

耳鼻咽喉科領域における 6059-S に関する基礎的ならびに臨床的研究

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

新 β -lactam 系抗生物質 6059-S について試験管内抗菌力、血中濃度、臓器組織内濃度および耳鼻咽喉科領域の感染症に臨床応用を行ない、その成績を検討した。

6059-S の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で標準菌株のグラム陽性球菌にはやや弱かったが、グラム陰性菌には強い抗菌作用を有する。耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対して 6059-S は、 $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布し、その MIC の peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ に認められた。また、病巣分離の *E. coli*, *P. mirabilis* および *K. pneumoniae* は、 $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の範囲内の低い MIC を示し、いずれも $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に peak がみられた。*P. aeruginosa* は、 $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に MIC が分布し、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。

6059-S 500 mg 静注後の血中濃度は、薄層カップ法で 15 分後に健康成人 3 例平均値が $40.5 \mu\text{g/ml}$ と高く、2 時間後に $11.4 \mu\text{g/ml}$ と減少し、静注 6 時間後に $1.2 \mu\text{g/ml}$ と低値となった。

6059-S 500 mg 静注 1 時間後の臓器組織内濃度は、手術時に摘出したヒト口蓋扁桃 4 例平均値が $6.1 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $22.0 \mu\text{g/ml}$) および上顎洞粘膜 2 例平均値が $5.3 \mu\text{g/g}$ (血中濃度 $22.2 \mu\text{g/ml}$) の組織内活性値を測定した。

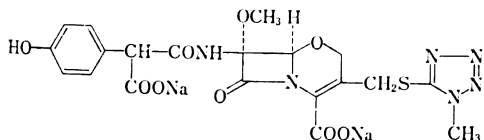
耳鼻咽喉科領域の代表的な急性および慢性感染症 30 例に対して 6059-S を 1 日 1~2g, 1~2 回 one shot 静注療法を行なった結果、著効 22 例、有効 7 例およびやや有効 1 例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると 29 例 96.7% の好成績がえられた。なお、6059-S 静注症例では臨床的に副作用の発現はまったく認められなかった。

結 言

最近の Cephalosporin 系抗生物質の研究開発は、同じ β -lactam 系の Penicillin よりやや遅れたが、現在急速な進歩発展を遂げており、とくに β -lactamase に強い抵抗性を有する Cephamycin 系や *P. aeruginosa* に対して強い抗菌作用を発揮する新規の Cephalosporin 系抗生物質が相ついで登場している。

新抗生物質 6059-S は、塩野義製薬研究所で開発されたものであり、Fig. 1 に示したとおり、母核の S を O に置換し、7 位に methoxy 基を有した新規の β -lactam 系抗生物質である。

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



6059-S の物理化学的性状は、外観が白色ないし黄白色の吸湿性の粉末であり、水に極めて易溶、メタノールに易溶、エタノールに難溶、アセトン、エーテル、クロロホルムなどにはほとんど不溶である。6059-S の分子式は $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_5\text{SNa}_2$ で表示され、また分子量は 564.44 と算出されている。

本剤の安全性は、動物実験で急性、亜急性および慢性毒性実験で極めて軽微とされ、かつ催奇形性作用は認められないとい

われている。

著者は、今回新抗生物質 6059-S に関して、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内濃度などの基礎的検討を行なうとともに、本剤を耳鼻咽喉科領域の代表的な急性および慢性感染症に対して静注療法を行なった結果、すぐれた結果がえられたので、その成績の概要を報告する。

試験管内抗菌力

1) 実験方法：6059-S の試験管内抗菌力の測定方法は、日本化学療法学会 MIC 小委員会の指示基準にしたがい寒天平板希釈法で試験菌の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) を測定した。すなわち、抗菌力試験培地は、Heart infusion agar (栄研) を使用し、培地接種菌は Trpto-soy broth (栄研) で 37°C , 18 時間増菌培養を行ない、接種菌量はグラム陽性球菌では 10^6 cells/ml, またグラム陰性菌は 10^8 cells/ml をさきの培地に画線塗抹を行ない、 37°C , 24 時間孵卵器内で培養後、培地上的菌集落発生の有無を肉眼的観察により判定し、その接種菌の MIC を測定した。

6059-S の抗菌力試験にさいして使用した被検菌株は、各研究機関から分与をうけた標準菌 26 株、化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌 80

株と病巣分離の *E. coli* 25 株, *P. mirabilis* 24 株, *K. pneumoniae* 20 株および *P. aeruginosa* 60 株で, これらについて 6059-S および他比較抗生物質の抗菌力を調べた。

2) 実験成績: 各標準菌株の抗菌力試験の成績は, Table 1 に示したとおりで, 6059-S はグラム陽性球菌

の *S. aureus*, *S. pyogenes* および *S. pneumoniae* など は 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であり, CPZ, CEC および CTZ などよりも MIC が高かった。また, *B. subtilis* は 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *M. luteus* は 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *C. diphtheriae* は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であったが, CPZ, CEC および CTZ などより抗菌力が弱かった。グラム陰性菌

Table 1 Comparison of antibacterial spectrum of cephalosporins

A) Gram-positive bacteria (10^6 cells/ml) MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test organisms	6059-S	CPZ	CEC	CTZ
<i>S. aureus</i> 209 P JC-1	3.13	0.78	0.39	0.1
<i>S. aureus</i> TERASHIMA	3.13	1.56	0.78	0.39
<i>S. aureus</i> NEUMANN	6.25	1.56	0.78	0.39
<i>S. aureus</i> SMITH	6.25	1.56	0.39	0.2
<i>S. pyogenes</i> DENKEN	3.13	0.1	0.39	0.2
<i>S. pyogenes</i> COOK	3.13	0.2	0.78	0.39
<i>S. pyogenes</i> DICK	3.13	0.1	0.39	0.2
<i>S. pneumoniae</i> Type III	3.13	0.1	0.2	0.39
<i>B. subtilis</i> PCI 219	3.13	0.39	0.2	0.1
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3.13	0.39	0.1	0.1
<i>M. luteus</i> PCI 1001	0.78	0.39	0.39	0.39
<i>C. diphtheriae</i> PW 8	6.25	1.56	0.78	0.78

Table 2 Comparison of antibacterial spectrum of cephalosporins

B) Gram-negative bacteria (10^8 cells/ml) MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test organisms	6059-S	CPZ	CEC	CTZ
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0.2	0.39	25	6.25
<i>E. coli</i> IAM 1253	0.2	0.2	12.5	3.13
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.2	0.2	6.25	100
<i>P. vulgaris</i> ATCC 21100	0.2	0.2	25	100
<i>P. mirabilis</i> PR-4	0.1	0.2	12.5	12.5
<i>K. pneumoniae</i> Type 22	0.1	0.1	12.5	3.13
<i>K. pneumoniae</i> 602	0.1	0.1	12.5	6.25
<i>P. aeruginosa</i> X-39	25	3.13	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> Denken	12.5	3.13	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	12.5	3.13	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IAM 11027	3.13	3.13	>100	>100
<i>A. aerogenes</i> IAM 1102	50	50	50	50
<i>S. typhi</i> T-287	<0.1	0.2	12.5	50
<i>S. flexneri</i> 2a	0.1	<0.1	12.5	1.56

Table 3 Comparison of antibacterial activity of 6059-S with that of cephalosporins against 80 coagulase positive staphylococcal strains

Drugs	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
6059-S					2	34	29	8	4	3
CEZ	4	17	15	14	11	12		5	2	
CEG	1	4	2	5	19	31	12	4		2
CED	3	9	5	2	7	22	17	7	4	4
CEX	3	3	4	12	17	25	11			5
CEPR	51	11	11	3		1	1			2
CET	44	18	10	1	1	3				3
CER	40	8	9	5	2	8	1	2	1	4
CTZ	19	23	16	9	5	3	2	1	2	
CEC		9	34	22	10	3	2			
CPZ	2	1	10	29	23	8	4	2	1	

Table 4 Comparison of antibacterial activity of 6059-S with that of other antibiotics against 80 coagulase positive staphylococcal strains

Drugs	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
6059-S					2	34	29	8	4	3
PCG	11	6	5	5	8	10	2	9	10	14
ABPC	7	5	8	9	12	8	7	12	7	5
SM	3	1	5	7	17	3	1	2		41
KM	3	2	4	20	13	11	1	2		24
AKM	9	7	8	21	17	1	1	1	1	14
GM	38	11	17	2	5	2	3	1		1
EM	21	3	6	1	1		1		2	45
OL	5	4	13	8	4	2	2	8	5	29
LM	1		4	29	13	1			1	31
SPM					9	22	8	3	2	36
JM	5	2	8	19	17		2	8	6	13
LCM	4	3	15	17	3	4	2	1	1	30
TC	3	9	4	6	3	3	5	1		46
CP					3	8	27	8	9	25

に対して 6059-S は, Table 2 に示したとおり, *E. coli*, *P. vulgaris* および *K. pneumoniae* などは 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ の低い MIC であった。*P. aeruginosa* は, 3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であり, *A. aerogenes* は 50 $\mu\text{g/ml}$,

S. typhi, *S. flexneri* は ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対する 6059-S の抗菌力は, Table 3 に示したとおり, 3.13~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受

Table 5 Comparison of antibacterial activity of 6059-S with that of other antibiotics against *E. coli*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
6059-S	25	12	7	3	1	2					
ABPC	46				8	2	8	9	5		14
CBPC	46			2		2	6	9	4	14	9
ACPC	14									2	12
SBPC	26					3	5	5	6	4	3
AKM	7			1	4		1				1
RSM	36						11	13	8		4
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7		2
CEX	14				1			6	6	1	
CED	25					3	1	2	13	3	3
CEZ	46				9	16	7	6	5	1	2
CTZ	25					16	7	2			
CEC	25					9	12	3	1		
CPZ	25	4	10	5	2	2	1	1			

Table 6 Comparison of antibacterial activity of 6059-S with that of other antibiotics against *P. mirabilis*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
6059-S	24	11	6	1		4	2				
ABPC	18				1	2	9	2	1		3
ACPC	14									4	10
CBPC	27				12	8	3		4		
SBPC	26				3	7	12		4		
AKM	10										10
RSM	20					4	5	3	5	3	
GM	22			7	7	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
CEX	18						2	3	6	2	5
CED	23						2	12	6	3	
CEZ	27					8	15	3		1	
CEPR	24					2	4	7	9	2	
CTZ	23				1	12	6	2	1	1	
CEC	24					2	4	11	6	1	
CPZ	24		2	6	10	3	2	1			

Table 7 Comparison of antibacterial activity of 6059-S with that of other antibiotics against *K. pneumoniae*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
6059-S	20	9	6	3	2						
ABPC	7					1			1		5
ACPC	7										7
CBPC	15						1	1			13
SBPC	16						2				14
AKM	2						2				
RSM	16				1	8	3	2	1		1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
CEX	8			1		2	1	4			
CED	20						2	9	6	3	
CEZ	18				8	7	1	1	1		
CEPR	15					4	8			1	2
CTZ	20				10	7	2	1			
CEC	20				1	2	9	6	2		
CPZ	20	3	7	5	2	1	1	1			

Table 8 Comparison of antibacterial activity of 6059-S with that of other antibiotics against *P. aeruginosa*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
6059-S	60					2	7	24	16	8	3
CEC	60										60
CEZ	60										60
CTZ	60										60
CBPC	60						2		3	21	34
SBPC	37						1	2	12	15	7
KSM	60							1	1	2	56
GM	60	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
PLB	60			2	9	23	14	2		3	7
CL	60						5	17	18	7	13
LVDM	60						2	1	8	17	32
DKB	60		8	12	22	8	10				
TOB	60		4	19	16	12	6	2	1		
AMK	33			3	5	14	7	2	2		
CPZ	60			2	5	16	22	8	4	1	2

性分布を示し、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられた。6059-S は、ブドウ球菌に対しては CEZ, CEPR, CET, CER, CTZ, CEC および CPZ などの注射剤より抗菌力が弱く、CEG, CED および CEX などの経口剤とはほぼ同程度の抗菌力であった。

また、6059-S と他の抗生物質との抗菌力の比較では、Table 4 に示したとおり、GM を除き他の既知抗生物質に比べ抗菌力が強いが、あるいは同程度の抗菌力を有していた。

病巣分離の *E. coli* 25 株に対する 6059-S の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の低濃度部分に MIC が分布しており、その MIC の peak は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に認められた。6059-S は、他の CEX, CED, CEZ, CTZ および CPZ などに比べ抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *P. mirabilis* 24 株に対する 6059-S の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に MIC が分布し、その MIC の peak は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ にみられた。6059-S は、CEX, CED, CEZ, CEPR, CTZ, CEC および CPZ などに比べ数段階抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *K. pneumoniae* 20 株に対する 6059-S の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、その MIC の peak は $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ に認められた。6059-S は、CEX, CED, CEZ, CEPR, CTZ, CEC および CPZ などに比べ抗菌力がまさっていた。

病巣分離の *P. aeruginosa* 60 株に対する 6059-S の抗菌力は、Table 8 に示したとおり、 $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ にわたり MIC が分布し、その MIC の peak は $12.5 \mu\text{g/ml}$ にみられた。6059-S は、GM, PLB, DKB, TOB, AMK および CPZ などに比べ抗菌力が劣るが、CBPC, SBPC, CL LVDM などより 1, 2 段階程度抗菌力がすぐれていた。

血 中 濃 度

1) 実験方法：6059-S の血中濃度の測定方法は、肝、腎機能正常の Volunteer の健康成人 3 例について、6059-S 500 mg (5% グルコース 20 ml に溶解) を one shot 静注後、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間および 6 時間に経時的に肘静脈から採血を行ない、その分離血清について *E. coli* 7437 株を標示菌とした薄層カップ法で 6059-S の血中活性値を測定した。なお、6059-S の標準液は、6059-S の標準品をモニターロール I で希釈して作製した。

2) 実験成績：6059-S 静注後の血中濃度は、前記の実験方法にしたがい測定した結果、Table 9, Fig. 2 に示したとおり、3 例平均値が静注 15 分後に 40.5 $\mu\text{g/ml}$ と最高値に達し、30 分後に 30.5 $\mu\text{g/ml}$ と血中から減少し始めた。さらに、静注 1 時間後に 21.4 $\mu\text{g/ml}$ となり、2 時間後には 11.4 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後に 5.5 $\mu\text{g/ml}$ と激減し、6059-S 静注 6 時間後には 1.2 $\mu\text{g/ml}$ の血中活性値を測定した。

臓器組織内濃度

1) 実験方法：6059-S 静注後の臓器組織内濃度の測定方法は、6059-S 500 mg 静注 1 時間後の手術時に摘出したヒト口蓋扁桃 4 例と上頸洞粘膜 2 例の切除組織片の各 1 g を破砕乳化させ、その組織乳化液を phosphate buffer (pH 7.0) に 5 倍希釈をおこない氷庫保存により 18 時間浸漬させ、その遠沈上清液を用い薄層カップ法により臓器組織内の活性値を測定した。同時に採血も行ない血中濃度を測定した。

2) 実験成績：6059-S 500 mg 静注後の臓器組織内移行濃度は、前記の実験方法にしたがい測定した結果、Table 10 に示したとおり、ヒト口蓋扁桃 4 例の平均値は 6.1 $\mu\text{g/g}$ を測定し、その時点における血中濃度は

Table 9 Serum concentration of 6059-S in normal adults (500 mg, i.v.)

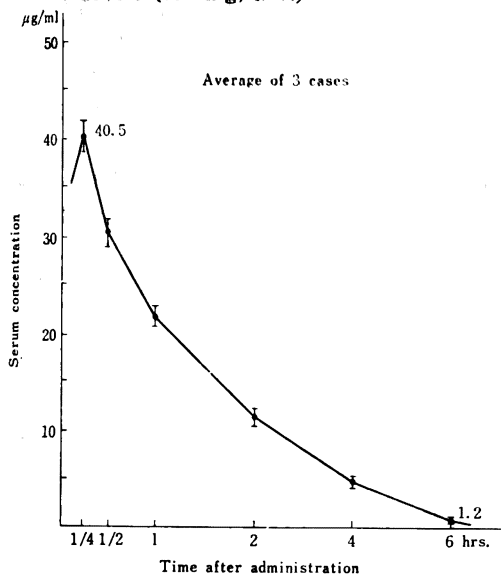
No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
					1/4 hr.	1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	Y.W.	21	M.	64	42.6	29.4	21.2	11.6	5.6	1.2
2	M.K.	31	F.	42	38.2	30.4	20.6	10.5	4.8	1.1
3	M.Y.	16	F.	48	40.8	31.6	22.4	12.0	6.2	1.4
Average					40.5	30.5	21.4	11.4	5.5	1.2

22.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、顎上洞粘膜 2 例の平均値は 5.3 $\mu\text{g/g}$ の活性値を測定し、そのさいの血中濃度は 22.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床的検討

新 β -lactam 系抗生物質 6059-S を耳鼻咽喉科領域

Fig. 2 Serum concentration of 6059-S in normal adults (500 mg, i. v.)



における急性および慢性感染症に対して臨床応用を行ない、その治療成績について検討した。

1) 使用対象および方法：耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染症、すなわち、Table 11 に示したとおり、急性化膿性中耳炎 2 例、慢性化膿性中耳炎 4 例、耳・鼻瘤 9 例、急性腺窩性扁桃炎 11 例、急性耳下腺炎 2 例および扁桃周囲膿瘍 2 例、総計 30 例(男 22 例、女 8 例)を 6059-S 静注療法の使用対象とした。

6059-S の使用方法は、通常、6059-S を 1 日 1~2 g, 1~2 回 one shot 静注を行なった。

なお、6059-S 静注療法にさいして、感染病巣局所の膿汁または分泌物中から病原菌の分離同定を行ない、その分離菌の MIC を測定して臨床治療効果を検討する場合の参考資料とした。6059-S の治療効果を検討する関係上、本剤の使用中は他の化学療法剤の併用は行なわなかった。

2) 治療効果の判定基準：6059-S 静注による治療効果の判定基準は、いちおう、便宜的に著効、有効、やや有効および無効の 4 段階に区分判定した。すなわち、6059-S 静注後 5 日以内に全身状態が回復し、感染病巣の菌培養陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹あるいは排膿などが消失治癒したものを著効 (Excellent: +++)、同様な状態が 10 日以内に消失治癒したものを有効 (Good: ++)、6059-S 静注後 10 日以上治癒に日数を要したもの

Table 10 Comparison of concentration of 6059-S in serum with that in tissues
(One hour after intravenous injection of 6059-S 500 mg)

No.	Case	Age	Body weight (kg)	Tissue removed	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Tissues concentration ($\mu\text{g/g}$)
1	M.Y.	7	21	Palatine tonsilla (L)	22.4	6.4
2	M.Y.	7	21	Palatine tonsilla (R)	22.4	6.2
3	K.W.	30	45	Palatine tonsilla (L)	21.6	6.0
4	K.W.	30	45	Palatine tonsilla (R)	21.6	5.8
Average					22.0	6.1
1	W.Y.	22	66	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	21.8	5.4
2	W.Y.	22	66	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	22.6	5.2
Average					22.2	5.3

をやや有効 (Fair: +), 6059-S 静注開始後まったく症状の改善治癒の傾向が認められなかったものを無効 (Poor: -) と判定した。

3) 臨床治療成績: 耳鼻咽喉科領域における急性および慢性感染症 30 例に対して 6059-S 静注療法を行なった結果, Table 12, 13 に示したとおりとなったが, 以下各疾患別について 6059-S の治療成績を詳述する。

Table 11 Disease treated with 6059-S

Diagnosis	Sex		Total
	Male	Female	
Acute purulent otitis media	2		2
Chronic purulent otitis media	3	1	4
Furuncle of ear or nose	7	2	9
Acute lacunar tonsillitis	7	4	11
Acute parotitis	1	1	2
Peritonsillar abscess	2		2
Total	22	8	30 cases

1) 急性化膿性中耳炎: 本疾患 2 例に対して 6059-S を 1 日 1 g, 1 回 one shot 静注療法を行なった結果, Table 12 に示したとおり, 静注平均 3 日後に耳痛, 耳内閉塞感が軽快, 耳漏, 鼓膜の膨隆, 穿孔の消失, 菌培養が陰性化し, 治療平均 7 日後に難聴, 鼓膜の発赤が消退治癒した。本症 1 例の耳漏中から *P. aeruginosa* を分離同定し, その MIC 値は 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが, 他の 1 例は菌の発育は認められなかった。

本疾患 2 例に対する 6059-S の治療効果は, 著効 1 例および有効 1 例となった。

ii) 慢性化膿性中耳炎: 本疾患 4 例に対して 6059-S を 1 日 1 g, 1 回 one shot 静注療法を行なった結果, Table 12 に示したとおり, 静注平均 4 日後に膿性耳漏は消失, 耳内閉塞感が軽快した。治療平均 9 日

Table 12 Therapeutic results of 6059-S

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacteria isolated	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms (day)	Days for cure	Side effect	Effects
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
1	Y.I.	64	M.	Acute purulent otitis media	<i>P. aeruginosa</i>	12.5	1	5	5	2	5	-	+++
2	C.S.	36	M.	Acute purulent otitis media	No growth		1	9	9	4	9	-	++
3	T.H.	53	M.	Chronic purulent otitis media (R)	<i>P. aeruginosa</i>	25	1	8	8	4	8	-	++
4	T.H.	53	M.	Chronic purulent otitis media (L)	<i>P. aeruginosa</i>	25	1	8	8	4	8	-	++
5	K.R.	48	M.	Chronic purulent otitis media	<i>P. aeruginosa</i>	12.5	1	9	9	4	9	-	++
6	S.S.	58	F.	Chronic purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	25	1	12	12	6	12	-	+
7	M.S.	58	F.	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	6.25	1	4	4	2	4	-	+++
8	T.H.	15	M.	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	6.25	1	4	4	2	4	-	+++
9	T.K.	52	M.	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	12.5	1	4	4	2	4	-	+++
10	K.M.	32	M.	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	6.25	1	4	4	2	4	-	+++
11	I.H.	40	M.	Furuncle of ear (L)	<i>S. aureus</i>	12.5	1	4	4	2	4	-	+++
12	I.H.	40	M.	Furuncle of ear (R)	<i>S. aureus</i>	12.5	1	4	4	2	4	-	+++
13	S.O.	48	F.	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	12.5 1.56	1	5	5	2	5	-	+++
14	M.K.	53	M.	Furuncle of ear	No culture		1	5	5	2	5	-	+++
15	S.S.	47	M.	Furuncle of nose	No culture		1	4	4	2	4	-	+++

Table 13 Therapeutic results of 6059-S

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacteria isolated	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms (day)	Days for cure	Side effect	Effects
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
16	K.A.	48	F.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	1.56	1	5	5	3	5	-	+++
17	N.M.	31	F.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>		1	4	4	2	4	-	+++
18	K.F.	23	F.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	1.56	1	5	5	2	5	-	+++
19	K.K.	33	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	12.5 1.56	1	4	4	2	4	-	+++
20	K.Y.	48	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>K. pneumoniae</i>	3.13 0.78	1	4	4	2	4	-	+++
21	S.A.	42	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>P. aeruginosa</i>	3.13 12.5	1	6	6	3	6	-	++
22	I.E.	33	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	1.56	1	5	5	2	5	-	+++
23	U.M.	28	F.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	1.56	1	6	6	3	6	-	++
24	T.N.	51	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	3.13	1	3	3	2	3	-	+++
25	T.I.	32	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	3.13	1	5	5	2	5	-	+++
26	T.F.	33	M.	Acute lacunar tonsillitis	<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	1.56	1	4	4	2	4	-	+++
27	T.I.	32	F.	Acute parotitis	No culture		1	4	4	2	4	-	+++
28	S.S.	51	M.	Acute parotitis	No culture		1	5	5	2	5	-	+++
29	A.M.	23	M.	Peritonsillar abscess	<i>S. pyogenes</i>	3.13	2	4	8	2	4	-	+++
30	T.K.	50	M.	Peritonsillar abscess	<i>S. pyogenes</i>	1.56	2	6	12	3	6	-	++

外耳道および鼓室内が乾燥し、難聴、鼓膜穿孔、肉芽形成などは消失し耳内所見は改善した。本症 4 例の耳漏中から *P. aeruginosa* (MIC: 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$) 3 株、*S. aureus* (MIC: 25 $\mu\text{g/ml}$) 1 株を分離同定した。

本疾患 4 例に対する 6059-S の治療効果は、有効 3 例およびやや有効 1 例の成績がえられた。

iii) 耳・鼻瘻：本疾患 9 例に対して 6059-S を 1 日 1 g, 1 回 one shot 静注療法を行なった結果、Table 12 に示したとおり、6059-S 静注 2 日後に疼痛軽快、排膿停止、菌培養が陰転化し、平均 4 日で耳・鼻の発赤、腫脹が消退治癒した。膿汁中から単独感染 *S. aureus* 6 株 (MIC: 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$)、混合感染 *S. aureus* (MIC: 12.5 $\mu\text{g/ml}$) と *S. pyogenes* (MIC: 1.56 $\mu\text{g/ml}$) を分離同定したが、2 例は培養しえなかった。

本疾患に対する 6059-S の治療効果は、使用した 9 例

すべて著効となった。

iv) 急性腺窩性扁桃炎：本疾患 11 例に対して 6059-S を 1 日 1 g, 1 回 one shot 静注療法を行なった結果、Table 13 に示したとおり、6059-S 静注平均 2 日後に解熱、咽頭痛、嚥下痛が軽快、扁桃の膿栓子は消失した。6059-S 静注平均 5 日後に扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは消退治癒した。扁桃の膿栓子から *S. pyogenes* (MIC: 1.56 $\mu\text{g/ml}$) と *Neisseria* との混合感染 3 例、*S. aureus* (MIC: 12.5 $\mu\text{g/ml}$) と *S. pyogenes* (MIC: 1.56 $\mu\text{g/ml}$) との混合感染 1 例、*S. pyogenes* (MIC: 3.13 $\mu\text{g/ml}$) と *K. pneumoniae* (MIC: 0.78 $\mu\text{g/ml}$) との混合感染 1 例、*S. pyogenes* (MIC: 3.13 $\mu\text{g/ml}$) と *P. aeruginosa* (MIC: 12.5 $\mu\text{g/ml}$) との混合感染 1 例、*S. pyogenes* (MIC: 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$) と *Haemophilus* との混合感染 5 例を分離同定した。

Table 14 Efficacy of 6059-S as classified by diseases

Efficacy Diagnosis	Excellent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	Total
Acute purulent otitis media	1	1			2
Chronic purulent otitis media		3	1		4
Furuncle of the ear or nose	9				9
Acute lacunar tonsillitis	9	2			11
Peritonsillar abscess	1	1			2
Acute parotitis	2				2
Total	22	7	1		30 cases
	29 cases (96.7%)				

Table 15 Efficacy of 6059-S by species of bacteria isolated

Efficacy Bacteria isolated	Excellent (+++)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	Total
<i>S. aureus</i>	6		1		7
<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	2				2
<i>S. pyogenes</i>	1	1			2
<i>S. pyogenes</i> <i>Haemophilus</i>	4	1			5
<i>S. pyogenes</i> <i>K. pneumoniae</i>	1				1
<i>S. pyogenes</i> <i>Neisseria</i>	3				3
<i>S. pyogenes</i> <i>P. aeruginosa</i>		1			1
<i>P. aeruginosa</i>	1	3			4
No culture or no growth	4	1			5
Total	22	7	1		30 cases

本疾患 11 例に対する 6059-S の治療効果は、著効 9 例および有効 2 例となった。

v) 急性耳下腺炎：本疾患 2 例に対して 6059-S を 1 日 1 g, 1 回 one shot 静注療法を行なった結果、6059-S 静注 2 日後に耳下腺部の疼痛、発赤は軽快消失し、静注 4 日後に耳下腺部の腫脹、圧痛が消退治癒したが、菌培養は不能であった。

本疾患 2 例に対する 6059-S の治療効果は、使用した 2 例とも著効となった。

vi) 扁桃周囲膿瘍：本疾患 2 例に対して 6059-S を 1 日 1 g, 2 回静注した結果、Table 13 に示したとおり、6059-S 静注 2 日後に解熱、全身状態回復し、咽頭痛、嚥下痛軽快、切開創からの排膿は停止し、菌培養は陰転化した。静注平均 5 日後に切開創が癒合、創周縁の発赤、浮腫、腫脹などは消退治癒した。2 例の切開創の膿汁中から *S. pyogenes* (MIC: 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$) を分離同定した。

本疾患 2 例に対する 6059-S の治療効果は、著効 1 例および有効 1 例となった。

vii) 副作用：耳鼻咽喉科領域における急性および慢性感染症 30 例に対して 6059-S を 1 日 1~2 g, 1~2 回 one shot 静注療法を行なったが、とくに臨床的に副作用と思われる症状の発現はまったく認められなかった。投与前後における臨床検査は外来患者が主で、治療期間が短期のため実施できなかった。

以上、新 β -lactam 系抗生物質 6059-S を耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染症 30 例に対して静注療法を行ない臨床効果を検討した結果、その疾患別治療効果は、Table 14 に示したとおり、著効 22 例、有効 7 例およびやや有効 1 例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると 29 例 96.7% の成績となった。

6059-S 静注療法の分離菌別治療効果は、Table 15 に示したとおり *S. aureus* および *S. pyogenes* などのグラ

Table 16 Interrelation between MIC and the clinical response of 6059-S

MIC	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Excellent (+++)			●	X X X X X X	X X X	○ ○ ○	○ Δ ○ ○ ○			
Good (++)				X X	X		Δ Δ	Δ Δ		
Fair (+)								○		
Poor (-)										

* ○ *S. aureus* 9 strains
 X *S. pyogenes* 13 strains
 Δ *P. aeruginosa* 5 strains
 ● *K. pneumoniae* 1 strain

ム陽性球菌と *Haemophilus*, *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* などの混合感染例に有効例が認められた。

なお、6059-S 静注療法の臨床治療効果と病巣分離菌の MIC とは、Table 16 に示したとおり、両者間におおむね相関関係が認められ合致していた。

考 按

耳鼻咽喉科領域の感染病巣からの分離菌は、化学療法剤の普及繁用や生体宿主側の条件の変化などにより菌種ならびに薬剤感受性にもかなり変動がみられ、耐性ブドウ球菌と *K. pneumoniae*, *Proteus* group, *P. aeruginosa*, *Serratia* などのグラム陰性桿菌に加えてブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌の台頭もめだち始めてきた。

このような病原菌に対応する抗菌性物質は、近年 β -lactam 系と Aminoglycoside 系抗生物質およびその他の薬剤に限られてきたが、とりわけ Cephalosporin 系抗生物質の開発進出はまことにめざましいものがある。

新 β -lactam 系抗生物質 6059-S の試験管内抗菌力は、本剤が β -lactamase に対して安定性が高いため、各標準菌株のグラム陽性球菌には抗菌力がやや弱い、グラム陰性桿菌、とくにインドール反応陽性 *Proteus* に強い抗菌力を有する。化膿性中耳炎の耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌に対して 6059-S は、3.13~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ にわたり MIC の分布がみられ、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められたが、ブドウ球菌に対してはあまり強い抗菌作用を示さないようである。しかし、病巣分離の *E. coli*, *P. mirabilis* および *K. pneumoniae* などは ≤ 0.2 ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内の低い MIC であり、これらグラム陰性桿菌には CEX, CED, CEZ, CEPR, CTZ, CEC および CPZ などの他の Cephalosporin 系抗生物質より強い抗菌作用が期待しえる²⁻⁶⁾。また、病巣分離の *P. aeruginosa* に対する 6059-S は、3.13~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられ、6059-S は該菌に抗菌力を有することも特徴的といえる。

6059-S の吸収、分布に関しては、500 mg 静注 15 分後に 40.5 $\mu\text{g/ml}$ と急激に高い血中濃度がえられ、30 分後に 30.5 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、2 時間後に 11.4 $\mu\text{g/ml}$

と低く、静注 6 時間後に 1.2 $\mu\text{g/ml}$ の血中活性値がえられており、その血中半減期も長いようである¹⁾。なお、6059-S の臓器組織内濃度は、動物実験で腎が最も高く、ついで肝、肺、心、脾の順序で移行するといわれる¹⁾。6059-S 500 mg 静注 1 時間後の手術時に摘出したヒト口蓋扁桃に 6.1 $\mu\text{g/g}$ (血中濃度 22.0 $\mu\text{g/ml}$) および上顎洞粘膜に 5.3 $\mu\text{g/g}$ (血中濃度 22.2 $\mu\text{g/ml}$) の活性値がえられ、本剤の組織内移行は比較的良好と思われる。

6059-S の臨床治療成績については、耳鼻咽喉科領域の代表的な急性および慢性感染症 30 例に対して 6059-S を 1 日 1~2 g, 1~2 回 one shot 静注療法を行なった結果、著効 22 例、有効 7 例およびやや有効 1 例となり、6059-S の有効率は 29 例 96.7% の好成績がえられ、当科領域における感染症に対してきわめて有用性の高い抗生物質と思われる。

なお、6059-S 静注療法における副作用に関しては、今回の 6059-S 使用症例中では臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかったが、本剤が β -lactam 系のためアレルギーあるいは消化器症状の発生も予測されるので慎重に使用するべきである。

文 献

- 1) 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)
- 2) 岩沢武彦: Cefazolin に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 18 (5): 812~825, 1970
- 3) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域の Cephapirin に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 22 (8): 1368~1380, 1974
- 4) 岩沢武彦: 新半合成 Cephalosporin C 系抗生物質 Ceftezole に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 24 (4): 1200~1216, 1976
- 5) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Cephacetrile に関する基礎的、臨床的研究。耳鼻咽喉科展望 21 (4): 414~429, 1978
- 6) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における T-1551 に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-6): 859~869, 1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Fundamental and clinical investigations with 6059-S, a new β -lactam family derivative, were performed with the results which might lead to the following conclusions:

1) *In vitro* antibacterial activity: The minimum inhibitory concentration of 6059-S was tested by an agar plate dilution method. 6059-S revealed an excellent, broad spectrum antibacterial activity against standard strains of various bacteria. 6059-S had the same antibacterial spectrum as those of cephalosporin antibiotics. The MIC of *S. aureus* isolated from otorrhoea was distributed at a range from 3.13 to ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ of 6059-S, showing its peak at 6.25 $\mu\text{g/ml}$. Other strains of *E. coli*, *P. mirabilis* and *K. pneumoniae* were inhibited by ≤ 0.2 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$ of 6059-S. 6059-S showed the MICs of 3.13 to ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$, its peak at 12.5 $\mu\text{g/ml}$ against 60 strains of pathogenic *P. aeruginosa*.

2) Concentration in serum: The serum level of 6059-S in healthy adults given 500 mg reached to a maximum of 40.5 $\mu\text{g/ml}$ at 15 minutes after intravenous injection. Even 6 hours after intravenous injection, clinical effective serum 6059-S concentration of 1.2 $\mu\text{g/ml}$ was still demonstrable.

3) Concentration in tissues: Activity of 6059-S was demonstrable at the concentration of 6.1 $\mu\text{g/g}$ in human palatine tonsilla and 5.3 $\mu\text{g/g}$ in human mucous membrane of maxillary sinus one hour after intravenous injection, when the serum concentration of 6059-S was 22 $\mu\text{g/ml}$ and 22.2 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

4) Results of clinical treatment: When 6059-S was intravenously injected to 30 cases of representative infection in the otorhinolaryngologic field, clinical results were excellent in 22.0 cases, good in 7 cases and fair in one case. When the excellent and good cases were considered together, clinical response were obtained in 29 cases, 96.7 per cent.

No side effect was shown with intravenous injection of 6059-S.