

## 重症基礎疾患を有する呼吸器感染症に対する 6059-S の使用経験

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

重症基礎疾患を有する 16 名の呼吸器感染症に、新しい  $\beta$ -lactam 系注射用抗生剤 6059-S を投与し、臨床効果を検討した。

肺炎 13 例、肺化膿症 3 例に対して、6059-S 1 日 1~2 g を 7~21 日投与して著効 11 例、有効 4 例、無効 1 例で、有効率 93.7% と好成績を得た。

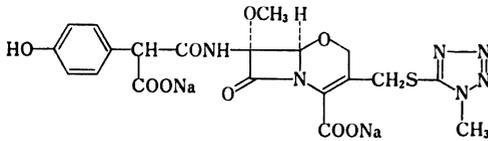
副作用としては、肺炎の 1 例に一過性の transaminase の上昇がみられ、1 例に爪白癬の悪化がみられた。爪白癬の悪化については因果関係が明らかでないが、今後の検討を要するものと思われる。

## はじめに

$\beta$ -lactam 系抗生剤が近年種々開発されている中で、本邦塩野義製薬で開発された 6059-S は Fig. 1 のような構造を有し、抗菌力も従来の Cephalosporin 剤、 $\beta$ -lactam 抗生剤に比べて強く<sup>1,2)</sup>、その臨床効果が期待されている。

我々は重症基礎疾患を有する呼吸器感染症に本剤を少量 (1 日量 1~2 g) 用いてその効果を検討した。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



## 目 的

重症基礎疾患を持ってれば呼吸器の感染症は治療が困難とされ、しばしば混合感染を来したり、重篤な感染症に進展することがみられる。

6059-S は *in vitro* で広域の抗菌スペクトラムを有し、MIC が極めて低い新しいタイプの抗生剤で、臨床面で重要な位置をしめることが期待される薬剤であり、重症基礎疾患に合併した呼吸器感染症に対する本剤の有効性を検討した。

## 対 象

26 才から 76 才までの成人、男性 9 例、女性 7 例、合計 16 例の呼吸器感染症で、肺炎 13 例、肺化膿症 3 例である。うち 13 例に基礎疾患を有し、感染症も重症が多かった。基礎疾患は肺炎+心不全 1、胃潰瘍 1、気管支拡張症 4、気管支拡張症+糖尿病 1、肺のう胞症+ameloblastoma 1、肺のう胞症+糖尿病 1、肝炎 1、陈旧性肺結核+大腸癌 1、脳溢血+肝炎 1、高血圧 1 で

ある (Table 1)。

## 投与方法ならびに投与量

6059-S 0.5~1 g を 5% glucose 250 ml または生理食塩液 100 ml に溶解し 60 分で 1 日 2 回点滴静注した。7 日間投与 (総量 14 g) 5 例、14 日間投与 (28 g) 9 例、21 日間投与 (21, 42 g) 2 例である。

## 臨床効果判定の基準

著効: 喀痰中から病原菌が消失あるいは著明に減少し、臨床的に改善が速やかでかつ著しく、投薬 72 時間以内に改善傾向が認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効: 喀痰中から病原菌が消失あるいは著明に減少し、臨床的に改善が投薬 1 週間以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効: 細菌学的な効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、または、細菌学的な効果はなかったが、投薬 1 週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

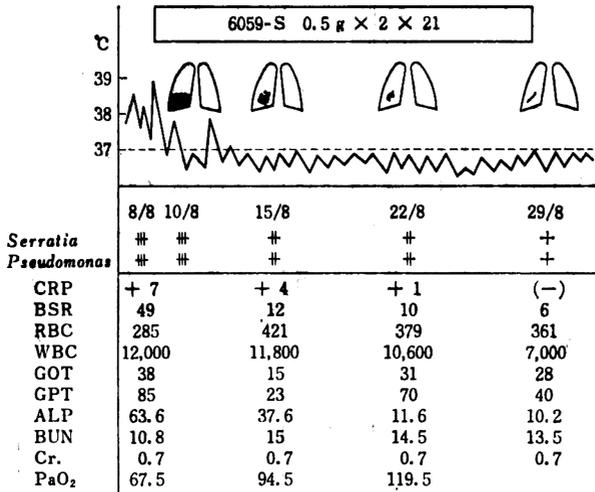
無効: 細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

## 成 績

呼吸器感染症 16 例に 6059-S を使用し、その臨床成績をまとめて Table 1 に示す。

本剤使用前に喀痰から分離された菌は  $\alpha$  or  $\beta$ -Streptococcus 6, *S. faecalis* 1, *Serratia* 2, *Neisseria* 1, *S. pneumoniae* 1, *S. aureus* 1, *H. influenzae* 1, *K. pneumoniae* 1, *E. coli* + *Citrobacter* 1, *Serratia* + *Pseudomonas* 1 で投与後に  $\alpha$ -Streptococcus と *E. coli* および *Serratia* + *Pseudomonas* は残ったが、他は消失した。*H. influenzae* の 1 例は 3 日目には菌消失し

Fig. 2 T. T. 74y. o. M., Pneumonia (Apoplexia)



たが、投与後に *K. pneumoniae* が検出された。

発熱は 39°C 以上 7 例、38°C 以上 3 例、37°C 以上 6 例であった。6059-S 投与後全例が正常化したはそのうちの 1 例は 1 週間以上を要した。ESR は 100 mm/h 以上のも 4 例、50 mm/h 以上のも 4 例、20 mm/h 以上のも 7 例、10 mm/h 以上のも 1 例であったが 10 mm/h 以下に戻ったものは 8 例であった。無効の 1 例を除いては他は有意に改善していた。WBC は 10,000/mm<sup>3</sup> 以上のも 8 例、7,000/mm<sup>3</sup> 以上のも 6 例、正常のも 2 例であったが 13 例が正常に改善した。呼吸困難、胸部レントゲン線像、咳、喀痰の量、胸痛、チアノーゼ等多方面にわたる検討から、著効 11 例、有効 4 例、無効 1 例であった。無効の 1 例は陳旧性肺結核と大腸癌を基礎に有し、一般状態が良くなかった肺化膿症の症例 (第 15 症例) で、*E. coli* と *Citrobacter* の混合感染であったが、症状の進展はくい止めたものの改善には至らず、喀痰中に *E. coli* が残った。有効以上の改善率は 93.7% となる。以下に代表症例を示す。

#### 症例 16 74 才、男、肺炎 (脳溢血、肝障害)

脳溢血で入院中昭和 54 年 8 月 8 日から発熱、胸部レントゲン線で右下肺野の肺炎を発見、呼吸困難を伴っていた。*Serratia*, *Pseudomonas* の混合感染で CRP 7,

ESR 49, WBC 12,000, RBC 285 万, PaO<sub>2</sub> 67.5, GOT 38, GPT 85, Al-P 63.6 であった。8 月 10 日から 6059-S 0.5 g を 5% glucose 250 ml に溶解し、1 日 2 回 60 分で点滴静注した。3 週間の経過で陰影は消失し CRP, ESR, WBC も改善したが、*Serratia*, *Pseudomonas* は著しい減少を来たしたものの消失には至らなかった。有効と判定した (Fig. 2)。

副作用は 2 例に認められた。肝炎を有する 76 才の肺炎男性 (第 14 症例) で、投与前に GOT 51, GPT 52, Al-P 16.4 とやや高値であったが、3 日目から次第に上昇し 1 週間後に GOT 211, GPT 208 と上昇した。本剤は 1 日 2 g 14 日間投与されたが本剤投薬継続中に漸減し終了時には GOT 44, GPT 58, Al-P 8.3 と投与前と同じレベルに落ち着き、transaminase の上昇は一過性であった。同じく肝炎を有する 74 才男性 (第 16 症例) には 1 日 1 g 投与で transaminase の変動はなかった。他の 1 例は両足に爪白癬を有する肺炎の女性 (第 3 症例) が、本剤投与 7 日目頃から白癬が拡大しはじめ、14 日目の終了時には両下肢まで広がった。本剤投与終了後 1 週間で改善した (Table 2)。

#### 考 察

呼吸器感染症に対する抗生剤の使用量は、やや増量の

Table 1 Therapeutic effect of 6059-S on respiratory tract infection

Case No.	Age & Sex	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose(g) X days	Organism isolated		Clinical responses			Clinical effect
					Before	After	Fever (°C)	ESR (mm/h)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	
1	34 M	Pneumonia	(-)	2 X 7	<i>α-Streptococcus</i>	<i>β-Streptococcus</i>	37.2 ↓ Subsided	39 ↓ 5	14,600 ↓ 6,900	Excellent
2	40 F	Pneumonia	(-)	2 X 7	<i>α-Streptococcus</i>	<i>α-Streptococcus</i>	39.5 ↓ Subsided	97 ↓ 13	7,100 ↓ 6,300	Excellent
3	53 F	Pneumonia	Pancreatitis Heart failure	2 X 14	<i>S. faecalis</i>	(-)	39.2 ↓ Subsided	36 ↓ 4	13,400 ↓ 5,000	Excellent
4	70 M	Pneumonia	Stomach ulcer	2 X 14	<i>Serratia</i>	(-)	38.2 ↓ Subsided	65 ↓ 41	7,900 ↓ 6,300	Excellent
5	65 M	Pneumonia	Bronchiectasis	2 X 7	<i>α-Streptococcus</i>	<i>α-Streptococcus</i>	38.2 ↓ Subsided	60 ↓ 7	11,700 ↓ 4,400	Excellent
6	40 F	Pneumonia	Bronchiectasis Diabetes mellitus	2 X 14	<i>Serratia</i>	(-)	37.5 ↓ Subsided	64 ↓ 24	9,900 ↓ 5,200	Excellent
7	64 F	Pneumonia	Bronchiectasis	2 X 7	<i>Neisseria</i>	<i>α-Streptococcus</i>	37.5 ↓ Subsided	36 ↓ 5	9,600 ↓ 5,000	Excellent
8	55 F	Pneumonia	Bronchiectasis	2 X 14	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	37.7 ↓ Subsided	34 ↓ 10	3,200 ↓ 4,000	Excellent
9	60 F	Pneumonia	Bronchiectasis Scoliosis	2 X 7	<i>β-Streptococcus</i>	(-)	38.1 ↓ Subsided	40 ↓ 20	9,200 ↓ 6,000	Excellent
10	26 F	Lung abscess	(-)	2 X 14	<i>S. aureus</i>	(-)	39.5 ↓ Subsided	100 ↓ 40	12,800 ↓ 4,800	Excellent
11	28 M	Lung abscess	Hypertension	2 X 21	<i>α-Streptococcus</i>	<i>α-Streptococcus</i>	39.0 ↓ Subsided	101 ↓ 7	13,500 ↓ 6,200	Excellent

12	66 M	Pneumonia	Lung cyst Ameloblastoma	2 × 14	<i>K. pneumoniae</i>	(-)	39.0 ↓ Subsided	115 ↓ 56	11,200 ↓ 10,400	Good
13	53 M	Pneumonia	Lung cyst Diabetes mellitus	2 × 14	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	37.6 ↓ Subsided	13 ↓ 7	5,600 ↓ 4,600	Good
14	76 M	Pneumonia	Hepatitis	2 × 14	<i>H. influenzae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	39.0 ↓ Subsided	40 ↓ 41	12,600 ↓ 5,500	Good
15	69 M	Lung abscess	Old Tbc Intestinal cancer	2 × 14	<i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i>	<i>E. coli</i>	37.8 ↓ Subsided	105 ↓ 96	9,600 ↓ 10,600	Poor
16	74 M	Pneumonia	Apoplexia Hepatitis	1 × 21	<i>Serratia</i> (+++) <i>Pseudomonas</i> (+++)	<i>Serratia</i> (+) <i>Pseudomonas</i> (+)	39.0 ↓ Subsided	49 ↓ 6	12,000 ↓ 7,000	Good

傾向にあり、Cephalosporin 系で 1 日 4 g の使用量が一般的となっているようである。6059-S の MIC は、他の  $\beta$ -lactamase に安定な抗生剤 (Cefuroxime, Cefmetazole, Cefoxitin 等) および Cefazolin (CEZ) に比べ 4~6 段階位低いとされている<sup>1,2)</sup>。

*In vitro* のデータがそのまま臨床に対応するとは言えないが、MIC からは 1 回投与量が 0.5 ないし 1 g, 1 日 2 回投与で効果が期待できる。

我々は、1 日投与量を 2 g としその臨床効果を検討したが、著効 11 例を含む 93.7% の有効率は非常に良い成績と言える。蛋白結合率<sup>3)</sup>は 53% で CEZ の 93% より低く、オートラジオグラフィによる臓器内分布から肺にもかなりの濃度で移行することが知られており<sup>3)</sup>、かなりの重症呼吸器感染症でも 1 日 1~2 g 投与で十分の効果をあげ得ることが知られた。毒性<sup>3)</sup>も LD<sub>50</sub> ではむしろ CEZ より少なく、肝、腎機能障害も特に問題はなく、極めて安全性の高い物質であることが知られているが、我々の検討でも腎障害を来たしたものは全くなく、肝障害のある 2 名の患者でも一例に transaminase の一過性上昇があったのみで、一例には全く影響を及ぼさず、正常肝には全く影響がなかった。

今回の検討成績から 6059-S の使用量は 1 日 1~2 g で従来の Cephalosporin 系薬剤の半量で十分であると思われる、安全性の上からも副作用の発現が軽減されるものと期待される。今後、症例数が増えればさらに本剤の有用性と安全性が確認されるものと思われる。

## 文 献

- 1) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY 127935, a novel oxa- $\beta$ -lactam: an *in vitro* comparison with other  $\beta$ -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  $\beta$ -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 141~149, 1979
- 3) 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)

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

Case No.	Total dose (g)	Side effect	Laboratory findings					Urine albumin
			GOT (7~40)	GPT (4~35)	AL-P (2.7~10.0)	BUN (8~20)	$\mu$ -Cr (0.5~1.7)	
1	14	(-)	20 → 26	20 → 41	6.6 → 4.8	17.1 → 18.7	0.9 → 0.9	(-) → (-)
2	14	(-)	20 → 21	20 → 18	7.5 → 7.1	15.8 → 16.2	0.8 → 0.7	(-) → (-)
3	28	Advance of trichophytina	69 → 29	6 → 20	5.2 → 4.8	16.5 → 11.5	0.9 → 0.9	(-) → (-)
4	28	(-)	24 → 19	28 → 15	4.9 → 3.6	10.4 → 11.3	1.1 → 1.0	(-) → (-)
5	14	(-)	25 → 34	20 → 29	6.6 → 5.7	15.4 → 15.5	1.2 → 1.2	(-) → (-)
6	28	(-)	15 → 9	27 → 7	5.6 → 4.2	8.3 → 11.0	0.8 → 0.7	(-) → (-)
7	14	(-)	16 → 30	12 → 20	7.7 → 8.1	11.3 → 14.0	0.7 → 0.8	(-) → (-)
8	28	(-)	18 → 19	9 → 15	7.8 → 6.0	12.9 → 13.0	0.8 → 0.7	(-) → (-)
9	14	(-)	15 → 36	10 → 19	9.2 → 6.2	11.7 → 15.1	0.7 → 0.8	(-) → (-)
10	28	(-)	10 → 18	9 → 19	8.1 → 8.0	16.6 → 14.0	0.7 → 0.6	(+) → (-)
11	42	(-)	21 → 34	20 → 36	5.1 → 4.6	15.0 → 17.9	0.9 → 0.9	(-) → (-)
12	28	(-)	27 → 23	16 → 19	4.6 → 8.7	12.7 → 15.2	1.0 → 1.1	(+) → (-)
13	28	(-)	52 → 40	36 → 36	14.8 → 12.5	16.8 → 15.8	1.2 → 1.1	(-) → (-)
14	28	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑	211 ↑ ↓ 51 44	208 ↑ ↓ 52 58	19.3 ↑ ↓ 16.4 8.3	20.0 → 14.8	1.0 → 0.7	(+) ↑ ↓ (-) (-)
15	28	(-)	16 → 14	12 → 6	5.6 → 5.0	13.3 → 17.1	1.1 → 1.1	(-) → (-)
16	21	(-)	38 → 28	85 → 40	63.6 → 10.2	10.8 → 13.5	0.7 → 0.7	(-) → (-)

## CLINICAL STUDIES ON 6059-S IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS WITH SEVERE UNDERLYING DISEASES

IZUMI HAYASHI

Division of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Clinical investigations were performed on 6059-S, a new  $\beta$ -lactam compound.

6059-S was administered to total 16 cases of respiratory tract infections, at daily dose of 1~2 g for 7~21 days to 13 cases of pneumonia and 3 cases of lung abscess. Clinical response of 6059-S was excellent in 11 cases, good in 4 cases and not effective in one case.

Side effects with 6059-S were observed in 2 cases consisting of one elevation of serum transaminase and one skin eruption of nail trichophytia.