

## 第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会 誌上発表

期日 昭和 54 年 12 月 6, 7 日

会場 大阪商工会議所

会長 酒井克治 (阪市大教授)

## 6059-S

1. Oxacephem 系抗生物質 6059-S の  
*in vitro, in vivo* 抗菌作用

吉田 正・松浦真三・真山三賀雄

塩野義製薬研究所

6059-S : {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} は cephalosporin 骨格中にある 1 位の硫黄を酸素原子におきかえた化学構造、いわゆる 1-oxacephem 系の新しい注射用抗生物質である。6059-S の *in vitro, in vivo* 抗菌活性を他の広範囲  $\beta$ -ラクタム抗生物質と比較しつつ評価した成績を報告する。

6059-S の抗菌スペクトルは極めて広範囲で抗菌力はグラム陽性菌よりもグラム陰性菌に強いのが特徴である。化学療法学会標準法による  $10^6$  CFU/ml 接種の臨床分離 1086 株の MIC 分布から 70% MIC を求めると、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *H. influenzae*, *Proteus*, *C. freundii* は 0.2  $\mu$ g/ml 以下, *S. marcescens* 0.4  $\mu$ g/ml, *S. pyogenes* 1.6  $\mu$ g/ml, *S. aureus* 6.3  $\mu$ g/ml, *P. aeruginosa* 25  $\mu$ g/ml であった。また、嫌気性菌では *Bacteroides fragilis* に特に強く 0.8  $\mu$ g/ml であった。R 因子由来の PCase, 種特異の CSase いずれにも極めて安定な性質を反映して、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、接種菌量の影響も少なかった。50% 人血清添加, pH 6~8 の変化にも殆んど影響を受けなかった。2~5 時間作用で溶菌像を示す濃度と生菌数を低下させる濃度と MIC とはほぼ一致した。マウスの全身感染症に対する 1,5 時間 2 回皮下投与による治療効果は *P. aeruginosa* (7 株) に対し  $ED_{50}=11\sim 64$  mg/kg で SBPC の 3~9 倍強く、他のグラム陰性菌 (24 株) には  $ED_{50}=0.05\sim 6.0$  mg/kg で CEZ, CMZ の 8~500 倍強いことが確かめられた。

## 2. 6059-S の一般薬理作用

山本研一・松下 享・上田元彦

堤内正美・中村益久

塩野義製薬研究所

6059-S 投与時急性に現れる生体の機能変化を各種動物で調べた。対照薬には CET および CEZ を用いた。薬物は原則として 25% 溶液として毎分 5 ml または 1 ml の速度で静脈注射を行った。1) マウスに 6059-S 2.4 g/kg 以上を投与すると骨格筋に軽度弛緩し、鎮静的になった。大量投与によっても間代性痙攣は現れなかった。イスに 6059-S の 0.2 g/kg 以上, CEZ 0.1 g/kg 以上を投与すると用量と注射速度に比例して悪心、嘔吐が現れた。CEZ 0.5 g/kg 以上では全般性発作発射波 (間代性痙攣) が現れた。2) 6059-S の中枢作用、脊髄反射および神経・筋接合部に対する作用をマウスとラットを用いて調べたが留意すべき作用は認められなかった。3) 麻酔ネコと麻酔イスでは 6059-S 1 g/kg で軽度の血圧下降、呼吸数および心拍数の減少が現れた。一方、無麻酔イスでは 0.15~0.3 g/kg で血圧上昇、呼吸数および心拍数の増加が認められた。これらの作用は CEZ でやや弱く CEZ でより強かった。4) 6059-S はイス系球体濾過値に影響を及ぼさなかった。ウサギとラットでは非特異的尿量および糸球体濾過値の増大が現れた。5) 6059-S 0.5 g/kg 以上でウサギの胃運動は亢進した。マウス小腸炭末輸送能、ウサギおよびモルモットの摘出回腸標本に対しては有意の作用を示さなかった。6) 6059-S はラットとウサギの生体子宮に対して 1 g/kg, 摘出精管および摘出子宮に対して  $10^{-3}$  g/ml でわずかに作用を示した。

以上のように 6059-S の中枢作用および末梢作用は極めて軽度であり、またセファロsporin 系化合物に固有の催吐作用も CEZ より軽度であることが明らかにされた。

### 3. 6059-S の一般毒性ならびに局所刺激性について

原田喜男・小林文彦・村岡義博  
塩野義製薬研究所

6059-S の急性、亜急性および慢性毒性試験を各種動物を用いて実施し、また、ウサギにおいて局所刺激性も検討した。

1) ICR, C<sub>57</sub>BL, DS マウスの急性毒性の LD<sub>50</sub> 値は、約 6 g/kg (静注), 約 10 g/kg (皮下), 約 9.5 g/kg (腹腔内) であった。2) SD, Wistar, F 344 ラットの急性毒性の LD<sub>50</sub> 値は、約 6 g/kg (静注), 約 11 g/kg (皮下), 約 10 g/kg (腹腔内) であった。SD ラットの 1 カ月静注および 6 カ月腹腔内投与試験にて、高用量群に体重抑制、軽度貧血、電顕的に腎糸球体の硬化性病変をみたが、肝には異常を認めず、上述の変化は 1 カ月の休薬後正常に回復した。ラット実験の最大無作用量は 900 mg/kg/day と判定した。対照薬 CEZ 760 mg/kg/day (1 カ月) 投与群で 6059-S 高用量群と同様な変化の他、顕著な S-GPT の低下をみた。3) ビーグル犬の急性毒性 (静注) LD<sub>50</sub> 値は >5 g/kg (Lilly データ), 1 カ月静注試験の 1,600 mg/kg/day 群で電顕的に尿細管細胞間隙の拡張、肝 cytosegresome 減少、滑面小胞体増加を認め、最大無作用量を 800 mg/kg/day と判定した。CEZ は 400 mg/kg/day 群以上で同様な変化と S-GPT の著明な低下を認めた。4) サルの急性毒性 (静注) の LD<sub>50</sub> 値は >5 g/kg, 1,3 カ月静注試験の高用量群に肝、腎重量の増加をみたが、電顕的には異常を認めず、最大無作用量を 500 mg/kg/day と判定した。5) ウサギ仙棘筋内に 250 mg/site 注射時の局所刺激性の強さは、CET > CMD ≒ 6059-S > CEZ > CER であった。

### 4. 6059-S の生殖試験、腎毒性および抗原性について

小林 文彦・長谷川靖彦  
原田 喜男・原田 稔  
塩野義製薬研究所

6059-S のラット生殖に及ぼす影響、ウサギ腎毒性ならびに抗原性について検討した。

1. 雌 (静注) および雄 (腹腔内注) に最高 2 g/kg/day を投与したラット妊娠前-妊娠初期試験、妊娠ラットに最高 2 g/kg/day まで静注した器管形成期試験および周産期-授乳期試験にて以下の結果を得た。

F<sub>0</sub> 交配に異常なし。妊卵の着床、着床妊卵の発育、胎

仔の生存性等に悪影響なし。催奇形性なし。F<sub>1</sub> の生存性、成長、発育、諸機能、性成熟、繁殖性等に異常なし。F<sub>2</sub> に異常なし。

2. ウサギ 1 回あるいは 7 日間静注時の腎に及ぼす影響を他剤と比較した。障害の強さの順序は、SCE-963 > CEZ > CS-1170 ≒ 6059-S ≒ CET であった。

3. 6059-S の免疫学的性質を動物レベルで検討した。マウスにおいて対照薬 (CET や PCG) に対して抗体産生が見られる免疫条件下で、6059-S に対しては抗体産生は起らなかった。また、6059-S や他の抗生物質の BGG 結合体に対する各種動物の免疫血清をつくり、それに各薬剤の OVA 結合体抗原を作用させて免疫学的交叉反応性をみた所、どの動物の抗体を用いても 6059-S と他剤との間に交叉反応は観察されなかった。さらに 6059-S には *in vitro* 直接クームス反応陽性化作用も認められなかった。少なくとも実験動物においては 6059-S は免疫学的に不活性で、過敏症の原因にはならない。

### 5. Oxacephem 系抗生物質 6059-S の動物での体内動態

吉田 正・菅野浩一・棚野義博  
塩野義製薬研究所

6059-S のサル、犬、ウサギ、ラットを用いた血中濃度、排泄、分布、代謝の検討を、主として Cefazolin (CEZ) のそれらと比較し、さらにラットで <sup>14</sup>C 標識 6059-S 生体内運命とオートラジオグラムについても報告する。

6059-S は経口投与では吸収しないが、非経口投与時の血中濃度は上記実験動物で、いずれも持続性が良とされる CEZ と同程度の peak 値と半減期を示した。排泄の主経路は腎であったが、ラットで胆汁に約 20%、犬で約 5%、サル、ウサギではきわめて少く、これも CEZ とほぼ同様であった。一般に腎は血漿より高い濃度を示し、肝、肺が血漿につき、他の組織はさらに低い値を示した。その消失パターンは血漿のそれと大差なかった。オートラジオグラムの検討では、内分泌臓器をも含めて特定の臓器に蓄積、残存するようなことはなく、Bioassay からみた総排泄量は尿、胆汁を合せて 24 時間で投与量の 95% 以上であった。

Bioautogram 上で 1% 程度の 6059-S と異なる抗菌活性のある spot を認め、6059-S の decarboxyl 体と同等したが、含量から考えて投与検体中に含まれていたもので、特に生体内で生成されたものとは考えにくい。

6059-S は血中持続が長く、ほとんど代謝されず、主として尿から排泄される蓄積性の少ない化合物と考えら

れる。

## 6. 6059-S の抗菌力について

三 橋 進

群馬大学医学部微生物

新規抗生物質 6059-S について *in vitro*, *in vivo* の抗菌力および  $\beta$ -lactamase に対する安定性の検討を行なったので報告する。

1) 臨床分離株に対する抗菌力:  $10^8$  接種時の累積分布から 70% 阻止値 ( $MIC_{70}$ ) を求めた。6059-S の  $MIC_{70}$  は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. morgani*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris*, *E. cloacae*, *C. freundii* においてそれぞれ 0.15, 0.19, 1.15, 0.17, 0.16, 0.20, 0.19, 0.28, 0.66  $\mu\text{g/ml}$  であった。一方 Cefoxitin (CFX) の  $MIC_{70}$  はそれぞれ 7.3, 4.65, 50, 5.1, 14, 28, 5.1, >100, >100  $\mu\text{g/ml}$  であった。以上より 6059-S は CFX より数段優れた抗菌力を示した。

2) マウス実験感染症における治療効果: *E. coli* 実験感染症において 6059-S は CFX の約 25 倍, *K. pneumoniae* では約 55 倍, *S. marcescens* では約 25 倍良好な  $ED_{50}$  値を示した。*P. aeruginosa* では Cefsulodin には劣るものの Carbenicillin より約 10 倍良好であった。

3)  $\beta$ -lactamase に対する安定性: PCase I, II, III, IV 型および *E. coli*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. rettgeri*, *P. morgani*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* の産生する CSase に対して極めて安定であり, *P. cepacia*, *B. fragilis* の産生する  $\beta$ -lactamase に対しても安定であった。CSase には, CFX と同程度の  $K_i$  値で酵素活性を阻害した。

## 7. 6059-S に関する細菌学的評価

西野武志・堀賢司・谷野輝雄

京都薬大・微生物

今回、私どもは新しく合成された抗生物質 6059-S に関する細菌学的評価を、Cefazolin (CEZ), Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM) を比較薬として検討し、以下の成績を得た。

1. 6059-S はグラム陽性菌、陰性菌群に幅広く抗菌スペクトラムを有しており、そのグラム陰性菌群に対する抗菌力は CEZ, CMZ に比べ優れていた。特に *Enterobacter* sp., Indole 陽性の *Proteus*, *S. marcescens*, *Hafnia* に対しては他剤に比べ非常に良好な感受性を示し, *P. aeruginosa* にも有効であった。

2. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* を用いて殺菌作用を検討した結果、6059-S 作用ではいずれの菌株においても濃度に応じた殺菌効果が認められた。

3. マウス実験的感染症に対する治療効果を *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, CEZ 耐性 *P. vulgaris* を用いて検討したが、6059-S は CEZ, CMZ, CTM に比べ非常に優れた治療効果を示した。また *P. aeruginosa* の場合、Carbenicillin や Piperacillin よりも良好な治療効果を示し、頻回投与により約 4 倍治療効果が良好となった。

4. *E. coli*, *P. aeruginosa* における 6059-S の形態変化を観察したところ、*E. coli* では *in vitro* の抗菌力を反映して、CEZ よりも低い濃度で菌のフィラメント化が認められた。また *P. aeruginosa* では Carbenicillin 作用時とはほぼ同様の形態変化が認められた。

## 8. 6059-S の各種 $\beta$ -lactamase に対する安定性と大腸菌ペニシリン結合蛋白に対する親和性

横田 健・関口玲子・東 映子

順天堂大学医学部細菌学教室

6059-S は PCase 型の II<sub>b</sub>, III, N<sub>b</sub> および V<sub>a</sub> 型  $\beta$ -actamase によっては全く加水分解を受けない。CESase 型の I<sub>a</sub> による  $V_{max}$  は、CER のその 3% 以下であり、他の多くの CES をよく分解する I<sub>c</sub> 型  $\beta$ -lactamase でも分解されない。ABPC を基質としたときの PCase 型  $\beta$ -lactamase に対する  $K_i$  値は、II<sub>b</sub>, III, N<sub>b</sub> および V<sub>a</sub> 型に対しそれぞれ 503, 158, 36.3 および 5.4  $\mu\text{M}$  で、Cefotaxime (HR 756), Ceftizoxime (FK 749), Cefoxitin (CEX), Cefmetazole (CMZ) 等の新 CES 誘導体には比べかなり小さい。*E. coli* CSH2 に野外から得られた 53 種類の ABPC 耐性プラスミッドを伝達して 6059-S に対する感受性の変化をみると、R<sup>-</sup> 株の 10 倍の耐性を獲得するがその値は 1  $\mu\text{g/ml}$  程度であり、いまのところ実用的には心配ない。また CFX 耐性の *Ent. cloacae* に対しても 0.2~50  $\mu\text{g/ml}$  の強い抗菌力を示した。

大腸菌の PC 結合蛋白に対しては、1<sub>a</sub> と 3 に強い親和性を示し、ついで 1<sub>b</sub>, 5 および 6 によく結合する。4 にもある程度親和性を持つが、それは CMZ や CFX より少ない。PBP2 にはまったく結合しない。この PBP に対する特性は 6059-S による大腸菌細胞の形態変化をよく説明することができる。以上の結果から 6059-S は各種  $\beta$ -lactamase に強く耐性菌にも有効で、PBP 1<sub>a</sub>, 1<sub>b</sub> によく作用し殺菌力も強いと結論される。

## 9. 6059-S の臨床第1相試験

栗原 二郎

北野病院内科

松本 慶蔵・宇塚 良夫

宍戸 春美・永武 毅

長崎大学熱研内科

山田秀雄・吉田 正・尾熊隆嘉

木村靖雄・棚野義博

塩野義製薬研究所

目的：健康成人男子を対象とした 6059-S の安全性試験ならびに薬動学的検討。

方法：0.25 g および 0.5 g の筋注，0.5 g および 1 g の静注，0.5 g，1 g および 2 g の 1 h または 2 h の点滴静注，ならびに 12 時間間隔で 9 回の 1 g 反復静注をおこなった。安全性試験としては，問診，種々の検診，血液・尿の各種臨床検査試験を実施した。また，*E. coli* 7437 を検定菌とする bioassay 法により血中濃度・尿中排泄を測定した。さらに，TLC-bioautography により血中・尿中代謝物の検索をおこなった。

結果：1 g の静注は，単回投与と反復投与と合わせて延べ 49 回おこなわれ，そのなかの明らかな注射もれが報告されている例を含む 2 例に注射部位の軽度の圧痛がみられたが，それ以外の投与量，投与方法においては注射部位の異常は認められなかった。自他覚所見ならびに血液・尿の諸検査の結果は，本剤によると考えられる異常を示さなかった。また，本剤の血中濃度は高く，しかも長く持続すること，および投与量の大部分は 24 時間以内に尿中に回収されることが明らかとなった。反復投与の結果は蓄積性を示さなかった。血中・尿中に代謝物は認められなかった。

考按：以上のとおり，注射局所に多少の圧痛を伴う例があるほかは，本剤によると考えられる自他覚的副作用および検査値異常はみられなかった。また，薬動学的検討の結果，蓄積性がなく，治療上十分な血中および尿中濃度に達しうるものと考えられた。

## 10. 6059-S の胆汁中，胆のう組織内濃度および胆汁中，尿中排泄

佐藤寿雄・鈴木範美・高橋 渉

植松郁之進・木村晴茂・高沢欣照

小野地章一・伊勢秀雄

東北大学第一外科

〔目的〕 6059-S の血中濃度，胆汁中および胆のう組織への移行，また胆汁中排泄，尿中排泄を検討した。

〔対象〕 1) 胆のう結石例 9 例を用いて，胆摘1時間前に 6059-S 1 g を静注し，注射後 5 分，胆のう摘出時，手術終了時にそれぞれ採血した。2) T 字管設置例 3 例を用いて 6059-S 1 g を静注後，6 時間に渡って，血液（5分～60分毎），胆汁（60分毎），尿（120分毎）をサンプリングした。

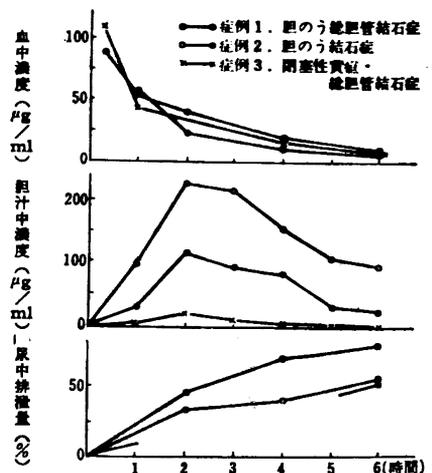
なお，対象例はすべて，検査施行時，肝機能，腎機能，血糖，蛋白などに異常は認められなかった。

〔結果〕 (I) 胆摘例 1) 血中濃度の推移は静注 5 分後 143.7  $\mu\text{g/ml}$ ，胆摘時 37.5  $\mu\text{g/ml}$ ，手術終了時 31.8  $\mu\text{g/ml}$  である。2) 胆のう組織内濃度は平均 19.0  $\mu\text{g/g}$  である。3) 胆汁中濃度については，胆汁の採取できなかった 5 例を除くと，81～309  $\mu\text{g/ml}$  であった。

## (II) T 字管設置例

図は，血中濃度（上段），胆汁中排泄（中段），尿中排泄（下段）の推移を示した。

胆汁中への排泄は肝の状態により，変動するが，静注後 2 時間で最高濃度に達し，累積回収率は精々 1% であった。また，尿中排泄量 50～85% であった。



## 11. 閉塞腎の抗生物質排泄に関する実験的研究

-6059-S について-

加治木邦彦・大井好忠・岡元健一郎

鹿児島大学泌尿器科

<目的> 正常腎に比べ尿路閉塞をともなり障害腎においては、抗生物質の取り込みは遅く、排泄は遅延することが知られている。今回腎障害の程度と抗生物質の排泄動態を腎機能を parameter として検討した。

<方法> 体重 10 kg 前後の雑種成犬を用い、一側尿管に軽度の狭窄を作成し、3日および14日後に狭窄を解除し、両側腎盂内にポリエチレンカテーテルを挿入した。6059-S 200 mg, 500 mg を one-shot 静注、30分、1,2時間目に採血、1,2時間目に左右腎毎に採尿した。同時に CPAH, Ccr, Cosm, EFNa を測定した。測定終了後両側腎摘を施行し、腎組織内濃度を測定した。血尿、尿中、腎組織内濃度は *E. coli* 7437 株を検定菌とする Micro Agar-Well 法で測定した。なお検査開始前より検査中を通じ、尿量を確保するために、5% ブドウ糖液 500~800 ml を点滴静注した。今回は閉塞3日群、14日群について検討した。

<成績> 血中濃度は、200, 500 mg 投与群で明らかな dose response を示し、尿中排泄も同様の傾向であった。腎組織内濃度は健側よりも患側が有意に高く、髄質よりも皮質が有意に高濃度であった。患側腎の抗生剤クリアランスは、 $C_{PAH}$ , Ccr と  $r=0.922, 0.822$  と良く相関した。患側腎の障害程度を表すため、患側腎の健側腎に対する比をとって検討すると、抗生剤クリアランスは  $C_{PAH}$ , Ccr, Cosm と  $r=0.868, 0.834, 0.930$  と高い相を示した。

<考案> 閉塞をともなり片側障害腎からの抗生物質排泄動態を検討することは、抗生物質の治療量の決定、副作用予知という観点から極めて重要なことと思われる。

## 12. 小児科領域における 6059-S の基礎的検討

広松 憲二・高島 俊夫

田吹 和雄・西村 忠史

大阪医科大学小児科

目的：近年殺菌作用ならびに  $\beta$ -lactamase 抵抗性の強化のために開発されたセファロスポリン系抗生物質は数多い。今回我々は小児科領域において 6059-S の基礎的

検討を行ない、6059-S の特性を明らかにしようとした。

方法：臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *P. aeruginosa* を用い、日本化学療法学会標準法により MIC を測定した。接種菌量は  $10^6/ml$ ,  $10^8/ml$  で行なった。またヒト白血球の食菌殺菌作用からみた薬剤効果について、QUIE の法を modify した方法で、検討した。

成績：感受性測定では、*S. aureus* では抗菌力は CEZ, CMD, CTM より 3~4 管程度劣った。しかし、*E. coli*, *K. pneumoniae* は、全株  $0.78 \mu g/ml$  以下で発育阻止され、CEZ, CMD, CTM より優れた抗菌力を示した。*Salmonella* では、 $10^6/ml$  接種では、感受性ピークは  $0.1 \mu g/ml$  ないしそれ以下で、CEX, ABPC, CP, KM より優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は CBPC より 1 管程度優れたが、GM より 4 管程度劣った。ヒト白血球の食菌殺菌作用からみた薬剤の効果は、*E. coli*, *K. pneumoniae* の  $\beta$ -lactamase 産生、非産生株で検討したが、CEZ に比べ菌に対する影響はつよく、とくに 1 MIC, 1/2 MIC 濃度添加では、効果係数からみてもそれは著明であった。また CEZ 効果係数を 0 として Cefotaxime, FK-749, Cefuroxime との比較を行ったが、Cefotaxime, FK-749 と同様の効果を示し、Cefuroxime よりは優れていた。さらに、菌数：白血球の比率を 1:1 から 1:0.6 と減少した場合、CEZ に比べ効果は一層著明となり本剤の特徴がこの面からも明らかにされた。

## 13. 6059-S に関する基礎的研究

一臨床分離株感受性ならびに家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行一

小林 裕・森川 嘉郎

春田 恒和・藤原 徹

神戸市立中央市民病院小児科

本剤の小児細菌感染症に対する有用性評価の前段階として、臨床分離株に対する MIC および髄液中移行について検討した。

化学療法学会標準法に準じて測定した、接種菌量  $10^8$ ,  $10^6/ml$  における本剤の MIC を CEZ と比較した。*S. aureus* 15 株では、本剤の MIC は CEZ より 2~3 管劣っていたが、*E. coli* 33 株では逆に 3~4 管すぐれ、ピークは  $0.1\sim 0.2 \mu g/ml$  ( $10^6/ml$ ) にみられた。ただし  $25 \mu g/ml$  以上の株が  $10^6/ml$  で 5 株、 $10^8/ml$  で 3 株存在した。*K. pneumoniae* 6 株、*K. oxytoca* 43 株では、本剤は CEZ より遙かにすぐれた抗菌力を示し、*Salmonella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* において

も同様であった。しかし *P. aeruginosa* 9株では、ピークは  $10^6$ /ml で  $25 \mu\text{g}/\text{ml}$ ,  $10^8$ /ml では  $12.5 \sim 25 \mu\text{g}/\text{ml}$  にあったが、 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上の株が  $10^6$ /ml で3株,  $10^7$ /ml で1株みられた。なお B群溶連菌 20株に対する MIC のピークは  $10^6$ /ml で  $6.3 \mu\text{g}/\text{ml}$  にあった。

黄色ブドウ球菌髄膜炎家兎6羽に本剤  $100 \text{mg}/\text{kg}$  を静注後、15分毎に8回、以後30分毎に2回、計10回3時間までの血中、髄液中濃度を測定し、pharmacokinetic parameter を求めた。血中濃度のピークは15分にあり、 $220.7 \pm 10.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 髄液中濃度のピークは45分で  $8.37 \pm 1.24 \mu\text{g}/\text{ml}$ , 以後漸次低下し、1時間  $17.5 \pm 2.66$ , 2時間  $10.0 \pm 1.86$ , 3時間  $5.65 \pm 0.80 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。 $C_{\text{max}}$  髄液血清比百分率は9.4%になる。3時間までの髄液中濃度 AUC は  $1,945 \text{min} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$ , AUC 髄液血清比百分率は21.9%, 髄液中濃度 T 1/2 は70.9分, T 1/2 髄液血清比は2.01であった。

以上の成績から、本剤の髄液中移行はかなり良好で、ばらつきが少なく安定していると考えられる。この点は本剤の特長といえよう。抗菌力とあわせ考えると、本剤はグラム陰性桿菌性髄膜炎の多くに対して有用性が期待され、さらに検討を進めたい。

#### 14. 6059-S に関する研究

斎藤 玲・加藤康道・石川清文  
上村裕樹・小田柿栄之輔・篠原正英  
北海道大学第2内科

富沢 磨須美  
札幌北辰病院

中山 一朗  
札幌鉄道病院

木下 与四男  
札幌通信病院

Oxacephem 系の新抗生物質 6059-S について、抗菌力、体内動態、臨床効果などの検討を行なったので報告する。

抗菌力： $10^6$ 接種で、大腸菌に対しては、 $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下にピークがあり、肺炎桿菌は  $0.05 \sim 1.6$  に、変形菌は  $0.05 \sim 6.3$  に大部分のものが分布した。

体内動態：6名の健康成人男子に、 $1 \text{g}$  および  $2 \text{g}$  を cross over で1時間の点滴静注を行ない、血中濃度および尿中排泄をみた。血中濃度は、点滴終了時が最高で、それぞれ平均で、 $72.0$ ,  $133.8 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。以後漸減し6時間で  $5.5$ ,  $15.1$  であった。血中半減時間は、 $\alpha$ 相で  $0.29$ ,  $0.46$  時間、 $\beta$ 相で  $2.3$ ,  $3.6$  であった。尿中

排泄は6時間までで、それぞれ  $80.4$ ,  $83.1\%$  であった。

臨床効果：呼吸器感染症6例、胆道感染症3例、尿路感染症17例、その他4例の計30例の患者に対して本剤を投与し、その効果を検討した。投与方法は1日  $2 \text{g}$  を2回に分け、点滴静注で行なったものが多く、投与期間は7日前後が大部分であるが、66日間続けたものもあった。臨床効果は著効16例、有効8例、やや有効4例、無効1例、不明1例で、著効例が多く、有効率は80%であった。細菌学的効果は、菌消失22例で、そのうち3例は再排泄をみた。副作用は食欲不振を訴えたものが1例で、その他、検査も特記すべきものはなかった。

#### 15. 呼吸器感染症における 6059-S の臨床的検討

平賀洋明・中橋 勝・菊地弘毅  
札幌鉄道病院呼吸器内科

目的：グラム陰性菌に対して、極めて強い抗菌力を示す 6059-S を、呼吸器感染症に使用し臨床的效果等につき検討した。

実験方法：当科に入院した急性肺炎6例、慢性気管支炎で急性増悪した7例、計13例を対象とした。6059-S の使用量は1日  $3 \text{g}$  が3例、 $2 \text{g}$  が10例で1日2~3回点滴静注した。持続投与日数は5日から28日で、総量は  $10 \text{g}$  から  $56 \text{g}$  であった。

##### 結果

1) 急性肺炎6例中、著効5例(83.3%)、有効1例(16.7%)で全例有効であった。

2) 慢性気管支炎の7例では、著効3例(42.6%)、有効2例(28.6%)、やや有効2例(28.6%)で無効例は認められなかった。

3) 総計13例では、著効8(61.5%)、有効3(23.1%)、やや有効2例(15.4%)で、有効率は84.6%であった。

4) 1日  $3 \text{g}$  使用例は慢性例で全例が中等度以上の病変を有する例で、急性肺炎では1日  $2 \text{g}$  で効果が認められた。

5) 副作用は1例も認められなかった。

#### 16. 6059-S の使用経験

斎藤孝久・小六哲司・安塚久夫  
中林武仁・安田恵也・長沢文雄  
国立札幌病院呼吸器科

6059-S を3例の呼吸器疾患に使用し臨床効果を検討した。対象は急性肺炎1名、肺癌に伴う肺感染症2名、全例男性、年齢分布は25才から68才、効果判定は著効1名(急性肺炎)、有効、やや有効それぞれ1名(肺癌

に伴う肺感染症)。副作用は、1例に肝機能の悪化(GOT 129, GPT 170の上昇)をみたが、使用終了後は正常域に復した。症例1: 男25才, 急性肺炎(起因菌不明), 咳嗽, 発熱, 白血球増多 11,200 CRP 5+, 左S10浸潤影, 本剤1日 2g×11日間投与, 陰影の吸収, 自覚的改善をみた。症例2: 男68才, 肺癌に伴う肺感染症, リニアック照射中に発熱, 咳嗽, 白血球増多なし, 本剤1日 2g×17日間投与後, 解熱, 自覚的改善をみた。症例3: 男48才, 肺癌に伴う感染症, 40℃以上の発熱, CRP 6+, 白血球数約2万, 感染巣不明, 血液, 尿培養陰性, 種々の抗生物質投与するも効果なく本剤2gをCBPC 4g, リンコシン3gと併用, ある程度の解熱をみ, さらに本剤4gを単独使用後, ほぼ平熱に至ったが, CRP, 白血球数の改善は得られなかった。

### 17. 6059-S の検討

沢口常康・斉藤 浩・荻原 忠  
細谷賢一・佐藤泰朗・渡辺 一  
進藤千代彦・吉方清治郎・中村純五  
林 雅人

平鹿総合病院第2内科

豊島 俊光  
同 検査科

我々は、今回、新しく開発された Oxacephem 系抗生物質 6059-S を臨床的に検討し、次のような成績を得た。検討例は、気管支肺炎 13 例, COLD 急性増悪 12 例, 気管支拡張症 4 例, 細菌性髄膜炎 1 例, 合計 30 例とした。投与方法は1日 2~4g を 2~3 回に分割し、静注ないしは点滴静注とし、投与期間は平均1週間とした。なお2例は、副作用のため投与2日目で中止した。効果判定は、自覚症状、検査所見、細菌学的検索より総合的に判定した。成績: 有効 20 例, やや有効 6 例, 無効 2 例, 不明 2 例であった。無効2例は、共に他に合併症を有する症例であった。喀痰または脳脊髄液よりの分離菌は、*H. influenzae* 13 例, *H. hemolyticus* 1 例, *H. parahemolyticus* 1 例, *Str. pneumoniae* 5 例, *Ps. aeruginosa* 2 例, *St. aureus* 2 例, *Ser. marcescens* 1 例, Normal flora 5 例であった。本剤投与により18例に菌の消失をみた。副作用は、発疹 2 例, 熱感 1 例, GOT, GPT の軽度上昇 1 例, 好酸球増多 2 例にみとめた。また本剤の MIC (接種菌量  $10^6/ml$ ) は, *St. aureus* 3.13~25  $\mu g$ , *Str. pyrogenes* 0.39~6.25  $\mu g$ , *E. coli* 0.39  $\mu g$  以下, *Kleb. pneumoniae* 3.13  $\mu g$  以下, *S. marcescens* 0.1~100  $\mu g$ , *V. parahaemolyticus* 0.2  $\mu g$  以下で GNR に対しよりすぐれた抗菌力を示した。

### 18. 6059-S の臨床的検討

武田 元・庭山昌俊・岩永守登  
蒲沢知子・田中 容・和田光一  
新潟大学第二内科

私共は塩野義製薬 K.K. 研究所で開発された新しい抗生物質である 6059-S を臨床的に使用する機会を得たので、その成績を報告する。

対象症例は敗血症 2 例, 呼吸器感染症 3 例, 尿路感染症 2 例, 食中毒 1 例, 不明熱 2 例の計 10 例で、起炎菌は、敗血症で *E. coli* と *Kl. pneumoniae*, 尿路感染症で *E. coli* および *Ps. aeruginosa* と *Strep. faecalis* の混合, 食中毒で *Salmonella* であったが、呼吸器感染症は 3 例共に不明, 不明熱は当然ながら分離できなかった。

6059-S の投与量は 1~4g/日, 投与期間は 5~32 日, 総投与量は 10~68g で、投与経路は点滴静注と筋注であった。

臨床効果は敗血症の 1 例(起炎菌 *E. coli*), 呼吸器感染症の 2 例, 尿路感染症の 1 例(起炎菌 *E. coli*), 食中毒の 1 例, 不明熱の 1 例(基礎疾患が急性骨髄性白血病で、感染巣は発見できなかったが、6059-S に対する反応より細菌感染を推定した)に得られ、有効率は 10 例中 6 例, 60% であった。副作用は 10 例共に全く認めなかった。

### 19. 6059-S に関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸・清水武昭  
青木信樹・若林伸人・林 静一  
渡辺京子

信楽園病院内科

Oxacephem 系新抗生物質 6059-S について臨床的検討を行なった。

1. 腎機能障害患者に 6059-S 1g を one shot 静注したあとの血中濃度を測定した。血中濃度の低下は腎機能障害が高度になるに伴ない遅延する傾向がみられた。

2. 胆石手術後患者での胆汁中移行について、胆汁酸の腸肝循環との関連の面からの検討を行なった。

3. 呼吸器感染症, 腹部, 胆道感染症, 尿路感染症, 計 15 例に臨床治験を行なった。1回 1g, 1日 2 回の静脈内投与を原則としたが、呼吸器例では 1 回量を 2g, 3g に増量したものもあり、尿路例では 1 回量 0.5g の例もあった。慢性腎不全例の全例の胆道感染には 1g を 1日 1 回, 連日使用した。やや有効 2 例, 無効 1 例の他は著効, 有効の良好な結果であった。臨床的な副作用はみられず、検査成績からは GOT, GPT の上昇が 2 例あった

が、重篤な副作用の発現は認められなかった。

## 20. 6059-S に対する臨床的研究

鈴木 康稔・山作房之輔

水原郷病院内科

私共は新しい  $\beta$ -Lactam 系抗生剤である 6059-S (Oxacephem 系抗生剤) を水原郷病院入院の患者 9 名に用い、臨床効果を検討した。

症例の内訳は、胆道感染症 5 例、尿路感染症 3 例、不明熱 1 例で、そのうち胆道感染症 2 例、尿路感染症 3 例、不明熱 1 例に何らかの基礎疾患を認めた。

成績：胆道感染症の 5 例はいずれも起炎菌不明であるが、1 例だけ 1 日 3g を使用し、他の 4 例は 1 日 2g の使用であったが著効 2 例、有効 3 例であった。

尿路感染症 3 例の起炎菌はそれぞれ、*E. coli*, *Kleb. ozanae*, *Kleb. pneumoniae* であるが、1 日 0.5~2g の使用でいずれも有効であった。

不明熱の 1 例は胃痛で入院中発熱を伴ってきた症例であるが、1 日 2g の使用で下熱が認められ有効と判定した。

以上 9 例を総合すると、著効 2 例、有効 7 例で有効率は 100% であった。また副作用については、1 例に白血球ならびに好中球の減少を認めたがあまり重篤なものではなかった。他の 8 例については、検査した範囲内で、血液・肝・腎ともに異常を認めたものはなかった。

なお、これら 9 例中 4 例に筋肉注射を行なったが、その内訳は、0.5g $\times$ 2, 1g $\times$ 2 が各 1 例で、1g $\times$ 1 が 2 例であった。そのうち 1g $\times$ 1 筋注例はリドカインを併用しなかったためか強い痛みを訴えたが、0.5g $\times$ 2 筋注例はさほど痛みを訴えなかった。また 1g $\times$ 2 筋注例は軽い痲呆のためか強い痛みは訴えなかった。

## 21. 重症呼吸器感染症に対する 6059-S の使用経験

林 泉

いわき市立総合警域共立病院呼吸器科

目的：6059-S は *in vitro* で低い MIC を有する新しいタイプの抗生剤であり、呼吸器感染症に対する有効性を検討した。

方法：26 才から 76 才までの成人、男 9、女 7 例で肺炎 13 例、肺化膿症 3 例、うち 13 例に基礎疾患を有し重症が多かった。基礎疾患は肺炎+心不全 1、胃潰瘍 1、気管支拡張症 4、拡張症+糖尿病 1、肺のう胞症+Ameloblastoma 1、肺のう胞症+糖尿病 1、肝炎 1、old Tbc+大腸癌 1、脳溢血 1、高血圧 1 である。

投与方法は、6059-S 1g を 5% Glucose 250ml または生食 100ml に溶解し 60 分で 1 日 2 回点滴静注した。7 日間投与 (総量 14g) 5 例、14 日間 (28g) 9 例、21 日間 (42g) 2 例である。

成績：本剤使用前の喀痰分離菌は  $\alpha$  or  $\beta$ -Streptococcus 7, *Enterobacter* 1, *Serratia* 3, *Neisseria* 1, *Pseudomonas* 1, *S. pneumoniae* 1, *S. aureus* 1, *H. inf.*, *E. coli*+*Citrobacter* 1 で、投与後  $\alpha$ -Streptococcus と *E. coli* は残ったが他は消失した。 $\alpha$ -Strept. と *H. inf.* の 2 例は *Klebsiella* に菌交代した。*Serratia* と *Pseudomonas* の混合感染では菌の減少をみた。著効 11 例、有効 4 例、無効 1 例であった。

副作用：2 例に認めた。肝炎を有する肺炎に一過性の transaminase 上昇があったが、本剤投与継続中にもとに戻った。他の 1 例は両足に爪白癬を有する女性で、本剤投与 14 日目頃には下肢にまで広がったが、終了後 1 週間で改善した。

考案：6059-S は重症呼吸器感染症にも単剤で極めて良い成績をあげ得ることと思われる。

## 22. 6059-S の抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡辺 彰・青沼清一・大沼菊夫

佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

<目的・方法> Oxacephem 系抗生物質 6059-S について、臨床分離株 203 株に対する MIC を 100 倍希釈液接種にて測定して CEZ その他と比較検討し、さらに呼吸器感染症 30 例に対する臨床効果を検討した。

<抗菌力> 肺炎球菌 53 株、 $\beta$ -溶連菌 17 株、黄色ブドウ菌 20 株に対する MIC のピークは各々 3.13, 1.56, 6.25  $\mu$ g/ml であり、CEZ より各々 5, 4, 4 段階劣る。インフルエンザ菌 8 株でのピークは 0.025~0.05  $\mu$ g/ml にあり、ABPC より 3 段階優れる。大腸菌 15 株、肺炎桿菌 29 株、エンテロバクター 7 株でのピークは共に 0.10~0.20  $\mu$ g/ml にあり、CEZ より各々 4, 3, 12 段階優れる。セラチア 22 株は 0.78~50  $\mu$ g/ml、緑膿菌 26 株は 12.5~50  $\mu$ g/ml、アシネトバクター 6 株は 0.78~>200  $\mu$ g/ml に各々広く分布して CEZ よりはるかに優れている。

<臨床成績> 呼吸器感染症 30 例 (内訳は肺炎 11 例、肺化膿症 4 例、慢性細気管支炎 1 例、間質性肺炎 2 次感染 4 例、肺結核混合感染 2 例、肺癌 2 次感染 7 例、肺炎と髄膜炎を併発した敗血症 1 例) に 6059-S を 1 日量 2~6g、いずれも点滴静注して著効 7 例、有効 15 例、

やや有効4例、無効2例、判定保留2例（他剤併用例）の成績が得られ、有効以上の改善率は78.6%であった。30例から24株の病原性菌を分離して22株の菌消失をみたが、その内訳は肺炎球菌4/4、表皮ブ菌0/1、インフルエンザ菌9/10、大腸菌1/1、肺炎桿菌4/4、エンテロバクター2/2、セラチア1/1、セバシア1/1であった。副作用としてGOTとGPTの上昇が4例、好酸球増多が1例にみられたが、いずれも軽度で本剤の投与終了後に正常化した。

### 23. 呼吸器感染症への6059-Sの使用成績

滝島 任・荒井澄夫・小西一樹  
 本田一陽・西岡キヨ・坂本正寛  
 丹野恭夫・照喜名重一・多田正人  
 大場奈々子

東北大学医学部第一内科

呼吸器感染症7例に6059-Sを1回2g、12時間毎点滴投与で3~52日にわたり、総量16~76gを投与した。対象疾患は急性肺炎2例（起炎菌不明2例）、FLDに合併した肺炎1例（*H. influenzae*, *Staph. aureus*）、気管支拡張症2例（*Kleb. pneumoniae* 1例, *Ps. aeruginosa* 1例）、慢性細気管支炎1例（起炎菌不明）、SLEに合併した急性気管支炎1例（*Kleb. pneumoniae*）である。*H. influenzae*, *Staph. aureus*, *Kleb. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*の各1例では各々7日、7日、3日、8日以内に起炎菌の消失がみられたが、*Kleb. pneumoniae*の1例では菌の消失、減少共に認められなかった。以上の症例のうち臨床的改善を伴ったものは起炎菌不明の肺炎1例、*Kleb. pneumoniae*による気管支炎1例であった。

6059-S投与後の検査でGOT上昇2例、GPT上昇2例、AL-P上昇1例、BUN上昇3例が認められた。またSLEに合併の気管支炎例では6059-S投与前7,500/mm<sup>3</sup>の白血球数が1,200/mm<sup>3</sup>（顆粒球50%、リンパ球42%、単球8%）に減少し、投与中止後7日目に4,600/mm<sup>3</sup>まで回復した。

### 24. 6059-Sの基礎的・臨床的検討

相馬 隆・安達正則・神崎玲子  
 河合美枝子・今高国夫・中野昌人  
 滝塚久志・岡山謙一・勝 正孝  
 国立霞ヶ浦病院内科

新合成 Oxacephem 系抗生物質 6059-S について基礎的、臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

#### 1. 抗菌力

各種臨床材料から分離した各種細菌に対する6059-S

のMICを日本化学療法学会標準法で測定した。CEZ耐性の*E. coli*に高い感受性を示し、*P. vulgaris*, *Serratia*に対しても高い感受性を示した。

#### 2. 臨床成績

尿路感染症6例、呼吸器感染症13例、合計19例に本剤を1日1g~4g、7~14日間点滴静注した。疾患別効果では呼吸器感染症13例中10例有効、尿路感染症6例中5例有効であった。副作用としてはdrug fever 1例、好酸球増多1例を認めた。末梢血、肝機能、腎機能は全例投与前後も正常範囲であった。

#### 考案

尿路感染症の有効率83%、呼吸器感染症については77%とともに高い有効率を認め、副作用も少なく、本剤は臨床的に充分使用可能と思われるが、今後さらに検討を加える必要があると思われる。

### 25. 6059-Sの呼吸器感染症に対する臨床成績

立花昭生・鈴木幹三・中田紘一郎  
 岡野 弘・谷本普一

虎の門病院呼吸器科

滝沢 正子

同 細菌検査室

<目的> 新しいセファロスポリン剤6059-Sの、呼吸器感染症に対する臨床効果を検討した。

<対象および方法> 昭和54年5月~8月まで、虎の門病院呼吸器科に入院した12例（男9例、女3例）に使用した。その内訳は、びまん性汎細気管支炎5例、気管支拡張症1例、気管支喘息1例、肺癌・肺線維症・塵肺に合併した肺気道感染症3例、肺炎2例である。年齢は43才~75才に分布、平均61才である。

投与方法は6059-S 0.5~2gを5%ブドウ糖または生理食塩水100~150mlに溶解、1時間かけ1日2回点滴静注。投与日数は3日~15日、総投与量6~60gであった。

効果判定は、臨床症状、検査成績（血沈値・白血球数・CRP）、原因菌の消長より、著効・有効・やや有効・無効の4段階に分けた。

<結果> 12例中、著効2例、有効3例、やや有効4例、無効3例で、有効率75%であった。

起炎菌別にみると、*H. influenzae* 4例は全例有効であり、全例起炎菌は消失した。ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌3例、*Ps. aeruginosa* 1例についても、著効1例、有効1例、やや有効2例と、従来のCephalosporin系に感受性の低いとされていた、*Ps. aeruginosa* に対しても

かなりの抗菌力を示した。

副作用としては、投与 1~3 日目に 2 例に発疹を認め、投与中止によりすみやかに消失した。2 例とも皮内反応は陰性であった。うち 1 例は点滴静注から吸入療法に切り換え、発疹の出現もなく好結果を得た。

その他 1 例に GOT 24→100 と上昇を認めたが中止後、正常化している。

## 26. 6059-S の臨床的検討

山岡 澄夫・真下 啓明

東京厚生年金病院内科

(目的) 呼吸器感染症(肺炎 7 例, 急性気管支炎 1 例), 複雑性尿路感染症(膀胱炎 1 例, 腎盂腎炎 4 例), 皮下膿瘍 1 例の 14 例に, 6059-S を投与し, その臨床的, 細菌学的効果と副作用について検討した。(方法) 6059-S を点滴静注あるいは筋注にて投与した。投与量は 1 日 1 から 4g で, 5 日から 34 日間投与した。投与前後の自觉症状および検査所見から有効性を判定し, 尿路感染症は UTI 基準に従った。

(成績) 臨床的效果は, 呼吸器感染症 8 例中 8 例が有効, 尿路感染症では有効 2 例, やや有効 1 例, 無効 2 例であった。細菌学的効果は呼吸器感染症 8 例中, 消失 2, 減少 1, 菌交代 1, 不変 1, 不明 3 であった。尿路感染症では消失 1, 減少 1, 菌交代, 不変, 不明それぞれ 1 例であった。皮下膿瘍の 1 例は臨床的にやや有効で, 細菌学的効果は不明であった。副作用としては 1 例に GOT, GPT, A1-P の上昇を認めたが, 投与中止後正常化した。

(考案) 本剤は呼吸器感染症に対して有用性が高いと考えられる。

## 27. 6059-S の基礎的・臨床的研究

島田 馨・稲松 孝思

佐藤 京子・安達 桂子

東京都養育院付属病院

臨床分離の *B. fragilis* 25 株, *B. thetaiotaomicron* 13 株, *B. vulgaris* 5 株を用い, MIC を測定した。1 株を除き 6.3  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示した。MIC<sub>50</sub> は *B. fragilis* が 0.8  $\mu\text{g/ml}$ , *B. thetaiotaomicron* 6.3  $\mu\text{g/ml}$ , *B. vulgaris* 31  $\mu\text{g/ml}$  であった。6 株の *Cl. difficile* では 5 株は 100  $\mu\text{g/ml}$ , 1 株は 50  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。

健康成人 2 名と老年者 4 名に 6059-S 1g を 2 時間かけて点滴静注時の血中濃度ピーク値は成人が 48.5  $\mu\text{g/ml}$ , 老年者が 71.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。one compartment model で血中半減期を求めた。

敗血症 5 例(起炎菌は *E. coli* が 2 例, *Serratia* 1 例, *Klebsiella* 1 例, *Alcaligenes*, *Bacteroides*,  $\gamma$ . *Strept.* の混合感染 1) では, *Klebsiella* 敗血症に著効, *E. coli* 敗血症 2 例と *Serratia* 敗血症の 3 例に有効, 複数菌敗血症には無効であった。このほか腎盂腎炎 3 例には著効ないし有効, 胆道感染 2 例には有効, 肺炎の 3 例は 2 例有効, 1 例無効であった。

副作用としては発疹 1, 偽膜性腸炎 1, プロトロンビン時間の延長をとまらざる咯血 1 であり, この出血傾向はビタミン K 投与で消失した。

## 28. 6059-S に関する臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤

嶋田基五郎・大森雅久・柴 孝也

山路武久・井原裕宜・北条敏夫

東京慈恵会医科大学第二内科

新合成 Oxacephem 系薬剤 6059-S について臨床的検討を試み以下のような成績をえた。

抗菌力: G(-) 桿菌 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae*, *S. marcescens*) に対する本剤の MIC を, CEZ, FK-749, HR-756, T-1551, SCE-963 と比較検討した。本剤は上記すべての菌種に対して, CEZ より優れた抗菌力を示し, 他の 4 薬剤に対しては, 同等または, やや優れた抗菌力を示した。

吸収・排泄: 健康成人 4 例に本剤および CEZ を 1 回 1,000 mg 静注による cross over 法により血中濃度および尿中回収率を比較検討した。血中濃度の peak 値は, 各々注射後 5 分にみられ, 6059-S: 201.0  $\pm$  39.6  $\mu\text{g/ml}$ , CEZ: 147.6  $\pm$  25.4  $\mu\text{g/ml}$ , 血中半減期 (T 1/2) は, 6059-S: 96.0  $\pm$  18.1 分, CEZ: 102.9  $\pm$  14.9 分とほぼ同様の傾向を示した。8 時間までの尿中回収率は 6059-S: 86.7%, CEZ: 83.0% で両者間には有意の差がなかった。probenecid 併用した際の本剤の血中濃度推移は, 本剤単独投与時に比し, やや高値を示したものの有意差とは認められなかった。慢性腎不全患者 11 例では, 健康成人のそれに比し, 全経過中高値を示し, また T 1/2 は 295 分とかなりの延長をみた。

臨床成績: 主として尿路感染症, 呼吸器感染症 25 例 (26 感染) に本剤を 1 日 0.5~4g, 2 回に分割し点滴静注または静注を使用した。臨床効果は, 著効 10 例, 有効 9 例, やや有効 1 例, 無効 1 例で有効率 92.3% と優れた成績を示した。細菌学的除菌効果は, 19 株中 17 株 (89.9%) の消失をみた。副作用としては 25 例中 2 例に GOT, GPT の軽度上昇をみたが, 使用中後すみやかに正常値に復した。

## 29. 6059-S の治験

滝沢 敬夫・阿部 澄子

東京女子医科大学病院内科 1

呼吸器感染症を主とする以下 14 症例に 6059-S を使用した。

対象年齢は、24~81 才、平均 66 才であり、うち男性 9 例、女性 5 例である。対象疾患としては、慢性気管支炎の急性増悪 3 例、間質性肺炎に気道感染合併 1 例、細気管支炎急性増悪 1 例、肺結核に気道感染合併 1 例、気管支拡張症増悪 1 例、気管支喘息に気道感染合併 1 例、肺瘍手術後肺炎 1 例、陳旧性肺結核に肺炎合併 2 例、慢性呼吸不全に肺炎合併 1 例、敗血症に尿路感染合併 1 例、白血球に尿路感染合併 1 例である。

起炎菌を同定し得たものは、11 例で、内訳は喀痰より *K. pneumoniae* 2 例、*H. influenzae* 2 例、*E. coli* 3 例、*P. aeruginosa* 2 例であり、血液および尿より *E. coli* 1 例、尿より *Serratia* 1 例である。

投与量および方法は、1 回 0.5~2 g、1 日 2~3 回分割の静注または、点滴静注である。投与期間は、1~20 日で、平均 9 日である。

効果は、細菌学的に有効 8 例、やや有効 1 例、無効 2 例、判定不能 3 例であり、臨床的效果は、有効 10 例、無効 1 例、判定不能 2 例である。

副作用は、悪心 1 例、下痢 1 例である。

## 30. 6059-S の臨床的研究

中川 圭一・鈴木 達夫

渡辺健太郎・小山 優

東京共済病院内科

横 沢 光 博

同 検査科

6059-S は CPs 類似の新抗生剤ですぐれた抗菌力と広い抗菌スペクトルを有する。われわれの病院における臨床分離の各種グラム陰性桿菌各 25 株に対する本剤の MIC を日本化学療法学会標準法で測定したところ、*E. coli* に対する本剤の MIC は 84% が  $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella pneumoniae* に対してはすべて  $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter cloacae* に対しては 80% が  $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ 、*Serratia* に対しては 76% が  $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ 、*Ps. aeruginosa* に対しては  $1.56\sim 50 \mu\text{g/ml}$  を示した。この際の接種菌量は Over night culture の 100 倍稀釈液を用いた。

6059-S 1,000mg i. v. の血中濃度は 6 例の平均で 1/2h、86.8  $\mu\text{g/ml}$ 、1 h 後 49.7  $\mu\text{g/ml}$ 、6 h 後 3.6  $\mu\text{g/ml}$ 、8 h

後 1.7  $\mu\text{g/ml}$  を示し、尿中回収率は 6 例の平均で 8 h まですでに 76.7% であった。82 才の気管支拡張症に本剤 3 g 2 時間で点滴した際の血中濃度は peak が 150.6  $\mu\text{g/ml}$ 、喀痰中濃度の peak が 9.0  $\mu\text{g/ml}$  を示し、32 才の慢性気管支炎に本剤 2 g、2 時間で点滴した際の血中濃度の peak は 110  $\mu\text{g/ml}$ 、喀痰中濃度の peak は 1.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

本剤投与の臨床治験例は RTI 13 例、UTI 3 例、BTI 3 例、その他 2 例の計 21 例である。RTI 13 例中有効以上 7 例、無効 5 例、不明 1 例であった。UTI は 3 例とも有効以上、BTI は 2 例有効、1 例不明であった。投与量は 1 日量 2 g が大部分であった。副作用は 1 例に発疹がみられた外、特記すべきものはなかった。以上の結果から本剤は有用性のある新抗生物質と考えられる。

## 31. 6059-S に関する基礎的・臨床的検討

小林芳夫・小沢幸雄・甘 慶華

山上恵一・萩 富岡 一

慶大内科

目的：新しく開発された抗生剤 6059-S に基礎的・臨床的検討を加えた。

材料と方法：1977 年から 78 年に血中より分離した主要 GNR に対する 6059-S の MIC を治療標準法で測定した。また 1975 年から 79 年の血中由来 *P. aeruginosa* に対する 6059-S の TOB との併用効果を検討した。

症例：腎盂腎炎 3 名、敗血症 1 名に 6059-S を投与した。

結果：6059-S の MIC は *E. coli* 22 株には 0.025~0.39  $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* 22 株中 21 株に対し 0.1~0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、1 株に 3.13  $\mu\text{g/ml}$  で CEZ, CTM, CMZ より優れた抗菌力であった。*E. cloacae* 12 株、*S. marcescens* 12 株に対する 6059-S の抗菌力は SBPC, TIPC に比し優れていた。*P. aeruginosa* 23 株に対する 6059-S の MIC は 6.25~400  $\mu\text{g/ml}$  で SBPC, TIPC とほぼ同等の抗菌力であった。27 株の *P. aeruginosa* 中 21 株 (77.8%) に対し 6059-S と TOB は相乗作用を示した。TIPC と TOB はこれら 27 株中 16 株 (59.3%) に相乗作用を示したにとどまった。

腎盂腎炎 3 例に 6059-S を投与したが全例有効であった。*S. marcescens* 敗血症例は 1 日量 AMK 400 mg と 6059-S 2 g の併用投与例であるが、いちおう有効と判定した。本菌の Disc 感受性成績は CBPC(-), GM(+), AMK(卅) であった。

## 32. 6059-S の臨床的検討

渡辺一功・森 健・泉 昭

日比野順子・池本秀雄

順天堂大学医学部内科

目的：我々は新たに開発されたセファロスポリン剤、6059-S の臨床的検討をおこなったので報告する。

方法：対象は肺炎、気管支拡張症、感染性喘息（同一症例に時期を異にして投与）各2例、肺膿瘍、びまん性汎細気管支炎、肺癌、腎盂炎各1例の計11例であり年齢は43才より70才にわたり、男子3例、女子8例である。本剤1日2gを分2で点滴静注で投与、投与日数の最短は7日（総量14g）、最長は58日（総量116g）である。これらの症例につき臨床効果、起炎菌の検索および血液検査、肝・腎機能検査などや自覚的な副作用について検査した。

成績：効果判定可能な症例は9例であり、臨床効果は著効1例、有効7例、無効1例で有効率は88.9%であった。細菌学的にはインフルエンザ菌検出2例中全例有効、大腸菌、緑膿菌検出1例も有効、緑膿菌（M型）検出1例は無効であった。各種検査成績では1例に軽度のGOT、GPTの上昇を認めたが、本剤中止後は正常に復した。その他には自覚的に副作用は認めなかった。

考案：呼吸器感染症を主とした各種感染症に6059-Sを投与し有効率88.9%の成績をえた。副作用として1例にGOT、GPTの上昇をみたが軽度であり、6059-Sは臨床的に充分効果が期待できる抗生剤と考えられる。

## 33. 6059-S に関する基礎的、臨床的研究

国井 乙彦・深谷 一太

小松 喬・岩田晃一郎

東京大学医科学研究所内科

Oxacephem系新抗生物質6059-Sについて行なった2,3の検討成績について報告する。

臨床材料分離の諸種グラム陰性桿菌74株の本剤に対する感受性を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。大腸菌・クレブシエラなどでは0.1~0.8 $\mu$ g/mlに大部分の株が分布し、緑膿菌では12.5~>100 $\mu$ g/mlと、やや感受性が鈍であった。

大腸菌・クレブシエラについて、CEZとのMIC値の相関において、明らかに本剤の優位がみとめられた。

健康成人男子4名に本剤とCEZとをcross over法にて1g静注し、血中濃度・尿中排泄を比較した。両者の血中濃度の推移は類似し、半減期もほとんど同じであった。尿中排泄はCEZよりいくぶん少なかった。

また、本剤とCEZ各1gを同時に静注し、HPLC法にて両者を分別定量し、単独投与時との血中濃度を比較したところでは、ほとんど類似した推移を示した。

健常ラット、CCI<sub>4</sub>による急性・慢性肝障害ラットに本剤を筋注して、血中濃度、胆汁・尿中排泄を比較した。急性障害群では健常群に比し、血中・胆汁中濃度が高く、尿中排泄が多かった。慢性障害群では3群中もとも胆汁排泄が少なく、尿中排泄が多かった。

臨床的には4例に使用した。肺炎1例と肺化膿症2例に有効、尿路感染1例は再発をみた。2例にGOT・GPT上昇、2例にBUN上昇をみとめ、一部で本剤との関連が疑われた。

## 34. 6059-S の臨床使用経験

原田 契一・藤森 一平

川崎市立川崎病院内科

目的：新しい抗生剤6059-Sの臨床効果を見るために各種の臨床例に試験を行なったのでその成績を報告する。

方法：症例は全部で15例であり、その内訳は腎盂腎炎11例、肺炎3例、肺膿瘍1例であった。投与量および方法は1.0g静注1日2回が最も多く、0.5g筋注1日2回がこれに次ぎ、0.25g筋注1日2回投与した症例もあった。

結果：腎盂腎炎の11例中7例が有効、やや有効が3例、無効1例であった。有効例の菌種は*Enterococcus*、*K. pneumoniae*、*E. coli*、*Enterobacter*等であり、無効例の菌種は*Enterobacter*であった。*P. aeruginosa*の2例はやや有効、*S. marcescens*の1例もやや有効であった。肺炎の3例では有効1例、やや有効2例であった。肺膿瘍の1例はやや有効であった。呼吸器感染症で起炎菌が証明されたのは*K. pneumoniae*1例のみで、これはやや有効であった。副作用では1例に白血球が1,800まで減少し、投与中止したところ2週間で正常に回復した。また1例にSGOTが95、SGPTが96まで増加が認められた。

考案：以上の結果より6059-Sは有用な抗生剤と思われる。副作用の中で白血球減少を起した症例はウイルス感染症による白血球の一過性低下が合併した可能性もある。

### 35. 内科領域における 6059-S の臨床的検討

庄司 進一・牧下 英夫

信州大学医学部第3内科

6059-S はセファロsporinの母核に人工化学変換を加えた臨床適用の可能な初めての Oxacephem 誘導体である。今回我々は膀胱炎4例、腎盂腎炎2例、慢性気管支炎1例、計7例に対し 6059-S を静脈内投与し臨床的検討を加えたので報告する。

基礎疾患に、再生不良性貧血、家族性アミロイドポリニューロパチー、結節性動脈周囲炎、多発性筋炎、糖尿病、パーキンソン病+胃癌等を有する 39 才から 63 才の入院患者、1回に 0.5~2.0g をソリタ T<sub>3</sub> ないし生食に溶解し点滴静注ないし静注で日に 2~3 回投与した。投与期間は 6日~19日間で、平均 11日。全例 6059-S の単独投与で、総量は 7g~72g で、平均 35g。

臨床症状の消失、検査所見の正常化等は全例で認められた。起炎菌は 5例で同定され、2例では *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*+*Enterococcus*, *Enterococcus*, *Haemophilus influenzae*+*Citrobacter freundii* の各1例であった。内2例の *Serratia* と *Haemophilus*+*Citrobacter* の1例で菌の消失を認めた。*Enterococcus* が起炎菌だった1例では *Candida* への菌交代を認めた。

臨作用として2例で血清トランスアミナーゼの上昇を認めた。1例では投与5日目に GPT 136, GOT 53 と上昇し、投与終了後8日目に正常化した。他の1例では投与15日目に GPT 32, GOT 36 と上昇し、投与終了後8日目には GPT 66, GOT 73 であったが、終了後15日目に GPT 34, GOT 30 と低下傾向をみた。これらの例で他の肝機能検査上異常は認めなかった。その他本剤と関連あり得る副作用は認めなかった。

### 36. 呼吸器感染症に対する 6059-S の効果

高木健三・佐竹辰夫・今井昌利

栗屋雅就・横山繁樹・竜華一男

名古屋大学医学部第二内科

鈴木留美・森田敬一・押田芳治

陶生病院内科

成瀬 武弘

加茂病院内科

荒井 孝

土岐市民病院内科

目的: Oxacephem 系抗生物質 6059-S の呼吸器感染症に対する臨床効果を検討した。

方法: 名古屋大学医学部付属病院、および他の4施設に、昭和54年3月から8月まで入院した14症例を対象とした。その内訳は、気管支肺炎10例、気管支炎3例、気管支拡張症1例であった。基礎疾患として、肺結核症、肺癌などを有する症例が6例あった。6059-S は1回 1~2g, 1日2回を原則として、点滴静注法または静注法で投与した。また、その総投与量は 7g ないし 65g である。

成績: 臨床効果は、自覚症状とともに、白血球数、CRP、赤沈値、胸部X線像などの検査成績の推移を合わせて総合的に判定した。その結果は、著効2例、有効5例、やや有効5例、無効2例であった。

考案: 呼吸器感染症14例の6059-S 臨床使用成績での有効率は、臨床効果判定で有効以上をとった場合は、50% で、やや有効を含めると 85.7% であった。なお、有効例の1例は、マイコプラズマ肺炎患者である。また、副作用は4例に認められ、GOT, GPT 上昇3例、AL-P 上昇1例であった。しかし、GOT, GPT 上昇例の2例は、正常範囲内の変動にとどまっていた。

### 37. 6059-S に関する臨床的研究

山本 俊幸

名古屋市厚生院

森 幸三・加藤錠一・南条邦夫

加藤政仁・永坂博彦・北浦三郎

武内俊彦

名古屋市立大学第1内科

症例は呼吸器感染症9例、尿路感染症2例、胆道感染症2例、敗血症2例の計15例であり、本剤の1日投与量は 1~4g の1日2回 D.I 投与を行なった。臨床効果

は、呼吸器系が有効7、やや有効1、無効1、尿路系が2例共に有効、胆道系および敗血症例では各々有効、やや有効1例ずつであり、全15例中、有効11例、やや有効3、無効1であった。

細菌学的に呼吸器感染症で *Haemophilus* 2例、*Klebsiella* 2例、*Staphylococcus* 1例、*E. coli* 1例が検出されたが、いずれも除菌し得た。ただし、1例に投与前常在細菌叢から投与後 *Klebsiella* に交代した。尿路感染症で *Enterobacter cloacae*, *E. coli*, 敗血症で *Klebsiella*, *E. coli* が検出されたが、いずれも除菌でき、全例で細菌学的効果を認めたもの9例、不明のもの6例の結果であった。

副作用については、3例に *Eosinophilia* を認めたが本剤との因果関係は疑いはあるが不明であった。1例に GOT, GPT, ALP の上昇と発熱、発疹の出現をみ、投薬中止にて改善したため本剤によるものと考えた。

### 38. 6059-S の臨床治験

白川 茂・植原典美・内野治人  
京大第1内科

Oxacephem 系新抗生物質 6059-S の臨床治験につき報告する。対象は 27 才から 71 才に至る男子 8、女子 12 の 20 症例で、感染症はいずれも急性、腎盂腎炎 9、気管支炎 1、気管支肺炎 5、間質性肺炎 1、胆道感染症 2、腸炎 1、不明熱 1 の各例で、敗血症 2 例の合併があった。これらのうち基礎疾患ないし合併症をもつもの 12 例、内訳は高血性脳症、心房細動、甲状腺機能低下症、胆石症、尿路結石、結腸癌、悪性リンパ腫などであった。6059-S の投与法は全例 1~2 時間の点滴静注、単独投与で、13 例で 1 日 1g 2 回、4 例で 1 日 2g 1 回、3 例で 1 日 2g 2 回、その後 1 日 1g 1 回に減量、投与日数は 7~11 日（間質性肺炎のみ 31 日）であった。尿、喀痰、胆汁、血液よりの分離菌は *E. coli* 11 件で最も多く、*α-Strept.*, *Strept. viridans*, *Strept. pneumoniae*, *Kleb. pneumoniae*, *Kleb. aerogenes*, *Hemoph. influenzae*, *Neisseria*, *Ent. cloacae*, *Acinetobacter* などであった。臨床効果は著効 12、有効 6、やや有効 1、無効 0、判定不能 1 で、感染症別には腎盂腎炎著効 6、有効 3、肺炎著効 4、有効 1、気管支炎著効 1、間質性肺炎判定不能 1、胆道感染症著効 1、有効 1、腸炎著効 1、不明熱やや有効 1 で、敗血症著効 1、有効 1 の各例であった。細菌学的効果は菌消失 13、菌減少 4、不変 1、不明 2 であった。本剤投与によると考えられる自覚的副作用は臨床所見、血液所見、血液生化学値の変動からみて全く認められなかった。以上から Oxacephem 系新抗生

物質 6059-S は臨床的に有用な抗生物質と考えられた。

### 39. 6059-S に関する基礎的・臨床的研究

大久保 晃・岡本 綾子  
上田 良弘・前原 敬悟  
関西医科大学第1内科

目的：新しくシオノギ製薬研究所で開発された Cephalosporin 系抗生剤 6059-S につき、基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

方法：抗菌力検討；臨床分離のグラム陽性および陰性菌につき本剤の MIC を測定し、他の Cephalosporin 系と比較した（寒天平板希釈法）。ラット臓器内濃度；本剤を 10 mg/kg を筋注、逐次的に瀕血死させ、各臓器エマルジョンを作り、*E. coli* ATCC 7437 を検定菌とする希培養法で、Trypto-Soy-Agar 培地を用いて測定した。臨床的検討：呼吸器感染症 8 例、尿路感染症 4 例、胆道感染症 3 例、その他 1 例、計 16 例に本剤を 1 回 0.5~2g、1 日 2~3 回筋注または静脈内投与した。

成績：抗菌力；*Staph. aureus* の本剤に対する MIC は 6.5~12.5  $\mu\text{g/ml}$  辺と 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の 2 相性をなし CEZ, CTM, CMZ および CMD より劣っている。但し *Proteus vulgaris*, *Serratia*, *Klebsiella* などでは比較薬剤に 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性のものに高い感受性を示し、*E. coli*, *Pseud. aerug.* では最も MIC が小さい。臓器内濃度；腎にもっとも高く、血液、肺、肝、筋、脳、脾の順で CMD や CFX よりややピークが低い持続がやや長い（CET に似る）。臨床成績；比較的重症の感染症に使用して 16 例中 12 例に有効であった。副作用は 1 例に GOT, GPT の上昇、1 例に注射部痛を認めた。

結語：6059-S はグラム陰性菌感染症に對しすぐれた抗菌剤であることを確め得た。

### 40. 6059-S に関する基礎的ならびに臨床的研究

塩田憲三・三木文雄・久保研二  
河野雅和・高松健次  
大阪市立大学第1内科

塩野義製薬研究所において、新しく合成された Oxacephem 系抗生物質、6059-S について検討を行ない、以下の成績を得た。

抗菌力：病原分離菌の 6059-S に対する感受性を化療標準法で測定し、CEZ に対する感受性と比較した。Trypticase soy broth 前培養原液接種とその 100 倍希釈液接種により測定した 6059-S に対する感受性分布のピー

クは、*S. aureus* 29 株では 12.5  $\mu\text{g/ml}$  と 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に、*E. coli* 31 株では 0.39  $\mu\text{g/ml}$  と 0.2  $\mu\text{g/ml}$  に、*Klebsiella* 23 株では 0.39  $\mu\text{g/ml}$  と  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$  に、*P. mirabilis* 30 株では 0.2  $\mu\text{g/ml}$  と  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$  に、*P. vulgaris* 15 株では 0.2  $\mu\text{g/ml}$  と  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$  に、*P. aeruginosa* 30 株では 50  $\mu\text{g/ml}$  と 25  $\mu\text{g/ml}$  に、それぞれ存在し、GNB に対する 6059-S の抗菌力は CEZ の抗菌力よりかなりすぐれているが、*S. aureus* に対する 6059-S の抗菌力は CEZ よりかなり劣ることが認められた。

臨床成績：肺炎、感染を伴った肺気腫、感染を伴った肺線維症各 1 例、びまん性汎細気管支炎、感染を伴った肺窩各 2 例、急性腎盂腎炎、慢性膀胱炎各 1 例、慢性腎盂腎炎 2 例、計 11 例に 6059-S 1 日 1.0~4.0 g を投与し、呼吸器感染症 7 例中、有効 5 例、無効 1 例、判定不能 1 例、尿路感染症 4 例中著効、有効、やや有効、判定不能各 1 例の成績を得た。副作用として、痒痒感、発熱、好酸球増多各 1 例、2 例にかなり高度の肝障害の発生をみた。

#### 41. 6059-S の臨床的検討

滝下 佳寛・後東 俊博

香西 勝人・螺良 英郎

徳島大学医学部第 3 内科

新しく開発された抗生物質 6059-S の各種感染症に対する臨床効果を検討した。

対象はいずれも入院患者で呼吸器感染症 7 例、膀胱炎 1 例、敗血症疑 1 例の計 9 例に用いた。うち 5 例は基礎疾患ないしは合併症を有していた。投与方法は静注または点滴静注によった。投与量は 1 日 1~4 g、投与期間は 6~31 日の間である。効果判定は自覚症状、各種検査所見等より総合判断し、著効、有効および無効の 3 段階に分類した。

結果は 9 例中著効 4、有効 5 といずれも有効以上であった。すなわち肺化膿症の 1 例で著効、肺炎 5 例中著効 2、有効 3、気管支炎および膀胱炎の各 1 例でいずれも有効、敗血症疑いの 1 例で著効であった。原因菌別では *S. aureus* による肺化膿症の 1 例で著効、 $\beta$ -*Streptococcus* の検出された肺炎 1 例で著効、*Serratia* または *Pneumococcus* の検出された肺炎 2 例でいずれも有効、*E. coli* のみられた膀胱炎 1 例にて有効であった。

副作用は膀胱炎の 1 例で軽度の S-GOT、S-GPT および Al-p ase の上昇が、また肺炎の 1 例で軽度の発疹がみられた。

以上より 6059-S は肺炎等の感染症に対して有用な抗生物質であると思われる。

#### 42. 6059-S に関する研究

副島 林造・二木 芳人

松島 敏春・田野 吉彦

川崎医科大学呼吸器内科

<目的および方法> 6059-S について臨床分離株に対する抗菌力、患者投与後の吸収、排泄、さらに呼吸器感染症患者に使用した際の臨床効果、副作用の有無について検討を行なった。

<成績> 各種臨床分離株に対する抗菌力は、黄色ブドウ菌では CEZ、T-1551 よりやや劣る成績であった。しかし大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス属、セラチア等グラム陰性桿菌群に対してはすぐれた抗菌力を示し、MIC ピークは各々 0.1, 0.78, 0.39, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり、いずれも CEZ、T-1551 よりすぐれていた。しかし緑膿菌に対する MIC のピークは 50  $\mu\text{g/ml}$  であり T-1551 より劣っている。バイオフォトメーターを用いて、大腸菌 NIHJ JC-II 株の増殖曲線におよぼす効果をみた成績では、CEZ よりすぐれた増殖抑制効果が認められた。

4名の呼吸器疾患患者を対象として、1.0 g を 1 時間で点滴静注した場合の血中濃度は、1 時間で最高値を示し、平均 47.8  $\mu\text{g/ml}$  であったが、以後急速に低下し 6 時間値は 3.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。6 時間までの尿中回収率は平均 55% であった。

12 例の呼吸器感染症患者に使用して、著効 2、有効 7 例（有効率 75%）、やや有効 1、無効 2 例の成績であった。全例に副作用あるいは臨床検査値の異常を呈したものは認められず、有用性の高い薬剤であると考えられた。

#### 43. 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

広島大学医学部第 2 内科

新しく開発された Oxacephem 系抗生物質である 6059-S について以下の検討を行ったのでその成績を報告する。

吸収・排泄：7 例の入院症例に、本剤 1 g を 1 回静注した際の血清中濃度、尿中回収率、喀痰内移行濃度を *E. coli* 7473 を検定菌とする薄層カッブ法にて測定した。7 例中、Ccr  $\geq 70 \text{ ml/min}$  の 4 例では、血清中濃度は注射 15 分後に 67~165  $\mu\text{g/ml}$  (平均 93.8  $\mu\text{g/ml}$ ) のピークを示し、以後漸減し、4 時間後には 10~34  $\mu\text{g/ml}$  (19.8  $\mu\text{g/ml}$ ) を示した。4 時間までの尿中回収率 (2 例) は

78.7~83.4%であった。Ccr<70 ml/min の3例では、血清中濃度は注射 15 分後に 100~165  $\mu\text{g/ml}$  (129.3  $\mu\text{g/ml}$ ) を示し、以後漸減し、4 時間後には 15~18  $\mu\text{g/ml}$  (18.7  $\mu\text{g/ml}$ ) を示した。4 時間までの尿中回収率 (2 例) は 56.9~75.9%であった。喀痰内移行濃度は 3 例について、注射後 1 時間毎に 4 時間まで測定したが、各時間における平均値は、0.88, 0.71, 1.0, 0.65  $\mu\text{g/ml}$  であった。

臨床成績：急性肺炎 5 例、慢性気管支炎 1 例に本剤を 1 回 1g, 1 日 2 回の静注或いは点滴静注で 7~20 日間投与した。その結果、著効 2 例、有効 2 例、やや有効 2 例の成績が得られ、無効例はなかった。なお、副作用は認めなかった。

#### 44. 6059-S の基礎的・臨床的検討

沢江義郎・岡田 薫・柳瀬敏幸  
九大医療短大医学部第 1 内科

新しく開発された Oxacephem 系抗生物質である 6059-S について、基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

九大病院検査部にて昭和 53 年 1 月以降に分離された数種の菌株について、6059-S の MIC を日本化学療法学会標準法により測定した。接種菌液はトリプトソイブイオン 1 夜培養原液と 100 倍希釈液を用いた。

*S. aureus* 121 株では、大部分が原液、100 倍液とも 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。*E. coli* 121 株では、原液のときすべて 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下で、0.4~0.8  $\mu\text{g/ml}$  以下が 60% であった。100 倍液では 90% が 0.4  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。*K. pneumoniae* 121 株では、原液のとき 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下が 9.5% で、多くが 0.4~3.1  $\mu\text{g/ml}$  であったが、100 倍液では大部分が 0.8  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。*Enterobacter* 78 株では、60% が 25~50  $\mu\text{g/ml}$  であったが、100 倍液では 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下が 60% であった。*P. mirabilis* 40 株では、原液のとき多くが 6.3~12.5  $\mu\text{g/ml}$  であったが、100 倍液ではすべて 0.4  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。これらは同時に測定した CEZ にないすぐれた抗菌力であった。

九大第一内科入院患者の肺炎 4 例、肺化膿症 1 例、急性扁桃炎 2 例、慢性気管支炎 1 例、腎盂腎炎 1 例、慢性感染症 1 例の計 10 例に 6059-S を 1 日 7~39 日間使用し、有効 8 例、やや有効 1 例とすぐれた臨床効果であり、副作用は認められなかった。

#### 45. 呼吸器感染症に対する 6059-S の使用経験

高本 正祇・原田 進  
原田 泰子・石橋 凡雄

九州大学医学部付属胸部疾患研究施設

〔目的〕：呼吸器感染症に対する 6059-S の効果を臨床的に検討した。

〔方法〕：呼吸器感染症 7 例に 6059-S を使用した。肺炎、肺化膿症 5 例、慢性気管支炎の急性増悪 2 例で、男性 5 例、女性 2 例であった。年齢は 15 才より 78 才まで平均年齢 51 才であり、5 例に何らかの基礎疾患を認めた。起炎菌が同定できたのは 2 例のみで、いずれも *Haemophilus influenzae* であった。

6059-S は電解質溶液 200 ml に溶解し、朝夕 2 回点滴静注で投与し、1 日使用量は 1 例のみ 1g, 6 例は 2g 使用した。使用期間は 14~21 日であった。併用薬に他の抗生物質は全く使用しなかった。

〔成績および考案〕：効果判定は 1) 起炎菌の消失、2) 胸部レ線所見の改善、3) 自他覚所見 (発熱、咳嗽、喀痰の量および性状、胸部理学的所見、4) 血沈、CRP、末梢白血球数、などを基準に判定したが、著効 2 例、有効 4 例、やや有効 1 例であった。なお副作用は全例に認められなかった。6059-S 使用の前後に、血沈、CRP、一般検査を行ったが、すべて正常化した。また肝機能、腎機能には全く異常はみられなかった。以上の結果より 6059-S は呼吸器感染症に対して有用な薬剤であると思われる。

#### 46. 6059-S に関する基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・宇塚良夫・永武 毅  
野口行雄・宍戸春美・山本真志  
井手政利・玉置公俊・渡辺貴和雄  
長崎大学熱研内科

目的：6059-S は、Oxacephem 構造を有する  $\beta$ -lactam 剤として、広域抗菌力と  $\beta$ -lactamase に対する安全性を有する最初の薬剤である。呼吸器を中心とする感染症の化学療法における本剤の位置付けを目的に研究を行った。

方法：①呼吸器病原菌に対する MIC を測定した。②各種感染症 31 症例に本剤を投与し、起炎菌の MIC、血中濃度、喀痰・リコール中移行ならびに臨床効果の検討を行なった。

成績ならびに考案：①MIC 分布の中心は、肺炎球菌 1.56, インフルエンザ菌 0.10, 大腸菌 0.10, 肺炎桿菌

0.10, 緑膿菌 12.5  $\mu\text{g/ml}$  で、呼吸器病原菌の大部分に強い抗菌力を示した。②本剤 250 mg $\sim$ 3 g の静注および点滴静注にて、血中濃度は dose-response を示し、半減期は 100 $\sim$ 145 分で  $\beta$ -lactam 剤中で最長の群に属する。尿中回収率は投与後 8 $\sim$ 11 時間で 68 $\sim$ 93%, 喀痰中移行率は 1.4 $\sim$ 2.3% で、測定した 4 症例でいずれも起炎菌の MIC を充分凌駕した。髄膜炎急性期のリコール中移行率は、1.6% で、回復後は検出されなかった。③呼吸器感染症 20, 尿路感染症 3, 胆嚢炎 5, 髄膜炎 1, 敗血症 1, その他 1 に対し、本剤 1 日 0.5 $\sim$ 6 g の静注・点滴静注にて、著効 8, 有効 22, 無効 1 の成績で、起炎菌 28 株中、本剤耐性の緑膿菌 1 株 (MIC 25  $\mu\text{g/ml}$ ) を除きすべて除菌され、有効であった。副作用は認められなかった。④以上の結果より、本剤は非常に有効かつ有用な薬剤であり、呼吸器感染症の化学療法において first choice となし得ると結論される。

#### 47. 6059-S に関する臨床的検討

大野 一典・西尾 彰  
札幌医科大学泌尿器科教室

本間 昭雄・青山 龍生  
旭川赤十字病院泌尿器科

複雑性尿路感染症に 6059-S を投与し臨床的に検討したので報告する。

##### <対象および投与方法>

対象は 44 才 $\sim$ 91 才で男性 22 例、女性 2 例の計 24 例で、内訳は、第 1 群 (カテーテル留置症例) 6 例、第 2 群 (前立腺術後感染症) 1 例、第 3 群 (その他の上部尿路感染症) 4 例、第 4 群 (その他の下部尿路感染症) 8 例、第 5 群 (混合感染, カテーテル留置症例) 1 例、および除外症例 3 例、膀胱全摘後の死腔炎 1 例、計 24 例である。1 日投与量は、0.5 g 5 例、1 g 15 例、2 g 4 例で、投与期間は、死腔炎の症例の 14 日間を除き、全例 5 日間とし、one shot 静注で投与した。効果判定は、UTI 薬効評価基準に基いた。

##### <結果>

##### ①群別総合臨床効果

第 1 群では 83.3%, 第 2 群 100%, 第 3 群 75%, 第 4 群 100%, 第 5 群 100% で全体では 90% の良成績であった。

##### ②細菌学的効果

*P. aeruginosa* (3 株), *P. mirabilis* (2 株), *P. morgani* (2 株), *P. inconstance* (2 株), *K. pneumoniae* (1 株), *K. ozaenae* (1 株), *S. marcescens* (6 株), *E. coli* (4 株), が分離されたが、いずれも 100% の消失率

を示した。

##### ③投与後出現株数

出現株数は 5 株で、内訳は *S. rubidae* 1 株, *Enterobacter* 1 株, *Streptococcus* 3 株である。

##### ④副作用

全例に認められなかった。

#### 48. 6059-S の慢性複雑性膀胱炎に対する治療効果について

三橋 慎一・日景高志・熊谷 章

東京厚生年金病院泌尿器科

14 名の成人、すなわち 59 $\sim$ 80 才、男子 13 例、女子 1 例の慢性複雑性膀胱炎に対し、6059-S を使用する機会を得たので、その概要を報告する。

症例の原疾患は、前立腺肥大症術後 8 例、膀胱頸部硬化症 1 例、膀胱腫瘍術後 3 例、前立腺癌 1 例、後部尿道腫瘍術後 1 例であり、この中に TUR の 2 例、凍結術の 1 例を含んでいる。投与法は 1 日 2 g, 分 2 の 1 例を除き、すべて 1 日 1 g, 分 2, 5 日間の点滴投与であり、その投与前後に、UTI 規準に従って検査を行なった。

成績は、尿沈渣では正常化 4 例、改善 3 例、不変 7 例であり、尿中細菌について見ると、消失 8 例、減少 1 例、菌交替 3 例、不変 2 例となった。結局、UTI 判定に照らすと、著効 3 例、有効 7 例、無効 4 例となった。副作用は 1 例も見られなかった。また肝機能、腎機能、あるいは末梢血中好酸球などについては特に見るべき変動はなかった。

以上のとおり、慢性複雑性膀胱炎を対象としての著効 3 例は評価すべきと思われるが、 $10^2/\text{ml}$  以下のレベルを含めれば菌交替が 7 例に見られ (50%), かつそのうち 5 例までが *Staphylococcus*, または *Streptococcus* であったことは注意を要しよう。

#### 49. 泌尿器科領域における 6059-S の基礎的・臨床的検討

富永登志・塚田 修・岸 洋一

宮下 厚・浅野美智雄・西村洋司

新島端夫

東京大学泌尿器科

(目的): Oxacephem 系抗生物質 6059-S について基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

(方法): 1) 抗菌力; 当科の尿路感染症より分離された菌株に対する MIC を測定した。2) 吸収および排泄; 健康成人男子 5 名を対象とし 6059-S および CEZ 1 g

を one shot 静注し血中濃度、尿中排泄を測定した。3) 臨床的検討; 本剤を投与した症例は慢性複雑性腎盂腎炎 5 例、慢性複雑性膀胱炎 4 例、その他の泌尿器科領域感染症 5 例であり、500 mg または 1 g 1 日 2 回 5 日間投与した。筋注 11 例、静注 3 例であった。(結果) 1) 抗菌力; *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* では  $10^8$ ,  $10^8$  cells/ml 接種ともに 6059-S の MIC 値は低く CEZ と比較して 3~5 管優れていた。indole-positive *Proteus* では  $10^8$  cells/ml 接種で 6059-S の MIC 値は  $0.19 \mu\text{g/ml}$  に peak を示したが CEZ は半数が  $25 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌であった。*S. marcescens* では 6059-S は GM とほぼ同じ MIC 値を示したが *P. aeruginosa* では 6059-S は GM に比して 2 管ほど劣っていた。2) 吸収および排泄; 血中濃度尿中濃度とも 6059-S は CEZ とほぼ同じ pattern を示した。3) 臨床成績; 複雑性尿路感染症 9 例、その他の泌尿器科領域感染症 5 例で、全 14 例の有効率は 86% であった。分離菌は *E. coli*, *S. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* が主であった。細菌学的効果では *P. aeruginosa* 1 株、*S. faecalis* 2 株が存続し *S. faecalis* 1 株、*Candida* 2 株、Y.L.O 1 株への菌交代がみられた。その他は全株消失した。全例に副作用は認めなかった。

## 50. 泌尿器科領域における 6059-S の臨床的検討

小野寺昭一・町田 豊平  
吉良 正士・高坂 哲  
慈恵医大泌尿器科

目的; Oxacephem 系抗生物質 6059-S を複雑性尿路感染症に使用し、その臨床的效果について検討した。

対象および投与方法; 対象とした疾患は、複雑性膀胱炎 8 例、複雑性腎盂腎炎 5 例の計 13 例で、何れも膀胱腫瘍、神経因性膀胱、前立腺肥大症、尿路結石などの基礎疾患を有する複雑性の尿路感染症であった。

投与方法は、本剤 0.5 g を 1 日 2 回、one shot 静注、あるいは筋注で行ない、投薬期間は 5 日間とした。

効果判定; 効果判定は UTI 薬効評価基準第 2 版に従い、著効、有効、無効の 3 段階に分けて評価した。

成績; 総合臨床効果は、著効 4 例、有効 7 例、無効 2 例で、総合有効率は 84.6% であった。臨床効果を UTI 薬効評価基準による疾患病態群別に検討すると、有効率は、第 1 群、71.4%、第 3 群、100%、第 5 群、100% で全体に良好な成績が得られた。

主な分離起炎菌に対する細菌学的効果は、*Serratia* 5 株中、4 株に有効、*Ps. aeruginosa* 4 株中、4 株に有効、

*Proteus* 群 5 株中、5 株に有効で、グラム陰性桿菌全体に良好な成績が得られたが、*Streptococcus faecalis* には無効であった。

副作用; 本剤の投与に際し、特記すべき自覚的副作用は認められなかった。また、投与前後における臨床検査値の変動でも問題となるものは認められなかった。

## 51. 泌尿器科領域における 6059-S の臨床効果について

田中 求平・生亀 芳雄  
関東通信病院泌尿器科

6059-S は、G(+) 菌に対しても有効であるが、特に G(-) 菌に対し優れており、*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* および *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* などに対して極めて強い抗菌力を示すといわれている。

我々は基礎的疾患を有する複雑性尿路感染症に本剤を用いその臨床的效果を検討したので報告する。

症例は主として男性でその年齢は 33~59 才までであった。全例につき 1 日 1.0 g (0.5 g × 2) を 5 日間、筋注あるいは点滴静注にて投与した。

その成績は主治医判定ならびに UTI 臨床総合判定に準じてかなり良好なものであり、著効有効を含めれば約 80% の有効率を示した。なお薬剤による自覚的な副作用、血液、血液生化学所見においての異常変動などは特に認められなかった。

我々は代表的な G(-) 桿菌として、尿路由来の *E. coli*, *Pseudomonas* の本剤に対する MIC を検討したが、これらの成績は他の基礎的成績、疾患別成績、起炎菌別成績などと共に原著として報告する予定である。

なお現在までの印象として本剤は泌尿器科領域の感染症の治療に充分役立つものと考えられる。

## 52. 複雑性尿路感染症に対する 6059-S の治療経験

中内浩二・村山猛男・秋間秀一  
東京都養育院付属病院泌尿器科

このたび、新抗生剤 6059-S により複雑性尿路感染症 9 例を治療する機会を得たのでその経験を報告する。

治療の対象は、東京都養育院付属病院の入院患者のうち、複雑性尿路感染症をもつ老人 8 人と急性副睾丸炎を伴なうところの急性膀胱炎の 44 才の男性 1 人の計 9 人である。8 人の老人の年齢は 86 才から 71 才までで、平均 78 才であり、基礎疾患には膀胱腫瘍、前立腺肥大

症神経因性膀胱などが挙げられ、かつ、このうち3例は臨床的に下部尿路のみならず腎盂腎炎も併発したと考えられたものである。

6059-S 投与法は、全例に対して筋注法をとったが、このうち5例に対しては1回 0.5 mg で朝夕2回、他の4例には1回量を1 mg とし朝夕2回とし、投与期間は原則として5日間とした。

治療成績を UTI 薬効評価基準に従って判定すると、1例は治療前の培養が陰性であったため脱落となるが、のこりの8例についてみると臨床総合効果は著効1、有効2で有効率 37.5% である。細菌学的効果を明らかに10<sup>4</sup>/ml 以上の菌株についてみると16菌株についての菌消失率は 68.8% であり緑膿菌、腸球菌以外は全菌株の消失がみられている。

副作用は9症例につき検討できたが、臨床的にも、検査成績からも問題となるものは認められなかった。

### 53. 泌尿器科領域における 6059-S の使用経験

岡田 敬司・村上 泰秀

河村 信夫・大越 正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

新しい抗生物質の 6059-S について基礎的臨床的検討を行なった。基礎的検討としては尿路感染症からの分離菌床である *Citrobacter* 19 株、*S. aureus* 21 株、*E. coli* 66 株、*Klebsiella* spp. 37 株、*S. marcescens* 19 株、*S. faecalis* 12 株、Indole(+) *proteus* spp. 15 株、Indole(-) *proteus* 13 株、*P. aeruginosa* 11 株の計 213 株について 6059-S、CEX、SBPC、GM、NA に対する MIC を測定し比較した。10<sup>8</sup>/ml 接種でも 10<sup>6</sup>/ml 接種でも同様の結果が得られたが、*S. faecalis* は全て耐性であった。

臨床例は 13 例であり、慢性膀胱炎 5 例、慢性腎盂腎炎 3 例、前立腺炎 2 例、淋菌性尿道炎 3 例である。慢性症では UTI 薬効評価基準による効果判定可能な症例は 7 例で、著効 1 例、有効 5 例、無効 1 例で有効率は 85.7% であった。尿道炎はいずれも 2 g 1 回筋注で投与し、3 日後に判定し著効 1 例、有効 2 例であった。本剤に起因すると思われる副作用は認められなかった。

### 54. 尿路性器感染症に対する 6059-S の臨床的検討

中下英之助・徳永周二・川口正一

沢木 勝・川口光平・大川光夫

黒田恭一

金沢大学泌尿器科

(目的) 6059-S は、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、ことにグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有するとされており、われわれは本剤の尿路性器感染症に対する臨床効果を中心に検討したので報告する。

(方法) 対象は尿路性器感染症患者 21 例で、疾患別内訳は複雑性尿路感染症 17 例(慢性膀胱炎 16 例、慢性腎盂腎炎 1 例)、急性男子性器感染症 4 例(急性副睾丸炎 2 例、急性前立腺炎 2 例)であった。投薬方法は 1 回 500 mg ないし 1 g を 1 日 2 回 one shot で静注した。尿路感染症の効果判定は UTI 薬効評価基準(第 2 版)に準じて行ない、急性男子性器感染症の効果判定は局所の腫脹、疼痛および発熱の 3 臨床症状を指標として行なった。投薬期間はいずれも 5 日間とした。

(成績) 複雑性尿路感染症 17 例の臨床効果は、著効 1 例、有効 6 例、無効 9 例、脱落 1 例で、有効率は 44% であった。急性男子性器感染症 4 例の臨床効果は著効 3 例、有効 1 例で全例有効以上であった。副作用として 1 例に投薬 2 日目より全身に発疹が出現し、投薬中止により消失した。また臨床検査値の異常は 3 例に認められ、1 例に GPT、Al-P の上昇、1 例に GPT の上昇、1 例に BUN の上昇が認められたが、いずれも軽度かつ一過性であった。

### 55. 泌尿器科領域の感染症に対する 6059-S の基礎と臨床的検討

鈴木 恵三

平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・藤田民夫・置塩則彦

浅野晴好・山越 剛

名古屋保健衛生大学泌尿器科

6059-S について、*in vitro* 抗菌作用、前立腺液内への移行と 23 例の尿路・性器感染症に投与した臨床成績を検討した。抗菌力では、グラム陰性桿菌 111 株について、Cephmandole (CMD) を対照として MIC を測定した。全般に接種菌量によって、2~3 管程度感受性に差があるが、CMD に比較して 5~6 管以上の強い抗菌活性を示した。特に 2 剤間で大きな抗菌力の差を認めた菌

種は、*K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. morganii*, *S. marcescens* 等であった。*P. aeruginosa* に対しても 10<sup>8</sup> 接種で 3.13~50 µg/ml と優れた感受性を示した。

前立腺液への移行を、5名の患者で検討した。1g, one shot 静注1時間後、マッサージによって得た液内の濃度は、0.33~4.52 µg/ml で多少のばらつきがみられた。臨床検討例 23 の内訳は、(1)慢性複雑性尿路感染症 16 例、(2)単純性腎盂腎炎 4 例、(3)急性副睾丸炎 2 例、(4)前立腺炎 1 例である。1日投与量は 0.5~1g を2回投与した例がもっとも多く、期間は平均5日間である。(1)に対する臨床成績は、UTI 基準に合致した 13 例で、著効 3、有効 7、無効 3 で、有効率 76.9% とよい成績をみた。菌種別では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.* に対する効果はまさったが、*P. aeruginosa* は 3 例共効果をみなかった。(2)~(4)の感染症には、主治医判定で、全例著効または有効であった。

副作用として、1例(38才、女性)に one shot 静注後に軽度の血圧下降(80/60)と頭痛、動悸をみたが、無処置で 60 分後に正常に復した。

#### 56. 6059-S の基礎的・臨床的検討

村中 幸二・加藤 直樹  
坂 義人・西浦 常雄  
岐阜大学医学部泌尿器科

Oxacephem 系抗生物質 6059-S の尿路感染症に対する有効性について、基礎的、臨床的に検討した。

(方法) (1)抗菌力：尿路由来の *E. coli* 50 株、*Pseudomonas* 50 株、*Serratia* 23 株について 6059-S, CEZ, SBPC の MIC を化療標準法により測定した。(2)血中・尿中濃度：健康成人 2 名に 1 回 1g 静注後の血中・尿中濃度を *E. coli* 7437 を検定菌とし、薄層カップ法により測定した。(3)臨床的検討：複雑性尿路感染症 15 例に対し、1日 2g (分 2) を静注で 5 日間投与した。

(結果) (1)抗菌力：*E. coli* に対する MIC の peak は、原液接種、100 倍希釈菌液接種とも 0.2 µg/ml 以下で、CEZ, SBPC に比べ優れていた。*Pseudomonas* に対しては、両接種とも 50 µg/ml~100 µg/ml に peak を示し、SBPC より 1 管程度優れていた。*Serratia* に対しては、原液接種で 12.5 µg/ml に peak を示し、100 倍希釈菌液接種では 0.39 µg/ml~6.25 µg/ml に分布したが、CEZ, SBPC の MIC が 100 µg/ml 以上であるのと比べ優れた成績だった。(2)血中・尿中濃度：血中濃度は静注直後平均 226 µg/ml と高い値を示し、4 時間後にも 16 µg/ml の活性を認めた。8 時間までの尿中回収率は

89% であった。(3)臨床的検討：慢性複雑性膀胱炎 10 例、慢性複雑性腎盂腎炎 4 例の計 14 例中、著効 2 例、有効 6 例で有効率は 57% であった。副作用は龜頭部熱感、嘔気、頭痛を訴えたため、投与中止した 1 例を除き、他に異常を認めたものはなかった。

#### 57. 6059-S の基礎的・臨床的検討

彦坂幸治・羽間 稔・黒田泰二  
守殿貞夫・石神慶次  
神戸大学泌尿器科

塩野義製薬にて開発された新抗生剤 6059-S について、抗菌力、血中濃度、尿中濃度を測定し、また複雑性尿路感染症患者に使用し臨床的に検討を加えたので報告する。

抗菌力：当教室保存の *E. coli* 45 株、*E. cloacae* 20 株、*P. mirabilis* 13 株、*K. pneumoniae* 17 株、*P. aeruginosa* 24 株、*S. marcescens* 47 株に対する抗菌力を、本剤と SCE-1365 および CEZ につき比較検討した。

血中および尿中濃度：健康成人男子に本剤 500mg を静注し、血中濃度(投与後 15', 30', 1', 2', 4', 6') および尿中濃度(投与後 0~1, 1~2, 2~4, 4~6 時間尿)を *E. coli* 7437 株を検定菌とした薄層カップ法にて測定した。

臨床効果：複雑性尿路感染症患者 35 例に対し、本剤 1g×2 回/day 点滴静注(25 例)、0.5g×2 回/day one shot 静注(8 例)、0.25g×2 回/day one shot 静注(2 例)で 5 日間投与し、UTI 薬効評価基準により効果を判定した。これによると著効 4 例、有効 17 例、無効 10 例で、有効率は 68% であった。副作用については GOT, GPT の上昇が 3 例にみられたが、本剤との関連については明らかではない。

#### 58. 複雑性尿路感染症に対する 6059-S の使用経験

前林浩次・藤村宜夫・黒川一男  
徳島大学泌尿器科

徳島大学泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症者 12 例に 6059-S を使用したのでその成績を報告する。疾患の内訳は慢性複雑性膀胱炎 4 例、慢性複雑性腎盂腎炎 8 例で、年齢は 56 才から 81 才(平均 56 才)までであった。

UTI 薬効評価基準による臨床効果は慢性複雑性膀胱炎は 4 例中、有効 3 例、無効 1 例で有効率 75%、慢性複雑性腎盂腎炎は 8 例中、著効 2 例、有効 3 例、無効 3 例で有効率 62.5%、全体では 66.7% であった。

細菌学的効果は 17 株中、陰性化 10 株 (58.8%), 減少 1 株 (5.9%), 不変 6 株 (35.3%) で、菌種別では *Serratia marcescens* は 4 株中、陰性化 2 株、不変 2 株、*Pseudomonas* は 4 株中、陰性化 1 株、不変 3 株、*Klebsiella pneumoniae* は 3 株中、陰性化 2 株、減少 1 株、*E. coli* と *Enterobacter aerogenes* の各 2 株はともに陰性化し、*Pseudomonas putida* 1 株は陰性化、*Streptococcus faecalis* 1 株は不変であった。

なお、副作用は全例に何ら認められなかった。

## 59. 6059-S に関する基礎的・臨床的研究

石戸則孝・宮田和豊・平野 学  
高本 均・荒木 徹・大森弘之  
岡山大学医学部泌尿器科

<目的> 新抗生物質 6059-S の泌尿器科領域における基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

<方法> ①抗菌力の検討: 臨床分離のグラム陽性および陰性菌について本剤の MIC を測定し、CEZ, GM および TOB のそれと比較検討した。②吸収および排泄の検討: 健康成人 2 名に対し本剤を 500 mg および 1,000 mg 1 回静注し、*E. coli* 7437 を検定菌とした薄層カップ法で測定した。③臨床的検討: 尿路感染症およびその疑いのある 14 例と男子生殖器感染症 1 例について本剤 1 回 0.5 g を 1 日 2 回 one shot 静注で 5 日間投与した。

<結果> ①抗菌力の検討: *E. coli*, *Klebsiella* および *P. mirabilis* では本剤に対する MIC は CEZ よりすぐれている。*Serratia* については GM に比べて劣るが、TOB とはほぼ同様の成績であった。*P. aeruginosa* に対しては、GM, TOB の両者に比べて劣る。②吸収および排泄の検討: 血中濃度は、静注後 15 分目にピークがあり、500 mg 静注例では 24.5  $\mu$ g, 1,000 mg 静注例では 47.0  $\mu$ g で、dose response が認められ、その後次第に低下し 6 時間目では各々 1.9  $\mu$ g, 3.6  $\mu$ g である。また、6 時間までの尿中回収率は前者で 87.3%, 後者で 60.4% である。③臨床的検討: 慢性複雑性尿路感染症に対する総合臨床効果は 75% であった。

## 60. 泌尿器科領域における 6059-S の検討

鶴飼 麟三・畑地 康助  
藤井 元広・仁平 寛巳  
広島大学泌尿器科  
松木 暁・平山 多秋  
国立呉病院泌尿器科

目的: 新しく開発された Oxacephem 系抗生物質 6059-S について、吸収と排泄に関する基礎的検討と症

例の複雑性尿路感染症に対する治療成績を検討した。

対象および方法: 機能障害者 5 例について Ccr が 60 ml/min 以上の 2 例を I 群、未満の 3 例を II 群とし、6059-S 0.5 g を生食 20 ml に溶解して one shot 静注投与し血中濃度、尿中濃度を測定した。

複雑性尿路感染症の 20 例に本剤を 1 回 0.5 g または 1 g, 1 日 2 回 one shot 静注または筋注にて連続 5 日間投与し臨床効果と副作用について検討した。また起炎菌に対する MIC を測定した。

成績および考按: I 群および II 群における血中濃度の 30 分値はそれぞれ 36.6  $\mu$ g/ml, 21.8  $\mu$ g/ml で、以後時間とともに血中濃度は低下したがその半減期はそれぞれ 1.71 時間, 2.78 時間で、とくに II 群で半減期の延長がみられた。また尿中濃度は両群で投与後 4 時間まで 500  $\mu$ g/ml 以上であり、6 時間までの尿中回収率は I 群で 52.7%, II 群で 32.3% であった。

UTI 薬効評価基準に準じて臨床効果を判定すると有効 11 例、無効 9 例で有効率は 55% であった。

細菌学的効果では分離し得た菌株 31 株のうち 20 株が消失し消失率は 64.5% であった。起炎菌に対する本剤の MIC と臨床効果との関連は現在検討中である。

副作用としては 1 例に S-GPT および Al-p の上昇がみられた。

## 61. 慢性複雑性尿路感染症に対する 6059-S の使用経験

百瀬俊郎・熊沢浄一・中牟田誠一  
九州大学医学部泌尿器科  
原 三信・原 孝彦・角田和之  
山口秋人・宮崎良春  
三信会原病院泌尿器科  
尾本 徹男・八木 拓朗  
井口 厚司・中洲 肇  
九州厚生年金病院泌尿器科  
中山 健・吉峰一博・小嶺信一郎  
宮崎県立病院泌尿器科

九大泌尿器科および関連病院において、尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症に、新しく開発された 6059-S を使用したのでその臨床効果について報告する。

患者は、男 25 名、女 2 名、計 27 名で、年齢は 42 才から 87 才まで平均 67.4 才であった。6059-S の投与方法は、1 回 0.5 g または 1.0 g の朝夕 2 回、5 日間連続の静注または点滴静注で行なった。U. T. I. 薬効評価基準により 26 例について臨床効果を判定した。細菌尿

に対しては、陰性化 16 例、減少 2 例、菌交代 6 例、不変 2 例であり、膿尿に対しては、正常化 10 例、改善 3 例、不変 13 例であった。総合臨床効果は、著効 8 例、有効 11 例、無効 7 例であり、総合有効率は 73.1% であった。細菌学的効果は、投与前分離された 32 株中、消失 28 例、存続 4 株で消失率は 87.5% であった。存続した菌は、*P. aeruginosa* 2 株、*P. cepacia* 1 株、*S. faecalis* 1 株であった。新たに出現した菌は、*S. faecalis* 6 株、*P. aeruginosa* 2 株など合計 11 株であった。副作用は、1g 静注した例で 3 例に注射後熱感を訴えた。また臨床検査値では、BUN が 29.5 mg/dl から 46.4 mg/dl へ上昇した 1 例があったほかは、重篤な副作用はなかった。

以上 6059-S は、慢性複雑性尿路感染症に対し、有用な抗生剤と考えられる。

## 62. 6059-S の臨床的検討

宮原 茂・江藤 耕作

久留米大学泌尿器科

新開発の抗生物質 6059-S を 20 例の複雑性尿路感染症に使用し臨床的に検討したので報告する。対象症例は男性 15 例、女性 5 例の入院患者で、その内訳は慢性膀胱炎 16 例、慢性腎盂腎炎 4 例である。1 日投与量は、1.0g 10 例、2.0g 10 例で分 2 回、5 日間静注した。起炎菌は、*S. marcescens* 5 株、*S. epidermidis* 3 株、*E. coli* 3 株、*Enterobacter* 4 株、*Proteus* 2 株、*Citrobacter* 1 株、*Enterococci* 1 株、同定不能菌 1 株であった。

なお、*S. epidermidis*、*Enterococci* の各 1 例が存続するのみであり、消失率 90% を得た。臨床的効果を U. T. I. 薬効評価基準に従い判定すると著効 6 例、有効 9 例、無効 5 例で、有効率は 75% であった。投与量別には 1 日量 1g で 70%、1 日量 2g で 80% である。なお、副作用に関しては、1 例において一過性の GOT、GPT の上昇を認めたが、後日の再検査では、正常化した。他には自覚的副作用は認めていない。

## 63. 複雑性尿路感染症に対する 6059-S の使用経験

原 種利・桜木 勉

斉藤 泰・近藤 厚

長崎大学医学部泌尿器科

複雑性尿路感染症 14 例に 6059-S を使用したので報告する。症例は 18 才より 78 才までの男子 11 例、女子 3 例の合計 14 例で、診断は慢性腎盂腎炎 6 例、慢性膀胱炎 8 例であった。基礎疾患は前立腺肥大症 7 例、

VUR 2 例、尿管狭窄 2 例、膀胱腫瘍、尿道狭窄、尿管皮膚瘻各 1 例であった。8 例に尿道留置カテーテルを行っている。

投与方法は 6059-S を 1 回 0.5g、1 日 2 回計 1g を 5 日間点滴静注した。症例 14 のみは筋注を行なった。

投与前の尿中分離菌は単独感染では *Serratia marcescens* のみ 7 例、*Enterococcus* のみ 1 例、混合感染は、*Serratia m.* と *Enterococcus* 2 例、*Serratia m.* と *E. coli* 1 例、*Serratia m.* と *Staphyl. epidermidis* 1 例、*Enterococcus* と *Proteus vulgaris* 1 例、*Serratia m.*、*Proteus rettgeri* および *Proteus vulgaris* 1 例であった。菌数はいずれも  $10^8$ /ml 以上であった。投与後細菌消失したのも 8 例、細菌数減少 2 例、菌交代現象 2 例、不変 2 例であった。

UTI 薬効評価基準による効果判定では著効 3 例、有効 8 例、無効 3 例であり有効率は 78.5% であった。

自覚的に副作用を認めず、一般検血および血液生化学的検査にも特に異常は認めなかった。

## 64. 6059-S に対する基礎的・臨床的検討

川島尚志・後藤俊弘・小島道夫

大井好忠・岡元健一郎

鹿児島大学泌尿器科

陣内 謙一・前山 泰典

佐賀県立病院好生館泌尿器科

6059-S の試験管抗菌力および吸収、排泄を測定し、また複雑性 UTI に対する治療成績について検討した。

### 1. 基礎的検討

(1) 試験管内抗菌力：教室保存尿路感染分離 *E. coli*、*Klebsiella*、*Serratia*、*Proteus mirabilis*、*P. aeruginosa* 各 27 株、*Enterobacter* 17 株、*Proteus vulgaris* 19 株、計 171 株に対する本剤および SCE-963 の MIC を測定した。本剤は *E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus sp.*、*Serratia* に対し SCE-963 よりはるかにすぐれた抗菌力を示し、特に *Serratia* には卓越した成績であった。

(2) 吸収、排泄：本剤 0.5g および 1.0g one shot 静注後の血中濃度 ( $n=2$ ) は、0.5g 投与で注射 15 分後に 41.0  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示し漸減した。1.0g 投与では注射 15 分後に 77.0  $\mu\text{g/ml}$  のピークを示し 8 時間後には 1.8  $\mu\text{g/ml}$  に減少した。血中半減期は各々 66 分、90 分であった。8 時間までの尿中回収率は 0.5g、1.0g 投与時各々 45.7%、78.5% であった。

2. 慢性複雑 UTI 21 例に対し 1 日 1~2g、5 日間投与後 UTI 薬効評価基準により判定し、著効 8 例、有効 11 例で有効率 90.5% をえた。1 例に蕁麻疹が出現

したが、末梢血、生化学検査では本剤によると思われる異常値は記録されなかった。

## 65. 6059-S の基礎的、臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

戸次英一・平沢貞子・阿部 弘

同 内科

Oxacephem 系抗生物質 6059-S を用い外科的炎症性疾患の臨床効果を検索した。この際可能な例において手術時の組織内濃度を検索して臨床効果との関連を検討した。

急性および亜急性胆嚢炎 8 例の術前治療効果は著効 1, 有効 7 であったが、症状軽快後手術時に 6059-S 500 mg を術前筋注し 6059-S の A, B 胆汁, 胆嚢壁内濃度を検索した。A 胆汁は 2~3 時間後にピークに達し 1 例では 195.0  $\mu\text{g/ml}$  を認め、B 胆汁でも 3.21~20.1  $\mu\text{g/ml}$  の高値を認めた。胆嚢壁も炎症の強いものは 3.45~9.50  $\mu\text{g/g}$  に達し、起炎菌を求め得たのは 1 例であったが、その *E. coli* の MIC 0.2  $\mu\text{g/ml}$  ( $10^6$ ) よりも大幅な高値であった。腹膜炎患者 7 例の臨床効果は著効 4 例、有効 2 例、やや有効 1 例であったが、起炎菌の判明した 4 例の *E. coli* の MIC は 0.2  $\mu\text{g/ml}$  ( $10^6$ ) で、1 例の *Klebsiella* の MIC は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  ( $10^6$ ) であり、炎症組織内濃度はこれよりも 50 倍以上の高値をしめた。

6059-S 組織内濃度は胆石症 9 例、虫垂炎 18 例、その他 18 例の計 45 例で求め得たが、虫垂炎においては虫垂組織内濃度が軽症で、2.00~3.30  $\mu\text{g/g}$ 、中等症で 3.15~7.30、重症例で 4.87~8.05  $\mu\text{g/g}$  の値をしめし、炎症程度と正の相関を認めた。6059-S の MIC が高値をしめすグラム陽性球菌の感染症においても臨床効果は比較的良好で、有効以上の症例が多く認められた。

## 66. 新 Oxacephem 系抗生物質の抗菌力、吸収、排泄、および外科臨床応用について

中山一誠・岩井重富・秋枝洋三

坂部 孝・石山俊次

日本大学医学部第 3 外科

新 Oxacephem 系抗生物質 6059-S について基礎的臨床的検討をおこなった。抗菌スペクトルは HR-756 と類似した抗菌力を示した。外科病巣由来黄色ブドウ菌 27 株の感受性分布は 0.8  $\mu\text{g/ml}$  に 1 株、12.5  $\mu\text{g/ml}$ ~100

$\mu\text{g/ml}$  に 25 株、100  $\mu\text{g/ml}$  以上に 1 株分布した。ピークは 12.5  $\mu\text{g/ml}$  に 12 株である。大腸菌 27 株では 0.2~1.56  $\mu\text{g/ml}$  にすべての株が分布し、ピークは 0.4  $\mu\text{g/ml}$  に 14 株である。*Klebsiella* 27 株では 0.1~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に 26 株、50  $\mu\text{g/ml}$  に 1 株分布し、ピークは 0.2  $\mu\text{g/ml}$  に 13 株である。*Enterobacter* 22 株では 0.2~0.8  $\mu\text{g/ml}$  に 14 株、6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  に 8 株分布し、ピークは 0.4  $\mu\text{g/ml}$  に 10 株である。*Serratia* 27 株では 0.4~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に 13 株、6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  に 8 株、100  $\mu\text{g/ml}$  に 1 株、100  $\mu\text{g/ml}$  以上に 1 株分布し、ピークは 0.4  $\mu\text{g/ml}$  に 8 株である。緑膿菌 27 株では、12.5~100  $\mu\text{g/ml}$  20 株、100  $\mu\text{g/ml}$  以上に 7 株分布し、ピークは 25  $\mu\text{g/ml}$  に 9 株である。健康成人男子 3 名に本剤 1,000 mg 静注し血清および尿中濃度を Cup 法にて測定した。血中濃度は投与後 5 分にピークとなり平均 130.7  $\mu\text{g/ml}$  を示した。尿中濃度は 1 時間でピークとなり平均 4,166.7  $\mu\text{g/ml}$  を示し、6 時間までの平均尿中回収率は 55.2% であった。外科臨床用として 20 症例に本剤を使用し、有効 17 例、無効 3 例であった。副作用については、GPT 34 から 52 に上昇例と GOT が 75 から 114 と上昇した例がそれぞれ 1 例ずつ認められた。

## 67. 外科領域における 6059-S の基礎的、臨床的検討

加藤 繁次・田中 豊治

石田元比古・竹中 信夫

東京歯科大学外科

新しく開発された注射用 Oxacephem 系抗生剤 6059-S について若干の基礎的、臨床的検討を加えたので報告する。

### I 吸収、排泄

総胆管結石、術後 T-tube 挿入剤での血清および胆汁内濃度測定では、本剤 1 g one shot 静注後、血清では 1 時間、胆汁では 2~3 時間でピークに達し 3 例の平均は、それぞれ 56.3  $\mu\text{g/ml}$ 、53~92  $\mu\text{g/ml}$  となっている。1 例を除いて胆汁内濃度は非常に良好であり血清の約 3 倍高い移行率を示している。

### II 臨床成績

症例は表在性軟部組織感染症 12 例、汎発性腹膜炎 1 例である。年齢は 10 才~72 才、男子 11 名、女子 2 名で投与量は 6059-S 1 日 1~2 g を 3~54 日間 one shot 静注した。起炎菌は *S. aureus* 4 株、*S. epidermidis* 1 株、*E. coli* 1 株、*Bacteroides* 1 株で、その他陰性が 1 名、不明が 6 例であった。投与効果の認められたものは著効 5 例、有効 5 例で 77% であり、やや有効 2

例、不明1例となっている。本剤の投与により副作用は全例に認められなかった。

本剤の胆汁内移行は既存の注射用セファロsporin剤に比して高く、重症感染症を除く、軽・中等度の表在性軟部組織感染症ならびに胆道系感染症に対してきわめて有効な薬剤であると思われる。

## 68. 6059-S の胆汁および胆嚢組織内濃度の検討、ならびに使用例の検討

野々下頼之・吉田 篤・毛受松寿

東京医科歯科大学第1外科

10例の胆石症例について、6059-Sの胆嚢胆汁および胆嚢組織内への移行について調べた。術前に6059-S 1gを1回、one shot 静注した群をA群、3回静注した群をB群として両者の差を見た。胆汁中濃度は、A群では0.62 µg/ml~79.8 µg/ml、B群では、0 µg/ml~133.0 µg/mlの値を得た。結石嵌頓例では両群とも低い、非嵌頓例ではB群のほうが高い。組織内濃度は、A群が7.95 µg/g~33.0 µg/g (平均14.14 µg/g)、B群が6.36 µg/g~42.0 µg/g (平均18.96 µg/g)でB群のほうがやや高い。胆汁中、組織中とも嵌頓例を除けば十分な有効濃度が得られ、両者とも投与量を増すことでさらに高濃度の移行を期待できる。

8例の感染症例に対し、6659-S 1.0g×3/日を点滴静注にて投与しその効果を検討した。胆道感染3例、術後腹腔内膿瘍3例、肺炎に合併した腹腔内感染例2例で、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*等が検出され、発熱、白血球増多を伴った。8例中7例で、投与後4~12日に解熱、白血球減少を認め有効と判定した。1例は腎不全、呼吸不全を合併した重症例で無効であった。予備実験として、胆汁中での6059-S -20℃保存時の力価経時の変化を検討したが、検体採取から7日以内の測定が望ましいという結果が得られた。

## 69. 外科領域における6059-Sの基礎的・臨床的検討

山田好則・花谷勇治・石引久弥

慶応義塾大学医学部外科学教室

9例の外科的疾患に対し、Oxacephem系抗生物質6059-Sを投与し、その臨床効果および腹腔滲出液中への分布について検討した。

9症例の内訳は、感染症の5例と手術後感染予防投与を行なった4例である。感染症は、胃癌術後の限局性腹膜炎の2例、食道癌術後の縫合不全に基づく感染症の2例、肛門周囲膿瘍の1例である。感染予防症例は、い

れも胃癌根治術後例で、うち3例については、腹腔滲出液中への本剤の分布の検討を行なった。

臨床効果では、5例の感染症のうち、肛門周囲膿瘍と胃癌術後の限局性腹膜炎の各1例が有効で、他の3例はやや有効または無効であった。起炎菌別にみると、*Staphylococcus epidermidis*と*Enterococcus*の分離された各1例が有効で、やや有効または無効の3例は、いずれもグラム陰性桿菌や嫌気性菌などによる複数の菌による感染であった。

副作用の検討では、検査成績上、本剤と明らかに関連のあるものはなかった。自覚症状では、1gないし2gのone-shot 静注時に、悪心、不快感を訴えるものがあった。

腹腔滲出液への分布は、3例について術後3~5日間検討を行なったが、滲出液量、滲出液中の本剤の濃度のいずれも一定の傾向を示さなかった。但し、3例とも本剤の濃度は比較的高く、術後第2日目では、3例のいずれもが10 µg/ml以上の濃度を示した。

## 70. 外科領域における6059-Sの基礎的・臨床的検討

山田 良成・斉藤 敏明

川崎市立川崎病院外科

塩野義製薬で開発された6059-Sを臨床試験に用いる機会を得たので結果を報告する。

1) 抗菌力 臨床分離した黄色ブドウ菌17株、大腸菌13株、*Klebsiella* 21株について、日本化学療法学会標準法でCEZ, CMDと比較検討した。

黄色ブドウ菌に対し、本剤のMICは3.13~25 µg/mlで、他2剤に数段劣る。但し*E. coli*には0.1~0.39 µg/ml、*Klebsiella*には、0.18~0.78 µg/mlと、他2剤が50~100 µg/mlに及ぶのに比べ、有意の優位性を認めた。

2) 臨床検討 汎発性腹膜炎8例、術後腹腔内膿瘍3、胆道感染6、肛門膿瘍2、肺炎1、計20例につき検討した。投与量、投与方法は1日2g分2、15例。3g分3、3例。4g分2、3例の21方法/20例である。静注13、点滴7例(6/7例は100mlに溶解30~40分で投与)であった。投与総量は、最低12g/6日、最高98g/27日であった。

3) 成績 20例中15例(75%)に有効であった。

4) 副作用 自覚的なものではなく、臨床検査成績ではGOT, GPTが本剤投与中に軽度上昇したもの3例、本剤投与後CB-PC, GM投与後(本剤投与後12日)に高度上昇したもの1例を認めたが、本例は重篤症例で治療内容も複雑であったので、その要因を明らかに出来ない。

## 71. 外科領域における 6059-S の基礎的・臨床的検討

由良二郎・品川長夫・恵美奈実  
土井孝司・石川 周・松垣啓司  
花井拓美

名古屋市立大学第1外科

新しいセファロスポリン系抗生剤である 6059-S について外科領域における基礎的、臨床的検討を行ない、次の結論を得たので報告する。

(1) 抗菌力：外科病巣分離の *E. coli* 20 株, *Klebsiella* 18 株, *Enterobacter cloacae* 7 株について 6059-S, CEZ, CBPC の抗菌力 (MIC) を比較した結果, 6059-S がいずれも最もすぐれ, MIC のピークは *E. coli* で 0.2  $\mu\text{g/ml}$ , *Klebsiella* で 0.2~0.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

(2) 吸収・排泄：家兎における 6059-S 20 mg/kg 1 回筋注した際の胆汁中濃度は血中ピーク値よりもやや低く平均回収率は 6 時間までで 0.73% であった。ヒトにおける胆汁中移行は, 6059-S 1,000 mg 1 回静注症例 3 例で胆汁中ピーク値は各々 8.2, 267, 20.3  $\mu\text{g/ml}$  で 6 時間までの回収率は 0.03, 3.57, 0.25% と症例差が大きかった。全体としては中等度移行群と考えられた。

(3) 臨床使用成績：6059-S を外科的感染症 23 例に使用した。投与方法は 1 日 1 g 点滴静注 2 回が主で, 重症例には 2 g を 2 回投与した。その結果, 臨床効果は著効 4 例, 有効 13 例, やや有効 1 例, 無効 3 例, 判定不能 2 例で, 有効率は 21 例中 17 例, 81.0% であった。

(4) 副作用：臨床使用例 23 例中 1 例に本剤投与 5 日目に全身発疹を認め投与中止とした。本症例は投与中止後速やかに軽快した。その他には特に本剤によると考えられる自覚的副作用は認めなかった。

## 72. 胆道感染症の化学療法 (X) 6059-S 胆汁中および胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について

谷村 弘・関谷 司・日笠頼則  
京都大学医学部第2外科

胆道感染症 29 例と胆道疾患 36 例, 計 65 例を対象とし新しい Oxacephem 系抗生物質の 1 つである 6059-S の基礎的、臨床的検討を行ない、以下の結論を得た。

1) 6059-S 1 g 静注後の血中濃度は, 投与 5 分後 140.9 $\pm$ 14.8  $\mu\text{g/dl}$  で, 1 時間以降は殆んど CEZ と同じ値を示した。

2) T 字管挿入例における, 1 g 静注後の胆汁中濃度

の経時的測定では, ピーク値は 2, 3 時間後にみられ最高 300  $\mu\text{g/ml}$  に達した。1~2 時間後の胆汁中濃度は 108.7 $\pm$ 17  $\mu\text{g/ml}$  であり, 6 時間後も 63.3 $\pm$ 20.6  $\mu\text{g/ml}$  と高値が持続した。また, cross over 試験を行なった例での CEZ 1 g 静注後の胆汁中最高濃度は, 10.9~27  $\mu\text{g/ml}$  にとどまり, 全例において 6059-S が明らかに高い胆汁中濃度が得られた。

3) 1 g 静注 6 時間後までの胆汁中回収率は, 6059-S では平均 0.89% (最高 1.7%) と, 明らかに CEZ 1 g での 0.06% に比較して高く, 両剤とも胆汁排泄の比較的良好な症例で約 6 倍の差があった。

4) その際の尿中回収率は, 6059-S 52.6%, CEZ 57.7% といずれも健康人より低値であった。

5) 1 g 静注 2 時間後の胆嚢組織内濃度は, 16.9 $\pm$ 5.6  $\mu\text{g/g}$  であった。

6) 1 日 1~4 g 使用した臨床成績は 29 例中, 著効 2 例, 有効 22 例, やや有効 3 例, 無効 2 例 (有効率 82.8%) であった。細菌別臨床の効果では, *E. coli* 83.3%, *Klebsiella* 88.9% と良効であった。

7) 薬剤によると思われる副作用は認められなかった。

## 73. 外科領域における 6059-S の基礎的・臨床的検討

酒井克治・藤本幹夫・上田隆美  
大阪市立大学外科学第2教室

川 畑 徳 幸  
芦原病院

沢 田 晃  
大阪市立桃山市民病院外科

土 居 進  
大阪市立北市民病院外科

佐々木武也  
藤井寺市立道明寺病院外科

政田 明德・川嶋 正好  
城東中央病院外科

Oxacephem 系に属する新抗生物質 6059-S の体液内濃度を測定するとともに, 臨床例にも使用したのでその成績を報告する。

健康成人 3 例について 6059-S の血中濃度, 尿中排泄量を測定したほか, T-tube, PTCD-tube を介して採取した胆汁の濃度を測定した。測定には, 検定菌として

*E. coli* をもちいる薄層カップ法を行なった。健康成人 volunteer 3名に 6059-S 1g を1時間かけて点滴静注すると、血中濃度は投与終了直後に平均 45.3  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示したのち次第に下降したが、8時間後にもなお平均 4.9  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃度がえられた。尿中には2時間までに投与量の平均 36% が排泄され、8時間までの累積総排泄量は 64.3% であった。本剤は胆汁中への移行がよく、症例により、投与方法により差があるが血中濃度に近いピーク値がえられた。

本剤が投与された臨床例は 41 例で、そのうちわけは膿瘍 4 例、虫垂炎・腹膜炎・腹腔内膿瘍 16 例、胆道感染症 10 例、縦隔炎・膿胸 5 例、その他の感染症が 6 例である。投与量は 1 回 0.5~1.0g, 1 日 2~3 回であったが、27 例 (66%) で 1 回 1.0g, 1 日 2 回投与が行なわれた。投与期間は 5~17 日間、投与総量は 5.0~39.0g であった。

その臨床効果は、著効 18 例、有効 12 例、やや有効 5 例、無効 5 例、不明 1 例であり、有効率は 75% になる。

副作用としては、下痢 1 例のほか、GOT, GPT の上昇したものが 4 例あった。しかし、そのうち 3 例では輸血、麻酔、手術の影響を無視することができず、必ずしも本剤による副作用とは断定できない。

#### 74. 外科領域における 6059-S の臨床使用経験

石井哲也・市川 徹・横山 隆

広島大学医学部第 1 外科

6059-S は新しく開発された Oxacephem 系抗生物質で、Gram 陰性桿菌に対して強い抗菌力を有し、特に従来の Cephalosporin 系抗生物質に対して感受性の低い Indole(+) *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* に対しても極めて強い抗菌力を示す Broad spectrum の抗生物質である。

われわれは本剤を外科的感染症 9 例に投与し、その臨床効果、副作用につき検討を加えたので報告する。

対象は当科に入院した患者で、外科的感染巣を有する男 5 例、女 4 例、年齢は 44 才から 78 才にわたり、全例、基礎疾患を有していた。感染症名は胆道感染 5 例、腹腔内膿瘍 2 例、後腹膜膿瘍 1 例、敗血症 1 例である。

投与量は 1 回 1g~2g, 1 日 2~3 回を 3~5 分かけゆっくり静注、投与期間は 5~13 日間に及んだ。副作用については自、他覚所見、投与前後の血液像、肝機能、腎機能について検討した。

その結果、有効 7 例、やや有効 1 例、無効 1 例と

77.8% の有効率であった。投与症例について、特記すべき副作用は認められず、臨床的に有用性の高い薬剤と考えられた。

#### 75. 6059-S の外科領域における基礎的・臨床的検討

山本 泰寛・志村 秀彦

福岡大学医学部第 1 外科教室

肝石症で胆嚢摘出術および総胆管ドレナージを施行した 2 症例に新しいセファロsporin 系抗生物質である 6059-S を 1.0g 1 回静注後経時的に血中、胆汁中および尿中濃度を測定し、尿中回収率について検討した。

症例①は 71 才男性で、GOT, GPT, AL-ph, の上昇した、肝障害例であり、症例②は 54 才の女性で、GOT, GPT, AL-ph, は異常なかった例で、2 例とも、BUN, Creatinine, には異常を認めなかった。血中濃度は注射後 30 分で 56.5  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間目に 47.8  $\mu\text{g/ml}$ , 5 時間目は 8.1  $\mu\text{g/ml}$  と早い下り方をしめた。胆汁中排泄濃度は症例②のみで測定した。1 時間目より排泄を認め 2~3 時間に 80.9  $\mu\text{g/ml}$  と高濃度でピーク値をしめし 3~4 時間では 44.1  $\mu\text{g/ml}$ , 5~6 時間では 18.9  $\mu\text{g/ml}$  と下った。尿中排泄は 1~3 時間に 3090  $\mu\text{g/ml}$  と高濃度排泄でピーク値を測定し、6 時間までに 93.9% の回収率で殆ど全排泄を認め、1 日回収率は 94.2% であった。

次いで外科術後感染症の 9 例に本剤を 1 回 1.0~2.0g を 1 日 2 回静注にて 5~10 日間投与し、臨床的使用成績として有効 7 例、無効 2 例の有効率 77.8% を得た。その無効例は重篤なる原疾患をもつ創感染と胆管炎の各 1 例であった。細菌学的に *Ser. marcescens*, *Ps. aeruginosa*, *S. aureus* の各 1 株に除菌効果が見られなかっただけである。副作用として重篤なものはなく、原疾患によると思われる、GOT, GPT の上昇した 2 例を経験した。

#### 76. 産婦人科領域における 6059-S に関する研究

張 南薫・国井勝昭・中山徹也

昭和大学産婦人科

福永 完吾

島田綜合病院産婦人科

〔目的〕注射用 Cephalosporin 系抗生物質 6059-S について産婦人科領域感染症分離株に対する抗菌力、静注後の吸収、臓器内濃度、母児間移行を検討し、産婦人科

領域感染症に対する臨床効果、副作用、有用性等の検討を目的とした。

〔方法〕 抗菌力は化療標準法により行なった。

体液内濃度：臓器内濃度は *E. coli* 7437 株を検定菌とする薄層カップ法により測定した。臨床試験は昭和大学関連施設において行ない、1回 1~2g, 1日 1~2回静脈内投与方法で効果を検討した。

〔結果〕 1. 抗菌力：臨床分離株の 6059-S 感受性は、*E. coli* をはじめとするグラム陰性桿菌群では強い抗菌力を示すが、グラム陽性球菌群には mild であった。

2. 吸収・母児間移行：臓器内濃度；1g 静注濃度の母体血中濃度は、20分値平均 38.4, 30分値 48.2, 1時間値 21, 2時間値 12.0, 3時間値 10, 4時間値 12.0, 7時間値 0.6 µg/ml であり、その際の臍帯血中濃度は 30分 11.4, 1時間 16.9, 2時間 9.3, 3時間 8.2, 4時間 8.2 µg/ml であり、羊水中は 0.6~13.2 µg/ml が移行した。

1g 静注後、1時間前後に摘出した骨盤内臓器の子宮内には 6.5~43.0 µg/g, 卵巣内には 12.2~21.8 µg/g, 卵管内には 5.1~32.0 µg/g の組織内濃度が認められた。

3. 臨床成績：子宮内膜炎、卵管溜膿腫等の婦人科の感染症 8 例に 1回 1~2g, 1日 2回静脈内投与方法で良好な結果を認め副作用はなかった。

〔考察〕 近年の婦人科の感染症はグラム陰性桿菌感染が多いが、上記諸成績から、産婦人科領域感染症に対する有用性を認めた。

## 77. 6059-S の使用経験

中村英世・岩田嘉行・林 茂

川崎市立川崎病院産婦人科

〔目的〕 新しい抗生物質である 6059-S の尿路感染症および骨盤内感染症に対する臨床効果および細菌学的効果を知るのを目的とした。

〔方法および用量〕 対象は川崎市立川崎病院産婦人科病棟に入院中の患者 8 名で、年齢は 24 才から 52 才にわたっている。基礎疾患として婦人科悪性腫瘍を有している者はない。

対象疾患は尿路感染症 3 名、骨盤内感染症 5 名で、尿路感染症患者にはカテーテル留置等の処置は施していない。

投与方法は全例点滴または静注、およびその混合で、総投与量は 10g から 63g となった。

〔成績〕 尿路感染症 3 例の臨床成績は著効 2 例、無効 1 例であった。検出菌についてみると、著効 2 例が *E. coli*, 無効例は *Klebsiella* であった。骨盤内感染症 5 例

(付属器炎、骨盤腹膜炎 4 例、子宮内膜炎 1 例) の臨床成績は、著効 1 例、有効 3 例、やや有効 1 例となった。骨盤腹膜炎の 3 例はドレナージを併用している。

この内、菌を検出したのは 3 例で、*E. coli*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*+*B. fragilis*+*B. distasonis* であった。

MIC 測定可能の 3 株の結果は、 $10^8$  接種で *B. fragilis* 0.78, *B. distasonis* 1.56, *S. pneumoniae* 1.56 (µg/ml) であった。

## 78. 産婦人科領域における 6059-S の試用経験

山田 文夫

大阪市立母子センター

〔目的〕 塩野義製薬株式会社において新しく開発された Oxacephem 系抗生物質 6059-S の臨床効果を検討しようとして試みた。

〔方法〕 当所および関連病院において、膀胱炎 7 例、骨盤腹膜炎 1 例に本剤を試用した。検出菌は *E. coli* 6 例、*Klebsiella* 1 例、グラム陰性桿菌 1 例で、これら症例に 6059-S を原則として 1g 1日 2回 5日間静脈内に投与した。

〔成績〕 全例に菌の消失を認め、臨床症状の改善、消失をみた。また何らの副作用も認めなかった。

〔考察〕 以上の試用経験から 6059-S は臨床使用上好都合な薬剤と考えられる。

## 79. 産婦人科領域における 6059-S の基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・白藤博子・内田昌宏

川崎医科大学産婦人科

6059-S について臨床分離株に対する抗菌力ならびに臨床効果、副作用の検討を行なった。

抗菌力：各種臨床分離株に対する抗菌力は *S. aureus* では CEZ, GM よりやや劣る成績であった。しかし *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Serratia* 等に対してはすぐれた抗菌力を示し CEZ, GM, AMK, SBPC よりすぐれていたが、*P. aeruginosa* に対しては、GM, AMK より劣っている。また、菌量による変化がいく分みられた。

臨床成績：産婦人科領域における尿路感染 15 例およびその他の感染症 9 例の合計 24 例に、1日 1~4g の 6059-S を 2 回にわけて 3~27 日間、静脈内投与し、その効果を検討した。

結果は 24 例中 23 例に菌消失を認め (消失率 95.8%)、23 例に有効以上の成績を得た (有効率 95.8%)。

1例にWBCの異常が認められたが本剤投与中止後10日目に正常に復した。

## 80. 婦人科領域における6059-Sの使用経験

鬼木寛二・山本和喜・白川光一  
福岡大学医学部産婦人科学教室

婦人科領域における6059-Sの臨床効果について当科の10症例について検討を行なった。

投与法は全例、点滴静注、 $1g \times 1$ または $2g \times 2/day$ 、2~6 days、総量は4~8gであった。

症例は、年齢27~67才、子宮内膜炎3例、単純子宮全摘後の腹腔内血腫の感染1例と骨盤腹膜炎1例、膀胱炎1例、複雑性尿路感染症3例、人工受精後子宮付属器炎1例の計10症例で、約半数は子宮内胎児死亡や子宮頸癌などの基礎疾患を有していた。

効果判定に関し、臨床症状的には下腹部の自発痛ないし圧痛の軽快あるいは消失、解熱などをみ、細菌学的には投与前に認められていた*E. coli*, *P. mirabilis*, *S. faecalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, などの菌株が投与後には、ほとんど消失した。ただし*S. faecalis*のみは投与前後で変化がなかった。一般血液および生化学検査では白血球数の減少、CRPの陰転、血沈の改善がほとんどの症例でみられた。

副作用は食欲不振、嘔気が1例にみられたが、投与中止により改善した。

以上より臨床効果、細菌学的効果としては有効で、一般血液および生化学検査などでも副作用的变化はみられなかった。既存の抗生物質は婦人科領域の感染症では効果が余りみられなかったが、今回の6059-Sの使用成績からして今後期待されるものであろう。

## 81. 産婦人科領域における6059-Sに関する基礎的・臨床的検討

本村龍太郎・森 広康・谷口忠臣  
吉田茂生・山辺 徹  
長崎大学産婦人科

私どもは産婦人科領域における6059-Sに関する基礎的ならびに臨床的検討を試み、次のような結果を得た。

1. 抗菌力：*E. coli* (10株), *Klebsiella aerogenes* (10株) および *Proteus morgani* (10株) に対するMICは0.19~3.13  $\mu g/ml$  に分布していた。

2. 臍帯血および羊水中移行：妊婦に6059-S 1g 静注投与後の体内分布の最高値は、母体血清中では投与

13分後の症例で60.2  $\mu g/ml$ 、臍帯血清中では投与43分後の症例で14.2  $\mu g/ml$  および羊水中では投与3時間10分後の症例で12.7  $\mu g/ml$  であった。なお、臍帯血清中への移行率は母体血清中濃度の1/5~1/4であった。

3. 性器組織内移行：6059-S 1g 静注投与2時間30分および3時間後における性器組織（卵巣、卵管、子宮外膜、筋層、内膜、頸管）移行濃度は、前者で1.4~5.0  $\mu g/ml$ 、後者で0.7~2.5  $\mu g/ml$  に分布しており、最も濃度が高いものは子宮外膜、内膜であった。

4. 臨床成績：性器感染症5例（術後断端感染、付属器膿瘍、子宮内感染、産褥熱）、骨盤内感染症6例（骨盤腹膜炎、骨盤内膿瘍、骨盤死腔炎）および尿路感染症1例（急性腎盂腎炎）に対して、原則として6059-S 1~2g/日を5~7日間投与したところ、骨盤死腔炎1例を除く全例に有効で、その有効率は91.6%であった。なお、特記するような副作用は認められなかった。

## 82. 耳鼻咽喉科領域における6059-Sに関する基礎的・臨床的研究

岩 沢 武 彦  
札幌通信病院耳鼻咽喉科

新 Oxacephem 系抗生物質 6059-S の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で各標準菌株に対して *Staphylococcus aureus* に 3.13~6.25  $\mu g/ml$  とグラム陽性球菌に対しては比較的 MIC が高く、*Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性菌に強い抗菌力を示した。また臨床分離株の *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* および *Pseudomonas aeruginosa* などについて MIC を調べた。6059-S の血中濃度は、健康成人に 500 mg 静注後 15 分から 6 時間までの時間的消長を薄層カップ法で測定した。また 500 mg 静注 1 時間後に手術時に採取した口蓋扁桃および上顎洞粘膜組織への活性値とその時点における血清濃度とを対比した。

耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症 30 例に対して 6059-S を 1 日 1 g one shot 静注療法を行なった結果、著効 22 例、有効 7 例およびやや有効 1 例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると 29 例 96.6% の好成績がえられ、臨床的に副作用の発現が認められなかったため報告した。

## 83. 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

Cephalosporin 骨格の1位のSのかわりにOをいれて創られた Oxacephem 系新抗生物質 6059-S の有用性評価のため下記の検討を行なった。

<1> 最小発育阻止濃度 (MIC): 教室保存の患者病巣分離株 64 株と標準菌株についてその MIC を化膿標準法に従って測定した。

*S. aureus*, *S. epidermidis* ではその MIC のピークは 12.5 µg/ml にあり, *P. mirabilis* は 0.39 µg/ml までですべての発育が抑えられ, *E. coli*, *Klebsiella* でも良好な MIC 値を示した。*P. aeruginosa* 12 株では, ピークは 50~100 µg/ml にあり, 100 µg/ml 以上の耐性株が1株見られた。このものの GM に対する MIC は 3.21 µg/ml であった。逆に GM に対して 100 µg/ml 以上の耐性を示した株に対する 6059-S の MIC は 12.5 µg/ml であった。*S. aureus* 209P の MIC は 12.5 µg/ml, *E. coli* NIH-JC2 は ≤0.2 µg/ml, *P. aeruginosa* NCTC 10490 は 12.5 µg/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才と32才の男性に対して one-shot にて静注して表のような成績を得た。

氏名	投与量	扁桃	血清
S. Y 16M	1g	15 µg/g	50 µg/g
N. O 32M	0.5 "	12.4 "	44 "

<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11例に投与した。投与方法は点滴静注によって朝夕2回投与した例が3例で, 残りはいずれも1日1回の one-shot 静注であった。評価不能の例が2例だったが, 残る9例はいずれも著効あるいは有効の成績を示した。全例に副作用は認められなかった。

## 84. 眼科領域における 6059-S の基礎的・臨床的検討

大石 正夫・西塚 憲次  
本山まり子・小川 武  
新潟大学眼科

新しい注射用 Oxacephem 系抗生物質, 6059-S の眼科臨床応用のために行なった, 基礎的臨床的検討成績を報告する。

方法: 1) 教室保存株に対する本剤の MIC を, 日本化療学会標準法により原液接種で測定した。同様方法で, 臨床分離の *S. aureus* 20 株および *Ps. aeruginosa* 10 株に対する感受性分布を検査した。2) 白色成熟家兎に 50 mg/kg 1回静注して眼内移行の動態を検討した。3) 各種眼感染症 10 例に対して, 本剤を午前中 1.0g 1回点滴静注, 午後には 0.5g 1回筋注を追加して臨床効果を検討した。

成績: 1) 本剤の抗菌スペクトルは, CER, CEZ に類似しており, 緑膿菌にはよりすぐれた抗菌力を示した。*S. aureus* は 1.56~12.5 µg/ml の範囲に分布して, 6.25 µg/ml に分布の山があった。*Ps. aeruginosa* は 25~100 µg/ml に分布し, 分布の山は 50 µg/ml にみられた。2) 家兎眼の前房水内へは, 注射 1/2 時間後に 6.07 µg/ml の peak 値がえられ, 房血比は 20.0% であった。1/2 時間における眼組織内濃度は外眼部組織に高値を示し, 眼球内部にもかなり良好な移行をみた。3) *S. epidermidis*, GNR, 嫌気性菌がそれぞれ検出された角膜潰瘍 3 例には 4~5 日間に 6.0~7.0g を注射して, 1例著効, 1例に有効であった。

*S. epidermidis*, GNR が検出された化膿性虹彩毛様体炎 7 例では 3~7 日間に 6.0~14.0g 投与して, 3例に著効, 2例に有効の結果を示した。

副作用としてみとむべきものはなかった。