

腹部外科領域における 6315-S (Flomoxef) の臨床的検討

渡辺栄二・大熊利忠・宮内好正

熊本大学医学部第一外科学教室

山口卓雄・持永瑞恵

熊本労災病院外科

田中道宣・上村邦紀

人吉総合病院外科

新しく開発された注射用オキサセフェム系抗生物質である 6315-S (flomoxef, 以下本剤と略す)を開腹術後および内視鏡的治療後の外科的感染症の 6 例に使用し, その有効性につき検討した。また, 胆道疾患開腹術後に胆管ドレナージを行なった 4 例については, 本剤 1 g 点滴静注後の血中および胆汁中の濃度を測定し, 薬力学的検討を行なった。

外科的感染症 6 例中 5 例の本剤投与量および投与方法は 2 g (分 2), 3 g (分 3), 4 g (分 2) を点滴静注し, 肝膿瘍の 1 例にはセルジンガー法により腹腔動脈内から 1 日 1 回 4 g を one shot で 2 日間, 総量 8 g を注入した。外科的感染症における本剤の有効率は肝膿瘍の著効例を含む 6 例中 4 例, 66.7%であった。最高投与日数は 13 日, 最大投与量は 39 g で, 副作用はなく, 1 例にのみ活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の軽度延長を認めた。

本剤 1 g 60 分点滴静注後の血中および胆汁中動態に関して, 薬力学的解析を試みた。点滴終了時の平均血中ピーク濃度は $42.9 \mu\text{g/ml}$, 消失相の半減期 $T_{1/2}(\beta)$ は 1.02 時間であった。胆汁中濃度は総胆管胆汁採取例 (1 例) においてピーク値 $C_{\text{max}} = 47.1 \mu\text{g/ml}$ (79 分) であり, 肝内胆管胆汁採取例では 3 例平均 C_{max} は $12.4 \mu\text{g/ml}$ (100 分) であった。総胆管胆汁濃度は, 肝内胆管胆汁濃度に比し, 約 4 倍の値を示した。

以上, 本剤は消化器外科感染症に対して, 有用な薬剤であることが示唆された。

新しく開発された 6315-S (flomoxef: FMOX, 以下本剤と略す) は注射用オキサセフェム系抗生物質で, 従来の第三世代系抗生物質と対比して, グラム陽性菌特に *cefazolin* (CEZ) 耐性の *Staphylococcus aureus* に強い抗菌力を示し, また *Bacteroides fragilis* を初めとする嫌気性菌に対しても強い抗菌力を持つことが特徴と報告されている¹⁾。

今回, 我々は開腹術後の重症例も含む外科的感染症症例および胆道疾患開腹術後胆管ドレナージ施行症例に本剤を投与し, その臨床的効果ならびに血清・胆汁内動態について検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 臨床的効果についての検討

1984年9月ないし10月に当教室および関連病院で加療を行なった外科的感染症症例6例を対象とした。

対象症例の年齢は22歳～78歳, 男性4例, 女性2例

で, 基礎疾患は大腸ポリープ(内視鏡的ポリープ切除術), 直腸癌(直腸切除術), 膵囊胞および出血性胃潰瘍(膵尾側切除術, 噴門側胃切除術), 胆石症(胆嚢摘出術), 先天性胆道拡張症・癌合併(肝左葉切除術, 嚢腫切除術), 胃癌(胃全摘術, 膵脾合併切除術)の各1例である。これらの6例の外科的感染症は胆石症の1例を除き術後1日目～18日目に発症したもので, その内訳は吻合部縫合不全による腹膜炎2例(1例は左膿胸合併), 穿孔性腹膜炎1例, 胆管炎1例, 左横隔膜下膿瘍1例で, 胆石症の1例は術前より肝膿瘍が存在しており, いずれも中等症から重症の感染症症例であった。感染症発症後本剤投与前の外科的処置は6例中2例に施行され, 穿孔性腹膜炎の1例に腸管穿孔部縫縮術, 吻合部縫合不全による腹膜炎および左膿胸の1例に左胸腔内ドレナージが行なわれた。なお, 左横隔膜下膿瘍の1例には, 本剤投与後開腹ドレナージが行なわれた。

肝膿瘍を除く5例の本剤の投与方法は1日2～4g,

2~3回の点滴静注とし、投与期間は5~13日間で、総投与量は12~39gであった。肝臓癌の1例には1日1回4gをセルジンガー法により腹腔動脈内からone shotで2日間(間隔は1週間)、総量8gを投与した。

肝臓癌を除く5症例において同時に他の抗生物質を併用した症例は1例もなく、本剤投与前にpiperacillin (PIPC), cefotaxime (CTX), cefmenoxime (CMX)などが4例に投与されていた。なお、肝臓癌の1例は本剤動注5日前からPIPC 6g/日+lincomycin (LCM) 1200mg/日を静注投与されていたが無効であり、本剤動注後も引き続き投与継続されたが本剤の薬効判定には影響なしと判断された。

臨床効果の判定基準は、本剤投与後3日以内に感染症に対する自覚的所見の改善傾向がみられ、外科的処置を必要としなかったものを著効、投与後3日以内に感染症に対する自覚的所見の改善がみられるが、投与前に外科的処置が行われていたものを有効、外科的処置の有無にかかわらず自覚的所見の改善に4日以上を費したものをやや有効、自覚的所見が不変または増悪したものを無効とした。

膿、滲出液の細菌学的検索を行ない、副作用については自覚的所見と臨床検査成績(ヘモグラム、出血、凝固、肝機能、腎機能、尿など)とについて検討した。

2. 血中および胆汁内濃度に関する検討

胆道疾患開腹術後胆管ドレナージ施行症例4例を対象とした。対象は年齢52歳~67歳、体重40.0kg~64.4kg、男性2例、女性2例で、総胆管結石症1例、胆嚢癌2例、肝門部胆管癌1例である。これらの疾患の開腹術後12~40日目に、本剤1gを1時間で点滴投与し、胆管ドレナージtubeから胆汁を30分ないし1時間間隔で4時間採取し、本剤の胆汁中濃度と同時に血中濃度を測定した。胆汁採取部位は1例が総胆管内、3例が肝内胆管で、ドレナージtubeからの1日胆汁排出量は60~695mlであった。

本剤の血中および胆汁内濃度は、*Escherichia coli* 7437を検定菌とするband culture bioassay methodにより測定した。

標準液：血清の場合、原液はヒト凍結血清(大日本製薬)を用い、10倍希釈以上は0.1M phosphate buffer (pH 7.0)を用いた。胆汁の場合は、0.1M phosphate buffer (pH 7.0)を用いた。

希釈液：血清および胆汁を希釈する場合は、0.1M phosphate buffer (pH 7.0)を用いた。

培地：Tryptosoy agar(栄研) pH 7.3を用いた。

20本の幅5mmの溝を切ったガラスプレートに検定菌の入った培地(菌量 10^8 cfu/ml)を定量ポンプで3mlずつ正確に水平台上で分注した。

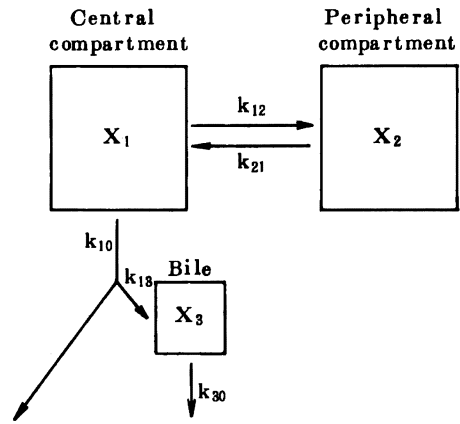
標準液および試料液の分注量：寒天孔に50 μ lずつ分注した。

培養：37 $^{\circ}$ Cで約20時間培養後、出現した阻止帯を計測した。

3. 薬動力学的解析

血清濃度の解析はtwo compartment modelによって行なった(Fig. 1)。

Fig. 1 Pharmacokinetic model



胆汁排泄は、体内からの薬物消失の一つの経路であり、その速度定数 k_{13} は k_{10} の一部と考えられる。したがって、胆汁中濃度と胆汁流量が測定されれば、胆汁中への累積排泄量としての解析が可能であるが、今回は胆汁中濃度だけを測定したので、Fig. 1に示すように、胆汁中濃度が測定された部分を一つのcompartmentと考え、そこへ本剤が k_{13} という速度定数に従い流入し、 k_{30} という速度定数に従い流出すると考えるとbile compartment内薬物量 X_3 は次式で示される。

$$\frac{dX_3}{dt} = k_{13}X_1 - k_{30}X_3$$

ここで血中濃度に関する速度論的パラメータ(k_{12} , k_{21} , k_{10})は、血中濃度解析により求められるので、胆汁中濃度解析においてはこれらのパラメータを定数として扱い、解析を行なった。なお、胆汁は30分または60分間隔で採取されているので、解析においては、胆汁中濃度はその中間点での濃度として扱った。

Table 1 Clinical effect of 6315-S on surgical infections

Case	Initial Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	6315-S dose daily dose × days total	Organisms	Clinical effect	Remarks
						Side effect	
1	T. S. 59 y M	Peritonitis	Colon polyp (Endoscopic polypectomy)	4 g × 5 20 g	<i>Citrobacter freundii</i>	Good	Closure of perforated colon
						None	
2	Y. M. 60 y M	Peritonitis	Rectal cancer (Rectal resection)	8 g × 7 21 g	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Excellent	
						Prolongation of APTT	
8	T. M. 47 y M	Peritonitis (Pyothorax)	Bleeding gastric ulcer due to pancreatic cyst (Proximal gastrectomy with distal pancreatectomy)	2 g × 2, 4 g × 5 24 g	<i>Streptococcus sanguis</i>	Good	Drainage
						None	
4	M. K. 60 y F	Liver abscess	Gall stone (Cholecystectomy)	4 g × 2 8 g (From celiac axis by Seldinger's method)	Unknown	Excellent	
						None	
5	S. U. 22 y F	Cholangitis	Congenital choledochal cyst with cancer (left hepatectomy with cyst resection)	2 g × 6, 4 g × 7 8 g	Unknown	Poor	
						None	
6	N. K. 78 y M	Subphrenic abscess	Gastric cancer (Total gastrectomy with distal pancreatectomy and splenectomy)	2 g × 6 12 g	<i>Staphylococcus aureus</i> * *(After therapy)	Poor	Laparotomy
						None	

II. 成績

1. 臨床的効果についての検討

外科的感染症症例 6 例の概要を Table 1 に示す。

6 例中 4 例が著効または有効例で、2 例が無効例であった。著効または有効例 4 例中 3 例は穿孔または吻合部縫合不全による腹膜炎症例で、2 例に *Citrobacter freundii* (症例 No 1), *Streptococcus sanguis* (症例 No 3) が膿から検出された。*S. sanguis* が検出された症例は本剤投与前に CMX が投与されていたが無効であった。症例 No 2 は手術時吻合部に留置したドレーンからの排液から *Pseudomonas aeruginosa* が検出され、本剤投与前 CTX が投与されていたが無効であった。本例は *P. aeruginosa* が検出されたが菌数が少なかったこと、吻合部留置ドレーンからの排液が良好であったことも有効であった一因と考えられる。著効・有効例 4 例中残り 1 例は肝膿瘍の症例で、本例の感染経路は胆道原性と考えられるが、細菌学的検索がなされていないので詳細は不明である。本例も本剤投与前から PIPC, LCM が末梢静脈から投与されていたが、これらの抗生剤は無効であった。本剤が無効であった 2 例は上行性胆管炎の 1 例と横隔膜下膿瘍の 1 例で、横隔膜下膿瘍の 1 例は再開腹、ドレナージを行い、その際の膿から *S. aureus* が検出された。なお、本剤投与前に胆管炎の 1 例には cefamandole (CMD), tobramycin (TOB), 横隔膜下膿瘍の 1 例には PIPC, sisomicin

(SISO) が投与されていたがいずれも無効であった。

結局、著効・有効例は 6 例中 4 例 (66.7%) であり、無効例は 2 例であった。今回の検討においては、細菌学的効果に関して十分な結論は得ることができなかった。

副作用についてはアレルギー症状、その他の自他覚的異常所見は 6 例全例にみられず、ヘモグラム、肝機能、腎機能、その他にも全く異常所見はみられなかった。ただ 1 例 (症例 No 2) にのみ APTT の軽度延長がみられたが、本例では血小板数、プロトロンビン時間は投与前後で正常範囲であり、臨床的に出血傾向、その他の異常所見は全くみられなかった。

2. 血中および胆汁内濃度に関する検討

胆道疾患開腹術後胆管ドレナージを行なった 4 例の概要を Table 2 に、血清および胆汁中の 6315-S 濃度測定成績を Table 3 に示す。

平均血中濃度のあてはめ曲線を Fig. 2 に、得られた薬動学的パラメータを Table 4 に示す。

そのパラメータを用いて計算した点滴終了時の血中ピーク濃度は 42.9 μg/ml, 消失相の半減期 $T_{1/2}(\beta)$ は 1.02 時間であった。胆汁中濃度に関し、Fig. 3 に、総胆管内胆汁濃度を測定した症例 No. 7 のあてはめ曲線と肝内胆管胆汁濃度を測定した 3 例の平均あてはめ曲線を示す。また、得られた薬動学的パラメータを Table 5 に示す。Fig. 4 に平均血中濃度と平均肝内胆管胆汁濃度のあてはめ曲線を示す。

Table 2 Summary of 4 cases studied on penetration of 6315-S into serum and bile

Case	Initial Age Sex Body weight	Diagnosis	Operative method	Sampling site	Daily bile output
7	F. F. 63y F 40.0kg	Gall stone	Cholecystectomy Choledochotomy	Common bile duct	290~500ml
8	T. M. 52y F 41.5kg	Cancer of the gall bladder	Cholecystectomy Radical operation Hepatojejunostomy	Intrahepatic bile duct	191~695ml
9	S. H. 66y M 64.4kg	Cancer of the bile duct(Hilar)	Closure of gastric ulcer Truncalvagotomy Pyloplasty Cholecystectomy Choledochotomy	Intrahepatic bile duct	60~340ml
10	T. H. 67y M 56.0kg	Cancer of the gall bladder	Radical operation Hepatojejunostomy	Intrahepatic bile duct	170~365ml

Table 3 6315-S concentration in serum and bile after 1g intravenous drip infusion

Case	Serum ($\mu\text{g/ml}$)								Bile ($\mu\text{g/ml}$)					Sampling site
	Before	30'	60'	65'	75'	90'	120'	180'	0' ~ 30'	30' ~ 60'	60' ~ 120'	120' ~ 180'	180' ~ 240'	
7	0	N.T.	48.4	39.6	34.4	30.8	21.6	8.80	0	29.6	50.0	29.2	21.2	Common bile duct
8	0	26.2	36.6	28.6	21.0	16.2	6.20	0.94	0	0.46	9.80	0.66	0	Intrahepatic bile duct
9	0	25.8	46.0	42.8	32.4	27.2	19.8	5.10	0.82	5.00	18.4	18.0	7.80	Intrahepatic bile duct
10	0	24.2	54.4	33.8	27.8	20.4	18.0	5.30	0.80	1.52	18.0	22.6	8.30	Intrahepatic bile duct
Mean ± S. D.	0	25.40	46.35	36.20	28.90	23.65	16.40	5.04	0.54*	2.33*	15.23*	12.09*	5.20*	
		1.06	7.40	6.29	5.95	6.58	6.96	3.22	0.47	2.88	5.14	11.00	4.53	

N.T. : Not tested

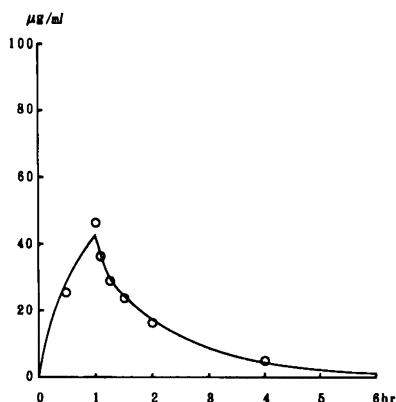
* : The average concentrations in bile of intrahepatic bile duct (n=3)

総胆管胆汁濃度のピーク値 (Cmax.) は、投与後 79 分に $47.1 \mu\text{g/ml}$ を示し、肝内胆管胆汁濃度の Cmax. は、3 例平均で、投与後 100 分に $12.4 \mu\text{g/ml}$ を示した。ピーク値到達時間 (Tmax.) は両群間にあまり差はないものの、総胆管胆汁濃度を測定した 1 例は肝内胆管胆汁濃度を測定した 3 例平均より約 4 倍の濃度を示した。なお、今回は胆嚢内胆汁濃度は測定しなかった。本剤の胆汁中への移行は早期の 30 分前後からみられ、濃度についても臨床上一十分な値が得られた。

Ⅲ. 考 案

外科的感染症症例 6 例に本剤を投与し、4 例 (66.7%) に著効・有効例がみられた。今回の検討に関する限り、本剤の特徴を裏付ける細菌学的検索は十分に得られなかったものの、適応を十分に選択すれば腹腔内感染症に対して有効な臨床効果を挙げるのが期待されると思われる。とくに胆道疾患に起因すると思われる肝膿瘍に対して腹腔動脈内より本剤を one shot で動脈内に投与し、著効がみられたのは注目すべき結果と思われ、今後の臨床効果に期待すべきものがあると思われる。細菌性

Fig.2 6315-S concentration in serum during and after intravenous drip infusion of 1g for 1 hour (n=4)



肝臓癌の治療は超音波誘導下ドレナージ²⁾が原則であり、ドレナージが困難な症例には抗生剤の局所動脈内注入療法が試みられているが³⁾、その予後は必ずしも良好とはいえない。本例の場合、腹腔動脈内から本剤を one shot で1週間間隔で2日間投与して着効を認めたと、末梢静脈内投与、門脈内投与に比し、動脈内投与の方が投与量、手技、抗生剤の肝内濃度などの面より有用と思われる。

本剤の体内動態に関しては、two compartment modelにより十分な解析が行われ、その血清中半減期は約1時間であり、この値は健常成人における半減期とほぼ一致しており、外科的な開腹術によっても本剤の体内動態はあまり影響を受けないことが示された。これは本剤の主消失経路が腎排泄によるためと思われる。

一方、胆汁への移行であるが胆汁中濃度の T_{max}。

Table 4 Pharmacokinetic parameters of 6315-S in patients following an intravenous drip infusion of 1 g

	k ₁₂ hr ⁻¹	k ₂₁ hr ⁻¹	k ₁₀ hr ⁻¹	V L	α hr ⁻¹	β hr ⁻¹	t _{1/2} (α) hr	t _{1/2} (β) hr	AUC µg·hr/ml
F. F.	8.92	4.22	1.79	5.34	14.40	0.52	0.05	1.33	104.6
T. M.	5.39	6.52	2.95	7.40	13.43	1.43	0.05	0.48	45.8
S. H.	1.14	3.69	0.99	12.27	5.10	0.72	0.14	0.96	82.3
T. H.	9.68	3.30	2.94	4.09	15.29	0.63	0.05	1.10	83.2
Mean (4)	3.82	3.63	1.56	8.23	8.33	0.68	0.08	1.02	77.9

Fig.3 6315-S concentration in bile during and after intravenous drip infusion of 1 g for 1 hour

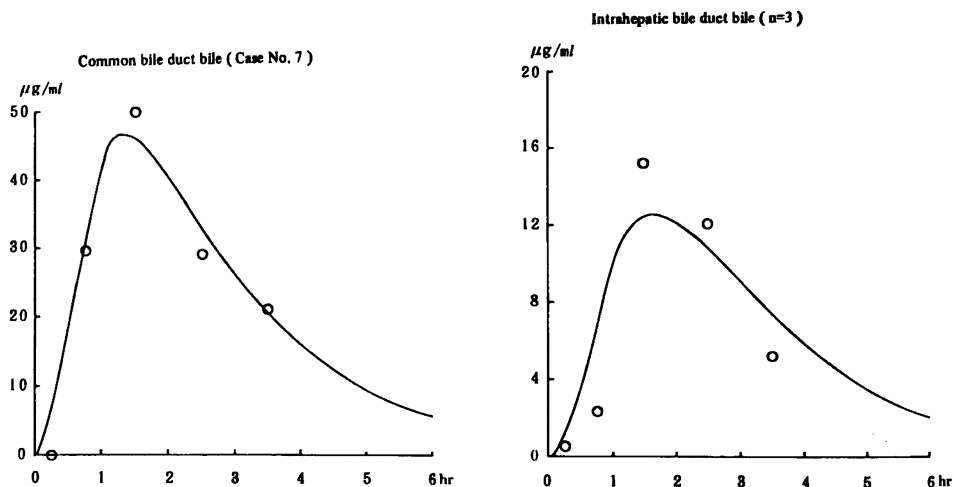


Table 5 Pharmacokinetic parameters of 6315-S for bile excretion.

	k_{18}/V_8 $\text{hr}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$	k_{30} hr^{-1}
F.F.	0.478	1.80
T.M.	0.045	1.19
S.H.	0.055	1.07
T.H.	0.122	0.52
Mean (3)	0.059	0.85

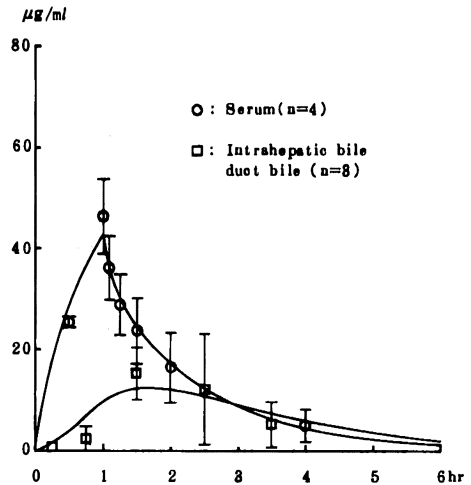
が、総胆管胆汁、肝内胆管胆汁でそれぞれ 80, 100 分と血清中濃度 T_{max} より 20, 40 分の遅れであり比較的胆汁への移行が速やかであることが示唆された。

また Table 4, 5 に示した β および k_{30} の値を比較すると、 k_{30} が β より大であるか、小さい場合でも β 値に近い値であり、最終的には Fig. 4 に示すごとく、胆汁中濃度と血清中濃度はほぼパラレルに推移するものと思われる。総胆管胆汁中、肝内胆管胆汁中濃度のピーク値に約 4 倍の差が見られたが、いずれも症例数が少なく、今後、さらに例数を多くして検討する必要があると思われるが、本剤の抗菌力と胆汁中濃度を勘案すると、本剤は適応の選択により胆道感染症およびその予防に臨床効果を挙げるものと思われた。

本剤の副作用については自他覚的所見、臨床検査所見からもとくに問題となる所見はみられずその安全性が確認された。

以上の検討結果より、中等症ないし重症の消化器外科領域感染症に対する本剤の投与量については、1日 2 ~ 4 g の 2 ~ 3 分割投与が有効と考えられた。

Fig. 4 6315-S concentration in serum and bile (1 hr. ivd)



文 献

- 1) YOSHIDA, T.; T. TSUJI, S. MATSUURA & Y. HARADA: 6315-S, a novel oxacephem for parenteral use: Antibacterial activity and pharmacology. 23 rd. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abst. 130, Oct. 24~26, 1983 (Las Vegas Hilton)
- 2) 渡辺栄二, 水谷純一, 田代征記: 肝臓癌の超音波診断 - とくに鑑別診断および超音波穿刺術について -。臨床外科 36 (11): 1769~1776, 1981
- 3) 曹 桂植, 他 (3施設): 多発性肝臓癌に対する抗生剤の局所動脈内注入療法の試み - 急性化膿性胆管炎 15 例の検討 -。日本臨床外科医会誌 44 (7): 130 ~ 135, 1983

6315-S (FLOMOXEF) IN SURGICAL PATIENTS

EIJI WATANABE, TOSHITADA OHKUMA and YOSHIMASA MIYAUCHI
First Department of Surgery, Kumamoto University Medical School

TAKUO YAMAGUCHI and MIZUHO MOCHINAGA
Department of Surgery, Kumamoto Rosai Hospital

MICHIINOBU TANAKA and KUNINORI UEMURA
Department of Surgery, Hitoyoshi General Hospital

6315-S (flomoxef), a new intravenously injectable oxacephem, was administered to 6 patients with surgical infections and another 4 patients with biliary drainage after laparotomy.

The daily dose administered to the 6 surgical patients ranged from 2-4 g with a maximal total dose of 39 g over 13 days. In one patient with liver abscess, the drug was administered via celiac axis by Seldinger's method.

Clinical response was : excellent in 2, good in 2 and poor in 2 cases. No adverse effects were observed.

Early and high concentration levels of 6315-S were observed in bile after i. v. administration of 1 g of 6315-S.