

6059-S の基礎的・臨床的検討

沢江 義郎・岡田 薫・柳瀬 敏幸

九州大学第一内科

横井 忠滋

九州大学温泉治療学研究所気温内科

竹森 紘一・横田 英子

九州大学病院検査部

新しく開発された全く新しい形の Oxacephem 系抗生物質である 6059-S について、基礎的、臨床的検討を試みた。

各種臨床分離菌に対する抗菌力について、接種菌量が 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml のときの MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下を占める割合 (カッコ内が 10^6 cells/ml) でみると, *S. aureus* 93.7 (96.5)%, *S. epidermidis* 0 (0)%, *S. faecalis* 0 (0)%, *E. coli* 98.0 (98.0)%, *K. pneumoniae* 94.3 (100)%, *K. oxytoca* 100 (100)%, *E. cloacae* 19.8 (59.3)%, *E. aerogenes* 18.8 (81.3)%, *S. marcescens* 75.0 (100)%, *P. mirabilis* 75.0 (100)%, indole 陽性 *Proteus* 83.3 (100)%, *Citrobacter* sp. 83.3 (100)%, *Salmonella* および *Shigella* 100%, *P. aeruginosa* 8.7 (13.0)% で, CEZ と比較すると, グラム陽性菌では劣ったが, グラム陰性桿菌なかでも *Enterobacter*, *Serratia*, indole 陽性 *Proteus* などに極めて強力なすぐれた抗菌力が認められた。

6059-S 1g を 3 名の健康成人男子に筋注および点滴静注したところ, それぞれ平均 64.5, 76.4 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値と, 116, 107.4 分の半減期が認められ, 尿中排泄率も 6 時間後までに 69~77% と良好であった。

肺炎 7 例, 肺化膿症 1 例, 慢性気管支炎 2 例の呼吸器感染症のほか, 急性腎盂腎炎, 膀胱炎疑, 腹膜炎, 皮膚化膿症, 敗血症疑の各 1 例, 計 15 例に, 6059-S を 1 日 1~4g, 6~43 日間使用し, 有効 8 例, やや有効 3 例, 無効 2 例, 判定不能 2 例であった。副作用としては何ら認められなかった。

I. はじめに

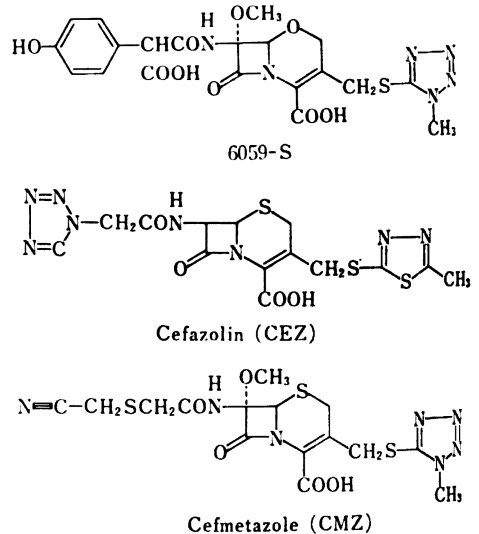
新しく塩野義製薬研究所で開発された 6059-S は Fig. 1 に示すような構造を有しており, Cephalosporin 骨格の硫黄原子が酸素原子に置換された全く新しい形の注射用 Oxacephem 系抗生物質である。しかも, その 7 位に methoxy 基が挿入されており, Cephamycin 系抗生物質に似た構造をしている。そこで, グラム陰性桿菌に対して極めて強い抗菌力を有しており, β -lactamase に安定性で従来の Cephalosporin 系抗生物質の無効である菌種にまで抗菌スペクトラムが拡大されているのが特長である。すなわち, *Enterobacter*, *Serratia*, indole 陽性 *Proteus*, *Citrobacter* さらに *Pseudomonas*, 嫌気性菌にも抗菌力を有しているといわれている¹⁾。

また, 6059-S の注射により高い血中濃度が得られ, 半減期も比較的長く, 生体内で代謝されず尿中に大部分が排泄されるといわれている²⁾。

われわれはこの 6059-S について, 臨床分離菌に対する抗菌力, 健康成人の筋肉内および静脈内に cross over で注射したときの血中濃度と尿中排泄量を測定するとともに, 臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無について検討したので報告す

る。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S, cefazolin, and cefmetazole



2. 材料および方法

2-1 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の咽頭粘液、喀痰、尿、胆汁、血液などの臨床材料から、主として昭和 53 年 10 月から昭和 54 年 5 月までの間に分離された *S. aureus* 27 株、*S. epidermidis* 3 株、*S. faecalis* 20 株、*E. coli* 27 株、*K. pneumoniae* 25 株、*K. oxytoca* 1 株、*E. cloacae* 17 株、*E. aerogenes* 8 株、*S. marcescens* 12 株、*P. mirabilis* 7 株、*P. vulgaris* 2 株、*P. morgani* 2 株、*Citrobacter* sp., 6 株、*S. typhi*、*S. paratyphi*、*S. typhimurium* の各 1 株、*S. flexneri* 2 株、*S. sonnei* 1 株、*P. aeruginosa* 23 株と、九州大学病院検査部で昭和 52 年 9 月から昭和 53 年 6 月までの間に分離された *S. aureus* 116 株、*E. coli* 121 株、*K. pneumoniae* 97 株、*K. oxytoca* 20 株、*E. cloacae* 74 株、*E. aerogenes* 8 株、*P. mirabilis* 37 株、*P. vulgaris* 2 株の合計 661 株について、日本化学療法学会標準法（スポット法）により最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。接種菌液はトリプトソイブイオン（栄研）による一夜増菌培養液（ 10^8 cells/ml）と滅菌生理食塩液による 100 倍希釈液（ 10^6 cells/ml）とを用いた。測定した薬剤は 6059-S のほかに、対照薬として Cefazolin (CEZ) を用いた。測定培地はハートインフュージョン寒天培地（栄研）を使い、MIC の判定に際して、明らかに発育の阻止された最小濃度とした。

2-2 血中濃度および尿中排泄量

3 名の健康成人男子（M. O. 33 才、52 kg；M. S. 30 才、66 kg；J. K. 27 才、61 kg）について、6059-S の 1 g を cross over で筋注および 1 時間点滴静注したときの血中濃度および尿中排泄量を測定した。

まず、6059-S の 1 g を 0.5% リドカイン液 5 ml に溶解して臀筋内に注射したときの、注射前、注射後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間に約 4 ml を採血し、凝固したのち血清を分離した。また、同時に注射前尿と注射後 6 時間までの 2 時間毎の尿量を測定し、その一部を採取した。

つぎに、その 1 週間後に 6059-S の 1 g をソリタ T-3 液 200 ml に溶解して 1 時間かけて点滴静注したときの、注射前、注射開始後 30 分、注射終了直後、注射終了後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間に約 4 ml ずつ採血し、血清を分離した。また、注射前尿、注射開始から終了直後までの尿、および注射終了後から 6 時間までの 2 時間毎の尿量を測定し、その一部を採取した。これらの血清および尿は 6059-S 濃度測定時まで -20°C に凍結保存した。

血清中および尿中の 6059-S の濃度測定は *E. coli* 7437 を試験菌とする大型平板 agar well 法によって行なった。すなわち、斜面培地に増菌した *E. coli* 7437 を生理食塩液に浮遊させ、640 nm の吸光度が 40% になるように調整した菌液を、トリプトソイブイオン寒天培地（栄研）に 0.2% 加えたものをシャーレに注入し、6 mm 径の well を穿孔した。血清および尿は 1/20 M phosphate buffer (pH 7.0) によりそれぞれ 11 倍および 1,000 倍に希釈したものを well 内に 50 μl 注入して培養後、その発育阻止円の直径を測定した。標準曲線の作成は 1/20 M phosphate buffer (pH 7.0) による希釈系列によった。

2-3 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科および関連病院の入院患者で各種基礎疾患があって感染症を合併してきた肺炎 7 例（うち 1 例は再発例）、肺炎膿症 1 例、慢性気管支炎 2 例、急性腎盂腎炎、膀胱炎疑、腹膜炎、皮膚化膿症（敗血症疑）、敗血症疑の各 1 例の計 15 例に 6059-S を 1 日 1~4 g、6~43 日間、主として点滴静注により使用したときの臨床効果と副作用の有無を検討した。

投与方法はソリタ T-3 液あるいはブドウ糖液 200 ml に溶解して 1 時間かけて点滴静注した。筋注の場合は生理食塩液あるいは 0.5% リドカイン液 2 ml に溶解して用いた。他の抗生剤の併用は極力さけたが、一部重症例には併用せざるを得なかった。なお、本剤投与前に皮内反応を行ない、全例陰性であることを確認した。

臨床効果の判定は、解熱などの全身状態の改善と、局所炎症所見ならびに起炎菌の消失、検査成績の改善によった。すなわち、解熱がみられ、局所炎症所見の改善、起炎菌の消失、CRP の陰性化、白血球増多の改善、赤沈値の正常化などの認められたものを「有効」とし、とくに 1 週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。解熱などの全身状態および局所所見の改善はみられたが、検査成績の完全な正常化がみられなかったときや、薬剤の中止により再燃のみられたものを「やや有効」、解熱などの臨床症状および検査成績の改善が認められなかったものを「無効」とした。とくに起炎菌の消長について、菌消失、菌減少、菌消失せず、菌交代といった細菌学的効果を併記した。

副作用の有無については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査を定期的に施行し、その変化の有無を観察した。

3. 成績

3-1 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科および九州大学病院検査部の臨床分

Table 1 Susceptibility of *S. aureus* (143 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8						1 (0.7)	133 (93.7)	4 (96.5)	1 (97.2)		4 (100)
	10^6						18 (12.6)	120 (96.5)	1 (97.2)	1 (97.9)	1 (98.6)	2 (100)
CEZ	10^8	1 (0.7)	1 (1.4)	75 (53.8)	49 (88.1)	6 (92.3)	4 (95.1)	1 (95.8)	2 (97.2)		1 (97.9)	3 (100)
	10^6	3 (2.1)	53 (39.2)	81 (95.8)	2 (97.2)				2 (98.0)		2 (100)	

(): Cumulative percent

Table 2 Susceptibility of *S. epidermidis* (3 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8											3 (100)
	10^6								2 (66.7)	1 (100)		
CEZ	10^8					1 (33.3)	2 (100)					
	10^6				2 (66.7)	1 (100)						

(): Cumulative percent

Table 3 Susceptibility of *S. faecalis* (20 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8											20 (100)
	10^6											20 (100)
CEZ	10^8								9 (45.0)	9 (90.0)		2 (100)
	10^6							1 (5.0)	11 (60.0)	6 (90.0)		2 (100)

(): Cumulative percent

Table 4 Susceptibility of *E. coli* (148 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8	20 (13.5)	59 (53.4)	29 (73.0)	8 (78.4)	6 (82.4)	11 (89.9)	12 (98.0)	1 (98.6)	1 (99.3)		1 (100)
	10^6	104 (70.3)	28 (89.2)	5 (92.6)	7 (97.3)	1 (98.0)			2 (99.3)			1 (100)
CEZ	10^8				3 (2.0)	56 (39.7)	33 (62.2)	17 (73.6)	12 (81.8)	5 (85.1)	10 (91.9)	12 (100)
	10^6		1 (0.7)	1 (1.4)	71 (49.3)	39 (75.7)	14 (85.1)	6 (89.2)	6 (93.2)	5 (96.6)	2 (98.0)	3 (100)

(): Cumulative percent

Table 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* (122 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8	1 (0.8)	14 (12.3)	30 (36.9)	19 (52.5)	41 (86.1)	3 (88.5)	7 (94.3)	7 (100)			
	10^6	29 (23.8)	60 (73.0)	22 (91.0)	7 (96.7)	1 (97.5)		3 (100)				
CEZ	10^8					14 (11.5)	38 (42.6)	24 (62.3)	13 (73.0)	6 (77.9)	4 (81.1)	23 (100)
	10^6				28 (23.0)	56 (68.9)	9 (76.2)	5 (80.3)	4 (83.6)	8 (90.2)	5 (94.3)	7 (100)

(): Cumulative percent

Table 6 Susceptibility of *K. oxytoca* (21 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8	1 (4.8)	2 (14.3)		3 (28.6)	11 (81.0)	2 (90.5)	2 (100)				
	10^6	9 (42.9)	4 (61.9)	6 (90.5)		2 (100)						
CEZ	10^8						4 (19.0)	1 (23.8)	5 (47.6)	4 (66.7)	3 (81.0)	4 (100)
	10^6				4 (19.0)	3 (33.3)	8 (71.4)	1 (76.2)		1 (81.0)	2 (90.5)	2 (100)

(): Cumulative percent

離菌株について、6059-S の MIC を測定し、同時に測定した CEZ の MIC と比較した。

S. aureus 143 株では、Table 1 に示すように、接種菌量が 10^8 cells/ml のとき大部分が 12.5 μ g/ml で、25 μ g/ml 以上が 9 株 6.3% であり、4 株は 100 μ g/ml 以上の耐性菌であった。 10^6 cells/ml のときもほとんどが 12.5 μ g/ml で、一部が 6.25 μ g/ml であり、25 μ g/ml 以上は 5 株存在した。CEZ は 10^8 cells/ml のときは多くが 0.78~1.56 μ g/ml で、25 μ g/ml 以上は 6 株であり、 10^6 cells/ml では大部分が 0.39~0.78 μ g/ml であったのに比べると、6059-S は CEZ より 5~6 段階劣る抗菌力であった。

S. epidermidis 3 株では、Table 2 に示すように、接種菌量が 10^8 cells/ml のときはすべて 100 μ g/ml 以上で、 10^6 cells/ml のとき 50~100 μ g/ml であった。CEZ は 10^8 cells/ml のとき 3.13~6.25 μ g/ml で、 10^6 cells/ml では 1 段階よくなっており、6059-S が 5 段階近く劣る成績であった。

S. faecalis 20 株では、Table 3 に示すように、接種菌量が 10^8 、 10^6 cells/ml いずれも 100 μ g/ml 以上で、CEZ では多くが 25~50 μ g/ml であるのに比べると 6059-S が劣っていた。

E. coli 148 株では、Table 4 に示すように、接種菌量が 10^8 cells/ml のときは 0.39 μ g/ml に 1 つの山があり、0.78 μ g/ml 以下のものが 108 株 73% とすぐれた抗菌力であった。さらに 6.25~12.5 μ g/ml にもう 1 つの小さい山があり、23 株 15.6% であった。また、25 μ g/ml 以上のものは 3 株 2% にすぎなかった。接種菌量が 10^6 cells/ml のときは 104 株 70.3% が 0.20 μ g/ml 以下で、28 株 19% が 0.39 μ g/ml と、大部分が 1.56 μ g/ml 以下であり、25 μ g/ml 以上は 3 株 2% にすぎなかった。一方、CEZ は 10^8 cells/ml のときに 109 株 73.6% が 1.56~12.5 μ g/ml で、100 μ g/ml 以上が 22 株 14.9% と多く、 10^6 cells/ml でも多くが 1.56~6.25 μ g/ml で、25 μ g/ml 以上が 16 株 10.8% であった。6059-S が CEZ よりも 3 段階程度ないしそれ以上すぐれた抗菌力であった。

K. pneumoniae 122 株では、Table 5 に示すように、接種菌量が 10^8 cells/ml のとき大部分の 104 株が 0.39~3.13 μ g/ml で、25 μ g/ml の 7 株のほかには耐性のもは認められなかった。 10^6 cells/ml のときはすべて 12.5 μ g/ml 以下で、大部分が 0.78 μ g/ml 以下であった。CEZ は 10^8 cells/ml のとき 76 株 62.3% が 3.13~12.5 μ g/ml で、100 μ g/ml 以上も 27 株 18.9% と多かった。 10^6 cells/ml のとき多くが 1.56~6.25 μ g/ml で、25 μ g/ml 以上も 24 株 16.4% であった。こ

のことから 6059-S が CEZ より 3 段階ないしそれ以上すぐれたものであった。

K. oxytoca 21 株では、Table 6 に示すように、接種菌量が 10^8 cells/ml のとき、すべて 12.5 μ g/ml 以下で、3.13 μ g/ml が多かった。 10^6 cells/ml のときはすべて 3.13 μ g/ml 以下で、大部分が 0.78 μ g/ml 以下であった。CEZ は 10^8 cells/ml のときは 25 μ g/ml 以上が多く、 10^6 cells/ml のときに 1.56~6.25 μ g/ml が多いのに比べると、6059-S がすぐれていた。

E. cloacae 91 株では、Table 7 に示すように、接種菌量が 10^8 cells/ml のとき、48 株 52.7% は 25~50 μ g/ml で、さらに 100 μ g/ml 以上が 25 株であり、12.5 μ g/ml 以下は 18 株 19.8% と少なかった。 10^6 cells/ml のときは 0.39 μ g/ml 以下のものが 35 株 38.5% もあり、12.5 μ g/ml 以下が 54 株 59.3% で、25~50 μ g/ml にもう 1 つ小さい山があった。CEZ は 10^8 cells/ml のとき 25~50 μ g/ml の 3 株を除いてすべて 100 μ g/ml 以上であり、 10^6 cells/ml でも 84 株 92.3% は 100 μ g/ml 以上で、6 株が 3.13~12.5 μ g/ml であるにすぎなかった。このことから 6059-S は CEZ に比べてすぐれた抗菌力を有しているといえた。

E. aerogenes 16 株では、Table 8 に示すように、接種菌量が 10^8 cells/ml のときは 12.5~50 μ g/ml が多かったが、 10^6 cells/ml では 0.20~0.78 μ g/ml のものが多く、25 μ g/ml 以上は 3 株にすぎなかった。CEZ は 10^8 cells/ml でもすべて 100 μ g/ml 以上であり、6059-S にすぐれた抗菌力が認められた。

S. marcescens 12 株では、Table 9 に示すように、すべて 25 μ g/ml 以下で、多くが 12.5 μ g/ml であったが、3.13 μ g/ml 以下のものも 4 株あった。 10^6 cells/ml では多くが 0.39~0.78 μ g/ml で、すべて 12.5 μ g/ml 以下であった。これに比し、CEZ は 10^8 cells/ml でもすべて 100 μ g/ml 以上であり、6059-S がはるかにすぐれていた。

P. mirabilis 44 株では、Table 10 に示すように、接種菌量が 10^8 cells/ml のとき大部分が 3.13~12.5 μ g/ml で、11 株 25% が 25 μ g/ml 以上であった。 10^6 cells/ml ではすべて 0.39 μ g/ml 以下とすぐれた抗菌力であった。CEZ は 10^8 cells/ml のとき 33 株 75% が 3.13~12.5 μ g/ml で、他は 25 μ g/ml 以上であり、 10^6 cells/ml のときも 38 株 82% が 3.13~6.25 μ g/ml で、 10^6 cells/ml のときには 6059-S が CEZ よりも 6 段階以上すぐれている成績であった。

P. vulgaris 4 株および *P. morganii* 2 株の indole 陽性 *Proteus* では、Table 11 に示すように、接種菌量が 10^8 cells/ml のときは 100 μ g/ml 以上の 1 株を除

Table 7 Susceptibility of *E. cloacae* (91 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8		2 (2.2)	2 (4.4)		2 (6.6)	5 (12.1)	7 (19.8)	19 (40.7)	29 (72.5)	12 (85.7)	13 (100)
	10^6	23 (25.3)	12 (38.5)	8 (47.3)	2 (49.5)	1 (50.5)	2 (52.7)	6 (59.3)	11 (71.4)	14 (86.8)	5 (92.3)	7 (100)
CEZ	10^8								2 (2.2)	1 (3.3)		88 (100)
	10^6					3 (3.3)	2 (5.5)	1 (6.6)		1 (7.7)	3 (11.0)	81 (100)

() : Cumulative percent

Table 8 Susceptibility of *E. aerogenes* (16 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8					1 (6.3)		2 (18.8)	4 (43.8)	5 (75.0)	2 (87.5)	2 (100)
	10^6	2 (12.5)	4 (37.5)	4 (62.5)	1 (68.8)		2 (81.3)		2 (93.8)			1 (100)
CEZ	10^8											16 (100)
	10^6											16 (100)

() : Cumulative percent

Table 9 Susceptibility of *S. marcescens* (12 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8		1 (8.3)		1 (16.7)	2 (33.3)		5 (75.0)	3 (100)			
	10^6		5 (41.7)	3 (66.7)		1 (75.0)	2 (91.7)	1 (100)				
CEZ	10^8											12 (100)
	10^6											12 (100)

() : Cumulative percent

Table 10 Susceptibility of *P. mirabilis* (44 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8	2 (4.5)		2 (9.1)		7 (25.0)	11 (50.0)	11 (75.0)	1 (77.3)	3 (84.1)	3 (90.1)	4 (100)
	10^6	31 (70.5)	13 (100)									
CEZ	10^8					6 (13.6)	13 (43.2)	14 (75.0)	4 (84.1)	2 (88.6)	1 (90.9)	4 (100)
	10^6					18 (40.9)	18 (81.8)	4 (90.9)	1 (93.2)	1 (95.5)		2 (100)

() : Cumulative percent

Table 11 Susceptibility of indole-positive *Proteus* (6 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8		2* (33.3)			1 (50.0)		2 (83.3)				1 (100)
	10^6	5* (83.3)		1 (100)								
CEZ	10^8											6 (100)
	10^6											6 (100)

* 2 strains: *P. morganii*, others: *P. vulgaris* () : Cumulative percentTable 12 Susceptibility of *Citrobacter* sp. (6 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8				1 (16.7)	2 (50.0)	2 (83.3)				1 (100)	
	10^6	4 (66.7)				1 (83.3)	1 (100)					
CEZ	10^8							1 (16.7)				5 (100)
	10^6							1 (16.7)				5 (100)

() : Cumulative percent

Table 13 Susceptibility of *Salmonella* (3 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8	1 (33.3)	1 (66.7)			1 (100)						
	10^6	2 (66.7)	1 (100)									
CEZ	10^8					2 (66.7)	1 (100)					
	10^6				2 (66.7)	1 (100)						

(): Cumulative percent

Table 14 Susceptibility of *Shigella* (3 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8	1 (33.3)	2 (100)									
	10^6	3 (100)										
CEZ	10^8					2 (66.7)	1 (100)					
	10^6				1 (33.3)	2 (100)						

(): Cumulative percent

Table 15 Susceptibility of *P. aeruginosa* (23 strains)

Antibiotics	Inoculum size	M I C ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6059-S	10^8						2 (8.7)		1 (13.0)	3 (36.1)	4 (43.5)	13 (100)
	10^6		1 (4.3)				1 (8.7)	1 (13.0)	7 (43.5)	7 (73.9)	5 (95.7)	1 (100)
CEZ	10^8											23 (100)
	10^6											23 (100)

(): Cumulative percent

いて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、 10^8 cells/ml では大部分が 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、1 株が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEZ は 10^6 cells/ml でもすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、6059-S にすぐれた抗菌力が認められた。

Citrobacter sp. 6 株では、Table 12 に示すように、接種菌量が 10^8 cells/ml のときは 100 $\mu\text{g/ml}$ の 1 株を除いて 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、 10^6 cells/ml のときは 4 株が 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、他が 3.13, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEZ は 1 株を除いて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、6059-S に非常にすぐれた抗菌力があつた。

Salmonella 3 株では、Table 13 に示すように、接種菌量が 10^8 cells/ml のとき 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、 10^6 cells/ml のとき 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、CEZ の 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に比べると 3 段階すぐれていた。

Shigella 3 株では、Table 14 に示すように、接種菌量が 10^8 cells/ml のとき 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、 10^6 cells/ml では 1 段階小さくなり、CEZ の 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に比べるとすぐれた成績であつた。

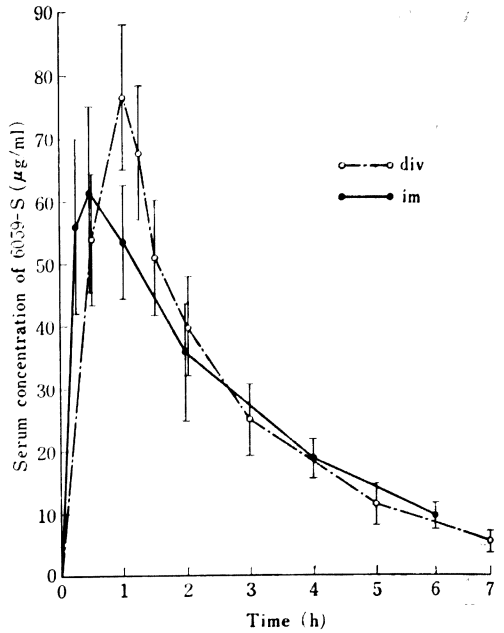
P. aeruginosa 23 株では、Table 15 に示すように、接種菌量が 10^8 cells/ml ではほとんどが 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、しかも、17 株 64% が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であつた。 10^6 cells/ml では大部分が 25~100 $\mu\text{g/ml}$ で、CEZ が 10^6 cells/ml でもすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であるのに比べると、ある程度の抗菌力は認められた。

3-2 血中濃度と尿中排泄率

3-2-1 6059-S の 1 g 筋注のとき

健康成人男子 3 名に 6059-S の 1 g を筋注したときの血中濃度は、Table 16 に示すように注射後 15 分に 41.9~69.8 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 55.9 $\mu\text{g/ml}$ と急速に上昇し、30 分後には 46.8~73.7 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 61.4 $\mu\text{g/ml}$ となった。その後は次第に減少し、1 時間後には 43.5~60.4 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 53.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後も 29.5~44.3 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 35.5 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高濃度を持続しており、4 時間後には 16.2~22.3 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 18.6 $\mu\text{g/ml}$ と

Fig. 2 Mean serum concentrations of 6059-S after an im or div injection



減少し、6 時間後には 7.3~11.5 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 9.5 $\mu\text{g/ml}$ であつた。平均値の血中濃度を図示すると Fig. 2 の実線に示すように、30 分後にピークとなり、半減期は 116 分と算出された。しかし、1 名は 15 分後にピークを示し、3 名のピーク値の平均値をみると $64.5 \pm 8.8 \mu\text{g/ml}$ であつた。

1 g 筋注時の尿中排泄率をみると、Table 17 に示すように最初の 2 時間が最も多く尿中に排泄され、3 名の平均で注射量の約 36% であつた。つぎの 2 時間にも約 24% と比較的多く排泄され、4 時間後から 6 時間後までの 2 時間が約 9% で、開始時から 6 時間後までの尿中排泄率は 55.4~82.5%、平均 68.8% であつた。

3-2-2 6059-S の 1 g 1 時間点滴静注のとき

Table 16 Serum concentration of 6059-S after an im injection of 1 g of 6059-S

Case				Time after an im injection (h)						
Name	Age	Sex	B.W.	0	1/4	1/2	1	2	4	6
M.O.	33	M	52	0	41.9	63.8	60.4	44.3	22.3	11.5
M.S.	30	M	66	0	56.1	46.8	43.5	29.5	16.2	9.6
J.K.	27	M	61	0	69.8	73.7	56.1	32.6	17.4	7.3
Mean	30		59.7	0	55.9	61.4	53.3	35.5	18.6	9.5
\pm SD	± 3		± 7.1		± 14.0	± 13.6	± 8.8	± 7.8	± 3.2	± 2.1

Table 17 Urinary excretion and recovery rate of 6059-S after an im injection of 1 g of 6059-S

Case	Before	0 ~ 2 h		2 ~ 4 h		4 ~ 6 h		Total R
	C	C	R	C	R	C	R	
M.O.	0	1,750	43.8	3,700	25.9	2,850	12.8	82.5
M.S.	0	3,250	37.4	3,830	21.1	2,230	10.0	68.5
J.K.	0	1,050	26.3	824	24.7	674	4.4	55.4
Mean	0	2,017	35.8	2,785	23.9	1,918	9.1	68.8
± SD		± 1,124	± 8.9	± 1,699	± 2.5	± 1,121	± 4.3	± 13.6

C: Urinary concentration (μg/ml) R: Recovery rate (%)

Table 18 Serum concentration of 6059-S after a div infusion of 1 g of 6059-S

Case				Before	After 30min. from start	Time after the end of a div infusion (h)						
Name	Age	Sex	B.W.			0	1/4	1/2	1	2	4	6
M.O.	33	M	52	0	65.4	88.4	78.1	57.8	47.5	31.5	15.1	7.45
M.S.	30	M	66	0	45.0	65.4	56.8	40.5	31.8	21.4	9.3	4.48
J.K.	27	M	61	0	51.3	75.3	67.8	54.1	40.1	21.7	9.5	4.32
Mean	30		59.7	0	53.9	76.4	67.6	50.8	39.8	24.9	11.3	5.42
± SD	± 3		± 7.1		± 10.4	± 11.5	± 10.7	± 9.1	± 7.9	± 5.7	± 3.3	± 1.76

Table 19 Urinary excretion and recovery rate of 6059-S after a div infusion of 1 g of 6059-S

Case	Before	After 30min. from start		0 ~ 2 h		2 ~ 4 h		4 ~ 6 h		Total R
	C	C	R	C	R	C	R	C	R	
M.O.	0	481	21.2	1,870	33.7	2,720	13.1	1,650	8.3	76.3
M.S.	0	1,020	21.4	1,610	28.2	2,680	14.7	1,120	6.7	71.0
J.K.	0	2,280	31.9	2,190	32.9	2,030	12.2	1,090	6.5	83.5
Mean	0	1,260	24.8	1,890	31.6	2,477	13.3	1,287	7.2	76.9
± SD		± 923	± 6.1	± 291	± 3.0	± 387	± 1.3	± 315	± 1.0	± 6.3

C: Urinary concentration (μg/ml) R: Recover rate (%)

筋注時と同一の 3 名に 6059-S の 1g をソリタ T-3 液 200 ml に溶解して 1 時間かけて点滴静注したときの血中濃度は Table 18 に示すように、点滴開始から 30 分後の中間点で 45.0~65.4 μg/ml、平均 53.9 μg/ml と上昇し、点滴終了時が最高となり、65.4~88.4 μg/ml、平均 76.4 μg/ml であった。その後は急速に減

少し、3 名の平均値で 15 分後 67.6 μg/ml、30 分後 50.8 μg/ml、1 時間後 39.8 μg/ml であり、ほぼ半減した。さらに 2 時間後には 24.9 μg/ml、4 時間後には 11.3 μg/ml となり、筋注時よりやや低値となった。しかし、6 時間後にも 5.42 μg/ml と、ある程度の血中濃度は維持されていた。これらの平均値を図示すると Fig.

2 の破線のようになり、 β 相の半減期は 107.4 分で、筋注時に比べるとやや短縮した。

このときの尿中排泄率は Table 19 に示すように、点滴終了時まで、すでに 21.2~31.9%，平均 24.8% が排泄されており、点滴終了時から 2 時間後までが平均で 31.6% と最も多く排泄され、2~4 時間後が 13.3%，4~6 時間後が 7.2% で、その累積曲線は Fig. 3 の破線のようになり、点滴開始時から終了後 6 時間までの尿中排泄率は 71.0~83.5%，平均 76.9% であった。

6059-S の筋注時と点滴静注時の時間毎の尿中排泄率とその累積を百分率を明示したものが Fig. 3 で、点滴静注の方が早期からやや多く排泄されていた。しかも、時間経過とよく相関した尿中排泄状況がうかがわれた。これらの血中濃度から求められた薬動学的係数は Table 20 に示すとおりであった。特に両者の AUC はほぼ

等しいものであった。

3-3 臨床効果と副作用

九州大学第一内科および関連病院の入院患者で感染症症例と思われたものに 6059-S を使用した。

症例は Table 21 に示すように、29 才から 79 才の男子 9 例（うち 1 例は再発例）、女子 6 例で、肺炎 7 例、肺化膿症 1 例、慢性気管支炎 2 例の呼吸器感染症 10 例と、急性腎盂腎炎、膀胱炎疑（のちに多発性骨髄腫と確定）、腹膜炎、皮膚化膿症（敗血症疑）、敗血症疑（反復性感染症）の各 1 例の計 15 例で、いずれも何らかの基礎疾患を有していた。とくに、重症筋無力症のために気管内挿管したものや肺癌に合併したものは重症であり、骨髄腫や白血病、再生不良性貧血、腎不全など難治性要因の強いものばかりであった。また、すでに抗生剤が投与され、無効であったものも多かった。

起炎菌と考えられるものは大部分がグラム陰性桿菌で、呼吸器感染症では *K. pneumoniae* によるものが 7 例と多く、*P. aeruginosa* との混合感染が 2 例あった。*H. influenzae* によるものが 2 例で、グラム陽性の *S. pneumoniae* によるものは 1 例にすぎなかった。腎盂腎炎例は *E. coli* によるもので、膀胱炎症状のあった発熱例では起炎菌が検出されなかった。そのほか腹膜炎例では *K. pneumoniae*、白血球機能不全に合併した皮膚化膿症では *S. marcescens* が検出されたが、高度の再生不良性貧血に合併した反復性感染症例では起炎菌が不明であった。

6059-S の投与量および投与法は 1 日 1~4 g で、朝夕 2 回に分けて点滴静注あるいは筋注した。投与期間は 6~43 日間で、主として 1~2 週間であった。

臨床効果は呼吸器感染症の 10 例では有効 6 例、やや有効 2 例、無効 2 例で、そのほかの疾患では、腎盂腎炎と皮膚化膿症に有効で、反復性感染症例ではやや有効であった。腹膜炎例では腎不全を伴った末期患者で、多くの抗生剤が併用されており、やや有効な感触は得られたが判定不能とした。また、膀胱炎症状を伴った発熱

Fig. 3 Urinary recovery rates of 6059-S after an im or div injection

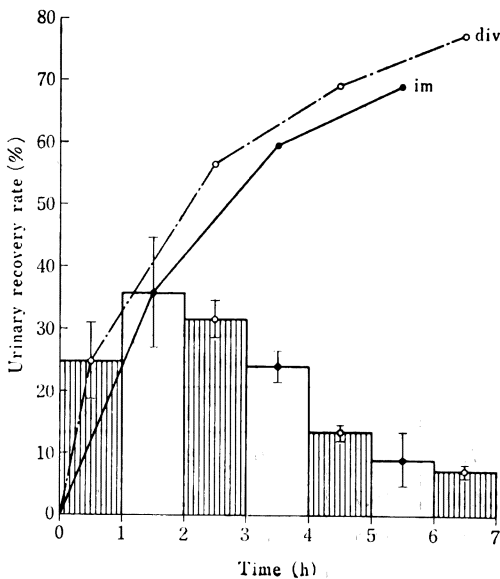


Table 20 Pharmacokinetic parameters of 6059-S

Case	I M (one compartment open model)					D I V (two compartment open model)							
	K _{ab} (hr ⁻¹)	K _{el} (hr ⁻¹)	T _{1/2} (min)	V _d (L)	AUC (hr·μg/ml)	K ₁₂ (hr ⁻¹)	K ₂₁ (hr ⁻¹)	K ₁₀ (hr ⁻¹)	T _{1/2} (β) (min)	V ₁ (L)	V ₂ (L)	V (L)	AUC (hr·g/ml)
Mean	6.980	0.359	116.0	13.9	200	0.741	1.339	0.688	107.4	7.36	4.07	11.43	197
M.O.	3.344	0.359	115.8	12.1	230	1.171	1.544	0.710	116.1	5.73	4.35	10.08	246
M.S.	(81.117)	0.322	129.0	17.2	181	0.812	1.220	0.715	113.3	8.41	5.60	14.01	166
J.K.	8.482	0.466	89.3	11.6	185	0.241	0.718	0.630	111.8	8.60	2.89	11.49	185

Table 21 Clinical results with 6059-S

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Dosis of 6059-S (g x days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect	Remarks
F.M.	59	M	Pneumonia	CML, Interstitial pneumonitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	4.0 x 13 (div)	Good	Eradicated Persistent	(-)	Endotoxin shock
T.Y.	60	F	Pneumonia	Bronchiectasia HASHIMOTO dis.	<i>K. pneumoniae</i>	1.0 x 15 (im)	Good	Eradicated	(-)	
Y.M.	30	F	Pneumonia	SLE	<i>H. influenzae</i>	2.0 x 8 (div)	Good	Eradicated	(-)	
S.W.	75	F	Pneumonia	Arterioscler	<i>H. influenzae</i>	2.0 x 15 (im)	Good	Eradicated	(-)	Combined with MINO 0.2 g/day
M.K.	29	M	Pneumonia	Myasthenia gravis VSD	<i>K. pneumoniae</i>	2.0 x 5 (div) 4.0 x 34	Fair	Superinfection of <i>P. aeruginosa</i>	(-)	Combined with TIPC 6 g/day
M.K.	29	M	Pneumonia	Myasthenia gravis VSD	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	4.0 x 7 (div)	Poor	Persistent Eradicated	(-)	Combined with TIPC 6g/day
Y.K.	79	M	Pneumonia	Multiple myeloma	<i>K. pneumoniae</i>	2.0 x 8 (div)	Fair	Colonization (<i>S. faecalis</i>)	(-)(CVA)	
K.Y.	56	M	Lung abscess	Lung cancer	<i>K. pneumoniae</i>	3.0 x 7 (div)	Poor	?	(-)	
K.N.	60	M	Chronic bronchitis	Emphysema WPW	<i>S. pneumoniae</i>	1.0 x 11 (div)	Good	Eradicated	(-)	
M.H.	44	M	Chronic bronchitis	Bronchiectasia	<i>K. pneumoniae</i>	2.0 x 12 (div)	Good	Eradicated	(-)	
M.K.	71	F	Acute pyelonephritis	Ureteral stone	<i>E. coli</i>	2.0 x 7 (div)	Good	Eradicated	(-)	
I.Y.	75	F	UTI? (M. M.)	Multiple myeloma	?	2.0 x 6 (div)	Unknown	?	(-)	
T.N.	67	M	Peritonitis	ARF	<i>K. pneumoniae</i>	1.0 x 11 (div)	Unknown	?	(-)	Combined with SBPC, AMK, CLDM
T.K.	46	M	Furuncles	Dysfunction of neutrophil	<i>S. marcescens</i>	1.0 x 43 (im)	Good	Eradicated	(-)	
Y.O.	32	F	Sepsis?	Aplastic anemia	?	2.0 x 16 (div)	Fair	?	(-)	Combined with GM 80 mg

Table 22 Laboratory findings

Case	Age	Sex	Time	Hemanalysis						ESR (1h)	CRP	Liver function			Renal function		Urinalysis			
				Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$)	Ht (%)	WBC	N (%)	E (%)			Th ($\times 10^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (IU)	T. bill. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Prot.	Sug.
F.M.	59	M	Before	11.0	359	38	21,000	94	2	12.6	26	5+	9	8	87	0.4	21	0.9	-	-
			After	12.1	395	40	17,500	96	0	23.7	43	1+	8	20	108	0.3	8	0.4	-	-
T.Y.	60	F	Before	14.4	498		18,100	75	1		27	4+	20	21	91	0.4	15	0.8	-	-
			After	12.2	410		6,500	78	1		33	2+	21	19	89	0.4	19	0.9	-	-
Y.M.	30	F	Before	12.2	402		6,800	53	12		54	4+	98	119	219	0.7	11	0.9	-	-
			After	12.6	460		8,850	66	0		9	-	15	23	201	0.4	13	0.8	-	-
S.W.	75	F	Before	12.8	309	30	11,100	80	6		24	5+	15	11	91	0.3	17	0.7	-	-
			After	12.5	418	37	8,300	79	4		19	3+	47	28	10*	0.4	16	0.8	-	-
M.K.	29	M	Before	11.9	365	36	15,100	87	0	16.0	41	3+	96	87	255	3.5	9	0.4	-	+
			After	14.9	456	44	11,000	69	0		41	-	32	52	123	0.7	8	0.5	-	-
M.K.	29	M	Before			29					41	8+	32	45	127	0.8	5	0.5	++	++
			After			35														
Y.K.	79	M	Before	8.9	245	29	2,800	98	2	4.8	38	2+	19	21	99	0.6	29	1.5	+	-
			After	7.3	282	23	2,900					36	2+	27	30	121	0.4	17	1.1	-
K.Y.	56	M	Before	11.8	357	35	11,000	78	0	48.5	71	4+	72	72	327	0.7	9	0.5	-	-
			After	10.3	360	35	14,200	78	1	28.1	82	5+	72	119	418	0.5	8	0.4	-	-
K.N.	60	M	Before	13.5	373	42	6,400	65	3	15.4	1	-	11	5	104	0.4	13	1.0	-	-
			After	15.7	438	46	6,750	61	2		1	-	8	15	115	0.4	14	1.2	-	-
M.H.	44	M	Before	12.1	408	37	7,400	65	5	16.5	60	1+	15	8	1.8*	0.3	12	0.9	-	-
			After	12.8	438	38	5,500	40	1	27.7	22	-	23	35	1.8*	0.4	12	0.9	-	-
M.K.	71	F	Before	12.2	408	41	13,000	83	0	23.0	83	7+	29	40	254	0.7	19	1.1	+	+
			After	11.2	381	39	11,300	79	2		73	1+(-)	14	15	194	0.1	10	0.9	-	-
I.Y.	75	F	Before	10.5	268	31	7,500	69	2	29.4	129	5+	14	6	55	0.3	22	1.2	-	-
			After	10.4	338	31	9,600	74	1		114	5+	19	18	56	0.3	13	1.1	-	-
T.N.	67	M	Before	9.3	311	28	6,400	97	0	9.2	14		50	29	2.8*	6.8	90	4.5		
			After	14.7	469	43	6,300			4.5	15			90	23	5.8*	10.5	104	5.7	
T.K.	46	M	Before	12.4	413	38	8,700	62	3	36.3	86	3+	23	22	118	0.4	18	1.1	-	-
			After	12.3	400	38	5,800	53	2	30.8	10	1+	41	51	104	0.3	11	0.9	-	-
Y.O.	32	F	Before	3.4	167	17	9,800					4+	10	20	70		6	0.7		
			After	4.7	208	19	6,050						1+	12	8	88		6	0.7	

* KING-ARMSTRONG UNIT

例は起炎菌が明らかにできず結核性も疑ったが、のちに骨髓腫であることが確定し、明らかに適応の誤りによる判定不能、脱落例であった。全体として、有効 8 例、やや有効 3 例、無効 2 例、判定不能 2 例で、この判定不能の 2 例を除いた有効率は 61.5%、やや有効まで入

れると 84.6% であった。

起炎菌の推移をみると、*H. influenzae*, *S. pneumoniae* はいずれも消失し、*P. aeruginosa* は消失しなかった。*K. pneumoniae* 8 例のうち 4 例は消失し、また 1 例は *P. aeruginosa* による菌交代症をきたし、他の 1 例で *S.*

faecalis への菌交代現象がみられ、2 例は不明であった。

副作用としては何らの訴えもなく、発疹なども認められず、臨床検査成績にも Table 22 に示すように、特に異常は認められなかった。1 例にごく軽度の GOT 上昇が認められたが、Minocycline (MINO) との併用のため、本剤との関係は不明であった。

そこで、6059-S が有効であった SLE に肺炎を合併した症例の経過を Fig. 4 に、重症筋無力症で気管内挿管により肺炎を合併した症例の経過を Fig. 5 に示した。後者の症例は薬剤投与に関連して興味ある喀痰培養成績

の推移がみられ、6059-S は最初有効であったが *P. aeruginosa* が残存し、6059-S 中止により再燃し、再投与が無効であった症例である。

4. 考 察

新しく開発された 6059-S は全く新しい形の Oxacephem 系抗生物質で、Fig. 1 にみられるように CEZ などの 7-ACA 骨格の S が O に置換されている。しかも、7 位に methoxy 基が入って Cephamycin 系抗生物質の特性をそなえ、最近市販された Cefmetazole に酷似した構造になっている。そのために β -lactamase に安定性で、グラム陰性細菌に対して抗菌スペクトラムがひろがるとともに、強い抗菌力があるといわれている¹⁻⁴⁾。

われわれも臨床分離菌に対する抗菌力を測定し、CEZ の抗菌力と比較した。本剤のグラム陽性菌に対する抗菌力は弱く、*S. aureus* の MIC は多くが 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、*S. epidermidis*, *S. faecalis* はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、CEZ に比べても数段階劣っていた。しかし、グラム陰性桿菌に対してはすぐれた抗菌力があり、CEZ がある程度有効な *E. coli*, *K. pneumoniae* などについても、MIC が 10^8 cell/ml のとき 0.20~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、 10^6 cells/ml のときは 90% 以上が 0.20~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と、CEZ よりも 3 段階以上もすぐれていた。さらに、CEZ などに耐性の *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, indole 陽性 *Proteus*, *Citrobacter* sp. などでは、接種

Fig. 4 Case Y. M. 30 y, F, Pneumonia and SLE

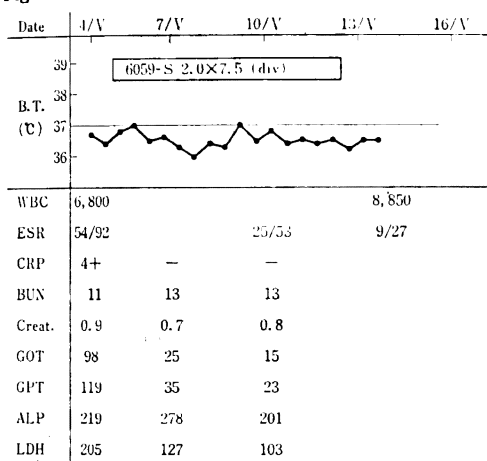
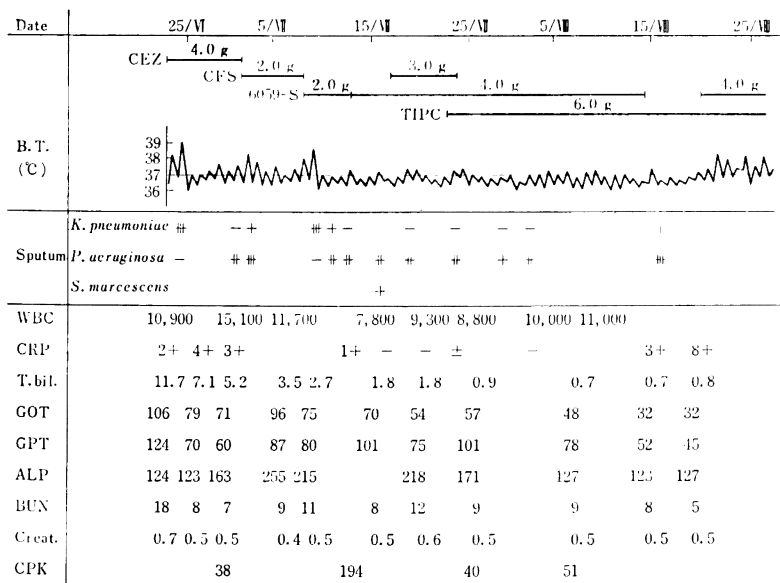


Fig. 5 Case M. K. 29 y, M, Pneumonia and myasthenia gravis



菌量による影響が大きく、 10^8 cells/ml のときは $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下のものは比較的少数にすぎなかったが、 10^6 cells/ml では 60~80% となり、大半は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。また、*Salmonella*, *Shigella* の少数株についても MIC を測定したが、いずれも $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下のすぐれたものであった。さらに、*P. aeruginosa* に対しても抗菌力が認められるようになってきているが、 10^8 cells/ml のときはじめて $25\sim 50 \mu\text{g/ml}$ の抗菌力が認められる程度であり、臨床応用の場合にも消失しなかった事実と符合している。これらの成績は全国の研究施設で得られた成績とほぼ一致している¹⁾。その際、*H. influenzae* に対する 6059-S の MIC が 10^8 cells/ml のとき $0.10\sim 0.20 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/ml では $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下と ABPC の MIC よりもすぐれた成績が得られており、臨床成績でも 2 例とも有効に消失しているのと一致している。また、*B. fragilis* などグラム陰性嫌気性菌に対しても有効な抗菌力があることが証明されている¹⁾。

6059-S の吸収・排泄について、われわれは同一健康成人で 1 g の筋注時と 1 時間点滴静注時の血中濃度と尿中排泄率をみた。筋注では 15 分ないし 30 分後にピークとなり、その平均値は $64.5 \mu\text{g/ml}$ で、その後の半減時間は 2 時間と、これまでの Cephalosporin 系には少ない長時間で、6 時間後も $9.5 \mu\text{g/ml}$ と比較的高濃度であった。この成績は、他施設¹⁾の 0.25 g あるいは 0.5 g の筋注の成績が $13.3 \mu\text{g/ml}$ ないし $21.0 \mu\text{g/ml}$ のピークで、半減期が 147 分ないし 167 分という長い成績とやや異なる成績で、点滴の成績に近いものであった。1 時間点滴静注の場合、点滴終了時に $76.4 \mu\text{g/ml}$ のピークとなり、やや急速に減少し、 β 相の半減時間も 107.4 分とやや短縮した。この成績は他施設のものと同く一致した¹⁾。また、2 g になるとピーク値は $134 \mu\text{g/}$

ml と高くなり、半減時間も 3 時間以上に延長すると成績がある。

これら筋注および点滴静注による尿中排泄率は 6~7 時間で 69~77% で、血中濃度の持続に従って、6 時間後もなお高濃度に排泄されていた。

以上のようなすぐれた抗菌力と高い血中濃度の持続から、良好な臨床効果が期待できる。われわれは 15 例の症例に使用したが、適応の誤りや他抗生剤の併用により判定不能の 2 例を除くと、有効 8 例、やや有効 3 例、無効 2 例となり、有効率 61.5% ないし 84.6% (やや有効まで含む) は、症例の背景因子を考えるとますますの成績と思われる。とくに、*K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *H. influenzae* などによるものに有効が多いことや、使用量が 1~2 g でよい点など有用な薬剤と思われる。さらに、副作用らしいものが全く認められなかったことから安全な歓迎されるべき薬剤と思われる。今後さらに症例をふやして検討する必要がある。

文 献

- 1) 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
- 2) 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 & Chemoth.* 16: 341~345, 1979
- 3) NEU, H. C.; N. ASWAPOKKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 141~149, 1979
- 4) FU, K. P. & H. C. NEU: The comparative β -lactamase resistance and inhibitory activity of 1-oxa cephalosporin, cefoxitin and cefotaxime. *J. Antibiot.* 32: 909~914, 1979

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA and TOSHIYUKI YANASE

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

TADASHIGE YOKOI

Department of Bioclimatology and Medicine,

Research Institute of Balneotherapeutics, Kyushu University

KOICHI TAKEMORI and HIDEKO YOKOTA

Central Laboratory of Kyushu University Hospital

Laboratory and clinical studies were performed on 6059-S, a new semisynthetic oxacephem antibiotic, and results were as follows.

1. Antimicrobial activities

MICs of 6059-S against various clinical isolates were determined. With the inoculum size of 10^8 cells/ml, percentages of strains susceptible to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less were *S. aureus* 93.7%, *S. epidermidis* 0%, *S. faecalis* 0%, *E. coli* 98.0%, *K. pneumoniae* 94.3%, *K. oxytoca* 100%, *E. cloacae* 19.8%, *E. aerogenes* 18.0%, *S. marcescens* 75.0%, *P. mirabilis* 75.0%, indole positive *Proteus* 83.3%, *Citrobacter* sp. 83.3%, *Salmonella* and *Shigella* 100%, *P. aeruginosa* 8.7%. With 10^6 cells/ml inoculum size, MICs of 6059-S were much more potent than those with 10^8 cells/ml. Especially, *Enterobacter*, *Serratia*, indole positive *Proteus* and *Citrobacter* were more susceptible to 6059-S than the others.

2. Serum concentration and urinary recovery rate

Serum concentrations of 6059-S were measured in 3 healthy adults, given 1 g of 6059-S by an i. m. injection or a one-hour d. i. v. infusion. The peak of mean serum concentration was 61.4 $\mu\text{g/ml}$ at 15 minutes after an i. m. injection, and $T_{1/2}$ was 116 minutes. After a one-hour d. i. v. infusion, the peak of mean serum concentration was 76.4 $\mu\text{g/ml}$ at the end of the infusion, and $T_{1/2} (\beta)$ was 107.4 minutes. Urinary recovery rates were 69 and 77%, respectively.

3. Clinical efficacy

7 patients with pneumonia, 1 with lung abscess, 2 with chronic bronchitis, 1 with acute pyelonephritis, 1 with cystitis (?), 1 with peritonitis, 1 with furuncles and 1 with relapsing sepsis (?) were treated with 6059-S daily dose of 1~4 g for 6~43 days. Clinical responses were good in 8, fair in 3, poor in 2 and unknown in 2 patients. Bacteriological effects were very good in gram-negative bacilli except *P. aeruginosa*. No side effect was observed