グラム陰性桿菌呼吸器感染症における 6059-S 療法の検討

立花昭生・鈴木幹三・中田紘一郎・岡野　弘・谷本普一
虎の門病院呼吸器科
滝沢正子
虎の門病院細菌検査室

6059-S を呼吸器感染症 15 例（43 才～75 才の男 11 人，女 4 人）に投与し，著効 3 例，有効 6 例，やや有効 3 例，無効 3 例，有効率 80.0%の臨床成績を得た。疾患の内訳は，肺炎の 2 例を除き，他の 13 例は気道感染症である。投与量は，主として 1 回 1 g 1 日 2 回点滴静注であり，*Haemophilus influenzae* 例では 4 例全例で，*Pseudomonas aeruginosa* 例では 5 例中 3 例で痰中から菌の消失をみた。本剤は原則として 1 回 1 g 1 日 2 回の投与が適当であり，*P. aeruginosa* 気道感染症に奏効したことは注目される。副作用に関しては，発疹 2 例，GOT，GPT 上昇 1 例を認めたが，投与中止により改善しており，他に重篤な副作用は認められていない。

はじめに

新しい Oxacephem 系抗生物質 6059-S を呼吸器感染症 15 例に使用する機会を得たので，その成績を報告する。

I. 対象患者

対象患者は昭和 54 年 4 月から 12 月までの間に虎の門病院呼吸器科に入院した 15 例で，男子 11 例，女子 4 例，年令 43 才から 75 才（平均年令 54.5 才）。疾患の内訳は，気道感染症 13 例（びまん性汎細気管支炎 6 例，気管支喘息 2 例，その他 5 例），急性肺炎 2 例である。

起炎菌は，*Pseudomonas aeruginosa* 5 例，*Haemophilus influenzae* 4 例，不明 6 例である。

II. 研究方法

15 例全例に 1 日 1 g から 6 g の点滴静注投与を行なった。生理食塩液あるいは 5% ブドウ糖液 100 ml に溶解し，約 60 分かけ 1 日 2 回実施した。1 例のみ，副作用のため点滴静注中止後，1 回 100 mg を 1 日 4 回吸入した。投与期間は 3 日間から 15 日間で，総投与量は 5 g から 60 g で平均 23 g であった。

臨床効果は自覚症状に白血球数，CRP，赤沈値，胸部レ線などの検査成績の推移と起炎菌の消長を合わせ，総合的に判定した。すなわち，

著効：6059-S 投与後すみやかに原因菌の消失をみ，臨床的に自・他覚症状の著明な改善をみたもの。

有効：菌の消失とともに自覚症状が 3～4 日で軽減消失し，検査成績も投与中あるいは投与後かなり改善したもの。

やや有効：自覚症状がある程度まで緩解したが治癒には至らず，検査成績も改善を示し無効とはいえないもの。

無効：自覚症状・検査成績とも不変または増悪したもの。

III. 臨床成績

Table 1 に示すように，15 例のうち，著効 3 例，有効 6 例，やや有効 3 例，無効 3 例でやや有効以上で有効率をみると，80.0% であった。原因菌別にみると，*H. influenzae* 4 例はいずれも消失，*P. aeruginosa* 5 例中消失 3 例，不変 2 例であった。

次に有効例につき，その経過を示す。

症例 5　H. M. 43 才　気管支喘息

気管支喘息に気道感染を合併した症例である。入院時 1 日 100 ml 近い痰量あり，喀痰中からは *H. influenzae* が分離され，起炎菌と考えられた。6059-S 1 日 2 g 10 日間使用し，痰量 5 ml と著減し，また喀痰中の *H. influenzae* も消失し，著効と判定した。

Fig. 1　Case No.5 H. M. 43 y M, Bronchial asthma

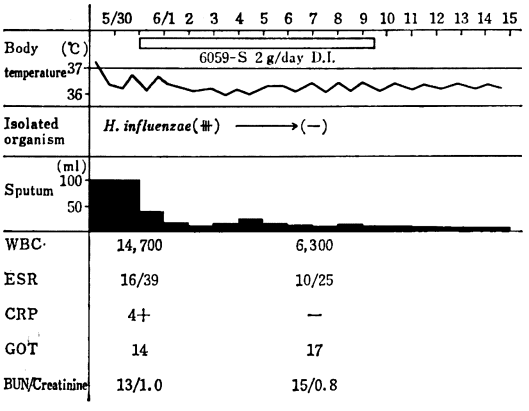
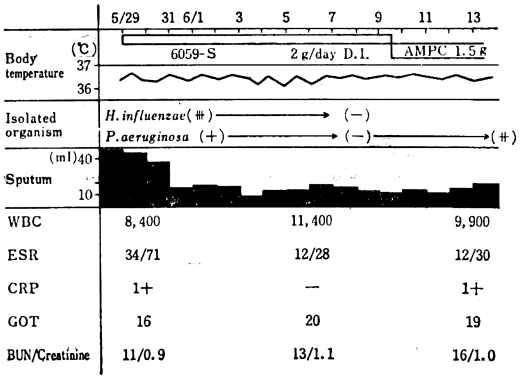


Table 1 Clinical results of 6059-S

Case No.	Case Name	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	6059-S Daily dose	6059-S Duration	Clinical effect	Side effect
1	T.A.	59 M	Pneumonia		Unknown	2 × 3 D.I.	7	Poor	(-)
2	M.O.	49 F	Airway infection	Pneumonitis	Unknown	0.5 × 2 D.I.	8	Good	(-)
3	S.K.	75 M	Airway infection	Diffuse panbronchiolitis	*P. aeruginosa* (+++) ⟶ (-)	1 × 2 D.I.	3	Good	Skin rash
4	T.S.	61 M	Airway infection	Pneumoconiosis	*H. influenzae* (+++) ⟶ (-)	1 × 2 D.I.	7	Fair	(-)
5	H.M.	43 M	Airway infection	Bronchial asthma	*H. influenzae* (+++) ⟶ (-)	1 × 2 D.I.	10	Excellent	(-)
6	R.S.	62 M	Airway infection	Diffuse panbronchiolitis	*H. influenzae* (+++) ⟶ (-)	1 × 2 D.I.	12	Good	(-)
7	Y.Y.	54 F	Airway infection	Diffuse panbronchiolitis	*P. aeruginosa* (+++) ⟶ (-)	1 × 2 D.I.	13	Excellent	(-)
8	K.O.	52 F	Airway infection	Bronchiectasis	*H. influenzae* (+++) ⟶ (-)	0.1 × 4 Inhalation	10	Good	Skin rash
9	F.K.	66 M	Airway infection	Diffuse panbronchiolitis	*P. aeruginosa* (+++) ⟶ (-)	2 × 2 D.I.	10	Fair	(-)
10	I.N.	45 M	Airway infection	Lung cancer	Unknown	2 × 2 D.I.	15	Poor	(-)
11	Y.S.	51 M	Pneumonia		Unknown	2 × 2 D.I.	7	Good	(-)
12	K.K.	67 M	Airway infection	Diffuse panbronchiolitis	*P. aeruginosa* (+++) ⟶ (+++)	1 × 2 D.I.	8	Fair	(-)
13	M.S.	56 M	Airway infection	Pulmonary emphysema	Unknown	1 × 2 D.I.	14	Good	(-)
14	I.H.	65 M	Airway infection	Bronchial asthma	Unknown	1 × 2 D.I.	9	Excellent	(-)
15	M.M.	61 F	Airway infection	Diffuse panbronchiolitis	*P. aeruginosa* (+++) ⟶ (+++)	1 × 2 D.I.	5	Poor	(-)

Fig. 2 Case No.6 R. S. 62ly M. Diffuse panbronchiolitis



症例 6 R. S. 62 才 びまん性汎細気管支炎

昭和 54 年 5 月労作時息切れと，咳嗽・喀痰出現し入院，痰量 72 ml，喀痰から *H. influenzae* が検出されたため，6059-S 1 回 1 g を 5% ブドウ糖液 100 ml で 1 時間点滴を 12 日間行ない，咳嗽の減少，痰量 12 ml と減少，検査成績も改善し，有効と判定した。副作用は認めなかった。

症例 7 Y. Y. 54 才 びまん性汎細気管支炎

昭和 50 年頃から，毎年発熱，咳嗽，痰の増加をくりかえしていた。昭和 54 年 5 月労作時息切れ，咳嗽増加したため入院。入院時の喀痰からすでに *P. aeruginosa* が分離され，1 日痰量は 170 ml におよんだ。6059-S 1 回 1 g を 12 時間毎に点滴静注した。13 日間使

Fig. 3 Case. No.7 Y. Y. 54 y F, Diffuse panbronchiolitis

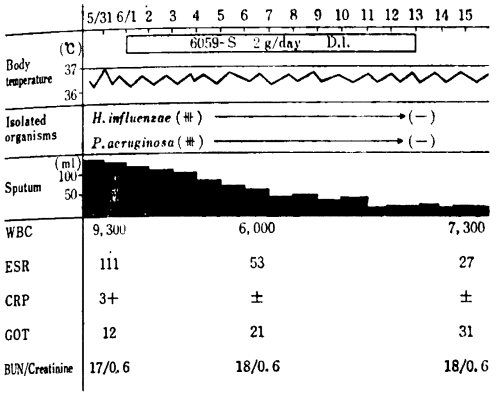
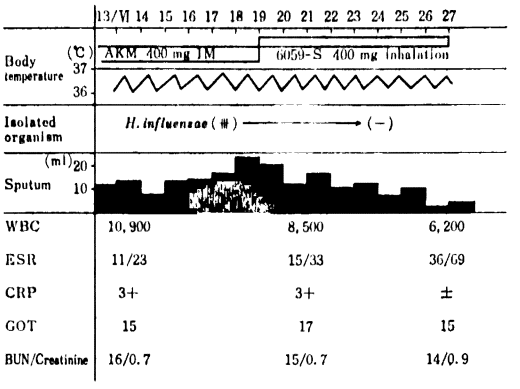


Fig. 4 Case No.8 K. O. 52 y F, Bronchiectasis



用し，喀痰中の *P. aeruginosa* は消失，痰量も 10 ml となり自覚症状は著明に改善した。胸部レ線上も粒状影やボケが減少し，著効と判定した。

症例 8 K. O. 52 才 気管支拡張症

右 B_4, B_5 に円柱状の気管支拡張が認められ，昭和 54 年 6 月，咳嗽，痰を認め入院，ABPC, Minocycline 投与で発疹が出現したため，Aminodeoxykanamycin (AKM) に変更したが効果なく，6059-S 1 g 点滴静注に変更した。しかし，これを 1 回行なっただけで，瘙痒感と発疹がみられたため中止し，1 日 4 回の吸入に

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

Case	GOT (U)		GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		WBC		CRP	
No.	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	27	89	24	100	8.3	9.3	8	9	0.5	0.6	19,000	12,300	3+	3+
2	17	27	9	23	5.5	5.7	28	27	1.2	1.5	6,700	9,100	1+	±
3	21	26	13	12	5.3	5.7	15	10	1.3	1.5	7,000	6,200	3+	1+
4	26	31	23	22	8.8	9.1	20	18	1.1	1.0	8,200	8,800	±	±
5	14	17	15	22	6.5	5.8	13	15	1.0	0.8	14,700	6,300	4+	−
6	16	19	8	9	6.8	6.5	11	16	0.9	1.0	8,400	9,900	1+	1+
7	12	26	8	15	7.9	8.3	17	21	0.6	0.7	9,300	6,600	3+	−
8	15	15	13	7	4.9	5.7	16	14	0.7	0.9	10,900	6,200	3+	±
9	17	19	8	12	6.3	6.3	12	15	0.9	0.6	7,000	5,900	±	±
10	53	40	23	10	62.6	32.1	8	8	0.7	0.6	12,000	13,300	7+	7+
11	51	32	59	63	9.5	9.1	13	13	0.9	0.9	8,900	6,200	4+	±
12	13	18	10	13	7.8	10.2	15	15	0.8	0.9	8,100	7,200	1+	1+
13	13	16	14	13	6.5	5.8	13	16	0.8	0.9	7,700	5,600	4+	−
14	20	17	16	16	6.3	7.1	14	21	1.0	1.1	5,900	9,300	6+	−
15	43	21	30	15	5.2	5.5	25	22	1.2	1.2	5,400	7,000	±	±

B : Before A : After

6059-S を 100 mg 毎使用したところ発疹の出現はみられず，10 日後には，痰量 2 ml とほとんどみられなくなり，有効と判定した。

Ⅳ. 副 作 用

副作用については，15 例中 2 例，13% に発疹をみとめたが投与中止によりすみやかに消退した。そのうちの 1 例は本剤の吸入に代えることにより発疹の出現をみなかった。また，1 例に GOT (27→89)，GPT (24→100) の上昇を認めたが，投与中止により GOT, GPT それぞれ 1 週間後 52, 85 となり，2 週間後で 35, 47 と正常値に復した。

Ⅴ. 考 察

6059-S は，新しい Oxacephem 系抗生物質で，従来のセファロスポリン系薬剤に対して感受性が低いとされるグラム陰性菌，indole 陽性 *Proteus, Enterobacter, Citrobacter* および *Serratia* に対しても強い抗菌力を示し，また一部の *P. aeruginosa* に対しても抗菌活性を示すことが報告されている[1~4]。

今回呼吸器感染症 15 例に 6059-S を主として 1 日 1 g～6 g を点滴静注で 3 日～15 日間投与し，著効 3 例，有効 6 例，やや有効 3 例，無効 3 例の成績を得た。やや有効以上でみた有効率は 80.0% であった。

細菌学的効果からみれば，6059-S 使用後，*H. influenzae* 4 例はすべて菌が消失し，*P. aeruginosa* 5 例では 3 例が消失という成績が得られた。*H. influenzae* 例では，点滴静注ではいずれも 1 回 1 g で奏効し，6059-S の MIC からみて，この投与量で十分と考えられる。なかでも症例 8 のように 1 回 100 mg 1 日 4 回の吸入で，菌の消失とともに臨床的改善を認め，6059-S の吸入療法の適応が示唆される。しかも注射による発疹が吸入では起こっていないことも興味ある事実である。

つぎに，6059-S の *P. aeruginosa* に対する効果では，症例 7 のような難治性のびまん性汎細気管支炎気道感染例に 1 回 1 g 1 日 2 回の投与で著明な効果が認められている。同様に症例 3，症例 12 にても 1 g の使用で，かなりの臨床的改善をみている。*P. aeruginosa* にも 6059-S は 1 回 1 g の投与量で奏効する例があることが指摘される。難治性緑膿菌気道感染症に苦慮している日常である[5]が，その治療薬に 6059-S はひとつを加えたことになると考える。症例 15 は無効例であるが，その後 SBPC, TOB, AMK 等を使用したがあまり効果は得られない難治例であった。

副作用に関しては，発疹 2 例，GOT, GPT 上昇 1 例を認めたが，投与中止により改善しており，他に重篤な副作用は認められていない。

参 考 文 献

1) NARISADA, M.; *et al.*: Synthetic studies on β-lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7β-[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido]-7α-methoxy-3-[[(1-methyl-1 *H*-tetrazol-5-yl) thio]-methyl]-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylic acid disodium salt (6059-S) and its related 1-oxacephems. J. Med. Chem. 22 : 757～759, 1979

2) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY127935, a novel oxa-β-lactam : an *in vitro* comparison with other β-lactam antibiotics. Antimicr. Agents & Chemoth. 16 : 341～345, 1979

3) NEU, H. C.; N. ASWAPOKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKEE : Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β-lactam compounds. Antimicr. Agents & Chemoth. 16 : 141～149, 1979

4) BARZA, M.; F. P. TALLY, N. V. JACOBUS & S. L. GORBACH : *In vitro* activity of LY 127935. Antimicr. Agents & Chemoth. 16 : 287～292, 1979

5) 谷本普一，他：難治性緑膿菌気道感染症。日本胸部臨床 30 : 6～16, 1971

CLINICAL STUDY OF 6059-S IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTION

AKIO TACHIBANA, KANZO SUZUKI, KOICHIRO NAKATA,
HIROSHI OKANO and HIROICHI TANIMOTO
Department of Pneumology, Toranomon Hospital
MASAKO TAKIZAWA
Department of Bacteriology, Toranomon Hospital

Following results were obtained from the clinical study of 6059-S.

Of 15 cases with respiratory tract infection given 6059-S, 3 showed excellent response, 6 good response, 3 fair response, and 3 poor response. The effective rate was 80.0%.

As the side effect of the drug, skin rash was observed in two patients, and elevation of GOT and GPT in one patient. These findings were alleviated rapidly following cessation of the therapy.