

## 6315-S (Flomoxef) の臨床的研究 (臨床効果と組織内濃度)

橋本伊久雄・沢田康夫・中村 孝・三上二郎  
天使病院外科

清水矩基雄・上田直紀・内山信弥  
北央病院外科

緑膿菌を除く、グラム陰性桿菌群、嫌気性菌に LMOX に匹敵する抗菌力を有するとともに、ブドウ球菌等のグラム陽性球菌にも強い抗菌力を有する新開発の 6315-S (Flomoxef) 注射剤を用いて、種々の原因による急性限局性および汎発性腹膜炎 10 例、肝膿瘍に合併した皮下膿瘍 1 例の計 11 例の感染症に対して、6315-S 1 回 1~2 g, 1 日 2 回, 5~20 日間の点滴静注投与により著効 4 例, 有効 6 例, 無効 1 例となり, 有効率 90.9% の成績を得た。副作用および 6315-S によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。起炎菌の分離された症例は, 9 例で 20 株を得たが, *P. aeruginosa* 1 株を除いて消失を認めた。

胆石症 4 例, 急性虫垂炎 1 例の手術時および術後の T-tube 総胆管ドレナージの 2 例において 6315-S 1 g 静注後の胆汁および組織内濃度の検索をおこなった。測定法は *E. coli* 7437 株による bioassay 法である。手術時における総胆管胆汁内濃度は平均  $180.0 \pm 124.0 \mu\text{g/ml}$ , 胆嚢胆汁内濃度は胆嚢管閉塞例で  $3.2 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$ , 開存例は  $116.0 \mu\text{g/ml}$  を示した。胆嚢壁は  $14.3 \pm 7.1 \mu\text{g/g}$ , 虫垂壁は  $10.9 \mu\text{g/g}$  を認めた。術後 T-tube から採取の胆汁では平均  $51.4 \pm 15.8 \mu\text{g/ml}$  を示した。これらの値は起炎菌の MIC を充分に上廻っており, 臨床効果と合わせて 6315-S の腹部外科的感染症に有用であることが裏付けられた。

最近の感染症における起炎菌は, グラム陰性桿菌群が増加しており, しかも現在主として使用されている  $\beta$ -lactam 系抗生剤に対して耐性を有する  $\beta$ -lactamase 産生菌の増加が指摘されて来ている<sup>1)</sup>。現在抗生剤開発の主力をなしている cephem 系抗生剤は, ブドウ球菌などのグラム陽性菌より大腸菌, 肺炎桿菌などのグラム陰性菌に抗菌力を有する第一世代の cephem 系抗生剤から,  $\beta$ -lactamase に抵抗性を有するか, 抗菌力を比較的に増強した第二世代 cephem 剤, さらにこの両者を兼ねそなえ, 抗菌力をその他のグラム陰性桿菌群, さらには緑膿菌にまで上げた第三世代と呼ばれる cephem 剤が開発され, その一部は市販されて一般に使用されるに至っている。

しかし, 第三世代の cephem 剤は, グラム陰性菌, 嫌気性菌などへの強い抗菌力をもち,  $\beta$ -lactamase 抵抗性を有している反面, グラム陽性球菌への抗菌力が弱く, また一部の抗生剤はアルコールとの相互作用があり, これらの薬剤が多用されるにともなって, 近年耐性ブドウ球菌の増加が問題となって来た<sup>2, 3)</sup>。

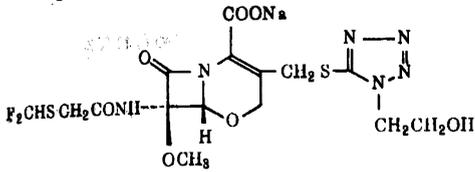
Latamoxef (LMOX) は 1977 年, 塩野義製薬株式会社研究所で合成されたオキサセフェム系抗生物質で 1982 年発売以来, 現在広く使用されている第三世代 cephem 系抗生剤であるが, 今回, LMOX と同一の 1-oxacephem 骨格を有する新しい注射用抗生剤として 6315-S (Flomoxef: FMOX) が塩野義製薬研究所において開発された<sup>4)</sup>。6315-S は LMOX の有するグラム陰性菌と嫌気性菌への強い抗菌力を保持しながら, 多くの第三世代 cephem 系抗生剤の欠点であるグラム陽性菌への抗菌力の弱さとアルコールとの相互作用を改良した抗生物質である<sup>5, 6)</sup>。著者らは, 今回 6315-S の提供を受け, 若干の感染症に対する治療を試み, さらに一部の患者の手術時に本剤の体液および組織内濃度の検索をおこなう機会を持ち, 若干の興味ある所見を得たので報告する。

### I. 研究方法

#### 1. 使用薬剤<sup>7-9)</sup>

6315-S は塩野義製薬株式会社研究所において, LMOX から改良された新しい oxacephem 系注射用抗

Fig. 1 Chemical structure of 6315-S



生物質である。構造式は Fig. 1 に示すごとくで、化学名は (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 である。

分子式は  $C_{15}H_{17}F_2N_8NaO_7S_2$ 、分子量 518.44 の物質である。

白色～黄白色の吸湿性の粉末で、水、メタノールに極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、クロロホルムに極めて溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。水溶液の pH は 4.0～6.0 (100 mg/ml 溶液) である。

6315-S の抗菌スペクトルは、好気性菌では Cefazolin (CEZ) と同等の抗菌力をグラム陽性菌に対して示し、グラム陰性菌には緑膿菌を除いて、LMOX に匹敵する強い抗菌力を示し、特に、臨床的に検出率の高い *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* 属に対し 3.13～6.25  $\mu\text{g/ml}$  の低い MIC を示している。嫌気性菌に対しては、*Bacteroides fragilis* および *Clostridium difficile* などに対し強い抗菌力を示す。

最高血中濃度は LMOX よりやや低く CTM と同等であり、1 g 静注時の T $\frac{1}{2}$  ( $\beta$ 相) は 44.2 分である。尿中排泄率は 1 g 静注後 12 時間までで 80% を示した。LMOX が糸球体漏過型であるに対し 6315-S は尿細管分泌型である。胆汁中へは、他の cephem 剤よりも比較的早く移行し、総胆管胆汁中濃度は多くの症例が 200.0  $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度を示す。胆嚢壁への移行は血中濃度よりやや低値であるが、治療に十分な濃度を示す。髄液移行性は LMOX よりやや低い。

胆汁移行性は LMOX よりやや高いが、投与された 6315-S の大部分は尿中に排泄され、尿中に約 2～3% の活性代謝物が認められる。蛋白結合率はヒト血清で 35% であり、60% の LMOX より低値である。

6315-S は 1 g (力価) 含有の vial 剤として提供され、20 ml の生理食塩液に溶解して静注に使用し、250～500 ml の 5% ブドウ糖液または 500 ml の Lactate Ringer 液に溶解して点滴静注に用いた。

## 2. 対象症例

症例は 1984 年 5 月より 12 月までの 5 ヶ月間に天使病院外科および北央病院外科に入院、治療をおこなった症例のうち、主として腹膜炎症例を対象として、11 例に投与して 6315-S の臨床効果を検討した。年齢は 22 才より 83 才、男性 8 例、女性 3 例であった。疾患別では、急性虫垂炎に合併した限局性または汎発性腹膜炎 6 例、頭蓋内動脈瘤破裂に対する頭蓋内経皮下腹腔シャント手術後に合併した腸閉塞症および汎発性腹膜炎 1 例、横行結腸クローン氏病による穿孔性腹膜炎 1 例、急性脾壊死後の後腹膜膿瘍に合併した汎発性腹膜炎 1 例、肝膿瘍に合併した右下胸部上腹部膿瘍 1 例、急性胆嚢炎に合併した汎発性腹膜炎 1 例であった。

この他に胆石症 4 例、急性虫垂炎 1 例の手術時および胆石症にて T-tube ドレナージ施行の胆管炎の 2 例において、6315-S 1 g 静注後の胆汁、胆嚢、虫垂などを採取し、6315-S 濃度を測定した。

## 3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は自覚、他覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の 4 区分とし、おのおの次の基準によった。

著効 (Excellent) : 投与 3 日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌が消失したもの。

有効 (Good) : 4～5 日以内に症状の半数以上が消退または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失または減少が著明なもの。

やや有効 (Fair) : 6～7 日以内に症状の一部が消退または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効 (poor) : 7 日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

これらの基準により各症例についての検討をおこなって臨床効果の判定を施行した。

病巣より得た試料の培養により分離された細菌のうち、常在菌と考えられ、かつ量の少ないものを除いて起炎菌とし、その 6315-S に対する MIC を日本化学療法学会標準法<sup>10)</sup>により測定した。

## 4. 体液・組織内濃度試料の採取、測定方法

6315-S の胆汁、組織などの濃度測定のための試料採取は次のようにおこなった。

手術時試料を採取した胆石症 4 例、急性虫垂炎の 1 例は、手術前に 6315-S 1 g を静注により投与した。術前に抗生剤を投与されていた患者は、十分な排泄時間を置いたことを確かめて実施した。6315-S 静注後より試料採取までの時間または臓器の血行遮断時の時間を

チェックし、総胆管胆汁および胆嚢内胆汁はなるべく経時的に採取することを心掛けた。採取した胆嚢、虫垂は内腔を開き、表面に付着した血液、胆汁、膿汁などをぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗浄し、なるべく速かに $-20^{\circ}\text{C}$ にて凍結保存した。術後のT-tube挿入患者の胆汁は、6315-S 1g静注後、経時的に胆汁を採取し、凍結保存した。試料は凍結状態のまま塩野義製薬株式会社 製造部第5試製部門(兵庫県、尼崎市)に送付して測定に供した。

試料はゆっくり融解後、血清はそのまま、胆汁、膿汁は3,000 rpm 15分間の遠心沈殿後の上清を測定に供した。組織は秤量後、その重量の4倍量の0.1 M phosphate buffer solution (pH 7.0)を加え、ULTRA TURRAXにてhomogenateを作製、3,000 rpm 15分間遠心沈殿後、その上清を測定に供した。

6315-S濃度測定は*E. coli* 7437株を検定菌とするBand culture法にて施行した。定量用培地としてトリプトソイ寒天培地(栄研, pH 7.3)を使用した。標準液系列は血清ではヒト凍結血清(大日本製薬)、その他は0.1 M phosphate buffer solution (pH 7.0)にて作製し使用した。

## II. 検 討 成 績

6315-Sの検討成績をTable 1からTable 4に示した。Table 1, 2には6315-Sの臨床効果を示し、Table 3には投与前後の臨床検査値を、Table 4には6315-Sの胆汁および組織内濃度を示した。以下項目別に成績を述べる。

### 1. 臨床効果

10例の種々の原因による急性腹膜炎および肝膿瘍に合併した右胸壁下部、右上腹部膿瘍の1例に6315-Sの点滴静注による治療を試みた。6315-Sの投与は全例250~500 mlの5%ブドウ糖または500 mlのLactate Ringer液に溶解し、1~2時間の点滴静注により施行した。1回投与量は症例1~4および6の5例は1g、症例5および7~11の6例は2gで、1日投与回数はすべて1日2回投与であった。投与日数は5~20日間、総投与量は10~80gにおよんだ。

起炎菌の分離された症例は9例で、総計20株を得た。6315-Sに対するMICが $6.25\ \mu\text{g/ml}$ 以上の株は $\alpha$ -*Streptococcus* 1株、*Staphylococcus epidermidis* 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株、*Enterococcus faecalis* 3株および*Candida* sp. 1株の計7株であった。これ以外の株はすべて6315-Sの有効性が期待されるMICを得た。

6315-Sの臨床効果は著効4例、有効6例、無効1例で有効率は90.9%であった。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

### 1) 急性限局性腹膜炎

Table 1の5例は急性虫垂炎に合併した限局性腹膜炎である。

全例虫垂切除術を施行しているが、症例1~4では一次的に閉腹しているために、6315-S投与後の起炎菌の検索はできなかった。6315-S投与前の起炎菌は虫垂内膿汁または腹水の培養により得たものである。

若干の症例について略記する。

症例4. N.T. 22才, 女, 体重48 kg

昭和59年11月28日より右下腹部痛と緊張感を訴えていたが、症状が軽度のため経過を観察していた。しかし症状が消失せず、本人の希望もあり12月3日入院、12月4日手術を施行した。虫垂の変化は中等度で、少量の混濁した腹水があり、限局性腹膜炎を併発していた。虫垂内膿汁の培養により大量の*E. coli*と中等量の*Klebsiella oxytoca*および $\alpha$ -*Streptococcus*を得た。6315-Sに対するMICはそれぞれ0.025  $\mu\text{g/ml}$ 以下、0.05  $\mu\text{g/ml}$ および6.25  $\mu\text{g/ml}$ を認めた。虫垂切除後一次的に閉腹し、術後6315-S 1g, 1日2回の点滴静注を5日間施行した。細菌学的な検索はできなかったが、3日にて下熱し臨床症状より有効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例5. U.S. 73才, 女, 体重58 kg

4日前より腹痛があり昭和59年9月8日、急性腹症として入院、手術を施行した。虫垂は壊死状となり穿孔し、回盲部周囲に膿瘍を形成していた。虫垂切除後ドレナージを施行した。膿汁の培養により大量の*E. coli*および*K. pneumoniae*を認め、6315-Sに対するMICはそれぞれ0.05  $\mu\text{g/ml}$ および0.1  $\mu\text{g/ml}$ であった。術後6315-S 2g, 1日2回の点滴静注を11日間施行した。投与終了後のドレナージからの排出膿汁の培養は陰性であった。投与後2日目で下熱、排膿著明減少を認め、著効と判定された。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

### 2) 急性汎発性腹膜炎

Table 2に示した症例6~10の5例は種々の原因による汎発性腹膜炎の症例である。

以下各症例について略記する。

症例6. Y.K. 17才, 男, 体重55 kg

前日より腹痛があり、次第に増強して昭和59年11月27日入院、11月28日手術を施行した。虫垂は壊死状と

Table 1 Clinical efficacy of 6315-S after intravenous drip infusion on acute localized peritonitis

Case no., age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks,	6315-S		Isolated organisms		Clinical and adverse effect
		Daily dose, duration total dosis,		MIC 10 <sup>6</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml)	Bacteriological effect	
1. HE, 24 M, 54 kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis, appendectomy,	2 g, (1 x 2), 5 days, 10 g		before 6315-S treatment, <i>K. oxytoca</i> 0.05 (+) <i>E. coli</i> 0.05 (+++) <i>E. faecalis</i> 3.13 (+) not tested after treatment, unknown	Good None	
2. SO, 25 M 55 kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis, appendectomy,	2 g, (1 x 2), 5 days, 10 g		before 6315-S treatment, <i>K. pneumoniae</i> 0.1 (+++) <i>E. coli</i> 0.05 (+++) <i>C. freundii</i> 3.13 (++) not tested after treatment, unknown	Good None	
3. TK, 39 M 58.5 kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis, appendectomy,	2 g, (1 x 2), 5 days, 10 g		before 6315-S treatment, <i>E. coli</i> 0.05 (+++) <i>E. faecalis</i> 12.5 (+) not tested after treatment, unknown	Good None	
4. NT, 22 F, 48 kg	Acute localized peritonitis with phlegmonous appendicitis, appendectomy,	2 g, (1 x 2), 5 days, 10 g		before 6315-S treatment, <i>E. coli</i> <0.025 (+++) <i>K. oxytoca</i> 0.05 (++) $\alpha$ - <i>Streptococcus</i> 6.25 (++) not tested after treatment, unknown	Good None	
5. US, 73 F, 58 kg	Acute localized peritonitis with gangrenous perforative appendicitis, appendectomy with drainage,	4 g, (2 x 2), 11 days, 44 g		before 6315-S treatment, <i>E. coli</i> 0.05 (+++) <i>K. pneumoniae</i> 0.1 (+++) no growth during and after 6315-S treatment, eliminated	Excellent None	

なり根部で穿孔し、汎発性腹膜炎を合併していた。虫垂切除、ドレナージを施行した。起炎菌の検索は培養ができず、細菌学的効果は不明である。術後 6315-S 1 g, 1日2回の点滴静注により腹膜炎の治療を施行した。投与期間は16日間であった。4日後下熱し、排膿も減少し有効と判定された。副作用はなかったが、投与前よりビリルビン値の上昇を認め、投与中一時 GOT 52, GPT 58 と上昇を認めたが、6315-S 投与続行し、自然に10日後正常値に復したので、本剤との関係はないものと考えられる。

症例 7. K.W. 50才, 女, 体重 53 kg

昭和59年7月20日, 頭痛を訴え脳外科に入院, 動脈

撮影にて内頸動脈瘤破裂と診断され, 8月11日, 右前頭開頭術にて動脈瘤クリッピングと脳室腹腔短絡術を受けた。8月13日より腹部膨満, 嘔吐があり, 8月14日腸閉塞にて外科に入院, 手術を施行した。開腹により多量の膿性浸出液があり, 腹腔内ドレナージを施行した。膿性腹水の培養により 6315-S に対する MIC が 200.0  $\mu$ g/ml 以上の中等量の起炎菌 *P. aeruginosa* を得た。術後 6315-S 2 g, 1日2回点滴静注を5日間施行したが, 発熱は持続し, 排膿も減少せず, 起炎菌の減少も認めなかったため無効と判定した。副作用および本剤による臨床検査値の異常は認めなかった。6315-S 中止後 LMOX 2 g および CFS 1 g の併用を1日2回点滴静

Table 2 Clinical efficacy of 6315-S after intravenous drip infusion on acute diffuse peritonitis and other infectious disease

Case no., age (yr), sex and body weight	Diagnosis, remarks,	6315-S Daily dose, duration total dosis,	Isolated organisms MIC 10 <sup>6</sup> cells/ml ( $\mu$ g/ml) Bacteriological effect	Clinical and adverse effect
6. YK, 17 M 55 kg	Acute diffuse peritonitis with gangrenous perforative appendicitis, appendectomy with drainage,	2 g, (1 x 2), 16 days, 32 g	not tested before and after 6315-S treatment, unknown	Good None
7. KW, 50 F, 53 kg	Acute diffuse peritonitis after cranio-abdominal shunt operation due to rupture of right internal carotid aneurysm, and paralytic intestinal obstruction, laparotomy with drainage,	4 g, (2 x 2), 5 days, 20 g	before 6315-S treatment, <i>P. aeruginosa</i> >200.0 (++) persisted	Poor None
8. TY, 35 M, 67 kg	Acute diffuse peritonitis due to perforative phlegmonous colitis of transverse colon (Crohn's disease), catarrhal appendicitis and duodenal ulcer, appendectomy with drainage, before 6315-S treatment, effects of AMA-1080 2 g i.v.d. for 5 days and LMOX 4 g i.v.d. for 3 days were poor and unknown,	4 g, (2 x 2), 9 days, 36 g	before 6315-S treatment, <i>B. fragilis</i> 3.13 (++) <i>C. difficile</i> 3.13 (++) eradicated after 6315-S treatment and appearing <i>Candida</i> sp. >200.0 (+)	Good None
9. YE, 37 M, 62 kg	Acute diffuse peritonitis with left retroperitoneal abscess and adiponecrosis of left colon mesenterium due to acute pancreatic necrosis, ileostomy with abdominal drainage, before 6315-S treatment, effect of CPZ 4 g i.v.d. for 10 days was recurred,	4 g, (2 x 2), 15 days, 60 g	no growth before, during and after 6315-S treatment, unknown	Excellent None
10. IM, 83 M, 49 kg	Acute diffuse peritonitis, cholecystitis with cholelithiasis, and aneurysm of thoracic aorta with heart failure, cholecystostomy, cholelithotomy with drainage,	4 g (2 x 2), 20 days, 80 g	before 6315-S treatment, <i>E. faecalis</i> (++) no growth during and after 6315-S treatment, eradicated	Excellent None
11. NT, 67 M, 63 kg	Right lower chest and hypochondric abscess with liver abscess and acute hepatitis, incision with drainage, before 6315-S treatment, effect of PMPC 200 mg p.o. for 43 days and CPZ 2 g i.v.d. for 14 days were recurred,	4 g, (2 x 2), 9 days, 36 g	before 6315-S treatment, <i>K. pneumoniae</i> 0.05 (+++) <i>E. faecalis</i> 100.0 (++) during 6315-S treatment, <i>K. pneumoniae</i> 0.05 (+) <i>S. epidermidis</i> 0.78 (+) no growth after 6315-S treatment, eradicated	Excellent None

注にて投与し有効であった。

症例 8. T.Y. 35才. 男. 体重 67 kg

昭和 59 年 8 月 5 日より右下腹部痛があり, 8 月 6 日

入院, 手術を施行した。開腹すると膿性腹水を多量に認め, 横行結腸の漿膜に硬結と膿性附着物を認めた。虫垂に軽度の炎症と十二指腸潰瘍の合併があり, 虫垂切除と

腹腔ドレナージを施行した。術後 monobactam 系抗生剤 AMA-1080 1g, 1日2回の点滴静注を5日間施行したが無効のため, LMOX 2g, 1日2回に変更し3日間投与したが, 下熱するも排膿が持続するため, また, 起炎菌として 6315-S に対する MIC が  $3.18 \mu\text{g/ml}$  の *B. fragilis* および *C. difficile* が中等量認められるため, 6315-S 2g, 1日2回点滴静注に変更し, 9日間投与した。起炎菌の LMOX に対する MIC は  $100.0 \mu\text{g/ml}$  を示した。6315-S に変更後, 排膿は著明に減少し, 菌も消失したため有効と判定された。治療後起炎菌は消失したが少量の *Candida sp.* の出現を認めた。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 9. Y.F. 37才, 男, 体重 62 kg

昭和 59年 9月 7日, 突然激しい上腹部痛があり, 急性腹症として入院, 手術を施行した。腹腔内に大量の血性浸出液があり, アミラーゼ値は 2844 単位を示し, 臍頭部に表面黒色の硬結があり, 急性脾臓壊死と診断し, 腹腔内ドレナージを施行した。CPZ 2g, 1日2回点滴静注 10日間投与をしていたが, 9月 16日頃より左下腹部痛および腹腔内に巨大硬結を認め, 9月 17日腹膜炎の疑いで再開腹する。S 状および下行結腸の腸間膜および大網膜の脂肪壊死があり, 回腸末端にて回腸瘻を造設, 壊死部にドレナージを施行した。胆汁の培養は陰性で起炎菌および細菌学的効果は不明であった。術後 6315-S 2g, 1日2回点滴静注を 15日間投与した。3日後排膿は著明に減少し, 下熱したため著効と判定した。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

症例 10. I.M. 83才, 男, 体重 49 kg

昭和 59年 8月 26日より腹痛, 嘔吐を訴え, 8月 28日, 急性腹症として入院, 手術を施行した。胆嚢に多数の胆石があり, 胆嚢は強く腫大し, 壁は発赤, 肥厚が著明であった。胆嚢炎を原因とする汎発性腹膜炎にて, 全身状態が不良のため胆嚢切開にて結石を除去, 胆嚢瘻を造設し, 腹腔内にドレナージを併用した。術後 6315-S 2g, 1日2回点滴静注を 20日間投与した。3日後下熱し, 排膿も著明に減少し著効と判定した。起炎菌として中等量の *E. faecalis* を得たが, 菌の消失を認めた。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

3) 肝臓病および下胸部上腹部膿瘍

1例の症例について検討した。症例について略記する。

症例 11. N.T. 67才, 男, 体重 63 kg

昭和 59年 5月 8日,  $39.5^{\circ}\text{C}$  の発熱と黄疸にて内科に

入院, 肝臓病および急性肝炎にて治療を受けていた。昭和 59年 8月 17日, 前胸部皮下に発赤腫脹, 膿瘍形成を認め, 8月 18日切開排膿, ドレナージを施行するとともに, 抗生剤として 6315-S 2g, 1日2回点滴静注を 9日間施行した。起炎菌として切開時の胆汁の培養により大量の *K. pneumoniae* および *E. faecalis* を得たが, 6315-S に対する MIC はそれぞれ  $0.05 \mu\text{g/ml}$  および  $100.0 \mu\text{g/ml}$  を示した。6315-S 開始後 2日目には少量の *K. pneumoniae* および *S. epidermidis* を得た。MIC はそれぞれ  $0.05 \mu\text{g/ml}$  および  $12.5 \mu\text{g/ml}$  であった。投与後には起炎菌の消失を認めた。臨床効果は 2日で下熱し, 排膿も減少し著効と判定された。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

4) 臨床効果検討例のまとめ

6315-S の使用薬剤はすべて 1g (力価) 含有の vial 剤であるが, 症例により 1回使用量は 1g または 2g であって, 疾患の重症程度によって差があった。1日投与回数はすべて 2回であるが, 投与期間は 5~20 日におよび重症例は長期間投与された。

11例の臨床効果は著効 4例, 有効 6例, 無効 1例で有効率は 90.9% の高率を示した。

細菌学的検索において, 無効症例は起炎菌として *P. aeruginosa* が分離されており, 6315-S に対する MIC は  $200.0 \mu\text{g/ml}$  以上を示し, 菌減少を認めなかったが, 他の症例では一部の分離菌で 6315-S の MIC が高値を示す株も認められたが, ほぼ全例で起炎菌の消失を認め, 本剤の有効性が認められた。

副作用として, 全例においてアレルギー, 循環器系, 消化器系などに対する副作用は認められず, また Table 3 に示すごとく, 6315-S 投与前後の臨床検査値において, 本剤によると思われる異常値は認められなかった。

また, 一部の症例で, 投与前より肝機能, 腎機能などの低下例が認められたが, これらの症例に対しても特に変化がなく, 安全に投与し得た。

2. 胆汁および組織内濃度

Table 4 に胆石症 4例, 急性虫垂炎 1例の手術時における胆汁, 胆嚢, 虫垂などの 6315-S 濃度の測定結果, および手術時に検索した胆石症のうち 1例とその他 1例の T-tube による総胆管ドレナージ症例の経時的総胆管内胆汁への移行検索結果を示した。

胆石症手術時に検索した 6315-S の総胆管胆汁への移行は, 1g 静注後 36分より 110分までの検索で,  $50.0\sim 364.0 \mu\text{g/ml}$  の数値を示した。胆嚢内胆汁への移行は,

Table 3 Laboratory findings before and after 6315-S intravenous drip infusion to infectious diseases

Case	RBC × 10 <sup>4</sup>		Hb g/dl		Ht (%)		WBC		S-GOT		S-GPT		Al-phos		BUN mg/dl	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1. H E, 24 M, 563	518	16.6	15.2	48.1	44.5	9,600	8,000	17	10	8	13	8.0	10.0	13.0	15.0	
2. S O, 25 M, 475	458	15.1	14.0	45.5	40.9	9,600	4,900	17	18	17	11	6.3	4.3	13.0	15.0	
3. T K, 39 M, 463	513	15.5	15.7	44.0	46.7	19,200	7,200	12	13	18	14	4.3	5.7	11.0	9.0	
4. N T, 22 F, 404	441	11.3	12.0	33.6	36.4	7,000	7,400	13	23	8	16	4.4	3.9	7.0	11.0	
5. U S, 73 F, 472	466	13.5	13.0	41.0	38.0	14,500	7,800	23	39	26	33	8.8	9.5	18.1	16.8	
6. Y K, 17 M, 468	529	16.0	13.2	44.3	40.7	11,200	7,000	19	24	11	24	9.7	7.6	9.0	10.0	
7. K W, 50 F, 365	428	12.3	14.0	35.0	42.5	21,800	7,300	23	58	13	103	7.8	6.0	7.3	16.2	
8. T Y, 35 M, 353	467	10.2	12.8	31.0	39.5	9,000	10,500	77	18	96	24	8.8	6.2	15.6	14.0	
9. Y F, 37 M, 422	378	14.2	11.9	42.0	33.5	27,800	11,400	34	23	38	48	10.1	7.7	22.6	13.9	
10. I M, 83 M, 423	422	13.3	12.9	39.0	38.5	14,600	6,700	37	69	28	121	7.3	7.4	22.8	15.8	
11. N T, 67 M, 479	481	14.5	14.3	43.5	42.0	10,500	7,300	53	59	118	113	15.2	10.9	20.6	22.1	

静注後 17 分より 115 分で、胆嚢管閉塞例は 0.66~5.90  $\mu\text{g/ml}$  であったが、胆嚢管開存例では 116.0  $\mu\text{g/ml}$  の高濃度移行を認めた。胆嚢壁への移行は 7.12  $\mu\text{g/g}$  から 21.8  $\mu\text{g/g}$  の濃度を示した。総胆管結石による T-tube 総胆管ドレナージの症例では、2 例において検索したが、静注後 30 分より 300 分までで 25.8~81.2  $\mu\text{g/ml}$  の移行を認めた。

虫垂壁への移行は、1 例のみで検索したにすぎなかったが、静注後 20 分で 10.9  $\mu\text{g/g}$  の移行を認めた。

討議

### Ⅲ. 考 按

幅広い抗菌スペクトラムと副作用および毒性の少ない安全性より、 $\beta$ -ラクタム系抗生剤は、今日、注射用抗生剤の主力となっている。とくに cephem 系抗生剤の発達、普及は目ざましく、感染症原因菌の主力をしめるブドウ球菌、連鎖球菌などのグラム陽性菌群、大腸菌、肺炎桿菌などのグラム陰性菌群に対する第一世代の cephem 系注射剤、内服剤が広く用いられ、耐性菌の増加に伴い、抗菌力を飛躍的に高めるか、または耐性菌に対する  $\beta$ -lactamase 抵抗性を有している第二世代の cephem 系注射剤が現れ、これは抗菌スペクトルがさらに拡大されているところから、次第に抗菌抗生剤の主力となりつつある。さらに cephem 剤の開発、進歩は  $\beta$ -lactamase 抵抗性と特にグラム陰性桿菌群に対する抗菌力を高めた第三世代となり、その一部はすでに市販され、主として重症感染症、難治性感染症に偉力を発揮しつつある。

一方、感染症起炎菌の様相も大きく変化し、グラム陰性桿菌群、特に、弱毒菌あるいは常在菌と目されていた *Proteus* 属、*Citrobacter* 属などの菌による感染症が指摘され、しかも一種の菌でなく、複数菌による感染が多

くなり、多数菌感染症への対応が必要となり、第三世代 cephem 剤に対する期待が増大して来た。しかし、第三世代 cephem 剤は、グラム陽性菌に対する抗菌力が相対的に弱くなり、逆にグラム陽性菌、特に耐性ブドウ球菌による感染が問題となって来た。そこでアミノ配糖体などとの併用が検討されて来ているが、一方、cephem 系抗生剤としては、第三世代の特長を有するとともに耐性ブドウ球菌などのグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有する薬剤の開発に目を向けることとなって来た<sup>1-3)</sup>。

6315-S は緑膿菌を除くグラム陰性桿菌群に対する強い抗菌力を有し、さらにブドウ球菌などのグラム陽性菌に対して強い抗菌力を有する薬剤として開発された oxacephem 系注射用抗生剤の一つである<sup>4)</sup>。本剤の抗菌スペクトルは好気性菌では、グラム陽性菌に対しては CEZ と同等、グラム陰性菌には、緑膿菌を除き、LMOX と同等の強い抗菌力を示す<sup>5)</sup>。また、CEZ 耐性の黄色ブドウ球菌にも cephem 系他剤よりも強い抗菌力を示す<sup>5)</sup>。嫌気性菌ではグラム陽性菌および陰性菌ともに強い抗菌力を示し、特に、*B. fragilis* に強く、*C. difficile* にも抗菌力を示す<sup>6)</sup>。MIC 濃度で強い殺菌力を示し、血清によって活性は減弱されにくい。また、cephalosporinase 型の一部を除き、ほとんどの型の  $\beta$ -lactamase に極めて安定であり、マウス実験的感染で *in vitro* 抗菌力に対応した抗感染力を示している<sup>7)</sup>。

6315-S の静注、点滴静注時の血中濃度は、明瞭な dose-response をしめすが、ピーク値は LMOX に比べやや低く、半減期 ( $\beta$ 相) も LMOX の約  $\frac{1}{2}$  で 1 g 静注で 44.2 分、1 g 1 時間点滴静注で 51.6 分である<sup>11)</sup>。

尿中排泄率は 1 g 静注後 12 時間までで 80% を示し、LMOX、CTM と同様に良好な排泄を示した。また、LMOX の排泄は糸球体漏過型に対して本剤は尿管管分

Table 4 6315-S concentration in serum, common duct bile, gall bladder bile, gall bladder and appendix wall after intravenous bolus injection of 1g

Case no., age, sex and body weight	Diagnosis, remarks,	Time after injection (min)	Site	6315-S concentration ( $\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$ )	Laboratory findings at operation	
1. TO, 74 F, 58 kg	Subacute cholecystitis, cholangitis with cholecyst-choledocholithiasis, cystic duct was obstructed, inflammatory degree of gall bladder wall (+++), cholecystectomy, choledochotomy with T-tube choledochal drainage, organism no growth,	17	Gall bladder wall	21.8	RBC $427 \times 10^4$	
		17	Gall bladder bile	0.66	Hb 14.6 g/dl	
		36	Common duct bile	50.0	Ht 41.5 %	
		39	Common duct bile	91.0	WBC 4,400	
					GOT 24	
					GPT 16	
					Al-P 5.1	
					BUN 12.5	
2. TT, 73 F, 57 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, cystic duct was obstructed by calculi, inflammatory degree of gall bladder wall (++), cholecystectomy, organism in gall bladder bile no growth,	53	Gall bladder wall	20.6	RBC $435 \times 10^4$	
		53	Gall bladder bile	5.90	Hb 13.8 g/dl	
		59	Common duct bile	364.0	Ht 39.5 %	
					WBC 6,300	
					GOT 20	
					GPT 15	
					Al-P 6.3	
					BUN 11.3	
3. TT, 33 M, 60 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, cystic duct was not obstructed, inflammatory degree of gall bladder wall (+), cholecystectomy, organism in gall bladder bile no growth,	103	Common duct bile	200.0	RBC $489 \times 10^4$	
		115	Gall bladder wall	7.48	Hb 13.5 g/dl	
		115	Gall bladder bile	116.0	Ht 40.0 %	
					WBC 5,500	
					GOT 20	
					GPT 15	
					Al-P 7.1	
					BUN 9.8	
4. KH, 71 F, 55 kg	Acute cholecystitis, cholangitis with cholecyst-choledocholithiasis, cystic duct was obstructed, inflammatory degree of gall bladder wall (++), cholecystectomy, choledochotomy with T-tube choledochal drainage, organism in bile was no growth,	105	Gall bladder wall	7.12	RBC $572 \times 10^4$	
		105	Gall bladder bile	3.08	Hb 17.4 g/dl	
		109	Common duct bile	118.0	Ht 54.0 %	
		110	Common duct bile	260.0	WBC 10,600	
						GOT 65
						GPT 326
					Al-P 24.2	
					BUN 18.5	
	17 days after operation,	30	Common duct bile	81.2	RBC $419 \times 10^4$	
	cholangitis with T-tube choledochal drainage,	60	Common duct bile	80.0	Hb 13.2 g/dl	
		120	Common duct bile	50.0	WBC 8,900	
		180	Common duct bile	38.5	GOT 22	
		240	Common duct bile	54.8	GPT 30	
					Al-P 5.7	
					BUN 6.2	
5. FT, 74 F, 66 kg	Subacute cholangitis, T-tube choledochal drainage, organism in common duct bile was no growth,	180	Common duct bile	29.6	RBC $435 \times 10^4$	
		300	Common duct bile	25.8	Hb 13.4 g/dl	
					Ht 38.0 %	
					WBC 5,600	
					GOT 35	
					GPT 25	
					Al-P 8.9	
					BUN 11.5	
6. MT, 50 F, 61 kg	Acute phlegmonous appendicitis, appendectomy, organism in pus <i>E. coli</i> (+++) 0.05 <i>K. pneumoniae</i> (+++) 0.05	20	Appendix wall	10.9	RBC $487 \times 10^4$	
		60	Serum	194.0	Hb 14.3 g/dl	
					Ht 41.5 %	
					WBC 12,500	
					GOT 20	
					GPT 15	
					Al-P 5.7	
					BUN 11.3	

泌型である。

6315-S の喀痰内移行は他の cephem 剤よりも良好であり、胆汁内への移行は LMOX よりも早く移行を示すが、中等量の濃度である。髄液内への移行は LMOX よりも低濃度を示す<sup>7, 8)</sup>。

6315-S 研究会における外科領域の臨床成績のまとめでは、99 例が集積され、大部分が 1 回 1g, 1 日 2 回点滴静注にて投与され、総合的臨床効果は 73.4% の有効率であり、胆道感染症に 81.3%, 腹膜炎に 73.0% の有効率を示した。分離菌別の臨床効果では、グラム陽性菌で 87.5%, グラム陰性菌で 80.0% の有効率であり、菌消失率ではそれぞれ 100.0%, 58.3% であった。グラム陰性菌での菌消失率が低いのは、6315-S が *Pseudomonas* 属や *Enterobacter* 属に抗菌力が弱い点を反映したものであろうと報告されている<sup>9)</sup>。

著者らの 6315-S に対する臨床効果検索例は種々の原因による急性腹膜炎 10 例、肝膿瘍に合併した皮下膿瘍 1 例の 11 例であるが、1 回 1~2g を 1 日 2 回点滴静注にて 5~20 日間の投与で、著効 4 例、有効 6 例、無効 1 例の有効率 90.9% の成績を認めた。

起炎菌の分離された症例は 9 例であったが、他の 2 例のうち 1 例は 6315-S 投与前後の検索ができず、他の 1 例は投与前後も培養が陰性のため細菌学的効果は不明であった。また、4 例の急性虫垂炎に合併した限局性腹膜炎では、手術時に起炎菌の検索は可能であり、それぞれ 2~3 株の菌を得たが、虫垂切除後ドレナージを施行せず一次的に閉腹したので、術後の細菌学的検索は不能であったが、6315-S 投与後の臨床経過よりみて、これらの起炎菌は消失したものと推定された。無効例の 1 例は *P. aeruginosa* が中等量分離されたが、6315-S 投与後も減少せず、臨床効果も無効であった。6315-S は緑膿菌に対しては抗菌力がおよばず、この結果も止むを得ないものと考えられる。その他の 4 例では起炎菌は全株 6315-S 投与後消失し、細菌学的効果は消失であった。症例 8 の 1 例においては、6315-S 投与後起炎菌は消失したが、少量の *Candida sp.* が分離され、菌交代と考えられた。

6315-S 投与による副作用は全例認められなかった。6315-S 投与前後の臨床検査値を Table 3 に示したが、本剤によるとと思われる臨床検査値の異常も認められなかった。さらに一部の症例で、6315-S 投与前の肝機能とくに、GOT, GPT 値の高値をしめすものが認められたが、本剤の投与により異常は認められず、安全に投与することが可能であった。

抗生剤の有用性を検討するに際して、その抗生剤の感

染病巣への移行を検索することは極めて有意義なことといえる<sup>12-15)</sup>。6315-S の臨床効果の検索とは別個に、若干の症例にて本剤の体液、組織、特に胆汁および炎症組織である胆嚢、虫垂への移行を検索した。胆石症 4 例、胆嚢内結石 2 例、胆嚢、総胆管結石 2 例の手術に際して、6315-S の胆汁および胆嚢壁への移行を検索した。術前 6315-S 1g を静注し、術中に試料を採取し、*E. coli* 7437 株を検定菌とする bioassay 法で測定した。

手術時における 6315-S の総胆管胆汁内濃度は、静注後 36 分より 110 分までで 50.0~364.0  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示し、平均 180.0  $\pm$  124.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。手術時に測定した胆嚢胆汁内濃度は胆嚢管閉塞例では、静注後 17 分より 105 分までで 0.86~5.90  $\mu\text{g/ml}$ 、平均 3.2  $\pm$  3.2  $\mu\text{g/ml}$  の移行を示した。胆嚢管は結石により閉塞されており、総胆管胆汁との交通はないので、この胆嚢胆汁への移行は、血行を介して胆嚢壁より移行したものと考えられる。胆嚢管の開存例は 1 例のみであったが、その胆嚢胆汁への移行は静注後 115 分で 116.0  $\mu\text{g/ml}$  の高濃度をしめし、胆嚢管閉塞例と大差を認めた。胆嚢壁内濃度は、静注後 17 分より 115 分までで、7.12~21.8  $\mu\text{g/g}$ 、平均 14.3  $\pm$  7.1  $\mu\text{g/g}$  の濃度を示し、胆嚢管閉塞例の胆嚢胆汁内濃度よりも高濃度であった。また、胆嚢壁の肥厚、充血などの変化との関係では、変化の高度なものが高濃度を示す傾向を認めた。

総胆管結石による総胆管切開後 T-tube によって総胆管ドレナージを施行した症例において、手術後胆汁排泄が減少して来た時期における胆汁への移行を 2 例で検索した。静注後 30 分より 300 分までの検索で、25.8~81.2  $\mu\text{g/ml}$  の移行を認め、平均 51.4  $\pm$  15.8  $\mu\text{g/ml}$  であった。この濃度は術中の総胆管胆汁への移行に比較して低濃度であった。石川らによると T-tube 造設時の総胆管胆汁への抗生剤移行は、術後の日数によって差異があり、術直後は高濃度の移行を示し、一時低濃度となり、20 日以上たって元に復すると述べている。今回の検索は、術後 10 日および 17 日であり、このためもあると考えられる。しかし、6315-S の胆汁移行は、比較的良好な薬剤であると考えられ、少くともその MIC より考えて、胆道系感染症治療に有用な薬剤であるといえよう。

急性虫垂炎における 6315-S 虫垂壁移行は、1 例のみであったが、静注後 20 分で 10.9  $\mu\text{g/g}$  を示した。今後検索を追加する予定であるが、胆嚢壁への移行と考え合わせて、6315-S は感染病巣への移行が良好な薬剤と考えられる。

以上の検討結果より、6315-S は急性腹膜炎、胆道系

感染症などの外科的感染症に使用して、極めて有用な薬剤の一つであるといえよう。また副作用、臨床検査値の検索により安全性の高い薬剤であるといえる。

### 謝 辞

稿を終えるに当り、6315-S 組織内濃度の測定および起炎菌の MIC の測定にあたられた塩野義製薬株式会社製造部第 5 試験部門の諸氏に深謝する。

### 文 献

- 1) 上田 泰, 眞下啓明編: 今日の化学療法, 感染症原因菌の動向 (清水喜八郎), 3~13, ライフサイエンス社, 1980
- 2) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎編:  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の化学療法,  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の細菌学的検討 (横田 健), 3~22, メディカル・ジャーナル社, 1981
- 3) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎編: これからの抗生物質の使い方 (日常診療における抗生物質療法), 抗生物質の使用に際して必要な基礎知識, 適切な化学療法を行うための基礎的背景 (五島嵯智子), 17~30, メディカル・ジャーナル社, 1982
- 4) 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
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 6315-S の概要. 塩野義製薬株式会社, 1983
- 8) 6315-S 研究会の記録 (昭和 59 年 7 月 13 日). 塩野義製薬株式会社, 1984
- 9) 6315-S 研究会の記録 (第 2 回, 昭和 59 年 10 月 27 日). 塩野義製薬株式会社, 1984
- 10) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 23 (8) : 1~2, 1975
- 11) YASUNAGA, K. ; H. YAMADA, T. YOSHIDA & K. UCHIDA : Pharmacokinetics and safety of 6315-S in novel volunteers. 24th ICAAC, Abst. 189, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 12) RAM, M. D. & S. WATANATITTEN : Cephalothin levels in human bile. *Arch. Surg.* 108 : 187~189, 1974
- 13) RAM, M. D. & M. A. GHARAVI : Biliary infections and the choice of antibiotics. *Amer. J. Gastroenterol.* 62 : 134~138, 1974
- 14) RATZAN, K. R. ; C. RUITZ & G. L. IRVIN III. : Biliary tract excretion of cefazolin, cephalothin and cephaloridine in the presence of biliary tract disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6 : 426~431, 1974
- 15) RATZAN, K. R. ; H. B. BAKER & I. LAUREDO : Excretion of cefamandole, cefazolin and cephalothin into T-tube bile. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13 : 985~987, 1978
- 16) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫: Doxycycline 静注液の組織内濃度について. *Jap. J. Antibiotics* 28 : 775~777, 1975
- 17) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI : Dibekacin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 26 : 377~378, 1978
- 18) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI : Bacampicillin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 27 (Suppl. 4) : 202~205, 1979
- 19) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の組織内濃度について, とくに炎症組織内濃度の経時的変化について. *Chemotherapy* 27 : 275~282, 1979
- 20) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKANISHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI : Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and

- peritonitis. *Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proc. of the 11th ICC and the 19th ICAAC, Amer. Soc. Microbiol. Vol. I* : 236~238, 1980
- 21) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄 : Cefamandole の人組織内濃度について, 特に炎症組織内動態について。Chemotherapy 27 (Suppl. 5) : 348~353, 1979
- 22) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 笠井一弘, 重柄幹夫, 藤本和巳 : Cefotaxime の人組織内濃度について, 特に炎症組織内動態について。Chemotherapy 28 (Suppl. 1) : 81~88, 1980
- 23) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄 : 6059-S の人組織内濃度について, 特に筋注による組織内動態。Chemotherapy 28 (Suppl. 7) : 263~273, 1980
- 24) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE : Cefoperazone concentration in bile and gall bladder wall after intravenous administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 : 980~982, 1980
- 25) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄 : Cefoperazone の人組織内濃度について (特に組織内動態について)。Chemotherapy 29 : 637~645, 1981
- 26) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘 : Cefmenoxime (SCE-1365) の炎症組織内濃度について。Chemotherapy 29 (Suppl. 1) : 225~239, 1981
- 27) HASHIMOTO, I. ; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FULITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI : Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. *Current Chemother. and Immunother. Proc. 12th ICC, Amer. Soc. Microbiol. Vol. I* : 358~360, 1982
- 28) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美, 加藤 博, 松田繁雄 : Tobramycin 点滴静注投与における臨床的研究。Jap. J. Antibiot. 34 : 1158~1172, 1981
- 29) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 八反田薫, 斎藤美知子, 加藤 博, 松田繁雄 : 外科重症感染症における Latamoxef の検討。最新医学 37 : 1991~2001, 1982
- 30) SAWADA, Y. ; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI : Clinical pharmacokinetics of sulbactam plus cefoperazone in infected tissues following intravenous administration. *Proc. 13th ICC, PS 4.1 / 6-14, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (Vienna)*
- 31) HASHIMOTO, I. ; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI, Y. KASAI, H. KATOH & S. MATSUDA : Latamoxef concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. *Proc. 13th ICC, PS 4.2 / 10-22, 28th Aug. to 2nd Sept., 1983 (Vienna)*
- 32) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. SAITOH, E. BEKKI & M. TSUJISAKI : Tissue concentration and clinical efficacy of MT-141 on acute peritonitis and biliary tract infection following intravenous administration. *Proc. 13th ICC, SE 4.2 / 5-6, 28th Aug. to 2nd Sept. 1983 (vienna)*
- 33) 中西昌美, 吉本正典, 西代博之, 葛西洋一, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 斎藤美知子, 戸次英一 : Sulbactam/Cefoperazone 合剤の人組織内濃度について。Chemotherapy 32 (Suppl. 4) : 379~391, 1984

34) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 齊藤美知子, 辻崎正幸, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一: MT-141 のヒト組織内濃度について。Chemotherapy 32 (Suppl. 5) : 87~98, 1984

戸次英一, 齊藤美知子, 辻崎正幸, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一: AC-1370 の基礎的・臨床的研究 —臨床効果と組織内濃度について—。Chemotherapy 32 (Suppl. 9) : 478~492, 1984

35) 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎,

## 6315-S (FLOMOXEF) IN SURGICAL INFECTIONS

IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA, TAKASHI NAKAMURA  
and JIROH MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital,  
(Franciscan Missionaries of Mary)

KUKIO SHIMIZU, NAOKI UEDA and NOBUYA UCHIYAMA  
Department of Surgery, Hokuoh Hospital

6315-S (flomoxef) is resistant to  $\beta$ -lactamase, has a low MIC and a broad spectrum of activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria including *B. fragilis* and *S. aureus*. 6315-S was administered by i. v. drip infusion in a dose of 1g or 2g twice daily for 5-20 days to patients with surgical infections. These included 5 patients with acute localized peritonitis due to acute appendicitis, 5 with acute diffuse peritonitis and 1 with subcutaneous abscess due to liver abscess.

Clinical efficacy was excellent in 4 patients, good in 6 patients and poor in 1 patient, and the overall efficacy rate was 90.9%. Clinical adverse reactions were not observed.

In several other cases (2 of cholecystitis with cholelithiasis, 2 of cholecystitis and cholangitis due to cholecyst-choledocholithiasis, and 1 of acute phlegmonous appendicitis), 6315-S in a dose of 1g was administered preoperatively by i. v. single-dose injection. Specimens of the common duct bile, gall bladder bile, gall bladder wall and appendix were removed during the operation. In 2 post-operative patients with cholangitis and T-tube choledochal drainage, 6315-S concentrations in common duct bile were measured at intervals. The concentration was measured by bioassay with *E. coli* 7437 as test organism. During the operation, 6315-S concentrations in common duct bile were 50.0-364.0  $\mu\text{g/ml}$ , in gall bladder bile 0.66-116.0  $\mu\text{g/ml}$ , and in the gall bladder wall 7.12-21.8  $\mu\text{g/g}$ . 6315-S concentration in the appendix wall was 10.9  $\mu\text{g/g}$ . In specimens obtained post-operatively by T-tube choledochal drainage, concentrations in common duct bile were 25.8-81.2  $\mu\text{g/ml}$ . These levels were higher than the MIC of 6315-S against bacteria isolated from these cases.

We therefore conclude that 6315-S is a safe and useful drug for i. v. administration in surgical infections.