

6059-S の基礎的・臨床的検討

相馬 隆・安達正則・神崎玲子・河合美枝子・今高國夫

中野昌人・滝塚久志・岡山謙一・勝 正孝

国立麗ヶ浦病院内科

竹田直彦・能登谷 隆

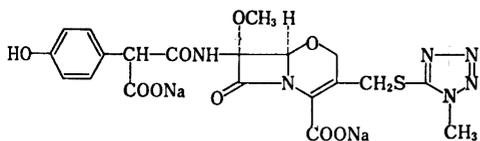
国立麗ヶ浦病院中央検査科

新しく開発された Oxacephem 系抗生物質である 6059-S について基礎的・臨床的検討を行なった。臨床分離の 11 菌種 28 株の MIC を CEZ 及びその他の抗生剤と比較検討してみた。CEZ 耐性 *E. coli* に強い抗菌力を示し、*P. vulgaris*, *Serratia* に対しても強い抗菌力を示した。臨床的には呼吸器感染症 13 例、尿路感染症 6 例に、1 日量 1 g から 4 g の 6059-S を 7 日間から 30 日間投与し、そのうち 15 例が有効であった。副作用としては 1 例に投与開始後 22 日目に drug fever を認めたが、投与中止後下熱した。他に特記すべき副作用は認めなかった。

序 文

新しく開発された Oxacephem 系抗生物質 6059-S は、塩野義製薬研究所にて合成された注射用抗生剤で Cephalosporin 骨格の S 原子が O 原子に置換されており、しかも 7 位にメトキシ基を有するという (Fig. 1) 構造上の特長を持ち、抗菌スペクトラムも *P. aeruginosa*, 嫌気性菌にまで拡大されている^{1,2)}。今回我々は本剤の基礎的、臨床的検討を行ない、若干の成績を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



I. 材料と方法

1) 抗菌力

新鮮臨床分離の *E. coli* 5 株, *Enterobacter* 3 株, *Klebsiella* 4 株, *H. influenzae* 2 株, *P. mirabilis* 3 株, *P. vulgaris* 3 株, *Serratia* 3 株, *P. aeruginosa* 5 株について、6059-S, Cefazolin (CEZ), Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Cefmetazole (CMZ) の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従い測定した。

2) 臨床的検討

対象患者は昭和 54 年 1 月から 6 月にかけて当院に入院の 19 症例である。性別は男性 9 例, 女性 10 例で、年齢は 15 才から 80 才にわたり、疾患の内訳は呼

吸器感染症 13 例, 尿路感染症 6 例である。

投与方法は、6059-S 1~2 g を点滴静注 1 日 2 回, 7~14 日間を原則として、症状に応じて適宜増減し筋注、静注投与も行なった。原因菌については、呼吸器感染症では純培養で証明できたものを一応原因菌とし、尿路感染症では 1 ml 中 10^5 個以上証明したものを原因菌とした。効果判定には、原因菌の判明している場合はその消長を加味し、臨床症状と検査所見の推移から著効、有効、やや有効と無効の 4 段階に判定した。

II. 成 績

1) 抗菌力 (Table 1)

E. coli 5 株についてみると 10^8 cells/ml 接種で MIC, 0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、CEZ 耐性のものについてもすぐれた抗菌力を示した。CMZ では 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と両者の中間に位置していた。*Enterobacter* 3 株の内 2 株は CEZ に対し MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と耐性を示し 1 株は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であったが、6059-S では MIC は 0.1~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示した。CMZ は、CEZ とほぼ同様の抗菌力を示していた。*Klebsiella* 4 株では CEZ に 50 $\mu\text{g/ml}$ と耐性を示した 1 株を含め 6059-S の MIC は 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ とすぐれた抗菌力を示した。*H. influenzae* 2 株, *P. mirabilis* 3 株においても、ともに 0.05 $\mu\text{g/ml}$ ~0.1 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示した。*P. vulgaris* 3 株では CEZ に対していずれも耐性株であるにもかかわらず、6059-S では MIC 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示した。*Serratia* 3 株でも同様に CEZ あるいは CMZ に耐性株が認められたが、6059-S には 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力

Table 1 Susceptibility of various clinically isolated bacteria to 6059-S and other cephalosporins
(Inoculum size : 10^8 cells/ml)

Organism	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
	6059-S	CEZ	CTX	CZX	CPZ	CMZ	
<i>E. coli</i>	1	0.1	1.56	0.05	0.39	0.1	0.78
	2	0.1	1.56	0.05	0.78	0.2	1.56
	3	0.1	1.56	0.05	0.39	0.2	0.78
	4	0.2	50	0.39	6.25	0.39	6.25
	5	0.39	100	1.56	25	0.39	12.5
<i>E. cloacae</i>	1	0.78	>100	0.2	6.25	0.39	>100
<i>E. aerogenes</i>	1	0.1	1.56	0.05	0.39	0.2	0.78
	2	12.5	>100	12.5	100	0.78	>100
<i>K. pneumoniae</i>	1	0.2	1.56	0.05	0.78	0.39	0.78
	2	0.2	6.25	0.05	6.25	12.5	0.78
<i>K. oxytoca</i>	1	0.1	50	0.05	6.25	3.12	0.78
<i>K. ozaenae</i>	1	0.1	1.56	0.05	0.39	0.1	0.78
<i>H. influenzae</i>	1	0.1	6.25	\leq 0.025	0.78	0.39	6.25
	2	0.05	12.5	\leq 0.025	0.2	\leq 0.025	3.12
<i>P. mirabilis</i>	1	0.1	6.25	\leq 0.025	0.78	0.39	1.56
	2	0.1	25	\leq 0.025	1.56	1.56	3.12
	3	0.1	>100	\leq 0.025	100	1.56	1.56
<i>P. vulgaris</i>	1	0.1	>100	0.05	100	1.56	1.56
	2	0.2	>100	0.1	100	3.12	1.56
	3	0.2	>100	100	100	100	12.5
<i>Serratia</i>	1	0.39	>100	0.39	100	3.12	25
	2	1.56	>100	1.56	0.39	6.25	100
	3	0.78	>100	0.78	0.39	25	>100
<i>P. aeruginosa</i>	1	12.5	>100	12.5	25	6.25	>100
	2	12.5	>100	12.5	50	6.25	>100
	3	25	>100	25	100	>100	>100
	4	50	>100	50	>100	12.5	>100
	5	50	>100	>100	>100	50	>100

Fig. 2 Case 12 I. U. (M) 66 y. Lung abscess

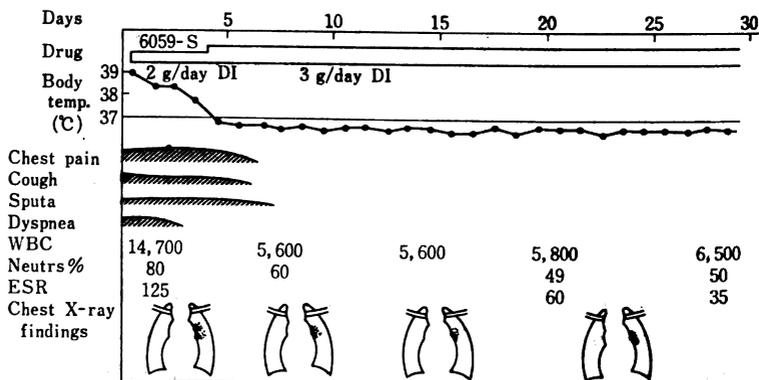
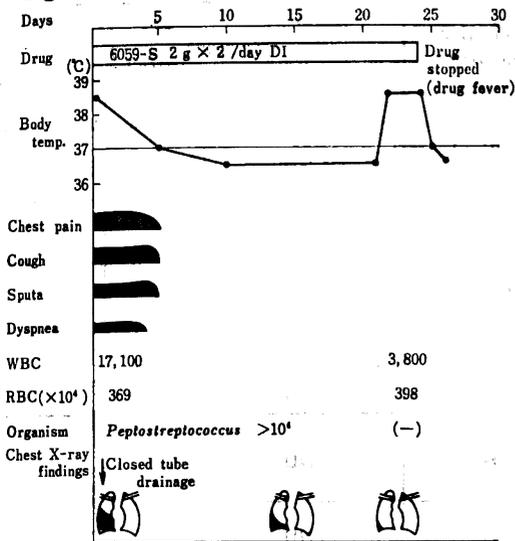


Fig. 3 Case 13 K. W. (M) 64 y. Pyothorax



を示した。*P. aeruginosa* 5 株では 12.5~50 µg/ml の抗菌力を示した。

またその他 CTX, CZX, CPZ と本剤との比較は菌種により多少差はあるもののほとんど同程度の抗菌力を示していた。

2) 臨床成績

対象症例は Table 2 に示すとおり合計 19 例であった。呼吸器感染症は 13 例でその内訳は肺炎 5 例、気管支肺炎 2 例、慢性気管支炎 2 例と気管支拡張症、急性扁桃炎、肺化膿症、膿胸の各々 1 例であり、尿路感染症は急性腎盂腎炎 3 例、慢性膀胱炎 2 例、慢性腎盂腎炎 1 例の計 6 例であった (Table 3)。

成績は 19 例中 15 例 79% に有効であった。基礎疾患を有しているものは、19 例中 13 例である。疾患別では呼吸器感染症 13 例中 10 例が著効または有効、3 例がやや有効、尿路感染症 6 例中 5 例が著効または有効であり、無効 1 例は糖尿病を有する慢性膀胱炎例であった。

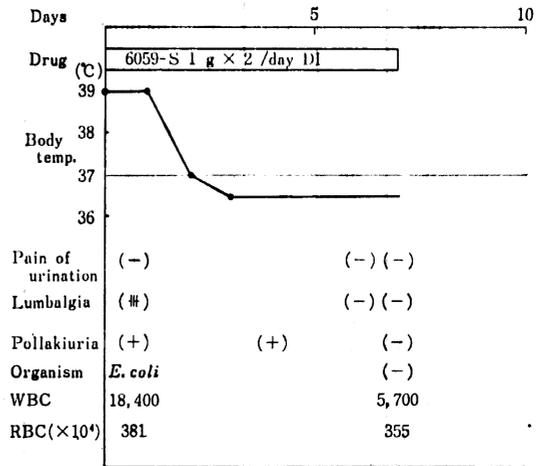
原因菌の判明した 12 例について原因菌別効果を見ると、*E. coli* 6 株中消失 4、菌交代 1 (*P. aeruginosa*)、存続 1、*H. parainfluenzae* 4 株では 3 株は消失し、1 株は不明であった。*S. aureus*, *Enterobacter*, *Peptostreptococcus* の各 1 株は消失、*K. pneumoniae* 1 株は不明であった。

症例報告

症例 12: I. U. 66 才 ♂ 肺化膿症 (Fig. 2)

入院 10 日前から 39°C の弛張熱、咳嗽・喀痰出現、

Fig. 4 Case 16 E. K. (F) 65 y. Acute pyelonephritis



7 日前から前胸部痛出現、入院となった。6059-S 2g 点滴静注開始、4 日後微熱持続するため 3g に増量、約 1 カ月の投与により自覚症状は改善し、胸部レ線上也改善した。

症例 13: K. W. 64 才 ♂ 膿胸 (Fig. 3)

胸痛、呼吸困難、咳嗽、喀痰にて近医受診、胸膜炎と診断、胸腔穿刺施行 7 日後から 38.5°C の発熱出現し入院となった。Closed tube drainage 施行と同時に 6059-S 4g 点滴静注 24 日間投与にて、自覚症状は改善し、膿胸も消失した。培養では菌 (*Peptostreptococcus*) も消失した。なお本症例にて投与開始後 22 日目に drug fever (36.5~38.5°C) が認められた。

症例 16: E. K. 65 才 ♀ 急性腎盂腎炎 (Fig. 4)

入院 6 日前から 39°C の発熱と腰痛にて入院した。6059-S 2g 点滴静注 7 日間投与にて自覚症状改善、培養では菌 (*E. coli*) も消失した。

Ⅲ. 副作用

6059-S 使用前後に各症例についてアレルギー性症状、消化管症状などに留意するとともに肝機能 (GOT, GPT, Al-P)、腎機能 (Cr, BUN)、末梢血像、検尿の変動をチェックした。1 例に drug fever が認められ、投与 22 日目から発熱し 3 日間続いたが、投与中止したところ下熱した。なお皮内テストは使用 19 例ともに陰性であった。臨床検査成績では異常は認められなかった (Fig. 5-(1), 5-(2))。

Table 2 Clinical summary of patients treated with 6059-S

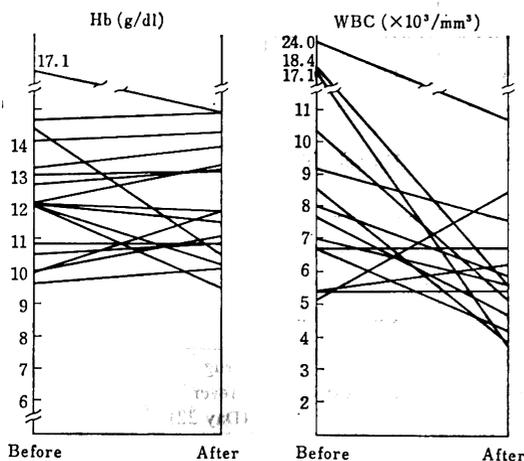
No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Complication Underlying disease	Organisms (<u>Before</u> <u>After</u>)		
					Species	Count	MIC
1 (I.S.)	50 M	47.2	Pneumonia	Congestive heart failure	ND		
2 (K.E.)	80 M	54	Pneumonia	Lung fibrosis	ND		
3 (T.M.)	66 F	54	Pneumonia	(-)	ND		
4 (N.O.)	74 F	45	Pneumonia	(-)	<u>Enterobacter</u> <u>H. parainfluenzae</u> (-)	10 ⁸ 10 ⁸	
5 (T.S.)	54 F	54	Pneumonia	HASHIMOTO's disease SLE	ND		
6 (M.H.)	52 M	43	Bronchopneumonia	CML	ND		
7 (R.S.)	54 M	41	Bronchopneumonia	Lung fibrosis	<u>H. parainfluenzae</u> (-)		10 ⁶ : 0.78 10 ⁸ : 1.56
8 (Y.N.)	63 M	58	Chronic bronchitis	Bullosis Emphysema	<u>E. coli</u> <u>P. aeruginosa</u>	10 ⁷ 10 ⁸	10 ⁶ : 0.1 10 ⁸ : 0.1 10 ⁶ : 3.12 10 ⁸ : 6.25
9 (T.L.)	62 M	55	Chronic bronchitis	Bullosis Emphysema	<u>H. parainfluenzae</u> (-)	10 ⁷	
10 (H.H.)	61 F	50	Bronchiectasis	Anemia	<u>H. parainfluenzae</u> <u>K. pneumoniae</u> ?		10 ⁶ : 0.1 10 ⁸ : 0.1 10 ⁶ : 0.1 10 ⁸ : 0.2
11 (T.T.)	15 F	55	Acute tonsillitis	(-)	ND		
12 (I.U.)	66 M	44	Lung abscess	Emphysema	ND		
13 (K.W.)	64 M	48	Pyothorax	(-)	<u>Peptostreptococcus</u> (-)	>10 ⁶	
14 (O.A.)	62 M	56	Acute pyelonephritis	DM	<u>S. aureus</u> (-)	10 ⁶	10 ⁶ : 0.05 10 ⁸ : 0.05
15 (S.K.)	55 F	56.5	Acute pyelonephritis	(-)	<u>E. coli</u> (-)	10 ⁷	10 ⁶ : 0.2 10 ⁸ : 0.2
16 (E.K.)	65 F	42	Acute pyelonephritis	(-)	<u>E. coli</u> (-)	10 ⁶	
17 (N.T.)	69 F	59	Chronic cystitis	Cerebral bleeding	<u>E. coli</u> (-)	10 ⁷	
18 (T.T.)	54 F	61	Chronic cystitis	DM	<u>E. coli</u> <u>E. coli</u>	10 ⁶ 10 ⁷	
19 (S.T.)	74 F	44	Chronic pyelonephritis	DM	<u>E. coli</u> (-)	10 ⁶	10 ⁶ : 0.1 10 ⁸ : 0.1

Antibiotic before 6059-S treatment	Treatment				Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect
	Dose (g X/day)	Route	Duration	Total dose (g)			
(-)	1 x 2	DI	14	27	Good	Unevaluable	-
(-)	1 x 2	DI	7	14	Fair	Unevaluable	-
(-)	1 x 2	DI	14	28	Good	Unevaluable	-
(-)	1 x 2	DI	14	28	Good	Eradicated	-
(-)	1 x 2	DI	8	16	Good	Unevaluable	-
CEX	1 x 2	DI	14	28	Good	Unevaluable	-
(-)	1 x 2	DI	10	20	Good	Eradicated	-
(-)	0.5 x 2	IM	14	14	Fair	Replaced	-
(-)	1 x 2	DI	11	22	Good	Eradicated	-
(-)	1 x 2	DI	14	28	Fair	Unevaluable	-
(-)	1 x 2	DI	7	14	Excellent	Unevaluable	-
(-)	1 x 2 1 x 3	DI	4 26	85	Good	Unevaluable	-
(-)	2 x 2	DI	24	96	Good	Eradicated	Drug fever (Day 22)
(-)	0.5 x 2	IM	7	7	Excellent	Eradicated	-
(-)	1 x 2	IV	11	22	Good	Eradicated	-
(-)	1 x 2	DI	7	14	Good	Eradicated	-
(-)	0.5 x 2	IM	7	7	Good	Eradicated	-
(-)	0.5 x 2	IM	5	5	Poor	Persisted	-
(-)	0.5 x 2	IM	7	7	Good	Eradicated	-

Table 3 Clinical response to 6059-S

Clinical diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
RTI					
Pneumonia	5		4	1	
Bronchopneumonia	2		2		
Bronchiectasis	1			1	
Acute tonsillitis	1	1			
Chronic bronchitis	2		1	1	
Lung abscess	1		1		
Pyothorax	1		1		
UTI					
Acute pyelonephritis	3	1	2		
Chronic cystitis	2		1		1
Chronic pyelonephritis	1		1		
Total	19	2 (5%)	13 (74%)	3 (16%)	1 (5%)

Fig. 5-(1) Laboratory findings of patients treated with 6059-S

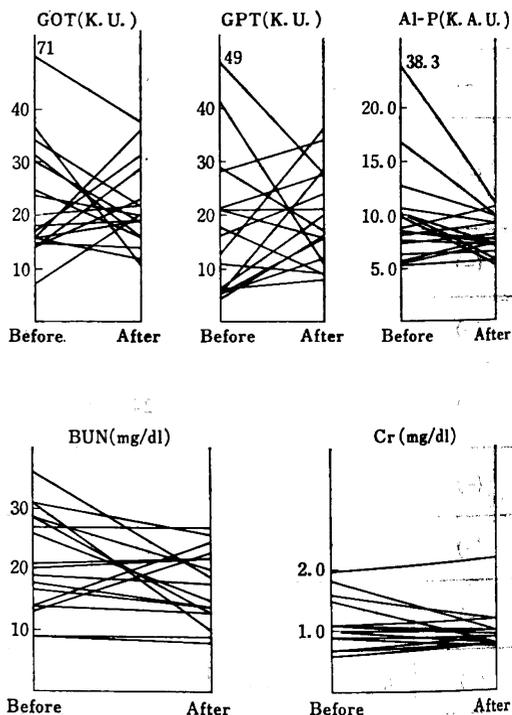


IV. 考 察

6059-S は塩野義製薬研究所にて開発された新しい抗生物質で、グラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示し、*E. coli*, *P. mirabilis* および *K. pneumoniae* はもとより、従来の Cephalosporin 系抗生物質に対して感受性の低い indole (+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* に対しても極めて強い抗菌力を示すと言われている^{1,2)}。

我々も臨床分離の 11 菌種 28 株について各種抗生剤とその MIC を比較検討したが、上記の様にそのほとん

Fig. 5-(2) Laboratory findings of patients treated with 6059-S



どが 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ と低い MIC を示した。また CEZ 耐性菌にも *P. aeruginosa* にも十分に抗菌力を示し、この方面での本剤の応用に期待される。

次に、我々は本剤と各種感染症に使用し、呼吸器感染症 77%、尿路感染症 83% と高い有効率を示し、全体でも 79% の有効率を示した。この有効率自体は、従来の Cephalosporin 系抗生剤の有効率と同等ないし多少優れたものと思われるが、我々の経験した症例が膿胸を初めかなり重症のものを含んでいるので、*in vitro* の成績がかなり反映していると思われ、重症症例にも十分応用できる薬剤の様に思われた。

原因菌別効果では、*E. coli* 6 株中消失 4、菌交代 1、存活 1、*H. parainfluenzae* 4 株中 3 株消失、1 株不明、*S. aureus*、*Enterobacter*、*Peptostreptococcus* それぞれ 1 株は消失、*K. pneumoniae* 1 株は不明であった。

副作用は、1 例に drug fever を認めたが中止後下熱した。その他、本剤によるものと思われる副作用あるいは臨床検査値の変動は認められず、従来の Cephalosporin

系薬剤と同様比較的安全な薬剤と考えられ、今後の検討に期待される。

文 献

- 1) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY-127935, a novel oxo- 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S

TAKASHI SOHMA, MASANORI ADACHI, REIKO KANZAKI, MIEKO KAWAI, KUNIO IMATAKA,

MASATO NAKANO, HISASHI TAKIZUKA, KENICHI OKAYAMA and MASATAKA KATSU

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

NAOHIKO TAKEDA and TAKASHI NOTOYA

Central Laboratory, Kasumigaura National Hospital

Laboratory and clinical studies on 6059-S, a new oxacephem antibiotic developed by Shionogi Research Laboratory, were performed and the following results were obtained.

1) *In vitro* antibacterial activity of 6059-S was tested against clinical isolates of Gram negative bacteria (*E. coli* 5 strains, *Enterobacter* 3 strains, *Klebsiella* 4 strains, *H. influenzae* 2 strains, *P. mirabilis* 3 strains, *P. vulgaris* 3 strains, *Serratia* 3 strains, *P. aeruginosa* 5 strains) as compared with those of cefazolin, cefotaxime, ceftizoxime, cefoperazone and cefmetazole. 6059-S was more active than cefazolin and cefmetazole, and as active as cefotaxime, ceftizoxime and cefoperazone.

2) 6059-S was clinically applied to 19 cases of bacterial infection including 13 cases of respiratory tract infection and 6 cases of urinary tract infection at doses of 1 to 4 g daily for 7 to 30 days, and clinical responses were excellent in 2 cases, good in 13 cases, fair in 3 cases and poor in 1 case.

3) As for side effects, drug fever was noted on the 22nd day of administration in one case. No other side effects nor abnormal clinical laboratory findings were observed.