

6059-S に関する基礎的・臨床的研究

中富昌夫・那須 勝・齊藤 厚・広田正毅・堤 恒雄・泉川欣一
仲宗根恵俊・重野芳輝・渡辺謙一・張 景弘・田中 光・原 耕平

長崎大学医学部第二内科教室

猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋・林 愛

長崎大学医学部附属病院検査部

塩野義製薬研究所で開発された 6059-S^{1,2)} は化学構造上、従来のセファロsporin 剤の骨格の硫黄原子が酸素原子に置換され、7 位の側鎖にメトオキシ基を有してセファマイシン様構造をも合わせ持つ点で特異な抗生物質である。本剤は化学構造上の特異性より Oxacephem と呼称され、 β -lactamase に抵抗性で、特にグラム陰性菌に対して強い抗菌力を持つといわれる。

われわれの検討成績ではグラム陽性球菌に対する抗菌力は CEZ, CMD, CTM, CMZ よりかなり劣る結果であったが、グラム陰性菌に対しては対照薬剤より極めて優れていた。

ヒトに本剤 2 g を点滴静注した場合の最高血中濃度は、点滴終了時 240 μ g/ml (1 時間点滴) および 118 μ g/ml (2 時間点滴) で、6 時間後にもかなりの濃度が測定された。

慢性気管支炎における本剤の最高喀痰内移行濃度は、2 g 点滴の場合、血痰内 3.13 μ g/ml、膿性痰内 0.40~0.78 μ g/ml であった。

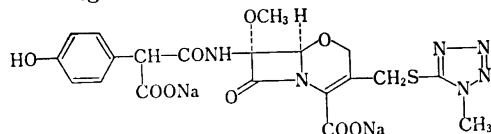
呼吸器感染症 17 例、尿路感染症 2 例および胆のう炎 1 例に本剤を点滴静注した場合の臨床効果は、著効 5 例、有効 10 例、やや有効 1 例、無効 2 例および判定不能 2 例で、有効率は 83.3% であった。細菌学的には *H. influenzae*, *K. aerogenes*, *S. pneumoniae* などは全株除菌され、その際の実効率は 90.0% であった。

副作用としては、好酸球増多 1 名と BUN 上昇 1 名の計 2 名があったが、後者は基礎疾患に起因するものと考えられた。

序 文

6059-S^{1,2)} は 1976 年に塩野義製薬研究所にて開発された新しい抗生物質で、化学構造は Fig. 1 に示すように、従来のセフ

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



ァロsporin とは骨格の硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換された点で異なり、しかも 7 位にメトオキシ基 (OCH_3) を有するセファマイシン様構造を併せ持つ点でも特異的である。

本剤はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有する。従来のセファロsporin 剤と比較して、グラム陽性菌に対する抗菌力は幾分劣るが、グラム陰性菌に対してははるかに優れており、*E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* をはじめ、従来のセファロsporin 剤には低感受性の indol 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* および *Serratia* に対しても極めて強い抗菌力を示すといわれる^{3,4)}。*P. aeruginosa* に対しても抗菌活性があり、また嫌気性菌^{3,4)} に対しても抗菌力があり、グラム陽性・陰性嫌気性菌の大部分が本剤の 6.25

μ g/ml 以下で発育を阻止され、特に *B. fragilis* に対しては Cefoxitin (CFX) および Cefmetazole (CMZ) より優れているといわれる。

筋・静注によって高い血中濃度を得られ、Cefazolin (CEZ) とほぼ同等の血中濃度の推移と尿中排泄率であるといわれる。

今回、われわれは本剤について、抗菌力、ヒト血中濃度、喀痰内移行濃度などの基礎的研究、ならびに呼吸器感染症、尿路および胆道感染症に投与した場合の臨床効果および副作用について検討を行なったので、その成績を報告する。

基礎的研究

I 抗菌力

材料および方法

教室保存の標準菌株 22 (Table 1) と各種臨床分離菌の *S. aureus* 54 株、*E. coli* 52 株、*K. aerogenes* 54 株、*E. cloacae* 52 株、*E. aerogenes* 54 株、*C. freundii* 25 株、*P. vulgaris* 54 株、*P. mirabilis* 27 株、*P. rettgeri* 27 株、*P. inconstans* 27 株、*P. morgani* 53 株、*S. marcescens* 54 株、*V. parahaemolyticus* 22 株、*A. hydrophila* 31 株、*A. anitratus* 27 株、*Flavobacterium* sp. 26 株および *P. maltophilia* 27 株について、日本

Table 1 Antibacterial activity of 6059-S against standard strains

Strains	Inoculum size: 10 ⁴ cells/ml						Inoculum size: 10 ⁵ cells/ml					
	MIC (μg/ml)						MIC (μg/ml)					
	6059-S	CEZ	CTM	CMD	CMZ	6059-S	6059-S	CEZ	CTM	CMD	CMZ	CMZ
<i>S. aureus</i> FDA-209P	6.25	0.10	0.10	0.05	0.39	0.39	6.25	0.10	0.20	0.10	0.78	0.78
<i>S. aureus</i> SMITH	6.25	0.20	0.39	0.20	0.78	0.78	12.5	0.39	0.78	0.39	1.56	1.56
<i>S. aureus</i> TERASHIMA	6.25	0.39	0.39	0.39	0.78	0.78	6.25	0.39	0.39	0.39	0.78	0.78
<i>M. luteus</i> PCI 1001	0.78	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	0.78	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.78	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	0.78	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	6.25	0.20	0.20	≤ 0.025	0.78	0.78	6.25	0.20	0.20	≤ 0.025	0.78	0.78
<i>S. typhi</i> H901	0.05	1.56	0.05	0.39	0.39	0.39	0.10	1.50	0.10	0.39	0.78	0.78
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.20	1.56	0.10	0.78	0.78	0.78	0.20	3.13	0.39	1.56	1.56	1.56
<i>E. coli</i> BHN	0.10	1.56	0.05	0.10	0.39	0.39	0.20	1.56	0.05	0.20	0.39	0.39
<i>E. coli</i> KP	0.05	0.78	≤ 0.025	0.10	0.39	0.39	0.05	1.56	0.05	0.10	0.39	0.39
<i>S. dysenteriae</i> EW-3	0.05	0.78	≤ 0.025	0.05	0.20	0.20	0.05	0.78	0.025	0.05	0.39	0.39
<i>S. flexneri</i> 2a EW-10	0.10	1.56	0.05	0.20	0.78	0.78	0.20	3.13	0.10	0.39	1.56	1.56
<i>S. flexneri</i> 3a EW-14	0.10	1.56	0.05	0.20	0.78	0.78	0.20	3.13	0.10	0.39	1.56	1.56
<i>S. boydii</i> EW-29	0.05	0.78	≤ 0.025	0.05	0.39	0.39	0.10	1.56	0.05	0.10	0.78	0.78
<i>S. sonnei</i> EW-35	0.05	1.56	≤ 0.025	0.10	0.39	0.39	0.39	1.56	0.10	0.20	0.39	0.39
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	0.20	1.56	0.05	0.20	0.39	0.39	0.39	3.13	0.10	0.78	0.39	0.39
<i>K. pneumoniae</i> DENKEN	0.05	0.78	≤ 0.025	0.05	0.20	0.20	0.39	1.56	0.05	0.10	0.39	0.39
<i>A. liquefaciens</i> Y-62	≤ 0.025	12.5	0.20	0.78	0.39	0.39	≤ 0.025	12.5	0.20	0.78	0.39	0.39
<i>P. vulgaris</i> ATCC 21100-1	0.10	3.13	0.05	0.20	0.78	0.78	0.39	6.25	0.39	0.78	1.56	1.56
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	6.25	100<	100<	100<	100<	100<	25	100<	100<	100<	100<	100<
<i>P. aeruginosa</i> KOBAYASHI	50	100<	100<	100<	100<	100<	50	100<	100<	100<	100<	100<
<i>P. stutzeri</i>	6.25	100	12.5	50	12.5	12.5	25	100<	25	100	25	25

化学療法学会標準法⁹⁾により、6059-S, CEZ, Cefamandole (CMD), Cefotiam (CTM) および CMZ の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。*P. aeruginosa* 54 株については、本剤と Sulbenicillin (SBPC) および Ticarcillin (TIPC) の抗菌力を同様に測定した。また *H. influenzae* 54 株について、本剤の MIC を測定し、同時に測定した CEZ および Ampicillin (ABPC) のそれと比較した。この場合、測定用培地として 5% フィルデス消化血液寒天培地を使用した。いずれの場合も接種菌量は 10^6 cells/ml と 10^8 cells/ml になるように調整した。

成績

標準菌株に対する本剤と CEZ, CTM, CMD, CMZ の抗菌力測定成績を Table 1 に一括して示した。*S. aureus*, *M. luteus* などのグラム陽性菌群に対して、本剤の抗菌力は対照 4 剤より幾分劣る成績であった。しかし、グラム陰性菌群では本剤が全般的に優れており、特に *P. aeruginosa* に対しては、その傾向が著明であった。

臨床分離菌株に対する本剤と CEZ, CTM, CMD および CMZ の MIC 測定成績を Fig. 2~18 に、SBPC, TIPC との比較成績を Fig. 19 に、さらに Fig. 20 には CEZ と ABPC との成績を示した。

グラム陽性菌の *S. aureus* に対する本剤の抗菌力は対照 4 剤に劣る成績であったが、全供試菌株が本剤 12.5 μ g/ml 以下の濃度で発育を阻止された (Fig. 2)。

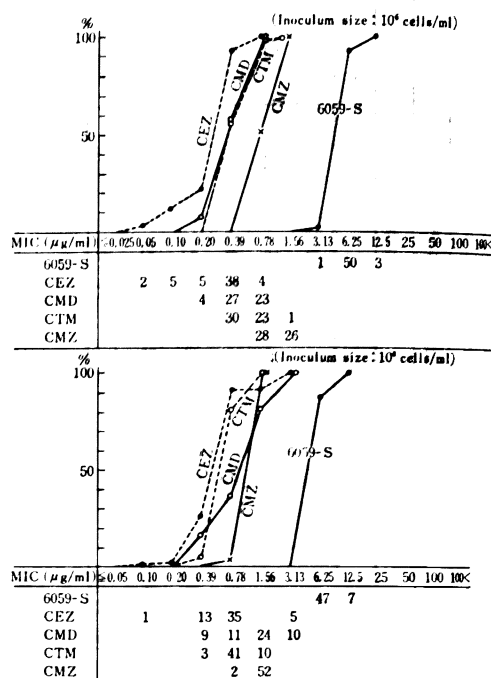
グラム陰性菌の *E. coli*, *K. aerogenes* に対する抗菌力は Fig. 3, 4 に示したが、本剤が最も優れていた。*E. coli* では 10^8 cells/ml 接種の場合、本剤 0.78 μ g/ml 以下で全株が発育を阻止され、*K. aerogenes* も 1.56 μ g/ml 以下で 1 株を除き、全株が発育を阻止された。

Enterobacter でも、本剤が最も優れた抗菌力を示した。*E. cloacae* は 10^6 cells/ml 接種の場合、MIC ピーク値は 0.10 μ g/ml で、 10^8 cells/ml 接種では 0.78 ~ 3.13 μ g/ml であった。*E. aerogenes* では、 10^6 cells/ml 接種の場合 0.10 μ g/ml に、 10^8 cells/ml 接種では 0.39 μ g/ml に、それぞれ MIC のピーク値があった。100 μ g/ml 以上の高度耐性菌はほとんど認められなかった (Fig. 5, 6)。

C. freundii でも、本剤の抗菌力が最も優れており、 10^6 cells/ml 接種の場合、MIC ピーク値は 0.10 μ g/ml, 10^8 cells/ml の場合 6.25 μ g/ml であった。100 μ g/ml 以上の耐性菌は 1 株のみであった。

Proteus 属に対しても、本剤の抗菌力が対照 4 剤と比較して最も強い成績であった。*P. vulgaris* では、 10^6 cells/ml 接種の場合 MIC ピーク値は 0.20 μ g/ml で、

Fig. 2 MIC distribution of 6059-S and other drugs against 54 strains of *S. aureus*



全株が本剤 0.78 μ g/ml で発育を阻止された。 10^8 cells/ml 接種では MIC ピーク値は 0.39 μ g/ml で、1.56 μ g/ml 以下の濃度で全部の株が発育を阻止された。*P. mirabilis* では 10^6 cells/ml 接種では 0.20 μ g/ml 以下で、 10^8 cells/ml 接種では 0.78 μ g/ml で全部の株が発育を阻止された。*P. rettgeri* については 10^6 cells/ml 接種の場合 CTM に対して感受性の高い菌株が、0.025 μ g/ml あたりで数株認められたが、全体として検討するとやはり本剤が優れ、その MIC ピーク値は 0.05 μ g/ml であり 1.56 μ g/ml 以下で全部の株が発育を阻止された。 10^8 cells/ml 接種では本剤が最も優れており、MIC ピーク値は 0.20 μ g/ml, 大部分の株が 1.56 μ g/ml 以下で発育を阻止された (Fig. 10)。*P. inconstans* では、本剤の抗菌力が最も優れており、 10^6 cells/ml 接種の場合 MIC のピークは 0.05~0.10 μ g/ml にあり、 10^8 cells/ml 接種では 0.20 μ g/ml にあった。*P. morganii* では、 10^6 cells/ml 接種の場合 0.20 μ g/ml に MIC のピークがあり、 10^8 cells/ml 接種では 1.56 μ g/ml にピークがあった。

S. marcescens に対しても本剤の MIC が最も優れており、 10^6 cells/ml 接種では MIC は 0.20 から 50 μ g/ml に広く分布していたが、対照 4 剤と比較して 100 μ g/ml 以上の耐性菌は認められなかった。 10^8 cells/ml

Fig. 3 MIC distribution of 6059-S and other drugs against 52 strains of *E. coli*

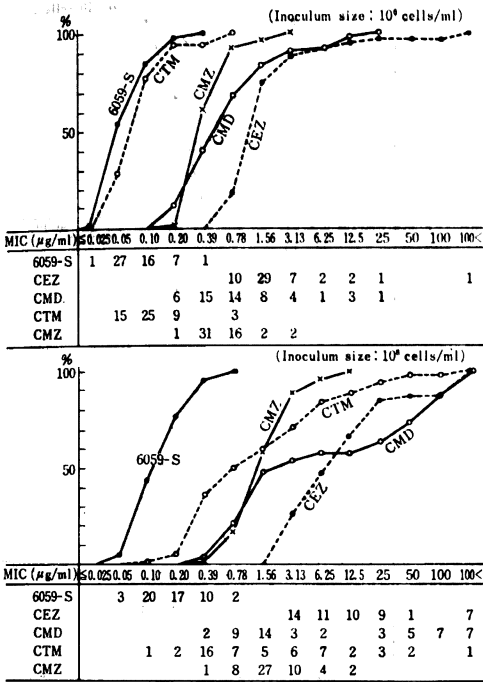


Fig. 5 MIC distribution of 6059-S and other drugs against 52 strains of *E. cloacae*

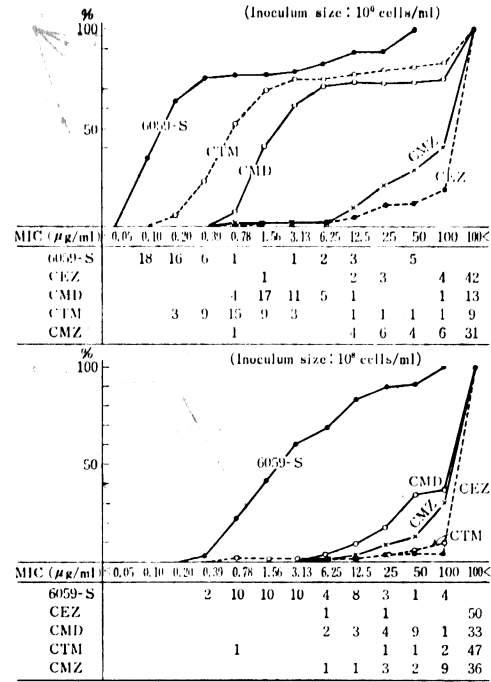


Fig. 4 MIC distribution of 6059-S and other drugs against 54 strains of *K. aerogenes*

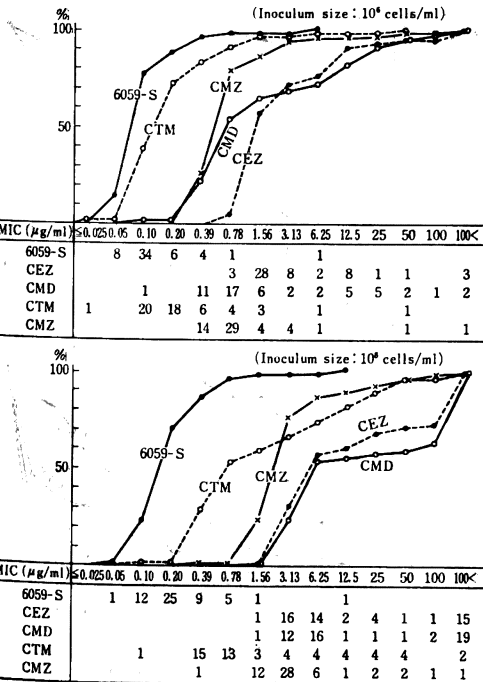


Fig. 6 MIC distribution of 6059-S and other drugs against 54 strains of *E. aerogenes*

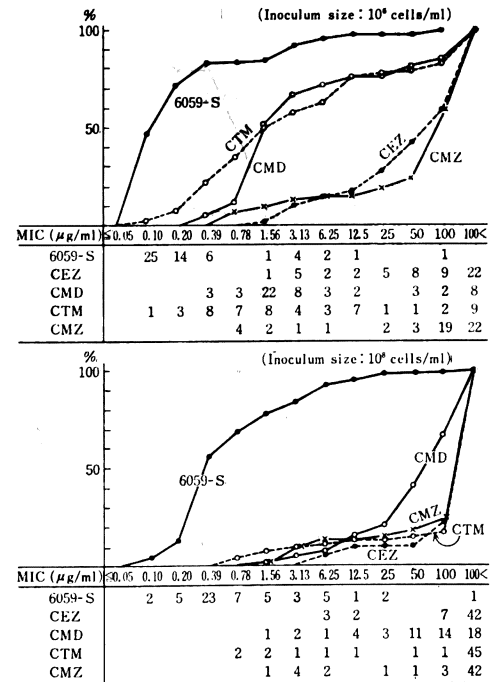


Fig. 7 MIC distribution of 6059-S and other drugs against 25 strains of *C. freundii*

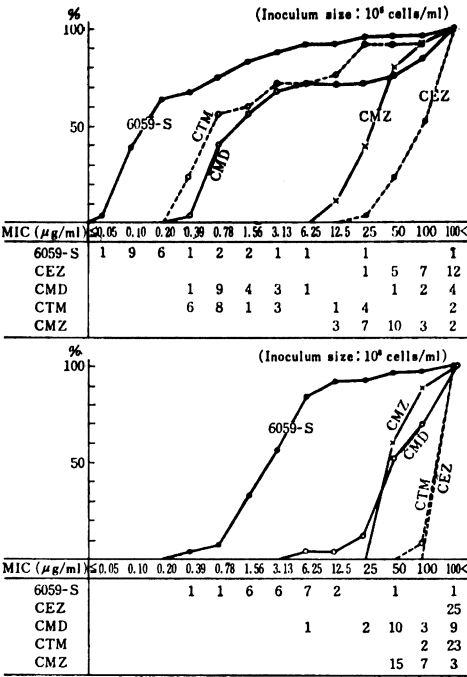


Fig. 9 MIC distribution of 6059-S and other drugs against 27 strains of *P. mirabilis*

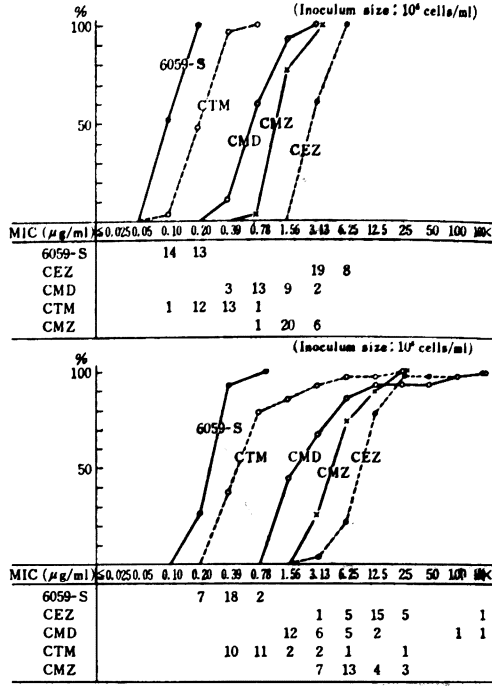


Fig. 8 MIC distribution of 6059-S and other drugs against 54 strains of *P. vulgaris*

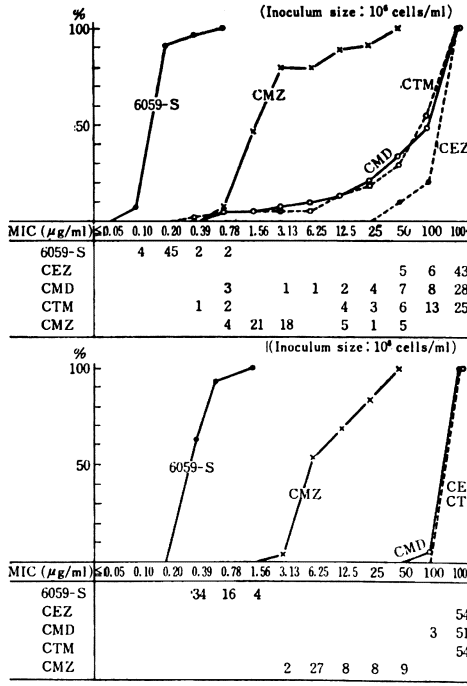


Fig. 10 MIC distribution of 6059-S and other drugs against 27 strains of *P. rettgeri*

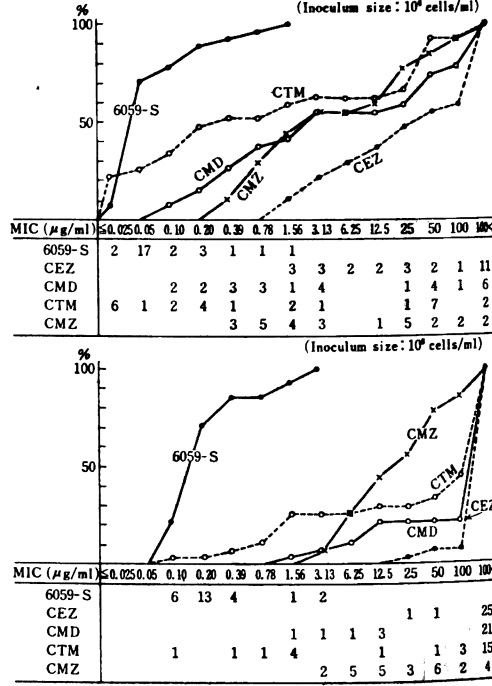


Fig. 11 MIC distribution of 6059-S and other drugs against 27 strains of *P. incon-*
stans

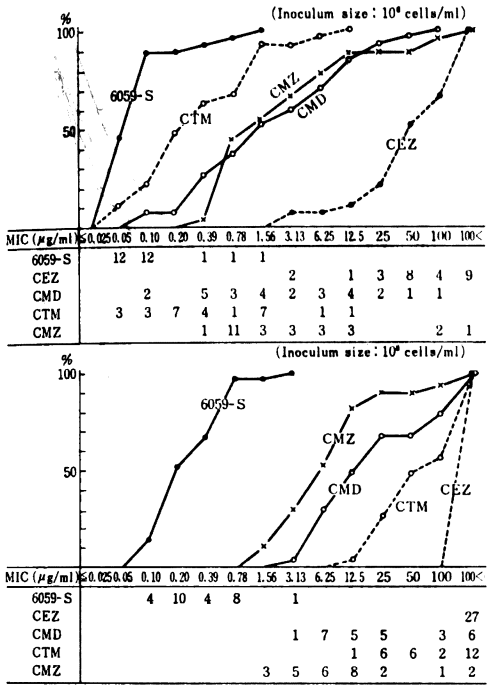


Fig. 12 MIC distribution of 6059-S and other drugs against 53 strains of *P. morganii*

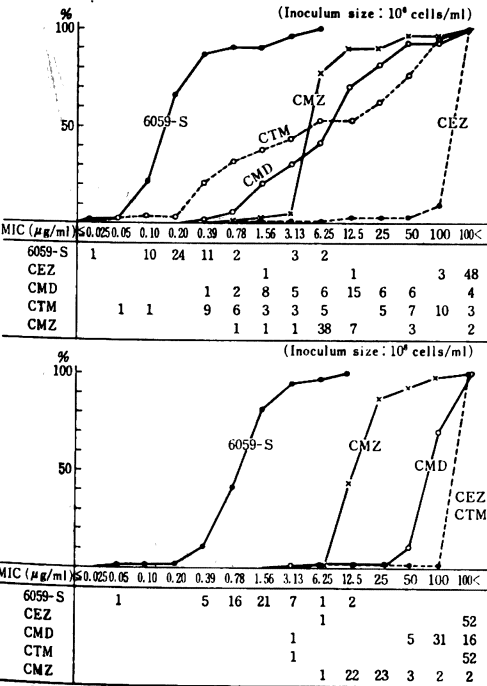
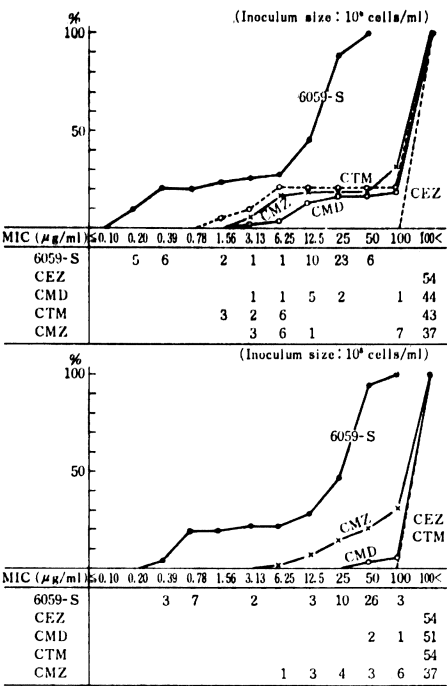


Fig. 13 MIC distribution of 6059-S and other drugs against 54 strains of *S. marces-*
scens



接種では 0.39 から 100 μ g/ml に分布したが、この場合も 100 μ g/ml を越える耐性菌は見当たらなかった。

V. parahaemolyticus に対する本剤の抗菌力は対照 4 剤と比較して著しく強力であった。 10^6 cells/ml 接種で、MIC のピークは 0.05 μ g/ml 以下であり、そのすべての株が 0.20 μ g/ml 以下で発育が阻止された。 10^8 cells/ml 接種では MIC ピークは 0.05~0.10 μ g/ml で、0.78 μ g/ml 以下で全部の株が発育を阻止された。

A. hydrophila に対する抗菌力は *V. parahaemolyticus* の場合とほぼ同様の傾向であった。 10^6 cells/ml 接種では大部分の株が 0.10 μ g/ml 以下で発育を阻止され、 10^8 cells/ml 接種では 0.78 μ g/ml 以下で大部分の株が発育を阻止された。100 μ g/ml 以上の高度耐性株は両接種で全く認められなかった (Fig. 15)。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対する抗菌力は、*A. anitratus* では 10^6 cells/ml 接種で本剤が最も優れており、その MIC はほとんどが 12.5~100 μ g/ml に分布した。しかし 10^8 cells/ml 接種では、対照 4 剤とほぼ同等で 1 株を除いて 100 μ g/ml またはそれ以上の値を示した。

Flavobacterium sp. では本剤が他 4 剤より幾分優れていたが、 10^6 cells/ml 接種で MIC は、ほとんどが

Fig. 18 MIC distribution of 6059-S and other drugs against 27 strains of *P. maltophilia*

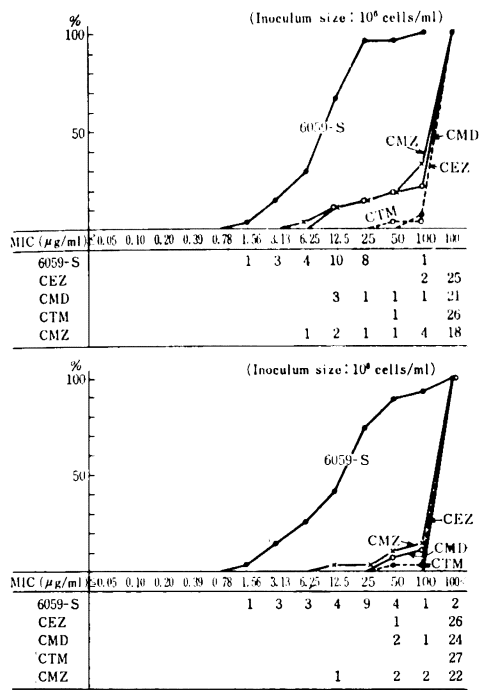


Fig. 19 MIC distribution of 6059-S and other drugs against 54 strains of *P. aeruginosa*

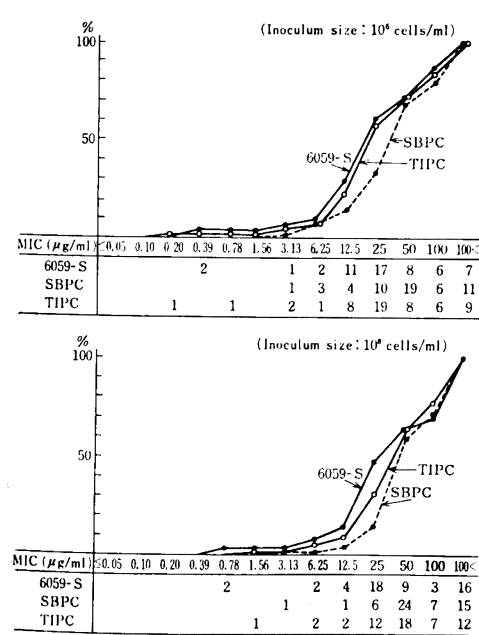
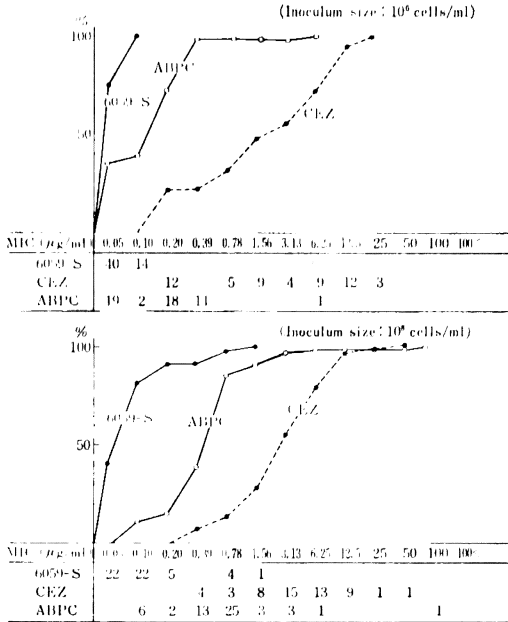


Fig. 20 MIC distribution of 6059 S and other drugs against 54 strains of *H. influenzae*



25~100 µg/ml に分布し、10⁸ cells/ml 接種では 10⁶ 接種より 1 管程度劣る成績であった (Fig. 17)。

P. maltophilia に対する抗菌力は本剤が最も優れていた。10⁶ cells/ml 接種で MIC ピーク値は 12.5 µg/ml にあり、10⁸ cells/ml 接種では 25 µg/ml にあった。他 4 剤と比較して 100 µg/ml 以上の高度耐性菌が著しく少ない成績であった。

P. aeruginosa に対する抗菌力を SBPC、TIPC と比較した。本剤の抗菌活性はこれらの薬剤とほぼ同等で MIC ピーク値は 25 µg/ml あたりに見られた (Fig. 19)。

H. influenzae に対する抗菌力は、本剤が CEZ、ABPC と比べて著しく優れており、Fig. 20 に示すように 10⁶ cells/ml 接種では全部の株が 0.10 µg/ml 以下で発育が阻止され、10⁸ cells/ml 接種では、大部分の株が本剤 0.20 µg/ml 以下で発育が阻止された。

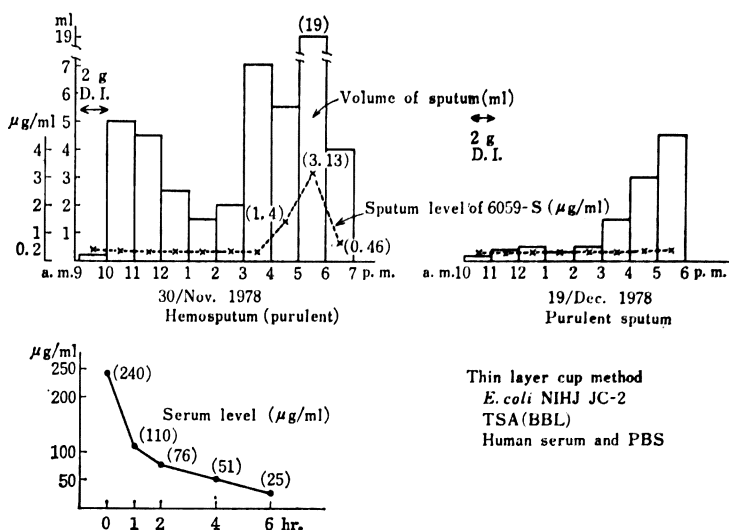
II ヒトにおける血中濃度

材料と方法

腎機能正常の 2 名の呼吸器感染症患者 (症例 1、症例 19) に本剤 2 g を 1 時間または 2 時間点滴静注した場合の血中濃度の推移を検討した。

症例 1 (19 才、女子、32 kg、慢性気管支炎) に本剤 2 g を 1 時間点滴静注し、点滴終了時、点滴終了から 1、2、4 および 6 時間目に採血した。また、症例 19 (62 才、女子、38 kg、慢性気管支炎) には 2 g を 2 時

Fig. 21 Sputum and serum levels of 6059-S after intravenous drip infusion
Case No. 1: M. I. 19 y. o., Female, 32 kg, Chronic bronchitis



間点滴静注して、同様に採血した。

血中濃度の測定は薄層カップ法で実施した。検定菌は *E. coli* NIHJ JC-2 を用い、測定用培地はトリプトソイ寒天培地 (BBL) を使用した。標準曲線はプールヒト血清を用いて作製した。

成績

Fig. 21 と Fig. 22 の下段に血中濃度測定成績を図示した。2 g 1 時間点滴静注した場合、最高血中濃度は点滴終了時にあり、その値は 240 $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴終了後 1, 2, 4 および 6 時間目には、それぞれ 110 $\mu\text{g/ml}$, 76 $\mu\text{g/ml}$, 51 $\mu\text{g/ml}$ および 25 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

2 g 2 時間点滴静注した場合も最高血中濃度は点滴終了時で、その値は 118 $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴終了後 1, 2, 4 および 6 時間目の血中濃度は、それぞれ 50 $\mu\text{g/ml}$, 41 $\mu\text{g/ml}$, 10 $\mu\text{g/ml}$ および 5.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

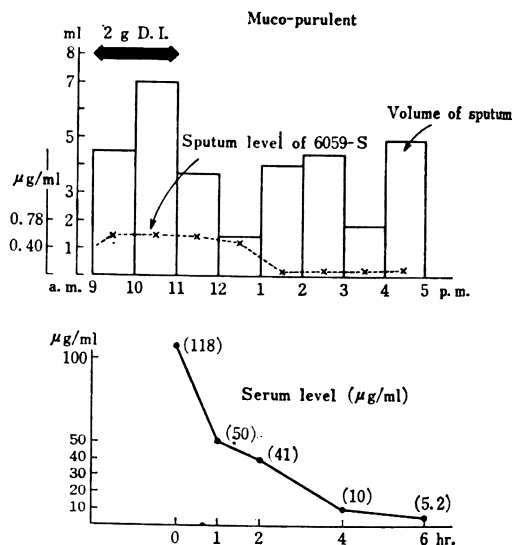
Ⅲ 喀痰内移行濃度

材料と方法

Ⅱの場合と同一の 2 症例に点滴静注開始直後から 8 ~10 時間にわたって、各 1 時間毎の喀出痰を全量採取し、喀痰内への本剤の移行濃度を測定した。症例 1 の場合は本剤が初めて投与された 1978 年 11 月 30 日には血痰を喀出していたので、血痰が消失した 12 月 19 日に再度喀痰を採取して、喀痰性状 (血痰) による移行の差異を検討した。

喀痰内薬剤移行濃度の測定はⅡの場合と同様に薄層カップ法で実施したが、標準曲線は pH 7.0, 0.1 M リン

Fig. 22 Sputum and serum levels of 6059-S after intravenous drip infusion
Case No. 19: H. N. 62 y. o., Female, 38 kg
Chronic bronchitis



酸緩衝液を用いて作製した。喀痰の水様化には N-acetyl L-cystein を使用した。

成績

本剤の喀痰内移行濃度を Fig. 21 と Fig. 22 の上段に図示した。

Table 2 Clinical effect of 6059-S

No.	Name Age, Sex, B.W. (kg)	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC	CRP, ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect
1.	M.I. 19, F. 32	Chr. bronchitis	2 g × 2 DI (14) 56 g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ (-)	28,200 ↓ 6,200	6(+) 140 ↓ 1(+) 162	Improved	(+++)	Eosinophilia 0 → 10 %
2.	C.S. 39, F. 43	Chr. bronchitis	2 g × 2 DI (7) 28 g	<i>P. aeruginosa</i> (+++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+++)	5,300 ↓ 6,500	4(+) 85 ↓ 1(+) 58	Not changed	(-)	(-)
3.	T.I. 70, M. 41	Lung abscess (Cyst infection)	2 g × 2 DI (14) 56 g	Normal flora ↓ Normal flora	6,900 ↓ 6,100	3(+) 65 ↓ 1(+) 60	Moderately improved	(++)	(-)
4.	S.K. 18, M. 51	Acute cholecystitis	2 g × 2 DI (7) 28 g	<i>Neisseria</i> <i>α-Streptococcus</i> } A- <i>γ-Streptococcus</i> } Bile	10,100 ↓ 7,200	6(+) 110 ↓ (±) 55		(+++)	(-)
5.	A.I. 41, F. 70	UTI (DM Acromegaly)	0.5g × 2DI (5) 5 g	<i>S. epidermidis</i> <i>G</i> (+) bacilli 10 ⁵ /ml ↓	5,500 ↓ 5,100	(-) 12 ↓ (-) 6 ~ 7	WBC (Urine) 10 ~ 20 ↓ 6 ~ 7	(++)	(-)
6.	T.Y. 26, F. 40	UTI (SLE Hydronephrosis)	2 g × 2 DI (8) 32 g	<i>K. aerogenes</i> 10 ⁵ /ml ↓ (-)	21,200 ↓ 10,600	6(+) 31 ↓ (-) 26		(++)	(-)
7.	S.H. 60, M. 58	Lobar pneumonia, Liver cirrhosis (Old P.T.B.)	1 g × 2 DI (14) 28 g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	4,000 ↓ 3,700	1(+) 126 ↓ (-) 88	Improved	(++)	(-)
8.	T.N. 65, M. 44	Lung abscess	1 g × 2 DI (14) 28 g	Normal flora ↓ Normal flora	6,200 ↓ 4,900	4(+) 99 ↓ (-) 40	Improved	(+++)	(-)
9.	S.N. 70, F. 41	Pneumonia (Lung cancer)	1 g × 2 DI (10) 20 g	Normal flora ↓ Normal flora	5,400 ↓ 5,200	2(+) 53 ↓ (-) 32	Improved	(++)	(-)
10.	M.I. 42, F. 40	Chr. bronchitis	2 g × 2 DI (15) 60 g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ Normal flora	10,000 ↓ 8,300	2(+) 68 ↓ 2(+) 55	Not changed	(++)	(-)

症例 1 (Fig. 21) に 2 g 1 時間点滴静注した場合、
喀痰内移行は血痰が喀出されていた 1978 年 11 月 30
日には点滴開始後 8 時間目に 1.4 μg/ml, 9 時間目に
3.13 μg/ml, 10 時間目には 0.46 μg/ml が測定された。
一方、血痰が消失した 12 月 19 日の時点では、8 時間
にわたって検討したが、 いずれの時間の喀痰にも 0.2

μg/ml 以下の移行しか認められなかった。なお、この時
期の喀痰性状は膿性であった。

症例 19 (Fig. 22) に 2 g 2 時間点滴静注した場合、
点滴開始後より 1, 2, 3 および 4 時間目の喀痰に本剤
が 0.40~0.78 μg/ml 程度測定されたが、それ以後は測
定不能であった。喀痰は粘液膿性であった。

11.	N.M. 54, F. 48	Lung abscess (Cyst, lung)	1 g × 2 DI (22) 44 g	Normal flora ↓ Normal flora	9,500 ↓ 7,900	1(+) 25 ↓ 2(+) 60	Not changed	(-)	(-)
12.	S.H. 66, M. 46	Pneumonia? (Lung cancer)	1 g × 2 DI (10) 20 g	Normal flora ↓ No growth	11,900 ↓ 13,900	2(+) 90 ↓ 2(+) 68	Not changed	(?)	(-)
13.	K.T. 62, F. 30	Bronchopneumonia (Old P.T.B.)	1 g × 2 DI (12) 25 g	Normal flora ↓ Normal flora	9,900 ↓ 5,600	4(+) 125 ↓ (-) 82	Slightly improved	(++)	(-)
14.	N.T. 55, M. 45	Pneumonia (CCF)	1 g × 2 DI 1 g × 1 DI (13) 20 g	<i>P. aeruginosa</i> , few ↓	6,500 ↓ 5,000	2(+) 54 ↓ 2(+) 54	Slightly improved	(+)	(-)
15.	T.T. 66, M. 45	Pneumonia (CCF)	3 g × 2 DI (16) 96 g	<i>K. aerogenes</i> (+++) ↓ Normal flora	1,700 ↓ 4,700	6(+) 60 ↓ ? ?	Improved	(++)	(-)
16.	Y.Y. 40, F. 56	Bronchopneumonia (Sarcoidosis)	3 g × 2 DI (7) 42 g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ Glucose non-fermentative GNB	24,000 ↓ 5,900	6(+) 124 ↓ 2(±) 76	Improved	(+++)	(-)
17.	S.K. 78, M. 39	Pneumonia (Old P.T.B.)	2 g × 2 DI (19) 74 g	Normal flora ↓	5,800 ↓ 6,700	1(+) 50 ↓ (-) 23	Moderately improved	(++)	(-)
18.	T.I. 55, F. 40	Bronchopneumonia (Mucoid Imp.)	1 g × 2 DI (13) 26 g	Normal flora ↓ Normal flora	7,000 ↓ 5,700	6(+) 190 ↓ (-) 32	Improved	(+++)	(-)
19.	H.N. 62, F. 38	Chr. bronchitis	2 g × 2 DI (13) 52 g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ Normal flora	6,500 ↓ 3,700	6(+) 84 ↓ 1(+) 44	Slightly improved	(++)	(-)
20.	M.T. 56, F. 52	Pneumonia (Middle lobe synd)	1 g × 2 DI (9) 18 g	Normal flora ↓	5,500 ↓ 3,800	(-) 1 ↓ (-) 1	Not changed	(?)	(-)

臨床的研究

I 対象症例ならびに投与方法・投与量

長崎大学第二内科および関連病院に入院した呼吸器感染症、尿路感染症および胆道感染症を対象とした。症例の内訳は肺炎 10 例、肺化膿症 3 例、慢性気管支炎 4

例、急性胆のう炎 1 例、尿路感染症 2 例の計 20 例であった (Table 2, Table 3)。本剤 1 回 0.5~3 g (主に 1~2 g) を 1 日 2 回点滴静注した。投与日数は 5~22 日間、投与総量は 5~96 g であった。

II 効果判定基準

臨床効果は、本剤投与前後の白血球数、血沈値、

Table 3 Clinical effect of 6059-S

	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total
Pneumonia	2	5	1	0	2	10
Lung abscess	1	1	0	1	0	3
Chronic bronchitis	1	2	0	1	0	4
Acute cholecystitis	1	0	0	0	0	1
UTI	0	2	0	0	0	2
Total	5	10	1	2	2	20

Efficacy rate 15/18 = 83.3%

Table 4 Bacteriological effect of 6059-S

	Eliminated	Decreased	Persistent	Total
<i>H. influenzae</i>	4	0	0	4
<i>K. aerogenes</i>	2	0	0	2
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1	2
G(+) bacilli	1	0	0	1
<i>S. pneumoniae</i>	1	0	0	1

CRP, 体温などの炎症所見や、呼吸器感染症では胸部レントゲン所見の経過を中心として、咳嗽、喀痰（量、性状）、呼吸困難などの呼吸器症状や、特に慢性気道感染症では喀痰内細菌の消長を、尿路感染症では尿中細菌の消長および沈渣所見を中心に、尿回数、排尿痛などの自覚症状を参考として、総合的に著効（卅）、有効（卅）、やや有効（+）、無効（-）の4段階に判定した。なお判定不能なものは（?）とした。

Ⅲ 副作用の検討

本剤投与前後の発疹、発熱などのアレルギー症状、胃腸症状など、自・他覚症状をチェックするとともに、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、白血球数およびその分類などの血液学的検査、S-GOT、S-GPT、アルカリ・フォスファターゼなどの肝機能検査およびBUN、クレアチニンなどの腎機能検査を実施した。

Ⅳ 臨床成績および副作用

Table 2, Table 3 に総合的な臨床成績を示した。著効5例、有効10例、やや有効1例、無効2例、判定不能2例で、判定可能な18例中有効以上は15例となり、その有効率は83.3%であった。疾患別の成績はTable 3 に示した。肺炎の有効率は87.5%、肺化膿症

66.7%、慢性気管支炎75.0%、尿路感染症100%などが主な成績であった。

細菌学的な効果をTable 4 に一括して示した。*H. influenzae* 4株、*K. aerogenes* 2株、グラム陽性桿菌1株、*S. pneumoniae* 1株は全部の株が除菌された。*P. aeruginosa* は2株中1株が除菌された。

Table 2 と Table 5 に本剤投与前後の血液学的、生化学的および腎機能検査成績を示した。症例1では好酸球増多（0→10%）が認められた。症例12ではBUN（28→38）の上昇が認められたが、クレアチニン値には異常はなく、BUN上昇は基礎疾患（肺癌）の悪化によるものと考えられた。その他には特記すべき所見は認められなかった。

Ⅴ 症例呈示

臨床的・細菌学的に著効と判定した2症例を呈示する。

症例1 19才女子、臨床診断：慢性気管支炎：3才の時麻疹後肺炎に罹患した。その後咳嗽・喀痰がつづくようになり、各地の病院で治療を受けていた。昭和53年11月精査のため長崎大学第二内科へ入院した。入院時咳嗽、黄色喀痰、発熱があり、痰は血液も混じてい

Table 5 Laboratory findings before and after administration of 6059-S

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		GOT (U)		GPT (U)		A1-P (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	336	321	10.5	9.7	32.7	37.2	11	19	9	6	297	362	17	10	0.7	0.5
2	373	394	10.5	11.2	—	34.3	11	13	6	5	154	165	9	12	0.6	0.6
3	387	350	11.9	11.0	36.7	33.0	14	28	6	9	194	182	8	13	0.9	0.7
4	437	426	13.2	12.8	40.0	38.5	61	38	88	57	534	351	11	10	0.7	0.7
5	471	443	14.4	13.6	43.8	40.1	13	17	9	15	135	136	—	—	0.7	0.6
6	339	401	9.2	11.0	29.4	34.4	17	27	6	23	143	127	29	52	1.0	1.2
7	283	341	10.3	11.9	30.2	36.0	65	39	35	28	*14.7	*8.0	7.4	7.5	0.9	0.8
8	460	425	14.9	13.3	44.0	39.2	46	46	25	40	*14.3	*9.8	8.9	—	0.8	1.1
9	318	290	11.2	10.4	34.0	32.0	18	15	17	10	*10.4	*9.6	13.3	17.1	1.2	1.0
10	469	445	13.4	12.5	41.4	38.5	13	15	3	7	257	208	13	12	0.6	0.5
11	469	432	13.7	12.8	41.1	37.3	26	14	22	8	211	178	12	8	0.9	0.4
12	314	324	10.7	11.4	33.2	34.5	15	24	9	11	161	177	28	38	1.2	0.9
13	413	370	12.5	11.3	38.7	34.3	22	28	9	16	191	161	14	17	0.8	0.7
14	389	387	11.8	11.6	35.3	34.2	25	24	11	11	221	224	17	11	1.1	0.9
15	237	363	6.8	10.7	21.9	32.8	48	30	37	7	150	155	12	22	0.4	0.5
16	471	459	13.8	13.3	42.2	41.2	21	24	11	13	264	179	—	9	—	0.6
17	439	454	13.0	13.5	38.6	39.5	16	17	9	6	219	180	19	15	0.8	0.8
18	332	360	9.8	11.0	29.1	32.3	17	14	4	6	*8.8	*10.0	8.9	11.2	1.0	1.0
19	455	461	11.2	11.4	36.1	36.8	23	14	11	7	234	194	11.0	10.0	0.4	0.4
20	385	411	12.0	12.7	35.4	37.8	13	33	12	37	224	222	12	17	0.6	0.7

*: K.A.U.

A: After

B: Before

Fig. 23 Case No.1 M. I., 19 y.o., F, 33 kg, Chronic bronchitis

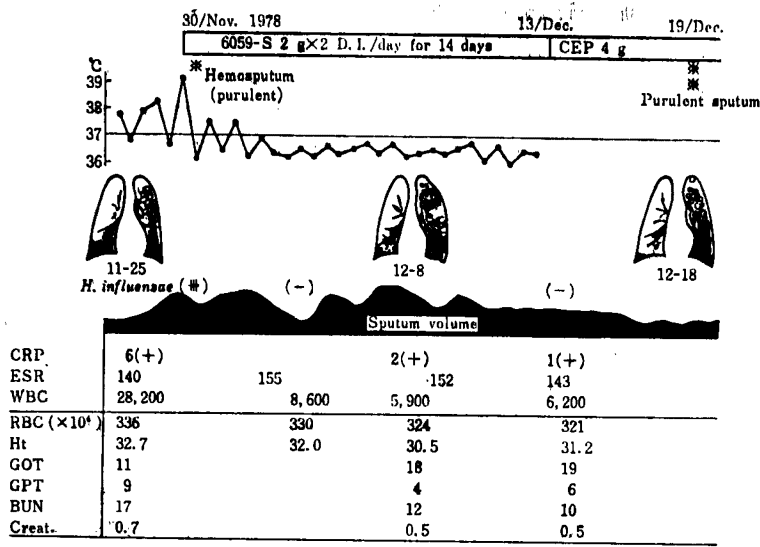
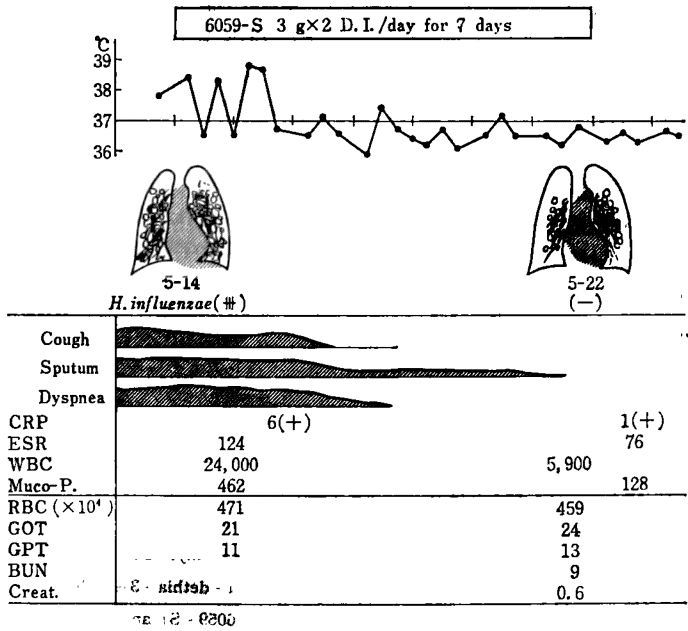


Fig. 24 Case No. 16 Y. Y., 40 y.o., F, 56 kg, Bronchopneumonia (Sarcoidosis)



た。入院後の経過を Fig. 23 に図示した。胸部レントゲン写真には両肺野に浸潤を伴うう状、センイ状の陰影が著明に見られ、特に左下肺野は volume loss の傾向であった。喀痰から *H. influenzae* が純培養に検出された。体温 38~39°C, CRP 6 (+), 血沈 140 mm/h, 白血球数 28,200 と炎症反応も著明に認められた。本剤 1

回 2 g, 1 日 2 回の点滴静注にて, 4 日目頃から解熱し, 喀痰内から *H. influenzae* も消失した。炎症反応も血沈値を除いて, 改善した。胸部レントゲン写真上は irreversible と考えられるう状、センイ状陰影の改善はなかったが, 浸潤像は著明に減少した。好酸球増多 (0→10%) が認められたが, 総合的には著効と判定し

た。

症例 16 40 才女子、臨床診断：気管支肺炎（サルコイドーシス）：数年来、長崎大学第二内科外来にてサルコイドーシスの経過観察中の患者である。胸部レントゲン写真では、おう状、センイ状の変化が著明で、サルコイドーシスの終末像を呈していた。入院の数日前より発熱、咳嗽、喀痰を認めるようになり、呼吸困難も出現したため救急入院となった。入院後の治療経過は Fig. 24 に示したが、胸部レントゲン写真には前述のサルコイドーシスに伴う陰影に加えて著明な浸潤像が見られた。膿性喀痰からは *H. influenzae* が検出され、CRP 6 (+)、血沈 124 mm/h、白血球数 24,000、ムコ蛋白 462 と著明な炎症反応があった。本剤 1 回 3g、1 日 2 回、7 日間の点滴静注で、呼吸困難などの臨床症状は改善し、喀痰内 *H. influenzae* も除菌された。入院時認められた浸潤像も消失し、サルコイドーシスに伴う陰影を残して退院した。特に副作用と思われるものはなく、総合的に著効と判定した。

考 察

近年、新しい抗生物質の開発はめざましく、抗菌力の優れた広域の薬剤が相次いで発表されている。特にセファロsporin 系の新薬には見るべきものがあり、この系統を中心に研究が続けられている。

6059-S はその化学構造上で極めて特異な抗生物質で、従来のセファロsporin 剤とは骨格の硫黄原子が酸素原子に置換された点と、7 位の側鎖にメトキシ基を有してセファマイシン様構造を合わせ持つ点で、大きく異なっている^{1,2)}。このような化学構造上の特異性より本剤は“Oxacephem”と呼ばれる。セファマイシン系と同様に β -lactamase に強い抵抗性を持ち、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が優れていると言われている^{3,4)}。

われわれの検討成績では、標準菌株および各種臨床分離のグラム陽性球菌に対する抗菌力は、対照とした CEZ、CMD、CTM および CMZ よりかなり劣る成績であった。しかし一方、グラム陰性桿菌に対してはこれらの対照剤より極めて優れた抗菌力であった。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は SBPC、TIPC とほぼ同等であり、また *H. influenzae* に対しては CEZ、ABPC より著しく優れていた。

ヒトに本剤を点滴静注した場合、2g 1 時間、2g 2 時間のいずれの場合でも最高血中濃度は点滴終了時にみられ、その値は CEZ の場合とほぼ同じ成績であった。2g 1 時間と 2g 2 時間点滴静注で dose response が認められ、前者の血中濃度は後者のほぼ 2 倍の値で推移した。

本剤の喀痰内移行濃度を 2g 点滴静注した 2 例の患者（慢性気管支炎）で測定した。1 例目は第 1 回の時点で血痰を喀出しており、その影響と考えられる高い移行濃度（最高 3.13 $\mu\text{g/ml}$ ）が測定されたが、炎症がかなり消退した膿性痰の時期には 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下の移行濃度であった。2 例目は膿性粘性痰であったが、移行濃度は 0.40~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。われわれの成績は報告されたもの²⁾ よりかなり低い傾向であったが、これは対象患者の病期や喀出痰の性状あるいは測定法などの相異なるものとも考えられた。

17 例の呼吸器感染症、2 例の尿路感染症および 1 例の胆道感染症に、本剤 1 回 0.5~3g、1 日 2 回点滴静注した場合の臨床効果は、著効 5 例、有効 10 例、やや有効 1 例、無効 2 例および判定不能 2 例で、有効以上の有効率は 83.3% であった。この成績は他の類似薬での成績と比較してかなり良好なものである。また、細菌学的にも *H. influenzae*、*K. aerogenes*、*S. pneumoniae* などは全株除菌され、*P. aeruginosa* の 1 株は除菌されなかったものの、その除菌率は 90.0% と非常に優れたものであった。

本剤投与前後の副作用としては好酸球増多を示した 1 例と BUN 値の上昇した 1 例の計 2 例が問題となったが、後者の場合には同時に測定したクレアチニン値の上昇は認められず基礎にある肺癌の進行によるものと考えられた。

以上の成績から、本剤は呼吸器感染症、尿路感染症などの治療に優れた効果が期待されるものと考えられた。特に、その化学構造上の特異性に基づくと言われる β -lactamase 抵抗性⁶⁾ は、これから年々増加すると思われるグラム陰性桿菌感染症治療に効果を発揮するものと思われる。

文 献

- 1) NARISADA, M.; et al.: 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) thio]-methyl]-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylic acid disodium salt (6059-S) and its related 1-oxacephem. J. Med. Chem. 22: 757~759, 1979
- 2) 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)
- 3) 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
- 4) 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. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16:141~149, 1979
- 5) MIC 測定委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法 (1968 年制定, 1974 年改訂)。 *Chemotherapy* 23:1~2, 1975
- 6) FU, K. P. & H. C. NGU: The comparative β -lactamase resistance and inhibitory activity of 1-oxa cephalosporin, cefoxitin and cefotaxime. *J. Antibiot.* 32:909~914, 1979

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S, A NEW OXACEPHEM ANTIBIOTIC

MASAO NAKATOMI, MASARU NASU, ATSUSHI SAITO, MASAKI HIROTA,
TSUNEO TSUTSUMI, KINICHI IZUMIKAWA, KEISHUN NAKASONE,
YOSHITERU SHIGENO, KOICHI WATANABE, KEIKO CHO, HIKARU TANAKA,
and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
KATSUHIKO SAWATARI, CHIKAKO MOCHIDA, FUMIAKI IORI and AI HAYASHI
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Laboratory and clinical studies on 6059-S, a novel oxa- β -lactam derivative developed by the Shionogi & Co., LTD., Japan were carried out with the following results.

The *in vitro* antibacterial activities of 6059-S were compared with those of other β -lactam antibiotics: cefazolin (CEZ), cefamandole (CMD), cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ) sulbenicillin (SBPC), ticarcillin (TIPC), ampicillin (ABPC). The strains examined in this study are 22 standard strains and 774 routine clinical isolates including *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, glucose-non-fermentative gram-negative bacilli, *V. parahaemolyticus*, *A. hydrophila* and *H. influenzae*.

6059-S was less active against gram-positive cocci than CEZ, CMD, CTM and CMZ. 6059-S was highly active against common *Enterobacteriaceae*, *V. parahaemolyticus*, and *A. hydrophila*, 10 to 100 times more active than CEZ, CMD, CTM and CMZ. Against glucose non-fermentative gram-negative bacilli and *S. marcescens* 6059-S had similar activity with CEZ, CMD, CTM and CMZ. 6059-S, SBPC and TIPC were essentially equally active against *P. aeruginosa*. Against *H. influenzae* 6059-S was more active than CEZ and ABPC.

2 g of 6059-S were administered by intravenous drip infusion to two patients with chronic bronchitis. When the infusion was terminated, the peak serum levels were 240 $\mu\text{g/ml}$ for the one hour-infusion and 118 $\mu\text{g/ml}$ for the two hour-infusion. 6059-S was still measurable at 6 hours after infusion.

6059-S levels in the expectorated sputum of these two patients was examined after the intravenous drip infusions of 2 g. In one patient, the peak sputum levels were 3.13 $\mu\text{g/ml}$ in the hemospurulent sputum and less than 0.2 $\mu\text{g/ml}$ in the purulent sputum. The peak sputum level of around 0.78 $\mu\text{g/ml}$ was assayed in the mucopurulent sputum of the other patient.

Seventeen patients with pulmonary infections, two with urinary tract infection and one with biliary tract infection were treated with 6059-S by intravenous drip infusion at a dose of 0.5~3 g twice a day. Fifteen out of the 18 evaluable patients responded effectively to the treatment and clinical efficacy rate was 83.3%. Four strains of *H. influenzae*, two of *K. aerogenes*, one of *S. pneumoniae*, one of *P. aeruginosa* and one of gram-positive bacillus were eradicated, therefore the bacteriological efficacy rate was 90.0%.

Of the total, two patients showed the following abnormal laboratory findings after treatment: eosinophilia in one case and an elevation of BUN in the other. The latter, however, may be due to underlying lung cancer rather than 6059-S.