368                  | 382 | 10.3 | 11.2 | 12000 | 6100  | 76       | 20 | 5+  | (±) | 11  | 13 | 8   | 10 | 136    | 142   | 19  | 20 | 1.2    | 1.2 | (±)     | (-) |
| 5   | 39.4     | 36.4 | 372                  | 370 | 12.0 | 12.2 | 16200 | 6500  | 132      | 65 | 7+  | +   | 21  | 22 | 21  | 18 | 4.3    | 3.4*  | 17  | 17 | 1.4    | 1.3 | ND      | ND  |
| 6   | 37.5     | 36.4 | 446                  | 453 | 13.8 | 13.9 | 7600  | 5300  | 38       | 22 | ±   | (-) | 12  | 14 | 10  | 11 | 102    | 106   | 16  | 15 | 1.1    | 1.0 | (-)     | (-) |
| 7   | 37.3     | 36.7 | 320                  | 355 | 10.7 | 11.4 | 10800 | 8100  | 48       | 28 | 3+  | (-) | 33  | 36 | 18  | 20 | 6.8    | 7.3*  | 12  | 12 | 1.3    | 1.3 | (-)     | (-) |
| 8   | 37.4     | 36.8 | 498                  | 492 | 15.1 | 16.0 | 9100  | 9000  | 36       | 23 | +   | +   | 32  | 41 | 11  | 14 | 11.8   | 10.1* | 21  | 12 | 1.0    | 1.0 | +       | +   |
| 9   | 37.4     | 36.6 | 447                  | 441 | 15.0 | 15.0 | 8600  | 6800  | 32       | 20 | 2+  | (-) | 24  | 26 | 22  | 22 | 6.7    | 6.8*  | 16  | 16 | 1.5    | 1.3 | (-)     | (-) |
| 10  | 36.8     | 36.2 | 426                  | 423 | 13.2 | 13.4 | 5000  | 5800  | 37       | 13 | +   | (-) | 24  | 28 | 16  | 17 | 143    | 150   | 16  | 19 | 1.3    | 1.3 | (-)     | (-) |
| 11  | 37.0     | 36.4 | 423                  | 435 | 12.3 | 12.7 | 6800  | 6700  | 49       | 35 | 2+  | +   | 19  | 18 | 7   | 5  | 251    | 176   | 24  | 25 | 1.3    | 1.1 | (-)     | (-) |
| 12  | 37.4     | 36.4 | 473                  | 424 | 15.2 | 13.3 | 14800 | 5600  | 37       | 15 | 2+  | (-) | 19  | 18 | 14  | 13 | 73     | 60    | 14  | 15 | 1.2    | 1.2 | (-)     | (-) |
| 13  | 38.4     | 36.3 | 430                  | 428 | 13.5 | 13.3 | 7600  | 4300  | 52       | 37 | 4+  | +   | 16  | 15 | 11  | 10 | 153    | 156   | 14  | 13 | 0.9    | 0.8 | (-)     | (-) |
| 14  | 37.0     | 36.6 | 307                  | 313 | 11.3 | 11.3 | 7100  | 5500  | ND       | ND | (-) | (-) | 22  | 24 | 12  | 13 | 5.4    | 6.4*  | 15  | 14 | 1.0    | 0.8 | (-)     | (-) |
| 15  | 36.9     | 36.8 | 383                  | 372 | 11.9 | 11.3 | 6600  | 5900  | 22       | 24 | (-) | (-) | 22  | 12 | 18  | 7  | 122    | 112   | 12  | 16 | 1.0    | 1.1 | (-)     | (-) |
| 16  | 38.0     | 36.3 | 436                  | 413 | 13.5 | 12.5 | 8100  | 4000  | 52       | 36 | 4+  | 2+  | 11  | 13 | 6   | 8  | 182    | 176   | 7   | 9  | 0.9    | 0.7 | (-)     | (-) |
| 17  | 36.8     | 36.3 | 396                  | 405 | 12.6 | 12.9 | 5100  | 5900  | 54       | 47 | +   | (-) | 14  | 13 | 9   | 8  | 219    | 206   | 18  | 22 | 0.9    | 0.9 | (-)     | (-) |
| 18  | 37.2     | 36.6 | 395                  | 393 | 11.7 | 11.8 | 9700  | 7600  | 38       | 13 | 2+  | (-) | 11  | 13 | 8   | 9  | 96     | 85    | 14  | 15 | 1.0    | 1.0 | (-)     | (-) |
| 19  | 37.0     | 36.8 | 412                  | 415 | 11.1 | 11.9 | 5100  | 5600  | ND       | 55 | 2+  | +   | 22  | 17 | 13  | 7  | 185    | 146   | 16  | 14 | 1.1    | 1.1 | (-)     | (-) |
| 20  | 37.4     | 36.4 | 402                  | 425 | 12.8 | 13.1 | 10700 | 8700  | 33       | 7  | +   | (-) | 15  | 15 | 12  | 13 | 108    | 110   | 17  | 14 | 1.0    | 1.0 | (-)     | (-) |

ND: Not done Normal range of Al-P \*: 3~13(KAU), \*\*: 50~245(IU)

Table 4 Correlation between causative organisms of lower respiratory tract infection and clinical or bacteriological effect

| Causative organisms                      | No. of cases | Clinical effect |      |      |      | Bacteriological effect |           |               |
|------------------------------------------|--------------|-----------------|------|------|------|------------------------|-----------|---------------|
|                                          |              | Excellent       | Good | Fair | Poor | Eradicated             | Persisted | Superinfected |
| <i>S. aureus</i>                         | 3            | 2               | 1    |      |      | 3                      |           | 1*            |
| <i>S. pneumoniae</i>                     | 1            | 1               |      |      |      | 1                      |           |               |
| <i>B. catarrhalis</i>                    | 2            |                 | 2    |      |      | 2                      |           |               |
| <i>H. influenzae</i>                     | 5            | 2               | 3    |      |      | 5                      |           |               |
| <i>E. coli</i>                           | 1            | 1               |      |      |      | 1                      |           |               |
| <i>K. pneumoniae</i>                     | 2            | 1               | 1    |      |      | 2                      |           | 1**           |
| <i>E. aerogenes</i>                      | 1            |                 | 1    |      |      | 1                      |           | 1***          |
| <i>P. aeruginosa</i>                     | 1            |                 |      |      | 1    |                        | 1         |               |
| <i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>  | 1            |                 | 1    |      |      | 1                      |           |               |
| <i>S. aureus</i> + <i>B. catarrhalis</i> | 1            | 1               |      |      |      | 1                      |           |               |
| <i>S. pneumo.</i> + <i>H. influenzae</i> | 1            |                 | 1    |      |      | 1                      |           |               |
| Total                                    | 19           | 8               | 10   |      | 1    | 18                     | 1         | 3             |

\*: *E. faecalis*, \*\*: *E. cloacae*, \*\*\*: *P. aeruginosa*

気腫感染の各1症例は有効症例であり、呼吸器感染症全体の有効率は95%であった。無効の1症例については後述する。

## 2) 細菌学的効果

呼吸器感染症20症例のうち起炎菌を確定できなかった肺炎の1症例を除く19症例の細菌学的効果と臨床効果を対比した成績をTable 4に示した。緑膿菌の1症例に無効であった他は、黄色ブドウ球菌3症例、肺炎球菌1症例、ブランハメラ2症例、インフルエンザ菌5症例、大腸菌1症例、肺炎桿菌2症例、エンテロバクター1症例の単独菌15症例および黄色ブドウ球菌と肺炎球菌1症例、黄色ブドウ球菌とブランハメラ1症例、肺炎球菌とインフルエンザ菌1症例の複数菌3症例はすべて本剤により除菌された。本剤投与による菌交代は3症例にみとめられ、腸球菌、エンテロバクター・クロアケおよび緑膿菌がそれぞれ一過性に出現したが、いずれも臨床症状の悪化を伴うものではなく菌交代現象としてみられたものであった。

## 3) 特徴ある症例の検討

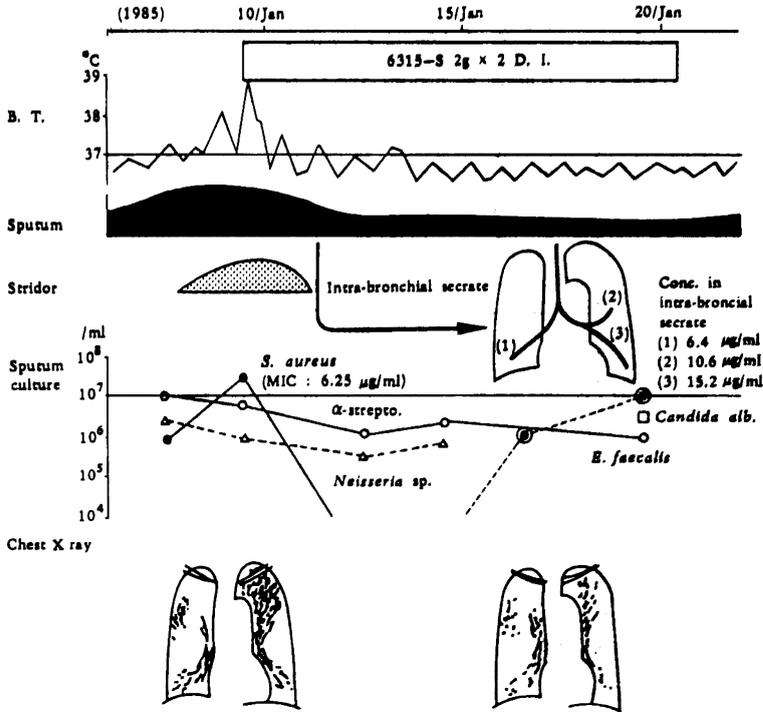
以下に本剤が有効であり、かつ特徴的であった4症例の概略を示す。

No. 4 S. N. 男, 68才, 嚥下性肺炎 (MRSA), 脳出血 (Fig. 7)

昭和59年10月3日脳出血にてM外科入院。この時気管切開を受けた。1カ月後A病院転院となったがほぼ寝たきり状態、植物状態であった。M外科入院中か

ら褥瘡がみられ、呼吸器感染、尿路感染(カテーテル留置)をくり返していた。A病院入院中の昭和60年1月8日頃から喘鳴出現、喀痰量(気管切開部からの吸引痰)の増加がみられ、1月9日朝39°Cの発熱および同日の胸部X線にて右上肺野に浸潤影の出現をみた。同日の診察にて右上肺野および両側下肺野に湿性ラ音を聴取し、口唇のチアノーゼ、皮膚乾燥をみとめ、喀痰グラム染色にてグラム陽性球菌多数と好中球多数および多数の菌貪食像を確認し、グラム陽性球菌性嚥下性肺炎と診断された。グラム染色所見からは起炎菌として黄色ブドウ球菌が最も考えられたため本剤1回2g1日2回の点滴投与が開始された。本剤投与開始後3日目には37°C以下熱し、喘鳴の消失、咳嗽と喀痰量の減少など臨床症状が著明に改善し、12日間で投与を中止した。本症例は投与開始3日目に5回目の本剤2g点滴終了1時間後に透視下に3カ所の気道局所痰を採取し、病巣への薬剤移行について検討した。本症例の起炎菌であった黄色ブドウ球菌はDMPPCに対するMICが25 μg/mlのMRSAであり、本剤に対するMIC値は6.25 μg/mlであった。本剤投与後の局所痰濃度はすべて本剤のMICを越えており、本剤の臨床効果、細菌学的効果を裏付ける成績となった。また、投与中に腸球菌が出現し、投与終了時には10<sup>7</sup>/mlにまで増加したが臨床症状の悪化を伴うものではなく、投与中止後1週間目に消失した。以上のことから、本症は重症のMRSAによる嚥下性肺炎であったが、本剤はきわめて高い有用性を示し、著効と判定され

Fig. 7 S. N. 68 y.o. Male, Aspiration pneumonia, Cerebral bleeding



た。

No. 1 H. M. 女, 21才, 急性気管支炎, SLE (Fig. 8)

昭和56年3月よりSLEの診断にて当科入院および外来通院中であった。昭和59年5月20日頃から咳嗽、喀痰、38°C台の発熱出現、5月24日当科外来にてAMPC投与さるも軽快せず5月28日入院となる。入院時の喀痰は膿性であり、5月24日の喀痰定量培養で黄色ブドウ球菌が $10^7$ /ml検出された。入院後直ちに本剤1回1g1日2回の点滴投与を開始したところ投与2日目の喀痰から菌が消失し、咳嗽、喀痰も著明に減少したため、喀痰が消失した投与5日間で著効と判定して本剤の投与を中止した。本症例の黄色ブドウ球菌に対するMICはAMPCが $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、本剤が $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。

No. 8 O. W. 女, 74才, 慢性気管支炎, 僧帽弁閉鎖不全症, うっ血性心不全 (Fig. 9)

上記3病名にてT病院入院中であったが昭和59年4月24日朝から咳嗽、喀痰の増加と37.3°Cの発熱がみられたため、新経口セフェム剤T-2588の投与が開始された。投与開始前の喀痰培養でブランハメラが $10^7$ /mlみとめられ本菌による急性増悪と診断されたがT-2588

投与による症状の改善はみられず、菌数も増加したため投与を中止し、本剤1gを1日2回の点滴静注法で投与を開始した。本剤投与後、臨床症状、血液ガスも改善し、投与3日目には起炎菌の消失も確認された。本症例の起炎菌であったブランハメラは $\beta$ -lactamase陽性株であった。本症例は投与6日間で有効と判定された。

No. 12 S. M. 男, 76才, 慢性気管支炎, 肺癌術後 (Fig. 10)

昭和50年頃から咳嗽、喀痰が出現。昭和58年11月肺癌にて右下葉部分切除術施行。昭和59年7月2日朝、咳嗽、喀痰の増加、呼吸困難出現し来院。同日の血液ガスで $\text{PO}_2 66.6$ ,  $\text{PCO}_2 28.7 \text{ Torr}$ で、喀痰グラム染色にてグラム陰性桿菌と好中球増多がみられたため入院となる。入院翌日から本剤の1回1g1日2回の点滴投与を開始し、検出された肺炎桿菌はすみやかに消失し、臨床症状の改善もすみやかで著効と判定した。

#### 4) 無効症例の解析

No. 19 S. F. 女, 66才, 気管支拡張症

昭和57年6月から頻回にくり返す急性増悪にて当科入院、外来通院治療を継続していた。昭和59年3月27日咳嗽および膿性喀痰の増加がみられ来院した。患者は

Fig. 8 H. M. 21 y. o. Female Acute bronchitis, SLE

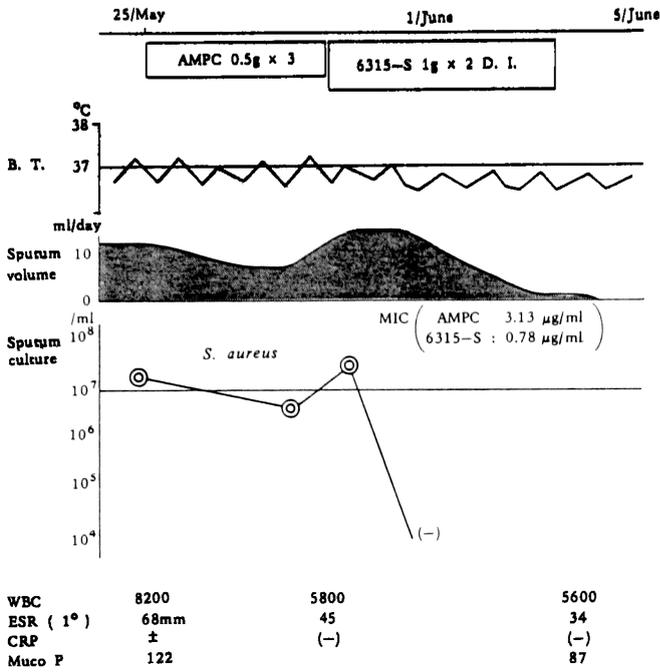


Fig. 9 O. W. 74 y. o. Female Chronic bronchitis Congestive heart failure

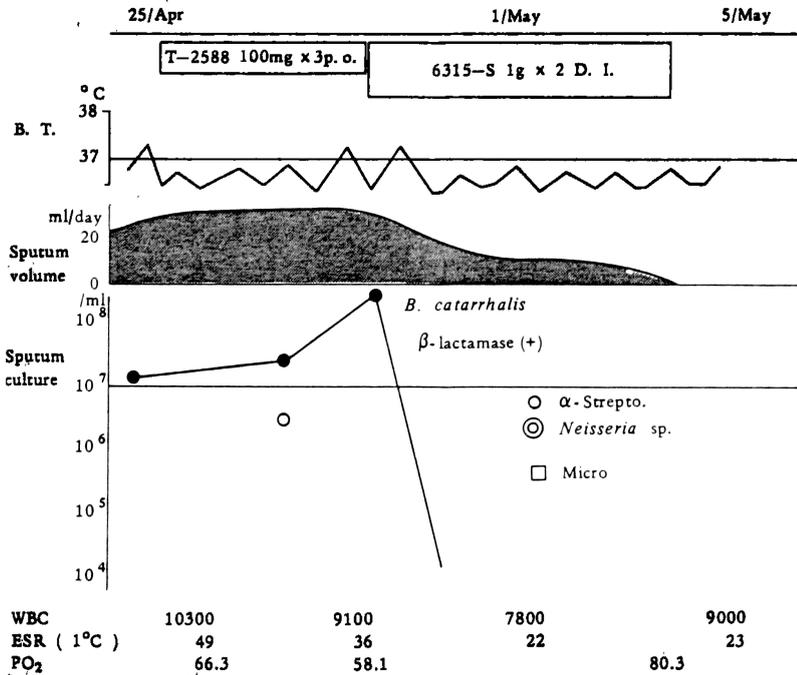
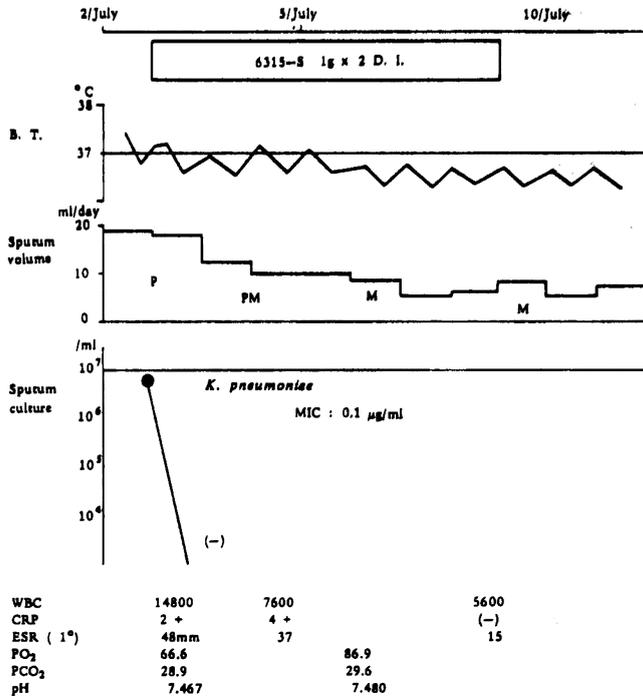


Fig.10 S. M. 76 y. o. Male Chronic bronchitis Lung cancer (post ope.)



来院時に軽度の喘鳴があり、37.0°Cの発熱がみられ急性増悪の診断で入院をすすめたが、患者が外来治療を強く希望したため、外来通院にて点滴治療とすることとなった。主治医はインフルエンザ菌による急性増悪を予測し、本剤1g1日2回の投与を開始し、投与2日目には咳嗽、喘鳴の軽減をみたが投与3日目には再び症状悪化し、4日目に起炎菌が緑膿菌と判明したため投与を中止した。緑膿菌に対する本剤の感受性はなく、本症例はその後Cefmenoxime (CMX) と Cefsulodin (CFS) の併用療法にて軽快した。

#### 5) 副作用

自・他覚的副作用は全くみとめられなかった。また本剤によるとと思われる臨床検査値の異常値出現もみとめられなかった。

#### 6) 臨床効果の総括

呼吸器感染症20症例における本剤の著効率40%、有効率(著効+有効)95%で、細菌学的効果も94.7%とすぐれたものであった。無効の1例も緑膿菌によるもので対象外菌種と考えられ、副作用が全くみられなかった点を考慮すると本剤の呼吸器感染症に対する有用性は高いものと思われた。

### III. 考 察

今日の化学療法を論ずるに近年(特に最近の5年間)の起炎菌の急激な変貌<sup>1)</sup>を抜きにしては語ることはできない。最近の呼吸器感染症における起炎菌の年次変動を要約すると、インフルエンザ菌、肺炎球菌が依然として1, 2位であることに変わりがないが、ブランハメラ・カタラーリスが慢性呼吸器感染症を中心に増加し、1症例1菌株の統計でみると緑膿菌と肩を並べるまでになってきた<sup>5, 6)</sup>。次いで黄色ブドウ球菌が最近微増を示し、特にMRSAの増加が目されるようになった<sup>7)</sup>。また一方では重症呼吸器感染症の起炎菌として検出されることがある反面、単なる菌交代で出現することの多かった肺炎桿菌は漸減し、第6位に後退した。これらの起炎菌の変貌は最近開発され使用される機会の多くなったβ-lactam剤、特に第三世代セフェム剤の影響を受けていると考えられるものがいくつかある。その第一は黄色ブドウ球菌であるが、第三世代セフェム剤が本菌に低感受性であることはすでに知られており本菌の動向が目されていた<sup>8)</sup>。最近の研究で本菌は院内感染菌として宿主条件の低下した患者の肺炎の起炎菌として、特にMRSAとしての増加がみられることが明らかとなった。次にブ

ランハメラは $\beta$ -lactamase 陽性株の比率がこの数年間で急増<sup>9, 10)</sup>、その結果、現在使用されているペニシリンやセフェム剤に無効の症例が増加してきている。また本菌感染の1/3が複数菌感染であることは、化学療法剤の選択に十分の注意が必要であることを示している。インフルエンザ菌における耐性菌の現況は全国的な研究で十数%のABPC耐性菌がみられ、1984年の当科の成績で17%、1982年東北大1内で23.9%の報告があり、徐々に増加してきている<sup>11)</sup>。肺炎桿菌について言えば現在使用される頻度の高くなったセフェム剤はほとんど本菌に感受性を有しており、菌交代として出現することが少なくなったことが本菌漸減の要因と考えられる。以上の今日における起炎菌の現況をふまえた上で最も望ましい呼吸器感染症への治療薬剤としてのポイントをいくつか上げると、①広域であること、特にグラム陽性菌・グラム陰性菌の代表格である肺炎球菌・インフルエンザ菌の両者に有効であること、② $\beta$ -lactamase に安定であること、その他の耐性菌にも有効であること(たとえばMRSA)、③病巣移行が良いこと、④副作用が少なく安全であること、ということになる。これらの観点に立つて本剤の基礎的・臨床的検討成績を評価した。

まず本剤のMICの検討成績から本剤の治療対象となり得る菌種として、先に述べた呼吸器6大起炎菌のうち緑膿菌を除くインフルエンザ菌、肺炎球菌、ランハメラ、黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌の5菌種が上げられる。この中でも先行抗生剤であるLMOXが弱かった黄色ブドウ球菌に本剤は抗菌力がみとめられ、特筆すべきはMRSAにも十分有効性を期待できる抗菌力を有している点である。本剤の $\beta$ -lactamase 安定性については一部のセファロスポリナーゼに弱いためにランハメラではLMOXに劣るものの他の $\beta$ -lactam 剤に比して安定であり、 $\beta$ -lactamase 陽性株に対しても抗菌力を有している。また $\beta$ -lactamase 産生のABPC耐性インフルエンザ菌に対しても本剤は抗菌力を有している成績が得られた。

薬剤の病巣中移行を検討した成績では、4症例の喀痰中移行率が1.2~3.3%、1症例の局所痰移行率が14.1%であったことはこれまで検討してきた他の第三世代セフェム剤とほぼ同等の成績であった。すなわち本剤1gを1時間で点滴した時は喀痰中にほぼ1 $\mu$ g/ml以上の濃度が得られ、かつDose response もみられ、これまで私共が何回も述べてきたごとく病巣中濃度は喀痰中濃度の数倍~十倍であった。

今回の20症例での臨床検討はこれらの基礎データをふまえてなされたものである。起炎菌が明らかとなった

19症例の検討成績でみると、黄色ブドウ球菌5株、肺炎球菌3株、ランハメラ3株、インフルエンザ菌6株、大腸菌1株、肺炎桿菌2株、エンテロバクター・エロゲネス1株の21菌株がすべて除菌され臨床効果も有効以上の成績であった。緑膿菌が起炎菌であった1症例のみが無効であったが、本症例は主治医がインフルエンザ菌を推定して本剤の投与を開始したものであり、3日間の投与で全く臨床的にも細菌学的にも無効であり緑膿菌と判明した時点で投与が中止された。この他、今回私共は検討し得なかったが本剤はバクテロイデスやペプトコッカスなどの嫌気性菌にも有効である一方、先述の緑膿菌と共に腸球菌には全く無効であり、セラチアにも多くの耐性菌がみられることが報告されている。

今回の臨床検討で臨床的副作用や検査値異常が皆無であったことは評価されてよいと思うが、長期投与が少なかったことも関係していると考えられるので長期投与での安全性についてはさらに検討が必要であろう。また、LMOXなどでも問題となったアントビュース作用は本剤ではその構造からみられなくなった。

以上、本剤の特性についてまとめると、今日化学療法上の大きな問題となりつつあるMRSAや $\beta$ -lactamase 産生のランハメラやインフルエンザ菌などの耐性菌に有効であり、緑膿菌を除く主要な呼吸器病原菌にきわめて有用であり、かつ安全性も高い薬剤であると思われる。

## 文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 六戸春美, 鈴木寛, 渡辺貴和雄: 新しい oxacephem 系抗生物質, 6059-S の臨床応用に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 28 (S-7): 578~594, 1980
- 2) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木寛: 喀痰内細菌叢定量培養法 — $\geq 10^7$   $\mu$ g/ml の意義—. *日胸疾会誌* 16: 77~89, 1978
- 3) 松本慶蔵, 永武 毅: 喀痰細菌学的検査. *臨床と研究* 52: 3860~3864, 1979
- 4) 松本慶蔵, 工藤和治, 隆杉正和: 呼吸器感染症の起炎菌の流れとその意義. *臨床成人病* 13 (6): 959~964, 1983
- 5) 永武 毅, 松本慶蔵: プランハメラ・カタラーリス性呼吸器感染症. *診断と治療* 72 (8): 1592~1595, 1984
- 6) 西岡きよ: 特集 呼吸器感染症 菌側因子をめぐる最近の動向 -*Streptococcus pneumoniae*-. *臨床と細菌* 11 (4): 5~9, 1984
- 7) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永

- 武 毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌 第1報  $\beta$ -lactam 剤感受性について。Chemotherapy 32 (6): 344~353, 1984
- 8) 島田 憐, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 島山 勤, 稲松孝思, 浦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と41 抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 31: 835~841, 1983
- 9) 永武 毅, 松本慶蔵, 力富直人, 渡辺貴和雄: プランハメラ感染症 — 呼吸器感染症における  $\beta$ -lactamase 産生菌の急増とその臨床像—。医学のあゆみ 131 (13): 823~826, 1984
- 10) 西岡きよ, 井田士朗, 滝島 任: 呼吸器感染症における *Branhamella catarrhalis* の意義と抗生物質感受性。Jpn. J. Antibiot. 37 (7): 1280~1293, 1984
- 11) 松本慶蔵, 穴戸春美, 高橋 淳, 渡辺貴和雄: インフルエンザ菌感染症。医学のあゆみ 131(13): 818~822, 1984

## LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF 6315-S (FLOMOXEF) IN RESPIRATORY INFECTIONS

TSUYOSHI NAGATAKE, KEIZO MATSUMOTO, NAOTO RIKITOMI,  
YOSHIO UZUKA, HARUMI SHISHIDO, ATSUSHI TAKAHASHI,  
MASAKAZU TAKASUGI, KAZUNORI OHISHI, NSIALA MBAKI  
and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine,  
Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

6315-S (flomoxef) is a semisynthetic oxacephem antibiotic, which possesses good activity against not only Gram-negative but also Gram-positive bacteria, including methicillin-resistant-*Staphylococcus aureus* (MRSA) and  $\beta$ -lactamase producing strains. Laboratory and clinical studies were performed on 6315-S in order to evaluate its usefulness in respiratory infections.

*In vitro* antibacterial activity of 6315-S against 168 isolates of 4 major pathogens of respiratory infection, namely, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, was compared with other penicillins and cepheims. MIC<sub>50</sub> of 6315-S against *S. aureus* (26 strains) was 0.78  $\mu$ g/ml, *S. pneumoniae* (48 strains) 0.39  $\mu$ g/ml, *H. influenzae* (42 strains) 0.78  $\mu$ g/ml and  $\beta$ -lactamase producing strains of *B. catarrhalis* (20 strains) 0.39  $\mu$ g/ml. Against MRSA (27 strains), MIC<sub>50</sub> was 6.25  $\mu$ g/ml, and showed high bacterial activity in comparison with other cepheims.

Then 6315-S was given to 20 patients with respiratory infections: acute bronchitis 2, pneumonia 3 (aspiration pneumonia 1), chronic bronchitis 8, chronic bronchiolitis 1, bronchiectasis 5, chronic pulmonary emphysema plus infection 1. The dosage was 0.5-2 g administered i. v. b. i. d.. Twenty-one initial pathogens were eradicated, except *Pseudomonas aeruginosa* in 1 patient with bronchiectasis, while superinfection occurred in 3 patients, *E. faecalis*, *E. cloacae* and *P. aeruginosa* reappearing during 6315-S treatment which were resistant to this drug. High penetration of the antibiotic into intra-bronchial secretions was observed in a patient with aspiration pneumonia. Ratios of sputum peak level vs. serum peak level ranged from 1.2-3.3% in chronic respiratory infections. Clinical response to 6315-S treatment in these 20 patients was excellent in 8, good in 11 and poor in 1. Clinical cure was effected in 19 (95%) out of 20 patients. No side effects were observed.

Considering the above results, we conclude that 6315-S is a superior antibiotic against respiratory infections.