

6059-S の臨床的検討

原田 契一・東 冬彦・藤森 一平

川崎市立川崎病院内科

尿路感染症，呼吸器感染症を中心とした 15 例に，6059-S を投与しその臨床効果を検討した。疾患の内訳は腎盂腎炎 11 例，(9 例は基礎疾患ありの症例)，急性肺炎 3 例および肺膿瘍 1 例であり，投与量は腎盂腎炎においては 1 日 0.5 g~2.0 g 分 2 の筋注ないし静注，呼吸器疾患には 1 日 2.0 g 分 2 の静注ないしは点滴静注を行なった。投与日数は 5~15 日，投与総量は 3.5 g~30.0 g であった。

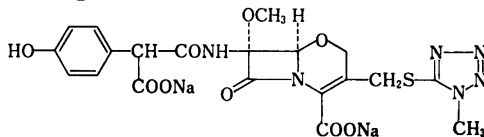
臨床的效果は，著効，有効例が 8 例でやや有効の 6 例を加えると 93.3% の高い有効率であり，細菌学的効果においては菌が検出された症例 12 例 (13 菌種) のうち，菌消失を認めたものが 8 例 (66.7%)，菌交代が 1 例，菌残存 3 例であった。

副作用に関しては，S-GOT，S-GPT の上昇例と白血球数の減少例の計 2 例がみられたが，投与中止後速やかに正常化している。その他 6059-S によるものと思われる自他覚所見の異常および臨床検査値の変動はなく，従来の β -lactam 系薬剤に比較しても，臨床的にかなり有用な注射剤と思われる。

緒 言

6059-S は塩野義製薬株式会社研究所にて開発され，化学構造上特異で従来の Cephalosporin 骨格の硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換されており，更に 7 位に methoxy 基 (-OCH₃) を有し，Cephamycin 系にも類似した全く新しい β -lactam 系抗生剤である (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



また抗菌スペクトラムも *P. aeruginosa* にまで拡大され¹⁻³⁾ しかも抗菌力は従来の Cephalosporin 系抗生剤と比較してグラム陽性菌に対しては同等ないしは劣るが，グラム陰性菌には 10~100 倍優れている。また吸収・排泄についても Cefazolin (CEZ) とほとんど同じ血中濃度の推移をとり，尿中回収率も 8 時間で約 90% と高い⁴⁾。本剤の供与をうけ臨床的検討を行なったのでその成績を報告する。

I. 対象ならびに投与方法

対象は昭和 53 年 11 月から昭和 54 年 9 月までに川崎市立川崎病院内科に入院した患者 15 名で，男性 7 名，女性 8 名，年齢は 24 才から 88 才にわたっており平均年齢は 64.4 才であった。またほとんどの症例がなんらかの基礎疾患を有していた。対象疾患の内訳は腎盂腎炎 11 例，(9 例は基礎疾患ありの慢性，2 例が急性)，急性肺炎 3 例，肺膿瘍が 1 例であった。

原因菌は *E. coli* 3 例，*P. aeruginosa* 3 例，*K. pneumoniae* 2 例，*Enterobacter* 2 例，*S. faecalis* 2 例，*S. marcescens* 1 例であり，呼吸器感染症 4 例のうち 3 例は原因菌と思われるものが検出できなかった。投与方法としては，1 日 0.5 g~2.0 g 分 2 の筋注，静注または点滴静注であった。また使用期間は 5 日から 15 日にわたっていた (Table 1)。

II. 効果判定基準と臨床効果

効果判定は下記の基準に従って行なった。

著効 (Excellent): 6059-S の投与開始後速やかに原因菌の消失をみ，中止後も再発をみとめられなかった症例で，臨床的にも自他覚症状の著明な改善をみたもの。

有効 (Good): 投与中および投与後にわかって原因菌の消失をみた症例で，臨床的に自他覚症状の明らかな改善をみたもの。

やや有効 (Fair): 投与後原因菌の減少が認められたかまたは菌交代を示した症例で，臨床的に自他覚症状の改善が不十分であったもの。

無効 (Poor): 投与中および投与後にわかって原因菌が存続している症例で，臨床的に自他覚症状の改善がみられないもの。

上記の判定基準に従っての効果判定は総合的に 15 例中著効 2 例，有効 6 例で有効率 53.3%，やや有効の 6 例も含めて考えると有効率は 93.3% を示す。特に尿路感染症においては 11 例中著効 2 例，有効 5 例で有効率 63.6% であり，やや有効の 3 例を含めると有効率は 90.9% であった。しかも投与量は 1 日 0.5 g 分

Table 1 Clinical summary treated with 6059-S

No.	Age Sex	Diagnosis (Complication Underlying disease)	Organisms (Before After)		Treatment				Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect
			Species	Count	Dose (g x /day)	Route	Duration	Total dose (g)			
1	57 F	Chronic pyelonephritis (RA, DM)	<i>S. faecalis</i> (-)	>10 ⁵	0.5 x 2	I.M.	.5	5	Good	Eradicated	(-)
2	85 M	Chronic pyelonephritis (CVA)	<i>S. faecalis</i> (-)	>10 ⁵	0.5 x 2	I.M.	7	7	Good	Eradicated	(-)
3	70 M	Chronic pyelonephritis (CVA)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵ 10 ³	0.5 x 2	I.M.	7	7	Fair	Persisted	(-)
4	56 F	Chronic pyelonephritis (CVA)	<i>K. pneumoniae</i> (-)	>10 ⁵	0.5 x 2	I.M.	7	7	Good	Eradicated	(-)
5	73 M	Chronic pyelonephritis (Facial nerve palsy)	<i>E. coli</i> (-)	>10 ⁵	0.5 x 2	I.M.	7	7	Good	Eradicated	S-GOT 21-95 S-GPT 28-96
6	57 F	Acute pyelonephritis (Aplastic anemia)	<i>E. coli</i> (-)	>10 ⁵	1.0 x 2	I.V.	7	14	Excellent	Eradicated	(-)
7	88 F	Chronic pyelonephritis (CVA)	<i>Enterobacter</i> <i>Enterobacter</i>	>10 ⁵ 10 ⁴	1.0 x 2	I.V.	7	14	Poor	Persisted	(-)
8	24 F	Acute pyelonephritis (-)	<i>E. coli</i> (-)	>10 ⁵	1.0 x 2	I.V.	6	12	Excellent	Eradicated	WBC 6,600-1,700
9	44 M	Chronic pyelonephritis (CVA)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	1.0 x 2	I.V.	6	12	Fair	Replaced	(-)
10	76 M	Chronic pyelonephritis (CVA)	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵ >10 ⁵ >10 ⁵	0.25 x 2	I.M.	7	3.5	Fair	Persisted	(-)
11	46 F	Chronic pyelonephritis (CVA)	<i>Enterobacter</i> (-)	>10 ⁵	0.25 x 2	I.M.	7	3.5	Good	Eradicated	(-)
12	74 F	Pneumonia (Uterus ca.)	Unknown		1.0 x 2	I.V.D.	7	14	Good	NE	(-)
13	74 M	Pneumonia (RA)	Normal flora		1.0 x 2	I.V.	8	16	Fair	NE	(-)
14	73 F	Pneumonia (Renal failure)	<i>K. pneumoniae</i> (-)	>10 ⁵	1.0 x 2	I.V.	7	14	Fair	Eradicated	(-)
15	70 M	Lung abscess (Lung ca.)	Normal flora		1.0 x 2	I.V.	15	30	Fair	NE	(-)

2 が 2 例, 1.0 g 分 2 が 5 例, 2.0 g 分 2 が 8 例と低投与量での有効性が認められた。細菌学的効果では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. faecalis*, *S. marcescens* は全て消失しており, *Enterobacter* は 2 例中 1 例消失, 1 例存続, *P. aeruginosa* は 3 例中 2 例存続, 1 例菌交代 (*S. faecalis*) で全体の消失率は 12 例 (13 菌種) のうち 8 例, 66.7% であった。特に *P. aeruginosa* についてみると, 1 日 0.5 g 分 2 と 1.0 g 分 2 の 2 例はいずれも菌存続であったが, 1 日 2.0 g 分 2 の 1 例は菌交代で *P. aeruginosa* が消失しており, *P. aeruginosa* が検出された症例あるいは検出が予想される症例には少なくとも 1 日 2.0 g が必要といえよう。

以下, 尿路感染症で臨床検査値の異常を示したが臨床効果は著効であった腎盂腎炎の症例 No. 8 について詳

細に述べる。症例 No. 8 は 24 才の女性で当院来院約 1 週間前に頻尿, 排尿痛を著明に訴え他院にて治療を受けるも完治せず入院した症例である。6059-S 投与前の白血球数は $6,600/\text{mm}^3$ と正常値を示していたが本剤を 1 日 2.0 g 分 2 投与開始後 3 日目に $1,700/\text{mm}^3$ と著明な減少がみられた。投与続行して 7 日目の投与終了日には $2,700/\text{mm}^3$, 投与終了後 1 日目には $3,300/\text{mm}^3$, 5 日目には $4,300/\text{mm}^3$ と正常に帰した症例で, 併用薬もないことから本剤との関連に疑いもたれたが, 当院来院前に他院にて投薬を受けており, その他血液像には異常なく明らかな因果関係は不明であった。臨床的には *E. coli* も消失し, 尿中白血球数も改善しており著効を示した症例である。

呼吸器感染症については 4 例と少なく, 菌の消失率

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

No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	GOT (U)	GPT (U)	Al-Pase (I.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B		12.9		13,200	12	15	126	22.0	1.2
	A									
2	B	401	14.1	41.4	7,500	16	9	135	23.3	1.0
	A	403	14.6	44.5	7,100	21	6	126	19.9	1.0
3	B	267	9.7	26.3	9,700	31	22	120	10.4	0.9
	A					36	25	119	17.2	0.9
4	B	458	13.2	41.5	4,400	12	8	110	9.7	0.8
	A	415	12.9	39.2	4,000	22	22	105	9.6	0.7
5	B		13.0	39.7	5,500	21	28	92	10.2	1.1
	A					53	71	77	8.7	1.0
6	B	200	8.4	24.7	2,800	35	35	119	13.1	0.9
	A	194	8.3	23.3	2,200	24	34	108	14.7	0.8
7	B		11.5	34.3	4,300	17	13	116	14.0	0.8
	A		10.2	29.5	4,900	8	4	95	12.6	0.7
8	B		12.4	38.2	6,600	10	2	57	11.5	1.3
	A		12.5	39.8	3,300	15	7	55	11.9	1.0
9	B	315	9.6	27.7	12,700	24	53	256	6.8	0.5
	A	367	10.9	36.8	11,000	19	32	248	13.1	0.5
10	B	325	10.6	31.0	6,600	17	12	149	12.8	0.9
	A	314	10.5	33.7	9,400	17	10	143	11.1	0.8
11	B	387	13.4	40.3	5,800	18	19	113	13.5	0.6
	A	340	11.1	35.6	4,700	26	8	104	12.6	0.6
12	B	318	9.9	30.8	11,700	20	9	110	18.5	1.1
	A	334	10.2	32.3	3,600	29	10	99		
13	B	438	14.2	45.0	19,000	19	9	123	34.1	1.3
	A				15,000	34	14	153		
14	B		10.1	31.4	7,500	9	1	121	64.8	3.4
	A		8.8	26.7	8,400	12	0	150	34.2	2.5
15	B	334	11.3	38.0	16,500	18	10	156	16.6	1.0
	A		10.4		6,100	22	5	94	12.3	0.7

B: Before, A: After

についても検出菌が *K. pneumoniae* 1例だけであるが消失している。臨床的には4例中有効1例(25.0%)、やや有効3例(75.0%)であるが、特に肺癌を基礎疾患にもつ肺膿瘍には1日2.0g分2を15日間使用したが総合的臨床効果はやや有効であった事を考えると、重症例には1日3.0g分3あるいは4.0g分2が必要と思われた。

Ⅲ. 副作用

副作用として臨床上の自他覚所見の異常は1例も認められなかったが、臨床検査値の異常所見が2例に認められた(Table 2)。症例 No. 5では6059-S 1日1.0g分2の筋注投与にて、1週間後の検査値でS-GOT, S-GPTがそれぞれ21→95, 28→96と上昇し、顔面神経痛の基礎疾患を有しているが併用剤もなく投与終了後1週間にて正常化しているので本剤の影響と思われる。症例 No. 8は基礎疾患のない腎盂腎炎で、白血球数の著明な減少(6,600/mm³→1,700/mm³)を認めたが、他院における前投薬があり、本剤との関係は不明である。なおこの症例は従来のCephalosporin系抗生物質、その他薬剤の過敏症の既往はなく、皮内テストは陰性、IgE, eosino.の上昇はなかった。

Ⅳ. 考察

当施設において経験した15例の臨床症例の内、尿路感染症が11例と多かった。尿路感染症では有効率もやや有効を含めて90.9%と高く、投与量も1日0.5g分2が2例、1.0g分2が5例、2.0g分2が4例と低投与量にて有効と思われる。細菌学的効果も*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. faecalis*, *S. marcescens*は全て消失し、*Enterobacter*も2例のうち1例消失、*P. aeruginosa*は1日2.0g分2ではじめて、菌交代ではあったが一応の消失をみた。断定は出来ないが、以上の事から尿路感染症においては*P. aeruginosa*が起炎菌の場合は少なくとも1日2.0g分2が必要であり、その他の*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. faecalis*, *Enterobacter*, *S. marcescens*等には1日0.5~1.0g分2で効果が期待できる薬剤と

言えよう。

次に呼吸器感染症について今回当施設にては4例に使用したがその内起炎菌の検出されたのは*K. pneumoniae* 1例(消失)だけでその他は起炎菌と思われるものが検出されなかった。臨床的には1日2.0g分2で有効1例、やや有効3例と物足りないが、基礎疾患に肺癌、子宮癌を有する重症例もあり、今後投与量を検討することによって、よりいっそうの効果を期待できる薬剤と思われる。

Fass⁴⁾によると*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *S. marcescens*に対するMICは0.03~16 µg/mlと低値であり、今回の当施設での使用結果は、臨床的效果も細菌学的効果も上記のすぐれた抗菌力を十分反映していたと思われる。

以上、新しく開発された6059-Sは抗菌スペクトラムが*P. aeruginosa*まで拡大され、抗菌力も従来のCephalosporin系薬剤あるいはCephamycin系薬剤と比較すると数倍強く、我々の経験した15例での臨床的效果はやや有効も含めると93.3%の有効率、細菌学的効果も66.7%の消失率と十分上記の特長を反映していた。しかも特に重篤な副作用もなく、従来のCephalosporin系薬剤と同程度の種類と頻度であり、临床上十分有用な薬剤と言えよう。

文 献

- 1) 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
- 2) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY 127935, a novel oxa-β-lactam: an *in vitro* comparison with other β-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 341~345, 1979
- 3) 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
- 4) FASS, R. J.: *In vitro* activity of LY-127935. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 503~509, 1979

CLINICAL STUDY ON 6059-S

KEIICHI HARADA, FUYUHIKO HIGASHI and IPPEI FUJIMORI
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

6059-S, a new oxacephem antibiotic, was administered to 15 cases with urinary tract infection (11 cases of pyelonephritis) or respiratory tract infection (3 cases of acute pneumonia and one case of lung abscess). The daily dosages of 0.5 to 2.0 g were used in 11 cases of pyelonephritis in two divided doses by intramuscular or intravenous injection and 2.0 g used in 4 cases of respiratory tract infections in two divided doses by intravenous injection or intravenous drip infusion. Administration period was 5 to 15 days and total doses given were 3.5 to 30.0 g.

Excellent or good clinical response was observed in 8 cases and overall clinical efficacy rate was 93.3% including 6 cases of fair response. As for bacteriological response in 13 strains of organisms isolated from 12 cases, the organisms from 8 cases (66.7%) were eradicated, but one case changed to other organism and 3 cases persisted.

Regarding side effects, elevation of S-GOT and S-GPT were observed in one patient and decrease of WBC count in another one. However, they readily returned to normal values after discontinuance of the administration. No other side effects nor adverse reactions on clinical laboratory findings were observed.

From these results, 6059-S is considered to be considerably useful injectable antibiotic as compared to existing other β -lactam antibiotics.