

外科領域における 6059-S の基礎的・臨床的検討

横山 隆・市川 徹・三好信和・土方 正・末田泰二郎

広島大学医学部第一外科

(主任 田口一美教授)

新しく開発された 6059-S について、外科領域における基礎的、臨床的検討を行ない、次の結論をえた。

抗菌力は *E. coli*, *Klebsiella* に対しては極めて優れた抗菌力を示した。

胆汁中濃度は、胆汁排出量、肝機能により著明な変動が認められたが、肝機能障害の軽度の症例ではピーク値は投与後 1~2 時間で極めて良好な移行を示した。

腹水中濃度は 0.5 g 静注例で、2 時間 30 分後にピークを示し、16.9 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示し、かつ高濃度を長時間維持しており、腹腔内感染に対し、良好な治療効果が期待された。

外科的感染症 12 例に本剤を投与した結果、著効 1 例、有効 8 例、やや有効 2 例、無効 1 例で有効率 75% と優れた成績であり、特に腹腔内感染症 4 例は全例が有効な治療効果であった。

本剤投与によると思われる副作用は認められなかった。

はじめに

新しく塩野義製薬研究所において開発された 6059-S は従来の Cephalosporin 骨格の S が O に置換され、かつ Cephamicin 様構造も加わり、構造上もユニークである。その抗菌力でも β -lactamase に対し安定で CEZ 耐性菌に対しても強い抗菌力を示す点に特徴がある。今回、われわれは本剤を外科領域において、基礎的、臨床的検討を行なったのでその結果を報告する。

1. 抗菌力 (Table 1)

外科病巣分離の *S. aureus* 8 株, *E. coli* 14 株, *Klebsiella* 12 株, *P. aeruginosa* 12 株, *Enterobacter* 6 株に対する最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を日本化学療法学会標準法¹⁾ (原液接種) に従って測定した。

S. aureus では、MIC は 0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ とやや高い傾向がみられた。

E. coli では 0.20~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と良好な分布で、そのピークは 0.20 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Klebsiella* では 0.20~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、*E. coli* と同様、極めて良好な感受性を示した。*P. aeruginosa* では 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上とその分布は比較的高位であった。*Enterobacter* 6 株では 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と幅広い分布であった。

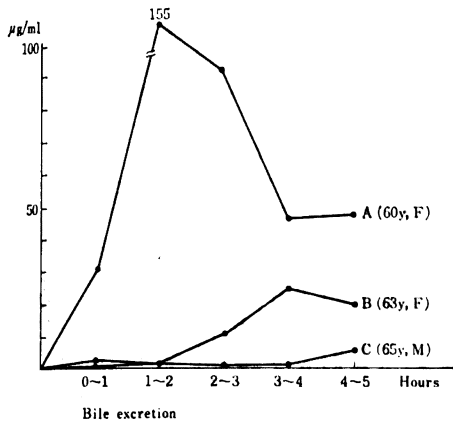
2. 胆汁中及び腹水中濃度 (Fig. 1, 2)

胆汁中濃度は胆道疾患を有し、胆道ドレナージを施行した症例に、6059-S 1 g を 5% glucose 20 ml に溶解して 3~5 分かけてゆっくり静注し、1 時間毎に胆汁

Table 1 *In vitro* activity of 6059-S

Organism	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i>	8			1		2	3	1	1			
<i>E. coli</i>	14	7	2	2	1	2						
<i>Klebsiella</i>	12	3	6	1	2							
<i>P. aeruginosa</i>	12							1	1	3	3	4
<i>Enterobacter</i>	6			2	2	1	1	1				

Fig. 1 Bile levels of 6059-S after intravenous injection of 1 g (in 5% glucose 20ml)

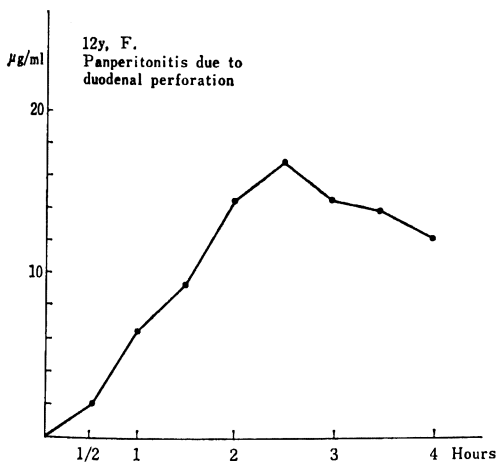


Case	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5 Hours
A	24ml	25	27	30	34
B	5.5ml	7	6	6	10
C	3ml	3.5	5	1.5	5

Liver function

Case	T. P. g/dl	A/G	T-Bil. mg/dl	D-Bil. mg/dl	GOT U/l	GPT U/l	Al-Pase U/l	LAP U/l
A	6.8	1.27	0.4	0.3	57	42	298	60
B			4.5	1.3	124	27	284	120
C	6.4	0.60	7.0	5.5	105	113	206	126

Fig. 2 Concentration of 6059-S in ascitis after intravenous injection of 0.5 g



を採取し測定した。腹水中濃度は腹膜炎術直後の症例に、6059-S 0.5 g を 5% glucose 20 ml に溶解して 3~5 分かけてゆっくり静注し、腹腔内に挿入したチューブから 30 分毎に腹水を採取し測定した。Bioassay に

は検定菌として、*E. coli* 7437 株、培地はトリプトソーヤ寒天培地（榮研）を用い、agar well 法により測定し、standard curve は 1/20 M phosphate buffer (pH 7) に溶解したものをを用いた。

胆汁中濃度は Fig. 1 に示すとおりである。

症例 A は、胆石症で T-tube から胆汁を採取した。本例では胆汁流出量も多く、肝機能でも Al-P, LAP のみが高値を示していた。胆汁中濃度は 1~2 時間後にピークを示し、ピーク値は 155 $\mu\text{g/ml}$ と極めて良好な移行を認めた。

症例 B は、肝腫瘍による胆道の完全閉塞に対し PTC ドレナージを行ない、これから胆汁を採取した。本例では胆汁排出量も 1 日 150~300 ml と少なく、肝機能でも T-Bil. 4.5 mg/dl, GOT 124 U/L, Al-P 284 U/L, LAP 120 U/L と肝障害も強いと考えられた。胆汁中濃度は 3~4 時間後にピーク値を示し、24.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。

症例 C は、膵頭腫瘍による完全閉塞による黄疸があり肝管に Y-tube を挿入し、胆汁を採取した。本例の胆汁排出量は 1 日 100~150 ml と極めて少なく、肝機能障害も 3 例中では最も高度であった。胆汁中濃度は 4~5 時間後にピーク値を示したが、わずかに 5.33 $\mu\text{g/ml}$ であった。

腹水中濃度は Fig. 2 のように、十二指腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎直後の症例で測定した。ピークは投与後 2 時間 30 分で 16.9 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示し、かつ、その曲線はなだらかで、腹水中には高濃度に移行し、長時間滞ることが推定された。

3. 臨床成績 (Table 2, Fig. 3)

臨床投与例は Table 2 に示す通り、外科的感染症 12 例に対して投与し検討した。

投与方法は全例、5% または 20% glucose 20 ml に 6059-S を溶解し、3~5 分かけてゆっくり静注した。1 回投与量は 0.5~2 g, 1 日 2~3 回投与し、投与総量は最高 40 g, 最低 10 g であった。

臨床効果は次のような当教室の基準に従った。

著効：投与後 48 時間以内に著しい症状の改善をみたもの。

有効：投与後臨床症状が漸次改善したもの。

やや有効：投与後しだいに症状の軽快をみたが、他の因子が大きく関与したと考えられるもの。

無効 (-)：症状の不変もしくは増悪したもの。

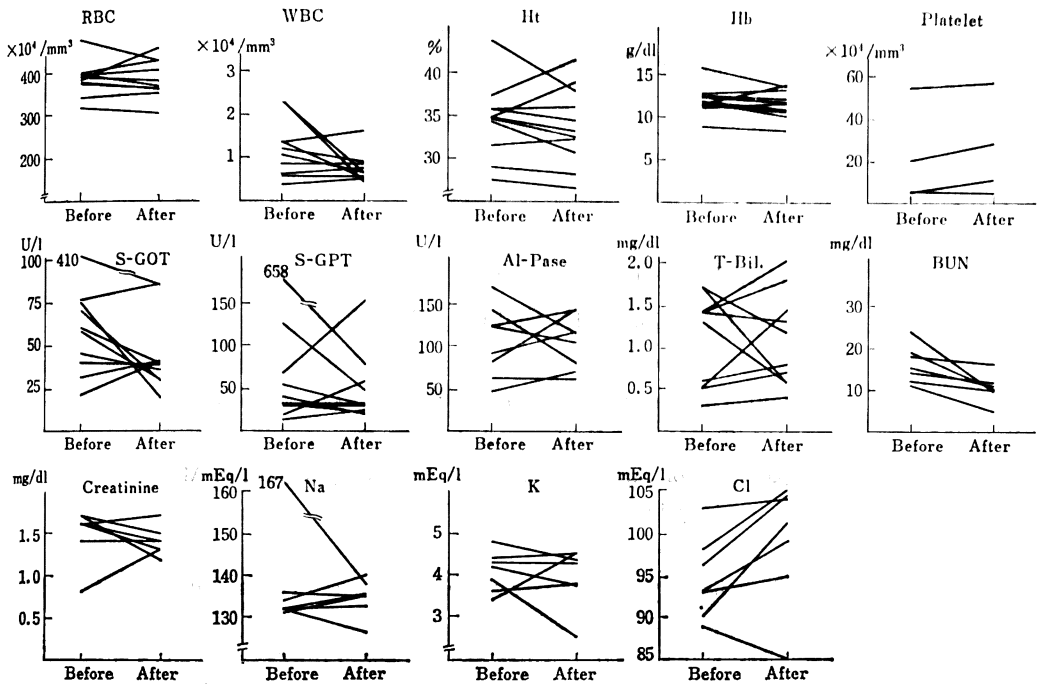
その結果は Table 2 に示す通り、12 例中著効 1 例、有効 8 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり、有効に

Table 2 Clinical effects of 6059-S

No.	Age (yrs)	Sex	Body weight (kg)	Infectious disease (Basic disease)	Isolated organism (Disc sensitivity to CEZ)	Dosage of 6059-S			Clinical course	Side effect	Clinical response
						Daily dose	Days	Total dose			
1	51	M	64.5	Cholecystitis (Liver cirrhosis, D.M.)	Unknown	1g X 2 1g X 3	4 5	23 g (IV)*	Fever dropped. Local finding improved.	None	Good
2	51	M	61.5	Cholecystitis (Liver cirrhosis, D.M.)	Unknown	1g X 3	5	15 g (IV)	Fever dropped. Local finding improved.	None	Good
3	64	M	46	Intraabdominal abscess (Pancreas ca.)	<i>P. mirabilis</i> (-) <i>Enterobacter</i> (-) <i>Klebsiella</i> (-)	1g X 3	10	29 g (IV)	Fever dropped. Pus discharge decreased.	None	Good
4	66	F	44	Purulent cholangitis (Pancreas ca.)	<i>Enterobacter</i> (-) <i>Klebsiella</i> (+++) <i>P. morganii</i> (-) <i>Citrobacter</i> (-)	2g X 2	7	28 g (IV)	Fever dropped.	None	Good
5	66	M	47.5	Retroperitoneal abscess (Rectum ca.)	<i>Klebsiella</i> (++)	2g X 2	10	40 g (IV)	Fever dropped gradually. Pus discharge decreased.	None	Good
6	44	M	65.5	Intraabdominal abscess (Liver cirrhosis, Pancreatitis)	<i>S. faecalis</i> (++)	1g X 2	12	23 g (IV)	Fever dropped gradually. Pus discharge decreased.	None	Good
7	54	F	50	Sepsis Toxic	<i>P. mirabilis</i> (-)	1g X 2	8	16 g (IV)	High fever elevated after withdrawal of administration.	None	Fair
8	78	F	41.5	Cholangitis (Malignant cholangioma)	<i>P. aeruginosa</i> (-)	1g X 2	10	20 g (IV)	Bacterial effect (-). General condition not improved.	None	Poor
9	57	F	38.5	Cholangitis (Pancreas ca.)	<i>Pseudomonas</i> sp. (-)	1g X 2	13	26 g (IV)	ESR improved. Fever slightly dropped.	None	Good
10	53	M	59	Intraabdominal abscess (Liver cirrhosis)	Unknown	1g X 2	6	12 g (IV)	Fever dropped. Pus discharge decreased.	None	Excellent
11	60	F	68	Cholecystitis (Cholelithiasis)	Unknown	1g X 2	5	10 g (IV)	Local findings improved.	None	Fair
12	12	F	48	Panperitonitis due to duodenal perforation	Unknown	0.5g X 3	7	10.5 g (IV)	Pus discharge decreased. General condition improved.	None	Good

* IV : Intravenous injection

Fig. 3 Clinical laboratory findings before and after administration of 6059-S



上の効果を認めたものが 75% と良好な成績であった。特に、疾患別では腹腔内感染 4 例は全例有効以上と極めて優れた成績であった。

副作用に関しては本剤投与によると思われる自他覚的なものは認められなかった。また、投与前後の臨床検査値の変動については Fig. 3 のように、末梢血、肝機能、腎機能、血清電解質に関して、いずれも特に異常値を示す傾向は認めなかった。

4. 考 察

外科領域において、新しく開発された抗生物質 6059-S について、若干の検討を行なった。

本剤の抗菌力はグラム陽性菌に対しては弱い、*E. coli*, *Klebsiella* 等のグラム陰性菌に対しては優れた抗菌力を示した。特に、CEZ 耐性菌に対しても強い抗菌力を示し、また β -lactamase に対しても安定であると報告されている²⁾。その点で、外科領域における感染症の起炎菌が、入院患者でも、生体側因子の低下した症例では二次感染菌として、*Proteus*, *P. aeruginosa*, *Serratia* 等のいわゆる弱毒菌が多い点³⁾ を考えれば、本剤の効果は充分期待される。

人における胆汁中濃度については胆汁排出量、肝機能により著明な差異がみられた。

胆汁中への抗生剤の移行と治療成績との相関については、胆汁中濃度が高い程、治療効果が良いとされており⁴⁾、胆道感染治療上、胆汁中移行は重要である。本剤の胆汁中移行は良好であると考えられたが、閉塞性機転の強く働いている症例では移行が低いので、胆道ドレナージの工夫、または投与量を増量する等を考える必要がある。

腹水中移行を検討した症例はわずか 1 例であったが、血中濃度に比しピークは遅れるものの、高濃度で長時間維持することが推測され、腹膜炎の治療には十分な効果が期待される。

臨床使用成績に関しては外科的感染症 12 例に、1 回 0.5~2 g, 1 日 2~3 回投与して検討した。その結果、有効率 75% と優れた治療効果であった。特に、腹腔内感染に対しては優れた成績であり、これは腹水中移行が良好なためと考えられた。

副作用に関して、本剤によると考えられる副作用は認めなかった。

以上の点から、本剤は外科的感染症に対して、優れた治療薬剤であると考えられた。

参 考 文 献

1) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemo-

therapy 22:1126~1128, 1974

床外科医学会雑誌 37:811~816, 1976

2) 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)

4) 中山一誠: 肝胆道感染症の化学療法。外科 40:897~901, 1978

3) 石井哲也, 横山 隆: 無菌手術後感染発生の要因。日本臨

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S IN SURGICAL FIELD

TAKASHI YOKOYAMA, TORU ICHIKAWA, NOBUKAZU MIYOSHI,
TADASHI HIJIKATA and TAIZIRO SUEDA

The First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine
(Chief: Prof. KAZUMI TAGUCHI)

Fundamental and clinical studies on 6059-S, a newly developed oxacephem derivative antibiotic, in the field of surgery were performed with the following results.

6059-S showed very excellent antibacterial activities against clinical isolates of *E. coli* and *Klebsiella*.

The concentration of 6059-S in bile showed a marked fluctuation according to the amount of bile excretion and liver function. However, in patients with mild liver function damage, the distribution into bile was very good with a peak level seen 1 to 2 hours after administration.

The concentration in ascites after intravenous injection of 0.5 g showed a peak concentration of 16.9 $\mu\text{g/ml}$ at 2 1/2 hours after administration and maintained high levels for over a long period. Thus, a good therapeutic response can be expected against intra-abdominal infections.

When the drug was administered to 12 cases with surgical infections, the clinical response was excellent in 1 case, good in 8 cases, fair in 2 cases and poor in 1 case, showing an efficacy ratio of 75%. Especially, in 4 cases of intra-abdominal infection, good clinical response was obtained in all cases.

No side effects nor adverse reactions on clinical laboratory findings attributable to the drug were observed.