

泌尿器科領域の感染症に対する 6059-S の基礎と臨床的検討

鈴木 恵三

平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・藤田民夫・置塩則彦・浅野晴好・山越 剛

名古屋保健衛生大学泌尿器科

新しい Oxacephem 系抗生物質 6059-S の、グラム陰性桿菌 (GNB) に対する抗菌力、吸収と排泄、ヒト前立腺液への移行、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症を主とした 27 例の臨床成績と副作用について検討を行なった。

試験管内抗菌力は、対照として Cefamandole と比較検討したが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, indole positive *Proteus* sp. に対し、4~6 倍以上の抗菌活性を示し、その MIC は 10^6 個接種でほとんどが 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。*S. marcescens* は 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* は 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ の感受性分布を示した。

吸収と排泄の検討では、250 mg を健康成人に筋注した際の血中濃度のピークは 1/2 時間後で $11.4 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ で、6 時間後には $1.4 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。6 時間までの尿中回収率は 49.2% であった。250 mg を健康成人に静注した場合は、血中濃度のピークは 1/4 時間後で 29.8 $\mu\text{g/ml}$ で以後緩やかに減少し 6 時間後で 2.43 $\mu\text{g/ml}$ であった。6 時間までの尿中回収率は 97.4% に達した。 β -phase での $T_{1/2}$ は筋注で 1.8 時間、静注で 1.6 時間であった。腎機能障害例では、その程度に応じて $T_{1/2}$ が延長し、尿中回収率も低かった。

ヒト前立腺液への移行は、時間を要する傾向と症例によるばらつきがみられたが、10 例の検討で 1 g one shot 静注 1 時間後で、7 例に 0.33~4.52 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が測定された。

27 症例 (1 例、判定を除外) の臨床例のうち、慢性複雑性尿路感染症 20 例では、UTI 薬効評価基準で 13/15 (87%)、主治医判定で 18/20 (90%) の優れた有効率を示した。単純性腎盂腎炎、細菌性前立腺炎および急性副睾丸炎の各々 2 例では全て著効または有効であった。

副作用の検討では、臨床検査値の異常として投与前から BUN, S-Cr. の高かった 1 例で、投与後僅かな上昇が認められた。自覚的副作用としては、1 例に 1 g 静注後一過性の血圧下降とこれにともなう軽度の臨床的異常症状がみられたが、1 時間後に無処置で正常に復した。また 1 例で原因は不明ではあるが、250 mg 静注直後より約 15 分間鼻汁の多量排出と、くしゃみを多発する鼻粘膜に対するアレルギー様症状を認めたが、この例でも無処置で正常に復した。

6059-S は既存の Cephalosporin 剤に比較して *in vitro* に示された強い抗菌活性を反映して、少ない投与量で尿路性器感染症に優れた治療効果を認め、総合的に安全度の高い薬剤であると考えられた。

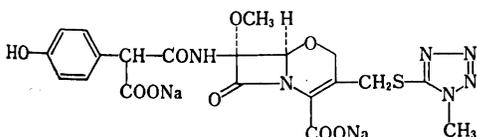
はじめに

6059-S は塩野義製薬研究所において開発された新しい注射用 β -lactam 系抗生物質である。その化学構造は Fig. 1 に示したが、これにみるとおり既存の Cephalosporin 骨格の S 原子が O 原子に置換されていることが特徴的な点であり、こ

の他に Cephamycin 系薬剤と同様に 7 位に methoxy 基がある。この種の薬剤を Oxacephem 系抗生物質と呼んでいる。本剤の最大の特徴はその強い抗菌活性にあり、既知の Cephalosporin 剤のグラム陰性桿菌に対する抗菌力の 8~32 倍といわれている。さらに従来の Cephalosporin 耐性菌種である *S. marcescens* や *P. aeruginosa* に対しても、一部の抗緑膿菌アミノ糖系抗生物質や、ペニシリン系抗生物質に匹敵する抗菌力を示すことが知られている。しかし、一般にグラム陽性球菌に対しては、抗菌力は劣る^{1,2)}。

今回、6059-S を塩野義製薬より提供を受け、基礎的検討としてグラム陰性桿菌に対する *in vitro* 抗菌力、吸収と排泄、ヒト前立腺液への移行を測定した。臨床的には 27 例の泌尿器科領域の感染症に治療を行なったので、その成績と副作用の検討を併せて報告する。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



基礎的検討

1. *In vitro* 抗菌作用

(A) 対象と実験方法

被検菌は、本剤の臨床検討症例および昭和 53 年度から 54 年度にかけてわれわれの施設で尿路感染症から分離、保存したグラム陰性桿菌 (GNB) で、合計 82 株である。菌種とそれぞれの株数は以下のとおりである。*E. coli* 23, *K. pneumoniae* 10, indole positive *Proteus* sp. (*P. morganii*, *P. rettgeri*) 22, *S. marcescens* 15, と *P. aeruginosa* 12 である。感受性測定方法は、日本化学療法学会の標準法によった。接種菌量は、 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml とした。対照薬剤は Cefamandole

Fig. 2 Sensitivity distribution of *E. coli* isolated from urinary tract infections
—23 strains—

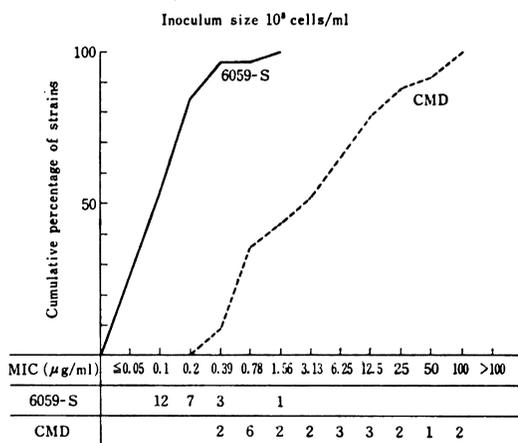
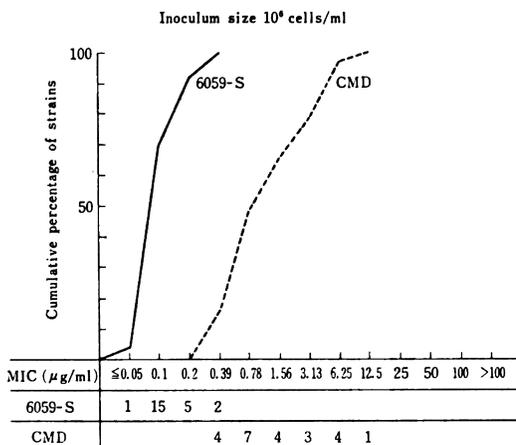


Fig. 3 Sensitivity distribution of *E. coli* isolated from urinary tract infections
—23 strains—



(CMD) を用いた。

(B) 臨床分離株の感受性分帯 (Fig. 2~Fig. 11)

E. coli では 10^8 接種で 6059-S の MIC は $0.1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ であったが、CMD では $0.39 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ とかなりのばらつきがあり、ピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。 10^6 接種では、6059-S のピークはやはり $0.1 \mu\text{g/ml}$ で、CMD でも $0.78 \mu\text{g/ml}$ と 10^8 接種時と同様であった (Fig. 2, 3)。

K. pneumoniae では、両薬剤間に大きな感受性の差がみられた。6059-S では 10^8 , 10^6 cells/ml 接種時で $0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の低い MIC に対して、CMD では 10^8 接種で、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ と $50 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示

Fig. 4 Sensitivity distribution of *K. pneumoniae* isolated from urinary tract infections
—10 strains—

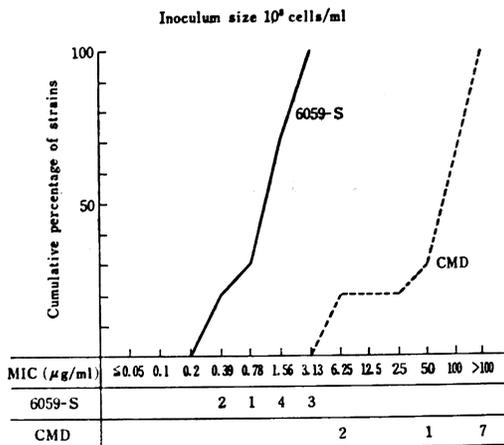
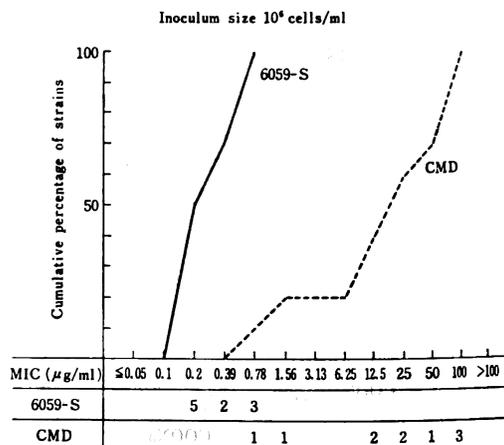


Fig. 5 Sensitivity distribution of *K. pneumoniae* isolated from urinary tract infections
—10 strains—



12 株が >100 /ml の耐性を示した (Fig. 10, 11)。

2. 吸収と排泄

(A) 対象

(I) 健康成人男子 3 名の volunteer に 6059-S を 250 mg 臀筋内に筋注した時の血清中、尿中濃度と 6 時間までの尿中回収率を測定した。対照として Cefazolin (CEZ) 500 mg を cross over により筋注し、検討を行なった。

(II) 入院患者 2 名と control として健康成人 1 名の計 3 名について 6059-S を 250 mg, one shot 静注した時の血清中、尿中濃度と尿中回収率を測定した。対象患者 2 名のうちの 1 名 (症例 B) は、前立腺肥大症のため 24 時間尿閉の後に、留置カテーテルを用いて尿

のドレナージを行なったものである。この例では BUN 11.5 mg/dl, S-Cr, 1.2 mg/dl で Ccr 70.5 ml/min. と腎機能に大きな異常を認めなかった。他の 1 例 (症例 C) は、慢性糸球体腎炎による高度の腎不全例であり BUN 105 mg/dl, S-Cr. 8.0 mg/dl で Ccr は 3.2 ml/min. であった。この例では、後日血液透析を行なった。なお対照 (control) として健康成人 1 名に同様の方法で検討を行ない比較の資料とした。

(III) 外来の前立腺炎患者より前立腺マッサージによって得た前立腺液 (PF: prostatic fluid) 12 検体について、6059-S の濃度測定を行なった。このうち 10 検体は、1 g one shot 静注後 1 時間、2 検体は 1/2 時間後のものである。同時に血清中濃度も測定した。

(B) 測定方法

検定菌として *E. coli* 7437 を、培地としてはトリプトソヤ寒天培地を用いた agar well 法により測定した。標準液は、血清濃度測定ではモニター I を standard とし、尿中、前立腺液内濃度測定では 1/20 M のリン酸緩衝液 (pH 7) を standard として用いた。

(C) 成績 (Fig. 12, 13, Table 1~4)

(i) 筋注

6059-S 250 mg の場合は、ピークが 1/2 時間で $11.4 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ であったが、1/4 時間の濃度も $10.8 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ とほとんど変わらない値であった。1 時間後で $9.0 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ 、以後緩かに下降を示し、6 時間後で $1.4 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。 β -phase での $T_{1/2}$ は、平均で 1.8 時間であった。尿中濃度は、0~2 時間に $482 \mu\text{g/ml}$ のピークを示し、6 時間までの回収率は 49.2% であった。

対照とした CEZ 500 mg の場合は、血中のピークが

Fig. 10 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* isolated from urinary tract infections —12 strains—

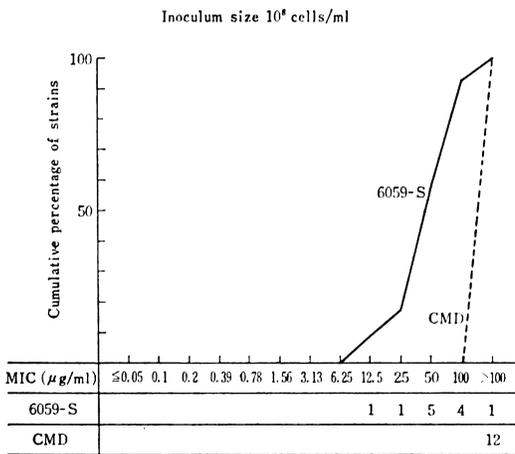


Fig. 11 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* isolated from urinary tract infections —12 strains—

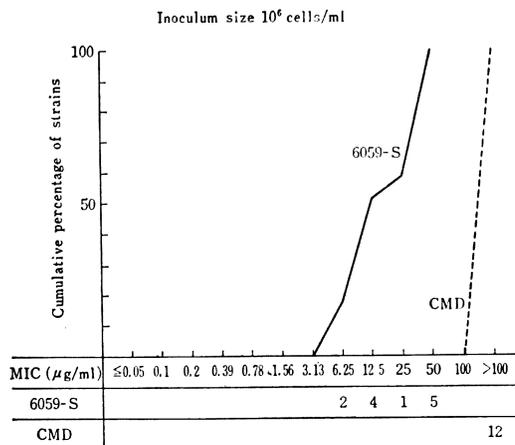


Fig. 12 Serum concentration of 6059-S and CEZ (n=3)

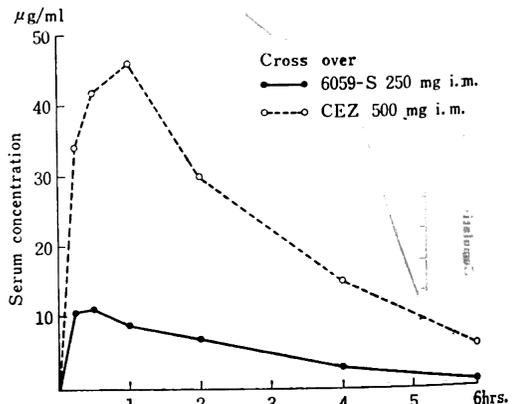


Table 1 Serum concentration of 6059-S and CEZ

Time (hrs) Case		(μg/ml)							T _{1/2} (hrs)
		0	15 min	30 min	1	2	4	6	
6059-S 250 mg i.m.	1	0	10.5	9.84	8.13	5.84	2.42	1.19	Average 1.8
	2	0	9.29	10.8	9.49	8.16	2.98	1.57	
	3	0	12.5	13.6	9.49	6.70	3.19	1.51	
	Mean ± S.D.	0	10.8 ± 1.6	11.4 ± 2.0	9.0 ± 0.8	6.9 ± 1.2	2.9 ± 0.4	1.4 ± 0.2	
CEZ 500 mg i.m.	1	0	36.0	40.6	44.3	28.7	16.7	6.08	Average 1.9
	2	0	39.2	42.0	49.2	28.7	14.1	6.28	
	3	0	26.4	42.8	43.2	31.7	15.0	5.31	
	Mean ± S.D.	0	33.9 ± 6.7	41.8 ± 1.1	45.6 ± 3.2	29.7 ± 1.7	15.3 ± 1.3	5.9 ± 0.5	

Table 2 Urinary excretion of 6059-S and CEZ

Time (hrs) Case		0 ~ 2			2 ~ 4		4 ~ 6		Total (0 ~ 6)
		μg/ml	%		μg/ml	%	μg/ml	%	
6059-S 250 mg i.m.	1	348	24.4		377	16.6	123	4.7	45.7
	2	532	25.5		468	18.7	196	9.4	53.6
	3	567	29.5		345	12.4	157	6.3	48.2
	Mean ± S.D.	482 ± 118	26.5 ± 2.7		397 ± 64	15.9 ± 3.2	159 ± 37	6.8 ± 2.4	49.2 ± 4.0
CEZ 500 mg i.m.	1	1,960	35.3		1,680	23.5	964	17.4	76.2
	2	626	37.6		1,170	23.4	753	12.0	73.0
	3	768	13.8		1,860	29.8	2,670	21.4	65.0
	Mean ± S.D.	1,118 ± 467	28.9 ± 13.1		1,570 ± 221	25.6 ± 3.7	1,462 ± 1,051	16.9 ± 4.7	71.4 ± 5.8

1 時間後にあり、 $45.6 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$ で、2 時間後に $29.7 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後に $5.9 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ の濃度を認めた。β-phase での T_{1/2} は、平均 1.9 時間で 6059-S と同様であった。6 時間までの尿中回収率は、71.4% であった (Fig. 12, Table 1, 2)。

(ii) 静注

健康成人の場合 (control, A) は、250 mg 投与 1/4 時間後にピークがあり $29.8 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後で半減して $14.9 \mu\text{g/ml}$ 、以後は緩やかに減少し 6 時間後で $2.43 \mu\text{g/ml}$ であった。症例 B では、1/4 時間後にピークを

示し 16.6 $\mu\text{g/ml}$ 、以後 control と同様の減少傾向を示し、6 時間後で 1.79 $\mu\text{g/ml}$ であった。T $\frac{1}{2}$ は control に比べやや延長し、2.1 時間であった。症例 C の腎不全例では血中濃度のピークは 1/4 時間後の 14.4 $\mu\text{g/ml}$ であるが、持続時間が明らかに延長しており、10 時間後でなお 7.93 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。T $\frac{1}{2}$ は 6.4 時間と、control の 4 倍の延長をみた。尿中回収率では、control では 6 時間までが 97.4%、症例 B では 51.7%、症例 C では 10 時間までで僅かに 2.9% であった (Fig. 13, Table 3, 4)。

Fig. 13 Serum concentration of 6059-S 250 mg, i. v.

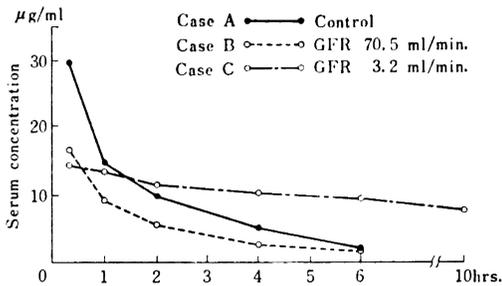


Table 3 Serum concentration of 6059-S 250 mg i. v.

Case	Time (hrs)	$(\mu\text{g/ml})$							T $\frac{1}{2}$ (hrs)
		0	15 min	1	2	4	6	10	
A. 44 y M (Control)		0	29.8	14.9	10.1	5.13	2.43	-	1.6
B. 63 y M (GFR: 70.5 ml/min)		0	16.6	9.4	5.72	2.92	1.79	-	2.1
C. 37 y M (GFR: 3.2 ml/min)		0	14.4	13.6	11.5	10.2	9.53	7.93	6.4

Table 4 Urinary excretion of 6059-S 250 mg i. v.

Case	Time (hrs)								Total
		0	15 min	1	2	4	6	10	
A. 44 y M (Control)	$\mu\text{g/ml}$	0	748	1,763	1,173	622	122	-	97.4
	%	0	16.4	26.8	22.5	21.9	9.8	-	
B. 63 y M (GFR: 70.5 ml/min)	$\mu\text{g/ml}$	0	1,080	705	591	185	102	-	51.7
	%	0	12.1	22.0	13.0	3.0	1.6	-	
C. 37 y M (GFR: 3.2 ml/min)	$\mu\text{g/ml}$	0	9	22	20	21	20	20	2.9
	%	0	0.1	0.3	0.5	0.8	0.6	0.6	

(III) 前立腺液への移行

2 検体の 1/2 時間後の PF の濃度は $<0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。1 時間後の 10 検体の検討では、 $<0.1 \mu\text{g/ml}$ が 3 例認められたが、他の 7 検体では、0.33~4.52 $\mu\text{g/ml}$ の濃度移行を認めた。移行を示した例の対血清比は、0.006~0.080 であった (Table 5)。

臨床的検討

1. 検討方法

(A) 対象

治療対象例は、昭和 54 年 4 月から同年 12 月までの間の平塚市民病院泌尿器科および名古屋保健衛生大学泌尿器科の外來または入院患者で、尿路、性器系に感染を認めた成人 (16 才以上) 合計 27 例である。

疾患の内容は、慢性複雑性尿路感染症 20 例 (膀胱炎 14, 腎盂腎炎 6)、特に尿路系に基礎疾患を認めない急性または慢性腎盂腎炎 3 例、性器感染症 4 例 (前立腺炎 2, 副睾丸炎 2) である。

性と年齢構成は、男性 21, 女性 6 で、男性が女性の約 3 倍であり、年齢は 16~81 才におよんでいる。このうち 65 才以上の高齢者は 10 名 (37%) を占めた。

Table 5 Concentration of 6059-S in human prostatic fluid
1/2 or 1 hour after 1 g one shot i.v.

Case No.	Sample collected (hr)	Concentration after dosing ($\mu\text{g/ml}$)		Ratio P.F./Serum
		P.F.*	Serum	
1	1/2	<0.1	79.8	-
2	1/2	<0.1	59.9	-
3	1	0.33	26.3	0.013
4	1	4.52	56.9	0.080
5	1	0.33	57.9	0.006
6	1	0.33	49.8	0.007
7	1	<0.1	46.6	-
8	1	1.99	37.9	0.053
9	1	<0.1	59.4	-
10	1	<0.1	43.0	-
11	1	2.71	41.2	0.066
12	1	2.42	35.1	0.069

* P.F. : Prostatic fluid

(B) 投与方法, 投与量, 投与期間

投与方法は, 1 例の筋注を除き 26 例が静注によつたが, one shot 静注(生理食塩液 20 ml に溶解し 3~5 分かけて静注)と点滴静注(5% ブドウ糖液 250 ml に溶解し約 1 時間かけて投与)の二方法を用いた。1 回投与量は 0.25~1 g である。また, 1 日の投与回数は 1~2 回であった。1 日 1 回投与が 15 例, 2 回投与が 12 例である。1 日の投与量は 0.5~2 g であるが, このうちもっとも例数が多かったのは 1 g で 15 例(56%)であった。投与日数はおおむね 5~7 日である。最高投与量は, 2 g を 18 日間, 計 36 g を用いた例であった。全例において, 6059-S による治療期間中は抗菌剤の併用, 投与は行なっていない。

(C) 効果判定

慢性複雑性尿路感染症は, UTI 薬効評価基準²⁾と主治医判定の双方により効果判定を行なった。その他の感染症は, 全て主治医の判定によつた。

2. 臨床成績

(A) 慢性複雑性尿路感染症 (Table 6)

20 症例の成績一覽と UTI 薬効評価基準に基づく効果の分析は, Table 6 から 10 までに示した。この基準に合致し, 効果の判定が可能であったものは 15 例であった。残る 5 例は除外とした。この理由は 3 例(症例 5, 6, 9)は投与日数の不足, 2 例(症例 15 と 18)は

判定日が 7 日であったことによる。

全体の成績を一括したものが, Table 7 である。総合的には 13/15 (87%) という高い有効率であった。膿尿と細菌尿に対する個々の反応をみると膿尿には, 正常化(cleared) 7/15 (47%), 減少 1/15 (7%) で, これを合した効果は 8/15 (54%) であった。細菌尿に対しては陰性化(eliminated) 10/15 (67%), 減少 3/15 (20%) で総合では 13/15 (87%) の有効率であった。

病態群別に有効率を表したものが Table 8 である。症例数が 15 と少ないために結論的なことは言えないが, 傾向としては単独感染症には有効率が高いことが示すように, 優れた成績を認めた。これに対し混合感染では, 著効例がみられず, 単独感染に比して効果が劣るようであった。

Table 9 は症例から分離した細菌に対する反応を示したものである。総合では 18/25 (72%) に消失効果をも認めた。このうち *E. coli* 8 株には 100% 効果を見, *K. pneumoniae* には 3/4 (75%) に有効であった。この他 *Proteus* 群では計 3 株が全て消失をみた。これに対し *P. aeruginosa* には効果が劣り, 2/6 (33%) が消失したにとどまった。投与後新たに出現した菌種は, *C. albicans* 1 株であった。

なお全 20 例の主治医判定では, 著効 7, 有効 11, 無効 2, で, 有効率は 90% であった。

Table 6 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with 6059-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	U.T.I. group	Treatment			Symptoms*
			Underlying condition		Dose g x /day	Route	Duration (day)	
1	30	M	<u>C.C.C.</u> Neurogenic bladder	G-4	0.25 x 2	I.V.	7	<u>-</u> -
2	76	M	<u>C.C.C.</u> BPH(1)	G-1	0.5 x 2	I.V.	7	<u>-</u> -
3	19	M	<u>C.C.C.</u> Urethral stricture	G-5	1 x 1	I.V.	5	<u>-</u> -
4	81	M	<u>C.C.C.</u> Prostatic cancer	G-2	1 x 1	I.V.	6	<u>+</u> -
5	66	M	<u>C.C.C.</u> BPH(1)	G-2	1 x 1	I.V.	4	<u>+</u> +
6	71	F	<u>C.C.C.</u> Neurogenic bladder	G-4	1 x 1	I.V.	2	<u>++</u> -
7	68	M	<u>C.C.C.</u> Bladder cancer	G-5	1 x 1	I.V.	5	<u>+++</u> +++
8	55	M	<u>C.C.C.</u> BPH(1)	G-1	1 x 1	I.V.	5	<u>+++</u> -
9	72	M	<u>C.C.C.</u> BPH(1)	G-4	1 x 1	I.V.	3	<u>++</u> -
10	69	M	<u>C.C.C.</u> BPH(1)	G-1	1 x 2	I.V.D.	5	<u>+</u> +
11	64	M	<u>C.C.C.</u> Rectum cancer	G-1	1 x 2	I.V.	5	<u>-</u> -
12	66	M	<u>C.C.C.</u> Neurogenic bladder	G-4	1 x 2	I.V.D.	18	<u>+</u> +
13	36	F	<u>C.C.C.</u> Bladder calculus	G-5	1 x 2	I.V.D.	5	<u>-</u> -
14	27	M	<u>C.C.C.</u> Urethral calculus	G-4	1 x 2	I.V.	7	<u>-</u> -
15	59	F	<u>C.C.P.</u> Ureteral stricture	G-1	0.5 x 1	I.V.	9	<u>-</u> -
16	71	M	<u>C.C.P.</u> BPH(1)	G-3	1 x 1	I.V.	5	<u>++</u> -
17	54	M	<u>C.C.P.</u> Neurogenic bladder	G-3	1 x 1	I.V.	5	<u>+</u> -
18	66	M	<u>C.C.P.</u> Neurogenic bladder	G-5	1 x 2	I.V.D.	9	<u>+</u> -
19	30	M	<u>C.C.P.</u> Ureteral stone	G-3	1 x 2	I.V.	7	<u>-</u> -
20	31	M	<u>C.C.P.</u> Ureteral stone	G-1	1 x 2	I.V.	7	<u>-</u> -

(1) Benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
After treatment

Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
	Species	Count	U.T.I.	Dr.		
<u>++</u> -	<u><i>E. coli</i></u> -	<u>10⁷</u>	Excellent	Excellent	None	
<u>+</u> ±	<u><i>K. pneumoniae</i></u> <u><i>K. pneumoniae</i></u>	<u>>10⁷</u> <u><10³</u>	Moderate	Moderate	None	
<u>+</u> -	<u><i>K. pneumoniae</i></u> <u><i>P. aeruginosa</i></u> <u><i>Proteus sp.</i></u> <u><i>P. aeruginosa</i></u>	<u>10⁴</u> <u><10³</u>	Moderate	Moderate	None	
<u>+++</u> -	<u><i>K. pneumoniae</i></u> -	<u>>10⁷</u>	Excellent	Excellent	None	
<u>+++</u> <u>+++</u>	<u><i>P. aeruginosa</i></u> <u><i>P. aeruginosa</i></u>	<u>10⁴</u> <u>10⁶</u>	NE	Poor	None	
<u>+++</u> ±	<u><i>E. coli</i></u> -	<u>>10⁷</u>	NE	Excellent	None	
<u>+++</u> <u>++</u>	<u><i>S. faecalis</i></u> <u><i>E. coli</i></u> <u><i>S. faecalis</i></u>	<u>10⁵</u> <u>10⁵</u>	Poor	Poor	None	
<u>+++</u> -	<u><i>E. coli</i></u> -	<u>10⁴</u>	Excellent	Excellent	None	
<u>+++</u> <u>+++</u>	<u><i>E. coli</i></u> -	<u>10⁴</u>	NE	Moderate	None	
<u>+++</u> <u>++</u>	<u><i>P. aeruginosa</i></u> <u><i>P. aeruginosa</i></u>	<u>10⁸</u> <u><10³</u>	Moderate	Moderate	None	
<u>+++</u> <u>+++</u>	<u><i>P. aeruginosa</i></u> <u><i>P. aeruginosa</i></u>	<u>>10⁷</u> <u>10⁴</u>	Poor	Moderate	None	
<u>±</u> -	<u><i>S. aureus</i></u> -	<u>10⁷</u>	Moderate	Excellent	None	
<u>+++</u> <u>+</u>	<u><i>E. coli</i></u> <u><i>P.morganii</i></u> -	<u>10⁷</u>	Moderate	Moderate	None	
<u>++</u> <u>++</u>	<u><i>P. aeruginosa</i></u> -	<u>10⁵</u>	Moderate	Moderate	None	
<u>++</u> <u>±</u>	<u><i>P. mirabilis</i></u> <u><i>C. albicans</i></u>	<u>10⁶</u> <u>10³</u>	(Moderate)	Moderate	None	7 days evaluated
<u>++</u> -	<u><i>K. pneumoniae</i></u> -	<u>10⁷</u>	Excellent	Excellent	None	
<u>+++</u> -	<u><i>E. coli</i></u> -	<u>10⁵</u>	Excellent	Excellent	None	
<u>++</u> -	<u><i>S. faecalis</i></u> <u><i>C. tropicalis</i></u> <u><i>C. tropicalis</i></u>	<u>10⁴</u> <u>10⁶</u>	(Poor)	Moderate	None	7 days evaluated
<u>+</u> -	<u><i>E. coli</i></u> -	<u>10⁴</u>	Excellent	Moderate	None	
<u>++</u> <u>++</u>	<u><i>P. aeruginosa</i></u> -	<u>10⁵</u>	Moderate	Moderate	None	

** UTI : Criteria by the committee of UTI NE : Not evaluated

Dr : Dr's evaluation

Table 7 Overall clinical efficacy of 6059-S in complicated U.T.I.
5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6	1	3	10 (67%)
Decreased	1		2	3 (20%)
Replaced				0 (0%)
Unchanged			2	2 (13%)
Efficacy on pyuria	7 (47%)	1 (7%)	7 (47%)	Case total 15
Excellent		6 (40%)	Overall effectiveness rate 13/15 (87%)	
Moderate		7		
Poor		2		

Table 8 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)	5 (33%)	1	3	1	80%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (7%)	1	0	0	100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	3 (20%)	3	0	0	100%
	4th group (Lower U.T.I.)	3 (20%)	1	2	0	100%
	Sub total	12 (80%)	6	5	1	92%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (20%)	0	2	1	67%
	6th group (No catheter indwelt)	0 (0%)	0	0	0	0%
	Sub total	3 (20%)	0	2	1	67%
Total		15 (100%)	6	7	2	87%

Table 9 Bacteriological response to 6059-S in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>P. aeruginosa</i>	6	2 (33%)	4
<i>E. coli</i>	8	8 (100%)	
<i>P. morganii</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	4	3 (75%)	1
<i>Proteus sp.</i>	1	1 (100%)	
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	2	1 (50%)	1
<i>C. tropicalis</i>	1	0 (0%)	1
Total	25	18 (72%)	7

* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 10 Clinical summary of 6059--S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects
				Dose g x /day	Route			Species	Count	U.T.I.	Dr.	
21	38	F	Chronic simple pyelonephritis	1 x 1	I.V.	+ +	+ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁴ -	NE	NE	BP↓ (Shock?)
22	30	F	Acute simple pyelonephritis	1 x 1	I.V.	+++ -	+++ +	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	NE	Excellent	None
23	16	F	Acute simple pyelonephritis	0.5 x 1	I.M.	+ -	- -	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁴ 10 ²	NE	Moderate	None
24	58	M	Acute prostatitis	1 x 2	I.V.D.	+ -	+++ -	<i>E. aerogenes</i> -	10 ⁴ -	NE	Excellent	None
25	53	M	Chronic prostatitis	0.5 x 2	I.V.	+ -	- -	<i>S. epidermidis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	10 ⁴ - -	NE	Moderate	None
26	29	M	Acute epididymitis	1 x 1	I.V.	- +	- -	<i>S. epidermidis</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ³ -	NE	Moderate	None
27	54	M	Acute epididymitis	1 x 1	I.V.	- -	- -	- -	- -	NE	Moderate	None

* Before treatment
After treatment

U.T.I. : Criteria by the committee of UTI
** Dr. : Dr's evaluation
NE : Not evaluated

(B) 單純性腎盂腎炎 (Table 10)

症例は計 3 例である。このうち 1 例 (症例 21) は PC 耐性 *E. coli* による再発性のものである。1 g 1 回投与のみで、症状、細菌と膿尿の消失を認め有効と思われたが、静注時に副作用 (後述) が認められたため以後の投与は中止した。中止後の追跡が不十分なため、判定は不明とした。他の 2 例 (症例 22, 23) は、*E. coli* と *K. pneumoniae* によるもので、1 日 0.5~1 g を 4~5 日投与で著効または有効の成績をみた。

(C) 性器感染症 (Table 10)

(i) 細菌性前立腺炎

症例は計 2 例である。前立腺液より検出した細菌は、1 例 (症例 25) が *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *E. coli* の混合感染で、他の 1 例 (症例 24) は *E. aerogenes* であった。本剤 0.5~1 g を 2 回、7~9 日の投与で、先の例では *E. coli* のみが消失、後の例では細菌の消失を認め、それぞれ有効、著効と判定した。

(ii) 急性副睾丸炎

2 例 (症例 26, 27) 共に 1 日 1 g, 4 日間の投与で著明な臨床症状の改善を認め有効と判定した。以後は経口剤に変更して 1 週間で完治した。

腎盂腎炎と前立腺炎に対する細菌学的反応は、Table 11 に示した。*E. coli* 3 株と *E. aerogenes* 1 株は消失したが、*S. epidermidis* 1 株は存続、*K. pneumoniae* は 2 株中 1 株が消失した。

3. 副作用

(A) 臨床検査値の変動

全 27 例のうち 23 症例について投与前後の末梢血、肝機能、腎機能値について検討を行なった (Table 12)。末梢血においては、23 例全てに特筆すべき異常を認めなかった。

肝機能については、1 例 (症例 2) において GOT 76→171 U, GPT 87→103 U, Al-P 26.7→48.7 U と投与前から異常値を示したものがさらに高値となった。しか

し、この症例は、前立腺肥大症と共に胃癌を合併しており、既に肝への転移が確認されていた。制癌剤の投与も受けているので、一概に本剤の投与の影響とは断定し難い。この例を除けば、特筆すべき異常値をみた例はなかった。

腎機能値では、1 例 (症例 7) に BUN 27.8→30.2 mg/dl, S-Cr. 2.0→2.3 mg/dl と、投与前の異常値が若干上昇した例がみられた。投与中止後 3 ヶ月の追跡では、BUN 15.5 mg/dl, S-Cr. 1.5 mg/dl となっているので、本剤の影響が考えられた。なお症例 15 では、BUN が 20.5→22.3 mg/dl と軽度上昇しているが、S-Cr. は 2.3→1.8 mg/dl と下降を示しており、これは本剤によるものと考えなくてよい。

(B) 自覚的副作用

2 例に副作用がみられた。第 1 例 (症例 21) は 38 才の女性で明らかに本剤によるものと思われる。第 2 例は 44 才男性で、volunteer として体液内移行を検討する際に生じたものである。

(i) 第 1 例 (皮内テスト陰性)

本剤を 1 g, 生理食塩液 20 ml に溶解後、約 2 分かけて静注した。直後より恥骨附近が熱くなる感じを覚えた。次いで気分不良となり、軽い嘔気、頭痛と動悸、軽度の息苦しさを訴え、全身に振せんがみられた。この時の血圧は 80/60, 脈拍 120 /min. であった。無処置で経過を見守ったところ、1 分後には血圧 120/90, 4 分後 130/90, 脈拍 72/min. と正常に復し、振せんや、嘔気等のショック様症状と思われる症状は消失した。しかし、上嘴唇のしびれ感と両下肢が圧迫されるようなしびれ感はその後約 20 分間持続した。その後は軽度な全身倦怠が約 1 時間持続したが、次第に和らぎ、全て無処置で正常に復した。

本症例では CEZ, Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX) を以前に投与した経験があるが、この際にはこうした副作用はみられなかった。しかし、内服の Piv-

Table 11 Bacteriological response to 6059-S

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	3	3 (100 %)	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (50 %)	1
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100 %)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	0 (0 %)	1
Total	7	5 (71.4%)	2

* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 12. Laboratory findings before and after 6059-S administration

Case No.	Sex	Ht. (%)		Hb. (g/dl)		RBC (x 10 ⁶ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Plate. (x 10 ³ /mm ³)		SGOT (U)		SGPT (U)		ALP (KAU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
		A	B	A	B			A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	M	48.6	43.2	16.6	15.1	581	7,400	27.5	24.5	33	31	40	25	9.3	6.3	19	9	1.2	1.2
2	M	32.6	34.3	11.1	11.7	327	8,700	19.6	19.0	76	171	87	103	26.7	48.7	8	8	1.0	2.0
3	M	42.8	43.3	14.7	15.1	489	6,700	18.4	17.2	24.8	23.7	10.6	7.6	8.9	8.5	15.9	16.1	1.4	1.4
4	M	36.7	36.0	12.6	12.5	370	7,400	22.7	22.8	27.2	28.8	11.0	12.3	10.5	11.0	12.2	19.4	1.6	1.6
5	M	43.0	39.6	14.8	13.5	479	10,900	22.8	20.7	35.5	24.9	17.6	10.4	7.8	6.8	16.1	15.3	1.3	1.3
6	F	37.2	35.9	12.7	12.3	406	11,400	18.8	19.5	40.2	34.7	17.0	12.9	8.7	4.2	16.4	17.8	1.0	1.1
7	M	40.9	37.1	13.7	11.6	457	7,200	24.0	24.0	34.5	31.8	10.8	10.8	10.0	8.4	27.8	30.2	2.0	2.3
8	M	42.3	41.2	14.2	13.8	451	5,000	25.9	37.7	30.6	26.5	44.9	28.4	7.6	6.6	12.3	9.4	0.9	1.1
9	M	43.4	44.0	14.3	14.7	466	5,000	18.6	19.4	29.9	35	14.8	14.9	8.2	8.1	13.2	12	1.2	1.2
10	M	33.9	34.4	11.4	11.2	384	7,800	37.3	36.0	20	16	19	16	31.1	28.9	16	13	1.6	1.2
11	M	31.9	32.7	10.8	10.7	283	5,300	9.7	10.2	60.2	56.2	10.5	8.8	13.4	14.3	32.3	25.2	1.4	1.4
12	M	29.8	34.6	12.2	11.7	285	12,200	23.7	12.9	10	13	7	5	70.5**	61.2**	9.2	28.1	1.9	2.5
14	M	44.5	47.1	15.6	16.2	491	4,300	21.3	22.8	31	25	63	55	9.0	10.4	15	15	1.5	1.7
15	F	31.4	35.9	9.2	11.1	315	5,600	20.2	12.6	13.6	7.6	7.6	7.6	45.7**		20.5	22.3	2.3	1.8
16	M	46.2	43.4	15.8	14.9	496	17,000	18.5	30.3	23	22.1	5.8	8.4	16.7	14.0	18.1	15	1.6	1.2
17	M	37.3	36.2	12.4	12.3	427	12,100	17.4	20.5	22.9	22.7	9.3	8.6	9.8	8.7	23.7	16.7	1.3	1.4
19	M	44.8	46.0	15.0	15.9	486	7,300	4,400	18.5	25	21	12	13	5.9	9.1	17	12	1.6	1.3
20	M	43.7	42.6	14.7	14.3	477	5,300	23.4	22.5	16	17	16	14	4.6	4.4	15	12	1.3	1.1
22	F	37.0	33.9	12.5	11.2	423	3,300	14.9	16.9	22.9	21.8	9.8	9.0	6.5	6.2	10.7	10.1	1.2	1.0
23	F	39.7	40.2	13.3	13.7	463	7,800	18.7	19.6	22.1	20.1	4.5	5.5	8.2	6.4	8.0	9.8	0.7	1.0
24	M	47.1	46.4	15.3	16.6	447	15,900	21.0	22.9	11.1	11.9	11.9	11.9	91.7**		20	20	1.3	
25	M	38.5	38.2	13.3	12.5	448	7,000	19.4	19.8	23	19	28	22	23.9	21.1	11	14	0.9	1.0
26	M	46.8	46.4	15.5	15.5	529	9,200	14.0	15.1	17.7	18.8	10.1	8.0	8.3	7.7	16.3	16.1	1.3	1.3

* : Normal range

B : Before, A : After

** : KIND-KING method

mecillinam では、血圧下降はなかったが、今回観察された症状と類似した症状の発現を認めている。

(II) 第2例(皮内テスト陰性)

250 mg を 20 ml 生理食塩液に溶き約 3 分かけて静注した。静注後 3 分頃より、原因は不明であるが、くしゃみが 7~8 回連続して生じ、漿液性の鼻汁が約 15 分間多量に排出した。無処置で自然に治癒した。この例では、CEZ, CTX, CZX では、このような症状を認めていない。

考 察

1. *In vitro* 抗菌作用

6059-S は、グラム陰性桿菌 (GNB) のうち特に、*E. coli*, *K. pneumoniae*, indole positive *Proteus* sp. 等の菌種に対し、対照とした CMD に比して、4~6 管以上の強い抗菌活性を示した。これらに対する MIC 値は極めて低く、 10^6 cells/ml 接種でほとんどが 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。これに比して、*S. marcescens* にはやや抗菌力は劣るものの、 10^6 cells/ml で MIC のピークが 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあることは、既存の Cephalosporin 剤ではほとんど高度耐性を示すことからみて、他の第 3 世代の Cephalosporin 剤と同様に優れた抗菌剤である⁴⁾。*P. aeruginosa* には、*S. marcescens* よりさらに 1~2 管抗菌力が劣るが、Cephalosporin 類似抗菌剤としては、ある程度臨床的に応用可能な抗菌力を持つものといつてよい。既に開発された CTX や CZX 等の第 3 世代の Cephalosporin 剤の GNB に対する抗菌力と比較すると、ほぼ同等または若干劣る程度である^{1,4-6)}。劣るとはいつても、極めて低い MIC レベルで 1~2 管程度の差なので、臨床的には余り大きな有意の差とは考え難い。むしろ本剤の特長は、接種菌量による差がみられず、抗菌活性の分布に大きなばらつきがみられないことである。

2. 吸収と排泄

(A) 筋注および静注

筋注と静注を比較した場合、当然ながら筋注ではピークが低く、1 時間までは減少が緩やかである。筋注後 1/4~1 時間は、ほぼ同じ値で推移し、4 時間以降は、急激に減少する。これに対し、静注ではピークは 1.5~3 倍に達するが以後は 1 時間で半減し、2 時間以降は、筋注時とほぼ同様な傾向を示した。ただし、この成績は、cross over でないので、正確な比較とはいえない。筋注時の β -phase での $T_{1/2}$ が 1.8 時間、静注時で 1.6 時間であるから余り差がみられない。こうしたことから、本剤はむしろ静注で投与した方が、治療に有意義な面が多いと考えられる。

筋注での CEZ との比較では、同じ dose による cross over でないので、断定的なことは言えないが CEZ に比べて血中への移行は劣る傾向をみた。しかし、 $T_{1/2}$ は、6059-S の 1.8 時間、CEZ の 1.9 時間と差をみなかった。CTX の 0.78 時間、CZX の 1.2 時間と比較すると、明らかに本剤の $T_{1/2}$ は長い^{6,9)}。

腎機能障害例では、障害の程度に応じて明らかに排泄遅延傾向を認めた。1 例は、尿閉後 24 時間で、BUN, S-Cr. に異常を認めないが、Ccr. が 70.5 ml/min とやや機能が落ちた例で、この場合の $T_{1/2}$ は 2.1 時間とやや延長し、尿中回収率は 51.7% とこれもやや低い値をみた。1 例の腎不全例では Ccr 3.2 ml/min で $T_{1/2}$ が 6.4 時間とかなりの延長を示し、尿中回収率も 10 時間まで 2.9% と極めて低かった。当然ながらこうした例には体内動態を充分考慮して、治療にあたる必要がある。

(B) 前立腺液への移行

測定した 12 検体についてみると、1/2 時間後の 2 検体は $<0.1 \mu\text{g/ml}$ であったことから、移行にはかなり時間を要することが分る。さらに 1 時間後の 10 検体では、 $<0.1 \mu\text{g/ml}$ が 3 検体あった。他の 7 検体では、0.33~1.0 $\mu\text{g/ml}$ が 3 例、1.99~4.52 $\mu\text{g/ml}$ が 4 例と多少のばらつきを示した。 $<0.1 \mu\text{g/ml}$ の症例も、さらに時間をおくと移行を認めるかもしれない。この点に関してはさらに検討を要する。移行を示した 7 例の濃度について考えてみると、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp. の多くが 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示すことから、この種の細菌に起因する細菌性前立腺炎にはかなり有用なことが予想される。しかし、*S. epidermidis* をはじめとするグラム陽性球菌 (GPC) には CEZ をはじめとする既存の Cephalosporin 剤より MIC が劣るので、効果は劣るものと思われる。濃度移行の点について CZX と比較すると⁹⁾、CZX では余りばらついた成績をみずに 1 g 投与 1 時間後 1.68 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対し、6059-S では 1.80 $\mu\text{g/ml}$ (移行をみた 7 例の平均) で、移行をみた例では差がみられなかった。ただ先述したように 6059-S では 10 例中 3 例が $<0.1 \mu\text{g/ml}$ でありばらつきがみられた。対血清濃度比は Cephalosporin 剤では全般に低く、本剤も最高で 0.08 (8%) と低い値であった⁷⁾。

3. 臨床成績

慢性複雑性尿路感染症 20 例に対し、UTI 薬効評価基準で 87%、主治医判定では 90% とこの種の感染症に対しては、極めて高い有効率を示した。この成績は、分離菌の *in vitro* の抗菌力と細菌学的反応をみれば明らかのように、6059-S の強い抗菌力を反映したものとみてよい。特に、*E. coli*, *K. pneumoniae* は起因する疾

患には、極めて優れた成績を示し、*in vitro* の成績とよく一致していた。*P. aeruginosa* の単独感染例 5 例についてみると、1 例は菌数不変であるが、2 例は菌数の減少(症例 10: $10^8 \rightarrow < 10^3$ /ml, 症例 11: $> 10^7 \rightarrow 10^4$ /ml)を認めある程度の反応を認めた。他の 2 例は尿路結石に対し、バスケットカテーテル操作の際に感染を生じたものであるが、いずれも菌の消失を認めている。この 2 例から分離した菌の MIC は、 10^6 cells/ml で共に 12.5 μ g/ml であった。このようにある程度感受性を示し、基礎疾患が軽度なものは、*P. aeruginosa* による感染症でも充分効果が期待できる。しかし、基礎疾患が複雑で、かつ MIC の高い例には単独投与ではなお効果が劣ることが予想され、投与量の増加や、他種抗菌剤との併用が今後の課題となるであろう。

総体的に 6059-S は従来 Cephalosporin 剤に比して投与量が少なく、かつ細菌に対する切れ味のよいことから数段階以上優れた強い抗菌剤である。ただ、細菌に対する反応に比べて、膿尿に対する反応は 54% とやや劣った。これは、こうした感染症の治療過程において消炎効果が細菌消失に比べてかなり遅れる傾向があり、こうした現象は一般に必然的である。今回のような薬効評価を目的としたものでなく根治的態度でのぞむ場合には 7~14 日程度の投与が必要であると思われる。

単純性尿路感染症の腎盂腎炎 3 例では 1 例について副作用を認めたため 1 g 1 回投与で中止し、これは判定から除外した。しかし、この例でもわずか 1 回の投与で、細菌の陰性化と、白血球の消失を認めた。他の 2 例は全て速効的に有効で、抗菌力の強いことを立証した。

細菌性前立腺炎の 2 例では、1 g を 7~9 日投与で、菌数の減少、または消失、膿球、自覚症状の消失をみたので、著効または有効と判定した。こうした例では、再発に関する追跡が必要であり、なお多くの検討を要する。

2 例の非特異的副睾丸炎はいずれも 1 g 4 日の投与で臨床症状の軽快をみているが、これは 6059-S がこうした組織へ移行することの証左である。

4. 副作用

臨床検査値の異常としては、軽度腎障害例に BUN, S-Cr. が僅かに上昇したものが 1 例みられた。本剤は half life が既開発の第 3 世代 Cephalosporin 剤の CTX や CZX に比較し長いので^{5,6)}、特に腎機能低下例

や障害例には留意を要する。肝機能では、GOT, GPT の上昇をみた 1 例は胃癌の肝転移例ではあるが、こうした症例に用いる際には必ずしも本剤の影響を無視し得ないので注意が必要である。

自覚的副作用として、1 例に一過性とはいえ、血圧下降とそれともなう軽い臨床的異常症状をみたが、こうした例は、通常の皮内テストではチェックできないものである。この例では、 β -lactam 系の一部薬剤のみに、異常症状をきたすという特異的体質要因をもっているものと想定されるが明らかでない。こうした例は極めて稀ではあろうが、投与上留意しておく必要がある、できるだけ問診を行なうことが肝要である。鼻アレルギー症状の例は、当人に全く他の抗菌剤(特に既存のほとんどの Cephalosporin 剤, Penicillin 剤)にアレルギーがないだけに、いささか興味ある副作用である。なんらかのアプローチで解明できれば幸いである。総体的に抗菌力の強さからみて、 β -lactam 系剤の特長として低毒性の印象が強く、特に稀なこうした特異的副作用を除けば安定性の高い薬剤として評価できる。

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) 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
- 3) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準(第2版). *Chemotherapy* 28 (2): 321~341, 1980
- 4) 松本慶蔵, 宇塚良夫: セファマイシン系抗生物質. 最新医学 34 (7): 1476~1486, 1979
- 5) 岡田敬司, 村上泰秀, 河村信夫, 大越正秋, 斉藤豊一, 鈴木恵三: 泌尿器科領域における Cefprozime (CZX) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 28(S-5): 608~628, 1980
- 6) 鈴木恵三, 長久保一郎, 森口隆一郎, 三井久男, 名出頼男, 藤田民夫, 置塩則彦, 浅野晴好, 山越 剛: 泌尿器科領域感染症における Cefotaxime の基礎的ならびに臨床的検討. *Chemotherapy* 28 (S-1): 734~755, 1980
- 7) SUZUKI, K.; I. NAGAKUBO, K. NIIMURA & Y. NAIDE: Diffusion of antibacterial drugs into human prostatic fluids. *Current Chemotherapy*. p. 412~415, 1978

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON THE USE OF 6059-S AGAINST INFECTIONS IN THE UROLOGICAL FIELD

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

YORIO NAIDE, TAMIO FUJITA, NORIHIKO OKISIO,

HARUYOSHI ASANO and TSUYOSHI YAMAGOE

Department of Urology, Fujita Gakuen University, School of Medicine

Basic and clinical studies were performed on the new synthetic oxacephem antibiotic, 6059-S with the following results.

The *in vitro* antibacterial activity of 6059-S against gram-negative bacilli (GNB) isolated from urinary tract infections was compared with cefamandole (CMD). The MIC peak distribution of 6059-S against 23 strains of *E. coli*, 10 strains of *K. pneumoniae* and 22 strains of indole positive *Proteus* at inoculum size of 10^6 cells/ml ranged from 0.05 to 0.2 $\mu\text{g/ml}$, while that of CMD was 0.78 to 100 $\mu\text{g/ml}$. Thus, against these organisms 6059-S was about 4 tubes superior. *S. marcescens* (15 strains) was almost resistant to CMD, but 6059-S showed an excellent antibacterial activity with peak value of 12.5 $\mu\text{g/ml}$. *P. aeruginosa* (12 strains) was resistant to CMD, but 6059-S showed the MIC of 6.25 to 50 $\mu\text{g/ml}$.

Serum levels and urinary recoveries of 6059-S after a single intravenous injection of 250 mg were examined in patients with different degrees of renal function. Prolongation of blood level and lowering of urinary excretion were clearly observed according to the degree of renal function. When serum and prostatic fluid levels were measured 30 and 60 minutes after the intravenous injection of 1 g of 6059-S, a peak level of 4.52 $\mu\text{g/ml}$ was observed.

Clinical evaluation of 6059-S was carried out in a total of 27 patients, *i.e.* 20 cases of chronic complicated urinary tract infection, 2 cases of acute uncomplicated pyelonephritis and 5 cases of other infections. Of 15 cases of chronic urinary tract infection excluding 5 cases of unevaluable, the results according to the UTI evaluation criteria were excellent in 6 cases, good in 7 cases, showing an effective ratio of 87%. In 7 cases with other infections, the effective rate was 100% according to the chief physicians criteria.

As for side effects, a decrease of blood pressure after a single intravenous injection of 1 g in one case and a slight increase of BUN in one case were noted, respectively.