

6315-S (Flomoxef) の臨床的検討

和田光一・森本隆夫・荒川正昭

新潟大学医学部第二内科

武田 元

長岡赤十字病院内科

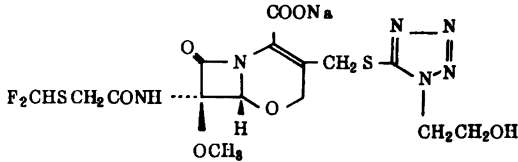
新しいオキサセフェム系の抗生剤である6315-S (Flomoxef) を敗血症2例、呼吸器感染症12例、腎盂腎炎2例、細菌感染症を疑われた発熱例1例の計17例に使用し、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値の4点について検討した。

6315-S は全例点滴静注で使用し、1日使用量は0.5~6.0g、使用日数は5~30日であった。臨床効果は有効13例、無効1例、判定不能3例で、有効率は92.9%であった。細菌学的効果は原因と思われる細菌を分離した8例について検討し、菌消失5例、減少2例、不変1例、菌交代1例であった。

本剤使用による副作用及び臨床検査値の異常は認められなかった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬で開発されたセフェム系の新しい抗生物質であり、化学構造はFig. 1のとおりである。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



本剤は *Staphylococcus aureus* などの好気性グラム陽性菌には Cefazolin (CEZ) と同等、好気性グラム陰性菌には Latamoxef (LMOX) とほぼ同等の抗菌力をもち、嫌気性グラム陽性菌、陰性菌に対しても強い抗菌力をもつ^{1) 4)}、バランスのとれた抗生剤である。

私達は6315-Sを臨床的に使用する機会を得たので、その臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値の変動についての成績を報告する。

I. 症例および方法

昭和59年5月から59年11月までの7ヶ月間における新潟大学医学部附属病院第二内科および長岡赤十字病院内科の入院患者のうち、敗血症2例、呼吸器感染症12例、腎盂腎炎2例、細菌感染の疑われた不明熱1例計17例を対象にして、6315-Sを点滴静注し、その効果と副作用について検討した。

患者の年齢は14才から66才までで、性別は男11例、

女6例であった。これら17例のうちなんらかの基礎疾患を有する症例は15例で、その内訳は血液疾患6例、膠原病3例、肺癌2例、慢性肺気腫1例、気管支拡張症1例、気管支ぜん息1例、慢性腎不全1例であった。

6315-Sの使用量は1日0.5g×1(慢性腎不全症例)、1g×2、2g×2、2g×3、の4通りで、使用期間は5~30日間、総使用量は4~180gであった。

効果の判定は、起炎菌の明らかな症例では細菌の消失の有無をみた細菌学的効果と自己覚所見の改善度をみた臨床効果の2面から実施し、起炎菌不明の症例では自己覚所見の改善のみをみて行なった。臨床効果については主治医の意見を尊重したが上記の細菌学的効果と自己覚所見の急速な改善、改善、1部あるいは軽度改善、不変あるいは増悪したものをそれぞれ、著効、有効、やや有効、無効の4段階にわけて判定した。

副作用については、特に発疹などのアレルギー反応と下痢などの消化器症状について注意深く観察し、その有無を確かめた。また6315-Sによると思われる臨床検査値(末梢赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、S-GOT、S-GPT、アルカリフォスファターゼ、血清総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、血清Na、K、Cl、尿蛋白)の異常の有無を、本剤の投与前後の値を比較することにより確かめた。

II. 成績

1. 臨床効果および細菌学的効果

各症例についての概要はTable 1に示した。

Table 1 Clinical results with 6315-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dosage			Organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (g)	Days	Total dose (g)				
1	36	F	Sepsis	SLE, ITP	4.0	7	24	<i>B. distasonis</i>	Eradicated	Good	None
2	48	M	Sepsis	AML, DM	6.0	30	180	<i>S. aureus</i>	Eradicated	Good	None
3	57	M	Lung abscess	Lung cancer	6.0-4.0	18	94	<i>P. stutzeri</i>	Decreased	Good	None
4	62	F	Pneumonia	RA	2.0	25	50	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	None
5	63	M	Pneumonia	AMoL	4.0	7	26	Unknown	Unknown	Poor	None
6	19	F	Pneumonia	Bronchial asthma	2.0	8	16	Unknown	Unknown	Good	None
7	62	M	Pneumonia	Chr. pulmonary emphysema	2.0	12	24	Unknown	Unknown	Good	None
8	55	M	Pneumonia	Malignant RA	2.0	18	36	<i>E. cloacae</i>	Replaced	Good	None
9	38	F	Pneumonia		2.0	10	20	Unknown	Unknown	Good	None
10	14	F	Pneumonia (Mycoplasma)		2.0	9	17	Normal flora	Unknown	Unknown	None
11	61	M	Acute bronchitis	Multiple myeloma	2.0	8	16	(Y.L.O.)	Unknown	Good	None
12	51	F	Acute bronchitis	Bronchiectasis, I.P.	4.0	7	28	Unknown	Unknown	Unknown	None
13	33	M	Acute bronchitis	Lung cancer	4.0	5	18	<i>P. aeruginosa</i>	Decreased	Good	None
14	34	M	Acute bronchitis	AML	4.0	17	68	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	None
15	52	M	Chr. pyelonephritis	CRF	0.5	7	4	<i>P. aeruginosa</i>	Persisted	Good	None
16	48	F	Pyelonephritis	Multiple myeloma	2.0	14	28	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	None
17	66	M	FUO	Aplastic anemia	4.0	10	40	Unknown	Unknown	Unknown	None

1) 敗血症 (症例 1, 2)

症例 1 は SLE による脊髄横断症を示した症例であり、褥創部膿瘍を感染巣とした *Bacteroides distasonis* による敗血症症例であった。本菌に対する 6315-S の最小発育阻止濃度 (MIC) は 16~100 $\mu\text{g/ml}$ (測定ごとに変動) であったが、本剤使用 2 日目には下熱をみ、血液培養も陰性化し、有効であった。なお、本菌に対する他抗生剤 (LMOX, CEZ, Cefotiam (CTM), Cefmenoxime (CMX)) の MIC はいずれも高値を示し、全て 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。症例 2 は急性骨髄性白血病治療により白血球数 400/ mm^3 前後の状態 で 40°C 以上の発熱をみた *Staphylococcus aureus* による敗血症症例であった。本菌に対する 6315-S の MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と低値で、使用 5 日目には血液培養は陰性化した。発熱については、ヘルペス感染症もあったため使用 13 日目に下熱した。

2) 呼吸器感染症 (症例 3~14)

症例 3 は肺癌に対する化学療法施行中、白血球数が 1,000/ mm^3 以下になった時発生した肺膿瘍の症例である。当初 Piperacillin (PIPC), Cefotaxime (CTX) の併用療法を施行したが下熱せず、6315-S を 1 日 6.0 g 使用した。本例の起炎菌は *Pseudomonas stutzeri* であり、6315-S の MIC は 25.0 $\mu\text{g/ml}$ と高かったが、本剤使用 7 日目に下熱をみた。なお、この時期本症例の白血球数は 10,000/ mm^3 前後に上昇してきて、宿主側の状態の改善も大きな意味があったと思われる。本菌に対する他抗生剤 (LMOX, CEZ, CTM, CMX) の MIC はいずれも高く、最も低いものでも CMX の 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。症例 4~10 の 7 例の肺炎では有効

5 例、無効 1 例、判定不能 1 例であった。無効例の症例 5 は、基礎疾患に急性単球性白血病を有している、白血球数 500/ mm^3 前後の状態 で肺炎をおこし本剤を使用した。使用 7 日目の時点でも発熱は 39.5°C あり、CRP も 2+ から 6+ となったため、無効と判定し使用を中止した。なお、その後の経過で真菌による肺炎と診断された。判定不能の症例 10 は本剤使用 3 日目より下熱をみた。マイコプラズマ抗体価が $\times 32$ から $\times 256$ へ上昇し、マイコプラズマ肺炎と診断されたため、判定より除外した。

上気道感染症を示す症例 11~14 の 4 例は、いずれも重篤な基礎疾患を有す症例であった。判定不能の症例 12 は、本剤使用にもかかわらず 38°C の発熱が持続していたが、その後結節性動脈周囲炎と診断され、ステロイド使用により下熱をみたため判定より除外した。

3) 腎盂腎炎

腎盂腎炎症例は症例 15, 16 の 2 例であった。症例 15 は血清クレアチニン 5.2 mg/dl の慢性腎不全の症例で、39°C の発熱に対し、本剤を 1 日目のみ 1.0 g、以後 0.5 g 1 回点滴静注で使用した。尿中分離菌として *Pseudomonas aeruginosa* が認められ、本剤使用後 3 日目には菌は存続したが特に下熱を認めたため、有効と判定した。なお、本例において 6315-S 使用 4 日目の本剤点滴静注直前の血清中濃度は 1.69 $\mu\text{g/ml}$ で特に蓄積傾向は認められず、血清クレアチニン、BUN は本剤使用後むしろ下降していた。症例 16 は多発性骨髄腫に合併した *Escherichia coli* を起炎菌とした腎盂腎炎で、本剤使用 5 日目に下熱し、菌も消失し有効であった。

4) 不明熱症例

症例 17 の不明熱の症例は本剤使用にもかかわらず下熱

Table 2 The results of clinical laboratory test before and after treatment with 6315-S

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^4$)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Monoc. (%)	Thrombocyte ($\times 10^4$)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	S-Bili rubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Ureae protein
1	B 483	14.7	44.0	8.1		0	77	19	3	10.9	15	18	123	0.6	15	0.7	143	3.5	110	-
	A 486	14.4	43.6	7.6	1	0	77	19	3	14.4	18	24	139	0.5	20	0.7	143	4.0	107	-
2	B 192	6.7	19.9	0.4	1	0	98	0	0	8.2	14	18	87	1.0	17	1.0	129	4.0	99	-
	A 215	7.6	22.9	2.4	0	0	38	59	0	6.4	29	23	122	0.7	9	0.9	138	3.6	104	-
3	B 311	9.6	27.6	4.3	1	0	86	12	1	48.1	54	47	282	1.0	9	0.6	137	3.6	100	*
	A 344	10.6	30.5	6.2	0	0	76	20	4	39.2	57	72	224	0.5	7	0.6	144	3.4	106	-
4	B 400	7.3	24.7	8.2						68.6	18	8	172	0.4	14	0.7	138	5.1	106	-
	A 431	9.2	30.5	11.0						44.2	18	15	207	0.5	20	0.7	140	4.4	103	-
5	B 260	9.0	27.0	0.8	0	0	6	91	0	1.2	16	32	256	0.7	20	0.9	141	4.5	102	-
	A 212	7.3	21.7	0.2	0	0	2	98	0	0.4	8	11	163	1.4	17	1.0	133	2.7	100	-
6	B 491	14.3	42.3	11.9	27	0	60	9	4	41.1	14	18	137	0.7	9	0.9	142	4.8	108	-
	A 421	11.7	36.3	8.8	35	1	24	39	1	30.1	11	9	88	0.4	9	0.8	141	4.6	108	-
7	B 481	15.4	47.2	11.4	4	3	67	23	3	15.2	31	26	145	0.7	16	0.8	142	4.0	102	*
	A 422	13.6	41.5	5.3						15.2	31	26	145	0.7	16	0.8	142	4.0	102	-
8	B 287	7.3	22.4	13.9	5	0	65	28	2	81.6	43	109	581	0.4	14	0.6	135	4.3	102	-
	A 402	10.0	32.4	17.5	3	0	75	22	0	73.3	26	44	472	0.3	18	0.6	137	4.6	99	-
9	B 442	13.7	40.5	6.6	3	0	65	30	2	14.3	16	19	112	0.4	11.9	0.8	137	3.9	106	-
	A 425	12.9	38.7	6.2	3	0	43	25	9	24.3	24	48	132	0.8	13.7	0.9	140	4.0	104	-
10	B 425	12.5	37.0	6.5	2	0	78	13	7	18.3	17	10	141			0.9	140	3.6	105	*
	A 461	13.4	40.2	7.4						20	11	135	1.2	14.1	14.1	0.8	138	4.0	105	-
11	B 208	6.6	20.1	0.6	5	0	13	79	3	1.3	14	16	353	0.6	12	1.6	140	3.5	108	+
	A 262	8.4	24.9	1.8	0	0	35	53	11	12.0	19	25	256	0.5	12	1.1	140	4.2	109	+
12	B 374	8.6	26.2	19.0	5	0	75	12	7	53.8	33	22	572	0.5			130	3.5	90	+++
	A 331	7.5	23.2	18.6						53.0	20	12	415	0.4	8	0.8	130	2.8	93	+++
13	B 300	8.1	24.9	0.8	9	0	27	64	0	10.8	24	37	368	0.5	20	1.1	144	4.4	107	-
	A 310	8.4	25.9	7.8	4	0	56	40	0	24.7	24	19	359	0.4	21	1.2	140	3.9	108	-
14	B 379	10.3	32.0	0.9	0	1	21	75	3	1.7	48	68	203	0.5	13	0.7	141	3.8	105	-
	A 234	6.3	19.2	0.4	0	0	31	64	5	2.0	30	36	200	0.6	10	0.7	141	4.2	103	-
15	B 310	9.7	28.2	18.2	0	0	80	15	4	19.8	16	14	244	0.6	61	5.2	140	5.6	114	-
	A 295	8.7	26.5	5.7						35.5	10	5	177	0.4	35	4.3	140	5.3	114	-
16	B 151	5.2	14.6	2.8	0	1	50	18	7	0.9	67	27	115	0.9	12	0.9	140	3.5	110	*
	A 126	3.8	11.5	5.1	0	0	55	14	6	97	37	128	1.4	19	0.8	140	3.9	110	-	
17	B 316	9.6	29.1	1.5	0	4	8	86	1	11.1	45	41	282	0.6	16	1.1	137	4.5	102	-
	A 274	8.5	25.3	2.1	3	0	10	82	5	4.7	23	18	205	0.5	14	1.0	139	3.9	107	-

B: Before A: After

しなかったが、最終的にはステロイド使用にて下熱した症例で、感染症ではなかったと考えられ、判定より除外した。

以上17例をまとめると、臨床効果は有効13例、無効1例、判定不能3例で、有効率は92.9%であった。細菌学的効果は菌消失5例、減少2例、不変1例、菌交代1例(症例8, *Enterobacter cloacae* → *P. aeruginosa*)であった。

2. 副作用および臨床検査値の変動

1) 副作用

17例全例において6315-Sによると思われる副作用は認められなかった。

2) 臨床検査値の変動

6315-Sの使用開始前と終了後に調べた臨床検査値はTable 2にまとめた。本剤によると思われる臨床検査

値の異常は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

6315-S は好気性菌では *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* などグラム陽性菌にも, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* などグラム陰性菌にも, 更に *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* など嫌気性菌にも強い抗菌力をもつ¹⁻³⁾ バランスのとれた新しいセフェム系抗生剤である。私達はこのバランスのとれた強い抗菌力に注目し, 比較的重症な感染症 17 例に本剤を使用し, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用, 臨床検査値の変動などを検討した。今回の対象症例 17 例において, 15 例は血液疾患, 膠原病, 肺癌, 慢性呼吸器疾患など基礎疾患を有していたにもかかわらず, 有効率は 92.9% と極めて高かった。特に膠原病, 血液疾患, 肺癌を基礎疾患としていた敗血症 2 例, および肺膿瘍 1 例は重篤な感染症であり, 他剤が無効の症例であったが, 本剤のみで治療が可能であった。また, 肺炎症例 7 例においても, 1 例をのぞいて全て有効であった。無効例は最終的に真菌性肺炎と診断された症例であり, 細菌性肺炎では全例で有効であった。ただ, 1 例のみが細菌学的効果で *E. cloacae* から *P. aeruginosa* へ菌交代をおこしたが, これは本剤の *P. aeruginosa* に対する MIC が高い^{1, 2)} ことから致し方ないであろう。また, 気道感染症 4 例においても基礎疾患は重篤であったが, 1 例を除いて全例下熱が認められる有効であった。本剤は他のセフェム系抗生剤と比較して, より早期にまた高率に喀痰へ移行することが指摘されており⁵⁾, 呼吸器感染症に對しかなりの効果が期待される抗生剤であると考えられる。次に私達の検討した腎盂腎炎の 2 例でも, 6315-S はいずれも有効であった。本剤は抗菌スペクトルが広いうえ, 約 86%⁶⁾ は尿中に排泄される抗生剤であるため, 腎尿路感染症に對し有効率が高いのは当然であろう。

副作用および本剤による臨床検査値の異常は, 1 日 6 g 30 日間の計 180 g という大量使用例も含めて 1 例にもみられなかった。全国集計での内科領域の副作用出現率も 3.5%⁶⁾ と低く, 安全性も十分に評価しえる。

6315-S はグラム陽性菌, 陰性菌の双方に強い抗菌力を持ち, 安全性も高い抗生剤であることより, 一般臨床の場で使用しやすい抗生剤であると考えられる。

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) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 6315-S (Flomoxef) 新薬シンポジウム 1986, 6月 倉敷

CLINICAL STUDY ON 6315-S (FLOMOXEF)

KOUICHI WADA, TAKAO MORIMOTO and MASAOKI ARAKAWA
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Niigata University

HAZIME TAKEDA
Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital

6315-S (flomoxef), a new cephem, was administered i. v. to 2 patients with bacteremia, 12 with respiratory tract infection, 2 with pyelonephritis, and 1 with fever of unknown origin. The patients received the drug for 5-30 days in a dose of 0.5~8.0g/day.

Clinical effects were good in 13 cases, poor in 1, and undetermined in 3, showing an efficacy rate 92.9%.

Neither side effects nor abnormal laboratory findings possibly related to this drug were observed in any of these cases.