

## 呼吸器感染症における 6059-S の臨床的検討

平賀 洋明・中橋 勝・菊地 弘毅

札幌鉄道病院呼吸器内科

広範囲スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対して極めて強い抗菌力を示す Oxacephem 系の新しい注射用抗生物質 6059-S を、呼吸器感染症に使用し臨床的效果を検討した。

6059-S の使用量は 1 日 3 g が 3 例、2 g が 10 例で 1 日 2~3 回点滴静注した。持続投与日数は 5 日から 28 日で、総量は 10 g から 56 g であった。

効果は、急性肺炎 6 例中、著効は 5 例、有効 1 例で全例有効であった。慢性気管支炎の 7 例では、著効が 3 例、有効が 2 例、やや有効が 2 例で無効例はなく、有効率は 71.4% であった。総計 13 例では、著効 8 例、有効 3 例、やや有効 2 例で、有効率は 84.6% であった。

1 日 3 g 使用例は全例が慢性気管支炎例で、中等度以上の病変を有し、少数例のため、著効・有効・やや有効各 1 例ずつであった。急性肺炎は全例 1 日 2 g 使用で、無効例は 1 例も認められなかった。また、副作用は 1 例も認められなかった。

## はじめに

近年、医学の進歩、社会経済の向上などによって、宿主一病原一環境に変化が著しく、それに伴い呼吸器感染症も大きく変貌してきている。すなわち老人性肺炎、終末期肺炎、院内肺炎<sup>1)</sup> など肺炎の独特の病像を示す言葉が普遍的となり、一方起炎菌も次第に変化し、グラム陰性桿菌の中でも *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* などの腸内細菌のものや、*Pseudomonas* など有効抗生物質の少ない菌種が分離される傾向が多くなってきた<sup>2,3)</sup>。抗生物質もβ-ラクタム系抗生剤は一段と進み、特に Cephalosporin 系抗生剤は Cefazoline (CEZ), Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER) から Cefamandole (CMD), Cefotiam (CTM) へと、また Cephamycin 系抗生物質は Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ) などグラム陰性菌に抗菌スペクトルを有する薬剤がつきつぎに開発されてきている<sup>4)</sup>。

6059-S は<sup>5-7)</sup>塩野義製薬研究所にて開発された新しい注射用抗生物質である。化学構造式は、従来の Cephalosporin 骨格の硫黄原子が酸素原子に置換され、かつ 7 位に methoxy 基の Cephamycin 様構造も加わった Oxacephem 系といわれるユニークなものである。本剤の抗菌力は広範囲スペクトルを有し、グラム陽性菌に対しては、他剤に比べやや劣るが、グラム陰性菌に対しては、他剤より極めて強い抗菌力を持ち、従来の Cephalosporin 系抗生剤に対して感受性の低い indole (+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* に対しても抗菌力が強いという特長を有する。また、他抗生物質より高い血中濃度が得られ、血中半減期が長く、生体内では脱カルボキシル体に変化せず未変化のまま尿中へ排出され、腎毒性が低いなどが特徴である。

今回、呼吸器感染症 13 例に対して 6059-S を投与する機会

をえたので、その臨床成績につき報告する。

## 対象および投与方法

1979 年 3 月から 8 月の 6 カ月間に札幌鉄道病院呼吸器内科に入院した急性肺炎 6 例と慢性気管支炎の急性増悪した 7 例、合計 13 例を対象とした。年齢は 21 才から 74 才までで男 6 例、女 7 例で、全例 6059-S の皮内反応は陰性であった。起炎菌については、発症時または本剤投与前、中、後の喀痰を培養し分離した。

6059-S の投与量は 1 日量 2.0 g か 3.0 g で、肺炎は全例 2.0 g 投与したが、慢性気管支炎では 2.0 g が 4 例、3.0 g が 3 例であった。投与方法は 1 回 1.0 g を 1 日 2 ないし 3 回 6 時間以上の間隔で 1 時間かけ点滴静注した。投与日数は 5 日間から 28 日間で、総投与量は 10.0 g から 56.0 g であった (平均総投与量は急性肺炎 28.3 g、慢性気管支炎 32.0 g)。

臨床検査は、投与前、投与中、投与後に血液像、CRP、ASLO、寒冷凝集反応、胸部 X 線写真および肝機能、腎機能などを全例に検査した。とくに新薬であるため副作用に関しては十分配慮して記録した。

臨床効果の判定には、自覚的所見の改善を目標にしたが、特に起炎菌の消退、胸部 X 線写真の異常陰影消失に重点をおいて判定した。

著効：喀痰中から起炎菌が消失または著明な減少、胸部 X 線写真の異常陰影消失、臨床症状が投与開始 3 日以内に改善傾向が認められるもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効：喀痰中から起炎菌が消失または著明な減少、胸部 X 線写真の異常陰影著明改善、臨床症状の改善が投与

Table 1 Summary of 13 patients with RTI treated with 6059-S

No.	Age	Sex	Diagnose	Chest X-P		Isolated organisms	6059-S		Disappearance of fever (days)	Sputum volume	Effectiveness	Side effect	
				Before	After		Daily dose	Duration (days)					
1 I.S.	58	M	Chronic bronchitis			<i>S. pneumoniae</i>	1g×3	16	48	2	Almost decreased	Excellent	—
2 I.R.	45	F	Chronic bronchitis			<i>P. aeruginosa</i>	1g×3	10	30	3 8 become feverish	Unchanged	Fair	—
3 S.N.	21	M	Acute pneumonia			Normal flora	1g×2	5	10	2	Disappeared	Excellent	—
4 H.S.	51	F	Chronic bronchitis			Normal flora	1g×2	6	12	1	Almost decreased	Excellent	—
5 M.S.	74	F	Chronic bronchitis			Normal flora	1g×3	10	30	3	Almost decreased	Good	—
6 S.U.	26	F	Acute pneumonia			<i>Haemophilus</i>	1g×2	8	16	1	Disappeared	Excellent	—
7 S.N.	50	M	Chronic bronchitis			<i>Klebsiella</i>	1g×2	14	28	7	Slightly decreased	Fair	—
8 H.M.	34	F	Acute pneumonia			<i>Neisseria</i>	1g×2	14	28	1	Disappeared	Excellent	—
9 I.K.	55	M	Acute pneumonia			Normal flora	1g×2	28	56	5	Disappeared	Good	—
10 K.M.	39	M	Acute pneumonia			Normal flora	1g×2	18	36	4	Disappeared	Excellent	—
11 J.K.	69	F	Chronic bronchitis			<i>Klebsiella</i>	1g×2	20	40	4	Almost decreased	Good	—
12 N.H.	43	F	Chronic bronchitis			Normal flora	1g×2	18	36	4	Disappeared	Excellent	—
13 M.N.	53	M	Acute pneumonia			Normal flora	1g×2	12	24	4	Disappeared	Excellent	—

開始 1 週間以内に認められたもの、およびほこれに準ずるもの。

やや有効：喀痰中の起炎菌消失を認めるが、臨床所見、検査成績の改善が少なかったもの、または、喀痰中の起炎菌の消失はなかったが、投与開始 1 週間以内に臨床所見、検査成績の改善が認められたもの。

無効：喀痰中の起炎菌の消失および臨床症状に改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

なお、喀痰中の起炎菌の変化は培養により決定したが、明確な起炎菌が検出できない場合は、喀痰の性状、

量の変化により判定した。

### 臨床成績

1 各症例の概要を Table 1 に示した。臨床的効果は Table 2 に示すように、著効 8 例 (61.5%)、有効 3 例、やや有利 2 例で無効例は認められず有効率は 84.6% であった。疾患別では、急性肺炎は著効 5 例、有効 1 例で有効率は 100% であった。慢性気管支炎は著効 3 例 (42.9%)、有効 2 例、やや有効 2 例で有効率は 71.4% であった。

1 日の投与量別から見た効果は Table 3 に示した。2.0 g 投与群の急性肺炎 6 例中、著効 5 例 (83.3%)、有効 1 例で有効率 100% に対し、慢性気管支炎 4 例では著効 2 例 (50.0%)、有効、やや有効各 1 例ずつで有効率は 75.0% であった。一方、3.0 g 投与群は慢性気管支炎の 3 例のみで、著効、有効、やや有効が各々 1 例で、有効率は 66.7% となり、2.0 g 投与群より幾分劣っていた。

年齢別からみた臨床効果は Table 4 に示した。39 才以下の 4 例は性別に関係なく全例が著効であるのに、50 才代の 5 例では、3 例が著効で有効、やや有効は各々 1 例となり、60 才代では著効がなく、有効 2 例のみであった。

重症度別からみた臨床効果は Table 5 に示すように、急性肺炎で重症例がなく、中等症の 1 例は著効、軽症の 5 例中著効 4 例、有効 1 例に対し、慢性気管支炎では、重症の 2 例は著効 1 例、やや有効 1 例、中等

症の 4 例では著効 2 例、有効 2 例で、軽症の 1 例はやや有効であった。すなわち、急性肺炎に軽症例が多く、慢性気管支炎では重症例が多かったため臨床効果に差ができたと考えられる。

解熱までの日数は、急性肺炎では 4 日 (3 日目) までに解熱したのは 83.3%、慢性気管支炎では 85.7%、平均解熱日数は急性肺炎は 2.8 日、慢性気管支炎では 3.4 日であった。

喀痰の変化は、急性肺炎の 6 例全例が消失し、慢性気管支炎の 7 例では消失 1 例 (14.3%)、著明減少 4 例 (57.1%)、やや減少 1 例、一時減少後再燃 1 例であった。

起炎菌は、*Klebsiella* 2 例、*Haemophilus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa* 各 1 例。その他は普通常在菌で、判明した起炎菌数が少ないため効果判定比較はできなかった。

副作用は 1 例も認められず、投与前後における臨床

Table 2 Clinical responses to 6059-S treatment by diseases

Disease	No. of cases	Clinical response			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Acute pneumonia	6	5 (83.3)	1 (16.7)		
Chronic bronchitis	7	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	
Total	13	8 (61.5)	3 (23.1)	2 (15.4)	0

( ): %

Table 3 Distribution of daily doses of 6059-S and clinical response

Daily dose (g/day)	Disease	No. of cases	Clinical response			
			Excellent	Good	Fair	Poor
2g	Acute pneumonia	6	5 (83.3)	1 (16.7)		
	Chronic bronchitis	4	2 (50.0)	1 (25.0)	1	
	Total	10	7	2	1	
3g	Chronic bronchitis	3	1 (33.3)	1 (33.3)	1	

( ): %

Table 4 Age distribution of patients and clinical responses or sex

Age	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Male	Female
20 ~ 29	2				2	1	1
30 ~ 39	2				2	1	1
40 ~ 49	1		1		2		2
50 ~ 59	3	1	1		5	4	1
60 ~		2			2		2
Total	8	3	2	0	13	6	7

Table 5 Clinical responses to 6059-S treatment by global severity rating

Severity	Acute pneumonia (6 cases)				Chronic bronchitis (7 cases)			
	Excellent	Good	Fair	Poor	Excellent	Good	Fair	Poor
Serious					1		1	
Moderate	1				2	2		
Slight	4	1					1	
Total (%)	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	0

検査値でも、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数は軽度の増加傾向はあるが、著明な減少例は認められなかった。白血球数は病変の軽快とともに減少し正常値にもどった (Fig. 1)。肝機能としての GOT, GPT, Al-P, 総ビリルビン量を比較しても特に異常値を示したものはなかった (Fig. 2)。腎機能としての BUN, 血清クレアチニンは Fig. 3 に示すように、異常値を示すものは認められなかった。その他の検査所見でも異常値は使用後に認められなかった。

## 考 察

最近、抗生物質の開発はめざましいが、Cephalosporin の 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) の 3 位と 7 位の側鎖を置換することによって、その抗菌活性あるいは代謝の面を変化させることから、特に Cephalosporin 系を中心とした新抗生物質が、ここ数年の間につぎつぎと開発されてきている<sup>8-10)</sup>。現在多用されている CEZ, CET, CER 等は第一世代の Cephalosporin 系抗生物質であるが、その臨床使用時の欠点は *Haemophilus*, *Enterobacter*, *Proteus* 群の耐性菌の増加、*Pseudomonas*, *Serratia* 等は耐性である点である。これらの菌に抗菌力を増してきたのが、Cefamandole (CMD),

Cefotiam (CTM) 等の第二世代の抗生物質で、さらにグラム陰性桿菌に抗菌力を強めたのが Cefotaxime (CTX), Cefoperazone (CPZ), Ceftizoxime (CZX), SCE-1365 の第三世代の Cephalosporin 剤である。また、 $\beta$ -lactamase に安定な Cephamicin 系の Cefoxitin (CFX), Cefmetazol (CMZ) は第二世代のものである。

6059-S は Cephalosporin 骨格の硫黄原子が酸素原子に置換され、Cephamicin 様構造もかね備えた構造式を有する第三世代の特異な抗生物質である。

6059-S ははじめにも述べたが、グラム陰性菌に対しては他剤よりも優れており、*E. coli*, *P. mirabilis* および *K. pneumoniae* はもとより、従来の Cephalosporin 系抗生物質に対して感受性の低い indole (+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* および *Serratia* に対しても極めて強い抗菌力を示している。また、*P. aeruginosa* に対しても抗菌活性を示し、抗菌スペクトルは極めて広範な抗生物質といえる。一方、呼吸器感染症の原因も変遷し、現在ではインフルエンザ菌、肺炎球菌、緑膿菌、肺炎桿菌の 4 種が半数以上を占めている。特に、院内肺炎の起炎菌は、肺炎桿菌、緑膿菌、変形菌、*Enterobacter*, *Serratia* などで、有効な抗生物質が少ないグラム陰性桿菌が主体をなしていることから考えると本剤に有

Fig. 1 Influence of 6059-S on the blood cell counts

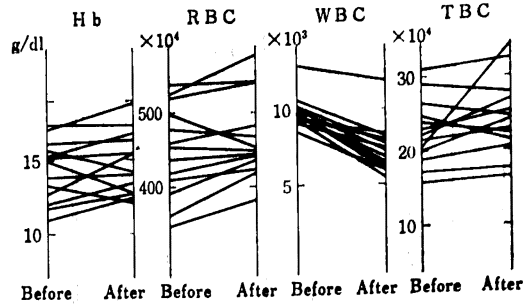


Fig. 2 Influence of 6059-S on the liver function

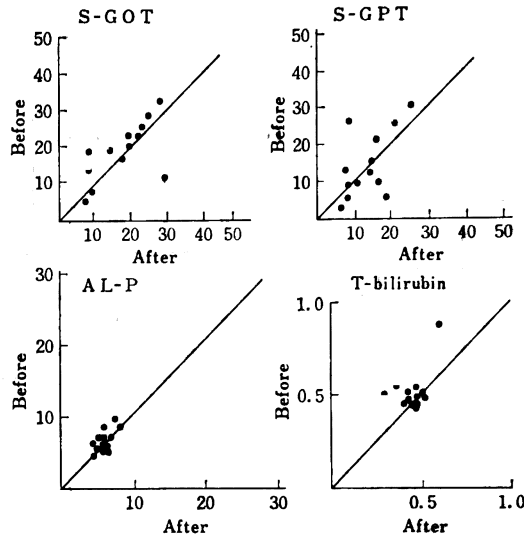
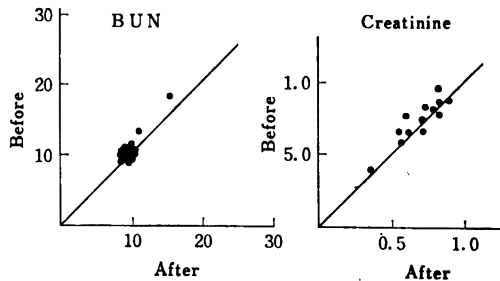


Fig. 3 Influence of 6059-S on the renal function



用性があり期待するところが大きい。

今回、我々が対象とした呼吸器感染症の 13 例では著効・有効の率は 84.6% で、全国症例 316 例の集計<sup>9)</sup>の 78.8% より高率であった。疾患別では急性肺炎の全例が有効なのに対し、全国集計では 84.6% と低く、慢性気管支炎では 71.5% で、全国集計の慢性気管支炎

72.5%、慢性気道疾患の二次感染 83.3% と全国集計の方がやや高い有効率がえられた。

自験例と全国集計との有効率の差は、重症度のかたよりによるものと考えられる。すなわち、自験例の急性肺炎 6 例では重症例がなく、軽症が 5 例と多い。一方、慢性気管支炎 7 例では重症が 2 例、中等症 4 例、軽

症 1 例と重い症例が多かった。症例数が少ないので比較することができないが自験例における重症度別の著効率は、軽症では 66.7%, 中等症で 60.0%, 重症で 50.0% と重症になるにつれ著効率が低い値を示していた。1 日の投与量別から有効率を全国集計でみると 1 g では 80.0%, 2 g で 81.9%, 3 g で 78.6%, 4 g で 72.7%, 6 g で 50.0% となり 2 g 投与が最高値を示している。自験例でも 2 g が 90.0% に対し 3 g は 66.7% であった。これも重症度のかたよりによるものと思われる。したがって、呼吸器感染症における 6059-S の 1 日投与量は 2~4 g が最適と考えられた。

副作用は、全国 86 研究協力機関からの集計<sup>9)</sup>によると、1,262 例中副作用発現例数は 31 例 (2.5%), 件数 38 件 (3.0%) と少なかった。主なるものはアレルギー症状 23 件 (1.8%) で発疹 11 件、掻痒感 2 件、発熱 5 件、熱感 4 件、発赤 1 件、次いで消化器症状が 8 件 (6.3%) で、悪心 4 件、食慾不振 2 件、嘔吐 1 件、下痢 1 件、その他は、頭痛 2 件、局所疼痛、倦怠感、胸内苦悶感、精神不安感、尿量減少等の各 1 件ずつ計 7 件 (5.5%) であった。しかし、自験例 13 例については副作用は 1 例も認められなかった。また、臨床検査値についても異常値は認められなかった。

以上により、6059-S は呼吸器感染症に対して安全に投与でき、優れた薬剤であると考えられる。

#### 文 献

1) GRAYBILL, J. R.; L. W. MARSHALL, P. CHARACHE, C.

K. WALLACE, V. B. MELVIN: Nosocomial pneumonia, a continuing major problem. *Am. Rev. Respir. Dis.* 108: 1130~1140, 1973

- 2) 松本慶蔵: 肺炎—新しい課題と対策—。日本胸部臨床 39: 24~30, 1980
- 3) 松本慶蔵, 大戸春美, 野口行雄, 鈴木 寛: 感染症と化学療法。内科 45: 88~96, 1980
- 4) 藤森一平, 東 冬彦: 新しい抗生物質, 化学療法剤。内科 44: 795~801, 1979
- 5) 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)
- 6) NARISADA, M.; *et al.*: Synthetic studies on  $\beta$ -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7 $\beta$ -(2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido)-7 $\alpha$ -methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio]-methyl)-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylic acid disodium salt (6059-S) and its related 1-oxacephem. *J. Med. Chem.* 22: 757~759, 1979
- 7) YOSHIDA, T.; M. NARISADA, S. MATSUURA, W. NAGATA & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active 1-oxacephalosporin. (1) Microbiological studies. 18 th ICAAC, Oct. 2, 1978
- 8) 松本慶蔵, 宇塚良夫: セファマイシン系抗生物質。最新医学 34: 1476~1480, 1979
- 9) 原 耕平, 中富昌夫: セファロsporin系抗生物質の発展。最新医学 34: 1481~1486, 1979
- 10) 真下啓明: 化学療法最近の進歩。医学のあゆみ 111: 1046~1049, 1979

## CLINICAL STUDIES ON 6059-S FOR RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

YOMEI HIRAGA, MASARU NAKAHASHI and KOHKI KIKUCHI

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of JNR

6059-S, a new oxacephem antibiotic, was evaluated in 13 cases with respiratory tract infection (6 acute pneumonia and 7 chronic bronchitis). Dosage of 6059-S was 2.0~3.0 g divided into two or three times a day by intravenous drip infusion.

Clinical responses were excellent in 8 cases, good in 3 and fair in 2 with efficacy of 84.6% (11 out of 13 cases).

No side effect was observed.