

6059-S に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・久保研二・河野雅和・高松健次・別府敬三

大阪市立大学医学部第一内科学教室

(主任 塩田憲三教授)

新しい 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。

1) 臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* の 6059-S に対する感受性分布のピークは, 高接種菌量においては, 12.5, 0.39, 0.39, 0.2, 0.2, 50 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ認められ, 低接種菌量では, 6.25, 0.2, 0.1, 0.1, 0.1, 25 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ認められた。*S. aureus* に対する 6059-S の抗菌力は Cefazolin の抗菌力に比較してはるかに劣るが, グラム陰性桿菌に対する 6059-S の抗菌力は Cefazolin よりはるかに強いことが認められた。

2) 呼吸器感染症 7 例, 尿路感染症 4 例, 計 11 例に 6059-S を 1 日 1~4 g, 2~13 日間点滴静注により投与し, 呼吸器感染症では有効 4 例, 無効 1 例, 判定不能 2 例, 尿路感染症では著効 1 例, 有効 2 例, 判定不能 1 例の臨床効果が認められた。副作用として 1 例に全身痒痒感, 1 例に発熱, 1 例に肝障害, 1 例に顕微鏡的血尿が認められた。

はじめに

6059-S, (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 は塩野義製薬研究所において, ペニシリン骨格を基として化学的に合成された全く新しい基本骨格をもつ Oxacephem 系抗生物質であり, 既存のセファロスポリン系抗生物質に比較してグラム陰性桿菌に対する抗菌力が強く, β -lactamase に対してすぐれた安定性を示すことが特徴とされている^{1,2)}。

今回, この 6059-S について, 臨床分離菌に対する抗菌力を Cefazolin (以下 CEZ と略す) の抗菌力と比較するとともに, 内科系感染症に対する治療効果と副作用について検討したので, それらの成績を報告する。

I. 抗菌力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣から分離した *S. aureus* 30 株, *E. coli* 31 株, *Klebsiella* 23 株, *P. mirabilis* 30 株, *P. vulgaris* 15 株, *P. aeruginosa* 30 株の 6059-S に対する感受性を測定し, 同時に測定した CEZ に対する感受性と比較した。なお, 標準菌株として *S. aureus* 209P JC 及び *E. coli* NIHJ JC-2 に対する 6059-S と CEZ の最小発育阻止濃度 (MIC) を同時に測定した。感受性の測定は日本化学療法学会標準法により³⁾, HIA (EIKEN) を用いて寒天平板希釈法により行ない, 接種菌量は Trypticase soy broth (Difco) 1 夜培養菌液を原液のまま, その 100 倍希釈液の 2 段階について実施した。

2. 成績

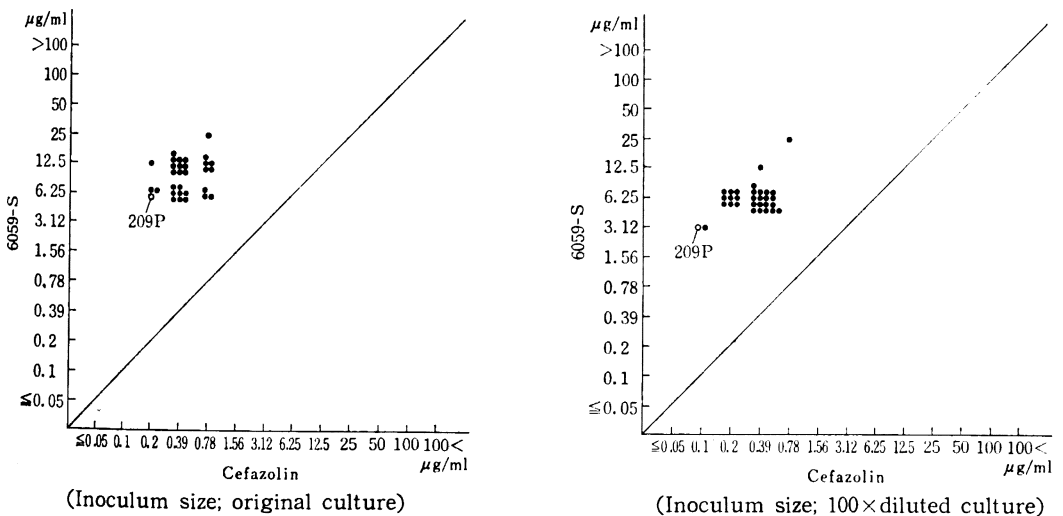
S. aureus 209P JC に対する 6059-S の MIC は, 原液接種で 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ を示し, CEZ の MIC は原液接種で 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した。*E. coli* NIHJ JC-2 に対する 6059-S の MIC は原液接種, 100 倍希釈液接種ともに 0.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し, CEZ の MIC は原液接種, 100 倍希釈液接種ともに 3.12 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

病巣分離菌の 6059-S 及び CEZ に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりで, *S. aureus* の感受性分布のピークは, 6059-S に対しては原液接種で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍希釈液接種では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に認められ, 一方 CEZ に対しては原液接種, 100 倍希釈液接種ともに 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。*E. coli* の感受性分布のピークは 6059-S に対しては原液接種で 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍希釈液接種では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に認められ, 一方 CEZ に対しては原液接種で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍希釈液接種では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。*Klebsiella* の感受性分布のピークは 6059-S に対しては原液接種で 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍希釈液接種では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ に認められ, 一方 CEZ に対しては原液接種で 1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍希釈液接種でも 1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。*P. mirabilis* の感受性分布のピークは 6059-S に対しては原液接種で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍希釈液接種では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ に認められ, 一方 CEZ に対しては原液接種で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍希釈液接種では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。*P. vulgaris* の感受性分布のピーク

Table 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to 6059-S and cefazolin

Organism	Inoculum size	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
			≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>S. aureus</i>	Original	6059-S CEZ			3	18	9			13	16	1				
	100 x diluted	6059-S CEZ		1	9	19	1		1	27	1	1				
<i>E. coli</i>	Original	6059-S CEZ			8	15	8			7	13	4	3	2	2	
	100 x diluted	6059-S CEZ		8	17	5	1		2	20	5	3	1			
<i>Klebsiella</i>	Original	6059-S CEZ		1	6	13	2	1	8	6	2	2	3		2	
	100 x diluted	6059-S CEZ		9	8	4	1	1	9	10	1	1		1	1	
<i>P. mirabilis</i>	Original	6059-S CEZ			15	13	2			1	9	13		5	2	
	100 x diluted	6059-S CEZ		15	15					1	15	7		5	2	
<i>P. vulgaris</i>	Original	6059-S CEZ			13	2									1	14
	100 x diluted	6059-S CEZ		8	7								1	3	3	8
<i>P. aeruginosa</i>	Original	6059-S										2	13	10	5	
	100 x diluted	6059-S									10	13	4	2	1	

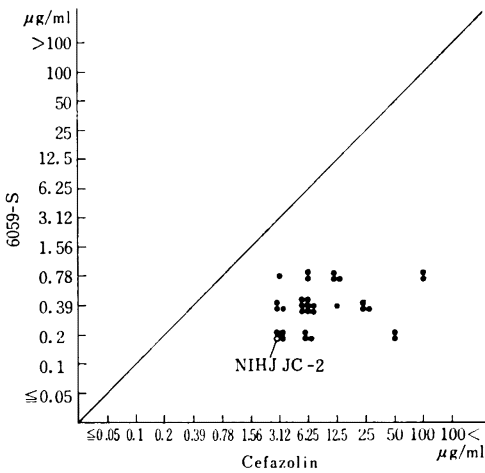
Fig. 1 Correlation of antimicrobial activity between 6059-S and cefazolin against *S. aureus*



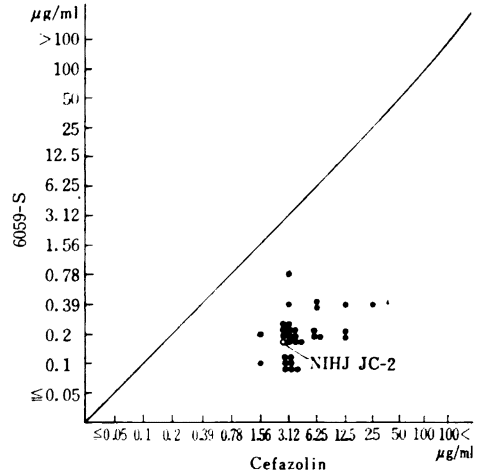
は 6059-S に対しては原液接種で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍希釈液接種では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ に認められ, 一方 CEZ に対しては原液接種の場合全株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示し, 100 倍希釈液接種においても 15 株中 14 株が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。 *P. aeruginosa* の 6059-

S に対する感受性分布のピークは, 原液接種で 50 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍希釈液接種では 25 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。 各菌種について, 個々の菌株の 6059-S と CEZ に対する感受性の相関を Fig. 1~Fig. 5 に示した。

Fig. 2 Correlation of antimicrobial activity between 6059-S and cefazolin against *E. coli*

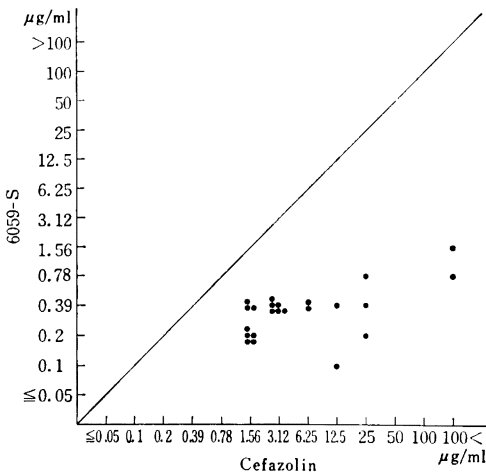


(Inoculum size; original culture)

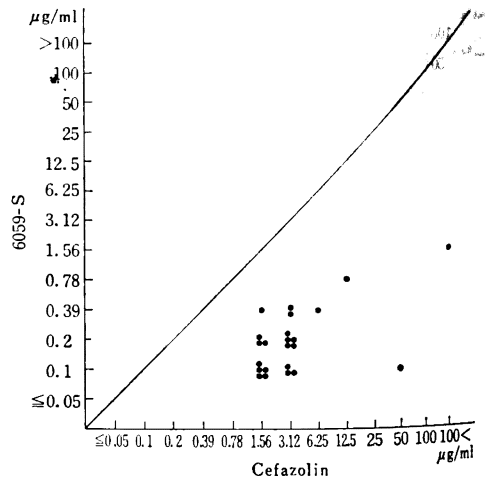


(Inoculum size; 100×diluted culture)

Fig. 3 Correlation of antimicrobial activity between 6059-S and cefazolin against *Klebsiella*



(Inoculum size; original culture)



(Inoculum size; 100×diluted culture)

Fig. 4 Correlation of antimicrobial activity between 6059-S and cefazolin against *P. mirabilis*

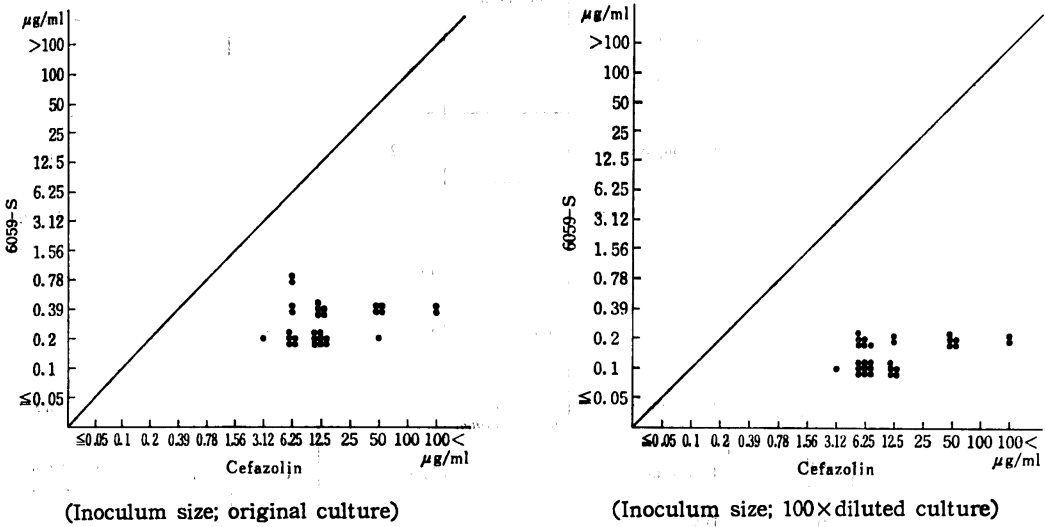
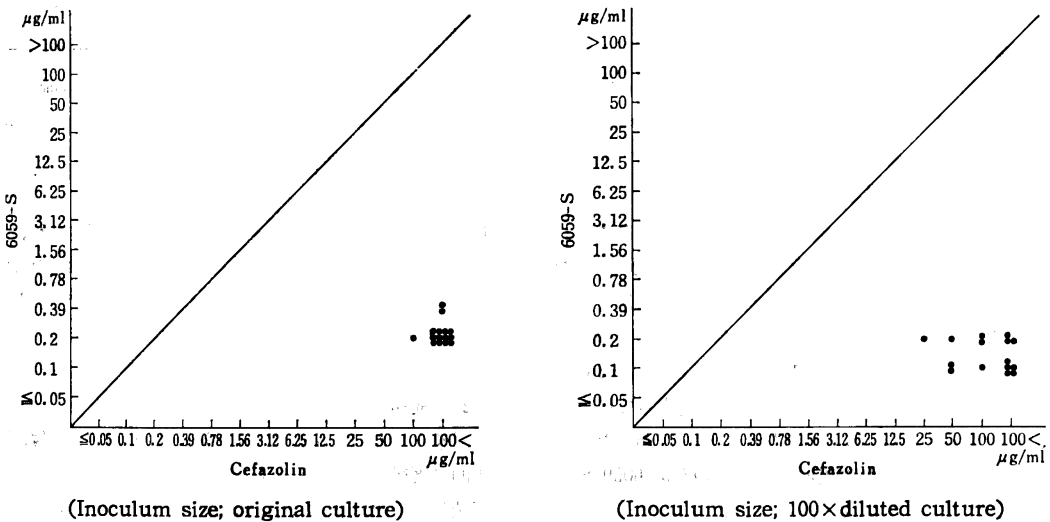


Fig. 5 Correlation of antimicrobial activity between 6059-S and cefazolin against *P. vulgaris*



II. 臨床成績

1. 研究対象ならびに研究方法

昭和 53 年 11 月から昭和 54 年 5 月の間に、当内科入院の肺炎 1 例、感染を伴った肺炎腫 1 例、びまん性汎細気管支炎 2 例、感染を伴った肺線維症 1 例、感染を伴った肺癌 2 例、膀胱炎 1 例、腎盂腎炎 3 例、

計 11 例に 6059-S を投与した。Table 2 に 6059-S 投与対象とその基礎疾患、原因菌、6059-S 投与量、治療効果、副作用を一括表示した。

6059-S の投与は、症例 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 については、1 回量 1~2 g を 5% xylitol 300 ml に溶解し、1 時間半を要しての点滴静注をほぼ 12 時間の間隔で 1 日 2 回行ない、症例 4, 11 については 1 回量

Table 2 Clinical results with 6059-S

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Medication	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	85	M	Pneumonia	Cerebral thrombosis Congestive heart failure	<i>P. aeruginosa</i>	1g × 3 × 2d	?	?	Liver damage?
2	63	M	Infected pul. emphysema	Pul. emphysema	<i>H. influenzae</i>	2g × 2 × 8d	Good	?	None
3	41	M	Diffuse panbronchiolitis	Bronchial asthma	<i>P. aeruginosa</i>	1g × 2 × 3.5d	Poor	Persisted	Liver damage
4	58	M	Diffuse panbronchiolitis	—	<i>H. influenzae</i>	1g × 2 × 9d	Good	Eradicated	General itching
5	65	M	Infected pul. fibrosis	Pul. fibrosis	<i>H. influenzae</i>	1g × 2 × 7d	?	Eradicated	None
6	45	F	Infected lung cancer	Lung cancer	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>	1g × 2 × 12d	Good	?	None
7	66	F	Infected lung cancer	Lung cancer	<i>E. cloacae</i>	2g × 2 × 13d	Good	Persisted	Microscopic hematuria
8	72	M	Cystitis (Complicated)	D.M. Cerebral thrombosis	<i>Klebsiella</i>	1g × 2 × 8d	Good	?	None
9	48	M	Chronic pyelonephritis (Complicated)	Polyneuritis	<i>E. coli</i>	1g × 2 × 9.5d	Excellent	Eradicated	None
10	74	F	Chronic pyelonephritis (Complicated)	—	<i>E. coli</i>	1g × 2 × 5d	?	?	Drug fever
11	85	F	Chronic pyelonephritis (Complicated)	Cerebral thrombosis	<i>B. fragilis</i>	0.5g × 2 × 10.5d	Good	Eradicated	None

0.5~1 g をソリタ T₃ 200 ml に溶解し、1 時間を要しての点滴静注をほぼ 12 時間の間隔で 1 日 2 回行ない、症例 1 については 1 回 1 g を生理食塩液またはソリタ T₃ G 100 ml に溶解し、1 時間を要しての点滴静注をほぼ 8 時間の間隔で 1 日 3 回、計 1 日 3g の投与を行なった。なお、6059-S 投与に先立って皮内反応検査を実施し、反応陰性であることを確かめた後に 6059-S を投与した。なお皮内反応陽性のため 6059-S 投与を差し控えた患者が 1 例存在した。

治療効果の判定に際して、6059-S 投与後、極めて速やかに症状の改善を認め、6059-S 投与中止後も症状の再燃をみない場合を著効、6059-S 投与開始後、明らかに症状の改善を認めた場合を有効、6059-S 投与後症状の改善傾向を認めた場合、あるいは 6059-S 投与により明らかに症状の改善を認めても 6059-S 投与中止後、症状の再燃をみた場合をやや有効、6059-S 投与によって症状の改善を認められない場合を無効、と臨床効果を判定した。また、6059-S 投与前後の原因菌の消長を基に

して細菌学的効果を消失、不変、菌交代と判定した。

治療効果の判定と平行して、6059-S の副作用の有無の観察を目的として、自覚症状の観察を行なうとともに、6059-S 投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検索を実施した。

2. 成績

対象とした 11 例に対する 6059-S の治療効果は、臨床的に著効 1 例、有効 6 例、無効 1 例、不明 3 例、細菌学的には消失 4 例、菌残存 2 例、不明 5 例であった。

以下、各症例について経過の概要を記載する。

症例 1, 85 才, 男, 肺炎

心不全を伴った心房細動が以前より存在していたが、脳血栓症の併発に引続いて肺炎を合併した。MIPIC+ ABPC を 2 日間投与するも無効、6059-S 1 回 1g ずつ 1 日 3 回点滴静注するも解熱せず、心不全症状極めて高度となり、6059-S 投与 3 日目に原疾患により死亡した。死亡前日の検査成績で GOT, GPT, BUN ならび

に血清クレアチニンの高度上昇を認めた。なお本剤投与前の気管吸引液より *P. aeruginosa* を検出した。

症例 2, 63 才, 男, 感染を伴った肺炎腫

5~6 年前より運動時呼吸困難を訴えていた。約 1 ヶ月前より呼吸困難増強し、喀痰は膿性となり、*H. influenzae* を検出、6059-S 1 回 2 g ずつ、1 日 2 回点滴静注したところ、呼吸困難軽減、数日後には喀痰も粘性痰となり CRP も陰性化した。

症例 3, 41 才, 男, ひまん性汎細気管支炎

16 才の頃より気管支喘息があり、以後喘息発作を反復していたが、約 2 ヶ月前より微熱、膿性痰出現、喀痰より *H. influenzae* を検出したため、Ceftizoxime の投与を行ない喀痰分離菌は *P. aeruginosa* となり、臨床的に改善がみられぬため、6059-S 1 回 1 g ずつ 1 日 2 回点滴静注に変更した。6059-S 投与後かえって喀痰量が増加し、喀痰も膿性となり発熱も出現したため無効と判定され、同時にビリルビン尿も出現したため、3.5 日間、計 7 g にて投与を中止した。投与中止後、翌日の肝機能検査にて GOT 990, GPT 1,720, Alk-P 13.6, 中止後 3 日目には GOT 742, GPT 1,518, Alk-P 14.0, 総ビリルビン 4.8 mg/dl, 中止後 7 日目には総ビリルビンは 8.2 mg/dl とピークに達し、その後は次第に低下した。中止後 34 日目にて GOT 10, GPT 24, Alk-P 7.5, 総ビリルビン 0.7 mg/dl と正常化した。なお、本症例はサルファ剤およびテトラサイクリンで薬疹の既往ならびに ACTH によるショックの既往歴があった。

症例 4, 58 才, 男, ひまん性汎細気管支炎

10 年前より咳嗽、喀痰あり、半年前より呼吸困難出現、咳嗽、喀痰増強した。喀痰より *H. influenzae* を分離し、6059-S 1 回 1 g ずつ 1 日 2 回点滴静注し、喀痰量減少し、喀痰中の *H. influenzae* も消失したが、6059-S 投与 9 日目に点滴投与中、全身皮膚痒痒感が出現したため投与を中止した。痒痒感は、投与中止後直ちに消失し、好酸球増多は認められなかった。

症例 5, 65 才, 男, 感染を伴った肺線維症

約 10 年前より咳嗽、喀痰あり、約 3 ヶ月前より呼吸困難増強し、喀痰量増加し、胸部レ線所見より肺線維症と診断した。*H. influenzae* を分離したため 6059-S 1 回 1 g ずつ、1 日 2 回点滴静注し、喀痰中の *H. influenzae* は消失したが、投与前より喀痰は非膿性で感染の存在は疑わしく、臨床効果は不明とした。

症例 6, 45 才, 女, 感染を伴った肺癌

肺癌にて抗癌剤の投与中 38~39°C の発熱出現、喀痰より *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* を検出、6059-S 1 回 1 g ずつ、1 日 2 回点滴静注したところ、2 日目より解熱した。

症例 7, 66 才, 女, 感染を伴った肺癌

昭和 53 年より咳嗽あり、肺癌と診断され、放射線治療を受けていた。2~3 ヶ月前より呼吸困難出現、膿性痰を訴え、微熱も出現したため、CER 1 回 1 g ずつ、1 日 2 回点滴静注するも無効、喀痰より *E. cloacae* を検出し、6059-S 1 回 2 g ずつ、1 日 2 回点滴静注し、喀痰量減少、喀痰性状も粘性となった。しかし、6059-S 投与後も喀痰より *E. cloacae* と *S. aureus* を検出し、起炎菌の消失を認め得なかった。また、本剤投与中一過性に顕微鏡的血尿を認めた。なお本症例は、ペニシリン剤による薬剤アレルギーの既往があった。

症例 8, 72 才, 男, 膀胱炎

数年前より糖尿病の治療を受けていたが、約 1 ヶ月前、脳血栓症発症、それによる直腸膀胱障害が出現し、膀胱炎を併発した。AMPC 1 日 1 g 投与するも膿尿改善せず、*Klebsiella* 10⁶/ml 以上の細菌尿が認められたため、6059-S 1 回 1 g ずつ、1 日 2 回点滴静注し、3 日目には膿尿は減少した。

症例 9, 48 才, 男, 慢性腎盂腎炎

多発性神経炎のため直腸膀胱障害あり、しばしば尿路感染症をくり返し、抗菌剤投与により一時的に軽快していた。37~38°C の発熱とともに排尿痛、残尿感出現し、膿尿 (500 個/1 視野)、尿より *E. coli* を 10⁶/ml 検出した。6059-S 1 回 1 g ずつ、1 日 2 回点滴静注したところ、4 日目には体温正常化し、膿尿消失、*E. coli* も消失した。

症例 10, 74 才, 女, 慢性腎盂腎炎

8 年前より慢性腎盂腎炎にて右腎の腎機能はほとんどなく、尿路感染をくり返していた。昭和 54 年 1 月末より微熱、膿尿あり、尿より *P. aeruginosa* を検出し、SBPC 1 回 2 g ずつ 1 日 2 回点滴静注するも解熱せず、*E. coli* に菌交代したため、6059-S 1 回 1 g ずつ 1 日 2 回点滴静注したところ、5 日目より 38°C の高熱出現し、本剤による発熱と考え中止した。

症例 11, 85 才, 女, 慢性腎盂腎炎

脳血栓症に伴う排尿障害のため尿路感染症をくり返していた。37.5°C 内外の微熱、膿尿に対して ABPC 1 回 500 mg ずつ、1 日 4 回経口投与するも、消化器症状のため中止した。尿より *B. fragilis* を 10⁶/ml 検出したため、6059-S 1 回 0.5 g ずつ 1 日 2 回点滴静注した。微熱は続いたが、膿尿は改善し、*B. fragilis* は消失した。

以上 11 例について、6059-S 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 3 に示したとおりである。症例 1 において GOT, GPT の高度の上昇及び BUN, 血清クレアチニンの上昇が認められた。また、症例 3 でも

Table 3 Laboratory findings before and after administration of 6059-S

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Alk-P (K-A)	BUN (mg/dl)	S-Creat. (mg/dl)	Prot. urine
1	B*	411	13.6	22,200	62	33	—	63	2.5	±
	A	—	—	—	1,255	1,149	5.0	97	4.2	—
2	B	454	14.3	9,200	46	35	7.6	14	0.6	—
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3	B	493	15.7	19,500	20	31	3.9	14	—	—
	A	490	15.3	12,400	990	1,720	13.6	23	0.5	±
4	B	507	14.1	8,000	30	32	7.1	16	0.9	—
	A	517	14.0	5,700	32	16	7.1	—	—	—
5	B	383	11.1	10,900	29	26	13.2	31	1.1	±
	A	371	11.3	7,900	23	8	7.3	14	0.9	—
6	B	384	11.1	11,200	36	51	10.7	9	0.6	±
	A	364	10.6	12,100	20	26	6.7	9	0.8	±
7	B	292	9.1	11,900	25	21	6.0	12	0.5	±
	A	320	9.4	8,400	26	17	6.4	15	0.7	+
8	B	390	12.3	6,400	28	46	10.9	21	1.0	±
	A	413	13.0	6,700	37	58	11.0	19	1.0	—
9	B	379	11.5	4,500	21	22	5.6	32	1.0	±
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	B	369	11.3	8,300	—	—	—	44	3.4	+++
	A	365	11.4	16,500	26	14	4.3	37	3.6	+++
11	B	275	8.1	7,000	25	13	6.0	43	2.7	±
	A	263	7.9	6,400	36	21	6.0	34	2.1	±

*B : Before administration

A : After administration

GOT, GPT, Alk-P の高度の上昇を認め、血清ビリルビン値も 4.8 mg/dl と上昇した。本例では、6059-S 投与中止後 GOT, GPT は徐々に低下し、血清ビリルビンは中止 7 日目には 8.2 mg/dl と一時かえって上昇したが、以後低下し 6059-S 投与中止 34 日目の肝機能検査成績は、すべて正常値を示した。この他、前述のとおり症例 4 では全身痒痒感が、また症例 10 例では発熱がそれぞれ、本剤投与に関連して認められ、症例 7 では顕微鏡的血尿が一過性に認められた。

Ⅲ. 考 按

6059-S は、*P. aeruginosa* を含めたグラム陰性桿菌に対して、従来広く用いられてきたセファロsporin系抗生物質よりすぐれた抗菌力を示し、また、嫌気性菌の *B. fragilis* に対しても、抗菌力を示すことを特徴としたユニークな化学構造をもつ抗生物質である^{1,2)}。今回検討した臨床分離菌の感受性検査成績をみても、*S. aureus* に対する 6059-S の抗菌力は CEZ の抗菌力よりかなり

劣るが、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp. に対し、CEZ よりはるかに強い抗菌力を示すことが、検討したすべての菌株について認められた。また、*P. aeruginosa* に対しても 12.5~25 μ g/ml の濃度で発育阻止を示すことが、認められた。

今回、6059-S を投与した 7 例の呼吸器感染症のうち 3 例は高度の心不全あるいは肺癌を基礎疾患にもち、また他の 2 例はびまん性汎細気管支炎で、いずれも化学療法の効果を収め難い症例であったが、これら 5 例を含めた 7 例中有効 4 例、無効 1 例、判定不能 2 例の臨床効果が認められた。とくに、*H. influenzae* を起炎菌とした 3 例は、いずれも臨床的あるいは細菌学的に有効の成績が認められた。なお、無効の 1 例は *P. aeruginosa* によるびまん性汎細気管支炎の症例であり、6059-S の抗菌力から考えて *P. aeruginosa* による呼吸器感染症に対して治療効果を得るためには、さらに投与量を増加する必要があるのではないかと考えられた。

尿路感染症 4 例は、いずれも慢性複雑性の疾患であ

ったが、副作用のため効果判定不能の1例を除いて、著効1例、有効2例の臨床効果が認められ、*B. fragilis* 感染を含めて2例では細菌学的にも有効であった。

以上のように6059-Sにより、比較的すぐれた治療効果が認められたが、一方において11例中2例に全身痒痒感あるいは発熱という過敏性反応と考えられる副作用が認められた。また、かなり高度の肝障害が2例に認められたが、そのうちの1例(症例1)はBUNならびに血清クレアチニンの上昇も同時に認められており、恐らく基礎疾患として存在した心不全の悪化によるものであろうと判断された。他の1例(症例3)においては、GOT、GPTの高度上昇とともに血清ビリルビン値の上昇も認められ、たまたま6059-S投与中にウイルス性肝炎が発生した可能性を否定することは不可能であるが、6059-S投与中止によりGOT、GPT、ビリルビン値は低下を示したことから、6059-S投与に起因したものと判断した。なお、本症例はサルファ剤およびテトラサイクリンで薬疹の既往並びにACTHによるショックの既往歴より考えて、諸種の薬剤に対する過敏性の昇進が存在したと考えられる。また、1例において顕微鏡的血尿が一過性に認められた(症例7)。

以上のように、本剤の臨床使用に際して検査値異常が比較的高頻度に認められたが、本剤に起因した副作用と判断されたのは、肝障害1例、全身皮膚痒痒感1例、

発熱1例、顕微鏡的血尿1例の計4症例であった。

以上の観点より、6059-Sは化学療法の効果収め難い症例に対しても優れた治療効果を発揮する薬剤であるが、他のβ-ラクタム系抗生物質と同様に、投与に際して副作用の出現に留意すべきであり、とくに重篤な基礎疾患やアレルギー既往のある症例においては、副反応の発生に注意を払う必要があるものと考えられる。

文 献

- 1) NARISADA, M.; T. YOSHIDA, H. ONOUE, M. OHTANI, T. OKADA, T. TSUJI, I. KIKAWA, N. HAGA, H. SATOH, H. ITANI & W. NAGATA: Synthetic studies on β-lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7β-[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-7α-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-oxacephem. J. Med. Chem. 22: 757-759, 1979
- 2) YOSHIDA, T.; M. NARISADA, S. MATSUURA, W. NAGATA & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active 1-oxacephalosporin (1) Microbiological studies. 18th ICAAC, Oct. 2, 1978 (Atlanta)
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126-1128, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S

FUMIO MIKI, KENJI KUBO, MASAKAZU KOHNO, KENJI TAKAMATSU and KEIZO BEPPU
The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School
(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

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

1. Peaks of MIC distribution of 6059-S against various clinical isolates, *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *P. aeruginosa*, were 12.5 μg/ml, 0.39 μg/ml, 0.39 μg/ml, 0.2 μg/ml, 0.2 μg/ml and 50 μg/ml at a higher inoculum size, and 6.25 μg/ml, 0.2 μg/ml, 0.1 μg/ml, 0.1 μg/ml, 0.1 μg/ml and 25 μg/ml at a lower inoculum size, respectively. 6059-S was found to be more active than ceftazolin against gram-negative bacteria tested, but to be less active against *S. aureus*.

2. 6059-S was intravenously administered to 7 cases with respiratory tract infections (RTI) and 4 cases with urinary tract infections (UTI), totally 11 cases, at a daily dose of 1~4g for 2~13 days. The clinical effects obtained were good in 4 cases, poor in 1 case and undetermined in 2 cases in RTI, and excellent in 1 case, good in 2 cases and undetermined in 1 case in UTI.

No adverse effects and abnormal laboratory findings were observed except for 4 cases, 1 with liver damage, general itching, drug fever and microscopic hematuria, respectively.