

6315-S (Flomoxef) に関する臨床的検討

鶴飼徹朗・山根圭二・真下啓明

東京厚生年金病院 内科

新 oxacephem 系抗生剤である 6315-S (Flomoxef) を種々の感染症に投与し、臨床的検討を行なった。呼吸器感染症 4 例、胆道系感染症 2 例、尿路感染症 2 例、足趾壊疽 1 例に 6315-S を投与し、有効 8 例、無効 1 例で有効率 88.9% であった。自覚的副作用はなかったが、検査値の異常として腎機能異常を 2 例に、肝機能異常を 1 例に、その他プロトロンビン時間の延長を 2 例に認めた。

塩野義製薬研究所で開発された 6315-S (Flomoxef : FMOX) は、新しい注射用 oxacephem 系抗生物質である。本剤は各種 β -lactamase に安定で、他の第三世代 cephem 系抗生剤の弱点であるグラム陽性菌に対しても Cefazolin (CEZ) と同等の抗菌力を示し、グラム陰性菌には、緑膿菌を除き、Latamoxef と同様強い抗菌力を持つ¹⁻³⁾。6315-S を種々の感染症に投与し、その臨床的効果および安全性につき検討したので報告する。

I. 対象および投与方法

対象は、昭和 59 年 4 月より昭和 59 年 12 月までに当院内科に入院し、本剤を投与した 9 名 (男 7 女 2) である。年齢は、31 歳から 87 歳で平均年齢 58.4 歳である。各種感染症の内訳は、呼吸器感染症 4 例 (肺炎 3, 急性気管支炎 1), 胆道系感染症 2 例 (胆嚢炎 1, 胆管炎 1), 尿路感染症 2 例, 足趾壊疽 1 例である。投与方法は、本剤 1 g もしくは 2 g を生理食塩水 100ml に溶解し、約 30 分かけ 1 日 2 回ないし 3 回点滴静注した。投与期間は 14~22 日間で、総投与量は 7~78 g である。なお、本剤使用に際し患者の同意を得た後、事前に皮内反応テストを実施、陰性である事を確認後、本剤投与を開始した。臨床効果は症状のほか、臨床検査値および細菌の消長を参考にし、4 段階に分け判定した。

「著効」: 投与開始後速やかに症状の改善を認め中止後も再燃をみないもの

「有効」: 投与開始後明らかに症状の改善を認めたもの

「やや有効」: 投与開始後、症状の改善傾向をみたものの

「無効」: 投与後も症状の改善を認めないもの
また、本剤投与前後の起炎菌の消長をもとに“消失”、

“減少”、“不変”、“菌交代”に分け細菌学的効果を判定した。副作用としては、自覚症状のほか、本剤投与前後に血液、尿、ならびに肝・腎機能の一般検査を実施した後検討した。

II. 成績

おのおの症例は Table 1 に示した通りで以下、それぞれにつき概略を述べる。

1. 呼吸器感染症

症例 No. 1 54 歳 男性 肺炎

10 日間の発熱 (39.5°C)、咳嗽、膿性痰がつき近医で ABPC を投与されたが無効であった。胸部レ線で左中~下肺野に陰影を認め、ラ音も聴取された。肺炎と診断、本剤 (1g × 2 × 7 日) 投与を開始した。投与後の胸部レ線、咳嗽の軽減、喀痰量の減少から有効と判定したが、寒冷凝集反応が ×640 と強陽性を示した事から本例は原発性異型肺炎 (PAP) に細菌性肺炎を合併したものと考えられた。

症例 No. 2 31 歳 男性 肺炎

1 週間来の咳嗽、胸痛、発熱 (39°C) のため来院。胸部レ線にて左下肺野に陰影を認め肺炎と診断、本剤 (1g × 2 × 5 日 → 2g × 2 × 17 日) を投与した。本剤投与 7 日目頃より解熱傾向を認め、咳嗽軽減、胸痛および左胸部ラ音も消失した。白血球数 (WBC: 12300 → 5800)、CRP (6 → 2+) と炎症反応も改善し喀痰中より検出された *Pseudomonas aeruginosa* は *Klebsiella* へ菌交代していた。自覚症状の消失、臨床検査値の改善より有効と判定した。

症例 No. 3 84 歳 男性 急性気管支炎

2 日間の咳嗽、膿性痰の出現により来院。WBC: 11700、喀痰中より *Haemophilus influenzae* を検出した。急性気管支炎と診断、本剤 (1g × 2 × 14 日) を投与した。

Table 1. Clinical results of 6315-S

No.	Sex Age	Diagnosis	Underlying disease or complication	Daily dose(g) and Duration(Day)	Isolated organisms	Response		Side effect	Remarks
						Clinical	Bacterio- logical		
1	M 54	Pneumonia	Primary atypical pneumonia	1 x 2 x 7	Normal flora	Good	Unknown	(-)	
2	M 31	Pneumonia	(-)	1 x 2 x 5 ↓ 2 x 2 x 17	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>Klebsiella</i>	Good	Replaced	(-)	
3	M 84	Acute bronchitis	Brady cardia	1 x 2 x 14	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	Good	Replaced	(-)	
4	M 74	Pneumonia (Sepsis)	Liver cirrhosis	2 x 2 x 2 ↓ 2 x 3 x 4	<i>E. cloacae</i> (blood) ↓ <i>E. cloacae</i> (blood)	Poor	Persisted	(-)	Bleeding from the gastric ulcer
5	M 64	Acute cholangitis	Cancer of the ampulla of Vater	1 x 2 x 7	N. D.	Good	Unknown	(-)	
6	M 87	Acute cholecystitis	Diabetes Mellitus	2 x 2 x 12	N. D.	Good	Unknown	(-)	
7	F 55	Acute pyelonephritis	Rheumatoid arthritis	1 x 2 x 3.5	β -streptococcus GPR ↓ N. D.	Good	Unknown	(-)	
8	F 49	Acute pyelonephritis	Ureteral stone	2 x 2 x 7	<i>E. coli</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	(-)	Septic shock
9	M 82	Gangrene of the toe	Arterio-sclerosis obliterans	1 x 2 x 12	N. D.	Good	Unknown	(-)	

N. D. : not done.

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

Case No.	WBC		Hb (g/dl)		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-p* (KA, IU)		BUN (mg/dl)		Cr (mg/dl)		CRP		PT (%)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	3800	3500	12.8	12.7	37		27		6.6		12		1.35		2+	-		
2	12300	5800	14.5	13.8	17		20		120		13.9		1.13		6+	3+		
3	11700	5300	13.3	11.3	13	12	3	14	262	178	22.0	48.0	1.42	1.83	4+	1+	73	65
4	11900	12100	13.9	9.7	38	15	15	11	243	237	22.4	10.5	0.83	0.59	6+	4+		
5	5200	5000	9.5	8.5	150	40	36	16	149	838	20.2	10.8	1.33	1.08	1+	1+	72	60
6	11600	4400	15.3	13.7	58	16	60	20	235	120	27.6	15.6	1.38	1.16	6+	-		
7	6100	9400	9.8	8.8	22		16		5.8		4	11	0.55	1.39	3+	6+		
8	12700	8200	12.8	13.0	22	24	14		178	164	18.3	16.1	1.94	0.95	5+			
9	16300	5900	13.1	10.7	30	51	43	58	8.1	7.1	43	22	1.35	0.87	6+	3+	73	70

B : Before treatment

* K-A : No.1, No.7, No.9

A : After treatment

IU : No.2, No.3, No.4, No.5, No.6, No.8

投与後4日目より咳嗽、喀痰量などの自覚症状の軽減を認め、検査値(WBC:11700→7200, CRP:4+→2+)も改善している事から有効と判定した。

症例No.4 74歳 男性 肺炎(敗血症)

5日目の発熱(38.5°C)、呼吸困難および胸部レ線で右下肺野の陰影と少量の胸水を認めた。肺炎と診断、本剤投与(2g×2×2日→2g×3×4回)を開始した。胸水および血液培養により *Enterobacter cloacae* が検出され起炎菌と考えられた。本剤投与後も解熱せず、検査値の改善を認めなかったため無効と判定した。本例は Cefmenoxime (CMX), Habekacin (HBK) に抗生剤を変更後、解熱傾向を認めた。

2. 胆道系感染症

症例No.5 64歳 男性 急性胆管炎

Vater 乳頭部癌、総胆管結石症のため胆管炎を繰り返していた。今回も10日目の腹痛、発熱(38.4°C)がつづき本剤投与(1g×2×7日)を開始した。本剤投与2回目には平熱までに解熱。以後発熱なく有効と判定した。

症例No.6 87歳 男性 急性胆嚢炎

4日目の右上腹部痛、嘔気、発熱(38°C)のため来院。腹部超音波検査により胆嚢炎と診断、本剤投与(2g×2×12日)を開始した。投与5日目には腹部症状が消失し、投与後WBC(11600→4400)、CRPの陰性化など臨床検査値の改善も認められたため有効と判定した。

3. 尿路感染症

症例No.7 55歳 女性 急性腎盂腎炎

心筋硬塞のため入院であった。3日目の発熱(38°C)尿中よりβ-streptococcus, グラム陽性桿菌を検出。

急性腎盂腎炎と診断、本剤投与(1g×2×3.5日)を開始した。本剤投与により解熱。有効と判定した。

症例No.8 49歳 女性 急性腎盂腎炎

2日目の右背部痛、発熱(39°C)のため入院となった。入院後、血圧低下、意識障害が出現、敗血症ショックと診断し本剤(2g×2×7日)の他、γ-グロブリン、ステロイドなどを使用しショック状態より離脱し得た。その後の検査により右尿管結石が証明され、尿中からも *Escherichia coli* が検出された事などより急性腎盂腎炎による敗血症ショックと考えられた。本剤投与により解熱し、右背部痛および圧痛の消失、尿中の *E. coli* も消失している事などより有効と判定した。

4. その他

症例No.9 82歳 男性 右足趾壊疽

右足趾壊疽のため発熱(38.5°C)しCEZを1日2g、5日間投薬するも38°C台の発熱が続き、白血球数も改善傾向がなく無効と判定し、本剤投与(1g×2×12日)に変更した。本剤投与後、37.5°C前後まで解熱、WBC(16300→5900)、CRP(6+→3+)と臨床検査値の改善を認めた。本例はその後、代謝性アシドーシスを合併したため、結局 Amputation を施行したが、有効例と考えられた。

Ⅲ. 副作用 (Table 2)

本剤投与により観察された自覚的副作用はなかった。臨床検査値の異常として症例No.3でCr, BUNの上昇、症例No.7でCrの軽度上昇をみたほか、症例No.3, No.5にプロトロンビン時間の延長を、症例No.9にGOT, GPTの上昇を認めた。なお、症例No.3のCr, BUNの

投与後はいずれも正常化していたが、他の異常値については投与後の追跡はなされていなかった。

IV. 考 察

前述のごとく FMOX は、oxacephem 系抗生物質であり、従来の第三世代の弱点とされているグラム陽性菌にも有効な薬剤として開発されたものである¹⁻³⁾。

今回我々は、上記特長をもつ FMOX を内科領域各種感染症 9 例（呼吸器感染症 4 例、胆道感染症 2 例、尿路感染症 2 例、足趾壊疽 1 例）に本剤 1 日 2～4 g を 3.5～22 日間投与したところ、9 例中 8 例に有効を認め、有効率 88.9% の成績であった。しかし、細菌学的には、*E. coli*, *E. cloacae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* などが検出されたが、*E. coli* のみ除菌されており、上記 *in vitro* の特長が十分反映していなかった成績であった。

自覚的副作用は観察されなかったものの、検査値の異常として Cr の上昇を 1 例に、Cr, BUN の上昇を 1 例に、GOT, GPT の上昇を 1 例に、その他プロトロンビン時間の延長を 2 例に認めている。したがって本剤は臨床的には高い有効率が得られ有用な薬剤の 1 つと思われるが、分離菌がグラム陰性菌でも菌種によっては、投与量の考慮が必要と考えられ、また使用にあたって腎・肝機能や出血傾向などの十分な経過観察が必要と思われる。

る。さらに今回確認できなかったグラム陽性菌に対する抗菌効果についてもさらに症例を重ね検討する必要がある。

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)

CLINICAL STUDY ON 6315-S (FLOMOXEF)

TETSURO UKAI, YOSHIJI YAMANE and KEIMEI MASHIMO
Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital

A new oxacephem antibiotic, 6315-S (flomoxef) was administered parenterally to 9 patients with various infectious diseases (respiratory, 4; biliary, 2; urinary, 2; gangrene of the toe, 1). The drug was given by drip infusion at a daily dose of 2~4 g. The clinical result was good in 8 cases and poor in 1. The efficacy rate was 88.9%. As to side effects, elevation of S-Cr and BUN was observed (in 1 patient), slight elevation of S-Cr in 1, elevation of GOT and GPT in 1, and prolongation of PT in 2 patients.