

6059-S の基礎的臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・福井 洸・川口義明・中沢浩亮

木原令夫・鈴木達夫・小山 優・星原芳雄

東京共済病院内科

横 沢 光 博

東京共済病院検査科

われわれは臨床分離の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する 6059-S の MIC を測定したが、従来の Cephalosporin に比べ、かなり強い抗菌力を示し Cefotaxime のそれに類似していた。

6059-S 1 g 静注後の血中濃度および尿中回収率を 6 例の volunteer について測定したが、血中濃度は 6 例の平均で 30 分後 86.8 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 32.0 $\mu\text{g/ml}$, 8 時間後 1.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し、half life は 91 分であった。尿中回収率は 8 時間までに 6 例の平均で 76.7% であった。

2 例の慢性気道感染症の患者において 6059-S 点滴注入後の血中濃度および喀痰内濃度を測定したが、1 例では 3 g 点滴で血中濃度の peak が 150.6 $\mu\text{g/ml}$, 喀痰内濃度は 7.2~9.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、他の 1 例では 2 g 点滴で血中濃度の peak が 110.0 $\mu\text{g/ml}$, 喀痰内濃度は 2.2~2.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

臨床治験例は 21 例で、RTI 13 例で効果判定不能の 1 例を除いた 12 例中有効以上が 7 例で有効率 58.3% を示し、その有効率は低かったが、無効例 5 例中 2 例は *Pseudomonas aeruginosa* による慢性気道感染症であった。BTI, UTI その他の感染症 8 例に対しては有効以上が 7 例、87.5% で満足すべき結果であった。

副作用としては、発疹をきたしたものが 1 例、本剤投与後好酸球増多をきたしたものの、GOT が僅かに上昇したものが、各 1 例あったのみである。

6059-S は、Cephalosporin 類似の新抗生物質で、すぐれた抗菌力と広い抗菌スペクトルを有する。われわれは本剤のグラム陰性桿菌に対する抗菌力および人体における吸収、排泄につき検討し、21 例の各種感染症に本剤を投与したので、それらの成績について報告する。

I. 抗 菌 力

臨床材料から分離した各種グラム陰性桿菌 (GNB) につき 6059-S の MIC を Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX) と比較検討した。測定法は日本化学療法学会標準法に従い、接種菌量は over night culture (10^8 cells/ml) と 100 倍希釈液 (10^6 cells/ml) を用いた。

成績: *Escherichia coli* 25 株に対する 6059-S の MIC は Table 1, Fig. 1 に示すように接種菌量 10^8 cells/ml では 92% が ≤ 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml 接種では 84% が ≤ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CPZ より若干すぐれ、CTX とほぼ同様の抗菌力を示した。

Klebsiella pneumoniae 25 株に対する 6059-S の MIC

は Table 2, Fig. 2 に示すように 10^8 cells/ml 接種では 6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ を示したが、 10^6 cells/ml 接種では全株 ≤ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CPZ より若干すぐれ、CTX より若干劣る抗菌力を示した。

Enterobacter cloacae 25 株に対する 6059-S の MIC は Table 3, Fig. 3 に示すように 10^8 cells/ml 接種では 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml 接種では 0.05~25 $\mu\text{g/ml}$ と幅広い MIC を示したが、CPZ, CTX に比し若干すぐれた抗菌力を示した。

Serratia marcescens 25 株に対する 6059-S の MIC は Table 4, Fig. 4 に示すように 10^8 cells/ml 接種では 0.39~25 $\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml 接種では 0.2~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と幅広い MIC を示したが、CPZ, CTX に比しすぐれた抗菌力を示した。

Pseudomonas aeruginosa 25 株に対する 6059-S の MIC は Table 5, Fig. 5 に示すように 10^8 cells/ml 接種では 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml 接種では 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ と幅広い MIC を示し、CTX より若干すぐれ、CPZ より若干劣る抗菌力を示した。

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates
Escherichia coli 25 strains

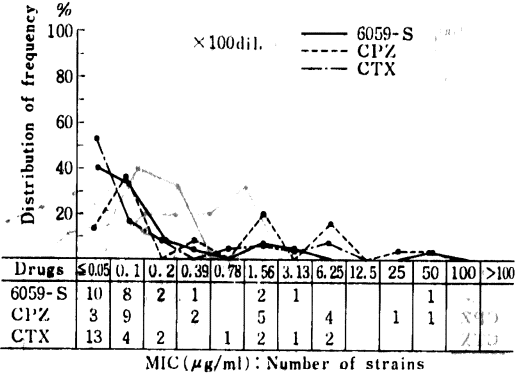
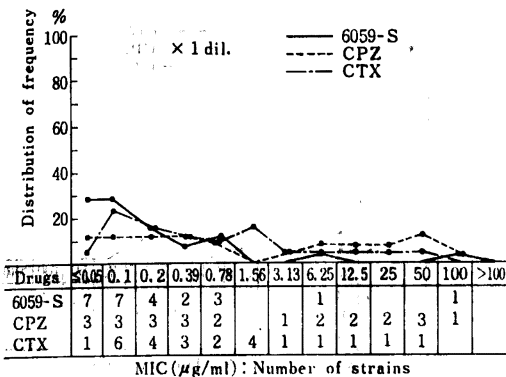


Fig. 1 Correlogram between 6059-S and CPZ or CTX
Escherichia coli (n=25)

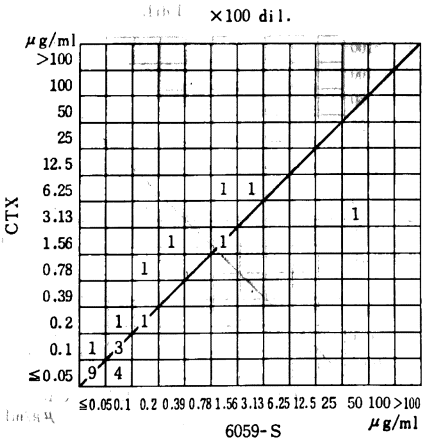
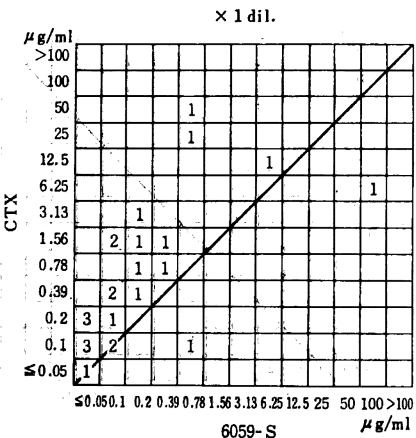
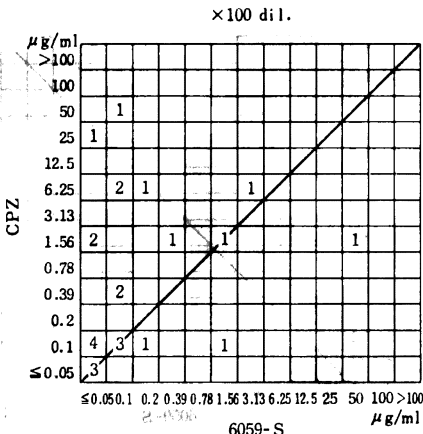
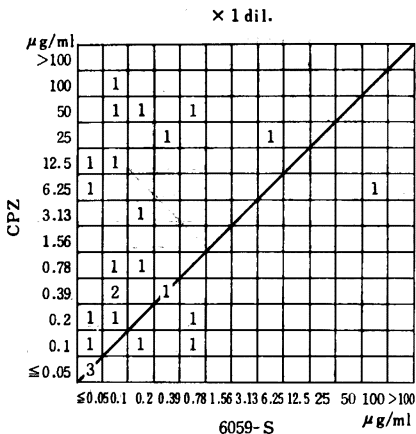


Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
Enterobacter cloacae 25 strains

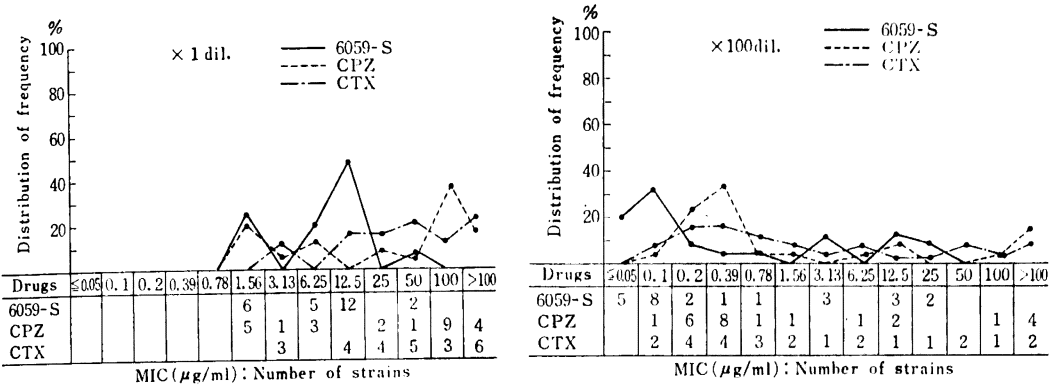


Fig. 3 Correlogram between 6059-S and CPZ or CTX
Enterobacter cloacae (n=25)

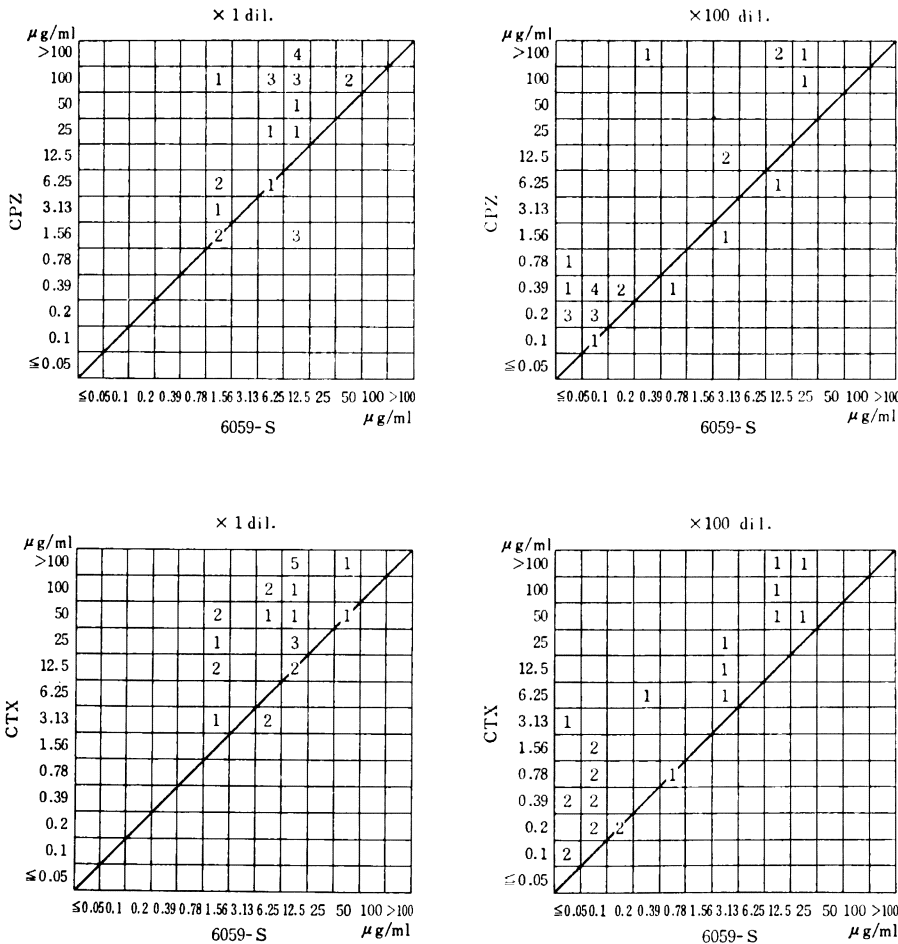


Table 5 Sensitivity distribution of clinical isolates
Pseudomonas aeruginosa 25 strains

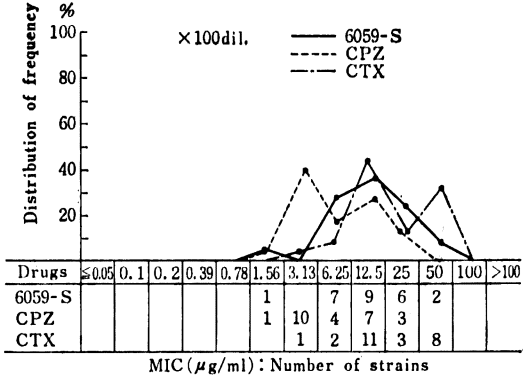
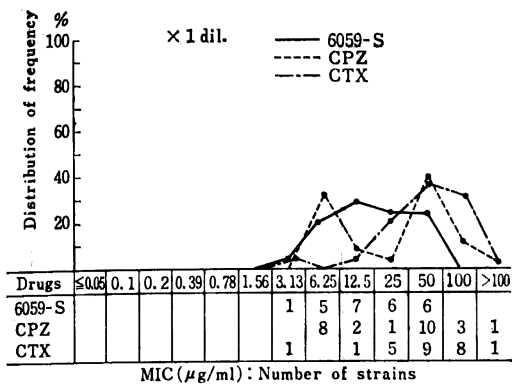


Fig. 5 Correllogram between 6059-S and CPZ or CTX
Pseudomonas aeruginosa (n=25)

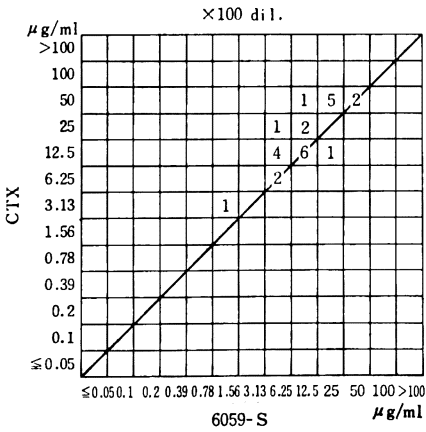
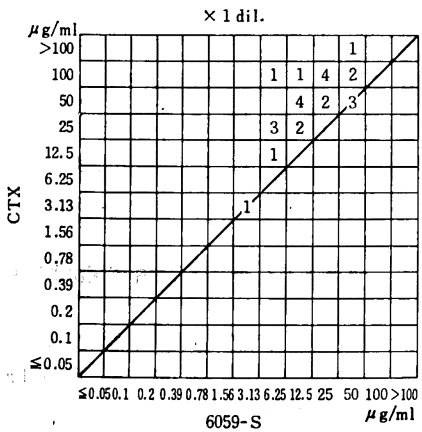
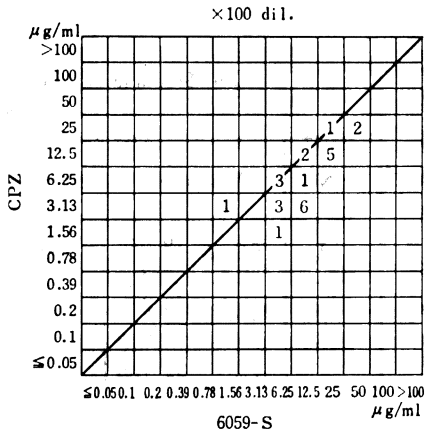
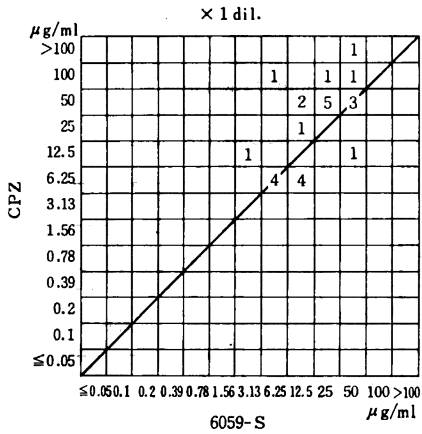


Fig. 6 Serum level of 6059-S

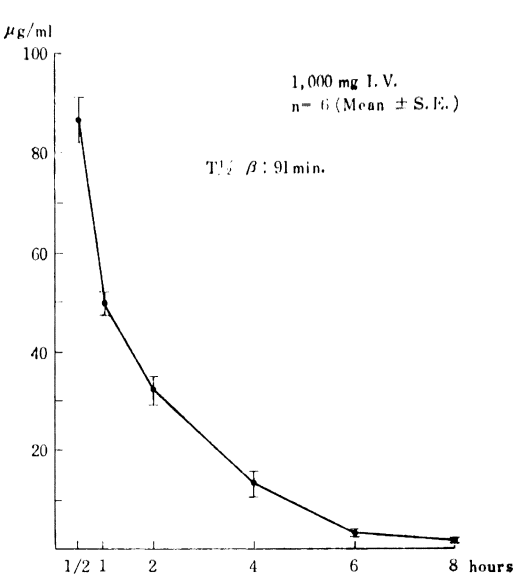


Fig. 7 Urinary excretion of 6059-S

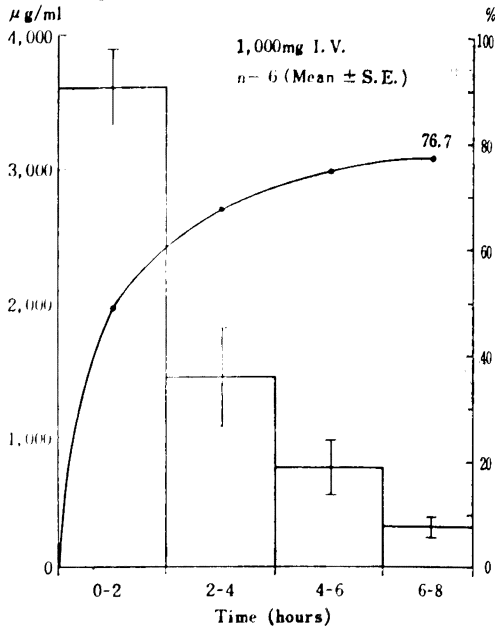


Table 6 Serum levels of 6059-S after single administration by I.V (1,000 mg, n = 6)

No.	Volunteer	Serum level (μg/ml) at hours					
		1/2	1	2	4	6	8
1	T.S. ♂ 36 y.o. 72 kg	100	61.0	43.0	23.0	5.4	2.9
2	S.M. ♂ 30 y.o. 52 kg	75.0	52.0	33.0	12.3	2.7	1.1
3	H.T. ♂ 32 y.o. 66 kg	71.0	47.0	28.0	15.3	3.8	1.1
4	E.T. ♂ 36 y.o. 55.5 kg	100	50.0	24.0	6.2	2.9	1.3
5	H.S. ♂ 30 y.o. 60 kg	85.0	44.0	30.0	18.5	4.0	1.8
6	K.S. ♂ 26 y.o. 57 kg	90.0	44.0	34.0	7.0	2.9	1.8
Mean ± S.E.		86.8 ±5.0	49.7 ±2.6	32.0 ±2.6	13.7 ±2.7	3.6 ±0.4	1.7 ±0.3

II. 吸収および排泄

体液中濃度測定法は寒天孔拡散法を用い、検定菌は *E. coli* 7437, 接種菌量は 5×10^5 cells/ml, 培地は Trypticase soy agar 培地 (pH 7.3 栄研) を用いた。なお、標準溶液は血清中濃度測定には Moni-Trol I 血清を用い、尿中濃度測定には 0.1 M PBS (pH 7.0) を

用いた。

1. 6059-S 1 g 静注後の血中濃度および尿中回収率

6 人の健康成人男子に 1 g を静注し血中濃度と尿中回収率を測定した。その結果は Fig. 6, Table 6, Fig. 7, Table 7 に示すとおりである。血中濃度は 6 例の平均で 1/2 時間後 86.8 μg/ml, 1 時間後 49.7 μg/ml, 2

Table 7 Urinary excretion of 6059-S after single administration by I.V. (1,000 mg, n = 6)

No.	Volunteer	Urinary excretion at hours								Total	
		0-2		2-4		4-6		6-8		0-8	
		μg/mg	mg	μg/mg	mg	μg/mg	mg	μg/mg	mg	mg	%
1	T.S. ♂ 36 y.o. 72 kg	3,100	527	1,400	120.4	1,250	85.0	610	37.8	770.2	77.0
2	S.M. ♂ 30 y.o. 52 kg	3,700	444	750	187.5	260	26.0	270	24.3	681.8	68.2
3	H.T. ♂ 32 y.o. 66 kg	2,500	500	830	220.8	210	50.4	110	27.5	798.7	79.9
4	E.T. ♂ 36 y.o. 55.5 kg	4,400	440	2,400	216.0	510	71.4	110	16.5	743.9	74.4
5	H.S. ♂ 30 y.o. 60 kg	3,500	560	550	132.0	1,050	94.5	400	34.0	820.5	82.1
6	K.S. ♂ 26 y.o. 57 kg	4,400	440	2,700	229.5	1,300	87.1	370	25.9	782.5	78.3
Mean ± S.E.		3,600 ± 303	485.2 ± 21.1	1,438 ± 371	184.4 ± 19.3	763 ± 203	69.1 ± 10.7	312 ± 78	27.7 ± 3.1	766.3 ± 19.9	76.7

Table 8 6059-S concentrations of blood and sputum in two patients

Patient and dose		Time	Hour after administration					
			Before	1	2	3	4	6
No.1 K.A. 82 y.o. ♂ 3 g D.I. (2 hr.)	Blood concentration (μg/ml)	—	—	—	150.6	—	110.0	—
	Sputum concentration (μg/ml)	—	—	7.2	7.6	8.2	9.0	—
	Sputum volume (ml)	—	—	3.5	6.0	5.0	3.0	—
	Sputum character	—	—	P ₄ M ₂	P ₄ M ₂	P ₃ M ₃	P ₄ M ₂	—
No.2 Y.N. 32 y.o. ♀ 2 g D.I. (2 hr.)	Blood concentration (μg/ml)	—	—	—	110.0	—	52.8	29.7
	Sputum concentration (μg/ml)	0	—	—	0	—	2.2	2.4
	Sputum volume (ml)	0.3	—	—	0.4	—	1.3	1.4
	Sputum character	—	P ₂ M ₄	—	P ₃ M ₃	—	P ₂ M ₄	P ₄ M ₂

時間後 32.0 μg/ml, 6 時間後 3.6 μg/ml, 8 時間後 1.7 μg/ml で, その half life (β) は 91 分であった。尿中回収率は Fig. 7, Table 7 に示すように 8 時間までに 6 例の平均で 76.7% が回収され, 投与後 2 時間以内に投与量の約 50% が回収された。

2. 喀痰内移行について

2 例の患者において 6059-S 点滴注入後の血中濃度および喀痰内濃度を測定した。喀痰内濃度測定法は喀痰

を stomacher にかけて, homogenize した後 paper disc 法で行なった。標準溶液は 0.1 M PBS (pH 7.0) を用いて希釈した。

No. 1 82 才 ♂ 気管支拡張症 (Table 9, No. 11)

本剤 3 g を 500 ml の糖液に溶解し, 2 時間かけて点滴注入した際の血中濃度および喀痰内濃度は Table 8 に示すように, 血中濃度は 2 時間後の点滴終了時が 150.6 μg/ml, 4 時間後で 110.0 μg/ml と高い濃度を示

Table 9 Clinical result treated with 6059—S

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (g)	Route of administration	Duration (Day)	Isolated organism	Effect		Remarks (Pre-treatment Side effect)
									Clinical	Bacterial	
1	K.K.	24	M	Angina lacunaris (Granulocytopenia) Hepatitis	1 × 2	DI IV	8	Normal flora	Good	Unevaluable	IM: Non-effect
2	T.K.	50	M	Angina lacunaris Purulent Stomatitis	2 × 2	DI	1.5	<i>E. coli</i>	Unevaluable	Unevaluable	Eruption
3	A.S.	30	M	Acute laryngitis (Mycoplasma inf.)	1 × 2	DI	13	<i>S. aureus</i> + (-)	Excellent	Eradicated	CEZ: Non-effect
4	T.K.	84	M	Pneumonia	2 × 2	DI IV	17	<i>E. cloacae</i>	Good	Unevaluable	CXM: Non-effect
5	M.H.	74	M	Pneumonia (Arteriosclerosis)	2 × 2	DI	14	Normal flora	Poor	Unevaluable	
6	Y.S.	68	M	Pneumonia (A.M.L.)	2 × 2	DI	15	<i>K. pneumonia</i> + (-)	Good	Eradicated	
7	N.M.	23	F	Pneumonia	1 × 2	DI	10	Normal flora	Excellent	Unevaluable	
8	K.M.	25	F	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	1 × 2	DI IV	10	Normal flora	Poor	Unevaluable	
9	S.Y.	81	M	Acute bronchitis	1 × 2 2 × 2	DI IV	4 } 9 5 }	Normal flora	Poor	Unevaluable	
10	Y.N.	32	F	Chronic bronchitis (Cystic fibrosis)	2 × 2	DI	15	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ + <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	Poor	Persisted	
11	K.A.	82	M	Infected bronchiectasis	3 × 2	DI	18	Normal flora + <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	Poor	Unevaluable	
12	T.A.	75	M	Secondary inf. (Congestive heart failure)	1 × 2	DI	20	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> + (-)	Good	Eradicated	
13	S.S.	76	M	Secondary inf. (Lung cancer, TB)	1 × 2	IV	18	<i>C. diversus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> + (+)	Good	Eradicated	
14	M.K.	55	M	Fever (Gastric cancer)	1 × 3	DI IV	13		Good	Unevaluable	

し、喀痰内濃度も 7.2~9.0 $\mu\text{g/ml}$ の比較的高い濃度を示した。

No. 2 32 才 ♀ 慢性気管支炎 (Table 9, No. 10)
本剤 2 g を 500 ml の糖液に溶解し、2 時間で点滴した際の血中濃度および喀痰内濃度は Table 8 にみる

ように、2 時間の点滴終了時で 110.0 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後で 29.7 $\mu\text{g/ml}$ の比較的高い血中濃度を示したが、喀痰内濃度は 2.4 $\mu\text{g/ml}$ が最高で本剤における喀痰内移行は比較的低率であった。

15	H.M.	54	M	Acute cholecystitis (Gall stone)	2 × 2	DI	26	<i>E. cloacae</i> ↓ (-)	Good	Eradicated	
16	T.K.	81	F	Acute cholecystitis (Gall stone)	2 × 2	DI	12	<i>P. morongii</i> ↓ <i>S. faecalis</i>	Fair	Replaced	
17	K.I.	77	F	BTI (Pancreas cancer)	1 × 2	DI	23	(-)	Good	Unevaluable	
18	T.T.	25	F	Acute pyelonephritis	1 × 2 1 × 2	DI, IV IV	10 9	Urine culture (-)	Good	Unevaluable	Antibiotic: Non-effect
19	U.N.	70	F	Acute pyelonephritis	2 × 2 1 × 2	DI IV	5 } 9 4	Urine culture (-)	Excellent	Unevaluable	
20	C.I.	66	F	Chronic cystitis (D.M.)	1 × 2	DI	8	<i>Bacteroides</i> sp. <i>T. glabrata</i> 10 ⁵ ↓ <i>T. glabrata</i> 10 ⁵	Good	Decreased	SBPC, Netilmicin: Non-effect
21	S.N.	38	M	Erysipelas on the thigh	2 × 2 1 × 2	DI IV	5 } 10 5		Excellent	Unevaluable	

Ⅲ. 臨床成績

6059-S を投与した各種感染症は Table 9 に示すように RTI 13 例, BTI 3 例, UTI 3 例, その他 2 例の計 21 例である。1 日投与量は 2 g~4 g で, 6 g 投与例が 1 例あり, 投与期間は副作用のため 48 時間以内

に投薬中止した 1 例を除き 8~26 日間で, 平均 14.4 日であった。

各症例の経過の概要および効果判定の根拠について述べる。

No. 1 24 才 ♂ Angina lacunaris

JM 4 日間投与するも無効のため入院した。両側扁桃肥大し白苔著明で 6059-S 1 日 2 g 投与後 4 日目から解熱, 白苔は 8 日目から消失した。咽頭粘液培養では常在菌であった。効果の発現は遅かったが, 本例には基礎疾患として顆粒細胞減少症と肝炎があったためであろう。一応臨床的には有効と判定された。

No. 2 50 才 ♂ Angina lacunaris

腺窩性扁桃炎というよりは化膿性口内炎ともいふべき所見で軟口蓋に膿苔があり, 高熱持続し ABPC, CET ともに無効であったので 6059-S を使用したが 3 回目の投与後全身に発疹をきたしたので中止した。発疹は米粒大の丘疹で著明かつ全身に及んだので Prednine 1 日 30 mg 投与したが, 発疹が消失するまでには 10 日間位要した。本例は 6059-S 投与前から GOT, GPT, AI-P が高く肝障害が存在した。6059-S 投与中止後 TOB 1 日 180 mg 投与して治癒した。膿苔からは *E. coli* が検出された。本例は効果判定不能例である。

No. 3 30 才 ♂ Acute laryngitis

本例は咽頭痛を強く訴え, 咳嗽, 喀痰も多少あったが胸部 X 線像は正常であった。当初 CEZ 1 日 4 g 3 日間投与したが解熱傾向なく, 発熱 39.0℃ に及んだので 6059-S 1 日 2 g 投与したところ, すみやかに解熱, 諸症状も改善にむかった。但し本例は *Mycoplasma CF* 検体が 128 倍にまで上昇したのでマイコプラズマ感染症と考えられた。咽頭粘液培養で *Staphylococcus aureus* が分離されたが CEZ が無効であったことから本菌は起炎菌とは認めがたい。しかし, 6059-S は臨床的には著効と判定された。

No. 4 84 才 ♂ Pneumonia

基礎疾患はなかったが右下肺野の肺炎で CXM を 5 日間使用したが無効であったので 6059-S 1 日 4 g に変更したところ 3 日目に解熱し, 臨床症状も漸次改善した。喀痰中から *Enterobacter cloacae* が投与前と投与中に分離されたが, 投与終了後は検査を行なわなかった。臨床的には 6059-S は有効と判定されたが, 細菌学的には不明であった。

No. 5 74 才 ♂ Pneumonia

両側の肺炎で中等症であった。6059-S 1 日 4 g 7 日投与で一応解熱したが, 後日発熱し, 投与 2 週後の胸部 X 線像もほとんど不変であったので本剤を中止した。本例は脳動脈硬化症が基礎疾患としてあり歩行不能の状

態で host の全身状態は不良であった。臨床的には無効と判定された。喀痰からの分離菌は常在菌であった。

No. 6 68 才 ♂ Pneumonia

肺炎で入院してきたが基礎疾患として急性白血病があることが判明した症例で、肺炎陰影は両下肺野にあり中等症であった。本例に 6059-S 1 日 4 g 投与で 5 日目から解熱、2 週後の胸部 X 線像では陰影はほとんど消失した。また、喀痰中の *Klebsiella Pneumoniae* も本剤投与後消失した。本剤の本例に対する効果は臨床的にも細菌学的にも有効と判定された。

No. 7 23 才 ♀ Pneumonia

合併症のない肺炎で 6059-S 1 日 2 g 投与で 3 日目には、37°C 以下となり、胸部 X 線像も 5 日目に著明改善したので 10 日間投与で中止した。臨床的に本剤は著効と判定された。喀痰からの分離菌は常在菌であった。

No. 8 25 才 ♀ Acute bronchitis

気管支喘息が基礎疾患としてあり、胸部 X 線像では古い TB があるだけで肺炎陰影はなかった。発熱 38.0°C、白血球増多 10,500、咳嗽、喀痰、呼吸困難があり、6059-S 1 日 2 g 10 日間投与したが白血球数 11,900 で、臨床症状もほとんど変わらなかったので本剤を中止した。臨床的には本剤は無効と判定された。喀痰中の細菌は常在菌であった。

No. 9 81 才 ♂ Acute bronchitis

発熱、咳嗽、喀痰を主訴として入院した。基礎疾患は特別になかった。胸部 X 線像で肺炎陰影はなく、白血球 9,400 であった。6059-S 1 日 2 g 4 日間、1 日 4 g 5 日間投与したが解熱せず、咳嗽、喀痰は若干減少した。喀痰中細菌は常在菌であった。本剤は臨床的には無効と判定された。

No. 10 32 才 ♀ Chronic bronchitis

胸部 X 線像では cystic fibrosis ともしうべき所見を呈し、膿性痰を毎日 50 ml 以上喀出し、喀痰中細菌は *Pseudomonas aeruginosa* が常に 10^7 cells/ml 検出される長期入院患者である。本例に対し 6059-S 1 日 4 g 15 日間投与したが喀痰量は減少傾向なく喀痰中細菌の *Pseudomonas aeruginosa* は 10^6 cells/ml となった。本剤は本例に対し臨床的にも細菌学的にも無効と判定された。

No. 11 82 才 ♂ Infected bronchiectasis

1 日喀痰量 200 ml 以上におよぶ重症例で常時 *Pseudomonas aeruginosa* が喀痰から分離されていたが、CFS+KW 1062 により *Pseudomonas aeruginosa* は一応陰性となり臨床的にも安定した状態にあったので一泊で家庭に帰ったところ途端に熱発し帰院した。帰院時体温 38.6°C、白血球 10,200 であったので 6059-S 1 日

6 g 分 2 で投与したところ翌日より 37.0°C 以下に解熱、2 日後には白血球 5,700 となり臨床的には改善したが、喀痰量に減少傾向なく、喀痰中には *Pseudomonas aeruginosa* が再出現した。本剤の本例に対する効果は臨床的にも細菌学的にも無効と判定された。

No. 12 75 才 ♂ Secondary infection with congestive heart failure

心不全に伴う気管支肺炎で、胸部 X 線像で肺うっ血のほか肺炎陰影もみられ、喀痰から *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* が検出されたが、本剤 1 日 2 g 投与により投与 7 日目には肺炎陰影の改善がみられ、白血球増多も正常化し喀痰中細菌も常在菌となった。本剤は本例に対し臨床的にも細菌学的にも有効と判定された。

No. 13 76 才 ♂ Secondary infection with lung cancer and T. B.

感染症状は著明ではなかったが喀痰から *Citrobacter diversus* *Serratia marcescens* *Staphylococcus aureus* が検出されたので、6059-S 1 日 2 g 使用したところ菌は消失し、臨床的には呼吸困難が改善され、赤沈値は投与終了後 50 mm (投与前 116 mm) に改善された。本剤は本例に対し臨床的にも細菌学的にも有効と判定された。

No. 14 55 才 ♂ Infection with gastric cancer

胃癌に伴う発熱で体温 39.0°C 以上におよび、白血球 10,100、赤沈 153 mm、CRP 6+ であったので、6059-S 1 日 3 g 分 3 で投与したところ投与 5 日目から体温 37.0°C 以下となり、白血球数も正常化し、13 日間投与後赤沈値 90 mm、CRP 3+ と改善した。感染源は不明であったが、諸症状、所見が改善したことから、本剤は本例に対し有効と判定された。

No. 15 54 才 ♂ Acute cholecystitis with gall stone

急性胆のう炎症状に対し本剤を 1 日 4 g 投与したところ 5 日目から微熱となったが、本剤投与中胆石発作があり、右季肋部痛が 20 日間もつづき、本剤の長期投与を余儀なくされた。26 日間の投与で臨床症状、所見も消失し、胆汁中細菌も消失した。臨床的にも細菌学的にも本剤が有効と判定された。

No. 16 81 才 ♀ Acute cholecystitis with gall stone

本例に CTX を 1 日 4 g 16 日間投与して臨床症状は改善したが、胆汁中の *Proteus morganii* が消失しないので除菌の目的で 6059-S 1 日 4 g を 12 日間投与したところ、*Proteus morganii* に交代して *Streptococcus faecalis* が出現した。また本剤投与中局所症状(右季肋

部痛)が一時再燃したが結局は治癒した。6059-S は本例に対して臨床的にはやや有効、細菌学的には菌交代と判定された。

No. 17 77 才 ♀ Biliary tract infection with pancreas cancer

本剤に 6059-S 1 日 2 g 使用し、一時解熱したが再発熱したので Prednine 1 日 40 mg 併用したところ解熱し、局所症状も改善、白血球数も正常化した。PTC による胆汁培養では陰性であった。Prednine 除去後も 6059-S のみで改善が続いたので本剤は本例に対し臨床的に有効と判定された。

No. 18 25 才 ♀ Acute pyelonephritis

40°C におよぶ発熱で他の抗生剤の投与をうけたが解熱せず第 8 病日目に入院した。入院日には CEZ を 1 g 2 回注射し、翌日から 6059-S を投与したが投与開始 3 日目から 37°C 台となり、自覚症状も消失した。6059-S 1 日 2 g 10 日間、1 g 9 日間投与で中止した。なお 6059-S 投与前の尿培養では陰性であったので、本例に対しては臨床的効果のみ有効と判定された。

No. 19 70 才 ♀ Acute pyelonephritis

6059-S 1 日 4 g 5 日間、次いで 1 日 2 g 4 日間投与したが、投与 3 日目に解熱、7 日後に左側腹部痛消失、尿所見の正常化がみられた。本剤投与 2 日目に尿培養したが陰性であった。本剤は臨床的には有効と判定された。

No. 20 66 才 ♀ Chronic cystitis with D. M.

本例に最初 SBPC を 1 日 4 g 5 日間投与し、いったんは治癒したかに見えたが、再発したので Netilmicin 1 日量 75 mg×2 投与したところ 3 日目から解熱、尿中の *E. coli* も消失、膿尿も改善したが、投与 7 日目から再発熱、白血球増多 12,300 となったので Netilmicin を中止し、6059-S 1 日 2 g 投与にかえた。6059-S 投与 7 日目の尿培養では投与前に分離された *Bacteroides* と *Torulopsis glabrata* 10⁸ cells/ml の内、*Bacteroides* は陰性、*Torulopsis glabrata* は 10⁸ cells/ml となった。しかし、投与 7 日目において膿尿は改善はしたが正常化には到らなかった。6059-S は本例に対して臨床的に有効、細菌学的に菌減少ではあったが有効と判定された。

No. 21 38 才 ♂ Erysipelas on the l-thigh

高熱、左大腿部の発赤、腫脹を主訴として入院した。左大腿部は全体に浮腫状でⅡ度の火傷のように発赤、腫脹があり一部水泡化しており、疼痛著明で歩行不能であった。本例に 6059-S 1 日 4 g 投与したところ 3 日目には 37.0°C 以下となり、10 日間の投与で局所所見もほとんど正常となり、白血球増多も改善し、治癒した。

細菌学的検査は行なわれなかった。本剤は臨床的に著効と判定された。

IV. 副作用

臨床的には発疹をきたしたものが 1 例 (No. 2) あったのみで、他に特記すべきものは全くなかった。本剤投与前後における血液像、肝機能、腎機能は Table 10 に示すとおりである。まず、血液所見の異常についてみると No. 1, No. 6 は顆粒細胞が投与前から少なく、前者は granulocytopeny、後者は acute leukemia であったためである。No. 5 は投与後貧血がきているが、高令と感染のための貧血で、本剤によるものとは思われない。No. 14 は、投与後貧血が増悪しているが、胃癌のため本剤投与終了日に大量の下血があったためである。No. 7 に好酸球増多 (1%→11%) が投与後出現しており、本剤の影響と思われる。また、肝機能に異常をきたしたもので、No. 2 は肝炎を合併したために投与前から GOT, GPT, Al-P が高かったので、投与後の上昇も肝炎のためと思われる。No. 9 は GOT 43→49, GPT 22→40 と若干上昇しているが、本症例は投与前から肝機能障害のある患者で、この程度の上昇は本剤によるものとは思えない。No. 15 は投与開始後 Al-P が上昇しているが、本剤投与中に胆石発作を起したためである。No. 19 は GOT が 14→28 と若干上昇したが、われわれの病院の正常値は 5~20 であるので、この程度の上昇では本剤によるものかどうか疑問であろう。

上記の結果から本剤投与による臨床検査値異常は好酸球増多 1 例、GOT 上昇 1 例ということになる。

V. 考察

6059-S は、*Staphylococcus aureus* のようなグラム陽性球菌 (GPC) に対しては 90% が 4~16 µg/ml の MIC を示すことが報告され¹⁾、GPC に対しては CEZ などよりかなり劣る抗菌力を示すものであるが、

GNB に対しては CER, CET, CEZ などの従来の Cephalosporin に比し、8~32 倍の強い抗菌力を示しその抗菌スペクトルおよび抗菌力は CTX のそれに類似している。また *Pseudomonas aeruginosa* および *Bacteroides fragilis* に対しても CTX とだいたい同程度かやや優れた抗菌力を示すことが知られている^{1,2)}。われわれの各種 GNB に対する 6059-S の抗菌力の成績においてもだいたい同じような結果が得られている。

また、われわれは本剤投与後の血中濃度および尿中排泄について 1 g 静注後のそれらを測定したが、half life が 91 分で、その血中濃度の peak も高く持続時間も比較的に長く、尿中排泄率も 8 時間までに 76.7% が回収

Table 10 Clinical laboratory findings

Case No.	Haematology										Liver function				Renal function			
	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Differential				GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	A/P (K.A.)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mon. (%)	Eosino. (%)						
1	15.0	13.5	45.3	37.0	538	449	14,900	4,900	16	21	83	71	1	2	0	6	0	0
2	15.0	13.0	43.7	44.0	467	397	8,600	10,000	78	66	21	29	0	3	0	2	0	0
3	14.0	13.4	39.5	38.8	418	409	8,100	6,100	62	52	34	42	3	5	1	2	0	3
4	12.9	13.1	41.0	39.1	408	384	10,200	5,800	83	73	11	24	4	1	1	1	0	1
5	13.8	11.8	38.3	34.2	401	341	11,900	8,800	87	84	5	9	7	4	1	3	0	0
6	12.0	11.3	36.7	34.5	461	405	3,700	2,500	25	14	65	67	9	20	1	0	0	0
7	13.6	12.7	42.0	38.2	430	398	15,300	5,300	82	47	14	36	3	4	1	11	0	2
8	16.4	13.1	46.0	37.7	550	427	10,500	16,700	79	78	17	12	0	5	3	5	1	0
9	17.3	14.2	48.4	42.8	521	448	9,700	5,800	77	71	20	25	3	2	0	2	0	0
10	14.7	13.5	48.0	46.0	521	528	5,300	4,900	68	74	28	21	3	3	0	2	1	0
11	12.5	12.3	39.0	40.1	411	406	10,200	6,300	85	83	8	9	5	2	1	4	1	3
12	12.6	11.2	37.8	34.5	412	349	15,300	6,600	78	67	14	26	7	3	0	3	0	1
13	9.9	13.0	28.0	37.3	291	381	7,800	8,700	67	72	21	20	5	6	3	2	2	0
14	6.9	5.8	19.0	16.0	236	194	10,100	2,500	94	78	3	14	3	6	0	1	0	1
15	15.8	13.9	46.7	40.9	487	428	11,200	6,400	70	41	28	50	1	5	0	4	1	0
16	14.0	14.5	41.8	45.7	424	449	5,100	4,800	67	53	29	41	2	3	0	2	2	1
17	8.6	9.2	26.0	29.5	273	258	10,800	5,000	87	94	9	4	4	2	0	0	0	0
18	11.9	10.6	36.0	31.6	382	338	11,400	6,100	75	58	15	38	10	1	0	3	0	0
19	14.2	13.0	40.6	38.2	484	442	14,400	8,300	73	—	—	—	—	—	1	1	14	28
20	8.6	7.9	26.4	24.5	299	276	12,300	8,900	74	84	23	11	2	5	1	1	0	0
21	15.2	14.7	44.0	40.2	464	463	15,200	5,700	81	45	11	50	8	3	0	2	0	0

B : Before A : After

されている。これらの成績は、抗菌力が本剤に近い (TXの half life が 44 分である³⁾ のに比し、すぐれた点であり、治療効果にも好影響をもたらすものと期待される。

2 例の慢性気道感染症の患者において 6059-S の喀痰への移行を検査したが、1 例においては 3 g 点滴で 9 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高い喀痰内濃度が得られている。この事実は本剤が慢性気道感染症の治療に適応があることを示している。

これらの基礎的事実をふまえてわれわれの臨床成績について考察してみよう。まず、RTI 13 例中判定不能の No. 2 を除いた 12 例についてみると著効 2、有効 5、無効 5 で有効率 58.3% で、6059-S の RTI に対する有効率は他の Cephalosporin 剤に比し優れているとはいえない。有効例においては、分離菌が 6059-S 感受性菌と思われるものはむしろ少なく、GPC が起炎菌と思われるもの、マイコプラズマ感染症もあったので、この程度の症例数では本剤の基礎的データを反映するような成績をうることはいずれにしても困難であろう。次に無効例について検討してみると No. 5、No. 9 は高年齢のためと host の状態が不良であったため本剤が無効であったと考えられる。No. 10、No. 11 は *Pseudomonas aeruginosa* を起炎菌とする重症の慢性気道感染症であったので、これらの菌に対する 6059-S の MIC は測定しなかったが、われわれの成績および Neu ら³⁾ の成績では 50% MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であることから 6059-S が無効であったことも当然であろう。前記実験データか

らも喀痰内に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ あるいは、それ以上本剤が移行することは難しいからである。

その他の感染症である BTI, UTI などに対しては無効例はなく、有効以上が 87.5% であり、だいたい満足すべき成績を得ている。

副作用としては発疹をきたしたものが 1 例あったのみで、他に特記すべきものはなかった。また臨床検査値異常も本剤によると思われるものは好酸球増多、GOT の上昇が各 1 例あったのみで、本剤は安全性の高い薬剤といえよう。

以上の結果からわれわれの治療例においては、6059-S が従来の Cephalosporin 剤に比し、優れている抗菌製剤であるとの成績は得られなかったが、副作用が少ないので、本剤の基礎的事実からみて、従来の Cephalosporin 剤に比し勝るとも劣らぬ有用性のある新しい抗生剤として期待しうるものである。

文 献

- 1) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY 127935, a novel oxa- β -lactam: an *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 341~345, 1979
- 2) NEU, H. C.; N. ASWAPOKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 141~149, 1979
- 3) 第 27 回 日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム III. Cefotaxime. 1979

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE, HIROSHI HUKUI, YOSHIKI KAWAGUCHI,
HIROSUKE NAKAZAWA, NARIO KIHARA, TATSUO SUZUKI, MASARU KOYAMA and YOSHIO HOSHINARA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

Antibacterial activity of 6059-S against clinical isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *B. cloacae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* was more strong than that of other cephalosporins and similar to that of cefotaxime.

Blood levels and urinary recoveries of 6059-S were determined in 6 volunteers after intravenous injection of 1 g. Mean blood levels were 86.8 $\mu\text{g/ml}$ after 30 minutes, 32.0 $\mu\text{g/ml}$ after 2 hours and 1.7 $\mu\text{g/ml}$ after 8 hours respectively, and half life was 91 minutes. Mean urinary recovery in 6 cases was 76.7% up to 8 hours after administration.

Concentrations of 6059-S in blood and sputa were assayed in 2 cases of chronic respiratory tract infection. In one case of 3 g drip infusion, peak blood level was 150.6 $\mu\text{g/ml}$ and 7.2 to 9.0 $\mu\text{g/ml}$ in sputa, and the other case of 2 g drip infusion showed 110.0 $\mu\text{g/ml}$ of peak blood level and 2.2 to 2.4 $\mu\text{g/ml}$ in sputa.

6059-S was administered to 21 cases with various infections of respiratory tract, biliary tract, urinary tract and other. Effective clinical response was observed in 7 cases out of 12 cases of respiratory tract infection (excluding one case of unevaluable) and in 7 cases out of 8 cases of other infections. In 5 cases of failure in respiratory tract infection, 2 cases of chronic infection due to *P. aeruginosa* were included.

As to side effect, skin rash, eosinophilia and slight elevation of S-GOT were observed in each one case.