

## 6059-S の臨床治験

白川 茂・植原典美・木村 芳・北 堅吉・内野治人

京都大学医学部内科第一講座

27 才から 75 才にいたる男子 8 例、女子 12 例の計 20 症例につき、Oxacephem 系新抗生物質 6059-S の臨床効果を検討した。感染症の内訳は腎盂腎炎 9 例、気管支肺炎 5 例、胆道感染症 2 例、そのほか気管支炎、間質性肺炎、腸炎、不明熱各 1 例で、敗血症ないし菌血症の合併が 2 例あった。1 日 1~2 回、1 回 1~2 g を点滴静注し、投与日数 7~13 日 (1 例のみ 41 日)、投与総量 10~37 g (1 例のみ 70 g) で、臨床所見、細菌学的検査成績から著効 12 例、有効 6 例、やや有効 1 例、判定不能 1 例で有効率 90% (判定不能例を除くと 95.3%) で無効例はなかった。自他覚的副作用は特になく、6059-S は臨床的に評価の高い抗生物質と考えられた。

## はじめに

近年 Cephalosporin 系新抗生物質の開発は盛んで、Cefamandole, Cefuroxime, Cefoxitin などは従来の Cephalothin, Cefazolin に比べ抗菌力の拡大がみられ、これらは多数の  $\beta$ -lactamase 産生 *Enterobacteriaceae* や *Bacteroides fragilis* をも阻害するが、*Pseudomonas aeruginosa* には無効である<sup>1)</sup>。最近本邦の塩野義製薬研究所によって独自に開発された 6059-S<sup>2)</sup> は  $\beta$ -lactam 型新抗生物質で、従来の Cephalosporins, Cephamycins に共通な dihydrothiazine 環の代わりに dihydro-oxazine 環を構造的な特徴とし、グラム陽性、陰性好気性菌および嫌気性菌に対し極めて広範な抗菌スペクトラムをもち、*Bacteroides* に対し、Cefotaxime, Cefoxitin の 2 倍、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては Cefotaxime の 2 倍、Carbencillin の 4 倍の抗菌力をもつ unique な Oxacephem 系新抗生物質である<sup>3)</sup>。

われわれは 6059-S につき、感染症に対する臨床効果について検討を行ない、若干の知見をえたので報告する。

## 組成・性状

6059-S は (6R, 7R)-7-[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido]-7-methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thio] methyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo [4.2.0.] oct-2-ene-2-carboxylic acid disodium salt で、分子量 566.44、白色~黄白色の吸湿性粉末で、水に易溶性、メタノールに溶けやすく、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ほとんど溶解せず、溶解液の pH は 5.0~7.0 (100 mg/ml 水溶液) である<sup>4)</sup>。

## 臨床的検討

## 1) 対象症例

検討の対象となった症例は Table 1 に示すように、

1978年 11 月から 1979年 9 月までの期間にわたって当内科および関連病院に入院した 27 才から 75 才にいたる男子 8 例、女子 12 例の 20 症例である。

感染症はいずれも急性発症で、腎盂腎炎 9 例、気管支炎 1 例、気管支肺炎 5 例、間質性肺炎 1 例、胆道感染症 2 例、腸炎 1 例、不明熱 1 例の計 20 例である。

これらのうち基礎疾患あるいは合併症をもつものは 12 例で、動脈硬化症、高血圧性脳症、心筋障害、心房細動、甲状腺機能低下症、胆石症、十二指腸潰瘍、慢性肝炎、尿路結石症、水腎症、結腸癌、細網肉腫症、リンパ肉腫症、ホジキン症などであり、疑いを含め敗血症ないし菌血症の合併 2 例であった。

## 2) 分離菌ないし起炎菌

Table 1 に示すように、6059-S 投与前、尿、喀痰、胆汁、糞便、血液からの分離菌ないし起炎菌を検出しえたものは 17 例で、内訳は *Escherichia coli* 11 例 (このうち 5 例は他種菌と混在) で最も多く、*Streptococcus viridans* 4 例、*Pseudomonas aeruginosa* 4 例、*Klebsiella aerogenes* 2 例、*Enterobacter* および *Enterobacter cloacae* 各 1 例、*Neisseria* 4 例、そのほか  $\alpha$ -*Streptococcus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Klebsiella pneumoniae* 各 1 例であった。

## 3) 投与方法および投与量

Table 1 に示すように、症例のすべてが点滴静注法によった。使用量は 1 回 1~2 g で、1 日 1~2 回、5% 糖液ないし生理食塩液 200~500 ml を用いて 1~2 時間かけて点滴静注した。14 例で 1 日 1 g $\times$ 2 回、4 例で 1 日 2 g $\times$ 1 回、2 例で 1 日 2 g $\times$ 2 回で投与を開始し、その後 1 日 1 g $\times$ 1 回に減量、使用日数は症例 16 を除き 7~13 日 (症例 16 の間質性肺炎のみ 41 日) で、投与総量は 10~37 g (症例 16 のみ 70 g)

Table 1 Clinical results of 6059-S

Case No.	Patient B.W. (kg)	Sex Age	Infection	Complication or underlying disease	Causative organism Before • After	6059-S Dosage			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Route	Daily	Duration (days)			
1	M.Y. 40.0	F 65	Pyelonephritis	Arteriosclerosis Hypothyroidism	<i>E. coli</i> (++) • (-)	IVD / 2h	1g X 2 1g X 1	4 4	Excellent	Disappeared	None
2	S.F. 43.0	F 27	Pyelonephritis	None	<i>E. coli</i> (++) • (-)	IVD / 1~2h	1g X 2 1g X 1	4 5	Excellent	Disappeared	None
3	M.Y. 49.0	F 59	Pyelonephritis	Hypertensive Encephalopathy	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> (+) • (-) (+) • (+)	IVD / 2h	1g X 2 1g X 1	3 5	Good	Decreased	None
4	M.T. 43.0	F 64	Pyelonephritis	L-ureter stone Lymphosarcoma	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> (++) • (-) (+) • (+)	IVD / 2h	2g X 1 1g X 1	6 2	Good	Decreased	None
5	K.O. 48.0	F 66	Pyelonephritis	Myocardial damage Auricular fibrillation	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> (++) • (-) (+) • (+) (+) • (-)	IVD / 2h	1g X 2 1g X 1	6 4	Good	Decreased	None
6	M.M. 55.0	M 29	Pyelonephritis	None	<i>E. coli</i> (++) • (-)	IVD / 2h	2g X 1 1g X 1	3 5	Excellent	Disappeared	None
7	T.F. 54.0	F 60	Septicaemia Pyelonephritis	L-hydronephrosis Reticulum cell sarcoma	<i>E. coli</i> (++) • (+)	IVD / 2h	2g X 2 1g X 2	7 4	Good	Decreased	None
8	T.N. 45.0	F 33	Pyelonephritis	None	<i>E. coli</i> (++) • (-)	IVD / 1h	1g X 2 1g X 1	3 4	Excellent	Disappeared	None
9	K.H. 52.0	F 39	Pyelonephritis	None	<i>E. coli</i> (++) • (-)	IVD / 1h	1g X 2 1g X 1	4 3	Excellent	Disappeared	None
10	Y.S. 50.0	M 69	S.O. bacteremia Bronchitis	Reticulum cell sarcoma	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. aerogenes</i> (+) • (-) (+) • (-)	IVD / 2h	2g X 2 2g X 1 1g X 1	1 2 4	Excellent	Disappeared	None

11	O.Y. 52.0	M 75	Bronchopneumonia	Colonicancer	<i>α-Streptococcus</i> (+) · (-) <i>Neisseria</i> (+) · (-)	IVD / 2h	1 g X 2	7	Excellent	Disappeared	None
12	M.S. 52.0	M 45	Bronchopneumonia	Ulcer duodeni	<i>S. pneumoniae</i> (++) · (-) <i>S. viridans</i> (+) · (-) <i>Neisseria</i> (+) · (-)	IVD / 2h	1 g X 2 1 g X 1	7 3	Excellent	Disappeared	None
13	F.H. 59.0	F 49	Bronchopneumonia	None	Not detected · Not done	IVD / 1.5h	1 g X 2	8	Good	Undetermined	None
14	H.S. 48.0	M 42	Bronchopneumonia	None	<i>S. viridans</i> (++) · (-) <i>Neisseria</i> (++) · (+)	IVD / 1.5h	1 g X 2 1 g X 1	5 5	Excellent	Disappeared	None
15	N.O. 43.0	F 31	Bronchopneumonia	None	<i>H. influenzae</i> (++) · (-) <i>S. viridans</i> (++) · (-) <i>Neisseria</i> (+) · (-)	IVD / 1h	1 g X 2 1 g X 1	8 5	Excellent	Disappeared	None
16*	H.F. 58.0	M 58	Interstitial pneumonia	Hodgkin's disease	Not done · Not done	IVD / 2h	2 g X 1 1 g X 1	29 12	Not determined	Undetermined	None
17	J.S. 42.0	F 71	Biliary tract infection	Postcholecystectomy	Not done · Not done	IVD / 2h	1 g X 2 1 g X 1	5 4	Excellent	Undetermined	None
18	M.F. 64.0	M 66	Biliary tract infection	Gall stone Chronic hepatitis	<i>E. coli</i> (++) · (-) <i>S. viridans</i> (+) · (-)	IVD / 2h	1 g X 2	10	Good	Disappeared	None
19	I.E. 64.0	M 33	Enteritis	None	<i>E. coli</i> (++) · (±) <i>E. cloacae</i> (+) · (±) <i>K. aerogenes</i> (+) · (±)	IVD / 2h	1 g X 2 1 g X 1	4 4	Excellent	Decreased	None
20	K.U. 43.0	F 54	Unknown fever	Reticulum cell sarcoma	<i>P. aeruginosa</i> (+) · (±)	IVD / 2h	2 g X 1	8	Fair	Decreased	None

\* Clinical symptoms were markedly improved, but response of 6059-S was not determined due to concomitant use of steroid.

Table 2 Clinical response of 6059-S by infection

Infection	No. of cases	Clinical response				
		Excellent	Good	Fair	No response	Not determined
Bronchitis	1	1				
Bronchopneumonia	5	4	1			
Pyelonephritis	9	5	4			
Interstitial pneumonia	1					1
Biliary tract infection	2	1	1			
Enteritis	1	1				
Unknown fever	1			1		
Total	20 (19)	12 90.0% (95.3%)		6 1	0	1

であった。

また、6059-S 投与前に ABPC, CEX, DOTC の投与がなされた 7 例を除き、すべて初回治療例であり、症例 16 の間質性肺炎例ではステロイド併用がなされたが、それ以外はすべて 6059-S 単独投与であった。

#### 4) 効果判定基準

効果の判定は、主として臨床の効果（著効、有効、やや有効、無効、判定不能）に基づくとともに、分離菌、起炎菌の消長も観察して、細菌学的効果（消失、減少、交代、不変、不明）を参考として判定した<sup>9)</sup>。なお分離菌ないし起炎菌を検出しえなかった症例については臨床的效果から決定した。

#### 5) 臨床成績

Table 1, 2 に示すように、これらの症例を通じ、臨床所見、細菌学的効果から著効 12 例、有効 6 例、やや有効 1 例、判定不能 1 例で、有効率は 90% と判定された。ただし、症例 16 の間質性肺炎では臨床症状の著明改善があったにもかかわらず、Betamethasone 3~8 mg の併用がなされたため判定不能としたが、この症例を除外すると有効率は 95.3% となる。

内訳では腎盂腎炎 9 例のうち著効 5 例、有効 4 例で、全例につき *Escherichia coli* が起炎菌と考えられ、*Pseudomonas aeruginosa* の混在を認めたもの 3 例、*Enterobacter* の混在を認めたもの 1 例であった。気管支肺炎 5 例では著効 4 例、有効 1 例で、分離菌ないし起炎菌は  $\alpha$ -*Streptococcus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* など *Neisseria* の混在も認めている。

#### 6) 副作用

6059-S 投与前、投与中、投与後に、末梢血液所見、肝機能、腎機能検査などを実施し、副作用を検討した。

検査項目は RBC, Hb, Ht, WBC および分画, Plt., 血沈, s-GOT, s-GPT, Al-Pase, Bilirubin, BUN, s-Creatinine, 血清電解質, CRP などであった。このうち s-GOT, s-GPT, Al-Pase, BUN, s-Creatinine につき治療前後の変動を Table 3 に示すが、基礎疾患に基づく異常値以外に本剤に起因すると考えられる異常は認められなかった。また、そのほかの検査項目についても本剤による副作用としての異常検査値は認められなかった。

なお、本剤の使用にあたってアレルギー既往の有無の問診と 6059-S の皮内反応を行ない陰性であることを確認したが、本剤によるアレルギー反応は全く認められなかった。

#### 症 例

つぎに、対象症例の主要なものにつき略述する (Table 1)。

##### 症例 2: 27 才, 女子, 腎盂腎炎

昭和 54 年 1 月 2 日から特に誘因と思われるものなしに、悪寒、発熱、腰痛を訴えるようになり、尿蛋白強陽性、沈渣に無数の白血球、白血球円柱を認め、尿の細菌学的検査にて *Escherichia coli* を認めた。腎盂腎炎の診断の下に 6059-S 1 g 1 日 2 回 4 日間の点滴投与にて投与後 4 日目には解熱、自覚症状の改善を認め、その後 6059-S 1 g 1 日 1 回の投与、5 日間にて治癒した (Fig. 1)。

##### 症例 12: 45 才, 男子, 気管支肺炎

昭和 54 年 2 月 2 日から、発熱、咽頭痛を訴え、感冒様症状にて CEX 1.0 g/日、6 日間などの治療をうけたが解熱せず、2 月 7 日から発熱に加え、胸痛、咳嗽、喀痰、盗汗を訴えるようになった。2 月 7 日の胸

Table 3 Effect of 6059-S on blood chemistry

Case No.	S-GOT		S-GPT		Al-Pase		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	34	25	35	23	9.0	8.0	8	8	0.9	0.8
2	38	34	26	28	5.5	4.8	10	12	0.8	0.7
3	32	30	24	25	7.1	6.5	15	12	0.7	0.8
4*	42	44	-	-	79	57	20	13	0.95	0.7
5	26	25	14	20	5.5	6.2	20	21	1.1	1.0
6	18	15	16	20	3.6	4.0	14	12	1.2	1.0
7*	32	20	15	11	63	86	24	29	1.5	1.1
8	44	35	25	20	5.6	4.5	12.5	12	0.9	1.0
9	30	25	15	12	5.4	4.2	12	10	0.9	0.9
10*	33	44	-	13	65	73	15	18	0.9	0.9
11	25	15	24	16	6.5	-	13.2	14	0.8	0.9
12	22	25	25	20	7.0	6.5	10	12	0.5	0.7
13	28	25	25	20	6.5	7.0	15	14	0.95	1.0
14	24	26	16	15	9.5	6.5	12	10	0.9	0.9
15	39	32	27	20	12.5	8.0	17.5	-	0.8	1.0
16*	14	16	18	18	32	30	13	-	0.8	0.7
17	54	28	42	22	17.5	12.0	17	14	1.0	0.8
18	142	72	144	84	29.5	22.5	15	14	1.3	1.1
19	20	25	14	20	9.5	7.5	12	10	0.75	0.8
20*	30	-	38	-	86	-	17	-	0.8	-

\*Normal range : S-GOT 20 ~ 60 mU/ml, S-GPT 5 ~ 25 IU/L, Al-Pase 30 ~ 85 mU/ml  
 In other cases : S-GOT 8 ~ 40 U/ml (KARMEN), S-GPT 5 ~ 35 U/ml (KARMEN),  
 Al-Pase 3 ~ 13 U/dl (KING-ARMSTRONG)

Fig. 1 Case 2. Pyelonephritis, Female, 27 yrs, 43 kg

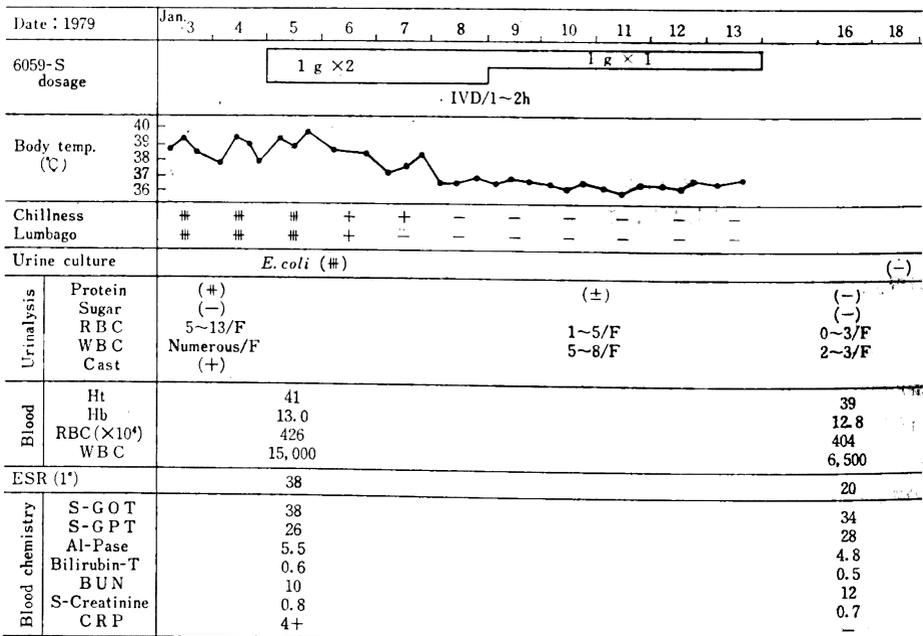


Fig. 2 Case 12. Bronchopneumonia (ulcus duodeni) Male, 45 yrs, 52 kg

Date: 1979		Feb.																						
		7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20									
6059-S dosage		1 g × 2														1 g × 2								
		IVD/2 h																						
Body temp. (°C)																								
Chillness		#	#	#	+		-	-		-	-	-												
Cough		#	#	#	+		+	+		-	-	-												
Chest pain		#	#	#	+		-	-		-	-	-												
Chest X-ray		2/7														2/20								
ESR (1')		65														21								
Blood	Ht	44														45								
	Hb	13.3														13.5								
	RBC (×10 <sup>4</sup> )	406														418								
	WBC	11,200														7,200								
	Platelet	28.2 × 10 <sup>4</sup>														27.4 × 10 <sup>4</sup>								
Blood Chemistry	S-GOT	22														25								
	S-GOT	25														20								
	Al-Pase	7.0														6.5								
	Bilirubin-T.	1.0														1.0								
	BUN	10														12								
	S-Creatinine	0.5														0.7								
	CRP	5+														1+								
Organism (sputa)		S. pneumoniae (+) S. viridans (+) Neisseria (+)														(-) (-) (-)								

Photo. 1 Roentgenogram of case 12 (Feb. 7)

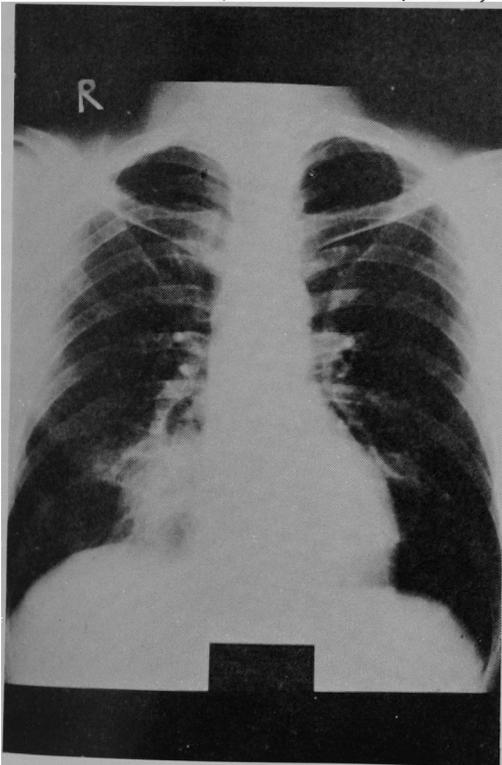


Photo. 2 Roentgenogram of case 12 (Feb. 20)

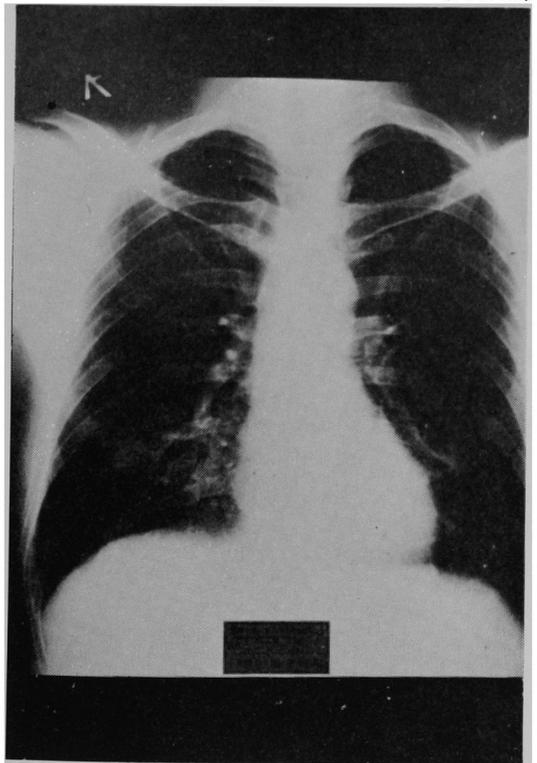


Fig. 3 Case 15. Bronchopneumonia, Female, 31 yrs, 43 kg

Date : 1979	June	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26		
6059-S dosage	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="margin-left: 5px;">1 <math>\mu</math> <math>\times</math> 2</div> <div style="margin-left: 100px;">IVD/1 h</div> <div style="margin-left: 100px;">1 <math>\mu</math> <math>\times</math> 1</div> </div>															
Body temp. (°C)																
Chillness	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Cough	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Chest pain	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Chest X-ray	6/14									6/20						6/29
ESR (1 <sup>st</sup> )	118											32				
Blood	Ht	44											43			
	Hb	14.2											14.0			
	RBC ( $\times 10^4$ )	461											458			
	WBC	12,700											6,500			
	Platelet	$23.2 \times 10^4$											$21.8 \times 10^4$			
Blood Chemistry	S-GOT	39											32			
	S-GPT	27											20			
	Al-Pase	12.5											8.0			
	Bilirubin-T	0.6											0.4			
	BUN	17.5											-			
	S-Creatinine	0.8											1.0			
	CRP	5+											$\pm$			
Organism (sputa)	<i>H. influenzae</i> (+)											(-)				
	<i>S. viridans</i> (+)											(-)				
	<i>Neisseria</i> (+)											(-)				

Photo. 3 Roentgenogram of case 15 (June 14)

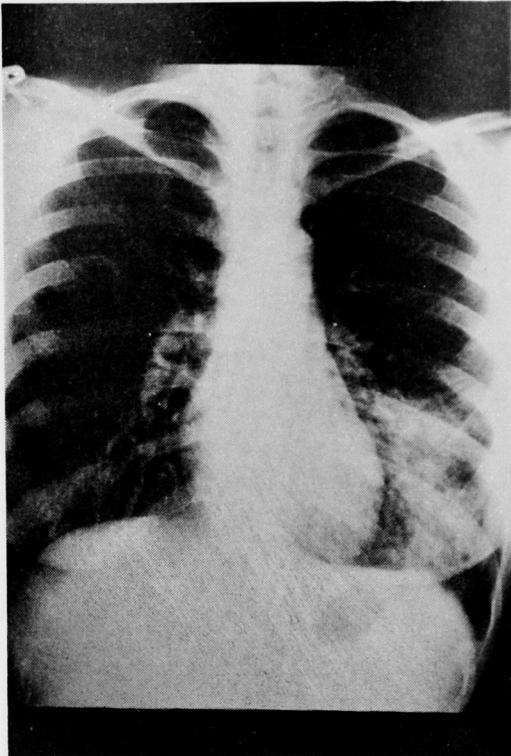
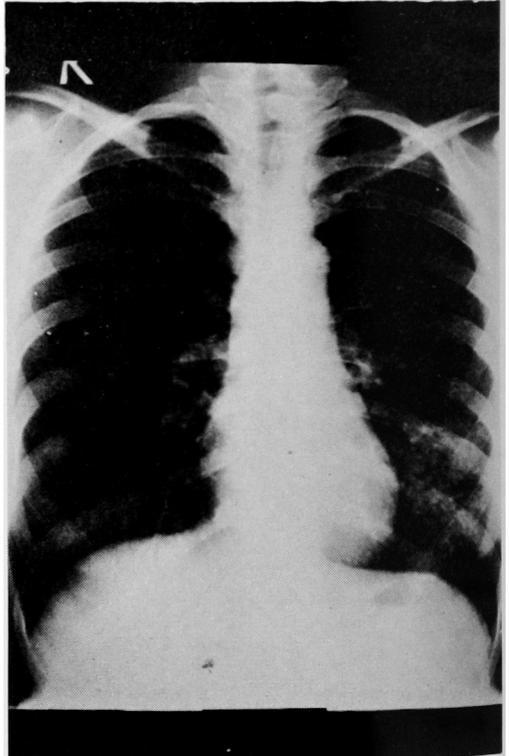


Photo. 4 Roentgenogram of case 15 (June 20)



部X線にて右肺下野に扇状にひろがる雲状陰影を認め (Photo 1), 喀痰中に *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria* を検出した。翌日から 6059-S 1 g 1 日 2 回投与し, 5 日目には解熱, 自他覚症状の軽快を認め, 8 日目から 6059-S 1 g 1 日 1 回に減量し, 2 月 20 日の胸部X線では著明な改善がみられた (Photo 2, Fig. 2)。

#### 症例 15: 31 才, 女子, 気管支肺炎

昭和 54 年 6 月 7 日から悪寒, 発熱, 咳嗽, 左胸痛をきたすようになり, 6 月 14 日の胸部X線にて左肺下野にびまん性雲状陰影を認めた (Photo 3)。6059-S 1 g 1 日 2 回の点滴静注を開始, 投与 6 日目に解熱, 6 月 20 日の胸部X線では著明な改善が認められ (Photo 4), 9 日目から 6059-S 1 g 1 日 1 回に減量投与したが, 投与前喀痰から検出した *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria* は, 投与後には消失を認めた (Fig. 3)。

#### 考 按

近年塩野義製薬研究所において独自に開発された 6059-S<sup>9)</sup> の最大の特徴は, その化学構造において従来の  $\beta$ -lactam 型抗生物質の cephem 核の S 原子を O 原子に置換したことで, グラム陽性, 陰性好気性菌および嫌気性菌に対し極めて広範な抗菌スペクトラムをもつものである<sup>9)</sup>。

*In vitro* の抗菌力については, グラム陽性および陰性各種分離株につき Cephalothin, Cefuroxime, Cefamandole, Cefoxitin, Cefotaxime, Carbenicillin などと比較検討がなされ, *Staphylococcus aureus* や *Staphylococcus epidermidis* のグラム陽性菌には他剤に比べ抗菌力はやや劣る<sup>1,3,6)</sup> が,  $\beta$ -lactamase 産生の *Enterobacteriaceae* には Cefotaxime とほぼ同等, 他の Cephalosporins に比べると 8~32 倍の抗菌力を示し, ほとんどの菌株で 0.5  $\mu$ g/ml 以下の濃度で阻害すること, また Cephalothin, Cefamandole, Cefuroxime, Carbenicillin などが無効な *Bacteroides* に対しても Cefotaxime, Cefoxitin の 2 倍の抗菌力をもち, さらに *Pseudomonas aeruginosa* に対しては Cefotaxime の 2 倍, Carbenicillin の 4 倍もの抗菌力をもつことが報告されている<sup>1)</sup>。また, 他剤に比較的に耐性となった最近の臨床分離株についての検討でも 6059-S は median MIC 1.0  $\mu$ g/ml ないし以下の濃度で *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Serratia marcescens*, *Bacteroides fragilis* などに著明な抗菌力を示し, Cefotaxime に似た抗菌スペクトラムをもつが, *Bacteroides fragilis* にはより強い抗菌力をもつ。また *Pseudomonas aeruginosa* を除き, あらゆる分

離株に Tobramycin や Amikacin と同等の抗菌力をもつとしている<sup>6)</sup>。6059-S は *Staphylococcus aureus* や *Staphylococcus epidermidis* のグラム陽性菌に対して他の Cephalosporins や半合成 Penicillins に比べて抗菌力は劣るが, *Staphylococcus* 感染症に有効性が認められている Cefoxitin に比べ必ずしも抗菌力は劣らず<sup>1)</sup>, 抗菌スペクトラムは極めて広範と考えられる。また,  $\beta$ -lactamase に対する安定性については Cefotaxime, Cefoxitin と同様 6059-S は安定であり,  $\beta$ -lactamase 阻害活性は Cefoxitin, Cefotaxime と同等であり, 6059-S は Cefotaxime と同じく *Citrobacter cephalosporinase* の効果的な阻害剤であるとされている<sup>7)</sup>。

一方, 6059-S の薬動力学的性質については, 血清蛋白結合率は人血清で 53%, beagle 犬血清で 36% で, Cefozolin の人 93%, 犬 48% に比べ低く<sup>4,6)</sup>, 臨床第 1 相試験での血中濃度, 尿中排泄については, 投与方法によって異なるが, 6059-S 1 g/1 hr. IVD では投与後 1 時間血中濃度は 85  $\mu$ g/ml, 4 時間 18  $\mu$ g/ml, 12 時間 1.6  $\mu$ g/ml で, 2 g/2 hr. IVD では血中濃度は 1 時間 131  $\mu$ g/ml, 4 時間 28.6  $\mu$ g/ml, 8 時間 10.7  $\mu$ g/ml と投与量にほぼ比例した血中濃度の高さと持続を示し, 血中半減期は長く, 投与 12 時間後でもなお残存を認め<sup>4,6)</sup>, 尿中排泄では投与後 8 時間までに約 90%, 24 時間までに 95~100% の排泄がみられ<sup>9)</sup>, 6059-S の 1 g を 12 時間毎に 5 日間連続静注したときの血中濃度および尿中回収率の推移において薬剤の蓄積傾向は認められなかったとしている<sup>4,9)</sup>。これらのことから 1 日 2 回, 1 回 1~2 g の経静脈投与にて中等症以上の感染症治療に安全に使用されると考えられる。

さて, 6059-S の臨床成績については松本ら<sup>10)</sup> の報告によると, 肺炎 11 例, 急性気管支炎 1 例, 慢性気管支炎 11 例, 気管支拡張症 3 例, 髄膜炎 2 例, 尿路感染症 3 例のほか菌血症, 胆のう炎, 腎周囲腸瘍各 1 例の 34 例につき検討し, 起炎菌は *Streptococcus pneumoniae* 7 例, *Haemophilus influenzae* 13 例, *E. coli* 3 例, *Klebsiella pneumoniae* 3 例で, すべて 6059-S 投与にて消失し, 1 日投与量は 8.5~62 mg/kg b. i. d., 投与総量は 2~168 g であり, 臨床効果は著効 5 例, 有効 25 例, やや有効 3 例, 判定不能 1 例で無効例はなかったとしている。われわれの検索症例は腎盂腎炎 9 例, 気管支肺炎 5 例, 胆道感染症 2 例, そのほか気管支炎, 間質性肺炎, 腸炎, 不明熱各 1 例の 20 例で, 敗血症ないし菌血症の合併 2 例が含まれ, 分離菌ないし起炎菌としては *Escherichia coli* 11 例, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria* 各 4 例, *Klebsiella aerogenes* 2 例, *Enterobacter* および

*Enterobacter cloacae* 各1例, そのほか *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*,  $\alpha$ -*Streptococcus* 各1例であり, これら多くの例で 6059-S 投与にて菌消失ないし減少を認めた。6059-S の投与量および投与方法は1日1~2回, 1回1~2g を1~2時間の点滴静注にて投与し, 投与日数7~13日(間質性肺炎症例のみ41日), 投与総量は10~37g(上記症例のみ70g)で, 有効率は90% (判定不能の間質肺炎例を除くと95.3%)と高く, また特に忌むべき副作用を認めなかった。

これらのことから, 本邦において開発された Oxa-cephem 系新抗生物質 6059-S は臨床的に評価の高い抗生物質であり, 今後ひろく臨床使用がなされるものと考えられる。

### 文 献

- 1) NEU, H. C. ; N. ASWAPOKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKEE : Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other  $\beta$ -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16 : 141~149, 1979
- 2) 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
- 3) WISE, R. ; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD : LY-127935, a novel oxa- $\beta$ -lactam: an *in vitro* comparison with other  $\beta$ -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16 : 341~345, 1979
- 4) 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)
- 5) 白川 茂, 錦織 優 : Tobramycin の臨床治験—主として重症感染合併症において。 *Chemotherapy* 27 (S-5) : 230~248, 1979
- 6) BARZA, M. ; F. P. TALLY, N. V. JACOBUS & S. L. GORBACH : *In vitro* activity of LY 127935. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16 : 287~292, 1979
- 7) FU, K. P. & H. C. NEU : The comparative  $\beta$ -lactamase resistance and inhibitory activity of 1-oxa cephalosporin, cefoxitin and cefotaxime. *J. Antibiot.* 32 : 909~914, 1979
- 8) UEDA, Y. ; J. SHIMADA, T. YAMAJI, Y. ASE, & M. NAKAMURA : Renal excretion of 6059-S, a new semisynthetic beta-lactam antibiotic. 19 th ICAAC, Oct. 1, 1979 (Boston)
- 9) KURIHARA, J. ; K. MATSUMOTO, Y. UZUKA, H. SHIBUDO, T. NAGATAKE, H. YAMADA, T. YOSHIDA, T. OGUMA, Y. KIMURA, & Y. TOCHINO : Human pharmacokinetics of 6059-S. 19 th ICAAC, Oct. 1, 1979 (Boston)
- 10) MATSUMOTO, K. ; Y. UZUKA, T. NAGATAKE & M. HAYASHI : Clinical evaluation of 6059-S, a new active oxacephem. 19 th ICAAC, Oct. 1, 1979 (Boston)

## CLINICAL EXPERIENCES WITH 6059-S

SHIGERU SHIRAKAWA, NORIYOSHI UEHARA, KAORI KIMURA, KENKICHI KITA  
and HARUTO UCHINO

The First Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University

6059-S, a new active oxacephem, was given to 20 patients with infectious diseases including 9 cases with pyelonephritis, 5 cases with bronchopneumonia, 2 cases with biliary tract infection, and each one case with bronchitis, interstitial pneumonia, enteritis, and unknown fever.

The organism isolated from the patients were *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria*, *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* and  $\alpha$ -*Streptococcus*, and almost of all these organisms were disappeared or decreased by 6059-S.

The drug was administered by intravenous drip infusion once or twice a day with the dosis of 1 to 2 g and the total dosis ranged from 10 to 37 g except one case (70 g).

As judging from both clinical and bacteriological findings, the clinical effects of 6059-S against these infectious diseases were as follows; excellent response in 12, good in 6, fair in one, undetermined in one case (effective rate 90%). No serious side effect was observed from clinical and laboratory findings.

Consequently, 6059-S was considered to be a very useful antibiotic in the treatment of infections caused by both gram positive and negative bacteria.