

抗菌剤の抗菌活性・体内動態と臨床効果

—6059-S を用いた検討—

村中幸二・加藤直樹・酒井俊助・坂 義人・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器学教室

(主任：西浦常雄 教授)

ユニークな構造を持ち、各種の特徴を有する新しい Oxacephem 系抗生剤 6059-S を用いて、その抗菌力、体内動態が臨床効果にどのように反映されるかを検討した。

尿路由来の *E. coli* 50 株、*Pseudomonas* 50 株、*Serratia* 23 株に対する抗菌力は、Cephazolin (以下 CEZ と略す)、Sulbencillin (以下 SBPC と略す) に比べすぐれていた。特に、*Serratia* に対して 80% 以上の株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。

本剤 1 g を静注した時の血中濃度は静注直後に 226 $\mu\text{g/ml}$ と高く、4 時間後にも 16 $\mu\text{g/ml}$ を維持し、また半減期は 57.4 min と持続型の薬剤であった。一方、尿中では 6~8 時間尿でも 550 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度が維持された。8 時間後までの尿中回収率は 89% と高率であった。

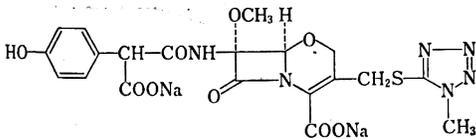
複雑性尿路感染症 15 例に対し、本剤を 1 日 2 g (分 2)、静注で 5 日間連続投与し臨床効果を検討した。効果判定が可能であった症例は、副作用のため投与中止した 1 例を除いて 14 例で、うち著効 2 例、有効 6 例、無効 6 例で全体の有効率は 57% とすぐれていた。特に、細菌学的効果は 83% の消失率が得られ、これは本剤の有する特徴が臨床においてもよく反映された結果と考えられた。なお、1 例に龟头部熱感、嘔気、頭痛が認められたので投与を中止したが、他の症例には全く異常を認めず、本剤はきわめて有用な薬剤と考えられた。

はじめに

抗菌剤投与による臨床効果は薬剤の抗菌力体内動態によって大きく左右されるが、近年従来剤の抗菌剤に耐性の細菌が増加する傾向にある。また、高齢者のいわゆる複雑性尿路感染症は難治化あるいは opportunistic infection の病態となる傾向が増しているため、従来剤の抗菌剤以上に不活化酵素に対して安定で、かつ強力な抗菌力を有する抗菌剤が望まれる。

このたび塩野義製薬研究所で開発された注射用抗生剤 6059-S は、これらの点を十分かねそなえた新しいタイプの抗生剤であり、すぐれた臨床効果が期待されるので、その抗菌力、体内動態の面から臨床効果を検討した。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



本剤は Fig. 1 に示すように Cephalosporin 骨格の (S) が (O) に置換されていることが特徴で Oxacephem 系抗生剤と称せられる。一方、methoxy 基を有しているため、Cephamicin 系抗生剤の特徴もかねそなえている。すなわち、(S) が (O) に置換されることにより、グラム陽性菌に対しては約 4 倍、グラム陰性菌に対しては約 8 倍抗菌力が増強し、蛋白結合率

の低下も認められ、さらに methoxy 基により β -lactamase に対する安定性が向上するといわれる。したがって本剤は、*E. coli*、*P. mirabilis* はもとより、indole positive *Proteus*、*Enterobacter*、*Serratia*、*P. aeruginosa* などのグラム陰性菌に対して従来の Cephalosporin 系抗生剤以上に強い抗菌力を示し、また嫌気性菌である *B. fragilis* に対してもすぐれた抗菌力と安定性が認められる¹⁻³⁾。一方、筋注、静注で高い血中濃度が長時間持続することも特徴であり、尿中へはほとんど未変化のまま高濃度に排泄されるため尿中回収率は 8 時間までに 86.7 \pm 7.1 % と高い⁴⁾。

I 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

使用菌株は各種尿路感染症の尿中から分離された菌種のうち、代表的な菌種として、*E. coli* 50 株、および従来剤の抗菌剤に感受性の低い菌種として、*Pseudomonas* 50 株、*Serratia* 23 株を選んだ。また、対照抗菌剤は薬剤投与後の血中半減期が本剤と類似している CEZ、および静注ができ *Pseudomonas* にも抗菌力を有する SBPC とし、本剤とこれらの抗菌剤の抗菌力を MIC で比較した。使用培地は増菌用に Trypticase soy broth (BBL)、薬剤感受性測定用に Heart infusion agar (栄研) を用い、測定方法は日本化学療法学会標準法に従った。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 50 strains

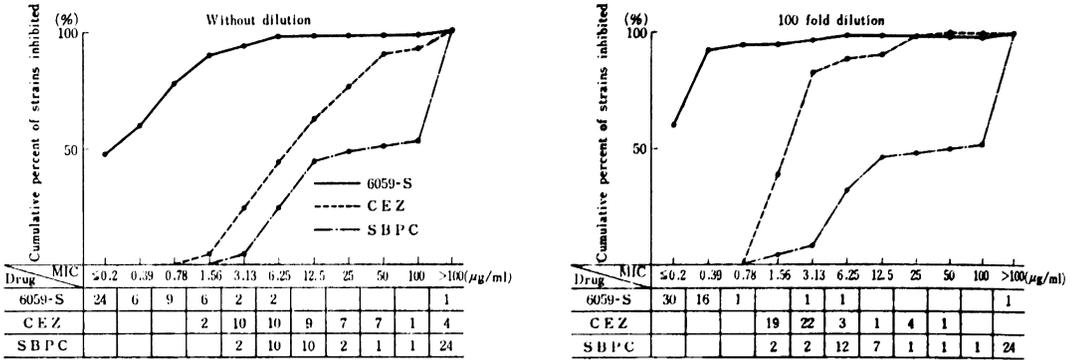


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas* 50 strains

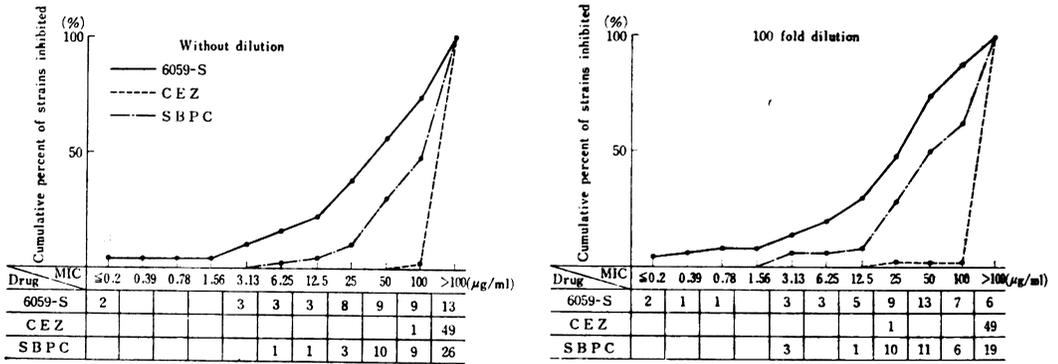
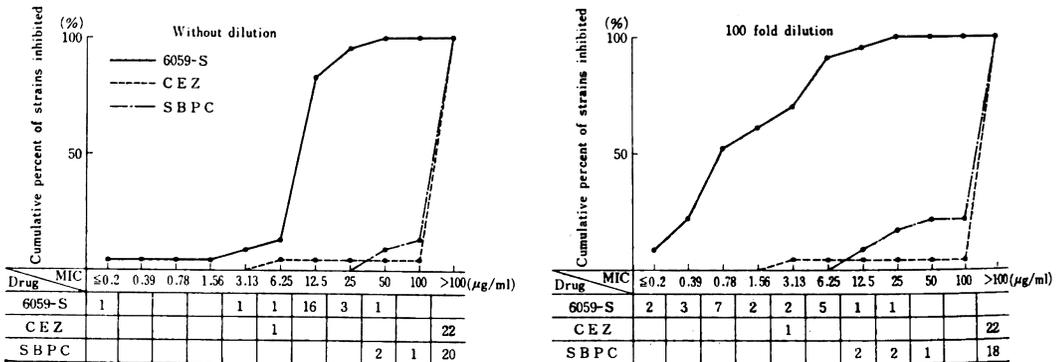


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia* 23 strains



2) 実験成績

E. coli 50 株に対する本剤の MIC 分布の peak は原液接種, 100 倍希釈菌液接種ともに $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり, CEZ, SBPC に比べ非常にすぐれた抗菌力を示した (Fig. 2)。

Pseudomonas 50 株に対する MIC 分布は, 両接種菌量とも本剤は $50\sim 100 \mu\text{g/ml}$ に peak を示し, SBPC に比べ 1 管程度すぐれていた (Fig. 3)。

Serratia 23 株に対する MIC 分布は接種菌量によって異なり, 原液接種では $12.5 \mu\text{g/ml}$ に peak を示したが, 100 倍希釈菌液接種では $0.39\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ にわたってやや広い分布を示した。これに対し CEZ, SBPC の MIC はほとんどが $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であり, 本剤はこれらの両薬剤に比べ著しくすぐれた成績であった。原液接種でも *Serratia* の 80% 以上の株が, $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であったことは注目される (Fig. 4)。

2. 体内濃度

1) 実験方法

健康成人 2 名に 6059-S 1 g を 20 ml の 5% ブドウ糖液に溶解して静注した後, 血中および尿中濃度を経時的に測定した。測定方法は, *E. coli* 7437 を検定菌とした thin layer cup method で, 使用培地は寒天濃度 1% の Heart infusion agar を用いた。標準曲線は $0.1 \text{ M pH } 7.0$ の phosphate buffer 希釈にて作製し, 血清および尿の希釈も $0.1 \text{ M pH } 7.0$ の phosphate buffer を用いた。

2) 実験成績

血中濃度は静注直後に $226 \mu\text{g/ml}$ ときわめて高い濃度を示し, 1 時間後に $56 \mu\text{g/ml}$, 4 時間後にも $16 \mu\text{g/ml}$ と高い値を示した。半減期は 54.7 min であった (Fig. 5)。

Fig. 5 Serum level of 6059-S
1.0 g I. V.

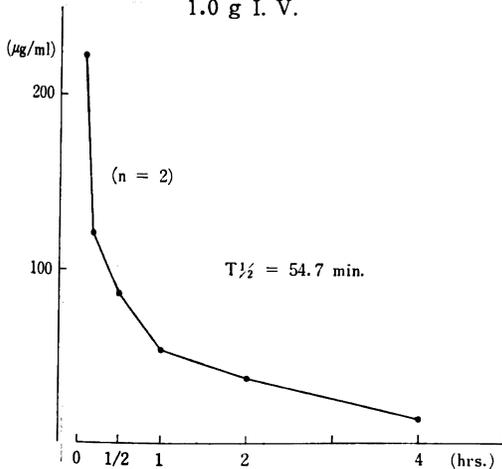
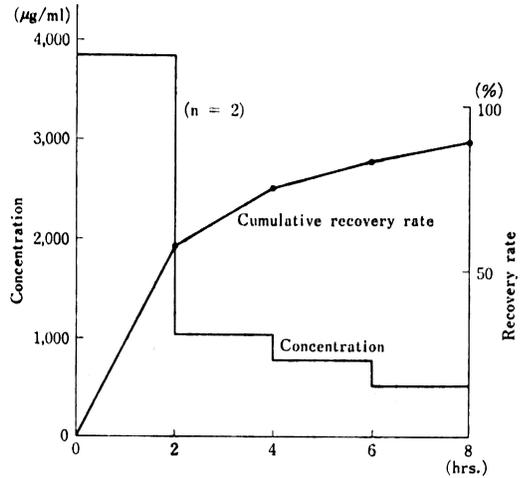


Fig. 6 Urinary excretion of 6059-S
1.0 g I. V.



尿中濃度は投与後 2 時間までの尿に peak を認め, $3,370 \mu\text{g/ml}$ と高値であった。回収率は, 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間にそれぞれ 58%, 17%, 8%, 6% を示し, 8 時間後までの総回収率は 89% ときわめて高い回収率であった (Fig. 6)。

II 臨床的検討

1. 対象および投与方法

複雑性尿路感染症患者 15 例に 6059-S を投与してその効果を検討した。内訳は複雑性膀胱炎 11 例, 複雑性腎盂腎炎 4 例で, 臨床効果の判定可能であった 14 症例は Table 1 に一覽した。6059-S の投与方法は, 全例とも 1 回 1 g を 20 ml の 5% ブドウ糖液に溶解して, 1 日 2 回, 朝夕 5 日間の静注とした。臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準に従って行なったが, 1 例は副作用出現のため第 3 回目以後の投与を中止したので効果の判定は行なわなかった。

2. 臨床成績

14 例について疾患病態別に臨床効果を判定した (Table 2)。単独感染例 7 例, 混合感染例 7 例で, 各々の有効率は 71% および 43% と単独感染例の効果は混合感染例よりすぐれていた。また, 一般に効果の低い第 1, 5, 6 群が全体の 85% を占めているにもかかわらず, 総合有効率は 57% ときわめて高い有効率であった。

留置カテーテルの有無別にみると, 各々 7 症例であり, 有効率はカテーテル留置群およびカテーテル非留置群ともに 57% と同率であった。カテーテル留置症例にもかかわらず, このように高い有効率がえられた理由の

Table 1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with 6059-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	U.T.I. group	Dose (g X /day)	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
							Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	U.T.I.	Dr		
1	76	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-2	1.0 X 2	i.v.	5	+ +	<i>P. aeruginosa</i> -	10 ⁶ -	>100 /	Moderate	Excellent	-	
2	87	M	C.C.P. Prostatic cancer, V.U.R.	+ (Urethra)	G-5	1.0 X 2	i.v.	5	+ +	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i> Yeast like organism	10 ⁷ 10 ⁵	12.5 >100 /	Poor	Moderate	-	
3	72	M	C.C.C. Prostatic cancer	-	G-6	1.0 X 2	i.v.	5	++ ±	<i>C. freundii</i> NF-GNR NF-GNR	10 ⁵ 10 ⁵	12.5 >100 /	Poor	Moderate	-	
4	74	F	C.C.C. Bladder cancer	-	G-6	1.0 X 2	i.v.	5	+++ -	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. Morganii</i> -	10 ⁷ -	3.13 1.56 6.25 /	Excellent	Excellent	-	
5	85	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-6	1.0 X 2	i.v.	5	+ -	NF-GNR <i>S. epidermidis</i> NF-GNR	10 ⁵ 10 ⁶	50 50 >100	Poor	Moderate	-	
6	70	M	C.C.P. Bladder cancer	+ (Ureter)	G-1	1.0 X 2	i.v.	5	+ -	NF-GNR NF-GNR	10 ⁴ 10 ⁶	>100 >100	Poor	Moderate	-	
7	61	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-6	1.0 X 2	i.v.	5	+++ +	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. aerogenes</i> -	10 ⁷ -	12.5 25 /	Moderate	Excellent	-	
8	72	M	C.C.C. B.P.H.	-	G-2	1.0 X 2	i.v.	5	+ +	<i>S. epidermidis</i> -	10 ⁶ -	100 /	Moderate	Moderate	-	
9	58	M	C.C.C. Bladder cancer	-	G-6	1.0 X 2	i.v.	5	+ -	<i>K. pneumoniae</i> NF-GNR <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ³	12.5 100 100 50 100	Poor	Moderate	-	

10	35	M	C.C.C. Urethral stricture	+	(Urethra)	G-S	1.0 X 2	i.v.	5	++ -	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ /	>100 >100	Excellent /	Excellent	-
11	77	M	C.C.C. Bladder cancer	+	(Urethra)	G-1	1.0 X 2	i.v.	5	++ ++	<i>S. liquefaciens</i> <i>Candida</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>100 /	Poor	Poor	-
12	69	F	C.C.P. Cervical cancer	+	(Ureter)	G-1	1.0 X 2	i.v.	5	+ +	<i>P. aeruginosa</i> NF-GNR	10 ⁷ >10 ³	50 50	Moderate	Moderate	-
13	56	M	C.C.P. Bladder cancer	+	(Ureter)	G-1	1.0 X 2	i.v.	5	++ +	<i>E. coli</i>	10 ⁵ /	1.56 /	Moderate	Moderate	-
14	73	M	C.C.C. Prostatic cancer	+	(Urethra)	G-1	1.0 X 2	i.v.	5	++ +	<i>E. coli</i>	10 ⁷ /	3.13 /	Moderate	Moderate	-

C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
 NF-GNR : Glucose non-fermentative gram-negative rods except for *P. aeruginosa*

* Before treatment
 After treatment

** U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.
 Dr : Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of 6059-S classified by type of infection

Group	No. of cases	Percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
1st group (Catheter indwelt)	5	(36 %)		3	2	60 %
2nd group (Post prostatectomy)	2	(14 %)		2		100 %
3rd group (Upper U.T.I.)	0	(0 %)				
4th group (Lower U.T.I.)	0	(0 %)				
Sub-total	7	(50 %)		5	2	71 %
5th group (Catheter indwelt)	2	(36 %)	1		1	50 %
6th group (No catheter indwelt)	5	(14 %)	1	1	3	40 %
Sub-total	7	(50 %)	2	1	4	43 %
Total	14	(100 %)	2	6	6	57 %

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

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		2	1	5	8 (57%)
Decreased					0 (0%)
Replaced				2	2 (14%)
Unchanged		3	1		4 (29%)
Efficacy on pyuria		5 (36%)	2 (14%)	7 (50%)	Case total 14
<input type="checkbox"/> Excellent		2 (14%)		Overall effectiveness rate 8 / 14 (57%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		6			
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		6			

Table 4 Bacteriological response to 6059-S in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	4	4 (100%)	
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. morganii</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100%)	
NF-GNR	4	1 (25%)	3
<i>S. epidermidis</i>	4	3 (75%)	1
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100%)	
Total	24	20 (83%)	4

* Persisted : Regardless of bacterial count

NF-GNR : Glucose non-fermentative gram-negative rods except for *P. aeruginosa*

Table 5 Strains* appearing after 6059-S treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	(%)
NF-GNR	1	(33%)
Y.L.O.	1	(33%)
<i>Candida</i>	1	(33%)
Total	3	(100%)

NF-GNR : Glucose non-fermentative gram-negative rods except for *P. aeruginosa*

Y.L.O. : Yeast like organism

* : Regardless of bacterial count

1 つにカテーテル留置群に単独感染例が多かったことがあげられる。

膿尿および細菌尿に対する効果は、Table 3 に示すように膿尿に対して 7 例に正常化または改善を、細菌尿に対して 8 例に陰性化または減少を認めた。

次に起炎菌別の細菌学的効果を検討した (Table 4)。14 例から 11 菌種 24 株が分離され、このうち 20 株 (83%) が消失し、きわめて高い消失率であった。*P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌 (以下 NF-GNR と略す) は 4 株中 3 株が存続した。6059-S 投与後に出現した菌は、NF-GNR, Yeast like organism, *Candida* が各 1 株であった (Table 5)。

Table 6 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	No. of cases with changes in laboratory test results*					Deterioration attributed to drug
		A	B	C	D	E	
RBC	14 (100 %)	4 (28 %)		10 (72 %)			0
WBC	14 (100 %)	10 (72 %)		4 (28 %)			0
B. platelet	14 (100 %)	12 (86 %)		2 (14 %)			0
GOT	14 (100 %)	12 (86 %)	1 (7 %)	1 (7 %)			0
GPT	14 (100 %)	12 (86 %)	1 (7 %)	1 (7 %)			0
ALP	14 (100 %)	11 (79 %)		3 (21 %)			0
BUN	14 (100 %)	10 (72 %)	3 (21 %)	1 (7 %)			0
Creatinine	14 (100 %)	14 (100 %)					0
Total	112 (100 %)	85 (76 %)	5 (4 %)	22 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Deterioration cases					0		0

- * A : Within normal range
 B : Improved
 C : Abnormal value (no deterioration)
 D : Abnormal value (deterioration)
 E : Deterioration from normal range

3. 副作用

自覚的副作用に関しては、複雑性膀胱炎症例 (31 才男) において初回投与で中等度の亀頭部熱感、嘔気、頭痛が出現し、第 2 回目の投与後にも同様の症状が出現したため、第 3 回目以後の投与を中止した。なお、上記の症状は投与後 2~3 時間で消失し本剤の影響と考えられる。他の 14 例は全例とも自覚的副作用を認めず、また臨床検査値についても異常を認めなかった (Table 6)。

Ⅲ 考 案

6059-S は既存の Penicillin 系および Cephalosporin 系抗生剤に比べ、一般細菌に対してより強い抗菌力を有するとともに、これらの抗生剤に感受性の鈍い菌種に対しても抗菌スペクトルが拡大されたことが特徴とされる。我々の行った代表的な菌種に対する検討でもそのような結果がえられた。特に、CEZ や SBPC に対して耐性とされる *Serratia* に対しても、本剤は強い抗菌力を有しており、また *E. coli* に対してはより強い抗菌力が確認された。*Pseudomonas* に対しては、SBPC と比較した場合、他の 2 菌種ほどではないが幾分強い抗菌力が認められており、同様の本剤の特徴は他の報告からもうかがわれる^{1,9)}。

一方、体内濃度に関しても本剤の持続性の良いこと

が、我々の検討でも確認され、血中濃度の半減期は 54.7 min であった。この値は一般の Penicillin 系抗生剤の半減期に比べ明らかに長く、既存の Cephalosporin 系抗生剤の中では長い半減期を有する CEZ の半減期に匹敵するものである。同様に尿中濃度も長時間持続するが、一般に β -lactam 系薬剤は濃度の持続が細菌増殖抑制に有利に作用するという報告⁹⁾ がみられることから、これは本剤の利点と考えられる。

このような抗菌力および体内濃度の特徴が臨床効果にどのように反映されるかを検討したところ、まず総合有効率が 57% と既存の抗菌剤に比べすぐれていた。このような高い有効率は全国集計の結果 (有効率 71%) でも認められる⁹⁾。本剤の血中半減期は CEZ のそれとほぼ同等で尿中排泄の良い点も類似しているため、CEZ の有効率 43% (1 日 3g 投与, 5 日間投与) と比較して明らかに本剤の方が高い有効率であった⁷⁾。両検討での症例構成の違いを無視はできないが、両者の有効率の相違は、本剤の抗菌力の増強および抗菌スペクトルの拡大などの結果が反映されたものと考えられる。一方、SBPC を 1 回 5g 1 時間で点滴静注した場合、血中濃度の peak の時間は本剤 one-shot 静注より 1 時間遅れるが、その高さ、持続時間はほぼ同等で尿中濃度および持続性は若干劣ると考えられる。SBPC を 1 日 10g 投与した場合でも有効率は 47% 程度であり、本剤の方

Table 7 Relation between MIC and fate of the isolates in the cases catheter indwelt

Case No.	Isolates before treatment	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Isolates after treatment
2	<i>K. pneumoniae</i>	12.5	→	(-)
	<i>S. faecalis</i>	> 100	→	(-)
6	NF-GNR	> 100	→	NF-GNR (100)
10	<i>K. pneumoniae</i>	> 100	→	(-)
	<i>S. epidermidis</i>	> 100	→	(-)
11	<i>S. liquefaciens</i>	> 100	→	(-)
				<i>Candida</i>
12	<i>P. aeruginosa</i>	50	→	(-)
				NF-GNR (50)
13	<i>E. coli</i>	1.56	→	(-)
14	<i>E. coli</i>	3.13	→	(-)

NF-GNR : Glucose non-fermentative gram-negative rods except for *P. aeruginosa*

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
Eliminated strains/ Isolated strains	2/2	2/2	1/1	4/4	1/1	3/4	2/3	5/7

がすぐれていたが、これは抗菌力と体液内濃度の両面が反映された結果と考えられる。

一方、今回の検討ではカテーテル留置症例の有効率が57%ときわめてすぐれていたが、これはカテーテル留置の7例中5例までが単独感染であったこと以外に各菌の消失率の良かった点も強調される。すなわち、カテーテル留置例から分離された細菌のMICは9株中5株が100 $\mu\text{g/ml}$ (原液接種) 以上であるにもかかわらず4株が消失している (Table 7)。また、MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ の *P. aeruginosa* も消失しており、本剤の尿中での強い抗菌活性が長時間持続した結果によるものと考えられる。分離菌全体についてMIC別に消失株数をみても、やはりMIC 100 $\mu\text{g/ml}$ あるいは100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株も比較的良く消失している (Table 8)。また、MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ の *S. liquefaciens* および *S. faecalis* が消失していることも興味ある所見である。本剤を用いた検

討では、体液内での強い抗菌活性の持続が臨床面にもよく反映されることにより、すぐれた細菌学的効果が発揮されたものと考えられる。

なお、今回検討した15例中1例に前述の自覚的副作用を認めたが、他の14例は自他覚的に全く異常を認めなかった。以上の結果からみて6059-Sはすぐれた臨床成績をえており、かつ有用な薬剤といえる。

文 献

- 1) NEU, H. C.; N. ASWAPOKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16 : 141-149, 1979
- 2) YOSHIDA, T.; M. NARISADA, S. MATSUURA, W. NAGATA & S. KUWAHARA : 6059-S, a new parenterally active 1-oxacephalosporin (1) *Microbiological studies.* 18

- th ICAAC, Oct. 2, 1978 (Atlanta)
- 3) 五島 隆子：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 (抗菌力)。1979 (大阪)
- 4) UEDA, Y.; J. SHIMADA, T. YAMAJI, Y. ABE & M. NAKAMURA : Renal excretion of 6059-S, a new semisynthetic beta-lactam antibiotic. 19th ICAAC, Oct. 1, 1979 (Boston)
- 5) 坂 義人：抗菌剤の投与方法に関する研究—投与形式の試験管内実験による検討一。日泌尿会誌 69 : 1467~1486, 1978
- 6) 熊沢 淳一：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 (泌尿器科領域)。1979 (大阪)
- 7) 坂 義人，他：複雑性尿路感染症に対する Cefamandole と Cephazolin の臨床効果の比較。Chemotherapy 28 : 178~206, 1980

RELATIONSHIP OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND PHARMACOKINETICS AGENTS TO CLINICAL EFFICACY FOR URINARY TRACT INFECTION : STUDIES WITH 6059-S

KOJI MURANAKA, NAOKI KATO, SHUNSUKE SAKAI, YOSHIHITO BAN
and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine
(Director : Prof. TSUNEO NISHIURA)

Using a new antibiotic, 6059-S, we studied the relationship of antibacterial activity and pharmacokinetics to clinical efficacy in complicated urinary tract infections, and the following results were obtained.

(1) MICs of 6059-S against urinary *E. coli* (50 strains), *Pseudomonas* (50 strains), and *Serratia* (23 strains) were superior to those of cefazolin and sulbenicillin. Above all, 80% of *Serratia* strains were inhibited by concentration 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less.

(2) The peak serum concentration was high as 226 $\mu\text{g/ml}$ soon after intravenous injection of 1.0 g 6059-S. Even at 4 hours after administration, serum concentration maintained 16 $\mu\text{g/ml}$, and serum half life was 54.7 min. Urinary recovery rate of 6059-S was 89% for 8 hours.

(3) 14 cases with complicated urinary tract infections were treated with 6059-S. The clinical results were excellent in 2 cases, moderate in 6 cases, and poor in 6 cases. The overall clinical effectiveness rate of those 14 cases was 57%.

(4) This high efficacy seemed to be based on strong antibacterial activity and high concentration in both serum and urine.

(5) In one case, a moderate hot sensation of glans penis, severe nausea and headache were observed by injection, and then the administration was discontinued. In the other 14 cases, no side effect subjectively and hematologically was observed with 6059-S treatment.