

新しい抗生物質 6059-S の呼吸器感染症例に対する検討

長浜文雄・安田應也・中林武仁・小六哲司
安塚久夫・斎藤孝久
国立札幌病院北海道がんセンター呼吸器科

重篤な難治性感染症 6 例を含む 7 例の呼吸器感染症患者に 6059-S 1 回 1~2 g, 1 日 1~2 回 (31~88.9 mg/kg) を 8~42 日間点滴静注し, その総投与量 16~168 g であった。その細菌学的効果として *K. pneumoniae*, *H. influenzae* 及び *Acinetobacter* の各 1 株は消失, *P. aeruginosa* 2 株は減少及び不変, *S. marcescens* 不変で, 臨床効果判定では著効 3, 有効 1, やや有効 2, 無効 1 例で有効以上の有効率は 57.2% の好成績をみた。一過性の S-GOT, S-GPT の上昇例が 1 例にみられたが本剤によるものとは考えられず, その他副作用は全くみられなかった。

I. はじめに

6059-S は, 塩野義製薬研究所によって新しく開発された薬剤で, その化学構造は Cephalosporin 骨格の核の硫黄を酸素に置換した特異な Oxacephem 系で 7 位に methoxy 基を有し, β -lactamase に対する抵抗性が強く, β -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を示し, その MIC からみて, グラム陽性菌に対しては他剤にやや劣るが, グラム陰性菌, とくに *E. coli*, *P. mirabilis* および *K. pneumoniae*, indole (+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* ならびに *Serratia* に対して極めて強い抗菌力を示し, *P. aeruginosa* にも抗菌力を示す。また, 嫌気性菌に対してもそのほとんどの MIC は 6.25 μ g/ml 以下と言われている¹⁾。我々は, 本剤を難治性と考えられた呼吸器感染症例に使用し, その臨床的效果を検討したのでここに報告する。

II. 方法及び対象患者

主として 5% 糖液 300~500 ml に 6059-S 1.0~2.0 g を溶解し, 1 日 1~2 回, 60~120 分をかけて点滴静注した。

対象患者は, 肺癌に合併した肺及び心内膜感染症各 1, 気管支拡張症兼難治性肺膿瘍, 糖尿病兼網膜剝離手術後の急性気管支肺炎兼急性腎盂腎炎, 難治性で症状増悪を繰り返している汎発性細気管支炎及び胸部成形術により強度に胸部変形し, 呼吸不全状態の重篤な慢性気管支炎等それぞれ 1 例及び中等症の急性肺炎を含む計 7 例であった。

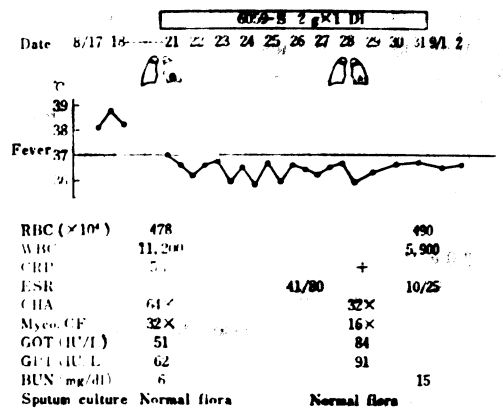
III. 成績

(1) 症例 1 男, 25 才

病名: 左急性肺炎

経過: 昭和 54 年 8 月 17 日から悪寒を伴って発熱 38°C に至り, 咳嗽, 喀痰を訴え同月 21 日当院初診。

Fig. 1 25y. 55 kg Acute pneumonia (Excellent) C. C.: fever, cough, sputum



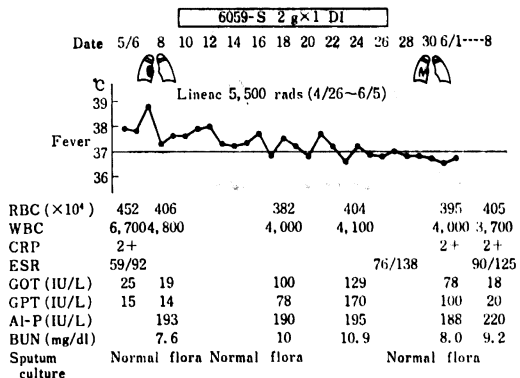
初診時胸部 X-P 上左下肺野に気管支肺炎様一部癒合性粗大粒状影を認め, 直ちに入院。入院時白血球 11,200, CRP (5+), S-GOT 51, S-GPT 62, Al-P 512 (IU/L) と, いずれも異常高値を認めたが, Fig. 1 のとおり 6059-S 2.0 g (36.4 mg/kg) を 1 日 1 回点滴静注開始したところ, 翌日から全く平温平脈となり, 本治療 11 日後には白血球数 5,900, ESR も 41/80→10/25 mm と改善。また本治療開始 8 日目の胸部 X-P 所見上左下肺野の肺炎陰影は消失したが, 肝機能検査値は依然としてやや異常高値を示していた。CRP は (+) に改善をみた。喀痰培養上, 終始 normal flora, 検尿上も異常をみなかった。以上の経過から, 本剤は著効と判定した。本剤の総使用量は 22 g であった。

(2) 症例 2 男, 68 才

病名: 右肺 B₂ 原発性扁平上皮癌兼閉塞性肺炎

経過: Fig. 2 に示したように, 肺癌病巣に対して Lineac 照射を 4 月 26 日から開始したが, その頃から

Fig. 2 N. I., M. 68 y. 64.5 kg Pneumonia, Lung cancer [Good] C. C.: fever, cough, sputum



38°C に至る微熱を認め 5 月 7 日には、38.8°C、胸部 X-P 上下肺門部腫瘍影周辺に肺炎病巣を認めたので、同月 10 日から本剤 2.0 g (31 mg/kg) を 5% 糖液 500 ml に溶解して 1 日 1 回ずつ点滴静注開始、17 日間連用したが、使用 8 日目頃から次第に解熱し、15 日目以後平温化をみた。本剤使用中に一過性に S-GOT、S-GPT の上昇をみたが、約 1 kg の体重増加もみられ一過性上昇とも考えられ、必ずしも本剤による肝障害とは断定しなかつた。喀痰培養上起炎菌は確定し得ず、検尿上及びその他臨床検査所見上本剤使用によると考えられる変化はみられず、臨床的には有効と判定した。本剤使用総量は 34 g であった。

(3) 症例 3 堺 O 市, 男, 48 才

病名: 右肺未分化型扁平上皮癌兼細菌性心内膜炎疑

経過: 昭和 53 年 11 月 9 日~12 月 26 日の間、右

肺病巣部に Lineac 照射 4,500 r/18 F, 昭和 54 年 1 月 25 日~3 月 2 日の間、Aclacinomycin A 総使用量 440 mg に達し、概ね順調に経過していたが、同年 3 月 28 日から体温が時には 40°C に至り、心雑音を聴取し、動脈血培養を繰返すも常に陰性。4 月 16 日~5 月 11 日の間、Carbencillin 1 回 2.0 g, 1 日 2 回ずつの点滴静注と Lincomycin 3 g との併用使用を継続したが、発熱に対しては全く無効であったため、5 月 12 日から本剤 1 回 2.0 g ずつ、概ね 12 時間間隔で 1 日 2 回 (88.9 mg/kg) の点滴静注を開始し、6 月 22 日まで継続した。その経過は、Fig. 3 に示したとおり、本治療開始翌日から解熱傾向がみられ、5 月 28 日までほぼ平温の日が続いたが、月末には 2 日間 39°C 台の弛張熱がつづき、その後 6 月 10 日以後は再度ほぼ平温化した。この間二度動脈血培養はともに陰性で、当初から認められていた貧血並びに白血球増多、血清 α₂-globulin の増量、S-GOT の高値は持続したが、CRP (6+)→(2+) と一時改善を示し、発熱に対しても本剤は多少の効果はあったと考えられ、やや有効と判定した。本剤使用総量は 168 g であった。

(4) 症例 4 市 O 子, 女, 70 才

病名: 気管支拡張症兼肺膿瘍

経過: 昭和 54 年 8 月 21 日血痰、胸痛並びに咳嗽を訴え、胸部 X-P 上下肺野に細網状濃影を認め、白血球数 9,100, CRP (+), 赤沈値 1 時間 38, 2 時間 71 mm と促進し、喀痰中 *H. influenzae* が無数に認められたが、発熱はみられなかつた。同月 23 日から本剤 1 回 1.0 g をプロテアミン液 500 ml に溶解してほぼ 12 時間間隔で 1 日 2 回 (33.1 mg/kg) 点滴静注を 8 月

Fig. 3 S. S., M. 48y. 45 kg Lung cancer, Endocarditis [Fair] C. C.: high fever

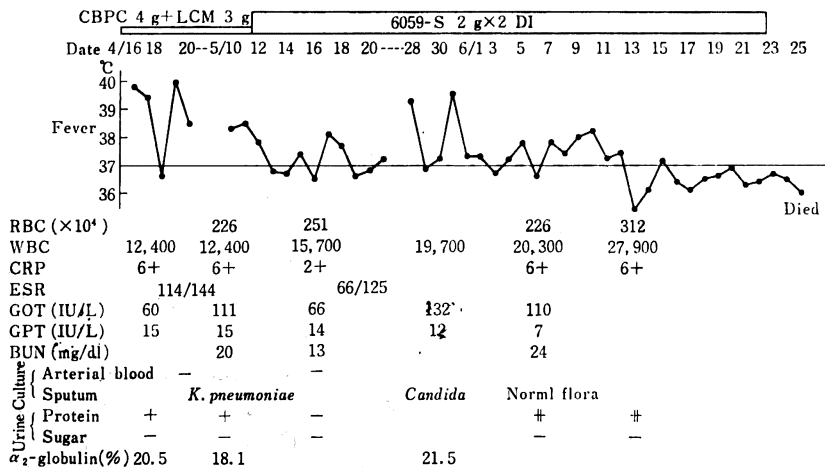


Fig. 4 70y. 60.5 kg Lung abscess complicated with bronchiectasis
[Fair] C. C. :bloody sputum, chest pain, cough

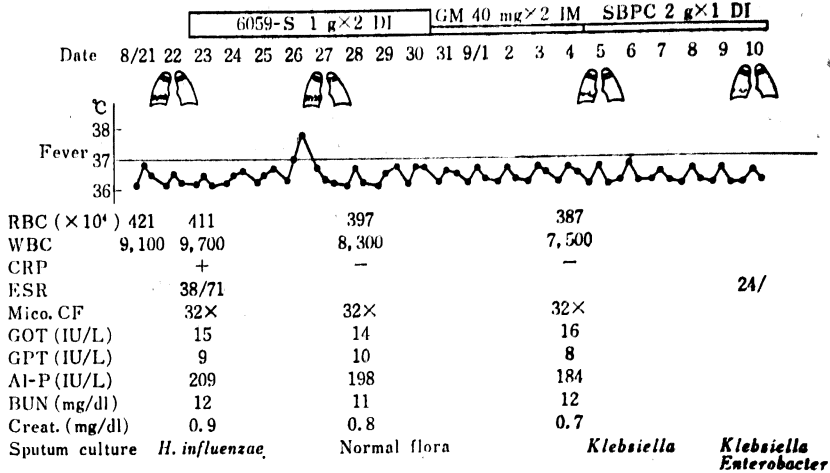
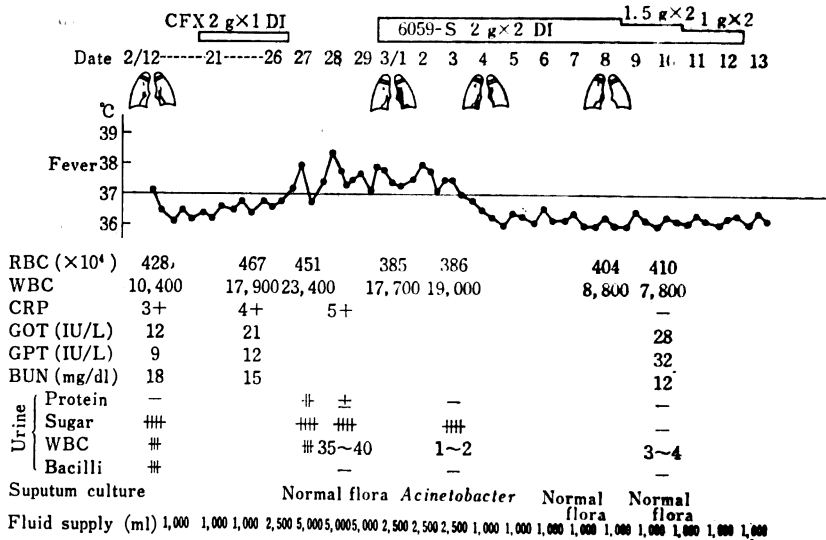


Fig. 5 78y. 50 kg Acute bronchopneumonia complicated with pyelonephritis, diabetes mellitus and retinal detachment [Excellent] C. C.: fever



30日まで8日間連用したところ、Fig. 4に示すように胸部 X-P 所見は不変であったが、白血球増多は消失し、CRP (-)となり、喀痰中細菌は *H. influenzae* の消失をみて、normal flora となり、本例では本剤使用総量 16g で、やや有効と判定した。その後、Gentamicin 1日 40 mg、×2、5日間筋注、更に、SBPC 1日 1回 2.0 g 点滴静注 6日間で、胸部 X-P 上の濃影の消失をみた。

(5) 症例 5 男, 78 才

病名: 右網膜剝離, 糖尿病, 急性腎盂腎炎兼急性気管

支肺炎

経過: Fig. 5に一覧表を示したが、昭和 55 年 2 月 12 日右網膜剝離の手術のため当院眼科入院。手術施行 2 月 21 日。入院時既に検尿上糖強陽性、沈渣に白血球、細菌を無数に認め、体温は 37°C 以下ではあったが白血球数 10,400、CRP (3+)、尿閉感を訴え、血糖の日内変動は検査の度に著しく、インシュリン 1 日 10 単位で治療。眼の手術日から急性腎盂腎炎に対してセファマイシン系抗生剤 Cefoxitin 1 回 2.0 g を one shot で 1 日 1 回ずつ 2 月 26 日までの 6 日間使用によ

り平温を持続したが、尿閉感著しく、2月26日留置カテーテルを施行。2月26日検査上白血球数17,900, CRP(4+), 同日から頻回の水粘性下痢発症, 約40回に及び更に翌27日から発熱38°C台, 白血球数23,400, 下痢20回, 検尿上蛋白(II), 糖(III), 沈渣に赤血球無数, 咳嗽, 喀痰を訴えたが, 喀痰は咯出せず, その都度嚥下, 意識もやや譫妄状, 口腔粘膜乾燥著しく, 舌に褐色厚苔を衣す。脱水症状に対し1日補液量を2,500 mlとする。経口的食餌摂取は殆んど不能で全身症状重篤となる。Cefoxitinによる大腸炎が疑われて, 2月27日から, 1日の補液量を5 Lに増量し, 2月29日までの3日間連用したが, 下痢回数は24~15回となお頻回, 全身状態依然重態, CRP(5+), しかし検尿上細菌は消失し, 沈渣の赤血球数も25~40個と減少し, 尿糖(III)ながら蛋白(±)とやや改善をみた。発熱37,38°C台が持続し, 胸部X-P上左肺に気管支肺炎像を認めたため, 3月1日から6059-S 1回2.0 g, 12時間間隔で1日2回(80 mg/kg)点滴静注に切替えたところ, その4日目の3月4日から完全に平温となり, 下痢の回数も漸次減少し, 3月5日には1日3回やや軟便, 全身状態の快復と平行して4日から3分粥他水分の経口摂取可能となり, 補液も1日1,000 mlと減量。検尿上3月3日, 蛋白(-), 沈渣に赤血球7~8個, 白血球1~2個, 検痰上 *Acinetobacter* (III) 培養。3月7日, 10日の検痰上 normal flora。3月8日白血球8,800, 胸部X-P上の左肺炎像消失し, 6059-Sは著効を呈し3月9日から1回1.5 g, 1日2回(60 mg/kg), 3月11日から1回1.0 g, 1日2回(40 mg/kg)ずつ, 3月12日まで点滴静注を継

続し使用総量42 gとなった。3月10日の臨床検査所見は, 呼吸器, 尿路系ともに感染症状が消失しており, 自らベットから起き上がるほどの急速な改善をみた。本例は著効例と考える。

(6) 症例6 女, 34才

病名:慢性汎細気管支炎の増悪

経過:昭和53年4月以来, 既に3度も高熱, 咳嗽, 喀痰, 胸痛で入院し, 胸部X-P上両肺野全面に粗大粒状影が密に見られ, 当初の喀痰培養上 *H. influenzae* (III)であったが, 53年11月頃からは, その培養上常に *P. aeruginosa* (III)と菌交代を示し, 外来通院中であつたが昭和55年2月20日発熱40.2°Cに至り, 胸痛著しく同21日当科へ入院する。その後の経過は, Fig. 6に示した。臨床検査所見は2月20日白血球9,000, 肝機能正常, 検尿上蛋白(+)であったが, 同22日には白血球9,600, S-GOT 139 IU/L, S-GPT 60 IU/L, Al-P 247 IU/Lと異常値を示し, CRP(6+), 尿蛋白(±), 検痰上 *P. aeruginosa* (III), 3月23日から6059-S 1回2.0 g, 概ね12時間間隔で1日2回(80 mg/kg), 5%糖液500 mlに溶解して点滴静注開始, 3月7日までの14日間実施。7日後から完全に解熱し, 白血球数正常化, CRP(6+)→2(+)->(+) , 尿蛋白消失, S-GOT, S-GPT, Al-P値も次第に正常化し, 3月8日にはそれぞれ38, 20, 156 IU/Lと全く正常値を示し, 喀痰培養上 *P. aeruginosa* (+)も著しく減少をみ, 胸部X-P所見上の改善も著しく, 本例に対して本剤は劇的に奏効したと考えられた。本剤使用総量は56 gであつた。

(7) 症例7 男, 62才

Fig. 6 34y. 50 kg Chronic panbronchiolitis
[Excellent] C. C.: fever, cough, sputum, chest pain

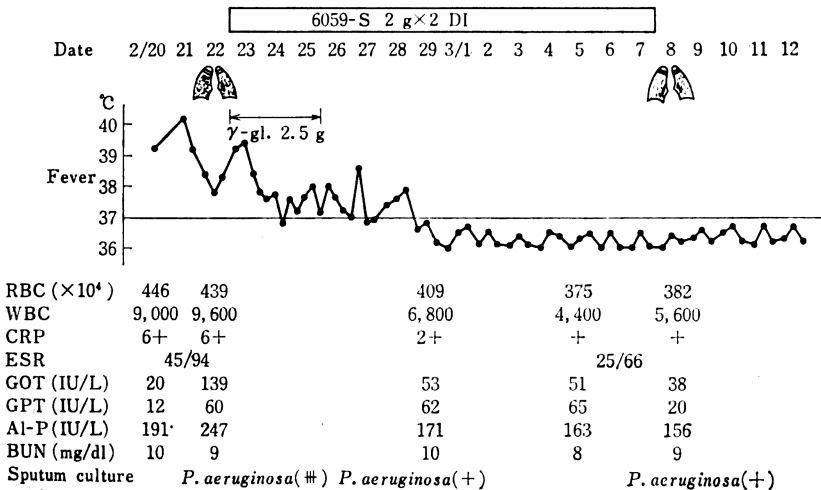
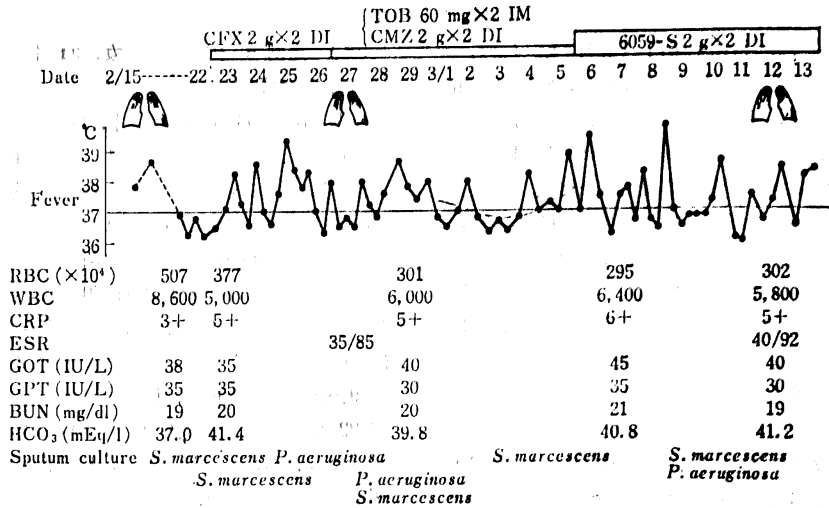


Fig. 7 T. I., M. 62y. 50 kg Chronic bronchitis with respiratory insufficiency after thoracoplastic operation (34years before, lt 7 and rt 4 ribs resection) [Poor] C. C.: cough, sputum, short breathing, fever



病名：呼吸不全を伴った慢性気管支炎

経過：昭和 21 年両肺空洞性結核で、左肋骨 7 本、右肋骨 4 本切除による胸部成形術をうけたが、昭和 54 年 10 月上旬、感冒罹患以来咳嗽、咯出困難な喀痰、安静時にも息切れ著しく、同月 29 日、上記病名で当科入院。終日臥床し酸素吸入。時々 CO₂ narcosis の状態をくり返していたが、呼吸困難、喀痰咯出不能のため昭和 55 年 2 月 10 日、気管切開術施行。その頃から時々体温 39°C 前後、CRP (3+)~(5+)、喀痰培養上 *S. marcescens* (卅)、2 月 23 日から Cefoxitin 1 回 2.0 g、1 日 2 回点滴静注するも体温連日 38~39.5°C、2 月 26 日検痰上 *P. aeruginosa* (卅) と菌交代を認めたので、3 月 27 日から Tobramycin 1 回 60 mg、1 日 2 回筋注と Cefmetazole 1 回 2.0 g、1 日 2 回点滴静注に切換え、やや発熱の程度の低下をみたが、3 月 4 日、検痰上 *S. marcescens* (卅) となる。よって 3 月 6 日から 6059-S 1 回 2.0 g、12 時間間隔で 1 日 2 回 (80 mg/kg) 点滴静注に切換えたがえって高熱頻発し、3 月 10 日検痰上 *S. marcescens* (卅)、*P. aeruginosa* (卅) となり、本剤は無効と考えられ、本剤総使用量 32 g で中止した。しかし、肝・腎機能には異常をみなかった。

IV. 総括並びに考察

68 才及び 48 才男子の原発性肺癌に併発した肺感染症並びに細菌性心内膜炎、70 才女子の気管支拡張症、78 才男子の網膜剝離の手術後に発見された control し

くい糖尿病に合併した急性腎盂腎炎と急性気管支肺炎で脱水症状となり、意識もやや混濁状であった重症感染症例。急性増悪を頻回に繰返していた 34 才女子の汎発気管支炎例、34 年前に肺結核で両側成形手術をうけ、しばしば呼吸不全となり、CO₂ 昏睡状態の慢性気管支炎で、気管切開術をうけている 62 才男子の 6 名と 25 才男子の中等症と考えられた急性肺炎の計 7 例に本剤を使用し、その臨床的効果を自覚症状、胸部 X-P 所見、細菌学的所見並びに臨床検査所見から検討した。本剤使用量及び用法は 1 回 1.0 g~2.0 g を 1 日 1~2 回 (31~88.9 mg/kg)、主として 5% 糖液 300~500 ml に溶解して 60~120 分をかけ点滴静注し、その総使用量は最小 16 g、最高 168 g、使用日数は最短 8 日、最高 42 日間に及んだ。細菌学には症例 No. 1 及び No. 2 で本剤使用前後も normal flora、No. 3 は動脈血培養を数度繰返したが、本剤使用前の種々の抗生剤治療のためか、毎回菌陰性であったが、喀痰中に見られていた *K. pneumoniae* は陰性化した。No. 4 の喀痰中の *H. influenzae* は (卅)→(-) となり、No. 5 では喀痰中の *Acinetobacter* (+)→(-)、No. 6 では喀痰中の *P. aeruginosa* (卅)→(+) と減少を、No. 7 では喀痰中の *P. aeruginosa* (卅)→(卅)、*S. marcescens* (卅)→(卅) と殆んど不変であった。そしてこのような難治性重症感染症例にもかかわらず、本剤の臨床的效果判定では、著効 3、有効 1、やや有効 2、無効 1 となり、やや有効以上の有効率は 85.7%、著効と有効の有効率は 57.2% と好成績が得られた。No. 3 及び No. 6 で

は、薬剤使用前から S-GOT の高値がみられたが、本剤使用による悪化はみられなかった。また、No. 2 では本剤使用中に一過性に S-GOT, S-GPT の軽度上昇をみたが、本剤使用後には全く正常値に復し、基礎疾患による変動と考えられた。その他腎障害、皮膚発疹などのアレルギー性反応等の副作用はみられなかった。

以上のことから、本剤は重篤な基礎疾患に合併した難

治性の呼吸器感染症例に対しては試みられるべき薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会 新薬シンポジウム: 6059-S, 1979, 大阪

STUDIES ON THE CLINICAL EFFICACY OF 6059-S AGAINST LUNG INFECTIONS COMPLICATED WITH SEVERE BASIC DISEASES

FUMIO NAGAHAMA, SHINYA YASUDA, TAKEHITO NAKABAYASHI,

TETSUSHI KOROKU, HISAO YASUZUKA and TAKAHISA SAITO

Respiratory Division, National Sapporo Hospital, Hokkaido Cancer Center

Seven patients with severe lung infections including 2 complicated with lung cancer (48 and 68 yrs, males), 1 severe diabetes mellitus with retinal detachment (78 yrs, male), 1 bronchiectasis (70 yrs, female), 1 respiratory insufficiency with CO₂ narcosis (62 yrs, male), 1 exacerbated panbronchiolitis (34 yrs, female) and 1 acute pneumonia (25 yrs, male) were treated with 6059-S, a new antibiotic, in the dose of 31~88.9 mg per kg of body weight per day by drip infusion for a period of 8~42 days. And the total given dose was 16~168 g.

6059-S was bacteriologically effective in the following cases: *K. pneumoniae*, *H. influenzae* and *Acinetobacter* eradicated in 3 patients, *P. aeruginosa* decreased in one. Clinical effect was excellent in 3 patients, good in 1, fair in 2 and poor in 1, and the overall clinical effectiveness was 57.2%. Abnormal laboratory findings and side effect which seemed to be caused by 6059-S were not observed in this trial.