

新しい Oxacephem 系抗生物質, 6059-S の臨床応用に関する 基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・宇塚良夫・永武 毅・穴戸春美・鈴木 寛・渡辺貴和雄
長崎大学熱帯医学研究所内科

6059-S は、抗生物質の構造・活性相関の研究成果に基づき考案合成された抗生物質で、Oxacephem 構造を有し、臨床応用に供された最初の薬剤である。そこで、臨床応用における本剤の特性の検討と本剤の位置付けを目的に研究を行なった。

呼吸器病原菌に対する本剤の MIC は、肺炎球菌 50 株中 48 株に対し 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で 50 $\mu\text{g/ml}$ の耐性菌 1 株を認め、インフルエンザ菌 0.05~0.10 $\mu\text{g/ml}$ 、大腸菌 0.05~0.20 $\mu\text{g/ml}$ 、肺炎桿菌 0.10~0.20 $\mu\text{g/ml}$ 、緑膿菌 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ で、ほとんどの菌種に対し強い抗菌力を示した。

本剤 1 g~3 g の静注及び点滴静注投与で、血中濃度は明瞭な dose response を示し、血中半減期は 100~145 分であった。投与後 8 時間までの尿中回収量は 70~83% であった。喀痰中濃度ピーク値と血中濃度ピーク値の比は 1.4~2.3% であり、髄膜炎の 1 例で 3 g 点滴静注 30 分後に 4.1 $\mu\text{g/ml}$ のリコール中濃度を認めた。

呼吸器感染症 20 例、敗血症 1 例、髄膜炎 1 例、胆嚢炎 5 例、尿路感染症 2 例、その他 1 例の計 30 症例に本剤を投与し、MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ の緑膿菌による気管支拡張症 1 例のみが無効であった以外、残り 29 例は著効もしくは有効で有効率 97% であった。起炎菌の確定された 26 例 28 株に対する細菌学的効果は 96% で、MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下のすべての起炎菌は除菌され、優れた除菌効果を示した。本剤投与に起因すると思われる副作用及び臨床検査値異常は認められず、本剤は有効性が高く、かつ有用な薬剤と結論される。

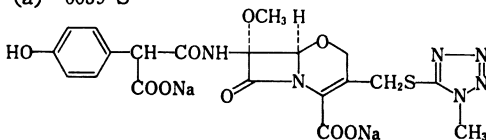
緒 言

近年における新抗生物質開発の進歩は著しく、従来の抗菌力に関する常識を覆すような新抗生物質が次々と登場している。特に最近の特徴は、抗生物質の側鎖構造・活性相関の研究の進歩に裏打ちされた理論的追求から合成された新誘導体が期待どおりの新しい特性を発揮しているということである¹⁾。さらに、最近では、側鎖の置換に止まらず、抗生物質の基本となる母核そのものをも修飾する試みがなされている。今回、塩野義製薬研究所で合成された 6059-S, 7- β -[2-carboxy-2-(4-hydroxy-

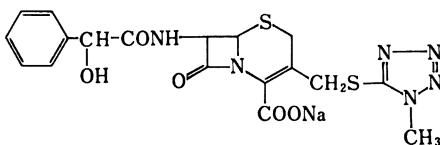
phenyl)acetamido]-7- α -methoxy-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]-methyl]-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylic acid disodium salt²⁾ (Fig. 1 (a)) は、Cephalosporin 母核の S 原子を O 原子で置換した Oxacephem 構造を有する抗生物質として臨床に供された最初の化合物であるとともに、既に活性との相関が明らかになりつつある数種の側鎖を導入することにより特性の改善を企てた化合物として、極めて興味深い薬剤である。そこで私共は、これらの意図が、抗菌活性並びに薬動力学上にいかに反映されているか、並びに臨床応用上この特性が生かされているか否か、及びこの特性をいかに引出すかに焦点を合わせて研究を行なった。

Fig. 1 Chemical structure of 6057-S and Cefamandole

(a) 6059-S



(b) Cefamandole (CMD)



方法及び材料

1. 呼吸器病原菌に対する投菌力

呼吸器感染症患者喀痰の定量培養³⁾にて 10^7 /ml 以上に分離され、病原性の明確な、肺炎球菌 50 株、インフルエンザ菌 31 株、肺炎桿菌 27 株、大腸菌 10 株、エントロバクター 8 株、及び緑膿菌 33 株の計 159 菌株に対する抗菌力を化学療法学会標準法に準じて MIC を測定し、従来の Cephalosporin 剤、Penicillin 剤および Aminoglycoside 剤の MIC も同時に測定し比較した。

接種菌液は、肺炎球菌は 5% 馬脱線維素血液加 H.I. broth [BBL]、インフルエンザ菌は 5% 家兎消化血液

加 B. H. I. broth [BBL] (Fildes broth), その他の菌種は H. I. broth [BBL] を用い, 37°C, 18 時間後, 各々同一の液体培地にて 10^6 /ml に希釈して作製した。感受性測定培地は, 肺炎球菌には 5% 馬脱練維素血液加 H. I. agar [BBL], インフルエンザ菌には 5% 家兎消化血液加 B. H. I. agar [BBL] (Fildes agar), その他の菌種には H. I. agar [BBL] を用い, タイピング・アパラーツ D 型〔武藤器械〕にて被検菌液を接種し, room air, 37°C 18 時間培養にて MIC を判定した。なお, インフルエンザ菌では 10^6 /ml 菌液と 10^8 /ml 菌液の接種を同時に行ない, 接種菌量による MIC の変動を調べた。

2. 薬動力学に関する検討

(1) 6059-S 濃度測定法

E. coli 7437 を検定菌とする薄層カップ法による bioassay を行なった。測定培地は DST Agar [Oxoid] を用い, H. I. broth [BBL] にて 18 時間培養した *E. coli* 7437 菌液を混釈し 10^6 /ml に調整した後, 径 90 mm の滅菌ポリシャーレ〔新星化成〕に 10 ml ずつ分注した。凝固後, 検定プレート〔日本医科器械〕を載せ, 1 孔当り 200 μ l の検体を注入し, 37°C 18 時間培養後, 阻止円直径を測定した。標準液は 6059-S 原末をプールの血漿及び 1/15 M, PBS (pH 7.2) で希釈して作製し, 血液及び臓器ホモジネートでの測定には人血漿希釈系列を用い, 喀痰, 尿, 及びリコール中濃度測定には PBS 希釈系列を用いた。最小二乗法による標準曲線の算出及び検体濃度の換算は HP-97〔横河ヒューレット・パッカー社〕にて行なった。

(2) ラットにおける臓器内濃度測定

6059-S 原末を生理食塩水に溶解して 10 mg/ml の薬液を作製し, Wistar 系ラット, 雄, 体重 100 g の臀部に 20 mg/kg 筋注投与し, 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間に各 3 匹ずつ脱血屠殺し, 各検体を採取した。血液は血清を分離して検体とし, 肺, 肝, 及び腎は, それぞれ 2 倍量の 1/15 M PBS (pH 7.2) を加えてユニバーサル・ホモジナイザー〔日本精機〕にて乳化し, そのまま検体として用い, 前記(1)の方法にて各濃度を測定した。

(3) 臨床症例における検討

呼吸器感染症 4, 敗血症 1, 髄膜炎 1 の計 6 名の患者において, 血中濃度, 尿中排泄, 喀痰中移行及びリコール中移行を測定した。血液は血清を分離して検体とし, 尿, リコールはそのまま又は, 1/15 M PBS (pH 7.2) で適宜希釈して検体とした。喀痰は 20% N-acetyl cystein を 1/5 量加えた後, 振盪液化して検体とし, 前記(1)の方法で濃度を測定した。

慢性細気管支炎の 1 例においては, 本剤投与 (2 g 60 分での点滴静注) の 1 時間後に, 気管支局所探痰法⁴⁾にて, 気管支末梢部 3 カ所から分泌物を採取し, 化学天秤にて秤量後, 2 倍量の 20% N-acetyl cystein を加えて乳化した。この検体の測定は agar well 法で行ない, 前記(1)の検定プレートの代わりに, 寒天に直径 3 mm の孔を作製し, 1 孔当たり 10 μ l の検体を注入して濃度測定を行なった。

3. 臨床的検討

(1) 対象症例

呼吸器感染症は, 急性気管支炎 3, 肺炎 7, 慢性気管支炎 5, 慢性細気管支炎 4, 気管支拡張症 1 の計 20 例, 髄膜炎 1, 敗血症 1, 腎周囲膿瘍 1, 急性胆嚢炎 5, 尿路感染症 2 の合計 30 例に対して本剤の投与を行なった。

(2) 投与方法・投与量

4 例は本剤 1 g を 5% ブドウ糖液に溶解し 3~5 分間での静注 1 日 2 ないし 3 回の投与を行ない, 他の 26 例は各々の起炎菌及び重症度に応じて 0.25~3 g を 5% ブドウ糖液または生理食塩水 200~500 ml に溶解し, 1 または 2 時間での点滴静注を 1 日 2 ないし 3 回行なった。総投与量は 3 g から 133 g にわたった。

(3) 臨床効果の判定

全症例において, 本剤投与前, 投与中, 投与後に可能な限り培養検体を採取し, 起炎菌の決定及び起炎菌の消長を調べ, 自・他覚所見の改善, 臨床検査所見の改善から私共の判定基準⁵⁾により, 著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4 段階で判定した。

(4) 副作用の検討

自覚的並びに他覚的臨床症状の観察とともに, 血液学的検査, 肝・腎機能検査, 尿検査等を行ない, 副作用の有無を検討した。

成 績

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

(1) 肺炎球菌 (Fig. 2)

本剤の MIC 分布は, 50 株中 49 株に対し 0.78~6.25 μ g/ml で, ピークは 1.56 μ g/ml で, 50 μ g/ml の耐性菌 1 株が認められた。本剤の肺炎球菌に対する抗菌力は, 今回同時に測定した ABPC, SBPC, PIPC, CEZ, CTM のいずれにも劣る成績であり, 少数ながら本剤に低感受性の菌が存在することから, 本剤の病巣中移行, 臨床効果との関連で慎重な検討を要するであろう。なお, 本剤に耐性の 1 株は, 他の 5 剤に対してもすべて, 残りの 49 株よりも低感受性であった。

Fig. 2 Susceptibility of respiratory pathogenic *Streptococcus pneumoniae* ($10^6/ml$)

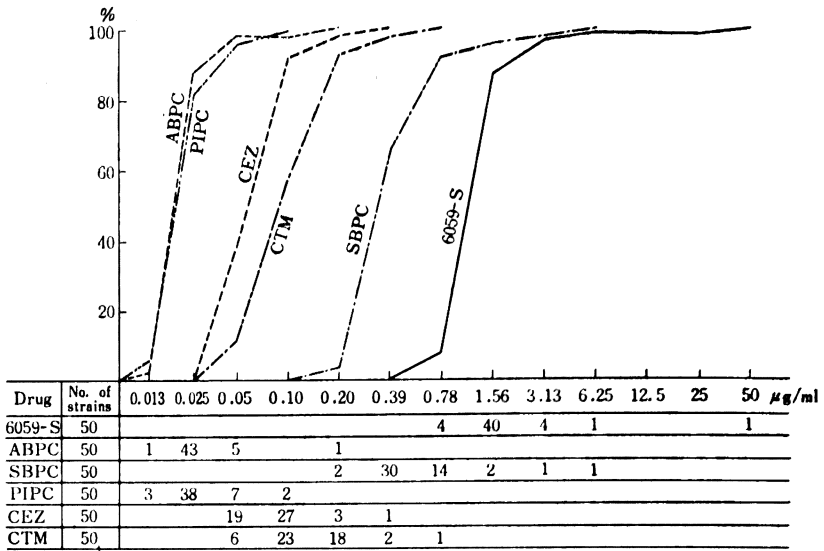
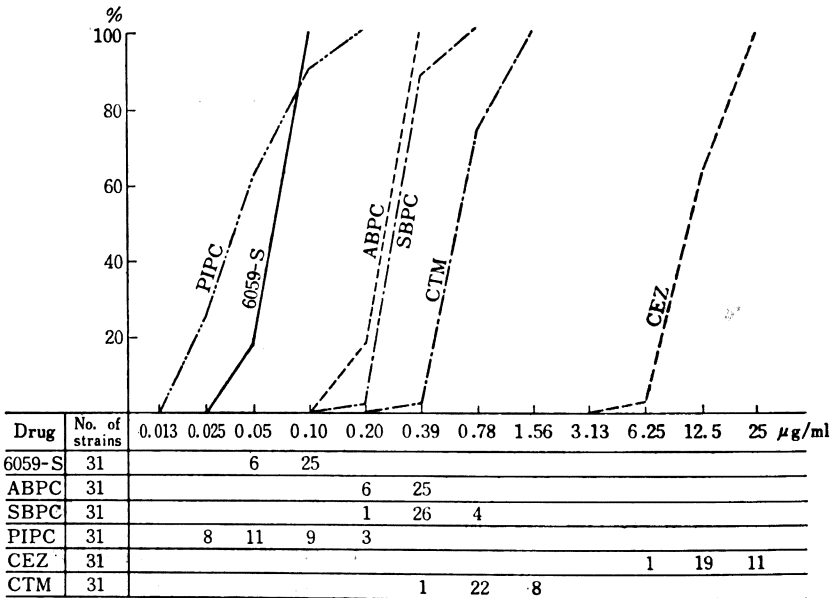


Fig. 3 Susceptibility of respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae* ($10^6/ml$)



(2) インフルエンザ菌 (Fig. 3, 4)

Fig. 3 に示した $10^6/ml$ 菌液接種では 31 株に対する MIC は 0.05 または 0.10 $\mu g/ml$ であり, CEZ, CTM ばかりでなく, ABPC, SBPC よりも非常に優れた抗菌力を示し, PIPC と同程度の分布であった。Fig. 4 に示した $10^8/ml$ 菌液接種では, 31 株中 8 株に 1 管の MIC 値上昇を認めたが, 接種菌量増加による MIC 値の上昇は他剤より少なく, 特に ABPC, SBPC, PIPC,

CTM とは明確な差を認めた。

(3) 大腸菌 (Fig. 5)

本剤の MIC は 0.05~0.20 $\mu g/ml$ で CTM に次いで良好な値を示し, 同時に測定した CEZ, SBPC, PIPC 及び Aminoglycoside 剤のいずれよりも非常に優れた抗菌力を示した。

(4) 肺炎桿菌 (Fig. 6)

本剤の MIC は 0.10 または 0.20 $\mu g/ml$ で, 他の 8

Fig. 4 Susceptibility of respiratory pathogenic *Haemophilus influenzae* ($10^8/ml$)

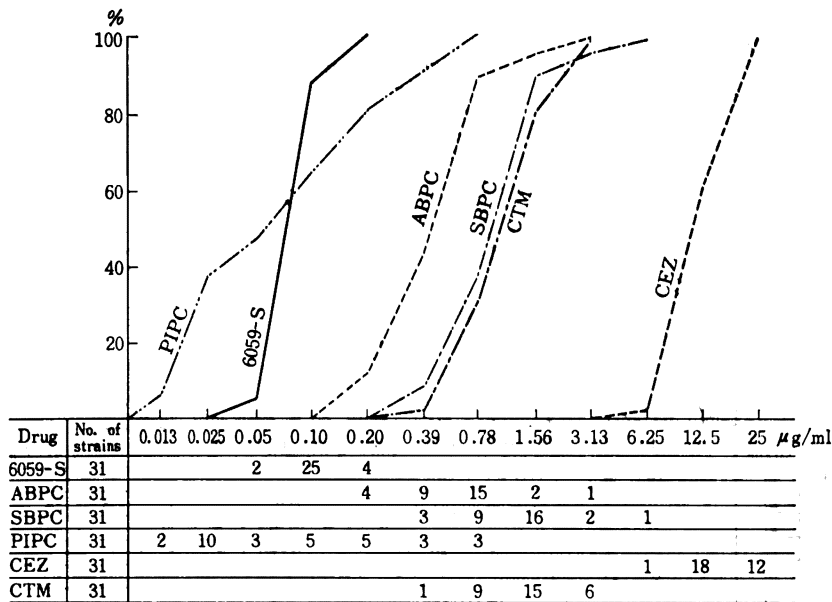
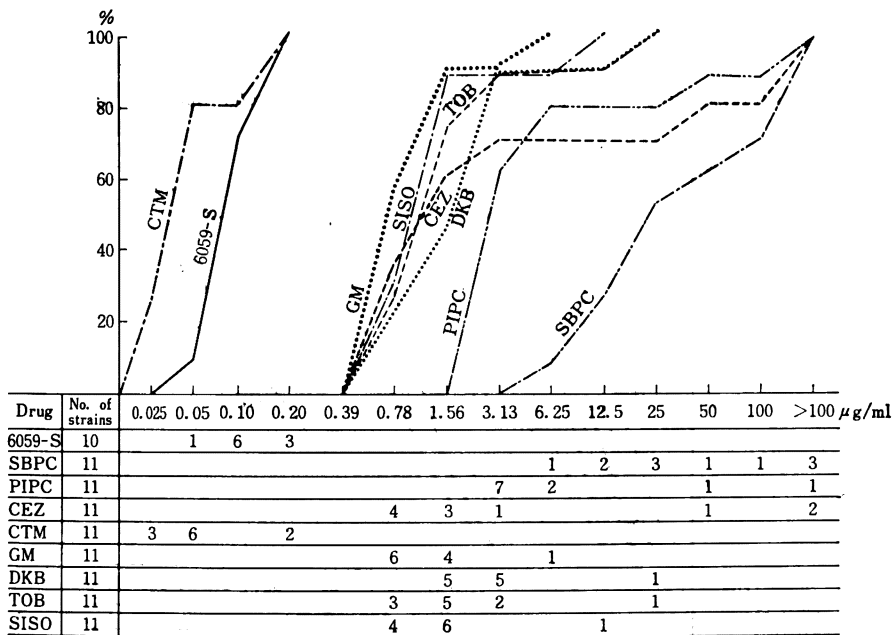


Fig. 5 Susceptibility of respiratory pathogenic *Escherichia coli* ($10^8/ml$)



剤すべてに勝る抗菌力を示した。

(5) エンテロバクター (Fig. 7)

E. cloacae 及び *E. aerogenes* 計 8 株に対する MIC は 6.25~25 µg/ml の狭い範囲に分布し、CTM や CEZ における広範囲の分布と 100 µg/ml 以上の耐性菌も存

在する成績と非常に異なるものであった。

(6) 緑膿菌 (Fig. 8)

これまでの菌種と異なり、本菌に対する MIC は、1.56~50 µg/ml と広い範囲に分布しており、ピーク値は 12.5 µg/ml であった。同時に測定した CTM, CEZ

Fig. 6 Susceptibility of respiratory pathogenic *Klebsiella pneumoniae* (10^6 /ml)

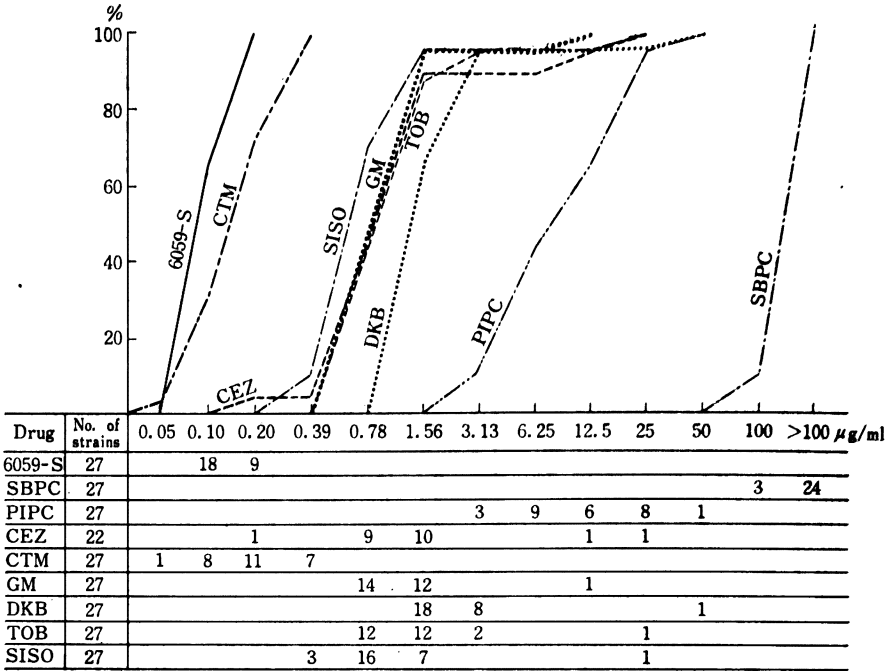


Fig. 7 Susceptibility of respiratory pathogenic *Enterobacter* species (10^6 /ml)

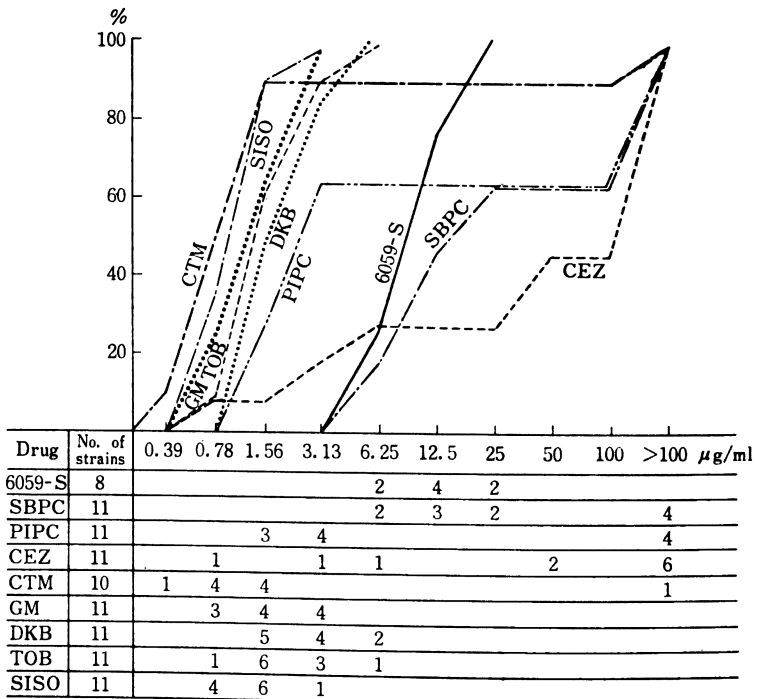
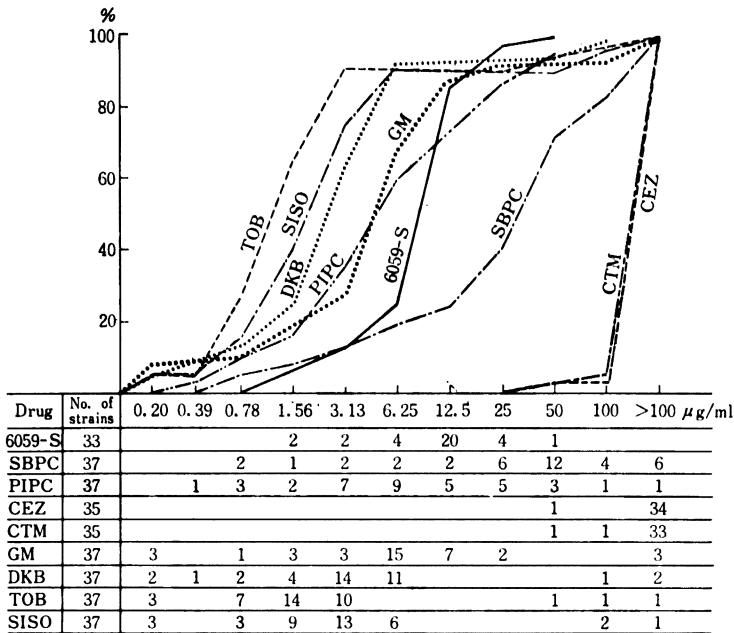


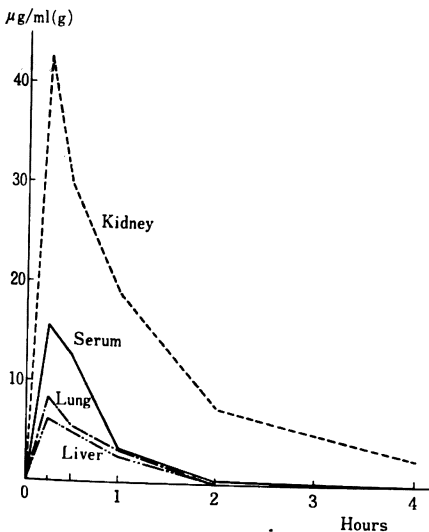
Fig. 8 Susceptibility of respiratory pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* (10^6 /ml)

より 16 倍以上強い抗菌力を示しており、さらに SBPC よりも優れ、PIPC とほぼ等しい成績であった。

2. ラットにおける体内分布

Fig. 9 に示すように、本剤 20 mg/kg 筋注後の血清及び 3 臓器中の濃度は、いずれも 15 分後に最高値を示しており、腎 43 µg/g、血清 15.7 µg/ml、肺 8.3 µg/g、肝 6.4 µg/g でその後はいずれの臓器においても

Fig. 9 Tissue levels of 6059-S in rats after intramuscular administration of 20 mg/kg



速やかに低下し、2 時間後には、血清で 0.3 µg/ml、肺及び肝は検出不能となるが、腎では 2 時間後 7.5 µg/g、4 時間後 2.7 µg/g と常に他臓器より非常に高い値を示しており、本剤は主に腎から排泄されるものと考えられる。

3. 臨床症例における体内濃度

(1) 血中濃度および尿中排泄

3 症例に本剤 1 g を 3 分間で静注した時の血中濃度及び投与後 8 時間までの尿中回収量を Fig. 10 に、1 名の患者に本剤 1 g、2 g、3 g を静注又は点滴静注した時の血中濃度及び尿中回収量を Fig. 11 に示す。これら 4 名の患者は体重が 50~51.5 kg ではほぼ等しく、本剤 1 g 3 分間で静注した時、静注直後の血清中濃度は 92~103 µg/ml と 4 名ともほとんど同じ値で、その後の血中濃度推移もほぼ等しく、血中濃度半減期は 100~145 分であった。1 g 静注後 8 時間までの尿中回収量は 70~83% であり、これも 4 症例ともに近似した成績であった。

Fig. 11 に示した同一人に本剤 1 g、2 g、3 g を投与した成績では、血清中濃度は、1 g 3 分間の静注直後に 103 µg/ml、2 g 60 分間の点滴静注直後に 141 µg/ml、3 g 60 分間の点滴静注直後に 177 µg/ml と明らかな dose response を認めた。12 時間後までの尿中回収量は 68~93% までと多少の差はあるが、血中濃度推移曲線は 1~3 g までほぼ等しい形を示している。従って、本剤 1~3 g の範囲では、静注または点滴静注投与

Fig. 10 Serum levels and urinary excretion of 6059-S after i. v. administration of 1 g dose
6059-S 1 g i. v. (20 % glucose 20 ml, 3 min.)

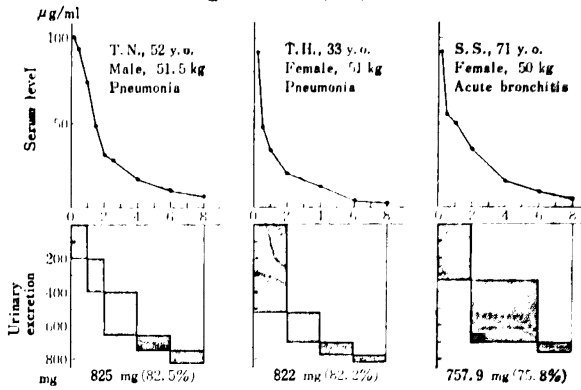


Fig. 11 Serum levels and urinary excretion of 6059-S

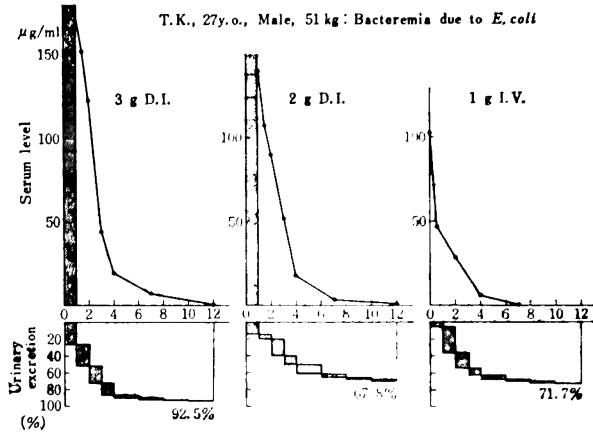
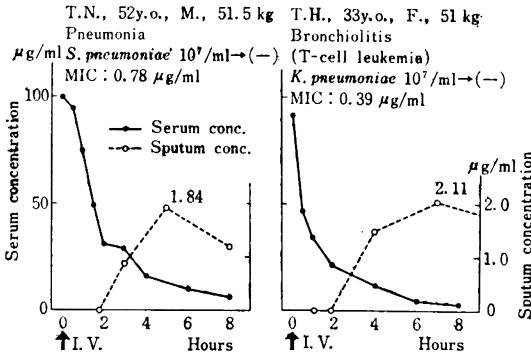


Fig. 12 Serum and sputum levels of 6059-S
6059-S 1 g I. V. (20% glucose 20ml, 3min.)

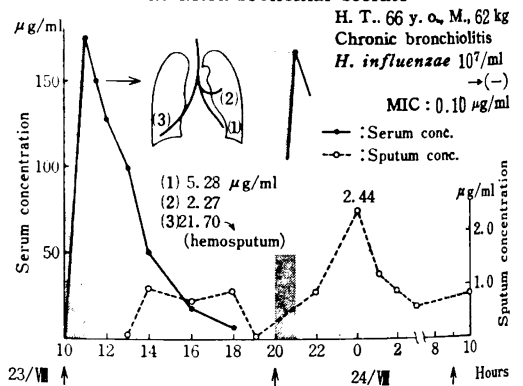


後の血中濃度推移及び尿中排泄パターンに変化はなく、dose response のみを示すものと考えられる。

(2) 喀痰中移行

肺炎 1 例, 慢性細気管支炎 2 例の計 3 症例におけ

Fig. 13 Serum and sputum levels of 6059-S
6059-S 2 g D. I. (60 min.)
Conc. in intra-bronchial secrete



る本剤の血中濃度と喀痰中濃度を経時的に測定した成績を Fig. 12 および 13 に示す。

Fig. 14 Clinical course of a patient with meningitis treated with 6059-S
Case: Y. I., 35 y. o., Male, 48 kg : Meningitis caused by *H. influenzae*

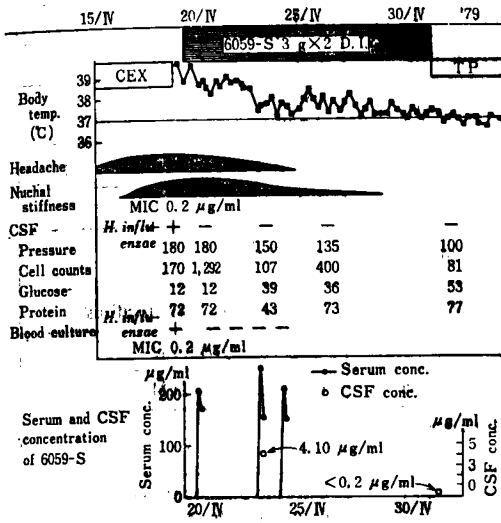


Fig. 15 Clinical course of case No. 4
T. H., 34 y. o., Female, 51 kg : Pneumonia, Adult T cell leukemia

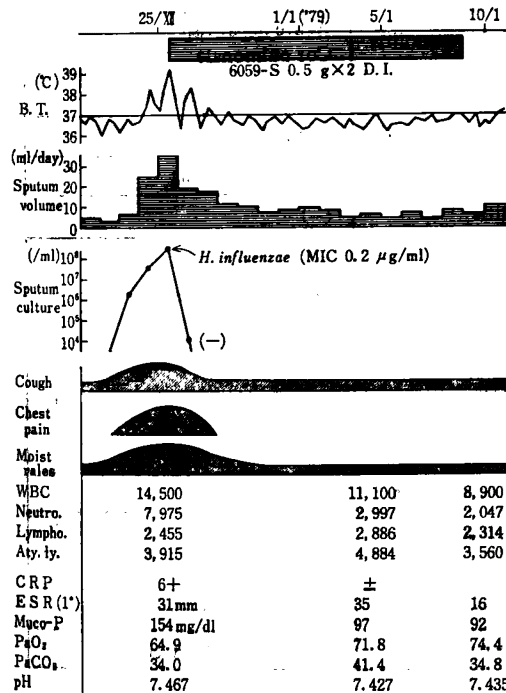


Fig. 16 Clinical course of case No. 11
I. K., 70 y. o., Female, 29.5 kg : Chronic bronchitis CPE, Coa pulmo.

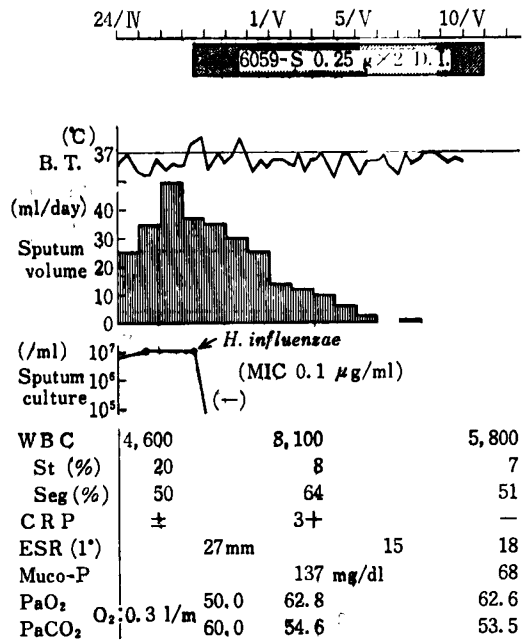


Fig. 12 に示す 2 例はいずれも本剤 1 g を 3 分間で静注しており、肺炎の T. N. 例では、静注終了時血清中濃度 102 μg/ml、喀痰中濃度は、投与約 5 時間後にピーク値 1.8 μg/ml を示した。慢性細気管支炎の T. H. 例では、静注直後血清中濃度 92 μg/ml、喀痰中濃度ピーク値は、投与約 7 時間後で 2.1 μg/ml であった。

Fig. 13 に示す慢性細気管支炎の H. T. 例では本剤 2 g 60 分間での点滴静注投与を行なっており、投与直後の血清中濃度は 176 μg/ml、血清中濃度半減期は 133 分であった。喀痰中濃度ピーク値は、第 1 回目投与 7 時間後に 0.9 μg/ml、第 2 回目投与 3 時間後に 2.4 μg/ml を示した。なお、本症例においては、第 1 回目投与の約 1 時間後に、気管支局所採痰法により、気管枝深部 3 カ所より分泌物を採取し濃度測定を行なった。膿性痰の採取された 2 カ所はそれぞれ 5.3 μg/ml、2.3 μg/ml であり、血痰の採取された 1 カ所は 21.7 μg/ml と非常に高い値を示した。

以上 3 症例においては、図中に示したように、喀出痰中濃度ピーク値はいずれもそれぞれの起炎菌に対する MIC 値を凌駕しており、3 症例ともに、本剤投与 2 日目には起炎菌は消失した。

(3) リコール中移行

インフルエンザ菌による髄膜炎症例の治療経過中、4 日目および 12 日目にリコール中濃度を測定した。治療

Table 1 Results of the treatment with 6059-S

No.	Name	Age	Sex	B.W. (Kg)	Diagnosis	Underlying diseases
1	H.N.	66	M	49	Acute bronchitis	(-)
2	K.N.	62	F	46.5	Acute bronchitis	(-)
3	S.S.	71	F	50	Acute bronchitis	Bronchial asthma, Angina pectoris
4	T.H.	34	F	51	Acute pneumonia	Adult T-cell leukemia
5	M.M.	58	F	59.5	Acute pneumonia	(-)
6	K.M.	64	M	51	Acute pneumonia	A.f., ASD
7	T.N.	53	M	52	Acute pneumonia	Chyluria, Diabetes mellitus
8	Y.I.	62	F	43	Acute pneumonia	Sjogren's syndrome
9	H.K.	56	M	50	Acute pneumonia	Liver cirrhosis, D.M.
10	S.I.	72	F	38	Acute pneumonia	(-)
11	I.K.	70	F	29.5	Chronic bronchitis	Chronic pulmonary emphysema, Congestive heart failure
12	K.T.	62	M	55	Chronic bronchitis	Chronic pulmonary emphysema
13	M.M.	59	M	53	Chronic bronchitis	Chronic pulmonary emphysema
14	Y.H.	79	M	61	Chronic bronchitis	Atrial fibrillation
15	K.Y.	78	M	52	Chronic bronchitis	Diabetes mellitus
16	S.N.	68	M	50	Chronic bronchiolitis	(-)
17	H.T.	66	M	62	Chronic bronchiolitis	Acute hepatitis, Cor pulmonale
18	T.H.	33	F	49	Chronic bronchiolitis	Adult T-cell leukemia
19	H.T.	66	M	59	Chronic bronchiolitis	Cor pulmonale
20	K.Y.	57	F	30	Bronchiectasis	Honey-comb lung
21	Y.I.	36	F	48.5	Meningitis	(-)
22	T.K.	27	M	50.5	Sepsis	Perinephritic abscess
23	M.H.	37	F	56	Acute cholecystitis	Acute hepatitis
24	N.N.	66	M	56.5	Acute cholecystitis	Gall stone
25	F.T.	60	F	48	Acute cholecystitis	Chyluria
26	M.A.	47	M	54	Acute cholecystitis	(-)
27	M.A.	47	M	56	Acute cholecystitis	(-)
28	T.K.	27	M	57.5	Perinephritic abscess	(-)
29	T.H.	33	F	49	Acute cystitis	Adult T-cell leukemia
30	K.T.	75	F	41	Chronic cystitis	Cerebrovascular accident

Bacteriological exam.	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose of 6059-S (g x times x days)	Clinical effect	Side effect
<i>H. influenzae</i> $10^7 \rightarrow (-)$	0.10	DI 0.5 x 2 x 7	Excellent	(-)
Mixed $\rightarrow (-)$		DI 0.5 x 2 x 7	Good	(-)
<i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow (-)$ <i>S. pneumoniae</i> $10^6 \rightarrow (-)$	0.10 1.56	DI 1 x 2 x 13	Good	(-)
<i>H. influenzae</i> $10^7 \rightarrow (-)$	0.20	DI 0.5 x 2 x 15	Excellent	(-)
<i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow (-)$	0.10	DI 1 x 2 x 7	Excellent	(-)
<i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow (-)$ <i>E. coli</i> $10^7 \rightarrow (-)$	0.78 0.20	DI 1 x 2 x 10	Good	(-)
<i>S. pneumoniae</i> $10^7 \rightarrow (-)$	0.78	IV 1 x 2 x 13.5	Excellent	(-)
<i>K. pneumoniae</i> $10^7 \rightarrow (-)$	0.20	IV 1 x 3 x 7.5	Good	(-)
<i>K. pneumoniae</i> $10^8 \rightarrow 10^5$	0.20	IV 1 x 3 x 8.5	Good	(-)
Unknown		DI 2 x 2 x 3 1 x 2 x 11	Good	(-)
<i>H. influenzae</i> $10^7 \rightarrow (-)$	0.10	DI 0.25 x 2 x 14	Good	(-)
<i>H. influenzae</i> $10^8 \rightarrow (-)$	0.10	DI 0.5 x 2 x 9	Good	(-)
<i>H. influenzae</i> $10^7 \rightarrow (-)$	0.10	DI 0.5 x 2 x 9	Good	(-)
<i>S. pneumoniae</i> $10^7 \rightarrow (-)$	0.10	IV 1 x 2 x 7	Good	(-)
<i>H. influenzae</i> $10^7 \rightarrow (-)$	0.10	DI 1.5 x 2 x 7	Good	(-)
<i>H. influenzae</i> $10^7 \rightarrow (-)$	0.05	DI 0.5 x 2 x 7	Good	(-)
<i>H. influenzae</i> $10^9 \rightarrow (-)$	0.10	DI 1 x 2 x 12.5	Excellent	(-)
<i>K. pneumoniae</i> $10^7 \rightarrow (-)$	0.39	DI 1 x 2 x 14	Good	(-)
<i>H. influenzae</i> $10^9 \rightarrow (-)$	0.10	DI 2 x 2 x 7	Excellent	(-)
<i>P. aeruginosa</i> $10^8 \rightarrow 10^7$	25	DI 2 x 3 x 2	Poor	(-)
<i>H. influenzae</i> $\rightarrow (-)$	0.20	DI 3 x 2 x 13	Good	(-)
<i>E. coli</i> $\rightarrow (-)$	0.05	DI 1 x 3 x 3 2 x 3 x 7 3 x 2 x 5 2 x 2 x 13	Good	(-)
<i>S. aureus</i> $\rightarrow (-)$		DI 1 x 2 x 11	Good	(-)
<i>E. cloacae</i> $\rightarrow (-)$		DI 1 x 2 x 7	Good	(-)
Unknown		DI 1 x 2 x 9	Good	(-)
<i>K. pneumoniae</i> $10^5 \rightarrow (-)$	0.10	DI 1 x 2 x 20	Good	(-)
<i>K. pneumoniae</i> $10^5 \rightarrow (-)$	0.10	DI 2 x 2 x 15	Good	(-)
Unknown		DI 3 x 2 x 22	Good	(-)
<i>E. coli</i> $10^6 \rightarrow (-)$	0.20	DI 1 x 2 x 14	Excellent	(-)
<i>E. coli</i> $10^8 \rightarrow (-)$	0.20	DI 0.5 x 2 x 3	Good	(-)

経過と合わせて、Fig. 14 に示すが、治療経過及び症例の詳細は後の臨床成績の項で述べる。本剤 3 g 60 分間での点滴静注投与で、投与直後の血清中濃度は 210~250 $\mu\text{g/ml}$ 、投与 4 日目の点滴終了 30 分後に採取したリコール中の本剤濃度は 4.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。12 日目に再び投与 30 分後にリコールを採取したが、この検体では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 未満で検出不能であった。

4. 臨床検討成績

本剤で治療を行なった 30 症例の概要を Table 1 に、臨床検査成績を Table 2 に示す。

(1) 臨床効果

疾患別臨床効果内訳を Table 3 に、1 日投与量別臨床効果内訳を Table 4 に示す。呼吸器感染症のうちの、

気管支拡張症 1 例が無効であった以外は、残り 29 症例すべてが著効または有効であり、全体での有効率は 97% と極めて高い値であった。1 日投与量は 0.5 g から 6 g にわたり、2/3 の症例は 1 日 2 g 以下の投与量で著効または有効であった。無効の 1 症例は 1 日 6 g 投与例であるが、本症例については後述する。

(2) 起炎菌

起炎菌を確定できなかった 4 症例を除く 26 症例の起炎菌全 28 株の菌種別細菌学的効果を Table 5 に、本剤の MIC と細菌学的効果との関係を Table 6 に示す。すなわち、MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ の緑膿菌 1 株の感染が持続した以外は、他のすべての起炎菌は本剤投与により消失し、肺炎桿菌 1 株は有意に減少した。先の臨床効

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with 6059-S

No.	Name	RBC ($\times 10^4$)		Hb		WBC		ESR (1°)		CRP	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	H.N.	464	444	14.1	14.3	4,800	4,400	63	19	4+	-
2	K.N.	388	355	12.5	11.7	10,200	5,200	16	5	3+	-
3	S.S.	450	420	14.1	13.2	7,900	6,100	10	6	+	-
4	T.H.	437	408	12.9	11.9	14,500	8,900	31	16	6+	-
5	M.M.	440	422	13.7	12.3	8,800	3,000	77	14	>6+	-
6	K.M.	398	404	13.0	13.3	3,200	2,800	40	21	2+	-
7	T.N.	502	500	16.4	16.0	18,500	5,000	9	2	4+	-
8	Y.I.	306	311	8.9	8.6	18,000	10,900	165	152	6+	3+
9	H.K.	251	265	11.0	8.3	13,950	8,000	75	35	6+	2+
10	S.I.	432	388	12.9	12.0	16,700	3,600	66	25	6+	-
11	I.K.	502	439	14.3	12.9	8,100	5,800	27	18	3+	-
12	K.T.	441	371	14.0	11.7	5,600	6,100	27	12	+	-
13	M.M.	442	423	13.8	13.1	7,500	7,200	7	12	-	-
14	Y.H.	485	444	15.4	13.8	6,900	5,700	30	21	+	±
15	K.Y.	419	386	13.2	12.2	7,100	5,800	52	15	-	-
16	S.N.	431	451	12.1	12.6	6,400	6,100	90	58	2+	-
17	H.T.	377	434	8.0	8.9	15,200	5,700	55	25	3+	-
18	T.H.	427	394	12.5	11.8	9,800	7,400	12	6	-	-
19	H.T.	408	409	9.0	8.2	8,900	4,000	85	22	4+	+
20	K.Y.	268	273	7.5	7.4	7,120	3,100	164	148	ND	5+
21	Y.I.	384	337	11.7	10.6	7,100	6,300	153	103	6+	2+
22	T.K.	391	386	10.6	10.2	3,900	5,200	43	20	6+	-
23	M.H.	418	375	12.6	11.7	18,900	5,800	52	16	>6+	+
24	N.N.	425	412	15.2	14.5	9,100	3,400	67	35	6+	±
25	F.T.	470	458	13.9	13.6	12,400	3,000	18	11	5+	-
26	M.A.	499	460	14.7	13.6	5,800	5,600	7	3	4+	-
27	M.A.	459	462	13.6	13.9	5,600	5,100	5	4	-	-
28	T.K.	435	445	13.7	14.5	3,800	7,400	34	5	6+	-
29	T.H.	427	394	12.5	11.8	9,800	7,400	12	6	-	-
30	K.T.	367	405	10.6	11.6	4,100	4,300	28	11	-	-

ND : Not done

Normal range of A1P { * = 3 ~ 13 (KAU)
** = 50 ~ 245 (IU)

果の項における無効症例は、この緑膿菌感染症例であり、細菌学的効果と臨床効果の成績は完全に一致している。今回の症例では、起炎菌に対する MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の場合にはすべて有効であった。

(3) 特徴ある症例の検討

以下に 5 症例の概略を示す。

症例 No. 4, T. H. 34 才, 女, 肺炎 (Fig. 15)

成人型 T 細胞性白血病を基礎に有し、連続 3 回にわたってインフルエンザ菌による肺炎を惹起しており、その際にインフルエンザ菌に対する血中抗体の上昇が見られず、免疫不全による易感染状態と考えられる患者である。インフルエンザ菌による急性肺炎の発症翌日より、本剤 0.5 g 60 分での点滴静注 1 日 2 回投与を行なっ

た。翌朝の喀痰で、グラム染色でインフルエンザ菌は全く認められず、培養でも陰性で、本剤による除菌は極めて速やかであった。熱、喀痰量、胸痛、呼吸困難及び検査成績の改善も速やかで、著効と判定した。

症例 No. 11, I. K. 70 才, 女, 慢性気管支炎 (Fig. 16)

最小量投与例である。慢性肺気腫と肺性心のため、0.3 L/分の O_2 吸入を継続している患者で、しばしば CO_2 ナルコーシスを惹起する。今回は、かぜ症候群罹患後インフルエンザ菌による急性増悪を起こしたものであるが、本菌に対する MIC が良好であることと、体重が 29.5 kg であることから本剤 0.25 g 60 分での点滴 1 日 2 回投与を行なった。翌朝の喀痰でインフルエン

GOT (U)		GPT (U)		AIP		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
22	34	14	27	8*	6.5*	14	10	1.1	1.1
40	44	27	31	6*	5.5*	18.5	12.5	0.9	1.0
25	18	21	14	132**	127**	14	15	0.9	0.8
26	18	18	9	158**	121**	10	13	0.5	0.4
70	25	44	20	11.5*	8.5*	11.5	12.5	0.9	1.1
17	17	10	10	324**	262**	24	27	1.1	1.0
43	51	49	59	152**	139**	17	15	0.7	0.8
18	30	6	10	161**	180**	14	20	0.7	0.8
31	95	24	54	159**	392**	50	63	1.1	1.2
28	22	9.6	10	119**	110**	15	12	1.3	0.7
29	22	9	12	140**	142**	9	9	0.3	0.4
26	22	18	16	7.8*	7.8*	9	12	0.8	0.8
23	21	10	22	228**	155**	11	13	0.9	0.8
22	17	12	7	197**	187**	26	18	0.8	1.0
17	23	7	13	165**	143**	33	21	1.5	1.6
13	19	8	14	191**	184**	12	11	0.6	0.7
1,135	28	743	33	309**	155**	32	16	1.4	1.1
15	14	6	6	145**	109**	12	10	0.7	0.6
16	18	10	12	141**	102**	9	11	0.9	0.9
ND	8	ND	4	ND	131**	ND	8	ND	0.3
149	16	45	22	262**	235**	18	14	0.9	0.6
31	30	40	48	426**	271**	7	10	0.7	0.6
123	30	150	24	17.5*	7.0*	16	8	1.7	0.9
35	31	40	40	20.5*	10.5*	12	20	1.0	0.9
40	31	21	13	193**	133**	19	7	0.7	0.8
32	50	38	64	621**	419**	15	15	0.7	0.7
35	44	39	45	296**	312**	18	12	0.7	0.7
28	15	38	10	277**	158**	21	11	0.9	0.7
15	14	6	6	145**	109**	12	10	0.7	0.6
25	13	11	11	11.9*	8.3*	28	24	1.0	1.0

Table 3 Clinical response to 6059-S treatment

Infection	No. of cases	No. with response of				% of satisfactory clinical response
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Respiratory tract infections	20	5	14	0	1	95
Acute bronchitis	3		3			100
Pneumonia	7	3	4			100
Chronic bronchitis	5		5			100
Chronic bronchiolitis	4	2	2			100
Bronchiectasis	1				1	0
Meningitis	1		1			100
Sepsis	1		1			100
Perinephritic abscess	1		1			100
Acute cholecystitis	5		5			100
Urinary tract infections	2	1	1			100
Total	30	6	23	0	1	97

Table 4 Daily doses of 6059-S and clinical response

Daily dose	No. of cases	No. with response of				% of satisfactory clinical response
		Excellent	Good	Fair	Poor	
0.5 g	1	0	1	0	0	100
1 g	7	1	6	0	0	100
2 g	12	4	8	0	0	100
3 g	3	0	3	0	0	100
4 g	3	1	2	0	0	100
6 g	4	0	3	0	1	75
Total	30	6	23	0	1	97

Table 5 Bacteriological response to 6059-S treatment

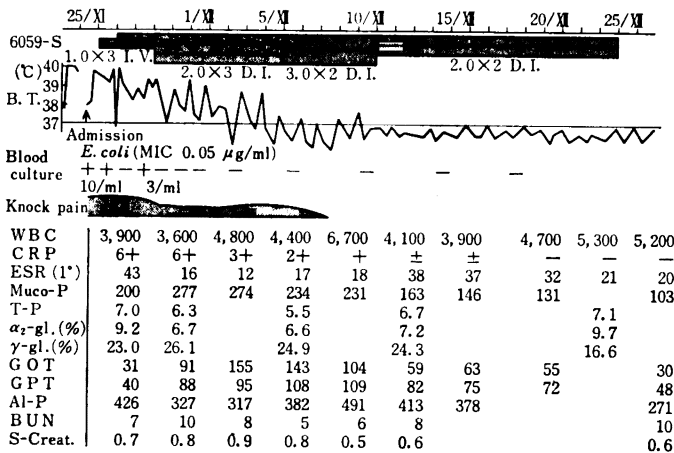
Species	No. of strains	No. of strains			% of bacteriological response
		Eradicated	Decreased	Persisted	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	0	0	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	3	0	0	100
<i>Haemophilus influenzae</i>	13	13	0	0	100
<i>Escherichia coli</i>	4	4	0	0	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	4	1	0	100
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	0	0	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	0	1	0
Total	28	26	1	1	96

Table 6 Correlation between bacteriological response and MICs of 6059-S against causative organisms

Bacteriological response	MICs of 6059-S (μg/ml)									
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
Eradicated	2	12	6	1	2	1	0	1	1	0
Decreased	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Persisted	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Fig. 17 Clinical course of case No. 22

T. K, 27 y. o., 51 kg : Bacteremia due to *E. coli*,
Perinephritic abscess



ザ菌は完全に消失しており、除菌効果が非常に良好であった。本例は臨床症状の改善に3~4日を要したことから、臨床効果は有効と判定した。

症例 No. 20, K. Y. 57 才, 女, 気管支拡張症

本剤無効症例である。両側肺ともに蜂窩肺の状態であり、左上肺野は2, 3個の巨大な Bulla のみとなっている。今回の急性増悪において、喀痰グラム染色にて多量のグラム陰性桿菌を認め、以前の急性増悪時の起炎菌であった肺炎桿菌を疑い本剤2g 60分点滴1日3回投与を行なったが、2日間の投与にても喀痰量、発熱が増強し、喀痰培養の結果、起炎菌が緑膿菌でしかも本剤に低感受性の株と判明したため、本剤投与を無効と判定し2日間で投与を中止した。なお、本菌株に対するMICは25 μg/mlであり、本剤の病巣中濃度がこの値に達しなかったであろうことは、先の濃度測定値からも推測される。

症例 No. 21, Y. I. 35 才, 女, 髄膜炎 (Fig. 14)

昭和54年4月6日頃一過性の胸痛があり、数日後より咳、膿性鼻汁、頭痛、発熱を生じ、ほとんど同時

に、嘔気、全身倦怠感も出現した。4月16日頃から頂部硬直に気付き、近医にて腰椎穿刺を受け、髄膜炎を疑われ、4月19日当科に紹介され入院した。入院後直ちに腰椎穿刺を行ない、リコールのグラム染色所見からインフルエンザ菌性髄膜炎と考え、本剤3g 60分点滴1日2回投与を行なった。培養では、リコール及び血液の両方からインフルエンザ菌が分離され、本剤のMICは0.2 μg/mlであった。投与2日目のリコールおよび血液培養はいずれも陰性で、本症例においても除菌効果は良好であった。頭痛、頂部硬直の改善も良好で効果は有効と判定したが、投与7日目以後も解熱が十分でなく、投与12日目のリコール中本剤濃度が前述のように極めて低値であり、髄膜炎の改善による blood-brain barrier の修復とともに本剤のリコール中移行が低下したものと考え、本剤投与を13日で中止し、TP投与に変更した。

症例 No. 22, T. K. 27 才, 男, 敗血症 (Fig. 17)

イラクに出張中、昭和53年10月下旬から頭痛、全身倦怠、悪寒戦慄、高熱が出現し、大使館医務室にてマ

ラリアを疑がわれ、ピリメサミン 25 mg 隔日内服を行なったが解熱せず、日本に帰国し、11月23日当科に紹介された。この1カ月間に体重が11 kg 減少した。血液培養にて *E. coli* 10 colony forming units/ml を検出し、敗血症並びに右腎部叩打痛及びコンピューター断層撮影所見から腎周囲膿瘍と診断した。この症例は、本剤投与初期の症例であったことから、1 g 静注 1 日 3 回投与から開始し、臨床症状経過と安全性を確認しながら投与量を増加し、2 g 点滴 1 日 3 回、次いで 3 g 点滴 1 日 2 回投与とした。血中細菌は、本剤を 1 日 6 g に増量した時点で消失しているが、発熱、腎部叩打痛等の所見からは、3 g 1 日 2 回投与にしてから効果が大きかったように思われる。各投与量における血中濃度と尿中回収量は体液内濃度の項で述べたが、腎周囲膿瘍の病巣部へ本剤を移行させる上で、高い血中濃度が有効に作用したものと考える。

(4) 副作用

自覚的並びに他覚的副作用は全く認めなかった。臨床検査成績上の異常値は、2 例に投与中の GOT、GPT 上昇を認めたが、いずれも本剤投与継続中に改善の傾向を示し、原病及び肝炎等の合併症によるものと考えられ、本剤に起因すると思われる変化は認められなかった。

(5) 臨床効果の総括

臨床効果における有効率 97%、細菌学的効果 96% で、非常に高い有効率とともに、除菌効果が高いという特徴が認められた。今回の検討成績では、呼吸器感染症においては、緑膿菌を除けば、1 日 1~2 g で有効と考えられる。また、本剤に起因すると思われる副作用は認められず、本剤は临床上、非常に有用性の高い薬剤と考えられる。

考 案

Cephalosporin 系抗生物質の登場は非常に古く、1945 年 Brorzu による *Cephalosporium acromonium* の分離に始まるが、実際に臨床応用可能な薬剤として登場したのは、1962 年の CET であり、これは、抗生物質の側鎖を置換してより優れた特性を引出す一連の研究から生まれたものである¹⁾。以来、CER、CEZ と次々と新しい半合成 Cephalosporin 剤が作られ、今日、抗生物質全体の様相を大きく変えつつある。

さらに、1974 年 CMA と CHRISTENSEN⁶⁾ は、CET の母核の S 原子を O 原子で置換した 1-oxacephalothin を報告し、次いで 1977 年には CHRISTENSEN⁷⁾ は同様に 1-oxacefamandole を報告し、本剤がその基となった CMD (Fig. 1 (b)) よりも抗菌力が優れていることを示した。ここに至って、構造・活性相関の研究に基

づく、抗生物質分子の人工修飾は、Cephalosporin の母核のものにも及ぶこととなった。CHRISTENSEN らの成績を基に、成定⁸⁾ により、1-oxacefamandole の側鎖の修飾により合成されたのがこの 6059-S であり、CMD⁶⁾ で不十分であったグラム陰性桿菌への抗菌スペクトラム、血中濃度持続時間、組織移行性、 β -lactamase に対する安定性のそれぞれの改善を狙ったものと考えられる。すなわち、7- α -methoxy 基、D- α -carboxyphenyl 基、4 hydroxyphenyl 基を付加したことが、1-oxacefamandole と大きく異なっている。上記 3 種の側鎖は既に各種の半合成 Cephalosporin において検出、実用化されているものであり、7- α -methoxy 基は Cepharmycin 系抗生物質を特徴付けるもので、 β -lactamase に対する安定性を付与し⁹⁾、D- α -carboxyphenyl 基は緑膿菌に対する抗菌力を増強し¹⁰⁾、4-hydroxyphenyl 基は組織移行性を高め¹¹⁾ るほかに、血中濃度持続時間を延長し、毒性を低下させる作用も有ると考えられている¹²⁾。従って、この 6059-S はこれまでの構造・活性相関の研究の成果を応用したものであり、これらの意図が実際に臨床面に反映されるのか否かに多大の興味が持たれる薬剤である。さらに、1-oxapenicillin 構造を有する Clavulanic acid¹³⁾ が、 β -lactamase 阻害作用があって安定なところから、本剤にも同様の安定性が期待される。

以上の考えに立って、今回の検討成績をみると、*in vitro* 抗菌力は、私共の CMD の成績⁶⁾ と比較し、インフルエンザ菌、大腸菌、肺炎桿菌に対して、いずれも 4~8 倍優れており、しかも、MIC 分布が低濃度の狭い範囲に集中している。また、CMD がほとんど抗菌力を示さなかった緑膿菌に対しても PIPC に匹敵する抗菌力を示しており、グラム陰性桿菌に対する抗菌力、抗菌スペクトラムの拡大はその目的を達していると言える。しかしながら、肺炎球菌に対しては 1/8~1/16 の抗菌力に低下しており、黄色ブドウ球菌に対する抗菌力とともに、グラム陽性球菌に対しては CMD より劣っている。この原因としては、D- α -carboxyphenyl 基を付加したことが大きいと思われる。すなわち、野村¹⁴⁾ による CFS に関連した研究においてこの側鎖を付加すると、それまで有していた緑膿菌以外の細菌に対する抗菌力が著しく減弱することが示されている。しかし、6059-S においては、グラム陰性桿菌に対しては上記の欠点はみられず、グラム陽性球菌に対する抗菌力減弱も、私共の臨床例にみるようにいずれも十分有効性が期待できる範囲に止まっている。またインフルエンザ菌で示したように、 10^6 /ml 菌液接種と 10^8 /ml 菌液接種における MIC 変動が CEZ、CTM に比して僅かであり、グラム

陰性桿菌に耐性菌がなく、 β -lactamase に安定であることがうかがわれ、抗菌力に関して、本剤の開発意図は実現されていると考えられる。

体内における薬剤動態に関しては、血中半減期は CMD の 35~42 分⁸⁾ に対して、6059-S は 100~145 分と持続時間が延長しており、CMD よりも少ない投与回数で有効性が期待される。喀痰中濃度ピーク値と血中濃度ピーク値の比として求めた喀痰中移行率は、6059-S は 1.4~2.3% であり、CMD では比較できる成績がないが、CEZ¹⁰⁾、CEC¹¹⁾、CTM¹⁵⁾ 等これまで私共が測定した Cephalosporin 剤とはほぼ同等の移行率であった。

次に、一方、血中持続時間が延長し、組織移行性が良くなると、副作用発現の頻度が増すことが懸念されるが、私共の 30 症例では、発疹その他の副作用は皆無で、GOT、GPT の変動も本剤以外の原因によると思われるものであり、非常に副作用が少ない薬剤と思われた。

次いで本剤を臨床例に用いて得られた結論は、「切れ味のよい薬剤だ」ということである。有効率は 97% と極めて高く、かつ、ほとんどの症例において、投与 2 日目には起炎菌が消失しており、この除菌速度の速さと除菌率の高さを反映されたものと考ええる。また、今回の臨床例においては、本剤投与中の菌交代現象や菌交代症が皆無であった。症例毎の背景を考慮して投与量を決め、さらに菌交代を惹起しないよう配慮して投与期間を定めた結果とは言え、これまで私共が検討した β -lactam 系薬剤の成績と比較して、これらの事実は特筆に値するものであり、本剤の抗菌スペクトラムの広さ及び β -lactamase に対する安定性に由来するものと考えられる。

今回の検討において、本剤の弱点として認められた唯一のものは、緑膿菌による気管支拡張症に無効であったことである。本菌感染症は 1 例のみであり、起炎菌が低感性菌であったこと、患者の病態を考えると直ちに緑膿菌に無効とは言わないものの、本菌に対する効果は不十分であった。しかし、一方、Cephalosporin 剤において、緑膿菌に対して本剤より優れた抗菌力を示すものは CFS¹⁶⁾ と Cefoperazone¹²⁾ のみであり、前者が狭域抗菌物質であること、後者も緑膿菌感染症に対する効果は必ずしも十分でないことを考え合わせると、6059-S の緑膿菌に対する抗菌力も活用を考えるべきであろう。今回の検討において 1 日 6g までの投与量の範囲内では副作用がなく、血中濃度の dose response から、投与量の増加や、Aminoglycoside 剤との併用による活用も考えられるが、これらは今後の課題である。

抗菌物質は、臨床応用上、狭域、広域どちらが良いかについては種々の見解があるが、高齢者、免疫不全状態

の易感染状態患者が増加している今日、切れ味が良く、広域スペクトラムを有し、菌交代を起こし難い抗生物質が希求されていることは間違いない。今回の私共の検討成績から考えて、6059-S は、現在この要望に最も近づいた薬剤の 1 つと考えられ、有用性の高い薬剤と結論される。

文 献

- 1) PERLMAN, D.: Structure-activity relationships among the semisynthetic antibiotics. Academic Press (New York), 1977
- 2) NARISADA, M.; T. YOSHIDA, H. ONOUE, M. OHTANI, T. OKADA, T. TSUJI, I. KIKKAWA, N. HAGA, H. SATOH, H. ITANI & W. NAGATA: Synthetic studies on β -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7- β -[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-7- α -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) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛: 喀痰内細菌濃定量培養法—— $\geq 10^7$ /ml の意義——。日胸痰会誌 16: 77~89, 1978
- 4) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山紘一: 新しい気管支局所採痰法。日本医事新報 No. 2296: 15~19, 1968
- 5) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽: Cefatrizine に関する基礎的・臨床的研究——インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌性呼吸器感染症を中心に——。Chemotherapy 24: 1800~1806, 1976
- 6) CAMA, L. D. & B. G. CHRISTENSEN: Total synthesis of β -lactam antibiotics. VII. Total synthesis of (+)-1-oxacephalothin. J. Am. Chem. Soc. 96: 7582~7584, 1974
- 7) FIRESTONE, R. A.; J. L. FAHEY, N. S. MACIEJEWICZ, G. S. PATEL & B. G. CHRISTENSEN: Total synthesis of (+)-1-carbacefoxitin and -cefamandole and (+)-1-oxacefamandole. J. Med. Chem. 20: 551~556, 1977
- 8) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 野口行雄, 玉置公俊, 宇塚良夫, 穴戸春美, 井手政利, 永武 毅, 土橋賢治, 田口幹雄, 渡辺貴和雄, 林 雅人, 木村久男: Cefamandole に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-5): 321~333, 1979
- 9) STAPLEY, E. O.; J. BIRNBAUM, A. K. MILLER, H. WALLICK, D. HENDLIN & H. B. WOODRUFF: Cefoxitin and cephamycins: microbiological studies. Rev. Infec. Dis. 1: 73~89, 1979
- 10) NOMURA, H.; I. MINAMI, T. HITAKA & T. FUGONO: Semisynthetic β -lactam antibiotics. 8. Structure-activity

- relationships of α -sulfocephalosporins. *J. Antibiot.* 29 : 928~936, 1976
- 11) INGOLD, A.: Sputum and serum levels of amoxycillin in chronic bronchial infections. *Br. J. Dis. Chest.* 69 : 211~216, 1975
- 12) 松本慶蔵, 穴戸春美, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 井手政利, 玉置公俊, 渡辺貴和雄, 林 雅人, 高杉良吉, 横山絃一, 木村久男: 呼吸器感染症を中心とする Cefoperazone (T-1551) の臨床応用に関する基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 28 (S-6) : 545~568, 1980
- 13) BROWN, A. G.; D. BUTTERWORTH, M. COLE, G. HANSCOMB, J. D. HOOD & C. READING: Naturally-occurring β -lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiot.* 29 : 668~669, 1976
- 14) MATSUMOTO, K. & Y. UZUKA: Concentrations of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. In J. D. WILLIAMS and A. M. GEDDES (ed.), *Chemotherapy* Vol. 4, p. 73~78, Plenum Publishing Co., New York, 1976
- 15) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 井手政利, 渡辺貴和雄, 小坂志朗, 金沢知博, 高橋 寛, 馬場英行, 林雅人, 伊藤政志, 吉田 司, 高杉良吉, 後藤興治, 飯野正典, 工藤國夫, 鈴木隆一郎, 木村久男, 長沢健一, 富永秀和: 呼吸器感染症を対象とした Cefotiam (SCE-963) の基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 27 (S-3) : 373~382, 1979
- 16) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 玉置公俊, 鈴木 寛, 穴戸春美, 渡辺貴和雄: 緑膿菌慢性呼吸器感染症を対象とした Cefsulodin (SCE-129) の基礎的・臨床的研究——逆戻り菌交代に関する考察——。 *Chemotherapy* 27 (S-2) : 229~239, 1979

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S, A NEW OXACEPHEM ANTIBIOTIC

KEIZO MATSUMOTO, YOSHIO UZUKA, TSUYOSHI NAGATAKE, HARUMI SHISHIDO,
HIROSHI SUZUKI and KIWAU WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

6059-S, newly synthesized by Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd., Osaka, Japan, is the first compound that has a new oxa-beta-lactam nucleus and several sidechains which have been recently developed through the studies of structure-activity relationships of antibiotics. And these new sidechains seem to give superior antibacterial and pharmacological properties to the compound. Then, we performed the laboratory and clinical studies to evaluate the clinical efficacy and safety of 6059-S.

In vitro susceptibility tests of 159 respiratory pathogenic organisms showed that 6059-S was highly active against gram-negative rods, such as *Haemophilus influenzae*, *Echerichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* (all were inhibited at concentration of 0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$), and less active than older cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae*, but almost of all isolates were inhibited at concentrations of 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less. And MICs of 6059-S against *Pseudomonas aeruginosa* ranged from 1.56 to 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Therefore, 6059-S inhibited almost of all isolates of respiratory pathogenic bacteria at clinically available concentrations.

Then, 6059-S was given to 30 patients with bacterial infections: respiratory tract infections 20, meningitis 1, sepsis 1, cholecystitis 5, urinary tract infections 2 and perinephric abscess 1. The dosage used was 0.25 to 3 g administered intravenously two or three times a day. Most of the patients were treated with a daily dose of 2 g or less. Twenty seven (96%) of 28 initial pathogens were eradicated or significantly decreased in number, and superinfections did not occur. Only one pathogen persisted was *P. aeruginosa* (MIC 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Serum half-lives of 6059-S ranged from 100 to 145 minutes. High penetration of the antibiotic into sputum and cerebrospinal fluid was observed. Clinical response of 6059-S treatment in 30 cases was excellent in 6, good in 23, and poor in 1. So, clinical cure was obtained 29 (97%) of 30 patients. No any side effects were observed.

Considering from the above results, it is concluded that 6059-S is one of the most effective and useful antibiotics.