

## 6059-S の耳鼻咽喉科領域における検討

本堂 潤・馬場駿吉・和田健二・波多野 努

村井兼孝・鈴木康夫

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

(主任 馬場駿吉教授)

新しい注射用 Oxacephem 系抗菌剤である 6059-S について基礎的、臨床的検討を行ない、以下の結論を得た。

## 1. 抗菌力

臨床分離の *S. aureus* 22 株, *S. epidermidis* 6 株, *P. mirabilis* 10 株, *Proteus* sp. 8 株, *P. aeruginosa* 12 株に対する 6059-S の原液接種での MIC を測定し, Cefazolin (CEZ), Cefotiam (CTM), Gentamicin (GM) のそれと比較した。

6059-S の MIC は *S. aureus* で peak が 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , *S. epidermidis* では全株 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , *P. mirabilis*, *Proteus* sp. ではいずれも peak が  $\leq 0.02 \mu\text{g/ml}$ , *P. aeruginosa* では peak が 50~100  $\mu\text{g/ml}$  にあった。6059-S の抗菌力は *S. aureus* と *S. epidermidis* に対して CEZ, CTM より劣っていたが, *P. mirabilis* と *Proteus* sp. に対しては CEZ, GM, CTM より優れていた。*P. aeruginosa* に対しては GM より劣っていた。

## 2. ヒト血清および扁桃移行

扁桃適応の 2 例の内 1 例に抽出 20 分前に 6059-S 1 g, もう 1 例に抽出 10 分前に 6059-S 0.5 g を one shot 静注し, 扁桃移行濃度と, 扁桃と同時に採血した血清中濃度を micro-pore 法による bioassay 法で測定した。

1 g 投与 20 分後では扁桃内 15  $\mu\text{g/g}$ , 血清中 50  $\mu\text{g/ml}$  であり, 0.5 g 投与 10 分後では各々 12.4  $\mu\text{g/g}$ , 44  $\mu\text{g/ml}$  であった。

## 3. 臨床成績

急性陰窩性扁桃炎 6 例, 扁桃周囲膿瘍 1 例, 頸部リンパ節炎 1 例, 耳癰 1 例, 急性中耳炎 1 例と急性耳下腺炎 1 例の計 11 例に 6059-S 0.5~1 g を 1 日 1 回静注かまたは 1 g を 1 日 2 回点滴静注にて投与した。

評価不能の 2 例を除いた 9 例の成績は著効 4 例, 有効 5 例と全例有効以上であった。

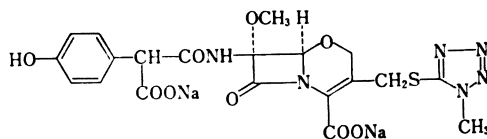
副作用あるいは実施し得た範囲での臨床検査値の異常は 1 例も認められなかった。

## I. 緒 言

Cephalosporin 骨格の S のかわりに O をいれて創られた Oxacephem 系新抗生物質 6059-S は塩野義製薬研究所で開発されたもので, R 因子由来の penicillinase, 種特異の cephalosporinase のいずれにも極めて安定で, 既存の  $\beta$ -ラクタム剤に耐性の菌に対しても感性菌と同等の MIC を与えるとされている<sup>2-4)</sup>。また, 各種動物実験においてこのものに対する抗体は産生されず, 他剤との交叉反応も認められないことが明らかにされており, 免疫学的に不活性で, 過敏性の原因とはならないとされている<sup>5)</sup>。さらに, 体内動態の検討では, 血中濃度が長く維持され, ほとんど代謝を受けずに主として尿から排泄され, 蓄積性は極めて少ないとされている。

このような薬剤の耳鼻咽喉科領域における有用性を検討する機会を与えられ, 以下の検討を試みた。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S

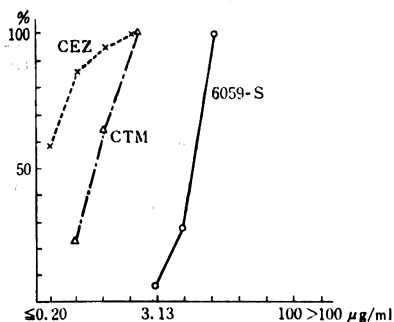


## II. 組成ならびに性状

Fig. 1 に示す構造式を有し, 既存の Cephalosporin 骨格の S にかわって O がはいっているのが特徴である (Fig. 1)。

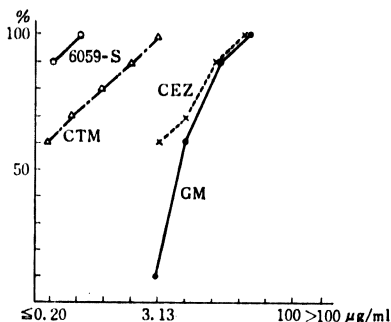
原末は白色~黄白色の粉末で, 水に極めて溶けやすく, メタノールに溶けやすく, エタノールに溶けにくく, アセトン, 酢酸エチル, エーテル, クロロホルム, ベンゼンまたはヘキサンにはほとんど溶けないとされている。

Fig. 2 Sensitivity distribution of *S. aureus* 22 strains to 6059-S, CEZ and CTM



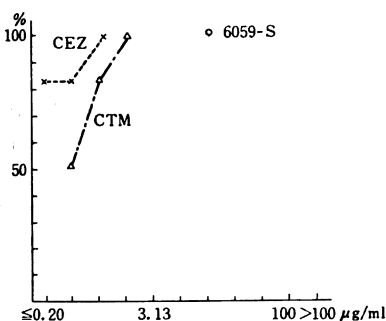
Drug	MIC (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S					1	5	16				
CEZ	13	6	2	1							
CTM		5	9	8							

Fig. 4 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* 10 strains to 6059-S, CEZ, CTM and GM



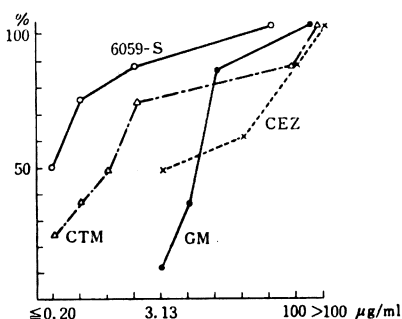
Drug	MIC (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	9	1									
CEZ						6	1	2	1		
CTM	6	1	1	1	1						
GM						1	5	3	1		

Fig. 3 Sensitivity distribution of *S. epidermidis* 6 strains to 6059-S, CEZ and CTM



Drug	MIC (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S							6				
CEZ	5		1								
CTM		3	2	1							

Fig. 5 Sensitivity distribution of *Proteus* sp. 8 strains to 6059-S, CEZ, CTM and GM



Drug	MIC (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	4	2		1						1	
CEZ						4			1		
CTM	2	1	1	2							1
GM					1	2	4				1

Ⅲ. 基礎的検討

1) 最小発育阻止濃度

教室保存の患者病巣分離株 58 株と標準菌株 3 株の計 61 株について、原液接種での MIC を日本化学療法学会標準法に従って測定した。

検討に供したものは *Staphylococcus aureus* 22 株, *Staphylococcus epidermidis* 6 株, *Proteus mirabilis* 10 株, 同定の完了していない *Proteus* 8 株, *Pseudomonas aeruginosa* 12 株に標準株 3 株である。

方法：定法に従い、上記の菌をトリプトソイブイオン(栄研)にて 37°C で一夜培養したあと 6059-S の希釈

系列を含むハートインフュージョン寒天培地(栄研)にマイクロプランター(佐久間製)を使用して接種した。

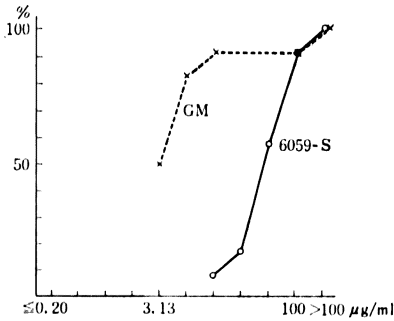
対照薬としては Cefazolin (CEZ), Cefotiam (CTM) ならびに Gentamicin (GM) を用いた。判定は菌の発育が認められた一段階前のものをもって最小発育阻止濃度とした。

成績：S. aureus 22 株のピークは 12.5 μg/ml にあり、対比して実施した CEZ, CTM には数段階劣る (Fig. 2)。

S. epidermidis の 6 株の MIC はいずれも 12.5 μg/ml であり、CEZ, CTM には数段階劣る (Fig. 3)。

P. mirabilis の 10 株はいずれも 0.39 μg/ml までで

Fig. 6 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* 12 strains to 6059-S and GM



Drug	MIC (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S							1	1	5	4	1
GM					6	4	1				1

発育が阻止され、ピークは  $\leq 0.20$   $\mu\text{g/ml}$  にあった。CEZ, GM に比して数段階すぐれ、CTM と同程度の成績であった (Fig. 4)。

*Proteus* sp. 8 株においても *P. mirabilis* と同様の成績で、CEZ, GM に比して数段階すぐれ、CTM に比してもやすぐれた成績を示した (Fig. 5)。

*P. aeruginosa* 12 株では  $50\sim 100$   $\mu\text{g/ml}$  にピークが見られ、 $100$   $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示すものが 1 株みられた。この株の GM に対する MIC は  $3.13$   $\mu\text{g/ml}$  であった。逆に GM に対して  $100$   $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示した株の 6059-S に対する MIC は  $12.5$   $\mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 6)。

また、標準株の *S. aureus* 209 P の MIC は  $12.5$   $\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* NIH JC 2 では  $\leq 0.2$   $\mu\text{g/ml}$  であり、*P. aeruginosa* NCTC 10490 は  $12.5$   $\mu\text{g/ml}$  であった。

## 2) 臓器移行性

扁桃病巣感染の疑われる扁桃適応の 16 才 (S. Y.) と 32 才 (N. O.) の男性に対して 6059-S の 1 g と 0.5 g をそれぞれ 5% ブドウ糖液に希釈して one shot にて静注した。S. Y. 例では静注 20 分後に、また、N. O. 例では 10 分後に抽出された扁桃につき、それぞれの移行濃度を扁桃摘と同時に採血して得た血清中濃度と対比して検討してみた。

### 方法：

#### 1) 検体の採取

抽出された扁桃を 1 g 秤量してメスにて細片とし、これに pH 7, 0.1 M 燐酸緩衝液を 1 ml 加えて超音波組織破砕機 (久保田製) にてグラスビーズと共に約 20 分破砕し、得られたものを冷却遠沈機 (久保田製) に

Table 1 Concentration of 6059-S in tonsil and plasma

Case	Dose (mg)	Tonsil ( $\mu\text{g/g}$ )	Plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )
S.Y. 16 M	1,000	15	50
N.O. 32 M	500	12.4	44

て  $4^{\circ}\text{C}$  で  $10,000$  RPM, 20 分間遠沈し、上清をとって検体とした。血清は希釈することなくそのまま検体とした。

#### ii) 試験菌

検定菌には塩野製薬研究所から分与を受けた *E. coli* 7437 を用い、最終菌量が約  $5 \times 10^8$  CFU/ml となるように調整した。

#### iii) 標準液の調整

6059-S の標準品を 0.1 M 燐酸緩衝液 (pH 7) に溶解して  $1,000$   $\mu\text{g/ml}$  (力価) の標準液を作り、 $100\sim 0.1$   $\mu\text{g/ml}$  の 2 倍希釈系列を作成した。

#### iv) 寒天平板

トリプトソイ寒天培地 (栄研) を処方通り作成、約  $55^{\circ}\text{C}$  に冷却して検定菌を加えプラスチックディスポシャーレに 21 ml 入れて固まらせる。これに内容積が 0.05 ml となるような小孔をあけ、この小孔中に検体ならびに標準希釈液を入れて  $18\sim 20$  時間培養後得られた阻止円径を測定した。

成績：S. Y. 例 (16 才, 男) では、1 g を one shot 静注し、20 分後に右扁桃摘して得られた扁桃とそれと時を同じくして採血して得た血清中の濃度はそれぞれ 15  $\mu\text{g/g}$  と 50  $\mu\text{g/ml}$  であった。

N. O. 例 (32 才, 男) では、同様に 0.5 g 投与の 10 分後の採取であるが、それぞれ 12.4  $\mu\text{g/g}$ , 44  $\mu\text{g/ml}$  であった (Table 1)。

## VI. 臨床的検討

急性陰窩性扁桃炎 6 例, 扁桃周囲膿瘍 1 例, 頸部リンパ節炎 1 例, 耳癰 1 例, 急性中耳炎 1 例と急性耳下腺炎 1 例の計 11 例に投与した。

男 8 例, 女 3 例で、年齢の幅は 5 才から 64 才までであった。

方法：1 g, 1 日 2 回, 朝・夕の点滴静注による投与が 3 例, 残りの 8 例はいずれも外来通院での one shot 静注による投与であった。

成績：効果判定は当教室で定めている効果判定規準に従った。すなわち、

Table 2 Clinical results of 6059-S

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organism	Administration method			Response	Adverse reaction
						Daily dose (g × time)	Route	Total doses (g)		
1	S.Y.	57	F	L-cervical lymphadenitis	N.D.	1 × 2	IVD	16	Good	(-)
2	N.O.	32	M	Acute lacunar tonsillitis	N.D.	1 × 2	IVD	7	Excellent	(-)
3	T.I.	36	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>α-Streptococcus</i> G(-) <i>Diplococcus</i> <i>Fungi</i>	1 × 1	IV	1	Unevaluable	(-)
4	S.S.	41	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>α-Streptococcus</i> <i>β-Streptococcus</i> G(-) <i>Diplococcus</i>	1 × 1	IV	7	Good	(-)
5	M.I.	25	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>α-Streptococcus</i> G(-) <i>Diplococcus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	1 × 1	IV	3	Excellent	(-)
6	T.K.	39	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>α-Streptococcus</i> G(-) <i>Diplococcus</i> G(+) Rod	1 × 1	IV	4	Good	(-)
7	K.S.	27	F	Acute lacunar tonsillitis	N.D.	1 × 1	IV	2	Excellent	(-)
8	S.S.	32	M	R-peritonsillar abscess	<i>α-Streptococcus</i> G(-) <i>Diplococcus</i>	1 × 2	IVD	8	Good	(-)
9	S.K.	64	M	L-otofurunculosis	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 × 1	IV	7	Unevaluable	(-)
10	T.I.	5	F	Bs-acute otitis media	N.D.	0.5 × 1	IV	2	Good	(-)
11	T.I.	62	M	Bs-acute parotitis	<i>α-Streptococcus</i> G(+)Coccus G(-) <i>Diplococcus</i>	1 × 1	IV	3	Excellent	(-)

N.D. : Not done

著効：3日目までに主たる症状が消退し、他覚的所見の著しい改善が見られるもの。

有効：6日目までに主たる症状が消退し、他覚的所見の改善がみられるもの。

やや有効：7日を越えて主たる症状が消退し、他覚的所見の改善が見られるもの。

無効：症状ならびに所見の改善が認められないかあるいはむしろ増悪の傾向を呈するもの。

上記に従って判定すると著効4例、有効5例、判定不能2例となった。

判定不能例は初回治療のみで、以降の来院のないものならびに途中で他の抗生剤の投与のあったものである (Table 2)。

症例のいくつかを詳述する。

i) 症例 1, S. Y., 57 才 F, 左側頸部リンパ節炎

昭和 54 年 5 月 2 日初診。約 10 日前から左側頸部有痛性腫脹と発熱があり近医を受診したが緩解の兆しがないため、紹介されて当科を受診した。

初診時、左側頸部はびまん性に腫脹し、弾性硬にて圧痛を訴えた。結核性頸部リンパ節炎あるいは悪性リンパ腫などとの鑑別の要ありと考えて直ちに入院させ加療することとした。受診した日が連休前でその上診察が時間外におよんだため、入院当日の諸検査のデータがなく、

やむなく、5月4日、5月7日に実施してデータを得たが、特記すべき異常値は認められなかった。

口腔内には咽頭・扁桃・歯牙に特に異常と覚しき所見はなく、etiologyの明らかでない左側頸部急性リンパ節炎として6059-S 1g ずつの朝・夕の点滴静注で経過をみた。点滴実施後2日目で解熱傾向がみられ、4日目には解熱し、該当部の疼痛、圧痛も消退した。腫脹のみ持続するため、8日目まで点滴を実施したが、これは退院時まで変化を示さなかった。4日目で治癒したものと判断した。

ii) 症例 2, N. O., 32 才, M, 急性陰窩性扁桃炎

慢性扁桃炎で悩まされているため扁桃摘出で入院したが、入院翌日に扁桃炎症状が発現したため6059-S 1g 朝・夕の点滴静注を実施した。点滴開始の次の日にはすでに解熱したため、3日目まで点滴実施して治癒と判断しそのまま扁桃摘出を実施した。術中・術後なら異常もなく完了した。

iii) 症例 8, S. S., 32 才, M, 右扁桃周囲膿瘍

昭和 54 年 5 月 25 日初診。約 5 日前から咽頭痛、嚥下痛ならびに右頸下部の腫脹、疼痛を訴えて来院した。

初診時右扁桃周囲は著しく腫脹し、発赤強度で該当部の穿刺にて膿を証明したため直ちに切開排膿を図り、多

量の排膿をみた。そのまま入院させ、6059-S 1 g ずつの朝・夕 2 回の点滴静注を実施して 4 日目に治癒と判定した。

iv) 症例 9, S. K., 64 才, M, 左耳痛

昭和 54 年 8 月 23 日左耳痛の訴えがあり、左外耳道の腫脹と圧痛ならびに耳介牽引痛を認めた。外来通院にて 6059-S 1 g を 5% ブドウ糖液に溶解して one shot 静注で経過をみていたが、投与 2 日目から本人の事情により通院できなくなったため、ABPC の内服薬が投与された。6059-S 静注を 2 日休んで再び実施し以後 4 日間継続して症状・所見ともに軽快を示したが、判定不能とした。

v) 症例 10, T. I., 5 才, F, 両急性化膿性中耳炎

昭和 54 年 8 月 25 日初診。2 日前から耳痛があり近医を受診し鼓膜切開を受けたためこわがって暴れ、対側も鼓膜切開の要がありそうだが何ともならないとのことで紹介されて当科を受診した。

一側の鼓膜は著しく腫脹し、他側の鼓膜は鼓膜切開による創からの耳漏が認められた。おびえて暴れるため、母親と相談の結果、鼓膜切開は避けて抗生剤の静注で経過をみようということにし、6059-S 0.5 g の one shot による治療を開始、2 日目で耳漏が停止し、耳痛も消退した。著効と判断した。

以上 11 例中判定不能の 2 例を除いた 9 例はすべて著効・有効例で有効率は 100% であった。

副作用あるいは実施し得た臨床検査では異常を示した例は 1 例もなかったが、注射実施前の皮内テストにおいて陽性に出た例が 1 例あったので、この例には 6059-S の注射は実施しなかった。

## V. 考 按

ABPC にはじまる抗生物質の開発には目ざましいものがあり、とくに近年 Cephalosporin 系の抗生物質にはその傾向が顕著で、3 位、7 位の基を置換することにより、耐性菌の出現を抑えたり、従来抗菌力を示さないとされてきた Gram 陰性菌に対しても抗菌力を示し得るようになってきている。

すなわち、第 2 世代、第 3 世代の Cephalosporin 系抗生物質と称されるものがそれらであるが、ここで我々が検討の機会を与えられた 6059-S は 3 位の基、7 位の基にも充分な意を払いながら、しかも重要なことは核の S が O に置き換わっているということである<sup>1)</sup>。基本的に全く新しい抗生物質と言うべきもので、このことよって R 因子由来の penicillinase、種特異の cephalosporinase のいずれにも極めて安定で、既存の  $\beta$ -ラクタム剤に耐性の菌に対しても感性菌と同等の MIC を

与えることが可能となった。また、各種動物に対してこのものに対する抗体を産生させることなく他剤との交叉反応も認められないことが明らかとなっており、免疫学的に不活性で、過敏性の原因とはならないと判断されるに至っている。さらに、血中濃度の持続が長く、ほとんどが代謝されることなく尿から排泄され、蓄積性がない点も大きな merit の一つとされている。

このように 6059-S は極めて有用性の高さを期待される薬剤であり、副反応、副作用がなく、臨床効果がすぐれていればこれにまさる抗生剤は当面あり得ないということになる。

我々は、薬剤の有用性検討にあたって、当科領域臓器、とくに扁桃ならびに上顎洞粘膜への薬剤の移行を知ることが、その薬剤の治療効果を推定するうえで血中移行濃度と同程度あるいはそれ以上に意義の深いものと考え、従来から濃度測定を実施している。我々の教室では、測定値のばらつきが少なく、再現性にすぐれ、微量の検定も可能な方法としてカップ法の変法で agar well 法に似た micro-pore 法を開発し<sup>2)</sup>、抗生物質濃度測定を行っている。

この方法により扁桃ならびに血清中への 6059-S の移行を検討してみたが、測定値間のバラツキは少なく測定下限は 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。測定は各々 3 点で測定し、中央値をとってそれぞれの値とした。ここで得られた扁桃ならびに血清中への移行の濃度は、治療量の投与で治癒を充分に期待し得る値だと考えられる。

臨床投与 11 例中評価可能な症例は 9 例であったが、いずれも著効・有効で有効率は 100% であった。決して軽症の症例ばかりであったとは言えないので、この結果は当科領域にとって本剤が待望される薬剤であることを意味するものである。

## 文 献

- 1) NARISADA, M.; *et al.*: Synthetic studies on  $\beta$ -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7 $\beta$ -(2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido) - 7 $\alpha$ -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) NEU, H. C.; N. ASWAPOKKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other  $\beta$ -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 141~149, 1979
- 3) BARZA, M.; F. P. TALLY, N. V. JACOBUS & S. L. GORBACH: *In vitro* activity of LY 127935. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 287~292, 1979

- 4) Fu, K. P. & H. C. NGU: The comparative  $\beta$ -lactamase resistance and inhibitor yactivity of 1-oxa cephalosporin, cefoxitin and cefotaxime. J. Antibiot. 32: 909~914, 1979
- 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) 和田健二: 抗生物質の組織移行濃度測定法に関する基礎的研究—とくに耳鼻咽喉科領域の微量検体における検討—。名市大医誌 29: 491~511, 1979

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S IN OTO-RHINO-LARYNGOLOGICAL FIELD

JUN HONDOH, SHUNKICHI BABA, KENJI WADA, TSUTOMU HATANO,  
KANETAKA MURAI and YASUO SUZUKI

Department of Oto-rhino-laryngology, Nagoya City University, Medical School

(Director: Prof. SHUNKICHI BABA)

From the laboratory and clinical studies on 6059-S, the following results were obtained.

1) Activity of 6059-S was determined by the twofold plate dilution method on 58 strains isolated from pathological materials in our clinic. This compound was less active than CEZ and CTM against gram positive cocci such as *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, but the activity of this compound were susceptible against *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa* than other agents.

2) Concentrations of tonsil and plasma were evaluated after intravenous injection of 0.5 g and 1 g of 6059-S and resulted as follow.

Name	Age	Sex	Dose(g)	Tonsil( $\mu$ g/g)	Plasma( $\mu$ g/ml)
S. Y.	16	M	1	15	50
N. O.	32	M	0.5	12.4	44

3) 11 patients with bacterial infection have been treated with intravenous 6059-S. Infection included L-cervical lymphadenitis (1), acute lacunar tonsillitis (6), R-peritonsillar abscess (1), L-otofurunclosis (1), both side acute otitis media (1) and both side acute parotitis (1). Clinical response were excellent (4), good (5) and unassessable (2). Adverse reaction was not observed and no abnormal laboratory findings occurred.