

胆道感染症の化学療法(X)——6059-Sの胆汁中および
胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について

谷村 弘・関谷 司・三木毅一郎・日笠頼則

京都大学医学部第2外科

岡本美穂二・安富 徹

国立京都病院外科

河口浩通

彦根市立病院外科

松本浩生・大谷 博・三宅廣隆・粟根弘治・福地浩三・高橋弥一

大阪赤十字病院外科

西嶋義信・木戸 晋・西川俊邦・西川勝秀

大和高田市立病院外科

倉橋道男

済生会吹田病院外科

小西克彦・藤田龍五郎

済生会野江病院外科

上山康弘・内藤行雄

和歌山赤十字病院外科

頼 文夫・端野博康

神鋼病院外科

胆道感染症 33 例を含む胆道疾患 65 例を対象とし、新しい Oxacephem 系抗生物質の一つである 6059-S の基礎的、臨床的検討を行ない、以下の結論を得た。

1) 6059-S 1 g 静注後の血中濃度は、投与 5 分後 $140.9 \pm 14.8 \mu\text{g/ml}$ で、1 時間以降はほとんど Cefazolin (CEZ) と同じ推移を示した。

2) T チューブ挿入例における 6059-S 1 g 静注後の胆汁中濃度の経時的測定では、ピーク値は 2, 3 時間後にみられ最高 $300 \mu\text{g/ml}$ に達した。1~2 時間後の胆汁中濃度は $100.7 \mu\text{g/ml}$ であり、5~6 時間後でも $56.7 \mu\text{g/ml}$ と高値が持続した。

3) CEZ 1 g との cross over 比較試験 (12 例) では、6059-S の胆汁中濃度のピーク値が $93.1 \pm 20.1 \mu\text{g/ml}$ であり、CEZ の $9.9 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ に比較して極めて胆汁中移行が良好であることが判明した。

4) 1 g 静注 6 時間後までの胆汁中回収率は 6059-S では 0.24~1.58% と、明らかに CEZ の 0.0~0.24% に比較して高く、両剤とも胆汁排泄の比較的良好な症例で約 6 倍の差があった。

5) 6059-S 1 g 静注 2 時間後の胆嚢組織内濃度は、 $16.9 \pm 5.9 \mu\text{g/g}$ であった。

6) 1 日 1~4 g 使用した胆道感染症における臨床成績は、33 例中著効 4 例、有効 25 例、やや有効 2 例、無効 2 例 (有効率 87.9%) であった。そのうち胆嚢炎 11 例では 100%、胆管炎 18 例でも 83.3% と極めて高い有効率が得られた。

7) *E. coli*, *Klebsiella*, *Bacteroides* など単独感染 15 例では 86.7% に有効であったが、混合感染 10 例では 80.0% にとどまった。しかし、*B. fragilis* 4 株が消失したことは特記すべき成績である。

8) 薬剤によると思われる副作用は、高度の腎障害の 1 例における一過性の BUN 上昇のみであった。

結 言

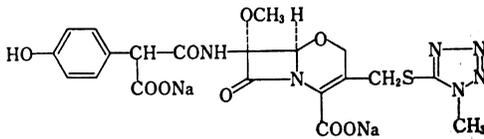
胆道感染症の化学療法に際しては、まず胆汁中からその起炎

菌を検出し、それに対して抗菌力を有する抗生物質のうち、胆汁中移行のよいものを選ぶべきことが原則である。しかし、胆汁中から検出される菌種は、ほとんどがグラム陰性桿菌であり、

かつ肝機能障害や腎機能障害を伴っている老人が多いことから、まず毒性の低い合成ペニシリン剤やセファロスポリン剤が選ばれることが多い。それ故、胆道感染症の治療においても¹⁾、その術後創感染の治療においても²⁾、圧倒的にセファロスポリン系抗生物質が first choice として使用されている現状である。したがって、現在市販されているセファロスポリン系抗生物質より、さらに安全性が高く、 β -lactamase 安定性が強く、より広範囲スペクトルを有することを目的に、新しい抗生物質が次々と開発され、その臨床試験が施行されてきたが、いまだ特に卓越したものは出現していない³⁻¹⁰⁾。とくに、7位に methoxy 基を有するセファマイシン系の出現は¹¹⁾、 β -lactamase に対する安定性の優秀さから、胆道感染症においても著しい治療効果の進展をもたらした。

さらに、7位に methoxy 基はもちろん、従来のセファロスポリン骨格の母核の S が O に置換された、Oxacephem 系抗生物質 6059-S¹²⁾ (Fig. 1) が塩野義製薬研究所にて開発された。こ

Fig.1 Chemical structure of 6059-S



れは、 β -lactamase に秀れた安定性を有することはもちろん、従来のセファロスポリン系薬剤に比較して、それらに感受性のある菌種ではより強い抗菌力を示すのはもちろん、それら薬剤では十分抗菌力を発揮できなかったインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter* や *Serratia*, さらに、緑膿菌や嫌気性菌に対しても強い抗菌力を有するといわれ¹³⁾、最近、それら *Serratia*, *Citrobacter* や *Acinetobacter* などの菌が増加の傾向にある胆道感染症^{3, 13, 14)} に対する化学療法剤として、大いに期待されるものである。加えて、6059-S は右側鎖に tetrazolyl thiomethyl 基を有するため、類似の Cefamandole⁹⁾ や Cefotiam⁵⁾ と同様に、ヒト胆汁中移行が良好である可能性もある。

今回、われわれは、この6059-Sを胆道感染症の化学療法剤として、その胆汁中移行や胆嚢組織内移行など基礎的検討を加えるとともに、胆道感染症の実際に臨床応用して、その臨床的效果を検討したので、ここに報告する。

対象と方法

昭和54年4月から8月までの5カ月間に京都大学第2外科およびその関連施設において、入院加療を受けた胆石症および胆道感染症を伴う胆道疾患65例を対象とした。男25例、女40例であり、年齢は男29~79才(平均57才)、女17~76才(平均54才)であった。まず投与前に6059-SとCefazolin (CEZ)の皮内反応試験を行ない、全例これら2剤に対する薬剤アレルギーのないことを確認した。

まず、基礎的検討を胆道疾患27例において実施し

た。手術時6059-Sを投与した6例では、胆汁および胆嚢組織への移行性を観察し、さらに21例のTチューブ設置症例では6059-Sの胆汁排泄のみを3例、血中濃度と胆汁中移行との比較を6例に、ついで、CEZとのcross over比較試験として12例において、総胆管胆汁への移行を、血中濃度、尿中濃度とともに、測定した。また、胆道感染症に対する6059-Sの臨床的效果については、38例を対象として検討した。

薬剤投与量は手術時投与6例では全例6059-S 1gとし、生理食塩水20mlに溶解後、5分間にて静注した。血清は投与終了5分後に反対側肘静脈より採血し、これを最高血中濃度とした。開腹後ただちに胆嚢をその底部で穿刺し、その胆嚢内胆汁をもって胆嚢胆汁中薬剤濃度を測定し、同時に術中胆管造影に際して造影チューブが総胆管内に達した際には総胆管胆汁をも採取測定した。ついで、順行性に胆嚢を肝床より剝離し、胆嚢動脈は胆嚢管切断による胆嚢剛直前にはじめて結紮し、その時間をもって胆嚢組織内濃度を測定した。切除した胆嚢は、その粘膜に附着した胆汁と血液を生理食塩水にて軽く洗浄して除去し、滅菌ガーゼにて水分を拭き取り、滅菌プラスチックピットに移した。採取した血液は血清分離後直ちに、また胆汁および胆嚢組織も採取直後に凍結し、測定開始まで -20°C を保持せしめた。Tチューブ設置21例については、術後15~21日以上経過し、かつ手術の影響や肝機能障害、胆汁うっ滞が充分に改善された後、6059-S 1gをone shot静注し、その直後より経時的に6時間まで、胆汁、血清、尿を採取し、胆汁排泄量と血中濃度、尿中排泄との相関性について検討した。また、これら症例のうち、12例において同様の方法で、CEZ 1gを用いてcross over比較試験を行なった。このcross over比較試験では、1日間隔で次の薬剤が投与されたが、6059-Sは12例中4例で先行投与された。

薬剤体内濃度は、6059-Sでは*E. coli* 7437を、CEZでは*B. subtilis* ATCC 6633株を検定菌として、トリプトソイ寒天培地(栄研製、pH 7.3)を用いて、agar well法で測定した。

血清は保存血清モニターIにて稀釈し、胆汁、尿の稀釈はすべて0.05M 磷酸緩衝液(pH 7.0)で行なった。胆嚢組織は秤量の上、4倍量の0.05M 磷酸緩衝液を加えた後ウルトララックスを用い、冷却しながら、ホモジネートし、5分間遠沈しその上清を濃度測定に供した。

このような基礎的検討とともに、6059-Sを原則として0.5gまたは1gを朝・夕、症例によっては1回2gを1日1~2回それぞれ静脈注射または30~90分

の点滴静注により投与し、その臨床的效果を検討した。

その際、術前十二指腸ゾンデによるB胆汁採取、あるいはPTCにより得た胆汁、手術中に胆嚢または総胆管穿刺により得た胆汁または術後Tチューブより得た胆汁から検出された菌のうち、採取時の汚染とは考えられないものを起炎菌とした。とくに、嫌気性菌の検出率を向上させるため、輸送用ケンキポーター(クリニカル・サブライ、エーザイ)に、採取した胆汁2mlを注射器にて正確に入れ、1カ所に集めて、嫌気性培養を施行するとともに、胆汁中から検出された細菌について、一般好気性菌では6059-SとCEZを、嫌気性菌については、6059-SとCEZおよびCLDMを、それぞれについて日本化学療法学会標準法により、好気性菌ではheart infusion agar (HIA 栄研)を用い、嫌気性菌ではanaerobic chamber (N₂: 80%, H₂: 10%, CO₂: 10%, 37°C 22~23 時間培養)中で、寒天平板希釈法を用い10⁸と10⁶ cells/mlでの最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、比較検討した。

なお、血清および尿中における6059-Sの安定性につ

いては検討されているが、その胆汁中での安定性についても、胆汁中濃度測定のための胆汁採取時間内で検討する必要がある。その検討結果では、6059-Sは、Table 1のように、0.1 M 磷酸緩衝液中では、pH 8.0で5時間後に82%とやや減少することが判明した。しかし、胆汁中のpH 8.0以上になっても、検討した8検体に関する限り、胆汁中回収率は、磷酸緩衝液と変わらず、他のセファロスポリン剤において観察されたような胆汁中での経時的な抗菌力低下は認められないことを確認した。

基礎的研究の成績

A. 胆嚢摘出時における6059-Sの体内分布 (Table 2)

1) 胆嚢摘出術施行6例において手術当日、早朝空腹時における6059-S 1g 静注5分後の血中濃度は最高153 µg/ml、平均118.0±12.2 µg/ml (Mean±S.E.)であった。

2) 6059-S 1g 静注6例での胆嚢胆汁中濃度は、術

Table 1 Stability of 6059-S in human bile at 37°C

	pH	Remaining activity (%)					
		0	0.5	1	2	3	5 hrs
0.1 M Phosphate buffer	7.0	100	ND	104	104	94	105
	8.0	100	ND	95	94	94	82
Bile (n=8)	8.0~8.2	100	96	93	90	90	85
	8.4	100	98	95	93	90	84.5
	8.6~8.7	100	90	96	90	86	83

Initial concentration = 100 µg/ml

ND : Not done

Table 2 Tissue concentration of 6059-S in the human gallbladder (1 g, IV, n=6)

Case No.	Age, Sex	Serum (5 min.) (µg/ml)	Gallbladder		Common bile duct
			Tissue (µg/g)	Bile (µg/ml)	Bile (µg/ml)
1) Y.Y.	46 M	91.6	43.6	474	165
2) F.M.	48 F	123	13.0	19.8	17.6
3) N.F.	32 F	82.5	17.5	16.9	
4) S.Y.	65 M	153	12.4	0.33*	
5) H.T.	49 F	106.1	5.6	0.32*	
6) K.K.	34 M	152	9.1	0.0*	
Mean ± S.E.		118 ± 12.2	16.9 ± 5.6		

* : Obstruction of the cystic duct

Table 3 Serum and bile levels of 6059-S in patients with biliary tract infections after 1 g intravenous bolus injection

Case No.	Age	Sex	Serum ($\mu\text{g/ml}$)				Bile ($\mu\text{g/ml}$)						Biliary recovery (%)	Urinary recovery (%)	
			5 min.	1	2	4	6 hrs.	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5			5~6 hrs
1)	66	F	182	23.9	15.2	6.35	ND	43.1	36.0	18.1	20.7	12.2	10.2	0.69	65.6
2)	58	F	130	42.0	20.0	8.06	4.2	5.07	31.9	30.2	32.8	27.6	16.5	ND	ND
3)	58	F	121.4	30.5	20.0	11.2	ND	101	135	108	77.5	66.1	59.3	1.51	60.4
4)	27	F	121	26.4	14.5	4.59	ND	41.3	169	118.6	75.0	84.1	50.5	0.60	74.6
5)	73	M	56.5	30.6	21.6	14.4	ND	61.7	119.5	104.6	96.4	77.9	65.1	1.44	44.9
6)	63	F	ND	36.6	22.6	9.06	ND	17.2	109	43.2	44.9	19.7	15.4	ND	ND
7)	75	F						0	162	300	275	270	178	1.70	50.6
8)	73	F						18.9	84.3	103.1	64.3	66.9	58.4	ND	84.9
9)	64	M						73.8	59.4	42.7	39.1	18.5	ND	0.44	62.2
Mean			122.2	31.7	19.0	8.9	4.2	40.2	100.7	96.5	80.6	71.4	56.7		
\pm S.E.			\pm 18.2	\pm 2.7	\pm 1.4	\pm 1.4		\pm 11.3	\pm 17.0	\pm 28.5	\pm 25.6	\pm 26.5	\pm 19.0		

ND: Not done

前 DIC にて胆嚢が造影され、胆嚢管の開存が明らかな 3 例では 1~2 時間後で、 $16.9\sim 474 \mu\text{g/ml}$ と高値を示した。しかし、胆嚢管閉塞例の 3 例では $0.33 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

3) 2 例における造影時に得られた総胆管胆汁中 6059-S 濃度は、2 時間前後で $17.6\sim 165 \mu\text{g/ml}$ に達した。

4) 6 例の 6059-S 1 g one shot 静注投与後 1 時間 40 分~3 時間で採取した胆嚢組織内濃度は、 $5.6\sim 43.6 \mu\text{g/g}$ (平均 $16.9\pm 5.6 \mu\text{g/g}$) と、ほとんどのグラム陰性桿菌の MIC を超える高い濃度が得られることが立証された。

B. 6059-S の血中濃度と胆汁中濃度の比較 (Table 3)

1) T チューブ挿入 9 例のうち、6 例における 6059-S 1 g one shot 静注時の血中濃度は静注 5 分後 $122.2\pm 18.2 \mu\text{g/ml}$, 1 時間後 $31.7\pm 2.7 \mu\text{g/ml}$, 2 時間後 $19.0\pm 1.4 \mu\text{g/ml}$, 4 時間後 $8.9\pm 1.4 \mu\text{g/ml}$, 6 時間後 $4.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

2) この 9 症例における胆汁中濃度は、単位時間あたり、0~1 時間で平均 $40.2 \mu\text{g/ml}$, 1~2 時間で $100.7 \mu\text{g/ml}$, 2~3 時間で $96.5 \mu\text{g/ml}$, 3~4 時間で $80.6 \mu\text{g/ml}$, 4~5 時間で $71.4 \mu\text{g/ml}$, 5~6 時間でも $56.7 \mu\text{g/ml}$ と極めて高い値を示した。

3) 各症例ごとの胆汁中濃度のピーク値は、1~3 時

間に認められ、そのピーク値の平均は $120.5\pm 26.7 \mu\text{g/ml}$ であった。

この血中濃度と胆汁中濃度の時間的経過を Fig. 2 に示す。

C. 6059-S と CEZ 各々 1 g 静注時の cross over 比較試験 (Table 4-1, 4-2)

1) 血中濃度の比較 (Fig. 3)

9 例における 6059-S 1 g one shot 静注時の血中濃度は、投与 5 分後 $95.8\sim 227 \mu\text{g/ml}$ (平均 $140.9\pm 14.8 \mu\text{g/ml}$), 1 時間後 $36.9\pm 2.8 \mu\text{g/ml}$, 2 時間値 $26.4\pm 2.4 \mu\text{g/ml}$, 3 時間値 $17.8 \mu\text{g/ml}$, 4 時間値 $12.5\pm 1.5 \mu\text{g/ml}$ であった。これに対し、CEZ 1 g one shot 静注時の血中濃度は、投与 5 分後では $126.2\pm 19.2 \mu\text{g/ml}$ であったが、その後はいずれの時間でも 6059-S と CEZ とはほとんど同じ血中濃度を示した。

2) 胆汁中濃度の比較 (Fig. 4)

6059-S 1 g one shot 静注 (12 例) により、胆汁中濃度は、1~2 時間で平均 $38.1 \mu\text{g/ml}$ を示し、2~3 時間内で平均 $62.7 \mu\text{g/ml}$, 3~4 時間で平均 $65.8 \mu\text{g/ml}$ を示した。胆汁中濃度のピーク値そのものは $24\sim 242 \mu\text{g/ml}$ (平均 $93.1\pm 20.1 \mu\text{g/ml}$) であったが、ピーク値が得られた時間帯は 1 例を除いて 2~6 時間と上述 B 項の 9 症例よりはやや遅れていた。しかし、Fig. 4 のように、いずれの時間帯でも 6059-S が圧倒的に高濃度を示した。これに反し、対照群の、CEZ 1 g one shot

Fig. 2 Serum and bile levels of 6059-S in patients with biliary tract infections after 1g intravenous bolus injection

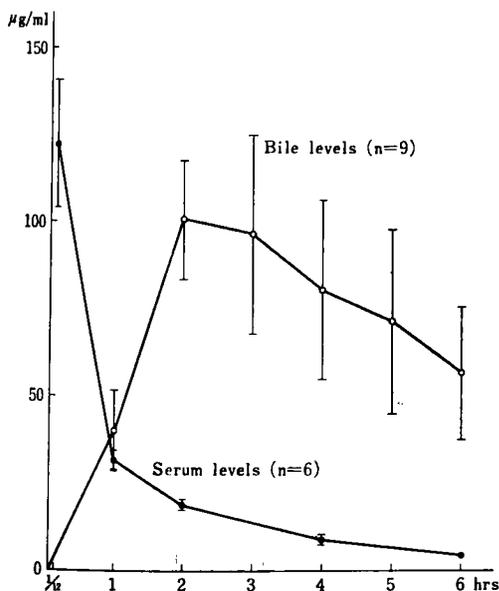


Fig. 3 Serum levels of 6059-S and CEZ after 1g intravenous bolus injection

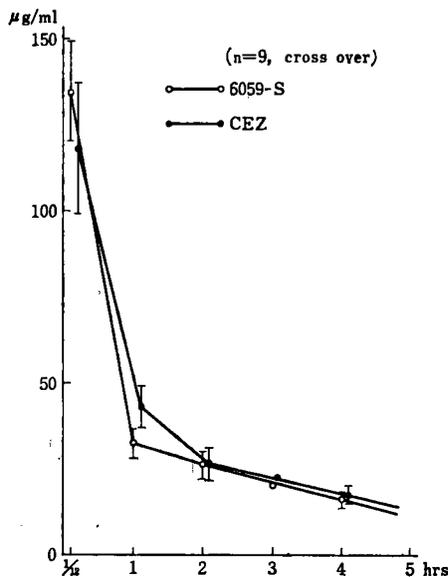


Table 4-1 Serum, bile and urine levels of 6059-S and CEZ (1)
6059-S level after 1 g intravenous bolus injection

Case No.	Age	Sex	Serum ($\mu\text{g/ml}$)				Bile ($\mu\text{g/ml}$)						Biliary recovery (%)	Urinary recovery (%)	
			5 min.	1	2	3	4 hrs.	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5			5~6 hrs.
10)*	51	M	227	37	35.9	ND	14.2	7.01	41.0	81.9	81.9	56.3	40.3	0.42	44.5
11)	62	F	171	48.8	30.6	ND	13.5	32.5	68.9	38.8	35.5	31.0	20.5	0.57	26.5
12)*	73	M	149	ND	29.9	17.8	ND	9.64	23.7	22.3	11.9	14.8	19.1	0.87	ND
13)	76	F	133.6	36.3	29.6	ND	15.8	0.34	4.13	164	114	76.1	62.5	ND	32.3
14)	69	F	123	44.8	26.6	ND	10.6	0.32	132.3	104.2	39.9	24.0	19.4	0.46	62.3
15)*	60	M	120	28.2	21.5	ND	12.7	32.1	107	58.8	47.2	44.5	41.8	1.58	74.5
16)*	33	F	95.8	26.2	11.8	ND	5.35	1.47	13.2	21.6	15.8	7.85	4.76	ND	74.8
17)	27	F	ND	31.9	19.8	ND	8.6	0	0	3.2	54.6	49.6	103	0.26	29.1
18)	70	M						0	4.86	150	242	172	186	0.58	61.5
19)	67	F						0.32	0.32	31.4	65.8	49.1	18.2	0.24	61.0
20)	48	F						24.0	23.4	13.9	14.8	8.8	8.1	0.25	ND
21)	54	F	108	42.0	31.7	ND	19.6	0	0	0	0	0	0		20.2
Mean			140.9	36.9	26.4	17.8	12.5	9.8	38.1	62.7	65.8	48.6	47.6		
\pm S.E.			\pm 14.8	\pm 2.8	\pm 2.4		\pm 1.5	\pm 4.1	\pm 13.7	\pm 22.0	\pm 19.9	\pm 13.9	\pm 16.3		

* : 6059-S was injected at first, next was CEZ one day interval.

ND: Not done

Table 4-2 Serum, bile and urine levels of 6059-S and CEZ (2)
CEZ level after 1 g intravenous bolus injection

Case No.	Age	Sex	Serum ($\mu\text{g/ml}$)					Bile ($\mu\text{g/ml}$)					Biliary recovery (%)	Urinary recovery (%)	
			5 min.	1	2	3	4 hrs.	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5			5~6 hrs.
10)	51	M	114	71.1	42.5	ND	20.1	0	8.45	3.53	15.5	7.73	7.33	0.07	18.1
11)	62	F	255	51.9	22.7	ND	7.2	16.9	13.8	3.92	2.11	1.37	0.96	0.09	109.9
12)	73	M	118	ND	25.8	14.6	ND	0	0	0	0	0	0	0.00	ND
13)	76	F	89.9	65.6	41.9	ND	29.3	ND	159.1	161.3	179.0	179.0	158.3	*	68.4
14)	69	F	99.3	37.1	12.6	ND	6.0	0	7.32	1.26	0	0	0	0.01	47.9
15)	60	M	118	43.7	26.2	ND	2.01	15.2	15.2	7.73	4.89	3.36	2.56	0.24	81.3
16)	33	F	86.3	22.2	10.5	ND	2.46	10.9	5.88	3.67	1.92	1.92	2.02	ND	ND
17)	27	F	ND	36.3	20.6	ND	8.9	0	0	7.28	5.0	3.34	2.81	0.03	38.6
18)	70	M						0	0	0	0	0	0	0.00	70.3
19)	67	F						0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.01	70.5
20)	48	F						5.3	6.1	2.9	0	0	0	0.04	ND
21)	54	F	129	67.6	48.3	ND	27.3	0	0	0	0	0	0		25.2
Mean			126.2	49.4	27.9	14.6	12.9	6.1	7.1	3.8	3.7	2.2	2.0		
±S.E.			±19.2	±6.2	±4.5		±3.9	±2.6	±2.0	±0.9	±1.8	±1.2	±0.9		

ND: Not done

* : Recovery was not calculated, because the previous concentration showed an abnormal high level.

静注時には、症例 12 および 18 では、経過中検出限界 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、また症例 13 では他剤残存により判定不能であった。CEZ の胆汁中濃度のピーク値は、6059-S よりやや早く出現したが、その濃度は $9.9 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ と、比較にならないほど低かった。なお、症例 21 は肝硬変症のため両剤とも胆汁中排泄を認めなかった。

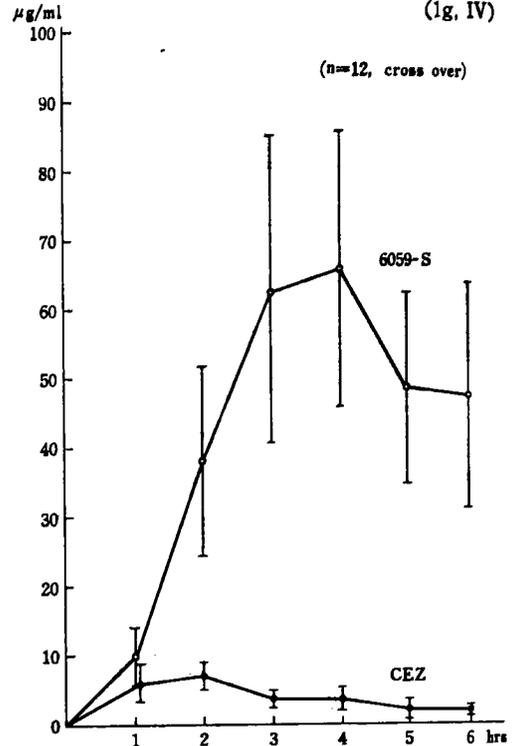
各症例ごとに、その肝機能とくに薬剤排泄機構の能力に差があると考えられ、このような際には、両薬剤群の平均値の差異ではなく、各症例ごとにおける比較こそ、cross over 比較試験の意義があるといえる。6059-S の胆汁中濃度のピーク値が 1~2 時間にあるもの（症例 10, 13, 16, 18, 19 の 5 例）およびピーク値が 5~6 時間目に出現した症例 17 などに分けられるが、その典型的な例における比較を、症例 10, 15, 17 において行ない、Fig. 5 として示した。いずれも、すなわち薬剤排泄が遅延するような症例においても、6059-S は高い胆汁中濃度が得られることが判明した。

D. 胆汁中排泄量 (0~6 時間) の比較

6059-S 1 g one shot 静注後の 15 例において胆汁中濃度とともに胆汁排泄量を測定し 6 時間までの総胆汁中排泄量は Table 3, 4-1, 4-2 に示すように、 $0.24 \sim 1.58\%$ であった。そのうち、同一例に CEZ 1 g one shot 静注した 9 例においてそれは $0.0 \sim 0.24\%$ にとどまった。

これを比較的排泄量のよいもの（投与量の 0.4% 以上）と、それ以下のものとで比較すると、Fig. 6 のように、6059-S (12 例) では胆汁中排泄量は 0.9% であり、それら症例における CEZ のそれは 0.07% であった。また、排泄不良例では、6059-S (3 例) が 0.25% であるのに対して、CEZ は 0.03% にとどまった。い

Fig. 4 Biliary excretion of 6059-S and CEZ in patients with biliary tract infections (1g, IV)



ずれの例においても 6059-S は CEZ をかなり上回っていた。

E. 尿中排泄量 (0~6 時間) の比較

6059-S 1 g one shot 静注 17 例では、6 時間までの尿中排泄量は $54.7 \pm 4.6\%$ であり、CEZ 1 g one shot

Fig. 5 Biliary excretion of 6059-S and CEZ in patients with biliary tract infections

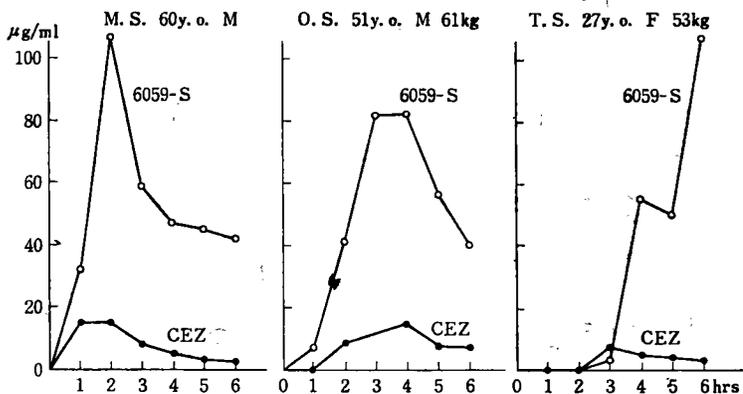
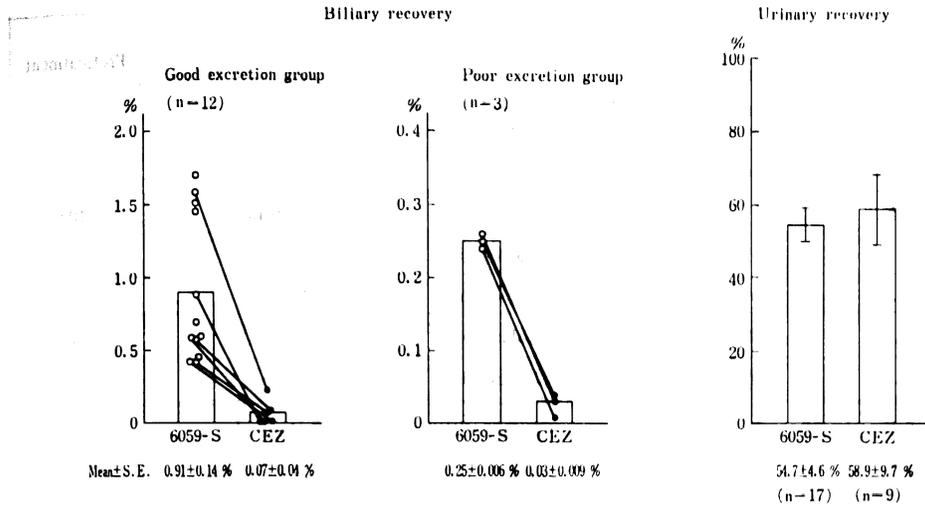


Fig. 6 Biliary and urinary recoveries of 6059-S in human cases (0~6 hrs)



静注 9 例における $58.9 \pm 9.7\%$ と比較して、ほとんど相違はなかった。

臨床治療成績

手術または PTC-D を施行して胆汁採取により胆道感染症を確認したもの、および臨床所見または手術により胆道感染を確認した胆嚢炎 11 例、胆管炎 18 例、肝膿瘍 1 例、胆汁性腹膜炎 2 例、胆嚢周囲膿瘍 1 例、計 33 例 (症例 1~33, Table 5) のほか、術直後から 6059-S が使用されたが、術中胆嚢穿刺により得られた胆汁の細菌学的検索から菌を全く証明できず、胆道感染症が主たる病変とは認められない予防的臨床効果と考えられた 5 例 (症例 34~38, Table 6) を併せ、計 38 例に 6059-S の臨床応用を行なった。ただし、その臨床効果判定には症例 1~症例 33 までの 33 症例において検討し、副作用については全症例 38 例において検討した。

そのうち代表的な症例の臨床経過を紹介する。

1) 1 日 1 g 静注群 (7 例)

症例 1 は上腹部痛、嘔吐、黄疸、発熱と典型的な胆嚢胆管炎で、6059-S 0.5 g 1 日 2 回投与により GOT 131→72 (U), GPT 156→97 (U), Al-Pase 48→26 (KAU), さらに総ビリルビンも 18.9→3.0 (mg/dl) と著しく肝機能は改善した。解熱、腹痛、圧痛および BLUMBERG 徴候の消失、白血球数も 12,300 から 8,700 となった有効例である。

症例 2 は 5 カ月前に胆嚢摘出術と T チューブ挿入術を受け、その術後もときどき発熱、黄疸をきたしたが他の抗生物質投与で軽快していた。2 週間前より再び背

部痛、黄疸が増強した胆管炎である。6059-S 0.5 g 1 日 2 回、5 日間投与したところ、3 日目に解熱し、CRP +11→+2, 血沈も 94→45 (mm/hr), 総ビリルビン値も 7.6→3.1→1.9 (mg/dl) と改善するとともに、腹痛、背部痛、圧痛も消失した有効例である。

症例 3 も術中に総胆管が 3 cm 巾に拡張していたため T チューブが長期間留置されていたところ、術後 43 日目に *P. mirabilis*, *E. coli*, *Klebsiella* を検出したので、6059-S 0.5 g 1 日 2 回投与したところ、*E. coli*, *Klebsiella* は消失したが、*P. mirabilis* は MIC が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ (以下特記していないときは 10^8 cells/ml) であったにもかかわらず残存し、さらに MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の *Citrobacter* が出現し、胆汁混濁が持続したため無効と判定した。

症例 5 は糖尿病を合併する胆嚢炎で、右季助部痛、 38.5°C の発熱に対し、6059-S 0.5 g 1 日 2 回投与で翌日から解熱効果を認め、白血球数 12,000→9,300, CRP +6→+1 となり、臨床症状は好転した。

症例 7 は肝内結石症のため、胆管ドレーンから結石溶解剤による洗滌や器械による鏡手術を施行中である。6059-S 0.5 g 1 日 2 回を 21 日間投与し、GOT 33→18 (U), GPT 43→24 (U), Al-Pase 39.8→10.3 (KAU), LAP 385→265 (U), γ GTP 248→120 と低下を示し、投与前に胆汁中から検出されていた *Klebsiella*, *Citrobacter*, *B. fragilis* はすべて消失したが、6059-S の MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上である *P. aeruginosa* と *S. faecalis* が菌交代現象として出現し、残存した。

2) 1 日 2 g 静注群 (20 例)

Table 5 Clinical effects of 6059-S on biliary tract infections

No.	Case				Diagnosis	Complications or underlying diseases	Pretreatment
	Name	Age	Sex	B.W.(kg)			
1	F.S.*	67	M	55	Cholangitis	CBD-stone	-
2	N.K.*	63	M	45	Cholangitis		-
3	S.K.	51	F	54	Cholangitis	CBD-stone	ABPC
4	K.T.	47	F	57	Cholecystitis	GB-stone	-
5	M.I.	64	M	61	Cholecystitis	D.M.	-
6	N.J.	51	M	61	Cholangitis	GB, CBD-stone BD-ca.	-
7	N.T.	37	M	62	Cholangitis	IH-stone	-
8	S.K.	38	M	61	Cholecystitis	GB-stone	-
9	J.N.	50	M	63	Cholecystitis	GB, CBD-stone	-
10	K.N.	75	F	37	Cholangitis	CBD-stone	-
11	M.I.	63	F	41	Cholangitis	CBD-stone	CET
12	N.N.	29	M	43	Cholangitis	IH-stone	-
13	K.K.	66	F	41	Cholecystitis	GB-stone	CEZ
14	O. Y.	17	F	46	Bile peritonitis	IH-stone Liver cirrhosis	-
15	M.M.	63	F	45	Cholangitis	GB, CBD-stone	-
16	O.T.	76	F	60	Cholangitis	GB, CBD-stone	-
17	Y.H.	75	M	53	Cholangitis	Panc. ca.	-
18	T.K.	35	F	43	Cholecystitis	GB, CBD-stone	-
19	M.M.	62	F	73	Cholangitis	CBD-stone, D.M.	CEZ
20	I.K.	56	M	65	Pericholecystitis	GB-stone	CET, ABPC
21	F.T.	54	F	60	Cholangitis	CBD-stone	AMPC
22	U.K.	72	M	42	Cholangitis	CBD-stone, Pneumonia	CEZ, AMK
23	O.K.	34	F	45	Cholecystitis	GB-stone, Pancreatitis	ABPC
24	U.M.	61	F	58	Cholecystitis	GB-stone, Gastric ca.	-
25	O.M.	64	M	47	Cholecystitis		-
26	M.S.	57	F	51	Cholangitis	CBD-stone	-
27	S.Y.	39	F	49	Bile peritonitis	CBD-stone	CET, RTC
28	K.T.	60	M	50	Liver abscess	Gastric ca.	CBPC
29	T.T.	43	M	47	Cholangitis	IH-stone	-
30	D.T.	33	F	63	Cholangitis	GB, CBD-stone	DKB
31	K.T.*	61	F	47	Cholecystitis		-
32	N.J.*	79	M	48	Cholangitis	CBD-stone	CET, TOB
33	Y.M.	75	F	39	Cholecystitis	CBD-stone	-

* : Non-operative case

D.M.: Diabetes Mellitus,

GB: Gallbladder,

CBD: Common bile duct,

6059-S				Organisms	Clinical effect	Adverse effect
Route	Dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)			
DI	0.5 × 2	5	5	Unknown	Good	-
DI	0.5 × 2	5	5	Unknown	Good	-
DI	0.5 × 2	5	5	<i>P. mirabilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i>	Poor	-
DI	0.5 × 2	5	5	<i>Bacteroides</i>	Good	-
DI	0.5 × 2	6	6	Unknown	Good	-
IV	0.5 × 2~3	8	11	<i>Flavobacterium</i> , <i>S. faecalis</i>	Fair	-
DI	0.5 × 2	21	21	<i>Citrobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Bacteroides</i>	Good	-
DI	1 × 2	2	4	GNB	Good	-
DI	1 × 2	3	6	<i>E. coli</i>	Excellent	-
DI	1 × 2	5	10	<i>Klebsiella</i>	Good	-
DI	1 × 2	5	9	<i>E. coli</i> , <i>S. faecalis</i> , <i>Bacteroides</i>	Good	-
DI	1 × 2	5	11	<i>S. faecalis</i>	Good	-
IV	1 × 1~2	6	10	<i>Klebsiella</i>	Good	-
DI	1 × 2	6	11	<i>P. aeruginosa</i>	Poor	-
DI	1 × 2	7	13	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i>	Good	BUN ↑**
DI	1 × 2	8	16	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i>	Good	-
DI	1 × 2	8	16	<i>Klebsiella</i>	Good	-
DI	1 × 2	9	18	GNB	Good	-
DI	1 × 2	9	18	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>S. faecalis</i>	Good	-
DI	1 × 1~2	9	14	→ Negative	Good	-
DI	1 × 2	9	18	<i>E. coli</i>	Good	-
DI	1 × 2	9	19	<i>E. coli</i>	Good	-
DI	1 × 2	10	20	→ Negative	Good	-
DI	1 × 2	11	21	<i>Klebsiella</i> , <i>Bacteroides</i>	Good	-
DI	1 × 2	11	22	<i>E. coli</i>	Good	-
DI	1 × 2	12	23	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i>	Good	-
DI	1 × 2	15	30	<i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i>	Good	-
IV	1 × 3	16	45	<i>E. coli</i>	Excellent	-
DI	1 × 3	6	18	<i>S. faecalis</i>	Fair	-
DI	1~2 × 2	10	31	<i>Klebsiella</i>	Good	-
DI	2 × 2	5	20	Unknown	Excellent	-
DI	2 × 2	5	20	Unknown	Excellent	-
DI	2 × 2	7	28	Unknown	Good	-

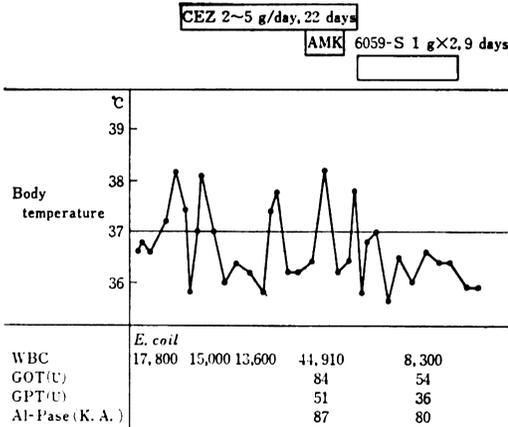
IH: Intrahepatic

**: CCr = 20 ml/min.

Table 6 Prophylactic effect of 6059-S on biliary tract surgery

No.	Case				Diagnosis	Operation
	Name	Age	Sex	B.W.(kg)		
34	Y.H.	44	F	59	Cholelithiasis	Cholecystectomy
35	N.T.	48	F	43	Cholelithiasis	Cholecystectomy
36	K.Y.	41	M	58	Cholelithiasis	Cholecystectomy
37	N.T.	50	F	55	Cholelithiasis	Cholecystectomy
38	H.K.	62	F	52	Cholelithiasis	Cholecystectomy

Fig. 7 Case 22 U. K. 72 y. o., Male, 42 kg, Choledochal cyst & stone



症例 8 は ERC で総胆管結石が確認され、6059-S 1 g 1 日 2 回投与により、2 日目には上腹部痛、圧痛、筋性防禦、BLUMBERG 徴候は消失したのち、手術を施行した。この間、GOT 146→120 (U)、GPT 570→341 (U)、Al-Pase 26.5→22.2 (KAU) と改善ははじめ、術後にはそれぞれ 26, 52, 9.5 とほとんど正常化した。

症例 9 は右季肋部痛、食欲不振、黄疸に対し、6059-S 1 g 1 日 2 回点滴静注にて投与したところ、自覚症状は急速に軽快し、食欲も出現、術前に他覚的にも圧痛や右季肋部抵抗が消失した著効例である。

症例 15 は胆嚢・総胆管結石による胆管炎で、嘔気・嘔吐は 6059-S 1 g 2 回、3 日間投与で消失した。*E. coli* と *Klebsiella* は 6059-S の MIC がそれぞれ 0.2, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり容易に消失したが、6 日目には *S. faecalis* が出現した。7 日間で 6059-S 投与を中止したところ、その後 1 週間して再び *E. coli*, *Enterobacter*, *P.morganii* が検出されるようになった。

症例 16 は右季肋部疼痛、嘔気、発熱、黄疸を来した来院、胆汁中より検出した *E. coli* と *Klebsiella* に対する 6059-S はそれぞれ 0.05, 0.01 $\mu\text{g/ml}$ であり、術後経過も良好であった。

症例 18 は 6059-S 投与翌日から解熱し始め、GOT、GPT も改善し、1 日 2 g、9 日間使用により胆嚢摘出術兼総胆管結石術を安全に遂行できた。

症例 19 は心窩部痛で来院、ERC で総胆管結石が確認されたが、合併する糖尿病のコントロール中に発熱、上腹部重圧感を来し、6059-S 1 日 2 g で投与開始し、2 日後には解熱、腹部症状消失した。1 カ月後の術後も使用し経過良好であった。

症例 20 は CET 2 g、3 日間および ABPC 1 g、2 日間投与を受けたが解熱せず、6059-S 1 g 2 日間投与で解熱した。胆嚢が穿孔し、胆嚢周囲膿瘍を形成していたが、その胆嚢胆汁にはもはや菌は検出されなかった。

症例 22 は気管支肺炎で内科的治療中、悪寒・発熱、黄疸、食欲不振、上腹部膨満をきたし、ERC で胆石を合併した総胆管膿瘍と判明した (Fig. 7)。CEZ 2~5 g、22 日間 (AMK 4 日間併用) 使用されたが、白血球数はなお 44,900 であった。外科転科時なお肺炎は治癒せず、黄疸、電解質異常を認めた。6059-S 2 g、9 日間投与により、解熱、白血球の正常化が得られ、その後も強力な化学療法、電解質補正、輸液療法を含む栄養管理にて全身状態の改善を待ち 46 日目ようやく手術が施行された。本症例は肺炎の治療も 6059-S が使用され、術後 10 日間の予防的使用を含め、55 日間に 92 g が投与されたが、胆道感染症としては最初の 9 日間で効果を判定した。

症例 23 は急性肺炎を合併する胆嚢炎で、ABPC 2 g、4 日間使用されていたが効果なく、6059-S 2 g 点滴静注にて、2 日後に解熱し、5 日目に施行した手術に際して得られた胆汁は菌検査陰性となっていた。

6059-S				Organism	Clinical effect	Adverse effect
Route	Dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)			
DI	1 × 2	5	10	Negative	Good	-
DI	1 × 2	6	12	Negative	Good	-
DI	1 × 2	6	12	Unknown	Good	-
DI	1 × 1~2	7	12	Negative	Good	-
DI	1 × 1~2	8	12	Negative	Good	-

Fig. 8 Case 27 S. Y. 39 y. o., Female, 49 kg,
Bile peritonitis after choleclochololithotomy

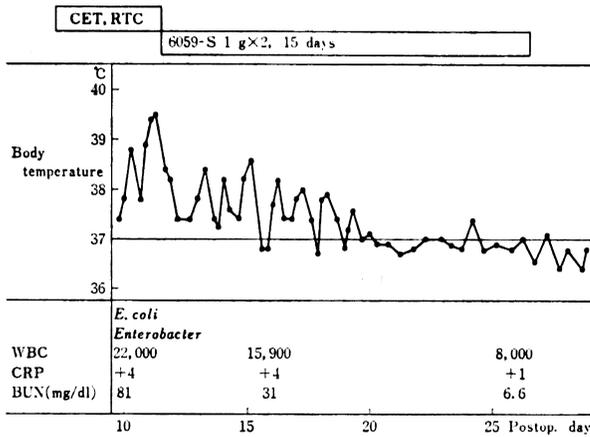
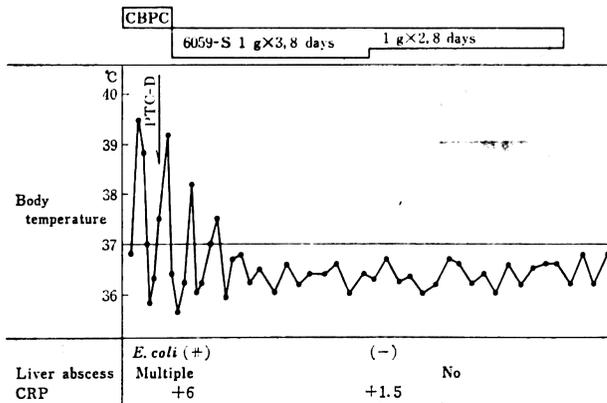


Fig. 9 Case 28 K. T. 60 y. o., Male 50 kg,
Liver abscess due to gastric cancer



症例 24 は心房細動、心肥大を合併する有石胆嚢炎で、入院と同時に 6059-S 1 g, 1 日 2 回点滴静注したところ、入院時には、食欲不振、右上腹部に抵抗、圧痛が強かったのが、投与 3 日目から解熱、食欲亢進、4

日目にはすべての自覚症状は消失した。白血球数 19,300→12,700, CRP+6→+4 となり、7 日目に胆嚢摘出術を施行した。胆汁はなお膿性であったが菌は消失していた。なお、胃癌をも合併していたので胃切除術も

併せ行なった。

症例 25 は 2 週間前から右季肋部痛を訴え、胆嚢造影を 3 回受けたがいずれも胆嚢像陰性の急性無石胆嚢炎である。6059-S 1 g, 1 日 2 回投与で白血球数 14,800 → 7,100 と減少し、術後も投与を継続した有効例である。

症例 26 は総胆管結石再発のため、PTC-D を施行し、6059-S 1 g, 1 日 2 回, 12 日間投与した。胆汁から検出された *E. coli* と *Klebsiella* の MIC はそれぞれ 0.39, 1.56 µg/ml であり、5 日後 *E. coli* は消失した。しかし、*Klebsiella* (MIC 0.39 µg/ml に変わる) の消失には 8 日間を要した。9 日後には新たに *S. faecalis* と *Enterobacter* (MIC 12.5 µg/ml) が出現し、15 日目には手術創感染を併発した。

症例 27 は総胆管摘石術後、CET 4 g, 6 日間, RTC 500 mg, 5 日間投与を受けていたが、術後 4 日目から胆汁性腹膜炎を併発した (Fig. 8)。術後 11 日目から 6059-S 1 日 2 g に変更後、39.5°C の悪寒、発熱は漸次解熱傾向を示し 9 日間で平熱となった。腹痛の消退、全身倦怠感の消失も 7 日で得られ、白血球数 22,000 →

8,000, CRP +4 → +1, BUN も 80.9 → 6.6 (mg/dl) となった。起炎菌は *E. coli* と *Enterobacter* であったが 2 週間で治癒した。

3) 1 日 3 g 以上静注群 (6 例)

症例 28 は 3 カ月前に胃癌のため胃切除術を受け術後経過は比較的良好であったが、黄疸指数は 25 前後が続いていた。1 週間前から急に 40°C の発熱をきたしたため施行した PTC にて肝門部癌転移による胆管閉塞と肝膿瘍であることが判明した (Fig. 9)。翌日 PTC-D を施行したが、CBPC 10 g, 2 日間では効果なく、6059-S 1 g, 1 日 3 回, 8 日間投与により 2 日目に解熱をみ、CRP +6 → +1 となり、胆汁中の *E. coli* は 9 日目に菌陰性となり、12 日目に施行した PTC-D からの胆管造影では肝膿瘍は消失していた。なお、この症例では PTC-D から 6059-S 0.5 g を 10 日間注入していたが、6059-S による投与中止後、AI-Pase 再上昇、CRP +6 となったが、原疾患の進展によると考えられた。

症例 30 は上腹部痛、黄疸を、某医で肝炎として加療されていたが、ERC で総胆管結石の診断が得られ手術を待期中、発熱、上腹部痛が増強し緊急入院した (Fig. 10)。6059-S 2 g, 1 日 2 回投与にて 2 日間で解熱し、腹痛、圧痛、筋性防禦、BLÜMBERG 徴候は消失した著効例である。

症例 31 は急性の有石胆嚢炎で、5 日前から右季肋部痛、嘔気・嘔吐、発熱をきたした。6059-S 2 g, 1 日 2 回投与により、白血球数は 23,100 → 5,300, CRP +9 → +1 となり、5 日間使用にてすべての臨床症状は消失した著効例である。

症例 32 は右季肋部痛、嘔気、食欲不振、黄疸、圧痛を再燃した総胆管遺残結石の症例である。CET 2 g, TOB 60 mg にてよくなり、6059-S 2 g, 1 日 2 回投与にて、2 日間で解熱し、白血球数 25,800 → 10,800, GOT 259 → 72 (U), GPT 242 → 78 (U), 総ビリルビン値 4.2 → 0.7 (mg/dl) と著しく改善した。

以上の 33 症例における 6059-S の臨床的効果を疾患別に総括すると、Table 7 のようになる。胆嚢炎 11 例

Fig. 10 Case 30 D. T. 33 y. o., Female, 63 kg, Cholangitis & bile duct stone

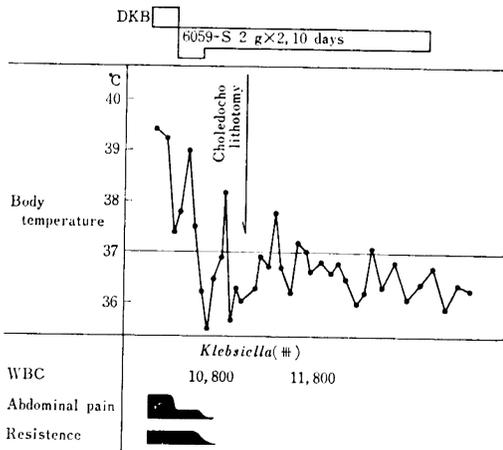


Table 7 Summary of clinical effects of 6059-S on biliary tract infections

Disease	Clinical effects of 6059-S				Effectiveness rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Cholecystitis	2	9	0	0	11/11 (100)
Cholangitis	1	14	2	1	15/18 (83.3)
Other biliary infections	1	2	0	1	3/4 (75.0)
Total cases	4	25	2	2	29/33 (87.9)

Table 8 MIC of 6059-S for isolated organisms at 10^6 cells per ml

Organism	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. faecalis</i>	9													7
<i>E. coli</i>	20	3	4	6	1									
<i>Klebsiella</i>	14	1	1	4		3								
<i>Citrobacter</i>	2				1					1				
<i>P. mirabilis</i>	2			2										
<i>P. morganii</i>	1		1											
<i>P. vulgaris</i>	1													
<i>Enterobacter</i>	4			1				1						
<i>P. aeruginosa</i>	3									1				
<i>Flavobacterium</i>	1												1	1
GNB	2													
<i>B. fragilis</i>	4					1		1	2					
<i>Bacteroides</i> sp.	1				1									

Table 9 MIC of antibiotics for organisms isolated from bile

Case No.	Organism	6059-S		CEZ		CLDM	
		10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6
7)	<i>E. coli</i>	0.05	0.05	1.56	1.56		
7)	<i>E. coli</i>	0.1	0.05	3.13	1.56		
7)	<i>E. coli</i>	0.05	0.05	1.56	1.56		
9)	<i>E. coli</i>	0.2	0.1	1.56	1.56		
9)	<i>E. coli</i>	0.78	0.2	6.25	1.56		
17)	<i>Klebsiella</i>	0.1	0.05	1.56	1.56		
24)	<i>Klebsiella</i>	0.39	0.1	6.25	6.25		
4)	<i>B. fragilis</i>	12.5	3.13	100	50	0.78	0.78
7)	<i>B. fragilis</i>	6.25	6.25	>100	>100	0.1	0.05
7)	<i>B. fragilis</i>	12.5	6.25	>100	>100	0.1	0.05
11)	<i>B. fragilis</i>	1.56	0.78	12.5	12.5	0.2	0.1
24)	<i>Bacteroides</i> sp.	0.39	0.39	25	12.5	0.19	0.19

では、著効 2 例、有効 9 例であり、有効率は 100% であった。胆管炎 18 例では、著効 1 例、有効 14 例で有効率 83.3% であった。その他の胆道感染症 4 例では有効率 75.0% であり、全症例としては、著効 4 例、有効 25 例、やや有効 2 例、無効 2 例であり、胆道感染症 33 症例での有効率は 87.9% と著しく高かった。

これら症例には 6059-S が 1 回 0.5~2 g、静注 3 例を除いて殆んど点滴静注で、2~21 日、平均 8 日間投与されたことになる。しかし、6059-S の著効例に注目すると、1 日 1 g 投与群 7 例では認められず、1 日 2 g 投与群 20 例ではわずかに 1 例であったが、1 日 2 g 以上投与群では 6 例中 3 例も著効であった。

6059-S による治療開始前に、他の薬剤による化学療法がすでに試みられていた症例は 33 例中 12 例であった。ABPC、AMPC、CBPC など合成ペニシリン剤を使用し効果のなかった 5 例中、4 例に 6059-S は有効であった。CET 4 例、CEZ 3 例の市販のセファロsporin 系薬剤で効果のなかった 7 例は、全例 6059-S で臨床的效果が得られた。アミノ配糖体 3 例、RTC の 1 例でも 6059-S は有効であった。

細菌学的効果

起炎菌別臨床的效果は、*E. coli* 5 例、*Klebsiella* 4 例、*Bacteroides* 1 例、GNB 2 例では有効以上であり、*S.*

faecalis の 2 例中 1 例はやや有効であったが *P. aeruginosa* の 1 例は無効であった。この単独感染症例 15 例では 13 例 (86.7%) が有効であったが、2 種以上の混合感染症例 10 例では有効は 8 例 (80.0%) にとどまった。6059-S の MIC が極めて低い *E. coli* や *Klebsiella* の混合感染症例では有効であったが、*P. mirabilis*, *Flavobacterium* を含む症例では効果を認め難かった。しかし、*Bacteroides* の混合感染症例 3 例はいずれも有効であった。

本試験期間中に胆汁中から検出された細菌は、13 種 64 株であった。そのうち 45 株に対する 6059-S の MIC を測定した結果を Table 8 に示す。細菌の基礎的検討で明らかにされているように、胆汁から得られた *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* の MIC は極めて低く、*B. fragilis* にもかなり低い。しかし、*P. aeruginosa* や *S. faecalis* はほとんど耐性であった。

これらの菌種のうち、*E. coli* 5 株と *Klebsiella* 2 株については CEZ と、*Bacteroides* 5 株については CEZ と CLDM について MIC を測定した。Table 9 に示すように、胆汁中由来のこれらの菌株に対してもまた 6059-S は、CEZ の MIC より著しく低い MIC を示した。しかし、嫌気性菌に対しては CLDM の MIC は、6059-S のそれよりさらに低いことも追認された。

したがって、症例 3, 7, 15, 26 の 4 例において、ま

ったく効果の期待できない *S. faecalis* を中心に、比較的 MIC の高い *Enterobacter*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa* などへの菌交代現象が認められた。

副作用

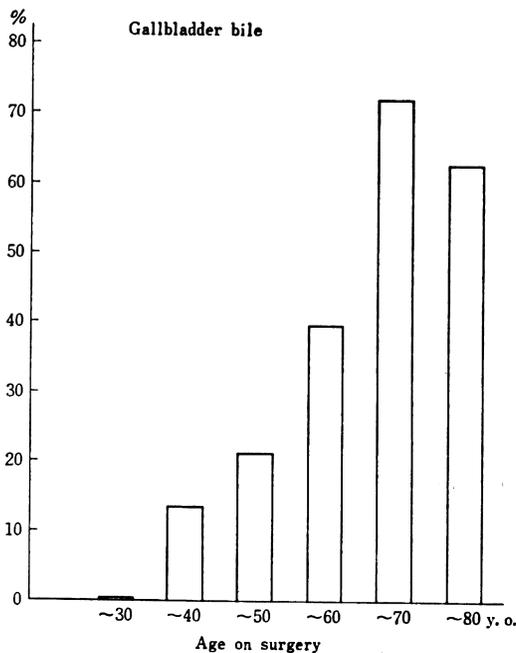
胆汁中移行の検討を行なった 27 例では、とくに副作用を認めなかった。臨床的検討を行なった 38 症例中には、3 例がペニシリン剤、造影剤、ピリン系薬剤などにアレルギー反応の既往歴を有していた。6059-S の皮内反応陽性を示したものは 65 例中 1 例もなく、また 6059-S 使用中に発疹やショックなどアレルギー反応を示したものは 1 例もなかった。また、顕著な消化器症状を呈したものもなかった。

一般検血 (赤血球数、白血球数、血色素量、Ht 値、血小板数、白血球分画) の検討では、症例 11 で 6059-S 5 日間投与し、投与中止翌日に好酸球数 $621/\text{mm}^3$ とやや増加したが、8 日後には正常化した。

肝機能検査値として、GOT, GPT, Al-Pase, 総ビリルビン値を 6059-S 投与前、中、後に測定した。症例 6 では 6059-S 投与中に GOT 43→50 (U), GPT 71→117 (U) と手術の影響で一過性に上昇したが、投与終了 4 日後には GOT 28 (U), GPT 45 (U) と正常に復した。症例 7 では投与終了時およびその 1 週間後に GOT 22→144→78 (U), GPT 9→17→102 (U) と上昇したが、この症例も手術の影響と考えられ、その 2 週間後には正常に復した。症例 23 では、術前から GOT 60, GPT 105 と高値を示した急性肝炎兼胆嚢炎症例であり、6059-S 投与 2 日目に GOT 149 (U), GPT 214 (U) と上昇したが、10 日目に GOT 16 (U), GPT 14 (U) と正常に復し、この間に胆嚢摘出術を施行していることから、これら 3 症例はいずれも 6059-S によるものとは判じ難い。

腎機能として、BUN, PSP 試験, クレアチンクリアランス (CCr) および尿所見, さらに Na, K, Cl の血清電解質を指標に検討した。投与前から腎機能異常を示したものは 38 例中 8 例あった。症例 15 は PSP 15 分値 12%, 2 時間値 44%, CCr 20 (ml/min) であり、これに 6059-S 1 g を 12 時間間隔で 13 回投与したところ、BUN は 22.5→32.6 (mg/dl) と軽度上昇し、蛋白尿を伴ったが、18 日後に 25.5 (mg/dl) と投与前値に復した。血清クレアチニンは 2.14→2.03→2.00 (mg/dl) と不変であったが、BUN 上昇は本剤との関係が疑われる。このほか、PSP 試験での異常例の症例 16 (15 分値 10%) と症例 22 (15 分値 15%), および CCr 異常例の症例 18 (CCr 65 ml/min), 症例 21 (46 ml/min), 症例 23 (42 ml/min), 症例 35 (74 ml/min),

Fig. 11 Isolation rate of organisms from bile at biliary surgery (1975~1979.6)



症例 38 (61 ml/min) では、投与中 BUN や血清クレアチニン値は正常範囲内にあった。投与前腎機能正常であった症例 11 と症例 13 では、BUN がそれぞれ 28 (mg/dl), 25 (mg/dl) と一過性の上昇をみたが、前者は輸液量不足、後者では輸血の影響と考えられた。

考 按

黄疸を伴う胆道感染症においては、いわゆる肝腎症候群と呼ばれ、畏れられているように、肝機能障害はもちろん、腎障害もしばしば伴っているため、胆道感染症に対する抗生物質の選択に際しては、まず第 1 に、肝毒性も腎毒性も低い抗生物質を選択する必要がある¹⁰⁾。しかも、最近、高齢者の手術が次第に増加してきており、本試験の 38 症例中 60 才以上の高令者が 16 例 42% を占めている。また、期待的な胆道手術症例でも、Fig. 11 にみるように、総胆管胆汁はもちろん、胆嚢胆汁の有菌率が年令とともに増加すること^{15,16)} と併せ考えると、胆道系疾患ではより安全な抗生物質が望まれる。したがって、合成ペニシリン剤やセファロsporin 系などの肝・腎毒性の低いものが選択されることが多い。事実、全国 171 の胆道外科専門の施設における胆道疾患に対する抗生物質使用状況は CEZ, CET が 60.9~67.5% と、圧倒的にセファロsporin 系薬剤の使用頻度が高いことから裏付けられる¹⁾。

もちろん、一般感染症と同様に、胆道感染症においても起炎菌の正しい把握とともに、比較的胆汁中移行の良

好な抗生物質を選択すべきである。京都大学医学部附属病院における最近 10 年間における胆汁中からの細菌検出率は、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* で 46~56% を占めており、また 1979 年 10 月に施行された全国 66 施設における最近 5 年間の胆汁中細菌検出率は、*E. coli* 40.7%, *Klebsiella* 33.1%, *Enterobacter* 11.7% であり、しかも嫌気性菌として *Bacteroides* が 21.7% もある¹⁷⁾ことは注目すべきである (Table 10)。

したがって、合成ペニシリン剤やセファロsporin 剤の抗菌スペクトルの拡大が要求されるわけで、とくに β -lactamase による分解を受け難いものが開発の目標とされ、7 α 位 (セフェマイシン系といわれる) あるいは側鎖に methoxy 基が導入され、 β -lactamase に安定なセファロsporin 系薬剤が出現したが^{8,10,11)}、その胆汁中移行は CEZ と大差は認められなかった。

1976 年塩野義製薬研究所で開発された 6059-S は、この 7 α 位に methoxy 基を有するセフェマイシン様の構造をもち、従来のセファロsporin 骨格の母核の S 原子が O 原子に置換された Oxacephem 系抗生物質として最初の薬剤である。その構造式からも、

- 1) いずれの型の β -lactamase にも強い抵抗性が得られ、
- 2) グラム陰性菌のうち、胆道感染症の起炎菌として最も多い *E. coli*, *Klebsiella* に対して 1 μ g/ml 以下の MIC と他のセファロsporin 剤より極めて優れており、
- 3) 従来のセファロsporin 剤に対して感受性の低か

Table 10 Bacteriology of bile at biliary surgery in Japan
(66 hospitals, 1975 ~ 1979)

Aerobe (3,595 strains)		Anerobe (480 strains)	
Organism	Isolated (%)	Organism	Isolated (%)
<i>E. coli</i>	40.7	<i>Bacteroides</i>	21.7
<i>Klebsiella</i>	33.1	<i>Clostridium</i>	6.0
<i>Enterobacter</i>	11.7	<i>Peptostaphylococcus</i>	5.0
<i>S. faecalis</i>	10.3	<i>Peptostreptococcus</i>	4.8
<i>Pseudomonas</i>	7.6	<i>Fusobacterium</i>	3.0
<i>Streptococcus</i>	6.3	<i>Eubacterium</i>	2.2
<i>Staphylococcus</i>	3.9		
<i>Citrobacter</i>	3.7		
<i>Proteus</i>	3.6		
<i>Serratia</i>	1.3		
<i>Acinetobacter</i>	0.5		
<i>Salmonella</i>	0.3		
<i>Candida</i>	0.3		

った indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, さらに最近の胆汁中からも検出率の増加している *Serratia* に対しても、そのほとんどの MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下という強い抗菌力を示し、

4) とくに *B. fragilis* に対しては CLDM より劣るとはいえ、従来のセファマイシン系の CFX, CMZ に比べ、明らかに優れていることが明らかにされた¹²⁾。

今回、胆汁から検出した 45 株の細菌に対する 6059-S の MIC は、Table 8, 9 に示すように、この細菌学的成績と合致しているが、しかし、症例 21 での *E. coli* は MIC が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、また症例 3 での *P. mirabilis* は MIC が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ など MIC が極めて低いにもかかわらず、胆汁中になお残存したことは、胆道感染症では抗生物質が肝から胆汁中へ排泄されるという間接的な効果を期待せざるを得ない臨床的な問題点を提示している。

とはいえ、最近注目されている嫌気性菌、とくに *B. fragilis* は 4 株ともいずれも容易に消失した点は、明らかに CFX や CMZ に比較して、特記すべき成績といえよう。ただ、*P. aeruginosa* や *S. faecalis* も胆汁中検出菌としては決して少なくないので、他の薬剤の併用をも考慮すべきであろう。

正常のマウス、ラット、ウサギおよびイヌにおいて、6059-S と CEZ を 20~40 mg/kg (ヒト 1~2 g/50 kg 体重に相当) 静注した際の体内代謝の検討成績では、いずれの動物においても 6059-S は CEZ とほぼ同様の血中濃度推移、尿中排泄率とともに、胆汁中排泄率も同等である¹²⁾。さらにまた、マウスおよびラットに 6059-S 40 mg/kg を静注した際の諸臓器における組織内濃度の分布パターンも、CEZ とほぼ同様であるといわれている¹²⁾。

ヒトでは、Fig. 3 にみるように、確かに 6059-S と CEZ の血中濃度はほぼ同様の推移を示したが、経時的な胆汁中濃度の cross over 比較試験では、Fig. 4 にみるように、明らかに 6059-S は CEZ より高濃度の移行を認めた。しかも胆道感染症における、胆汁中排泄パターンの異なる各症例ごとに検討しても、Fig. 5 のように、いずれの場合でも 6059-S の濃度は CEZ より高いことが判明した。

その理由の 1 つとして、他のセファロスポリン系薬剤中胆汁中排泄の極めて良好な CTM[®], CMD[®], CPZ などと類似の側鎖を有すること、他の 1 つとして 7 α 位の methoxy 基による胆汁中での安定性にある。とくに後者では、CEZ など従来のセファロスポリン剤は感染胆汁中で β -lactamase により分解され、抗菌力が急速に低下することが明らかになったが^{18, 19)}、6059-S は

Table 1 に示したようにヒト胆汁中での安定性も極めて良好である。したがって胆汁中最高濃度は 24~242 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 93.1 $\mu\text{g/ml}$ に達することは、ほとんどのグラム陰性菌の MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であることと併せ考えると、胆道感染症に際して十分その効果が期待できることを裏付けられたといえる。Fig. 6 に示すようにとくに排泄不良例でもなおかなりの濃度が得られることは重要な所見である。

一方、CEZ は Table 4-2 のように胆汁濃度のピーク値は、高々 15.2~16.3 $\mu\text{g/ml}$ を示したにすぎなかった。その理由は、胆道感染症での抗生物質の胆汁排泄能は、その投与時の肝機能状態に強く影響され、他の症例において、CEZ の胆汁中濃度のピーク値が例え 100 $\mu\text{g/ml}$ という報告^{10, 11)}があったとしても、直接そのデータと比較することはできない。その意味でも、両剤を同一症例で cross over 法にて比較することこそ臨床的意義があるものといえよう。今回の胆道ドレナージ施行例で、胆管炎の激しかった症例が多く、そのことが CEZ の胆汁中濃度が低かった原因と考えられる。特に検査値の信頼性をみるために、CEZ の検体を二つに分け、double check した結果、決して測定方法の問題でないことを確認している。CEZ は前述のとおり、胆汁中で速やかに β -lactamase などにより分解して、抗菌力の低下が認められるので^{18, 19)}、この点は十分に考慮して、cross over の結果を判断する必要がある。

胆管炎ではほとんど結石などにより胆嚢管閉塞を伴っているため、胆嚢胆汁への移行よりも胆嚢壁の組織内濃度が問題となる¹⁰⁾。Table 2 に示すように、ヒト胆嚢組織内濃度は 6059-S 1 g 静注により平均 16.9 $\mu\text{g/g}$ に達し、この濃度もまた十二分に有効性を裏付けている。したがって、Table 7 に示すように、臨床の実際においても、6059-S の使用は胆嚢炎 11 例全例に有効であり、従来 50~60% 位の有効率であった胆管炎 18 例で、83.3% の有効率をあげ得たことは注目すべきことで、全体として 33 例中 29 例、87.9% と優れた成績が得られた。とくに、合成ペニシリン剤や CET, CEZ などに無効であった 12 例のうち、6059-S の使用により 91.7% の有効率が得られた。

とはいえ、*E. coli* や *Klebsiella* の消失後、6059-S に比較的耐性の *Citrobacter* や耐性の *S. faecalis* などの菌交代現象が 5 例に認められたことは治療上投与期間に注意すべきことを示唆し、また 6059-S の投与回数の増加に伴って治療効果は著しく増大するというマウスの実験的感染症における成績からも、6059-S 1 日、1 g 2 回よりも 3 回、または 2 g 2 回使用例に著効が多いという臨床成績 (Table 5) からも、今後の胆道感染症に

察しては 6059-S の投与回数を増しての成績の検討も必要であろう。

6059-S の副作用については、本邦 1,262 例中、発疹・発熱などアレルギー症状は 1.8%、嘔吐・下痢など消化器症状は 0.6% と極めて少なく¹⁹⁾、胆道疾患 38 例でも、ペニシリン剤アレルギーの既往歴のある症例 35 を含めて全く認めなかった。臨床検査値異常例としては、従来のセファロスポリン剤では GOT、GPT の上昇例が 3~5% にみられるとされているが、胆道感染症例 38 例では 6059-S によると思われる肝機能異常例はなかった。また、投与前から腎機能異常症例が 38 例中 8 例あり、そのうち CCr 20 ml/min の症例にて一過性の BUN 上昇が認められたが、CCr 42 ml/min 以上の他の 7 例では正常範囲内であった。6059-S は、動物実験では CET や CFX と同程度に腎毒性の低いセファロスポリン系薬剤に属するとはいえ¹²⁾、臨床では腎機能に十二分の注意を払う必要があることは論をまたない。

文 献

- 1) 日笠頼則, 長瀬正夫, 谷村 弘: 全国 171 施設における総胆管結石の取り扱い方。日本消化器外科学会雑誌 11:583~587, 1978
- 2) 谷村 弘, 日笠頼則: 外科領域における術後創感染と抗生物質。Jpn. J. Antibiot. 30:958~960, 1977
- 3) 谷村 弘: 胆道感染症の化学療法——とくに Ceftezole の胆汁および胆嚢組織内濃度を中心として。Chemotherapy 24:730~736, 1976
- 4) 長瀬正夫, 谷村 弘, 竹中正文, 瀬戸山元一, 鎌田寿夫, 向原純雄: 急性胆嚢炎の手術適応と化学療法について。Arch. Jpn. Chir. 46:462~465, 1977
- 5) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (IV) —— とくに Cefuroxime の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床的效果について。Chemotherapy 26 (S-6):496~516, 1979
- 6) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (V) —— とくに新抗生物質 Cefotiam (SCE-963) の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床的效果について。Chemotherapy 27 (S-3):434~451, 1979
- 7) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (VI) —— Pivmecillinam の胆汁中移行とその臨床的效果。Jpn. J. Antibiot. 32:819~829, 1979
- 8) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (VII) —— とくに Cefotaxime (HR-756) の胆汁中排泄とその臨床的效果について。Chemotherapy 28 (S-1):641~653, 1980
- 9) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (VIII) —— Cefamandole の胆汁中移行について。Jpn. J. Antibiot. 32:1049~1055, 1979
- 10) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (IX) —— Ceftizoxime の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度およびその臨床的效果について。Chemotherapy 28 (S-5):518~532, 1980
- 11) 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, その臨床的效果について。Chemotherapy 26 (S-1):412~428, 1978
- 12) 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)
- 13) 日笠頼則, 谷村 弘: 胆道感染症。p. 1~16, 武田薬品, 1978 (大阪)
- 14) 日笠頼則, 谷村 弘: 胆道感染症。実験治療 550:246~247, 1978
- 15) 瀬戸山元一, 谷村 弘, 向原純雄, 三木毅一郎, 長瀬正夫, 日笠頼則: 高齢者胆石手術症例の検討。日本消化器外科学会雑誌 13:48, 1980
- 16) 瀬戸山元一, 谷村 弘, 向原純雄, 三木毅一郎, 長瀬正夫, 日笠頼則: 高齢者胆石症の特徴について。日本成人病学会会誌 6:36, 1980
- 17) 代田明郎: 第 6 回 日本胆道外科研究会 アンケート報告。1979 (東京)
- 18) 谷村 弘, 日笠頼則: 胆道感染症に対する化学療法の問題点。日本消化器病学会雑誌 76:1901~1902, 1979
- 19) 関谷 司, 谷村 弘, 竹中正文, 小林展章, 瀬戸山元一, 日笠頼則: 胆道感染症における抗生物質の胆汁中移行と胆嚢組織内濃度。第 15 回胆道疾患研究会 プロシーディング, 101~102, 1979

CHEMOTHERAPY OF BILIARY TRACT INFECTION(X) WITH SPECIAL
REFERENCE ON BILIARY EXCRETION, TISSUE CONCENTRATION IN
GALLBLADDER AND CLINICAL EFFECTS IN PATIENTS TREATED WITH 6059-S

HIROSHI TANIMURA, TSUKASA SEKIYA, KIICHIRO MIKI and YORINORI HIKASA

Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine

MIHOJI OKAMOTO and TOHRU YASUTOMI

Department of Surgery, Kyoto National Hospital

HIROSHI KAWAGUCHI

Department of Surgery, Hikone City Hospital

HIROMI MATSUMOTO, HIROSHI OHTANI, HIROTAKE MIYAKE, HIROHARU

AWANE, KOHZO FUKUCHI and YAICHI TAKAHASHI

Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

YOSHINOBU NISHIJIMA, SUSUMU KIDO, TOSHIKUNI NISHIKAWA and KATSUhide NISHIKAWA

Department of Surgery, Yamato-Takada City Hospital

MICHIO KURAHASHI

Department of Surgery, Saiseikai Suita Hospital

KATSUHIKO KONISHI and RYUGORO FUJITA

Department of Surgery, Saiseikai Noe Hospital

YASUHIRO UHEYAMA and YUKIO NAITO

Department of Surgery, Wakayama Red Cross Hospital

FUMIO RAI and HIROYASU HASHINO

Department of Surgery, Shinkou Hospital

6059-S, a new oxacephem antibiotic, was studied for assessment of basic and clinical efficacy in 65 patients with biliary disease including 33 patients with biliary tract infections, and the results were as follows:

1. The plasma level of 6059-S was $140.9 \pm 14.8 \mu\text{g/ml}$ 5 minutes after 1 g intravenous injection and was similar to that of cefazolin (CEZ).
2. The biliary levels of 6059-S 1 g with T-tube drainage showed maximum $300 \mu\text{g/ml}$ high at 2 or 3 hours, $100.7 \mu\text{g/ml}$ at 1~2 hours and $56.7 \mu\text{g/ml}$ at 5~6 hours.
3. The biliary peak levels of 6059-S were $93.1 \pm 20.1 \mu\text{g/ml}$ in the cross over test between 6059-S 1 g and CEZ 1 g with 12 cases, and those of CEZ were only $9.9 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$. In this test, 6059-S revealed the better transfer into bile compared with CEZ.
4. 6059-S showed higher tendency in biliary recovery within 6 hours after injection; 0.24~1.58% with 6059-S and 0.0~0.24% with CEZ, respectively. 6059-S was 6 times higher than CEZ in cases of good biliary excretion.
5. The level of gallbladder tissue showed $16.9 \pm 5.9 \mu\text{g/g}$ at 2 hours after 1 g intravenous injection.
6. Clinical efficacy of 87.9% obtained in 33 patients, was excellent in 4, good in 25, fair in 2 and poor in 2 cases. Especially the efficacy on cholecystitis was 100% in 11 and that of cholangitis was 83.3% in 18 cases.
7. Bacteriological efficacy on *E. coli*, *Klebsiella* and *Bacteroides* showed 86.7% in uncomplicated infections and 80.0% in complicated infections. It was noteworthy particularly that *B. fragilis* was eradicated in 4 cases.
8. The transient elevation of BUN with severe renal insufficiency was noted only in one case, but no other side effect was noted.