

呼吸器感染症における 6059-S の使用経験

高本正祇・石橋凡雄・加治木 章

九州大学医学部胸部疾患研究施設

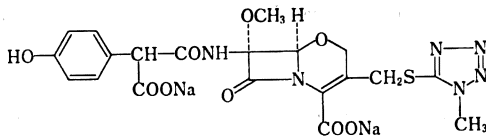
Oxacephem 系抗生物質 6059-S を呼吸器感染症に使用した。その内訳は肺炎，肺化膿症 9 例，気道系炎症 6 例で 1 日使用量は 1.0~2.0 g であり以下のような結果を得た。

1. 6059-S 単独使用例 15 症例の有効率は 73.3% であった。
2. 自覚的副作用は全例にみられなかった。
3. 本剤投与により 1 例に S-GOT, S-GPT の上昇がみられたが，無処置で 2 週間後には正常値に復した。

はじめに

6059-S は塩野義製薬研究所で 1976 年に開発された新しい注射用抗生物質であり，Fig. 1 に示すように従来のセファロスポリン骨格の硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換されており，

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



また 7 位にメトキシ基を持つセファマイシン様構造も有している¹⁾。

本剤の抗菌力は，グラム陽性球菌に対しては若干弱い，グラム陰性桿菌には極めて強く，特に従来のセファロスポリン系では弱いとされているインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* および *Bacteroides fragilis* などにも強い抗菌力を有している。また β -lactamase に極めて安定である²⁾。

本剤は筋注，静注投与により高い血中濃度が得られ，かつ血中半減期が長く，生体内で代謝されることなく尿中に高濃度に排泄される³⁾。今回，塩野義製薬株式会社から 6059-S の供与を受け，呼吸器感染症 15 例に使用したので，その臨床効果について報告する。

対象および方法

九州大学医学部に昭和 54 年 5 月から昭和 55 年 1 月までの期間入院中の患者 15 名 (男性 11 名，女性 4 名) に 6059-S を使用した。疾患は肺炎，肺化膿症 9 例，慢性気管支炎，気管支拡張症の急性増悪 5 例，肺気腫感染合併 1 例であった。年齢は 15 才から 78 才 (平均年齢 55.1 才) で 60 才以上は 7 名であった。基礎疾患を有する症例は 8 例で，それぞれ肺癌 3 例，糖

尿病+他疾患 2 例，糖尿病 1 例，肺線維症 1 例，肺性心 1 例であった。起炎菌が検出されたのは 5 例で，すべて *Haemophilus influenzae* であった。

6059-S はすべて単独投与で投与方法は 1 日 1.0~2.0 g，朝夕 2 回にわけて電解質溶液 200 ml に溶解し点滴静注した。投与期間は 11 日から 22 日 (平均 15.9 日)，総投与量は 11~42 g (平均 25.7 g) であった。投与前後に血沈，CRP，末梢白血球等諸検査及び一般血液検査，肝機能，腎機能検査を行なった。

効果判定は 1) 推定起炎菌の推移，2) 胸部レ線所見，3) 喀痰の量及び性状，4) その他の自覚所見を総合して判定した。

成 績

呼吸器感染症 15 例に使用した効果判定は著効 4 例，有効 7 例，やや有効 4 例で有効以上をとった有効率は 73.3% であった。無効または悪化例は認められなかった。

副作用として，自覚的症状の副作用は全例にみられなかった。治療開始当日，点滴終了後に軽度の頻尿の排尿痛を訴える症例が 2 例みられたが，1 例は前立腺肥大症を有する症例であり 6059-S との因果関係は考え難かった。また 1 例は継続投与するも翌日から訴えがなくなったので 6059-S による重大な副作用とは考えなかった。

血沈，CRP，末梢白血球数は投与前後においてほとんどの症例で改善されたが，基礎疾患増悪 (肺癌，肺線維症及び RA) のため検査成績が悪化または不変であった症例が 3 例 (症例 3, 8, 15) 認められた。

肝機能 (S-GOT, S-GPT, Al-P, T, bil.) 及び腎機能 (BUN, S-Creat., Na, K, Cl) は 6059-S の投与前後においてほとんど変動は認められなかったが，1 例 (症例 2) に S-GOT, S-GPT の上昇がみられた。この症例は

Table 1 Cases treated with 6059-S

No.	Name	Sex	Age	Disease	Underlying disease	Causative organism	6059-S			Effect	Side effect
							Daily dose (g)	Day	Total dose (g)		
1.	T.S.	F	23	Bronchopneumonia Bronchiectasis	Rhinobronchitis	<i>Haemophilus influenzae</i>	2	15	30	Excellent	(-)
2.	R.Y.	M	78	Chronic bronchitis	Lung cancer	(-)	1	14	14	Excellent	(-)
3.	M.H.	F	46	Lung abscess	Diabetes mellitus Rheumatoid arthritis Atypical psychosis	(-)	2	21	42	Good	(-)
4.	T.I.	M	74	Bronchopneumonia	Lung cancer	(-)	2	15	30	Fair	(-)
5.	U.K.	M	59	Bronchopneumonia	Asthma bronchiale Diabetes mellitus	<i>Haemophilus influenzae</i>	2	20	40	Good	(-)
6.	T.K.	M	61	Chronic bronchitis	(-)	(-)	2	16	32	Good	(-)
7.	T.I.	M	15	Bronchopneumonia Bronchiectasis	(-)	<i>Haemophilus influenzae</i>	2	12	24	Good	(-)
8.	I.H.	M	70	Lung abscess	Diabetes mellitus	(-)	1	18	18	Fair	(-)
9.	J.H.	M	38	Infected bulla	(-)	(-)	2	14	28	Fair	(-)
10.	A.U.	F	55	Chronic bronchitis	Cor pulmonale	<i>Haemophilus influenzae</i>	2	15	30	Good	(-)
11.	T.T.	M	48	Pulm. emphysema with infection	Lung cancer	<i>Haemophilus influenzae</i>	1	11	11	Excellent	(-)
12.	K.N.	M	59	Infected bronchiectasis	(-)	(-)	1	15	15	Fair	(-)
13.	S.M.	F	60	Pneumonia	(-)	(-)	2	20	40	Excellent	(-)
14.	T.H.	M	72	Chronic bronchitis	(-)	(-)	1	10	10	Good	(-)
15.	Y.M.	M	68	Pneumonia	Idiopathic pulm. fibrosis	(-)	1	22	22	Good	(-)

無処置で 週間後には正常値に復し、一過性の上昇であった。

このように 15 例中 14 症例に検査値の異常を認めなかった事は本剤の安全性が極めて高い事を示唆するものと思われる。

6059-S が著効を奏した 1 例を示す。

症例 2 R. Y., 78 才, Chronic bronchitis (Lung cancer)

病歴: 昭和 54 年初, 胸写上の異常陰影を発見され九大病院呼吸器科受診, 外来にて bronchofiberscope 施行し epidermoid cell carcinoma の診断を得るも, chronic bronchitis の症状強く急性増悪を繰り返しているため, また年齢も考慮して cancer に対する治療はしない方がよいとの結論を得て外来管理を行っていた。

昭和 54 年 5 月 6 日発熱, 咳嗽, 喀痰出現し, 呼吸困難徐々に増強するため 5 月 9 日当科へ緊急入院した。

入院後喀痰中から起炎菌は検出されなかったが, 膿性痰, 胸写所見から chronic bronchitis の急性増悪の診

断のもとに 6059-S 1 日 1 g, 14 日間投与により, 血液ガス検査をふくむ自他覚所見共に著明に改善された (Fig. 2)。

なお, 本剤投与後 S-GOT 19→78, S-GPT 19→103 と上昇を認めたが, 無処置で 2 週間後には S-GOT 21, S-GPT 8 と正常値に復した。

考 察

6059-S は塩野義製薬研究所で開発され, セファロスポリン骨格の硫黄原子 (S) を酸素原子 (O) に置換し, また 7 位にメトキシ基 (セファマイシン系抗生物質と同様) をもつユニークな構造を有する Oxacephem 系新抗生物質である¹⁾。その抗菌スペクトラムの特徴はセファマイシン系抗生物質と同様, 7 位にメトキシ基を有する構造のため β -lactamase 耐性である²⁾。過去 4 回に亘る研究会及び昭和 54 年 12 月に開催された新薬シンポジウムによると, *Pseudomonas aeruginosa* に MIC 25 μ g/ml を示し, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*

Table 2 Hematology

No.	ESR (1 hr.)	CRP	WBC					RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Th ($\times 10^4$)		
			Count	N	E	B	M					L	
1.	B	7	1+	4,900	48	2	1	7	42	448	13.5	40.9	27.5
	A	5	-	5,200	56	1	1	9	33	433	13.4	39.7	25.3
2.	B	34	5+	9,600	—	—	—	—	—	380	12.0	37.1	—
	A	—	1+	5,400	67	0	0	2	31	449	13.8	43.3	22.9
3.	B	72	3+	11,200	81	3	0	3	13	354	9.5	29.4	39.5
	A	67	5+	6,500	88	0	0	2	10	431	11.2	35.2	41.9
4.	B	56	2+	3,700	80	2	2	8	8	362	10.5	31.7	34.5
	A	55	-	4,500	79	3	1	6	11	380	11.4	33.7	35.8
5.	B	63	3+	10,100	69	6	1	6	18	568	16.4	49.3	29.4
	A	27	-	5,900	60	12	1	4	23	490	13.9	40.9	23.6
6.	B	40	5+	10,200	44	5	0	7	44	504	14.6	43.9	30.0
	A	6	1+	8,900	44	1	0	3	51	520	15.2	45.2	25.8
7.	B	1	1+	17,000	72	0	1	3	24	539	15.5	47.3	—
	A	0	-	6,300	38	2	0	2	59	542	16.0	47.2	25.3
8.	B	117	3+	6,500	62	0	2	6	30	382	10.7	33.0	50.1
	A	100	3+	6,500	75	0	0	4	21	363	10.5	31.4	42.9
9.	B	7	1+	9,100	63	8	1	1	28	455	14.2	43.6	28.7
	A	0	-	7,300	46	12	1	2	39	469	14.9	44.2	25.9
10.	B	26	2+	11,800	76	1	0	8	15	423	12.8	40.8	34.3
	A	17	-	8,400	74	1	0	5	20	439	12.4	40.2	32.0
11.	B	69	1+	3,200	62	0	0	3	35	406	11.7	35.0	22.8
	A	36	-	2,000	50	4	0	6	40	379	11.3	32.1	23.6
12.	B	18	1+	7,600	68	5	1	1	25	468	13.7	41.2	30.4
	A	18	1+	7,400	60	2	0	3	35	471	13.3	41.1	37.5
13.	B	85	5+	5,900	60	5	1	9	25	418	12.8	36.8	27.1
	A	14	1+	4,200	45	4	1	2	48	387	12.1	33.2	15.9
14.	B	43	3+	5,400	38	10	6	0	46	419	13.0	37.5	24.9
	A	6	±	5,600	23	5	1	8	61	456	13.4	41.0	27.4
15.	B	85	3+	11,900	61	7	0	8	23	504	13.0	40.8	23.7
	A	108	2+	7,500	56	7	2	6	29	510	13.3	41.1	36.0

B : Before,

A : After

Table 3 Liver function

No.	SGOT	S-GPT	Alp	T. bil.
1. B	12	9	64	0.4
A	15	13	68	0.6
2. B	19	19	61	0.5
A	78	103	89	0.4
3. B	8	12	131	0.2
A	9	14	137	0.1
4. B	10	13	98	0.3
A	24	15	121	0.6
5. B	24	27	104	0.5
A	23	26	86	0.3
6. B	22	51	264	0.6
A	42	55	154	0.4
7. B	24	19	193	0.7
A	28	31	176	0.7
8. B	17	14	128	0.4
A	15	14	136	0.2
9. B	18	53	143	0.3
A	21	34	109	0.3
10. B	29	39	124	0.3
A	16	12	107	0.4
11. B	15	18	73	0.3
A	25	34	67	0.6
12. B	31	33	65	0.5
A	17	11	72	0.5
13. B	31	92	201	0.4
A	13	13	83	0.5
14. B	17	10	66	0.8
A	34	31	64	0.6
15. B	40	21	83	0.4
A	43	39	90	0.4

B : Before, A : After

pneumoniae には抗菌力がやや弱いものの臨床分離のほとんどの病原菌に強い抗菌力を示し、特に現在まで有効な薬剤を有しなかった *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus morganii*, *Alcaligenes faecalis*, また嫌気性菌では *Bacteroides fragilis* 等に強い抗菌力を示す^{4,5)}

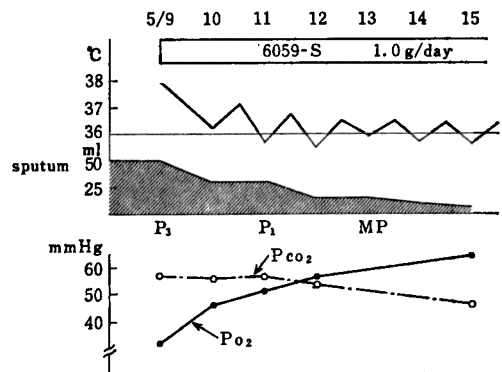
一方、人口の高令化および重篤な基礎疾患に随伴する呼吸器感染症の増加に伴ない、起炎菌の変遷は呼吸器科領域でも充分考慮に入れて治療しなければならない時期に来ている。感染症全般にいわれるグラム陰性桿菌感染症の増加は呼吸器科領域でも徐々に浸透しつつあるが、その頻度は現在ではまだ非常に低いものと思われる。三

Table 4 Renal function

No.	BUN	S-Creat.	Na	K	Cl
1. B	13	0.9	142	4.3	114
A	12	0.5	144	4.2	110
2. B	15	1.3	136	4.2	92
A	18	1.5	141	5.6	99
3. B	4	0.8	133	3.5	94
A	12	0.6	139	4.5	99
4. B	18	0.7	135	4.5	103
A	19	0.7	134	5.0	95
5. B	16	1.5	147	4.9	106
A	11	1.2	145	3.7	111
6. B	12	1.0	141	4.5	105
A	14	0.8	140	4.3	105
7. B	9	0.9	138	—	104
A	6	0.8	143	4.2	99
8. B	6	0.9	139	3.9	107
A	11	0.8	141	4.3	104
9. B	13	0.9	145	4.9	101
A	14	0.8	141	4.0	100
10. B	13	0.8	141	4.2	95
A	6	0.6	130	4.9	82
11. B	8	0.7	144	4.8	106
A	11	0.6	140	4.5	101
12. B	17	1.5	139	4.7	98
A	15	1.0	140	4.4	100
13. B	8	0.7	140	3.3	101
A	8	0.7	144	4.5	107
14. B	12	0.9	140	4.0	104
A	12	0.9	141	4.3	106
15. B	12	1.0	134	4.2	97
A	7	0.7	130	4.7	95

B : Before, A : After

Fig. 2 Case 2. R. Y. 78y. o. M. Chronic bronchitis (Lung cancer)



ESR	34/62	30/51
WBC	9,600	5,400
CRP	5+	1+

次医療機関である大学病院では他機関よりその頻度はやや高く、気道系の感染としては *Pseudomonas aeruginosa*、肺実質の感染としては *Klebsiella pneumoniae*、*E. coli* の漸増を念頭において診療にあたる必要があろう。また、呼吸器領域における嫌気性菌感染の重要性も考慮する必要がある。

しかし、*Proteus* 属、*Serratia* 属、*Alcaligenes* 属等による呼吸器感染症はまだ非常に少ないものと考えらるべきであろう。

以上のことから現在の呼吸器領域において起炎菌として認められるものは *Streptococcus pneumoniae*、 β -*Streptococcus*、*Staphylococcus aureus*、*Haemophilus influenzae* の他に *Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae*、*E. coli*、嫌気性菌などが挙げられよう。

肺炎ではなお *Streptococcus pneumoniae* が起炎菌としての頻度が最も高く、次いで *Klebsiella pneumoniae*、*Staphylococcus aureus* も時に遭遇する⁶⁻⁸⁾。一方、気道炎ではその起炎菌は *Haemophilus influenzae* が圧倒的に頻度が高く^{9,10)}、それに *Streptococcus pneumoniae* が続き、時に *Staphylococcus aureus*、*Klebsiella pneumoniae* が散見される。これら起炎菌に対して 6059-S は、*Streptococcus pneumoniae*、*Staphylococcus aureus* に対する抗菌力がやや弱い点が呼吸器感染症治療の場合気にかかる。

しかし、今回の我々の臨床使用経験での有効率 73.3% は、1) 6059-S の特徴とする *Proteus*、*Serratia* 等の感染が認められない点、2) 今回の症例は高令者、基礎疾患を有する症例が多かった点を考慮に入れば満足すべき結果であろう。

参考文献

- 1) NARISADA, M.; T. YOSHIDA, H. ONOUE, M. OHTANI, T. OKADA, T. TSUJI, I. KIKAWA, N. HAGA, H. SATOH, H. ITANI & W. NAGATA: Synthetic studies on β -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7 β -(2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido)-7 α -methoxy-3-(((1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thiol) -methyl)-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylic acid disodium salt (6059-S) and its related 1-cxacephems. J. Med. Chem. 22 (7):757~759, 1979
- 2) FU, K. P. & H. C. NEU: The comparative β -lactamase resistance and inhibitory activity of 1-oxa cephalosporin, cefoxitin and cefotaxime. J. Antibiot. 32(9): 909~914, 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. 大阪, 1979
- 4) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY127935, a novel oxa- β -lactam: an *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. Antimicrob. Agents & Chemother. 16(3): 341~345, 1979
- 5) 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(2): 141~149, 1979
- 6) AUSTRIAN, R. & J. GOLD: Pneumococcal bacteremia with special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. Ann. Intern. Med. 60(5): 759~776, 1964
- 7) REIMAN, H. A.: Current problems of the pneumonias. Ann. Intern. Med. 56: 144~159, 1962
- 8) TILLOTSON, J. R. & M. FINLAND: Bacterial colonization and clinical superinfection of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia. J. Infect. Dis. 119(6): 597~624, 1969
- 9) 松本慶蔵: インフルエンザ菌性呼吸器感染症の基礎的臨床的研究。感染症学会雑誌 48: 117~125, 1974
- 10) MAY, J. R.: The chemotherapy of chronic bronchitis and allied disorders. The English Universities Press, pp. 42, 1972

CLINICAL STUDIES ON 6059-S IN PULMONARY INFECTION

MASAHIRO TAKAMOTO, TSUNEO ISHIBASHI and AKIRA KAZIKI

Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University

6059-S was used in the treatment of 15 cases with respiratory infection: 3 cases with lung abscess, 6 cases with pneumonia, and 6 cases with acute exacerbation of chronic bronchitis and bronchiectasis. The drug was administered by intravenous drip infusion at a daily doses of 1 to 2 g for 11 to 22 days. Seven cases were over 60 years old and 8 cases with respiratory infection were complicated with severe underlying diseases.

The results obtained were as follows: excellent in 4 cases, good in 7 cases and fair in 4 cases. The ratio of effectiveness was 73.3%. There was no side effect attributable to this drug. In only one case the slight elevation of S-GOT and S-GPT was revealed, but it lowered into normal range without any treatment at 2 weeks after the end of 6059-S administration.