

6059-S の基礎的・臨床的研究

鈴木康稔・山作房之輔

水原郷病院内科

新しい β -lactam 系抗生剤で Oxacephem 系に属する 6059-S を水原郷病院入院の患者 14 名 (胆道感染症 5 例, 肝膿瘍 1 例, 腹膜炎 1 例, 尿路感染症 4 例, 肺炎 2 例, 不明熱 1 例) に用いて臨床効果を検討し, そのうち腎機能正常の 1 例に 1.0 g 静注時の血中濃度を測定した。

1.0 g 静注時の血中濃度は静注 30 分後で 57.6 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後で 46.6 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後で 24.4 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後で 5.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床効果については, 胆道感染症の 5 例は, 1.0 g \times 2~3/日を 6~25 日間使用し, 著効 2 例, 有効 3 例であった。肝膿瘍の 1 例は 2.0 g \times 2/日を 22 日間使用したが, 肝 CT 上膿瘍の大きさは変わらず無効であった。腹膜炎の 1 例は急性肺炎に合併したもので, 1.0 g \times 2/日を 13 日間使用し有効であった。尿路感染症の 4 例の起炎菌は, 1 例不明で残りは *E. coli*, *K. ozaenae*, *K. pneumoniae* が分離され, 0.25~1.0 g \times 2/日を 5~48 日間使用しいずれも有効であった。肺炎の 2 例は, いずれも基礎疾患を有しており, 1.0 g \times 2~3/日を 4~17 日間使用したが, 1 例有効, 1 例無効であった。不明熱の 1 例は 1.0 g \times 2/日を 19 日間使用し有効であった。以上 14 例中著効 2 例, 有効 10 例で, 有効率は 85% であった。

副作用としては 1 例に白血球ならびに好中球減少を認めたが, 投与終了後改善した。

また 14 例中 7 例に筋肉注射を施行したが, 従来の Cephalosporin 剤に比し局所痛が強く, リドカインの併用が必要と考えられた。

はじめに

6059-S は 1976 年塩野義製薬研究所にて開発された新しい β -lactam 系抗生剤で, 従来の Cephalosporin 骨格の硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換された化学構造を有し, Oxacephem 系と呼ばれる¹⁾。今回, 私たちはこの薬剤を使用する機会を得たのでここに報告する。

I. 血中濃度

1. 方法

6059-S 1 g を 1 日 3 回 8 時間ごとに one shot 静注で治療されている胆のう炎患者 (後で述べる臨床使用第 5 症例¹⁾) について, 第 9 回目の one shot 静注前および静注後 1/2, 1, 2, 6 時間目に採血して血中濃度を測定した。測定法は *E. coli* 7437 株を検定菌とする大型平板による agar well 法により, 血清原液測定には Moni-Trol I 希釈 standard curve を, 11 倍以上の希釈には pH 7 の PBS 希釈 standard curve を使用して塩野義製薬製造部で測定された。

2. 結果

結果は Fig. 1 に示した。第 8 回静注 8 時間後にあたる静注直前の血中濃度は 4.1 $\mu\text{g/ml}$ 残存しており, 静注 30 分後で 57.6 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後で 46.6 $\mu\text{g/ml}$,

2 時間後で 24.4 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後で 5.9 $\mu\text{g/ml}$ となり, 血中濃度半減期は 1.69 時間であった。

II. 臨床

1. 対象

対象患者は, 昭和 53 年 12 月から 54 年 12 月にかけて水原郷病院で取扱った入院患者で, 男性 4 例, 女性 10 例の計 14 例で, 年齢は 25 才から 78 才にわたった。

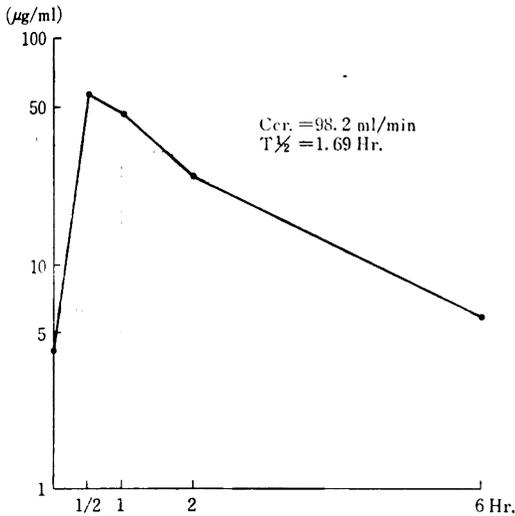
症例の内訳は胆道感染症 5 例, 肝膿瘍 1 例, 腹膜炎 1 例, 尿路感染症 4 例, 肺炎 2 例, 不明熱 1 例で, そのうち 9 例は何らかの基礎疾患を有していた。

これら 14 例のうち原因菌を分離できたものは尿路感染症 4 例のうち 3 例のみで, 分離菌はそれぞれ, *E. coli*, *K. ozaenae*, *K. pneumoniae* であった。

2. 投与量・投与方法

1 回量は 0.25~2.0 g, 1 日 2~3 回の投与を行なった。投与日数は 4~48 日にわたり, 総投与量は 7~88 g であった。投与方法は, 筋注 4 例, 筋注と点滴静注併用 3 例, 静注 3 例, 静注と点滴静注併用 2 例, 点滴静注 2 例であった。筋注は 1 回 0.5 g が 1 例, 1 g が 6 例で, 従来の Cephalosporin に比し強い痛みを訴えた。

Fig. 1 Serum levels of 6059-S after 1 g i.v. injection in case 5: Y. S., 45y. o., F, Cholangitis



Serum levels

Time after injection (Hour)	Before	1/2	1	2	6
Serum levels (µg/ml)	4.1	57.6	46.6	24.4	5.9

3. 成績

効果の判定は、原因菌の判明している場合はその消長を加味し、臨床症状と臨床検査成績の推移から著効、有効、やや有効、無効に判定した。

結果は Table 1 に示したとおりで、14 例に使用し著効 2 例、有効 10 例、無効 2 例で有効率は 85% であった。

症例 1 は胃癌で入院中、右季肋部痛と発熱を来たした症例で、臨床症状から胆のう炎と診断した。6059-S 1.0 g×2/日の使用で 4 日目には解熱し、右季肋部痛も消失した。6 日間計 12 g を使用し著効であった。

症例 2 は Vater 乳頭癌で cholecystoduodenostomy を行なった既往のある症例で、心窩部痛・黄疸・発熱を来たして入院した。6059-S 1.0 g×2/日の使用で 8 日目に解熱・心窩部痛・黄疸ともに漸次軽減し、白血球増加も消失し有効とした。

症例 3 は以前にも胆のう炎を起こし、胆のう摘出術を施行してある。今回右季肋部痛を訴え入院したが、入院後 38.9°C の発熱を認め、検査成績から胆道炎と診断した。6059-S 1.0 g×2/日の使用で 2 日目には解熱・右季肋部痛も漸次軽減し、肝機能も改善したため著効とした。

症例 4 は某医にて胆のう炎と診断され、CEZ+TOB による併用療法を施行されたが、腹痛・発熱ともに軽快

せず、当院に紹介され、入院した。6059-S 1.0 g×2/日に変更後 4 日目に解熱・腹痛などの自覚症状も消失し、白血球増加も消失したので有効とした。

症例 5 は昭和 32 年胆石症にて胆のう切除術を受けている。昭和 53 年 12 月末から皮膚の黄染に気づき、昭和 54 年 4 月 29 日から右季肋部～背部にかけての激痛と発熱が重なり翌日入院した。6059-S 1.0 g を 1 日 3 回 one shot 静注で投与したところ 5 日目に解熱、肝腫脹も軽減し、自覚症状・白血球増加も消失したので有効とした。

症例 6 は昭和 54 年 9 月 1 日から高热持続し某医で AMPC 1.0 g 使用したが解熱せず、9 月 6 日～9 月 26 日当院に入院し、胆道感染症の診断のもとに SCE-1365 を使用し解熱した。10 月下旬から右側胸部～側腹部痛を訴え CEX 2.0 g の投与を行なったが改善せず、肝 CT で肝右葉に径 2 cm の膿瘍 3 ケを認めた。11 月 20 日から 6059-S 2.0 g×2/日を点滴静注で投与し、自覚症状は消失したが肝 CT 上膿瘍の大きさは変わらず、また CRP・白血球増多も不変で無効とし、手術のため外科に転科した。

症例 7 は強い腹痛を訴えて来院した。筋性防禦も認められ、また入院時の検査でアミラーゼが血清・尿中ともに著増しており急性膵炎に合併した腹膜炎と診断した。FOY の併用で 6059-S 1.0 g×2/日を使用したところ、投与 3 日目で解熱、腹痛も消失し有効とした。

症例 8 は昭和 51 年 9 月子宮癌と診断した。その後第 9 胸椎の圧迫骨折が出現し手術を行なったが、術後全く歩行できなくなり、膀胱・直腸障害も出現したためカテーテル留置を続けていた。尿培養で *E. coli* 10⁶ cells/ml を認め、また頭痛・頭のふらつきなどの自覚症状も出現してきたため、6059-S 0.5 g×2/日を使用したところ、膿尿は持続したが、尿中細菌は消失し、自覚症状も軽快したため有効と判定した。

症例 9 は脳卒中後遺症の患者であるが、何となく元気がなくなり、食欲不振も出現してきたため尿検査を行なったところ、膿尿が認められ、培養で *K. ozaenae* 10⁶ cells/ml を認めた。6059-S 1.0 g×2/日の投与で 4 日目には膿尿・細菌尿ともに消失、5 日目には自覚症状も消失し有効とした。

症例 10 は糖尿病性腎症のため Cr. が 23.2 ml/min と低下している症例であるが、糖尿病の治療中膿尿が認められ、尿培養で *K. pneumoniae* 10⁷ cells/ml を検出した。6059-S 0.25 g×2/日を 48 日間使用し、細菌尿は消失、膿尿も白血球数 5~7/視野位に減少したため有効とした。

症例 11 は昭和 54 年 12 月 17 日から 38~39°C 位

Table 1 Clinical results of 6059-S

Case	Sex Age	Diagnosis	Underlying disease	Organism	Dose			Route	Results
					g/day	Days	Total		
1. T.S.	M 56	Cholecystitis	Stomach cancer		1.0 × 2	6	12	IV IVD	Excellent
2. Y.S.	M 63	Cholangitis	Papilla Vateri cancer		1.0 × 2	15	29	IVD	Good
3. S.K.	F 57	Cholangitis			1.0 × 2	11	20	IM IVD	Excellent
4. T.S.	F 57	Cholecystitis			1.0 × 2	11	20	IM IVD	Good
5. Y.S.	F 45	Cholangitis			1.0 × 3 1.0 × 2	14 11	63	IV	Good
6. F.E.	M 39	Liver abscess			2.0 × 2	22	88	IVD	Poor
7. Y.N.	F 57	Peritonitis	Acute pancreatitis		1.0 × 2	13	26	IM IVD	Good
8. M.I.	F 67	Cystitis	Uterine cancer	<i>E. coli</i> 10 ⁶ cells/ml	0.5 × 2	7	7	IM	Good
9. K.S.	F 72	Cystitis	Apoplexia	<i>K. ozaenae</i> 10 ⁶ cells/ml	1.0 × 2	5	10	IM	Good
10. K.H.	F 63	Cystitis	D. M.	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷ cells/ml	0.25 × 2	48	24	IV	Good
11. K.Y.	F 76	Pyelonephritis			1.0 × 2	10	20	IM	Good
12. K.S.	M 76	Pneumonia	Congestive heart failure Bronchiectasia		1.0 × 2	17	34	IV IVD	Good
13. R.H.	F 25	Pneumonia	Cerebral palsy		1.0 × 3	4	9	IM	Poor
14. T.H.	F 78	F.U.O.	Stomach cancer		1.0 × 2	19	38	IV	Good

の発熱が持続し、12月21日 CEZ 0.5 g 筋注後同日当院に入院した。入院時の検査で膿尿が認められ、白血球増多・CRP 陽性など炎症所見もあることから急性腎盂腎炎と診断したが、本剤投与前に投与された CEZ のため菌を証明できなかった。6059-S 1.0 g×2/日を10日間使用し、尿所見・CRP・白血球増多の改善が認められ有効とした。

症例 12 は気管支拡張症に感染を合併した症例で、うっ血性心不全の合併もあり、また Ccr. 33.4 ml/min と腎機能障害も認められた。本例に 6059-S 1.0 g×2/日を使用したところ、自覚症状・検査成績ともに漸次改善し有効とした。

症例 13 は脳性麻痺を基礎疾患に持ち、寝ているか抱かれているかいずれかの体位しかとれない症例であるが、昭和 54 年 10 月 15 日から発熱・右胸部痛・背部痛・咳嗽が持続し、10月17日に入院した。胸部レ線

で肺炎と診断され、6059-S 1.0 g×3/日を4日間使用したが解熱せず、臨床検査値も不変であったことから無効とした。本剤中止後 MINO 100 mg×2/日 5日間使用したが無効で、その後 DKB 50 mg×3/日使用してようやく解熱した。

症例 14 は胃癌で入院中発熱を認め、6059-S 1.0 g×2/日を使用したところ、1週間目頃から解熱が認められ、19日間の使用で有効とした。発熱の原因につき、いろいろな検査を行なったがはっきりしなかった。

副作用については悪心・嘔吐・発疹などの臨床的副作用は1例も認められなかった。投与前後の臨床検査成績については Table 2 に示した。

症例 1, 14 で投与後貧血が出現し、症例 1 で GOT, GPT が上昇しているが、いずれも基礎疾患のためと考える。症例 4, 5 でも投与後貧血が出現したように見えるが、投与前が発熱などのため、hemoconcentration の状態にあったものと思われる。症例 3 では白血球数が 5,700 から 2,500 に減少しているが、この間好中球も

Table 2 Laboratory findings before and after treatment of 6059-S

Case	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		Eosino. (%)		S-GOT		S-GPT		Al-P		BUN (mg/dl)		Cre. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1. T.S.	374	246	11.9	7.7	5,600	7,200	0	1	21	83	18	37	46.6	88.8	10	11	0.9	1.0
2. Y.S.	394	396	13.2	13.6	27,800	4,300	0	1	62	61	60	48	23.1	37	32	13	1.0	0.8
3. S.K.	459	416	14.3	13.0	5,700	2,500	0	6	205	18	239	35	27.9	15.0	10	10	0.6	0.6
4. T.S.	441	346	14.1	11.1	19,000	4,900	0	1	91	10	106	7	27.6	11.9	23	11	1.1	0.6
5. Y.S.	360	288	11.9	9.7	14,500	4,300	0	4	66	48	64	52	37.5	30.7	11	8	1.2	0.6
6. F.E.	440	403	12	10.8	9,400	11,100	0	1		25		20	15.6	16.8		12		0.9
7. Y.N.	395	349	13.3	11.2	11,400	3,700	0	0	1,760	30	908	43	22.6	10.5	16	14	1.0	1.0
8. M.I.	285	276	9.1	9.2	3,800	4,400	5	3	18	15	9	10	5.1	5.7	15	14	0.8	0.8
9. K.S.	410	412	13.4	13.3	7,700	6,500	0	1		20		14		8.8	23	17	1.1	1.0
10. K.H.	304	343	8.5	9.8	4,300	4,400	10	7	7	8	6	4	4.5	7.0	17	26	2.0	1.5
11. K.Y.	468	428	14	12.5	10,500	6,300	0	2	17		11		8.1		29	11	1.7	1.2
12. K.S.	427	453	13.4	13.8	9,800	8,000	0	0	15		10		13.7		26	31	1.3	1.5
13. R.H.	455		11.4		16,600	18,600	0	0	36		41		7.5		19		0.9	
14. T.H.	432	368	12.4	10.8	11,100	13,700	4	1	12	19	7	8	8.2	12.6	14	19	0.4	0.6

B : Before

A : After

73% から 20% に減少した。また、投与終了 1 週間後の白血球数は 3,800、好中球は 62% と回復していることから、投与中の白血球減少は本剤と関係があるのではないかと考えられた。

腎機能では症例 10, 12 で BUN が軽度上昇しているが、いずれも腎機能障害を有する患者であり、また血清クレアチニン値には変化なく、本剤と関係ないと考えられる。

筋肉注射例は全部で 7 例あるが、その内訳は症例 3, 4, 7 が 1 g を 1 日 1 回筋注 (他の 1 回は点滴静注)、症例 8 が 0.5 g を 1 日 2 回筋注、症例 9, 11 が 1 g を 1 日 2 回筋注、症例 13 がリドカインを併用して 1 g を 1 日 3 回筋注した。

Ⅲ. 考 案

最近次々と β -lactamase に安定な β -lactam 系抗生剤が開発され、グラム陰性桿菌に対し抗菌力が著しく強化された。6059-S は Oxacephem 系に属する世界初

の抗生剤で、 β -lactamase に安定である。私たちは 6059-S を 14 例に使用し、著効・有効合わせて 12 例、有効率 85% であった。特に胆道感染症に対して 5 例使用し、いずれも有効以上という結果を得たことは、本剤の胆汁移行性の良さを十分に反映したものと思う。

副作用としてはあまり重篤なものはみられず、自覚的な副作用は全くみられなかった。臨床検査を行なった範囲では、1 例に白血球ならびに好中球減少を認めたが、投与を中止するまでには至らず、投与終了後にはすみやかに正常値に復した。

筋肉注射部位の痛みは、リドカインの併用なしでは 0.5 g も 1.0 g も強い痛みを訴え、筋注を行なう際にはリドカインとの併用が必要と考えられた。

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)

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S

YASUTOSHI SUZUKI and FUSANOSUKE YAMASAKU

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

6059-S, a new oxacephem antibiotic, has been investigated to give following results.

The serum level of 6059-S in a patient with cholangitis was found to be 57.6 $\mu\text{g/ml}$ at 30 min. after repeated intravenous injection 1 g at 8 hourly intervals, and the serum levels descended thereafter as follows; 46.6 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour; 24.4 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours; and 5.9 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours. The half life of serum levels of 6059-S was 1.69 hours.

As to the clinical evaluation, 14 patients with various infections (biliary tract infection 5 cases, liver abscess 1 case, peritonitis 1 case, urinary tract infection 4 cases, pneumonia 2 cases, fever of unknown origin 1 case) were treated with 6059-S in daily doses of 0.5 to 4 g for 7 to 48 days. Clinical responses were excellent in 2, good in 10, poor in 2 cases.

No side effect was observed clinically, but 6 patients who received intramuscular injections complained of pain at the injection sites. As to the laboratory findings, leukopenia was observed in 1 case. However, WBC increased to normal value after completion of the administration in this case.