

6315-S (Flomoxef) の腹腔内浸出液移行 および外科領域における臨床的検討

菊山成博・相川直樹・鈴木啓一郎・石引久弥

慶應義塾大学医学部外科学教室

新しく開発されたオキサセフェム系注射用抗生物質 6315-S (Flomoxef) に関する基礎的ならびに臨床的検討を行なった。横隔膜下膿瘍、術後肺炎、腹腔内膿瘍を含む一般消化器外科領域の感染症 4 例中 3 例において、6315-S の臨床効果が認められた。投与量は 1～2 g/日で、最高投与量、投与日数は、それぞれ 22 g, 11 日であった。副作用については 1 例に GPT の上昇を認め、本剤との関連も否定できなかった。

胃癌術後の感染予防投与例 4 例で腹腔内浸出液中への本剤の移行を検討した。本剤の浸出液中濃度は、術後 1 日目より、2 日目、3 日目となるにつれて減少する傾向にあり、その濃度は 8～3 μg/ml の範囲内であった。

新しいオキサセフェム系注射用抗生物質である 6315-S (Flomoxef: FMOX) は、好気性、嫌気性を通じてグラム陽性菌および陰性菌に広範囲抗菌スペクトルを示す。グラム陽性菌には *Staphylococcus aureus* にいわゆる第一世代セフェム系抗生物質とほぼ同等の強い抗菌力を有し、グラム陰性菌には *Enterobacter* にやや弱い、*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌および *Bacteroides* などの嫌気性菌に対し Latamoxef (LMOX) とほぼ同等の抗菌力を有するといわれている¹⁻⁴⁾。

われわれは、今回 6315-S を外科領域の感染症の治療に使用し、その臨床効果と副作用について検討した。さらに、本剤の体内動態の特性の一部を知るために、胃癌術後患者における腹腔内浸出液中への本剤の移行を検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 臨床的検討

対象は、昭和 59 年 4 月より 10 月までの間に慶應義塾大学病院外科に入院した患者のうち外科的感染症を認めた 4 例である。感染症の内訳は、術後胆のう炎と横隔膜下膿瘍の合併、術後肺炎、感染性口腔内潰瘍、腹腔内膿瘍であった。対象患者の年齢は、47 歳より 54 歳にわたり、性別は、男性 2 名、女性 2 名である (Table 1)。

6315-S の投与量は、1 回 1 g 1 日 2 回投与を原則としたが、投与前腎機能低下のあった 1 例では 1 回 0.5 g 1 日 2 回投与とした。投与方法は、本剤 0.5～1 g を生理食塩水もしくは 5% ブドウ糖溶液に溶解し、30 分な

いし 1 時間かけて点滴静注した。

臨床効果の判定基準としては、6315-S 投与開始後 3 日以内に感染症に対する自・他覚所見の改善をみたものを有効 (good)、それ以上の期間を要したものをやや有効 (fair)、自・他覚所見が不変かまたは増悪したものを無効 (poor) とした。また、本剤投与に関連した副作用としての自・他覚症状を検討するとともに、本剤の使用前、使用中および使用後に末梢血、肝機能、腎機能の変動を観察した。

2. 腹腔内浸出液への薬剤移行の検討

対象は、術後感染予防目的で 6315-S 投与を行なった胃癌患者 4 例である (Table 2)。

手術終了時閉腹直前に左横隔膜下に balloon catheter を留置し術後 3 日間腹腔内浸出液を回収した⁵⁾。術後本剤 1 g ないし 2 g を生理食塩水 100 ml に溶解し、30 分ないし 60 分かけて 1 日 2 回連日点滴静注した。浸出液中の 6315-S の濃度測定は、*E. coli* 7437 を用いた bioassay により行なった。

II. 成 績

1. 臨床成績

感染症別に本剤の臨床効果をみると、術後胆のう炎および横隔膜下膿瘍、感染性口腔内潰瘍の 2 例はいずれも有効、術後肺炎の 1 例はやや有効、術後腹腔内膿瘍の 1 例は無効であった。以上を総合すると、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例となった。無効と判定された 1 例は、48 歳女性卵巣のう腫の患者 (症例 4) である。他院にて手術施行し、術後 15 日目に腸閉塞にて再手術施行、

Table 1 6315-S in surgical infection

No.	Case Age	Sex. B. W.	Diagnosis	Daily Dose (Total dose)	Organisms (Sensitivity : disc)	Effect	Remarks
1	Y. H. 50 Y	Male 64kg	Cholecystitis Subphrenic abscess (Gastric cancer)	1g x 2 (22g)	<i>E. coli</i> (ABPC, CER (+++)) <i>S. aureus</i> (ABPC, CER, GM(-))	Good	GPT ↑
2	G. S. 47 Y	Male 75kg	Pneumonia Septicemia? (Pancreatic cancer)	0.5g x 2 (14.5g)	(Sputum) Glucose non-fermenting gram negative bacilli (CER (+++), ABPC, GM (-)) (Blood) Negative	Fair	Renal failure
3	R. J. 54 Y	Female 42kg	Infectious oral aphtha (lt. breast cancer)	1g x 2 (17g)	-	Good	-
4	E. S. 48 Y	Female 48kg	Intraperitoneal abscess (Ovarian cyst)	1g x 2 (7g)	<i>Enterobacter</i> (GM (+++), ABPC, CER(-)) <i>E. faecalis</i> (ABPC, CER, GM(-))	Poor	-

Table 2 Prophylactic use of 6315-S

No.	Case Age	Sex B. W.	Diagnosis	Daily dose (Total dose)	Post operative infection	Remarks
5	E. K. 45 Y	Male 51kg	Gastric cancer	1g x 2 (14g)	-	Post total gastrectomy
6	S. U. 65 Y	Male 62kg	Gastric cancer	1g x 2 (34g)	-	Post total gastrectomy
7	S. Y. 76 Y	Male 49kg	Gastric cancer	1g x 2 (25g)	Pneumonia	Post total gastrectomy
8	K. H. 62 Y	Male 64kg	Gastric cancer	2g x 2 (25g)	-	Post total gastrectomy

その後2ヶ月後に糞瘻の形成、腹腔内膿瘍の診断にて当院外科に転送となった。腹腔ドレーンより *Enterococcus faecalis* および *Enterobacter* が分離同定されたため、本剤を1回1g 1日2回投与したが、解熱傾向を認めず、腹腔ドレーンよりの排膿にも減少傾向なく6日間にて投与を中止した症例である。

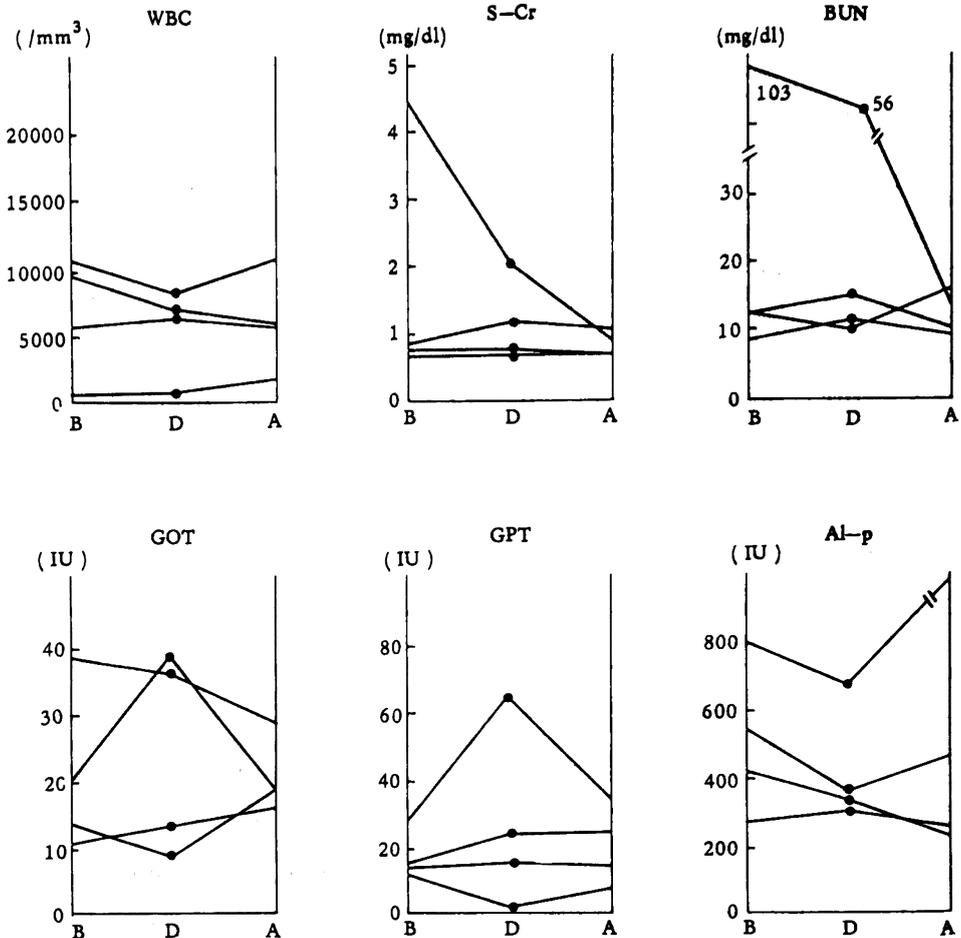
検討症例のうち起炎菌と考えられる細菌が分離同定されたのは3例である。その内訳は、グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌の混合感染2例、グラム陰性桿菌単独感染1例である。分離菌種を合計すると、グラム陽性球菌では *S. aureus* 1株、*E. faecalis* 1株、グラム陰性桿菌

では *E. coli* 1株、*Enterobacter* 1株、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌1株である。菌種別には、*S. aureus* と *E. coli* の混合感染1例に菌の消失を認め有効と判定した。ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌単独感染1例においては、臨床症状の改善が認められたものの *Enterobacter* への菌交代が認められやや有効と判断した。

副作用に関しては、自・他覚的な臨床所見上は特に異常を認めなかった。本剤投与前、投与中および投与後の臨床検査値の変動について、その主要項目の結果を Fig. 1 に示した。

1例に本剤投与中にGPTの上昇がみられたが、本症

Fig. 1 Laboratory findings before, during and after 6315-S administration



B : before, D : during, A : after

例は胃癌術後胆のう炎および横隔膜下膿瘍の診断にて本剤を投与したもので、原疾患によるものとも考えられるが、本剤との関連も否定できなかった。

術後感染症の1例について臨床経過を示す (Fig. 2)。

症例は、50歳男性の胃癌患者 (症例1) で、胃全摘術施行後、胆道系酵素の上昇、発熱、右季肋部痛出現、術後透視にて縫合不全認めず術後胆のう炎の診断にて経時的に、Cephalothin (CET), Cefotaxime (CTX), BRL 28500 を投与したがいずれも無効であった。術後13日目より、Winslow 孔に入れたドレーンより排膿を認め、ドレーンの洗浄を施行すると共に術後16日目より6315-S 2g/日の投与を開始したところ、投与後5

日目より解熱し、ドレーンからの浸出量も減少した。細菌学的には、膿から *S. aureus* および *E. coli* が分離同定された。臨床効果は有効とした。

2. 腹腔内浸出液中への薬剤移行

胃癌術後感染予防投与例4例において検討した。3例に本剤1gを1日2回、1例に2gを1日2回投与した (Table 2)。

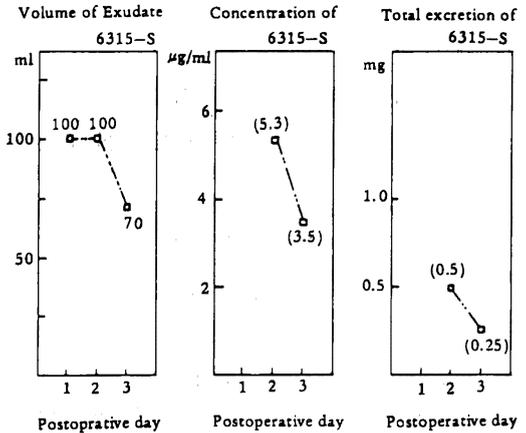
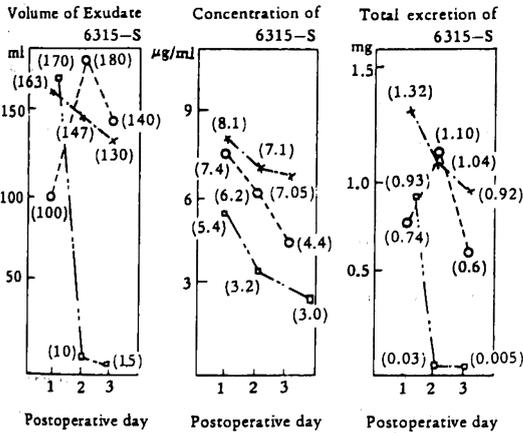
本剤の浸出液中への濃度は、1g投与群においては、1日目より平均7.0 μg/ml, 5.5 μg/ml, 5.1 μg/mlであった。2g投与群においては、2日目より5.3 μg/ml, 3.5 μg/mlであった。また腹腔内浸出液量は、1g投与群では1日目より平均144 ml, 112 ml, 90 mlで

Fig. 2 Case No. 1 Y. H., 50 yrs., male, Postoperative cholecystitis and Subphrenic abscess (Gastric cancer)

Date	4/26	5/9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	
Body temp. (°C)																			
Chemotherapy (dose/day, route)	BRL 28500 2g x 2/day d.i. 6315-S 1g x 2/day d.i.																		
WBC (/mm ³)	9500			8000			6300			7100			7200			6100			
Hb (g/dl)	10.4			10.5			10.3			10.2			10.7			10.5			
Plt. (x 10 ⁴ /mm ³)	71.1			68.3			52.0			54.0			50.6						
TP (g/dl)	8.0			8.0			7.6			7.6			7.7			7.1			
TB (mg/dl)	1.2			0.9			0.8			0.6			0.4			0.5			
GOT (IU)	20			19			29			32			39			19			
GPT (IU)	29			26			30			41			64			37			
LDH (IU)	226			238			264			195			205			178			
Drain discharge (Winslow)	(++)			(++)			(+)			(+)			(+)			(+)			
Bact. exam. (Sensitivity)	<i>S. aureus</i> : ABPC, CER, GM(-) <i>E. coli</i> : ABPC, CER(+++)																		

Fig. 3 Exudate concentration of 6315-S (1 g x 2/day)

Fig. 4 Exudate concentration of 6315-S (2 g x 2/day)



あり、2 g 投与群では2日目より、100 ml、70 mlであった (Fig. 3, 4)。

本剤の腹腔内浸出液への移行は、濃度および総排出量共に術後3日目まではしだいに減少する傾向を示した。

III. 考 察

6315-Sは、好気性、嫌気性を通じてグラム陽性菌および陰性菌に広範囲スペクトルを有している。外科的

感染症の起炎菌としてしばしば認められる *Bacteroides* などの嫌気性菌および *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌に対していわゆる第三世代セフェム系抗生物質とほぼ同等の強い抗菌力を有する一方で、グラム陽性菌には、*S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* にいわゆる第一世代セフェム系抗生物質とほぼ同等の強い抗菌力を有する。

今回われわれは、4例の外科的感染症と、4例の胃癌

術後感染予防症例に本剤を使用し、その臨床効果ならびに腹腔内浸出液への移行について検討した。外科的感染症に対する本剤の有効率は75%であった。*S. aureus*と*E. coli*の混合感染症の1例に良好な成績を示した点も注目される。

本剤に関連した副作用については、1例に投与中にGPTの上昇を認め本剤との関連も否定できない。

腹腔内浸出液への本剤の移行は、術後1日目、2日目、3日目と濃度および排出総量で減少する傾向にあり、その濃度は8.1 $\mu\text{g/ml}$ ~3.0 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあった。この濃度は、術後腹腔内感染症の起炎菌となりやすい細菌に対する本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を上回り、術後腹腔内感染症に対して予防効果を期待できると考えられた。

以上の臨床知見より、グラム陽性菌、グラム陰性菌ならびに嫌気性菌が関与することの多い消化器外科領域の感染症に対して6315-Sは有用な薬剤であると評価された。

文 献

- 1) YOSHIDA, T. ; T. TSUJI, S. MATSUURA, T. MATSUBARA & Y. HARADA : 6315-S, Novel Oxacephem for Parenteral Use : Anti-bacterial Activity and Pharmacology. 23rd ICAAC, Abst. 130, Oct. : 24~26, 1983 (Las Vegas Hilton)
- 2) 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)
- 3) GOTO, S. ; M. OGAWA, S. MIYAZAKI, Y. KANEKO & S. KUWAIHARA : 6315-S, A Novel Oxacephem for Parenteral : Bacteriological *In Vitro* and *In Vivo* Study. 24th ICAAC, Abst. 201, Oct. : 8~10, 1984 (Washington)
- 4) 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)
- 5) 相川直樹, 他 : 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムI, T-1551, 1979

SECRETION INTO PERITONEAL EXUDATE AND CLINICAL EFFECTS OF 6315-S (FLOMOXEF) IN SURGERY

SHIGEHIRO KIKUYAMA, NAOKI AIKAWA, HIROICHIRO SUZUKI
and KYUYA ISHIBIKI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

Secretion into peritoneal exudate and the clinical effects of a new oxacephem antibiotic, 6315-S(flomoxef), were studied, and the following results were obtained.

- 1) In 2 patients, concentrations in postoperative i.p. exudate were 7.0 $\mu\text{g/ml}$, 5.5 $\mu\text{g/ml}$ and 5.1 $\mu\text{g/ml}$ 1, 2 and 3 days after 1.0 g b.i.d. by drip infusion.
- 2) 6315-S was administered to 4 patients with surgical infections. The response was effective in 3 and poor in 1 patient, with an overall efficacy rate of 75%.
- 3) No side effects attributable to this drug were observed except an increase in GPT in one patient.
- 4) From the above results, we consider 6315-S a useful drug in the treatment of surgical infections caused by Gram-negative and Gram-positive bacteria.