

産婦人科領域における 6059-S の臨床的検討

湯 浅 充 雄

姫路赤十字病院産婦人科

Oxacephem 系抗生物質 6059-S に関する臨床的検討を行ない以下の結果を得た。

1) 性器感染症、帝切後の創傷感染症及び子宮頸癌術後の尿路感染症計 24 例に本剤を 1 回 1~2 g, 1 日 2~5 回, 静脈内もしくは筋肉内へ投与し, 著効 17 例, 有効 5 例, やや有効 1 例, 無効 1 例, 有効率 91.7% の極めてすぐれた成績を得た。細菌学的には, 24 症例中 18 例から 8 種類のべ 21 株の原因菌が検出され, 20 株が消失 (消失率 95.2%) した。存続した 1 株は, 本剤に対する MIC 200 $\mu\text{g/ml}$ の *P. aeruginosa* であった。

2) 副作用に関しては, 特記すべきものは認められなかった。筋注例における局所部位の変化も特に認められなかった。臨床検査値に異常を示した症例も存在しなかった。

3) 本剤は従来の β -lactam 系抗生物質に比し, すぐれた治療効果がえられる安全性の高い薬剤であると結論される。

緒 言

6059-S: (6R, 7R) -7-[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-7-methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio)methyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo[4.2.0.]oct-2-ene-2-carboxylic acid disodium salt は, 塩野義製薬研究所で開発された新規な Oxacephem 系抗生物質である。Oxacephem 系抗生物質は, それに対応する Cephalosporin 系抗生物質に比してその抗菌力が 4~8 倍優れているという特長を有しているといわれている¹⁾。本剤は, さらに側鎖に化学的修飾を加えて, 従来の Cephalosporin 系抗生物質に抵抗性の indole (+) *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* および嫌気性菌に対して強力な抗菌力を有し, しかも *P. aeruginosa* に対しても抗菌力を有する広範囲な抗菌スペクトラムを持っており, かつ, β -lactamase に対しても安定な抗生物質であるといわれている²⁾。また, 本剤の吸収・排泄等に関する研究では, その体内動態は Cefazolin (CEZ) のそれに類似しているといわれている³⁾。

今回, 本剤を産婦人科領域における各種感染症に使用する機会を得たので以下報告する。

研究対象

対象とした症例は, 昭和 54 年 5 月から昭和 55 年 1 月までの間に, 当産婦人科入院の外陰部膿瘍 4 例, バルトリン腺膿瘍 1 例, 骨盤腹膜炎 4 例, 子宮旁結合織炎 2 例, 子宮内膜炎 1 例, 帝王切開分娩術後の創傷感染 2 例, 主として子宮頸癌術後に発症した尿路感染 10 例, 計 24 症例である。

研究方法

6059-S の投与は, 1 回量 1~2 g, 1 日 2~5 回, 静

脈内もしくは筋肉内へ施行した。

臨床効果については, 本剤投与開始後きわめて速やかに自覚所見の改善を認め本剤中止後も症状の再燃をみない場合を著効, 明らかに自覚所見の改善を認めた場合を有効, 自覚所見の改善を認めても本剤中止後直ちに症状の再燃をみた場合をやや有効, 自覚所見の改善が認められない場合を無効と判定した。なお, 原因菌が検出した症例については, その消長により細菌学的効果を消失, 減少, 菌交代, 不変と判定した。同定した原因菌については, 可能な限り本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法⁴⁾に基づいて測定した。

臨床効果の判定と平行して, 本剤の副作用有無の観察並びに臨床検査値へ及ぼす影響についても併せて実施した。

臨床成績

性器感染症 (含外性器感染) 12 例に対する 6059-S の成績概要を Table 1 に示す。外陰部膿瘍 4 例に対しては, 著効 3 例, 有効 1 例であり, 細菌学的には, 4 例とも菌の消失を認めた。有効とした 1 例は, 膿汁から *P. aeruginosa* が分離された症例であり, 自覚所見の消失ならびに除菌に要した期間も他の 3 例に比し若干日数を要した。バルトリン腺膿瘍の 1 例は, 臨床的に有効であり検出した *E. coli* も消失した。骨盤腹膜炎 4 例に対しては, 全例術後で重篤な状態であったのにもかかわらず, 自覚所見の改善が速やかであり全例著効と判定した。子宮旁結合織炎 2 例に対しても, 感染症状の消退が極めて速やかであり 2 例とも著効と判定した。

Table 1 Clinical summary of genital organ infection cases treated with 6059-S

No.	Age	B.W. (kg)	Diagnosis (Complication and underlying disease)	Organism		Antibiotics before 6059-S treatment		Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect
				Species	Count	MIC (μ g/ml)	Dose (g/day)	Route	Duration (day)	Total dose (g)			
1	15	44	Vulva abscess	<i>α-Streptococcus</i> (-)	$>10^5$	N.T.	CEX	1 x 2	IM	4	8	Eliminated	-
2	28	60	Vulva abscess	<i>S. aureus</i> (-)	$>10^5$	N.T.	CEX	1 x 2	IM	3	6	Eliminated	-
3	29	49	Vulva abscess	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$	N.T.	-	1 x 2	IM	4	8	Eliminated	-
4	28	59	Vulva abscess	<i>P. aeruginosa</i> (-)	$>10^5$	N.T.	CEX	1 x 3	IM	7	21	Eliminated	-
5	20	43	Abscess of Bartholin gland	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$	0.2	CEX	1 x 2	IM	7	14	Eliminated	-
6	29	67	Pelvic peritonitis (Curettag)	N.D.			CER	2 x 3	IV IVD	7	42	Undetermined	-
7	36	47	Pelvic peritonitis (Pyosalpinx)	N.D.			CER	2 x 3	IV IVD	6	36	Undetermined	-
8	37	46	Pelvic peritonitis (Ectopic pregnancy)	N.D.			CER	2 x 2	IVD	5	20	Undetermined	-
9	33	49	Pelvic peritonitis (Pyosalpinx)	N.D.			CER CET	1 x 5	IM IV IVD	10	50	Undetermined	-
10	44	68	Parametritis (Vaginal hysterectomy)	<i>S. aureus</i> (-)	$>10^5$	12.5	CER	2 x 2 1 x 1	IVD IM	5	25	Eliminated	-
11	32	51	Parametritis (Inflammation of vaginal stump Postope.—myoma uteri)	N.D.			CER	1 x 3	IM	7	21	Undetermined	-
12	36	40	Endometritis (Dilatation and curettag)	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$	0.2	CER	1 x 2	IM	4	8	Eliminated	-

MIC: Inoculum size = 10^8 CFU/ml

N.T. = Not tested

N.D. = Not detected

Table 2 Clinical summary of wound infection cases treated with 6059-S

No.	Age	B.W. (kg)	Diagnosis and (Complication and underlying disease)	Organism		Antibiotics before 6059-S treatment	Treatment				Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect
				Species	Before/After Count		MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose (g/day)	Route	Duration (day)			
13	27	57	Wound infection (Cesarean section)	<i>P. mirabilis</i>	>10 ⁵	N.T.	2 × 2 1 × 1	I V I M	5	25	Excellent	Eliminated	-
14	30	60	Wound infection (Cesarean section)	N.D.			1 × 2	I M	5	10	Excellent	Undetermined	-

MIC: Inoculum size = 10⁶ CFU/ml

N.T. = Not tested

N.D. = Not detected

細菌学的には、*S. aureus* を証明しえた 1 例において菌の消失をみた。子宮内膜炎の 1 例は、分離菌である *E. coli* の消失をみたものの自他覚所見の消退までに 1 週間を要したため有効と判定した。

帝切術後の創傷感染 2 例に対しては、3 日目までに感染症状の消退が認められいずれも著効と判定した。うち 1 例は、褥創から分離された *P. mirabilis* の消失をみている (Table 2)。

主として子宮頸癌術後に発生した尿路感染症 (腎盂腎炎 9 例、膀胱炎 1 例) 10 例に対しては、著効 6 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。細菌学的には、全例の尿中からグラム陰性桿菌を中心とした細菌を検出したが、MIC 200 $\mu\text{g/ml}$ の *P. aeruginosa* 1 株を除いて全株消失した。治療後も存続した *P. aeruginosa* の症例は臨床的にも無効であった。なお、尿路感染症に対する本剤の成績概要は、Table 3 に示した。

研究対象とした 24 症例中、特記すべき副作用は 1 例も認められなかった。筋注例における局所部位の変化も特に認められなかった。また、臨床検査値 (末梢血液所見、肝・腎機能所見) に異常を示した症例も存在しなかった (Table 4)。

考 案

最近、多くの新薬が開発途上にある β -lactam 系抗生物質の中で、本剤はその化学構造上従来の Cephalosporin 骨格の硫黄原子 (S) を酸素原子 (O) で置換したユニークな新規抗生物質であり、我々の領域で問題となるグラム陰性桿菌ならびに嫌気性菌に対して広範囲なスペクトラムと強い抗菌力を有しており、かつ、臓器移行性も良好のようである⁹⁾。

今回、対象とした性器感染症 (含外性器感染症) 12 例は、そのほとんどが他剤無効例であり重篤な症例も含まれているにもかかわらず全例有効以上 (著効 9 例、有効 3 例) という極めてすぐれた臨床効果が認められ、上述の本剤の特長が少数例ではあるが裏付けられたと考えられる。投与量の観点からは、外性器感染症は 1 日 2 g 以下の分 2 投与で充分その治療効果は期待できると思われる。子宮内および骨盤内感染症においては、今回の自験例が他剤無効の重篤例が多かったため 1 日投与量も 2~6 g を要した結果となったが、その点を考慮すれば一般的にはさらに投与量を減しても十分な治療効果はえられると推察される。現に、諸家の報告でも 1 日 2 g 投与がその main dose となっている⁹⁾。

一方、細菌学的効果に関しては、24 症例中 18 例から 8 種類のべ 21 株の原因菌が検出され、うち MIC 200 $\mu\text{g/ml}$ の *P. aeruginosa* 1 株が存続したのみで他の

Table 3 Clinical summary of urinary tract infection cases with treated 6059-S

No.	Age	B.W. (kg)	Diagnosis (Complication and underlying disease)	Organism		Before After		Antibiotics before 6059-S treatment	Treatment			Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect
				Species	Count	MIC (μ g/ml)	Dose (g/day)		Route	Duration	Total dose (g)			
15	47	42	Pyelonephritis (Cervical cancer)	<i>P. morganii</i> (-)	$>10^5$	0.2		CER	2 x 2	I V D	5	20	Eliminated	-
16	75	53	Pyelonephritis (Cervical cancer)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> (-)	$>10^5$	0.1 0.2		CET	1 x 3	I V D	4	12	Eliminated	-
17	40	49	Pyelonephritis (Cervical cancer)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> (-)	$>10^5$	200		CER CET	1 x 3	I V	7	21	Unchanged	-
18	67	43	Pyelonephritis (Cervical cancer)	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$	0.39		CEX	2 x 2	I V D	4	16	Eliminated	-
19	21	50	Pyelonephritis (Post-partum)	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$	0.2		-	1 x 3	I M	5	15	Eliminated	-
20	49	59	Pyelonephritis (Cervical cancer)	<i>P. morganii</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> (-)	$>10^5$	0.39 0.39 0.78		CET	2 x 3	I V D	7	42	Eliminated	-
21	40	47	Pyelonephritis (Cervical cancer)	<i>S. faecalis</i> (-)	$>10^5$	>100		CER CET	1 x 3	I M	7	21	Eliminated	-
22	23	49	Pyelonephritis (Post-partum)	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$	N.T.		CEX	1 x 3	I M	7	21	Eliminated	-
23	40	57	Cystitis (Postope-cystocele)	<i>E. coli</i> (-)	$>10^5$	N.T.		CER CET	1 x 3	I M	7	21	Eliminated	-
24	38	59	Pyelonephritis (Cervical cancer)	<i>P. aeruginosa</i> (-)	$>10^5$	25		CER CET	2 x 2	I V D	10	40	Eliminated	-

N.T. = Not tested

MIC : Inoculum size = 10^8 CFU/ml

Table 4 Laboratory findings before and after 60S9-S administration

Item	No.	1*	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
RBC	B*	392	410	397	423	312	310	297	310	297	311	287	317	294	310	327	325	371	297	374	374	324	354	327	300
	A**	342	372	312	397	327	300	310	334	312	297	262	300	310	311	310	314	341	294	324	324	313	372	314	324
Hb.	B	11.4	11.9	11.4	12.1	10.4	10.1	9.5	10.2	10.4	11.0	9.3	11.0	9.7	10.4	10.1	10.5	11.7	9.7	11.0	11.2	10.4	12.1	11.4	10.9
	A	10.7	11.2	10.3	11.7	10.7	9.9	10.1	10.7	10.7	10.5	9.1	10.5	10.1	11.4	9.9	10.1	10.8	9.6	10.5	10.1	10.5	12.6	11.0	11.2
Ht.	B	37.5	39.2	37.3	40.2	31.7	30.2	27.4	35.2	34.7	35.3	29.2	37.4	29.4	31.5	32.5	32.5	36.5	27.4	37.1	37.4	33.4	39.1	37.9	32.4
	A	34.3	37.5	31.0	36.9	32.1	29.7	38.7	37.2	33.7	31.0	29.0	32.1	33.1	35.7	29.7	30.3	34.2	26.0	34.3	34.3	32.1	40.1	33.4	35.3
WBC	B	8,100	7,800	9,100	8,700	8,900	11,200	19,400	11,000	9,800	11,000	12,000	8,200	9,700	8,400	11,200	9,700	9,200	8,200	12,700	9,700	9,900	11,000	13,000	9,800
	A	5,400	4,700	7,900	6,200	5,400	6,200	4,700	5,100	6,700	5,100	4,700	6,300	4,700	5,000	5,400	5,700	6,900	6,200	6,400	7,200	6,200	7,100	6,400	5,200
Plat.	B	19.0	21.0	13.0	19.7	17.4	17.0	15.0	17.0	19.0	21.0	21.2	19.0	14.0	19.0	26.0	18.0	17.0	14.0	21.0	19.0	17.4	21.0	17.3	19.1
	A	15.0	19.0	17.0	21.3	22.4	19.0	17.0	19.0	21.0	19.0	17.4	24.0	17.0	21.0	15.0	17.0	19.0	14.0	19.0	17.0	16.3	22.4	14.7	19.4
S-GOT	B	24	19	12	21	13	7	21	14	15	11	14	7	24	21	89	41	26	7	17	14	23	13	19	23
	A	27	21	21	24	14	17	24	19	14	10	17	11	29	24	87	45	26	21	21	17	22	14	21	24
S-GPT	B	21	12	11	22	11	8	23	11	12	12	13	8	27	22	86	9	8	10	11	12	20	21	21	24
	A	24	23	24	25	17	16	27	18	13	9	16	12	31	27	79	12	11	14	19	19	21	20	22	24
ALP	B	2.7	4.2	7.9	6.2	6.7	2.3	7.9	7.9	9.3	9.7	9.3	7.6	11.7	11.7	20.3	6.3	3.4	7.2	4.7	6.3	7.2	7.2	6.3	11.4
	A	4.2	9.2	9.2	6.4	6.9	4.3	9.4	9.2	9.4	11.2	9.7	9.7	14.2	15.7	19.2	7.2	4.2	7.7	5.1	7.2	7.1	7.4	6.7	11.7
T-Bil	B				0.4	0.4			0.6		0.5		0.3			0.7	0.9	0.6							
	A				0.3	0.4			0.5		0.3		0.4			0.6	0.6	0.6							
BUN	B	11.0	9.2	9.2	7.2	10.7	7.2	7.1	6.2	5.7	11.2	9.9	11.2	11.2	11.2	21.1	14.5	11.3	19.2	11.2	11.4	11.0	9.7	7.2	9.2
	A	10.0	10.1	10.1	7.9	10.4	9.7	10.1	11.2	6.1	13.4	9.7	9.7	14.3	14.3	19.4	11.3	14.2	20.1	7.4	14.3	11.2	9.4	7.4	9.8
U-Prote.	B	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±	-	-	-	-	+++	+	++	++	+++	++	+++	++	+	+
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	±	-	±	-	-	-	-
U-Sugar	B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* B = Before ** A = After

全株は消失したという極めてすぐれたものであり、本剤の抗菌力に関する諸家の基礎的研究⁹⁾を裏づけるものである。本剤の抗菌力が比較的劣るとされていたグラム陽性菌4株もすべて消失しており、自験例からの判断ではグラム陽性菌感染症に対しても本剤は、グラム陰性菌同様、十分にその効果を発揮しうと思われる。また、グラム陰性菌中、本剤に対して比較的抵抗性である *P. aeruginosa* に対しては、3株中2株が消失しており、この菌に対しても本剤の効果は期待できるものと推察される。

今回、嫌気性菌による感染症(嫌気性菌の検出は比較的困難ではあるが)に本剤を使用する機会がなかったが、その抗菌力からして嫌気性菌感染症には、試みるべき有力な抗生物質であると思われる。

本剤による治療開始前の使用抗生物質はすべて β -lactam 系抗生物質であり、それらが無効の症例に対して用いたにもかかわらず本剤の効果は、そのほとんどが有効以上であるという事実から、本剤は市販の β -lactam 系抗生物質とは交叉耐性を有しないと推察され、このことは本剤の大きな利点と考えられる。

本剤筋注時における局所部位の変化は特に認められないことから、症例を限定し、投与量・投与期間を制限すれば、本剤の筋注投与は可能と考えられる。

以上の観点から、本剤 6059-S は従来の β -lactam 系抗生物質に比し、極めてすぐれた治療効果がえられ、かつ、安全性の高い薬剤であると考えられる。

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-dethla 3 cephem 4 carboxylic acid disodium salt (6059 S) and its related 1-oxacephem. *J. Med. Chem.* 22: 757~759, 1979
- 2) YOSHIDA, T.; M. NARISADA, S. MATSUURA, W. NAGATA & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active 1-oxacephalosporin (1) *Microbiological studies*. 18th ICAAC, Oct. 2, 1978 (Atlanta)
- 3) MATSUURA, S.; T. YOSHIDA, K. SUGENO, Y. HARADA, M. HARADA & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active 1-oxacephalosporin (2) *Pharmacological studies*. 18th ICAAC, Oct. 2, 1978 (Atlanta)
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。 *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 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)

CLINICAL STUDIES ON 6059-S IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

MITSUO YUASA

Department of Obstetrics and Gynecology, Himeji Red Cross Hospital

Clinical studies on 6059-S, a novel parenteral oxacephem antibiotic, were carried out and the results obtained were as follows:

1. 6059-S was intravenously or intramuscularly administered to 12 cases with genital organ infections, 2 cases with wound infections caused cesarean section and 10 cases with urinary tract infections caused operation of cervical cancer, totally 24 cases, at a daily dose of 2~6 g for 3~10 days and the clinical effects obtained were excellent in 17 cases, good in 5 cases, fair in 1 case and poor in 1 case. Clinical effectiveness rate was 95.2%.

Of 21 strains isolated from patients, 20 were disappeared and only 1, *P. aeruginosa* (MIC 200 μ g/ml), remained.

2. No adverse effect and abnormal laboratory findings were observed.

3. 6059-S was evaluated to be a useful and safe antibiotic comparing to the prevailing β -lactam antibiotics.