

6315-S (Flomoxef) の臨床的検討

武部和夫

弘前大学医学部第三内科

木村健一・落合 滋・小坂志朗

青森県立中央病院内分泌科

遅野井健・村上誠一・増田光男

青森市民病院第一内科

佐々木和雄・渡部 肇

青森県百石町立病院内科

新しい注射用オキサセフェム系抗生物質である 6315-S (Flomoxef) を呼吸器感染症 19 例に投与し、次の成績を得た。

1) 慢性気管支炎の 1 例は有効、細菌性肺炎は 10 例中著効 4 例、有効 6 例であり、有効率は 100% であった。その他の症例はマイコプラズマ肺炎 7 例、原発性異型肺炎 1 例で、そのうち 4 例は有効と判定された。起炎菌が推定できたのは 2 例で、*S. pneumoniae* と *E. aerogenes* であったが、いずれも本剤投与により消失した。

2) 副作用としては、発熱が 1 例に認められたのみであった。臨床検査値異常としては GOT, GPT の軽度上昇が 5 例に、GPT の軽度上昇が 1 例にみられ、本剤による可能性ありとしたが、そのうち 4 例はマイコプラズマ肺炎と原発性異型肺炎の症例であり原疾患の関与も考えられた。その他止血凝固系の検査等には本剤投与による異常は認められなかった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬研究所で合成された新しい注射用オキサセフェム系抗生物質である。既に市販されているラクモキセフ・ナトリウム (LMOX) と同一のオキサセフェム骨格を有している。6315-S は LMOX のもつグラム陰性菌と嫌気性菌への強い抗菌力の他に、これまでのセフェム系第 3 世代抗生物質の欠点とされていたグラム陽性菌への抗菌力低下を改良した抗生物質とされている。すなわち、グラム陰性菌に関しては緑膿菌には感受性を示さないが、その他のグラム陰性菌ならびに嫌気性菌には、LMOX と同等の強い抗菌力が認められている^{1,2)}。グラム陽性菌に対してはセファゾリン (CEZ) と同等の抗菌力を示し、CEZ 耐性黄色ブドウ球菌にも抗菌力を有するとされている^{1~4)}。本剤は *Escherichia coli*, *Enterobacter* 産生のセファロスポリナーゼにやや分解されるが、その他の β -ラクタマーゼには LMOX と同様に極めて安定であるとされている^{1~3)}。

6315-S の静注後の β -phase の半減期は約 45 分で、LMOX のその半分以下である。本剤は尿排泄型の抗生剤で、投与 4 時間以内に大部分が排泄され、12 時

間以内の累積排泄率は約 80 ~ 90% とされている⁵⁾。

以上のような特徴のある 6315-S を呼吸器感染症 19 例に投与し、本剤の有用性と安全性を検討した。

I. 対象および投与方法

弘前大学医学部第三内科関連施設に入院中の呼吸器感染症 19 例に本剤を投与した。試験開始時期がマイコプラズマ肺炎の流行期と一致したため、呼吸器感染症 19 例中 7 例がマイコプラズマ肺炎、1 例が原発性異型肺炎であった。

対象者の年齢は 18 歳から 75 歳までであり、そのうち 60 歳以上の高齢者は 5 例で、マイコプラズマ肺炎、原発性異型肺炎の症例では年齢的に若いものが多かった。呼吸器感染症の疾患別では慢性気管支炎が 1 例、細菌性肺炎が 10 例、マイコプラズマ肺炎が 7 例、原発性異型肺炎が 1 例であった。基礎疾患としては、慢性気管支炎ではパーキンソン病と糖尿病、細菌性肺炎では糖尿病が 3 例に、貧血、脳卒中、肝不全が各々 1 例に、また原発性異型肺炎では脳性小児麻痺が合併していた。感染症の重症度は自覚症状 (発熱、咳嗽、喀痰量・性状、呼吸困

Table 1 Result of clinical investigation of 19 cases treated with 6315-S

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Severity of infection	Treatment with 6315-S Daily dose (g×time)	Days	Route	Isolated organism*	CRP Before	CRP After	Bacteri- ological effect	Clinical effect	Side effect	Laboratory findings
1	T.S.	M	61	Chronic bronchitis (Parkinsonism, Diabetes)	Moderate	1 × 2	12	IVD	<i>S. pneumoniae</i>	###	+	Eradi- cated	Good	—	GOT† GPT†
2	H.M.	F	43	Pneumonia	Mild	1 × 2	15	IVD	N.D.	+	—	Unknown	Good	—	—
3	S.O.	F	78	Pneumonia (Diabetes)	Moderate	1 × 2	9	IVD	<i>E. aerogenes</i>	###	—	Eradi- cated	Good	—	—
4	Y.T.	M	75	Pneumonia (Cerebroscleosis)	Moderate	1 × 2	15	IVD	N.D.	+	—	Unknown	Excellent	—	—
5	A.I.	F	37	Pneumonia (Anemia)	Mild	1 × 2	14	IVD	N.F.	###	—	Unknown	Good	—	—
6	T.E.	F	59	Pneumonia (Diabetes)	Mild	1 × 2	15	IVD	N.F.	+	—	Unknown	Excellent	—	—
7	S.U.	M	67	Pneumonia (Apoplexy, Diabetes)	Moderate	1 × 2 2 × 2	4 7	IVD	N.F.	###	+	Unknown	Good	—	—
8	M.S.	F	68	Pneumonia (Pleurisy, Diabetes)	Moderate	1 × 2	12	IVD	N.F.	###	—	Unknown	Excellent	—	—
9	H.S.	M	29	Pneumonia	Mild	1 × 2	7	IVD	N.F.	###	+	Unknown	Good	—	—
10	M.F.	M	31	Pneumonia	Mild	1 × 2	7	IVD	N.F.	+	—	Unknown	Good	—	—
11	Y.O.	F	35	Pneumonia (Hepatic insufficiency)	Mild	1 × 2	10	IVD	N.F.	###	—	Unknown	Excellent	—	GOT† GPT†
12	H.I.	F	18	Mycoplasma pneumonia	Moderate	1 × 2	13	IVD	N.D.	##	—	Unknown	Good	Drug fever	GOT† GPT†
13	T.N.	F	31	Mycoplasma pneumonia	Moderate	1 × 2	3	IVD	N.D.	##	—	Unknown	Good	—	—
14	Y.W.	M	37	Mycoplasma pneumonia	Moderate	1 × 2	14	IVD	N.F.	###	—	Unknown	Good	—	—
15	J.O.	F	42	Mycoplasma pneumonia	Severe	2 × 2	9	IVD	N.F.	###	+	Unknown	Good	—	—
16	U.C.	F	29	Mycoplasma pneumonia	Moderate	1 × 2	3	IVD	N.F.	##	—	Unknown	Good	—	—
17	Y.T.	M	58	Mycoplasma pneumonia	Mild	1 × 2	8	IVD	N.F.	##	—	Unknown	Good	—	GOT† GPT†
18	M.K.	M	25	Mycoplasma pneumonia	Mild	1 × 2	9	IVD	N.F.	##	+	Unknown	Good	—	GPT†
19	Y.Y.	F	28	Primary atypical Pneumonia (Cerebral palsy)	Moderate	1 × 2	14	IVD	N.F.	###	—	Unknown	Good	—	GOT† GPT†

* N.F. : normal flora. N.D. : not done

Table 2 Result of clinical effect of 11 cases treated with 6315-S

Diagnosis	Clinical effect				Total	Efficacy (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor		
Pneumonia	4	6			10	100
Chronic bronchitis		1			1	100
Total	4	7	0	0	11	100

難、チアノーゼ、胸痛など）、他覚所見（ラ音）、検査所見（レ線、白血球数、CRP、赤沈など）から重症、中等症、軽症の3段階に分けた。本剤の投与方法は30分から2時間の静脈内点滴で行った。本剤1gを1日2回投与（1日2g）が多く、症例7で1gを1日2回、4日間投与したが、無効であったので、2gを1日2回の投与を行なった。症例15では重症であったので、初回から2gを1日2回投与した。投与日数は3～15日であり、マイコプラズマ肺炎と判明した例はその時点で本剤投与を中止した。臨床効果は自他覚症状の改善、胸部X-Pの陰影の改善、CRP、白血球数の改善などから著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。細菌学的効果は、本剤投与前の喀痰から分離された細菌のうち起炎菌と推定されたものの消長により、消失、減少、不変、菌交代と判定した。

II. 臨床成績

6315-S投与症例の年齢、性別、感染症診断名、重症度、本剤の投与量、投与日数、投与方法、分離菌、CRP、細菌学的効果、臨床効果、副作用、臨床検査値異常をTable 1に示した。

重症度は軽症が8例、中等症10例、重症1例であった。起炎菌と思われるものとしては症例1で *Streptococcus pneumoniae*、症例3で *Enterobacter aerogenes* が検出されたが、本剤投与後に消失した。症例7では本剤投与前の喀痰中から検出されたのは常在菌のみであったが、本剤投与後には *Pseudomonas aeruginosa* が検出された。副作用としては症例12で本剤投与13日目に37.6℃の発熱が認められ、本剤投与中止により解熱したので、発熱は本剤によるものとした。

6315-Sの臨床効果をTable 2に示した。

慢性気管支炎の1例では有効であり、細菌性肺炎では

著効4例、有効6例であった。マイコプラズマ肺炎を起す *Mycoplasma pneumoniae* は細胞壁を持っていないため、本剤の様に作用点が細胞壁にある抗生剤は無効であるが、一応、本剤の臨床効果をみると有効3例、やや有効1例、無効3例であった。原発性異型肺炎の1例は有効であった。慢性気管支炎および細菌性肺炎の有効率は100%であった。

6315-S投与前後の臨床検査値をTable 3に示した。本剤投与前に赤血球数、Hbが正常で投与後に異常値を示したものは症例19であるが、本剤投与前に39.5℃以上の高熱が続いたために脱水を起し、本剤治療後に解熱し、脱水状態が改善されたために赤血球、Hbの低下したものと考えられた。本剤投与後にGOT、GPTの異常値を示したものとして症例1、10、12、17、19があり、GPTの異常値を示したものとして症例18がある。これらGOT、GPTの上昇は、いずれも軽度であり、その後の経過を観察し得た症例1及び12では、それぞれ、9日後、22日後には正常値に復していた。GOT、GPT異常と本剤との因果関係については本剤による可能性が大であるが、特にマイコプラズマ肺炎と原発性異型肺炎の症例で異常値が多かった。12症例について本剤投与前後の血液凝固能を検査したが、異常は認められなかった。

III. 考察

6315-Sは、グラム陽性菌では *Enterococcus faecalis* を除く菌に対してすぐれた抗菌力を示し、グラム陰性菌に対しては *P. aeruginosa*、*P. cepacia* を除く菌に対してすぐれた抗菌力を示している^{1,2)}。また、嫌気性菌に対しては *Bacteroides fragilis*、*Clostridium difficile* にすぐれた抗菌力を示すことが知られている^{1,4)}。

Table 3 Laboratory findings before and after 6315-S treatment

Case No.		RBC ($\times 10^6/\text{ml}$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eos. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{ml}$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	PT (sec)	APTT (sec)	Thrombo test (%)	Roeding time (min, sec)
1	Before	512	15.2	45.6	10000	1	20.5	28	29	7.1	22	0.9	10.4	29.0	110	1'30"
	After	496	14.7	44.8	5500	1	31.3	98	120	8.6	12	0.9	12.3	25.4	120	2'00"
2	Before	327	8.1	25.9	6000	4	25.2	15	11	34.6	13.4	0.9	11.5			
	After	353	8.5	26.8	4900	2	30.7	16	7	24.8	15.7	0.8	11.6			
3	Before	315	9.4	26.6	10000	0	17.1	18	20	70.2	12.9	1.0	11.8			
	After	321	9.4	26.9	5900	1	26.8	15	8	61.7	12.5	1.1	12.3			
4	Before	345	12.0	32.7	9200		31.7	24	21	60.8	10.6	0.6	14.5			
	After	372	12.7	35.5	5700		28.0	22	27	67.4	13.9	0.5	12.4			
5	Before	396	8.8	27.5	6400	0	22.4	20	15	7.8	9	0.8	12.0	28.8		
	After	441	9.2	31.6	3500	8	29.1	12	11	5.8	12	0.9	11.8	27.6		
6	Before	438	13.5	39.8	9200	1	17.0	15	14	9.0	18	0.9	11.0	24.5	100	2'00"
	After	442	14.0	41.2	4700	2	16.9	18	20	9.2	17	0.9	10.1	21.9	100	2'30"
7	Before	459	13.9	37.9	13200	1	40.8	15	9	11.8	24	0.9	12.1	27.1		2'30"
	After	419	11.3	35.2	13500	1	33.3	18	20	9.8	15	0.6	12.5	28.6		1'30"
8	Before	326	9.7	28.7	10400	0	21.6	681	548	268	64.8	2.2	13.4	21.1		
	After	326	9.8	28.1	5100	0	23.1	24	15	144	12.5	1.0	12.3	21.3		
9	Before	524	15.9	47.8	10400	0	37.1	28	42	178	9.7	0.9	11.0	22.6		
	After	587	15.5	46.5	5200	0	34.8	26	52	134	11.4	0.9	11.9	24.2		
10	Before	459	13.7	41.1	5800	4	39.7	16	21	138	15.8	0.9	11.7	21.1		
	After	508	15.1	45.4	5500	3	40.8	51	109	157	16.6	1.0	11.6	24.4		
11	Before	389	14.0	41.4	10700	0	48.8	26	28	444	9.8	0.5				
	After	375	13.1	39.5	8100	1	57.7	14	18	214	11.1	0.7				
12	Before	471	14.0	41.7	7300	1	24.0	19	14	62.4	15.4	1.0				
	After	492	14.6	39.6	5100	2	39.6	71	61	56.8	11.3	0.9				
13	Before	424	13.1	39.3	4300	0	25.4	6	30	51	13.3	1.0				
	After	410	13.1	35.8	5000	2		9	18	48	11.2	0.7				
14	Before	451	15.9	42.4	10600	1	15.9	77	98	21.0	17	1.2	10.2	21.6		
	After	428	14.8	43.5	6600	6	27.3	24	39	11.9	15	1.2	11.7	30.2		
15	Before	327	10.0	29.0	6400	0	51.8	75	166	60	9.7	0.5	12.0			
	After	346	12.0	32.1	8000	0	57.0	8	19	58	7.5	0.7				
16	Before	463	13.2	39.4	5300	0	27.5	16	5	125	15.8	1.0				
	After	406	11.6	32.8	7800	2	32.8	15	10	132	6.9	0.7				
17	Before	437	14.8	45.9	6600	1	36.4	18	21	137	14.5	0.9	11.2	22.9		
	After	432	13.9	41.7	4900	3	36.9	77	110		13.6	0.8				
18	Before	494	15.5	47.1	5300	2	27.0	24	35	157	12.1	1.1	10.9	21.2		
	After	498	15.5	45.4	3900	2	35.2	27	58	171	15.6	1.0				
19	Before	392	12.5	37.1	4100	3	25.4	16	12	115	16.2	0.7	12.4	19.0		
	After	348	11.2	33.0	5100	3	40.7	40	48	120	10.8	0.6	11.5	22.6		

著者らは 6315-S を慢性気管支炎 1 例、細菌性肺炎 10 例に投与して有効率 100% というすぐれた臨床効果を得た。副作用としては本剤投与 13 日目に本剤によると思われる発熱が認められ、GOT、GPT の上昇が 5 例に、GPT 上昇が 1 例に認められたが、その多くはマイ

コプラズマ肺炎例と原発性異型肺炎例であった。以前からマイコプラズマ肺炎例に GOT、GPT の上昇例が多いとされているが、その原因については不明である。

6315-S の最終の研究会の記録⁷⁾によると、内科領域では 312 症例が集積され、その内訳は呼吸器感染症 264

例、尿路感染症 28 例、胆道感染症 8 例、全身感染症 9 例、その他感染症 5 例で、有効率は肺炎で 73.5%、気管支炎で 82.5%、尿路感染症で 84.0% であったとしている。原因菌別細菌学的効果では、ブドウ球菌属 100%、レンサ球菌属 93.8% の消失率であり、大腸菌では 94.1%、クレブシエラ属 77.8%、ヘモフィルス属 94.4%、エンテロバクター属 100% の消失率であった。シュドモナス属は 25.0% と劣っていた。これらの細菌学的効果は *in vitro* での本剤の各種菌の MIC を反映しているものと考えられる。一方、臨床検査値異常については内科領域では GOT、GPT 上昇が 9.8%、11.9% にみられており、やや頻度が高い。しかし、本剤が投与された症例の背景、例えばマイコプラズマ肺炎例に多発していたかどうか、今後の解析が必要であろう。全科領域での原因菌別細菌学的効果の中で興味があったのは *E. faecalis* の消失率が 71% と高く、*in vitro* での抗菌力と不一致がみられたことである。

以上のように 6315-S はすぐれた臨床効果を示し、副作用としては 1 例に drug fever を認めたのみであった。また臨床検査値異常としては GOT、GPT 上昇がみられたが軽度なものであった。よって本剤は呼吸器感染症に有用と考えられる。

文 献

- 1) 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)
- 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, Abst. 201, Oct. 8 ~ 10, 1984 (Washington)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 6315-S 研究会の記録 (第 2 回 : 最終)。東京、1984

6315-S (FLOMOXEF)

KAZUO TAKEBE

Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine.

KENICHI KIMURA, SHIGERU OCHIAI and SHIRO KOSAKA

Department of Endocrinology, Aomori Prefectural Central Hospital.

TAKESHI OSONOI, SEIICHI MURAKAMI and MITSUO MASUDA

First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital.

KAZUO SASAKI and HAJIME WATANABE

Department of Internal Medicine, Momoishi Town Hospital.

Clinical efficacy of 6315-S (flomoxef) was evaluated by administering the drug to 19 patients : 1 with chronic bronchitis, 10 with bacterial pneumonia, 7 with mycoplasma pneumonia and 1 with primary atypical pneumonia.

Response in chronic bronchitis was good. In bacterial pneumonia it was excellent in 4 cases and good in 6. Of the 19 patients, 6 showed slight elevation of S-GOT and S-GPT or S-GPT. The only side effect observed was drug fever in one patient.