

呼吸器感染症における 6059-S の臨床的検討

西本幸男・山木戸道郎・桑原正雄・渡辺 隆

広島大学医学部内科学第2講座

Oxacephem 系抗生物質である 6059-S の臨床的検討を行なった。

成人 7 例に本剤 1 g を one shot 静注した際の血中濃度は、注射 15 分後よりすみやかに減少した。正常腎機能グループ ($\text{Ccr} \geq 70 \text{ ml/min}$) では、そのピークが $67 \sim 165 \mu\text{g/ml}$ であり、低腎機能グループ ($\text{Ccr} < 70 \text{ ml/min}$) では $100 \sim 165 \mu\text{g/ml}$ を示した。両グループ間に血中半減期の相違は認めなかったが、尿中回収率は明らかに後者の方が低率であった。3 例で検討した喀痰中濃度は、喀痰性状にかかわらず、one shot 静注 6 時間目までは $1.0 \mu\text{g/ml}$ 前後とほぼ一定であった。

呼吸器感染症 6 症例に、本剤 1 回 1 g、1 日 2 回、7~20 日間点滴ないしは one shot 静注にて投与し、66.7% の有効率を得た。

全例とも本剤の副作用は認めなかった。

緒 言

塩野義製薬研究所で開発された新しい Oxacephem 系抗生物質である 6059-S は、特異な化学構造式をもち、グラム陰性菌に対しては著しくすぐれた抗菌力を示す。特に、従来のセファロスポリン系抗生物質が無効な変形菌、エンテロバクター、セラチア、緑膿菌や嫌気性菌などに対しても強い抗菌活性を有することが認められている¹⁾。

今回、6059-S を呼吸器感染症々例に使用する機会を得たので、その成績の概要を報告する。

I. 吸収・排泄

1) 対象ならびに方法

入院中の呼吸器感染症々例 3 例および他疾患症例 4 例の計 7 例 (男性 5 例、女性 2 例、29~75 才) を対象とした。

全例について 6059-S 1 g を生理食塩液 20 ml に溶解後約 3 分間かけて one shot 静注したのち、15, 30 分、1, 2 および 4 時間後の血清中濃度を測定し、またこのうち 4 例は同時に静注後 4 時間目までの尿中回収率を測定した。7 例のうち呼吸器感染症 3 例 (いずれも慢性気管支炎) では、静注後 4 あるいは 6 時間までの喀痰内濃度も併せて測定した。すなわち、静注後 0~1, 1~2, 2~3, 3~4 および 4~6 時間に採取した喀痰に等量の滅菌 1% パンクレアチン溶液を加えて均一化したのち、3,500 rpm, 15 分遠心分離後、その上清を濃度測定用検体として供試した。

本剤の体液内濃度測定には、トリプトソイ寒天培地 (栄研) を用い、大腸菌 7437 株を指示菌とした薄層カップ法で行なった。被検々体の希釈および標準曲線作製には 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を使用した。

2) 成績

血清クレアチニン・クリアランス (Ccr) が 70 ml/min 以上である腎機能正常グループの本剤血清中濃度推移は、Fig. 1 および Table 1 に示したとおり、1 g, one shot 静注 15 分後に $67 \sim 165 \mu\text{g/ml}$ とピークを認め、以後比較的すみやかに減少し、4 時間後には $10 \sim 34 \mu\text{g/ml}$ を示した。血中半減期 ($T_{1/2}$, β -phase) は $81.7 \sim 125.4$ 分、平均 105.5 分であった。2 例についての尿中濃度の推移も同時に示したが、静注 4 時間目までの尿中回収率はほぼ 80% であった。

他方、 Ccr が 70 ml/min 以下のいわゆる低腎機能グループの血清中濃度推移は Fig. 2 および Table 2 のように、正常腎機能グループと同様な傾向を示している。すなわち、本剤を 1 g, one shot 静注 15 分後に $100 \sim 165 \mu\text{g/ml}$ のピークをもち、以後すみやかに漸減し、4 時間後には $15 \sim 23 \mu\text{g/ml}$ を示した。 $T_{1/2}$ は $77.7 \sim 102.7$ 分、平均 89.8 分であった。2 例の尿中濃度推移をみると、4 時間目までの回収率は 75.9% および 56.9% に達した。

3 例について検討した本剤の喀痰内濃度の推移を Fig. 3 および Table 3 に示した。3 例ともに概ね $1 \mu\text{g/ml}$ 前後と一定しており、喀痰性状別にみても大差が認められなかった。

II. 呼吸器感染症への応用

1) 対象ならびに方法

入院中の呼吸器感染症 6 例に 6059-S を投与した。その内訳は Table 4 に示すように、気管支肺炎 1 例、急性肺炎 4 例および慢性気管支炎の増悪期 1 例であり、年齢分布は 46 才から 75 才までで、男性 4 例、女性

Fig. 1 Serum levels and urinary recoveries of 6059-S after single administration of 1g, i. v. ($C_{cr} \geq 70$ ml/min group)

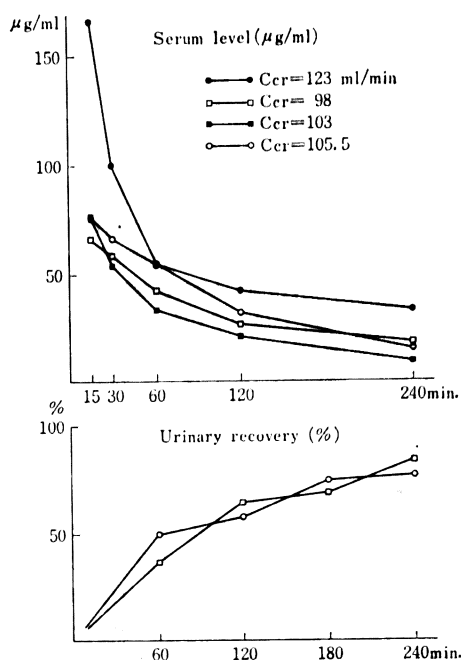


Fig. 2 Serum levels and urinary recoveries of 6059-S after single administration of 1g, i. v. ($C_{cr} < 70$ ml/min group)

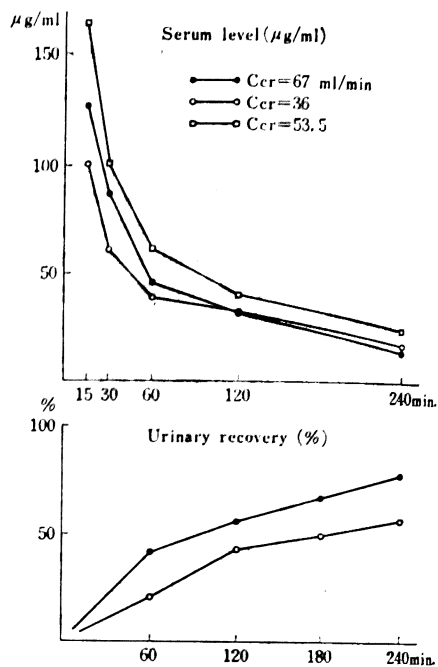


Table 1 Serum levels and urinary recoveries of 6059-S after single administration of 1 g, i. v. ($C_{cr} \geq 70$ ml/min group)

Patient	B.W. (kg)	Ccr (ml/min)	Serum levels (μg/ml)				
			15	30	60	120	240 min.
I.T.	50	123.0	165	100	53	42	34
S.I.	49	98.0	67	60	42	28	19
S.N.	40	103.0	76	53	34	21	10
I.N.	42	105.5	76	67	53	31	16

Patient	Urinary Excretions (mg)				Total (mg)	Recovery (%)
	0 ~ 60	60 ~ 120	120 ~ 180	180 ~ 240 min.		
S.I.	390.6	247.0	100.5	96.0	834.1	83.4
I.N.	504.4	95.0	157.5	29.9	786.8	78.7

2例であった。

投与方法は、1回1g、1日2回、7日間を最少量として、6059-Sの皮内反応施行ののちに経静脈的に投与した。One shot 静注の場合は生理食塩液 20 ml または 20% ブドウ糖液 20 ml にて溶解後、2~5分間か

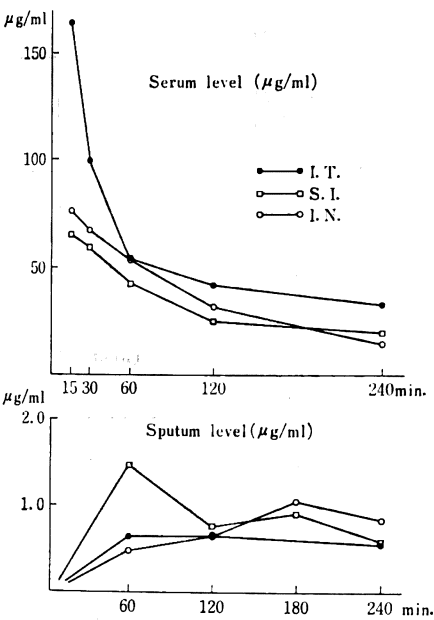
けて注入し、点滴静注では 5% ブドウ糖液 250 ml に混じ、約 2 時間で投与した。6 例のうち 4 例は one shot 静注、3 例は点滴静注（症例 5 は 10 日間の one shot 静注後点滴静注を行なった）を選択し、最大総投与量は症例 5 および 6 の 40 g（2 g/日×20 日）であ

Table 2 Serum levels and urinary recoveries of 6059-S after single administration of 1 g, i.v. (Ccr < 70 ml/min group)

Patient	B.W. (kg)	Ccr (ml/min)	Serum levels (μg/ml)				
			15	30	60	120	240 min.
A.O.	49	67.0	123	86	47	31	15
M.N.	41	36.0	100	60	38	31	18
T.I.	42	53.5	165	100	60	42	23

Patient	Urinary Excretions (mg)				Total (mg)	Recovery (%)
	0 ~ 60	60 ~ 120	120 ~ 180	180 ~ 240 min.		
A.O.	403.0	165.0	97.5	93.8	759.3	75.9
M.N.	195.5	219.0	64.4	9.0	568.9	56.9

Fig. 3 Serum and sputum levels of 6059-S after single administration of 1g, i. v.



った。
治療効果は、臨床的に自他覚所見ならびに赤沈、CRP、白血球数、胸部レ線写真などの改善からと、細菌学的効果、特に喀痰定量培養法^{2,3)}による起炎菌の量的変動からの二面より総合判断し、Table 5 に示したように、Excellent (著効)、Good (有効)、Fair (やや有効) および Poor (無効) の 4 段階にわけた。

2) 成績

6 症例に本剤を 1 日 2 g、7~20 日間投与した結果、著効 2 例、有効 2 例およびやや有効 2 例、有効率 66.7% という成績を得た (Table 4)。

症例 2 は毒ガス吸入により発症したと考えられる慢性気管支炎症例であるが、膿性痰の増加、呼吸困難の増強等の急性悪化をきたし入院した。喀痰定量培養から肺炎桿菌 (MIC: 50 μg/ml) が 1×10⁷ 個/ml 検出されたため、6059-S を 1 回 1 g、1 日 2 回 (朝・夕) one shot 静注した。投与開始 1 週間後には CRP は陰性化し、喀痰中の肺炎桿菌も消失した。しかし、喀痰量、呼吸困難などの症状が不変であるうえに、同喀痰から緑膿菌 (MIC: 50 μg/ml) が 7×10⁷ 個/ml 検出され、菌交代現象をおこしたために本剤の投与を中止した。本症例はやや有効と判定した。

他の 5 例は、なんらかの基礎疾患を有した急性呼吸器感染症々例であり、すべて喀痰細菌検査では正常細菌叢のみで起炎菌は不明であった。このうち 4 例 (症例 3~6) では、臨床症状、所見ならびに検査成績が改善したために、著効ないしは有効とした。残りの 1 例 (症例 1) は、咳嗽、喀痰、呼吸困難などの自覚症状は改善したものの、白血球数 (6,000→17,800)、CRP (陰性→陽性) の acute phase reactants が悪化したためにやや有効と判定した。なお、本症例では本剤投与終了後の追求はできなかった。

3) 副作用

6059-S による副作用をみるために、本剤投与直前および投与終了直後に血液学的検査、肝機能および腎機能検査などを施行した。同時に胃腸障害や皮疹などの副作用の発見にもつとめた。

Table 3 Sputum levels of 6059-S after single administration of 1 g, i.v.

Patient		0 ~ 60	60 ~ 120	120 ~ 180	180 ~ 240	240 ~ 360 min.
S. I. 61 y M 49 kg	Sputum level ($\mu\text{g/ml}$)	1.56	0.76	0.94	0.56	—
	volume (ml)	5	5	5	5	—
	property	P 1	P 1	P 2	P 2	—
	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	42	28	—	19	—
I. T. 75 y M 50 kg	Sputum level	0.62	0.68	—	0.56	—
	volume	3	6	—	4	—
	property	M 2	M 2	—	P 1	—
	Serum level	53	42	—	34	—
I. N. 50 y M 42 kg	Sputum level	0.50	0.68	1.06	0.84	0.84
	volume	10	13	3	6	8
	property	P 3	P 3	P 3	P 3	P 3
	Serum level	53	31	—	16	—

Table 4 Clinical summary treated with 6059-S

Case No.	Age, Sex, B.W. (y.) (kg)	Diagnosis (Underlying dis.)	Causative organisms	Before After	Dose, Route Duration	Clinical effect	Side effect
1	65, M, 45	Pneumonia (Old pulm. tbc.)	Unknown		1 g $\times$ 2/day, i.v. 8 days	Fair	—
2	51, M, 42	Chr. bronchitis	<i>K. pneumoniae</i> ($1 \times 10^7/\text{ml}$) <i>P. aeruginosa</i> ($7 \times 10^7/\text{ml}$)		1 g $\times$ 2/day, i.v. 7 days	Fair	—
3	46, F, 50	Pneumonia (Apoplexy)	Unknown		1 g $\times$ 2/day, i.v. 10 days	Good	—
4	75, M, 55	Pneumonia (Old pulm. tbc.)	Unknown		1 g $\times$ 2/day, d.i. 10 days	Excellent	—
5	51, F, 47	Pneumonia (Old pulm. tbc.)	Unknown		1 g $\times$ 2/day, d.i. 10 days 1 g $\times$ 2/day, i.v. 10 days	Good	—
6	59, M, 50	Pneumonia (Old pulm. tbc., Chr. hepatitis)	Unknown		1 g $\times$ 2/day, d.i. 20 days	Excellent	—

検査成績のうち、白血球数（正常値：5,000～8,500/ mm^3 ）、CRP（毛細管沈降法、正常：陰性）、血清 GOT（REITMAN-FRANKEL 法変法、正常値：8～40 単位）、血清 GPT（REITMAN-FRANKEL 法変法、正常値：5～35 単位）、血清 AI-P（KIND-KING 法、正常値：2.7～10.0 K-A 単位、症例 2 については BESSEY 法、正常値：40～120 国際単位/L）、BUN（Urease-indophenol 法、正常値：8～23 mg/dl）および Creatinine（FOLIN 法、正常値：0.8～1.7 mg/dl）の測定値を Table 6 に示した。

本剤投与後の副作用と思われる白血球減少はみられなかった。また、Table 6 には記入していないが、検索した 4 例では投与後好酸球増多（10% 以上）をみた症例は認められなかった。肝機能検査のうち、症例 3 および症例 6 の AI-P が本剤投与後わずかに上昇したが、その後の追跡が不能であったために AI-P 上昇と本剤との関係は不明と言わざるを得ない。症例 3 では既往歴にあるアルコール中毒が、また症例 6 では慢性肝炎の合併がその原因のひとつかもしれない。なお、症例 6 の血清 GOT 値は本剤投与前に異常値を示していたが、投

Table 5 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on respiratory infections

Excellent	: The principal symptoms and signs improve within 3 days after beginning of the treatment and the causative organisms disappear in sputum during treatment.
Good	: More than half of the symptoms and signs improve within 7 days after beginning of the treatment and the causative organisms disappear in sputum during treatment.
Fair	: Any of the symptoms and signs improve within 7 days after beginning of the treatment or the number of causative organisms decreases in sputum during treatment.
Poor	: Neither the bacteriological effectiveness nor the clinical improvement is observed after 7 days from beginning of the treatment.

Table 6 Clinical laboratory findings before and after administration of 6059-S

Case No.	WBC (/mm ³)	CRP	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (K-AU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B* 6,000	—	13	5	6.8	11.0	1.0
	A* 17,800	3+	15	9	6.7	14.0	1.0
2	B 6,800	2+	10	11	144**	12.0	1.7
	A 7,900	—	14	18	96**	10.0	1.5
3	B 3,300	2+	18	19	8.3	15.9	0.7
	A 6,700	1+	19	13	11.2	12.2	
4	B 11,200	5+	8	9	7.4	12.9	1.4
	A 5,000	—	18	18	7.7	17.1	1.1
5	B 3,800		14	11	6.7	14.3	
	A 4,000		12	10	8.9	15.0	
6	B 3,700		62	27	5.7	31.7	1.0
	A 5,300	—	38	34	11.8	10.9	0.8

* B : Before, A : After

** I.U.

与後には正常値となった。

自他覚的身体所見では、本剤の副作用と思われたものは見い出されなかった。

Ⅲ. 考 案

近年のセファロsporin系抗生物質の開発はめざましく、主として 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) の 3 位あるいは 7 位の側鎖を置換することにより、より秀でた抗生物質が開発されてきた。6059-S は、7-

ACA の骨格の S が O に置換され、7 位には methoxy 基をもつという構造式上の特徴を有した注射用 Oxacephem 系抗生物質である。本剤の抗菌力は諸施設より報告されているように、グラム陽性菌に対しては他剤よりわずかに劣るが、グラム陰性菌には著しく強い抗菌活性を有している。特に、従来のセファロsporin系抗生物質の弱点とされている変形菌、セラチア、エンテロバクターなどに対しても強い抗菌力を示すのみならず、緑膿菌においても低接種菌量ではピーク値が 12.5~25 $\mu\text{g}/$

ml の MIC をもつといわれている。さらに、高い血中濃度をもち、組織への移行が良好であり、尿中へ高濃度に排泄されるなどといった特徴を有している¹⁾。

今回、著者らは 7 例を対象に 1 g one shot 静注時における本剤の血清中濃度を測定するとともに、このうち 4 例に尿中回収率を、3 例に喀痰移行濃度をもとめた。特に、血清中濃度および尿中回収率については腎機能の程度により比較検討したが、Ccr 値と T 1/2 (β -phase) には明確な関連性を認めなかった。例えば、最も高い Ccr 値 (123.0 ml/min) を示した I. T. 例は T 1/2=115.8 分であり、最低の M. N. 例 (36.0 ml/min) の T 1/2 は 102.7 分と計算された。しかし、尿中回収率は低腎機能グループの方が明らかに低値を示し、M. N. 例は 56.9% と最低であった。

喀痰中濃度は 3 例の慢性気管支炎症例について検討した。3 例のうち 2 例は膿性痰を喀出し、他の 1 例では粘液性痰が検査材料となった。しかし、少数例の検索ではあるが、1 g one shot 静注後 6 時間目までは喀痰性状にかかわらず、1.0 μ g/ml 前後とはほぼ一定していた。慢性呼吸器感染症の起炎菌として多いインフルエンザ菌は、本剤の MIC が大体 1.0 μ g/ml 以下であると報告されており¹⁾、十分に本剤が有用であるといえる。しかし、難治性呼吸器感染症の起炎菌のひとつである緑膿菌では MIC がより高く、著者らの喀痰中濃度成績からみると、やはり本菌感染症は難治であると言わざるを

得ない。

著者らは、今回 6 例の呼吸器感染症に本剤の投与を行ない、66.7% の有効率を得た。6 例のうち 5 例は基礎疾患を有した急性感染症であり、残り 1 例も毒ガス後遺症²⁾である慢性気管支炎の増悪であった。このような宿主側の悪条件下における 66.7% という数字は、全国集計成績³⁾をまつまでもなく、難治性呼吸器感染症における本剤の有用性を示すものと考えられた。他方、症例 2 のように本剤に 50 μ g/ml の MIC をもつ肺炎桿菌が除菌され、かわりに同程度の MIC をもつ緑膿菌が出現した事実を見逃すことはできないであろう。この点については詳細な検討がなされていないために不明な点が多いが、本剤による菌交代現象に関して今後さらに十分な注意が必要であると言えよう。

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, 大阪
- 2) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛: 喀痰内細菌定量培養法—— $\geq 10^7$ /ml の意義——。日薬学会誌 16: 77~89, 1978
- 3) 西岡きよ: 喀痰定量培養とその簡易化。衛生検査 26: 452~456, 1977
- 4) 西本幸男, 重信卓三, 勝田静知, 行武正刀: 大久野島毒ガス後遺症。肺と心 19: 43~52, 1972

CLINICAL STUDIES ON 6059-S, WITH SPECIAL REFERENCE TO THE TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS

YUKIO NISHIMOTO, MICHIO YAMAKIDO, MASAO KUWABARA and TAKASHI WATANABE

The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

The clinical effects of 6059-S, a new derivative of oxacephem antibiotic, were studied in patients with respiratory infections, and the following results were obtained:

1) Serum levels and urinary excretions

The peak level of 6059-S concentration in sera of 4 patients ($\text{Ccr} \geq 70$ ml/min) was $67 \sim 165$ $\mu\text{g/ml}$ at 15 minutes after one intravenous shot of 1 g, thereafter the level declined gradually. About 80% of 6059-S was excreted in urine within 4 hours after the injection. In another 3 patients ($\text{Ccr} < 70$ ml/min), the peak of serum level of 6059-S was $100 \sim 165$ $\mu\text{g/ml}$ at 15 minutes after one intravenous shot of 1 g, thereafter the level declined gradually and the rate of excretion was 56.9% and 75.9% during 4 hours after the injection.

2) Concentration in sputa

The concentration of 6059-S in sputa of 3 patients with chronic bronchitis administered 1 g by one intravenous shot was $0.56 \sim 1.56$, $0.56 \sim 0.68$ and $0.50 \sim 0.84$ $\mu\text{g/ml}$, respectively.

3) Clinical results on respiratory infections

6059-S was administered intravenously for 7~20 days at a daily dose of 2 g to 6 cases with respiratory infections. Excellent result was obtained in 2 cases, good in 2 cases, fair in 2 cases. No side effect was observed in any case.