注射用オキサセフェム系抗生物質 6059-S に対する基礎的・臨床的検討

山田好則・花谷勇治・石引久弥
慶応義塾大学医学部外科学教室

新しい注射用オキサセフェム系抗生剤，6059-S に関する基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

投与方法は本剤の 1～2 g を 1 日 1～3 回静脈内に注射し，総投与量は 4～148 g であった。臨床的検討では，4 例の重症感染症を含む 5 例の外科的感染症のうち，2 例に有効，1 例にやや有効，2 例に無効の結果を得た。また，4 例の胃癌術後症例について，術後の感染予防投与を行なったが，いずれも術後の感染症の発現をみなかった。

副作用では，急速に静注を行なった場合に，不快感を訴えたものが 2 例あったが，いずれも点滴静注または静注を緩徐にすることにより，症状の発現を防止できた。その他，臨床検査所見を含め，副作用は認められなかった。

胃癌術後の感染予防投与例のうち 3 例について，腹腔内滲出液中への本剤の移行を検討した。本剤の投与量はいずれも 1 日 4 g であったが，術後 2 日目には各例とも 10 μg/ml を越える滲出液中濃度が得られた。

I. はじめに

6059-S は新開発のオキサセフェム系抗生物質で，セファロスポリン骨格の硫黄原子を酸素原子で置換することにより得られた unique な抗菌剤である。抗菌力は他の新開発セファロスポリン剤と類似で，広い抗菌スペクトルをもち，特にグラム陰性桿菌に対し優れた抗菌力を有するといわれている。また，*C. difficile* を除く嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示すとされている[1~4]。

本剤を静注した場合の体内での分布は，CEZ と類似で，高い血中濃度が得られ，胆汁中や各組織への移行も良好であると報告されている[4]。

本剤の高い抗菌活性は，グラム陰性桿菌を中心とする近年の重症感染症をはじめとして，臨床面への適用が期待されるところであるが，われわれは本剤の外科領域における有用性を検討するために，9 例の外科疾患に本剤を投与して，その効果ならびに副作用の観察を行なった。さらに，本剤の体内動態の特性の一部を知る目的で，術後の腹腔内滲出液中への本剤の移行を検討した。

II. 対象および方法

(1) 臨床的検討

対象は 1979 年 1 月から 9 月までの間に，当院外科に来院した患者で，入院 8 名，外来 1 名の合計 9 名である。9 名のうち，感染症は 5 例で，胃癌または食道癌術後の腹膜炎ないし縦隔炎の 4 例（うち敗血症を合併したもの 2 例），および肛囲膿瘍 1 例であった。他の 4 例は術後感染予防投与例で，いずれも胃癌根治術後症例であった。年令は 39 才から 78 才までの成人で，性別は男子 8 名，女子 1 名であった。

6059-S の投与量は，1 回 1～2 g，投与回数は 1 日 1～3 回であった。投与方法は本剤を 100 ml の生理食塩液に溶解し，約 30 分をかけ点滴静注することを原則としたが，一部の症例では 20% ブドウ糖液 20 ml に本剤を溶解して one shot 静注を行なった。

臨床効果の判定基準は，感染症例では本剤投与開始後 3 日以内に感染症に対する自・他覚的所見の改善をみたものを有効 (good)，それ以上の日数を要したものをやや有効 (fair)，自・他覚的所見が不変か，あるいは増悪したものを無効 (poor) とした。術後感染予防効果の判定基準は，術後 2 週間の観察で，術後感染症による自・他覚的所見の発現をみなかったものを有効 (good)，他を無効 (poor) とした。

本剤投与前後に原則として細菌学的検索を行ない，分離菌の CER に対する感受性を，一濃度ディスク法により測定した。

副作用の検討として，自・他覚的所見の他に，入院症例では本剤の投与前および投与後に採血し，血球数，肝機能，腎機能の変動を観察した。

(2) 腹腔内滲出液への移行の検討

術後感染予防投与を行なった胃癌症例のうち 3 例について，手術終了時左横隔膜下に balloor catheter または salem sump tube を挿入し，手術直後より 24 時間毎の腹腔滲出液を採取して，滲出液量および滲出液中の 6059-S の濃度を測定した。測定期間は術後 3～5 日間とした (Fig. 1)。

6059-S の濃度の測定は bioassay 法によった。検定

菌は *E. coli* 7437 で，培地はトリプトソイ寒天培地を用い，希釈液ならびに標準溶液は M/20 リン酸緩衝液を使用した。

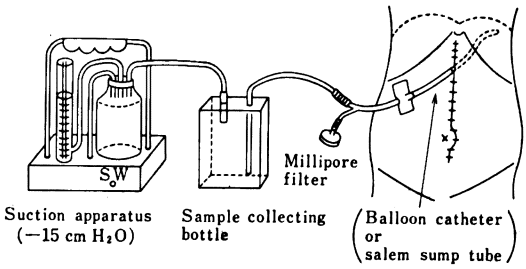
Ⅲ. 成　　績

(1) 臨床成績

感染症の 5 例の要約を Table 1 に示した。

症例 1 は胃癌に対する胃全摘術後の縫合不全による限局性腹膜炎例で，術後 8 日目に 38°C 台の熱発があった。ドレーン排液より CER 感受性の *Enterococcus* が検出された。術後 9 日目から 6059-S を投与し，手術的ドレナージを行なわずに，下熱と菌の消失を認め，効果は有効と判定した。

Fig. 1 Schema showing devise for collecting peritoneal exudate at left subphrenic space after abdominal surgery



症例 2 は胃全摘術後の縫合不全に基づく限局性腹膜炎および縦隔炎で，敗血症を合併したものである。ドレーン排液の培養で，嫌気性菌を含む複数の腸内細菌が検出された。開腹によるドレナージと本剤と LCM の併用により，徐々に下熱効果が認められ，ドレーンからの排膿も減少したが，38°C 以下の下熱効果を得るのに約10日を要したためやや有効とした。

症例 3 は食道癌で，胸骨前食道胃管吻合を行なったが，吻合部の縫合不全のため敗血症となった。頸部吻合部付近から CER 抵抗性の *P. aeruginosa*, *B. fragilis* を含む複数のグラム陰性桿菌が分離された。AMK, SBPC との併用を行なったが，効果は認められなかった。

症例 4 は頸部食道癌症例で，食道全摘を行なったが胃管の血行が不十分なため，胸部皮膚に異管瘻を作成した。術後，胃管の壊死によると考えられる縦隔炎および腹部創感染をおこした。分離菌は *P. aeruginosa* を含む腸内細菌であった。6059-S を術後 12 日目より使用したが，臨床効果は認められなかった。

Table 1 6059-S in surgical infections

Case Age (B.W. Sex)	Diagnosis / Infection	Daily dose (Total dose)	Organisms (Sensitivity ; disc)	Effect	Remarks
1. T.N. (41 yrs, 65 kg, M)	Gastric cancer / Localized peritonitis	2 g × 2 (22 g)	*Enterococcus* [CER(++)]	Good	Post-gastrectomy
2. T.K. (53 yrs, 42 kg, M)	Gastric cancer / Localized peritonitis, Mediastinitis, Sepsis	2 g × 2 (148 g)	*E. coli* [CER(+++)] *Enterococcus* [CER(+)] *B. fragilis* [CER(−)] *Peptostreptococcus* [CER(+++)] *α-hem. strept.* [CER(+++)]	Fair	Post-gastrectomy Combined with LCM Drainage operation
3. M.N. (67 yrs, 40 kg, M)	Esophageal cancer / Sepsis	2 g × 3 (50 g)	*P. aeruginosa* [CER(−)] *Klebsiella* [CER (+++)] *E. coli* [CER(+)] *Citrobacter* [CER(+++)] *B. fragilis* [CER(−)]	Poor	Post-esophagectomy Combined with AMK and SBPC
4. Y.K. (48 yrs, 51 kg, M)	Esophageal cancer / Mediastinitis, Wound infection	2 g × 2 (54 g)	*E. coli* [CER(+++)] *P. aeruginosa* [CER(−)] *Enterococcus* [CER(++)]	Poor	Post-esophagectomy
5. N.K. (39 yrs, M)	− / Periproctal abscess	1 g × 1 (4 g)	*S. epidermidis* [CER(+++)]	Good	Incision

Table 2 Prophylactic use of 6059-S after gastrectomy

Case (Age, B.W., Sex)	Diagnosis	Daily dose (Total dose)	Post-operative infection	Remarks
6. K.K. (66 yrs, 53 kg, F)	Gastric cancer	2 g × 2 (26 g)	No	Post-gastrectomy
7. Y.S. (47 yrs, 63 kg, M)	Gastric cancer	2 g × 2 (44 g)	No	Post-gastrectomy
8. N.K. (69 yrs, 61 kg, M)	Gastric cancer	2 g × 2 (28 g)	No	Post-gastrectomy
9. Y.T. (78 yrs, 48 kg, M)	Gastric cancer	2 g × 2 (46 g)	No	Post-gastrectomy

症例 5 は肛囲膿瘍で，外来にて切開，排膿術を行ない，本剤を 1 日 1 回 1 g 投与し軽快した。膿の培養では CER 感受性の *S. epidermidis* が検出された。

術後感染予防投与の 4 例を Table 2 に示した。手術はいずれも胃亜全摘で，R_2 のリンパ節郭清と BILLROTH I 法による吻合が行なわれた。4 例のいずれも術後の感染症を惹起せず，予防効果として有効と判定した。

(2) 副作用

自覚症状で，症例 2 および 5 に静注時の不快感が認められた。症例 2 では 20% ブドウ糖液 20 ml に本剤 2 g を溶解して約 2 分をかけ静脈内投与したところ，注入後数分で，頸部，背部の灼熱感を訴えた。症状は数分で消失したが，2 回連続して認められたため，本剤を 100 ml の生理食塩液に溶解，30 分間の点滴静注としたところ症状の発現を認めなくなった。症例 5 は本剤 1 g を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解し，約 2 分間かけ静注した際，嘔気，発汗，不快感を認めた。静注時間を約 5 分に延長したところ症状の発現を防止することができた。

血液検査所見では，白血球，ヘモグロビン，血小板数に異常を認めなかった (Fig. 2)。肝機能では症例 1, 2, 4, 6, 9 に投与後の GOT, GPT, Al-P の上昇が認められた (Fig. 3)。5 症例のうち，症例 1, 2, 4, 9 の 4 例は投与前から既に肝機能が異常値を示していた。症例 4 では投与前の HB 抗原が陽性であった。また，症例 1 は 1,000 ml, 症例 4 は 4,400 ml, 症例 9 は 600 ml の輸血が行なわれている。BUN, クレアチニン値には異常が認められなかった (Fig. 4)。

(3) 腹腔内滲出液中への移行

感染予防投与症例のうち，症例 6, 7, 9 の 3 例について検討を行なった (Fig. 5)。6059-S の投与量はいずれも 1 回 2 g, 1 日 2 回投与であった (Table 2)。

滲出液量は症例 7 の第 1 日目が 610 ml であったが，滲出液の性状は血性であった。症例 6, 9 でも第 1 日目に 100 ml を越す排液があったが，性状は淡血性であった。また，症例 6, 7 ではそれぞれ，第 2, 第 3 日目に 10 ml 台の量に減少した。一方，症例 9 では第 3，第 4 日目も 380 ml, 250 ml の排液量を示した。

滲出液中の 6059-S の濃度は，観察期間中，すべて 3.0 μg/ml 以上を示し，症例 6, 7 では，第 1, 第 2 日目，症例 9 では 第 2, 第 3 日目に 10 μg/ml 以上であった。

IV. 考　　察

外科領域における重症感染症の多くがグラム陰性桿菌によるものとなっている現在，グラム陰性桿菌に対し強い抗菌力をもつ安全な抗菌剤の開発が望まれている。6059-S はこれまでの基礎的な研究から，β-lactamase に

Fig. 2 Laboratory findings of patients treated with 6059-S (1)

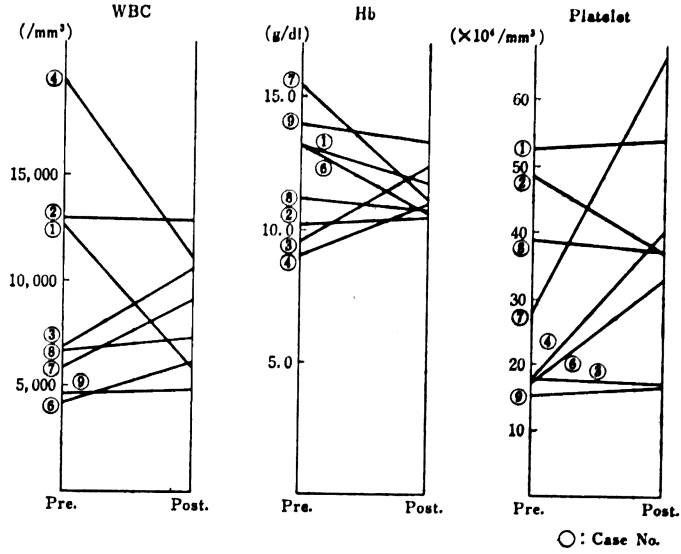
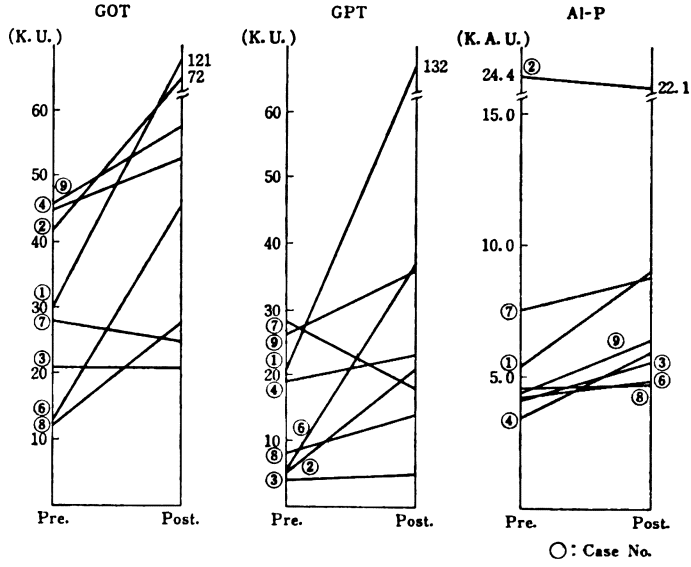


Fig. 3 Laboratory findings of patients treated with 6059-S (2)



安定で[5]，従来のセファロスポリン系抗生剤に対して感受性の低いインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* に対しても強い抗菌力を示し，さらに *P. aeruginosa* に対しても抗菌活性が認められている。また，*B. fragilis* を中心とする嫌気性菌に対しても抗菌力のあることが示されている[1~4]。

今回われわれは 6059-S を 5 例の外科的感染症ならびに 4 例の術後感染予防目的で使用した。5 例の感染症のうち，4 例は消化管内腔と交通のある，極めて重篤な感染症で，4 例中 1 例のみが有効と判定された。消化管内腔と交通のある術後の感染症は，これまでもアミノグリコシッド，セファロスポリン，あるいは合成ペニシリン等の併用を行なっても効果が良好でなく，外科的ドレナージを必要とする場合も少なくない。今回の検討例では，*Enterococcus* のみが検出された 1 例には外科的ドレナージを行なわずに効果が認められ，他の 3 例

では，他剤との併用や，外科的ドレナージにもかかわらず効果は不十分であった。ただし，症例 2 のように嫌気性菌を含む多数の菌による重症感染でも，外科的ドレナージと本剤の比較的長期の投与により，緩徐にではあるが症例が軽快してやや有効となったことは注目される。症例 5 はグラム陽性菌の *S. epidermidis* が起炎菌と考えられたが，有効と判定された。以上 5 例の感染症においては，有効 2 例で，有効率は 40% となった。

感染予防効果に対する薬剤の評価は議論のあるところであるが，術後感染予防投与例では，4 例中全例に術後感染症の発生をみず，予防効果において有効と認められた。

副作用の検討では，2 例に one shot 静注時の気分不快感を認めており，本剤の静脈内投与は点滴静注とするか，あるいは one shot で行なう場合には 5 分以上かけ静注を緩徐にすることが適当と思われた。血液生化学検査所見では肝機能の異常値を示した例があったが，いずれも投与前よりの肝機能障害ないしは，術中の輸血によるものと考えられ，本剤の直接の影響ではないものと判断された。

腹腔内滲出液中への本剤の移行は，合併症のない 3 例の胃癌術後症例について測定が行なわれた。滲出液量は，症例 7 の第 1 日目が 600 ml を越す大量であったが，液の性状からしても，出血によるものと考えられる。これ以外の各症例，各日の滲出液量は，リンパ節郭清を伴う胃癌術後としては通常の量といえる。6059-S の濃度は，3 例がいずれも第 2 日目に 10 μg/ml を越す値が得られた。これは本剤の *in vitro* での成績[4] からみて，多くの菌種に対して効果が期待できるものであり，また，これまでにわれわれが検討してきた他の β-lactam 系抗生剤の中でも，比較的良い移行を示すものであるといえる[6]。

以上，本剤の臨床効果，副作用ならびに腹腔内滲出液への移行の検討から，6059-S は，外科領域感染症において有用な薬剤であると考えられた。

Fig. 4 Laboratory findings of patients treated with 6059-S (3)

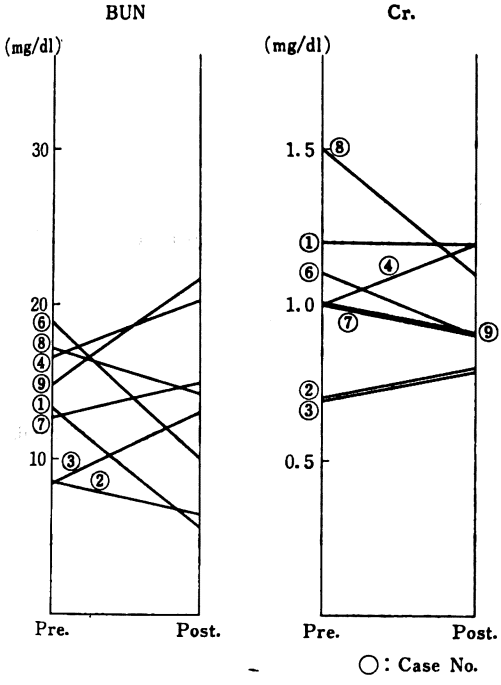
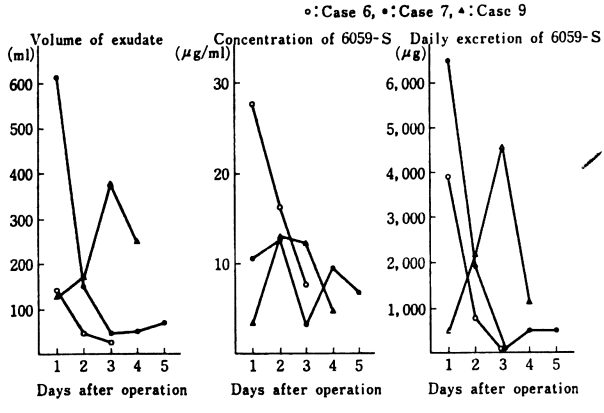


Fig. 5 Excretion of 6059-S in peritoneal exudate after operation for gastric carcinoma



文　　献

1) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY 127935, a novel oxa-β-lactam: an *in vitro* comparison with other β-lactam antibiotics. Antimicr. Agents & Chemoth. 16: 341～345, 1979

2) 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. Antimicr. Agents & Chemoth. 16: 141～149, 1979

3) BARZA, M.; F. P. TALLY, N. V. JACOBUS & S. L. GORBACH: *In vitro* activity of LY 127935. Antimicr. Agents & Chemoth. 16: 287～292, 1979

4) 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)

5) 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

6) 花谷勇治, 石引久弥, 山田好則, 久保田哲朗, 熊井浩一郎, 吉野雅一, 中川自夫, 阿部令彦: 胃癌手術後の左横隔膜下ドレナージの検討。第41回日本臨床外科医学会総会講演, 1979 (久留米)

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON A NEW OXACEPHEM ANTIBIOTIC, 6059-S

YOSHINORI YAMADA, YUJI HANATANI and KYUYA ISHIBIKI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

Basic and clinical studies on a new synthetic, parenteral oxacephem antibiotic, 6059-S were performed.

6059-S was given intravenously at a daily dose of 1 g to 6 g to 5 patients with surgical infection and 4 patients with gastric carcinoma for the post-operative prophylactic use.

Clinical response was obtained in 2 out of 5 cases of surgical infections and no post-operative infection developed in all of 4 cases of prophylactic use.

Two patients complained of discomfort immediately after the injection when the drug was administered rapidly. But they did not have the sympton any more after it was given slowly or by drip infusion. No other side effects of the drug were observed.

Excretion of 6059-S in peritoneal exudate collected through drainage tube at the left subphrenic space after operation of gastric carcinoma was studied in 3 patients. Concentration of 6059-S exceeded 10 μg/ml on 2nd post-operative day in all of them.