

6059-S の臨床的検討

渡辺一功・日比野順子・泉 昭・森 健・池本秀雄

順天堂大学医学部内科

6059-S を呼吸器疾患 10 例（気管支肺炎 2 例，気管支拡張症 2 例，びまん性汎細気管支炎 2 例，気管支喘息に伴う気道感染症 2 例，肺膿瘍 1 例，肺癌 1 例）および菌血症，腎盂炎各 1 例に使用し，著効 1 例，有効 8 例，無効 1 例，効果判定不能 2 例の結果をえた。

効果判定の可能であった呼吸器感染症 9 例中 8 例が著効ないし有効，1 例が無効，腎盂炎 1 例が有効の結果であり，有効率は 90% と高い数値を示した。原因菌別では *Haemophilus influenzae* 2 例中 2 例，*E. coli* 1 例中 1 例，*Pseudomonas aeruginosa* 2 例中 1 例が有効で，その消失率は 80% であった。

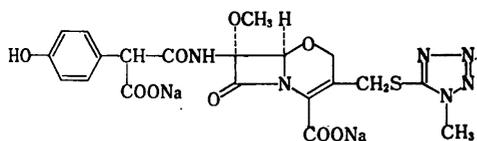
測定しえた起炎菌の MIC は *H. influenzae* は 10^7 cells/ml， 10^6 cells/ml とともに $0.05 \mu\text{g/ml}$ ，*E. coli* は 10^8 cells/ml で $0.39 \mu\text{g/ml}$ ， 10^6 cells/ml で $0.2 \mu\text{g/ml}$ と低く，*P. aeruginosa* は M 型が 10^8 cells/ml， 10^6 cells/ml とともに $12.5 \mu\text{g/ml}$ ，非 M 型は 10^8 cells/ml で $100 \mu\text{g/ml}$ ， 10^6 cells/ml で $50 \mu\text{g/ml}$ であった。

副作用は発疹，発熱，痒痒感，悪心などを含め臨床的に本剤によると思われるものはないが，2 例に S-GOT，S-GPT の軽度上昇を認め，本剤投与中止により速やかに正常値に復した。

はじめに

6059-S, (6R, 7R) - 7 - [2-carboxy-2 - (4-hydroxyphenyl) acetamido] - 7-methoxy-3 - [(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thio) methyl] - 8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo [4.2.0.] oct-2-ene-2-carboxylic acid disodium salt は 1976 年に塩野義製薬研究所で開

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



発され，Fig. 1 のとおりである。本剤は化学構造上特異的で，従来のセファロsporin骨格の硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換され，かつセファマイシン様構造も加わったユニークな新抗生物質である。

その抗菌域は広く，グラム陽性菌およびグラム陰性菌に強い抗菌力を示すが，グラム陽性菌には Cefazolin (CEZ) よりおとものもの，*E. coli*，*Klebsiella pneumoniae*，*Proteus sp.*，*Enterobacter*，*H. influenzae* などには特に優れた抗菌力をもっている。

今回，内科領域における各種呼吸器感染症および尿路感染症などに対し本剤の治療効果を検討する機会をえたので，その結果を報告する。

対象ならびに方法

順天堂大学医学部内科および関連病院に入院した患者

12 症例を対象とした。年齢は 43 才から 74 才で，男子 3 例，女子 9 例であり，疾患の内訳は呼吸器疾患 10 例（気管支肺炎 2 例，気管支拡張症 2 例，びまん性汎細気管支炎 2 例，気管支喘息に気道感染を伴うもの 2 例，肺膿瘍 1 例，肺癌 1 例），菌血症 1 例，腎盂炎 1 例の計 12 例である。

また，起炎菌の一部について 6059-S に対する MIC を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

投与方法および効果判定

投与方法は全症例につき，1 回 1 g を 250 ml の糖液または電解質液に溶解し，約 2 時間の点滴静注法で 1 日 2 回投与した。投与日数は最短で 7 日（総量 14 g），最長は 58 日（総量 116 g）であり，平均投与日数は 17 日，総投与量の平均は 34 g である。

臨床効果の判定は呼吸器感染症については胸部 X 線像の改善，臨床検査所見，とくに末梢白血球数，血沈，CRP，熱型および起炎菌の推移を観察し，著効 (excellent)，有効 (good)，やや有効 (fair)，無効 (poor) の 4 段階に判定し，尿路感染症については尿所見を参考にした。また，他剤との併用，retrospective に感染症状のなかったものは効果判定不能 (undetermined) とした。

成 績

Table 1 に示すように呼吸器疾患 10 例，菌血症 1 例，尿路感染症 1 例の計 12 例に 6059-S を使用した

Table 1 Clinical results of 6059-S

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Causative organism	Dose			Effect	Side effect	Underlying disease
						Daily (g)	Days	Total (g)			
1.	T.A.	65	F	RTI	<i>H. influenzae</i>	2	11	22	Excellent	-	Asthma br.
2.	T.T.	49	F	Pneumonia	Unknown	2	23	46	Good	-	
3.	S.Y.	65	M	Lung abscess	Unknown	2	22	44	Good	-	Asthma br. D.M.
4.	N.K.	74	E	Pyelitis	<i>E. coli</i>	2	7	14	Good	-	
5.	T.K.	43	F	Bacteremia	<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i>	2	58	116	Undetermined	-	Breast cancer Pl. cancer
6.	S.Y.	65	M	Pneumonia	Unknown	2	8	16	Good	-	Giant cyst
7.	K.I.	50	F	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> (M)	2	14	28	Poor	-	
8.	T.H.	49	F	DPB	<i>P. aeruginosa</i>	2	18	36	Good	-	
9.	S.H.	70	F	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	2	11	22	Good	GOT 35 → 73.5 GPI 22 → 40	
10.	T.H.	66	M	Lung cancer	Unknown	2	8	16	Undetermined	-	
11.	T.A.	66	F	RTI	Unknown	2	10	20	Good	-	Asthma br.
12.	K.F.	49	F	DPB	<i>S. pneumoniae</i>	2	14	28	Good	GOT 17 → 71 GPT 14 → 65	

RTI: Respiratory tract infection, DPB: Diffuse bronchiolitis

が、効果判定可能であったのは 10 例であった。症例 5 の肺癌・癌性胸膜炎に併発した菌血症の症例は他剤 (ST 合剤, Amikacin) の併用がおこなわれたため、また症例 10 の肺癌症例は当初、肺膿瘍を考へ本剤の使用を開始したが、扁平上皮癌と診断され、感染症状があきらかでないため効果判定から除外した。

臨床効果は 10 例中著効 1 例、有効 8 例、無効 1 例であり、気管支喘息に伴う気道感染症の 1 例が著効、気管支肺炎の 2 例、びまん性汎細気管支炎の 2 例、肺膿瘍の 1 例、感染を伴う気管支拡張症、気管支喘息の各 1 例、腎盂炎の 1 例が有効であった。無効例は *P. aeruginosa* (M型) を検出した気管支拡張症の症例であった。

細菌学的にみると 10 例中 6 例に起炎菌を決定することが可能であった。すなわち、呼吸器感染症では *H. influenzae* 2 例、*Streptococcus pneumoniae*、*P. aeruginosa* の M 型、非 M 型各々 1 例があり、腎盂炎の 1 例では

E. coli を検出した。6059-S の投与により症例 7 の *P. aeruginosa* (M型) を除いて全例短期間に消失した。

6059-S に対する MIC 値は、症例 1 の *H. influenzae* では 10^7 cells/ml, 10^6 cells/ml とともに $0.05 \mu\text{g/ml}$ 、症例 4 の *E. coli* は 10^8 cells/ml で $0.39 \mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml で $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、症例 7 の *P. aeruginosa* (M型) は 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml とともに $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、症例 8 の *P. aeruginosa* は 10^8 cells/ml で $100 \mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml で $50 \mu\text{g/ml}$ であった。

この他本剤の投与はおこなわれなかったが、糖尿病に尿路感染を有するものの尿中から 10^7 コ/ml 分離された 2 症例の *E. coli* の MIC は 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml とともに各々 $0.39 \mu\text{g/ml}$, $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

副作用

本剤投与により発疹、発熱、痒痒感、悪心、悪寒などの副作用は認めなかった。本剤投与前後における血液学

Fig. 2 Laboratory data before and after administration of 6059-S

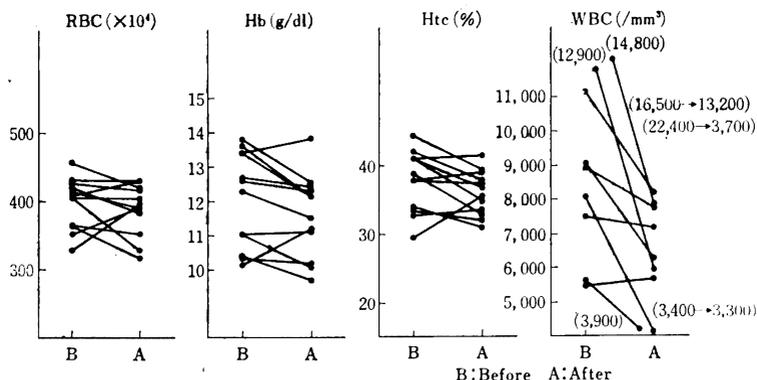
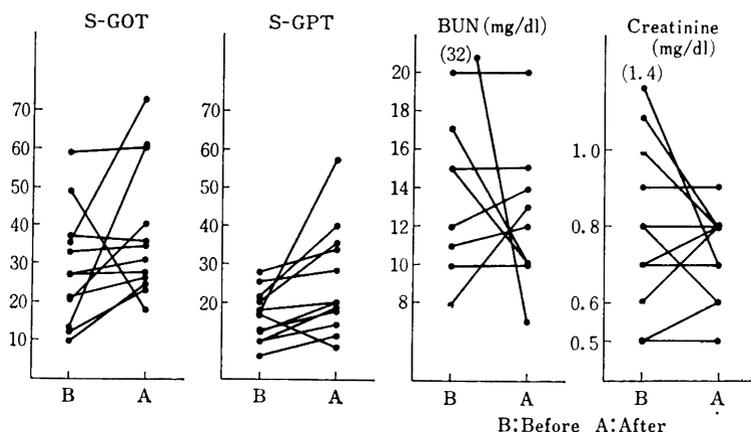


Fig. 3 Laboratory data before and after administration of 6059-S



的および生化学的検査は Fig. 2, 3 に示すが、血液学的には特記すべきことはなかった。症例 9 で S-GOT が 35 U から 73.5 U に、S-GPT が 22 U から 40 U に、また症例 12 で S-GOT が 17 U から 71 U に、S-GPT が 14 U から 65 U に上昇したが、ともに本剤の投与中止により速やかに正常値に復している。

考 按

6059-S は化学構造上特異的で、従来のセファロsporin 骨格の硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換され、かつセファマイシン様の構造をも加わったユニークな新抗生物質である。

6059-S は *Staphylococcus aureus* や *Staphylococcus epidermidis* に対しては Cephalothin (CET), Cefuroxime (CXM), Cefamandole (CMD) より抗菌力が弱く、*Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes* に対しても抗菌力はおとる。*S. pneumoniae* にも他のセファロsporin 剤や Ampicillin (ABPC) より抗菌力はおとっている。*Streptococcus faecalis* に対しては他のセファロsporin 剤同様 抗菌力がおとる。しかし、*Enterobacteriaceae* に対しての抗菌力は Cefotaxime (CTX) には劣るものの、従来のセファロsporin 剤および近年開発された CMD, CXM, Cefoxitin (CFX) より強いとされている。とくに、インドール陽性の *Proteus*, *Salmonella* に対しての抗菌力がよく、*P. aeruginosa* に対しては CTX より 2 倍、Carbenicillin (CBPC) より 4 倍抗菌力がよいとされている。また、*Bacteroides sp.* *H. influenzae* に対する抗菌力がよいのも特徴である^{1,2)}。

近年、呼吸器感染症および尿路感染症の特徴としてグラム陰性桿菌の増加があげられており、今回、我々の検討した症例でも起炎菌の判明したもの 7 例中 6 例がグラム陰性桿菌であった。

全国集計の成績³⁾をみても呼吸器感染症においてグラム陰性菌の症例が多く、*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* などに本剤の有効例が多くみられ、尿路感染症においても *E. coli* のみならず多くのグラム陰性菌にも有効例が多い。

また、本剤は点滴静注法により高い血中濃度が得られ、半減期も長いのが特徴である³⁾。

以上のことにより、6059-S はグラム陰性菌による呼吸器感染症および尿路感染症をはじめ、各種の感染症に有用な新抗生物質と考えられる。

謝 辞

本検討にあたり MIC を測定していただいた塩野義製薬研究所に深謝いたします。

文 献

- 1) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BCD FORD: L Y127935, a novel oxa- β -lactam: an *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 341~345, 1979
- 2) NEU, H. C.; N. ASWAPOKKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 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)

CLINICAL STUDIES ON 6059-S

KAZUYOSHI WATANABE, JUNKO HIBINO, AKIRA IZUMI,

TAKESHI MORI and HIDEO IKEMOTO

Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

6059-S is a new oxacephem derivative with a characteristic chemical structure.

6059-S was administered by drip infusion to 10 cases of respiratory tract infections, one case of urinary tract infection and one case of bacteremia.

The clinical effectiveness was excellent in one, good in 8 and poor in one case. In the remaining 2 cases, however, the clinical results were unable to be judged. In regard to *H. influenzae* and *E. coli* infection, favorably responded with a drip infusion of 1 g of 6059-S for 2 hours twice a day.

As to side effects, elevation of S-GOT and S-GPT was noted in 2 cases.

According to these results, 6059-S was evaluated to be a useful antibiotic on respiratory and urinary tract infections.