

6059-S に関する基礎的・臨床的検討

大野一典・西尾 彰・酒井 茂・熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科学教室

(主任: 熊本悦明 教授)

本間昭雄・青山龍生

旭川赤十字病院泌尿器科

新抗生物質 6059-S について基礎的・臨床的検討を行なった。抗菌力については、臨床分離株の *E. coli*, *Proteus* sp., *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 各 25 株の 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml 接種における MIC を測定し、Cephalexin (CEX), Cefazolin (CEZ) の MIC と比較した。その結果、いずれも、6059-S が、CEX, CEZ より良好な抗菌力を示した。

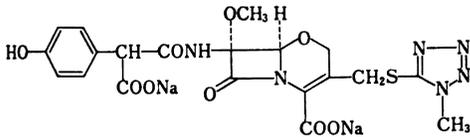
吸収・排泄については 2 名の volunteer に 6059-S 1.0 g, one shot 静注を行ない、血中濃度と尿中排泄を測定した。血中濃度は注射後 30 分で平均 74 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後で 44 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 22.5 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後は 9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床成績は、除外症例を除き 20 例についての検討の結果、著効 5 例、有効 13 例、無効 2 例で、有効率 90% であった。副作用は全例に認められなかった。

I. 結 言

近年、塩野義製薬研究所にて開発された新抗生物質 6059-S に対し、基礎的・臨床的検討を行なう機会を得た。本剤は Fig. 1

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



に示す化学構造で従来の Cephalosporin 系薬剤と比べて、Cephalosporin 骨格の S 原子が O 原子に置換されたもので、さらに 7 位にメトキシ基を有するという特異的な構造を持つ新抗生物質である。その結果、*in vitro* において各種 Gram 陽性および Gram 陰性菌に対し強い抗菌力を有するとされており、また従来の Cephalosporin 系抗生物質では、抗菌力を期待し難い *S. marcescens*, *P. aeruginosa* にも有効性が期待されている¹⁾。

今回我々の行なった本剤に対する基礎的・臨床的検討の結果を以下に報告する。

II. 方法および対象

(1) 抗菌力

尿路感染症を有する患者から分離された *E. coli*, *Proteus* sp., *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* および *Enterobacter* sp. の各々 25 株について日本化学療法学会標準法²⁾に従って最小発育阻止濃度 (以下 MIC)

を測定した。同時に CEX および CEZ の MIC を測定し、6059-S との抗菌力の比較検討を行なった。

(2) 吸収・排泄

男女各 1 名の volunteer 計 2 名に 6059-S 1.0 g を one shot 静注し、血中濃度および尿中排泄につき検討した。濃度測定は、*E. coli* 7437 を検定菌とする薄層カップ法で行ない、血清・尿は 0.1 M PBS (pH 7.0) にて適宜稀釈して測定に供した。また、標準曲線は上記 PBS を用いて作成した。

(3) 臨床成績

対象は昭和 53 年 12 月から昭和 54 年 7 月まで旭川赤十字病院泌尿器科および札幌医科大学泌尿器科へ入院中の慢性複雑性尿路感染症患者 24 例で、性別は男子 22 名、女子 2 名、年齢は 41~91 才であった。

投与方法は全例静注で行ない、1 回 1 g で 1 日 2 回計 2 g 投与した例が 3 例、1 回 0.5 g で 1 日 2 回計 1 g 投与した例が 16 例、1 回 0.25 g で 1 日 2 回計 0.5 g 投与した例が 5 例で、投与期間は全例 5 日間であり、総投与量は 2.5~10 g であった。効果判定基準は UTI 薬効評価基準³⁾に従った。他の抗菌剤との作用症例はなく、副作用等で投与中止した症例もなかった。

III. 結 果

(1) 抗菌力

E. coli については、 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml とも 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ 22 株 (88%), 25 株 (100%)

が分布していた (Fig. 2)。 *Proteus* sp. に対しても *E. coli* の場合とはほぼ同様で、 10^8 cells/ml では 0.39 μ g/ml に 22 株 (88%)、 10^6 cells/ml では 0.39 μ g/ml に 24 株 (96%) となった (Fig. 3)。 *K. pneumoniae* の場合、 10^8 cells/ml では 0.39 μ g/ml に 20 株 (80%)、50 μ g/ml に 2 株 (8%) と 50 μ g/ml に小さなピークを認めた。 10^8 cells/ml でも 10^6 cells/ml と同様で 0.39 μ g/ml に 21 株 (84%)、25 μ g/ml に 2 株 (8%)

であった (Fig. 4)。 *Enterobacter* sp. についてみると 10^8 cells/ml で 6 株 (24%) が 6.25 μ g/ml に、また 50 μ g/ml にも 6 株 (24%) と 2 峰性のピークが認められ、 10^6 cells/ml では 0.39 μ g/ml に 15 株 (60%)、12.5 μ g/ml に 5 株 (20%) と分布し、 10^8 cells/ml とくらべて 0.39 μ g/ml に分布が多かった (Fig. 5)。 *P. aeruginosa* については、 10^8 cells/ml では 50 μ g/ml にピークが、 10^6 cells/ml では 25 μ g/ml に 8 株 (32%)

Fig. 2 *E. coli* (25 strains)

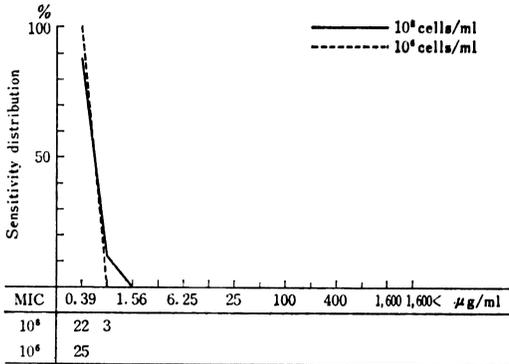


Fig. 5 *Enterobacter* sp. (25 strains)

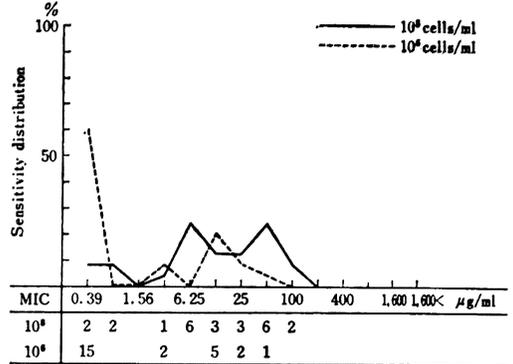


Fig. 3 *Proteus* sp. (25 strains)

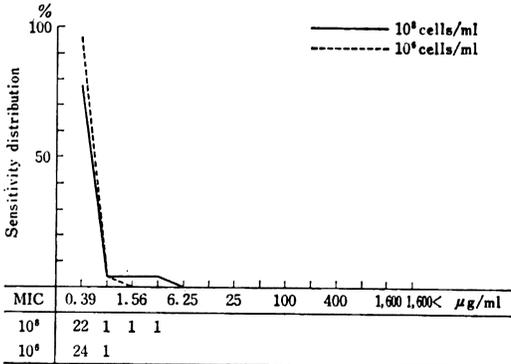


Fig. 6 *P. aeruginosa* (25 strains)

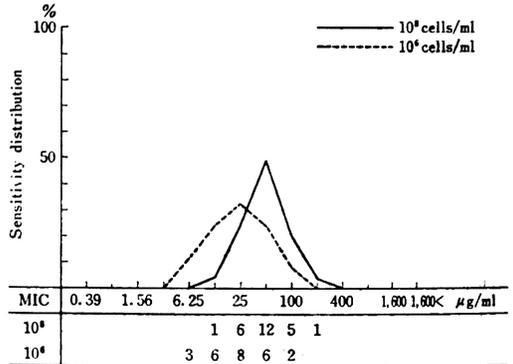


Fig. 4 *K. pneumoniae* (25 strains)

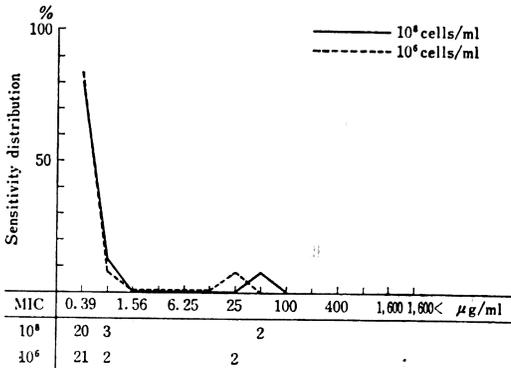


Fig. 7 *S. marcescens* (25 strains)

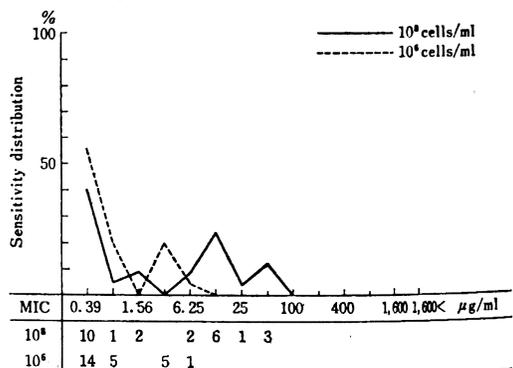


Fig. 8 *E. coli* (25 strains)

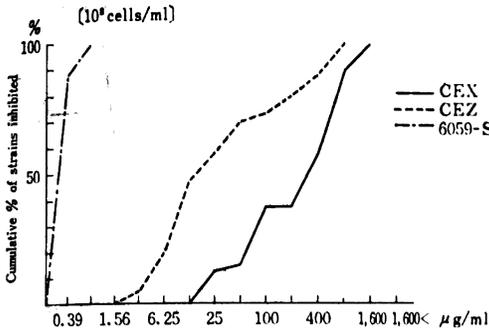


Fig. 10 *K. pneumoniae* (25 strains)

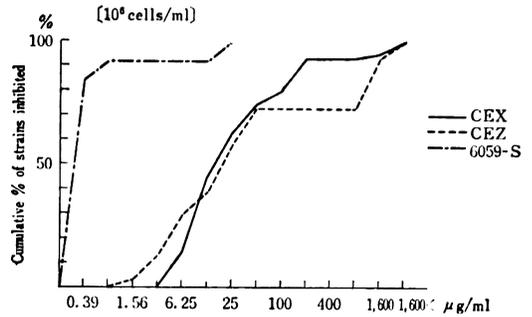
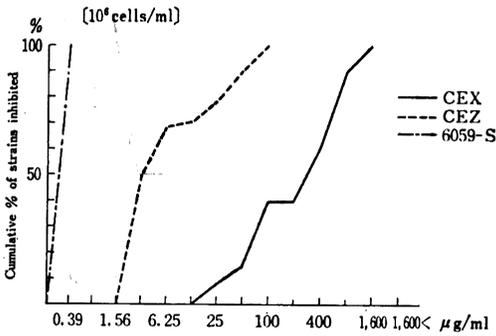
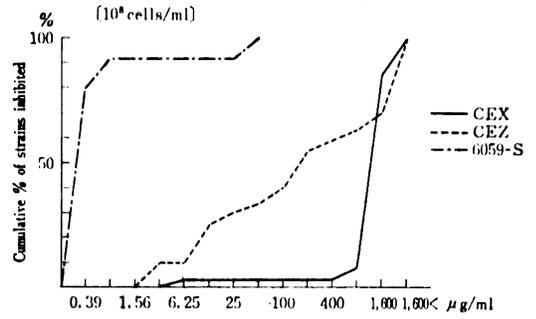


Fig. 9 *Proteus sp.* (25 strains)

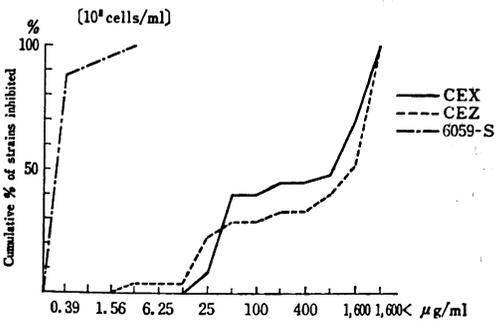


Fig. 11 *Enterobacter sp.* (25 strains)

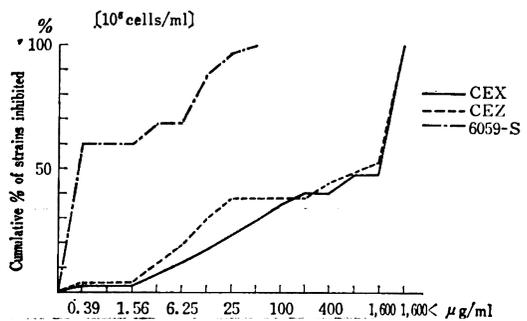
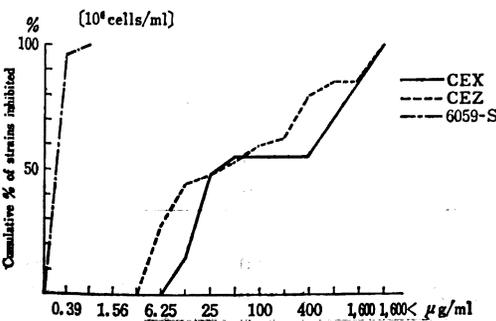
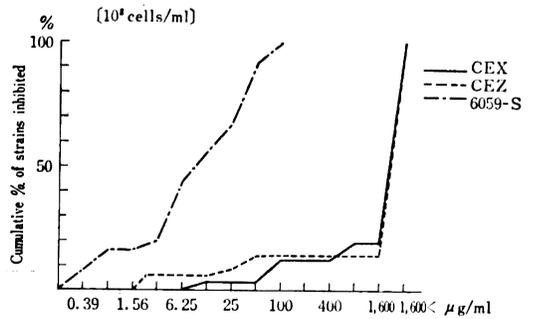
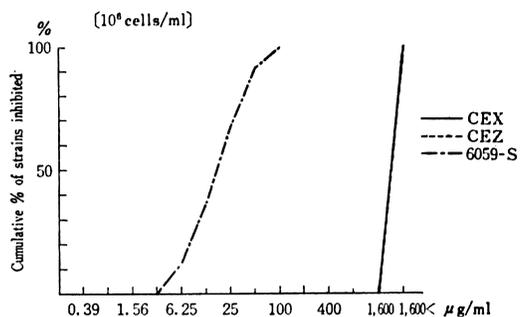
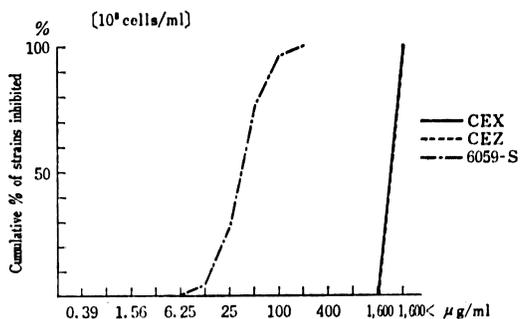
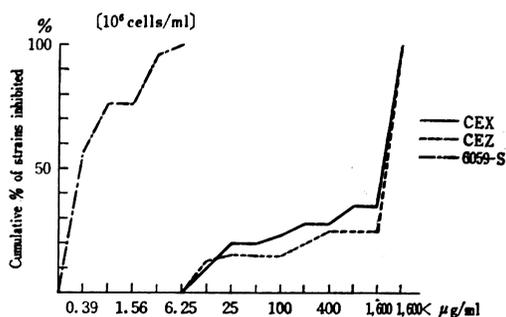
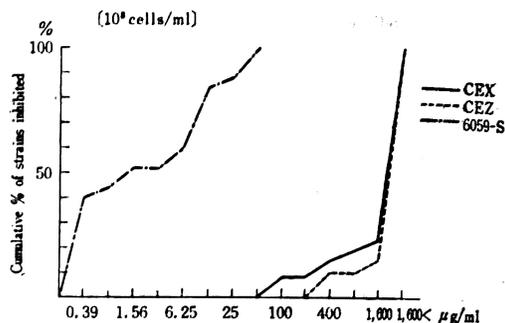


Fig. 12 *P. aeruginosa* (25 strains)Fig. 13 *S. marcescens* (25 strains)Table 1 MIC₉₀ of Gram negative bacilli

Organism	Drug	MIC ₉₀	
		10 ⁸ cells/ml	10 ⁶ cells/ml
<i>E. coli</i>	6059-S	0.39 µg/ml	<0.39 µg/ml
	CEX	800	800
	CEZ	400	50
<i>Proteus sp.</i>	6059-S	0.78	<0.39
	CEX	>1,600	>1,600
	CEZ	>1,600	>1,600
<i>K. pneumoniae</i>	6059-S	0.78	0.78
	CEX	>1,600	200
	CEZ	>1,600	1,600
<i>S. marcescens</i>	6059-S	25	3.13
	CEX	>1,600	>1,600
	CEZ	>1,600	>1,600
<i>P. aeruginosa</i>	6059-S	100	50
	CEX	>1,600	>1,600
	CEZ	>1,600	>1,600
<i>Enterobacter sp.</i>	6059-S	50	12.5
	CEX	>1,600	>1,600
	CEZ	>1,600	>1,600

のピークが認められ一峰性であった (Fig. 6)。 *S. marcescens* では 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml とともに $0.39 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり, 10^8 cells/ml では $12.5 \mu\text{g/ml}$ に 6 株 (24%), また 10^6 cells/ml では 5 株 (20%) が $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布する結果であった (Fig. 7)。

次に, CEX, CEZ と比較してみると, *E. coli* に対しては 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml の両者とも, 6059-S は CEX, CEZ と比べて明らかに左寄りの累積曲線を描き, 良好な抗菌力を示していた (Fig. 8)。

Fig. 14 Serum level of 6059-S 1.0 g, I. V. (n=2)
Cup plate method
Organism: *E. coli* 7437
Diluent: 0.1M PBS (pH 7.0)

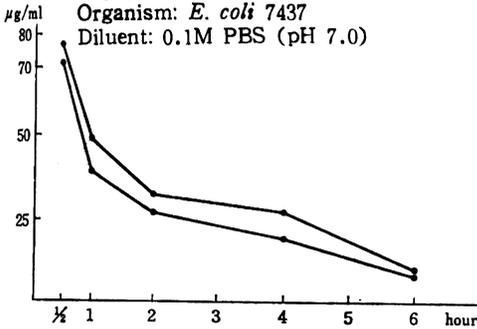
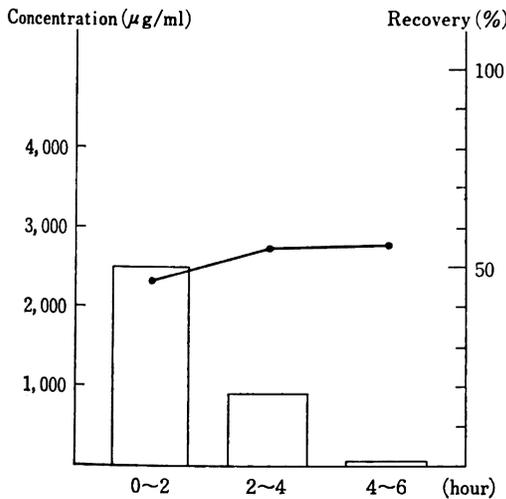


Fig. 15 Urinary excretion of 6059-S 1.0 g, I. V.
Cup plate method
Organism: *E. coli* 7437
Diluent: 0.1M PBS (pH 7.0)



Cumulative recovery (%)	46.1	55.0	55.5
Concentration (μg/ml)	2,560	890	34

では, *E. coli* と同様 6059-S が最も左寄りの曲線となり, 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml と同じパターンであった (Fig. 9)。 *K. pneumoniae* でも, 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml とともに他剤と比較して非常に良い抗菌力を示すと考えられた (Fig. 10)。

Enterobacter sp. について 3 剤を比較すると, 6059-S がここでも最も左寄りの曲線となり 10^8 cells/ml よりも 10^6 cells/ml の方が著しかった (Fig. 11)。

P. aeruginosa, *S. marcescens* でも 6059-S の抗菌力が良いことを示していた (Fig. 12, 13)。

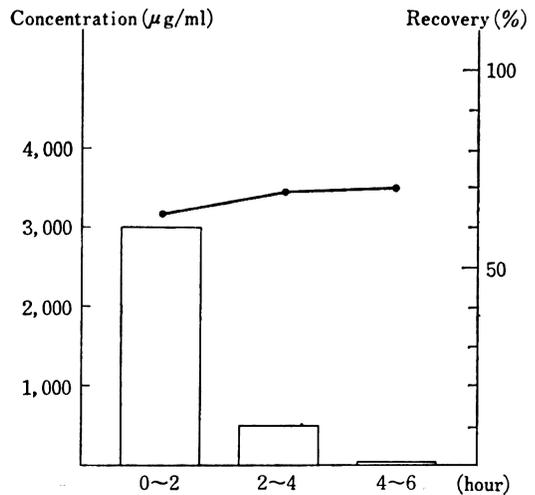
これらの data から, 各種細菌群の 90% 発育阻止濃度 (累積百分率が 90% を越える MIC) で比較してみると Table 1 のようになった。

(2) 吸収・排泄

血中濃度 (Fig. 14)

1.0 g one shot 静注の 30 分後が $72 \mu\text{g/ml}$, $76 \mu\text{g/ml}$ (平均 $74 \mu\text{g/ml}$) で最も高く, 1 時間後には $39 \mu\text{g/ml}$, $49 \mu\text{g/ml}$ (平均 $44 \mu\text{g/ml}$), 4 時間後には $18 \mu\text{g/ml}$, $27 \mu\text{g/ml}$ (平均 $22.5 \mu\text{g/ml}$) と漸次下降し, 6 時間後には $8 \mu\text{g/ml}$, $10 \mu\text{g/ml}$ (平均 $9 \mu\text{g/ml}$) であった。 2 例平均の血中濃度から血中半減時間を求めると 1.9 時間であった。

Fig. 16 Urinary excretion of 6059-S 1.0 g I. V.
Cup plate method
Organism: *E. coli* 7437
Diluent: 0.1M PBS (pH 7.0)



Cumulative recovery (%)	63.0	68.5	69.9
Concentration (μg/ml)	3,000	500	50

Table 2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with 6059-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation** U.T.I.	Side effect	Remarks	
						Dose g x /day	Route		Duration (day)	Species				Count
1	84	M	Chronic cystitis Bladder tumor	+ (Urethra)	G-I	0.5 x 2	I.V.	5	++ 20-30/F	<i>S. marcescens</i> -	10 ⁵	+	-	
2	77	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-I	0.5 x 2	I.V.	5	++	<i>S. marcescens</i> -	10 ⁵	+	-	
3	91	M	Chronic cystitis Prostatic cancer Bladder stone	+ (Urethra)	G-I	0.5 x 2	I.V.	5	5-6/F 1-2/F	<i>P. aeruginosa</i> <i>Streptococcus</i>	10 ⁵ 10 ⁴	-	-	
4	41	M	Chronic pyelonephritis Bilateral staghorn calculi	+ (Kidney)	G-I	0.5 x 2	I.V.	5	++ ++	<i>P. inconspans</i> -	10 ⁵	+	-	
5	70	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-I	0.25 x 2	I.V.	5	++ 8-10/F	<i>K. ozaenae</i> <i>S. rubidaea</i>	10 ⁵ 10 ⁵	+	-	
6	77	M	Chronic cystitis Prostatic cancer Neurogenic bladder	+ (Urethra)	G-I	0.25 x 2	I.V.	5	++ 8-10/F	<i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i>	10 ⁵ 10 ⁵	+	-	
7	79	M	Chronic cystitis Benign prostatic hypertrophy	-	G-II	1.0 x 2	I.V.	5	14-15/F 5-6/F	<i>P. aeruginosa</i> -	10 ⁵	+	-	
8	63	M	Chronic pyelonephritis Neurogenic bladder	-	G-III	0.5 x 2	I.V.	5	20-30/F 7-8/F	<i>P. aeruginosa</i> -	10 ⁵	+	-	
9	58	F	Chronic pyelonephritis Rt. vesicoureteral reflux Rt. renal stone	-	G-III	0.5 x 2	I.V.	5	10-15/F 1-3/F	<i>E. coli</i> <i>Streptococcus</i>	10 ⁵ 10 ⁵	+	-	
10	41	M	Chronic pyelonephritis Bilateral staghorn calculi	-	G-III	0.5 x 2	I.V.	5	++ ++	<i>P. inconspans</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	-	-	
11	58	M	Chronic pyelonephritis Bilateral renal stone Bilateral hydronephrosis	-	G-III	1.0 x 2	I.V.	5	14-15/F 5-8/F	<i>S. marcescens</i> -	10 ⁵	+	-	
12	72	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder Urethral stricture	-	G-IV	0.5 x 2	I.V.	5	++ 10-15/F	<i>E. coli</i> -	10 ⁵	+	-	
13	56	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	-	G-IV	0.5 x 2	I.V.	5	++ 5-6/F	<i>S. marcescens</i> -	10 ⁵	+	-	
14	81	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	-	G-IV	0.5 x 2	I.V.	5	5/F 0-1/F	<i>S. marcescens</i> -	10 ⁵	++	-	
15	82	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	-	G-IV	0.5 x 2	I.V.	5	10-15/F 0-1/F	<i>P. mirabilis</i> -	10 ⁵	++	-	

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation** U.T.I.	Side effect	Remarks
						Dose g x /day	Route	Duration (day)		Species	Count			
16	80	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	-	G-IV	0.5 x 2	I.V.	5	5-6/F 0-1/F	<i>P. morganii</i>	10 ⁵	++	-	
17	74	M	Cystitis Prostatitis Benign prostatic hypertrophy	-	G-IV	0.5 x 2	I.V.	5	+++ 10-15/F	<i>E. coli</i>	10 ⁵	+	-	
18	84	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	-	G-IV	0.25 x 2	I.V.	5	15-20/F 0-1/F	<i>E. coli</i>	10 ⁵	++	-	
19	80	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	-	G-IV	0.25 x 2	I.V.	5	14-15/F 2-3/F	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	++	-	
20	77	M	Chronic cystitis Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-V	0.5 x 2	I.V.	5	5-6/F 5-6/F	<i>S. marcescens</i> <i>P. morganii</i>	10 ⁵ 10 ⁵	+	-	
21	72	M	Chronic cystitis Bladder tumor	-		0.5 x 2	I.V.	5	+++ -	-	-		-	Drop out
22	80	M	Chronic cystitis Benign prostatic hypertrophy	-		0.5 x 2	I.V.	5	15-20/F 10-15/F	-	-		-	Drop out
23	78	M	Chronic cystitis Benign prostatic hypertrophy	-		0.25 x 2	I.V.	5	5-6/F 4-5/F	-	-		-	Drop out
24	72	M	Infection of dead space Bladder tumor	-		1.0 x 2	I.V.	5		(<i>Enterobacter</i>)		(+)	-	Drop out

* Before treatment
* After treatment

** Criteria by the committees of U.T.I.
++ : Excellent
+ : Moderate
- : Poor (or Failed)
[(+): Moderate (Dr.'s evaluation)]

尿中排泄 (Fig. 15, 16)

1.0 g 静注後 6 時間内の尿中排泄率は 55.5~69.9% (平均 62.7%) であった。静注後の尿中排泄を 2 時間ごとに区切ってみると、最初の 2 時間で全尿中排泄量 (6 時間内尿中排泄量) の 83.1%, 90.1% (平均 86.6%) が排泄され、この時の尿中濃度は 2,560 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 3,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (平均 2,780 $\mu\text{g}/\text{ml}$) であった。

(3) 臨床成績

臨床成績を Table 2 に示した。今回除外した症例は 4 例であり、その内訳は 6059-S 投与前の尿培養で菌陰性のために判定不明としたもの 3 例、膀胱全摘術後の死腔炎に本剤を使用したもの 1 例である。

投与量別に 6059-S の臨床効果を判定すると、Table 3, 4, 5 のように 1 回 1 g 1 日 2 回投与群では 2 症例中有効が 2 例、また 1 回 0.5 g 1 日 2 回投与群では 14 症例中著効 3 例、有効 9 例、無効 2 例となり、最も投与量の少ない 1 回 0.25 g 1 日 2 回投与群では、4 症例中有効・著効とも 2 例ずつで、投与量間の比較では、いずれもほとんど差がなく良い結果であった。全体の総合臨床効果は Table 6 に示すように有効率 90% であった。また、U.T.I. 群別の臨床効果を検討すると Table 7 に示すように第 I 群と第 III 群の各 1 例のみが無効で、他は有効あるいは著効となり、良い成績であった。

Table 3 Overall clinical efficacy of 6059-S in complicated U.T.I.
1.0 g \times 2/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1		2	2 (100%)
Decreased				0 (0%)
Replaced				0 (0%)
Unchanged				0 (0%)
Efficacy on pyuria	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	Case total 2
Excellent	0 (0%)		Overall effectiveness rate 2/2 (100%)	
Moderate	2			
Poor	0			

Table 4 Overall clinical efficacy of 6059-S in complicated U.T.I.
0.5 g \times 2/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	2	6	11 (79%)
Decreased				0 (0%)
Replaced	1		2	3 (21%)
Unchanged				0 (0%)
Efficacy on pyuria	4 (29%)	2 (14%)	8 (57%)	Case total 14
Excellent	3 (21%)		Overall effectiveness rate 12/14 (86%)	
Moderate	9			
Poor	2			

Table 5 Overall clinical efficacy of 6059-S in complicated U.T.I.
0.25 g × 2/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2			2 (50%)
Decreased				0 (0%)
Replaced		2		2 (50%)
Unchanged				0 (0%)
Efficacy on pyuria	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	Case total 4
<input type="checkbox"/> Excellent	2	(50%)	Overall effectiveness rate 4/4 (100%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	2			
<input type="checkbox"/> Poor	0			

Table 6 Overall clinical efficacy of 6059-S in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5	2	8	15 (75%)
Decreased				0 (0%)
Replaced	1	2	2	5 (25%)
Unchanged				0 (0%)
Efficacy on pyuria	6 (30%)	4 (20%)	10 (50%)	Case-total 20
<input type="checkbox"/> Excellent	5	(25%)	Overall effectiveness rate 18/20 (90%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	13			
<input type="checkbox"/> Poor	2			

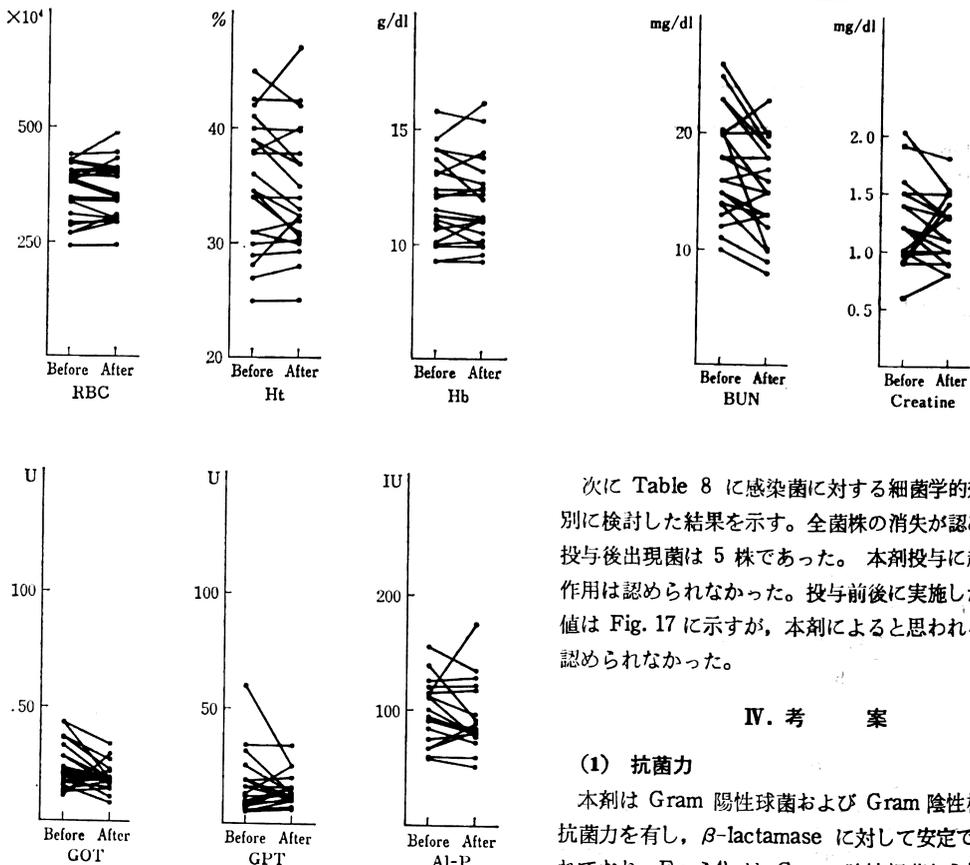
Table 7 Overall clinical efficacy of 6059-S classified by type of infection

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	6 (30%)		5	1	83%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (5%)		1		100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	4 (20%)		3	1	75%
	4th group (Lower U.T.I.)	8 (40%)	5	3		100%
	Sub total	19 (95%)	5	12	2	89%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (5%)		1		100%
	6th group (No catheter indwelt)	0 (0%)				0%
	Sub total	1 (5%)		1		100%
Total		20 (100%)	5	13	2	90%

Table 8 Bacteriological response to 6059-S in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)		
<i>K. ozaenae</i>	1	1 (100%)		
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)		
<i>P. morgani</i>	2	2 (100%)		
<i>P. inconstans</i>	2	2 (100%)		
<i>S. marcescens</i>	6	6 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	3	3 (100%)		
<i>S. epidermidis</i>				1
<i>S. rubidaea</i>				1
<i>Streptococcus</i>				2
<i>Enterobacter</i>				1
Total	21	21 (100%)	0	5

Fig. 17 Laboratory findings before and after 6059-S treatment



次に Table 8 に感染菌に対する細菌学的効果を菌種別に検討した結果を示す。全菌株の消失が認められた。投与後出現菌は 5 株であった。本剤投与に起因する副作用は認められなかった。投与前後に実施した臨床検査値は Fig. 17 に示すが、本剤によると思われる異常値は認められなかった。

IV. 考 案

(1) 抗菌力

本剤は Gram 陽性球菌および Gram 陰性桿菌に広く抗菌力を有し、 β -lactamase に対して安定であるとされており、Fu ら⁴⁾ は Gram 陰性桿菌から抽出精製し

た β -lactamase による本剤の hydrolysis を検討しているが、本剤は、いずれの β -lactamase にも hydrolysis されないと報告している。

諸家の本剤に対する評価は、我々の data と同様に良好で、Wise ら⁵⁾ は、本剤は CFX, CEZ 等と比較して *Enterobacteriaceae* に対し、8~16 倍の抗菌力を有するとしており、我々も CEX, CEZ と比較し 6059-S が高い抗菌力を有することを示した。Neu ら⁹⁾ は、90% MIC でみると、 10^5 cells/ml 接種で、*E. coli* では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* では 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 、*Proteus sp.* では 0.1~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、*Serratia* で 50 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* で 100 $\mu\text{g/ml}$ との結果を報告しているが、我々の data では Table 1 のように、 10^8 cells/ml 接種で、90% MIC は *E. coli* で <0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* で 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*Proteus sp.* では <0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter* で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. marcescens* で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* で 50 $\mu\text{g/ml}$ となり、Neu らの結果と大差ない。さらに、第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会における本剤のシンポジウムでの全国集計¹⁾ の成績は、我々の成績とほぼ同様の傾向をみせている。*S. marcescens* は複雑性尿路感染症の原因菌として近年増加傾向にあるとともに、これらに対してすぐれた抗菌力を持つものは Aminoglycoside を除いて少なく、特に Penicillin 系、Cephalosporin 系薬剤では、ほとんど期待し得なかったことを考えれば本剤の *S. marcescens* に対する抗菌力は高く評価できる。また、*P. aeruginosa* についても、従来の Penicillin 系、Cephalosporin 系薬剤と比し高い抗菌力を示すことが注目できる点である。

(2) 吸収・排泄

本剤の血中濃度の推移をみると、1.0 g one shot 静注 30 分後の濃度は Fig. 14 に示すように 72 $\mu\text{g/ml}$ 、76 $\mu\text{g/ml}$ (平均 74 $\mu\text{g/ml}$) であるが、4 時間後には 18 $\mu\text{g/ml}$ 、27 $\mu\text{g/ml}$ (平均 22.5 $\mu\text{g/ml}$)、6 時間後には 8 $\mu\text{g/ml}$ 、10 $\mu\text{g/ml}$ (平均 9 $\mu\text{g/ml}$) と低下している。血中濃度、MIC から判断すると *E. coli*、*Proteus sp.*、*K. pneumoniae*、*S. marcescens* に対しては 1 g 静注 4~6 時間後の血中濃度でも、その効果が期待し得るものと考えられる。しかし、*Enterobacter*、*P. aeruginosa* では、MIC₉₀ を越える血中濃度は 1~2 時間しか期待し得ず、投与間隔の短縮、投与量の増加あるいは点滴静注により濃度を維持するように対策をたてるのが肝要であろう。特に、泌尿器科領域でも、尿路感染そのものではなくて、たとえば術創感染や尿路と直接接触をもたない部分での感染症では考慮しなければならないと考える。

一方、本剤は腎を介して尿中にきわめて高濃度に排泄されるとされ、泌尿器科領域における感染症治療には好

都合とされる。我々の検討にて、1.0 g one shot 静注の尿中排泄の状況は Fig. 15, 16 に示したが、静注後の 0~2 時間尿の濃度は 2,560 $\mu\text{g/ml}$ 、3,000 $\mu\text{g/ml}$ と非常に高く、また 4~6 時間尿でも 34 $\mu\text{g/ml}$ 、50 $\mu\text{g/ml}$ が得られている。これらを Table 8 に示した MIC₉₀ と比較すると、今回検討した 6 菌種ですべてが 4~6 時間尿の濃度でも cover されていることは注目すべきであろう。このことは本剤の抗菌力がきわめて優秀であることの証明でもあるわけであるが、一方では、このような尿中濃度と各菌種の MIC の相互関係が次に示す優秀な臨床成績の裏付けとなっていると思われる。

(3) 臨床成績

今回の臨床効果に関しては、総合臨床効果が 90% と非常に良い成績であった。U. T. I. 群別にみると、難治性である第 I 群カテーテル留置症例において、6 例中 5 例有効であり、本剤投与の効果が認められた。無効は、第 I 群と第 III 群の各 1 例のみであった。

投与量別に検討した結果では、1 日 2 g、1 日 1 g および 1 日 0.5 g 投与とも大きな変化はなく、いずれも良い結果を得た。この結果は、先に述べた、本剤の抗菌力と体内動態が臨床効果に反映されたものと思われる。松本ら⁷⁾ は、pneumonia, meningitis および cholecystitis 等の 34 例に本剤を投与し、臨床的に全例効果があったと報告しており、尿路以外の感染症においても、その有用性がうかがわれる。

次に、感染菌に対する細菌学的効果を菌種別に検討すると、先にも述べた通り全株消失しており、良好な抗菌力を有し本来の適応と考えられる *E. coli* ならびに *K. pneumoniae* 等はもちろんのこと、*S. marcescens* および *P. aeruginosa* にも効果があった。

副作用に関しては全例認められなかった。松本の報告⁷⁾ でも、投与量 2~168 g と我々より多量にもかかわらず重篤な副作用は認められていない。

以上から、6059-S は慢性複雑性尿路感染症に対して有効性、安全性において優れた薬剤であるといえる。

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。大阪, 1979
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 (8): 1~2, 1975
- 3) 大越正秋, 河村信夫: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準。Chemotherapy 28 (2): 321~341, 1980
- 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
- 5) 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 & Chemother.* 16:341~345, 1979
- 6) NEU, H. C.; N. ASWAPOKKE, K. P. FU & P. ASWAPOKKE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16:141~149, 1979
- 7) MATSUMOTO, K.; Y. UZUKA, T. NAGATAKE & M. HAYASHI: Clinical evaluation of 6059-S, a new active oxacephem. 19th ICAAC. Oct. 1, 1979 (Boston)

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S

KAZUNORI OHNO, AKIRA NISHIO, SHIGERU SAKAI and YOSHIAKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director: Prof. Y. KUMAMOTO)

AKIO HONMA and TATSUO AOYAMA

Division of Urology, Asahikawa Red Cross Hospital

We carried out experimental and clinical studies on 6059-S and the following results were obtained.

(I) Antibacterial activity

Minimum inhibitory concentration (MIC) of 6059-S was very low against *E. coli*, *Proteus* species, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* species, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*. Comparing with cephalexin and cefazolin, 6059-S had better antibacterial activity than those.

(II) Serum levels and urinary excretions

Single dose of 1.0 g of 6059-S was intravenously given to 2 healthy subjects. The mean peak serum concentration of 74 $\mu\text{g}/\text{ml}$ was assayed at 30 minutes, and measurable levels were present at 6 hours after administration. 6059-S was rapidly excreted in high concentration through the kidney.

(III) Clinical effects

Twentyfour patients with chronic complicated urinary tract infection were administered intravenously daily doses 0.5 g to 2 g of 6059-S for 5 days. Clinical response was excellent in 5 cases, good in 13, poor in 2 and unknown in 4, and efficacy rate was 90%.

Side effect was not observed for all cases.