

6059-S の臨床的研究

木村久男・岩渕七郎

福島労災病院内科

黒河内一郎

福島労災病院外科

米谷俊夫

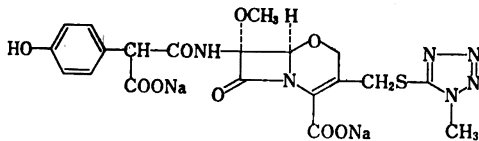
福島労災病院整形外科

化学構造上特異的な新しい Oxacephem 系抗生剤である 6059-S を、重篤な基礎疾患を有する種々の感染症 11 例（呼吸器感染症 6 例，尿路感染症 4 例，術後感染症 1 例）に，1 日 1~2 g 投与した。呼吸器感染症では 6 例中 4 例，尿路感染症では 4 例中 3 例が有効以上の成績を示した。術後感染症の 1 例は無効であったが，全体的に化学療法の効果为难しいと考えられる症例が多かったにもかかわらず，すぐれた臨床効果が認められた。1 例で Al-Pase の上昇が認められたが一過性であり，投与中止後は正常に復した。

はじめに

6059-S は塩野義製薬研究所において開発された新半合成 β -lactam 抗生剤であり，Fig.1 のように，従来の Cephalosporin 系抗生剤に比し特異的な化学構造式を有している。すなわち，Cephalosporin 核の人工変換が行なわれ，硫黄原子 (S) の代わりに酸素原子 (O) の置換された Oxacephem の誘導体であ

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



り，そのより広い抗菌活性のため，臨床効果の向上が期待されている¹⁻³⁾。第27回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウムで本剤に関する 1,200 余例の臨床成績が報告された⁴⁾が，我々も今回本剤を種々の感染症に使用し，臨床的效果を検討したので報告する。

1. 対象症例

昭和 54 年 3 月から同年 10 月までの期間に福島労災病院に入院した患者のうち 11 例を対象とした。年齢は 36 才から 90 才で，男 10 例，女 1 例であった。

対象疾患は呼吸器感染症 6 例（嚥下性肺炎 1 例，気管支肺炎 2 例，肺混合感染 3 例），尿路感染症 4 例（全例何らかの基礎疾患を有し，尿道カテーテル使用中），術後感染症 1 例である。

原因菌を検出できたものは 10 例で，そのうち呼吸器感染症 5 例では，*Klebsiella* 2 例，*Klebsiella* と *S.*

aureus の混合感染 2 例，*H. influenzae* 1 例であった。尿路感染症では 4 例のうち 3 例が混合感染で，*Serratia* と *P. vulgaris*，*Serratia* と *E. coli*，*Serratia* と *S. faecalis* がそれぞれ 1 例であった。他の 1 例は *Klebsiella* が検出された。術後感染症 1 例では，*Klebsiella* と *E. coli* が検出された。

2. 投与方法および効果判定

投与量は 1 日 1 g~2 g で，1 例の筋注例を除いて，点滴静注投与であった。1 日 1 回投与が 6 例，1 日 2 回投与が 5 例であった。投与期間は 7 日~16 日で，投与総量は 7 g~32 g であった。

治療効果判定は，呼吸器感染症では胸部 X 線写真像の消退を参考に，発熱，呼吸困難，咳嗽，喀痰量の臨床症状，白血球数，赤沈値，CRP の検査所見を判定の指標として，尿路感染症では，発熱，尿所見，赤沈値を指標として，また術後感染症においては発熱，呼吸困難，咳嗽，白血球数を指標として，いずれも細菌学的効果を考慮し，下記のように総合判定した。

著効：上記指標の改善および原因菌の消失を速やかに（5 日以内に）認めたもの，または，他の抗菌剤が無効で，本剤の使用により著明改善を認めたもの。

有効：上記指標の改善と原因菌の消失を認めたもの。

やや有効：上記指標の一部改善または原因菌の減少を認めたもの。

無効：臨床的指標および細菌学的改善がみられないか，増悪したもの。

以上の四段階で判定した。

Table 1 Clinical effect of 6059-S

No.	Name	Age Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Isolated organism		Dosage (g)	Clinical effect	Side effect
					Before	After			
1	KS	58 F	Bronchopneumonia	Lung cancer	<i>Klebsiella</i>	<i>Klebsiella</i>	0.5 x 2 (DI) 16 days	Fair	(-)
2	NH	72 M	Bronchopneumonia	Lung cancer Silico tbc.	<i>Klebsiella</i> <i>S. aureus</i>	<i>Enterobacter</i>	1.0 x 2 (DI) 16 days	Fair	(-)
3	TS	47 M	Mixed infection	Silico tbc.	Unknown	Unknown	0.5 x 2 (DI) 10 days	Good	(-)
4	KY	44 M	Aspiration pneumonia	Spinal cord injury	<i>Klebsiella</i> <i>S. aureus</i>	(-)	1.0 x 2 (IM) 14 days	Excellent	(-)
5	TK	67 M	Mixed infection	Silico tbc. Cor pulm.	<i>H. influenzae</i>	(-)	1.0 x 2 (DI) 14 days	Good	(-)
6	HT	64 M	Mixed infection	Silico tbc. Cor pulm.	<i>Klebsiella</i>	(-)	2.0 x 1 (DI) 10 days	Good	(-)
7	CO	90 M	Chronic cystitis	Vesical fistula Prostatic hypertrophy	<i>Serratia</i> <i>P. vulgaris</i>	<i>Serratia</i>	1.0 x 1 (DI) 7 days	Fair	(-)
8	YW	52 M	Chronic cystitis	Head injury	<i>Serratia</i> <i>E. coli</i>	(-)	2.0 x 1 (DI) 7 days	Good	(-)
9	MK	36 M	Chronic cystitis	BEHCET disease (neuro.)	<i>Serratia</i> <i>S. faecalis</i>	(-)	2.0 x 1 (DI) 7 days	Good	(-)
10	NY	67 M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy Alcoholism	<i>Klebsiella</i>	(-)	1.0 x 1 (DI) 7 days	Good	(-)
11	TK	59 M	Peritonitis + Pleuritis	Gastric cancer	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i>	Unknown	2.0 x 1 (DI) 7 days	Poor	At-Pase †

本剤投与による発疹、発熱、下痢、食思不振などの臨床的副作用に留意し観察した。また、治療前後の検査成績から腎、肝機能、骨髄機能への影響をみた。

3. 臨床成績

臨床成績を Table 1 に示した。有効性の割合は著効 1 例、有効 6 例、やや有効 3 例、無効 1 例であった。

(i) 呼吸器感染症 (症例 1~症例 6)

症例 1 は基礎疾患に肺癌のある肺感染症で、38°C 台の発熱、呼吸困難、咳嗽、喀痰、全身倦怠感を認め、本剤を 1 日 0.5 g × 2 回投与した。胸部 X 線写真上の陰影は著変なく、喀痰から検出された *Klebsiella* も存続を示したが、咳嗽、喀痰の改善と下熱を認めたので、やや有効と判定した。

症例 2 はじん肺結核の加療中に扁平上皮癌が発見された症例で、胸部 X 線写真上の変化は著明ではないが、38°C 台の発熱と咳嗽、喀痰量の増加を認め、喀痰中から *S. aureus* と *Klebsiella* が検出された。本剤 1 g × 2 回点滴投与により上記菌は消失したが *Enterobacter* の出現をみた。赤沈値、CRP の有意の変化は認められなかったが、下熱、喀痰量の減少を認め、やや有効とした。

症例 3 はじん肺結核に肺感染症を合併した症例で、高度の呼吸不全の状態にあった。原因菌は不明であったが、本剤 1 日 1 g 投与により呼吸困難、喀痰量、血液ガス所見などの改善を認め有効とした。

症例 4 は頸椎損傷 (C_{4/5}) の嚥下性肺炎で、胸部 X 線写真で左側肺野全体に濃厚な均等性陰影、ラ音、40°C 台の発熱、白血球増多等を認め、本剤使用前 CBPC 10 g、AMK 200 mg 使用中であったが改善を認めなかった。喀痰中から *Klebsiella* と *S. aureus*、膿中から *P. aeru-*

ginosa、尿中から *P. rettgeri* が検出されたが、本剤の使用後すべて消失した。また、胸部 X 線写真上異常陰影の消失、黄色粘膿性喀痰の消失、下熱などの臨床的改善も著明で著効とした。なお、本例は血管確保が困難で、本剤 1 g を朝夕の 2 回筋注で投与した (Fig. 2)。

症例 5, 6 は基礎疾患にじん肺結核と慢性肺性心があり、肺感染を時々くり返している症例で、前者は *H. influenzae* が、後者は *Klebsiella* が検出されたが、本剤 1 日 2 g の使用によりいずれも消失した。下熱、白血球数、血沈値の改善や血液ガス所見の改善を認め有効とした。

(ii) 尿路感染症 (症例 7~症例 10)

症例 7 は脳動脈硬化症、前立腺肥大、膀胱瘻設置術を施行している患者で、慢性尿路感染症のある例で、尿中白血球数の増多、CRP の上昇を認め、尿中から *P. vulgaris* と *Serratia* が検出された。本剤 1 日 1 回 1 g の使用後 *P. vulgaris* の消失を認めたが、*Serratia* は存続した。尿中白血球数の減少、CRP の低下を認め、やや有効とした。

症例 8 は頭部外傷、直腸膀胱障害がありカテーテルを留置している例で、食思不振、尿中白血球数増多を認め、尿中から *E. coli* と *Serratia* が 10⁵/ml 以上検出されたが、本剤 1 日 1 回 2 g の投与により消失し、尿所見の改善を認め有効とした。

症例 9 は基礎疾患に BEHCET 病がある慢性膀胱炎の例で、38°C 台の発熱、白血球数増多、CRP 上昇を認め、尿中から *Serratia* と *S. faecalis* ≥ 10⁵/ml を検出したが、本剤 1 日 1 回 2 g の使用により消失した。また、下熱、尿所見の正常化、CRP の低下を認め有効とした。

症例 10 はアルコール中毒症と前立腺肥大症に合併した慢性膀胱炎の患者で、38°C 台発熱、全身衰弱、尿所見の異常があり、尿中から *Klebsiella* > 10⁵/ml が検出され、本剤 1 日 1 回 1 g の使用により消失した。下熱、食思改善、尿所見の正常化を認め有効とした。

尿路感染症のいずれもカテーテル使用例で頻尿、排尿痛等の自覚的症状は不明で、尿所見と細菌学的所見が主となった。

(iii) 術後感染症 (症例 11)

胃腸手術後の腹膜炎と胸膜炎で 38°C 台の発熱が続く、腹部症状と右胸部に胸水の貯留を認め、呼吸困難、白血球増多を認め GM 80 mg、MINO 200 mg の投与中であつたが、無効であつた。腹水から *E. coli*、*Klebsiella* が検出されたが、胸水からは不明であつた。本剤 1 日 1 回 2 g 7 日間投与したが、下熱傾向は認められ

Fig. 2 Case 4 KY 44y M, Aspiration pneumonia (Spinal cord injury)

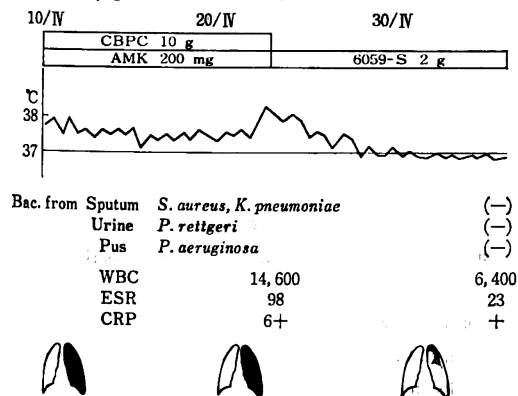


Table 2 Laboratory findings before and after administration of 6059-S

Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		WBC		GOT (U)		GPT (U)	Al-Pase (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
	B*	A**	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	412	408	10.6	9.7	10,300	7,900	21	17	10	12	16.6	17.7
2	353	324	9.8	8.8	7,200	5,600	31	38	20	22	24.3	12.0
3	464	476	14.0	13.6	5,200	4,200	20	13	13	16	19.3	20.6
4	299	406	8.1	11.8	14,600	6,400	15	18	10	14	23.9	24.3
5	440	432	13.8	12.8	15,400	6,500	26	27	22	33	11.7	8.8
6	442	462	14.1	15.3	8,200	4,600	31	29	17	17	43.5	45.6
7	405	412	11.1	11.0	6,800	5,400	25	27	19	24	24.1	20.8
8	450	455	13.6	13.9	8,900	6,300	30	37	44	46	11.1	12.2
9	527	509	14.2	12.7	12,200	8,900	23	19	34	32	12.4	7.8
10	326	329	9.5	9.8	10,600	6,900	15	16	6	6	19.4	17.6
11	359	357	9.8	10.2	13,800	9,300	16	19	18	19	29	19.2

* : Before ** : After

ず、血液ガス所見等検査成績の改善も認められず無効とした。

4. 副作用

本剤投与前後に肝機能検査 (GOT, GPT, Al-Pase), 腎機能検査 (BUN, Creatinine) 骨髄機能検査 (RBC, Hb, WBC) を施行して副作用の有無を検討した (Table 2)。肝機能では症例 11 で Al-Pase が 7.6 から 16.4 と上昇を認めたが、一過性のものであり、投与中止後下降を示した。その他については、特記すべき異常は認められなかった。なお、臨床的な副作用は認めなかった。

5. 考 察

近年 Cephalosporin 系抗生剤の開発はめざましいものがあるが、著しい化学構造上の特徴を有し、第 3 世代の Cephalosporin といわれる 6059-S は、院内感染で問題になっている *Serratia*, *P. inconspicua*, *Enterobacter* といった *Enterobacteriaceae* や嫌気性菌に対して優れた抗菌力を示すといわれている。

今回我々が本剤を使用した症例は、いずれも何らかの重篤な基礎疾患を有する中等症以上の呼吸器感染症 6 例、尿路感染症 4 例、術後感染症 1 例で、その臨床効果および副作用を検討した。本剤の総合効果は、著効 1 例、有効 6 例、やや有効 3 例、無効 1 例の成績で、対象症例が重症の多かったことを考慮すれば、良好なものであったと考えられる。特に著効例であった症例 4 において、複雑な感染症であったにもかかわらず、1 日 2 g の筋注により、著明な改善をみたことは本剤の有用性を示すものと考えられる。

また、細菌学的効果では、*Klebsiella*: 消失 4, 不変 1, *Serratia*: 消失 2, 不変 1, *S. aureus*: 消失 2, *P. vulgaris*, *E. coli*, *S. faecalis*, *H. influenzae* 各 1 は全部消失の成績であり、本剤の優れた抗菌力を示すものであった。副作用については、1 例で Al-Pase の上昇がみられたが、一過性のものであり、投与中止後正常に復した。

以上の観点より、6059-S は優れた臨床効果を期待できる薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY127935, a novel oxa- β -lactam: an *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 341~345, 1979
- 2) NEU, H. C.; N. ASWAPOKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds.

Antimicrob. Agents & Chemother. 16: 141~149, 1979

3) BARZA, M.; F. P. TALLY, N. V. JACOBUS & S. L. GORBACH: *In vitro* activity of LY127935. Antimicrob. Agents

& Chemother. 16: 287~292, 1979

4) 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)

CLINICAL STUDIES ON 6059-S

HISAO KIMURA, SHICHIRO IWABUCHI, ICHIRO KUROKOCHI and TOSHIO MAIYA
Fukushima Rosai Hospital

6959-S was administered to 11 cases of infectious disease in total, including respiratory infection, chronic complicated urinary tract infection and postoperative infection, and its clinical effect was evaluated.

In respiratory infections, 4 of 6 cases showed excellent or good response. In urinary tract infection 3 of 4 cases revealed good response. Postoperative infection was treated with poor effect.

In one case Al-Pase elevated transiently. It returned to normal value by the cessation of the medication.

6059-S was evaluated to be a useful antibiotic.