

6059-S に関する臨床的研究

青木信樹・関根 理・薄田芳丸・湯浅保子

信楽園病院内科

清水 武 昭

信楽園病院外科

若 林 伸 人・林 静 一

信楽園病院薬剤科

渡 辺 京 子

信楽園病院検査科

各種腎機能障害患者に 6059-S 1 g を one-shot 静注したあとの血中濃度と尿中回収率を測定した。血中濃度の peak は腎機能正常・軽度障害例では測定開始時の 1 時間後、高度障害例のそれは 1 時間ないし 2 時間後であり、その値は高度障害例の方が幾分高値であった。血中濃度の低下は腎機能障害が高度になるに伴い遅延し、腎不全例では極めて緩徐となる。腎不全例の透析日と非透析日を比較すると、透析日の方が低下が速やかであり、透析の影響がみられた。血中濃度半減期はそれを裏付けており、腎機能正常・軽度障害例では 2.4 時間であるが、腎不全例の非透析日例で 11.7 時間、透析日例の透析中で 5.5 時間、透析終了後 13.9 時間と著しい延長をみた。尿中回収率は、正常ないし軽度障害例で 8 時間までに 40.1~73.8% で、高度障害例ではわずか 4.7~10.7% にすぎなかった。

呼吸器感染症 11 例、肝・胆道感染症 6 例、尿路感染症 5 例、創傷感染症 1 例の計 23 例の感染症に使用し、著効 6、有効 9、やや有効 4、無効 3、判定除外 1 の結果を得た。副作用としては、臨床的なものは特になく、臨床検査成績上、GOT 上昇 1 例、GOT・GPT の上昇 1 例がみられたのみで、重篤な副作用は認められなかった。

6059-S は塩野義製薬研究所で開発された新しい Oxacephem 系抗生物質で Cepharmycin に類似した構造を持ち、 β -lactamase に対し安定で^{1,2)}、Gram 陽性菌に対しては既存の Cephalosporin 剤より幾分劣る抗菌力であるが、Gram 陰性菌に対しては著しく優れている。*E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* はもとより、特に indole 陽性の *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa* などに強い抗菌活性を示す^{1,3-5)}。

われわれは腎機能障害患者に本剤を投与した時の血中濃度と尿中回収率を測定し、また 23 例の感染症例に本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

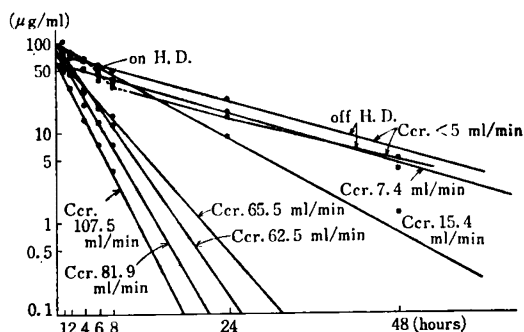
1. 腎機能障害患者における血中濃度、尿中回収率 (Fig. 1, Table 1, 2)

1. 方法

種々の程度の腎機能患者 12 名に 6059-S 1 g を one shot 静注したあとの、血中濃度と尿中回収率を測定した。

腎機能はクレアチニンクリアランス (以下 Ccr.) を指標とし、Ccr. が 60 ml/min 以上の正常または軽度腎

Fig. 1 Serum levels of 6059-S after 1g i. v. administration into the patients with various renal functions



機能障害例 4 名、Ccr. 15.4 ml/min と 7.4 ml/min の高度障害例各 1 名と Ccr. 5 ml/min 以下の血液透析患者で透析日例、非透析日例それぞれ 3 名を対象とした。透析は 6059-S 静注後 3.5 時間から開始し、5 時間行なった。

採血時間は正常・軽度障害例は、静注 1, 2, 4, 6,

Table 1 Serum levels of 6059-S after Ig i.v. administration into the patients with various renal functions

Case	B.W. (kg)	Ccr. (ml/min)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)								Note
			Vor	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	48 h	
1. M.M. 36y F	59.0	107.5	0	48.5	33.5	14.2	7.79	3.78			C.G.N. DM CVD RA
2. K.M. 65y F	58.8	81.9	0	66.5	43.0	21.2	13.1	7.6			
3. I.N. 73y M	46.0	65.5	0	59.6	52.4	29.4	21.1	15.2			
4. K.Y. 74y F	47.0	62.5	0	75.1	55.5	31.6	19.7	12.3			
Mean			0	62.4	46.1	24.1	15.4	9.7			
5. W.K. 57y M	49.0	15.4	0	106.0	80.5	51.8	47.3	37.2	9.09	1.38	Liver cirrhosis DM
6. K.S. 71y M	60.0	7.4	0	57.8	57.8	51.4	39.9	39.1	17.3	5.2	
Mean			0	81.9	69.2	51.6	43.6	38.2	13.2	3.3	
7. K.R. 26y F	50.0	< 5.0	0	60.1	57.8	49.4	46.6	42.3	20.9	4.3	H.D. (off)
8. N.S. 58y M	50.0	< 5.0	0	53.2	80.9	75.2	67.4	53.6	24.9	3.85	H.D. (off)
9. T.K. 64y M	56.8	< 5.0	0	66.6	73.6	68.5	57.1	52.1	26.8	3.92	H.D. (off)
Mean			0	60.0	70.7	64.4	57.0	49.3	24.2	4.0	
10. K.E. 28y F	43.0	< 5.0	0	81.5	66.3	61.2	42.7	27.8	12.2	3.9	H.D. (on)
11. U.R. 48y F	39.0	< 5.0	0	96.6	79.9	75.6	60.0	39.6	15.6	5.2	H.D. (on)
12. A.H. 80y F	56.5	< 5.0	0	85.0	82.0	53.7	41.6	32.8	16.8	10.4	H.D. (on)
Mean			0	87.7	76.1	63.5	48.1	33.4	14.9	6.5	

H.D.: Hemodialysis

8 時間後に行ない、高度障害例では 24, 48 時間後についても行なった。

採尿時間は正常・軽度障害例では 0~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間後に行ない、高度障害例では 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~24, 24~48 時間とした。

測定は *E. coli* 7437 株を検定菌とする大型平板による agar well 法で行ない、標準曲線を血中濃度は Moni-Trol I, 尿中濃度は pH 6.0 の phosphate buffer により作製した。

2. 結果

腎機能正常・軽度障害群では、全例の peak 値は 1 時間後にあり、腎機能高度障害群では 1 時間ないし 2 時間後であった。

腎機能正常・軽度障害 4 例の平均で peak 値は 62.4 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後 2.4 時間の半減期をもってすみやかに低下し 8 時間後には 9.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。高度障害 8 例の平均では peak 値は 75.9 $\mu\text{g/ml}$ と前者に比し幾分高く、低下は極めて緩徐で、腎不全の透析 3 例の平均では 8 時間後 33.4 $\mu\text{g/ml}$, 24 時間後 14.9 $\mu\text{g/ml}$, 48 時間後 6.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、非透析日例 3 例の平均ではさらにゆるやかな低下を示し、8 時間後 49.3 $\mu\text{g/ml}$, 24 時間後 24.2 $\mu\text{g/ml}$, 48 時間後 4.0 $\mu\text{g/ml}$ で

あった。静注 3.5 時間後から 5 時間の透析を受けた透析例では 4 時間後以後の血中濃度の低下が、非透析例に比べて速かった。腎不全例の血中濃度半減期は著しく延長し、非透析日例では 11.7 時間、透析日例では透析中 5.5 時間、透析終了後 13.9 時間であった。

腎機能正常・軽度障害群における注射後 1 時間の尿中濃度は 493~3,780 $\mu\text{g/ml}$ であり、8 時間後までの尿中回収率は 40.1~73.8% であった。一方、尿毒症患者における 2 時間後の尿中濃度は 135~415 $\mu\text{g/ml}$ で、8 時間後までの尿中回収率はわずかに 4.7~10.7% であった。

II. 臨床成績 (Table 3~5)

1. 対象

対象患者は 23 例で、男性 13 例、女性 10 例、年齢は 28 才から 86 才までである。

疾患の内訳は呼吸器感染症 11 例、肝・胆道感染症 6 例、尿路感染症 5 例、創傷感染症 1 例であった。

分離菌の内、起因菌と思われるものは呼吸器感染症 11 例のうち 9 例は不明で、残りの 2 例のうち 1 例(症例 6) が *H. influenzae* + *S. aureus*, 1 例(症例 10) が *H. influenzae* によるものと思われた。肝・胆道感染症

Table 2 Urinary excretion of 6059-S after 1 g i.v. administration in patients with various renal functions

Case No.	Cor. (ml/min)	0 ~ 1h			1 ~ 2h			2 ~ 4h			4 ~ 6h			6 ~ 8h			8 ~ 24h			24 ~ 48h			0 ~ 8h		0 ~ 24h		0 ~ 48h		
		U.L. (μg/ml)	U.V. (ml)	%	U.L. (μg/ml)	U.V. (ml)	%	U.L. (μg/ml)	U.V. (ml)	%	U.L. (μg/ml)	U.V. (ml)	%	U.L. (μg/ml)	U.V. (ml)	%	U.L. (μg/ml)	U.V. (ml)	%	U.L. (μg/ml)	U.V. (ml)	%	U.L. (μg/ml)	U.V. (ml)	%	U.L. (μg/ml)	U.V. (ml)	%	
1	107.5	3,780	75	28.4	2,160	65	14.0	1,070	125	13.4	294	225	6.6	94	405	3.8													
2	81.9	1,970	115	22.7		0		1,680	200	33.6	815	165	13.4	329	125	4.1													
3	65.5	926	85	7.9	1,330	90	12.0	1,710	75	12.8	1,380	110	15.2	1,330	75	10.0													
4	62.5	493	40+α	2.0+α	1,650	30+α	5.0+α	1,080	160	17.3	621	157	9.7	338	180	6.1													
5	15.4		0		2,440	40	9.8		0		705	135	9.5	266	195	5.2	213	845	18.0	26	1,285	3.1	24.5	42.5					
6	7.4		0		241	165	4.0	225	180	4.1	183	85	1.6	118	165	1.9	96	1,355	13.0	24	1,050	2.5	11.6	24.6					
7	3.5		0		135	100	1.4	79	150	1.2	79	130	1.0	87	130	1.1	57	550	3.1	32	180	0.6	4.7	7.8					
9	5.0		0		415	55	2.3	266	120	3.2	245	110	2.7	553	45	2.5	146	500	7.3		900		10.7	18.0					

U.L.: Urinary level U.V.: Urinary volume

では菌検索が不十分で、2 例のみ行ない、*E. cloacae* (症例 13) と *P. aeruginosa* (症例 17) がそれぞれ分離され、起因菌と思われた。尿路感染症 5 例では、それぞれ *P. inconstans* (症例 18), *E. cloacae* (症例 19), *Enterococcus* (症例 20), *P. mirabilis*+*Enterococcus* (症例 21), *P. mirabilis*+*P. morganii* (症例 22) が分離され、創傷感染例 (症例 23) からは *P. aeruginosa* が検出され、それぞれ起因菌と思われた。

2. 投与方法・投与量

方法は腎機能正常者に対しては、1 回 1 g または 2 g、1 日 2 回経静脈的に投与することを原則とし、重症度、補液の有無などにより変更した。腎不全例が 1 例あるが 1 g 1 日 1 回の点滴静注を行なった。

投与期間は症例 14 の 104 日が最長で、総投与量も同症例の 268 g が最高であった。

3. 効果判定基準

下記の判定基準に従った。

著効 (excellent): ①原因菌の明らかな場合は原因菌の消失と臨床症状の急速な改善をみたもの。②原因菌が不明であっても、臨床症状の急速な改善をみたもの。③他の抗菌剤が無効で 6059-S に変更してから急速な改善をみたもの。

有効 (good): 原因菌消失と臨床症状の改善のいずれかがみられたもの。

やや有効 (fair): 臨床症状の一部あるいは軽度改善をみたもの。

無効 (poor): 菌の消失をみず、臨床症状が不変かあるいは増悪をみたもの。

判定不能 (undetermined): ①治療の適応でなかったもの。②何らかの理由で効果判明以前に投与を中止したもの。③他の抗菌剤、消炎剤 (Steroid 等) が併用されたもの。

4. 副作用の検討

投与時の血管痛、筋肉痛、投与期間中の発熱、発疹、めまい・運動失調などの神経障害、下痢、下血などの消化器障害などの副作用に留意した。また、投与前後の臨床検査成績から、腎、肝、骨髓機能への影響をみた。腎機能については血清尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cr.)、および尿蛋白 (urine protein)、肝機能に関しては血清アルカリフォスファターゼ (Al-P) およびトランスアミナーゼ (GOT, GPT)、骨髓機能については末梢血の赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット (Ht)、白血球数 (WBC)、血小板数 (platelet)、全身の過敏症状に関しては末梢血好酸球百分比 (eosino.) を指標とした。

Table 3 Clinical results of 6059-S

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms*	Administration			Total dose(g)	Clinical course*				Preceding therapy	Result	Side effect	Remarks
								Daily dose(g)	Route	Duration		B.T.	ESR	WBC	CRP				
1	J.Y.	69	M	38	Pneumonia	CVD	<i>P. mirabilis</i> <i>S. aureus</i> <i>P. fluorescens</i> <i>Enterococcus</i>	1 × 2	DI	14	28	38.8 38.2	40 87	17,400 22,000	5+ 5+	(-)	Poor	(-)	
2	M.T.	83	M	41	Pneumonia	CVD	<i>A. calcoaceticus</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Enterococcus</i> N.D.	1 × 2 1 × 2	IV IM	1 12	26	38.6 36.9	75 33	7,200 5,700	4+ ±	CEZ	Excellent	(-)	
3	K.I.	78	M	45	Pneumonia	Chronic bronchitis	N.F. N.F.	1 × 2	DI	14	28	37.3 37.0	80 85	9,600 6,000	5+ ±	ABPC	Excellent	(-)	
4	S.I.	86	M		Pneumonia	CVD Bladder cancer	N.D.	1 × 2 2 × 2	DI DI	5 8	42	37.4 38.6	65 43	11,800 10,000	1+ 4+	CER	Poor	GOT ↑	
5	T.N.	84	F		Pneumonia	CVD Aortitis synd.	N.D.	1 × 2	IM	4	8	37.6 37.4		5,500		CEZ CER	Good	(-)	
6	M.Y.	68	F	31	Pneumonia	Lung cancer	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>A. anitratus</i> <i>Enterococcus</i>	1 × 2	DI	31	62	37.7 36.7	66 30	10,000 5,100	2+ ±	(-)	Good	(-)	
7	T.S.	82	F	26	Pneumonia	Bronchial asthma	N.D. N.D.	2 × 1	DI	6	12	39.6 36.8	65 36.8	27,600 10,400	5+ ±	(-)	Good	(-)	
8	T.S.	28	M	51	Bronchi- ectasis		N.F. N.F.	3 × 2	DI	5	30	36.7 36.5		15,700 6,600	3+ 1+	TAPC	Fair	(-)	
9	Y.H.	75	M	39	Pulmonary emphysema		N.D. N.D.	2 × 2	DI	21	84	37.2 36.5		6,500 5,900	-	(-)	Good	(-)	
10	J.O.	60	M	37	Pulmonary emphysema		<i>H. influenzae</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i>	1 × 2	IV	14	28	37.2 36.5	51 40	5,900 5,500	1+ -	(-)	Good	(-)	
11	Y.K.	63	M	83	Pleuritis	DM	(-) (-)	2 × 2 1 × 2	DI DI	53.5 10	234	38.8 36.0	104 30	15,000 6,500	4+ -	(-)	Good	(-)	

12	H.H.	71	M	70	BTI	Cholelithiasis	N.D. <i>S. marcescens</i> <i>Enterococcus</i>	1 x 2	DI	25	50	39.5 36.6	6,900 7,100	CBPC CEZ	Excellent	(-)
13	K.K.	71	F		BTI	Cholelithiasis	<i>E. cloacae</i> GNB <i>Enterococcus</i>	3 x 2 2 x 2	DI	3	146	39.3 36.8	19,900 5,900	CEZ	Undeter- mined	(-)
14	M.N.	30	F	51	Liver abscess	(-)	N.D.	2 x 3 1 x 3 2 x 2 1 x 2	DI	9 16 19 60	268	39.1 36.5	90 5 5,100	CBPC SBPC CEZ GM CLDM	Excellent	(-)
15	T.N.	78	F	51	BTI	Pancreas cancer DM	N.D.	1 x 2	DI	14	28	37.6 37.1	80 20 7,200	(-)	Fair	(-)
16	E.J.	76	M	40	BTI	Cholelithiasis	N.D.	1 x 2	DI	7	14	37.6 37.5	11,200 11,400	CEZ	Fair	(-)
17	Y.K.	62	F	49	BTI	CRF Cholelithiasis	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. fluorescens</i> <i>Enterococcus</i>	1 x 1	DI	40	40	37.2 36.7	10,800 5,900	CEZ	Good	(-)
18	A.F.	68	F	38	UTI	Uterine cancer	<i>P. inconstans</i> 10 ⁷ /ml <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> 10 ⁴ /ml	1 x 2	DI	14	28	38.8 37.6	12,400 9,000	KW-1070	Fair	<i>P. aeruginosa</i> replaced
19	F.S.	62	M	60	UTI (A.S.P.)	DM Prostatism	<i>E. cloacae</i> 10 ⁷ /ml <i>E. cloacae</i> <i>S. marcescens</i> <i>Enterococcus</i> 10 ³ /ml <i>Klebsiella</i>	1 x 2	DI	5.5	11	39.0 36.5	78 80 7,200 12,400	CEZ	Excellent	(-)
20	F.S.	62	M	52	UTI (A.S.P.)	DM Prostatism	<i>Enterococcus</i> 10 ⁵ /ml <i>Enterococcus</i> 10 ⁷ /ml	1 x 2	DI	8	16	36.5 36.5	117 135 12,300 16,400	(-)	Poor	(-)
21	T.S.	81	F	27	UTI	CVD Neurogenic bladder	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷ /ml <i>Enterococcus</i> <i>Enterococcus</i> <10 ³ /ml	0.5 x 2	IM	5	5	39.0 36.0	6,200 7,100	(-)	Good	(-)
22	T.S.	82	F	26	UTI	CVD Bronchial asthma	<i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i> 10 ⁷ /ml <i>Enterococcus</i> 10 ⁷ /ml	2 x 1	DI	6	12	39.6 36.8	65 27,600 10,400	(-)	Good	(-)
23	K.O.	61	M	58	Wound infection	Cholelithiasis	<i>P. aeruginosa</i> (-)	1 x 2	DI	9.5	19	38.5 36.5	8,800 6,600	CBPC CEZ	Excellent	GOT ↑ GPT ↑

* Before After N.D.: Not done N.F.: Normal flora

Table 4 Overall clinical efficacy of 6059-S

	No. of cases	Global judgement					Overall effectiveness (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Undetermined	
RTI	11	2	6	1	2		8/11 (72.7)
BTI	6	2	1	2		1	3/5 (60.0)
UTI	5	1	2	1	1		3/5 (60.0)
Others	1	1					1/1(100.0)
Total	23	6	9	4	3	1	15/22 (68.2)

5. 成績

(1) 臨床効果

著効 6, 有効 9, やや有効 4, 無効 3, 判定不能 1 例の結果であった。

Ⅰ) 呼吸器感染症例では著効 2, 有効 6, やや有効 1, 無効 2 例であった。

著効の症例 2 は脳梗塞後体動不能となった老人の肺炎で CEZ の投与を行なったが、臨床症状、胸部 X 線像が増悪したため、本剤を使用したところ、臨床症状、胸部 X 線像、検査成績のすみやかな改善を得た。

症例 3 は慢性気管支炎患者が肺炎を合併したもので、発熱、膿性痰が持続し、呼吸不全状態となり、ABPC を投与したものの全く効果なく、本剤に変更したところ、諸症状の著明な改善を得た。

無効例は 2 例である。症例 1 は脳梗塞後の嚥下障害のために肺炎を反復している患者で、本剤投与により急速な解熱、膿性痰の消失、胸部 X 線像の改善をみたのであるが、本剤投与終了前日より再燃をみたため、無効とした。

症例 4 は基礎に膀胱腫瘍、脳梗塞を有する老人の重症肺炎で、CER の投与にて無効であったため、本剤 1 g 1 日 2 回の点滴静注を行なったが効果なく、2 g 2 回に増量してみたが、症状の好転をみなかった。

Ⅱ) 肝・胆道感染症は著効 2, 有効 1, やや有効 2, 判定不能 1 であった。

著効の症例 12 は胆石症患者で、手術を目的として入院したが、右季肋部痛、発熱が持続するため、術前に感染を抑える目的で、CBPC 5 g 1 日 2 回、その後 CEZ 2 g 1 日 2 回の点滴静注を行なったが解熱せず、本剤 1 g 1 日 2 回の点滴静注に変更したところ、急速な自覚症状の改善と解熱をみたため胆嚢摘出術を施行したものである。

症例 14 は出産後発熱が持続し、某病院にて敗血症、次いで肝膿瘍の診断のもとに CBPC 4 g→SBPC 10 g+

CEZ 4 g→SBPC 15 g+CEZ 4 g+GM 120 mg+CLDM 600 mg と投与されたが全く効果をみなかったため、排膿を目的として当院外科に転入院したもので、入院当日より本剤 2 g 1 日 3 回の点滴静注を開始し、以後 1 g 1 日 3 回、2 g 1 日 2 回、1 g 1 日 2 回と投与し、劇的な症状の好転と臨床検査成績の改善、CT スキャン、シンチグラム所見の改善を得、外科的治療を全く行わず、社会復帰が可能となったものである。

Ⅲ) 尿路感染症では著効 1, 有効 2, やや有効 1, 無効 1 であった。

著効の症例 19 は糖尿病、前立腺肥大症を有する患者が、膿尿、血尿、高熱の出現をみたもので、CEZ の投与を行なったが、全く効果なく、尿から *E. cloacae* が分離されたため、本剤を使用し、投与開始日より解熱した。

無効の症例 20 は症例 19 と同一患者であるが、再度尿路感染をきたし、本剤を投与したが、効果が得られなかった。

Ⅳ) 創傷感染の症例 23 は著効で、胆嚢摘出後、Tチューブを挿入し、外胆汁嚢を作成したが、挿入部に皮下膿瘍を形成したため、CBPC 10 g→CEZ 4 g と投与したが無効で、膿からは *P. aeruginosa* が検出され、本剤を投与したところ、速やかな解熱と局所改善効果をみた。

Ⅴ) 疾患別の効果であるが、Table 4 に示すように、有効以上の有効率では呼吸器感染症 72.7%, 肝・胆道感染症 60.0%, 尿路感染症 60.0%, 全体で 68.2% であった。

(2) 細菌学的効果

菌検索が行なえた症例は少ないが、*H. influenzae* (症例 6, 10), *P. mirabilis* (症例 21, 22), *P. aeruginosa* (症例 17, 23) が起因菌と思われた症例でいずれも菌の消失をみており、*P. morgani* は 1 例 (症例 22) で菌は消失した。*Enterococcus* は尿路感染症 2 例 (症例 20,

Table 5 Laboratory findings before and after 6059-S therapy

Case	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Urine protein	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (K.A.U.)	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)
1. J.Y.	28	B			(-)				390	10.5	37.0	17.3	17,400	0
		A	17	0.4	(-)	19	14	6.8	408	10.5	38.0	25.0	22,000	1
2. M.T.	26	B	27	1.0		24	11	5.1	408	12.5	37.0	16.4	7,200	7
		A	9	0.7		29	22	6.3	445	13.6	43.5	27.7	5,700	7
3. K.I.	28	B	19	0.7	(-)	15	13	5.3	441	12.0	39.5	25.0	9,600	1
		A	19	0.8	(-)	25	22	4.6	370	12.4	38.5	24.4	6,000	5
4. S.I.	42	B	12	0.6	(-)	35	12	5.4	471	11.6	39.5	19.9	11,800	0
		A	21	0.5	(+)	60	32	6.6	471	12.0	39.0	19.1	10,000	
5. T.N.	8	B	10			19	9	1.9	290	8.9	29.5	31.6	5,500	2
		A												
6. M.Y.	62	B	11	0.6	(-)	6	9	5.2	333	9.7	31.0	22.8	10,000	0
		A	4	0.4	(-)	14	10	5.7	340	10.5	33.5	37.7	5,100	2
7. T.S.	12	B	10	0.5	(+)	14	5	8.1	414	11.0	36.0	36.8	27,600	0
		A	16	0.4	(-)	10	5	8.1	403	9.8	34.0	41.4	10,400	2
8. T.S.	30	B	10	0.9		11	7	8.8	560	12.4	43.5	35.9	15,700	1
		A	6	0.8		15	10	8.9	543	11.8	41.5	36.5	6,600	3
9. Y.H.	84	B	13			29	16	4.4	455		50.0		6,500	
		A	8	0.7	(-)	35	15	5.8	413	14.1	46.0		5,900	0
10. J.O.	28	B		1.2	(-)	10	6	6.8	377	12.8	40.0	25.9	5,900	2
		A	10	0.8	(-)	18	14	6.0	388	13.0	40.5	27.8	5,500	2
11. Y.K.	234	B	30	2.2	(-)	60	47	8.4	450	12.6	39.0		15,000	0
		A	18	1.1	(-)	21	13	4.3	466	10.9	36.6		6,500	4
12. H.H.	50	B	11	0.9		60	91	11.8	421	12.7	38.0	25.8	6,900	2
		A	14	0.8		86	77	11.2	441	12.9	40.0	8.4	7,100	2
13. K.K.	146	B	22	1.0	(-)	121	70	39.3	315	9.0	30.0	28.3	19,900	0
		A	12	0.6	(+)	29	22	11.9	381	11.2	35.5	29.8	5,900	-
14. M.N.	268	B	6	0.5		60	16	12.4	341	9.1	30.0	42.8	10,100	1
		A	10	0.6		22	18	6.2	430	13.4	41.0	22.0	5,100	7
15. T.N.	28	B	6	0.5	(+)	88	33	10.7	405	12.5	36.0	24.6	6,300	0
		A	7	0.4	(+)	69	27	10.8	402	12.6	38.0	23.6	7,200	-
16. E.I.	14	B	9	0.7		103	46	39.9	339	11.0	39.0	16.4	11,200	1
		A	8	0.8		132	56	32.2	441	13.5	45.0		11,400	0
17. Y.K.	40	B	118	7.4	(+)	31	10	18.4	407	12.5	39.5	9.4	10,800	0
		A	20	6.1	(+)	11	7	8.4	258	8.5	26.0	26.4	5,900	1
18. A.F.	28	B	8	0.9	(-)	21	15	7.1	271	8.7	27.5	58.9	12,400	2
		A	14	0.9	(-)	16	13	5.6	232	7.0	22.2	55.1	9,000	2
19. F.S.	11	B	50	6.3		19	7	12.6	297	8.6	26.0	7.7	7,200	0
		A	20	1.8		13	7	12.1	375	12.0	37.5	22.4	12,400	3
20. F.S.	16	B	47	3.0	(-)	28	17	12.1	353	11.0	35.0	17.4	12,300	3
		A	32	4.2	(+)	21	21	19.5	322	9.1	33.0	25.7	16,400	0
21. T.S.	5	B	36	1.4	(++)	14	5	7.4	461	12.0	39.5	33.0	6,200	3
		A	34	1.1	(+)	20	9	6.7	453	11.4	40.0		7,100	0
22. T.S.	12	B	10	0.5	(+)	14	5	8.1	414	11.0	36.0	36.8	27,600	0
		A	16	0.4	(-)	10	5	8.1	403	9.8	34.0	41.4	10,400	2
23. K.O.	19	B	7	0.7		36	26	11.5	346	10.4	33.5	44.5	8,800	11
		A	7	0.7	(-)	58	59	12.7	403	11.9	38.5	33.8	6,600	10

B : Before therapy A : After therapy

21) で 検出され、1 例有効、1 例無効であった。*E. cloacae* は 1 例 (症例 13) で消失、1 例 (症例 19) で菌数の減少をみ、*P. inconstans* の 1 例 (症例 18) は *P. aeruginosa* への菌交代をみた。

(3) 副作用

発熱、発疹、めまい、下痢、下血などの臨床的な副作用は全くみられず、臨床検査成績上、GOT の上昇 1 例、GOT、GPT の上昇 1 例がみられたが、いずれも軽度なものであった。

Ⅲ. 考 按

6059-S は腎機能正常の場合 1 g を one shot 静注した際の 8 時間後までの尿中回収率は 85% 前後とされており¹⁾、既存の Cephalosporin 剤と同様、主たる排泄経路は腎と考えられる⁶⁾、種々の腎機能障害患者に 1 g を one shot 静注して測定したわれわれの血中濃度、尿中排泄率の成績はそれを裏付けるものである。

腎機能正常者では血中濃度の peak は静注直後と考えられるが、われわれは 1 時間後から測定しており、正常または軽度障害例の血中濃度は 1 時間後が最も高い値を示した。しかし、腎不全例では 2 時間後が peak 値をとった例もあり、ほぼ 1 時間程度で peak に達すると考えて良いと思われる。したがって、1 時間後の血中濃度は腎不全例の方が高値を示しており、軽度障害例ではその後速やかに低下し、腎不全例では極めて緩徐な低下をみた。

尿中回収率は、正常または軽度障害例では、8 時間後までが 40.1~73.8% であり、腎不全例のそれはわずか 4.7~10.7% であった。

以上のことは、腎機能低下に伴い、本剤は腎からの排泄が障害され、血中に長時間滞留することを示しており、臨床使用の際に、使用量、使用間隔の考慮が必要であることを示唆するものである。

また、腎不全例の透析例では静注 3.5 時間後から透析を開始しており、血中濃度の低下は 4 時間後から、非透析例に比して速やかであり、透析の影響がかなりみられることを示している。

呼吸器感染症 11 例、肝・胆道感染症 6 例、尿路感染症 5 例、創傷感染 1 例に使用した結果、著効 6、有効 9、やや有効 4、無効 3、判定除外 1 で、判定除外例を除くと有効率は 68.2% であり、呼吸器感染症で 72.7%、胆道感染症で 60.0%、尿路感染症で 60.0% であった。この成績は昭和 54 年 12 月に開催された第 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での本剤についての報告成績よりかなり悪い成績であった

が¹⁾、われわれの対象症例に高齢者、重篤な基礎疾患を有するものがかなりあり、宿主の感染防御能の低下が影響しているものと考えている。

6059-S は CEZ をかなり上まわる胆汁中移行があるとされており¹⁾、われわれは 6 例に使用してみた結果、3 例に有効であった。特筆すべきは、肝膿瘍の症例であり、種々の抗生剤の使用にても病状の増悪をみ、外科的治療の目的で入院したのであるが、本剤使用により、劇的な症状の改善を得ており、本剤の胆道移行が良好なことを裏付けるものであろう。

呼吸器感染症の対象症例は高齢者で長期臥床を余儀なくされたもの、慢性気道感染症などが多く、Gram 陰性菌、嫌気性菌などの関与も疑われ、本剤の抗菌スペクトルから考え使用してみたのであるが、基礎疾患などから考えれば有効率は 72.7% で一応良好な成績であった。

創傷感染例は著効であったが、術後創傷感染からは Gram 陰性菌が高頻度に検出されることから当然の結果であらう。

われわれの症例で菌が検出されたのはわずかであったが、*P. mirabilis*, *P. morganii*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae* が起因菌と思われた症例ですべて細菌学的に有効であり、期待通りの結果であった。

本剤の体内動態、抗菌スペクトル、あるいは本剤が β -lactamase に対し強い抵抗力を持っていることなどから、尿路感染症はもちろんであるが、胆道感染症には従来の Cephalosporin 剤に比し効果が期待できると思われ、老人性肺炎、慢性気道感染症、いわゆる opportunistic infection あるいは在来の Cephalosporin 剤、Penicillin 耐性菌の感染症に対しても、有用性がかなり期待できると思われる。

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
- 2) FU, K. P. & H. C. NGU: The comparative β -lactamase resistance and inhibitory activity of 1-oxa cephalosporin, cefoxitin and cefotaxime. *J. Antibiot.* 32: 909~914, 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) BARZA, M.; F. P. TALLY, N. V. JACOBUS & S. L. GORBACH: *In vitro* activity of LY 127935. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 287~292, 1979
- 5) 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 & Chemoth.*

16:341~345, 1979

6) BERGAN, T.; E. K. BRODWALL & O. ORJAVIK: *Pharma-*

cokinetics of cefazolin in patients with normal and

impaired renal function. *J. Antimicrob. Chemoth.* 3:435~

443, 1977

CLINICAL STUDIES ON 6059-S

NOBUKI AOKI, OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and YASUKO YUASA

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

TAKEAKI SHIMIZU

Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

NOBUHITO WAKABAYASHI and SEIICHI HAYASHI

Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

KYOKO WATANABE

Laboratories, Shinrakuen Hospital

A new antibiotic 6059-S has been studied in the clinic, and the following results were obtained.

1. 6059-S was injected intravenously at a dose of 1 g into the 12 patients with various renal functions, and its concentrations in the serum and urinary excretions were determined.

In the patients with creatinine clearance of 62.5~107.5 ml/min, the serum concentrations reached the peak of 59.6~75.1 μ g/ml one hour after the administration, and fell down rapidly with the serum half life of 2.4 hours.

In the uremic patients, the serum concentrations reached the peak of 57.8~106.0 μ g/ml one or two hour after the administration, and the high serum levels were maintained for a long time-period.

In the three patients undergoing hemodialysis, a decrease of the serum level was observed 4 hour after the administration. The mean half life in the sera of three uremic patients without hemodialysis was 11.7 hours, but in the three uremic cases with hemodialysis 5.5 hours during hemodialysis and 13.9 hours after hemodialysis.

In the patients with normal or slightly impaired renal functions, the urinary recovery rates were 40.1~73.8% within the first 8 hours, and were 4.7~10.7% in the uremic cases.

2. 6059-S was administered to 23 patients: 11 respiratory tract infections, 6 biliary tract infections, 5 urinary tract infections, and 1 wound infection. Clinical response was excellent in 6 patients, good in 9, fair in 4, poor in 3 and undetermined in 1.

Laboratory tests revealed the elevation of transaminase in two cases, although this finding was alleviated rapidly following cessation of the therapy.

No severe side effects caused by the drug were observed.