

新オキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) に関する 基礎的、臨床的検討

原田和則・前野正伸・北野伸浩
馬場憲一郎・三隅厚信・赤木正信
熊本大学医学部第二外科

奥村恭久
国立都城病院外科

岡部正人・高城克義・宇都宮高賢
国立熊本病院外科

新しい注射用抗生物質 6315-S (Flomoxef) に関する基礎的ならびに臨床的検討を行なった。6315-S の点滴静注時の体内動態の一部を知る目的で腹腔内および後腹膜浸出液への同剤の移行を検討した。さらに、外科的感染症に対して臨床治験を行なった。

1) 体内動態：開腹術後の患者を対象にして 6315-S (1 g 60 分点滴静注) の腹腔内浸出液および後腹膜浸出液への移行を検討した。6315-S の腹腔内浸出液中濃度のピーク値 (Cmax) は投与開始後 1.19 ~ 1.51 時間 (ピーク到達時間: Tmax) に 13.48 ~ 31.40 $\mu\text{g/ml}$ を示し、後腹膜浸出液中濃度の Cmax は投与開始後 1.02 ~ 2.87 時間に 4.13 ~ 9.73 $\mu\text{g/ml}$ を示した。腹腔内浸出液中濃度は後腹膜浸出液中濃度に比べ約 3 倍の値を示し、両者間における移行動態に差が認められた。

2) 臨床的検討：外科的感染症 11 症例に 6315-S の投与を行なった。臨床効果は、著効 2 例、有効 5 例、やや有効 3 例、判定不能 1 例であり、有効率は 70.0% であった。細菌学的効果では、グラム陽性菌単独感染 1 例では判定不能、グラム陰性菌単独感染 4 例では 2 例が消失、2 例が判定不能であり消失率 100.0% であった。混合感染 4 例では 1 例が菌交代、1 例が減少、2 例が判定不能であり消失率 50.0% であった。副作用は 1 例に BUN、血清クレアチニン値の異常を認めたが、投与前から腎機能異常を認めており因果関係の可能性は少ないと考えられた。

近年のセフェム系抗生物質開発の進歩は著しく、グラム陰性菌、嫌気性菌に対する強い抗菌力を持つ薬剤が開発されて来ている¹⁾。一方、これらのいわゆる第三世代系抗生物質の欠点としてグラム陽性菌に対する抗菌力の弱さが指摘されている¹⁾。塩野義製薬研究所で合成された 6315-S (Flomoxef: FMOX) は、Latamoxef (LMOX) と同一の 1-オキサセフェム骨格を有する新しい注射用抗生物質である。この薬剤の特徴はグラム陰性菌と嫌気性菌に対する強い抗菌力を保持しながら、グラム陽性菌に対する抗菌力の増強と disulfiram 様作用の除去を目的として改良開発された薬剤とされている²⁻⁴⁾。

今回、6315-S の点滴静注時の体内動態の一部を知る目的で開腹術後の症例を用いて腹腔内および後腹膜浸出液への同剤の移行を検討した。さらに、本薬剤の外科

領域における有用性を検討するために外科的感染症に対して臨床治験を行なった。

I. 対象および方法

1. 体内動態

対象は当教室における開腹術のうち術後感染予防として術当日 6315-S の投与(本剤 1 g を生理食塩水 100ml に溶解して 60 分で点滴静注)を行なった胃癌症例 2 例、食道癌症例 1 例、下部結腸癌 2 例の計 5 例である。

1) 腹腔内浸出液：胃癌、食道癌の 3 例に対しては、術中左横隔膜下に挿入留置したアメゴムドレーンを用い、術後 2 重管を挿入し、6315-S 投与開始時から 5 時間腹腔内浸出液を持続吸引により採取し、6315-S の濃度を経時的(投与開始時 ~ 30 分, 30 分 ~ 投与終了時, 終了後 1 時間間隔で 4 時間)に測定した。同時に 6315-S

の血中濃度を経時的（投与前，投与開始後 30 分，投与終了時，終了後 5 分，15 分，30 分，1 時間，2 時間，3 時間，4 時間）に測定した。なお分離した血清および浸出液は 6315-S 濃度の測定まで -20°C で凍結保存した。

2) 後腹膜浸出液：また下部結腸癌の 2 例に対し，術中左後腹膜腔に挿入留置したアメゴムドレーンを用いて，同様の方法で後腹膜浸出液を経時的に採取・測定し，同時に血中濃度も経時的に測定し同様の検討を行なった。

3) 濃度測定法：6315-S の濃度は，*Escherichia coli* 7437 を検定菌とする band culture 法により測定した⁷⁾。

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。腹腔内および後腹膜浸出液（以下，浸出液と略）の場合は，0.1M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

希釈液：血清および浸出液を希釈する場合は，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 10^5 cfu/ml）を定量ポンプで 3 ml 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 $50 \mu\text{l}$ ずつ分注した。

培養： 37°C で約 20 時間培養後，出現した阻止帯を計測した。

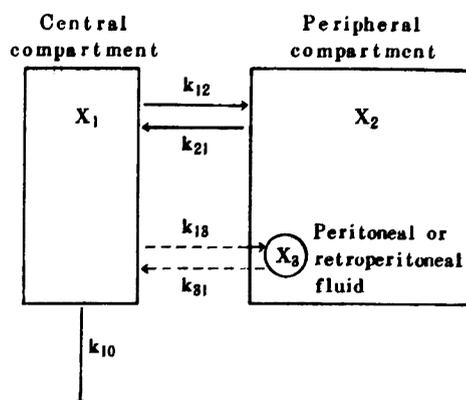
4) 薬物速度論的解析法：6315-S の血清中濃度推移の解析は，two compartment open model によって行なった (Fig.1)⁸⁾。

central, peripheral, 浸出液の各 compartment 内での薬物量の推移を Fig.1 の微分式 (1~3) で示す。したがって，血清中濃度および浸出液中濃度はそれぞれ two exponential 式 (4), three exponential 式 (5) となる (Fig.1)。血清および浸出液中濃度のあてはめには，NONLIN プログラム⁹⁾を用いた。なお，浸出液は 30 分または 60 分間隔で採取したので，浸出液中濃度はその中間点での値として解析に用いた。さらに，浸出液全体の volume (V_3) が未知なので，解析では k_{13}/V_3 を一つのパラメーターとして扱った。

2. 臨床的検討

対象は昭和 59 年 8 月から同年 10 月までの当教室および関連施設における外科的感染症 11 例である。その内訳は，食道癌術後頸部縫合不全 1 例，胃切除後縫合不

Fig.1 Pharmacokinetic model for the distribution of 6315-S into the peritoneal or retroperitoneal fluid



$$\frac{dX_1}{dt} = -(k_{12} + k_{10})X_1 + k_{21}X_2 \quad (1)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_{12}X_1 - k_{21}X_2 \quad (2)$$

$$\frac{dX_3}{dt} = k_{13}X_1 - k_{31}X_3 \quad (3)$$

$$C_s = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (4)$$

$$C_p = Ce^{-\alpha t} + Dc^{-\beta t} + Ee^{-k_{31}t} \quad (5)$$

全 1 例，上部消化管穿孔による腹膜炎 2 例，下部消化管穿孔による腹膜炎 4 例，化膿性胆管炎 2 例，胆道ドレーナージ部創感染 1 例であった。年齢は 1 例は 9 歳の小児，他の 10 例は 32 歳から 78 歳までの成人で，性別は男 5 例，女 6 例であった。

6315-S の投与量は 1 回 1~2 g，投与回数は 1 日 1~3 回であった。投与方法は本剤を生理食塩水 100 ml に溶解し，30~60 分かけての点滴静注とした。ただし，小児の症例に対しては本剤 1 g をラクテック 500 ml に溶解して約 4 時間かけての点滴静注とした。

臨床効果の判定基準は，本剤の投与開始後 4 日以内に感染症に対する自他覚所見の著明な改善をみたものを著効，5 日以上の日数を要したが自他覚所見の改善をみたものをその改善度に応じて有効およびやや有効，自他覚所見が不変，あるいは増悪を来たしたものを無効とした。また投与期間等の問題で効果の判定が不能なものは判定不能とした。有効率は判定不能例を除いた症例で著効および有効を有効症例として算出した。

本剤投与前後に原則として細菌学的検査を行ない，分

Table 1 6315-S concentration in serum, peritoneal and retroperitoneal fluid (1g 1 hr ivd)

Case No.	Name	Age	Sex	Body Weight (kg)	Serum ($\mu\text{g/ml}$)										Peritoneal (1, 2, 3) or retroperitoneal (4, 5) fluid ($\mu\text{g/ml}$)					
					Before	30'	60'	65'	75'	90'	120'	180'	240'	300'	0' } 30'	30' } 60'	60' } 120'	120' } 180'	180' } 240'	240' } 300'
1	I.U.	68	M	49.0	0	22.0	26.4	34.2	36.6	32.4	31.8	9.0	6.10	3.65	2.0	21.4	30.0	21.8	10.5	6.1
2	T.N.	79	M	44.0	0	26.6	N. T.	33.4	28.8	23.8	18.2	20.6	20.8	14.2	1.13	12.2	16.0	9.50	11.3	15.0
3	I.N.	58	M	58.2	0	21.0	27.4	18.2	14.8	13.2	9.40	4.80	2.82	1.84	1.35	8.40	14.5	9.80	7.10	3.40
4	Y.O.	73	M	57.5	0	11.5	21.0	17.2	20.6	16.0	7.80	4.80	2.04	1.80	0	0.6	1.2	6.0	4.6	2.6
5	Y.K.	86	F	39.0	0	29.2	40.0	36.8	40.0	33.6	25.4	19.4	13.5	N. T.	3.0	9.8	1.7	14.0	0	N. T.

N.T.: Not tested

Table 2 Pharmacokinetic parameters of 6315-S in serum in patients following intravenous drip infusion of 1g

Case No.	IVD Time	K_{12} hr ⁻¹	K_{21} hr ⁻¹	K_{10} hr ⁻¹	Vc l	Vss l	α hr ⁻¹	β hr ⁻¹	$t_{1/2}(\alpha)$ hr	$t_{1/2}(\beta)$ hr	Cl _{Tot} ml/min	AUC $\mu\text{g hr/ml}$	C _{max} $\mu\text{g/ml}$
1	1.25 hr	0.001	13.663	0.587	18.96	18.96	13.664	0.587	0.05	1.18	185.5	90	37.35
2	1.00 hr	2.506	1.356	0.279	12.75	36.31	4.048	0.093	0.17	7.41	59.3	281	36.89
3	1.00 hr	13.984	2.484	5.067	4.05	26.85	20.934	0.601	0.03	1.15	342.0	49	27.86
4	1.00 hr	0.027	0.250	0.733	34.16	37.89	0.773	0.237	0.90	2.93	417.3	40	20.52
5	1.00 hr	1.306	3.035	0.487	14.72	21.05	4.500	0.329	0.15	2.11	119.5	139	42.80

IVD: Intravenous drip infusion

Table 3 Pharmacokinetic parameters of 6315-S for transport to peritoneal and retroperitoneal fluid following intravenous drip infusion of 1g

Case No.	Fluid	K_{13}/V_3 hr ^{-1/l}	K_{31} hr ⁻¹	C _{max} $\mu\text{g/ml}$	T _{max} hr
1	Peritoneal	0.154	2.977	31.40	1.51
2	Peritoneal	0.130	2.855	17.10	1.19
3	Peritoneal	0.231	0.997	13.48	1.30
4	Retroperitoneal	0.005	0.220	4.13	2.87
5	Retroperitoneal	0.577	36.812	9.73	1.02

離菌を同定しその消長を検討した。細菌学的効果は消失、菌交代、減少、不変、判定不能に分けて検討し、消失率は判定不能例を除き消失および菌交代を消失例として算出した。

II. 結 果

1. 体内動態

測定したデータ (Table 1) を用いて解析した結果を Fig. 2~4 (血清中および腹腔内浸出液濃度) および

Fig. 5~6 (血清中および後腹膜浸出液中濃度) に、また、得られた速度論的パラメータを Table 2, 3 に示した。

パラメータから求めた 6315-S の血清中濃度のピーク値は 20.52~42.80 $\mu\text{g/ml}$ (点滴終了時)、消失相の半減期 $t_{1/2}(\beta)$ は 1.15~7.41 時間であり、症例間にバラツキが認められた。

一方、6315-S の腹腔内浸出液中濃度のピーク値 (C_{max}) は投与開始後 1.19~1.51 時間 (T_{max}) に 13.48~31.40 $\mu\text{g/ml}$ を示し、後腹膜浸出液中濃度の C_{max} は投与開始後 1.02~2.87 時間に 4.13~9.73 $\mu\text{g/ml}$ を示した。腹腔内浸出液中濃度は後腹膜浸出液中濃度にくらべ約 3 倍の値を示し、両者間における移行動態に差が認められた。

2 臨床的検討

外科的感染症 11 例の概要を Table 4 に示した。

症例 1 は食道癌術後 6 日目に頸部の食道-胃吻合部から縫合不全を来たし、頸部瘻孔からの排膿が続いた。piperacillin (PIP) 6g/日 + sisomicin (SISO) 150 mg/日を 7 日間投与したが無効のため 6315-S 2g/日の点滴静注に切り替えた。投与開始 5 日目に瘻孔からの分泌物の悪臭が消失したが、依然として 37℃~38℃の

Fig.2 6315-S concentration in serum and peritoneal fluid during and after intravenous drip infusion of 1g for 1.25 hour

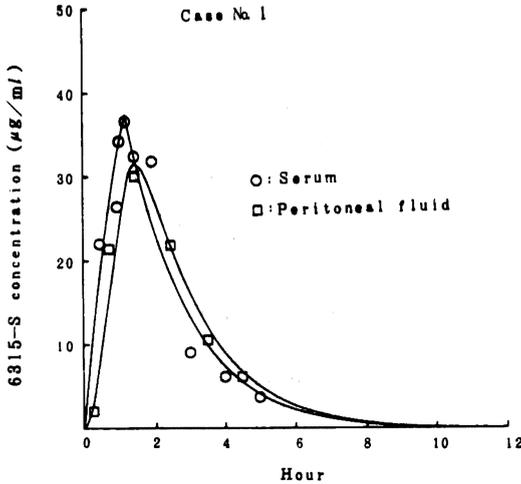
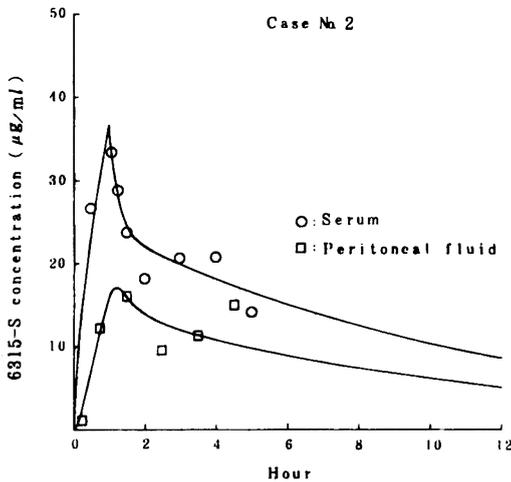


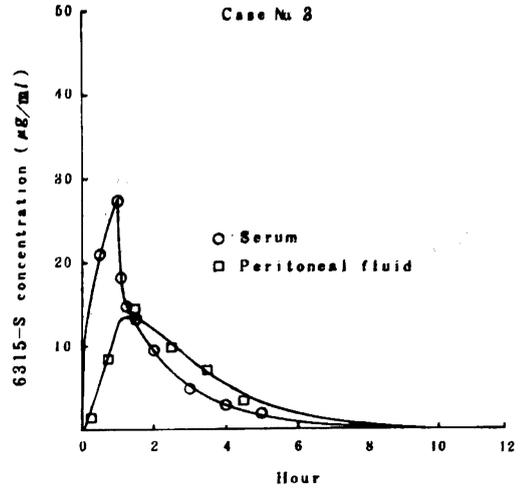
Fig.3 6315-S concentration in serum and peritoneal fluid during and after intravenous drip infusion of 1g for 1 hour



発熱が持続したため臨床効果はやや有効とした。

症例2は胃癌に対し幽門側胃切除を施行し、術後8日目に胃十二指腸吻合部の縫合不全が確認されたため術日から投与していた cefmetazole (CMZ) 4 g/日を 6315-S 4 g/日点滴静注に切り替えた。投与5日目に筋性防御の消失、7日目に白血球増多の改善 (12,600→7,900)、解熱効果が認められ有効と判定した。左側腹部ドレーンからグラム陰性菌が検出された。

Fig.4 6315-S concentration in serum and peritoneal fluid during and after intravenous drip infusion of 1g for 1 hour



症例3,4は何れも十二指腸潰瘍穿孔による腹膜炎に対し、幽門側胃切除+ドレーンを施行し 6315-S 2 g/日を投与したものである。2例とも投与開始後3日目に解熱効果を見とめ、症例4は白血球増多の改善 (14,700→6,900) も認められた。ドレーンからの検出菌は症例3では *Pseudomonas cepacia*、症例4では *Pseudomonas putrefaciens* であり、ともに陰性化した。臨床効果著効と判断した。

症例5は腹部打撲による外傷性腹膜炎にて他医にて10日間保存的治療 (cefmenoxime, CMX 2 g/日) を受け改善しないため当科紹介、開腹にて下部消化管の穿孔性腹膜炎によると思われる腹腔内膿瘍を認めドレーン施行し 6315-S 4 g/日を投与した。投与後5日目に筋性防御および圧痛の軽減をみたが解熱効果、白血球増多の改善が無く、やや有効と判断した。膿瘍からは *Citrobacter freundii*、*Klebsiella pneumoniae* の他 *Pseudomonas aeruginosa* が検出され、4日目から gentamicin (GM) 120 mg/日、8日目からは GM に変え cefsulodin (CFS) 1 g/日を併用した。

症例6は穿孔性虫垂炎による汎発性腹膜炎に対し虫垂切除+ドレーンを施行し 6315-S 2 g/日を投与した。ドレーンから *E.coli*、*Enterococcus faecalis* が検出されたが、投与3日目には陰性化したものの、5日目に菌交代により *P.aeruginosa* が検出された。また、投与5日目に開腹創感染を併発し創部からの排膿、発熱および白血球増多が持続した。創部からは9日目に

Fig.5 6315-S concentration in serum and retroperitoneal fluid during and after intravenous drip infusion of 1g for 1 hour

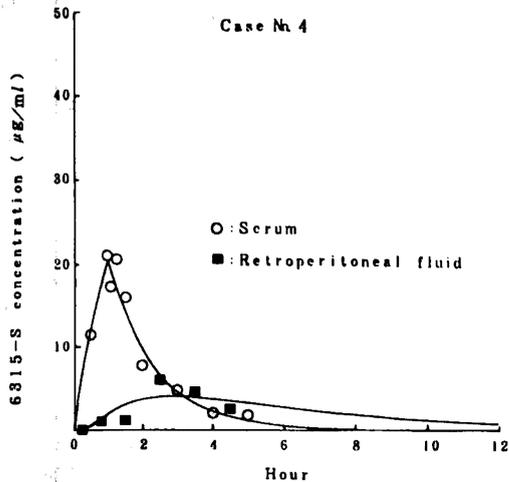
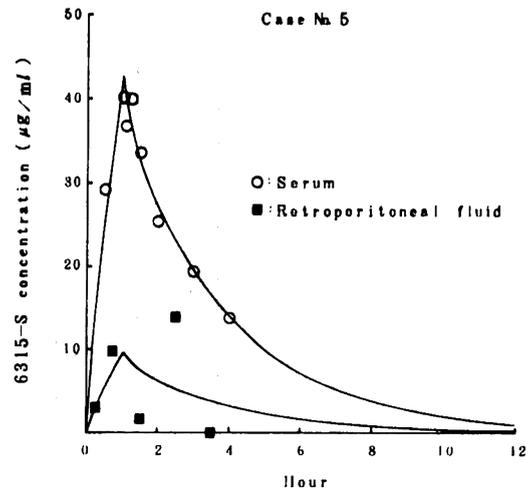


Fig.6 6315-S concentration in serum and retroperitoneal fluid during and after intravenous drip infusion of 1g for 1 hour



P.aeruginosa, *E.faecalis* が検出された。臨床効果はやや有効と判断した。

症例 7 は急性虫垂炎による回盲部周囲膿瘍に対し 6315-S 1 g/日を投与した。経過良好で、手術による効果も加味されていると考えられるが、有効と判断した。

症例 8 は特発性結腸穿孔による汎発性腹膜炎に対し開腹ドレナージを施行し 6315-S 3 g/日を投与した。投与開始時の腹水から *E.coli*, *K.pneumoniae*, *E.faecalis* が検出された。投与 5 日目には解熱傾向が見られ、6 日目には白血球増多も改善 (12,000→6,000) し、腹膜炎の経過は良好であり、7 日目に開腹創に創感染を来たしたものの臨牀的には有効と判断した。

症例 9 は胆嚢癌、症例 10 は肝門部胆管癌の症例であるが、共に閉塞性黄疸に化膿性胆管炎を併発し、percutaneous transhepatic cholangiography drainage (PTCD) を施行し 6315-S を投与した。症例 9 は 7 日目に、症例 10 は 4 日目に解熱し良好に経過した。何れの症例でも PTCD の効果も強いと考えられるが一応有効と考えられる。

症例 11 は総胆管結石による閉塞性黄疸に対し PTCD を施行していたが、チューブ挿入部に創感染を来たし 6315-S 4 g/日を投与した。本例は合併症として腎機能異常を有しており 6315-S 投与前 BUN 38 mg/dl, 血清クレアチニン 1.6 mg/dl と異常値を示していたが、投与 3 日目に BUN 67 mg/dl, 血清クレアチニン 2.1 mg/dl と増悪し、6315-S による影響も否定出来ないため投

与を中止した。したがって臨床効果は判定出来なかった。

以上の 11 症例における 6315-S の臨床効果を総括すると、著効 2 例、有効 5 例、やや有効 3 例、判定不能 1 例であり、有効率は 10 例中 7 例 70.0% であった。細菌学的効果では、細菌検査を実施し得なかった 2 例を除いた 9 例で検討した。グラム陽性菌単独感染 1 例では判定不能であった。グラム陰性菌単独感染 4 例では 2 例が消失、2 例が判定不能であり、消失率 100.0% であった。混合感染 4 例では 1 例が菌交代、1 例が減少、2 例が判定不能であり消失率 50.0% であった。全体での消失率は 75.0% であった。

副作用は 6315-S の皮内反応で陽性を示したものは 11 例中 1 例もなく、また薬剤投与中に発疹やショックなどのアレルギー反応、消化器症状を示した例もなかった。臨床血液検査では肝機能検査で症例 2, 3 に GOT, GPT 値の軽度上昇を認めたが、これらは投与前から異常値を示しており、手術、輸血の影響も考えられ因果関係の可能性はないと判断した。腎機能検査では症例 11 で前記の様に BUN, 血清クレアチニン値の異常を認め投与を中止した。本例は腎機能異常を投与前から認めており因果関係の可能性は少ない。

Ⅲ. 考 察

1. 体内動態

6315-S の血清中濃度、腹腔内浸出液および後腹膜浸出液中濃度に関して Fig. 1 に示した two compart-

Table 4 Clinical effects of 6315-S on surgical infections

Case No	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Organism		Dosage of 6315-S g x times	Days	Total (g)	Route (min)	Adj. therapy	Effect		Side effect
							Before	After						Bacteriologic	Clinical	
1	I.K.	65	M	45.0	Cervical abscess due to anastomotic leakage	Esophageal cancer			1.0 x 2	9	1.80	I.V.D. (60)	Irrigation with isodine solution		Pair	None
2	I.N.	77	F	30.0	Intra abdominal abscess due to anastomotic leakage	Gastric cancer	G.N.B.		2.0 x 2	7	2.80	I.V.D. (60)		Unknown	Good	None
3	T.F.	60	M	65.0	Peritonitis due to perforation of duodenum	Duodenal ulcer	<i>P. cepacia</i>	Negative	1.0 x 2 1.0 x 1	7 1	1.50	I.V.D. (60)	Distal gastrostomy Drainage	Eradicated	Excellent	None
4	M.M.	48	F	52.0	Peritonitis due to perforation of duodenum	Duodenal ulcer	<i>P. aeruginosa</i>	Negative	1.0 x 2	7	1.40	I.V.D. (60)	Distal gastrostomy Drainage	Eradicated	Excellent	None
5	S.K.	32	M	52.0	Intra abdominal abscess due to perforation of colon	Trauma of abdomen	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>		2.0 x 2	11	4.40	I.V.D. (60)	Laparotomy Drainage	Decreased	Pair	None
6	Y.K.	40	M	81.0	Peritonitis due to perforation of appendix	Acute appendicitis	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>		1.0 x 2	18	3.60	I.V.D. (60)	Appendectomy Drainage	Substituted	Pair	None
7	K.M.	9	F	18.5	Intra abdominal abscess due to acute appendicitis	Acute appendicitis			0.5 x 1 0.5 x 2	1 3	3.5	I.V.D. (240)	Appendectomy Drainage		Good	None
8	M.M.	78	M	42.5	Peritonitis due to perforation of colon	Idiopathic perforation of colon	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>		1.0 x 2 1.0 x 3	1 9	2.90	I.V.D. (30)	Colostomy Drainage	Unknown	Good	None
9	Y.N.	51	F	45.0	Suppurative cholangitis	Carcinoma of the gall bladder	<i>S. marcescens</i>		2.0 x 2 1.0 x 3	1 6	2.20	I.V.D. (30)	PTCD-drainage	Unknown	Good	None
10	M.F.	46	F	40.0	Suppurative cholangitis	Carcinoma of the extra hepatic bile duct	<i>S. epidermidis</i>		1.0 x 1 1.0 x 2	1 5	1.10	I.V.D. (30)	PTCD-drainage	Unknown	Good	None
11	K.U.	76	F	60.0	Infected wound after PTCD	Cholecholelithiasis	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i> <i>K. oxytoca</i>		2.0 x 2	3	1.20	I.V.D. (30)		Unknown	Unknown	BUN ↑ α-creatinine ↓

ment open modelを用いて解析を行なった。

このモデルにおいて、浸出液への薬物の移行は血液、すなわち central compartment から起こるものとし、浸出液へ移行した薬物は再び吸収され central compartment へ戻るものと考えた。ただし、浸出液 compartment は peripheral compartment を構成する微小 compartment であり、central compartment とは一次過程で結合されているが、この微小 compartment 内の薬物は、見掛け上、直接血中薬物動態に影響を与えないものと考えた¹⁰⁾。

血清中動態に関しては、ピーク値が 20.52 ~ 42.80 $\mu\text{g/ml}$ 、消失相の半減期が 1.15 ~ 7.41 時間と算出され、健常成人のデータ¹¹⁾と比較してバラツキが大きかった。これは対象の年齢差(58~86歳)、体重差(39.0~58.2 kg)に加えて、全例癌患者の開腹術当日の検討であり、個々の症例の生理的状態にかなりのバラツキが考えられる点を考慮すると、薬物代謝における種々の個体要因が大きく働いていると考えられる。したがって、個々のデータは平均化せず症例毎に解析を行った。なお、消失相の半減期が 7.41 時間と算出された Case No. 2 は、PSP の 15 分値 20.0%、クレアチニンクリアランス 44.1 ml/分と腎の排泄機能が低下していた症例であった。

浸出液中移行においては、腹腔内浸出液中濃度は C_{max} 13.48 ~ 31.40 $\mu\text{g/ml}$ (T_{max} 1.19 ~ 1.51 時間)、後腹膜浸出液中濃度は C_{max} 4.13 ~ 9.73 $\mu\text{g/ml}$ (T_{max} 1.02 ~ 2.87 時間)と腹腔内浸出液濃度の方が約 3 倍の高値であった。また腹腔内浸出液に関する T_{max} は比較的早い時間にあり、血清中濃度の T_{max} (点適終了時)に近く、移行性が良好であることを示しており、その結果の C_{max} も高い値を示した。一方、後腹膜浸出液の T_{max} は 2.87 および 1.02 時間と算出され、2 症例間の差が大きい、腹腔内浸出液にくらべて T_{max} は遅いと考えられる。したがって、薬剤移行性は前者より悪く、その結果の C_{max} も低い値になったと考えられる。この移行性の差異に影響を及ぼす因子は不明である。ただ、これら浸出液に関与すると思われる因子のなかで両群間で異なるのは腹膜の有無であり、組織間浸出液としての後腹膜浸出液に比較して、腹膜からの浸出液としての腹腔内浸出液の方が薬剤移行性が良好であることが示唆された。

本薬剤の抗菌スペクトルをみると、*E. faecalis*, *P. aeruginosa* を含む数種の菌をのぞいてほとんどの菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下である^{4, 5)}。したがって、血清および腹腔内浸出液

はもちろん、移行率が低い後腹膜浸出液でも C_{max} が 4.13 ~ 9.73 $\mu\text{g/ml}$ であり、今回検討した一回投与量 1 g の 60 分間点滴静注で十分な臨床効果が期待されると考えられる。

2. 臨床的検討

近年の外科領域における感染症ではグラム陰性桿菌によるものが過半数となっており、グラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を持つ抗生物質が次々に開発されて来ている¹⁾。その半面、耐性黄色ブドウ球菌を始めとするグラム陽性菌による感染症も再び増加の傾向にあることが指摘されて来ている^{12~14)}。今回臨床試験を行なった 6315-S は好気性のグラム陽性菌に対しては cefazolin (CEZ) と同等、CEZ 耐性の *Staphylococcus aureus* に対してはセフェム系他剤よりも強い抗菌力を示し、グラム陰性菌に対しては、緑膿菌を除いて LMOX と同等の強い抗菌力を示し、一方、嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示すとされている^{2~5)}。

今回検討した外科的感染症 11 例に対する臨床効果では、不明の 1 例を除く 10 例中 7 例 70.0% の有効率を得た。やや有効と判定した 3 例の内、症例 1 は食道-胃吻合部の縫合不全に起因する膿瘍であり、症例 5 は極めて重篤な汎発性腹膜炎であり、ともに治療に難渋する病態である点、症例 6 は本剤に感受性がない *P. aeruginosa* への菌交代と、*P. aeruginosa* および感受性の低い *E. faecalis* による創感染の併発によるものである点を考慮すると、本剤は外科的感染症の治療においてかなりの効果が期待出来ると思われる。しかし、著効例 2 例、有効例 5 例の計 7 例中 6 例に対してもドレナージを含む開腹術 4 例、排膿のための PTCO 2 例と、感染症に対する外科的処置を併施しており、本剤の有効性を検討するためには今後さらに症例を重ねる必要があると考える。

細菌学的効果に関しては効果判定が出来たのは 11 例中 4 例に過ぎず、その結果を云々することは出来ない。しかし、症例 6 の汎発性腹膜炎における菌交代および併発した創感染から検出された細菌が本剤に感受性の低い *P. aeruginosa* および *E. faecalis* であったことは、6315-S の特性を良く反映していると思われて興味深い。

副作用に関しては、1 例に BUN 値および血清クレアチニン値の上昇を認めている。しかし、この症例は投与前から異常値を示しており腎機能所見の悪化と 6315-S との因果関係の可能性は少ないと考えられ、安全性の高い薬剤と評価し得る。

文 献

- 1) 横田 健 : 各種抗生物質の今後の発展, 2. セフェム剤。日本臨床 42 : 531 ~ 539, 1984
- 2) 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 Hilton)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) SUZUKI, E. ; N. KATO & T. YOKOTA : Binding affinities of 6315-S, a new oxacephem, to PBPs of various bacteria including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct.8~10, 1984 (Washington)
- 7) 木村靖雄, 中野雅夫, 吉田 正 : 微生物学的定量法による Oxacephem系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の体液内濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 35 (S-1) : 129~136, 1987
- 8) GIBALDI, M. & D. PERRIER : Pharmacokinetics. 1st. Ed., Marcel Dekker, Inc. pp. 69~80, 1975
- 9) METZLER, C. M. ; G. L. ELFRING & A. J. McEwen : A users manual for NONLIN and associated programs. The Upjohn Co., Kalamazoo, Mich. 1974
- 10) 山元貴雄, 保田仁介, 金尾昌明, 岡田弘二, 尾熊隆嘉, 山田秀雄 : Latamoxef の母児間移行性に関する薬物速度論的解析。Chemotherapy 33 : 696~703, 1985
- 11) YASUNAGA, K. ; H. YAMADA, T. YOSHIDA & K. UCHIDA : Pharmacokinetics and safety of 6315-S in normal volunteers. 24th. ICAAC, Abst. 189, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 12) 五島瑳智子, 西田 実 : 感染症学の進歩, I. 感染症概論, 病原細菌の変遷。日本臨床 43 (春季増刊) : 96~101, 1985
- 13) 品川長夫, 真下啓二, 柴田純孝, 河辺章夫, 石川 周, 由良二郎 : 感染症学の進歩, V. 感染症特論, 各種病態における感染症対策, 術後感染症。日本臨床 43 (春季増刊) : 1062~1070, 1985
- 14) 大和田進, 谷口棟一郎, 横森忠敏 : 外科術後感染症の変遷一特に, セフェム系第三世代抗生物質の出現以降一。Chemotherapy 33 : 245~252, 1985

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON A NEW OXACEPHEM ANTIBIOTIC, 6315-S (FLOMOXEF)

KAZUNORI HARADA, MASANOBU MAENO, NOBUHIRO KITANO,
KENICHIROU BABA, ATSUNOBU MISUMI and MASANOBU AKAGI
Second Department of Surgery, Kumamoto University Medical School

YASUHISA OKUMURA
Department of Surgery, Miyakonojo National Hospital

MASATO OKABE, KATSUYOSHI TAKI and TAKAYOSHI UTSUNOMIYA
Department of Surgery, Kumamoto National Hospital

Basic and clinical studies were conducted on a new injectable antibiotic, 6315-S (flomoxef). To elucidate part of the pharmacokinetics of 6315-S, transfer to intraperitoneal and retroperitoneal exudates was studied when the drug was given by i. v. infusion. In addition, a clinical study was made of use in surgical infections.

1) Pharmacokinetics : Transfer into intraperitoneal and retroperitoneal exudates was studied in patients receiving 1 g of 6315-S by i. v. infusion over a period of 1 h after laparotomy. Peak levels (C_{max}) in the intraperitoneal exudates were 13.48~31.40 $\mu\text{g/ml}$ at 1.19~1.51 h ; (T_{max}) after starting infusion. C_{max} in retroperitoneal exudates were 4.13~9.73 $\mu\text{g/ml}$ at 1.02~2.87 h. There was a difference in transfer between intraperitoneal and retroperitoneal exudate levels, with the former three times higher.

2) Clinical study : 6315-S was given to 11 patients with surgical infections. Clinical efficacy was 70.0% : excellent in 2, effective in 5, fair in 3 and not evaluable in 1.

Bacteriological eradication rate in 5 patients with single organism infection was 100% : not evaluable in 1 patient with Gram-positive infection, eradicated in 2, and not evaluable in 2 patients with Gram-negative infection. Bacteriological eradication rate in 4 patients with multiple organism infections was 50.0% : microbial substitution in 1, decrease in 1 and not evaluable in the remaining 2 patients.

Abnormalities in BUN and serum creatinine were observed in one patient. Since this patient had a functional abnormality of the kidney before the treatment, relation to therapy was considered minimal.