

高齢者呼吸器感染症における 6315-S (Flomoxef) の臨床的検討

鈴木幹三・足立 暁・山本和英・山本俊幸
名古屋市厚生院内科

オキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) を高齢者における呼吸器感染症 20 例に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。疾患の内訳は肺炎 15 例、下気道感染症 5 例であった。その結果、著効 2 例、有効 14 例、やや有効 2 例、無効 2 例で、有効率 80% であった。細菌学的効果では、*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* に有効であった。副作用は認められず、臨床検査値の異常は白血球減少 3 例、GPT, GOT と GPT の上昇各 1 例、BUN の上昇 1 例がみられたが、重篤なものはなかった。以上、6315-S は高齢者の呼吸器感染症に対し有用な抗生物質と考えられた。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬研究所で合成、スクリーニングされた新しい注射用オキサセフェム系抗生物質で、すでに市販されている Latamoxef (LMOX) と同一の 1-オキサセフェム骨格を有し、LMOX のもつグラム陰性菌と嫌気性菌への強い抗菌力を保持しながら、多くの第三世代系抗生物質の欠点であるグラム陽性菌への弱い抗菌力とアルコールとの相互作用 (disulfiram 様作用) を改良した抗生物質として選択されたものである¹⁾。

今回、この 6315-S を高齢者における呼吸器感染症に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。

I. 対象患者

対象患者は、昭和 61 年 3 月から昭和 61 年 4 月までに当科に入院した、あるいは入院中の 54 歳から 94 歳までの高齢者 (平均 81 歳) 20 例 (男 13 例、女 7 例) である。体重は 25.5 kg から 50 kg まで、平均 34.8 kg であった。疾患の内訳は、呼吸器感染症 20 例、すなわち肺炎 15 例、下気道感染症 5 例である。重症度は軽症 5 例、中等症 13 例、重症 2 例であった。基礎疾患あるいは合併症は全例に認められ、脳血管障害後遺症が 12 例と最も多く、その他心不全、肺癌、気管支拡張症、肺気腫などがみられた。起炎菌検索は 20 例中 17 例に施行し、15 例は経気管吸引法 (TTA)、2 例 (症例 2, 14) は気管切開口よりの吸引を行なった。12 例で病原性菌が検出され、*Streptococcus pneumoniae* 2 例、*Haemophilus influenzae* 3 例、*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 2 例、*S. pneumoniae* + *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus* + *K. pneumoniae*,

Proteus mirabilis + *Serratia marcescens* + *P. aeruginosa* 各 1 例で、5 例は normal flora あるいは陰性であった。したがって起炎菌不明は計 8 例であった (Table 1)。

II. 研究方法

6315-S の投与は、皮内反応陰性を確認したうえ行ない、1 g を 1 日 2 回、生理食塩水 100 ml またはソリタ T3 液 200 ml に溶解し約 60 分で点滴静注した。投与日数は 5 ~ 14 日 (平均 9 日)、投与総量は 9 ~ 28 g (平均 16.6 g) であった。本剤投与中は他の抗生物質の併用はしなかった。

治療効果判定は、下記の判定基準に従った。

- 著 効 : 薬剤投与 3 日以内に明らかに解熱し、1 週以内に CRP を含めた炎症所見が消失したものの。
- 有 効 : 1 週以内に解熱し、CRP を含めた炎症所見が改善したものの。
- やや有効 : 解熱傾向は認められるが、1 週間後も完全に 37°C 以下にならず、CRP を含めた炎症所見の改善が少ないもの。
- 無 効 : 解熱傾向はなく、薬剤投与を持續しても発熱、その他の所見に何ら改善が得られなかったもの。

副作用に関しては、発熱、発疹、消化器症状などの臨床症状、末梢血液所見、肝・腎機能などを 6315-S 投与の前後で観察した。

Table 1 Clinical effect of 6315-S (1)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (g x time)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
1	C. I.	76	F	Pneumonia	CVD Heart failure	<i>K. pneumoniae</i> (++) (-)	1 x 2	d. i.	10	Good	(-)
2	M. K.	82	M	Pneumonia *	Parkinsonism RTI	<i>P. mirabilis</i> (++) <i>S. marcescens</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>P. mirabilis</i> (++) <i>S. marcescens</i> (+) <i>K. pneumoniae</i> (+)	1 x 2	d. i.	8	Good	(-)
3	F. Y.	83	F	Pneumonia	Arteriosclerosis	<i>K. pneumoniae</i> (+++) <i>K. pneumoniae</i> (a few)	1 x 2	d. i.	8	Excellent	(-)
4	H. T.	94	M	Pneumonia	Anemia Heart failure	Normal flora Normal flora	1 x 2	d. i.	11	Good	(-)
5	K. Y.	84	M	Pneumonia	CVD Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i> (++) (-)	1 x 2	d. i.	8	Excellent	(-)
6	H. T.	84	M	Pneumonia	Lung cancer Anemia DIC Heart failure	Not examined Normal flora	1 x 2	d. i.	6	Poor	(-)
7	T. K.	81	M	Pneumonia	CVD Diabetes mellitus	<i>H. influenzae</i> (a few) (-)	1 x 2	d. i.	10	Good	(-)
8	S. F.	81	M	Pneumonia	CVD	Normal flora Normal flora	1 x 2	d. i.	11	Good	(-)
9	G. I.	84	M	Pneumonia	CVD	<i>H. influenzae</i> (+++) <i>E. aerogenes</i> (++)	1 x 2	d. i.	8	Good	(-)
10	T. M.	81	F	Pneumonia	CVD	<i>P. aeruginosa</i> (+++) <i>P. aeruginosa</i> (++)	1 x 2	d. i.	8	Poor	(-)

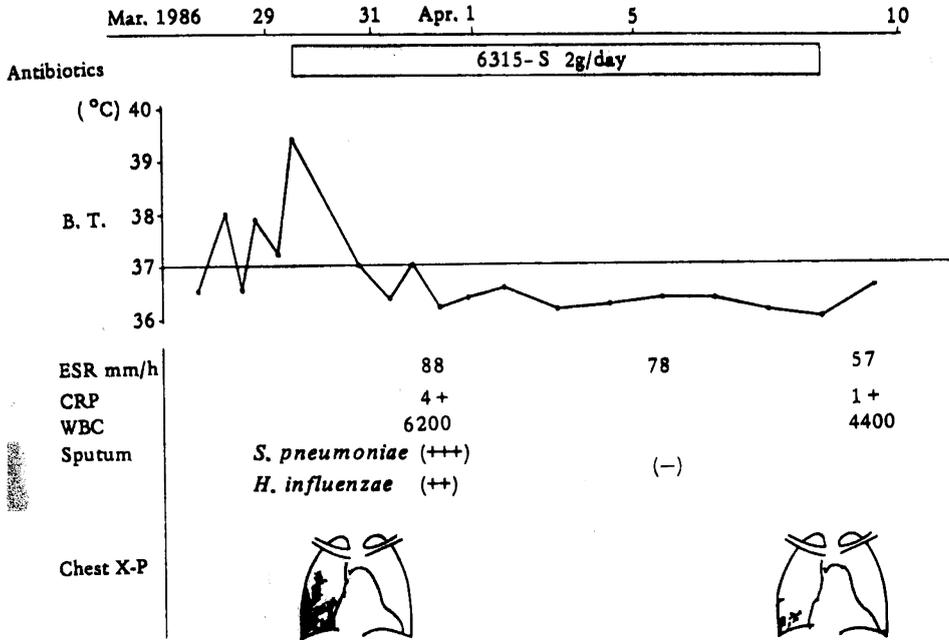
Table 1 Clinical effect of 6315-S (2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (g x time)	Route	Duration (days)	Clinical effect	Side effect
11	K.A.	54	M	Pneumonia	CVD Chronic hepatitis Anemia Leukopenia	<i>S. pneumoniae</i> (++) <i>E. cloacae</i> (+)	1 x 2	d.i.	14	Good	(-)
12	K.M.	85	F	Pneumonia	Bronchiectasis Heart failure	<i>S. pneumoniae</i> (+++) <i>H. influenzae</i> (++) (-)	1 x 2	d.i.	10	Good	(-)
13	I.O.	76	M	Pneumonia	CVD Anemia	<i>S. aureus</i> (a few) <i>K. pneumoniae</i> (a few) (-)	1 x 2	d.i.	11	Good	(-)
14	S.K.	80	F	Pneumonia	CVD RTI	<i>S. pneumoniae</i> (+++) <i>S. marcescens</i> (+) <i>S. aeruginosa</i> (+++)	1 x 2	d.i.	11	Good	(-)
15	T.A.	74	M	Pneumonia	CVD Digestive tract bleeding Liver function abnormality	(-) Normal flora	1 x 2	d.i.	5	Good	(-)
16	F.I.	94	F	RTI	Emphysema Heart failure	Normal flora Normal flora	1 x 2	d.i.	10	Fair	(-)
17	H.T.	83	M	RTI	Lung cancer Anemia	Not examined Not examined	1 x 2	d.i.	7	Good	(-)
18	T.K.	74	M	RTI	Dementia	Not examined Normal flora	1 x 2	d.i.	8	Good	(-)
19	A.Y.	81	M	RTI	CVD Anemia Liver function abnormality	(-) Normal flora	1 x 2	d.i.	8	Fair	(-)
20	S.Y.	86	F	RTI	CVD	<i>H. influenzae</i> (+) Not examined	1 x 2	d.i.	8	Good	(-)

CVD: Cerebral vascular disease,
DIC: Disseminated intravascular coagulation
RTI: Respiratory tract infection

Causative organism : Before treatment
After treatment

Fig. 1. Case 12 K. M. 85 yrs. F. Pneumonia with heart failure



III. 臨床成績

1. 肺炎

肺炎 15 例のうち著効 2 例，有効 11 例，無効 2 例で，有効率 86.7%であった (Table 1)。

細菌学的効果では，本剤投与により *S. pneumoniae* 2 例は菌交代，*H. influenzae* 2 例中 1 例は菌消失，1 例は菌交代，*K. pneumoniae* 2 例中 1 例は菌消失，1 例は菌減少，*P. aeruginosa* 2 例中 1 例は菌消失，1 例は菌減少，*S. pneumoniae* + *H. influenzae*，*S. aureus* + *K. pneumoniae* 各 1 例は菌消失，*P. mirabilis* + *S. marcescens* + *P. aeruginosa* 1 例においては *P. mirabilis* + *S. marcescens* は不変で，*P. aeruginosa* は菌交代した。すなわち起炎菌が証明された 11 例中，菌消失 5 例，減少 2 例，菌交代 3 例，一部不変および菌交代 1 例であった。

以下に有効例につき主な症例を呈示する。

症例 5 K. Y. 84 歳，男，肺炎

基礎疾患に脳血管障害後遺症および気管支喘息を有し，寝たきりで入院中であつたところ，昭和 61 年 3 月 19 日 38.8°C の発熱，咳嗽，喘鳴，呼吸困難が出現，20 日胸部 X 線で両中下野に陰影を認め，肺炎と診断し，同日より 6315-S 1 g 1 日 2 回点滴静注を開始したところ，翌日には解熱，本剤の 8 日間の使用により臨床症

状と胸部 X 線所見は軽快し，著効と判定した。なお，発症時の TTA からは *P. aeruginosa* が検出されたが，臨床経過および本剤の抗菌力より肺炎の起炎菌は，*P. aeruginosa* 以外が推定された。

症例 12 K. M. 85 歳，女，肺炎 (Fig. 1)

昭和 61 年 3 月 27 日より発熱，咳嗽，喀痰，顔面の浮腫が出現し，29 日胸部 X 線で右中下野に陰影および心拡大を認め (Fig. 2)，TTA よりは *S. pneumoniae* + *H. influenzae* が検出され，肺炎に心不全の合併と診断し，同日より 6315-S 1 g 1 日 2 回点滴静注を開始したところ，翌日には解熱，喀痰中の細菌は消失し，本剤の 10 日間の使用により臨床所見と胸部 X 線所見は軽快し (Fig. 3)，有効と判定した。

2. 下気道感染症

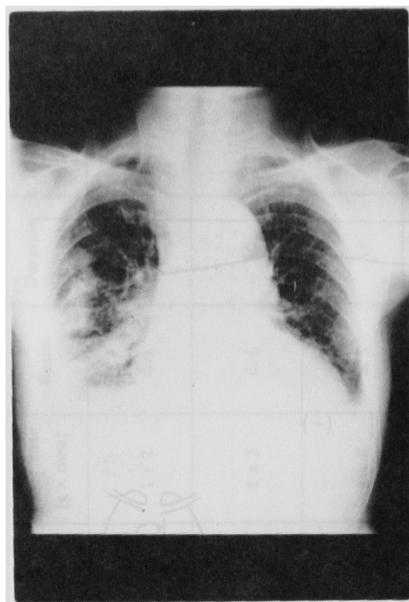
下気道感染症 5 例のうち有効 3 例，やや有効 2 例で，有効率 60%であった (Table 1)。

以下に有効例を呈示する。

症例 20 S. Y. 86 歳，女，下気道感染症

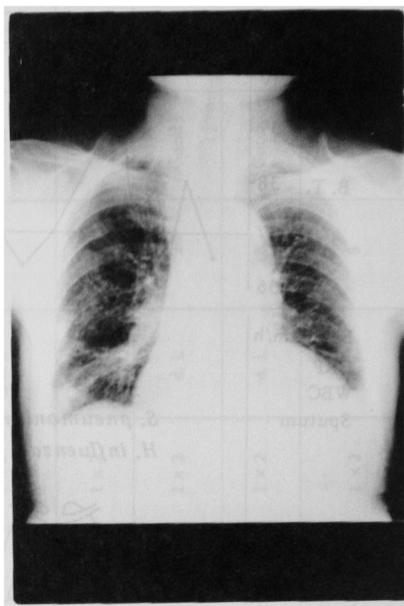
脳血管障害後遺症のため寝たきりであつたところ，昭和 61 年 3 月 26 日に発熱，咳嗽，喀痰が出現し入院した。胸部 X 線では著変を認めず，TTA からは *H. influenzae* が検出され，下気道感染症と診断し，同日より 6315-S 1 g 1 日 2 回点滴静注を開始したところ，投与 4 日目に

Fig. 2 Roentgenogram of case 12
(Before treatment)



Chest X-ray taken on March 29 shows infiltrative shadows in the right mid-lower lung.

Fig. 3 Roentgenogram of case 12
(After treatment)



Chest X-ray taken on April 8 shows a clearing of the shadows.

Table 2 Overall clinical efficacy of 6315-S

Clinical effect Diagnosis	Clinical effect				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	2	11		2	15
RTI		3	2		5
Total	2	14	2	2	20

Efficacy 16/20 (80%)

解熱、本剤の8日間の使用により臨床所見は軽快し、有効と判定した。なお、投与終了時の喀痰検査は未施行であり、起炎菌の消長は不明であった。

以上、高齢者呼吸器感染症20例における6315-Sの治療成績は、著効2例、有効14例、やや有効2例、無効2例で、有効率80%であった (Table 2)。

3. 副作用

臨床的に副作用は認めなかった。末梢血液検査および血液生化学では、本剤投与後に白血球減少4例 (症例2、

11、15、16)、血小板数減少1例 (症例6)、GOT上昇1例 (症例11)、GPT上昇2例 (症例15、17)、BUNの軽度上昇1例 (症例8) がみられた (Table 3)。

このうち症例6の血小板数減少は、肺癌末期でDICを併発したため、症例11の白血球減少およびGOT上昇は、基礎疾患の慢性肝炎ならびに白血球減少症によると推定され、本剤との因果関係は少ないと考えられた。本剤によると考えられた検査値異常のうち、症例2、16の白血球減少、症例8のBUN上昇はいずれも無処置で

Table 3 Laboratory findings before and after 6315-S therapy (1)

No.	Case	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	AL-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	302	8.9	12,700	2	34.9	18	13	4.0	16.8	0.8
	A	351	10.1	7,200	2	45.5	10	21	4.3	21.1	0.9
2	B	361	9.6	3,300	0	16.1	10	18	10.3	10.9	0.7
	A	380	10.1	2,100	6	14.0	12	20	11.4	10.7	0.8
3	B	346	10.5	3,600	4	20.6	24	24	6.9	11.7	0.8
	A	333	10.2	4,800	0	17.9	7	30	5.9	11.6	0.7
4	B	288	9.5	4,100	14	33.7	24	15	5.8	7.2	1.0
	A	281	9.2	3,500	11	37.4	39	26	5.8	9.9	1.1
5	B	439	11.9	14,700	0	28.4	15	19	11.3	20.4	1.3
	A	393	10.4	4,500	6	29.1	13	2	11.7	10.8	0.8
6	B	308	6.9	7,400	0	10.1	29	105	16.4	25.1	0.8
	A	275	6.4	7,800	0	3.2					
7	B	350	10.8	6,300	2	28.9	14	26	4.1	21.7	1.1
	A	372	11.4	6,500	2	35.1	18	10	4.1	13.5	0.9
8	B	401	11.9	10,300	0	13.9	44	35	9.5	25.0	1.4
	A	358	10.6	7,200	0	15.7	35	28	8.7	27.2	1.4
9	B	398	11.3	7,400	0	19.1	10	20	7.5	21.7	1.6
	A	390	10.9	7,200	0	38.3	26	15	6.8	25.3	1.6
10	B	323	9.1	8,600	0	31.5	4	13	6.4	15.2	1.0
	A	276	7.6	7,100	0	34.6	18	8	7.6	14.4	1.1

Table 3 Laboratory findings before and after 6315-S therapy (2)

No.	Case	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	AL-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
11	K.A.	312	10.4	8,900	0	7.4	26	14	7.0	7.4	0.9
	A	311	10.3	2,700	0	18.4	63	31	8.3	12.8	0.9
12	K.M.	327	9.3	6,200	0	30.2	16	4	6.8	14.5	1.2
	A	343	10.1	4,400	0	33.4	26	11	6.7	14.2	1.2
13	I.O.	277	8.5	9,200	0	36.2	29	17	9.5	11.9	0.9
	A	290	8.8	7,400	0	41.9	30	17	9.2	9.7	0.9
14	S.K.	395	10.0	4,600	0	27.4	17	1	8.0	20.7	1.0
	A	412	10.3	4,200	0	30.6	35	10	7.6	17.0	0.8
15	T.A.	389	11.3	8,800	0	22.6	88	69	10.2	27.2	1.7
	A	301	8.7	2,500	0	21.5	35	107	11.8	27.5	1.6
16	F.I.	397	12.0	6,000	0	15.3	1	14	5.0	20.9	1.0
	A	367	10.7	3,200	1	19.7	15	19	6.5	10.8	0.9
17	H.T.	332	7.4	5,500	0	13.0	12	32	5.3	12.9	1.1
	A	327	7.2	7,100	0	17.8	22	86	11.1	16.7	0.9
18	T.K.	441	13.3	6,000	1	22.8	28	17	14.1	21.7	1.0
	A	364	11.1	5,300	3	25.6	27	29	11.6	16.0	0.8
19	A.Y.	344	9.6	6,200	20	29.9	53	17	11.9	13.5	0.9
	A	330	9.1	7,700	20	37.9	42	14	9.7	20.5	1.0
20	S.Y.	414	12.1	5,300	1	28.6	11	11	8.5	13.1	0.8
	A	388	11.2	3,800	5	35.4	19	10		16.6	0.8

B : Before, A : After

軽快した。症例 15 の GPT 上昇は、本剤使用前に上昇傾向がみられ、使用中に 224 まで上昇したが、本剤中止後無処置で軽快傾向を示した。同じく症例 15 の白血球減少は、その後の追跡検査がなされていないため、また、症例 17 の GPT 上昇は、本患者が肺癌で死亡したためその後の経過を確認できなかった。

IV. 考 按

オキサセフェム系抗生物質である 6315-S は、好気性菌では、グラム陽性菌に CEZ と同等、グラム陰性菌には、緑膿菌を除き、LMOX と同等の強い抗菌力を示す。また、CEZ 耐性の黄色ブドウ球菌にも、セフェム系他剤より強い抗菌力を示す。嫌気性菌では、グラム陽性菌および陰性菌ともに強い抗菌力を示し、特に *Bacteroides fragilis* に強く、*Clostridium difficile* にも抗菌力を示す。 β -lactamase 安定性に関しては、cephalosporinase 型の一部を除き、ほとんどの型の β -lactamase に極めて安定である¹⁾。

近年、感染症の起炎菌には変貌がみられ、グラム陽性球菌の減少とグラム陰性桿菌の増加、とくに *Serratia* とブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の増加、耐性菌の増加がみられてきたが²⁾、1980 年代に至り、第三世代セフェム剤の導入に関連すると考えられるが、*S. aureus*、*E. faecalis* などグラム陽性球菌が再び増加する傾向がみられ、一つの問題点となっている。

肺炎の起炎菌は、今日においても肺炎球菌が最も頻度が高い³⁾。当院における高齢者肺炎患者の TTA からは、肺炎球菌、肺炎桿菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌の順で検出され⁴⁾、また院内感染末期肺炎においては、肺炎桿菌、緑膿菌、大腸菌などが重要と考えられる⁵⁾。一方、下気道感染症においては、インフルエンザ菌、セラチア、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、緑膿菌の順であった⁶⁾。以上高齢者における呼吸器感染症の起炎菌⁶⁾を考慮すると 6315-S は緑膿菌を除外すれば、優れた抗菌力を発揮するものと推察される。

今回、私どもが対象とした高齢者 20 例は、全例が脳血管障害後遺症をはじめ種々の基礎疾患を有し、ほとんどが寝たきりの状態であり、compromised host と考えられる。重症度は軽症ないし中等症が大部分を占めたが、このような背景において、全体で有効率 80% の成績が得られた点は注目すべき結果であり、本剤のグラム陽性球菌ならびにグラム陰性桿菌に対する強力な抗菌力を反映したものと考えられる。

細菌学的効果からみても、グラム陽性球菌である *S. pneumoniae*、*S. aureus*、グラム陰性桿菌である *H.*

influenzae、*K. pneumoniae* には優れた除菌率を示し、臨床効果と一致した成績が得られた。本剤投与後に出現した交代菌としては、*Enterobacter cloacae*、*Enterobacter aerogenes*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa* などがみられ、これらには本剤の抗菌力がやや不十分と考えられ、また *P. aeruginosa* には抗菌力を示さないが、菌交代症に進展した症例はみられなかった。

無効例は 2 例みられたが、症例 6 は肺癌末期における肺炎例であり、症例 10 は脳血管障害後遺症のために寝たきりで、起炎菌が *P. aeruginosa* であったことなど、宿主側の要因ならびに本剤の奏効しない起炎菌がその原因と考えられた。

臨床的な副作用はみられなかったが、本剤投与によると思われる検査値異常、すなわち白血球減少、GPT 上昇、BUN 上昇などが 5 例 6 エピソードに出現した点は若干の問題である。経過を追跡しえたものはいずれも軽快し、重篤なものはみられなかった。検査値異常がやや多く出現した理由として、投与量の問題があげられる。平均体重が 34.8 kg であったことを考慮すれば、1 日 2 g はやや多かったと推定される。投与期間に関しては平均 9 日と比較的短期間であり、問題は少ないと考えられる。体重の低下した高齢者においては、今後 1 日投与量として 1 g を検討すべきである。

以上、臨床の有効率 80% の成績が得られ、副作用は認めず、若干の検査値異常は出現したが、重篤なものはみられなかったことより、本剤は臨床的有用性の高い抗生物質であると結論される。

文 献

- 1) 塩野義製薬株式会社：6315-S の概要。1984
- 2) 鈴木幹三、中森祥隆、蝶名林直彦、立花昭生、中田紘一郎、岡野 弘、谷本普一、松岡ひろ子：虎の門病院における 10 年間の痰中細菌の推移。感染症学雑誌 55:795, 1981
- 3) 谷本普一、蝶名林直彦、鈴木幹三、中田紘一郎、岡野 弘：肺炎。内科 47:191, 1981
- 4) 山本和英、足立 暁、鈴木幹三、山本俊幸、有我憲仁、立松千博：高齢者の呼吸器感染症における経気管吸引法 (TTA) による細菌学的検討。感染症学雑誌 60 (増刊号):75, 1986
- 5) 鈴木幹三、岸本明比古、山本俊幸、他：剖検肺より分離された細菌叢と末期の肺炎に関する研究。日本胸部疾患学会雑誌 22:570, 1984
- 6) 山本俊幸、鈴木幹三：高齢者の呼吸器感染症。カレントセラピー 4:181, 1986

6315-S (FLOMOXEF) IN ELDERLY PATIENTS
WITH RESPIRATORY INFECTION

KANZO SUZUKI, SATORU ADACHI, KAZUHIDE YAMAMOTO
and TOSHIYUKI YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Nagoya-Shi Koseiin Geriatric Hospital

The oxacephem antibiotic 6315-S (flomoxef) was used in 20 elderly patients with respiratory tract infection (pneumonia, 15 ; lower RTI, 5) to evaluate its clinical efficacy and side effects. Results of treatment were excellent in 2 patients, good in 14, fair in 2 and poor in 2 ; the overall efficacy rate being 80%. Bacteriologically, 6315-S was effective against *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* and *K. pneumoniae*. No side effects were observed. Abnormal laboratory values were decreased WBC, 3 cases ; elevated GPT, GOT and GPT, 1 case each and elevated BUN, 1 case. None were serious.

We therefore consider 6315-S to be a useful antibiotic for elderly patients with respiratory tract infection.