

オキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) に関する 基礎的研究ならびに呼吸器感染症における臨床評価

那須 勝・後藤 純・後藤陽一郎・田代隆良

山崎仁志・黒田芳信・糸賀 敬

大分医科大学医学部第二内科

宮子 博・柿川恵子・菅原弘一・伊東盛夫

大分医科大学付属病院検査部

新しく開発されたオキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) について、抗菌力、ヒトにおける血中濃度および喀痰内移行濃度、呼吸器感染症における臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床材料由来の 940 株（グラム陽性球菌 106 株、腸内細菌 614 株、糖非発酵グラム陰性桿菌 189 株、*Bacteroides fragilis* 31 株）について、日本化学療法学会規定の方法（接種菌量 10^8 cells/ml）に従って最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、同時に測定した Latamoxef, Cefotetan, Cefbuperazone, Cefmenoxime の抗菌力と比較した。6315-S は、*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* に対して強い抗菌力を示し、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては弱かった。その他菌種については、供試した薬剤のうち中程度に位置する抗菌力を示した。

2) 血中濃度および喀痰内移行濃度：呼吸器感染症患者 3 例に、本剤 1 g を 1 時間かけて点滴静注した場合の血中および喀痰中濃度を測定した。血中濃度は点滴終了時に 29~49 μ g/ml のピーク値を示し、以後漸減し、6 時間目には 0.5~0.9 μ g/ml であった。喀痰内濃度は 0.2~0.4 μ g/ml の濃度が得られ、最高血中濃度の 0.5~0.9% であった。

3) 臨床効果：慢性気管支炎 2 例、細菌性肺炎、気管支肺炎、慢性肺気腫に気道感染合併例の各 1 例、計 5 例に 1 日量 2 g を 2 回分割点滴静注し、6~7 日間投与した。有効 2 例、やや有効 2 例、無効 1 例と判定された。本剤投与によって、自・他覚的所見および臨床検査値に異常は認められなかった。

近年、わが国をはじめとして新しい抗菌剤の開発がなされ、とくにセフェム系抗生物質の進歩は著しいものがある¹⁾。

今回検討した 6315-S (Flomoxef: FMOX) は、塩野義製薬研究所にて開発された注射用オキサセフェム系抗生物質である (Fig. 1)。セファロsporin 母核 7-

ACA の 7 位にメトオキシ基をもち、1 位は酸素基よりなり、 β -ラクタマーゼに対してきわめて安定である。また、第三世代セフェム系抗生物質の欠点とされたグラム陽性菌へ強い抗菌力を示すとともに、グラム陰性菌、嫌気性菌に対しても強い活性を示すとされる²⁾。しかし、緑膿菌には抗菌力は弱い。

本剤の急性、慢性毒性試験、抗原性、一般薬理作用などの毒性に関する検討では、Cefazolin または Latamoxef (LMOX) とはほぼ同等であり、アルコールとの相互作用（アントピウス様作用）は認められないとされる²⁾。また、臨床第 1 相試験にても、特に副作用は認められていない。

今回私達は、本剤を入手する機会があったので、臨床分離株に対する抗菌力、ヒトへ投与した場合の体内動態、

Fig. 1 Chemical structure of 6315-S

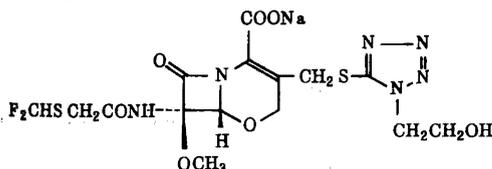


Fig. 2 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *S. aureus* 53 strains

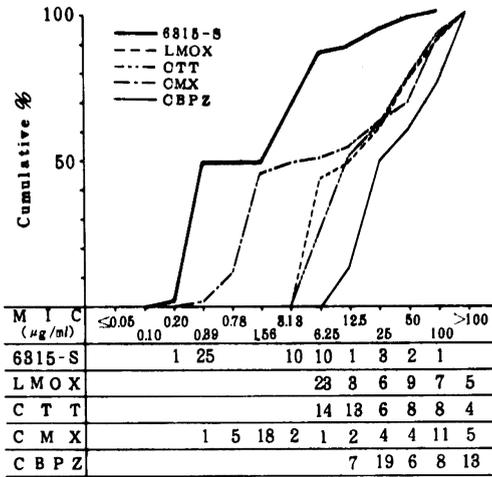
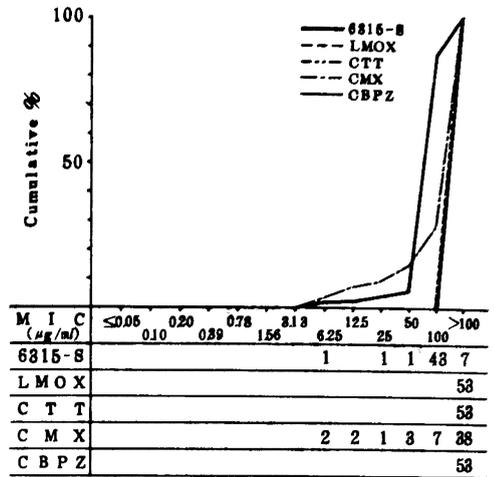


Fig. 3 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *E. faecalis* 53 strains



呼吸器感染症における臨床効果について検討を加えたので、若干の考察を加えて報告する。

1. 実験方法ならびに成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

1) 実験方法

最近の臨床材料から分離された 940 株について、日本化学療法学会規定の方法³⁾に従って最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定用平板培地は、Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を使用し、薬剤の濃度系列は 100 µg/ml から 2 倍希釈した 12 系列を作製した。接種菌量は 10⁸ cell/ml とし、マイクロプランター (佐久間製作所) で接種した。対照株は、*Staphylococcus aureus* PCI 209 P 株を用いた。

使用した薬剤および菌株は、以下のとおりである。

使用薬剤：

- 6315-S (FMOX. 塩野義製薬(株)提供)
- Cefmenoxime (CMX. 武田薬品(株)提供)
- Cefbuperazone (CBPZ. 富山化学工業(株)提供)
- Cefotetan (CTT. 山之内製薬(株)提供)
- Latamoxef (LMOX. 塩野義製薬(株)提供)

使用菌株：

- グラム陽性球菌
 - Staphylococcus aureus* 53 株
 - Enterococcus faecalis* 53 株
- グラム陰性桿菌
 - 腸内細菌

- Escherichia coli* 52 株
- Citrobacter freundii* 54 株
- Klebsiella pneumoniae* 54 株
- Klebsiella oxytoca* 53 株
- Enterobacter aerogenes* 54 株
- Enterobacter cloacae* 54 株
- Enterobacter agglomerans* 27 株
- Serratia marcescens* 54 株
- Proteus mirabilis* 54 株
- Proteus vulgaris* 54 株
- Providencia stuartii* 25 株
- Providencia rettgeri* 27 株
- Morganella morganii* 52 株

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌

- Pseudomonas aeruginosa* 54 株
- Xanthomonas maltophilia* 27 株
- Pseudomonas putida* 27 株
- Acinetobacter calcoaceticus* 54 株
- Flavobacterium sp.* 27 株

嫌気性菌

- Bacteroides fragilis* 31 株

2) 実験成績

実験成績は、Fig. 2~22 に示した。対照株とした *S. aureus* PCI 209 P 株に対する MIC は、6315-S : 0.20 µg/ml, LMOX : 6.25 µg/ml, CMX : 1.56 µg/ml, CBPZ : 12.5 µg/ml, CTT, 3.13 µg/ml であった。

グラム陽性球菌に対する抗菌力は、*S. aureus* に対し

Fig. 4 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *E. coli* 52 strains

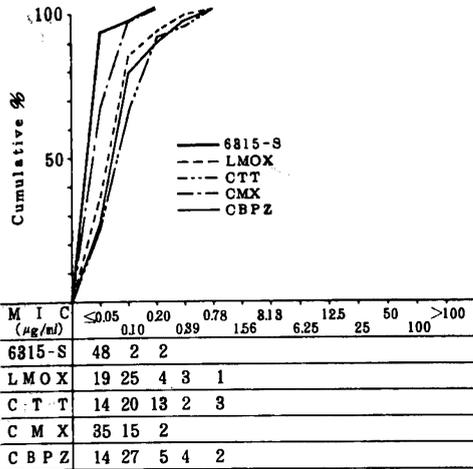


Fig. 6 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *K. pneumoniae* 54 strains

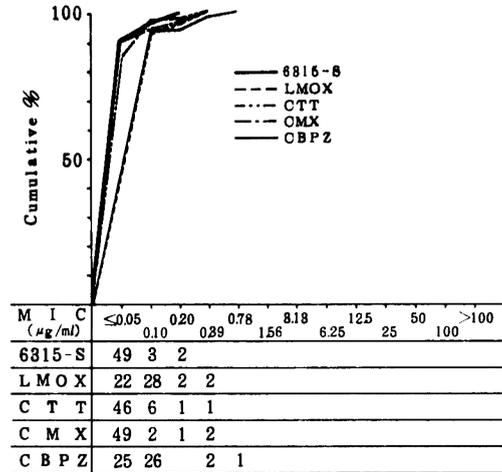


Fig. 5 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *C. freundii* 54 strains

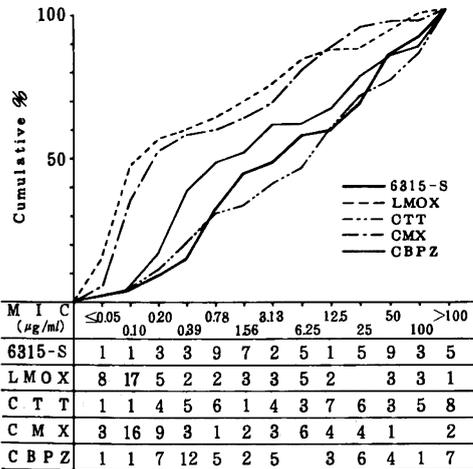
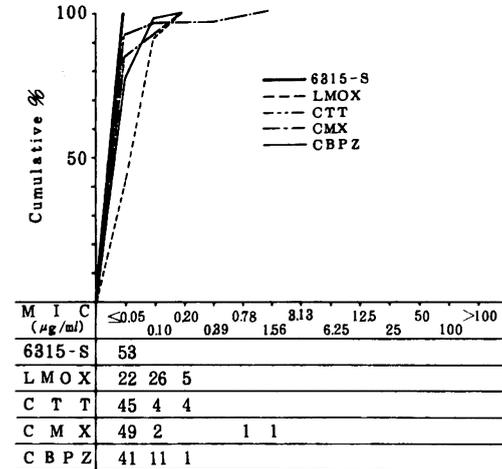


Fig. 7 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *K. oxytoca* 53 strains



て6315-Sが最も強い活性を示し、MIC分布のピークは、0.39 μg/mlにあった。*E. faecalis* に対しては全般に弱く、ほとんどの株は100 μg/ml以上のMICに分布した。

腸内細菌のうち *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* に対して、6315-Sは最も強い抗菌力を示し、0.05 μg/ml以下の濃度でほとんどの株は阻止された。*Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *C. freundii* に対しては、供試した5薬剤のうちではやや劣り、CTTの抗菌力と

ほぼ同等な成績であった。*Proteus* sp. に対しては、供試した薬剤はいずれも強い抗菌力を示し、6315-Sの *P. mirabilis* に対する MIC₉₀ は0.20 μg/ml、インドール陽性 *Proteus* に対しても *P. rettgeri* を除いて0.20 μg/ml~0.39 μg/mlであった。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌5菌種についての検討では、*P. aeruginosa* 54株に対しては6315-Sの抗菌力は弱く、全株>100 μg/mlに分布した。その他の菌種についても供試した薬剤のうち抗菌力は低い方に位置

Fig. 8 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *E. aerogenes* 54 strains

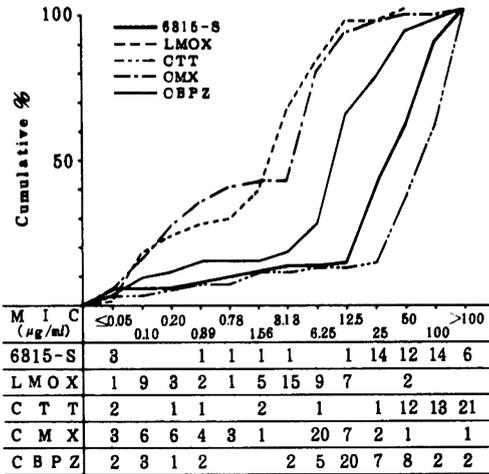


Fig. 10 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *E. agglomerans* 27 strains

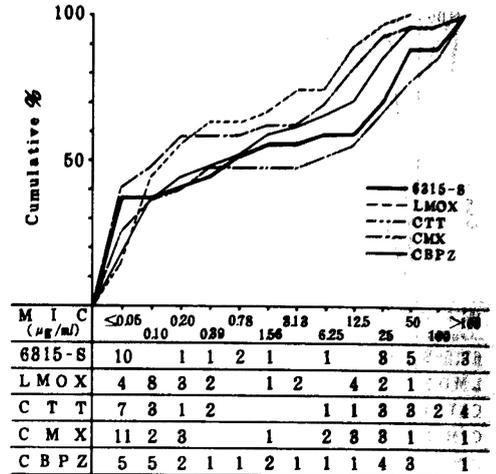


Fig. 9 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *E. cloacae* 54 strains

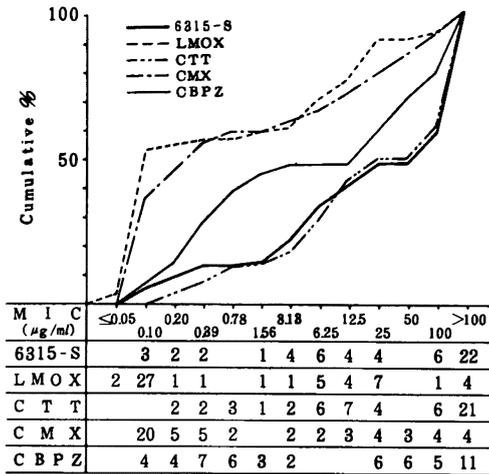
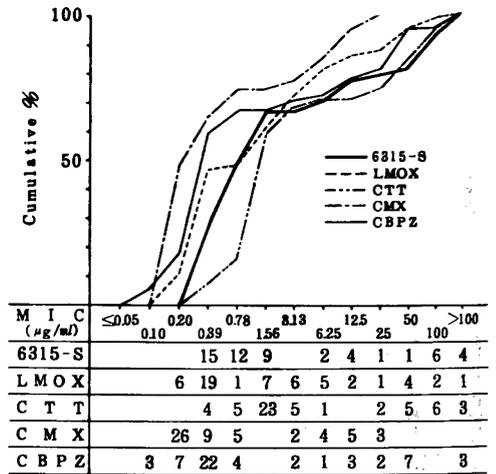


Fig. 11 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *S. marcescens* 54 strains



し、MIC₉₀はすべて $\ge 100 \mu\text{g/ml}$ であった。

B. fragilis 31株に対しては、本剤の抗菌力は優れ、全株 $\le 6.25 \mu\text{g/ml}$ の濃度で発育を阻止し、LMOXとはほぼ同等の抗菌力を示した。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

1) 実験方法

血中濃度および喀痰内移行濃度は、3例の呼吸器感染症患者(後記症例No.3, No.4, No.5)について測定した。

6315-S 1gをソリタT3号200mlに溶解して1時

間かけて点滴静注し、投与終了時、終了後1, 2, 4, 6時間目に採血し、*E. coli* 7437を検定菌としたカップ法で測定した。喀痰は点滴中、終了後1時間以内、1~2時間目、2~4時間目、4~6時間目の5回に分けて蓄痰し、測定した。

血中濃度測定のコントロール液はヒトプール血清を、喀痰内移行濃度はPH7.2, 1/15 Mリン酸緩衝液を用いた。

2) 実験成績

Fig.12 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *P. mirabilis* 54 strains

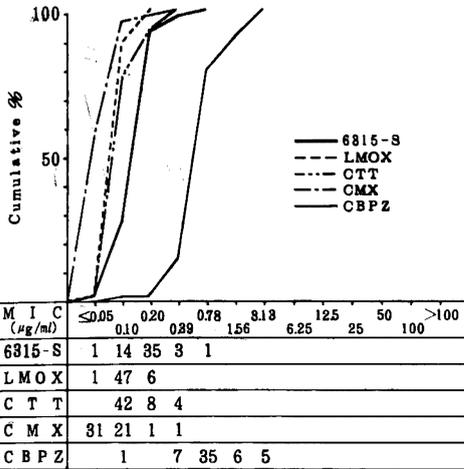


Fig.14 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *P. stuartii* 25 strains

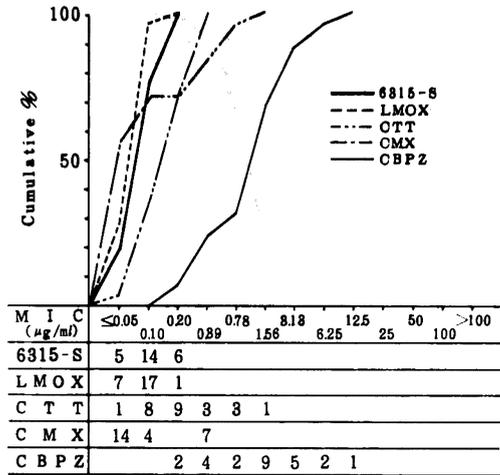


Fig.13 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *P. vulgaris* 54 strains

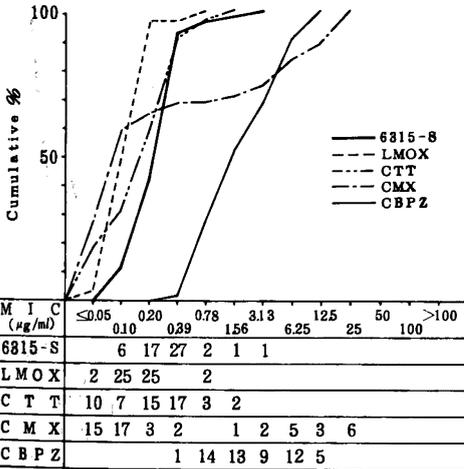
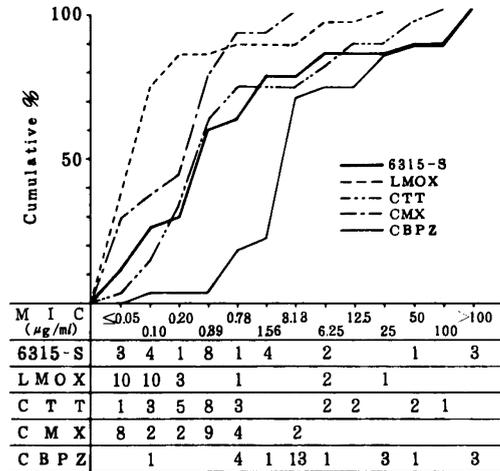


Fig.15 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *P. rettgeri* 27 strains



測定成績は Table 1 に示した。

血中濃度は、点滴終了時にピーク値 29~49 μg/ml が得られ、その後下降し点滴終了後 6 時間目には 0.45~0.92 μg/ml の濃度が得られた。血中濃度半減期は、0.8~1.1 時間であった。

喀痰内濃度は、症例によりばらつきがあったが、点滴終了後 1 時間以内から 4 時間目までに 0.17~0.39 μg/ml の最高濃度が得られ、最高血中濃度の 0.5~0.9% であった。

3. 呼吸器感染症における臨床効果

1) 方法

i. 対象症例

入院症例 5 例を対象とした。疾患の内訳は、気管支肺炎 1 例、細菌性肺炎 1 例、慢性気管支炎 2 例、慢性肺気腫の感染合併例 1 例で、すべて男性、年齢は 61 才から 81 才であった。

ii. 投与量、投与方法、投与期間

1 日投与量は 2 g とし、1 日 2 回朝、夕の分割点滴静

Fig.16 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *M. morgani* 52 strains

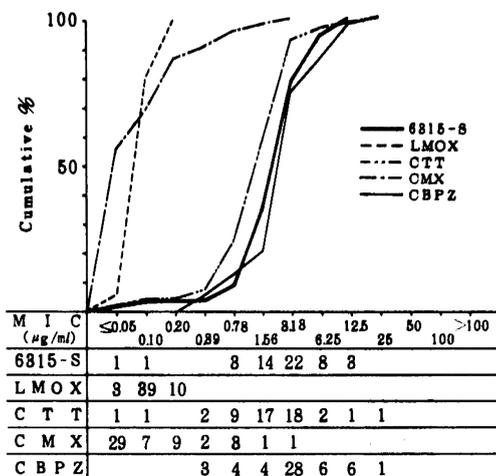
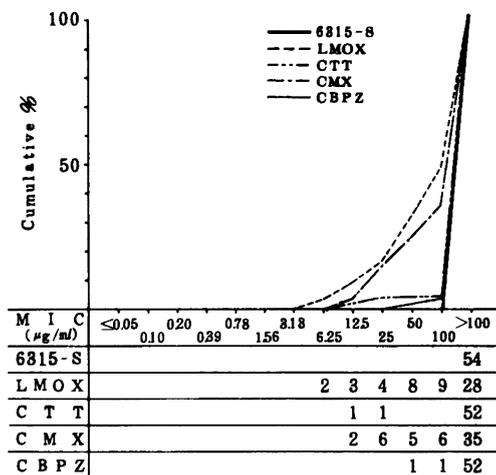


Fig.17 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *P. aeruginosa* 54 strains



注を行なった。なお、本剤投与前には必ず皮内テストを行ない、陰性であることを確かめた。

投与期間は、6日から7日間、総投与量は12gから14gであった。

iii. 効果判定

本剤の効果判定は、各主治医が行なった。その判定規準は、喀痰の量、性状および推移、咳嗽、胸痛など呼吸器疾患に基づく自覚症状、胸部X線所見、体温、白血球（好中球%）、血沈値、CRPなどの炎症所見、痰中起

Fig.18 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *X. maltophilia* 27 strains

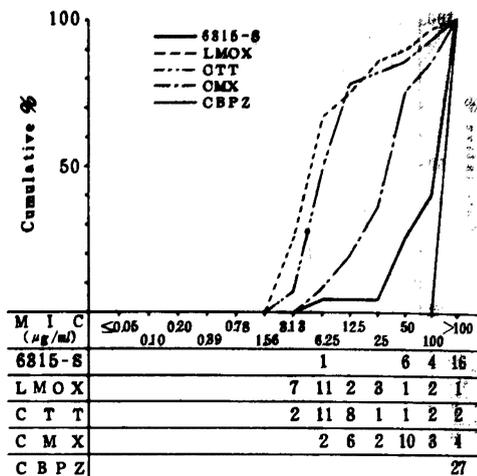
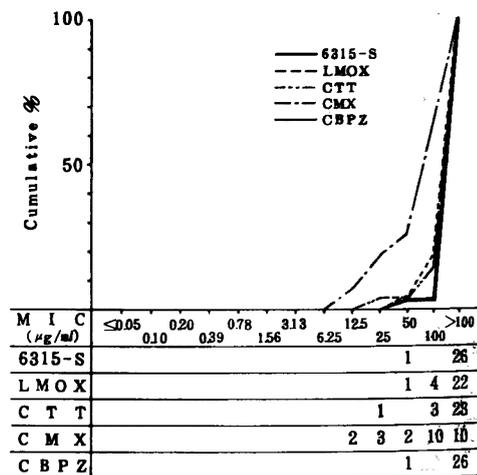


Fig.19 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *P. putida* 27 strains



炎菌の推移から、総合的に著効(++)、有効(+)、やや有効(+), 無効(-)の4段階に判定を行なった。

iv. 副作用の判定

本剤投与前後の自覚症状、臨床検査値の変動を検討した。

2) 臨床成績

5例の臨床効果をTable 2に、本剤使用前後の主な臨床検査値をTable 3に示した。

臨床効果は、有効2例、やや有効2例、無効1例と判

Fig.20 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *A. calcoaceticus* 54 strains

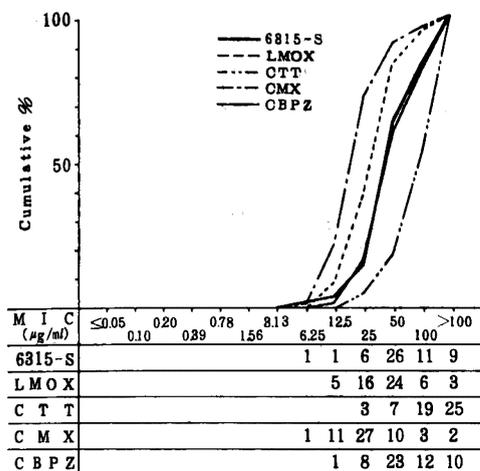


Fig.22 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *B. fragilis* 31 strains

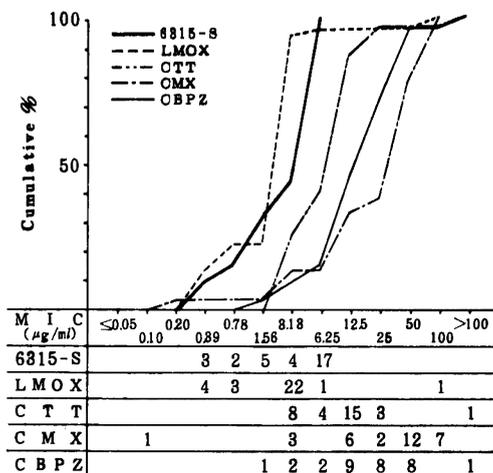
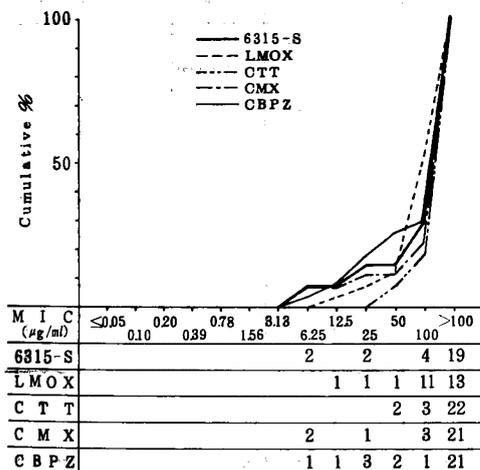


Fig.21 MIC distribution of 6315-S, latamoxef cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *Flavobacterium* sp. 27 strains



定された。

喀痰からの分離菌は、症例4の *Streptococcus pneumoniae* は消失し、その他の症例は常在菌のみ検出されたので、細菌学的効果は不明であった。

自覚的な副作用は、全例認められなかった。また、臨床検査値の異常も認めなかった。

II. 考 察

多くの抗生物質の出現と使用頻度が高くなるにつれ、

細菌感染症の様相も変貌してきている。多剤耐性菌、弱毒菌による感染症が目されるようになり、これらのはほとんどはグラム陰性桿菌である。

このような変貌に対応して、抗菌力や薬動学的な面で優れた抗生物質がめざましく開発されているが、このうちセフェム剤あるいはこれに類似したオキサセフェム剤の研究開発が盛んである。

今回検討した 6315-S は、すでに開発され市販されている LMOX と同じ母核をもち、かつ7位にメトオキシ基を有する点は、β-ラクタマーゼに対して安定な薬剤である。また、3位の側鎖は LMOX のチオメチル・テトラゾール基とは異なり、7位側鎖にはカルボキシル基をもっていない。すなわち、アルコールとの disulfiram 様作用やビタミン K の異常消費などによる出血傾向もきたし難い抗生物質といえる。

今回の抗菌力の対照薬として、主としてセファロsporin母核7位にメトオキシ基をもつセフェマイシン系抗生物質 CBPZ, CTT, および第三代セフェム剤 CMX, オキサセフェム剤 LMOX の4剤を選んで比較した。

S. aureus に対して 6315-S は最も強い抗菌力を示し、そのピーク分布は $0.39 \mu\text{g/ml}$ にあり、 MIC_{50} : $3.13 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} : $25 \mu\text{g/ml}$ であった。*E. faecalis* に対しては、他のセフェム剤と同じく抗菌力は劣った。

腸内細菌に対しては、本剤の抗菌力はセフェム系抗生物質の中程度に存在し、*Klebsiella* sp., *E. coli* に対しては最も強い抗菌力を示した。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対しては、概して他

Table 1 Serum and sputum levels of 6315-S after intravenous drip infusion for one hour

Serum level					(μg/ml)				
Case No.	Name	Age (y.o.)	weight (kg)	Time (hrs)					
				0	1	2	4	6	
Case 8	T.K.	64	45	85.0	12.0	5.8	2.0	0.45	
Case 4	S.N.	61	56	29.0	15.0	5.2	1.5	0.56	
Case 5	T.O.	79	55	49.0	18.0	7.2	2.4	0.92	

Sputum level					(μg/ml)				
Case No.	Name	Age (y.o.)	weight (kg)	Time (hrs)					
				-1~0	0~1	1~2	2~4	4~6	
8	T.K.	64	45	—*	0.17	0.14	0.16	0.10	
4	S.N.	61	56	—	0.18	0.25	0.25	0.20	
5	T.O.	79	55	0.10	0.19	0.87	0.89	0.37	

*—: no sputa expectrated

Table 2 Clinical effect of 6315-S on respiratory tract infection

No.	Name Age, Sex	Clinical diagnosis	Dosis (g)			Bacteria in sputum	Lab. data			Chest X-ray	Response	Side effect
			Daily dosis	Days	Total dosis		WBC	CRP	E.S.R			
1	K.N 81, M	Pneumonia	2	7	14	Normal flora	10630	6 (+)	86	Unchanged	(-)	(-)
						↓	12640	4 (+)	100			
2	M.I 67, M	Broncho- Pneumonia	2	7	14	Normal flora	7100	2 (+)	26	Slightly improved	(+)	(-)
						↓	5420	(-)	7			
3	T.K 64, M	chronic bronchitis	2	6	12	Normal flora	6300	2 (+)	12	Slightly improved	(+)	(-)
						↓	6000	1 (+)	11			
4	S.N 61, M	Pul. emphysema + infection	2	7	14	<i>S. pneumoniae</i> (+)	7800	2 (+)	28	Slightly improved	(+)	(-)
						↓	6200	(-)	19			
5	T.O 79, M	chronic bronchitis	2	7	14	Normal flora	7500	2 (+)	28	Unchanged	(+)	(-)
						↓	6600	1 (+)	12			

(Medical College Oita)

のセフェム剤と同じく抗菌力は弱く、*P. aeruginosa* は供試菌 54 株すべて $>100 \mu\text{g/ml}$ に分布した。

嫌気性菌のうち、最も起炎菌となる頻度が高い *B. fragilis* に対して、6315-S は LMOX と同等の強い抗菌力を持ち、他のセファマイシン系抗生物質の抗菌力よりも優れていた。

本剤の血中濃度は、LMOX のそれに比較すると低い傾向にあり²⁾、半減期も近年新しく開発されている第三世代セフェム系抗生物質のなかでは、短い方に属するよ

うである⁴⁾。

喀痰への移行濃度も血中濃度と比例するためか、3例に測定した成績はすべて血中濃度の 1% 以下の移行濃度であった。喀痰への移行濃度は、呼吸器疾患の程度、喀痰排泄量、薬剤の蛋白結合能、易脂溶性、pH などに強く影響をうけるが⁵⁾、本剤の喀痰への移行濃度は、セフェム系抗生物質のうち低い方に属するものと考えられる。

呼吸器感染症 5 例に対する本剤 1 日 2 g の点滴静注による治療効果は、有効以上の例は 2 例 (有効率 40%)

Table 3 Laboratory findings before and after administration of 6315-S

No.		RBC (10 ⁴ /mm)	Hb (g/dl)	Pl (10 ⁴ /mm)	Eosin (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	ALP (I.U./L)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)	LAP	γ-GTP
1	Before	380	12.0	24.1	2.6	26	11	241	6.0	0.9	55	87
	After	385	11.6	21.8	6.3	28	18	225	7.0	0.9	51	40
2	Before	559	18.1	18.2	5.2	24	14	119	16.0	1.2	42	17
	After	538	16.2	15.2	4.1	38	29	128	18.0	1.2	49	27
3	Before	483	15.8	15.4	0	26	16	114	12.2	1.1	48	22
	After	489	15.3	21.0	2	21	15	122	14.4	1.0	46	18
4	Before	555	17.4	15.6	0	21	19	—*	11.9	1.2	—	—
	After	524	16.8	23.8	2	29	26	—	16.3	1.1	—	—
5	Before	300	11.8	20.7	3	21	18	—	17.4	1.3	—	—
	After	382	12.6	28.2	1	26	17	—	18.0	1.1	—	—

* Not tested

(Medical College of Oita)

であった。起炎菌が確かめられた症例はほとんどなく、*S. pneumoniae* が関与した慢性肺気腫の気道感染合併例では、本菌は速やかに除菌され、有効と判定された。

本剤使用前後において、自・他覚症状に副作用と考えられる所見は認められず、臨床検査値の異常も認められなかった。

6315-Sは、抗菌力はLMOXとほぼ同等であり、化学構造上LMOXが有しているアンタピウス様作用、出血傾向をもたらす傾向は低く、また*S. aureus* に対して強い抗菌活性をもっている点が特徴といえるであろう。近年、メトシリンやセフェム耐性ブドウ球菌感染症が増加していることから、本剤の臨床応用が期待される。

文 献

- 1) 上田 泰：臨床からみた抗菌薬の変遷。日本臨床 42 (3) : 502~508, 1984
- 2) 6315-Sの概要。塩野義製薬(株)資料
- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について(1968年制定, 1974年改定)。Chemotherapy 29 (1) : 76~79, 1981
- 4) 那須 勝：セフェム—注射剤—。クリニカ 12 (8) : 653~660, 1985
- 5) SMITH, B. R. & J. L. LEFROCK : Bronchial tree penetration of antibiotics. Chest 83(6) : 904~908, 1983

LABORATORY AND CLINICAL STUDY
ON 6315-S (FLOMOXEF) AND ITS EVALUATION
IN RESPIRATORY INFECTIONS

MASARU NASU, JUN GOTO, YUICHIROU GOTO, TAKAYOSHI TASHIRO,
HITOSHI YAMASAKI, YOSHINOBU KURODA, TAKASHI ITOGA,
HIROSHI MIYAKO*, KEIKO KAKIGAWA*, KOICHI SUGAWARA* and MORIO ITO*
Second Department of Internal Medicine and Clinical Laboratory*,
Medical College of Oita

A study on a new oxacephem antibiotic, 6315-S (flomoxef) was performed evaluating antibacterial activity, human blood and sputum concentrations, and clinical efficacy in respiratory infections.

1) Antibacterial activity : minimum inhibitory concentrations (MIC's) were measured for 940 isolates (106 strains of Gram-positive cocci, 614 of *Enterobacteriaceae*, 189 of glucose non-fermentative Gram-negative rods and 31 of *Bacteroides fragilis*) using the method recommended by the Japanese Association of Chemotherapy (with inoculation of 10^6 cells/ml). Simultaneously, latamoxef, cefotetan, cefbuperazone and cefmenoxime were subjected to the test as reference compounds. 6315-S exhibited extremely strong activity against *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli*, and *B. fragilis*, but weak activity against *P. aeruginosa*. Against other species, 6315-S ranked average among the drugs tested.

2) Blood and sputum concentrations : both blood and sputum concentrations were measured in 3 patients with respiratory infections, who were given 1 g i. v. infusions of 6315-S over 1 h. Peak blood levels achieved at completion of the infusion ranged from 29 - 49 μ g/ml, then gradually decreased to levels between 0.5 - 0.9 μ g/ml after 6 h. Sputum concentrations ranged from 0.2 - 0.4 μ g/ml, or 0.5 - 0.9% of the peak blood concentration.

3) Clinical efficacy : five patients (2 with chronic bronchitis and 3 with either bacterial pneumonia, bronchopneumonia, or chronic pulmonary emphysema complicated by respiratory tract infection) were given 2 g daily in 2 divided doses by i. v. infusion over 6 - 7 days. Clinical efficacy was judged as effective in 2 patients, fair in 2 patients and poor in 1 patient. No adverse reactions were observed in subjective and objective findings or laboratory tests.