

6059-S の外科領域における基礎的・臨床的検討

加藤繁次・田中豊治・石田元比古・竹中信夫

東京歯科大学外科

6059-S の胆汁内移行を総胆管結石患者で、術中 T-tube を留置した 3 例で測定した。結果は、1 例を除いて非常に良好で、投与後 2 時間にてピークに達し、平均 139 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度を示した。

また、本剤を表在性軟部組織感染症 11 例、穿孔性腹膜炎 1 例、熱傷の感染予防 1 例の外科疾患に使用しその臨床成績を検討した。感染症 12 例では著効 6 例、有効 3 例、やや有効 3 例で有効率 75.0% であった。感染予防の 1 例は有効であった。

起炎菌別では、*S. aureus* 4 例、*S. epidermidis* 1 例、*E. coli* と *Bacteroides* の混合感染が 1 例であったが全例、菌の消失を見た。

副作用は 1 例も認められなかった。また、臨床検査値への影響も血液検査、S-GOT、S-GPT、ALP について検討したが本剤によると思われる異常は認められなかった。

I. 序 文

新しく塩野義製薬研究所で開発された注射用 Oxacephem 系抗生物質 6059-S¹⁾ はグラム陽性球菌に対する抗菌力は弱いながらグラム陰性菌に対しては強い抗菌力を示し、特にインドール陽性 *Proteus* に対して、その効果が強い^{2,3)}。 β -lactamase に安定で CEZ 耐性菌に対しても強い抗菌力を示す。今回われわれは、この 6059-S に対して基礎的、臨床的検討を加えたので報告する。

II. 吸収と排泄

(1) 対象と方法

総胆管結石にて術中、T-tube を留置した 3 例に術後 7~140 日目に本剤 1 g を静注し、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間後の血中濃度ならびに胆汁内濃度を測定した。濃度測定は *E. coli* 7437 を検定菌とした薄層カッブ法で行なった。

(2) 成績

結果は Table 1, Fig. 1 に示すように投与 1 時間後の血中濃度は 44.5~68.7 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 56.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 37.4~44.2 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 39.8 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 13.4~21.7 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 18.2 $\mu\text{g/ml}$ となり、投与後 1 時間にてピークに達し、以後徐々に減少した。一方、胆汁内移行では、1 例において低い胆汁内濃度を示したが、他の 2 例はいずれも胆汁内移行が良好で 1 時間後平均値 40.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 139.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 68.3 $\mu\text{g/ml}$ となり、投与後 2 時間にてピークに達した。本剤の胆汁内への移行は、従来の Cephalosporin 剤に比較して非常に良好で、一般にピークは投与後 1~2 時間にあり、回収率は 0.7~3.5% であった。

III. 臨床的検討

(1) 対象と方法

対象は東京歯科大学に昭和 54 年 3 月から 8 月までに来院した入院を含む 13 症例で、年齢は 10 才から 72 才にわたり、男女比は 11:2 であった。疾患は外科疾患で表在性軟部組織感染症 11 例（癰 6 例、感染性粉瘤 1 例、膿瘍 2 例、蜂窩織炎 1 例、外傷後感染 1 例）熱傷の感染予防 1 例、穿孔性腹膜炎 1 例の合計 13 例であった。6059-S の投与方法は、one shot 静注または筋注で 1 日投与量 1~2 g を 1~2 回に分割し 3~54 日投与した。

効果判定基準は、(i)治療効果判定基準：表在性軟部組織感染症のうち、本剤投与によって 3 日以内に自他覚所見の改善が見られたものを著効、5 日以内を有効、7 日以内をやや有効、7 日以後においても自他覚所見が不変あるいは増悪をきたしたものを無効と判定した。ま

Fig. 1 Serum and bile levels of 6059-S

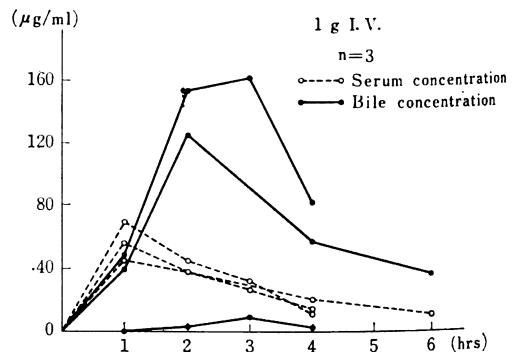


Table 1 Serum and bile levels of 6059-S

No.		Time (hrs)					
		Before	1	2	3	4	6
1	Bile concentration	0	49.2	154	162	80.9	
	Serum concentration	0	44.5	37.7	26.3	13.4	
2	Bile concentration	0	0	0.34	9.09	2.40	
	Serum concentration	0	68.7	44.2	32.4	21.7	
3	Bile concentration	0	30.8	124		55.7	36.1
	Serum concentration	0	54.9	37.4		19.5	10.5

た、穿孔性腹膜炎では、熱型、白血球数、排膿（量、菌検出の有無）、腹部または局所所見より総合的に判定した。（Ⅱ）予防効果判定基準：熱傷の感染予防では、2週間の観察で感染症による自覚所見の発現をみなかったものを有効、他を無効と判定した。

（2）成績

成績は Table 2 に示したように感染症総計 12 例中、治療効果の認められたものは 9 例（著効 6 例、有効 3 例）、やや有効 3 例で有効率は 75.0% であった。右顔面蜂窩織炎、穿孔性腹膜炎と肛門膿瘍の計 3 例がやや有効であった。また、感染予防投与の熱傷は 54 日間感染の発現もみず熱傷も治癒し有効であった。

菌別の有効率は表在性軟部組織感染症 11 例中 5 例に菌が検出され、*S. aureus* 4 例、*S. epidermidis* 1 例であったが、いずれも菌は消失した。穿孔性腹膜炎の 1 例は *E. coli* と *Bacteroides* の混合感染の 1 例であったが、本剤投与後 7 日目にて菌は消失した。

次に著効を示した 1 例とやや有効であった穿孔性腹膜炎症例について記載する。

症例 7 T. S. 34 才、男

10 日前から右臀部に腫張を認めたが、そのまま放置していた。来院 2 日前から、同部に発赤、疼痛も伴うようになった。初診時、右臀部は発赤、腫張し、自発痛、圧痛も強度であった。本剤 1g を 1 日 1 回筋注した。投与 2 日目に癰の中心が自潰するとともに、発赤、腫脹、疼痛が著明に軽減し、3 日目には炎症症状がまったく消失し、軽度の硬片を認めるのみとなり、著効な成績を示した。

症例 4 K. S. 27 才、男

来院 2 日前から心窩部痛を認める。1 日前からは吐気、嘔吐を伴うようになったため、近医受診、胃腸炎の診断にて投薬を受けたが症状は不変であった。疼痛が右下腹部に移動するようになったため、急性虫垂炎の疑いにて本院を受診する。初診時、回盲部痛、デファンス著

明、BLUMBERG's sign は腹部全体におよんでいた。体温 37.5°C、白血球数 15,600 で穿孔性腹膜炎の診断にて直ちに緊急手術を施行した。虫垂は盲腸の内部から後腹膜に達し、先端が穿孔していた。虫垂切除後、虫垂部およびダグラス窩にドレーンを挿入して手術を終了した。術後 6059-S 1g を 1 日 2 回静注した。術後 1 日目は白血球数 14,600、体温 37.6°C と不変であったが術後 5 日目から体温も 37°C 以下に下降、白血球数 7,100、ドレーンからの浸出液も減少して来た。しかし、腹部所見の改善が遅延したためやや有効と判定した。

IV. 副作用

本剤の投与により副作用と思われる所見および臨床検査値（血液検査、S-GOT、S-GPT、Al-P）の異常はまったく認められなかった。

V. 考察

6059-S の胆汁内移行を総胆管結石患者で術中 T-tube を留置した 3 例で測定したが、総胆管内壁の炎症が強度で著明に肥厚していた症例を除いて、他の 2 例では、他の Cephalosporin 系抗生剤に比して胆汁内移行が良好であり、比較的重症の胆道内感染症に対しても十分に使用しうるものと思われる。また、CEZ の耐性菌に対しても抗菌力を有することにより、さらに症例を重ねての検討を要するが、本剤を重症感染症に対しても、その投与量、投与方法を考慮し、症例を選んで十分使用しうるものと思われる。

また、6059-S を各種の外科疾患中、表在性軟部組織感染症 11 例、穿孔性腹膜炎 1 例、熱傷の感染予防 1 例に使用した。表在性軟部組織感染症 11 例は著効 6 例、有効 3 例、やや有効 2 例で、外科的処置を加えての結果を 2 例含むが、臨床的に高い有効率を示した。また、細菌学的には、投与前に起炎菌が同定できた 5 例において全例に菌消失を見た。以上のことから、表在

Table 2 Clinical results of 6059-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity												Total dose (g)	Duration (day)	Route	Clinical effect	Side effect	Note
					P	T	E	K	A	C	C	G	D	C	E	M						
1	72	F	Infected atheroma of left anterior chest	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0 X 2	5	I.V.	Good	(-)	Incision
2	34	M	Furuncle of right anterior chest and vorder arm	<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0 X 1	5	I.V.	Good	(-)	Pus spontaneously discharged
3	36	M	Carbuncle of left vorder arm	<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	1.0 X 1	3	I.V.	Excellent	(-)	Drainage ope (Appendectomy)
4	27	M	Panperitonitis (Appendix perforation)	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i>	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	1.0 X 2	10	I.V.	Fair	(-)	
5	10	M	Abscess of left femorale		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.75 X 2	5	I.V.	Excellent	(-)	
6	13	M	Phlegmons of right face		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.75 X 2	7	I.V.	Fair	(-)	
7	34	M	Furuncle of right hip	<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0 X 1	3	I.M.	Excellent	(-)	Incision
8	37	M	Furuncle of left mandibulare area Acute lymphadenitis of left oesvix		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0 X 2	3	I.V.	Excellent	(-)	
9	37	M	Prophylactic use (Burn)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0 X 2	54	I.V.	Good	(-)	
10	18	M	Carbuncle of lower quadrant	<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0 X 1	3	I.M.	Excellent	(-)	
11	24	M	Carbuncle of nasal region		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0 X 1	3	I.V.	Excellent	(-)	
12	36	M	Abscess (Infection of wound)	<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0 X 1	5	I.M.	Good	(-)	
13	19	F	Peri-proctal abscess		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0 X 2	7	I.V.	Fair	(-)	

性軟部組織感染症に対しては、ほぼ満足すべき成績を収め、今後の検討が期待される。

副作用は全例になんら異常は認められなかった。したがって、従来の Cephalosporin 系薬剤と同様、安全に使用しうるものといえよう。

参考文献

- 1) NARISADA, M.; *et al.*: Synthetic studies on β -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7 β -[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-7 α -methoxy-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)methyl]-1-oxa-1-dethia-3-cephm-4-carboxylic acid disodium salt (6059-S) and its related 1-oxacephems. *J. Med. Chem.* 22: 757~759, 1979
- 2) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY127935, a novel oxa- β -lactam: an *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 341~345, 1979
- 3) NEU, H. C.; N. ASWAPOKKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 141~149, 1979
- 4) BARZA, M.; F. P. TALLY, N. V. JACOBUS & S. L. GORBACH: *In vitro* activity of LY127935. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 287~292, 1979
- 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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF 6059-S IN SURGICAL FIELD

SHIGETSUGU KATOH, TOYOHARU TANAKA, MOTOHIKO ISHIDA
and NOBUO TAKENAKA

Department of Surgery, Tokyo Dental College

Biliary concentrations of 6059-S after intravenous injection of 1 g were assayed in 3 cases, and high peak level of 139 μ g/ml in mean value was observed after 2 hours.

6059-S was administered to 12 cases of infection (11 cases of superficial soft tissue infection and one case of perforative peritonitis) and one case of prophylactic use for burn. The clinical response of the drug in 12 cases of infection was excellent in 6 cases, good in 3 cases and fair in 4 cases with 75.0% of efficacy, and the result of prophylactic use was effective.

Bacteriologically, all causative organisms were eradicated in 4 cases of *S. aureus*, one case of *S. epidermidis* and one case of *E. coli* mixed with *Bacteroides*.

No side effect nor adverse reaction on blood and blood chemistry was observed in these cases.