

6315-S (Flomoxef) のヒト前立腺組織移行と  
尿路感染症に対する治療成績と安全性の検討

星 直次・桑原正明・折笠精一  
東北大泌尿器科

中野修道・大沼徹太郎  
東北労災病院泌尿器科

千葉隆一  
福島労災病院泌尿器科

加藤正和・森田昌良・千葉 裕  
仙台社会保険病院泌尿器科

加藤弘彰  
山形県立中央病院泌尿器科

竹内睦男  
磐城共立病院泌尿器科

菅原奎二  
古川市立病院泌尿器科

新井元凱  
白河厚生総合病院泌尿器科

黒沢昌也  
仙台鉄道病院泌尿器科

安達国昭  
宮城野病院泌尿器科

猪狩大陸  
公立気仙沼総合病院泌尿器科

木崎 徳  
石巻赤十字病院泌尿器科

松田尚太郎  
仙台赤十字病院泌尿器科

原田一哉  
小山市民病院泌尿器科

鈴木康義  
八戸市立市民病院泌尿器科

景山鎮一  
雄勝中央病院泌尿器科

沼田 功

東北公済病院泌尿器科

近田龍一郎・黒須精一・石川博夫

水沢市国保病院泌尿器科

新しい注射用 oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) のヒト前立腺組織移行性の検討と尿路感染症 52 例を対象として実施した臨床効果および安全性の検討を行ない、以下の結果を得た。

1) 6315-S 1g 静注時の血清、前立腺組織内濃度を 27 症例につき検討し、対血清比は 30 分で 42.3%、1 時間で 45.6%、2 時間で 47.3%、4 時間で 41.6% であった。

2) 急性腎盂腎炎の 4 例では、1 日 2g (分 2) の 3~5 日間投与で著効 2 例、有効 2 例で、有効率は 100% であった。

3) 複雑性尿路感染症 43 例に対して主として 1 日 2g (分 2) 5 日間の治療を行なった。UTI 薬効評価基準に基づく効果の判定では、43 例中著効 10 例、有効 17 例、無効 16 例でその有効率は 63% であった。

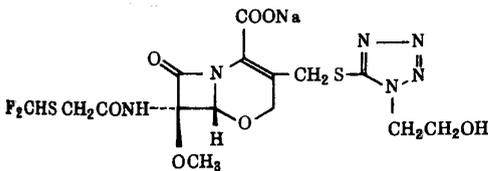
4) 6315-S は複雑性尿路感染症のカテーテル留置症例に対する臨床効果においても単独感染例、混合感染例いずれにおいても有効率 40% 以上のかなり良い成績を示した。

5) 安全性に関する検討は 52 例において行なったが、自覚的副作用を認めた例は一過性の顔面の温感を呈した 1 例であった。臨床検査値異常を示したものは S-Cr の上昇 1 例、BUN の上昇 1 例、S-GPT の上昇 1 例、S-GOT・GPT・AL-P の上昇例が 1 例に認められたが、いずれも一過性のものであった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) (Fig. 1) は塩野義製薬研究所が開発した新しい注射用抗生物質で、従来の cephalosporin 骨格である 7-ACA の 1 位の硫黄が酸素に置きかわった、いわゆる oxacephem 系に属する。

本剤はその *in vitro* 抗菌活性がグラム陽性菌から陰性菌に幅広く及ぶとされ、同系統剤である既販の Latamoxef (LMOX) と同様に、グラム陰性菌と嫌気性菌に対し良好な抗菌力を示し<sup>1~3)</sup>、かつ LMOX を含む従来の第三世代 cephem 系抗生物質では抗菌力が劣るとされるグラム陽性菌特に黄色ブドウ球菌に対しすぐれた抗菌力を獲得し<sup>4,5)</sup>、また 3 位側鎖構造の改良によりアルコールとの相互作用 (disulfiram 様作用)<sup>6)</sup> を有さない抗生剤である。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



今回私達は本剤の前立腺組織への移行の検討および複雑性尿路感染症に対する有用性を検討したので報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 前立腺組織への移行性の検討

前立腺切除術 (TUR-P) を施行した前立腺肥大症患者 27 例を対象に、術前 6315-S 1g を one shot 静注し、前立腺組織内濃度、組織切除時の血中濃度を測定した。各組織はその重量の 3~4 倍量の M/10 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を加えホモジナイザー (ULTRA TURRAX) でホモジネイトした後、2300 G 10 分間遠心してその上清の薬剤濃度を測定した。6315-S の濃度測定は *Escherichia coli* 7437 を検定菌とする Agar Well 法で行なった。

### 2. 臨床検討

#### 1) 対象症例

昭和 59 年 9 月から昭和 59 年 12 月までの 4 ヶ月間に東北大学泌尿器科およびその関連施設における入院患者で、尿路感染症を有する患者を治療対象とした。

#### 2) 投与方法、投与量および期間

本剤の投与方法は 1 回 0.5~1.0g を生理食塩液 250 ml に溶解し、約 60 分間かけて 1 日 2 回 (朝、夕) 点滴静注するのを原則とした。投与期間は慢性複雑性尿路感染症は 5 日間投与を原則とした。

#### 3) 薬効評価

臨床効果の判定は主治医判定とともに、UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>7)</sup> に基づく判定をも合わせて実施した。

Table 1 Serum and prostatic tissue levels of 6315-S (1g iv)

n=27			
Time (min.)	Serum level (μg/ml)	Prostatic tissue level (μg/g)	P/S (%)
5	93.3 ± 18.4	—	/
15	66.4 ± 13.2	—	/
30	44.0 ± 10.2	18.6 ± 10.4	42.3
60	29.4 ± 8.2	13.4 ± 4.7	45.6
90	25.8 ± 11.7	8.6 ± 2.1	33.3
120	16.5 ± 4.3	7.8 ± 1.1	47.3
180	11.1 ± 2.4	4.6 ± 2.1	41.4
240	7.7 ± 2.9	3.2 ± 1.6	41.6
270	4.4	1.3 ± 0.4	29.6

P/S: Prostatic tissue level/serum level  
Mean ± Standard error

Table 2 Back ground of the patients treated with 6315-S

Age (y.o.)	Patients	Sex	
		Male	Female
30-39	2	1	1
40-49	4	4	
50-59	11	7	4
60-69	13	10	3
70-79	16	14	2
80-	6	6	
Total	52	42	10

μg/g, 120分値が7.8 μg/g, 180分値が4.6 μg/g, 240分値が3.2 μg/g, 270分値が1.3 μg/gであった。血清中から前立腺組織への移行はほぼ40%前後であった。

2. 臨床成績

対象は急性単純性腎盂腎炎 (Acute simple pyelonephritis, 以下 A. S. P.) 4例と尿路系に基礎疾患をもつ慢性複雑性尿路感染症 (Chronic complicated UTI, 以下 C. C. U.) 48例で合計52例である。このうち A. S. P. 2例 C. C. U. の2例は投与前に細菌を検出できず脱落例とし、また C. C. U. の3例は投与前菌量不足の1例と投与後菌検査未実施の2例であり、UTI 薬効評価の対象外とした。

患者の背景因子を Table 2 に示した。

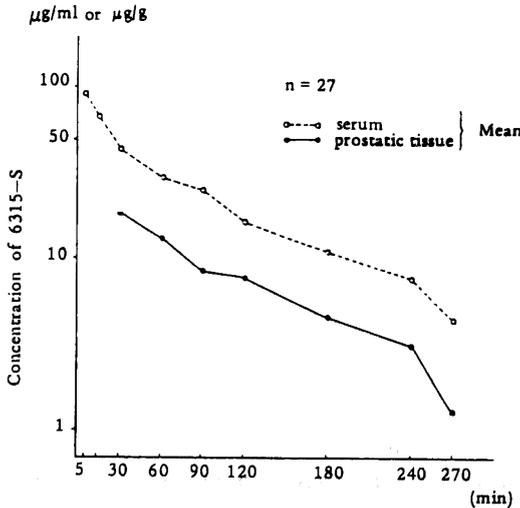
年齢分布は33才から95才までにわたっており、50~70台にピークが認められた。性比は男性42例女性10例で4.2:1であった。A. S. P. は、4例のうち主治医判定とUTI薬効評価基準により評価し得たものが2例で、2例は主治医判定のみによった。C. C. U. は48例中両判定により評価し得たものが43例であり、5例が主治医判定のみによった。

これらの患者は治療開始前に問診を行ない、cephem系とpenicillin系の薬剤についてアレルギー歴の有無を確認した。これらの否定された症例で、本剤の皮内反応テストにより陰性と判定した症例を対象とした。本剤による治療中他の抗菌剤およびステロイド剤、消炎鎮痛剤など、薬剤の治療効果に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は行なっていない。また、本剤治療前に他の化学療法が行なわれた例が含まれているが、いずれも前投薬が無効と認められ、2日以前に投薬を中止している症例である。

1) 急性単純性腎盂腎炎 (A. S. P.)

対象の4例中2例は *E. coli* による単独感染であり、本剤投与5日間の治療成績は、UTI判定および主治医

Fig. 2 Serum and prostatic tissue levels of 6315-S (1g iv)



II. 成績

1. 前立腺組織への移行

本剤投与後30分値から270分値までについて27例を対象に検討しているが、TUR-P施行時の前立腺組織内の濃度と血清の濃度はTable 1, Fig. 2に示した。前立腺組織内濃度は時間の経過に伴って血清濃度にほぼ比例して減少していき、6315-Sの濃度は平均値で30分値が186 μg/g, 60分値が13.4 μg/g, 90分値が8.6

Table 3 Clinical summary of 6315-S in uncomplicated UTI patients

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriurea		Evaluation		Side effects
						Dose (g/day)	Duration (day)		Specica	Count (/ml)	UTI	Dr	
1	43	M	A.S.P.* (-)	-	/	1 × 2	9	++ -	- -	0 0	/	Good	-
2	33	F	A.S.P. (-)	-	B.	1 × 2	5	++ -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> 0	Excellent	Excellent	-
3	48	M	A.S.P. (-)	-	/	1 × 2	5	++ +	- -	0 0	/	Good	-
4	53	F	A.S.P. (-)	-	B	1 × 2	5	+++ -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>7</sup> 0	Excellent	Excellent	-

\* A.S.P. : acute simple pyelonephritis

判定で2例とも著効であった。他の2例は本剤投与前菌陰性例であり、UTI判定症例からは、脱落した症例であるが、いずれも主治医臨床効果は有効と判定された。その成績をTable 3に示す。

#### 2) 慢性複雑性尿路感染症 (C. C. U.)

対象の48例の治療の概要を一覧表としてTable 4に示す。基礎疾患としては前立腺肥大症が16例と一番多く、膀胱癌10例、前立腺癌6例、神経因性膀胱7例、腎結石症4例、尿道狭窄3例等であった。当該症例における感染形態は単独菌感染例は26例で複数菌感染例は17例である。

UTI評価基準に従い<sup>1)</sup>、細菌尿と膿尿に対する効果により、総合的臨床効果を判定し得た症例43例の成績をTable 5に示す。

細菌尿に対する効果は消失23例(53%)、減少2例(5%)、菌交代9例(21%)、不変9例(21%)であった。総合臨床効果では著効10例(23%)、有効17例(40%)、無効16例(37%)で、43例中27例有効以上の成績となり、その有効率は63%であった。

なお主治医判定がなされた症例における主治医臨床効果は、47例中著効15例、有効14例、やや有効10例、無効8例でその有効率は62%であった。

Table 6はUTI薬効評価基準適合症例における病態群別有効率を示したものである。

単独菌感染症例は26例、複数菌感染症例は17例である。単独菌感染のうち第4群が9例と最も多く、次いで第2群が7例、第3群が5例、第1群が5例であり、単独菌感染症例での有効率をみると著効5例、有効13例、無効8例で69%であった。これに対し、複数菌感染では第5群、11例、第6群、6例であり、複数菌感染症例での有効率は著効5例、有効4例、無効8例で53%

であった。この結果から本剤は単独菌感染のみならず複数菌感染のように難治性のC. C. U.においても効果が期待できることがわかる。

Table 7は全症例から治療前に尿中から分離した細菌と、治療後の効果を示したものである。

本剤投与前分離株としてはGNBは13種50株、GPCは3種16株が分離され、合計66株であった。

UTIでの起炎菌として重要視されるGNB50株に対する細菌学的効果は、39株が消失、11株が存続し、消失率は78%であった。菌種別では*E. coli*、*Klebsiella* sp、*Proteus* sp、*Citrobacter* sp等は100%の消失率を示したが、*Acinetobacter* spは75%、*Serratia* spは78%、*Pseudomonas* spは27%の消失率であった。一方、GPC16株では94%の消失率を示した。

### III. 安全性

#### 1. 自他覚的副作用

自他覚的副作用としては症例7で一過性の顔面の紅潮を呈した1例を認めたのみであった。

#### 2. 臨床検査値異常

今回集積された52例に対し、投与前後の末梢血、肝機能、腎機能検査を行なった。症例一覧表に示すごとく、症例4でS-Crが0.9 mg/dlから1.3 mg/dl(正常0.8~1.2 mg/kg)と上昇し、症例5がS-GOT 26→102、S-GPT 27→205、ALP 4.9→10.4と上昇し、症例8でS-GPTが25→39と上昇し、症例24がBUN 16.2→23.8と上昇を認めた。なお、末梢血の異常を呈した症例は認めなかった。

自他覚的副作用および臨床検査値異常を示した症例は52例中5例で9.6%であった。以上の副作用・臨床検査値異常発現例をまとめてTable 8に示した。

Table 4 Clinical summary of 6315-S in complicated UTI patients (1)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effects
						Dose (g/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	UTI	Dr.	
1	57	M	C.C.C.* Urethral stricture	+	I	1 x 2	5	+++ +++	<i>E. coli</i>	>10 <sup>6</sup> 0	Moderate	Moderate	-
2	58	M	C.C.C. Urethral stricture	+	V	1 x 2	5	+++ +++	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>	>10 <sup>6</sup> 0	Moderate	Moderate	-
3	70	M	C.C.C. Contracted bladder	+	I	1 x 2	5	+++ +++	<i>Morganella</i> <i>Serratia</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	Poor	Poor	-
4	52	M	C.C.C. BPH**	+	V	1 x 2	5	+ -	<i>Flavobacterium</i> <i>Acinetobacter</i>	10 <sup>6</sup> 0	Excellent	Excellent	S-Crt B 0.9 → 1.3 A
5	81	M	C.C.C. BPH	+	V	1 x 2	5	++ ++	<i>Acinetobacter</i> <i>S. liquefaciens</i> <i>Pseudomonas</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	Poor	Poor	B A F S-GOT† 20-102-80 S-GPT† 27-205-142 ALP † 49-104-103
6	59	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+	V	1 x 2	5	+ ++	<i>Pseudomonas</i> <i>E. faecalis</i> <i>Pseudomonas</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>7</sup>	Poor	Fair	-
7	64	M	C.C.C. BPH	-	II	1 x 2	5	+++ +++	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup> 0	Moderate	Fair	facial flushing
8	64	M	C.C.C. BPH	-	II	1 x 2	5	++ ++	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup> 0	Moderate	Moderate	B A S-GPT† 25-39
9	74	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	IV	0.5 x 2	5	++ -	<i>Serratia</i>	10 <sup>7</sup> 0	Excellent	Excellent	-
10	70	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	IV	0.5 x 2	5	+++ -	<i>Enterococcus sp.</i>	10 <sup>7</sup> 0	Excellent	Excellent	-
11	78	M	C.C.C. Prostatic Ca.	-	VI	0.5 x 2	5	+++ -	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus sp.</i>	10 <sup>6</sup> 0	Excellent	Excellent	-
12	74	M	C.C.C. Bladder Ca.	-	IV	0.5 x 2	5	+++ -	<i>Serratia</i>	10 <sup>7</sup> 0	Excellent	Excellent	-
13	66	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+	V	1 x 2	5	++ +++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. morgani</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. pneumoniae</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	Moderate	Fair	-
14	77	M	C.C.C. Prostatic Ca.	-	VI	1 x 2	5	+ -	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	10 <sup>6</sup> 0	Excellent	Excellent	-
15	95	M	C.C.C. Bladder Ca.	-	VI	1 x 2	5	+++ ±	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Pseudomonas</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	Poor	Fair	-
16	34	M	C.C.C. Bladder Ca.	-	IV	1 x 2	5	++ ±	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	Poor	Fair	-
17	58	F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	IV	1 x 2	5	+ -	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	Moderate	Moderate	-
18	74	M	C.C.C. B.P.H.	-	VI	1 x 2	5	++ -	<i>Citrobacter</i> <i>S. aureus</i>	10 <sup>7</sup> 0	Excellent	Excellent	-
19	64	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+	I	1 x 2	5	+++ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>6</sup> >10 <sup>5</sup>	Poor	Fair	-
20	50	M	C.C.C. B.P.H.	-	IV	1 x 2	5	+++ +++	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	Poor	Moderate	-
21	72	M	C.C.C. Bladder Ca.	-	IV	0.5 x 2	5	+++ +++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup> 0	Moderate	Moderate	-
22	80	M	C.C.C. B.P.H.	-	IV	1 x 2	5	++ ++	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> 0	Moderate	Excellent	-
23	79	M	C.C.C. Prostatic Ca.	+	I	1 x 2	5	+++ +	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>6</sup> 0	Moderate	Excellent	-
24	56	F	C.C.C. Neurogenic bladder	+	V	1 x 2	5	+ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>Providencia</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	/	Poor	B. A. BUN† 16.7 → 23.8

\* C.C.C.: chronic complicated cystitis

\*\* B.P.H.: benign prostatic hyperplasia

Table 4 Clinical summary of 6315-S in complicated UTI patients (2)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (Rouse)	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effects	
			Underlying condition				Dose (g/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	UTI	Dr.		
25	76	M	C.C.C.*	Prostatic Ca.	-	IV	0.5 x 2	5	+++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	Poor	Fair	-	
			+++						<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>					
26	78	M	C.C.C.	Prostatic Ca.	+	(Urethra)	1 x 2		-	-	0	Unknown	-		
			-						-	0					
27	45	M	C.C.P.**	Renal stone	-	VI	0.5 x 2	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	Poor	Fair	-	
			±						<i>Citrobacter</i>	10 <sup>7</sup>					
28	44	M	C.C.P.	Renal stone		III	1 x 2	5	+++	<i>S. aureus</i>	10 <sup>8</sup>	Moderate	Fair	-	
			++						-	0					
29	79	M	C.C.P.	B.P.H.***	+	(Urethra)	V	1 x 2	5	+	<i>A. anitratus</i>	10 <sup>9</sup>	Poor	Fair	-
			+							<i>Enterococcus sp.</i>	10 <sup>7</sup>				
30	69	F	C.C.P.	Bladder Ca.	+	V	1 x 2	5	+++	<i>C. freundii</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	Poor		
			+						<i>E. faecalis</i>	10 <sup>8</sup>					
31	67	F	C.C.P.	Bladder Ca.	+	V	1 x 2	5	++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	Moderate		
			++						<i>K. oxytoca</i>	10 <sup>6</sup>					
32	65	M	C.C.P.	Bladder tumor	+	V	1 x 2	5	+++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	Moderate	Moderate	-	
			-						<i>A. faecalis</i>	<10 <sup>3</sup>					
33	72	M	C.C.P.	Bladder Ca.	-	III	1 x 2	5	+++	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>7</sup>	Moderate	Excellent	-	
			±						-	0					
34	63	M	C.C.P.	B.P.H.	-	III	0.5 x 2	10	+	<i>A. anitratus</i>	10 <sup>6</sup>	Excellent	Moderate	-	
			-						-	0					
35	54	M	C.C.P.	Renal stone	-	III	2 x 2	5	±	<i>Enterococcus sp.</i>	10 <sup>3</sup>	Moderate	Moderate	-	
			±						-	0					
36	68	M	C.C.P.	Bladder Ca.	+	V	1 x 2	4	++	<i>M. morganii</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	Excellent		
			+						<i>C. freundii</i>	10 <sup>8</sup>					
37	67	M	C.C.P.	B.P.H.	+	(Urethra)	I	1 x 2	5	+	<i>P. maltophilia</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	Moderate	-
			++							<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>3</sup>				
38	82	M	C.C.P.	B.P.H.	+	(Urethra)	V	1 x 2	5	+	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>7</sup>	Excellent	Excellent	-
			-							<i>S. epidermidis</i>	0				
39	67	M	C.C.P.	Polycystic kidney	-	III	0.5 x 2	8	+++	<i>P. stutzeri</i>	10 <sup>6</sup>	Moderate	Moderate	-	
			+						<i>P. maltophilia</i>	10 <sup>3</sup>					
40	54	F	C.C.P.	Hydronephrosis	+	V	1 x 2	5	+++	<i>A. anitratus</i>	10 <sup>4</sup>	Moderate	-		
			+						<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>					
41	52	M	C.C.P.	Bladder Ca.	+	I	1 x 2	2	++	<i>M. morganii</i>	10 <sup>6</sup>	Moderate	Poor	-	
			++						<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>					
42	60	F	C.C.P.	Renal stone	+	(Urethra)	I	1 x 2	4	+++	-	0	Poor	-	
			+++							-	0				
43	67	M	C.C.C.	B.P.H.	-	II	0.5 x 2	5	++	<i>Klebsiella</i>	10 <sup>3</sup>	Moderate	Excellent	-	
			±						-	0					
44	74	M	C.C.C.	Prostatectomy	-	II	0.5 x 2	5	++	<i>Serratia</i>	10 <sup>3</sup>	Excellent	Excellent	-	
			-						-	0					
45	73	M	C.C.C.	B.P.H.	-	VI	1 x 2	5	++	<i>E. coli</i>	10 <sup>3</sup>	Moderate	Excellent	-	
			±						-	0					
46	82	M	C.C.C.	B.P.H.	-	II	1 x 2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>3</sup>	Poor	Poor	-	
			+						<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>3</sup>					
47	69	M	C.C.C.	B.P.H.	-	II	0.5 x 2	5	++	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	Poor	-	
			++						GNR	10 <sup>3</sup>					
48	72	M	C.C.C.	Prostatic Ca.	-	II	0.5 x 2	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup>	Moderate	Moderate	-	
			++						-	0					

\* C.C.C. : chronic complicated cystitis

\*\* C.C.P. : chronic complicated pyelonephritis

\*\*\* B.P.H. : benign prostatic hyperplasia

Table 5 Overall clinical efficacy of 6315-S in complicated UTI

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		10	4	9	23 (53%)
Decreased		1		1	2 (5%)
Replaced		1	1	7	9 (21%)
Unchanged			4	5	9 (21%)
Efficacy on pyuria		12 (28%)	9 (21%)	22 (51%)	Case total 43
Excellent		10 (23%)			Overall clinical efficacy 27/43 (63%)
Moderate		17 (40%)			
Poor		16 (37%)			

Table 6 Overall clinical efficacy of 6315-S classified by type of infection in complicated UTI 500 mg×2/day, 5 days treatment

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	G-1	5	(11.6%)		2	3	40%
	G-2	7	(16.3%)	1	4	2	71%
	G-3	5	(11.6%)	1	4		100%
	G-4	9	(20.9%)	3	3	3	67%
Sub total		26	(60.5%)	5	13	8	69%
Mixed infection	G-5	11	(25.6%)	2	3	6	46%
	G-6	6	(14.0%)	3	1	2	67%
	Sub total	17	(39.5%)	5	4	8	53%
Total		43	(100%)	10	17	16	63%

#### IV. 考 察

近年の cephem 系薬剤の開発はめざましいものがあり、従来の cephalosporin 骨格が改良され、oxacephem 系や cephamycin 系の薬剤が広く一般臨床に用いられている。その中で LMOX は oxacephem 系薬剤として既販のものであり、グラム陰性菌に対しては広い抗菌活性を呈する反面、他の第三世代 cephem 系薬剤と同じくグラム陽性球菌に対して弱点を持ちその抗菌力は不十分<sup>9)</sup>と言わざるを得ない。

このたび新しく開発された oxacephem 系薬剤である 6315-S はグラム陰性桿菌に対して *Pseudomonas aeruginosa* を除き第三世代 cephem 系薬剤と同等の抗

菌力を有し<sup>10)</sup>、さらにグラム陽性菌にもすぐれた抗菌力を示し特に多剤耐性の *Staphylococcus aureus* に対しても有効であることが特徴である<sup>4, 5)</sup>。この事実は我々の経験した症例でも実証できた (Table 8)。

6315-S のヒト前立腺組織への移行は対血清比でみると、40% 台であり (Table 2)、他の抗生物質と比較しても、Fosfomycin (FOM) が 100% を超える以外は Cefotiam (CTM)、LMOX<sup>8)</sup>、Cefoperazone (CPZ)、Cefotaxime (CTX)、Ceftizoxime (CZX)<sup>9)</sup>、Cefpimizole (CPIZ)<sup>10)</sup> 等では 22%~78% であり、見劣りのしないものである。また長時間経過後 (我々の症例で 270 分まで検討している) の対血清比をみても前立腺組

Table 7 Bacteriological response of 6315-S in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	9	9 (100%)		
<i>Klebsiella</i> sp.	2	2		1
<i>E. cloacae</i>	1	1		
<i>P. mirabilis</i>	3	3		
<i>P. vulgaris</i>	1	1		
<i>M. morgani</i>	4	4 (100%)		
<i>Providencia</i>	1	1		
<i>Citrobacter</i> sp.	4	4 (100%)		
<i>Acinetobacter</i> sp.	4	3 (75%)	1	1
<i>Serratia</i> sp.	9	7 (78%)	2	1
<i>P. aeruginosa</i>	7	2 (29%)	5	4
<i>Pseudomonas</i> sp.	4	1	3	2
<i>Corynebacterium</i>	1	1		
<i>S. aureus</i>	2	2		
<i>S. epidermidis</i>	5	5 (100%)		1
<i>Enterococcus</i> sp.	9	8 (89%)	1	1

Table 8 Frequency of side effects of 6315-S

Side effect	1/52 (1.9%)
Abnormal laboratory findings	4/52 (7.6%)
S-Cr ↑	1 (1.9%) [ 0.9 → 1.3 ]
S-GOT ↑	1 (1.9%) [ 26 → 102 ]
S-GPT ↑	2 (3.8%) [ 27 → 205 ] [ 25 → 39 ]
Al-p ↑	1 (1.9%) [ 4.9 → 10.4 ]
BUN ↑	1 (1.9%) [ 16.7 → 23.8 ]

織内濃度は十分な持続性を有することから、前立腺手術前後の感染症や感染防止に使用して十分な治療効果および予防効果が期待できるものと思われる。

今回52例のUTIに対し本剤による治療を行なった成績は、A. S. P. 4例については全例で有効以上の成績であった。C. C. U. の48例中UTI薬効評価可能であった43例においては27例が有効で63%の有効率であった。特にカテーテル留置例において、44%の有効率を示した点は注目値する。また細菌学的効果からみると*P. aeruginosa*では7株中菌消失2株と消失率が29%と低

いが、他のGNBの菌種では75%以上の菌消失率を示し、特に*E. coli*, *Klebsiella* sp, *Citrobacter* sp, *Proteus* sp等は100%の菌消失を認めたほか、GPCにおいても*Enterococcus* sp 9株中8株菌消失率88%、*Staphylococcus* 群では7株中7株と高い菌効果を示し、LMOXを含む従来第三世代cephem系抗生物質では抗菌力が劣るとされるGPCに対してもすぐれた抗菌力を示すことが確認された。

安全性においては、一過性の顔面の紅潮を呈した例が1例認められたが、投薬終了後すみやかに症状は改善した。また、検査値異常では腎機能の軽度異常例が2例、肝機能の異常が2例に認められたが、いずれも一過性であった。総体的にみてこの程度の副作用の発現率(9.6%)は同系の薬剤に比べて、その安全性に問題とならないと考える。

以上の成績より、6315-Sは複雑性尿路感染症に対し有用な薬剤と考えられ、また本剤の前立腺組織移行性の検討成績からみて、前立腺の炎症性疾患に対しても、その有用性が示唆されたものと考えられる。

#### 文 献

- 1) YOSHIDA, T. ; T. TSUJI, S. MATSUBARA & Y. HARADA : 6315-S, a Novel Oxacephem

- for Parenteral Use : Antibacterial Activity and Pharmacology, 23rd ICAAC, Abst. 130 : Oct. 24~28, 1983 (Las Vegas Hilton)
- 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 : Oct. 8~10, 1984 (Washington)
  - 3) 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, Aabst, 201 : Oct. 8~10, 1984 (Washington)
  - 4) MURAKAMI, K. ; M. DOI, Y. KAMEDA & T. YOSHIDA : Contribution of  $\beta$ -Lactamase Stability of 6315-S to Its Activity against Cephem-Resistant *Staphylococcus aureus*. 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) 原田益善, 石神襄次 : セフェム系抗生剤の Disulfiram 様反応 (Antabuse 様反応)。診断と治療 71 (7) : B48~1352, 1983
  - 7) UTI 研究会 (代表 : 大越正秋) : UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
  - 8) 第27回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウム, 6059-S。1979 (大阪)
  - 9) 星 宣次, 他 (20施設) : Cefizoxime (CZX) の前立腺組織内移行に関する検討。泌尿記要 31 : 863~870, 1985
  - 10) 鈴木恵三, 他 (4施設) : AC-1370 (Cefpimizole) のヒト前立腺液移行と尿路感染症に対する治療成績と安全性の検討。Chemotherapy 32 : 638~649, 1984

DIFFUSION INTO HUMAN PROSTATE AND CLINICAL EVALUATION  
OF 6315-S (FLOMOXEF) IN URINARY TRACT INFECTION

SENJI HOSHI, MASAACKI KUWAIHARA and SEIICHI OHIKASA  
Department of Urology, School of Medicine, Tohoku University

SYUZO NAKANO and TETSUTARO ONUMA  
Department of Urology, Tohoku Rosai Hospital

RYUICHI CHIBA  
Department of Urology, Fukushima Rosai Hospital

MASAKAZU KATO, MASAYOSHI MORITA and HIROSHI CHIBA  
Department of Urology, Sendai Shakaihoken Hospital

HIROAKI KATO  
Department of Urology, Yamagata Prefectural Hospital

MUTSUO TAKEUCHI  
Department of Urology, Iwaki Kyoritsu Hospital

KEIJI SUGAWARA  
Department of Urology, Furukawa City Hospital

MOTOYOSHI ARAI  
Department of Urology, Shirakawa Kosei Hospital

MASAYA KUROSAWA  
Department of Urology, Sendai Railroad Hospital

KUNIAKI ADACHI  
Department of Urology, Miyagino Hospital

DAIROKU IGARI  
Department of Urology, Kesenuma Public Hospital

NOBORU KISAKI  
Department of Urology, Ishinomaki Red Cross Hospital

SHOFARO MATSUDA  
Department of Urology, Sendai Red Cross Hospital

KAZUYA HARADA  
Department of Urology, Oyama City Hospital

YASUYOSHI SUZUKI  
Department of Urology, Hachinohe City Hospital

SHINICHI KAGEYAMA  
Department of Urology, Ogachi Chuo Hospital

ISAO NUMATA

Department of Urology, Tohoku Kosai Hospital

RYUICHIRO CHIKADA, SEICHI KUROSU and HIROO ISHIKAWA

Department of Urology, Mizusawa Kokuho Hospital

6315-S (flomoxef), a new oxacephem antibiotic for injection, was used to determine prostatic tissue concentration in humans and to treat 52 patients with urinary tract infection (UTI). The results were as follows.

1) Serum and prostatic tissue concentrations of 6315-S after i. v. injection of 1 g were investigated in 27 patients. The mean percentage relative to serum concentrations was 42.3% at 30 min, 45.6% at 1 h, 47.3% at 2 h and 41.6% at 4 h.

2) Four patients with acute pyelonephritis were given 2 g/day of 6315-S for 3-5 days. The treatment proved effective in all cases, with a success rate of 100%.

3) Forty-three patients with complicated UTI were treated with 2 g/day for 5 days. According to the Japanese UTI's Committee's "Criteria for Drug Efficacy Evaluation in UTI", excellent, moderate and poor ratings were obtained in 10, 17 and 16 patients, respectively, with a success rate of 63%.

4) In patients with complicated UTI with indwelling catheter, 6315-S had a success rate of 43%.

5) Safety evaluation was made in all 52 patients. As to subjective side effects, one patient had an allergic reaction. As regards laboratory findings, elevated serum creatinine was elevated serum urea nitrogen in 1 case, and elevated GPT was found in 1 patient each, and elevated GOT, GPT and Al-P in 1 patient.