

6059-S の臨床的検討

山岡 澄夫・山根 至二・真下 啓明

東京厚生年金病院内科

新しい Oxacephem 系抗生物質である 6059-S を 16 例に投与し、臨床的検討を行なった。呼吸器感染症 8 例中著効 1 例、有効 7 例、尿路感染症 4 例中有効 3 例、無効 1 例、敗血症無効 1 例、急性肺炎有効 1 例、皮下膿瘍有効 1 例、化膿性髄膜炎著効 1 例の成績であった。投与量は 1 日 1～4 g を点滴静注ないし筋注あるいは併用で、1 日 2～3 回に分割して投与した。化膿性髄膜炎の症例には 1 回 25 mg を 1 日 2 回、脳室内に直接注入し、好成績を収め、副作用もみられなかった。他の 15 例では、副作用として 1 例に GOT, GPT, Al-P の上昇をみとめた。

I. はじめに

6059-S は塩野義製薬研究所により開発された新しい注射用合成 Oxacephem 系抗生剤である。従来の Cephalosprin 系薬剤に比べ、7 位に methoxy 基をもつことにより penicillinase 型および cephalosporinase 型の β -lactamase に対して安定、かつ結合もしにくいとされている^{1,2)}。

グラム陽性菌に対しては若干抗菌力が弱い、グラム陰性菌では特に *Enterobacter*, *Serratia*, インドール陽性の *Proteus* に対して強い抗菌力を示し、また *Bacteroides* や *Pseudomonas* にも抗菌力があるといわれている¹⁻⁴⁾。本剤を各種感染症に投与し、その臨床的効果および副作用について検討を行なったので報告する。

II. 対象および投与方法

対象症例は急性気管支炎 1 例、肺炎 7 例、慢性膀胱炎 1 例、腎盂腎炎 3 例、敗血症、急性肺炎、皮下膿瘍、化膿性髄膜炎各 1 例の 16 例である。年齢は 38～79 才、男 10 例、女 6 例で、基礎疾患ならびに合併症は 15 例にみとめられた。詳細は Table 1 に掲げた。

投与方法は筋注投与 2 例(症例 1, 11)、筋注および点滴静注併用 1 例(症例 12)、脳室内直接注入および点滴静注併用 1 例(症例 16)、その他はすべて点滴静注投与である。筋注は、1 回 0.5～1 g をおよそ 12 時間毎に 1 日 2 回投与し、点滴静注では主として 1 回 1～2 g を 5% ブドウ糖液 100 ml に溶解し、60 分間で投与した。脳室内直接投与は脳室ドレーンから 1 回 25 mg を 1 日 2 回注入した。投与期間は 5 日から最高 34 日間で、総投与量は 5～136 g であった。

臨床効果の判定は臨床症状および臨床検査所見の改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善をみとめ、中止後も再燃をみないものを「著効」、明らかに改善をみとめたものを「有効」、改善をみとめても投与中止後再燃をみた場合を「やや有効」、改善のみとめられないも

のを「無効」と判定した。また本剤投与前後の起炎菌の消長をもとにして細菌学的効果を「消失」、「減少」、「不変」、「菌交代」とした。副作用としては自他覚的症状、血液、尿ならびに肝、腎機能に関する検査を行ない判定した。症例 16 の化膿性髄膜炎では、次回投与直前の脳室内 6059-S 濃度を測定した。測定は、*E. coli* 7437 株を検定菌とする agar-well 法にて行ない、リコールは原液のままか M/20 phosphate buffer (pH 7.0) で 11 倍に希釈して測定した。また、検出菌の MIC 測定は、日本化学療法学会標準法に準じて行なった。

III. 成績

臨床的効果は Table 1 に示すとおり 16 例中著効 2 例、有効 12 例、無効 2 例(有効率 87.5%)で、呼吸器感染症では 8 例とも有効以上の成績を得た。細菌学的効果は消失 4 例、減少 3 例、菌交代 2 例、不明 7 例であった。測定しえた検出菌の MIC を Table 2 に示す。*K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. mirabilis*, *E. coli* には 10^8 cells/ml, 10^4 cells/ml とともに 0.1～0.39 μ g/ml と良い MIC を示し、*S. pneumoniae*, *Serratia* には 10^8 cells/ml で 3.13 μ g/ml, 10^6 cells/ml で 1.56 μ g/ml と比較的良好な MIC を示したが、*S. aureus*, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の一部は 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml とともに 6.25～12.5 μ g/ml, *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *E. cloacae*, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の一部は 10^8 cells/ml で 50 μ g/ml 以上, 10^6 cells/ml で 25 μ g/ml 以上の結果を得た。著効であった化膿性髄膜炎(症例 16)の脳室内直接注入例では、起炎菌の *E. cloacae* の MIC は 10^8 cells/ml で 50 μ g/ml, 10^4 cells/ml で 25 μ g/ml であり、これに対して本剤 25 mg 朝夕 2 回連続注入直前の脳室内 6059-S 濃度は 40.9～64.3 μ g/ml と測定された。無効であった症例 13 は腎盂腎炎由来の敗血症であり、本剤投与前動脈血から *E.*

Table 1 Clinical results of 60S9-S

Case No.	Name	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Complication, underlying diseases	Isolated organism		Dosage of 60S9-S				Effect		Adverse effect
							Before	After	Daily dose (g x times)	Duration (days)	Total dose (g)	Route	Clinical	Bacteriological	
1	N.K.	79	F	38	Acute bronchitis	Heart failure	<i>S. pneumoniae</i> → (-) <i>H. influenzae</i> → (-)		0.5 x 2	5	5	I.M.	Good	Eliminated	None
2	Y.M.	75	F	36	Aspiration pneumonia	Cerebral infarction	Normal flora		2 x 2	20	80	D.I.	Excellent	Unknown	None
3	T.K.	39	M	40	Aspiration pneumonia	Liver cirrhosis Gastric ulcer Diabetes mellitus	<i>S. aureus</i> → (-) <i>P. aeruginosa</i> → (+) <i>S. faecalis</i> → (+)		2 x 2	16	64	D.I.	Good	Suppressed	None
4	H.E.	64	M	58	Pneumonia	Asthma bronchiale	Normal flora		1 x 2	19	38	D.I.	Good	Unknown	None
5	K.Y.	40	M	78	Pneumonia	None	Normal flora		2 x 2 1 x 2	10 5	50	D.I.	Good	Unknown	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑
6	T.S.	69	F	52	Pneumonia	Lung tuberculosis	Nonfermenting GNR <i>P. mirabilis</i>		2 x 2	12	48	D.I.	Good	Unknown	None
7	S.Y.	69	M	45	Pneumonia	Cerebral infarction	Nonfermenting GNR <i>S. faecalis</i>		2 x 2	11	44	D.I.	Good	Unknown	None
8	K.T.	73	F	30	Pneumonia	COLD	<i>K. pneumoniae</i> → <i>S. aureus</i> Nonfermenting GNR		2 x 2	12	48	D.I.	Good	Replaced	None
9	T.O.	46	F	35	Chronic cystitis	Neurogenic bladder Diabetes mellitus Chronic hepatitis	<i>Serratia</i> → (-)		1 x 2	6	12	D.I.	Good	Eliminated	None
10	K.M.	66	M	50	Pyelonephritis	Cerebral infarction Gout Renal failure	<i>K. pneumoniae</i> → (+)		1 x 2	8	16	D.I.	Good	Suppressed	None
11	H.I.	74	M	46	Pyelonephritis	Bladder neck obstruction Renal failure	Nonfermenting GNR → (-) → <i>Candida</i>		0.5 x 2	14	14	I.M.	Poor	Replaced	None
12	K.T.	58	M	48	Pyelonephritis	Neurogenic bladder	Nonfermenting GNR → (-)		1 x 1 1 x 2	10	30	D.I. I.M.	Good	Eliminated	None
13	S.U.	77	M	34	Sepsis (pyelonephritis)	Neurogenic bladder Gastric ulcer	<i>E. coli</i> → (-) <i>Serratia</i> → (-) <i>K. pneumoniae</i> → (-) <i>S. faecalis</i> → (+)		1 x 2	8	16	D.I.	Poor	Suppressed	None
14	T.S.	38	M	60	Acute pancreatitis	Renal and respiratory failure D.I.C.	Unknown → <i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>		1 x 2	7	14	D.I.	Good	Unknown	None
15	S.M.	71	M	45	Subcutaneous abscess	Malnutrition	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>		2 x 2	14	136	D.I.	Good	Unknown	None
16	M.S.	47	F	47	Pyogenic meningitis	Cervical spinal cord tumors Hepatitis	<i>E. cloacae</i> → (-)		0.025 x 2 0.475 x 2	10	10	Intra ventricular injection D.I.	Excellent	Eliminated	None

Table 2 Antibacterial activity of 6059-S

Case No.	Isolated organisms	(MIC; µg/ml)	
		10 ⁴	10 ⁶
1	<i>S. pneumoniae</i>	3.13	1.56
	<i>H. influenzae</i>	0.1	0.1
3	<i>S. aureus</i>	12.5	6.25
	<i>P. aeruginosa</i>	100	25
	<i>S. faecalis</i>	>100	>100
6	Nonfermenting GNR	12.5	6.25
	<i>P. mirabilis</i>	0.2	0.2
7	Nonfermenting GNR	6.25	6.25
	<i>S. faecalis</i>	>100	>100
8	<i>K. pneumoniae</i>	0.39	0.39
	<i>S. aureus</i>	6.25	6.25
	Nonfermenting GNR	>100	>100
10	<i>K. pneumoniae</i>	0.39	0.2
11	Nonfermenting GNR	50	25
12	Nonfermenting GNR	12.5	12.5
13	<i>E. coli</i>	0.39	0.2
	<i>Serratia</i>	3.13	1.56
	<i>K. pneumoniae</i>	0.2	0.1
	<i>S. faecalis</i>	>100	>100
14	<i>S. epidermidis</i>	>100	50
	<i>Corynebacterium</i>	>100	50
15	<i>P. aeruginosa</i>	100	25
	<i>S. faecalis</i>	>100	>100
16	<i>E. cloacae</i>	50	25

coli, *Serratia*, *K. pneumoniae*, 尿から *E. coli*, *Serratia*, *K. pneumoniae*, *S. faecalis* が検出された。本剤 1 g 点滴静注 1 日 2 回投与により動脈血は菌陰性となり、尿は *S. faecalis* だけになったが、全身症状等は改善をみず本剤無効と判定後 Tobramycin (TOB) を併用した。尿からの *S. faecalis* は存続、高熱持続し、全身状態悪化のため嚥下性肺炎を合併して死亡した。

次に個々の症例について述べる。

症例 2: Y. M., 75 才, 女性, 嚥下性肺炎 (Fig. 1)

脳梗塞に合併した嚥下性肺炎で 1 日 4 g 点滴静注投与により 6 日目に解熱、咳嗽および喀痰消失し、血沈、CRP、胸部線線の改善をみるとめ著効であった。副作用はみとめられなかった。

症例 5: K. Y., 40 才, 男性, 肺炎 (Fig. 2)

右肺下葉の肺炎で喀痰から菌が検出されなかった。1 日 4 g 点滴静注投与し、7 日目から症状の改善をみとめたが、GOT 46 (投与前)→76 (投与 7 日目)→91 (投与 14 日目)→48 (中止後 7 日目), GPT 4 (投与前)→116 (投与 7 日目)→61 (投与 14 日目)→73 (中止後 7 日目), AI-P 7.5 (投与前)→13.3 (投与 7 日目)→14.8 (投与 14 日目)→7.9 (中止後 7 日目) と異常値

Fig. 1 Case 2 Y. M., 75 y, F, Aspiration pneumonia Cerebral infarction

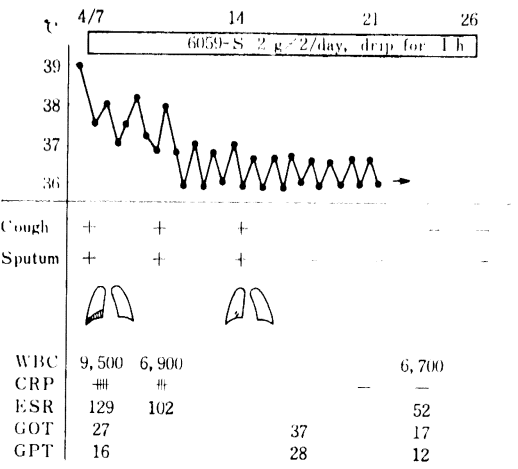
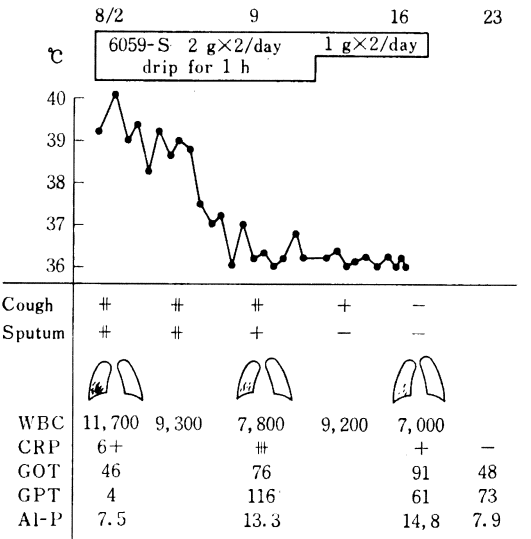


Fig. 2 Case 5 K. Y., 40 y, M, Pneumonia



をみると、本剤による副作用と判定した。その後の肝機能は正常化している。

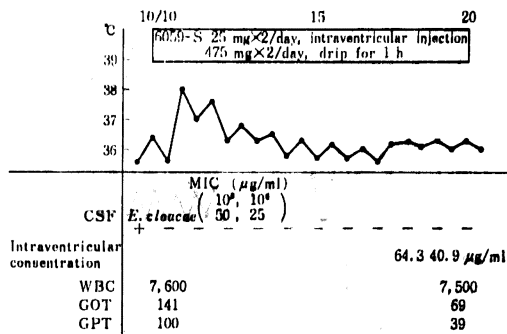
症例 6: T. S., 69 才, 女性, 肺炎

肺結核に合併した肺炎で、1 日 4 g を 12 日間点滴静注投与した。自覚症状および血沈の改善、CRP の陰性化から有効と判定した。副作用はみとめられなかった。

症例 14: T. S., 38 才, 男性, 急性肺炎

出血壊死型急性肺炎のため、腹腔内ドレナージを受けたが、術後に急性腎不全、呼吸不全、DIC を併発した。呼吸管理、人工透析にて軽快したが、発熱が持続するため、本剤 2 g を 7 日間点滴静注投与を行なったとこ

Fig. 3 Case 16 M. S., 47 y, F, Pyogenic meningitis



ろ、解熱、排膿量減少をみると有効であった。その後 TOB との併用を行ない、副作用はみられなかった。約 1 ケ月後腹腔内に大量出血をおこし死亡した。

症例 16: M. S., 47 才, 女性, 化膿性髄膜炎 (Fig. 3)

昭和 54 年 5 月 17 日頭部腫瘍摘出術を受けたが髄膜瘻を形成し、5 月 25 日 *P. aeruginosa* による髄膜炎を併発した。Cefsulodin 全身投与により解熱、菌消失をみたが瘻孔は閉鎖せず、7 月 2 日髄膜炎が再発し、*P. aeruginosa* が検出された。Cefoperazone, Amikacin の投与および Gentamicin 髄腔内注入により、解

熱、瘻孔は閉鎖したが 7 月 29 日再び発熱し、脳圧亢進症状出現をみると、8 月 13 日脳室ドレナージを行ない、Dibekacin, TOB にて軽快。10 月 8 日 *E. cloacae* による髄膜炎が再発したため、本剤を投与した。投与法は、25 mg を脳室内に直接注入し、475 mg を点滴静注とし、朝・夕 1 日 2 回、10 日間投与した。*E. cloacae* の MIC は 25~50 µg/ml で、これに対し、次回投与前の脳室内 6059-S 濃度は 40.9~64.3 µg/ml と高濃度を維持していることが測定された。本剤投与により解熱、神経症状の改善をみると、*E. cloacae* は消失し、有効であった。脳室内直接注入のためと考えられる副作用はみとめなかった。

IV. 副作用 (Table 3)

自覚的には副作用と思われるものはなかった。1 例 (症例 5) に GOT, GPT, ALP の上昇をみとめたが、投与後、前値に復帰したので本剤の副作用と考えられる。症例 3 の肝障害および貧血、症例 9 の GOT, クレアチニンの上昇、症例 13 の貧血、症例 14 の ALP 上昇はそれぞれ原疾患によるもので、本剤とは無関係であると判定した。

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with 6059-S

Case No.	WBC		Hb (g/dl)		GOT (IU)		GPT (IU)		ALP (KA)		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)		CRP	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	7,100	7,100	13.9	13.9	10	14	4	7	5.7	5.5	17	20	0.90	1.21	+	-
2	9,500	6,700	11.0	10.5	27	17	16	12	5.4	5.3	28	11	1.15	0.81	4+	-
3	11,500	4,400	9.1	6.9	58	91	23	59	10.8	12.6	17	2	0.56	0.48	2+	-
4	6,100	7,500	13.9	13.9	16	14	7	11	5.5	5.8	18	18	1.01	0.90	2+	-
5	11,700	7,000	16.3	15.5	46	91	4	61	7.5	14.8	12	12	1.24	0.94	6+	+
6	5,700	4,300	11.9	11.9	23	19	36	9	19.9	11.9	12	16	0.69	0.56	4+	-
7	10,100	9,500	11.3	11.3	26	17	15	12	7.1	6.9	15	9	0.56	0.66		
8	4,000	3,800	16.1	15.0	18	16	13	7	5.0	6.4	16	10	0.96	0.69	-	-
9	5,300	5,200	10.4	10.0	35	59	20	29	6.0	7.0	9	16	1.66	3.13	+	-
10	9,700	7,300	13.7	13.8	23	15	9	5	7.6	7.3	48	45	2.95	2.88	2+	+
11	14,300	15,100	9.3	9.9	22	15	13	8	6.0	6.1	61	46	4.03	2.72	3+	3+
12	7,900	6,800	11.8	11.5	12	27	5	10	6.9	7.3	9	14	0.75	0.81		
13	5,600	11,200	11.7	9.4	33	40	15	19	4.0	6.0	37	14	1.24	0.78	2+	2+
14	9,700	19,600	9.3	9.9	75	50	44	26	11.8	17.3	73	26	7.5	1.4	3+	3+
15	2,500	2,400	7.9	8.4	75	53	29	33	8.2	9.8	24	7	1.48	0.74	5+	+
16	7,600	7,500	10.7	11.0	141	69	100	39	20.0	10.3	4	5	0.6	0.34		

B: Before, A: After

V. 考 察

6059-S は Oxacephem 系抗生物質でいわゆる第3世代の Cephalosporin 系に位置するといわれている。構造上は従来の Cephalosporin 骨格の硫黄原子が酸素原子に置換され、かつ Cephamycin 様構造も備えている。その抗菌スペクトラムは広く、しばしば Cefotaxime と比較される³⁾。Enterobacteriaceae に対しては従来のものに比べ 8~16 倍の抗菌力を示し³⁾、また Bacteroides や Pseudomonas にも、かなり有効であるという⁴⁾。

今回 16 例の感染症に対して本剤を投与し、その臨床的効果は著効 2 例、有効 12 例、無効 2 例で、特に呼吸器系感染症は、全例有効以上という好結果が得られた。存続した菌株は、*P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *K. pneumoniae* で、菌交代として 1 例に *S. aureus* とブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌が、1 例に *Candida* が出現した。無効例は *E. coli*, *Serratia*, *K. pneumoniae*, *S. faecalis* による敗血症および、ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌による腎盂腎炎であるが、その MIC から本剤の適用外であったと考えられる。抗菌力からみて、*S. aureus*, *Pseudomonas* に対しては投与量の増加が必要であらう。症例 16 では 6059-S の脳室内直接注入を試み、臨床症状の改善と、*E. cloacae* の消失をみとめた。1 例ではあるが脳室内注入による副作用がみられず、そ

の安全性に関しては今後症例を重ね検討したい。

副作用に関しては 1 例に GOT, GPT, Al-P の上昇をみとめたが、全体としては安全性の高い薬剤であると考えられる。

参 考 文 献

- 1) YOSHIDA, T.; M. NARISADA, S. MATSUURA, W. NAGATA & S. KUWANARA: 6059-S, a new parenterally active 1-oxa-cephalosporin (1) Microbiological studies. 18th ICAAC, Oct. 2, 1978 (Atlanta)
- 2) 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
- 3) NEU, H. C.; N. ASWAPOKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKEE: Anti-bacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. Antimicrob. Agents & Chemother. 16: 14~149, 1979
- 4) BARZA, M.; F. P. TALLY, N. V. JACOBUS & S. L. GORBACH: *In vitro* activity of LY127935. Antimicrob. Agents & Chemother. 16: 287~292, 1979
- 5) FU, K. P. & H. C. NEU: The comparative β -lactamase resistance and inhibitory activity of 1-oxa cephalosporin, cefoxitin and cefotaxime. J. Antibiot. 32: 909~914, 1979

CLINICAL STUDY WITH 6059-S

SUMIO YAMAOKA, YOSHIJI YAMANE and KEIMEI MASHIMO

Department of Internal Medicine, Tokyo Koseinenkin Hospital

A new oxacephem antibiotic, 6059-S was administered parenterally to 16 patients with various infectious diseases (respiratory tract infection; 8, urinary tract infection; 4, sepsis; 1, acute pancreatitis; 1, subcutaneous abscess; 1, pyogenic meningitis; 1). These medications were given by I. V. D. infusion at a daily dose of 2~4g or by I. M. injection, 1~2 g.

The clinical result was excellent in 2 cases, good in 12 cases, and poor in 2 cases. In pyogenic meningitis, 6059-S was injected into the cerebral ventricle at a dose of 25 mg twice a day for 10 days. The result was excellent and there was no side effect. In one of these cases, elevation of serum GOT, GPT and Al-P was noted during administration, but they returned to normal after stopping the medication.