

6315-S (Flomoxef) の臨床的検討

山作房之輔*・鈴木康稔*・宇野勝次**

水原郷病院内科*, 薬剤科**

呼吸器感染症 8 例, 胆道感染症 3 例, 尿路感染症 1 例の合計 12 例に対して 6315-S (Flomoxef) を投与しその有効性安全性を検討した。しかしその内 4 例は後日 mycoplasma 肺炎と判明したので判定より除外とした。臨床効果は肺炎 1 例, 胆石を伴う胆嚢炎 1 例がそれぞれ無効で他の 6 例はすべて有効であった。また, 臨床的な副作用, 臨床検査値異常を検討したが本剤によると考えられるものは 1 例も認められなかった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は新しい oxacephem 系抗生剤で, Gram 陽性菌に対する抗菌力が Latamoxef (LMOX) より強化されており, 私どもは本剤の広い抗菌スペクトルを応用して呼吸器, 胆道, 尿路系の感染症に対する効果と安全性を検討した。

I. 対象と使用方法

対象は 1984 年 5 月から 1985 年 11 月までの間に水原郷病院内科に入院した呼吸器感染症 8 例, 胆道感染症 3 例, 尿路感染症 1 例の計 12 例である。

1 回量は 1 g とし, 11 例は 1 日 2 回, 1 例は 1 日 3 回, 静注または点滴静注で用い, 使用期間は 4 日から 22 日であった。また, 効果判定は臨床症状, 起因菌の消失ならびに臨床検査値の推移により総合的に判定した。

II. 臨床成績

概要は Table 1 に示した。1985 年 4～6 月に mycoplasma 肺炎の流行があり, この間に本剤を使用した 4 例の肺炎の mycoplasma 補体結合反応が有意に上昇し, 本剤の適応外の mycoplasma 肺炎と判定されたので効果判定から除外して, Table 1 では本剤使用期間中に症状, 所見の改善がみられたか否かを記載した。

各症例について簡単に説明する。

症例 1. 急性気管支炎: 3 日前に 39℃ 台に発熱, 咳, 痰出現, 外来の胸部レ線像で従来から存在する右中肺野陰影がやや増強していたので入院し, 本剤を使用した。2 日目に下熱, 3 日目に咳, 痰消失して有効であった。

症例 2. 肺炎: 数日前から咳, 食思不振, 嘔吐が来て来院, 胸部レ線像で右下野に肺炎陰影を認め, 肝機能障害もあり入院して本剤を使用した。咳は 4 日目, 胸部右後下部の湿性ラ音は 7 日目に消失, レ線像も改善して有効であった。超音波診断で胆嚢内に胆石を認めたが, 肝機能は本剤終了時には正常化した。

症例 3. 肺炎: 前日から熱感, 入院当日から咳, 痰も加わり, 胸部レ線像では左下野に肺炎陰影を認め本剤を使用した。3 日目に下熱したが, 咳, 痰, 胸部ラ音は不変, レ線像は増悪したので 4 日間で本剤を停止し, 他剤に変更した。mycoplasma 補体結合反応, 寒冷凝集反応は本剤使用前後も陰性で, 無効と判定した。

症例 4～7. mycoplasma 補体結合反応が Table 1 のように有意に上昇したので本剤の効果判定から除外した。症例 4 のみは本剤使用中に胸部症状の改善がみられたので 21 日間使用したが, 他の 3 例では症状はむしろ増悪したため 4～6 日で本剤を中止し, Minocycline (MINO) 点滴静注に変更した。

症例 8. 肺化膿症: 1 週間前から発熱, 暗黒色喀痰出現, 胸部レ線像で左下肺野に透亮像を伴う陰影を認めて入院, 本剤を使用した。下熱傾向を認め, 咳, 痰も減小したが, 6 日目に全身に蕁麻疹様発疹が出現した。皮膚科の見解としても薬疹の可能性は少ないとのことであったが, 大事をとって MINO に変更した。後に実施した lymphocyte migration inhibition test (LMIT) でも本剤は陰性であった。5 日間の熱と症状に対する効果を評価して有効とした。

症例 9. 胆道感染症: 約 10 日前から時々右季肋部痛があったが, 疼痛が増強して入院した。本剤使用后 5 日目に平熱となり, 自発痛, 圧痛も消失し, 黄疸も軽快して有効であった。

症例 10. 胆嚢炎: 数日前から右季肋部痛が持続して外来受診, 超音波診断で胆嚢は著明に腫大して胆石があり, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography (ERCP) を行なったところ腹痛が増強して入院, 本剤を使用した。4 日目に疼痛は消失, 6 日目に下熱, 10 日後の検査では CRP も陰性となり有効であった。

症例 11. 胆嚢炎: 糖尿病で通院していたが急に腹痛

Table 1 Clinical results of 6315-S

Case	Sex Age	Clinical diagnosis Underlying disease	Administration of 6315-S				Clinical response	Remarks
			Daily dose (g x times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)		
1. U.T.	F. 78	Acute bronchitis Old pulmonary tbc.	1 x 2	i.v.	10	19	Good	
2. M.E.	F. 56	Pneumonia Gallstone	1 x 2	i.v.	14	28	Good	
3. I.W.	F. 64	Pneumonia	1 x 2	i.v.	4	8	Poor	
4. T.K.	F. 40	Mycoplasma pneumonia	1 x 2	i.v.	21	42	(Improved)	Mycoplasma CF x 4 → x128 complication: otitis media, Liver disfunction
5. Y.A.	M. 37	Mycoplasma pneumonia	1 x 2	i.v.d.	5	8	(Not improved)	Mycoplasma CF x 4 → x64
6. Y.K.	F. 31	Mycoplasma pneumonia	1 x 2	i.v.d.	6	11	(Not improved)	Mycoplasma CF x128
7. S.K.	F. 31	Mycoplasma pneumonia	1 x 2	i.v.d.	4	7	(Not improved)	Mycoplasma CF x 4 → x32
8. S.T.	M. 70	Pulmonary abscess	1 x 2	i.v.	5	10	Good	Eruption
9. T.O.	F. 66	Biliary tract infection	1 x 2	i.v.d.	22	44	Good	
10. K.I.	F. 41	Cholecystitis Gallstone	1 x 2	i.v.	12	24	Good	Complication: Acute pancreatitis
11. E.S.	M. 64	Cholecystitis Gallstone, D.M.	1 x 3	i.v.d.	7	18	Poor	
12. Y.S.	F. 50	Acute pyelonephritis	1 x 2	i.v.	7	14	Good	

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with 6315-S

Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb		WBC		Eosino (%)		GOT		GPT		ALP (K.A.U.)		BUN		S-Cr	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1. U.T.	358	352	11.2	11.1	8200	3200	2	0	14	23	7	11	7.4	7.2	16	11	1.1	1.1
2. M.E.	362	395	10.6	11.5	5300	4600	0	2	107	26	156	27	7.6	5.3	9	12	1.0	1.0
3. I.W.	393	339	13.1	11.3	8800	7000	0	1	21	49	10	46	6.0	7.9	29	12	1.1	0.9
4. T.K.	440	436	12.5	13.0	7400	3400	0	6	25	226	28	390	3.8	4.6	9	9	1.1	1.0
5. Y.A.	514	465	15.1	13.6	8600	7500	2	2	21	32	12	62	4.9	5.8	22	-	1.4	-
6. Y.S.	434	440	11.2	11.7	4200	7400	1	5	48	26	42	21	4.5	4.2	9	11	1.1	1.0
7. S.K.	391	369	11.4	10.6	4000	7300	0	4	56	40	57	50	15.0	28.7	14	11	0.9	1.1
8. S.T.	396	375	12.8	12.2	7500	6200	0	4	12	28	8	25	9.6	7.7	8	13	0.9	0.9
9. T.O.	451	480	14.1	14.8	13600	8800	1	0	115	43	223	31	31.8	10.5	22	11	1.0	1.1
10. K.I.	422	472	12.6	13.9	14200	9000	0	4	13	26	9	22	7.7	10.3	8	11	1.0	1.1
11. E.S.	437	445	14.3	14.4	9700	9800	1	0	122	56	169	110	14.4	11.4	21	27	1.2	1.2
12. Y.S.	375	372	11.8	11.9	11500	4500	0	1	16	40	9	25	5.5	4.6	20	14	1.5	1.1

B: Before, A: After

が起こり入院した。腹部超音波診断により胆石症と判明、本剤を1日量3g使用したが、7日間用いても下熱せず、疼痛も消失せず無効として Cefoperazone (CPZ), Tobramycin (TOB) に変更、次第に軽快し、外科へ転科して胆嚢摘出を行なった。

症例12. 急性腎盂腎炎: 4日前から発熱、悪心、心窩部痛が持続し、外来で尿中白血球多数を認め入院した。尿培養では 10^8 /ml の *Escherichia coli* を認め、本剤使用後4日目から平熱となり有効であった。

以上、本剤の臨床効果を判定し得た8症例中、有効は6例で、肺炎と胆嚢炎の各1例が無効であった。

III. 副作用、臨床検査値異常

臨床的に副作用が疑われたものは症例8の発疹のみであったが、既に述べたように皮膚科の見解も否定的で、かつ LMIT も陰性であり、本剤による可能性は極めて少ないと考えられた。

本剤使用前後の臨床検査値は Table 2 に示した。本剤使用前に正常で、使用後に異常値を認めたものは症例3, 4, 5の肝機能である。症例3では本剤を4日間8g用いて無効で5日目から MINO を1日200mg ずつ点滴静注し、8日目に検査して GOT が21→49, GPT が10→46 単位に上昇し、さらに MINO を継続使用中の14日目にはそれぞれ21および15単位に正常化した。GOT, GPT の測定が本剤中止後4日目に行なわれているので本剤との関連は不明である。症例4, 5は mycoplasma 肺炎で、特に症例4は mycoplasma 性中耳炎も合併しており、LMIT も本剤に陽性を示さず、両例とも mycoplasma 性の肝機能障害¹⁾と考えられた。したがって本剤が起因薬剤と強く疑われる臨床検査値異常は認めなかった。

IV. 考 察

6315-S は LMOX と同一の oxacephem 骨格を有し、 β -lactamase に安定で、7位側鎖は difluoromethylthioacetamido 基で LMOX より Gram 陽性菌に対する抗菌力が強化され、特に methicillin 耐性の *Staphylococcus aureus* (MRSA) にも抗菌力を有する²⁻⁴⁾新しい oxacephem 抗生剤である。

私どもは本剤の幅広い抗菌スペクトルを応用して呼吸器感染症4例、胆道感染症3例、尿路感染症1例について臨床効果を検討したが、肺炎の1例と胆石を伴う胆嚢炎の1例を除く6例に有効で、ほぼ期待通りの成績を収めた。本剤に無効であった胆嚢炎は T $\frac{1}{2}$ (β) が40~50分程度⁵⁾であるため8時間ごとに1gを7日間用いて下

熱しなかった。しかし、引続き胆汁移行の良好な CPZ の 1g, 1日3回に TOB 60mg, 1日2回の併用療法を行ない、下熱までに15日を要した極めて難治例であった。

副作用については本剤を使用した臨床効果を判定し得なかった mycoplasma 肺炎の4例を加えた12例で評価したが、本剤が関与したと考えられる副作用はなく、本剤によると判断される臨床検査値異常も認められず、3位側鎖を hydrooxyethyltetrazol 基として LMOX でみられたアルコールによる disulfiram 様作用を改良したことと合わせて安全性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 佐々木孝夫：診断メモ マイコプラズマ肺炎。内科, 55(6):1030~1985
- 2) TSUJI, T.; H. SATOH, M. NARISADA, Y. HAMASHIMA & T. YOSHIDA : Synthesis and antibacterial activity of 6315-S, a new member of the oxacephem antibiotic, J. Antibiotics 38 : 466~476, 1985
- 3) 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
- 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
- 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

CLINICAL EFFICACY OF 6315-S (FLOMOXEF)

FUSANOSUKE YAMASAKU, YASUTOSHI SUZUKI and KATSUJI UNO
Internal Medicine and Pharmacy, Suibarago Hospital

Clinical efficacy of 6315-S (flomoxef) was evaluated in 4 patients with respiratory, 3 with biliary, and 1 with urinary tract infection. Effects were good in 6 patients, but poor in the patients with pneumonia and cholecystitis associated with gallstones. Clinical side effects and abnormal laboratory findings were not observed in any of the 12 patients, nor in 4 cases of mycoplasma pneumonia which were excluded from clinical evaluation.