

## 6059-S に関する基礎的・臨床的研究

大久保 澁・岡本 緩子・右馬 文彦  
上田 良弘・前原 敬悟・牧野 純子  
関西医科大学第一内科

塩野義製薬研究所で開発された Oxacephem 系抗生剤 6059-S は Cephalosporin 剤より優れた *in vitro* の成績を示し、臨床における高い有効性が期待される抗生剤の一つである。

今回われわれは本剤について基礎的、臨床的に検討した結果、このことを裏付けることができる成績を得たので、その成績を報告する。

*Staphylococcus aureus* の MIC は 6.5~12.5 µg/ml に分布するものと 100 µg/ml 以上のものとの二相性を示し、比較に用いた他の抗生剤 [Cefazolin (CEZ), Cefotiam (CTM), Cefmetazole (CMZ) および Cefamandole (CMD)] より劣っている。しかし、*E. coli* に対しては 6059-S はもっとも強い抗菌力を示し、また *Proteus vulgaris*, *Serratia*, *Klebsiella pneumoniae* などでは他の抗生剤に 100 µg/ml 以上の耐性のものにもかなりの抗菌力を示し、ことに *Pseudomonas aeruginosa* には Cephalosporin 剤としてはもっとも強い Cefotaxime (CTX) よりもすぐれた抗菌力であった。すなわちグラム陰性菌に対しては巾広い抗菌性をもつことを認めた。

ラットの臓器内濃度は腎>血>肺=肝>筋=脾>脳 の順で、従来検討した Cephalosporin 剤、CEZ, Cefoxitin (CFX), CMD, Cefuroxime (CXM) とくらべて、肝ではこれらより低いが、腎では当初 CFX, CMD より低いものの、1 時間以後はこれらより高く、肺ではほぼ CEZ, CXM に匹敵し、他剤より高く持続がよい。

臨床的に気道感染症 8 例、胆道感染症 3 例、尿路感染症 4 例および急性リンパ節炎 1 例の計 16 例に使用し、*Streptococcus viridans* が分離された肺炎と *E. coli* による腎盂腎炎の各 1 例に無効、adult T-cell leukemia の末期肺炎は *Klebsiella pneumoniae* が *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代して無効、マイコプラズマ性肺炎は判定不能としたが、残りの気道感染症 5 例、胆道感染症 3 例、尿路感染症 3 例および急性リンパ節炎 1 例の計 12 例に有効であった (投与量: 0.5~2 g, 1 日 2~3 回)。

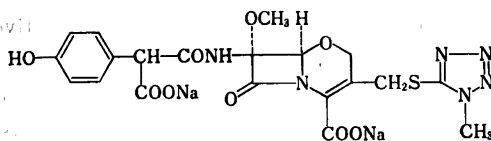
副作用として筋注例に局所痛が 1 例あったが溶解液をかえることにより (蒸溜水→リドカイン溶液) 投与を継続し得た。その他 GOT の上昇例が 1 例あったが、中止 1 週間後には正常化した。

## 序 文

## 材 料 と 方 法

塩野義製薬研究所で開発された Oxacephem 系抗生剤である 6059-S につき基礎的、臨床的検討を行なった。

本剤は次の構造式のようにセファマイシン様構造とともに従来の Cephalosporin 系骨格の硫黄原子が酸素原子に置き換わり、β-lactamase に安定であり、とくに諸種グラム陰性桿菌に



すぐれた抗菌性を示すことから、その臨床効果が期待されるものである。

今回、私共はこの 6059-S につき基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

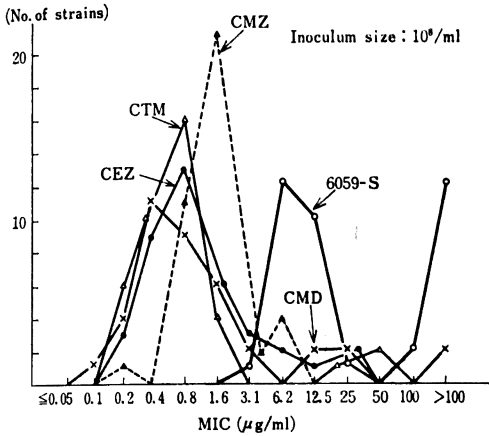
## I 感受性検査

臨床で分離したグラム陽性およびグラム陰性菌について 6059-S に対する MIC を測定し、最近開発された Cephalosporin 系および従来のそれと比較検討した。比較薬剤として Cefazolin (CEZ), Cefotiam (CTM), Cefmetazole (CMZ), Cefotaxime (CTX) および Cefamandole (CMD) を選んだ。なお方法は日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup> (寒天平板希釈法) によった。

## II ラット体内分布の検討

薬剤を投与していないラット (Wistar 系) を瀕血死させ、各臓器をとりだして乳鉢で磨砕し、さらに pH 7.2 の磷酸緩衝液に溶かした 6059-S 4 µg/ml あるいは 40 µg/ml 溶液を各臓器の重量の 4 倍量加え、24 時間 4 °C で放置した後、6059-S の残存濃度を測定し、試験管内回収率を求めた。

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* 39 strains



一方、同様の Wistar 系の雄ラットに 6059-S 100 mg/kg を筋注し、逐次瀕死させて各臓器を取り出して乳鉢で磨碎し、重量の 4 倍量の 1/15 M 磷酸緩衝液 (pH 7.2) を加えエマルジョンを作製してその臓器内濃度を *E. coli* ATCC 7437 を検定菌とする帯培養法で測定した。なお、培地は Trypto-soy agar を用い、standard curve は 1/15 M 磷酸緩衝液 (pH 7.2) 希釈のものによった。なお臓器エマルジョンは冷蔵庫に一夜放置、均一化させた後、濃度測定に供した。

III 臨床成績

16 例の症例 (肺炎 6 例, その他の気道感染症例 2 例, 胆道系の感染症 3 例, 尿路感染症 4 例, リンパ節炎 1 例) に 6059-S の 0.5~2 g を 1 日 2~3 回 (1 日量 1~4 g) を点滴静注 (13 例) または筋注 (3 例)

Fig. 2 Correllogram of MIC: *S. aureus* 39 strains (Inoculum size  $10^8$ /ml)

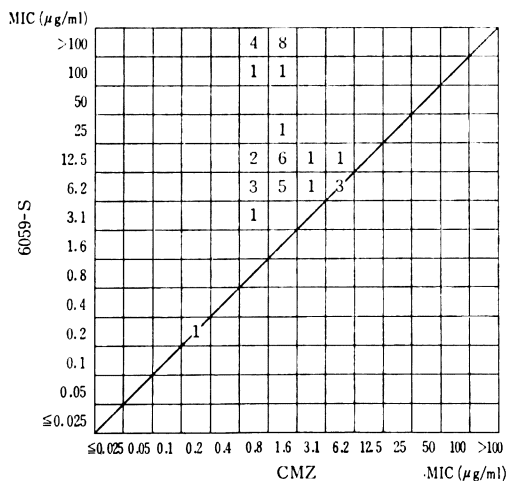
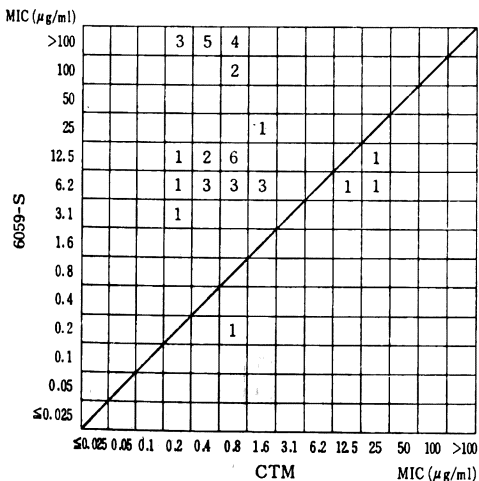
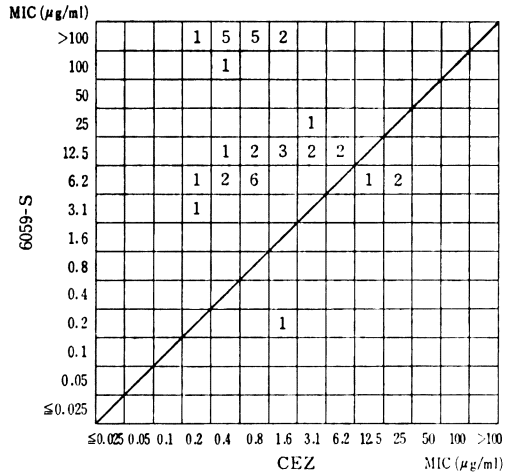
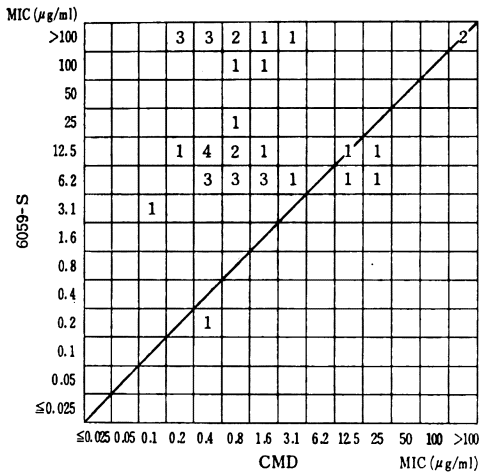
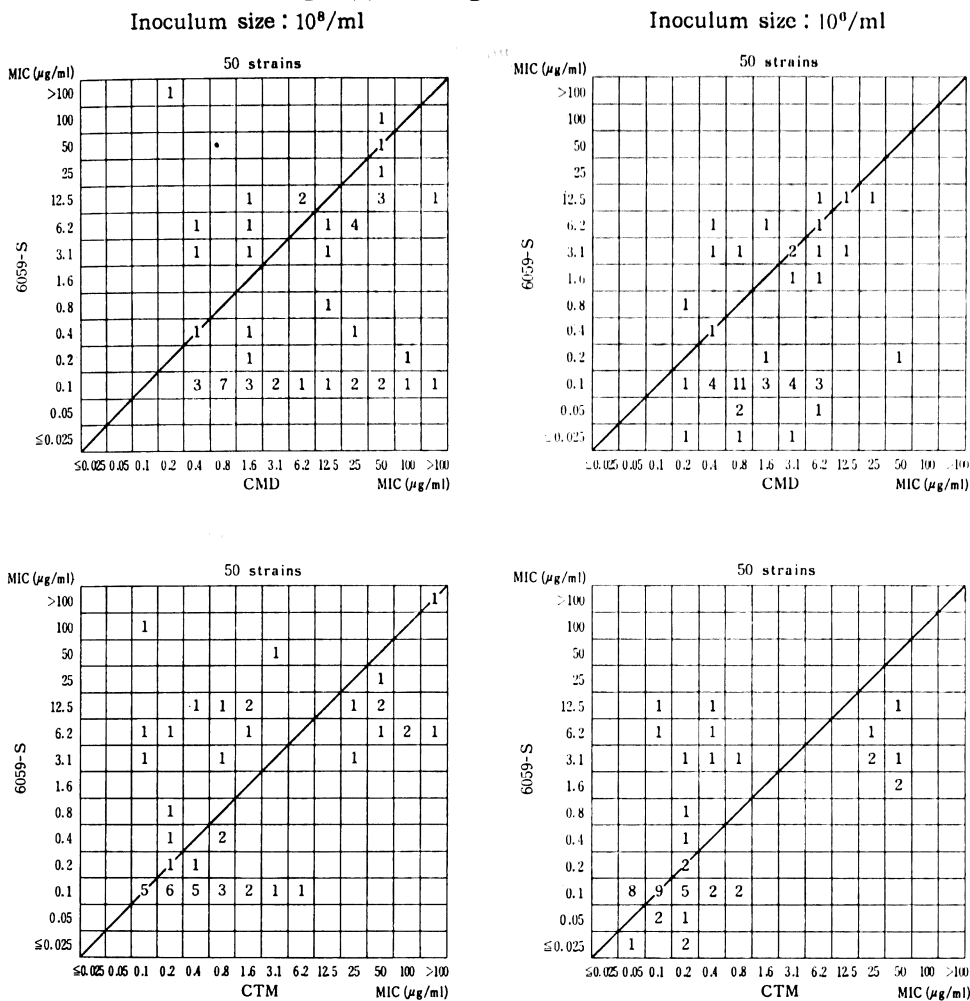




Fig. 4 (2) Correlogram of MIC: *E. coli*

し、臨床効果ならびに細菌学的効果を観察した。また、これらの症例につき臨床的に副作用の有無を観察するとともに、投与前後に諸種臨床検査を実施して、本剤投与により異常値が出るか否かを検討した。

## 成 績

### I 感受性検査

*Staphylococcus aureus* 39 株に対する 6059-S の MIC のピークは 6.2~12.5  $\mu\text{g/ml}$  と 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の二相性分布を示し (Fig. 1), 他の Cephalosporin 系 (CMD, CEZ, CTM および CMZ) より劣っている。各菌株で MIC の相関関係をみたのが Fig. 2 である。

*E. coli* 50 株に対する 6059-S の MIC は、うち 23 株が 0.1  $\mu\text{g/ml}$  で、残りの株の大部分は 3.1~12.5  $\mu\text{g/ml}$

/ml に集中した二相性を示し、これと CTM, CMZ, CEZ および CMD と比較した分布図が Fig. 3 で、100 倍希釈菌液 ( $10^6$ /ml) の接種では 0.1  $\mu\text{g/ml}$  の MIC の株がやや増加し、しかも原液で右の方にあった株の MIC が 1~2 段左よりとなる。すなわち試験薬剤のうち 6059-S は MIC の小さい株がもっとも多くなる。この各菌株の MIC の相関関係を Fig. 4 に示した。

*Klebsiella pneumoniae* 27 株に対する 6059-S の MIC は、培養原液では 0.025 以下から 100  $\mu\text{g/ml}$  まで中広く分布しているが、100 倍希釈液接種ではすべての株の MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下となり、うち 23 株が 1.6  $\mu\text{g/ml}$  以下となつて、試験薬剤のうちもっとも左による (Fig. 5)。Fig. 6 は各菌株の相関図で、他の Cephalosporin 系に 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株でも本剤の MIC

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 27 strains

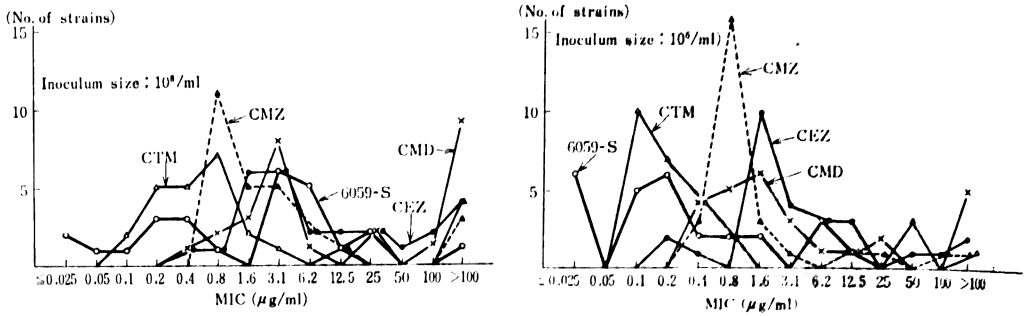


Fig. 6 (1) Correlagram of MIC: *K. pneumoniae* 27 strains

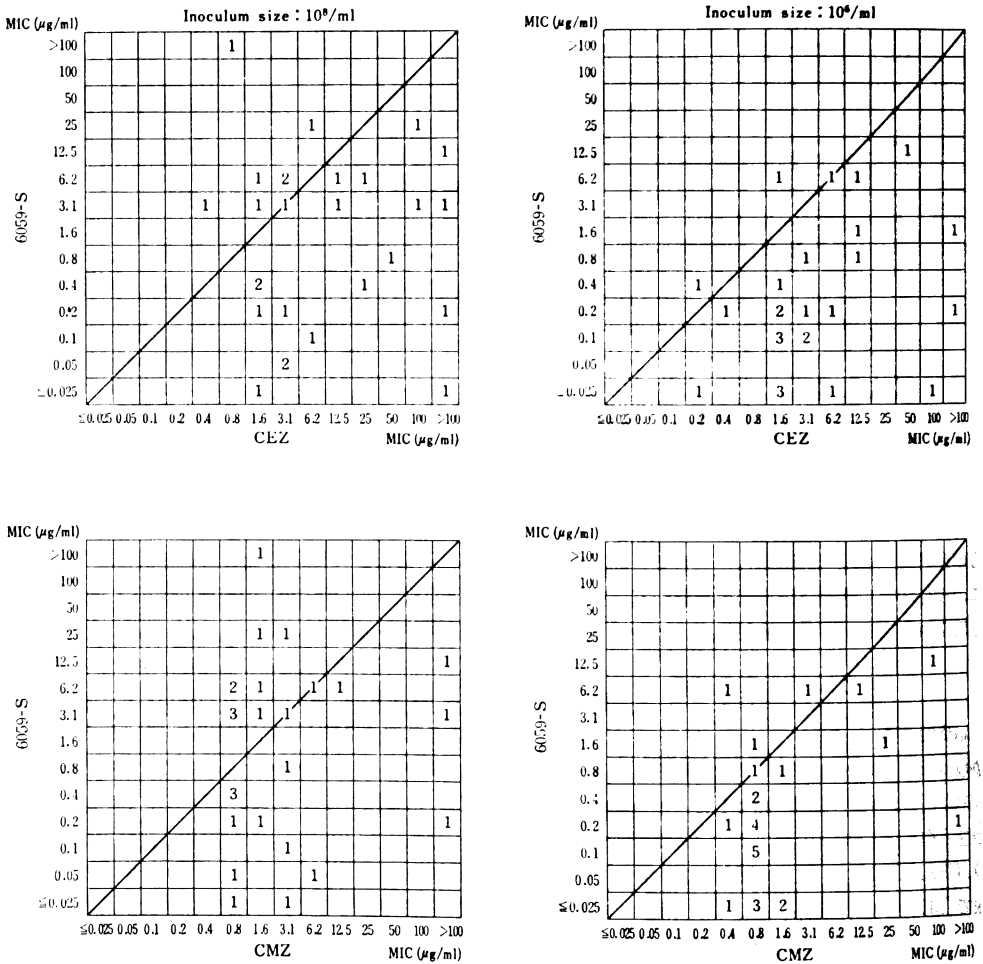
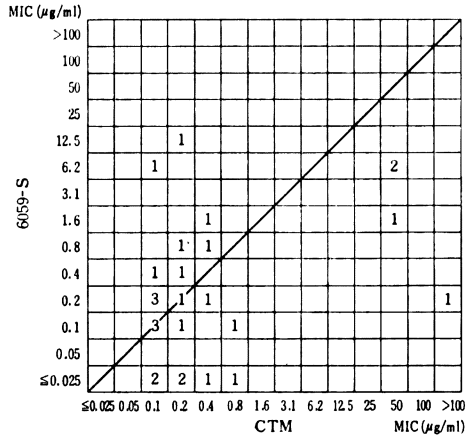
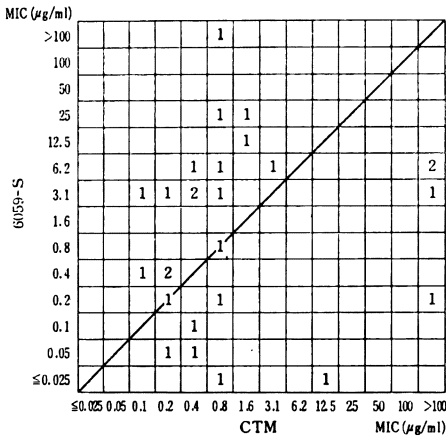
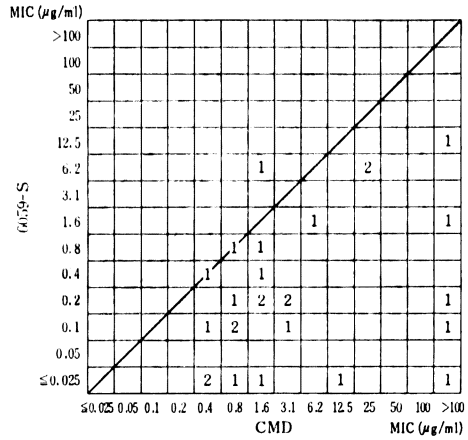
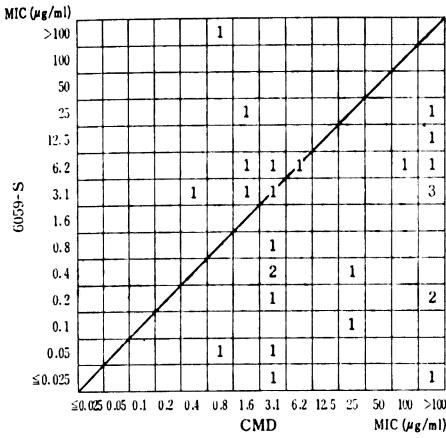


Fig. 6 (2) Correlogram of MIC : *K. pneumoniae* 27 strains

Inoculum size :  $10^8$ /ml

Inoculum size :  $10^9$ /ml



は一般に遙かに小さい。

*Proteus mirabilis* 43 株の 6059-S に対する MIC は 0.2~>100 μg/ml に広く分布し、その分布状態は CMD および CTM とよく似ている (Fig. 7) が、菌量が少ない ( $10^8$ /ml) とそれぞれの抗生剤の MIC のピークが明瞭となり、6059-S、CTM、CMD、CMZ ついで CEZ の順となって本剤がもっともすぐれている。これらを相関関係で示したのが Fig. 8 である。

*Proteus morgani* 5 株、*Proteus vulgaris* 7 株の MIC をそれぞれ Table 1 および 2 に示したが、菌株数は少ないが他の試験薬剤よりすぐれていることが認められる。

*Pseudomonas aeruginosa* 41 株に対する MIC を

CTM、CMZ、CEZ および CTX のそれと比較したのが Fig. 9 で、CTX 以上にすぐれた抗菌力が本剤にみられる。菌液を 100 倍希釈するとやや MIC が小さくなる。ちなみに CTM、CMZ および CEZ は接種菌量にかかわらずすべての株が 100 μg/ml 以上の耐性である。これら各菌株の相関図を Fig. 10 に示したが、6059-S が優れているのがよく分る。

*Serratia* 40 株に対する 6059-S の MIC は 0.2~100 μg/ml 以上まで広く分布しているが、他の試験薬剤よりはるかに MIC は小さい。菌量が少なくなると、さらに 1~2 管 MIC がよくなっている (Fig. 11)。この菌株それぞれの MIC の相関関係を Fig. 12 に記してあるが、6059-S は非常にすぐれている。

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 43 strains

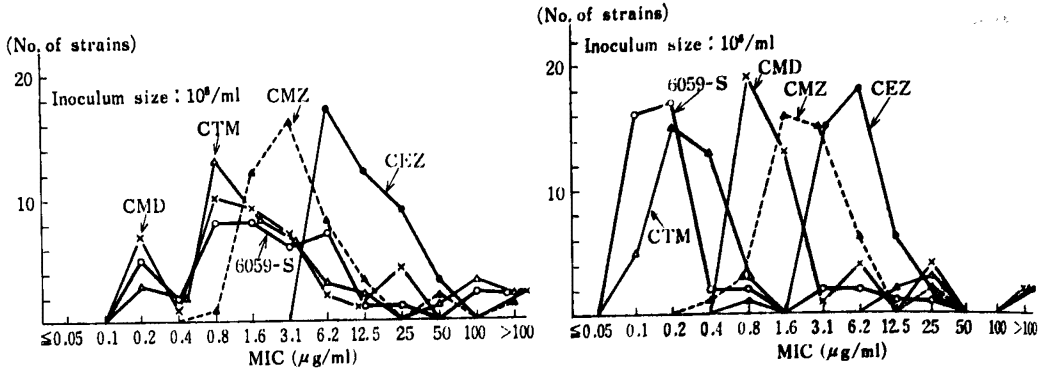


Fig. 8 (1) Correlogram of MIC: *P. mirabilis* 43 strains

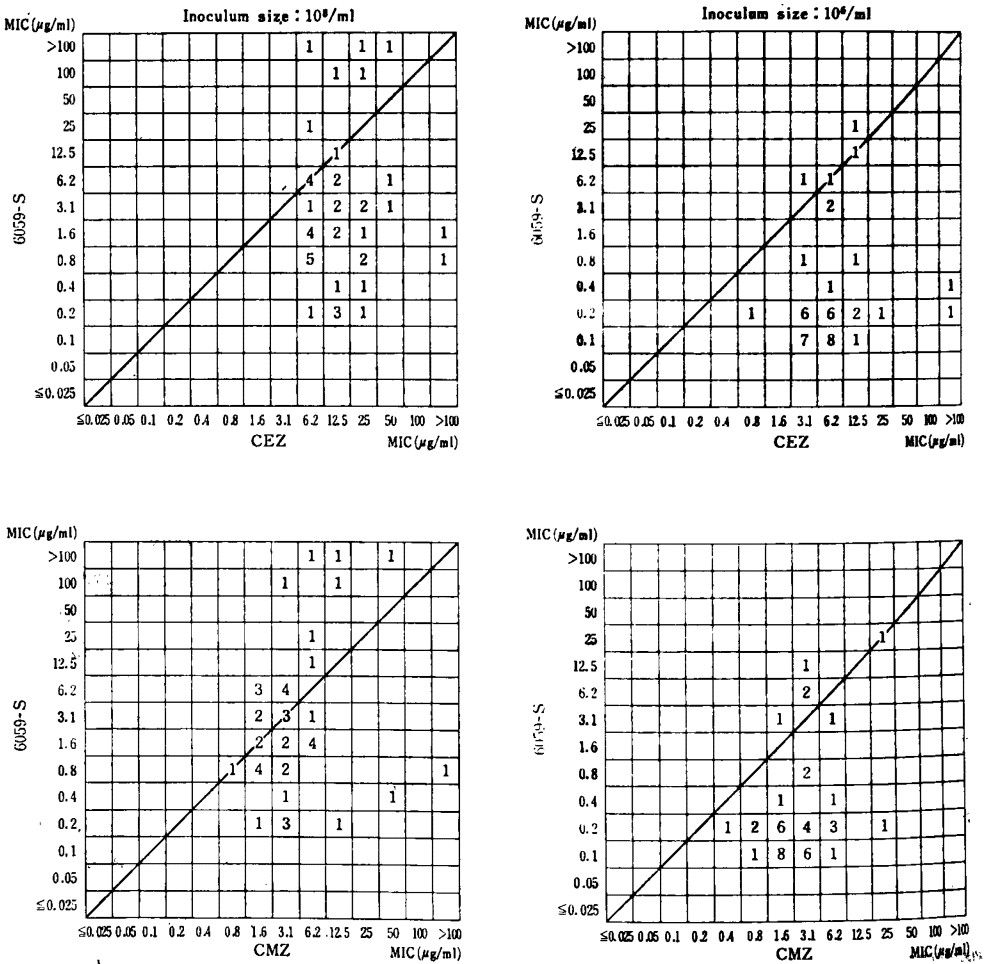


Fig. 8 (2) Correlogram of MIC : *P. mirabilis* 43 strains

Inoculum size :  $10^8$ /ml

Inoculum size :  $10^8$ /ml

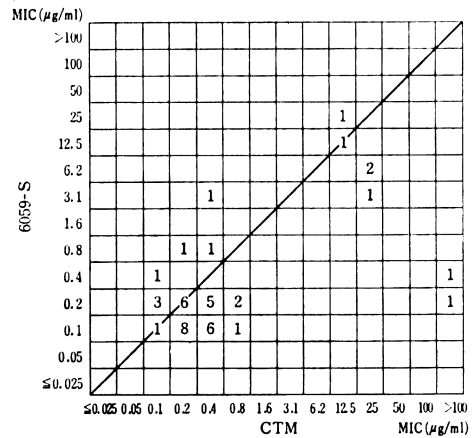
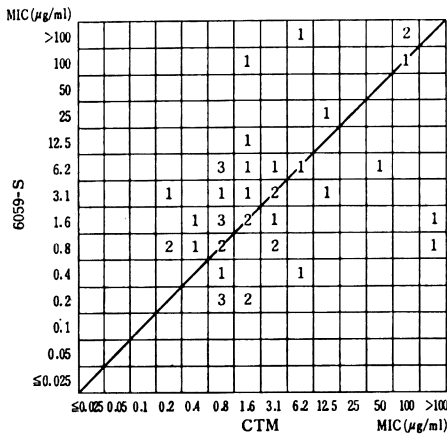
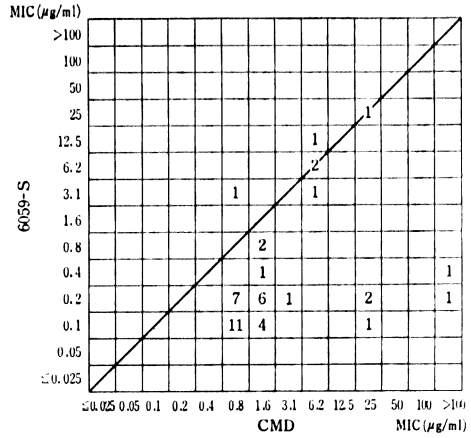
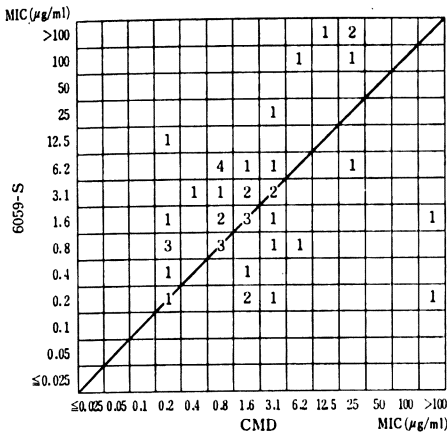


Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Proteus morganii* 5 strains

		MIC (µg/ml)												
		≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100
6059-S	x1	2	1					2						
	x100	2	1	2										
CMD	x1										1	3	1	
	x100				1					1		2	1	
CTM	x1			1							1	1	2	
	x100	1	1		1				2					
CEZ	x1												5	
	x100													5
CMZ	x1								2	1	1	1		
	x100								4	1				



Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Proteus vulgaris* 7 strains

Antibiotic	Inoculum	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100
6059-S	x1	1			1	1	1		3					
	x100		1	2	4									
CMD	x1												7	
	x100											4	3	
CTM	x1												1	6
	x100								1	1	3		1	1
CEZ	x													7
	x100											1		6
CMZ	x1					1	2		1	1	1	1		
	x100					1	3		3					

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. aeruginosa* 41 strains

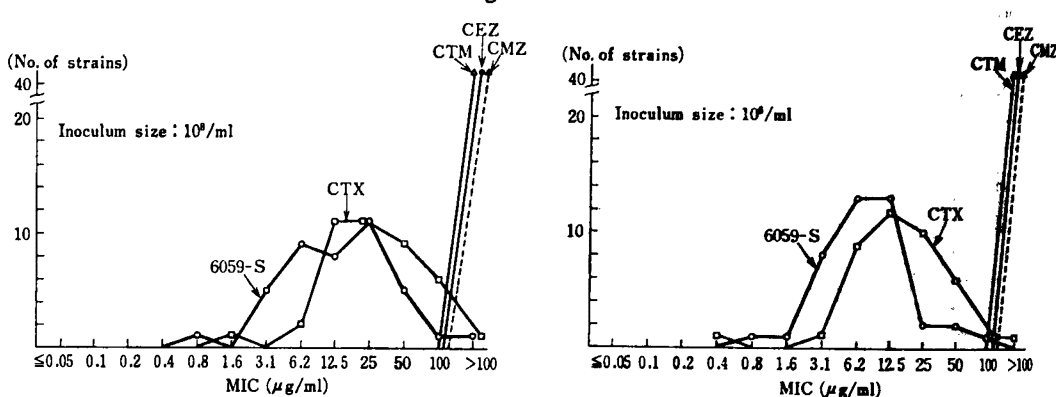


Fig. 10 Correlogram of MIC: *P. aeruginosa* 41 strains

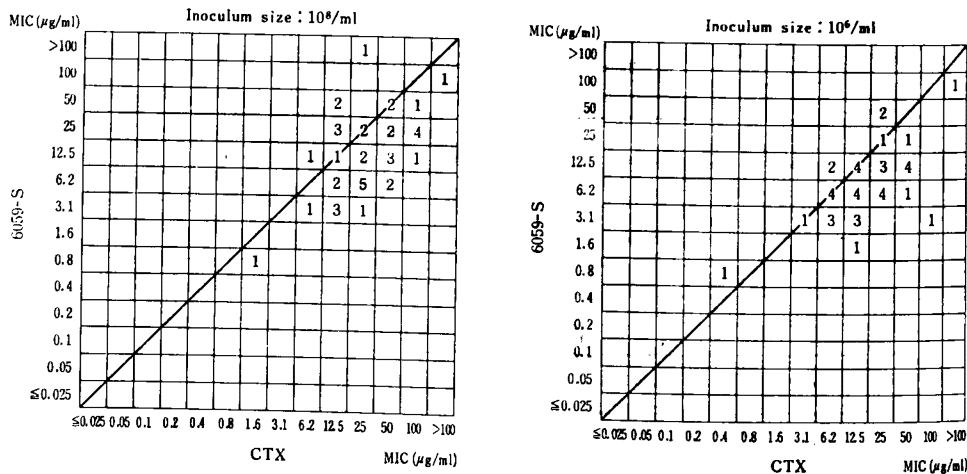


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia* 40 strains

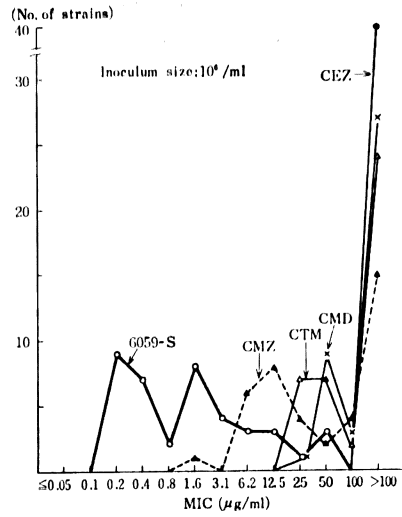
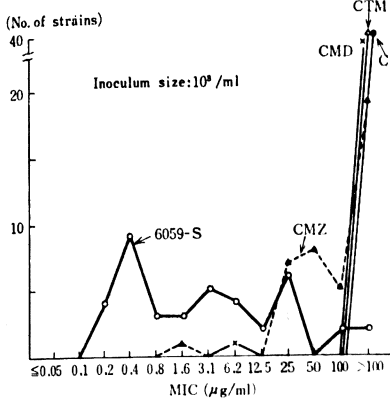


Fig. 12 (1) Correlogram of MIC: *Serratia* 40 strains

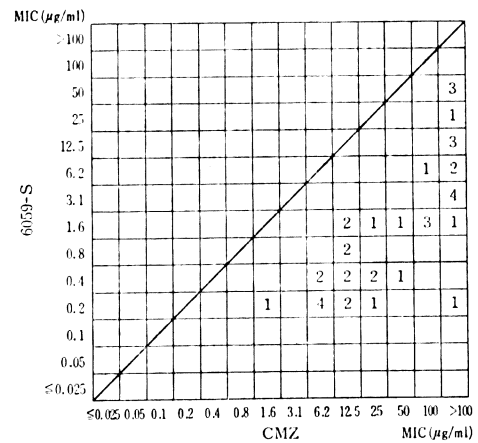
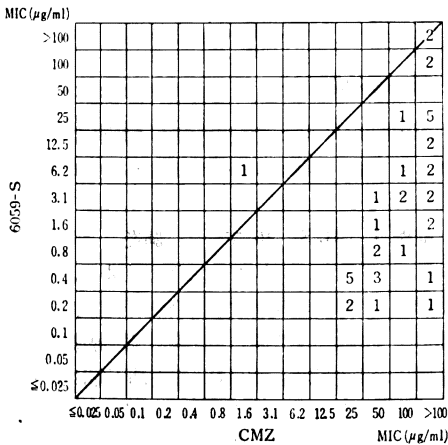
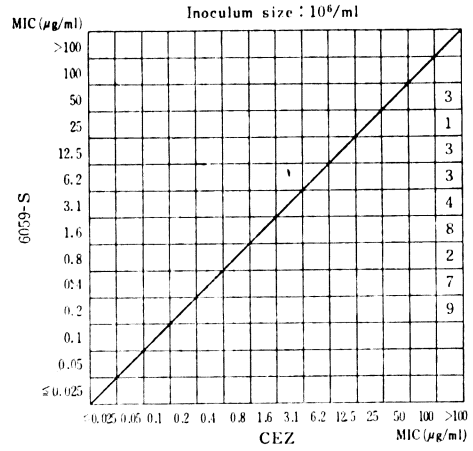
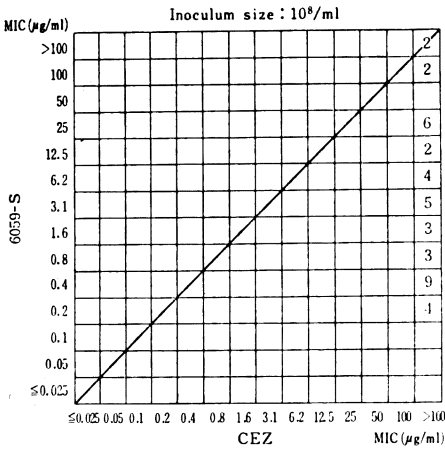
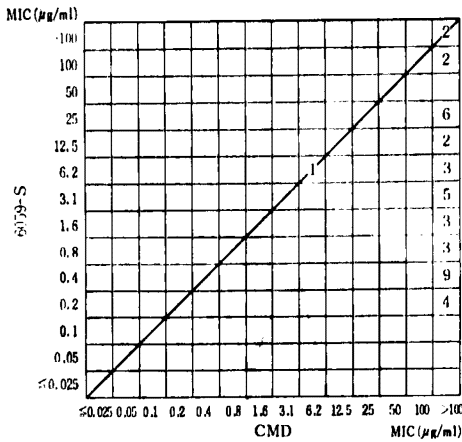
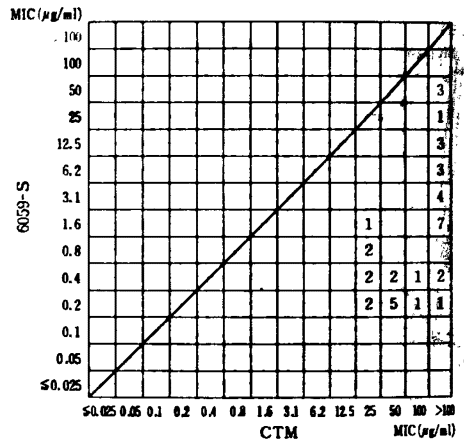
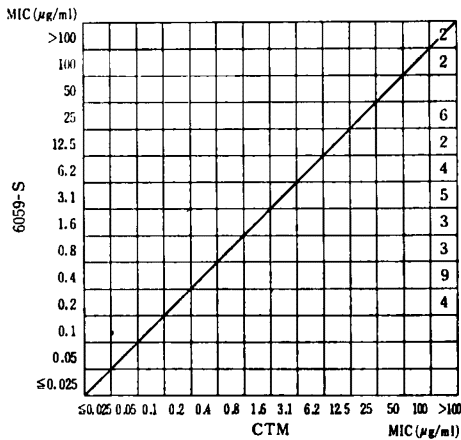
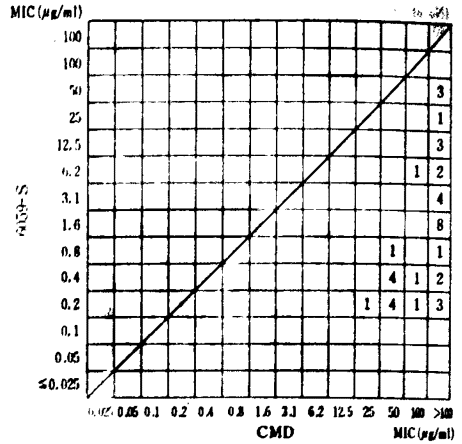


Fig. 12 (2) Correlogram of MIC : *Serratia* 40 strains

Inoculum size :  $10^8$ /ml



Inoculum size :  $10^6$ /ml



II 体内分布

1) 回収実験

ラットに投与実験を行なうに先立ち実施したラットの臓器エマルジョンからの 6059-S の試験管内回収実験の結果、濁理論濃度 4 µg/ml では 90% 以上、40 µg/ml では 70% 程度あるいはそれ以上を回収し得た (Table 3)。

2) 臓器内濃度

測定値 (free 値) は Table 4 のように腎にもっとも高く、ついで血液、肺≧肝≧筋≧脾≧脳の順であった。これを前述の 6059-S の回収率で補正したもの (Total) を Fig. 13 および Table 5 に示してあるが、臓器の濃度順位は free 値と変わらない。

これらの値を CEZ と比較すると<sup>4)</sup>、血清では 6059-S の方が高く、肝では CEZ より低い。

III 臨床成績

臨床的に 6059-S を使用検討した症例の診断名、起炎菌、投与量、効果および副作用などを Table 6 に示した。

症例 1. H. S. 46 才 女 肺炎

約 2 週間前から咳嗽および喀痰があり、漸次それらが増強し、膿性喀痰となり、発熱、頭痛ならびに胸痛を伴うようになって入院した。胸部 X 線撮影で右肺中〜下野に陰影を認め、同部および左肺下部に小〜中水泡性ラ音を聴取した。6059-S 1g を朝夕点滴静注して 3 日目から平熱となり水泡性ラ音も 5 日後消失した。なお

Table 3 In vitro recovery rate from tissue emulsion

Organ	Theoretical value	40 $\mu\text{g/ml}$		4 $\mu\text{g/ml}$	
	Recovery	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%
Liver		27.3	68.3	3.6	90.0
Spleen		32.3	80.8	4.0	100.0
Kidney		32.4	81.0	3.7	92.5
Lung		30.1	75.3	3.7	92.5
Muscle		26.5	66.3	4.6	115.0
Brain		34.4	86.0	4.1	102.5
Blood		33.1	82.8	3.7	92.5

Table 4 Tissue concentration of 6059-S  
(Rat, 100 mg/kg im) < Free >

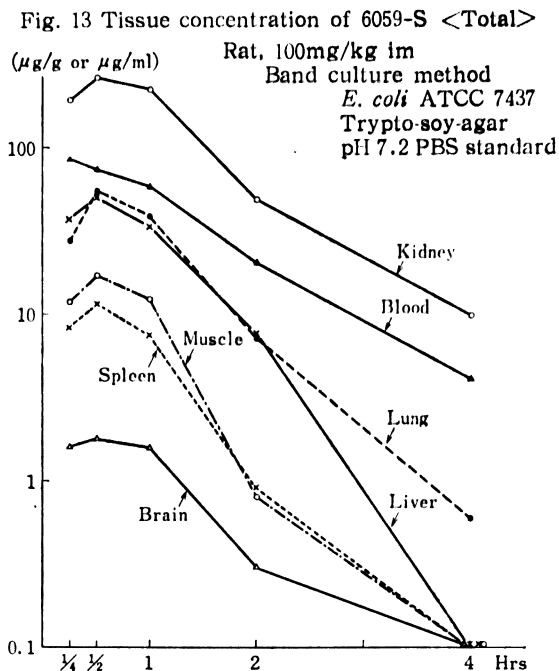
Organ	Hrs	¼	½	1	2	4
Liver		25.5	33.8	23.7	6.3	0.2
Spleen		7.9	10.7	7.1	1.0	Trace
Kidney		144.7	190.0	161.7	39.7	8.6
Lung		28.3	41.0	29.2	6.3	0.7
Muscle		10.5	13.8	10.6	1.3	Trace
Brain		1.7	1.9	1.7	0.4	0
Blood		67.2	59.3	48.0	17.3	3.9

( $\mu\text{g/g}$  or  $\mu\text{g/ml}$ )

Table 5 Tissue concentration of 6059-S  
(Rat, 100 mg/kg im) < Total >

Organ	Hrs	¼	½	1	2	4
Liver		37.0	50.0	33.5	7.6	0.1
Spleen		8.4	11.8	7.5	0.9	Trace
Kidney		192.0	260.0	220.0	48.0	9.7
Lung		27.0	54.0	39.0	7.2	0.6
Muscle		12.0	17.0	12.3	0.8	Trace
Brain		1.6	1.8	1.6	0.3	0
Blood		86.0	74.0	59.0	20.2	4.2

( $\mu\text{g/g}$  or  $\mu\text{g/ml}$ )



略痰中の菌は *Haemophilus influenzae* であった。また本患者は元来、慢性肝炎があって、投与前 GOT, GPT の上昇している例であるが、本剤投与によるそれらの悪化はみとめられなかった。

#### 症例 2. K. O. 68 才 ♀ 肺炎

約 2 週間前から、発熱、咳嗽および略痰があり近医にて治療を受けるも軽快せず、紹介入院となった。右肺野全体に陰影をみとめ、重症と判定して 1 回 2 g の 6059-S を朝夕点滴静注したが 4 日目にも体温は上昇傾向を示し、一般状態も増悪してきたので Carbenicillin 1 日 20 g 点滴静注に変更、翌日から平熱となり本剤は無効であった。なお略痰中からは *Streptococcus viridans* (+) および *Candida* (++) が分離されていた。

#### 症例 3. M. S. 37 才 ♀ 肺炎

発熱、咳嗽および略痰をきたして来院、右肺中～下野に陰影をみとめ 6059-S を 1 日 1 g (分 2) 筋注して翌日から解熱したが、その後、マイコプラズマ抗体価の上昇をみとめた。よって本剤の効果判定は不能とした。

#### 症例 4. Y. H. 52 才 ♂ 肺炎

約 10 日前から右胸痛、発熱および呼吸困難をきたし、それらが増強するため来院した。当時、右肺下野に陰影をみとめ、本剤を 1 日 2 g (分 2) 点滴静注 8 日間で略痰中 *Enterobacter cloacae* は消失し、諸症状は消失した。

#### 症例 5. K. K. 61 才 ♂ 肺炎

約 1 週間前から、咳嗽および略痰あり、38～40°C の発

熱を認めるようになって来院した。略痰菌は病原体と判定されるものが認められなかったが、右肺下野に陰影があり、本剤の投与 (2 g × 2, 点滴静注) を開始、3 日目から解熱、自覚症状の軽減、CRP の陰性化および胸部 X 線陰影の消失を認めた。

#### 症例 6. S. U. 34 才 ♀ 肺炎

Adult T-cell leukemia で入院中、高熱、咳嗽および略痰をきたし、菌培養で *Klebsiella pneumoniae* を検出、本剤を 1 日 4 g (分 2 朝夕点滴) を 5 日間投与して、やや解熱傾向を示したが再度高熱となり、略痰菌は *Klebsiella pneumoniae* に、更に *Pseudomonas aeruginosa* および *Enterobacter* をもみとめ、胸部所見も増悪していたため、無効として中止した。

#### 症例 7. H. I. 20 才 ♂ R. T. L

ガス爆発事故で頸椎骨折および頭蓋骨骨折をきたし、頭部外傷術後、発熱、咳嗽および膿性略痰をきたし、脳外科で Sulbencillin 1 日 20 g を開始、3 日目から Gentamicin 1 日 240 mg を併用、6 日目になるも病状悪化、術後外科的経過は順調のため、一時当科へ転科した。胸部 X 線では全体的に肺斑理の増加をみとめ、気管切開部分泌物の培養で *Klebsiella aerogenes* を検出した。6059-S 1 日 3 回 (1 回 1 g) の点滴静注を行ない、漸次症状は改善され、5 日目に平熱となり、11 日間投与で CRP その他一般状態が著明によくなり、残っていた手術 (自家保存骨移植術) のため脳外科へ転科させ得た。

#### 症例 8. F. K. 40 才 ♀ R. T. L

甲状腺機能亢進症および慢性肝炎で通院中であつたが発熱、咳嗽ならびに膿性略痰をきたしたため入院させた。本剤 1 日 2 g の投与 4 日間で自覚的に全く平常状態となり事故退院した。本患者は投与後 GPT が上昇しているが、基礎疾患としての慢性肝炎のため、以前からその変動をくり返しており、本剤によるものとは考え難い。

#### 症例 9. S. N. 52 才 ♀ 胆嚢炎

約 1 ヶ月前から喘息発作があつたが、その前後から右季肋部痛を訴え、胆嚢炎を疑っていたが、そのまま放置していた所、38°C 台の発熱、悪心および同部痛の増強をきたしたため入院した。CRP (6+)、赤沈 1 時間 47 mm、白血球数 11,300 で、胆汁は採取不能であつたが、本剤 1 g 1 日 2 回の点滴静注を開始、2 日目から平熱となり、その他の自覚症状も漸次消失し、7 日間で検査所見も全く正常となり退院した。

#### 症例 10. N. Y. 43 才 ♂ 胆道感染症

十二指腸潰瘍手術の既往歴のある患者で慢性肝炎および慢性膵炎で加療中、その増悪をきたして入院 (発熱、

Table 6 Clinical trials of 6059-S

No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying diseases)	Isolated organism	Daily dose (g)	Days Route	Effects		Side effects
							Clin.	Bact.	
1	H.S.	46 M	Pneumonia (Hepatitis chronica)	<i>H. influenzae</i>	1.0 x 2	7 D.I.	+	+	-
2	K.O.	68 M	Pneumonia	<i>S. viridans, Candida</i>	2.0 x 2	5 D.I.	-	?	GOT ↑
3	M.S.	37 F	Pneumonia	<i>Mycoplasma</i>	0.5 x 2	7.5 I.M.	?	?	-
4	Y.H.	52 M	Pneumonia	<i>Enterobacter cloacae</i>	1.0 x 2	8 D.I.	+	+	-
5	K.K.	61 M	Pneumonia	Normal flora	2.0 x 2	13 D.I.	+	+	-
6	S.U.	34 F	Pneumonia (Adult T-cell leukemia)	<i>K. pneumoniae</i> → <i>K. pneumoniae, P. aeruginosa, Enterobacter</i>	2.0 x 2	5 D.I.	-	-	-
7	H.I.	20 M	R. T. I.	<i>K. aerogenes</i>	1.0 x 3	11 D.I.	+	+	-
8	F.K.	40 F	R. T. I. (Hepatitis chr, Hyperthyroidism)	Normal flora	1.0 x 2	5 D.I.	+	?	-
9	S.N.	52 F	Cholecystitis	Unknown	1.0 x 2	7 D.I.	+	?	-
10	N.Y.	43 M	B. T. I.	<i>E. coli, K. pneumoniae</i>	0.5 x 2	7 I.M.	+	+	-
11	Y.S.	54 M	B. T. I.	Unknown	0.5 x 3	7 I.M.	+	?	Local pain
12	M.Y.	81 F	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.0 x 2	4 D.I.	-	-	-
13	Y.K.	69 F	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.0 x 2	8 D.I.	+	+	-
14	G.I.	68 M	U. T. I. (Catheter) (Cerebral infarction, Lung cancer)	<i>P. mirabilis</i>	1.0 x 2	6 D.I.	+	+	-
15	T.U.	69 F	Pyelonephritis (Myeloproliferative disorder, DM)	<i>E. coli</i>	1.0 x 2	6 D.I.	+	+	-
16	Y.K.	36 F	Acute lymphadenitis colli	Unknown	1.0 x 2	5 D.I.	+	+	-

右季肋部痛、悪心など)、B胆汁から *E. coli* および *Klebsiella pneumoniae* をそれぞれ(+)検出した。6059-Sを0.5g 1日2回筋注7日間投与により胆汁からの菌の消失、CRPの改善とともに諸症状もなくなった。

#### 症例 11. Y.S. 54才 ♂ 胆道感染症

昭和54年2月末に突然、皮膚黄染をきたし3月に入ってから右季肋部痛、悪心および嘔吐が出現、近医を受診し胆石症として当科に紹介された。入院時38℃台の発熱があり、十二指腸ゾンデは再三試みたが不成功で、菌の検出ができなかったが、胆石を証明(胆嚢造影およびシンチグラム)、6059-Sの0.5g 1日3回筋注により3日目から平熱となり、自覚症状も軽減し、外科へ転科した。なお筋注時、蒸留水で本剤を溶解していたが疼痛が強いとのことで1%リドカイン液で溶かしてからはこの訴えがなくなった。

#### 症例 12. M.Y. 81才 ♀ 急性腎盂腎炎

腰痛を伴って突然発熱したため近医で加療していたが、再度発熱して本院を紹介された。1回1g朝夕の点滴静注を行なったが、尿中の *E. coli* は減少せず、自覚症状もとれず、発熱持続、CRPも殆んど不変のため、4日で中止しCET1日6gに変更、軽快、解熱した。

#### 症例 13. Y.K. 69才 ♀ 腎盂腎炎

4日前から悪寒、発熱、残尿感および排尿痛をきたし、近医でNalidixic acidを投与されたが悪心強く、本院を紹介された。尿中菌は *E. coli* であったが、本剤1g 1日2回、8日間点滴静注により陰性化し、尿沈渣その他の所見も改善し有効であった。

#### 症例 14. G.I. 68才 ♂ 尿路感染症

脳硬塞および肺癌で入院中、留置カテーテルを使用、持続的に *Proteus mirabilis* が検出されたので本剤を1日2g、6日間投与により尿中菌は陰性となった。

#### 症例 15. T.U. 69才 ♀ 腎盂腎炎

骨髄増生症候群および糖尿病で加療中、突然発熱、腰痛をきたし、尿中に *E. coli* を多数みとめた。本剤1g 1日2回点滴静注により2日目から漸次解熱し、6日間の投与で尿中菌は陰性となり諸症状が軽快した。

#### 症例 16. Y.K. 36才 ♀ 急性頸部リンパ節炎

約10日前から38℃台の発熱、頸部リンパ節腫脹をきたし、近医で加療するも軽減せず(AMPCを投与されていた)、当科を紹介された。6059-S1gを1日2回、5日間の点滴静注により、赤沈およびCRPの改善、リンパ節腫の減少をみとめた。なお本例は、入院時、白血球がすでに2,400と減少していたが、virus

性疾患のためであったか、以前に使われたAMPCによるものか不明で、本剤投与後3,500に増加していた。

以上の症例について本剤投与前後の臨床検査値をTable 7に示す。本剤によると思われる検査値の異常はGOTの上昇1例(1週間後には正常化)のみであった。

## 考 按

最近塩野義製薬研究所で開発されたユニークな構造式をもつ6059-Sは、その抗菌力が *Staphylococcus aureus* にはCEZ, CTM, CMZおよびCMDより劣るが、*Proteus vulgaris*, *Serratia*, *Klebsiella pneumoniae* ではこれらのMICが100 μg/ml以上の菌株でも6059-Sには高い感受性を示し、また *Pseudomonas aeruginosa* にはCTXよりさらにすぐれていた。これらの成績は文献<sup>9)</sup>の成績とほぼ一致する。

ラットの臓器内濃度は、これまで私共が検討してきた他のCephalosporin系<sup>4-7)</sup>と比較すると、肝内濃度はCEZ, CFX, CMD, CXMより低いが、腎では当初CFX, CMDよりは低いものの、1時間以後はこれらより高くなる。肺ではほぼCEZ, CXMに匹敵し、他剤より高く持続がよい。

気道感染症8例、胆道感染症3例、尿路感染症4例および頸部リンパ節炎1例の計16例に使用したが、うち1例はマイコプラズマ感染症で判定不能とした。白血病の *Klebsiella pneumoniae* による肺炎の1例は末期でもあり、5日間使用したが無効で、*Pseudomonas aeruginosa* に菌交代した。*Streptococcus viridans* が分離された肺炎例にも無効であった。その他81才の女性の *E. coli* による腎盂腎炎に1日2gを4日間投与したが無効で、以後CET6g/日で急速に解熱軽快した。以上の4例を除き、他の例はすべて一応臨床的に有効であった。

副作用としてGOTの上昇例が1例認められ、また筋注時蒸留水溶解では局所痛が強い例があったが、その他には特に副作用あるいは本剤によると思われる異常検査値はみられなかった。

以上の成績から、本剤は従来の抗生剤と比較してグラム陽性菌には抗菌力が弱いが、グラム陰性菌にはすぐれた抗菌力を示す抗生剤の一つとして今後、その効果が期待される。投与量については、症例によってはもっと大量を試みることも、本剤の低毒性からみて可能であろう。

Table 7 Laboratory findings before and after administration of 60S9-S

No.	Name	Age	Sex	B	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC ( $\text{mm}^3$ )	Plate ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	H.S.	46	M	A	440 471	13.7 14.9	9,000 5,700	48.2 —	71 40	128 124	791** 507	13	1.1
2	K.O.	68	M	B	452 460	14.4 15.0	14,900 6,700	13.0 10.2	30 92*	15 36	5.7 8.2	82 14	4.2 1.0
3	M.S.	37	F	B	444 398	13.5 12.2	6,700 4,600	— —	46 45	36 34	443** 257	9 10	0.8 0.7
4	Y.H.	52	M	B	450 401	14.4 13.3	9,800 5,700	16.5 26.8	18 12	14 10	6.9 7.3	13 —	1.1 —
5	K.K.	61	M	B	508 476	15.8 15.2	7,000 4,000	11.3 11.3	21 18	20 12	5.3 4.3	19 13	1.3 1.2
6	S.U.	34	F	B	408 428	12.0 12.7	7,800 13,100	40.0 28.0	40 42	9 10	257** 358	11 23	0.9 0.7
7	H.I.	20	M	B	266 271	7.9 8.4	5,100 8,000	32.2 25.0	108 26	135 29	12.3 9.2	12 14	0.9 0.8
8	F.K.	40	F	B	429 455	12.9 13.6	6,700 7,300	9.1 14.7	29 57	26 35	6.4 7.1	10 17	1.1 1.2
9	S.N.	52	F	B	454 401	14.8 12.9	11,300 4,800	22.2 21.9	32 13	29 10	10.0 7.1	10 6	0.9 0.8
10	N.Y.	43	M	B	398 370	12.8 11.7	8,700 6,100	14.5 28.1	28 34	26 30	26.5 31.3	12 11	1.0 0.7
11	Y.S.	54	M	B	393 364	12.6 11.3	10,800 6,100	— —	65 40	154 46	31.2 16.5	18 12	1.5 1.2
12	M.Y.	81	F	B	325 328	10.3 10.3	9,600 8,400	13.1 17.0	19 20	10 11	4.9 4.7	31 12	1.2 1.0
13	Y.K.	69	F	B	461 401	14.7 13.0	19,800 9,900	15.5 26.6	28 28	18 14	10.2 6.5	32 10	1.6 1.1
14	G.I.	68	M	B	426 465	14.2 15.2	13,500 6,900	— 12.6	25 27	17 21	6.2 6.5	14 14	0.9 1.0
15	T.U.	69	F	B	549 516	14.5 13.2	27,600 15,200	26.7 34.4	13 12	4 1	452** 376	47 25	1.6 1.1
16	K.K.	36	F	B	385 375	9.1 9.8	2,400 3,500	11.3 12.0	17 12	10 12	5.2 6.9	9 10	1.1 0.9

B : Before      A : After

\* : Normalized after one week

\*\* : IU



## 文 献

- 1) 最小発育阻止濃度測定法。Chemotherapy 23:1, 1975
- 2) 大久保 況, 岡本緩子: 体液, 組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定法—特に帯培養法 band culture method について。日本臨床 2:205, 1973
- 3) 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
- 4) 大久保 況, 藤本安男, 岡本緩子, 呉 京修, 牧野純子: Cefazolin に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 18:623, 1970
- 5) 大久保 況, 岡本緩子, 呉 京修, 右馬文彦, 上田良弘, 前原敬悟, 牧野純子: Cefoxitin に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 26(S-1):337, 1978
- 6) 大久保 況, 岡本緩子, 呉 京修, 右馬文彦, 上田良弘, 前原敬悟, 牧野純子: Cefamandole に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27(S-5):260, 1979
- 7) 大久保 況, 岡本緩子, 呉 京修, 右馬文彦, 上田良弘, 前原敬悟, 牧野純子: Cefuroxime の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27(S-6):415, 1979

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO, FUMIHIKO UBA, YOSHIHIRO UEDA,  
KEIGO MAEHARA, and JUNKO MAKINO  
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

6059-S, a new antibacterial agent with a chemical structure similar to cephalosporin developed by Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd., had been examined on its activity against bacteria isolated from human infection foci, as well as on its distribution in rats. Some clinical trials were also carried out. The results obtained were as follows:

1) Antimicrobial activity: Although the activity of the drug against *S. aureus* strains was weaker than cephalosporins (cefazolin: CEZ, cefotiam: CTM, cefamandole: CMD, and cefmetazole: CMZ), the distribution pattern of its MIC being biphasic (6.5~12.5  $\mu\text{g/ml}$ , and  $>100 \mu\text{g/ml}$ ), *E. coli* and *P. aeruginosa* strains showed higher susceptibility to 6059-S than to the rest. 6059-S was found to be active even against GNB (*P. vulgaris*, *Serratia*, and *K. pneumoniae*) resistant to the cephalosporins.

2) Distribution in rats: The distribution pattern of 6059-S in rats after intramuscular injection of 100 mg/kg was similar to cephalosporins, the concentration order of the organs being kidneys>blood>lungs= liver>muscles=spleen>brain. In liver, the concentration of 6059-S was lower than the cephalosporins formerly examined by the authors. In kidneys, its concentration was at first lower than cefoxitin or CMD, exceeding them from one hour after the administration. Rather high concentration of 6059-S was found in lungs, similarly to CEZ and cefuroxime, being much higher and more persistent than other cephalosporins.

3) Clinical trials: 6059-S was administered (0.5~2.0 g  $\times$  2~3/day by drip infusion or intramuscularly for 4~13 days) to sixteen patients (RTI 8, BTI 3, UTI 4, and lymphadenitis 1). Twelve of the patients well responded to the treatment, although no response was seen in the patients with streptococcal pneumonia, *E. coli* pyelonephritis, or pneumonia as a terminal infection of leukemia. Judgment on the effect of the drug was withheld in a patient with *Mycoplasma pneumoniae*. As for the side effects of the treatment, neither untoward clinical reactions nor abnormal laboratory data attributable to the drug were detected, excepting a transient elevation of S-GOT in one patient.

These results obtained suggest that 6059-S should be one of the excellent antibiotics newly developed.