

6059-S の人組織内濃度について（特に筋注における組織内動態）

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫・三上二郎

天使病院外科

戸次英一・平沢貞子・阿部 弘

天使病院内科

加藤 博・松田繁雄

塩野義製薬株式会社製造部醸酵開発部門

急性虫垂炎 17 例、胆石胆嚢炎 9 例、胃十二指腸潰瘍 5 例、腸閉塞症 4 例、腹壁瘻孔 2 例、痔瘻 1 例、メッケル憩室炎穿孔 1 例、動脈閉塞による下肢壊死 1 例、その他 5 例の計 45 例の患者で術前に 6059-S 500 mg 筋注を主体に投与し、各種臓器組織を手術時採取し濃度を測定した。うち 4 例は術前または術中に静注を行なって検索した。

本剤 500 mg 筋注時の成績を述べると、各種患者 33 名における血中濃度は注射後 1 時間で 19.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 16.4 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間で 12.8 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示した。胆嚢炎における A 胆汁内濃度は良い移行を示し、筋注後 2 時間でピークに達し、高値を示したものは 195.0 $\mu\text{g/ml}$ に達していた。B 胆汁内移行もよく、胆嚢管閉塞例でも B 胆汁内濃度は上昇し、20.1 $\mu\text{g/ml}$ に達した。

急性胆嚢炎の胆嚢壁内濃度および急性虫垂炎の虫垂内濃度は、炎症の程度に比例してよく移行し、虫垂内濃度では、正常虫垂および炎症軽度のものは 1.55~5.34 $\mu\text{g/g}$ 、中等度のものは 3.15~7.30 $\mu\text{g/g}$ 、重篤なものは 5.35~8.05 $\mu\text{g/g}$ であった。胃潰瘍穿孔の膿性腹水内濃度は 2 時間半以上にわたり上昇を示した。メッケル憩室炎穿孔の腹水内濃度は 1 g 静注後約 1 時間でピークに達したが、その後の下降はゆるやかであった。漿液性の多い腹水では高濃度の移行を示したが、粘稠濃厚な膿汁では移行は低値にとどまった。炎症のない大網組織では筋注後 2 時間 18 分で 2.5 $\mu\text{g/g}$ の低濃度を示し、2 時間および 3 時間値は測定限界以下であった。

緒 言

一般に抗生剤の使用に当って、投与量、投与方法、投与間隔の決定は常に留意せねばならぬ問題点である。従来これを決定する要因として、起炎菌の MIC の測定、HARRY EAGLE (1953) 等による菌と薬剤の動態、薬剤の血中および尿中濃度の動態が参考とされてきた。しかし、化学療法において、最も必要であるのは血中濃度ではなく、目的とする炎症組織内抗生剤濃度であることは当然である。これを人体で測定することは非常に困難であり、特にその動態についての検索はほとんど不可能である。一般には動物実験で各組織内動態を検索して、人体組織内動態を推定しているのが現況である。しかし、動物に人体内における同様の病態を作り出すことは非常に困難であり、従って動物実験の結果をそのまま臨床上に応用することは、かなりの無理があろう。

临床上、特に外科系においては種々の組織を摘出する機会がある。この機会を利用して抗生剤の組織内濃度を測定する試みは、既に各種の薬剤について行なわれている。しかし、その例数は必ずしも多くはなく、特に経時的に検索することは不可能に近い。したがって、多数の種々の薬剤の測定値の集積から組織内動態を類推する他はなく、これらの研究の 1 つ 1 つが極め

て貴重のものであるといえる。

これらの研究には 1974 年大久保らの Carbenicillin の臓器内濃度の研究があり¹⁾、ハンガリーの Kiss らは肺、心筋、弁膜等の Methicillin、Gentamicin などの組織内濃度を測定している²⁻⁴⁾。また、最近、谷村らは Cefoxitin、Cefotiam などにおいて胆嚢組織の組織内濃度を検索している^{5,6)}。

著者らも既に静注用 Doxycycline⁷⁾、筋注用 Dibekacin⁸⁾、経口剤の Bacampicillin⁹⁾、Cefamandole の筋注^{10,11)}、Cefmetazole の静注^{12,13)}、Cefotaxime の静注^{14,15)}、さらには Cefoperazone の静注^{16,17)}等によって人体組織内抗生剤濃度の検索を行なってきた。今回さらに 6059-S の炎症組織内濃度の検索を筋注を主体とする投与により行ない、若干の興味ある所見を得たので報告する。

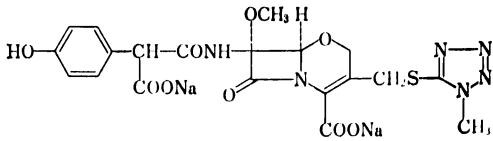
対象と検索方法

1. 使用薬剤

6059-S は白色~黄白色の吸湿性を有する粉末で、250 mg、500 mg、1,000 mg の 3 種の vial 剤があり、筋注および静注用として提供される。

化学構造式は Fig. 1 のとおりである。

Fig. 1 Chemical structure of 6059 S



化学名は (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

分子式は $C_{20}H_{18}N_6O_9SNa_2$ で、分子量は 561.44 である。

水にきわめて溶けやすく、(1 ml 中に 1 g 以上溶ける)、メタノールに溶けやすく、エタノールに溶けにくく、アセトン、エーテル等には、ほとんど溶けない。

水溶液の pH は 5.0~7.0 である。

2. 対象症例

症例は 1979 年 3 月から 12 月までの 10 ヶ月間に、天徳病院外科に入院し、手術をうけた患者 45 例を対象とした。男性は 20 例、女性 25 例であった。年齢別では 6 才から 81 才まで、疾患別では、急性虫垂炎(腹膜炎) 17 例、胆石症、胆嚢炎 9 例、胃十二指腸潰瘍 5 例、腸閉塞症 4 例、腹壁瘻孔 2 例、痔瘻 1 例、メッケル憩室穿孔による急性腹膜炎 1 例、ASO 1 例、その他 5 例である。

3. 試料の採取ならびに保存

全例手術時に試料を採取したが、41 例は術前 6059-S 500 mg を筋注して手術時に試料を採取した。2 例は手術中に 1 g を静注して試料を採取し、2 例は 1 g または 2 g を点滴静注後に試料を採取した。なお、手術前に抗生剤を投与された患者は十分な排泄期間を置いたことを確かめて実施した。本剤投与後試料採取時の時間、または臓器の血行遮断時の時間をチェックし、またなるべくこの時間に末梢血を採血して血中濃度と対比させた。

胆石症の手術に際して、著者らは通常逆行性胆嚢摘出術を施行している。したがってまず総胆管に胆嚢管からのチューブ挿管を行ない、A 胆汁を採取後、術中胆管造影を行ない、その後に胆嚢摘出術を施行する。したがって胆嚢管は A 胆汁採取前に結紮され、A、B 胆汁間の交差は通断されることとなる。B 胆汁の一部は穿刺により採取したが、一部は胆嚢摘出後直ちに胆嚢から採取した。A、B 胆汁とも経時的採取を心掛けて、6059-S の動態解明の資料とした。胆嚢壁は切開き、附着した血液、胆汁等をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗滌して凍結保存した。

急性虫垂炎では、開腹後まず腹水を採取し、抽出した虫垂は原則として内腔を開いて糞石等を取除き、表面の血液、胆汁等をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗滌して -20°C にて凍結保存した。1 例の穿孔性虫垂炎症例では炎症性変化が強く且つ周辺組織との癒着のため定型的な切除が出来ず、結果的に試料を経時的に採取する形となった。

その他の組織についても、経時的に採取を心掛けて、炎症組織内移行の検索に供することとした。これらの凍結保存試料は、凍結状態のまま塩野製薬株式会社製造部(兵庫県尼崎市)に送付して測定に供した。

4. 測定方法

試料はゆっくり融解後、血清はそのまま、胆汁、膿汁等は 3,000 rpm 10 分間の遠心沈殿後の上清を測定に供した。組織は秤量後、その重量の 4 倍量の 1/20 M の磷酸 buffer (pH 7.0) を加え、polytron homogenizer で homogenate を作製し、3,000 rpm 10 分間遠心沈殿後、その上清を測定に供した。

濃度測定は *E. coli* 7437 を検定菌とする大型平板 agar well 法により行なった。標準液としてモニター 1 で作製した標準液系列を血中濃度に用い、腹水、膿汁、胆汁、組織内濃度に対しては、1/20 M 磷酸 buffer (pH 7.0) で作製した標準液系列を用いた。この測定法の測定限界は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

検討成績

1. 500 mg 筋注時の組織内濃度

各種人体組織における測定結果を Table 1~3 に示す。

胆嚢炎および胆管炎 9 例については Table 1 に示すが、症例 No. 8 を除く 8 症例は手術前に各々 7~13 日間の 6059-S 治療を受け、治療あるいは軽快した症例である。その治療成績の概要と組織内濃度を合わせて記載した。

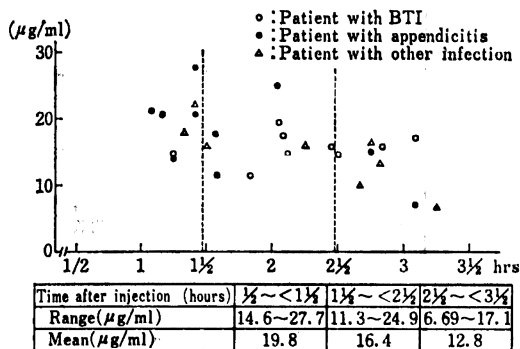
Table 2 は急性虫垂炎の手術例 17 例と他の手術時に虫垂の合併切除を行なった 5 症例 (No. 6, 7, 8, 9, 10) の合計 22 症例で、虫垂内濃度を主体に血中、腹水中濃度などを記載した。なお、症例 No. 13, 19, 20, 22 の 4 症例は手術後腹膜炎治療として、6059-S 投与を行なった例である。

Table 3 はその他感染性疾患の外科手術時に採取した各種組織の濃度を測定した成績である。症例 No. 6 は手術後、腹壁瘻孔治療のため 6059-S 投与を行なった。

1. 血中濃度

6059-S 500 mg 筋注時の血中濃度は経時的採取はできなかったが、33 患者で 34 ポイントを測定した。小児

Fig. 2 Plasma levels of 6059-S after 0.5 g intramuscular injection in patients with various infection



例を除き成人での測定結果についてグラフ化したものを Fig. 2 に示す。

投与後 1, 2, 3 時間を中心にその前後 30 分ずつを含めた測定結果をまとめると, 30 分~1 時間 30 分未満では 14.6 µg/ml~27.7 µg/ml に分布し, 平均 19.8 µg/ml, 1 時間 30 分~2 時間 30 分未満では 11.3 µg/ml~24.9 µg/ml に分布し平均 16.4 µg/ml, 2 時間 30 分~3 時間 30 分未満では 6.69 µg/ml~17.1 µg/ml の分布で平均 12.8 µg/ml となった。本剤は良好な血中移行を示し, 持続時間も長い傾向を示した。また, この濃度は臨床的にも有効濃度に達しているといえる。なお, 疾患別には血中濃度の差は認めなかった。

2. A, B 胆汁および胆嚢壁内濃度

Table 1 にこの成績をまとめて示す。症例 No. 1, 7, 8 では胆嚢管は開放していたが, 他の例は閉塞を認めた症例である。

a) A 胆汁 (総胆管内胆汁) 内濃度

500 mg 筋注後 48 分~3 時間 15 分の測定結果であるが, 1.85 µg/ml~195 µg/ml の濃度を示し, 全例において 20 µg/ml 以上の高値を認めた。特に, 症例 No. 5 では 2 時間 5 分後に 195 µg/ml を示し, その 5 分後に 145.0 µg/ml とやや低下したが, 低下はゆっくりで長時間高濃度を持続するといえる。症例 No. 4, 6, 9 は総胆管結石を有している症例で, 本剤の A 胆汁への移行は濃度上昇がやや遅れ, ピーク時間も遅れる傾向がうかがえるが, これらの症例を除いて考えるとピーク値への移行時間は約 2 時間といえる。

b) B 胆汁 (胆嚢内胆汁) 内濃度

9 例中 8 例について B 胆汁内濃度を測定し, そのうちの 2 例では, 経時的に 2 度の採取を行なった。B 胆汁内濃度は A 胆汁に比して低値であるが, 注射後 57 分~2 時間 35 分の間に 1.9 µg/ml~24.0 µg/ml の濃度を示し, 全例 3.0 µg/ml 以上の濃度を認めた。

症例 No. 5 では, 筋注後 2 時間 25 分で 20.1 µg/ml を示したのを初めとして, 症例 No. 2, 3, 6, 9 の胆嚢管閉塞例でも, 開放例に比し良好な移行を示している。これは本剤の B 胆汁への移行は胆嚢管のみによらず, 胆嚢動脈を通じて胆嚢壁からも移行が行なわれたものといえる。

c) 胆嚢壁内濃度

9 例の全例について, 注射後 1 時間 12 分~2 時間 37 分の間の胆嚢壁内濃度を測定し, 1.97 µg/g~9.50 µg/g の B 胆汁への移行を示唆する濃度を認めた。

症例 No. 8 では炎症状態が強く定型的胆嚢摘出ができず, 経時的に切除したが, 筋注後 2 時間 11 分の胆嚢底では 7.55 µg/g, 2 時間 16 分の胆嚢体は 7.45 µg/g, 2 時間 20 分後は 8.50 µg/g, 2 時間 27 分の胆嚢頸部は 7.95 µg/g であった。症例 No. 9 では筋注後 2 時間 35 分で 9.50 µg/g の高値を認めた。粘膜とその他の部分に分割測定した 3 例ではいずれも粘膜部が高値を示した。症例 No. 4 では萎縮胆嚢のため濃度は 1.97 µg/g と低値であった。炎症の強い胆嚢へは 2 時間以上でピークに達し, 炎症状態に比例して高濃度を示した。

3. 急性虫垂炎における組織内濃度

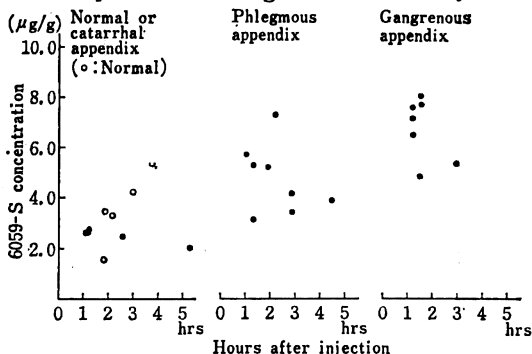
22 例の測定結果を Table 2 に示す。

a) 虫垂内濃度

正常虫垂と炎症程度の軽いカタル性, 炎症程度の中等度の蜂窩織炎性, および炎症の重篤な壊疽性, 穿孔性の 3 群に分けて虫垂内濃度と採取時間との関係を Fig. 3 に示した。

正常およびカタル性では 1.55 µg/g~5.34 µg/g, 蜂窩織炎症では 3.15 µg/g~7.30 µg/g, 壊疽性および穿孔性では 5.35 µg/g~8.05 µg/g の濃度を示し, 炎症が強い程高い移行を示す成績を得た。症例 No. 22 の穿孔性虫垂炎例では定型的切除が困難で, 経時的な部分切除を行なったが, 虫垂根部で 4.87 µg/g, 炎症の強い体

Fig. 3 Correlation of 6059-S concentration in appendix after 0.5 g intramuscular injection



2°45'	26.9						
2°47'	21.5						
3°7'	55.2						
3°15'	55.2						
3°57'							
1°12'	1.9 (Punctured)						
1°30'	3.8						
1°33'	3.21 (With pus)						
1°38'	3.93 (Punctured)						
1°48'	7.45						
2°5'							
2°20'							
2°25'							
2°35'							
1°12'	3.55 (Mucous membrane, Other part 2.40)	20.1	12.6	55.2	12.5	24.0 (Punctured)	3.18
1°30'	6.0 (Mucous membrane, Other part trace)						
1°48'	3.45						
2°5'							
2°11'							
2°16'							
2°20'							
2°25'							
2°27'							
2°35'							
2°37'							
Wall of gall bladder (μg/g) time after injection							
7.55 (Fusidus)							
7.45 (Body)							
8.50 (Body)							
7.95 (Cervix)							
6.15 (Mucous membrane, Other part 5.11)							
4.93							
1.97 (Atrophic gall bladder)							
Inflammatory degree of gall bladder wall							
Cystic duct obstructed							

• Diluted by biligradin solution for cholangiography
 ** No growth

部で粘膜内は 8.05 $\mu\text{g/g}$ 、その他の体部は 7.70 $\mu\text{g/g}$ となり、虫垂間膜で 2.27 $\mu\text{g/g}$ を得た。この差異は時間的なものよりは炎症状態の差により起こったもので、炎症の強い組織は血行が保全されている限り、高い抗生剤濃度が得られるといえる。

b) 腹水内濃度

炎症程度の軽い No. 3 の症例では 16.3 $\mu\text{g/ml}$ の腹水内濃度を得たが、この腹水は漿液性で、かつ筋注後 1時間 15 分の値であり、血中濃度のピーク時の附近であることより、腹水内濃度は筋注後急速に上昇するものと考えられる。一方、症例 No. 22 の重篤な虫垂炎(腹膜炎)の膿性腹水では胆汁の混合による粘稠度によって濃度に差があり、胆汁そのものに対する移行にはかなりの時間を要し、しかも必ずしも移行は良いとはいえない成績であった。

4. その他の組織内濃度

13 例の測定結果を Table 3 に示す。以下主な成績を組織別に述べる。

a) 胃十二指腸潰瘍における組織内濃度

症例 No. 1 では大網膜を経時的に採取したが、筋注後 2 時間では 6059-S 濃度は 1.6 $\mu\text{g/g}$ 以下であり、2 時間 18 分には 2.5 $\mu\text{g/g}$ と上昇したが、3 時間 15分、30分には測定限界以下となった。3 時間 19分に摘出した胃壁では 3.15 $\mu\text{g/g}$ を得た。

症例 No. 2 は胃潰瘍の穿孔例で、急性腹膜炎を合併し、全身状態が不良のため穿孔部の閉鎖ドレナージのみを行なった。6059-S 500 mg 筋注後 2 時間 40 分の膿性腹水内濃度は 8.81 $\mu\text{g/ml}$ を示し、その 5 分後は 11.3 $\mu\text{g/ml}$ と上昇していた。膿栓の附着した大網膜は 2 時間 53 分で 7.30 $\mu\text{g/g}$ の値を示した。このことは膿性の腹水では 3 時間近くから腹水中への移行が増加していくことを示している。

b) 腹壁瘻、痔瘻における組織内濃度

症例 No. 6 において 500 mg 筋注後 1 時間の瘻孔内濃度は 2.76 $\mu\text{g/g}$ であった。25 分後には 1.90 $\mu\text{g/g}$ とやや低下したが、その 5 分後には 2.41 $\mu\text{g/g}$ と上昇した。この差異は瘻孔と同時に採取した周辺組織の炎症程度等による影響と考えられる。この例では起炎

Table 2 6059—S concentration in various body fluid and tissues from patients with acute appendicitis and others after 500 mg intramuscular administration

Case No. Name	Age, Sex Body weight	Diagnosis (Remarks)	Time after injection	6059-S concentration			WBC
				Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	In appendix ($\mu\text{g/g}$)	In ascites ($\mu\text{g/ml}$)	
1. AS	15, F 36 (kg)	Catarrhal appendicitis	1° 10' 1° 11'	20.7	2.65		17,000
2. RK	9, F 35 (kg)	Catarrhal appendicitis	1° 11' 1° 25'	20.5	2.65		12,500
3. KS	15, F 38 (kg)	Catarrhal appendicitis with ascites	1° 15' 1° 25'	27.7	2.75	16.3	13,000
4. TO	40, M 60 (kg)	Catarrhal appendicitis	2° 35' 3° 5'	6.93	2.50		10,500
5. MS	21, F 48 (kg)	Catarrhal appendicitis	5° 20'	4.1	2.00		11,300
6. KS	81, F 67 (kg)	Left ovarian cyst	2° 7'		3.30 (Appendix) 9.30 (Cystwall)	0.32 under (Content)	4,900
7. MW	48, F 45 (kg)	Cholelithiasis	1° 50'		1.55		4,700
8. HE	31, F 61 (kg)	Cholelithiasis	1° 55'		3.45		7,300
9. KK	46, M 50 (kg)	Gastric ulcer	3°		4.23		4,900
10. YA	52, M 55 (kg)	Involving of sigmoid	3° 43'		5.34		7,800
11. KK	48, M 54 (kg)	Phlegmous appendicitis	1° 5'	21.1	5.75		15,000
12. HS	18, F 48 (kg)	Phlegmous appendicitis	1° 21'		3.15		9,600
13. HK	22, F 60 (kg)	Phlegmous appendicitis (<i>E. coli</i> MIC 10^8 : 0.2 10^6 : 0.1)	1° 22' 1° 35'	11.5	5.30		17,000
14. TI	30, F 62 (kg)	Phlegmous appendicitis	1° 54' 2° 2'	24.9	5.20		10,500
15. IN	8, F 28.5 (kg)	Phlegmous appendicitis with right inguinal hernia	2° 2° 15' 2° 25'	-26.0	5.40 (Hernia sack) 7.30 (Appendix)		12,500
16. SN	38, F 55 (kg)	Phlegmous appendicitis	2° 45' 2° 50'	14.9	3.40 (Mucous membrane) 4.15 (Other part)		9,200
17. YS	28, F 40.5 (kg)	Phlegmous appendicitis	4° 27' 4° 46'	20.7	3.90		11,000
18. YY	50, M 43 (kg)	Gangrenous appendicitis	1° 15' 1° 34'	17.6	6.51		13,500
19. AK	8, F 30 (kg)	Gangrenous appendicitis (<i>E. coli</i> MIC 10^8 : 0.2 10^6 : 0.1)	2° 45' 3° 3° 15'	16.5	5.35	2.67	18,500
20. UT	6, F 17 (kg)	Perforative gangrenous appendicitis (<i>E. coli</i> MIC 10^8 : 0.2 10^6 : 0.1)	1° 10' 1° 15' 1° 30'	38.5	7.15	21.5	15,800
21. SK	10, F 36.5 (kg)	Perforative gangrenous appendicitis	1° 13' 1° 15'	14.1	7.56	11.3	13,600
22. TS	67, M 73 (kg)	Perforative gangrenous appendicitis (<i>K. pneumoniae</i> MIC 10^8 : 0.39 10^6 : 0.2)	1° 33' 1° 35' 1° 36' 1° 38' 1° 43'		4.87 (Radix) 8.05 (Mucous membrane) 7.70 (Other part) 2.27 (Meso-appendix)	1.23 (Pus) 5.02 1.18 (Pus)	11,300

Table 3 6059-S concentration in various body fluid and tissues from patients with acute or subacute infectious diseases after 500 mg intramuscular injection

Case No. Name	Age, Sex Body weight	Diagnosis (Remarks)	Time after injection	6059-S concentration		
				Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Tissues or body fluid	In tissues ($\mu\text{g/g}$ or ml)
1. KN	68, F 36 (kg)	Duodenal ulcer with acute pancreatitis	2°	9.92	Omentum	1.6 under
			2° 18'		Omentum	2.5
			2° 40'			
			3° 15'		Omentum	1.6 under
			3° 19'		Normal gastric wall	3.15
2. SN	45, M 60 (kg)	Perforative gastric ulcer with acute peritonitis	2° 40'	15.9	Ascites with pus	8.81
			2° 45'		Ascites with pus	11.3
			2° 53'		Omentum	7.30
			3° 30'			
3. IA	65, M 74 (kg)	Gastric ulcer (ulcer IV)	2° 30'	u 0.32	Omentum	0.32 under
			2° 35'		Omentum	0.32 under
			4° 35'		Gastric ulcer tissue	1.78
					Normal gastric wall	2.64
			7° 10'			
4. KK	46, M 50 (kg)	Gastric ulcer (ulcer II)	2° 33'	16.3	Normal gastric wall	5.75
			2° 45'		Lymph node	2.64
5. SN	45, M 44 (kg)	Gastric ulcer (ulcer IV)	2° 20'	6.69	Gastric ulcer tissue	5.12
			3°		Normal gastric wall	3.56
			3° 15'		Omentum	1.96
6. IH	29, M 54 (kg)	Abdominal fistula with abscess <i>S. epidermidis</i> MIC 10 ⁸ : 12.5 10 ⁶ : 12.5 (0.5g \times 2 IM, at 12 hrs)	1°	17.9	Fistula wall	2.76
			1° 20'			
			1° 25'		Fistula wall	1.90
			1° 30'		Fistula wall	2.41
					Drained pus (2 days later)	2.90
	Drained pus (4 days later)	Trace				
7. TN	15, M 45 (kg)	Abdominal fistula with abscess	2° 20'	13.3	Abscess wall	3.75
			2° 49'		Pus in abscess	Trace
8. TS	16, M 49 (kg)	Anal fistula	1° 30'	15.8	Fistula wall	1.80
9. TY	76, M 45 (kg)	Intestinal obstruction with strangulation	3°		Intestinal wall	20.2
					Mesenterium	19.4
					Intestinal content	Trace
					Ascites with pus	24.0
10. MS	30, M 58.5 (kg)	Right lung bulla in upper lobe	1° 10'		Lung tissue	5.55
11. MS	64, M 83 (kg)	Left testicular hydrocele	1° 55'	15.9	Hydrocele content	Trace
			2° 2'		Hydrocele wall	3.73
			2° 15'			
12. TK	34, F 41 (kg)	Left thyroid cyst, Papillary adenoma	2° 6'		Cyst wall	6.30
					Normal thyroid	7.00
13. AA	69, M 32 (kg)	ASO bilateral upper legs with abscess and fistula	1° 10'	22.1	Fistula pus	6.99
			1° 12'		Foot skin	4.71
			1° 17'		Foot artery clamped	Trace
			1° 22'		Foot skin	2.80
			1° 25'		Upper leg skin	6.33
					Upper leg muscle	8.24
					ASO artery wall	13.3
	Ischiadic nerve	8.04				
	Bone marrow	3.0				

は 10^6 および 10^8 で $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。この患者は術後 6059-S による治療を行なったが、1 日 2 回 500 mg の筋注にて臨床効果は有効と判定された。術後 2 日目筋注後 12 時間に排泄された胆汁内の 6059-S 濃度は $2.90 \mu\text{g/ml}$ を得たが、その 4 日後に測定した減少せる分泌物内の 6059-S 濃度は trace であった。

症例 No. 7 では筋注後 2 時間 20 分の膿瘍壁および内容の胆汁内濃度を測定し、膿瘍壁は $3.75 \mu\text{g/g}$ を得たが、胆汁では trace であった。

c) 腸閉塞における組織内濃度

症例 No. 9 は絞扼性腸閉塞例で、発症後 48 時間を経過し、回腸切除を行なった。炎症程度は高度であり、腸内濃度は $20.2 \mu\text{g/g}$ 、腸間膜で $19.4 \mu\text{g/g}$ を得たが、腸内容の濃度は trace であった。膿性腹水では $24.0 \mu\text{g/ml}$ の値を得た。

d) 動脈閉塞における組織内濃度

症例 No. 13 の動脈硬化性下肢動脈閉塞症の患者で壊疽に陥った下肢大腿切断時に、500 mg を筋注してその組織内濃度を検索したが、足関節部に潰瘍、瘻孔、膿瘍を形成しており、筋注後 1 時間 10 分の胆汁内濃度は $6.99 \mu\text{g/ml}$ を得た。1 時間 12 分の足関節皮膚は $4.71 \mu\text{g/ml}$ であったが、大腿動脈を駆血帯でしめて、動脈血流を遮断した 1 時間 17 分の皮膚内濃度は trace となり、血流再開した 22 分には $2.80 \mu\text{g/g}$ となった。筋

注後 1 時間 25 分で大腿切断を行なったが、切断部の各種組織内濃度は Table 3 のとおりである。6059-S は血流の不良な組織にも比較的移行しており、組織移行の良好な薬剤と云える。

II. 静注による組織内濃度

Table 4 に 4 例の結果をまとめて示す。2 例に術中 1 g を静注、2 例におのおの 1 g または 2 g の点滴静注を行ない術中に各種組織を採取し、濃度測定した。なお症例 No. 1, 2, 4 の腹膜炎は手術後 6059-S を投与し、治療を行なった症例である。

症例 No. 1 は胃癌、胃切除後の縫合不全による腹膜炎例で、本剤 2 g 点滴静注直後の膿性腹水内濃度は $8.38 \mu\text{g/ml}$ を得た。

症例 No. 2 はメッケル憩室炎の穿孔による汎発性腹膜炎で、本剤 1 g 静注後の膿性腹水は 15 分後 $12.7 \mu\text{g/ml}$ 、17 分後 $14.9 \mu\text{g/ml}$ 、50 分後 $30.5 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間 28 分後 $18.7 \mu\text{g/ml}$ をしめていた。本例は切腹をあきらめ腸瘻をメッケル憩室穿孔部で造設した。

症例 No. 3 は結腸癌であるが、狭窄による炎症を合併しており、癌組織内濃度は $13.9 \mu\text{g/g}$ を得た。一方炎症を伴わない肛門側の結腸内濃度は trace であった。ここでも炎症を伴っていれば癌組織へも抗生剤は移行することを示している。

症例 No. 4 は大腿ヘルニア嵌頓による腸閉塞例で、

Table 4 6059-S concentration in various body fluid and tissues from patients with acute or subacute infectious diseases after intravenous administration

Case No. Name	Age, Sex Body weight	Diagnosis (Remarks)	Time after injection	6059-S concentration		
				Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Tissues or body fluid	In tissues ($\mu\text{g/g}$ or ml)
1. MN	60, M 59 (kg)	Acute peritonitis after gastrectomy, gastric cancer [<i>E. coli</i> MIC 10^8 :0.2, 10^6 :0.2 2g IVD/2 hrs (WBC 15,800)]	30'		Ascites with pus	8.38
2. FT	73, F 35 (kg)	Perforative MECKEL'S diverticulitis with acute panperitonitis [1g IV (WBC 16,600)]	15'		Ascites with pus	12.7
			16'		Ascites with pus	14.0
			17'		Ascites with pus	14.9
			48'		Appendix	10.67
			50'		Ascites with pus	30.5
1° 28'		Ascites with pus	18.7			
3. TI	66, M 47 (kg)	Sigmoid cancer with subacute obstruction [1g IV]	20'		Cancer tissue	13.9
			36'	38.1	Sigmoid wall (Anal part)	Trace
			52'		Appendix	15.7
4. CA	37, F 57 (kg)	Intestinal obstruction with incarceration of right femoral hernia [1g IVD/1 hr]	1° 22'		Necrotic intestine	11.7
			1° 30'	75.9	Oral intestine	19.8
					Anal intestine	19.2
					Appendix	14.8
					Hernia sack	18.3

回腸は壊死に陥っており切除も行なった。1 g 点滴静注終了後 1 時間 22 分に切除を行なったが、壊死回腸部で 11.7 $\mu\text{g/g}$ 、肛門側の回腸で 19.2 $\mu\text{g/g}$ 、口側の回腸で 19.8 $\mu\text{g/g}$ の濃度を得た。喉嚨後 24 時間以上を経過しており腹膜炎を合併していたが、口側、肛門側で濃度差の少ないのは点滴静注を行なったためであると考えらる。

考 察

今日、化学療法施行時の人体内における吸収排泄の動態は、血中濃度の推移、尿中からの排泄動態について検索されている。しかし、より意義があると考えられるのは、炎症組織内濃度、特にその動態であろう。

今日まで多くの研究者によって、各種の化学療法剤の組織内濃度の検索が行なわれているが、臨床における組織内濃度では、投与後ある時点での数値を求め得るのみであり、同一個体内の組織内濃度の経時的变化を追求することは不可能に近い。今回の 6059-S の研究においても、可及的に経時的变化を追究するように計画したが、実施し得たものは、ごく少数例にとどまった。

血中濃度は各時間の前後 30 分ずつの値を平均化したものであるが、本剤 500 mg 筋注後 1 時間で 19.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 16.4 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間で 12.8 $\mu\text{g/ml}$ となり、他の報告¹⁰⁾ の 1 時間 21.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間 20.1 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間 12.2 $\mu\text{g/ml}$ よりやや低値であるが、各種患者の手術時におけるものであること等を考えれば納得のいく値である。

総胆管内胆汁の抗生剤濃度は、通常経皮肝内胆管造影時またはドレナージの胆汁、あるいは T-tube による総胆管ドレナージの際の排泄胆汁によって測定されている。しかし、胆汁瘻時の胆汁排泄動態は、手術時の動態とは異なっており、手術時には麻酔の影響はあるにせよ、炎症の存在している人体の病態生理像をそのまま有しているといえる。したがって、A胆汁における抗生剤の動態は、手術時に経時的に採取したもので検討することが望ましいといえる。本剤の A胆汁内濃度は比較的高く、500 mg の筋注による数値であることを考えると静注ではもっと高い値を示すと想像される。

胆嚢内の B胆汁内濃度は、胆嚢管閉塞例でも中等度の濃度を示した。このことは、B胆汁内抗生剤移行は胆嚢壁からも行なわれることを示している。

胆嚢壁内濃度は炎症の程度に比例して高値を示し、経時的に切除した 1 例では 2 時間 20 分に 8.50 $\mu\text{g/g}$ のピークを示した。

急性虫垂炎における組織内濃度は炎症程度に比例して高い移行を示した。外科系の各科領域で炎症組織を切除

する機会は稀ではないが、炎症程度の軽い組織より、炎症程度の強い組織まで摘出し得る機会は急性虫垂炎以外にはない。したがって、炎症程度の異なった虫垂組織内濃度を検索することにより、抗生剤の炎症組織との関連が検討できることになる。著者らはこの点に着目して各種抗生剤の虫垂組織内濃度を検索してきたが、静注法では個体差のばらつきが大きく、しかも排泄が早いので、経時的切除は不可能となり筋注法が適していると考えらる。既に、Dibekacin, Cefamandole では筋注を行なって組織内濃度を検索し、炎症状態と同様な関連を認めているが¹¹⁾、今回の 6059-S でも筋注による検討を行なったので、炎症状態との関連が明らかにされたものと考えらる。本剤の筋注では血中濃度のピークは注射後 1 時間にあるとされるが、組織内濃度のピークはこれよりやや遅れて、1 時間半ないし 2 時間で達すると推定される。もちろん、局所の循環が確保されている場合であるが、抗生剤の炎症組織内濃度は筋注においては、炎症程度に比例して炎症の強いもの程早期に、かつより高い上昇を示し、血中濃度のピークよりやや遅れてピークに達し、下降もまた炎症の強いもの程ゆるやかであるといえる。しかし、炎症が軽いか、あるいは存在しない組織では組織内移行の良好な薬剤でも、ほとんど移行しないか、またはごく少量の移行で、排泄もまた速やかであるといえる。抗生剤の組織内濃度は、炎症程度との関連が一つの大きな因子となると考えらる。

腹水の移行でも炎症程度との関連があり、漿液性の腹水では移行は速やかであるが、濃度は比較的低く、排泄も速い。しかし、膿汁性の腹水では、膿汁の程度によって大きな差があり、粘稠、濃厚な膿汁では移行は悪く、しかも 2 時間から 3 時間かかってピークに達するようである。このことは膿瘍壁と膿汁との関係からも明らかで、血流の確保されている膿瘍壁は炎症程度に応じて高濃度の抗生剤組織内移行を示すが、膿汁自体へは血流がないため、拡散による移行が行なわれず、長時間たっても移行が少なく低濃度を示すと考えらる。したがって、膿瘍では抗生剤のみによる治療は困難で、穿刺、切開、ドレナージ等の外科的処置が必要な理由と考えらる。

起炎菌を検索し、その MIC を測定し得たものは一部であったが、今日問題とされているグラム陰性桿菌群では *E. coli* 5 株、*K. pneumoniae* 1 株が得られた。その MIC は *E. coli* では 10^8 cells/ml で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/ml で 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、一方 *K. pneumoniae* では 10^8 cells/ml で 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/ml で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。6059-S の 500 mg 筋注における各組織内濃度は、これらの菌の MIC を大幅に上廻

っており、6059-S は 1 回 500 mg 1 日 2 回の筋注で十分な効果が期待できる抗生剤であるといえる。

文 献

- 1) 大久保 洩, 他: 人手術例における Carbenicillin の血中濃度と臓器内濃度について。Chemotherapy 22: 140~141, 1974
- 2) Kiss J.; *et al.*: Untersuchung der Methicillinkonzentration im Serum, in der perkardialen Flüssigkeit und Myokard beim Menschen. Acta Chir. Acad. Sci. Hung. 16: 351~357, 1975
- 3) Kiss I. J.; E. FARAGÓ, B. KISS & I. VÁRHELYI: Pharmacokinetic study of rifampicin in biliary surgery. Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 16: 105~109, 1978
- 4) Kiss J.; E. FARAGÓ, A. GÖMÖRY, P. HOMCLAY & I. S. KISS: Gentamicin in cardiac surgery. Acta Chir. Acad. Sci. Hung. 18: 133~139, 1977
- 5) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(Ⅲ) —とくに Cefoxitin の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について。Chemotherapy 26 (S-1): 412~428, 1978
- 6) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(V) —とくに Cefotiam (SCE-963) の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について。Chemotherapy 27(S-3): 434~451, 1979
- 7) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫: Doxycycline の組織内濃度について。Jpn. J. Antibiot. 28: 775~777, 1975
- 8) NAKAMURA T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 26: 377~378, 1978
- 9) NAKAMURA T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 27 (S-4): 202~205, 1979
- 10) 戸次英一, 平沢貞子, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 加藤 博, 松田繁雄: 抗生剤の胆道系組織内濃度について (Cefamandole の筋注による検査および内視鏡治療との関連について)。Chemotherapy 27 (S-5): 346~353, 1979
- 11) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: Cefamandole の組織内濃度について (特に炎症との関係について)。Chemotherapy 27 (S-5): 340~347, 1979
- 12) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の組織内濃度について —とくに炎症組織内濃度の経時的変化について。Chemotherapy 27: 275~282, 1979
- 13) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の臨床的研究。特に胆道系疾患について。Jpn. J. Antibiot. 32: 606~611, 1979
- 14) 葛西洋一, 中村 孝, 戸次英一, 他: Cefotaxime の臨床的研究 (特に胆道系疾患について —臨床効果と組織内濃度の考察)。Chemotherapy 投稿中
- 15) 葛西洋一, 他: Cefotaxime の人組織内濃度について —特に炎症組織内動態について —。Chemotherapy 28 (S-1): 81~88, 1980
- 16) 平沢貞子, 他: 急性胆嚢炎, 胆管炎における Cefoperazone (T-1551) の臨床的研究 (治療効果と組織内濃度について)。Jpn. J. Antibiot. 投稿中
- 17) 橋本伊久雄, 他: Cefoperazone の人組織内濃度について (特に組織内動態について)。Chemotherapy 投稿中
- 18) 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

CLINICAL PHARMACOKINETICS OF 6059-S IN INFECTED TISSUES FOLLOWING INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA and JIROH MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital (Franciscan Missionaries of Mary)

EIICHI BEKKI, SADAKO HIRASAWA and HIROMU ABE

Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital (Franciscan Missionaries of Mary)

HIROSHI KATOH and SHIGEO MATSUDA

Department of Fermentative Product Laboratories, Shionogi & Co. Ltd.

A new antibiotic drug, 6059-S for parenteral use, one of the oxacephem with marked resistance to β -lactamase, was administered to 45 hospitalized patients with infection of abdominal organs: 17 with acute appendicitis, 9 with cholecystitis and cholelithiasis, 5 with gastric and duodenal ulcer, 4 with intestinal obstruction, 3 with abdominal and anal fistula and 7 with others.

In 41 cases, 6059-S in a dose of 500 mg was given intramuscularly before the operation. In 4 cases, 6059-S in a dose of 1 g to 2 g was given by intravenous single infusion or intravenous drip infusion before or during operation. Tissue specimens of different sites or body fluids were taken from the removed organs during the operation. The materials of purulent ascites, A-bile and B-bile were subsequently taken at intervals.

Blood levels of 6059-S were observed 19.8 $\mu\text{g/ml}$ at one hour, 16.4 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours and 12.8 $\mu\text{g/ml}$ at 3 hours by 33 patients after 500 mg intramuscular injection.

Concentrations of 6059-S in the A-bile increased gradually after administration and reached to the peak at 2 hrs, then they declined very slowly. 6059-S was observed in the B-bile through the gall bladder wall, and reached comparative quickly to high level after intramuscular administration.

In the appendix, concentrations of 6059-S were 1.55~5.34 $\mu\text{g/g}$ in the normal and the slight catarrhal cases, 3.15~7.30 $\mu\text{g/g}$ in the moderate phlegmous cases and 5.35~8.05 $\mu\text{g/g}$ in the serious gangrenous perforate cases. Concentration of 6059-S in the gall bladder wall and appendixes, was directly proportional to the degree of pathological changes of inflammation.

The peak of concentration in the purulent ascites in patient with perforation of MECKEL'S diverticulitis was 30.5 $\mu\text{g/ml}$ at 50 minutes after 1 g intravenous administration.

On the 6059-S concentration in blood, purulent ascites, A-bile, B-bile, appendix, gall bladder wall and infected tissues were observed higher than the MIC of 6059-S for *E. coli* and *K. pneumoniae* bacilli, after 500 mg of 6059-S intramuscular administration.

6059-S therefore will be a useful drug when used for chemotherapy of abdominal infectious diseases.