

外科領域における DKB の基礎的臨床的検討

石井哲也・横山 隆・伊藤一郎・杉原英樹

広島大学医学部外科学第一教室 (主任: 田口一美教授)

最近の化学療法剤の発達, 普及, および術中, 術後管理の向上により, 手術適応が拡大されたこと等から, 外科領域において, いわゆる菌交代症として注目されている緑膿菌感染症が増加して来ている¹⁻³⁾。緑膿菌は自然界に広く存在しているが, 入院患者でもとくに生体側抵抗因子の低下した場合に2次感染として発症するケースが多く, また, いっぽうでは病院内での交叉感染も考えられる⁴⁾。

緑膿菌は各種抗生剤に対して自然耐性を示すことが多く, また現在広く使用されている抗生剤の多くに感受性を示さず, その治療には, しばしば困難することがある。

このたび, とくにこのような緑膿菌に極めて有効であると考えられる3',4'-Dideoxykanamycin B (以下, DKB と略す) を, 明治製菓KKから供与され, 広大第一外科において分離した各種細菌に対する抗菌力, および外科的感染症に対しその効果を検討する機会を得たので, 以下にその結果を報告する。

I. 臨床分離菌に対する抗菌力

1) 測定方法

広大第一外科において病巣から分離した *Staphylococcus aureus* 20 株, *E. coli* 20 株, *Klebsiella* 20 株, *Pseudomonas aeruginosa* 60 株に対する抗菌力を化学療法学会の規準にもとづいて寒天平板希釈法により, 最小発育阻止濃度 (MIC) でもつて測定した⁵⁾。

2) 成績 (Table 1)

Staph. aureus 20 株の DKB に対する感受性はその 19 株 95% から 39 mcg/ml にあり, 0.78 mcg/ml が 1 株 5% だけ認められたが, 高度耐性株は全く認められなかつた。GM の MIC をみると全株 0.2 mcg/ml であり, 1 濃度段階だけ感受性が高かつた。

E. coli 20 株の DKB に対する感受性分布をみると, 0.78~3.13 mcg/ml に全株が含まれ, 0.78 mcg/ml に 6 株 30%, 1.56 mcg/ml 6 株 30%, 3.13 mcg/ml 8 株 40% であり, 耐性株と思われるものは存在しなかつた。同じ株の GM に対する感受性分布をみると, 0.39~3.13 mcg/ml に属し, DKB とほぼ同じ抗菌力を示していた。

Klebsiella 20 株の DKB に対する感受性分布をみると 0.39~1.56 mcg/ml にあり, 1.56 mcg/ml に Peak を示していた。いっぽう GM は 0.78 mcg/ml に Peak があり, DKB より 1 濃度高い感受性であつた。しかし, DKB の臨床使用量で充分達する血中濃度以下の MIC

Table 1. DKB Sensitivity of various organisms isolated from lesion
Staph. aureus

Antibiotics	No. of strains	MIC (mcg/ml)										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100/↗
DKB	20		19	1								
GM	20	20										

E. coli

Antibiotics	No. of strains	MIC (mcg/ml)										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100/↗
DKB	20			6	6	8						
GM	20		1	8	10	1						

Klebsiella

Antibiotics	No. of strains	MIC (mcg/ml)										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100/↗
DKB	20		2	2	16							
GM	20	1	8	11								

Pseudomonas aerug.

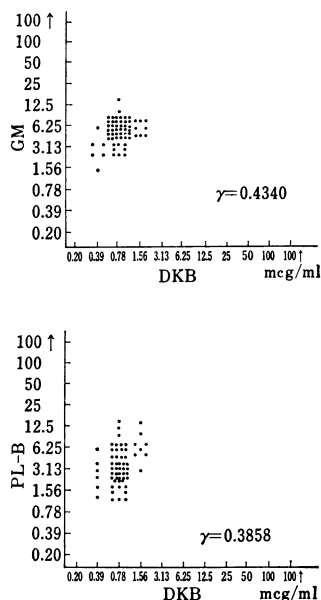
Antibiotics	No. of strains	MIC (mcg/ml)										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100/↗
DKB	60		6	46	8							
GM	60				1	12	45	2				
PL-B	60				10	27	18	5				
CL	60					3	20	24	13			

Table 2. Clinical results of DKB treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Symptoms before treatment	Doses of DKB		Causative organisms and sensitivity	Symptoms course after treatment	Effect	Side-effect
					Dose/day	Comb. drug				
1	44 y	m	Appendico-perforated-diffuse peritonitis	Pyrexia, abundant excretion of pus from drain	100mg	(-)	700mg <i>Pseud. aerug.</i> SM(+), CP(-), TC(-), GM(##), KM(-) <i>E. coli</i> SM(+), KM(-), CP(-), TC(+), ABPC(-)	2 days after administration, fever subsided, pus excretion decreased	Good	(-)
2	74 y	m	Abdominal wall abscess after operation of choledochal tumor	Pyrexia, pain, anorexia	100mg	CBPC	500mg <i>Enterobacter</i> KM(-), CP(-), TC(-), CPBC(-), CER(-), ABPC(-), GM(##)	On 3rd day, fever subsided, local inflammation alleviated	Good	(-)
3	34 y	m	Rectoperineal fistula with abscess	Slight pyrexia, local inflammation	50mg	(-)	400mg <i>Pseud. aerug.</i> KM(-), SM(-), CBPC(+), GM(##) <i>E. coli</i> SM(+), KM(+)	On 6th day inflammation disappeared	Good	(-)
4	60 y	m	Back abdominal wall abscess after surgery of sigmoid rectal tumor	Pyrexia, general lassitude, anorexia	100mg	(-)	800mg <i>E. coli</i> SM(-), KM(-), CP(+), GM(##) <i>Klebsiella</i> SM(-), KM(-), GM(##) <i>Pseud. aerug.</i> SM(-), KM(-), CP(+), GM(##)	After administration, slight pyretolysis, improvement of general symptoms	Fair	(-)
5	41 y	f	Abdominal wall abscess	Pyrexia, general lassitude, local inflammation	100mg	(-)	800mg <i>Staph. aureus</i> SM(+), KM(##), EM(##), CER(##)	Pyretolysis, improvement of general symptoms and local inflammation	Good	GOT > GPT slightly elevated (+)?
6	4 y	m	Septicemia after surgery of Fallot's tetralogy	Pyrexia, anorexia, hepato-splenic swelling	30mg	(-)	90mg <i>Proteus?</i> SM(+), KM(##), CP(+), TC(+), CL(-), PMB(-), GM(##)	No sign of improvement	Poor	(-)
7	15 d. after birth	f	Abdominal wall abscess after surgery of A ganglionosis	Local inflammation, pus excretion	8mg	(-)	120mg <i>Proteus</i> SM(+), KM(##), GM(##) <i>Klebsiella</i> SM(+), KM(+), GM(##) <i>Pseud. aerug.</i> SM(+), KM(-), GM(##)	By 5th day, wound begins to cure, and on 15th day, wound cured	Good	(-)
8	30 y	m	Abdominal wall fistulation with abscess	Pus excretion, local inflammation	50mg	(-)	700mg <i>Pseud. aerug.</i> SM(+), CP(+), TC(+), CBPC(+), GM(##)	Symptoms unchanged	Poor	(-)
9	66 y		Pyothorax after surgery of esophageal abscess	Pus excretion, pyrexia, systemic lassitude, sputum	50mg	(-)	500mg <i>Klebsiella</i> SM(+), KM(##), GM(##) <i>E. coli</i> SM(##), KM(##), GM(##) <i>Pseud. aerug.</i> SM(+), KM(-), GM(##)	Symptoms unchanged	Poor	(-)

10	17 d. after birth	f	Meningitis after surgery of meningomyelo lump	3mg	(-)	30mg	<i>Pseud. aerug.</i> SM(-), KM(-), GM(##), CBPC(##), <i>Proteus</i> SM(-), KM(-), GM(##), <i>Strept.</i> PC(##), EM(##), SM(-), KM(-)	Alleviation of local inflammation (5th day), pyretolysis (9th day)	Good	(-)
11	25 y	m	Ulcerative colitis, stercoral fistulation after operation and abdominal wall abscess	100mg	CEZ for 7 days	1,300mg	<i>E. coli</i> SM(-), KM(##), CP(##), TC(##), CL(+), GM(##)	Alleviation of local inflammation (5 days after administration), pyretolysis (9th day) after administration	Fair	(-)
12	23 y	f	Appendix perforated diffuse peritonitis, intraperitoneal abscess after operation	100mg	(-)	700mg	<i>Pseud. aerug.</i> SM(-), KM(-), CL(+), GM(+), CBPC(-)	4th day from administration fever subsided, but reyprexia on 6th day	Fair	(-)
13	52 y	f	Anal melanomalig-nancy, intraperitoneal abscess after surgery	100mg	(-)	1,500mg	<i>Proteus</i> SM(##), KM(##), ABPC(-), CER(-), GM(##)	On 5th day fever subsided, palalytic ileus improved, pus excretion decreased	Good	(-)

Fig. 1. Correlation between MICs of DKB and GM or PL-B



であった。

Pseudomonas aeruginosa 60株のDKBに対する感受性をみると0.78 mcg/mlにPeakがあり、46株76%がここにあった。全株が1.56 mcg/ml以下で発育を阻止された。同じ株の他剤に対する感受性分布をみるとGMは6.25 mcg/ml、PL-Bでは3.13 mcg/ml、CLでは12.5 mcg/mlにそれぞれPeakがあり、2~4濃度段階DKBに比し、耐性側に分布していた。*Pseudomonas aeruginosa* 60株についてDKBとGM、PL-BのMICの相関を検討した成績はFig. 1のとおりであり、DKBとGMの相関係数0.4340、DKBとPL-Bの相関係数0.3858であり、GMとの間のほうが強い相関を認めるものの0.5以下であり、DKBの抗菌力が2濃度段階程度、良好な感受性を示していた。

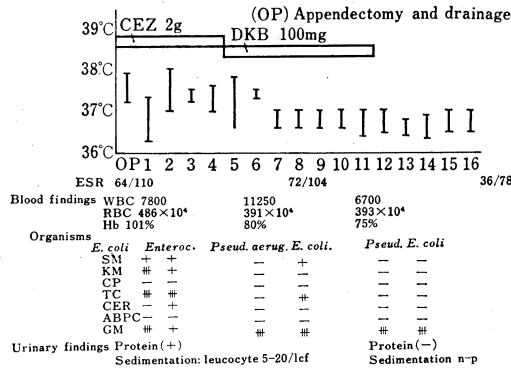
II. 臨床成績

外科的感染症のうち、とくに重症および難治性感染症13例にDKBの投与を試み、内8例は分離菌の中に、*Pseudomonas*を検出した。年齢分布は新生児2例を含み、最高年齢は74歳である。

1. 使用方法ならびに使用量

全例に筋注によつて投与した。なお、症例中4, 7, 12, 13例にはアンプル剤(1アンプル50mg)を、その他の症例では粉末製剤(1バイアル50mg)を注射用蒸留水に溶解して用いた。成人例では1回50mg 1日1~2回、総投与量は400~1,500mgである。

Table 3. Case (1) 44 y, m Diagnosis: Appendicecto-perforated diffuse peritonitis



小児 (新生児) では 1~2.5 mg/kg/day を用い、最も長いものでは 15 日間投与した。

2. 効果判定規準

臨床効果の判定規準は当教室の規準に従いがい、以下のような条件に準拠した。

著 効：投与後 48 時間以内に著るしく症状の改善をみたもの

有 効：投与後しだいに主症状の改善をみたもの
 やや有効：症状は改善したが、他の因子に大きく影響されたと考えられるもの

無 効：症状の不変、あるいは増悪したもの

3. 臨床成績

DKB の臨床投与例は Table 2 に示すとおり、有効 7 例、やや有効 3 例、無効 3 例であった。

起炎菌別にみると *Pseudomonas* が最も多く、その効果は有効 4 例、やや有効 2 例、無効 2 例であった。無効例は症例 (6), (8), (9) の 3 例であるが、(6) 例を除き、いずれも投与量が 50 mg/day であり、投与量を充分検討する必要を感じた。主な症例について検討すると、症例 (1) は Table 3 のように虫垂炎穿孔による汎発性腹膜炎で、術中腹腔内を充分生理食塩水にて洗浄し、ダグラス窩、回盲部にドレーンを入れ手術を終了したが、術後発熱が続き、術後 4 日目頃から、大量の膿がドレーンから排出され、腹部は軽度膨隆して来たが、DKB 50 mg 朝夕筋注したところ、膿は減少し、解熱、腹部症状も軽快し、術後 16 日目全治退院、有効と判定した。

症例 (2) は総胆管腫瘍にて手術を施行しても切除不能にて、総胆管十二指腸吻合術を施行した。術後腹壁に膿瘍を作り、発熱とともに全身倦怠、食思不振が著明であったが、DKB 投与 2 日目頃から全身症状が改善し、排膿が減少、CB-PC を併用していたが有効と判定した (Table 4)。

Table 4. Case (2) 74 y, m Abdominal wall abscess after surgery of choledochal tumor

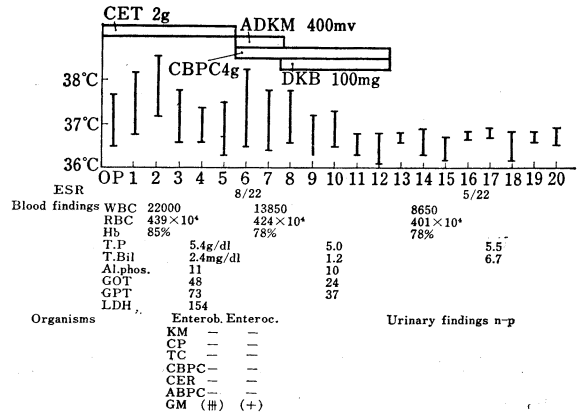
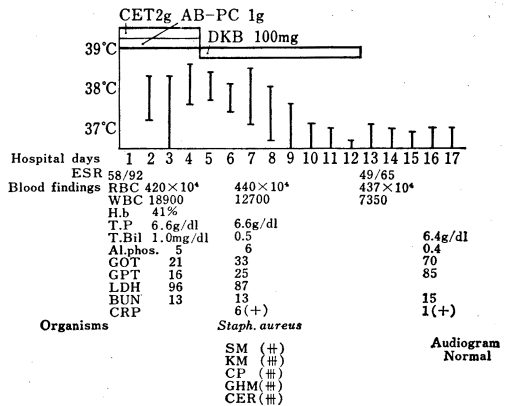


Table 5. Case (5) 41 y, f Diagnosis: Intraperitoneal abscess



症例 (5) は 2 年前子宮筋腫の手術をうけ、入院前 10 日前頃から、発熱、腹痛あり入院、入院後 CET, AB-PC を投与しても改善傾向なく、DKB 投与後 4 日目に解熱、膿の培養で、*Staph. aureus* を検出した。8 日間投与したが、投与中止後 3 日目の肝機能で GPT, GOT の軽度上昇を認めた。投与中止後 2 W 間目には正常に復し、DKB の影響かどうかは判然としなかつた (Table 5)。

症例 (7) は生直後から、イレウス症状を呈し生後 2 日目に開腹、Treitz 韌帯から約 60 cm 以下の腸管壁の Aganglionosis であり、腸痙を作っただけで閉腹した。術後 5 日目頃から創部に膿瘍を形成、高カロリー補液を行なうと同時に DKB 4 mg 朝夕筋注したが、筋注後 5 日目頃から膿分泌が減少し、膿瘍壁の肉芽も良好となり、投与後 15 日目には治癒した。症例 (10) も同様に新生児例で、Meningomyelocele が感染を起こし、当科に入院、入院 2 日目に手術を施行したが、*Pseudomonas* 感染を起こし、背部創からの膿、脊髄液から *Pseudomonas* を検出、発熱、痙攣等をみたが DKB 投与 5 日

Table 6. Case (13) 54 y, f Diagnosis: Anal melanomaligancy after intraperitoneal abscess

Hospital days	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39																												
Blood findings	DKB 100mg																																													
WBC	5,000																																													
RBC	382 × 10 ⁴																																													
Ht	35.6%																																													
T.P	7.0g/dl																																													
T.Bil	0.4mg/dl																																													
GOT	24v																																													
GPT	20v																																													
LDH	105v																																													
Al.phos.	6																																													
Urinary sedimentation	n.p																																													
Organisms	<table border="0"> <tr> <td><i>Prot. vul.</i></td> <td>SM</td> <td>(#)</td> <td>(#)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>KM</td> <td>(#)</td> <td>(#)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>TC</td> <td>(#)</td> <td>(#)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>CL</td> <td>(-)</td> <td>(-)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>CER</td> <td>(-)</td> <td>(-)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ABPC</td> <td>(-)</td> <td>(-)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>GM</td> <td>(#)</td> <td>(#)</td> </tr> </table>																		<i>Prot. vul.</i>	SM	(#)	(#)		KM	(#)	(#)		TC	(#)	(#)		CL	(-)	(-)		CER	(-)	(-)		ABPC	(-)	(-)		GM	(#)	(#)
<i>Prot. vul.</i>	SM	(#)	(#)																																											
	KM	(#)	(#)																																											
	TC	(#)	(#)																																											
	CL	(-)	(-)																																											
	CER	(-)	(-)																																											
	ABPC	(-)	(-)																																											
	GM	(#)	(#)																																											

目頃から、背部の膿が減少するとともに、発熱もなくなり、全身状態の改善をみた。これらは新生児であるが、新生児期に術後緑膿菌感染を起こすと、多くの場合、敗血症に進展する危険が大であるが、これらの2例にとって、DKB が極めて有効であったと考えられる。

症例(13)は肛門部悪性黒色腫で、腹会陰根治手術施行後、発熱、イレウス症状が続き、入院24日目、腸管癒着剥離術兼膿瘍ドレナージを施行した。術後DKBを50mg、朝夕筋注し、投与8日目に解熱、全身状態も改善した (Table 6)。

4) 臨床検査成績

各症例にDKB投与前後の尿所見、末梢血所見、肝機能等を行ない検討したが、前述のように、症例(5)において投与中止後一過性にGOT、GPTの上昇をみたが、DKBとの因果関係は判定出来なかつた。その他の症例では疾患の影響による変化を認めただけで、特記すべき変動は認められなかつた。SM、KM等はしばしば聴覚障害の報告があるが、症例(5)、(8)において、投与前後のAudiogramを検討しても変化は認めなかつた。注射部位の疼痛や自覚症状においても著変は認めなかつた。

総括ならびに考案

1) 抗菌力

われわれの教室で分離した病巣由来の各種細菌に対するDKBの抗菌力をみると *Staph. aureus* 20株中全株が0.78mcg/ml以下の濃度で発育を阻止され、*E. coli* 20株では3.13mcg/mlにPeakを示すものの全株が3.13mcg/ml以下のMICであった。同様に *Klebsiella* 20株では1.56mcg/ml以下の濃度で発育を阻止された。*Pseudomonas aerug.* 60株では全株が0.39~1.56mcg/mlの範囲内に分布し、GM、PMB、CLに比し、2~3濃度段階良好な感受性を示し、緑膿菌感染症に対して極めて有効な抗生剤と考えられた。また、そのMICの相関を検討すると、GMと相関係数0.4340と弱いながらも相関がうかがわれた。

2) 臨床成績

外科的感染症の内、とくに重症ないし難治性感染症13例に投与を試み、有効7例、やや有効3例、無効3例の成績を得た。とくに新生児期の緑膿菌感染症2例に投与し、2例ともに有効であった。副作用としては特記すべきものは認められなかつたが、1例だけDKB投与中止後トランスアミラーゼ値の軽度上昇を認めたがDKBとの因果関係は不明であった。

比較的大量投与例として症例5、および症例11にAudiogramを投与前後で検討したが、変化を認めなかつた。

またアンブル製剤、粉末製剤ともに局所刺激性少なく、効果の面に差異は認めなかつたが、アンブル剤のほうが使用に便利であった。

参考文献

- 1) 上村良一, 他: 臨床と研究 47, 50, 1970
- 2) 白羽弥右衛門, 他: 総合臨床 14, 2289, 1965
- 3) 柴田清人, 他: 臨床と研究 47, 31, 1970
- 4) 上村良一, 他: 広島医学 25, 895, 1972
- 5) 石山俊次, 他: Chemotherapy 16, 98, 1968

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS OF DKB IN SURGICAL FIELD

TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA, ICHIRO ITO and
HIDEKI SUGIHARA

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

A new amino glycoside antibiotic, 3',4'-dideoxykanamycin B (abbr. DKB) was investigated on the antibacterial activity against various bacteria isolated from lesions, and the effect for surgical infections, and the following results were obtained.

(1) All strains were inhibited the growth by DKB at the concentrations of less than 0.78 mcg/ml in 20 strains of *Staphylococcus aureus*, less than 3.13 mcg/ml in 20 strains of *E. coli*, less than 1.56 mcg/ml in 20 strains of *Klebsiella*, and 0.39~1.56 mcg/ml in 60 strains of *Pseudomonas aeruginosa* respectively.

(2) DKB was administered clinically to 13 cases of severe or intractable infections in surgical field, and the results obtained were effective in 7 cases, slightly effective in 3 cases and ineffective in 3 cases.