

尿路感染症における 6059-S の基礎的臨床的検討

後藤俊弘・大井好忠・川島尚志・小島道夫・柿木敏明・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

陣内謙一・前山泰典

佐賀県立病院好生館泌尿器科

尿路感染症から分離された *E. coli* 27 株, *Klebsiella* 24 株, *Enterobacter* 14 株, *Serratia* 26 株, *P. mirabilis* 24 株に対する 6059-S と CTM の MIC および *P. aeruginosa* 16 株に対する 6059-S と CPZ の MIC を比較検討した。6059-S は CTM と比べ *E. coli* に対してはほぼ同等, *P. mirabilis* に対してはややすぐれており, *Klebsiella* に対しては 1~2 段階, *Enterobacter* には約 3 段階, *Serratia* には 4~6 段階優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対しては CPZ の方が本剤より約 2 段階強い抗菌力を示した。

4 名の健康成人を 2 群に分け, 本剤 1.0 g および 0.5 g を one shot 静注後 15 分での最高血清中濃度は, 1.0 g 投与群 77.0 $\mu\text{g/ml}$, 0.5 g 投与群 41.0 $\mu\text{g/ml}$ に達し, T 1/2 はそれぞれ 90 分, 66 分であった。尿中濃度は 0~2 時間目に peak に達し, 1.0 g 投与群 4,450 $\mu\text{g/ml}$, 0.5 g 投与群 760 $\mu\text{g/ml}$ であり, 8 時間までの尿中回収率はそれぞれ 78.5%, 45.7% であった。

21 名の慢性複雑性膀胱炎に本剤を 1 日 1.0 g または 2.0 g, 5 日間静注投与し 90.5% の総合有効率, 85.7% の細菌学効果(除菌率)を得た。菌種別には *Serratia* 9 株が全株除去された点が注目された。副作用は軽度の掻痒をとまなう丘疹の出現をみた 1 例のみであった。

I. はじめに

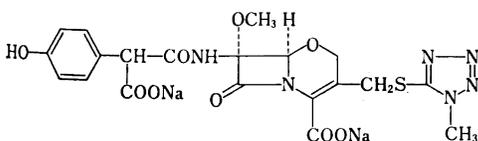
現在, 日常診療に供せられている化学療法剤, 抗生物質をふくめた抗菌剤は, Sulfa 剤, Quinolone 系薬剤, Tetracycline 系薬剤, Aminoglycoside 系薬剤, Penicillin 系薬剤 (PCs), Cephalosporin 系薬剤 (CEPs) のいずれにおいても, それぞれの original drug の基本母核に種々の radical をくわえて合成されたもので, 全く特異な基本母核をもち開発中のものは Fosfomycin ただ 1 つである。

PCs が Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC) と radical の置換により抗菌スペクトルの拡大に成功したように, 現在 CEPs において目ざましい開発がなされ, 抗菌スペクトルの拡大, 抗菌力の増強が得られるようになってきた。

6059-S は, CHRISTENSEN ら(1977) がその合成法を発表した di-1-oxacefamandole の抗菌活性が, Cefamandole (CMD) に比べ, 約 2 倍強いことに着目して開発された¹⁾ 新しい Cephalosporin 類似抗菌剤である。

本剤は Fig. 1 のように β -lactam 環の核の硫黄原子 (S) が

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



酸素原子 (O) に置換され, そのため従来の CEPs と構造式上全く異なったものであり, Oxacephem 系抗菌剤と呼ばれる。この基本母核の変換による従来の CEPs との抗菌力, 抗菌スペクトルの比較検討は極めて興味深い。

本剤のグラム陽性菌 (とくに *S. aureus*, *S. epidermidis*) に対する抗菌力はそれほど強くないが, グラム陰性菌に対しては Cefoxitin (CFX), Cefuroxime (CXM), Cefazolin (CEZ) と比較して, これらの薬剤よりも約 8~16 倍強い抗菌活性を有し, *P. aeruginosa* に対しても SBPC, Cefotaxime (CTX) と同等の抗菌力を有している^{2,3)}。さらに各種 β -lactamase に対する安定性も, CFX および CTX と同等であるという⁴⁾。

今回本剤の尿路分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC), 健康成人における吸収・排泄ならびに尿路感染症に対する臨床効果を検討したのでその成績について報告する。

II. 研究方法ならびに材料

1. 基礎的検討

(1) 抗菌力

尿路感染症患者から分離された *E. coli* 27 株, *Klebsiella* 24 株, *Enterobacter* 14 株, *Serratia* 26 株, *P. mirabilis* 24 株に対する 6059-S と CTM の MIC および *P. aeruginosa* 16 株に対する 6059-S と Cefoperazone (CPZ) の MIC を, 化学療法学会標準法により測定した。Heart infusion agar (栄研, pH 7.0) を使用し, 接種菌量は 10^6 /ml および 10^8 /ml とした。

(2) 吸収・排泄

健康成人 4 名を 2 群に分け、本剤 1.0g および 0.5g を one shot 静注後、15, 30 分, 1, 2, 4, 6, 8 時間目に採血, 2, 4, 6, 8 時間目に採尿して、血清中濃度, 尿中濃度および尿中排泄量を測定した。

濃度測定は *E. coli* 7437 を検定菌とし、heart infusion agar (栄研, pH 7.0) を用いた thin layer cup method で行なった。本剤の粉末を 1/15 M PBS (pH 7.0) に溶解して 1,000 μg (力価)/ml の標準溶液を作成し、これをさらに Moni-Trol 血清 (米岡アイト社) で倍數稀釈して血清中濃度測定用の標準曲線を作成し、PBS (pH 7.0) で倍數稀釈して尿中濃度測定用の標準曲線を作成した。

2. 臨床的検討

尿路に何らかの基礎疾患がみとめられる慢性複雑性膀胱炎のうち、尿中細菌 10⁶/ml 以上、尿中白血球 10 個/ml 以上の患者条件をみたした 21 例を対象とし、1 日量で本剤 1.0g または 2.0g を 20% ブドウ糖、または注射用蒸留水 20 ml に溶解し、朝夕 2 回に分けて one shot 静注した。

投与期間はいずれも 5 日間とし、UTI 薬効評価基準第 2 版⁵⁾ により臨床効果の判定ならびに副作用の検討を行なった。

III. 研究成績

1. 基礎的検討成績

(1) 抗菌力測定成績

本剤の *E. coli* 27 株に対する MIC の peak は、10⁶/ml 接種では 0.1 μg/ml にあり、0.78 μg/ml 以下に 24 株 (88.9%) が分布し、100 μg/ml 以上の耐性株は 1 株 (3.7%) のみであった。これは CTM の *E. coli* に対する MIC の成績と比べ MIC の peak は 1 段階劣るものであった (Fig. 2)。10⁸/ml 接種では、本剤は 0.1 μg/ml と 6.25 μg/ml に peak を有する二峰性の感受性パターンを示し、12.5 μg/ml 以下に 25 株 (92.6%) が分布したが、CTM の MIC の peak は 0.1 μg/ml にあり、1.56 μg/ml 以下に 21 株 (77.8%) が分布し、累積感受性分布でも CTM の方が sharp であった。したがって、本剤は接種菌量の増加により *E. coli* に対する MIC は 6 段階大きくなる結果となった (Fig. 3)。

Klebsiella 24 株に対しては、本剤は 10⁶/ml 接種で 0.1 μg/ml と 12.5 μg/ml に MIC の peak を有する二峰性の感受性パターンをもつ傾向を示し、0.78 μg/ml 以下に 16 株 (66.7%)、50 μg/ml 以下に 24 株全部が分布した。CTM では 0.78 μg/ml 以下に 11 株 (45.8

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates
Inoculum size 10⁸ cells/ml
E. coli 27 strains

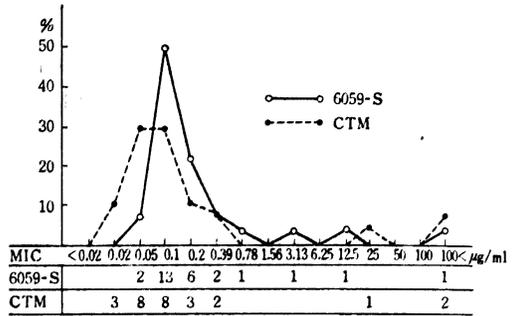


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
Inoculum size 10⁸ cells/ml
E. coli 27 strains

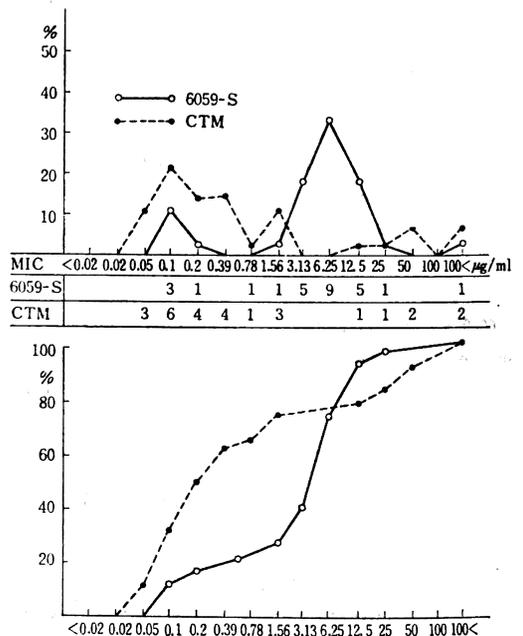


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates
Inoculum size 10^8 cells/ml
Klebsiella 24 strains

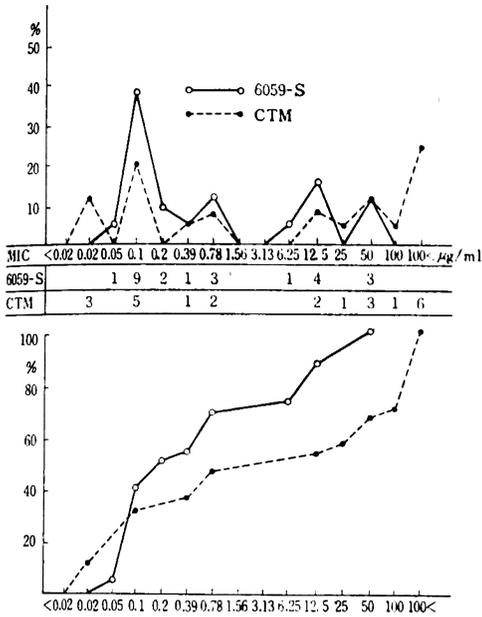


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates
Inoculum size 10^8 cells/ml
Enterobacter 14 strains

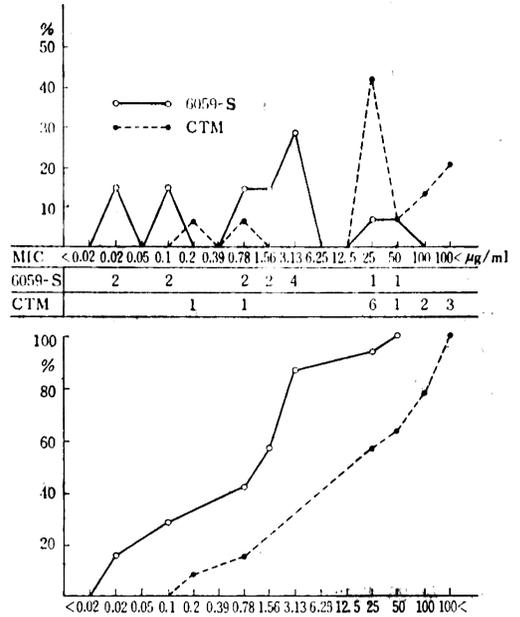


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates
Inoculum size 10^8 cells/ml
Klebsiella 24 strains

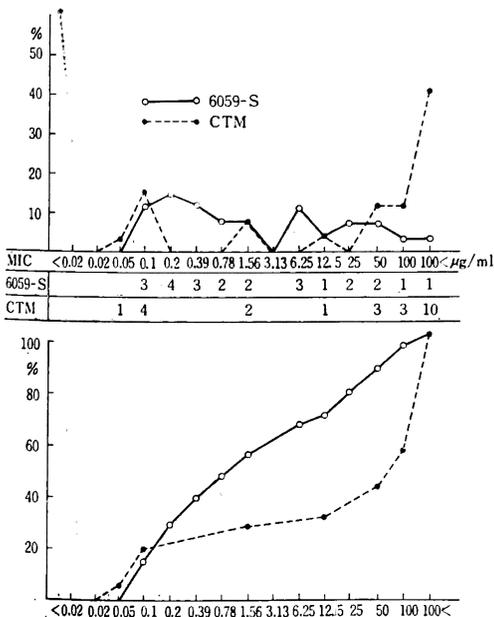


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates
Inoculum size 10^8 cells/ml
Enterobacter 14 strains

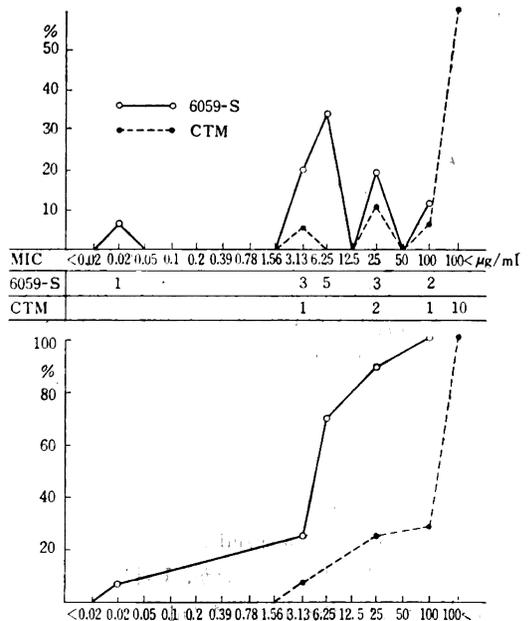


Fig.10 Sensitivity distribution of clinical isolates
Inoculum size 10^8 cells/ml
Proteus mirabilis 24 strains

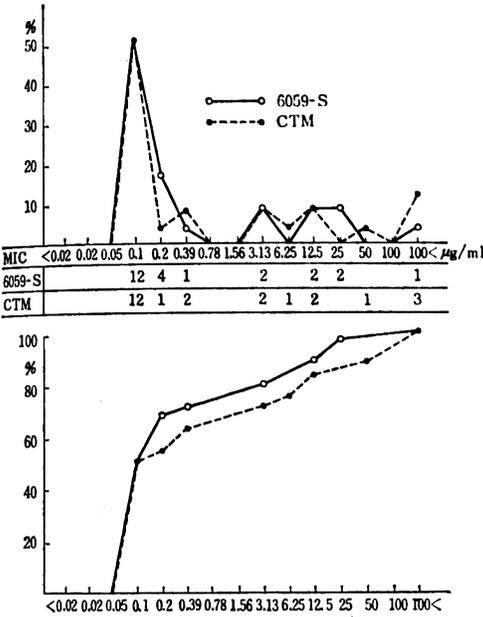


Fig.12 Sensitivity distribution of clinical isolates
Inoculum size 10^8 cells/ml
P. aeruginosa 16 strains

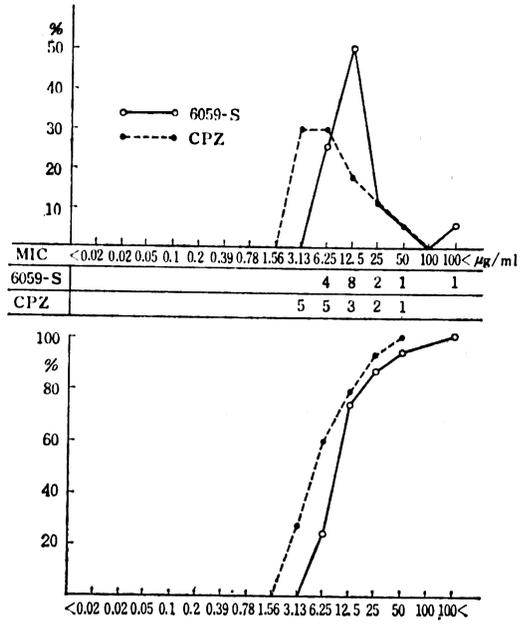


Fig.11 Sensitivity distribution of clinical isolates
Inoculum size 10^8 cells/ml
Proteus mirabilis 24 strains

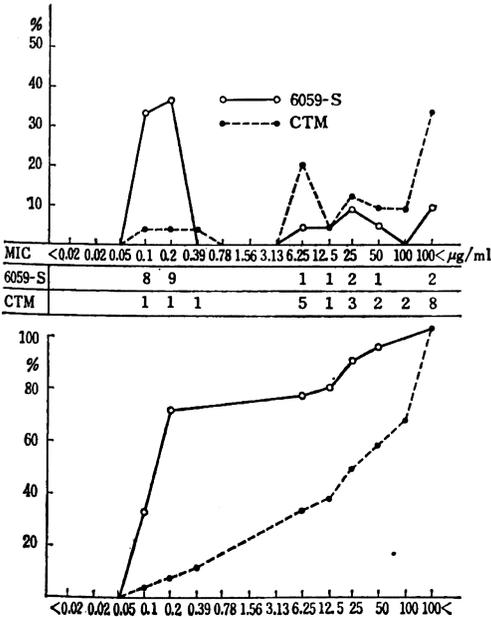
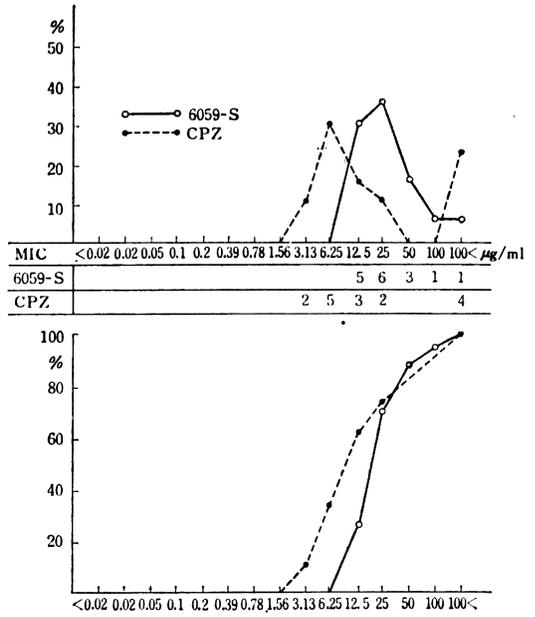


Fig.13 Sensitivity distribution of clinical isolates
Inoculum size 10^8 cells/ml
P. aeruginosa 16 strains



分布した (Fig. 13)。CPZ の *P. aeruginosa* に対する MIC は本剤より約 2 段階すぐれた抗菌力を示した。

(2) 吸収・排泄測定成績

i) 血清中濃度

本剤 1.0 g 静注群では、2 名の平均値で静注 15 分後に 77.0 $\mu\text{g/ml}$ の血清中濃度の peak が得られ、30 分後 68.0 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 51.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 26.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 14.8 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 3.9 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 1.8 $\mu\text{g/ml}$ と減少した。血中半減期は 90 分であった。0.5 g 静注群でも同様の傾向を示し、2 例の平均値で 15 分後 41.0 $\mu\text{g/ml}$ と peak に達し、30 分後 30.0 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 22.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 9.9 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 2.9 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 1.4 $\mu\text{g/ml}$ の血清中濃度が測定され、血中半減期は 66 分であった (Fig. 14)。

ii) 尿中排泄ならびに尿中濃度

1.0 g および 0.5 g 投与群における尿中濃度は、0~2 時間尿で 2 名の平均値がそれぞれ 4,450 $\mu\text{g/ml}$ 、760 $\mu\text{g/ml}$ と peak を示し、2~4 時間尿 1,350 $\mu\text{g/ml}$ 、385 $\mu\text{g/ml}$ 、4~6 時間尿 710 $\mu\text{g/ml}$ 、120.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、6~8 時間尿でも 270 $\mu\text{g/ml}$ 、66 $\mu\text{g/ml}$ の尿中濃度が得られた。8 時間までの尿中回収率は 1.0 g 投与群で 78.5%、0.5 g 投与群で 45.7% であった (Fig. 15, Table 1)。0.5 g 投与群で回収率が低いのは 1 例において原因不明であるが、尿中排泄が極めて不良であったためである。

2. 臨床的検討成績

本剤を 1 日量 1~2 g 投与した症例の一覧を Table 2 に示した。21 例中 No. 19, No. 20, No. 21 の 3 例は混合感染例であり、その他は単独感染例であった。これら 21 症例から分離された尿中細菌は *Serratia* 9 株、*P. aeruginosa* 5 株、*E. coli* 3 株、*P. mirabilis*、*S. epidermidis* がそれぞれ 2 株、*Klebsiella*、*Enterobacter* およびその他の GNB がそれぞれ 1 株、計 24 株であった。

総合臨床効果の判定は Table 3 のように、膿尿に対する効果は正常化 9 例 (42.9%)、改善 5 例 (23.8%)、不変 7 例 (33.3%) であり、細菌に対する効果は消失 18 例 (85.7%)、減少例はなく、菌交代 1 例 (4.8%)、不変 2 例 (9.5%) であった。したがって、総合臨床効果は著効 8 例 (38.1%)、有効 11 例 (52.4%)、無効 2 例 (9.5%) であり、総合有効率 90.5% であった。

感染群別総合効果は Table 4 に示すように、単独感染群では第 1 群 (カテーテル留置症例) 9 例中 9 例、第 2 群 (前立腺術後感染症) 1 例中 1 例、第 4 群 (前立腺術後感染症以外の下部尿路感染症) 8 例中 7 例、

Fig 14 Serum level of 6059-S after single administration by IV

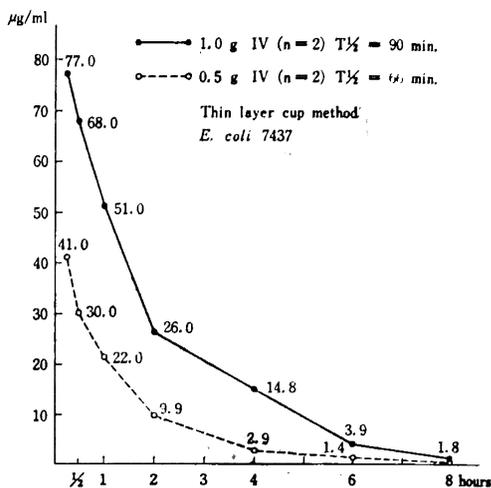
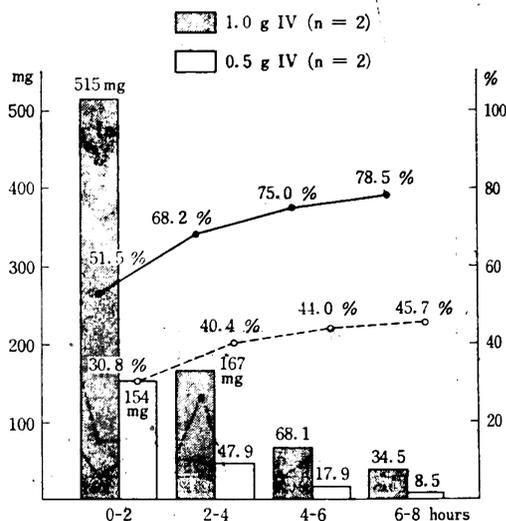


Fig. 15 Urinary excretion of 6059-S



合計 18 例中 17 例、94.4% の有効率であった。混合感染群では第 5 群 (カテーテル留置症例) 1 例中 1 例、第 6 群 (カテーテル非留置症例) 2 例中 1 例、合計 3 例中 2 例、66.7% の有効率であった。

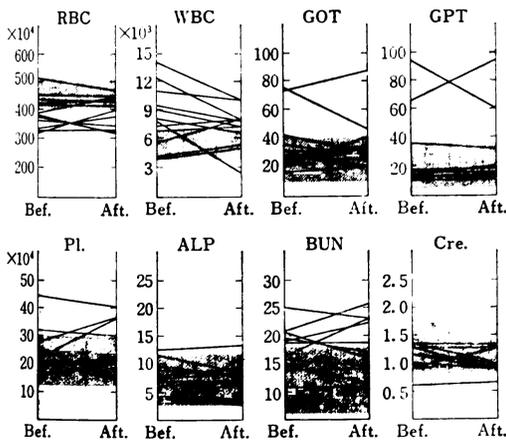
尿中細菌に対する本剤の効果は Table 5 のとおりであり、*P. aeruginosa* 5 例中 2 例、*Enterobacter* 1 例が除菌されなかった以外は、その他の症例において全株が除菌され、24 株中 21 株、87.5% に細菌学的効果が得られた。本剤投与による治療後に菌交代として出現したは、*P. cepacia* と GNB の計 2 例のみであった。

Table 1 Urinary excretion and concentration of 6059-S after intravenous administration

No.	Case	B.W. (kg)	Dose	0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	Total recovery
1	F.N.	55	1.0 g	550 mg (2,500)	214.5 (1,100)	68.2 (620)	34.0 (340)	866.7 mg (86.7%)
2	A.T.	61		480 mg (6,400)	120 (1,600)	68.0 (800)	35.0 (200)	703.0 mg (70.3%)
Mean value				515 mg (4,450)	167.3 (1,350)	68.1 (710)	34.5 (270)	784.9 mg (78.5%)
3	O.M.	57	0.5 g	202.5 (900)	67.2 (640)	33.0 (220)	16.3 (130)	319.0 mg (63.8%)
4	N.K.	65		105.4 (620)	28.6 (130)	2.7 (21)	0.6 (1.9)	137.3 mg (27.5%)
Mean value				154.0 (760)	47.9 (385)	17.9 (120.5)	8.5 (66)	228.2 mg (45.7%)

() : Urine concentration, $\mu\text{g/ml}$
Thin layer cup method, *E. coli* 7439, n = 2

Fig. 16 Laboratory findings before and after treatment by 6059-S



副作用は、1例 (No. 6) に一過性の痒疹を伴う丘疹を認めたが、投与中止には至らなかった。臨床検査値については、6059-Sによる異常は認められなかった (Fig. 16)。

IV. 考 察

近年の医療の進歩にともなう所産として、感染症における host-parasite-drug relationship もその様相を次第に複雑化している。Invasive therapeutic procedure による compromised host の増加、抗生剤の広汎かつ

大量使用による薬剤耐性菌の増加、opportunistic pathogen による難治性感染症や菌交代症が臨床各分野において増加したことが報告されている^{6,7)}。したがって、既存の抗生剤よりも一段とすぐれた抗菌力を持ち、opportunistic pathogen にも抗菌スペクトルを持つものが必要となる。

わが国で Cephalosporin 系抗生剤 (CEPs) の使用が開始されてからすでに 10 数年が経過した⁸⁾。最近までは Cephalothin, Cephaloridine, Cefazolin の 3 剤が注射用 CEPs として、Penicillin 系抗生剤 (PCs) とともに広く日常診療に用いられてきた。その後開発され臨床的に使用可能となった Cephacetrile, Cephapirin, Ceftezole では抗菌力からみたメリットはない。その後、Cephamycin 系抗生剤を中心としたいわゆる第 2 世代の新しい CEPs の開発が相次いだ。ごく最近になり従来の CEPs に比して飛躍的に増強した抗菌力を有し、抗菌スペクトルも従来の CEPs に対し大部分の株が耐性を示していた *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *P. vulgaris* などの菌種にまで拡大された CEPs の開発が行なわれ⁹⁻¹¹⁾、第 3 世代の CEPs と呼ばれるに至った。

これらの CEPs は *P. aeruginosa* に対しても CBPC, SBPC と同等以上の抗菌活性を有しており、種々の β -lactamase に対しても安定であることが確かめられている²⁻⁴⁾。このように CEPs がその抗菌力を信じ難いほどに増強する開発が続いている時期に、 β -lactam 環の

Table 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with 6059-S

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Underlying disease	Dosage (g x day)	Urinary findings				Bacterio- logical effect	Overall clinical efficacy	Side effect	Remarks
							Before		After					
							Isolated organism	WBC	Isolated organism	WBC				
1	A.K.	76	M	48	PC	1 X 5	<i>E. coli</i> 10 ⁶	++	-	+	Eliminated	Good	-	1 st group
2	K.N.	60	M	55	BPH	1 X 5	<i>Serratia</i> >10 ⁷	+++	-	-	Eliminated	Excellent	-	1 st group
3	T.K.	75	M	65	BPH	1 X 5	GNB 10 ⁷	++	-	-	Eliminated	Excellent	-	1 st group
4	E.H.	63	M	61	Bladder stone	2 X 5	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁶	+++	-	+	Eliminated	Good	-	1 st group
5	K.T.	70	M	54	PC	1 X 5	<i>Serratia</i> >10 ⁵	+	-	+	Eliminated	Good	-	1 st group
6	I.S.	72	M	42	PC	2 X 5	<i>Enterobacter</i> 10 ⁵	++	-	-	Replaced	Good	Urticaria	1 st group
7	H.W.	60	M	43	BPH	2 X 5	<i>Serratia</i> 10 ⁷	++	-	-	Eliminated	Excellent	-	1 st group
8	E.I.	75	M	63	Bladder stone	2 X 5	<i>Serratia</i> 10 ⁶	++	-	-	Eliminated	Excellent	-	1 st group
9	K.H.	69	M	43	BT	2 X 5	<i>Serratia</i> 10 ⁷	++	-	+	Eliminated	Good	-	1 st group
10	T.Y.	70	M	51	BPH	1 X 5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶	+	-	-	Eliminated	Excellent	-	2 nd group
11	S.U.	67	M	54	Bladder foreign body	1 X 5	<i>Serratia</i> >10 ⁵	++	-	-	Eliminated	Excellent	-	4 th group
12	Y.U.	46	F	58	Bladder foreign body	1 X 5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵	++	-	±	Eliminated	Good	-	4 th group
13	K.O.	75	M	63	BT	2 X 5	<i>Serratia</i> 10 ⁶	++	-	+	Eliminated	Good	-	4 th group
14	S.N.	75	F		Neurogenic bladder	2 X 5	<i>E. coli</i> >10 ⁷	+++	GNB	10 ²	Eliminated	Good	-	4 th group
15	T.S.	78	M	54	PC	2 X 5	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	++	-	-	Eliminated	Excellent	-	4 th group
16	G.T.	73	M	54	PC	2 X 5	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁷	+++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	+	Unchanged	Poor	-	4 th group
17	N.G.	63	M	51	PC	2 X 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	++	-	-	Eliminated	Excellent	-	4 th group
18	T.N.	76	M	60	PC	1 X 5	<i>Serratia</i> 10 ⁶	++	-	±	Eliminated	Good	-	4 th group
19	M.S.	87	M	52	BPH	2 X 5	<i>P. aeruginosa</i> >10 ⁷ <i>P. mirabilis</i> 10 ⁵	+++	-	+	Eliminated	Good	-	5 th group
20	S.U.	74	M	56	BPH	2 X 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>E. coli</i> 10 ⁵	+++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	++	Unchanged	Poor	-	6 th group
21	J.M.	67	M	47	BPH	2 X 5	<i>Serratia</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	++	-	+	Eliminated	Good	-	6 th group

Table 3 Overall clinical efficacy of 6059-S in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	8	4	6	18 (85.7%)
Suppressed				
Replaced	1			1 (4.8%)
Unchanged		1	1	2 (9.5%)
Efficacy on pyuria	9 (42.9%)	5 (23.8%)	7 (33.3%)	Case total. 21
<input type="checkbox"/> Excellent	8 (38.1%)		Overall effectiveness rate 19/21 (90.5%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	11 (52.4%)			
<input type="checkbox"/> Poor	2 (9.5%)			

Table 4 Overall clinical efficacy of 6059-S classified by type of infection

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Simple infection	1st gr. (Indwelling catheter)	9	42.9%	4	5	0	100%
	2nd gr. (Post prostatectomy)	1	4.8%	1	0	0	100%
	3rd gr. (Upper U.T.I.)	0					
	4th gr. (Lower U.T.I.)	8	38.1%	3	4	1	87.5%
	Sub total	18	85.7%	8	9	1	94.4%
Mixed infection	5th gr. (Indwelling catheter)	1	4.8%	0	1	0	100%
	6th gr. (No indwelling cathe.)	2	9.5%	0	1	1	50%
	Sub total	3	14.3%	0	2	1	66.7%
Total		21	100%	8	11	2	90.5%

Table 5 Bacteriological response of 6059-S on chronic complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0	0
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	0	0
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100%)	0	0
<i>Enterobacter</i>	1	0	1	0
<i>Serratia</i>	9	9 (100%)	0	0
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	5	3 (60%)	2	0
<i>P. cepacia</i>	0	0	0	1
others	1	1 (100%)	0	1
Total	24	21 (87.5%)	3	2

核の硫黄原子 (S) を酸素原子 (O) に置換した全く新しい Cephalosporin 類似抗生剤が本邦で開発されたことは注目に値する。

本剤のグラム陽性菌 (特に *S. aureus*, *S. epidermidis*) に対する抗菌活性は, Ceftizoxime (CZX), CTM, CPZ などいわゆる第 3 世代の CEPs と同等であり, CFX, CXM, CEZ に比べると劣るものの, グラム陰性桿菌に対しては逆にこれらの CEPs よりも約 8~16 倍強い抗菌活性を示す。*P. aeruginosa* に対しても SBPC, CTX と同等の抗菌力を有することが確められている^{2,3)}。

今回の著者らの研究成果を, 最近, 教室で行なった主要な CEPs および Cephamicin 系抗生剤の成績⁹⁻¹⁵⁾ と比較しても, 前述のような本剤の特徴は明らかである。全く同一の菌種を用いて行なった実験ではないが, 同じ教室における分離株に対する抗菌力という観点から, これらの新しい抗生剤と本剤の抗菌力を比較した結果は以下のとおりである。

すなわち, *E. coli* に対する本剤の MIC の peak は 10^6 /ml 接種で $0.1 \mu\text{g/ml}$ であり, $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 1 株 (3.7%) に過ぎない。これは CZX, CTX および CTM の抗菌活性とはほぼ等しく, CPZ, CMD, CFX よりも 3~6 段階 (6~18 倍) 強い抗菌活性を有すると考えられる。しかし, 10^6 /ml 接種では MIC 値は大きくなった。

Klebsiella に対しては, 本剤の MIC は 10^6 /ml 接種で $0.1 \mu\text{g/ml}$ と $12.5 \mu\text{g/ml}$ に peak を有する二峰性の感受性パターンを示し, 10^6 /ml 接種の成績と大差なく, これは CZX, CTX と同等かやや劣るが, CTM より 1~2 段階, CMD, CMZ, CFX より 5~6 段階強い抗菌力である。かつ *Klebsiella* が産生する β -lactamase による不活性化は少ないものと考えられた。

Enterobacter に対しても, 本剤は 10^6 /ml 接種では $3.13 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak を有し, CPZ より 3~4 段階劣るが, CZX, CTX と同等の抗菌力を有し, CTM より 3~4 段階, CMD, CMZ, CFX より 6~7 段階強い MIC を示した。

Serratia に対する本剤の MIC の peak は 10^6 /ml, 10^6 /ml 接種ともに $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり, $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布する株は多く, $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 1 株 (3.8%) のみであった。これは CZX, CTX, CPZ と同等あるいは 1~2 段階すぐれた MIC であり, $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が半数を占めている CMD, CFX, CMZ に比べると格段の差である。*Serratia* に対する抗菌力が強いこともまた本剤の特徴の一つと言える。

P. mirabilis に対しても, 本剤は CZX, CTX, CPZ とほぼ同等の強い抗菌力を有していた。これらの菌株に

対する本剤の MIC は $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下にも認められ, あたかも PCG が最初に登場した時の状態に似ている。

P. aeruginosa に対しては, 本剤の MIC の peak は 10^6 /ml 接種で $12.5 \mu\text{g/ml}$ にあり, $25 \mu\text{g/ml}$ 以下に 16 株中 14 株 (87.5%) が分布し, $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 1 株であった。これは CPZ より 1~2 段階劣るが, Ticarcillin[®], CZX とほぼ同等の抗菌力であり, CBPC, CTX より強い抗菌活性である。これらの結果から本剤の抗菌力は極めて強く, 抗菌スペクトルも拡大され, 第 3 世代に属する優れた抗生剤であると考えられた。

臨床分離グラム陰性菌由来の各種 β -lactamase に対して, 本剤は極めて安定性が高く CZX, CTX, CFX と同等であることが知られている⁹⁾。しかし, 本剤の *E. coli* に対する抗菌力が 10^6 /ml と 10^8 /ml で大きく変化したことは, 本剤が *E. coli* の産生する β -lactamase によって不活性化される可能性を示唆した。

本剤 1.0 g 静注後の血中濃度は, 2 名の平均値で静注 15 分後に $77.0 \mu\text{g/ml}$ と peak に達し, その後比較的ゆるやかに減少し, 8 時間後にも $1.8 \mu\text{g/ml}$ の血清中濃度が測定された。この傾向は 0.5 g 投与群でも同様であり, CTX, CZX, CPZ よりも最高血中濃度が高く, 血中半減期も長いと考えられた。また, 8 時間までの尿中回収率は 78.5% で, 他剤と大差はみられなかった⁹⁻¹¹⁾。

以上のような基礎的研究で明らかにされた本剤の特徴を反映するかのよう, 今回の臨床成績も総合有効率 90.5% (除菌率 87.5%) と極めてすぐれた臨床効果が得られた。対象疾患, 分離菌種, 投与量などの条件が同一でないため, 他剤の有効率とは単純に比較することはできないが, 今回の対象症例がいずれも慢性複雑性膀胱炎であることを考えれば, この成績は十分評価できるものと思われる。

このように高い有効率が得られた 1 つの要因として, 本剤が特徴的に強い抗菌力をもつと考えられる *Serratia* 感染症が 9 例含まれていたことがあげられる。

尿中分離菌に占める *Serratia* の割合が増加傾向にあることは, 多くの機関から報告されている^{7,17,18)}。教室における年次別分離菌の成績でもこの傾向が明らかで, 1978 年の尿中分離菌株の 16% に達した¹⁹⁾。*Serratia* は opportunistic pathogen として知られ, その感染症は病院感染と考えられるが, 既存の抗生剤ではアミノ配糖体を除いて有効な薬剤はなく, 現在日常診療で多用されている PC, CEP 系抗生剤の大量投与が, 本菌出現のひきがねとなっていると思われる。

このような折に本剤のように *Serratia* にも有効な抗

生剤が開発されたことは、われわれ臨床医にとって心強い限りである。しかしながら、薬剤耐性菌の出現、増加はその時代に繁用される抗生剤に抵抗性の強い菌が生き残ることが主要な原因であることは、今までの化学療法史が教えるところである。

耐性菌、交代菌の出現とそれに伴う新しい抗生剤の開発、という今までの化学療法史の cycle に歯止めをかけるためには、折角開発された優秀な抗生剤が乱用されることなく、慎重に使用されることが大切であると思われる。

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) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY127935, a novel oxa- β -lactam: an *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16 : 341~345, 1979
- 3) 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 & Chemother.* 16 : 141~149, 1979
- 4) FU, K. P. & H. C. NEU: The comparative β -lactamase resistance and inhibitory activity of 1-oxa cephalosporin, cefoxitin and cefotaxime. *J. Antibiot.* 32 : 909~914, 1979
- 5) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第2版). *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 6) 原 耕平: 感染症および化学療法. *日本医事新報* 2858: 12~19, 1979
- 7) 藤村宣夫, 湯浅正明, 上間健造: 尿路感染症における菌交代現象. *西口泌尿* 40: 360~368, 1978
- 8) 第13回日本化学療法学会総会 シンポジウム合成 Cephalosporin C について. *Chemotherapy* 14 : 199~208, 1966
- 9) 小島道夫, 他: 泌尿器感染症における Cefotaxime の基礎的臨床的検討. *Chemotherapy*. 28 (S-1) : 829~837, 1980
- 10) 川島尚志, 他: 尿路感染症における Cefoperazone (T-1551) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 28 (S-6) : 768~778, 1980
- 11) 川島尚志, 他: 尿路感染症における Cefprozime の基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 28 (S-5) : 797~811, 1980
- 12) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefoxitin の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 26 (S-1) : 592~599, 1978
- 13) 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における CS-1170 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 26(S-5) : 542~549, 1978
- 14) 大井好忠, 後藤俊弘, 川島尚志, 小島道夫, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefotiam (SCE-963) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 27 (S-3) : 620~628, 1979
- 15) 川島尚志, 後藤俊弘, 大井好忠, 小島道夫, 岡元健一郎, 陣内謙一, 白浜 勉: 尿路感染症における Cefamandole の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 27 (S-5) : 543~550, 1979
- 16) 後藤俊弘, 大井好忠, 川島尚志, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における Ticarcillin の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 25 : 2873~2882, 1977
- 17) 清水喜八郎: 病原菌の最近の推移: グラム陰性菌. *最新医学* 31: 1300~1305, 1976
- 18) 岸 洋一, 高安久雄: セラチアによる尿路感染症の臨床的検討. *泌尿* 31 : 27~32, 1977
- 19) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 小島道夫, 岡元健一郎: 尿路感染症における *Serratia* の研究. 第 27 回日本化学療法学会支部総会講演抄録: 44, 1979 (大阪)

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S IN URINARY TRACT INFECTION

TOSHIHIRO GOTO, YOSHITADA OHI, TAKASHI KAWABATA, MICHIO OBATA,
TOSHIAKI KAKINOKI and KENICHIRO OKAMOTO
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
KENICHI JINNOUCHI and YASUNORI MAEYAMA
Urology Clinic of Saga Prefectural Hospital

The new antimicrobial drug 6059-S developed at Shionogi Pharmaceutical Co. Ltd. in Japan shows an epoch-making chemical formula of 1-oxa cephalosporin.

MICs of 6059-S, cefotiam and cefoperazone against 114 bacterial strains including 27 strains of *E. coli*, 24 strains of *Klebsiella*, 14 strains of *Enterobacter*, 26 strains of *Serratia*, 24 strains of *P. mirabilis* and 16 strains of *P. aeruginosa* isolated from patients with urinary tract infections were measured by agar dilution method with inoculum size of both 10^6 /ml and 10^8 /ml. Antibacterial activity of 6059-S against *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* and *P. mirabilis* was stronger than cefotiam, however, *E. coli* seems to be more susceptible to cefotiam and *P. aeruginosa* to cefoperazone.

Intravenous administration of 1 g and 0.5 g of 6059-S was given to 4 healthy male adult volunteers divided into 2 groups. Serum peak level of the drug was obtained at 15 minutes after the administration and reached to 77.0 μ g/ml and 41.0 μ g/ml, respectively. Half-life time of the drug in the serum was thought to be 90 and 66 minutes, respectively. Urine level of the drug during first 2 hours after the administration was determined to be 4,450 μ g/ml and 760 μ g/ml in mean value of each group. Urinary recovery rate till 8 hours marked 78.5% and 45.7% in each group.

Intravenous injection of 1 to 2 g of 6059-S was given to 21 cases with chronic complicated cystitis. Overall clinical effective rate was proved to be 90.5%. Characteristic antibacterial response of the drug against *Serratia* is notable and all of them was eradicated.

Adverse side effects were not noticed except a case who suffered from transient erythematous drug eruption.