

泌尿器科領域における 6059-S の基礎的・臨床的検討

富永登志・岸 洋一・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科

西村洋司・養和田 滋

三井記念病院泌尿器科

浅野 美智雄

都立豊島病院泌尿器科

宮下 厚・塚田 修

三楽病院泌尿器科

Oxacephem 系薬剤 6059-S について基礎的、臨床的検討を加えた結果、次のような結果を得た。

臨床分離のグラム陰性桿菌について本剤の MIC を測定した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対しては、本剤の抗菌力は極めて優れており、 10^8 cells/ml 接種で $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。Indole positive *Proteus* に対しては 10^8 cells/ml 接種での MIC は 18 株中 16 株が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。*S. marcescens* の場合、 10^8 cells/ml 接種で 20 株中 18 株は MIC が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、Gentamicin (GM) 耐性菌の中にも感受性を示すものがあった。*P. aeruginosa* では 10^8 cells/ml 接種で 19 株中 10 株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ の MIC 値であったが、残り 9 株は $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示す耐性菌であり、GM と比して 2 管程劣っていた。

5 名の健康成人男子に 6059-S, Cefazolin (CEZ) を各々 1 g 静注し cross over 法で血清中濃度、尿中排泄を比較検討したところ 6059-S の方が血清中濃度はわずかながら高く保たれ、尿中排泄は CEZ の方が少しよかった。

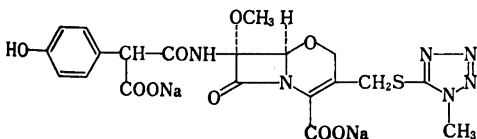
複雑性尿路感染症 9 例に 1 日 1 g~2 g, 5 日間使用した結果、著効 2 例、有効 5 例、無効 2 例で有効率は 78% であった。急性単純性腎盂腎炎 3 例と性器感染症 2 例に 1 日 1 g~2 g, 5~7 日間使用した結果、主治医判定で著効 3 例、有効 2 例で有効率は 100% であった。

副作用として、自覚的副作用、臨床検査値の異常は認めなかった。

結 言

6059-S は塩野義製薬研究所にて開発された Oxacephem 系抗生物質で、その構造式を Fig. 1 に示す。その抗菌スペクトルは広範囲であり、グラム陽性菌に対する抗菌力は類似の Cephalosporin 剤より弱いが、グラム陰性菌に対しては非常に強い抗菌力を示し、また嫌気性菌に対しても強い抗菌力を有し¹⁾、 β -lactamase に極めて安定である。また、本剤は投与後代謝されずに、すみやかに尿中に排泄される^{2,3)}。今回、本剤の提供を受け、基礎的ならびに臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 材料と方法

最近、東京大学医学部泌尿器科において、尿路感染症患者から分離された保存菌株、*Escherichia coli* 28 株、*Klebsiella pneumoniae* 18 株、*Proteus mirabilis* 20 株、indole positive *Proteus* 18 株、*Serratia marcescens* 20 株、*Pseudomonas aeruginosa* 19 株について、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法にて行ない、接種菌量は 10^6 cells/ml および 10^8 cells/ml の一白金耳とした。対照薬として CEZ を選択したが、抗菌スペクトルを考慮して *S. marcescens* および *P. aeruginosa* では GM とした。

2) 成績

各種の臨床分離株の 6059-S および対照薬の MIC を Fig. 2~13 に示した。

E. coli 28 株については Fig. 2, 3 に示すように接種

Fig. 2 Sensitivity distribution of *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections -28 strains- (Inoculum size: 10^6 cells/ml)

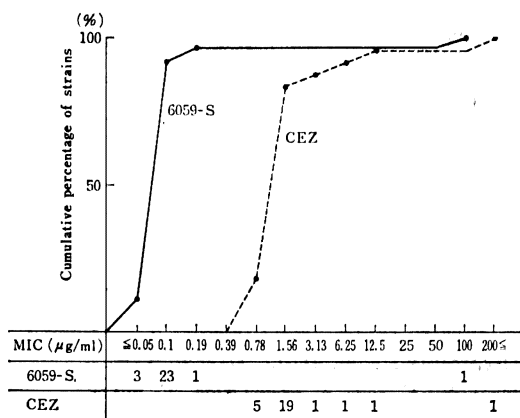
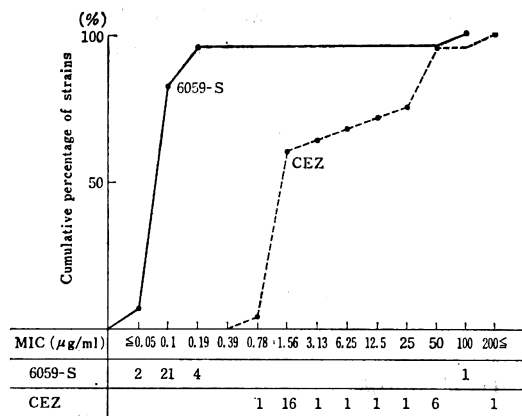


Fig. 3 Sensitivity distribution of *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections -28 strains- (Inoculum size: 10^8 cells/ml)



菌量 10^6 cells/ml の場合 6059-S の MIC は 1 株の耐性菌を除いて $0.19 \mu\text{g/ml}$ 以下であり, 10^8 cells/ml 接種の場合でも 6059-S の MIC は低く 1 株を除いて $0.19 \mu\text{g/ml}$ 以下であり $0.1 \mu\text{g/ml}$ に peak を認めた。CEZ の MIC は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以上であり 10^6 , 10^8 cells/ml 接種ともに $1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak を認めたが, $50 \mu\text{g/ml}$ 以上を示す株は 10^6 cells/ml 接種で 1 株, 10^8 cells/ml 接種で 7 株みられた。

K. pneumoniae 18 株については Fig. 4, 5 にみられるように, 10^6 cells/ml 接種の場合 6059-S では 1 株が $25 \mu\text{g/ml}$ を示したが, その他は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下であり, *E. coli* の場合と同様強い抗菌力が認められた。CEZ

Fig. 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella pneumoniae* isolated from urinary tract infections - 18 strains- (Inoculum size: 10^6 cells/ml)

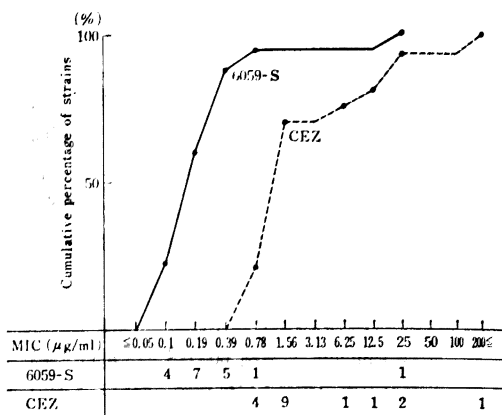
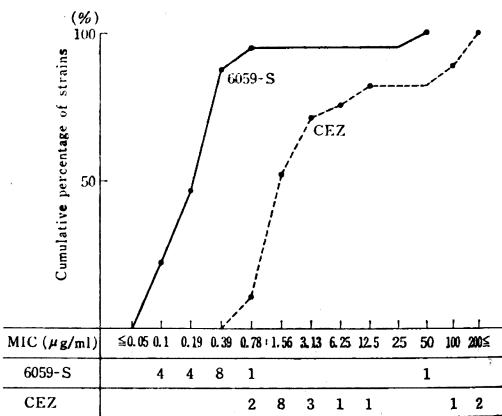


Fig. 5 Sensitivity distribution of *Klebsiella pneumoniae* isolated from urinary tract infections - 18 strains- (Inoculum size: 10^8 cells/ml)



では 10^6 , 10^8 cells/ml 接種ともに $0.78 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

P. mirabilis 20 株では Fig. 6, 7 に示すように *E. coli*, *K. pneumoniae* の場合と同様に 6059-S は優れた抗菌力を有していた。すなわち, 10^6 cells/ml 接種で, 19 株は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下であり, 10^8 cells/ml 接種でも $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に 18 株が分布した。CEZ では 10^6 , 10^8 cells/ml 接種とも $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上であり peak はそれぞれ $3.13 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml}$ に認められた。

Indole positive *Proteus* は Fig. 8, 9 に示すように, CEZ では $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が 10^6 cells/ml 接

Fig. 6 Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* isolated from urinary tract infections - 20 strains- (Inoculum size: 10^8 cells/ml)

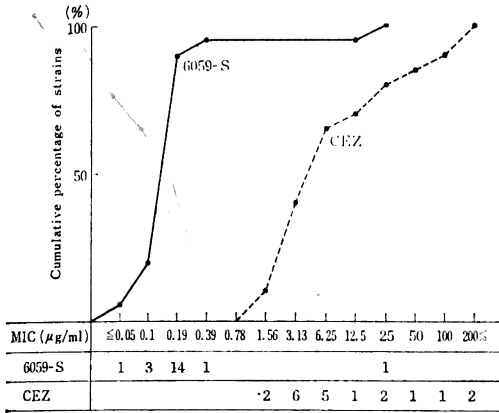


Fig. 8 Sensitivity distribution of indole positive *Proteus* isolated from urinary tract infections - 18 strains- (Inoculum size: 10^8 cells/ml)

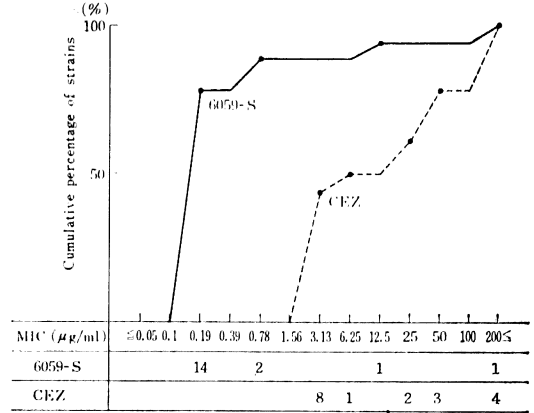


Fig. 7 Sensitivity distribution of *Proteus mirabilis* isolated from urinary tract infections - 20 strains- (Inoculum size: 10^8 cells/ml)

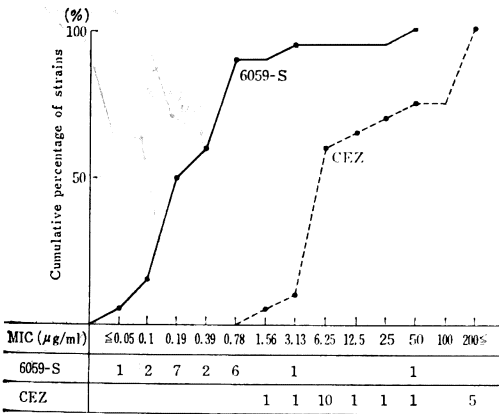
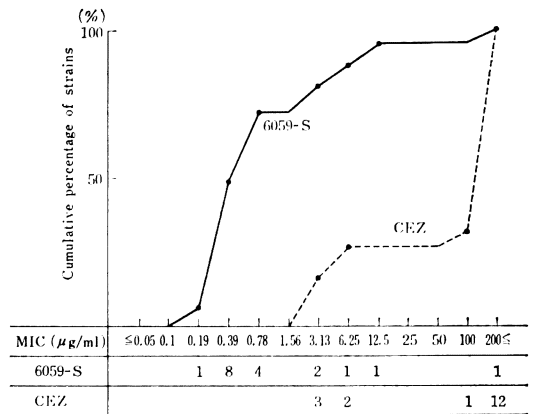


Fig. 9 Sensitivity distribution of indole positive *Proteus* isolated from urinary tract infections - 18 strains- (Inoculum size: 10^8 cells/ml)



種で 4 株 (22%), 10^8 cells/ml 接種で 13 株 (72%) 見られたが, 6059-S では 10^8 cells/ml 接種で 16 株 (89%) が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下であり, 10^8 cells/ml 接種では $0.19 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に 13 株 (72%) が分布した。

S. marcescens 20 株について 6059-S および GM の抗菌力をみたのが Fig. 10, 11 である。6059-S の MIC は 10^8 cells/ml 接種の場合, 大部分が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下であり peak も $6.25 \mu\text{g/ml}$ にみられたが, GM では peak が $1.56 \mu\text{g/ml}$ と $25 \mu\text{g/ml}$ にあって 2 峰性を示し, $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が 11 株存在した。 10^8 cells/ml 接種の場合でも 6059-S の MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ を peak に $3.13 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に大部分が分布した。

GM では $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ と $12.5 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し後者に 14 株がみとめられた。また, 6059-S では $100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示す高度耐性菌は 2 株であった。

P. aeruginosa では, Fig. 12, 13 に示すように 10^6 cells/ml 接種の場合 GM では $0.19 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布したが, 6059-S では 2 株を除いて $0.19 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し, peak 値が $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。 10^8 cells/ml 接種の場合 6059-S では 10 株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示したが, 他は $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であり, GM では $3.13 \mu\text{g/ml}$ に peak がみられ, 10^6 , 10^8 cells/ml 接種とも GM が 6059-S より 2~3 管優れていた。

Fig. 10 Sensitivity distribution of *Serratia marcescens* isolated from urinary tract infections - 20 strains- (Inoculum size: 10^8 cells/ml)

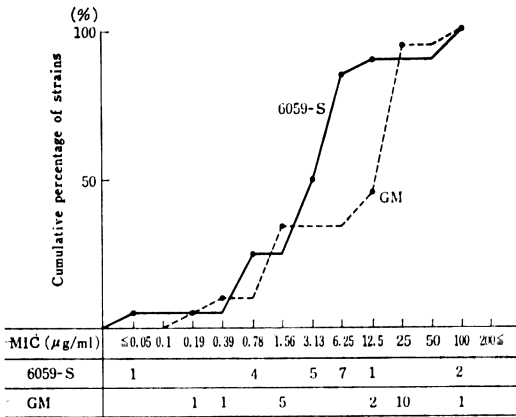


Fig. 11 Sensitivity distribution of *Serratia marcescens* isolated from urinary tract infections - 20 strains- (Inoculum size: 10^8 cells/ml)

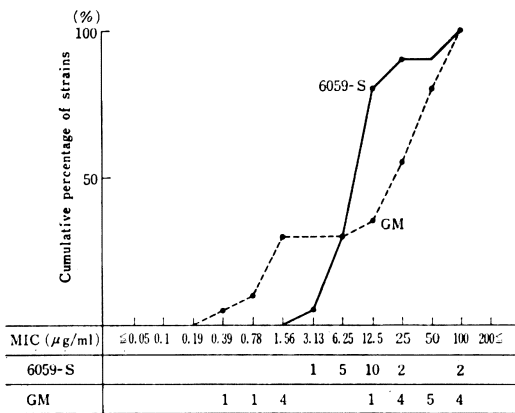


Fig. 12 Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections - 19 strains- (Inoculum size: 10^8 cells/ml)

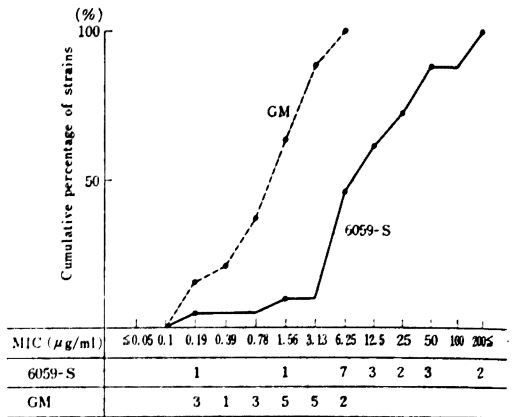
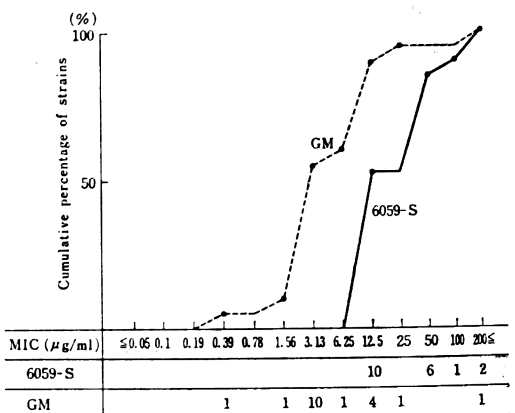


Fig. 13 Sensitivity distribution of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections - 19 strains- (Inoculum size: 10^8 cells/ml)



2. 吸収・排泄

1) 対象と方法

年令 25~28 才の正常健康男子 5 名を対象とした。試験前、肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P)、腎機能検査 (BUN, Cr) を行ない、正常であることを確認し、被験者は前日より禁酒かつ当日の朝食は摂らないこととした。この 5 名を対象として 6059-S および CEZ 1g を cross over 法にて one shot 静注した時の血清中濃度、尿中排泄を比較検討した。

薬剤投与方法としては 1 群を 3 名、2 群を 2 名とし、前者は 1 回目に 6059-S、2 回目に CEZ を投与し、後者は 1 回目に CEZ、2 回目に 6059-S を投与した。なお、1 回目投与と 2 回目投与との間には wash out の

ため 1 週間の期間を置いた。薬剤投与前に当該抗生剤の皮内テストを行ない、陰性であることを認めた上で試験薬 (6059-S もしくは CEZ) 1g を生理食塩液 20ml に溶解し、3 分間かけて静注した。採血は投与前、投与後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間に、採尿は投与前、投与後 1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、10 時間に行なった。

6059-S の薬剤濃度測定は agar-well 法で行ない、検定菌は 6059-S では *E. coli* 7437、CEZ では *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた。標準液は血清中濃度測定においては、モニターール I を用いた。ただし、11 倍以上の稀釈をしたものは M/20 のリン酸緩衝液 (pH 7) を standard とした。尿中濃度測定では全て M/20 リ

Fig. 14 Plasma levels of 6059-S, 1.0 g IV
(Mean \pm S. D. of 5 cases)

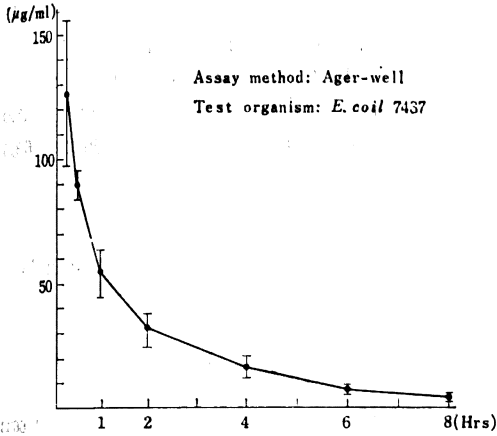


Fig. 15 Plasma levels of CEZ, 1.0 g IV
(Mean \pm S. D. of 5 cases)

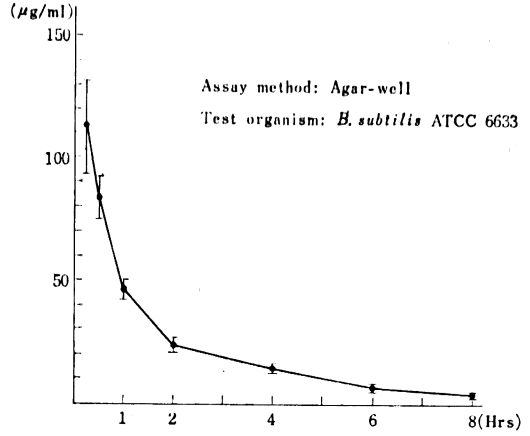


Table 1 Plasma levels of 6059-S after single administration by IV

Dose	Volunteer			Plasma level ($\mu\text{g/ml}$) at hrs						
	Name	Age	Weight (kg)	1/4	1/2	1	2	4	6	8
1.0 g	M.O.	28	57	116	91.0	60.0	34.2	12.3	9.0	4.2
	S.H.	28	56	154	95.4	60.0	40.0	20.9	9.4	7.1
	K.N.	26	77.5	91.4	80.1	50.2	27.5	12.1	5.6	4.1
	A.K.	25	65	110	91.4	37.9	25.5	15.1	6.9	4.4
	M.O.	26	64	159	89.3	60.3	30.6	19.7	6.9	4.0
	Mean \pm S.D.			126.1 \pm 29.3	89.4 \pm 5.68	53.7 \pm 9.81	31.6 \pm 5.75	16.0 \pm 4.11	7.6 \pm 1.59	4.8 \pm 1.32

Table 2 Plasma levels of CEZ after single administration by IV

Dose	Volunteer			Plasma level ($\mu\text{g/ml}$) at hrs						
	Name	Age	Weight (kg)	1/4	1/2	1	2	4	6	8
1.0 g	M.O.	28	57	117	90.4	39.7	22.2	13.2	5.6	3.1
	S.H.	28	56	118	84.5	44.5	27.4	16.9	7.7	3.7
	K.N.	26	77.5	80.1	76.1	51.6	25.2	15.6	8.7	3.7
	A.K.	25	65	131	73.6	48.8	20.2	12.2	6.9	4.5
	M.O.	26	64	114	93.6	46.4	23.9	15.6	7.2	3.1
	Mean \pm S.D.			112 \pm 19.1	83.6 \pm 8.7	46.2 \pm 4.5	23.8 \pm 2.8	14.7 \pm 1.9	7.2 \pm 1.1	3.6 \pm 0.6

ン酸緩衝液 (pH 7) を標準液として用いた。

2) 成績

5名の投与後の両剤の血清中濃度、尿中排泄について Table 1~4, Fig. 14~17 に示した。6059-S 1g one shot 静注後の血清中濃度の推移をみると、5名平均で 15分後 $126.1 \pm 29.3 \mu\text{g/ml}$ 、30分後 $89.4 \pm 5.68 \mu\text{g/ml}$ 、1時間後 $53.7 \pm 9.81 \mu\text{g/ml}$ と下降し、8時間後には $4.8 \pm 1.32 \mu\text{g/ml}$ となった。一方、CEZ 1g の場合

は 15分後 $112 \pm 19.1 \mu\text{g/ml}$ 、1時間後 $46.2 \pm 4.5 \mu\text{g/ml}$ 、8時間後 $3.6 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ となった。いずれの測定時でも 6059-S の方が CEZ と比較して血清中濃度は高値であった。しかし、尿中排泄率では 0~2 時間で 6059-S は $55.4 \pm 2.1\%$ 、CEZ は $64.5 \pm 6.3\%$ と両剤ともに半分以上が 2 時間までに排泄され、10 時間までの排泄率は 6059-S ($90.5 \pm 3.1\%$)、CEZ ($95.2 \pm 4.6\%$) と高値を示した。

Fig. 16 Urinary recovery of 6059-S, 1.0 g IV
(Mean \pm S. D. of 5 cases)

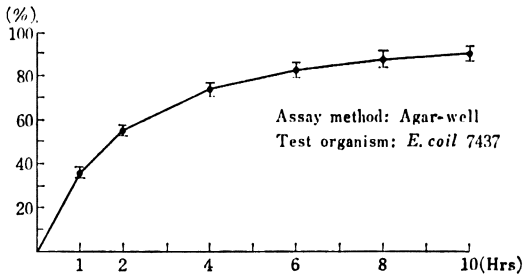


Fig. 17 Urinary recovery of CEZ, 1.0 g IV
(Mean \pm S. D. of 5 cases)

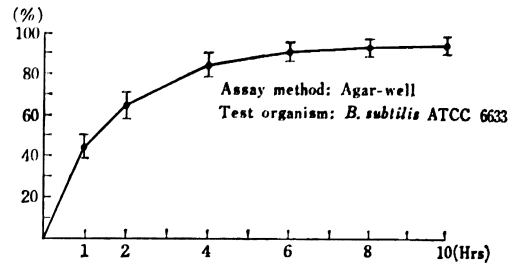


Table 3 Urinary excretion of 6059-S after single administration by IV

Dose	Volunteer			Cumulative urinary recovery (%) at hrs					
	Name	Age	Weight (kg)	0~1	~2	~4	~6	~8	~10
1.0 g	M.O.	28	57	34.5	51.9	69.8	79.3	84.1	86.9
	S.H.	28	56	36.0	54.9	73.6	83.8	89.1	92.2
	K.N.	26	77.5	37.0	56.2	71.8	81.2	85.6	88.3
	A.K.	25	65	39.4	56.5	75.5	83.7	88.1	90.2
	M.O.	26	64	34.5	57.3	79.1	88.7	93.1	94.7
		Mean \pm S.D.			36.3 \pm 2.0	55.4 \pm 2.1	74.0 \pm 3.6	83.3 \pm 3.5	88.0 \pm 3.5

Table 4 Urinary excretion of CEZ after single administration by IV

Dose	Volunteer			Cumulative urinary recovery (%) at hrs					
	Name	Age	Weight (kg)	0~1	~2	~4	~6	~8	~10
1.0 g	M.O.	28	57	46.6	70.1	89.6	95.7	98.5	99.6
	S.H.	28	56	45.8	66.4	86.1	93.0	96.4	98.0
	K.N.	26	77.5	35.9	54.2	73.9	83.2	86.5	88.2
	A.K.	25	65	50.0	68.4	87.6	93.3	96.3	97.4
	M.O.	26	64	55.4	63.6	83.1	91.2	91.9	93.0
		Mean \pm S.D.			44.7 \pm 5.3	64.5 \pm 6.3	84.1 \pm 6.2	91.2 \pm 4.8	93.9 \pm 4.8

Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with 6059--S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria* Species	Count	Evaluation** UTI	Side effects
					Dose g X /day	Route	Duration (day)					
1	42	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	0.5 X 2	IM	5	++ +	<i>S. marcescens</i> —	10 ⁴ —	Moderate	—
2	80	M	B.P.H. Neurogenic bladder	G-5	0.5 X 2	IM	5	+ —	<i>S. faecalis</i> <i>Acinetobacter</i> —	10 ⁶ —	Excellent	—
3	80	M	C.C.C. B.P.H. (Post op.)	G-6	0.5 X 2	IM	5	++ ±	<i>E. coli</i> <i>P. Putida</i> <i>S. faecalis</i> <i>Fungi</i>	10 ⁷ — 10 ² —	Moderate	—
4	63	M	C.C.P. Bladder tumor	G-1	1.0 X 2	IV	5	+++ +	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁶ —	Moderate	—
5	79	F	C.C.P. Bladder tumor (Post op.)	G-1	0.5 X 2	IM	5	+ —	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i> —	10 ⁶ 10 ⁷ —	Poor	—
6	67	M	C.C.P. U.U.R. Neurogenic bladder	G-5	0.5 X 2	IM	5	+ —	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>Fungi</i>	10 ⁸ — 10 ⁶	Moderate	—
7	18	M	C.C.P. Neurogenic bladder	G-1	1.0 X 2	IV	5	+ —	<i>K. pneumoniae</i> —	>10 ⁶	Excellent	—
8	69	M	C.C.P. Bladder tumor	G-5	1.0 X 2	IV	5	++ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. liquefaciens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	Poor	—
9	73	M	C.C.C. Neurogenic bladder Rectum Ca. (Post ope.)	G-5	0.5 X 2	IM	5	+++ — ±	<i>P. vulgaris</i> <i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i> <i>Fungi</i>	10 ⁸ — — 10 ⁵	Moderate	—

** UTI : Criteria by the committee of UTI

* Before treatment
After treatment

Table 6 Clinical summary of acute genitourinary infection cases treated with 6059-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**	Side effects
				Dose g x /day	Route	Duration (day)			Species	Count		
1	37	F	Acute simple pyelonephritis	0.5 X 2	IM	6	+++ -	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	Excellent	-
2	71	F	Acute simple pyelonephritis	0.5 X 2	IM	5	+++ -	++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	Excellent	-
3	18	F	Acute simple pyelonephritis	1.0 X 2	IM	5	++ -	++	-	-	Good	-
4	53	M	Acute prostatitis	0.5 X 2	IM	5	++ -	-	-	-	Excellent	-
5	30	M	Acute epididymitis	0.5 X 2	IM	7	++ -	-	-	-	Good	-

* Before treatment
* After treatment

** Dr. : Dr's evaluation

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1979年1月から10月までの東京大学付属病院泌尿器科およびその関連病院の患者のうち、UTI薬効評価基準(第2版)⁴⁾による複雑性尿路感染症9例、急性単純性腎盂腎炎3例と性器感染症2例の計14例を対象とした。複雑性尿路感染症の内訳は慢性複雑性膀胱炎4例、慢性複雑性腎盂腎炎5例であった。また、性器感染症の内訳は急性前立腺炎と急性副睾丸炎各1例であった。本剤の投与量および投与法は1日0.5g2回5~7日間が10例(全て筋注)1日1g2回5日間が4例(3例静注、1例筋注)であった。効果判定は複雑性尿路感染症に関してはUTI薬効評価基準に従い、その他感染症に関しては主治医判定による。

副作用に関しては、投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察し、各症例について投与前後の血液像、肝機能、腎機能を検討した。

2. 成績

複雑性尿路感染症9例、急性単純性腎盂腎炎3例、性器感染症2例の臨床成績をTable 5, 6に示した。後者の5例は主治医判定で、100%の有効率であった。複雑性尿路感染症9例のうち単独感染は4例であり、その内訳はカテーテル留置群(第1群)が3例、下部尿路感染症(第4群)が1例であった。混合感染群はカテーテル留置症例4例、非留置症例1例であった。また複雑性尿路感染症9例について本剤の膿尿についてみると、正常化したものが4例(44%)、改善したものが3例(33%)、不変のものが2例(22%)であった。細菌尿については陰性化したものが5例(55%)、減少したものが1例(11%)、菌交代したものが1例(11%)、存続したものが2例(22%)であった。総合臨床効果は著効2例、有効5例、無効2例、有効率78%であった(Table 7)。

菌種別に細菌学的効果を検討した。Table 8に示すように総分離菌株数は17株であり、*E. coli* 4株、*S. faecalis* 3株、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* 各2株が主なもので他菌種は1株ずつであった。全体に消失率はよく、17株中14株(82%)が消失した。投与後出現菌としては*S. faecalis* 1株、*Fungi* 3株の計4株であった。

なお副作用としての自覚的症状は1例にもみられなかった。投与前後の臨床検査所見でも本剤によると思われる異常値は全く認められなかった。

Table 7 Overall clinical efficacy of 6059-S in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	2	2	1
Decreased		1		1 (11%)
Replaced	1			1 (11%)
Unchanged	1		1	2 (22%)
Efficacy on pyuria	4 (44%)	3 (33%)	2 (22%)	Case total 9
Excellent		2 (22%)	Overall effectiveness rate 7/9 (78%)	
Moderate		5 (56%)		
Poor		2 (22%)		

Table 8 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	4	4		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2		
<i>S. marcescens</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1	
<i>P. vulgaris</i>	1	1		
<i>P. Putida</i>	1	1		
<i>Acinetobacter</i>	1	1		
<i>Citrobacter</i>	1	1		
<i>S. faecalis</i>	3	1	2	1
<i>S. liquefaciens</i>	1	1		
<i>Fungi</i>				3
Total	17	14 (82%)	3	4

考 察

6059-S は既存の Cephalosporin 系薬剤に比して、グラム陰性菌に対する抗菌力が極めて強く、したがって尿路感染症の起炎菌の大部分がグラム陰性桿菌であることから、尿路感染症の治療には最適であるといえる。著者等の臨床分離株に対する本剤の MIC の成績では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* は 10^8 cells/ml 接種の場合でも、大部分の菌株が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下であ

り、また indole positive *Proteus* は CEZ では耐性を示すことが多いが、本剤の MIC は低値であった。 *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しては、上記のグラム陰性桿菌に比較して抗菌力が劣るが、 *S. marcescens* では 10^8 cells/ml 接種で $100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した 2 株を除けば、他の 18 株 (90%) は $25 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。また、 *P. aeruginosa* では 10^8 cells/ml 接種で $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株が $200 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株 2 株 を含めて 9 株あり、残り

10 株の MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。両菌種共に高度耐性菌数は GM と比して差はなく、投与量、投与方法等を考慮すれば *S. marcescens*, *P. aeruginosa* による尿路感染症にも充分に使用し得るだろうと思われる。

血清中濃度の推移、尿中排泄について本剤 1g の one shot 静注にて検討したが、他の Cephalosporin 剤と同様に血清中濃度は静注後約 1 時間はすみやかに下降する傾向がみられる。CEZ と比較して半減期はほとんど同じであり、血清中濃度はいずれの測定時でも 6059-S の方が高値であった。一方、尿中回収率は 2 時間までに約 55%, 10 時間までに約 90% が排泄され、高い尿中回収率を示している。これらのことは殺菌効果において MIC の比較的高い弱毒尿路感染症菌に対して有効に働くであろうことを示唆している。

複雑性尿路感染症 9 例、急性単純性腎盂腎炎 3 例、生殖器感染症 2 例に対し、本剤を 1 日 1g~2g, 5~7 日間使用した。急性単純性腎盂腎炎および生殖器感染症の 5 例では主治医判定で有効率 100% であった。複雑性尿路感染症 9 例では UTI 研究会の薬効評価基準により総合臨床効果を検討した。その成績は著効 2 例、有効 5 例、無効 2 例で有効率は 78% であり、複雑性尿路感染症の成績としては良好であった。すなわち、第 1 群（単独感染カテーテル留置症例）が 3 例、第 5 群（混合感染カテーテル留置症例）が 4 例と、9 例中 7 例がカテーテル留置症例であったことを考えると好成績であったと言える。

また、細菌学的効果を見ると、分離菌 17 株中 14 株 (82%) が消失した。*S. faecalis* に対しての効果が *in vitro* の成績を反映して悪く 3 株中 2 株存続し、投与後出現菌として 1 株が出現した。*P. aeruginosa* は 2 株中 1 株が存続した。*P. aeruginosa* については高度耐性菌が少ないので投与量を増加する等の方法で臨床成績は改善するであろうと思われる。

副作用に関しては、発疹や発熱等のアレルギー症状を呈した例は 1 例もなく、その他の自覚的副作用もみられなかった。また臨床検査所見でも本剤による異常値は全くなかった。投与日数が 5~7 日間投与であり、総投与量も少なかったが、今回の検討の限りでは安全性の高い薬剤であると思われた。

参 考 文 献

- 1) 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
- 2) FU, K. P. & H. C. NGU: The comparative β -lactamase resistance and inhibitory activity of 1-oxa cephalosporin, cefoxitin and cefotaxime. *J. Antibiot.* 32: 909~914, 1979
- 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
- 4) 大越正秋, 河村信夫: UTI 薬効評価基準 (及びその解説). *Chemotherapy* 28 (2): 321~341, 1980

LABOLATORY AND CLINICAL EVALUATION OF 6059-S
IN THE FIELD OF UROLOGY

TAKASHI TOMINAGA, HIROICHI KISHI and TADAO NIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

YOJI NISHIMURA and SHIGERU MINOWADA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

MICHIO ASANO

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

ATUSHI MIYASHITA and OSAMU TUKADA

Department of Urology, Sanraku Hospital

Laboratory and clinical investigations were performed on a new oxacephem antibiotic, 6059-S.

The antibacteriological activities of 6059-S against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, and indole positive *Proteus* were extremely stronger than other used cephalosporins. With inoculum size of 10^8 cells/ml most of the strains of *S. marcescens* showed MIC of 6059-S ≤ 25 $\mu\text{g/ml}$. 10 strains of *P. aeruginosa* showed MIC of 6059-S ≤ 12.5 $\mu\text{g/ml}$, but 9 strains of those showed MIC of 6059-S ≥ 50 $\mu\text{g/ml}$.

Serum levels and urinary recovery rates of intravenous injection of 6059-S were compared with those of cefazolin (CEZ) in 5 healthy volunteers by cross over study. Serum levels of 6059-S were higher than those of CEZ at each time. The urinary recovery rates within 10 hours were 90% of 6059-S and 95% of CEZ.

Of 9 cases with complicated urinary tract infection, excellent response were seen in 2 cases, good in 5 cases and poor in 2 cases. Effectiveness rate was 78%. Of 3 cases with simple urinary tract and of 2 cases genital infection, effectiveness rate was 100%.

Abnormal clinical laboratory data were not observed.