

## 6059-S の使用経験

木島 澄子・上平 知子・高峰 敏恵  
片山 道夫・滝沢 敬夫  
東京女子医科大学内科 I

新合成 Oxacephem 系抗生物質 6059-S を入院患者 14 名（慢性気道感染症 8 例，肺炎 4 例，その他感染症 2 例）に使用し，その臨床的・細菌学的効果と分離菌株の  $10^6$  接種と  $10^8$  接種における本剤への感受性について検討し，以下の結果を得た。

臨床的検討にて慢性気道感染症は 8 例中 2 例の判定不能（除外）を除き 6 例全例で有効，肺炎は 4 例中 3 例が有効，その他感染症 2 例はいずれも有効で，全体 14 例中判定不能 2 例を除き有効が 11 例で 92% の有効率であった。また細菌学的にも検出菌不明の 4 例と判定不能（除外）2 例を除き 8 例中 7 例に菌の消失をみ，87.5% の有効率を示した。

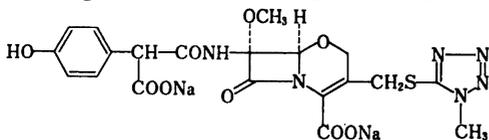
次に本臨床例から分離し得た菌およびその他当施設保存菌株の  $10^6$  接種時と  $10^8$  接種時の本剤の MIC を測定したが，いずれの接種菌量にても *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* は  $0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  の高感受性を示し，*P. aeruginosa* も  $10^6$  接種にて  $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  の感受性を示した。

副作用としては悪心，下痢の各 1 例が認められたがいずれも本剤投与中止後すみやかに消失した。

## 緒 言

Oxacephem 系抗生剤 6059-S (Fig.1) は塩野義製薬株式会社研究所にて合成された第 3 世代の注射用抗生物質で，従来の 7-ACA 骨格の S 原子を O 原子に置換した全く新しい構造を持ち，しかも Cefoxitin (CFX) あるいは Cefmetazole (CMZ) と同様に 7 位に  $-\text{OCH}_3$  基を有する薬剤である。

Fig. 1 chemical structure of 6059-S



Chemical name: (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

抗菌スペクトラムも嫌気性菌あるいは *P. aeruginosa* にまで拡大されており<sup>1,2)</sup>，特にグラム陰性桿菌に対しては従来の Cephalosporin 系薬剤の 8~16 倍の抗菌力を示している<sup>3)</sup>。

今回，呼吸器感染症患者を中心に，本剤を使用する機会を得たのでその概要について報告する。

## 対象と投与法

対象：東京女子医大内科 I に 1979 年に入院した患者 14 名で，その内訳は Table 1 の様に慢性気道感染症 8 例，肺炎 4 例，その他感染症 2 例（敗血症，尿路感

染症）である。年齢は 24~81 才に分布，平均 66.5 才である（男 64.7 才，女 69.8 才）。

投与法：6059-S 1~2 g を 5% ブドウ糖液または電解質を含む補液 200~500 ml に溶解し 1~2 時間かけ 1 日 2~3 回点滴静注，または 0.5~2 g を生理食塩液 20 ml 等に溶解し，数分かけて静注を行なった。

併用薬は，主に祛痰剤，気管支拡張剤で，一部の症例では，副腎皮質ホルモン，他の抗生剤を使用した。

## 効果判定規準

効果判定は細菌学的見地と臨床の見地の両面から行ない，各々有効，無効，判定不能に分けた。その指標として，細菌学的には本剤投与に伴う起炎菌の消長を取り上げ，他方臨床的には，自覚症状の改善ならびに炎症所見を反映する諸検査成績（CRP，血沈，白血球数等）の改善を以て判定の規準とした。

## 成 績

## 1 各症例について

## 症例 1. S. T. 男性，75 才

10 年来の慢性気管支炎症例で，急性増悪のため入院。入院時喀痰中に *Acinetobacter* をみ，SBPC, AMK にてやや軽快の方向にあったが，気管支洗浄後，発熱と胸部 X-P 上の浸潤性陰影が増悪し，6059-S を投与。2 日目に下熱し，肺陰影も消失，臨床的效果ありと判定した。

## 症例 2. K. T. 女性，70 才

慢性気管支炎 + 副鼻腔炎症例で，発熱あり AMPC 投

Table 1 Clinical effects of 6059-S

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Material	Organism		Administration			Effect		Side effect
						Before	After	Daily dose (g x times)	Route	Duration (Days)	Bacterio- logical	Clinical	
1	S.T.	75	M	Chr. bronchitis (Acute exacerbation)	Sputum	(-)	(-)	1 x 2	IVD	13	N.E.	Good	-
2	K.T.	70	F	Chr. bronchitis (Acute exacerbation) Sinusitis	Sputum	<i>Acinetobacter</i> <i>H. influenzae</i>	(-)	0.5 x 2	IV	4	Good	Good	-
3	O.T.	67	M	Chr. bronchitis (Acute exacerbation) Sinusitis	Sputum	<i>Proteus</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>8</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	1 x 1	IVD	1	N.E.	N.E.	Nausea
4	S.K.	59	M	Respiratory tract infection (Interstitial pneumonia, DM)	Sputum	(-)	(-)	1 x 2	IVD	7	N.E.	Good	-
5	O.Y.	63	M	Capillary bronchitis Sinusitis (Heart failure)	Sputum	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	2 x 2	IVD	4	Poor	Good	Diarrhea
6	N.K.	52	F	Respiratory tract infection (TB)	Sputum	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>	(-)	1 x 2	IV	6	N.E.	N.E.	-
7	T.M.	24	M	Bronchiectasis (Acute exacerbation)	Sputum	<i>H. influenzae</i>	(-)	1 x 2	IVD	19	Good	Good	-
8	S.T.	67	M	Bronchial asthma (Heart failure)	Sputum	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>	(-)	1 x 2	IVD	28	Good	Good	-
9	K.K.	79	M	Pneumonia (Post-op. of lung ca.)	Sputum	(-)	<i>S. faecalis</i>	2 x 2	IV	12	N.E.	Good	-
10	K.F.	73	F	Pneumonia (DM, TB)	Sputum	<i>E. coli</i>	(-)	1 x 2	IV	7	Good	Good	-
11	K.F.	74	F	Pneumonia (DM, TB, Heart failure)	Sputum	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	(-)	1 x 2	IV	12	Good	Good	-
12	A.M.	67	M	Pneumonia (Respiration failure, TB)	Sputum	(-)	<i>P. aeruginosa</i>	1 x 2	IV	9	N.E.	Poor	-
13	M.A.	81	M	Sepsis Urinary tract infection	Blood Urine	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> <i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	(-)	1 x 3	IVD	20	Good	Good	-
14	Y.F.	80	F	Urinary tract infection (CMMI, Renal failure)	Urine	<i>S. marcescens</i> >10 <sup>5</sup>	(-)	2 x 2	IVD	19	Good	Good	-

与を受け、解熱したが約 2 週後喀痰の増量、全身倦怠感の増強をみて入院。当初喀痰中から *H. influenzae* と *Acinetobacter* を認め 6059-S 1 g/日を投与。自覚症の改善、CRP 軽快、菌の消失を認め、有効と判定した。

### 症例 3. O. T. 男性, 67 才

慢性気管支炎+副鼻腔炎症例で、入院当初多量の膿性痰喀出、喀痰中から *P. aeruginosa*, *Proteus* sp. を検出。6059-S 1 g の点滴を開始したが、注射 5 分後から悪心が出現。投与中止にて悪心は消失した。

### 症例 4. S. K. 男性, 59 才

間質性肺炎症例の気道感染症例で咳、息切れに加え膿性痰が出現。気道感染を疑って外来で AMPC を投与したが、自覚症状の改善をみないため入院。入院後 6059-S の点滴静注を開始、自覚症状の改善をみた。この間細菌学的には有意菌を検出せず判定不能とした。

### 症例 5. O. Y. 男性, 63 才

慢性びまん性細気管支炎+副鼻腔炎症例で咳、痰、息苦しさが出現し、某医から AMPC の投与を受けたが軽快しないので、当科へ転院。喀痰中から *P. aeruginosa* を検出。6059-S を 4 g/日使用し、息苦しさ軽快、喀痰の粘度低下、*P. aeruginosa* の菌量減少を見たが、使用 2 日目から下痢が出現したため、4 日目に使用中止した。下痢はその後 3 日目から治癒した。臨床的に有効と判定した。

### 症例 6. N. K. 女性, 52 才

肺結核+気道感染の症例であるが、肺野異常影、発熱が持続し精査入院。当初、喀痰中から *K. pneumoniae* を検出し、6059-S 2 g/日を 6 日間使用し、菌の消失を認めた。しかし臨床的には不変であった。後日、*Mycoba-*

*clerium tuberculosis* が喀痰中から検出されたため臨床的にも細菌学的にも効果判定から除外した。

### 症例 7. T. M. 男性, 24 才

気管支拡張症例で、発熱、膿性痰が増加し入院。喀痰中に *H. influenzae* を検出し、ABPC 投与を受けるも喀痰量、CRP、喀痰細菌検査などに改善をみないため、6059-S 2 g/日に変更。喀痰量の減少、菌の消失、血沈の改善などを認め、有効と判定した。

### 症例 8. S. T. 男性, 67 才

気管支喘息+心不全症例で、入院 1 ヶ月前から喘息の発作が出現し入院した。喀痰から *K. pneumoniae* を検出し、6059-S 2 g/日使用。自覚症状の改善を認め、有効と判定した。

### 症例 9. K. K. 男性, 79 才

右肺癌手術後、肺炎様異常影の出現、発熱が持続し、AMPC, GM 等投与するも無効。菌が検出されないまま、本剤を投与し、肺野異常影の消失、下熱、CRP の改善を認め、臨床的に有効とした。

### 症例 10., 11. K. F. 女性, 73 才

同一症例で、陳旧性肺結核+糖尿病が基礎にあり、3 月及び 7 月に肺野異常影、発熱、咳、痰が出現し、それぞれ入院した。6059-S 使用前、AMK, CET, CBPC 等を使用するも自覚症状共に改善は認められず、喀痰中から *E. coli* が検出されたため、6059-S を 2 g/日使用し、肺野異常影消失、CRP、自覚症の改善及び喀痰中の *E. coli* の消失を認めたので、いずれの場合も有効と判定した。

### 症例 12. A. M. 男性, 67 才

肺気腫+慢性呼吸不全症例で、気胸、肺炎を併発し、

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

Case	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		WBC ( $/\text{mm}^3$ )		Eosi. (%)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1 S.T.	389	396	10.2	12.2	8,000	6,500	2		46	54	34	30	4.4	8.2	13.3	14.0	1.0	1.0
2 K.T.	410	427	12.0	12.9	5,600	5,600			15	16	9	9	6.5	7.2	21.6	16.3	1.3	0.7
4 S.K.	450	419	14.2	13.2	9,500	13,200	3	1	15	14	5	12	5.8	4.2	16.4	16.1	1.2	1.0
5 O.Y.	592	573	16.9	17.0	9,200	9,100			14	15	10	9	5.7	5.4	12.9	15.5	1.3	1.2
6 N.K.	395	342	12.0	10.4	6,900	5,600			22	15	20	13	5.4	8.4	12.0	14.4	0.8	0.8
8 S.T.	382	372	10.5	10.2	11,000	15,400	0	2	11	11	12	5	7.6	5.8	19.7	28.3	1.6	1.8
11 K.F.	334	347	7.6	8.7	10,900	7,500	1	0	26	23	12	12	8.4	6.5	21.7	23.2	0.9	0.8
12 A.M.	508	423	14.8	12.6	8,400	8,700			18	20	15	16	8.7	8.0	16.9	11.7	1.0	
13 M.A.	397	390	11.4	11.6	9,500	4,600			28	18	18	5	3.5	2.3	24.7	19.5	1.9	1.5
14 Y.F.	346	220	10.4	7.2	11,500	4,600	0	0	22	42	14	24	6.4	4.7	14.9	11.8	1.4	0.8

B : Before, A : After

呼吸困難、チアノーゼ、膿性痰を訴え入院。喀痰中から有意菌は検出されぬまま、6059-S 2 g/日を使用し、その他胸腔ドレーンを挿入、気管切開などを受けて一時CRP、喀痰性状は改善したが、喀痰から *P. aeruginosa* が検出されるに至り、無効と判定した。

#### 症例 13. M. A. 男性, 81 才

発熱で入院。E. coli による敗血症及び尿路感染症の患者で、6059-S 3 g/日使用により治癒し有効と判定した。

#### 症例 14. Y. F. 女性, 80 才

慢性骨髓球形白血病加療中、*S. marcescens* >10<sup>8</sup>/ml による尿路感染症を併発。6059-S 使用により、尿中細菌の消失、発熱を主訴とする臨床症状の改善をみ、有効と判定した。

以上 14 症例の経過とその効果を述べてきたが、総合的に臨床的效果は、14 例中判定不能(除外)例を除き有効 11 例(92%)、無効 1 例(8%)であった。

#### 2 副作用 (Table 2)

悪心 1 例と下痢 1 例の 2 例が認められたが、いずれも本剤投与中止後すみやかに消失した。また臨床検査値への本剤の影響についても検査したが、特に異常は認められなかった。

#### 3 菌の推移

起炎菌を同定し得たものは 10 例で、内訳は喀痰からは *K. pneumoniae* 2 例、*H. influenzae* は単独と

*Acinetobacter* との混合感染の 2 例、*E. coli* 2 例、*P. aeruginosa* は単独と *Proteus sp.* との混合感染の 2 例を、血液及び尿からは *E. coli* 1 例、尿からは *S. marcescens* 1 例をそれぞれ検出した。これらのうち *Proteus sp.* と *P. aeruginosa* の混合感染の 1 例は副作用出現にて 1 日目で中止し判定不能であり、症例 6 の *K. pneumoniae* も *M. tuberculosis* が検出されたので除外と考えた。また *P. aeruginosa* 単独の 1 例は菌の減少を示した。その他 7 例ではすべての菌が消失した。

#### 4 薬剤感受性 (Table 3)

本臨床例から分離し得た菌およびその他当施設保存菌株の 6059-S に対する感受性を日本化学療法学会標準法に従い接種菌量 10<sup>8</sup> cells/ml と 10<sup>6</sup> cells/ml にて測定検討した。検討菌としては、*E. coli* 4 株、*K. pneumoniae* 2 株、*P. aeruginosa* 3 株、*S. faecalis* 3 株、*Acinetobacter*, *H. influenzae*, *S. aureus* の各 1 株の計 15 株である。このうち *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* は特に感受性が高く、いずれの接種菌量においてもその MIC は 0.2~1.56 µg/ml であった。本剤が持つ抗菌スペクトラムの特長の 1 つの *P. aeruginosa* に対しては、10<sup>8</sup> cells/ml では 3 株とも 25 µg/ml 以下の MIC で、10<sup>6</sup> cells/ml でも 2 株は 25 µg/ml の MIC であったが 1 株は 100 µg/ml の耐性を示した。上記の各種菌株への本剤の抗菌力の測定結果と臨床例との関係を見ると *P. aeruginosa* に対しては細菌学的には

Table 3 Antibacterial activity of 6059-S against organisms isolated from sputum and urine

Organism	MIC		Case No. of isolated patient
	10 <sup>8</sup> cells/ml	10 <sup>6</sup> cells/ml	
<i>E. coli</i>	1.56	0.39	10
	1.56	1.56	
	1.56	1.56	11
	0.39	0.2	13
<i>K. pneumoniae</i>	0.39	0.2	6
	0.78	0.2	8
<i>P. aeruginosa</i>	25	6.25	12
	25	12.5	5
	100	25	3
<i>Acinetobacter</i>	200	100	2
<i>H. influenzae</i>	0.39	0.2	7
<i>S. aureus</i>	400	200	
<i>S. faecalis</i>	>100	>100	9
	>100	>100	
	>100	>100	

無効、効果判定不能であったが臨床的には効果がみとめられた例もあった。その他の *K. pneumoniae*, *E. coli*, *H. influenzae* には十分その抗菌力は反映していた。しかし *S. faecalis*, *Acinetobacter* はいずれも慢性呼吸器疾患例から分離された菌であり、数種の抗生剤の投与がなされており、本剤に対しても低感受性であった。

#### 考 察

今回我々は、慢性閉塞性肺疾患をはじめとする慢性呼吸器疾患を主体に 6059-S の投与を行ない、その治療効果を検討した。

細菌学的には、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. marcescens* に対して有効であったが、*P. aeruginosa* に対しては無効で、従来本剤について報告されて来た成績に比べ劣るものであった<sup>1,2)</sup>。対象症例の多くが高齢であり、かつ種々の背景因子を有していたことも念頭に入れる必要があり、更に投与方法、投与量の検討が必要であるが、*P. aeruginosa* に対しては本剤と言えども多くは期待できないものと思われる。

投与方法、投与量については、大部分の対象例で 1 回

1 g, 1 日 2~3 回の静脈内投与が行なわれ、特に血中濃度については検討を実施していないが、従来の同種薬剤に比して、1 日 2 g 程度の静脈内投与で有効な事は、本剤の特色の 1 つとみなすことが出来る。

副作用として、悪心、下痢の各 1 例が認められたが本剤投与中止後すみやかに消失しており、従来の Cephalosporin 系薬剤同様比較的安全な薬剤と思われる。

#### 文 献

- 1) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY127935, a novel oxa- $\beta$ -lactam: an *in vitro* comparison with other  $\beta$ -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  $\beta$ -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

## CLINICAL EXPERIENCE WITH 6059-S

SUMIKO KIJIMA, TOMOKO KAMIDAIRA, TOSHIE TAKAMINE,  
MICHIO KATAYAMA and TAKAO TAKIZAWA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

6059-S, a new oxacephem antibiotic, was evaluated clinically and bacteriologically in 14 cases of hospitalized patients (8 with chronic respiratory tract infection, 4 with pneumonia and 2 with other infections). Clinically, 6059-S was effective in 6 cases of chronic respiratory tract infection (excluding 2 unevaluable cases), in 3 cases with pneumonia and in all 2 cases with other infections, and the efficacy rate was 92%. Bacteriologically, the organisms isolated from 7 cases out of evaluable 8 cases eradicated after the administration of the drug, and the rate of eradication was 87.5%.

*In vitro* activity of 6059-S to the organisms isolated from these patients were tested by inoculum sizes of  $10^8$  and  $10^6$  cells/ml. 6059-S showed MIC values of 0.2 to 1.56  $\mu\text{g/ml}$  to *E. coli*, *H. influenzae* and *K. pneumoniae* at any inoculum size, and 6.25 to 25  $\mu\text{g/ml}$  to *P. aeruginosa* at inoculum size of  $10^6$  cells/ml.

As for side effects, each one case of nausea and diarrhea was observed. But these were disappeared after 6059-S had been discontinued.