

泌尿器科領域における 6059-S の基礎的・臨床的検討

彦坂幸治・羽間 稔・黒田泰二・守殿貞夫・石神襲次

神戸大学医学部泌尿器科教室

(主任：石神襲次 教授)

新規注射用抗生物質、Oxacephem 系の 6059-S について基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

1. 抗菌力

各種尿路感染症分離菌株に対する 6059-S の MIC を接種菌量 10^8 cells/ml で測定した。6059-S の MIC のピークは *Escherichia coli* で ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella pneumoniae* で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*Proteus mirabilis* で >100 $\mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter cloacae* で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と >100 $\mu\text{g/ml}$ 、*Serratia marcescens* で 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 、*Pseudomonas aeruginosa* で >100 $\mu\text{g/ml}$ であった。SCE-1365 の MIC はほぼ同じ分布を示したが、Cefazolin (以下 CEZ と略す) では >100 $\mu\text{g/ml}$ の菌株が多く、6059-S より 1~3 管高い MIC 分布を示した。

2. 血中濃度、尿中濃度および尿中回収率

健康成人男子 4 名について、6059-S 500 mg の one shot 静注投与したときの血中濃度、尿中濃度および尿中回収率を測定した。血中濃度のピークは投与後 15 分で平均 40.0 $\mu\text{g/ml}$ で、以後漸減し 6 時間後でも 1.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した。尿中濃度のピークは 0~1 時間尿に認められ平均 2,700 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4~6 時間尿にも 125.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を認めた。投与後 6 時間までの尿中回収率は 79.8% であった。

3. 臨床成績

複雑性尿路感染症 31 例に 6059-S を投与し、著効 4 例、有効 17 例、無効 10 例で総合臨床効果は 67.7% であった。

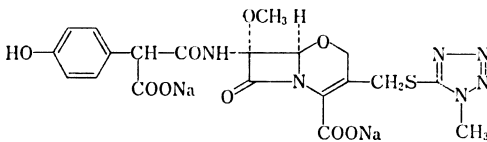
4. 副作用

6059-S 投与症例 31 例と volunteer 4 例の計 35 例について副作用発生例は 1 例もなく、臨床検査値で GOT、GPT の一過性上昇が 2 例に認められた。その他の血液検査、腎機能検査で異常を示した症例はなかった。

緒 言

6059-S は塩野義製薬研究所で開発され、化学名を (6R, 7R) -7-[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido]-7-methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thio)methyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid disodium salt という。新しい Oxacephem 系の注射用抗生物質である¹⁾。(Fig. 1)

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



今回われわれは本剤について若干の基礎的検討を加えるとともに、尿路に基礎疾患をもった複雑性尿路感染症例に使用し臨床的検討を行なったので報告する。

I. 基礎的検討

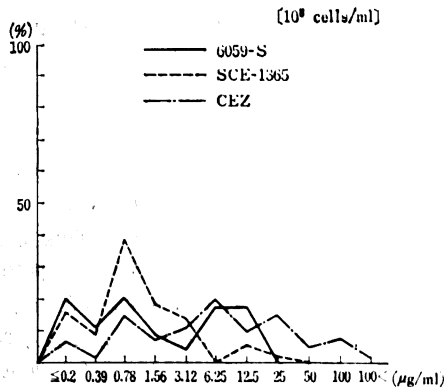
1. 抗菌力

各種尿路感染症患者から分離した *Escherichia coli* 45 株、*Klebsiella pneumoniae* 17 株、*Proteus mirabilis* 13 株、*Enterobacter cloacae* 20 株、*Serratia marcescens* 47 株および *Pseudomonas aeruginosa* 24 株に対する本剤の抗菌力を日本化学療法学会標準法²⁾に従い、接種菌量 10^8 cells/ml にて測定し、SCE-1365 および CEZ の抗菌力と比較検討した。

Escherichia coli 45 株については Fig. 2 に示す。本剤の MIC は ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ~ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の 2 峰性を示しており、SCE-1365 の分布とほぼ同程度の成績であった。CEZ の分布は ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ~ >100 $\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布し、本剤より 2~3 管高い値を示した。

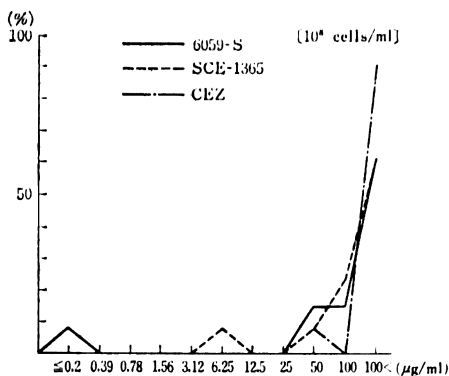
Klebsiella pneumoniae 17 株の成績は Fig. 3 に示す。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *Escherichia coli* to 6059-S, SCE-1365 and CEZ (45 strains)



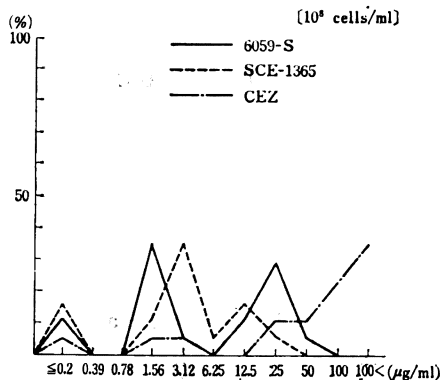
Drugs	µg/ml	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
6059-S		9	5	9	4	2	8	8				
SCE-1365		7	4	17	8	6		2	1			
CEZ		3	1	7	3	5	9	4	7	2	3	1

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinically isolated *Proteus mirabilis* to 6059-S, SCE-1365 and CEZ (13 strains)



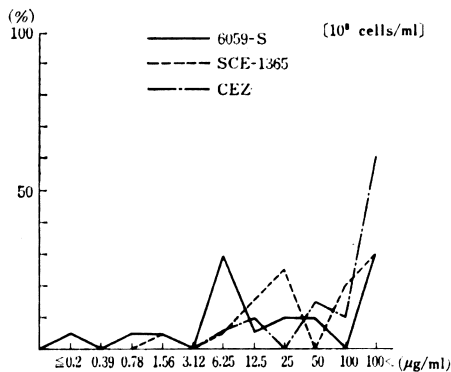
Drugs	µg/ml	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
6059-S		1								2	2	8
SCE-1365						1				1	3	8
CEZ										1		12

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae* to 6059-S, SCE-1365 and CEZ (17 strains)



Drugs	µg/ml	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
6059-S		2			6	1		2	5	1		
SCE-1365		3			2	6	1	3	2			
CEZ		1			1	1			2	2	4	6

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinically isolated *Enterobacter cloacae* to 6059-S, SCE-1365 and CEZ (20 strains)



Drugs	µg/ml	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
6059-S		1		1	1		6	1	2	2		6
SCE-1365					1		1	3	5		4	6
CEZ							1	2		3	2	12

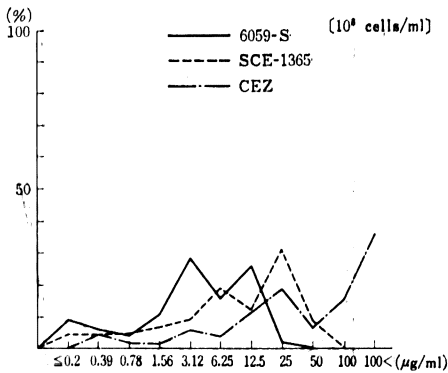
本剤に対する MIC は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml} \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを示した。SCE-1365 の MIC 分布より 1 管低い値を示し、CEZ では 82% の株が $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し、35% の株が $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株であった。

Proteus mirabilis 13 株 (Fig. 4) では 3 剤とも大部

分が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布しているが、本剤および SCE-1365 で $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株は 62% で、CEZ では 92% であった。

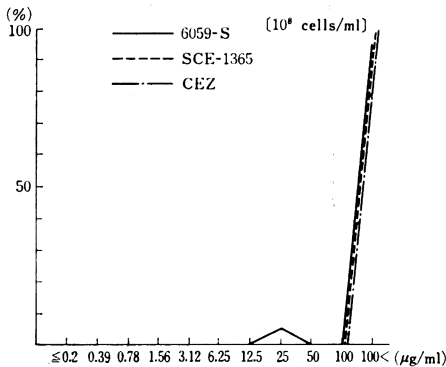
Enterobacter cloacae 20 株 (Fig. 5) に対しては、本剤の MIC は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml} \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に広く分布し、 $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株を除けば、そのピーク値は

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinically isolated *Serratia marcescens* to 6059-S, SCE-1365 and CEZ (47 strains)



Drugs	µg/ml	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
6059-S		4	3	2	5	13	7	12	1			
SCE-1365		2	2	2	3	4	9	6	15	4		
CEZ			2	1	1	3	2	5	9	3	7	17

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* to 6059-S, SCE-1365 and CEZ (24 strains)



Drugs	µg/ml	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
6059-S									1			23
SCE-1365												24
CEZ												24

6.25 µg/ml であった。SCE-1365, CEZ でのピーク値は、>100 µg/ml の耐性株を除けば、おのおの 25 µg/ml と 50 µg/ml であり、CEZ の >100 µg/ml の耐性株は 60% であった。

Serratia marcescens 47 株 (Fig. 6) では本剤の MIC は ≤0.2 µg/ml~25 µg/ml に分布し、3.12 µg/ml にピークを示し、SCE-1365 より 1 管、CEZ より 4~6 管低い値を示した。

Pseudomonas aeruginosa 24 株 (Fig. 7) に対する MIC は 3 剤とも、ほとんど >100 µg/ml の耐性を示したが、本剤の 25 µg/ml に 1 株のみ分布した。

2. 血中濃度, 尿中濃度および尿中回収率

健康成人男子 4 名に本剤 500 mg を one shot 静注し、血中濃度は投与後 15 分, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間に、尿中濃度および尿中回収率は 0~1, 1~2, 2~4, 4~6 時間尿を採取し測定に供した。測定法は *E. coli* 7437 を検定菌とした薄層カップ法で、標準曲線は血中濃度測定の場合はヒト血清を用い、尿中濃度測定には pH 7.2 の 0.06 M リン酸緩衝液を用いて測定した。

血中濃度は Table 1, Fig. 8 に示すように、平均で投与後 15 分 40.0 µg/ml のピーク値に達し、30 分後で 31.5 µg/ml, 1 時間後で 21.5 µg/ml, 2 時間後で 12.4 µg/ml, 4 時間後で 5.5 µg/ml, 6 時間後では 1.1 µg/ml と時間とともに漸減し、血中半減時間は約 1 時間であった。

尿中濃度および尿中回収率は Table 2, Fig. 9 に示すが、平均尿中濃度は 0~1 時間尿で 2,700 µg/ml, 1~2 時間尿で 1,540 µg/ml, 2~4 時間尿で 982.5 µg/ml, 4~6 時間尿で 125.3 µg/ml となり、平均尿中回収率は 0~1 時間で 45.5%, 1~2 時間で 19.3%, 2~4 時間で 12.4%, 4~6 時間で 2.6% となり 6 時間までで 79.8% であった。

II. 臨床的検討

1. 対象患者

昭和 53 年 11 月から昭和 54 年 8 月までに、神戸大学医学部泌尿器科に入院した患者のうち複雑性尿路感染症患者 31 例について検討した。疾患の内訳は慢性腎

Fig. 8 Plasma levels of 6059-S after intravenous injection in 4 healthy male volunteers (Dosage: 500 mg)

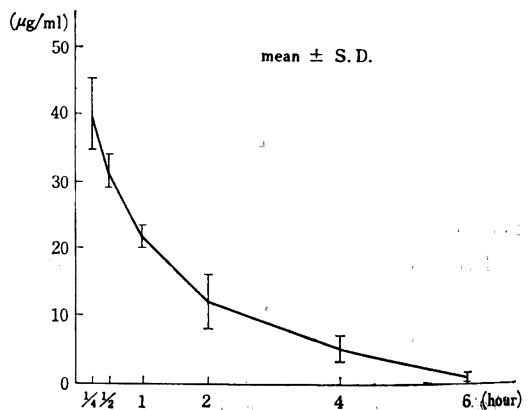


Table 1 Plasma levels of 6059-S after intravenous injection in 4 healthy male volunteers (Dosage: 500 mg)

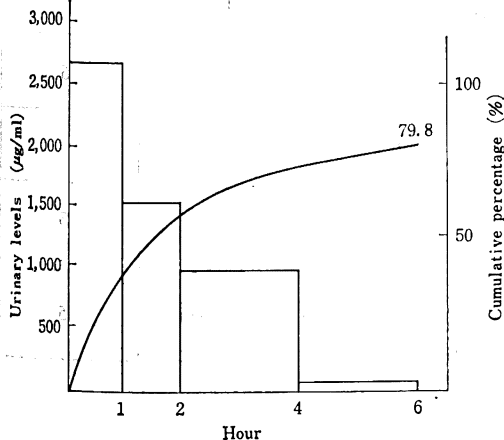
Volunteer (B.W.)	Time hour after I.V.					
	0.25	0.5	1	2	4	6
T.M. (63 kg)	48.0	30.0	20.0	10.6	6.4	1.56
H.T. (53 kg)	38.0	31.0	20.0	8.2	2.8	*
Y.T. (60 kg)	38.0	35.0	23.0	13.0	6.4	1.3
K.N. (66 kg)	36.0	30.0	23.0	17.6	6.4	1.56
Mean ± S.D.	40.0 ±5.4	31.5 ±2.4	21.5 ±1.7	12.4 ±4.0	5.5 ±1.8	1.1 ±0.7

* : Not detectable

Table 2 Urinary levels and urinary recoveries of 6059-S after intravenous injection in 4 healthy male volunteers (Dosage : 500 mg)

Volunteer (B.W.)		Time hour after I.V.				Recovery (%)
		0~1	1~2	2~4	4~6	
T.M. (63 kg)	μg/ml	2,700	1,860	740	210	303.8
	mg	170.1	65.1	49.5	19.1	(60.8)
H.T. (53 kg)	μg/ml	2,450	1,360	620	120	387.7
	mg	235.2	88.4	52.7	11.4	(77.5)
Y.T. (60 kg)	μg/ml	2,550	1,290	1,320	41	475.5
	mg	280.5	135.4	51.4	8.2	(95.1)
K.N. (66 kg)	μg/ml	3,100	1,650	1,250	130	428.1
	mg	223.2	97.3	93.7	13.9	(85.6)
Mean	μg/ml	2,700	1,540	982.5	125.3	398.8
	mg	227.3	96.6	61.8	13.2	(79.8)

Fig. 9 Urinary levels and urinary recoveries of 6059-S after intravenous injection in 4 healthy male volunteers (Dosage: 500 mg)



盂腎炎 8 例, 慢性膀胱炎 23 例で, 年齢は 19 才~89 才. 性別では男性 24 例と女性 7 例であった。

2. 投与方法

1 回 1 g 1 日 2 回の点滴静注例が 21 例, 静注例が 1 例, 1 回 0.5 g 1 日 2 回静注が 7 例, 1 回 0.25 g 1 日 2 回静注が 2 例で, 全例 5 日間投与であり, 総投与量は 2.5 g~10 g である。

3. 成績

効果判定は UTI 薬効評価基準 (第二版)⁹⁾ に準じ行なった。検討症例 31 例の概要は Table 3 に示す。総合臨床効果は 31 例中著効 4 例, 有効 17 例, 無効 10 例で有効率は 68% であった (Table 4)。感染症病態別総合臨床効果は Table 5 に示すが, 単独感染は 22 例で 72% を占め, その有効率は 73% であり, 混合感染は 9 例で 28% を占め有効率は 56% であった。各

Table 3 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with 6059-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment		
			Underlying condition			Dose g X times	Route	Duration (day)
1	86	M	Chronic cystitis	-	4th	1 x 2	D.I.	5
			B. T.					
2	76	F	Chronic cystitis	-	4th	1 x 2	D.I.	5
			B. T.					
3	70	M	Chronic cystitis	-	2nd	0.5 x 2	I.V.	5
			B.P.H.					
4	74	M	Chronic cystitis	+	5th	1 x 2	D.I.	5
			Prostatic cancer					
5	64	F	Chronic cystitis	-	4th	1 x 2	D.I.	5
			B.T.					
6	78	M	Chronic cystitis	+	5th	1 x 2	D.I.	5
			Urethral cancer					
7	61	F	Chronic pyelonephritis	+	1st	1 x 2	D.I.	5
			Cutaneous ureter					
8	61	M	Chronic cystitis	-	4th	1 x 2	D.I.	5
			B. T.					
9	60	M	Chronic pyelonephritis	+	1st	1 x 2	D.I.	5
			B.T.					
10	79	M	Chronic cystitis	-	2nd	1 x 2	D.I.	5
			B.P.H.					
11	67	M	Chronic cystitis	+	5th	1 x 2	D.I.	5
			B.P.H.					
12	51	M	Chronic cystitis	+	5th	1 x 2	D.I.	5
			Repture of bladder					
13	48	M	Chronic cystitis	-	4th	1 x 2	I.V.	5
			Ureteral calculus					
14	89	F	Chronic cystitis	-	4th	1 x 2	D.I.	5
			B. T.					
15	47	F	Chronic cystitis	+	1st	0.5 x 2	I.V.	5
			Vesicovaginal fistula					
16	34	F	Chronic pyelonephritis	-	3rd	1 x 2	D.I.	5
			Renal calulus					

Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
		Species	Count	MIC (10 ⁸)	UTI	Dr		
-	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	400	Moderate	Moderate	-	
-	+	-						
+	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	/	Moderate	Moderate	-	
-	+	-						
-	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	200	Poor	Poor	GOT↑ GPT↑	
-	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	200				
/	+++	<i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	>400 0.78	Poor	Poor	-	
/	+++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ³	/				
-	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	>100	Moderate	Excellent	-	
-	+	-						
/	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P. rettgeri</i>	>10 ⁵	/	Poor	Poor	-	
/	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	/				
/	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	100	Poor	Poor	-	
/	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	200				
-	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	/	Moderate	Excellent	-	
-	±	-						
/	+	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	/	Poor	Poor	-	
/	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	/				
+	+++	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	/	Moderate	Moderate	-	
+	++	-						
+++	+++	<i>S. marcescens</i> <i>C. freundii</i>	>10 ⁵	100	Moderate	Moderate	-	
+++	+++	-						
/	++	<i>S. marcescens</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁴	/	Moderate	Moderate	-	
/	+	-						
+	++	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	/	Excellent	Excellent	GOT↑ GPT↑	
-	-	-						
+	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	/	Moderate	Moderate	-	
+	++	-						
/	++	<i>C. freundii</i>	>10 ⁵	25	Poor	Poor	-	
/	+++	<i>E. cloacae</i>	>10 ⁵	/				
-	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	>100	Moderate	Moderate	-	
-	++	-						

Table 3 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	U.T.I. group	Treatment		
			Underlying condition			Dose g x times	Route	Duration (day)
17	74	M	Chronic cystitis	-	2nd	1 x 2	D.I.	5
			B.P.H.					
18	19	M	Chronic pyelonephritis	-	3rd	1 x 2	D.I.	5
19	79	M	Chronic pyelonephritis	-	3rd	1 x 2	D.I.	5
			B.T.					
20	71	M	Chronic cystitis	+ (Urethra)	1st	0.5 x 2	I.V.	5
			B.T. B.P.H.					
21	66	F	Chronic cystitis	+ (Urethra)	5th	0.5 x 2	I.V.	5
			B.T.					
22	67	M	Chronic cystitis	-	6th	0.5 x 2	I.V.	5
			B.T.					
23	74	M	Chronic cystitis	-	2nd	0.5 x 2	I.V.	5
			B.P.H.					
24	72	M	Chronic cystitis	-	2nd	1 x 2	D.I.	5
			B.P.H.					
25	70	M	Chronic cystitis	-	2nd	0.5 x 2	I.V.	5
			B.P.H.					
26	80	M	Chronic pyelonephritis	- (Ureter)	1st	1 x 2	D.I.	5
			B. T.					
27	23	M	Chronic pyelonephritis	-	3rd	1 x 2	D.I.	5
			Renal calculus Hydronephrosis					
28	76	M	Chronic cystitis	+ (Urethra)	1st	1 x 2	D.I.	5
			B.P.H.					
29	80	M	Chronic cystitis	+ (Urethra)	5th	0.25 x 2	I.V.	5
			B.T.					
30	46	M	Chronic pyelonephritis	-	3rd	0.25 x 2	I.V.	5
			Hoseshoe kidney					
31	73	M	Chronic cystitis	+ (Urethra)	5th	1 x 2	D.I.	5
			Prostatic cancer					

Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation*		Side effects	Remarks
		Species	Count	MIC (10 ⁸)	UTI	Dr.		
+	++	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	50	Poor	Poor	-	
+	++	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵					
-	±	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵		Excellent	Moderate	-	
-	-	-						
+	++	<i>K. oxytoca</i>	>10 ⁵	0.2	Moderate	Excellent	-	
+	+	-						
/	+++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	/	Moderate	Moderate	-	
/	+	Fungi	10 ³	/				
/	++	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	>10 ⁵	/	Poor	Poor	-	
/	+	<i>S. faecalis</i> Fungi	>10 ⁵	> 100				
++	+++	<i>E. cloacae</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	50	Moderate	Moderate	-	
+	±	-						
-	+++	<i>C. freundii</i>	>10 ⁵	100	Moderate	Moderate	-	
-	+++	-						
+	++	<i>E. cloacae</i>	>10 ⁵	6.25	Moderate	Moderate	-	
-	+	-						
+	++	<i>E. cloacae</i>	>10 ⁵	12.5	Moderate	Moderate	-	
+	++	-						
/	++	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	>100	Moderate	Moderate	-	
/	++	-						
+	+++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	/	Excellent	Excellent	-	
-	2-3	-						
/	++	<i>C. freundii</i>	>10 ⁵	12.5	Poor	Poor	-	
/	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	>100				
/	++	<i>S. faecalis</i> <i>A. anitratus</i>	>10 ⁵	>100 400	Moderate	Moderate	-	
/	++	-						
-	+	<i>S. faecalis</i>	>10 ⁵	>100	Excellent	Excellent	-	
-	-	-						
/	+++	<i>S. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	>100 50 100	Poor	Poor	-	
/	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	/				

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI
Dr: Dr's evaluation

Table 4 Overall clinical efficacy of 6059-S in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	2	14	20 (64%)
Decreased				0 (0%)
Replaced		1	2	3 (10%)
Unchanged		1	7	8 (26%)
Efficacy on pyuria	4 (13%)	4 (13%)	23 (74%)	Case total 31
Excellent	4 (13%)		21/31 (68%)	
Moderate	17			
Poor	10			

Table 5 Overall clinical efficacy of 6059-S classified by type of infection

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effective- ness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	6 (19%)		2	4	33%
	2nd group (Post prostatectomy)	6 (19%)		4	2	67%
	3rd group (Upper U.T.I.)	5 (17%)	3	2		100%
	4th group (Lower U.T.I.)	5 (17%)	1	4		100%
	Sub total	22 (72%)	4	12	6	73%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	6 (19%)		3	3	50%
	6th group (No catheter indwelt)	3 (9%)		2	1	67%
	Sub total	9 (28%)	0	5	4	56%
Total		31 (100%)	4	17	10	68%

群別には第1群は6例で有効率33%、第2群は6例で有効率67%、第3群、第4群はともに5例で有効率100%、第5群は6例で有効率50%、第6群は3例で有効率67%となり、カテーテル留置例ではやや低い有効率となっている。

分離菌別細菌学的効果はTable 6に示すが、*Citrobacter freundii* 5株、*Enterobacter cloacae* 4株、*Escherichia coli* 3株、*Klebsiella oxytoca* 1株、*Proteus rettgeri* 1株、*Proteus vulgaris* 1株、*Acinetobacter anitratus* 1株、*Staphylococcus epidermidis* 1株は全て消失し、*Serratia marcescens* 10株は9株消失し1株存続、*Streptococcus faecalis* 8株は6株消失し2株存

続、*Pseudomonas aeruginosa* 6株は2株消失し4株存続、*Klebsiella pneumoniae* 1株は存続であり、全体で42株中34株が消失し81%の消失率であった。なお、投与後出現菌は*Enterobacter cloacae*、*Streptococcus faecalis*の各1株と*Fungi* 2株で計4株であった。

4. 副作用

検討症例31例および健康成人男子4例の合計35例に本剤を投与したところ、自覚症状としての副作用は1例も認めなかった。

検討症例31例の本剤投与前後に実施した臨床検査成績はTable 7に示す。GOT、GPTの軽度上昇が2例にみられた。Case No. 3およびNo. 13の2例共

Table 6 Bacteriological response to 6059-S in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>Serratia marcescens</i>	10	9 (90%)	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	2 (33%)	4
<i>Citrobacter freundii</i>	5	5 (100%)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	4 (100%)	
<i>Escherichia coli</i>	3	3 (100%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	(0%)	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	1 (100%)	
<i>Proteus rettgeri</i>	1	1 (100%)	
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>Acinetobacter anitratus</i>	1	1 (100%)	
<i>Streptococcus faecalis</i>	8	6 (75%)	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1 (100%)	
Total	42	34 (81%)	8

* : Regardless of bacterial count

に薬剤投与終了後 1 週間で正常値に回復した。なお、No. 23 については本剤投与前より肝機能障害があり、GOT, GPT の異常値と本剤との関係は明らかでなかった。

Ⅲ. 考 案

近年 Cephalosporin 系抗生物質の研究、開発が進み、開発順に第一、第二、第三世代 Cephalosporin と呼ばれるに至っている⁴⁾。最も新しい第三世代 Cephalosporin といわれる薬剤は抗菌力においてグラム陽性球菌に対しては第一、第二世代のものより劣るが、グラム陰性桿菌に対しては優れた抗菌力を持つものである。

6059-S は 1976 年塩野義製薬研究所で開発されたもので、化学構造上特異で Cephalosporin 骨格の硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換された構造を持ち、さらに 7 位に methoxy を加えて β -lactamase 安定性を高めたもので、Oxacephem 系といわれる薬剤である⁵⁾。6059-S の抗菌力における特徴は第三世代 Cephalosporin と同様にグラム陽性球菌に対してはやや弱い、グラム陰性桿菌、嫌気性菌に対しては強力であるが、*Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Haemophilus*, *Bacteroides* 等に対してめざましい抗菌力の増強があり、*Pseudomonas* にも有効である。これら

の特徴はわれわれの領域での感染症治療の目的に合うところで、今回本剤についての若干の基礎的、臨床的検討を行なった。

抗菌力について Neu ら⁵⁾は臨床分離株の MIC 分布において *Escherichia coli* 40 株では 0.02 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella pneumoniae* 37 株では 0.05 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus mirabilis* 34 株では 0.05 $\mu\text{g/ml}$ ~1.6 $\mu\text{g/ml}$, *Enterobacter cloacae* 18 株では 0.05 $\mu\text{g/ml}$ ~25 $\mu\text{g/ml}$, *Serratia* 34 株では 0.05 $\mu\text{g/ml}$ ~50 $\mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* 79 株では 6.2 $\mu\text{g/ml}$ ~>100 $\mu\text{g/ml}$ などの成績を報告しているが、われわれの成績と比べると *Serratia* ではわれわれの方が 1 管低い MIC 分布を示し、*Escherichia coli* と *Pseudomonas aeruginosa* ではほぼ同じ範囲の分布で、*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae* ではわれわれの成績が 2~3 管高い MIC の分布であった。Neu の報告は接種菌量 10^8 cells/ml で測定した成績であるが、われわれが実施したのは 10^9 cells/ml であり、このことを合せ考えればうなずける結果である。

体内動態の検討は 4 名の健康成人男子で 500 mg の one shot 静注投与で行なったが、血中濃度は投与後 15 分で 40.0 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、以後漸減し 6 時間後でも 1.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。この成績は嶋田

Table 7 Laboratory findings of 31 patients before and after 6059-S treatment

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($\times 10^3$)		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (K.A)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	314	331	10.7	10.9	31.6	32.0	6.4	7.2	25.4	26.0	17	21	10	20	2.5	1.3	29	29	1.4	1.3
2	350		10.4		32.0		12.1		23.5		13		10		2.2		22		0.8	
3	346	348	11.3	11.0	32.2	32.9	8.5	8.5			36	59	28	39	2.4	2.8	10	14		
4	388	348	11.2	10.3	33.2	30.6	10.5	11.0			14	12	8	4	2.1	1.8	19	20		
5	420	406	13.0	12.1	38.7	37.2	6.8	4.7	18.0	24.1	30	28	24	24	1.7	1.8	7	14		
6	307	312	9.9	9.9	29.9	30.1	10.8	9.2	35.9	28.2	313	97	162	53	4.8	3.6	26	28		
7	345	360	9.8	10.1	30.1	30.7	4.1	4.4			15	34	17	21	2.2	2.0	21	25		
8	402	377	11.8	11.4	36.2	33.9	8.3	4.7	23.1	18.8	21	9	10	9	1.4	1.5	13	22		
9	271		7.7		23.2		8.3		18.9		11	15	15	14	3.1	2.8	27	20	2.0	1.7
10	383	420	12.7	14.0	38.3	41.8	6.5	7.9	18.9	26.0	22	18	12	19	1.4	1.5	17	12	0.9	1.0
11	395	394	12.7	12.7	37.3	37.4	10.3	11.5	22.8	32.6	24	21	18	21	2.9	6.5	8	11	0.7	0.8
12	384	387	13.1	12.8	39.0	39.6	12.2	8.3	11.5	27.3	24	22	14	21	1.6		10	11	0.9	0.8
13	441	448	14.0	13.8	41.2	40.6	10.9	7.2	19.8	29.6	29	58	28	98	1.5	1.8	12	10		1.0
14	347	339	11.4	11.6	34.1	33.1	6.1	4.8	15.9	16.9	125	86	173	90	4.0	3.7	28	21	1.0	1.0
15	382	356	12.0	11.5	36.4	33.6	5.8	5.4	28.7	26.8	12	19	13	19	1.5	1.2	12		0.8	0.6
16	411	370	13.0	11.5	41.1	34.3	5.4	7.3	21.9	20.9	15	15	15	12	1.8	1.6	8	5	0.9	0.7
17	404	457	11.8	13.4	35.0	39.3	8.4	5.8	34.2	34.2	12	14	13	10	8.8		7	4	0.8	
18	430	430	13.3	13.1	37.6	37.4	9.4	11.8	8.0	11.0	13	13	8	9	1.4	1.4	14	13	0.8	1.0
19	368	366	10.6	10.2	32.7	32.0	5.5	5.0	14.3	13.8	24	32	15	15	1.3	1.4	23	10	1.8	1.1
20	370	354	12.6	11.5	37.6	34.9	8.8	5.6	15.9	19.0	50	45	28	25	1.8	1.8	21	23	1.1	1.1
21	326	344	8.6	9.3	26.2	27.6	8.1	8.1	28.5	22.4	38	38	7	9	4.5	5.7	15	16	0.8	0.6
22	394	401	13.3	13.5	39.7	40.3	10.0	7.8	15.5	28.2	22	25	18	14	2.0	2.1	10	10	0.9	1.0
23	463	435	14.9	13.8	42.4	41.1	9.4	7.2			77	167	46	81	1.2	1.4	7	10	0.8	1.0
24	412	432	11.7	11.9	35.4	35.9	6.2	5.9	19.8	24.1	10	35	11	30	1.5	1.5	13	12	1.1	1.0
25	434	448	13.1	13.2	38.0	39.1	5.8	6.7	17.1	31.8	33	27	32	30	1.7	1.7	13	17	1.0	1.0
26	300	331	9.0	10.1	27.3	29.7	9.0	8.2	41.4	25.4	13	21	20	15	2.2	2.0	16	14	1.5	1.4
27	397	417	11.9	12.3	35.2	36.1	10.1	10.5	27.1	44.8	48	20	35	24	1.4	1.3	11	13	0.9	0.9
28	374	410	11.8	12.6	34.4	37.3	8.1	7.6	22.3	22.4	73	30	76	39			16	19	1.0	1.2
29	401	429	10.3	10.9	31.2	33.5	7.8	8.9	22.1	21.9	20	18	13	15	1.5		19	18	1.2	1.2
30	453	467	13.5	13.7	40.8	41.1	8.0	8.7	29.8	24.1	14	15	12	30	1.4		11	11	0.9	1.0
31	320	312	9.3	8.9	27.9	27.3	6.2	4.7	17.7	17.6	21	24	10	11			11	11	0.7	0.7

の報告⁶⁾と比較すると、15分後44.3 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後1.5 $\mu\text{g/ml}$ とわれわれの成績とはほぼ同じであった。

一方、尿中濃度は0~1時間で2,700 $\mu\text{g/ml}$ で、45.5%の回収率を認め、4~6時間で125.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、6時間までの累積回収率は79.8%であった。これについても嶋田の報告⁶⁾と比べると0~1時間で41.7%、6時間までで80.8%の回収率であり、われわれの成績とはほぼ同様であった。

以上の抗菌力および体内動態の基礎的検討の結果、本剤は十分な臨床効果が期待し得る薬剤と考え、複雑性尿

路感染症31例に投与し著効4例、有効17例、無効10例で総合臨床効果68%の成績を得た。これは熊沢の報告した全国集計⁶⁾71%より少し低いのはほぼ同程度の成績であり、非常に優れた臨床効果といえる。分離菌別細菌学的効果は熊沢の報告⁶⁾によれば、*Escherichia coli*、*Proteus sp.*、*Citrobacter*、*Acinetobacter*などは消失率100%でわれわれの成績と同じである。*Serratia marcescens*の消失率は両者共90%台であり、*Pseudomonas aeruginosa*と*Klebsiella pneumoniae*については熊沢の報告がおのおの62%、76%でわれわれの成績

より高い値を示している。しかし、全体では 80% でわれわれの成績 81% と同等の成績であり、本剤の細菌学的効果は満足すべきものであるといえる。なお、Table 4 から判るように尿中細菌消失率は 64% と満足できるが、膿尿に対する効果で不変が 74% は不満足なところである。これは本剤の投与期間 5 日を延長して投与すれば改善するものと考え、今後の検討を期待する。

副作用については特記すべきものはなく、臨床検査値において 2 例の GOT, GPT の上昇を認めたが、投与終了後 1 週間で 2 例共正常値に復し重篤なものでも一過性であった。以上より本剤は安全性の面においても問題なく投与できる薬剤といえる。

文 献

1) NARISADA, M.; *et al.*: 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

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) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28:321~341, 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 34:1476~1480, 1979

5) 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

6) 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 (大阪)

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S IN UROLOGICAL FIELD

KOJI HIKOSAKA, MINORU HAZAMA, YASUJI KURODA, SADA O KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Chief: Prof. JOJI ISHIGAMI)

Fundamental and clinical studies on 6059-S, a new oxacephem antibiotic, were performed, and following results were obtained.

1. Antibacterial activities

6059-S had better antibacterial activity than CEZ against clinically isolated *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*. But it had equal or slightly more activity than SCE-1365 against the same clinical isolates.

2. Plasma levels and urinary excretions

Plasma levels and urinary excretions of 6059-S after single intravenous injection of 500 mg were determined in 4 male healthy adult volunteers. The mean peak plasma level was 40.0 μ g/ml at 15 minutes after administration and the mean urinary excretion was 79.8% of dose at 6 hours after administration.

3. Clinical evaluations

6059-S was tried in 31 cases of complicated urinary tract infections, the therapeutic effect was excellent in 4 cases, moderate in 17 cases, poor in 10 cases, and efficacy rate was 67.7%. No side effect was observed.