

6059-S に関する臨床的検討

山本俊幸・加藤政仁・永坂博彦・森 幸三・武内俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科

北浦三郎・南条邦夫・加藤 錠一

名古屋市立東市民病院内科

肺炎 8 例、慢性気管支炎 1 例、急性膀胱炎 2 例、胆道感染症 2 例、敗血症 2 例の中等症ないしそれ以上の内科的感染症 15 例に 6059-S を使用した結果、著効 5 例、有効 6 例、やや有効 2 例、無効 0、判定不能 2 例の結果を得た。判定不能の 2 例はいずれもマイコプラズマ肺炎であった。

細菌学的効果を観察し得た 10 例中 8 例で除菌効果がみられた。

副作用については 15 例中 3 例にみられ、1 例で好酸球増多、1 例で軽度の貧血と好酸球増多、1 例で発熱、発疹、肝機能異常を認めた。

少数例の検討であり結論を出し得ないが、中等症ないしそれ以上の感染症に対して臨床効果を期待し得るものと考えらる。

結 言

6059-S は塩野義製薬研究所で開発されたオキサセフェム誘導体であり、セファロスポリン骨格の核の硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換され、さらに 7 位にメトキシ基をもち、セファマイシン系にも近似した構造を有している¹⁾。その特徴としては、 β -lactamase に極めて安定であり、試験管内抗菌力においてグラム陰性桿、菌特にインドール陽性 *Proteus*, *H. influenzae* に強い抗菌力を示すととも *Citrobacter*, *Serratia*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* なども抗菌活性を示し、さらにグラム陽性、陰性嫌気性菌にも抗菌活性を示すが、グラム陽性球菌に対する抗菌力は他のセファロスポリン系、セファマイシン系抗生物質より劣ることが知られている²⁻⁴⁾。

また、生体内動態では本剤の血中濃度は高く、dose response を示し、半減期も長いとされ、投与後 6 時間までに 80% 前後が尿中に排泄されるといわれ、さらに胆汁中、髄液中、その他の体液中および組織への移行も良好であると云われている⁵⁾。

今回、私どもは本剤を呼吸器感染症を主とする内科的感染症に使用した結果について報告する。

対 象

対象症例は 18 才から 90 才にわたる男性患者 7 例、女性患者 8 例の計 15 例であり、平均年齢は 56.6 才であった。その疾患別内訳は肺炎 8 例、慢性気管支炎 1 例、急性膀胱炎 2 例、胆道感染症 1 例、胆のう炎 1 例、敗血症 2 例であり、何らかの基礎疾患をもつものが多くいずれも入院患者である。なお、投与前の本剤による皮内反応は全て陰性であった (Table 1)。

投与量ならびに投与方法

投与量としては 1 日投与量として 1 g 投与例 3 例、

2 g 投与例 7 例、4 g 投与例 5 例であり、いずれも朝夕の 2 回にわけ、2 g 投与例 2 例の one shot 静脈内投与例を除いて、他は点滴静脈内投与を行なった。One shot 静脈内投与は 5% ブドウ糖液 20 ml に溶解の上投与し、点滴静脈内投与は 100~500 ml の電解質液に溶解の上 30~120 分で行なったが、200 ml に溶解の上 30~45 分で投与したものが多かった。また、1 例 (症例 15) では一時中止後再投与した。

投与日数は 6 日から 16 日間であり、平均投与日数および投与量は 10.9 日間、25.8 g である。

効果判定基準

下記の判定基準に従って判定した。

1. 肺炎、慢性気管支炎、胆道感染症および敗血症
著効 (++) : 本剤投与後 7 日以内にすべての自・他覚症状の消失ないし著しい改善のみられたもの

有効 (+) : 7 日以内に明らかな改善のみられたもの
やや有効 (±) : 7 日以内に軽度の改善のみられたもの

無効 (-) : 7 日以内に改善のみられなかったもの

2. 急性膀胱炎
著効 (++) : 本剤投与後 3 日以内にすべての自・他覚症状の消失ないし著しい改善のみられたもの

有効 (+) : 7 日以内に明らかな改善のみられたもの
やや有効 (±) : 7 日以内に軽度の改善のみられたもの

無効 (-) : 7 日以内に改善のみられなかったもの

Table 1 Clinical responses to 60S9-S

Case No.	Case Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Clinical diagnosis and underlying disease	Daily dose and method	Duration (days)	Clinical effects	Bacteriological effects	Side effects
1	T.N.	29	F	48.0	Pneumonia (<i>Mycoplasma</i>)	2.0 g x 2 D.I.	7	(?)	(?)	(-)
2	M.M.	22	M	53.5	Pneumonia	1.0 x 2 I.V.	6	(++)	(+)	(-)
3	I.N.	18	M	55.0	Pneumonia	1.0 x 2 D.I.	13	(+)	(-)	Eosino.
4	T.K.	84	M	40.0	Pneumonia, Dehydration	2.0 x 2 D.I.	15	(+)	(-)	(-)
5	Z.K.	69	M	59.0	Pneumonia, Pleural adhesion	2.0 x 2 D.I.	8	(++)	(+)	(-)
6	T.K.	46	F	43.5	Pneumonia (<i>Mycoplasma</i>)	2.0 x 2 D.I.	10	(?)	(?)	(-)
7	Y.I.	90	F	34.0	Pneumonia, Heart failure, Cerebral infarction	1.0 x 2 D.I.	12	(+)	(+)	Eosino. Anemia
8	H.O.	55	M	44.5	Pneumonia, Pulmonary emphysema, Old pulmonary tuberculosis	0.5 x 2 D.I.	11	(+)	(?)	(-)
9	T.S.	74	M	45.5	Chronic Bronchitis	1.0 x 2 D.I.	13	(±)	(+)	Fever, Eruption, GOT, GPT, ALP ↑
10	Y.N.	65	F	32.5	Acute cystitis, Hypertension, Myocardial infarction	0.5 x 2 D.I.	8	(+)	(+)	(-)
11	K.N.	73	F	43.0	Acute cystitis, Gastric cancer, Susp. liver metastasis	0.5 x 2 D.I.	16	(+)	(+)	(-)
12	H.M.	63	M	65.0	Biliary tract infection, Cholecholethiasis	1.0 x 2 I.V.	15	(±)	(?)	(-)
13	K.M.	34	F	53.0	Cholecystitis	1.0 x 2 D.I.	12	(++)	(?)	(-)
14	K.M.	60	F		Sepsis, Rheumatoid arthritis	1.0 x 2 D.I.	11	(++)	(+)	(-)
15	K.I.	67	F	50.0	Sepsis, Peri-nephric abscess, Heart failure, Diabetes mellitus	2.0 x 2 D.I.	7	(++)	(+)	(-)

Table 2 Bacteriological data of 6059-S

Case No.		Material	Isolated organisms
1	Before	Sputum	Normal flora
	3 days	Sputum	Normal flora
2	Before	Sputum	<i>Haemophilus influenzae</i> (+++)
	5 days	Sputum	Negative
3	Before	Sputum	Normal flora
	4 days	Sputum	Normal flora
	12 days	Sputum	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (++)
4	Before	Sputum	{ <i>Enterobacter cloacae</i> (+) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (++)
	14 days	Sputum	<i>Enterobacter cloacae</i> (+++)
5	Before	Sputum	{ <i>Staphylococcus aureus</i> (+++) <i>Haemophilus parainfluenzae</i> (+++)
	5 days	Sputum	Normal flora
	After	Sputum	Normal flora
6	Before	Sputum	Normal flora
	7 days	Sputum	<i>Enterobacter cloacae</i> (+++)
	After	Sputum	Normal flora
7	Before	Sputum	<i>Escherichia coli</i> (++)
	7 days	Sputum	Normal flora
	After	Sputum	Normal flora
8	Before	Sputum	Normal flora
	After	Sputum	Unknown
9	Before	Sputum	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (+++)
	8 days	Sputum	Normal flora
	After	Sputum	Normal flora
10	Before	Urine	{ <i>Enterobacter cloacae</i> 10^6 /ml <i>Streptococcus faecalis</i> 10^6 /ml
	2 days	Urine	Negative
	8 days	Urine	Negative
11	Before	Urine	<i>Escherichia coli</i> 10^5 /ml
	5 days	Urine	Negative
	13 days	Urine	Negative
12	Before		Unknown
	After		Unknown
13	Before		Unknown
	After		Unknown
14	Before	Blood	<i>Klebsiella atlantae</i>
	11 days	Blood	Negative
15	Before	Blood	<i>Escherichia coli</i>
	7 days	Blood	Negative

Table 3 Laboratory data of 6059-S

Case No.		Urine		ESK (1° mm)	CRP	Blood examination				WBC	Neut. (%) Stab.(Seg.)	Lymph. (%)
		Prot.	Sugar			RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plate. ($\times 10^4$)			
1	Before	(-)	(-)	66	5+	412	13.0	37.9	21.0	6,100	77 (26)	17
	After	(-)	(-)	105		436	13.1	39.4	34.0	8,400	65 (9)	31
2	Before	(±)	(-)	42	6+	403	13.2	40.3	43.0	6,600	58 (22)	33
	After	(-)	(-)	33	1+	419	13.4	41.1	28.0	3,900	38 (1)	58
3	Before	(-)	(-)	42	4+	479	13.7	41.5	10.0	5,800	67 (30)	28
	3 days	(-)	(-)	48	3+	485	13.7	41.1	25.0	6,900	46 (15)	30
	7 days	(-)	(-)	51	(-)	444	12.7	38.9	39.0	5,400	45 (8)	40
	11 days	(-)	(-)	24	(-)	489	13.7	40.9	40.0	5,800	59 (11)	33
4	Before	(+)	(-)	72	6+	453	13.8	42.7	13.0	10,200	79 (34)	19
	7 days				5+	414	12.4	38.8		6,200	76 (10)	21
	After			62	1+	399	12.5	38.6	24.0	9,600	77 (5)	15
5	Before	(-)	(-)	120	6+	419	13.4	40.8	22.0	14,800	77 (26)	15
	5 days	(-)	(-)	21	4+	422	13.7	40.8	53.0	12,600	77 (21)	20
	After	(-)	(-)	25	(±)	420	13.6	40.2	19.0	6,200	57 (9)	41
6	Before	(+)	(-)	40	6+	353	10.1	30.4	16.0	5,400	79 (12)	15
	7 days			53		368	10.5	31.5	37.0	3,200	42 (10)	52
	After	(-)	(-)	25	1+	359	10.5	31.2	28.0	2,900	41 (3)	49
7	Before	(-)	(+++)	40	3+	333	10.8	35.6	12.4	4,300	36 (15)	59
	After	(-)	(-)	30	1+	271	8.5	30.2	26.4	4,300	39 (5)	49
8	Before	(±)	(-)	2	2+	526	15.8	48.4	14.7	8,200	86 (13)	9
	4 days			3	(±)	405	12.1	36.4		7,300	66 (9)	9
	After				1+	474	14.6	43.4		6,900	69 (12)	22
9	Before	(-)	(-)	65	4+	397	11.0	33.9	29.0	5,800	81 (23)	15
	7 days	(-)	(-)	70	1+	398	10.9	34.4	42.0	4,900	76 (27)	14
	After	(-)	(-)	85	3+	385	10.8	33.7	23.0	4,700	74 (25)	21
	After 1W After 1M											
10	Before	(±)	(-)	28	(-)	480	9.9	33.3	8.7	10,000		
	3 days	(-)	(-)			480	10.9	32.1	18.7	4,800		
	After	(-)	(-)	23	(-)	471	10.0	31.3	11.1	5,200		
11	Before	(+)	(-)	20		326	9.6	28.3	26.1	3,600	74 (42)	24
	5 days	(+)	(±)	45	4+	331	10.0	28.1	42.5	3,400	76 (30)	18
	12 days	(±)	(-)		2+	299	9.0	27.0	26.2	3,200	45 (22)	34
	After	(+)	(-)	10	2+	409	15.0	37.0	15.7	3,800		
12	Before	(-)	(+)	50	2+	284	8.8	25.6	21.7	11,100	64 (20)	18
	10 days	(-)	(-)			309	9.4	27.5		11,300		
	17 days	(-)	(-)			280	8.7	25.4		9,700		
	After	(-)	(-)			360	11.1	32.6		8,000		
13	Before			80	6+	440	12.3	36.6	16.3	15,800	84 (23)	15
	2 days									7,500		
	13 days After	(-)	(-)	64 40	(-)	405 406	11.1 11.2	33.4 34.8		3,700 5,100		
14	Before	(±)	(-)	50	5+	405	6.1	24.8	21.0	12,600	80 (8)	17
	6 days	(-)	(-)	25		307	4.8	18.1	53.0	6,100	65 (17)	25
	After	(-)	(-)	15	(-)	322	5.0	19.5	69.0	7,300	70 (1)	29
15	Before	(±)	(+++)	115	5+	507	14.0	43.9	25.8	16,700	68 (40)	2
	2 days After After					359	10.0	29.9	10.4	9,500		

* Al-P: I.U.

Mono. (%)	Eosi. (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Myco.CF
5	1	14	9	4.2	12	0.9	139	4.2	98	32
1	3	13	10	4.8	10	0.7				1,024 ↑
3	6	11	15	4.6	15	0.9				32 ↓
1	3	7	6	4.5	15	0.7				32 ↓
3	2	14	12	3.2	9	1.0				32 ↓
5	18									64 ↓
6	8	23	28	4.3	11	0.9				
3	5	18	19	4.0	11	0.9				32 ↓
2	0	17	10	3.6	42	1.3	151	3.8	112	32 ↓
3	0	15	7	3.7	14	1.0	141	4.2	102	32 ↓
5	3	16	9	5.2	18	0.9				
8	0	44	43	7.6	16	0.9	138	4.2	101	32 ↓
3	0									32 ↓
2	0	20	21	7.3	16	0.9	140	4.4	104	32 ↓
5	1	10	6	5.8	12	0.7				32 ↓
6	1	13	8	6.1	11	0.7				
5	5	10	6	6.6	11	0.8				1,024 ↑
0	5	46	26	7.9	20	0.7	139	3.8	103	
0	12	43	23	6.6	10	0.9	142	4.0	106	
5	0	94	74	93*	23	1.2	142	4.3	95	
18	0	29	26	66*	11	0.9	140	4.4	94	
5	0	29	13	62*	13	1.0				
4	0	21	15	7.0	11	1.0	138	4.6	105	32 ↓
5	5	147	60	13.1	12	1.0	139	5.4	103	
1	3	148	66	11.9	13	0.9	136	5.0	104	32 ↓
		88	63	12.3						
		22	15	8.3						
		24	15	132*	20	0.8	138	4.8	100	
		18	6	121*						
		26	17	106*	10	0.7	140	4.4	102	
0	4	44		101*	20		129	3.3	109	
0	0	70		114*	9		134	3.2	102	
8	12	99		105*	10		134	3.6	100	
				113*	16		136	4.3	98	
2	6	127	337	505*	17		140	4.2	105	
		82		355*	10		129	4.2	101	
		62	88	346*	17		131	4.6	95	
		27	36	276*	14		134	4.9	98	
1	0	177	325	292*	11		136	3.7	103	
		97	98	290*						
		53	87	190*			141	4.6	105	
		20	18	128*						
0	3	15	5	5.8	8	0.4	133	3.7	102	
9	1	15	8	6.7	8	0.3				
1	0	12	7	6.5	10	0.4	135	4.5	102	32 ↓
2	0	24		143*	49		138	3.7	91	
		30		223*	71		139	4.3	95	
		35		114*	74		133	4.2	94	
		13		87*	28		133	5.1	100	

成 績

前項の判定基準に従って判定した結果、著効 5 例、有効 6 例、やや有効 2 例、判定不能 2 例の成績であった。症例 1, 症例 6 の肺炎症例 2 例はいずれもその経過中にマイコプラズマ抗体価の著しい上昇を認め、マイコプラズマ肺炎と診断されたため臨床効果の判定からは除外し、判定不能として扱った。

細菌学的には呼吸器感染症でマイコプラズマ肺炎の 2 例を除き、本剤投与前に *H. influenzae* 1 例, *K. pneumoniae* 1 例, *E. coli* 1 例, *E. cloacae* と *K. pneumoniae*, *H. parainfluenzae* と *S. aureus* の混合感染各 1 例の 5 例で菌が検出され、*E. cloacae* と *K. pneumoniae* の混合感染例で *E. cloacae* が残存したが、他の 4 例では菌の消失を認めた。しかし、投与前常在細菌叢であった 1 例で投与後 *K. pneumoniae* に交代し、またマイコプラズマ肺炎の 1 例で使用中に *E. cloacae* が検出されたが、投与後には消失した。

尿路感染症では 1 例で *E. cloacae* および *S. faecalis* がそれぞれ 10^6 個/ml 検出され、他の 1 例で *E. coli* が 10^6 個/ml 検出されたがいずれも短期間で菌の消失をみた。

胆道感染症の 2 例では菌の検索が施行されず、敗血症の 2 例では *K. atlantae*, *E. coli*, がそれぞれ分離されたが、いずれも菌の消失を認めた (Table 2)。

以上、本剤の使用前後に細菌学的検索が行なわれた 10 例についてみると、細菌学的に有効であったもの 8 例、無効のもの 2 例の結果であった。

副 作 用

本剤を投与した 15 症例のうち 1 例 (症例 9) で、本剤投与後 12 日目に全身に粟粒大の発疹ならびに 38.3 °C の発熱を認めたが、投与中止後発熱は 2 日目、発疹は 3 日目に消退した。また、本症例において投与 7 日目に GOT, GPT, Al-P の上昇を認め、投与中止後約 1 週間で改善傾向を認め、約 1 ヶ月後に正常化した (GOT: 21→147→148→88→22U, GPT: 15→60→66→63→15U, Al-P: 7.0→13.1→11.9→12.3→8.3U)。他の症例では自覚的な副作用はみられなかった。

臨床検査値の異常については末梢血液所見において症例 3 で本剤投与中に一過性の好酸球の増加 (2→18→8→5%) を認め、症例 7 において赤血球、血色素の軽度の減少と好酸球の増加 (RBC: 333→271×10⁴, Hb 10.8→8.5 g/dl, Eosino: 5→12%) を認めた。また症例 11 において赤血球、血色素および好酸球の増加 (RBC: 326→331→299→409×10⁴, Hb: 9.6→10.0→9.0→15.0

g/dl, Eosino: 4→0→12%) がみられたが、本症例は胃癌のため抗癌化学療法が同時に行なわれており、さらに輸血も行なわれているため、本剤によるものか否かは不明である。その他症例 14, 15 においても赤血球、血色素の減少が観察されたが、症例 14 においては本剤投与前から血色素の低値がみられており、症例 15 は重篤な基礎疾患があり、本剤によるものとは断定し難い。

その他の生化学的検査値については症例 9 で GOT, GPT, Al-P の上昇を認めたことは、すでに述べたとおりであるが、その他の症例では症例 11 で GOT の増悪 (44→70→99U), 症例 15 で尿素窒素の増悪 (49→71→74→28 mg/dl) をみているが、これらはいずれも基礎疾患によるものと考えられ、本剤と直接因果関係はないものと考えられる。

以上、15 例中 1 例で好酸球増多、1 例で軽度の貧血と好酸球増多、1 例で発熱、発疹、肝機能異常を認めた (Table 3)。

考 察

すでに述べたとおり、6059-S はセファロスポリン類とは構造の異なるオキサセフェム誘導体であり、 β -lactamase に極めて安定であり、グラム陰性桿菌とくにインドール陽性 *Proteus*, *H. influenzae*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* などにも抗菌力を持つことが特徴とされている⁴⁻⁶。私どもの臨床成績でも Table 2 に示したとおり、細菌学的効果を観察し得た 10 例中 8 例で除菌効果がみられ、なかでも *H. influenzae* の 1 例, *E. cloacae* の 2 例で除菌出来たことは基礎の成績を反映する結果と考えられるが、*K. pneumoniae* に交代した 1 例, *E. cloacae* が残存した 1 例があり、この点若干問題が残るものと考えられる。

臨床成績については松本ら⁹ は内科的細菌感染症の 34 症例に使用して著効 5, 有効 25, やや有効 3, 無効 0, 判定不能 1 であったと報告している。私どもの成績でも症例数は 15 例と少ないが、著効 5, 有効 6, やや有効 2, 無効 0, 判定不能 2 と良好な成績が得られた。この成績で結論を出すことは困難であるが、中等症ないしそれ以上の感染症に対して臨床効果が期待し得るものと考えられる。

また、1 日投与量ならびに投与方法の差による臨床成績の差はこれらの症例ではみられなかった。

最後に副作用については松本ら⁹ は 34 例中 1 例で皮疹の発生をみているが、私どもの症例では 1 例で好酸球増多、1 例で軽度の貧血と好酸球増多、1 例で発熱、発疹、肝機能異常と 15 例中 3 例にみられやや多いように思われる。

文 献

- 1) NARISADA, M.; *et al*: Synthetic studies on β -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7β -[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido]-7 α -methoxy-3-[(1-methyl-1H-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: LY 127935, 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. ASWAPOKKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. Antimicrob. Agents & Chemother. 16:141-149, 1979
- 4) YOSHIDA, T.; M. NARISADA, S. MATSUURA, W. NAGATA & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active 1-oxa-cephalosporin (1) Microbiological studies. 18th ICAAC, Oct. 2, 1978 (Atlanta)
- 5) 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 (大阪)
- 6) MATSUMOTO, K.; Y. UZUKA, T. NAGATAKE & M. HAYASHI: Clinical evaluation of 6059-S, a new active oxacephem. 19th ICAAC, Oct. 1, 1979 (Boston)

CLINICAL STUDY OF 6059-S

TOSHIYUKI YAMAMOTO, MASAHIKO KATO, HIROHIKO NAGASAKA,
KOHZO MORI and TOSHIHIKO TAKEUCHI

First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, Medical School

SABURO KITAUURA, KUNIO NANJO and JYOICHI KATO

Department of Internal Medicine, Nagoya Municipal Higashi Hospital

6059-S was clinically evaluated in 15 cases of moderate to severe infections including pneumonia (8 cases), chronic bronchitis (1), acute cystitis (2), biliary tract infection (2) and septicemia (2), and the results of clinical response were excellent in 5 cases, good in 6 and fair in 2. The remaining 2 cases were not evaluable because both of them were *Mycoplasma pneumoniae*.

Bacteriologically, organisms were eradicated in 8 cases out of 10 from whom causative organism was detected before therapy.

Adverse reactions were observed in 3 out of 15 cases, including eosinophilia (1), slight anemia and eosinophilia (1), and pyrexia, eruption and changes in hepatic functions (1), respectively.

Although the number of cases studied is not large enough to make any definite conclusion, it seems that 6059-S is an effective antibiotic for the treatment of moderate to severe infections.