

外科領域における 6315-S (Flomoxef) の 基礎的、臨床的検討

岩井重富・高井一光・佐藤好信・佐藤 毅
富岡一幸・国松正彦・堀川 明・古畑 久
村 和嘉子・佐藤いづみ・坂部 孝
日本大学医学部第三外科学教室

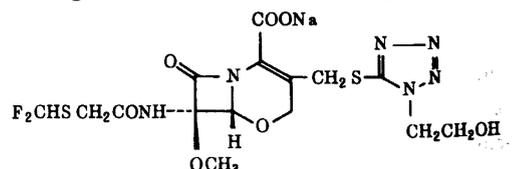
潮 沙都也
潮胃腸科外科病院

新注射用オキサセフェム系抗生物質の誘導体 6315-S (Flomoxef) について基礎的臨床的検討を行なった。外科臨床分離保存菌, *Staphylococcus coagulase* 陽性菌 (27株), *Staphylococcus coagulase* 陰性菌 (27株), *E. faecalis* (24株), *E. coli* (27株), *K. pneumoniae* (27株), *E. cloacae* (21株), *C. freundii* (14株), *S. marcescens* (19株), *P. aeruginosa* (27株), *B. fragilis* (26株) について, 6315-S の抗菌力を日本化学療法学会標準法^{1, 2)}に従って, その最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し, 同時に β -lactam 系抗生物質 Ticarcillin (TIPC), Mezlocillin (MZPC), Cefotetan (CTT) にても測定し, 比較検討した。接種菌量は原液接種と 100 倍希釈菌液接種の二種について行なった。以下, 原液接種について述べる。*Staphylococcus coagulase* 陽性菌では 0.4~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC の peak 値は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Staphylococcus coagulase* 陰性菌では 0.8~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, peak 値は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。*E. faecalis* は 50~100 $\mu\text{g/ml}$ で阻止されている。*E. coli* では 0.1~0.4 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, peak 値は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。*K. pneumoniae* では 0.1~0.8 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 0.2 に peak 値があった。*E. cloacae* では 0.4~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, peak 値は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*C. freundii* では 6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布, peak 値は 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。*S. marcescens* では 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, ほとんどの株で 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*P. aeruginosa* では総て 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。*B. fragilis* は 0.4~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, peak 値は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。CTT と比較しても非常に優れた抗菌力であった。また, 臨床分離の *B. fragilis* のうち Cephaloridine (CER) を基質として 0.1 unit/mg protein 以上の β -lactamase 高度産生株での MIC 値を他の β -lactam 系化学療法剤と比較検討したが, 非常に強い抗菌力を示しセファマイシンより優れた成績であった。外科系重症感染症 11 症例に本剤を使用し, 8例に有効, 2例に無効, 1例判定不能で, 有効率は 80% であった。なお, 重篤な自他覚的副作用は認められなかったが, 1例に GOT, GPT の上昇が認められた。

6315-S (Flomoxef: FMOX) は塩野義製薬研究所で開発された, 新しい注射用オキサセフェム系抗生物質の誘導体で, Fig. 1 に示す化学構造を有する。Latamoxef (LMOX) と同一の 1-オキサセフェム骨格を有し, グラム陰性菌と嫌気性菌に強い抗菌力を示すとともに, グラム陽性にも抗菌力を有するとされている。また, Cephalosporinase 型の一部を除き, 殆どの型の β -lactamase に極めて安定であるとされている。また, アルコールとの相互作用 (Disulfiram 様作用) も改

良されたとされている^{3~7)}。本剤について, 外科臨床保存菌に対する抗菌力を検討するとともに, 外科系感染

Fig. 1 Chemical structure of 6315-S



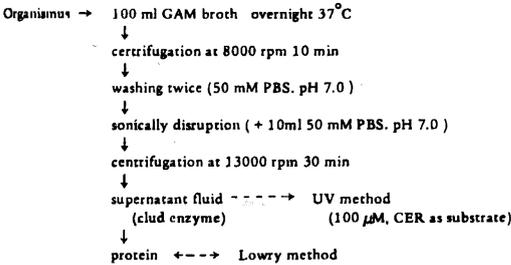
症 11 症例に使用し、その有用性および安全性について検討した。

I. 実験方法

1. 外科臨床分離菌に対する抗菌力

臨床分離保存菌, *Staphylococcus coagulase* 陽性菌 (27株), *Staphylococcus coagulase* 陰性菌 (27株), *Enterococcus faecalis* (24株), *Esheria coli* (27株), *Klebsiella pneumoniae* (25株), *Enterobacter cloacae* (21株), *Citrobacter freundii* (14株), *Pseudomonas aeruginosa* (27株), *Bacteroides fragilis* (26株) について、6315-S の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従って、その最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し、同時に β -lactam 系抗生物質 TIPC, MZPC および CTT についても測定し、比較検討した。接種菌量は原液接種と 100 倍希釈菌液接種の二種について行なった。また、臨床分離の *B.fragilis* のうち β -lactamase 高度産生株 (0.1 unit/mg protein 以上) について β -lactam 系諸剤と MIC の比較検討を行なった。なお、 β -lactamase の測定には Cephaloridine (CER) を基質とし、UV 法を用いた (Fig. 2)。

Fig.2 Assay methoe of β -lactamase (Cephalosporinase)



2. 臨床検討

外科的重症感染症 11 症例に本剤を使用し、その有用性、安全性について検討した。感染症の内訳は、敗血症 2 例、腹膜炎、横隔膜下膿瘍、胆管炎、胸膜炎、従隔洞炎各 1 例、その他 4 例である。臨床効果判定については、薬剤投与開始後、5 日以内に主要症状の消失または改善したもの、また、重症感染症例で他剤使用によっても改善しがたく、本剤に変更後、切開排膿などの外科的処置を加えることなく、5 日以後に改善したのも有効とし、それ以外のものは無効とした。臨床効果の判定とともに、副作用の有無についても自他覚症状の観察を行うとともに、薬剤投与前後の末梢血液像、肝腎機能、尿所見などの検索を行なった。

II. 成績

1. 外科臨床分離菌に対する抗菌力

1) *Staphylococcus coagulase* 陽性菌
Staphylococcus coagulase 陽性菌 (27株) に対し他剤とその感受性分布を比較した。6315-S に対する感受性分布は、原液接種で 0.4~50 μ g/ml に分布し、MIC の peak 値は 0.8 μ g/ml であった。100 倍希釈液接種では 0.4~12.5 μ g/ml に分布し、peak 値はやはり 0.8 μ g/ml 以下で軽度の接種菌量の影響が認められる。他剤と比較しても数段階優れた抗菌力を示した (Table 1)。

2) *Staphylococcus coagulase* 陰性菌
Staphylococcus coagulase 陰性菌 (26~27 株) に対しては、原液接種で 0.8~100 μ g/ml に分布し、peak 値は 1.56 μ g/ml であった。100 倍希釈菌液接種では 0.4~50 μ g/ml に分布し、peak 値は 0.8 μ g/ml となり、やはり軽度の接種菌量の影響が認められる。TIPC, CTT と比較して数段階、MZPC と比較して 1~2 段階良好な成績であった (Table 2)。

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus coagulase* (+) 27 strains

	MIC μ g/ml												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6315-S x1				3	11	3	3	4		2	1		
x100				7	13		3	3	1				
CTT x1								1	18	1	1	3	1
x100					1			8	13	2	2		1
TIPC x1		1			1			5	10	3		1	6
x100		1			1	1	3	13	2	1		3	2
MZPC x1							1	2		1	2	5	16
x100					1	3	7	6	3		3	3	4

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus coagulase(-)* 26~27 strains

	MIC $\mu\text{g/ml}$												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6315-S x1 x100				1	4 10	8 8	7 5	4 1		1 1	1 1	2	
CTT x1 x100									3 5	10 12	7 7	3 1	3 1
TIPC x1 x100					3 3			6 2	2 3	3 5	4 3	2	6 2
MZPC x1 x100			1 1	2 3	1 7	2 7		1 2	5 2	5 1	2 1	1	7

Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. faecalis* 24 strains

	MIC $\mu\text{g/ml}$												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6315-S x1 x100											1 1	23 23	
CTT x1 x100													24 24
TIPC x1 x100											20 21	4 3	
MZPC x1 x100					3 3	10 14	3 2	3 2	4 3	1			

Table 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 27 strains

	MIC $\mu\text{g/ml}$												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6315-S x1 x100	15	9 10	15 2	3									
CTT x1 x100		6	7 15	11 4	1	8		1 1					
TIPC x1 x100						1	1 12	8 1	3 1				14 13
MZPC x1 x100						1 9	9 4	3	2	1	1 2	6	12 4

3) *E. faecalis*

E. faecalis (24株) に対し、*Staphylococcus* と同様の薬剤につき比較検討を行なった。6315-S に対する感受性分布は、両接種菌量ともに 50~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MZPC より数段階、TIPC に比較して 1 段階劣る成績であった。CTT では総て 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値であったが、当薬剤では 100 $\mu\text{g/ml}$ で総て阻止されている (Table 3)。

4) *E. coli*

E. coli (27株) については原液接種で、0.1~0.4 $\mu\text{g/ml}$ に分布し peak 値は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。100 倍希釈菌液接種では 0.05~0.2 $\mu\text{g/ml}$ に分布し peak 値は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ で、接種菌量による軽度の差異が認められた。TIPC、MZPC と比較して、極めて優れた抗菌力で、CTT と比較しても 2~3 段階優れている (Table 4)。

5) *K. pneumoniae*

K. pneumoniae (27株) では、原液接種で 0.1~0.8 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak 値は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 27 strains

	MIC $\mu\text{g/ml}$												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6315-S $\times 1$ $\times 100$	15	6 12	16	2	3								
CTT $\times 1$ $\times 100$		22	12 5	12	2	1							
TIPC $\times 1$ $\times 100$											3	2 4	25 20
MZPC $\times 1$ $\times 100$								14	6		2	7 1	20 4

Table 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 21 strains

	MIC $\mu\text{g/ml}$												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6315-S $\times 1$ $\times 100$		2		2	1	1	1	2	1	1	3	3 4	11 5
CTT $\times 1$ $\times 100$		1		1 1	1 1	1		2	1 2	1 3	5 2	2 3	8 7
TIPC $\times 1$ $\times 100$							4	2 3	6 3	2 2	1	2 1	9 7
MZPC $\times 1$ $\times 100$						1	1 5	1 8	7 2	3 4	2	2	5 1

Table 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii* 14 strains

	MIC $\mu\text{g/ml}$												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6315-S $\times 1$ $\times 100$				2	3	5	1	1	1	2	9	1 1	1
CTT $\times 1$ $\times 100$		1		1	3		2	2 3	3 2	5 1	3	1	1
TIPC $\times 1$ $\times 100$				1	1	1 5	2	2 4	3	4	1	1	2 1
MZPC $\times 1$ $\times 100$					1		3 7	7 6	1	1	1	1	

100倍希釈菌液接種では0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$ で peak 値は0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。CTTと比較しても1~2段階優れた抗菌力である (Table 5)。

6) *E. cloacae*

E. cloacae (21株)は、原液接種で2株のみ0.4 $\mu\text{g/ml}$ 、他は12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、100倍希釈菌液接種では0.1~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に広く分布しておりCTTとはほぼ同様のパターンである。接種菌量の影響がかなり強い (Table 6)。

7) *C. freundii*

C. freundii (14株)では接種菌量の影響がかなり出ており、原液接種で6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、希釈菌液接種では0.4~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布、peak 値は1.56 $\mu\text{g/ml}$ である (Table 7)。

8) *S. marcescens*

S. marcescens (19株)でも、菌量の影響を強く受けており、原液接種19株中17株が100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMIC値であるが、希釈菌液接種では0.1~50 $\mu\text{g/ml}$

Table 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 19 strains

	MIC $\mu\text{g/ml}$												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6315-S x1 x100		1		1	3	2	3	5	1 2	1	2	1	16
CTT x1 x100				1	2		3 3	4	4 2	4 4	4 1	3 2	1
TIPC x1 x100								4	1		5		14 14
MZPC x1 x100							1	4	2		2	1	14 10

Table 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 27 strains

	MIC $\mu\text{g/ml}$												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6315-S x1 x100									1				27 26
CTT x1 x100									1				27 26
TIPC x1 x100						1			5	4 17	8 2	14 2	1
MZPC x1 x100								1	2	17	2 5	8 2	17

Table 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *B. fragilis* 26 strains

	MIC $\mu\text{g/ml}$												
	<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6315-S x1 x100				2 13	2 2	2 3	9 3	7 5	1		1	2	
CTT x1 x100								2 16	14 7	7 2	2 1	1	
TIPC x1 x100						1	2	1 5	4 8	5 5	9 1	3 1	4 3
MZPC x1 x100							11	10	1	5	17 3	1	4

に広く分布した (Table 8)。

9) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa (27株)では、原液接種で総て100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、100倍希釈菌液接種でも1株のみ12.5 $\mu\text{g/ml}$ で阻止されたが他は総て100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CTTと同様、抗菌力を示さない (Table 9)。

10) *B. fragilis*

B. fragilis (26株)では、原液接種で0.4~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak値は3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。100

倍希釈菌液接種では0.4~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peak値は0.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。検索した薬剤中最も優れた抗菌力を示し、かなりの接種菌量の影響が認められた (Table 10)。

11) β -lactamase 高度産生 *B. fragilis*

臨床分離の *B. fragilis* のうち β -lactamase 高度産生株7株に対するMIC値を β -lactam系を主体とする化学療法剤と比較検討した (Table 11)。

接種菌量は原液接種である。Ampicillin(ABPC)

Table 11 Resistant levels of *B. fragilis* from surgical field
(Enzyme activity 0.1 unit/mg protein)

No	Sample	No (activity)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size \times 1 dilution													
			ABPC	CER	CEZ	CFX	CMZ	CTM	CZX	CMX	CTX	CPZ	LMOX	6315-S	CP	MTN
1	307	(0.28)	400	>400	>400	6.25	12.5	>400	>400	400	400	>400	12.5	3.13	3.13	0.78
2	308	(0.73)	>400	>400	>400	6.25	12.5	>400	>400	>400	400	>400	12.5	6.25	12.5	6.25
3	313	(0.72)	400	>400	>400	100	50	>400	>400	400	400	>400	12.5	12.5	6.25	0.78
4	362	(0.18)	400	>400	>400	50	6.25	>400	>400	>400	400	>400	6.25	12.5	3.13	1.56
5	365	(0.26)	400	>400	>400	12.5	12.5	>400	>400	400	>400	>400	12.5	3.13	3.13	6.25
6	366	(0.42)	400	>400	>400	12.5	12.5	>400	>400	>400	>400	>400	12.5	3.13	3.13	3.13
7	380	(0.31)	400	>400	>400	12.5	25	>400	>400	>400	>400	>400	12.5	3.13	6.25	3.13

Table 12 Sensitivity distribution of clinical isolates to 6315-S

Organism	(strains)	MIC $\mu\text{g/ml}$													
		<0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staphylococcus coag (+)</i>	(27) \times 1 \times 100				3	11	3	3	4		2	1			
<i>Staphylococcus coag (-)</i>	(26) \times 1 \times 100				1	4	8	7	4		1	1	2		
<i>E. faecalis</i>	(24) \times 1 \times 100											1	23		
<i>E. coli</i>	(27) \times 1 \times 100	15	9	15	3										
<i>K. pneumoniae</i>	(27) \times 1 \times 100	15	6	16	2	3									
<i>E. cloacae</i>	(21) \times 1 \times 100		2		2					1	1	3	3	11	
<i>C. freundii</i>	(14) \times 1 \times 100				2	3	5	1	1	1	2	9	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	(27) \times 1 \times 100									1				27	
<i>S. marcescens</i>	(19) \times 1 \times 100		1		1					1			1	26	
<i>B. fragilis</i>	(26) \times 1 \times 100				2	2	2	9	7	1		1	2	16	

CER, Cefazolin(CEZ) には 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上, Cef-tizoxime(CZX), Cefmenoxime(CMX), Cefota-xime(CTX) など従来 *B. fragilis* に抗菌力を有するとされている抗生物質に対しても 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の強い耐性を示す菌であるが, セファマイシンにはかなりの感受性を示している。6315-S はこれらの菌に対し 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の非常に強い抗菌力を示し, Cefo-xitin(CFX), Cefmetazole(CMZ), LMOX よりも優れた成績であった。以上の各種臨床分離菌の抗菌力を対照薬と比較検討したが, このうち本剤に対する MIC 分布のみを示したものが Table 12 である。

2. 臨床使用成績

外科臨床での重症感染症例に 6315-S を使用し, その有用性, 安全性について検討を行なった (Table 13)。

感染症の内訳は敗血症 2 例, 腹膜炎, 横隔膜下膿瘍, 胆管炎, 胸膜炎, 従隔洞炎各 1 例, その他 4 例である。年齢は 37 才から 80 才までで, 平均 56.3 才, 男性 8 例 女性 3 例であった。1 日投与回数は 2 回で, 1 日投与量は 1 例のみ 1 g で, 他は全て 2 g であった。投与日数は 5 日~14 日間で, 総投与量は 5~28 g であった。11 症例中, 有効症例 8 例, 無効症例 2 例, 判定不能 1 例で有効率は 80% であった。菌を検出し得た症例は 7 例で, このうち単独菌検出例が 2 例, 他の 5 例は 2 種以上の複数菌を検出している 1 例を除いて, 全て有効であった (Table 14)。

副作用については自他覚所見に注意をはらって観察したが認められなかった。臨床検査所見については, 1 例に GOT, GPT の上昇を認めたが, この症例は胃癌で胃切直

Table 13 Clinical response of 6315-S

No.	Name	Age	Sex	Disease	Organisms	Dose & Duration	Efficacy	Side effect
1.	T. S.	66	M	Localised peritonitis (Gastric cancer)	(-)	2.0g/d x 11days	good	none
2.	K. O.	47	F	Subphrenic abscess (Gastric cancer)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>B. oralis</i> (pus) <i>B. ovatus</i>	2.0g/d x 9days washingout 3.0g/1500ml/d x 9days	good	none
3.	K. T.	59	M	Cholangitis (Pancreatic cancer)	<i>E. cloacae</i> <i>Staphylococcus</i> <i>coagulase</i> (-) (bile)	2.0g/d x 5days	good	none
4.	I. Y.	68	M	Bacteremia Cystitis (Gastric, colon cancer)	<i>B. fragilis</i> (blood) <i>B. oralis</i> <i>E. aerogenes</i> (urine) <i>E. faecalis</i>	2.0g/d x 5days	good	none
5.	M. N.	80	F	Cystitis (Hepatitis)	<i>E. coli</i> (urine)	1.0g/d x 5days	good	none
6.	M. N.	40	M	Abdominal wall abscess (Gastric cancer)	<i>E. aerogenes</i> <i>E. faecalis</i> (pus) <i>B. ovatus</i>	2.0g/d x 14days	good	none
7.	Y. M.	59	M	Pleuritis (Gastric cancer)		2.0g/d x 6days	good	GOT GPT
8.	S. N.	57	M	Phlegmon (R-leg)	G.P.C	2.0g/d x 13days	good	none
9.	M. K.	37	M	Mediastinitis (Esophagus perforation)	<i>P. aeruginosa</i> NF,G.N.R. (Sputum) <i>C. tropicalis</i> (blood) <i>Staphylococcus</i> (-) (pus)	2.0g/d x 6days	poor	none
10.	T. H.	59	M	Bacteremia sus. (Gastric, Esophageal cancer)		2.0g/d x 6 days	poor	none
11.	S. M.	47	F	Liver cirrhosis Esophageal varices		2.0g/d x 7 days	unknown	none

Table 14 Efficacy of 6315-S on various infections

No.	Age	Sex	Diagnosis	Organisms		Efficacy
				before	after	
2	47	F	Subphrenic abscess	<i>P. aeruginosa</i> 3+ <i>E. faecalis</i> ++ <i>B. oralis</i> <i>B. ovatus</i> (pus)	<i>P. aeruginosa</i> 3+ γ -streptococcus 4+ <i>B. capillovus</i> 2+ <i>B. distasonis</i> 2+ (pus)	good
3	59	M	Cholangitis	<i>E. cloacae</i> + <i>Staphylococcus</i> <i>coagulase</i> (-) 2+ (bile)	<i>E. cloacae</i> +4 (bile)	good
4	68	M	Bacteremia Cystitis	<i>E. aerogenes</i> 4+ <i>E. faecalis</i> (urine) <i>B. fragilis</i> (blood) <i>B. oralis</i>	n.g. (blood)	good
5	80	F	Cystitis	<i>E. coli</i> 2+ (urine)	<i>C. albicans</i> 3+ <i>E. faecalis</i> 4+ (urine)	good
6	40	M	Abdominal wall abscess	<i>E. aerogenes</i> 3+ <i>E. faecalis</i> <i>B. ovatus</i> (pus)	n.g. (pus)	good
8	57	M	Phlegmon	aero G.P.C. (pus) +	aero G.P.C. (pus) ±	good
9	37	M	Mediastinitis	<i>P. aeruginosa</i> 4+ NF,G.N.R. (sputum) <i>C. tropicalis</i> (blood) <i>Staphylococcus</i> <i>coagulase</i> (-) 3+ (pus)	<i>C. tropicalis</i> (blood)	poor

後より MMC, 5FU などの抗癌剤を使用するとともに、凍結血漿 5 日間 (15 パック) の使用もあって、本

剤との因果関係は不明である。(Table 15, Fig. 3, 4)。

Table 15 Laboratory findings before and after administration of 6315-S

No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		GOT		GPT		BUN(mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	414		10.7		32.4		4600		12		11		7.2	
2	466	418	11.7	11.0	35.6	33.5	13100	5500	126	113	77	68	7.6	7.0
3	328	373	10.2	11.8	31.5	35.5	10500	8400	47	38	62	45	15.0	15.4
4	435	300	12.5	9.0	37.9	25.8	14600	11400	19	39	17	20	46.9	19.6
5	338	309	10.3	9.3	31.0	28.2	5300	4700	28	36	16	16	24.9	14.7
6	454	460	13.8	14.0	44.5	44.0	17800	5200	84	31	29	33	-	-
7	281		12.2		34.5		12200		49	352	34	258	-	-
8	521		17.5		52.0		25500		-		-		-	-
9	233	368	7.2	10.6	20.8	33.0	10400	6400	167	20	161	23	39.3	14.2
10	361	389	11.9	12.1	35.3	37.1	4100	6700	88	30	47	8	14.7	9.2
11	436		13.5		40.0		6300		18		9		23.1	

Fig. 3 Laboratory findings before and after administration of 6315-S

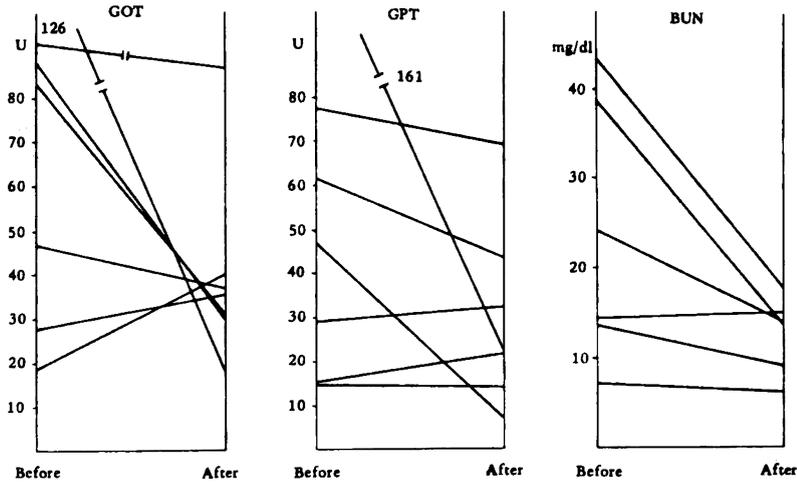
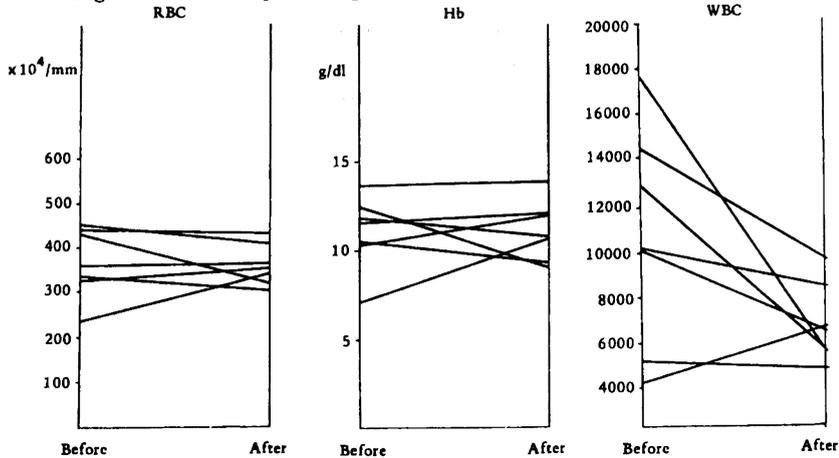


Fig. 4 Laboratory findings before and after administration of 6315-S



Ⅲ. 考 察

新注射用オキサセフェム系抗生物質 6315-S について基礎的臨床的検討を行なった。6315-S は Latamoxef (LMOX) と同一の 1-オキサセフェム骨格を有し、グラム陰性菌と嫌気性菌に強い抗菌力を示すとともに、グラム陽性菌にも抗菌力を有するとされている。また、Cephalosporinase 型の一部を除き、殆どの型の β -lactamase に極めて安定であるとされている。本剤について臨床分離菌に対する抗菌力を検討したが、やはり *Staphylococcus coagulase* 陽性菌、coagulase 陰性菌に対してかなり強い抗菌力を示した。CTT の MIC と比較して数段階、TIPC、MZPC と比較しても 3~4 段階優れた抗菌力であった。*E. faecalis* にはあまり強い抗菌力を示さないが、100 $\mu\text{g/ml}$ で総ての株を阻止した。これは臨床治験全国集計で *E. faecalis* 感染例にかなりの臨床効果が得られたこととも、関係すると思われる。また、グラム陰性桿菌に対しても非常に優れた抗菌力を示し、*E. coli*、*K. pneumoniae* のほとんどが 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で阻止された。*E. cloacae*、*C. freundii* では広い MIC 分布を示し、希釈菌液接種ではかなりの感受性が認められた。*S. marcescens* では強い接種菌量の影響が認められ、少量では 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下で総て阻止された。*P. aeruginosa* では全く抗菌力を示さなかった。次に嫌気性グラム陰性桿菌 *B. fragilis* に対する抗菌力は強く、検索した薬剤中最も優れた成績であった。6315-S は各種細菌が産生する β -lactamase に対しきわめて安定であるとされている。我々の行なった *B. fragilis* の実験でもこれが推測される結果であった。従来 *B. fragilis* に強い抗菌力を有するとされている CZX、CMX、CTX に 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性をしめす *B. fragilis* に対し 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の非常に強い抗菌力を示した。外科臨床症例 11 例に当薬剤を使用した。11 症例中、有効 8 例、無効 2 例、判定不能 1 例で有効率は 80% であった。副作用については重篤なものではなく、臨床検査所見にて 1 例に GOT、GPT の上昇が見られたが、抗癌剤の使用もあって本剤との

因果関係は不明であった。以上より本剤は外科臨床に非常に有用な薬剤と考える。

文 献

- 1) 日本化学療法学会 MIC 測定委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemotherapy 6 : 112~1128, 1974
- 2) 嫌気性菌 MIC 測定委員会：嫌気性菌最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27 : 550~560, 1979
- 3) 6315-S 新薬シンポジウム。：1986, 6 (倉敷)
- 4) YOSIDA, T. ; T. TSUJI, S. MATSUURA, T. MATSUBARA & Y. HARADA. : 6315-S, a Novel Oxacephem for Parenteral Use : Antibacterial activity and Pharmacology. 23rd ICAAC, Abst. 130, Oct. 24~26, 1983 (Las Vegas Hilton)
- 5) MURAKAMI, K. ; M. DOI, Y. KAMEDA & T. YOSHIDA : Contribution of β -Lactamase Stability of 6315-S to Its Activity against Cephem-Resistant *Staphylococcus aureus*. 24th ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 6) GOTO, S. ; M. OGAWA, S. MIYAZAKI, Y. KANEKO & S. KUWAHARA : 6315-S, A Novel Oxacephem for Parenteral : Bacteriological *In Vitro* and *In Vivo* Study. 24th ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 7) 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)

6315-S (FLOMOXEF) IN SURGERY

SHIGETOMI IWAI, KAZUMITSU TAKAI, YOSHINOBU SATO,
TAKESHI SATO, KAZUYUKI TOMIOKA, MASAHIKO KUNIMATSU,
AKIRA HORIKAWA, HISASHI FURUHATA, WAKAKO MURA,
IZUMI SATO and TAKASHI SAKABE

Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine

SATOYA USHIO

Department of Gastroenterological Surgery, Ushio Hospital

Basic and clinical studies were performed on 6315-S (flomoxef), a new injectable oxacephem derivative.

The antibacterial activity of 6315-S against clinical isolates was compared with ticarcillin, mezlocillin and cefotetan. Antimicrobial activities against clinical isolates of coagulase-positive and-negative Staphylococci, *E. faecalis* (24 strains), *E. coli* (27 strains), *K. pneumoniae* (27 strains), *E. cloacae* (21 strains), *C. freundii* (14 strains), *S. marcescens* (19 strains), *P. aeruginosa* (27 strains) and *B. fragilis* (26 strains) were studied. With an inoculum size of 10^8 CFU/ml, MIC's were 0.4~50 μ g/ml on coagulase-positive and 0.8~100 μ g/ml on coagulase-negative staphylococci. MIC's against *E. faecalis* were 50~100 μ g/ml. Gram-negative bacteria, *E. coli*, *K. pneumoniae* were highly susceptible to 6315-S with MIC's from 0.1~0.8 μ g/ml. MIC's against *E. cloacae*, *C. freundii* were 6.25 to >100 μ g/ml. Almost all strains of *S. marcescens* and *P. aeruginosa* were resistant. Against *B. fragilis*, MIC's were 0.4~100 μ g/ml and the peak MIC was 3.13 μ g/ml. 6315-S was administered i. v. by drip infusion to 11 patients with various surgical infections. Clinical response was : effective in 8 patients, poor in 2, and unknown in 1, with a total efficacy rate of 80%. No serious side-effects were noted except elevation of S-GOT, S-GPT in 1 patient.