

婦人科領域における 6059-S の基礎的・臨床的検討

山田 栄一郎・比 良 高明・原 口 裕 之

森 一 郎

鹿児島大学医学部産婦人科教室

(主任: 森 一郎教授)

新しい Oxacephem 系の抗生物質 6059-S の臨床応用を検討するため、血漿・骨盤死腔ドレーン排液・尿中濃度を測定し、併せて尿中累積回収率を求めるとともに、臨床効果について検討し、以下の成績を得た。

1. 1 g 静注後の骨盤死腔ドレーン排液中濃度は静注 3 時間後にピークに達した。その時の濃度は 20 $\mu\text{g/ml}$ 前後で血漿中濃度より高い。
2. 手術直後の静注では、6 時間後の尿中累積回収率は 55% と高くないが、その後さらに反復静注投与しても蓄積は認められない。
3. 婦人科領域感染症 11 例に 6059-S を 1~4 g/日、5~11 日投与したところ、著効 5 例、有効 2 例、無効 4 例の臨床成績であった。
4. 基礎的検討症例 10 例、臨床的検討症例 11 例、合計 21 例の 6059-S 投与例中で副作用および臨床検査値の異常を示したものはなく、軽度肝機能障害例への投与でも悪化の徴候は認められなかった。

は し め に

6059-S は塩野義製薬研究所で開発された Oxacephem 系の新しい注射用抗生物質である。抗菌力は従来のセファロスポリン系抗生物質と比較してグラム陽性菌に対してはやや劣るが、グラム陰性菌に対しては優れており、とくに従来のセファロスポリン系抗生物質に対して感受性の低い *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* および *P. aeruginosa* にも強い抗菌力を示し、さらに嫌気性菌にも抗菌力を有する。投与後は未変化のまま大部分が尿中に排泄される。

今回われわれは 6059-S に関して若干の基礎的並びに臨床的検討を行なったので報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象

子宮頸癌で広汎子宮全摘術を施行した 10 例について、6059-S 投与後の血漿・骨盤死腔ドレーン排液・尿中濃度および尿中累積回収率を経時的に測定した。

2. 投与方法

広汎性子宮全摘術が終了し、麻酔覚醒後から 6 時間毎に 6059-S 1 g を 20~100 ml の生理食塩水に溶解したものを 3~15 分かけて静注した。

3. 材料採取法

血液は 6059-S 静注前、静注後 1 時間目、2 時間目、3 時間目、4 時間目、5 時間目、6 時間目にそれぞれヘパリンで湿らせた注射器で静脈血を採血し、血漿を分離し凍結保存した。

骨盤死腔ドレーンおよび膀胱内留置カテーテルは、上記材料採取時刻まで流出を止め、各時刻に自然流出してくる排液および尿を全量採取し、その一部を血漿と同様凍結保存した。

4. 測定法

6059-S の濃度の測定については *Escherichia coli* 7437 を検定菌とする agar well 法で、トリプトソイ 寒天培地 (pH 7.3) を用いた。標準曲線は血漿についてはモニトロール I を用い、骨盤死腔ドレーン排液、尿については pH 7.0 の磷酸緩衝液を用いて作製した。

5. 成績

6059-S の血漿中濃度の平均推移は Table 1, Fig. 1 にみるように 3 日間ともほぼ同じようなパターンを示した。6059-S 静注 1 時間後の血漿中濃度は、第 1 日目は 17.3~74.3 $\mu\text{g/ml}$ の間で平均 39.91 $\mu\text{g/ml}$ であり、10 例中 6 例は 36.3~47.7 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。第 2 日目、第 3 日目ではそれぞれ 29.4~66.2 $\mu\text{g/ml}$ (平均 44.90 $\mu\text{g/ml}$)、23.7~54.1 $\mu\text{g/ml}$ (平均 45.28 $\mu\text{g/ml}$) に分布していた。また、6 時間後の血漿中濃度は第 1 日目は 1.6~9.97 $\mu\text{g/ml}$ (平均 4.90 $\mu\text{g/ml}$)、第 2 日目は 2.3~12.9 $\mu\text{g/ml}$ (平均 6.82 $\mu\text{g/ml}$)、第 3 日目は 2.4~9.5 $\mu\text{g/ml}$ (平均 6.02 $\mu\text{g/ml}$) に分布していた。

骨盤死腔ドレーン排液中濃度の平均値の推移は Table 2, Fig. 2 でみられるように、血漿中濃度と異なり経時的にそれ程大きな変動が見られず、静注 3~4 時間後に

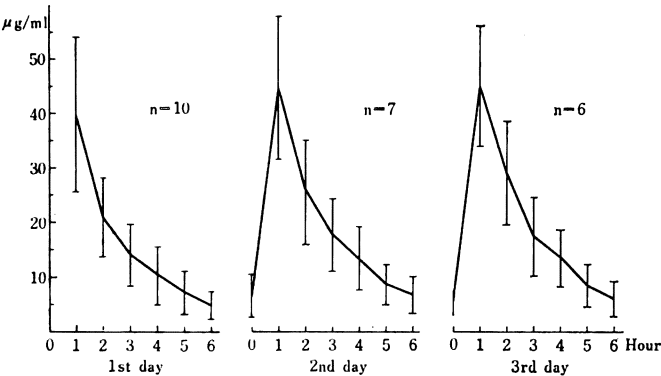
Table 1 Plasma levels after i.v. of 1 g of 6059-S/6 hours after radical hysterectomy*

Day \ Hour	Plasma level (μg/ml)						
	0	1	2	3	4	5	6
1st day (n=10)	0	39.91 ±14.19	20.98 ±7.04	14.03 ±5.71	10.54 ±5.58	7.20 ±3.96	4.90 ±2.59
2nd day (n=7)	6.60 ±4.08	44.90 ±13.18	25.60 ±9.51	17.76 ±6.62	13.46 ±5.86	8.69 ±3.77	6.82 ±3.44
3rd day (n=6)	5.31 ±2.24	45.28 ±11.09	29.13 ±9.43	17.4 ±7.18	13.51 ±5.30	8.52 ±3.96	6.02 ±3.21

Mean ± S.D.

* : 6059-S was given to the patients who were undergone radical hysterectomy 6 hours before.

Fig. 1 Plasma levels after i v, of 1 g of 6059-S/6 hours after radical hysterectomy



ピークを示した。一方、静注 3 時間後の濃度分布を見ると、第 1 日目は 8 例が 12.6~18.1 μg/ml に、第 2 日目は 4 例が 27.4~32.1 μg/ml に、第 3 日目は 4 例が 12.9~18.2 μg/ml に分布していた。

血漿中濃度と骨盤死腔ドレーン排液との関連を見ると Fig. 3 のように、静注 3 時間以後はドレーン排液中濃度は血漿中濃度より高く維持されている。

尿中濃度の平均値の推移および尿中累積回収率の平均値は Table 3, Fig. 4 に示すように尿中濃度は尿量の関係で非常に幅があるが、血漿中濃度と同じようなパターンを示している。静注後 6 時間までの累積回収率を見ると、第 1 日目は 55.07±28.08% で、第 2 日、第 3 日目の 90.57±18.77%, 75.6±18.57% に比べて低かった。

Table 2 Retroperitoneal exudates levels after i.v. of 1 g of 6059-S/6 hours after radical hysterectomy

Day \ Hour	Retroperitoneal exudates level (μg/ml)						
	0	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6
1st day (n=10)	0	5.45 ±4.43	15.36 ±8.43	17.43 ±8.78	15.25 ±4.12	11.99 ±2.80	10.31 ±3.58
2nd day (n=8)	19.5 ±6.69	17.74 ±7.54	20.56 ±6.41	25.11 ±4.79	23.61 ±6.95	22.45 ±5.90	15.48 ±6.81
3rd day (n=7)	17.51 ±6.27	16.06 ±2.60	19.11 ±5.53	20.19 ±11.58	22.48 ±9.72	20.14 ±5.09	17.15 ±4.28

Mean ± S.D.

Fig. 2 Retroperitoneal exudates levels after i. v. of 1 g 6059-S/6 hours after radical hysterectomy

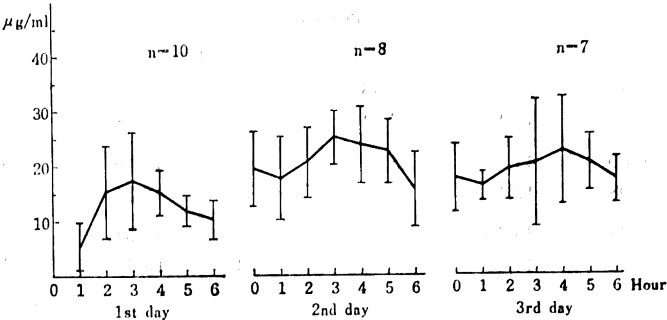


Fig. 3 Plasma and retroperitoneal exudates levels after i. v. of 1 g of 6059-S/6 hours after radical hysterectomy

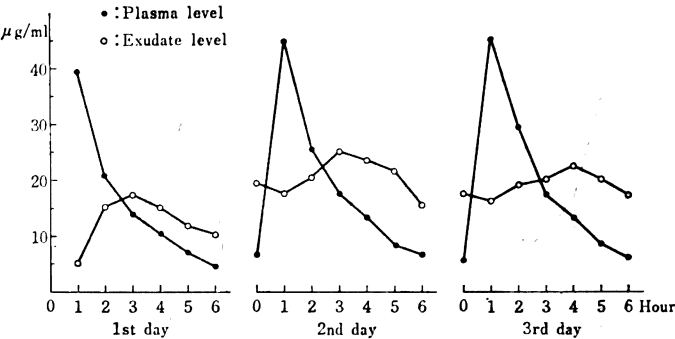
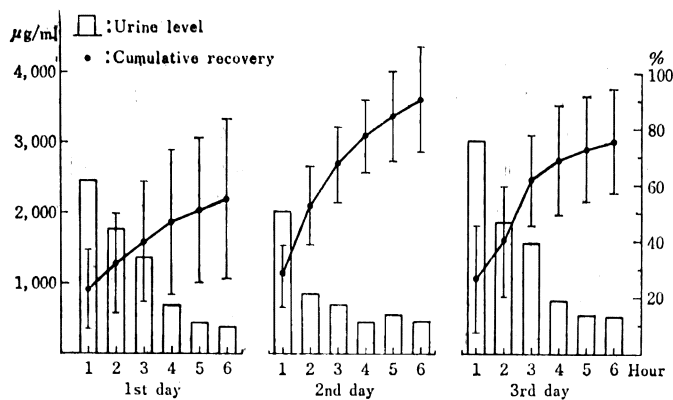


Table 3 Urinary levels and cumulative recoveries after i.v. of 1 g of 6059-S/6 hours after radical hysterectomy

Day	Hour		0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6
1st day (n=9)	U.L. (µg/ml)		2,467.9 ±1,529.6	1,792.0 ±1,451.6	1,377.3 ±1,094.1	695.7 ±487.0	447.1 ±203.7	392.8 ±282.3
	C.R.(%)		22.92 ±14.05	32.06 ±17.81	39.94 ±21.10	46.91 ±25.53	50.81 ±25.61	55.07 ±28.08
2nd day (n=6)	U.L. (µg/ml)		2,014.7 ±1,575.6	860.4 ±636.5	708.3 ±519.1	450.6 ±222.3	561.5 ±383.2	469.6 ±366.1
	C.R.(%)		27.60 ±10.63	52.68 ±14.00	67.05 ±13.18	77.22 ±12.89	84.27 ±16.07	90.57 ±18.77
3rd day (n=4)	U.L. (µg/ml)		3,020.2 ±1,607.8	1,871.2 ±1,737.3	1,589.8 ±997.9	760.2 ±402.7	556.0 ±319.9	531.8 ±342.5
	C.R.(%)		26.60 ±19.05	40.03 ±19.74	61.68 ±16.21	68.90 ±19.45	72.95 ±18.90	75.60 ±18.57

Mean ± S.D.

Fig. 4 Urinary levels and cumulative recoveries after i. v. of 1 g of 6059-S/6 hours after radical hysterectomy



II. 臨床成績

1. 対象

昭和 54 年 3 月から 9 月までに当科に入院した女性性器感染症 7 例，尿路感染症 4 例の計 11 例について，6059-S を静注または点滴静注し，その臨床効果および副作用について検討した。また，6059-S 投与前後に血液一般検査，肝機能検査，腎機能検査を実施し，これらに対して影響の有無についても検討した。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は以下の基準に従って行なった。自覚的・他覚的所見，起炎菌の消失が 3 日以内に認められた場合を著効（++）とし，主要自・他覚所見が 3 日

内に改善の傾向を示しその後消失した場合を有効（+），3 日以上経過しても消失しない場合を無効（-）とした。

3. 成績

臨床成績を検討した 11 例の一覧表を Table 4 に示す。

Case 1, 2 は子宮頸癌で広汎子宮全摘術施行後の骨盤死腔炎である。Case 1 は 37.8℃ の発熱と起炎菌としてドレーン排液から *Klebsiella* を認め，6059-S 0.5 g を 1 日 2 回，5 日間静注を行なったところ，3 日で下熱し著効であった。

Case 2 は起炎菌不明であるが，38.8℃ の発熱を示し臨床症状から感染症と診断し，6059-S 1 回 2 g を 1

Table 4 Clinical results of 6059-S

Case No.	Age	Diagnosis	Organism	Dosage			Effect
				Daily dose (g)	Duration (days)	Total (g)	
1	49	Parametritis	<i>Klebsiella</i>	1	5	5	++
2	48	Parametritis	Unknown	4	11	40	+
3	35	Vaginal wall abscess	<i>Klebsiella</i>	2	7	13	++
4	51	Pyometra	<i>Corynebacterium</i>	4	5	18	-
5	45	Parametritis	Unknown	1	6	10	-
6	45	Parametritis	Unknown	4	11	40	-
7	33	Adnexitis acuta	Unknown	2	11	20	+
8	48	Cystitis	<i>Serratia</i>	1	8	8	++
9	35	Cystitis	<i>Klebsiella</i>	1	11	10	++
10	47	Cystitis	<i>Serratia</i>	1	6	6	++
11	69	Cystitis	<i>Serratia</i> <i>P. aeruginosa</i>	1	5	5	-

日 2 回点滴静注した。死腔部の腫瘍、圧痛などの局所症状は次第に改善されたが、11 日間の投与が必要であった。

Case 3 は広汎子宮全摘術後に発生した腫瘍膿瘍で起炎菌は *Klebsiella* であった。1 回 1 g の 6059-S を 2 回 / 日点滴静注した。排膿は 3 日で完全に消失し、発熱も 36°C 台に下熱し著効を示した。

Case 4, 5 はⅢ期子宮体部癌の感染、Ⅲ期子宮頸癌の子宮傍結合繊感染である。Case 4 は子宮腔から *Corynebacterium* が証明された。6059-S 1 回 2 g を 1 日 2 回、5 日間点滴静注したが無効であった。

Case 5, 6 は同一症例で 2 回の治療を行なったものである。起炎菌は不明で、当初 1 回 0.5 g, 1 日 2 回 6 日間点滴静注を行なったが無効であった。その後 37°C 台の発熱が続いていたので約 2 カ月後再度 1 回 2 g, 1 日 2 回の点滴静注を 11 日間行なってみたが効果がなかった。

Case 7 は起炎菌不明の付属器炎である。1 回 1 g の 6059-S を 1 日 2 回点滴静注し、下熱、自覚症状の改善がみられ有効であった。

尿路感染症の 4 例中 3 例は広汎子宮全摘術後のもので、急性単純性膀胱炎の Case 8 の起炎菌は *Serratia* で 6059-S 1 回 0.5 g を 1 日 2 回筋注した。Case 9 の起炎菌は *Klebsiella*, Case 10 の起炎菌は *Serratia* で、両者ともに 1 回 0.5 g を 1 日 2 回静注した。Case 8, 9, 10 の 3 例ともに尿中細菌の消失は速やかで、投与開始後 3 日目までに証明されなくなった。

Case 11 は原発性腫瘍による尿道狭窄のため膀胱内カテーテル留置をしていたもので、*Serratia* と *P. aeruginosa* との混合感染である。1 回 0.5 g を 1 日 2 回点滴静注したところ *Serratia* は減少したが *P. aeruginosa* は不変であった。膿尿も改善がみられず無効と判定した。

以上婦人科領域感染症 11 例のうち著効は 5 例、有効は 2 例、無効は 4 例であった。

自覚的・他覚的に副作用は認められなかった。Case 4, 5 はともに 6059-S 投与前軽度の GOT の上昇がみられたが、本剤投与中、投与後も変化はなく、他の症例でも臨床検査値に異常は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

6059-S は 1976 年塩野義製薬研究所で開発された新しい注射用の抗生物質で、従来のセファロsporin 骨格の硫黄原子 (S) が酸素原子 (O) に置換され、かつセファマイシン様構造も有し化学構造上ユニークな薬剤である¹⁾。この構造上の特徴から抗菌活性や吸収・排泄

の面でもいくつかの特性を有している。すなわち、 β -ラクタマーゼに極めて安定であり、グラム陰性菌に強い抗菌力を示し、特に従来のセファロsporin 系抗生物質に対して感受性の低い *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* および *P. aeruginosa* にも抗菌力を有している^{2,3)}。また、嫌気性菌に対しても有効であり幅広い抗菌スペクトラムを有している^{2,3)}。注射により投与量に比例した高い血中濃度が得られ、かつ血中半減期が長い^{4,5)}。また、生体内で代謝されず、大部分は尿中に活性のまま排泄される。

これらの特性をふまえ、本剤の婦人科領域における応用を検討するため、本剤投与後の血漿、骨盤死腔ドレーン排液、尿中濃度および尿中累積回収率を経時的に測定した。

広汎子宮全摘術後 3 日目までの血漿中濃度推移は、ほぼ同じパターンを示した。6 時間後の平均濃度は、第 1 日目は 4.90 $\mu\text{g/ml}$, 2 日目は 6.82 $\mu\text{g/ml}$, 3 日目 6.02 $\mu\text{g/ml}$ と第 2, 3 日目の方がやや高い値を示しているが、蓄積性は見られなかった。

骨盤死腔ドレーン排液中濃度の最高値は、静注 3~4 時間後にあり、第 1 日目 17.43 $\mu\text{g/ml}$, 2 日目 25.11 $\mu\text{g/ml}$, 3 日目 22.48 $\mu\text{g/ml}$ であった。6 時間後においてもなお 10.31 $\mu\text{g/ml}$ ~17.15 $\mu\text{g/ml}$ と血漿中濃度の 2~3 倍の値を示した。これは検体が骨盤死腔内に 1 時間分ずつプールされたものであることが大きく影響しているのではないかと考えられる。しかし、各時点におけるドレーン排液中濃度は、各種のグラム陰性菌の最小発育阻止濃度を上回っており、骨盤死腔炎などに対して本剤の有効性が期待される。

尿中回収率では、第 1 日目は 6 時間で 55% と、2 日目の 90%, 3 日目の 75% に比較して著しく低いが、これは第 1 日目は手術時の影響が強く残っているためと思われる。

臨床的には、女性性器感染症 7 例、尿路感染症 4 例について本剤の有効性を検討した。女性性器感染症では、本剤 1 日 1~4 g の投与で著効 2 例、有効 2 例、無効 3 例であった。骨盤死腔炎の 2 例で著効および有効であったことは、基礎的検討で骨盤死腔ドレーン排液中に本剤が高濃度に移行することが確認されており、これが臨床的に反映されたものと思われる。尿路感染症では、本剤 1 日 1 g の投与で著効 3 例、無効 1 例であった。無効の 1 例は *Serratia* と *P. aeruginosa* との混合感染で 1 回 0.5 g 1 日 2 回の投与で *Serratia* は減少したが *P. aeruginosa* は不変であった。*P. aeruginosa* に対してはやや投与量が少なかったのではないかとと思われる。

分離菌が確認できたのは 11 例中 7 例で、全てグラム陰性菌であった。分離菌別の臨床効果では、*Klebsiella* の 3 例および *Serratia* の 2 例は全て著効であり、*Corynebacterium* の 1 例と *Serratia*+*P. aeruginosa* の 1 例で無効であった。*Klebsiella*, *Serratia* の菌消失は速やかで、基礎的成績が臨床によく反映した結果が得られた。

副作用は自覚的にも他覚的にも認められず、また、臨床検査値にも影響が認められなかったことから、本剤の安全性が示唆された。

以上の基礎的、臨床的検討から、本剤の婦人科領域における有効性と安全性が確認され、今後の臨床的応用が期待される。

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-cephem 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 & Chemother. 16: 341~345, 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) 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) KURIHARA, J.; K. MATSUMOTO, Y. UZUKA, H. SHISHIDO, T. NAGATAKE, H. YAMADA, T. YOSHIDA, T. OGUMA, Y. KIMURA & Y. TOCHINO: Human pharmacokinetics of 6059-S. 19th ICAAC. Oct. 1, 1979 (Boston)

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON 6059-S IN THE GYNECOLOGICAL FIELD

EIICHIRO YAMADA, TAKAAKI HIRA, HIROYUKI HARAGUCHI,
and ICHIRO MORI

Department of Obstetric and Gynecology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

To investigate 6059-S in the gynecological field, fundamental and clinical studies were performed.

1. The concentration of 6059-S in retroperitoneal exudate was highest three hours after 1 g i. v. The concentration at that time is about 20 μ g/ml and higher than plasma concentration.
2. The urinary recovery rate within 6 hours just after the operation was 55% in average.
3. 6059-S was administered to 11 cases of gynecological infections, and the results were excellent in 5 cases, good in 2 cases and poor in 4 cases.
4. 6059-S was administered to 21 cases, but no noteworthy adverse effect was noted in any cases.