

6059-S の泌尿器科領域における検討

鶴飼麟三・畑地康助・藤井元広・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

松木 暁・平山多秋

国立呉病院泌尿器科

新しく開発された半合成抗生物質, 6059-S について基礎的ならびに臨床的検討を行ない以下の結論を得たので報告する。

1. 広島大学医学部附属病院泌尿器科において, 1978年3月から1979年3月までに尿路感染症症例から得た分離菌に対する 6059-S, CEZ, GM の MIC を測定して 3 者の抗菌力を比較した。 *E. coli* 50 株および *Serratia* 21 株については 6059-S の方が CEZ, GM より低値の MIC を示し, 6059-S の抗菌力がすぐれていた。
2. 腎機能障害例を軽度障害, 高度障害の 2 群に分け, それぞれの群について本剤の血中濃度, 尿中濃度を検討した。腎機能障害の高度な群では血中濃度の半減期の延長, 尿中回収率の低下が認められた。
3. 複雑性尿路感染症 20 例に 1 回 0.5 g または 1 g を, 1 日 2 回, 5 日間静注あるいは筋注投与し臨床効果を検討した結果, 著効例はなく有効 11 例, 無効 9 例で有効率は 55% であった。
4. 副作用については 1 例に投与後 GPT, ALP の軽度上昇をみただけで, その他の症例では自覚症状および他覚的所見に異常を認めなかった。

はじめに

6059-S は, 塩野義製薬研究所で開発された 特異な構造を持つ, 新しい半合成抗生物質で, 従来のセファロスポリン骨格における硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換されている他は, 構造上 Cephameycin に類似している¹⁾。グラム陽性菌に対する抗菌力は従来の Cephalosporin 系抗生物質に比べてやや劣るが, グラム陰性菌に対してはきわめて強い抗菌力を示し, 嫌気性菌にも有効である。また, β -lactamase に安定で抗菌スペクトラムはきわめて広範である。

本剤は非経口的投与により投与量にほぼ比例した高い血中濃度を得られ, 腎, 肝への移行もよく, 生体内ではほとんど代謝されることなく活性のまま主として尿中に排泄される²⁾。

急性毒性は低く, ラットにおける静注時の LD₅₀ は 6.0 g/kg で, 妊娠ラットの器官形成期に静注すると妊娠末期胎仔に軽度の子宮内発育遅延が観察されたが, 生存性の低下あるいは催奇形成は認められていない³⁾。

I. 基礎的検討

A. 抗菌力

1. 被検菌と測定方法

1978年3月から1979年3月までに教室に保存された尿路感染症症例からの分離菌中, *E. coli* 50 株, *Serratia* 21 株, *Pseudomonas* 25 株に対する 6059-S, CEZ, GM の MIC を測定した (Table 1)。MIC の測定は日

本化学療法学会標準法に従い, 接種菌量は 10⁶ /ml で行なった。

2. 成績

E. coli 50 株に対する MIC の分布において 6059-S と GM では MIC が 0.78 μ g/ml 以下を示す株数はそれぞれ 49 株 (98%), 39 株 (78%) であり, CEZ では MIC が 0.78 μ g/ml 以下の菌株はなく MIC 分布の peak は 3.13 μ g/ml であった。

Serratia 21 株においても 6059-S の MIC 分布の peak は 0.78 μ g/ml 以下と 6.25 μ g/ml にあるが, GM は 0.78 μ g/ml 以下の MIC を示す菌株は 3 株に過ぎず, 100 μ g/ml 以上の耐性株が 9 株 (43%) あった。また, CEZ では 20 株 (95%) が耐性であった。

Pseudomonas 25 株については 6059-S および GM の MIC 分布の peak はそれぞれ 12.5 μ g/ml, 1.56 μ g/ml であり, CEZ では全株が 100 μ g/ml 以上の耐性株であった。

B. 吸収・排泄

1. 対象および測定方法

腎機能障害例 5 例について内因性クレアチニン・クリアランス (以下 Ccr と略す) を指標とし, Ccr >60 ml/min の 2 例を I 群, Ccr <60 ml/min の 3 例を II 群とした。各症例には本剤 0.5 g を生理食塩液 20 ml に溶解し, 約 2 分間で静注した。血清中濃度は投与

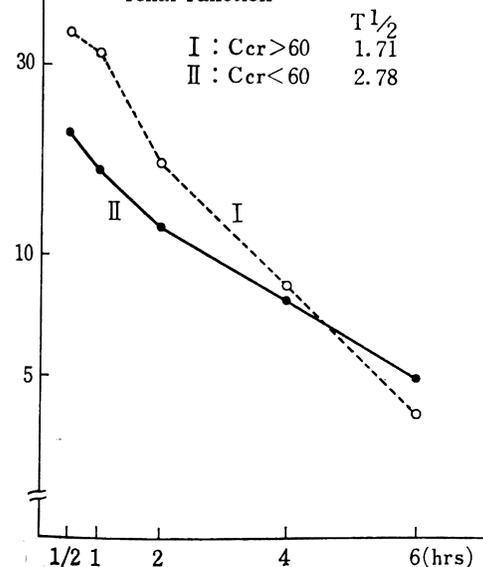
Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates to 6059-S, CEZ and GM
(Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Isolates (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		≤ 0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>E. coli</i> (50)	6059-S	49	1						
	CEZ		9	29	8	2	1	1	
	GM	39	9	2					
<i>Serratia sp.</i> (21)	6059-S	10		1	8	1			1
	CEZ							1	20
	GM	3	8		1				9
<i>Pseudomonas sp.</i> (25)	6059-S	1	1	1	5	12	3	2	
	CEZ								25
	GM	3	12	5	1		1	2	1

Table 2 Serum levels ($\mu\text{g/ml}$) after one shot intravenous administration
of 6059-S, 0.5g in patients with impaired renal function

Group	Case No.	Ccr (ml/min)	Time after administration				
			1/2	1	2	4	6 hrs
I	1	82	37.4	31.3	20.2	9.2	4.0
	2	68	35.7	34.7	14.9	7.8	4.2
	Mean		36.6	33.0	17.6	8.5	4.1
II	3	53	22.3	14.9	11.6	7.6	5.0
	4	48	23.0	20.0	12.0	9.8	5.0
	5	30	20.0	15.0	13.5	7.4	5.2
	Mean		21.8	16.6	12.4	8.3	5.1

Fig. 1 Mean serum levels after one shot intravenous administration (6059-S, 0.5 g) in patients with impaired renal function



後 1/2, 1, 2, 4, 6 時間に採血し, 尿中濃度は投与後 1, 2, 4, 6 時間に採尿して測定した。濃度の測定には *E. coli* 7437 を検定菌として paper disk (thick) 法を用いた。血清および尿中濃度測定の標準液は 0.1 M 磷酸緩衝液, pH 7.0 を使用し, 本剤を倍数稀釈して標準曲線を得た。

2. 成績

腎機能低下例の 2 群, 5 例における各時間毎の血清中濃度を Table 2 に, 群別平均値を Fig. 1 に示した。尿中濃度および尿中回収率は各症例について, それぞれ Table 3 および 4 に, 群別平均値は Fig. 2 に示した。

血清中濃度の peak は両群ともに静注後 30 分でみられ, 半減期は I 群 1.71 時間, II 群 2.78 時間と腎機能障害の高度な例で延長する傾向がみられた。

尿中濃度は各症例間で値が一定しないが各群の平均値をみると両群とも静注後 1~2 時間で最高濃度に達し, 以後時間の経過とともに尿中濃度の減少がみられたが, II 群では尿中濃度の低下がやや遅延する傾向が観察された。また, 投与後 6 時間でも 300 $\mu\text{g/ml}$ 以上の尿

Table 3 Urinary concentration levels ($\mu\text{g/ml}$) after one shot administration of 6059-S, 0.5 g in patients with impaired renal function

Group	Case No.	Period after administration			
		0~1	1~2	2~4	4~6 hrs
I	1	959	900	490	350
	2	290	520	680	290
	Mean	625	710	585	320
II	3	271	800	550	480
	4	650	570	740	160
	5	950	1,050	630	530
	Mean	624	807	640	390

Table 4 Cumulative urinary recovery rate (%) after one shot intravenous administration of 6059-S, 0.5 g in patients with impaired renal function

Group	Case No.	Period after administration			
		0~1	1~2	2~4	4~6 hrs
I	1	15.3	28.6	42.3	53.1
	2	12.0	20.0	42.9	52.3
	Mean	13.7	24.5	42.6	52.7
II	3	4.9	14.2	27.4	43.7
	4	10.4	18.4	26.5	29.4
	5	11.4	14.6	21.3	24.0
	Mean	8.9	15.7	25.0	32.3

中濃度が得られた。6 時間後までの尿中回収率は I 群で 52.7%, II 群で 32.3% と Ccr の低下につれて、排泄が遅延することが観察された。

II. 臨床成績

A. 対象および投与方法

1979 年 4 月から 8 月までに広島大学医学部附属病院泌尿器科、および国立呉病院泌尿器科に入院した患者 20 例について検討した。男 11 名、女 9 名で、年齢は 23 才から 79 才、平均 62.2 才であった。いずれも尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症で、その内訳は慢性複雑性腎盂腎炎 7 例、慢性複雑性膀胱炎 13 例である (Table 5)。なお、カテーテル留置例は 6 例である。

本剤の投与方法はいずれも 1 日 2 回、5 日間投与であるが、本剤の 0.5 g を 1 回投与量として静注あるいは筋注した例がそれぞれ 10 および 7 例、1 g を筋注した例は 3 例であった。臨床効果の判定は UTI 研究会の UTI 薬効評価基準²⁾ に従った。

Fig. 2 Mean urinary concentration and recovery rate after one shot intravenous administration (6059-S, 0.5 g) in patients with impaired renal function

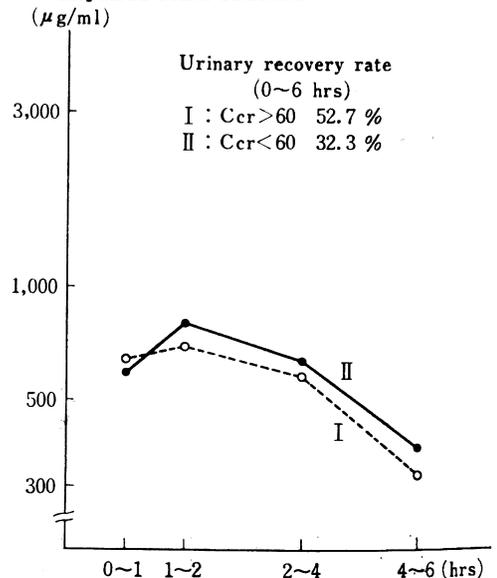


Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with 6059-S

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Indwelling catheter	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria		Evaluation	Side effect
					Daily dose (g X times)	Duration (days)	Total dose (g)		Isolates* (count/ml)	MIC* (μ g/ml) Inoculum size 10^6		
1	79 M	C.C.C. (Prostatic cancer)	-	G-6	0.5 X 2	5	5	+	<i>P. vulgaris</i> 10^6 <i>P. cepacia</i> 10^5 <i>P. cepacia</i> 10^5	Not done	Poor	-
2	62 M	C.C.C. (Prostatic cancer)	-	G-4	0.5 X 2	5	5	+++	<i>Serratia</i> 10^6 <i>P. cepacia</i> 10^4	25 12.5	Good	-
3	60 M	C.C.C. (Prostatic cancer)	-	G-6	0.5 X 2	5	5	+++	<i>Serratia</i> 10^6 <i>P. vulgaris</i> 10^5 <i>S. epidermidis</i> 10^3 <i>S. faecalis</i>	25 12.5 0.2 0.1	Good	-
4	57 F	C.C.P. (Renal stone)	-	G-3	0.5 X 2	5	5	+++	<i>Serratia</i> 10^5	12.5 1.56	Good	-
5	50 M	C.C.C. (Bladder cancer)	-	G-4	1.0 X 2	5	10	+++	<i>Klebsiella</i> 10^4	0.39 0.2	Good	-
6	63 F	C.C.P. (Bladder cancer)	-	G-6	0.5 X 2	5	5	+++	<i>P. morganii</i> 10^5 <i>E. coli</i> 10^5 <i>S. epidermidis</i> 10^5 <i>Candida</i>	0.39 0.2 0.2 0.2 >100 100	Poor	-
7	77 M	C.C.C. (BPH)	+	G-5	0.5 X 2	5	5	+++	<i>P. maltophilia</i> 10^5 <i>P. cepacia</i> 10^5 <i>Corynebacterium</i> 10^5 <i>P. cepacia</i> 10^5	6.25 3.13 50 25 >100 >100 6.25 6.25	Poor	-
8	55 M	C.C.P. (Renal stone)	-	G-6	1.0 X 2	5	10	+++	<i>P. aeruginosa</i> 10^5 GNR	6.25 6.25 6.25 6.25	Good	-
9	68 M	C.C.C. (BPH)	-	G-6	0.5 X 2	5	5	+++	<i>P. aeruginosa</i> 10^5 <i>Serratia</i> 10^5 <i>Corynebacterium</i> 10^5 <i>Serratia</i> 10^5 <i>P. aeruginosa</i> 10^5	12.5 6.25 3.13 0.78 >100 >100 12.5 0.78 25 12.5	Poor	-
10	73 M	C.C.C. (BPH)	-	G-4	0.5 X 2	5	5	+	<i>Serratia</i> 10^5 <i>P. epidermidis</i> 10^5 <i>S. faecalis</i> 10^5 <i>Candida</i>	3.13 1.56 >100 >100 >100 >100	Good	-
11	57 F	C.C.P. (Vesicovaginal fistula)	-	G-6	1.0 X 2	5	10	+++	<i>A. nitroreus</i> 10^5 <i>Serratia</i> 10^5 <i>Candida</i> 10^3 <i>E. coli</i> 10^5	200 100 3.13 0.78	Good	-
12	23 F	C.C.P. (Renal stone)	-	G-3	0.5 X 2	5	5	+++	<i>E. coli</i> 10^5	0.39 0.2	Good	-
13	42 M	C.C.C. (Urethral injury)	+	G-5	0.5 X 2	5	5	+++	<i>P. aeruginosa</i> 10^5 <i>P. cepacia</i> 10^5 <i>P. aeruginosa</i> 10^5 <i>P. cepacia</i> 10^5 <i>S. faecalis</i>	100 25 50 25 50 25 >100 >100	Poor	GPT \uparrow ALP \uparrow

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Indwelling catheter	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria		Evaluation	Side effect			
					Daily dose (g X times)	Duration (Days)	Total dose (g)		Route	Isolates* (count/ml)			MIC* (µg/ml) Inoculum size 10 ⁶		
14	77 M	C.C.C. (Bladder cancer)	+	G-1	0.5 X 2	5	5	iv	+++ +++	10 ⁵ -	25 25	25 25	Good	-	
15	60 F	C.C.P. (Ureteral stone)	-	G-3	0.5 X 2	5	5	iv	+++ +	10 ⁵ -	0.39 0.2	0.39 0.2	Good	-	
16	73 F	C.C.C. (Bladder cancer)	+	G-5	0.5 X 2	5	5	iv	+	10 ⁵ 10 ³	25 25	3.13 3.13	Poor	-	
17	66 F	C.C.P. (Renal stone)	-	G-3	0.5 X 2	5	5	iv	++ ++	10 ⁴ 10 ³	200 100	100	Poor	-	
18	69 F	C.C.C. (Neurogenic bladder)	+	G-1	0.5 X 2	5	5	iv	+	10 ⁵ 10 ³	800 800	800	Poor	-	
19	69 M	C.C.C. (Prostatic cancer)	-	G-4	0.5 X 2	5	5	iv	++ --	10 ⁵ 10 ³	800 800	800	Good	-	
20	64 F	C.C.C. (Bladder cancer)	+	G-5	0.5 X 2	5	5	im	+++ ++	10 ⁵ 10 ⁶	0.39 100	0.39 25	25 6.25	Poor	-

• Before treatment
• After treatment

C.C.C.: Chronic complicated cystitis
C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

B. 成績

1. 膿尿の推移 (Table 8)

本剤投与後に膿尿が正常化したものは 5 例 (25%), 改善 4 例 (20%), 不変または増悪 11 例 (55%) であった。

2. 尿中細菌の推移 (Table 6~8)

尿中細菌の陰性化は 6 例 (30%) にみられ減少 1 例 (5%), 不変 8 例 (40%) であった。菌交代現象は 5 例にみられた。本剤投与前に分離された菌株は 32 株で、そのうち *Serratia* が 8 株と最も多く、ついで *P. aeruginosa* の 6 株, *P. cepacia*, *E. coli* の各 3 株が主たるものであった。全分離菌 32 株中、本剤の投与により消失した菌株は 21 株 (66%) で菌種別にみると、3 株以上分離できた菌株で除菌率のよいものは *Serratia*, *E. coli* でそれぞれ 8 株中 7 株 (88%), 3 株中 3 株 (100%) であった。*Pseudomonas* sp. は除菌率がきわめて低かった (10 株中 2 株, 20%)。6059-S 投与後新たに分離された菌株は 22 株で *P. aeruginosa* および *S. faecalis* の各 5 株, *P. cepacia*, *Candida* の各 4 株, *S. epidermidis* の 3 株が主たるものであった。

3. 総合臨床効果判定 (Table 8, 9)

膿尿と細菌尿を指標として、その推移にもとづき総合臨床効果を判定すると、著効を認めた症例はないが、有効 11 例 (55%), 無効 9 例 (45%) で有効率は 55% であった。単独感染および混合感染のそれぞれ 10 例についてみると、有効率はそれぞれ 80%, 30% で単独感染の方が明らかに高い有効率を示した。群別では上部 (G-3) および下部 (G-4) 尿路感染症に高い有効率が得られた。一方混合感染のカテーテル留置例 (G-5) では有効例はなかった。

4. 抗菌力について (Table 10)

本剤投与前の分離菌中 MIC を測定し得た菌株 30 株について投与後の消失率をみると、接種菌量 10⁶/ml での MIC 1.56 µg/ml 以下の 11 株中 10 株 (91%) と高い消失率を示したが、MIC が 3.13~100 µg/ml の 15 株では 7 株 (47%) が持続した。しかし、MIC が 100 µg/ml の *A. anitratus* 1 株と >100 µg/ml の *Corynebacterium* 2 株の、計 3 株はすべて消失した。

5. 副作用 (Table 11)

アレルギー反応などの臨床症状を観察するとともに、本剤投与後における赤血球数、血色素量、白血球数、肝機能、腎機能などの臨床検査を施行した。症例 13 で投与後 GPT および Al-P の軽度上昇を認めたが投与後約 1 週間の再検では正常化していた。また、症例 5 では投与後の GOT, GPT, Al-P に高値がみられたが、投与前の検査が未実施のため、本剤との関連は不明であ

Table 6 Bacteriological response to 6059-S in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>Serratia</i>	8	7 (88)	1
<i>P. aeruginosa</i>	6	1 (17)	5
<i>P. cepacia</i>	3	0 (0)	3
<i>P. maltophilia</i>	1	1 (100)	0
<i>E. coli</i>	3	3 (100)	0
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100)	0
<i>P. morganii</i>	1	1 (100)	0
<i>Klebsiella</i>	2	2 (100)	0
<i>Corynebacterium</i>	2	2 (100)	0
<i>S. faecalis</i>	2	0 (0)	2
<i>A. anitratus</i>	1	1 (100)	0
G.N.R.	1	1 (100)	0
Total	32	21 (66)	11

Table 7 Strains appeared after treatment with 6059-S in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	5 (23)
<i>S. faecalis</i>	5 (23)
<i>P. cepacia</i>	4 (18)
<i>Candida</i>	4 (18)
<i>S. epidermidis</i>	3 (14)
<i>Serratia</i>	1 (4)
Total	22 (100)

る。投与後約 10 日の再検では改善を認めた。なお本例は、投与 2 週間前に膀胱部分切除の手術を行なったので、その影響も考えられる。その他の症例では、本剤の副作用と思われる臨床症状および臨床検査値の異常を認めなかった。

Ⅲ. 考 案

教室保存株に対する 6059-S の MIC は、接種菌量 10^6 /ml の場合に *E. coli* では GM と同等ないしそれ以下の低い MIC を示した。また、*Serratia* でも本剤の MIC は GM の MIC より低い傾向にあって、 $100 \mu\text{g}$ /

Table 8 Overall clinical efficacy of 6059-S in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Efficacy			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	0	3	3	6 (30%)
Suppressed	1	0	0	1 (5%)
Replaced	4	0	1	5 (25%)
Unchanged	0	1	7	8 (40%)
Efficacy on pyuria	5 (25%)	4 (20%)	11 (55%)	Case total 20 (100%)
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent	0 (0%)	Overall effectiveness rate 11/20 (55%)		
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Good	11 (55%)			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Poor	9 (45%)			

Table 9 Overall clinical efficacy of 6059-S in each group

Group		No. of cases (% shared)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Indwelling catheter)	2 (10)		1	1	50%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	4 (20)		3	1	75%
	4th group (Lower UTI)	4 (20)		4		100%
	Sub total	10 (50)		8	2	80%
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	4 (20)			4	0%
	6th group (No indwelling catheter)	6 (30)		3	3	50%
	Sub total	10 (50)		3	7	30%
Total		20(100)		11	9	55%

Table 10 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml									Total
	≤ 0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Serratia</i>	1/2	2/2	1/1		2/2	1/1				7/8
<i>P. aeruginosa</i>			0/1	1/2		0/2		0/1		1/6
<i>P. cepacia</i>						0/2				0/2
<i>P. maltophilia</i>			1/1							1/1
<i>E. coli</i>	3/3									3/3
<i>P. vulgaris</i>	1/1									1/1
<i>P. morgani</i>	1/1									1/1
<i>Klebsiella</i>	2/2									2/2
<i>Corynebacterium</i>									2/2	2/2
<i>S. faecalis</i>									0/2	0/2
<i>A. anitratus</i>								1/1		1/1
G.N.R.				1/1						1/1
Total	8/9 (89%)	2/2 (100%)	2/3 (67%)	2/3 (67%)	2/2 (100%)	1/5 (20%)		1/2 (50%)	2/4 (50%)	20/30 (67%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

ml 以上の耐性株は GM の 9 株に対して本剤では 1 株に過ぎず、これらの菌株に対して本剤は強い抗菌力を有することが認められた。しかし、*Pseudomonas* については本剤の MIC 分布の peak は $12.5 \mu\text{g/ml}$ で、GM の peak が $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあることに比較すると本剤の抗菌力はかなり劣る。以上 3 種の菌に対する CEZ の抗菌力は本剤に比較して明らかに劣っていた。また今回われわれは検討していないが、6059-S は従来の Cephalosporin 系抗生物質に対して感受性が低い indole (+)

Proteus, *Enterobacter*, 嫌気性菌などに対してもきわめて強い抗菌力を示すとされている²⁾。

腎機能障害例における本剤投与後の血清中濃度では、peak time は機能障害の程度とあまり関係はないが、その半減期が機能障害の高度な群において延長を示し、本剤が主として腎から排泄されるという事実を裏付けるものであった。

抗生物質の尿中濃度は尿路感染症の治療にはもっとも重要な因子の一つで、薬剤の抗菌活性に変化を受けず高

Table 11 Laboratory data before and after treatment with 6059-S in complicated UTI

Case No.	RBC ($\times 10^6$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (U)		GFT (U)		ALP (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	395	369	12.3	11.5	36.0	32.6	9,400	10,600	21.0	30.0	22	27	16	29	54.0	62.0	8.0	11.0	1.7	1.4
2	382	364	11.8	11.1	34.0	32.0	7,600	8,100	23.0	16.0	17	24	18	8	95.0	72.0	10.0	17.0	1.4	1.6
3	385	381	11.6	11.6	34.0	34.0	10,800	9,200	11.2	9.2	8	13	4	2	95.0	66.0	11.0	12.0	1.6	1.4
4	396	418	12.0	12.7	36.0	37.7	4,600	6,800	17.0	17.0	24	23	21	18	141.0	125.0	16.0	23.0	1.6	1.7
5	503	454	14.2	13.5	42.8	42.4	11,300	13,500	18.5	20.0	-	384	-	756	-	24.4	18.0	13.7	1.5	1.1
6	328	361	9.5	10.2	30.4	32.9	12,500	10,700	17.0	18.0	21	28	34	40	4.1	4.7	11.7	10.2	0.9	0.7
7	404	427	12.1	12.5	38.1	38.7	9,000	6,500	16.0	23.0	15	15	29	49	8.1	7.8	13.4	15.1	0.9	0.9
8	345	339	10.4	10.2	32.5	32.4	6,600	7,600	15.0	14.0	10	23	28	46	11.5	9.1	62.4	64.4	9.5	6.2
9	514	492	15.4	14.5	48.1	45.6	7,600	8,100	22.0	38.0	10	29	42	59	8.9	10.8	12.1	10.4	0.8	0.9
10	376	440	11.6	13.3	35.7	41.6	5,200	6,100	29.0	13.0	30	28	50	33	8.7	6.4	14.2	14.0	1.0	0.8
11	335	340	8.4	8.5	28.2	28.5	7,800	8,200	45.0	51.0	14	19	25	38	4.5	4.8	12.4	9.7	0.9	0.6
12	388	342	11.8	10.4	36.5	31.9	20,700	5,400	19.0	29.0	15	11	24	27	4.4	5.6	10.7	13.4	0.8	0.8
13	555	553	16.4	16.7	51.6	49.2	10,100	10,700	26.0	38.0	24	40	43	122	11.4	16.6	15.7	16.2	0.7	0.7
14	420	489	12.8	13.1	36.0	39.6	8,500	8,500	22.0	18.0	57	63	17	21	104.0	101.0	18.0	20.0	1.6	1.2
15	414	438	12.0	12.9	34.7	35.6	7,500	6,400	13.1	14.5	22	32	46	33	67.0	74.0	15.0	20.0	1.6	1.7
16	369	384	11.8	11.9	33.6	34.5	7,500	9,100	15.1	18.2	13	19	12	6	49.0	47.0	18.0	10.0	1.5	1.5
17	409	453	12.7	13.8	36.4	39.0	9,400	9,000	17.6	20.3	29	37	24	27	89.0	70.0	19.0	16.0	1.4	1.1
18	408	400	11.5	11.4	34.0	32.6	6,600	7,500	20.0	14.0	25	18	16	2	97.0	54.0	27.0	20.0	1.4	1.5
19	482	502	14.8	14.6	42.0	45.0	6,500	8,600	26.0	34.2	40	32	22	18	85.0	68.0	18.0	15.0	1.4	1.2
20	354	346	10.1	9.7	32.1	31.1	6,800	4,900	22.0	19.0	23	23	35	34	9.1	6.4	13.2	12.8	1.1	1.0

B : Before A : After Normal range of ALP: Case 1-4, 14-19; 40-120 U
 Case 5-13; 20; 3-12 U

濃度に尿中排泄されることが治療上望ましい。本剤の腎機能障害例における尿中濃度は、投与後 2~4 時間および 4~6 時間でそれぞれ 500 $\mu\text{g/ml}$ 以上、300 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し、少なくとも Ccr が 30 ml/min 以上あれば投与量および投与間隔を考慮することによって十分な臨床効果が期待できると考えられた。投与後 6 時間までの尿中回収率は軽度障害群 52.7%、高度障害群 32.3%と低値であり、とくに腎機能の高度障害例では蓄積作用について検討する必要があると考えられる。

6059-S を臨床例に使用した成績では、有効率 55% と他の Cephalosporin 系製剤と比較して同等ないしそれ以上の成績を認めた。しかし、著者らの成績は全国集計の成績²⁾と比較してかなり劣っており、この理由の一つとして著者らの症例では混合感染例が全体の 50% を占めていたことがあげられ、全国集計でも混合感染例では有効率は 54% であった²⁾。細菌学的効果では *Serratia*, *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* などきわめて有効で、*Pseudomonas*, *S. faecalis* にはほとんど無効であった。また、*A. anitratus* の 1 株、*Corynebacterium* の 2 株は、少ない株数ではあるが、MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であるにもかかわらず 3 株とも除菌された。しか

し、一方では MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下と低いにもかかわらず本剤が無効であった菌株が 3 株あって、複雑性尿路感染症の治療における関係因子の多様性がうかがわれた。

副作用に関して 1 例に本剤投与後 GPT, Al-P の上昇をきたし、投与終了後約 1 週間で正常値となり 6059-S 投与による影響と考えられた。なお、腎機能障害は認められず、発疹、痒痒感、悪心、筋注部位の疼痛などの臨床症状もなく、本剤は比較的安全な薬剤であると考えられた。

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 & Chemother.* 16: 341~345, 1979
- 2) 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
- 3) UTI 薬効評価基準 (第二版)。 *Chemotherapy* 28: 324~341, 1980

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATIONS OF 6059-S IN THE FIELD OF UROLOGY

RINZO UKAI, KOHSUKE HATACHI, MOTOHIRO FUJII and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

SATORU MATSUKI and MASAOKI HIRAYAMA

Department of Urology, Kure National Hospital

Laboratory and clinical investigations were performed on 6059-S, a structurally novel semisynthetic β -lactam antibiotic, and the results were obtained as follows.

1) The antibacterial activities of 6059-S against 50 strains of *E. coli*, 21 strains of *S. marcescens* and 25 strains of *Pseudomonas* sp. isolated from the patients with urinary tract infections were measured at 10^6 cells/ml inoculum size. 6059-S exhibited excellent activity against *E. coli* and *S. marcescens*, but less active against *Pseudomonas* sp. than gentamicin. Compared with cefazolin, 6059-S showed superior antibacterial activities against those species tested.

2) Serum levels of 6059-S in patients with impaired renal function who were divided into two groups, the mildly (Group I, 2 cases) and the highly (Group II, 3 cases) impaired, were examined after the intravenous administration of 0.5 g. Peak blood levels were obtained at half an hour after dosing in both of the groups. Mean urinary recovery rates during 6 hours after administration were 52.7% for group I and 32.3% for group II. Urinary levels of the drug in both groups reached to the high concentration enough to treat urinary tract infection.

3) 6059-S was administered twice a day to 20 cases with complicated urinary tract infections for 5 days, and the overall effectiveness rate was 55%.

4) As for side effect, slightly elevated levels of S-GPT and Al-P were observed in one case, and no other side effect was noted.