

6315-S (Flomoxef) の吸収と排泄 および複雑性尿路感染症に対する臨床的検討

宮田昌伸・稲垣尚人・橋本 博
徳中荘平・稲田文衛・八竹 直
旭川医科大学泌尿器科学教室

注射用オキサセフェム系抗生物質である 6315-S (Flomoxef) について、吸収と排泄および複雑性尿路感染症に対する臨床的有効性、安全性について検討した。

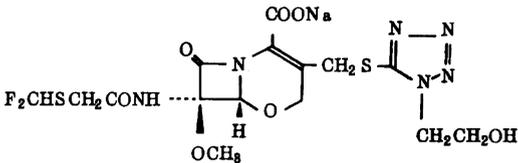
吸収・排泄試験の対象は泌尿器科的基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者 7 名である。投与方法は、0.5 g/0.5 hr 点滴静注 2 例、1.0 g/0.5 hr 点滴静注 3 例、1.0 g one shot 静注 2 例である。投与開始 5 時間後まで経時的に 6315-S の血中濃度を測定した。その間 6 例では、投与開始 6 時間後までの累積尿中排泄率を測定した。血中濃度は、点滴静注例ではいずれも点滴終了時に最高値を示し、以後漸減した。最大血中濃度および AUC はともに 1.0 g 群が 0.5 g 群より高値を示し、dose-response が認められたが、血中半減期 (β -phase) の多少の延長傾向も認められた。また、累積尿中排泄率は、50% 以下 1 例、50-80% 5 例であり、かならずしも 6 時間までの回収率は高い値は得られなかった。

臨床的検討対象は、これも泌尿器科的基礎疾患を有する上部尿路感染症患者 7 例、下部尿路感染症患者 5 例である。投与方法は 0.5 g 点滴静注 2 例、1.0 g 点滴静注 7 例、1.0 g one shot 静注 3 例で、全例 1 日 2 回投与を 5~7 日間継続した。その内 UTI 薬効評価基準に合致した症例は上部尿路感染症 5 例、下部尿路感染症が 4 例であり、その効果は著効 4 例、有効 3 例、無効 2 例で、総合有効率は 78% であった。*Pseudomonas aeruginosa* を除く gram positive cocci 6 株と gram negative bacteria 7 株の計 13 株すべてが消失し、除菌率は 86.7% であった。

6315-S (Flomoxef: FMOX) は、Latamoxef (LMOX) の持つ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、多くの第三世代系抗生物質の欠点であるグラム陽性菌への弱い抗菌力とアルコールとの相互作用 (Disulfiram 様作用) を改良したものととして選択された新しい注射用オキサセフェム系抗生物質である。

化学構造式は Fig. 1 に示すとおり、LMOX と同一

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



の 1-オキサセフェム骨格を有する。その抗菌スペクトルは、グラム陽性菌には Cefazolin (CEZ) と同等の抗菌力を示し、*Pseudomonas aeruginosa* を除くグラ

ム陰性菌ならびに嫌気性菌には LMOX と同等の抗菌力を有するという。

著者らは、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症患者に対する 6315-S の吸収と排泄および臨床的有効性、安全性を検討した。

I. 対象と方法

1. 吸収と排泄

対象は尿路になんらかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者 7 名で、男性 4 名、女性 3 名。年齢は 29~74 歳 (平均 54.2 歳) である。投与方法は 0.5 g/0.5 hr 点滴静注 2 例、1.0 g/0.5 hr 点滴静注 3 例、1.0 g one shot 静注 2 例である。投与開始 5 時間後まで、30 分ないしは 1 時間ごとに採血し、6315-S の血中濃度を経時的に測定した。うち 6 例については同時に投与開始 6 時間後までの累積尿中排泄率を測定した。

なお、すべての対象患者には事前に 6315-S の皮内テストを行ない、陰性であることを確認した。

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with 6315-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria Species	Count	Evaluation		Side effects
						gx/day	Route				U.T.I.	Dr.	
1	74	M	C. C. C. Bladder cancer	-	G-4	0.5x2	I.V.D. 30m.	+	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁴	Excellent	Fair	(-)
2	78	M	C. C. C. B. P. H.	-	G-4	1x2	I.V.D. 50m.	+++	<i>S. marcescens</i> (-)	10 ⁷	Excellent	Good	(-)
3	69	M	C. C. C. Bladder cancer	-	G-6	1x2	I.V.D. 30m.	++	<i>Enterobacter</i> sp. <i>S. marcescens</i> <i>Serratia</i> sp.	10 ⁷ 10 ⁶	Poor	Poor	(-)
4	49	M	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-6	1x2	I.V.	+	<i>S. viridans</i> <i>Micrococcus</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁷ 10 ⁴	Poor	Poor	(-)
5	31	F	C. C. P. Hydronephrosis	+ (nephro- stomy)	G-1	1x2	I.V.D. 30m.	++	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁵ 10 ³	Moderate	Good	(-)
6	65	F	C. C. P. Renal stone	-	G-3	1x2	I.V.D. 30m.	+++	<i>S. epidermidis</i> <i>C. albicans</i> <i>E. coli</i> (-)	10 ⁷	Excellent	Good	(-)
7	49	M	C. C. P. Hydronephrosis, Left renal stone	+ (nephro- stomy)	G-5	1x2	I.V.	++	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ <10 ³	Moderate	Good	(-)
8	53	M	C. C. P. Renal Ureteral and renal stone	+ (urethra)	G-5	1x2	I.V.D. 30m.	++	<i>P. mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁶ 10 ⁶	Moderate	Good	(-)
9	72	F	C. C. P. Left renal stone	-	G-6	1x2	I.V.D. 30m.	+++	<i>P. mirabilis</i> <i>Enterobacter</i> sp. (-)	10 ⁴	Excellent	Excellent	(-)
10	69	F	C. C. C. Ureteral stone	-	/	0.5x2	I.V.D. 30m.	-	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> (-)	10 ³	/	Unknown	(-)
11	29	M	C. C. P. Renal stone	-	/	1x2	I.V.D. 30m.	++	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	<10 ³ <10 ³	/	Fair	(-)
12	34	F	C. C. P. Renal stone	-	/	1x2	I.V.	+	<i>P. mirabilis</i> (-)	10 ³	/	Good	(-)

C.C.C. : Chronic Complicated Cystitis
C.C.P. : Chronic Complicated Pyelonephritis

2. 臨床的検討

対象は泌尿器科的基礎疾患を有する男性7名、女性5名の計12名で、年齢は29~78歳(平均56.0歳)である。このうち上部尿路感染症(慢性複雑性腎盂腎炎)は7例、下部尿路感染症(慢性複雑性膀胱炎)は5例で、基礎疾患はTable 1に示したとおり神経因性膀胱、膀

胱癌、前立腺肥大症などである。カテーテル留置例は3例で、2例は尿道留置、他の2例はいずれも腎瘻留置カテーテルである。

6315-Sの投与方法は、0.5g点滴静注2例、1.0g点滴静注7例、1.0g one shot 静注3例で、いずれも1日2回投与を5~7日間継続した。

Table 2 Blood concentrations and urinary concentrations

Case	Patient	Age	Sex	Dosage	Method	Blood concentrations ($\mu\text{g/ml}$)								Urinary excretion (%)	BUN (mg/dl)
						0	1/2	1	1.5	2.0	3.0	5.0	6.0		
1	S. Y.	69	F	0.5g	IVD (30m.)	0	28.2		4.1	2.47	1.52	0.50		36.8% (0-6h.)	15
2	T. E.	74	M	0.5g	IVD (30m.)	0	32.8		22.8	8.5	6.0	2.70		51.3% (0-6h.)	20
3	N. O.	53	M	1.0g	IVD (30m.)	0	59.2		41.6	32.4	13.6	6.65		56.5% (0-6h.)	34
4	M. S.	72	F	1.0g	IVD (30m.)	0	77.0		21.4	17.8	5.90	1.71		58.8% (0-6h.)	12
5	T. O.	29	M	1.0g	IVD (30m.)	0	81.0		17.8	8.7	4.0	1.2		66.3% (0-6h.)	15
6	H. K.	34	F	1.0g	I.V.	0	55.0	19.9		9.40	1.99	0.42			16
7	K. T.	49	M	1.0g	I.V.	0	11.8	6.70		4.80	1.07	0.36		71.7% (0-6h.)	21

Table 3 Pharmacokinetic parameters of 6315-S in various UTI patients

	Patient	K_{12} hr^{-1}	K_{21} hr^{-1}	K_{10} hr^{-1}	Vc L	Vss L	α hr	β hr	$T_{1/2}$ (α) hr	$T_{1/2}$ (β) hr	Cl tot ml/min	AUC $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$
0.5g/0.5hr IVD	S. Y.	0.682	0.549	1.791	10.32	23.14	2.651	0.371	0.260	1.870	308.0	27.10
	T. E.	0.005	4.911	0.646	12.84	12.85	4.917	0.645	0.140	1.070	138.0	60.30
1.0g/0.5hr IVD	N. O.	0.133	51.11	0.478	14.53	14.57	51.24	0.477	0.010	1.450	116.0	144.0
	M. S.	5.349	3.408	2.287	4.810	12.42	10.34	0.754	0.070	0.920	183.0	90.90
	T. O.	0.250	0.374	1.397	8.450	14.10	1.717	0.304	0.400	2.280	197.0	84.70
1.0g IV	H. K.	1.462	1.762	3.408	2.440	4.470	5.550	1.082	0.130	0.640	139.0	120.3
	K. T.	1.763	0.845	1.255	22.66	69.94	3.566	0.297	0.190	2.330	474.0	35.20

本剤投与前後で一般尿検査、尿細菌学的検査を行ない、同時に発熱、腎部痛、頻尿、残尿感などの臨床症状の観察を行なった。

薬剤の効果判定は UTI 薬効評価基準第 3 版¹⁾に従って行ない、その他に主たる臨床症状の改善も加味して主治医による判定も行なった。

II. 成績

1. 吸収および排泄 (Table 2, 3, Fig.2~8)

6315-S の血中濃度は、点滴静注法では点滴終了時の 30 分値が最も高く、以後漸減した。この最高血中濃度は、1.0 g 点滴静注群が 0.5 g 点滴静注群より 1.8~2.9

倍高く、AUC (Area under the curve) は 1.0 g 投与群が 0.5 g 投与群のいずれよりも大きい値を示した。1.0 g one shot 静注群では投与直後から血中濃度は漸減すると考えられるが、投与 2 時間後まででは 1.0 g 点滴静注群と明らかな差は認めず、3 時間以降ではいずれも点滴静注群より低値を示した。

投与後 6 時間の累積尿中排泄率は、0.5 g 点滴静注群のうちの 1 例を除いて、他のすべて 50% 以上であった。最大は one shot 静注群の 71.7% であった。BUN 34 mg/dl と軽度の腎機能低下を示した 1 例についても他との差は認めなかった。

Fig. 2 Serum concentrations of 6315-S after intravenous drip infusion of 0.5 g/0.5 hr (Case : S. Y.)

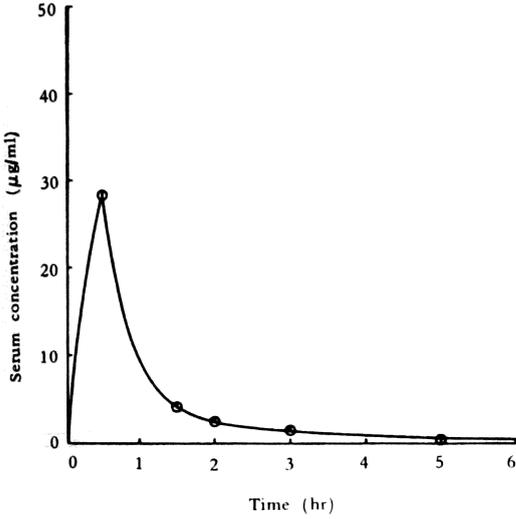


Fig. 4 Serum concentrations of 6315-S after intravenous drip infusion of 1.0 g/0.5 hr (Case : N. O.)

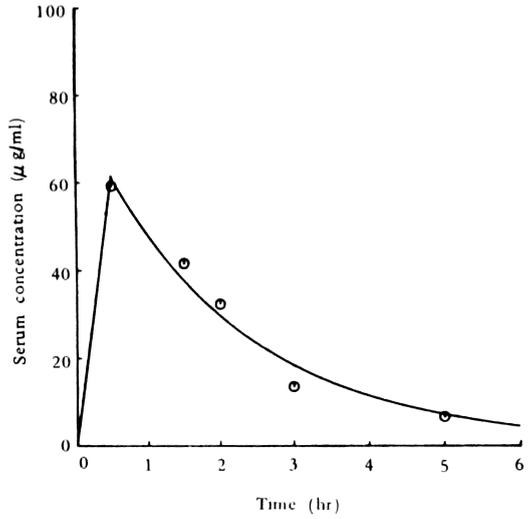


Fig. 3 Serum concentrations of 6315-S after intravenous drip infusion of 0.5 g/0.5 hr (Case : T. E.)

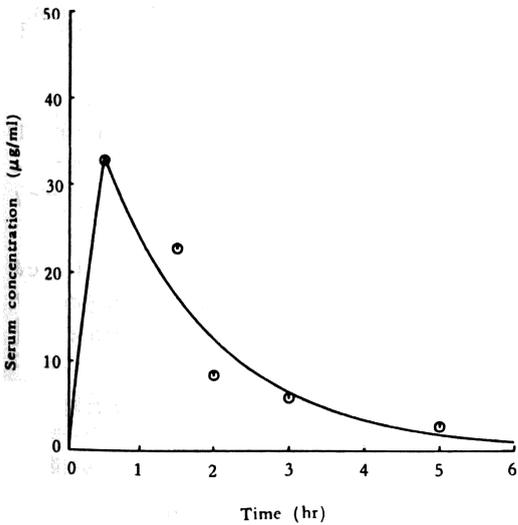


Fig. 5 Serum concentrations of 6315-S after intravenous drip infusion of 1.0 g/0.5 hr (Case : M. S.)

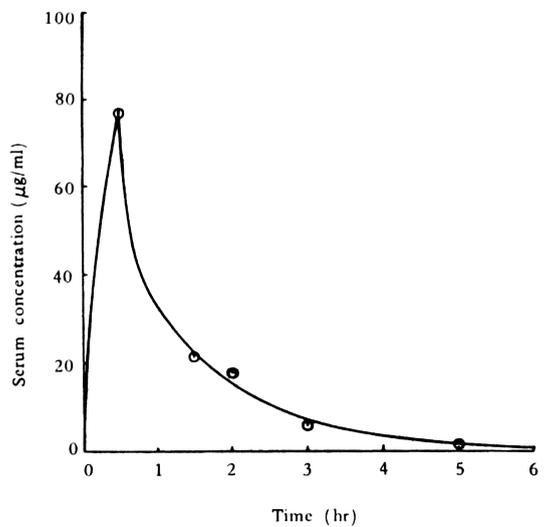


Fig. 6 Serum concentrations of 6315-S after intravenous drip infusion of 1.0 g/0.5 hr (Case : T. O.)

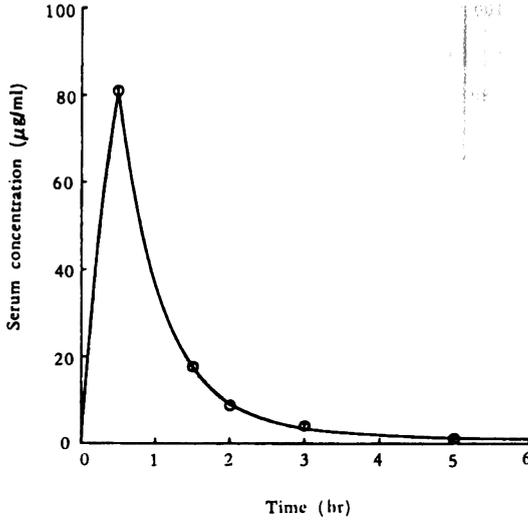


Fig. 8 Serum concentrations of 6315-S after intravenous injection of 1.0 g (Case : K. T.)

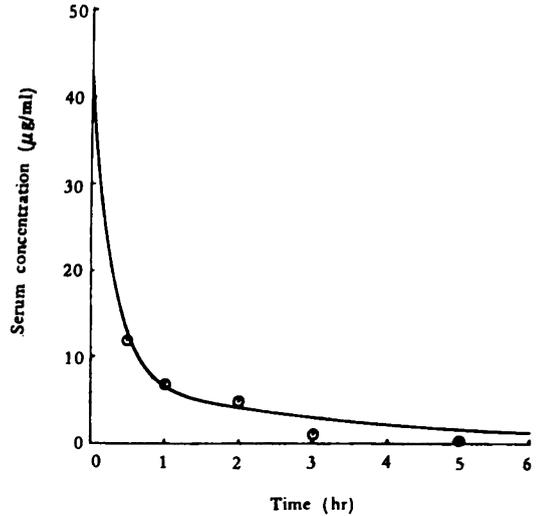
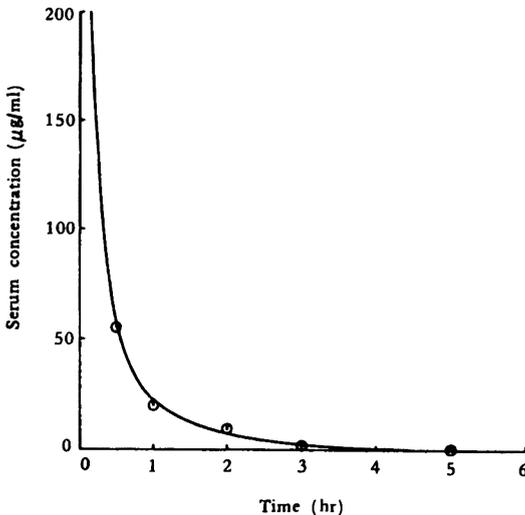


Fig. 7 Serum concentrations of 6315-S after intravenous injection of 1.0 g (Case : H. K.)



2. 臨床的検討

UTI薬効評価基準¹⁾に基づく臨床的効果判定のまとめを Table 4 に示した。著効 44%、有効 33%、無効 22%で、総合有効率(著効+有効)は 78%であった。UTI 群別に見た効果は Table 5 に示したとおりで、単独感染の 4 例ではすべて有効以上であったが、混合感染 5 例中には無効 2 例が含まれ、混合感染症例のみでの総合有効率は 60%であった。

細菌学的効果のまとめを Table 6 に示した。9 例中全例から起炎菌が同定された。投与前に同定された 10 菌種 16 株のうち 13 株が除菌され、除菌率は 81%であった。*P. aeruginosa* 2 株は消失しなかったが、グラム陽性菌全体の除菌率は 100%であった。

主治医判定の結果は Table 1 に示したとおりである。9 例中主治医判定と UTI 判定に大きな差のあった Case 1 は、尿所見の改善に比して頻尿の悪化をきたした症例である。

なお、12 例とも臨床所見、血液所見ともに明らかな副作用は認めなかった。

Ⅲ. 考 察

6315-S は既に市販されている LMOX と同じく 1-

Table 4 Overall clinical efficacy of 6315-S in complicated UTI
0.5~1 g × 2/day, 5 day treatment

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	4	0	0	4 (44%)
Decreased	0	1	0	1 (11%)
Replaced	1	1	2	4 (44%)
Unchanged	0	0	0	0 (0%)
Efficacy on Pyuria	5 (56%)	2 (22%)	2 (22%)	9 Patient total
	Excellent	4 (44%)	Overall effectiveness rate 7/9 (78%)	
	Moderate	3 (33%)		
	Poor	2 (22%)		

Table 5 Overall clinical efficacy of 6315-S classified
by the type of infection

Group		No. of Patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group	1 (11%)	0	1	0	(1/1) 100%
	2nd group	0 (0%)	0	0	0	(0/0) 0%
	3rd group	1 (11%)	1	0	0	(1/1) 100%
	4th group	2 (22%)	2	0	0	(2/2) 100%
	Sub total	4 (44%)	3	1	0	(4/4) 100%
Polymicrobial infection	5th group	2 (22%)	0	2	0	(2/2) 100%
	6th group	3 (33%)	1	0	2	(1/3) 33%
	Sub total	5 (67%)	1	2	2	(3/5) 60%
Total		9 (100%)	4	3	2	(7/9) 78%

オキサセフェム骨格を有するオキサセフェム系抗生物質である。LMOX と異なる点は、グラム陽性菌に対する抗菌力が增强されている点であるという²⁾。

今回の細菌学的検討では、投与前に分離同定されたグラム陽性菌 6 株はすべて除菌されており、グラム陽性菌のみに関しては除菌率 100% の結果であった。臨床的にはグラム陽性菌に対する抗菌力が満足すべきものである

ことが裏づけられた。

グラム陰性菌に関しては、投与前に分離同定された 9 株中 *P. aeruginosa* 2 株以外は *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* を含むすべてが除菌された。*P. aeruginosa* に関しては LMOX 同様抗菌力は強くないものと思われる。

UTI 薬効評価基準¹⁾に基づいた複雑性尿路感染症に

Table 6 Bacteriological response on clinical isolated with 6315-S in complicated U.T.I.

Isolates		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Strains appearing after treatment
GPC	<i>E. faecalis</i>	0	0 (0)	0	1
	<i>S. viridans</i>	1	1 (100)	0	1
	<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100)	0	
	<i>Enterococcus</i> sp.	2	2 (100)	0	
	<i>Micrococcus</i> sp.	1	1 (100)	0	
GNB	<i>P. aeruginosa</i>	2	0 (0)	2	1
	<i>S. marcescens</i> (<i>Serratia</i> sp.)	2	2 (100)	0	1
	<i>P. mirabilis</i>	3	3 (100)	0	
	<i>E. cloacae</i>	0	0 (0)	0	1
	<i>A. calcoaceticus</i>	0	0 (0)	0	1
	<i>E. coli</i>	1	1 (100)	0	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	0	
	<i>C. albicans</i>	1	0 (0)	1	1
Total		16	13 (81)	3	

* Persisted : regardless of bacterial count

対する効果判定では、総合有効率は78%と極めて高く、しかも著効が44%と、複雑性尿路感染症に対する判定としては満足すべき結果であった。

6315-Sの吸収・排泄に関しては、すでに点滴静注による最大血中濃度の平均は1.0g/hrでは45.2 μg/ml、0.5g/2hrsでは11.6 μg/mlと報告されている³⁾。また血中半減期のβ-phaseは1.0g/hrでは51.6 min、0.5g/2hrsでは50.8 minと報告されている³⁾。しかし、今回の検討では1.0g/0.5hr、0.5g/0.5hrと条件に若干の違いはあるが、概ね最大血中濃度はこれら報告よりも高く (Table 2)、また血中半減期は延長する傾向が見られた (Table 3)。症例中に軽度の腎機能低下者が含まれてはいるものの (Table 2, case No. 3)、その腎機能との関係は認められず、半減期の延長の原因は明らかではなかった。

また、1.0g one shot 静注時のβ-phaseの血中半減期は44.2 minとLMOXに比してかなり短いといわれている³⁾。今回の2症例では1例は38.4 min、他は139.8 minと両者に大きな差があり、30分後の血中濃度も前者は55 μg/ml、後者は11.8 μg/mlと差が見られた。報告では1.0g one shot 静注30分後の血中濃度はほぼ50 μg/ml前後であり³⁾、これと比較すると前者の血中濃度の推移は妥当なものと考えられる。しかし後者のそれに関しては、前者との相違を説明するこ

とはできなかった。

点滴静注群のみで、1.0gと0.5gで最大血中濃度およびAUCについて比較すると、いずれも1.0g群が0.5g群より明らかに高値を示したことから、dose-responseが存在すると思われる。

6時間の累積尿中排泄率について見ると、1例を除き全例が50%以上で、6例の平均は56.9%であった。報告によれば、one shot 静注でも点滴静注でも投与開始の5時間後には80%前後が尿中に排泄され、12時間後には80-90%が排泄されるという³⁾。しかし、今回の検討ではいずれも80%を下回り、尿中移行が高いことを証明することはできなかった。この点については今後さらに検討を要すると思われる。

以上、本剤の吸収と排泄および臨床的検討を実施したが、基礎的な検討よりも、*P. aeruginosa*を除く他のグラム陰性桿菌による慢性複雑性尿路感染症に対して、本剤は有効で、しかも安全な薬剤の1つと思われ、今後の追加検討が期待される。

文 献

- 1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34, No 5 408~441, May 1986
- 2) 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, 1984
3) YASUNAGA, K. ; H. YAMADA, T.

YOSHIDA & K. UCHIDA : Pharmacokinetics and safety of 6315-S in normal volunteers. 24th ICAAC, Abst. 189, 1984

6315-S (FLOMOXEF) IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION AND ITS ABSORPTION AND EXCRETION

MASANOBU MIYATA, NAOTO INAGAKI, HIROSHI HASHIMOTO,
SOHEI TOKUNAKA, FUMIE INADA and SUNAO YACHIKU
Department of Urology, Asahikawa Medical College
(Director : Prof. S. YACHIKU)

A new injectable oxacephem antibiotic, 6315-S, was studied for its clinical efficacy in complicated urinary tract infections and for its absorption and excretion.

For clinical evaluation, 6315-S was administered to twelve patients with various urological complications. Seven had upper urinary tract infections, and the others had lower. 0.5 gram intravenous drip infusions were administered to two patients, 1.0 g intravenous drip infusions to seven, and 1.0 g single-dose intravenous injections to three. The drug was administered b.i.d. for five or seven days.

According to the criteria for clinical evaluation in UTI, nine cases were fit for the criteria. Four of them were evaluated as excellent, three as moderate and two as poor. The overall effectiveness rate was 78%. All of six strains of GPC and seven strains of GNB except for *P. aeruginosa* were disappeared, and the disappearance rate of the urinary bacteria was 86.7 %.

Absorption and excretion were studied in 7 patients with complicated urinary tract infection. 0.5 g/0.5 h i. v. drip infusions were administered to 2 patients, 1.0 g/0.5 h i. v. drip infusions to 3 and 1.0 g single-dose i. v. injections to 2. Blood concentrations of 6315-S were measured every 30 or 60 min for 5 h after the administration. In 6 patients, urinary recovery of 6315-S for 6 h after administration was measured.

With the drip infusion, blood concentration of 6315-S reached maximum level at the end of the infusion and then decreased. Both maximum blood concentration and the AUC were higher in the patients administered 1.0 g than in those administered 0.5 g of 6315-S. It was demonstrated that a dose-response relationship exists. Serum half-lives (β -phase) tended to be prolonged. Urinary recovery of 6315-S was 50-80% in 5 patients and below 50% in one.