

外科領域での新合成ペニシリン T-1220 の使用経験

軸屋絃蔵・上田進久・小林 久・早田 敏・鈴木幸一郎
 大嶋一徳・鄭 則之・薄金真雄・高橋 明
 中野陽典・高見元敏・藤田昌英・田口鉄男
 人阪大学微生物病研究所附属病院外科

近年の抗生物質の進歩は著しく、特に β -lactam 環を有するペニシリン系およびセファロスポリン系抗生物質の開発が活発である。これらはペニシリンの発見以来、抗菌作用のメカニズム、薬物代謝学的研究が発展し、ペニシリン系薬剤が細胞壁特異成分の生合成を阻害することにより溶菌し、その薬効をあらわしていること、人体細胞は真核細胞であり、作用点か少なく、副作用としてもアレルギー以外みるべきものかないことか重大な理由であると考えられる。

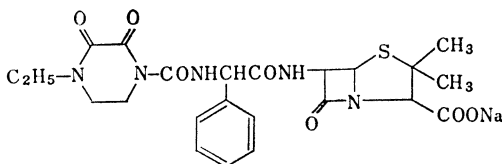
しかし新しい抗生物質の開発ともなつて抗生物質の多用、乱用が目立ち、薬剤耐性菌が出現し近年増加の傾向にあることはわれわれ臨床外科領域で治療にあたる者にとっては、新たな外科感染症の出現として注目せねばならない。

またいっぽう、麻酔学の発達、術前術後の管理の進歩と相まって高齢者や癌進行患者の手術も社会的要求として必要となつてきた。

われわれが臨床外科学会その他で、すでに発表したように術後合併症は高齢者に多く、また術前の状態が悪いほど、多発している。特に胃癌の患者で胃全摘例では腹腔内感染症が発症すれば、その治療に困難をきわめ、時として死の転帰をとるものも少なくない。これらは、いずれも薬剤耐性菌、特にグラム陰性桿菌によることか注目される。外科領域での感染症に対する治療か種々検討され、これらの耐性菌に対する新しい化学療法剤の出現か急かれる理由である。

今回われわれは富山化学工業 K. K. より新合成ペニシリン系抗生物質 T-1220 の提供をうけ、外科領域での重症感染症および感染予防に使用する機会を得たので、その成績の概要について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of T-1220



I. T-1220 について

T-1220 は Fig 1 のような化学構造式をもつ β -lactam 系の新抗生物質で Ampicillin の誘導体であり、グラム陰性、陽性の各種細菌に抗菌力を示し、特に *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などにくれた抗菌性を示すといわれている¹⁾。

II. 治療対象

昭和 51 年 5 月より昭和 51 年 12 月までに大阪大学微生物病研究所附属病院に入院したもの 35 例である。年齢は 13 歳から 81 歳までの男 18 例、女 17 例である。

III. 薬剤投与量および投与方法

T-1220 として 1 回 2.0 g または 4.0 g を生理食塩水または 20% フトウ糖液 20ml に溶解してゆっくり静注するか、あるいは点滴輸液 500ml に溶解して 2~3 時間かけて点滴静注することを原則とした。2 例については、制癌剤の亜選択的大動脈内注入のために留置されたテフロンカテーテルを使用し、20ml の生理食塩水に溶解した薬剤を 60 分かけて注入した。

薬剤の投与期間は各症例により主治医の判断にまかせたが、最短 3 日から最長 30 日までに及んでいる。

感染症に対する T-1220 の使用にあたっては起炎菌の同定を行ない、それ以前の使用薬剤の感受性試験を行なうことを原則とした。また、同時に分離された臨床菌株に対する T-1220 の MIC を日本化学療法学会標準法に従い、数例において測定した。

各種手術に対する術後感染予防のための薬剤投与は T 1220 のみとした。

本剤の投与前、投与後に検尿(蛋白、糖、ウロヒリノーゲン、沈渣)、末梢血一般(RBC、WBC、Hb、Ht、白血球分類、血小板、プロトロンヒン)、肝機能(GOT、GPT、ALP、ビリルビンなど)、腎機能(BUN、クレアチニン)などの検査を行ない、副作用の有無の判定の一助とした。

IV. 効果判定基準

術後感染予防症例については術後細菌感染か起こらなかったものを有効(+)とした。

感染症例については、起炎菌か消失し、かつ炎症所見

Table 1 Clinical effects on surgical infection with T-1220

No.	Case		Diagnosis	Causative bacteria	Bacteriological response	Dosage			Clinical response	Side effect
	Name	Age Sex				Daily dose (g/day)	Duration (days)	Route		
1	K. M.	68 ♂	Intraoperative abscess	<i>Peptostreptococcus</i>	Disappeared	4.0	11	i. v.	++	-
2	T. F.	55 ♀	Subphrenic abscess	<i>Klebsiella, Enterobacter, Streptococcus faecalis</i>	Disappeared	8.0	10	d. i.	++	-
3	S. N.	73 ♂	Intraoperative abscess	<i>Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa</i>	Disappeared	4.0	11	d. i.	++	-
4	M. T.	70 ♂	Intraoperative abscess	<i>Klebsiella</i>	Disappeared	4.0	7	d. i.	++	-
5	Y. I.	57 ♂	Panperitonitis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Colonization (<i>Klebsiella, Candida</i>)	4.0	11	d. i.	-	-
6	N. S.	52 ♂	Subphrenic abscess	<i>Enterobacter</i>	Colonization (<i>Klebsiella</i>)	4.0	5	d. i.	-	-
7	N. M.	18 ♀	Localized peritonitis	<i>E. coli</i>	Disappeared	4.0	5	i. v.	++	-
8	K. T.	13 ♂	Acute appendicitis	<i>E. coli</i>	Reduced	4.0	3	i. v.	+	-
9	M. H.	55 ♂	Localized peritonitis	<i>E. coli</i>	Disappeared	4.0	6	i. v.	++	-
10	Y. T.	38 ♂	Cholangitis	<i>Proteus morgani</i>	Reduced	4.0	5	i. v.	+	-
11	K. Y.	42 ♀	Cholecystitis	<i>E. coli</i>	Disappeared	4.0	8	d. i.	++	-
12	K. S.	40 ♀	Post-op. hemothorax pneumothorax and pleuritis	<i>Peptostreptococcus Peptococcus</i>	Disappeared	4.0	11	i. v.	++	-
13	N. S.	66 ♂	Post-op. aspiration pneumonia	<i>Klebsiella, E. coli, Proteus morgani</i>	Reduced	4.0	8	d. i.	+	-
14	T. K.	79 ♀	Post-op. wound infection of rectal cancer	<i>Bacteroides</i>	Reduced	2.0	30	Local application	+	-
15	U. T.	57 ♂	Post-op. cystitis	<i>Proteus mirabilis</i>	Reduced	2.0	14	i. a.	+	-
16	T. T.	58 ♂	Peritonitis carcinomatosa and non-identified fevering	Not isolated	Removal of fever Decrease of WBC	4.0	11	i. a.	+	-
17	M. F.	81 ♂	Tibial osteomyelitis	<i>Proteus mirabilis</i>	Reduced	4.0	27	i. v.	+	-
18	K. M.	35 ♀	Post-op. cholangitis	Not isolated	Removal of fever Decrease of WBC	4.0	5	d. i.	+	-
19	S. F.	52 ♀	Post-op. cholangitis	Not isolated	Removal of fever Decrease of WBC	4.0	6	d. i.	+	-

Table 2 MICs of T-1220 against clinical isolated bacteria

Isolated bacteria	MIC of T-1220 ($\mu\text{g/ml}$)	Number of strains
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.13	2
<i>Klebsiella</i>	6.25	2
	>100	2
<i>Proteus morgani</i>	0.78	2
<i>Peptostreptococcus</i>	50	2
<i>E. coli</i>	3.13	1
<i>Enterobacter</i>	6.25	1

Table 3 Prophylactic effects of T-1220 on the operated patients

Case				Diagnosis	Method of operation	Dosage			Clinical response	Side effect	
No.	Name	Age	Sex			Daily dose (g/day)	Duration (days)	Route			
20	M. S.	66	♂	Gastric cancer	Subtotal gastrectomy	4.0	8	d. i.	+	-	
21	F. Y.	62	♀								//
22	M. T.	60	♂								//
23	H. Y.	63	♀								//
24	H. T.	59	♂								//
25	M. K.	38	♀	Cholelithiasis	Cholecystectomy	4.0	7	//	+	-	
26	K. M.	44	♀								//
27	K. M.	44	♀								//
28	K. Y.	50	♂								//
29	E. N.	30	♂								//
30	H. K.	54	♀								//
31	M. N.	54	♀	Breast cancer	Radical mastectomy	4.0	5	//	+	-	
32	M. S.	36	♀								//
33	N. T.	38	♀								//
34	H. H.	67	♀								//
35	H. T.	67	♂	Agranulocytosis (Prevention of infection in the hospital)		4.0	8	//	+	-	

が改善されたものを著効(+)、起炎菌の消失は完全ではないが、著しく菌数の減少したものを、または炎症所見の改善されたものを有効(+)とし、その他のものは無効(-)とした。

V. 臨床成績

T-1220を投与した35症例のうち、外科的感染症は19例であり、残りの16例はすべて術後感染予防を目的とした症例である。

外科的感染症の内訳はTable 1のごとく、腹腔内膿瘍、横隔膜下膿瘍、汎発性腹膜炎などの重症感染症6例、限局性腹膜炎2例、急性虫垂炎1例、胆道感染症4例、術後肺炎2例、直腸・肛門部手術後感染症1例、尿

路感染症、癌性腹膜炎、骨髓炎おのおの1例であった。癌性腹膜炎の1例、胆道感染症の2例を除いて起炎菌の同定は可能であり、そのうちのいくつかの症例でMICを測定し、その結果をTable 2に示した。

細菌学的検索の結果から明らかなように起炎菌は、*Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Proteus*などが主体を占め、T-1220使用前の抗生物質の投与による薬剤耐性菌の出現がうかがわれた。

外科的感染症19例において临床上副作用として明確な症状は認められなかった。以下に興味ある経過を示した症例を呈示する。

症例 2 55歳 女

胃全摘術後、セファロスポリン系抗生物質 1日 4g ずつの投与をうけていた。術後 9日目、経口投与開始 5日目、発熱、白血球増多をともなう左上腹部圧痛を認めたため、レントゲン学的精査を行ない、吻合部縫合不全をともなわない左横隔膜下膿瘍および左胸水貯留を認めた。抗生物質の投与で軽快せず、腹腔内ドレナージおよび胸腔内ドレナージが施行され、同時に起炎菌の同定が行なわれた。起炎菌は *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Streptococcus faecalis* であった。特に *Klebsiella* はセファロスポリン系、カルペニシリン、スルベニシリン、カナマイシンのいずれにも臨床上有効と考えられる感受性を示さなかった。ドレナージ施行直後から、T-1220 4.0g を 1日 2回静脈内に投与しつつ病巣部の洗浄を行ない、10日間の投与を続けた。排膿の減少、下熱をみたため薬剤の投与を中止しつつ、なお洗浄を続行し治癒した。

症例 5 57歳 男

胃全摘術を施行され、食道空腸吻合部の縫合不全が合併した症例である。常法どおり腹腔内ドレナージ、洗浄などとともに細菌感受性を示す抗生物質の投与が行なわれ、T-1220 も 1日 4.0g 11日間投与された。分離された菌は *Pseudomonas aeruginosa* であった。投薬するも菌消失せず、病巣から *Klebsiella*, *Candida* 属菌も分離されるようになり死の転帰をとった。本剤の *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

症例 13 66歳 男

食道再建術施行後、経口摂取が可能となった時期に発症した嚥下性肺炎の症例である。喀痰からの分離菌は *Klebsiella*, *E. coli*, *Proteus morgani* であったが、いずれも T-1220 に対しては低い MIC を呈し、1日 4g 8日間投与により胸部レントゲンの著明な改善をみた。本剤の *Klebsiella* に対する MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

術後感染予防を目的とした症例の外科的手術の内訳は Table 3 のごとく、胃癌根治術 5例、胆のう摘除術 6例、乳癌根治術 4例であり、残り 1例は顆粒球減少症の治療中における院内感染予防を目的とした症例である。術後感染予防効果は T-1220 を 1日 4.0g ないし 8.0g を 3~8日間静注投与したところ、全例に有効であった。これらの症例はいずれも特記すべき臨床上の副作用を示さなかった。軽度の GOT, GPT の上昇を示したものは一過性であり、手術侵襲や麻酔によるものと考えられる。

次に院内感染予防に使用した症例について述べる。

症例 35 67歳 男

この症例は細網肉腫の治療のため、強力な制癌剤とステロイド剤の投与を受けていたところ、顆粒球減少症が発生したため、白血球、赤血球、血小板などの成分輸血、新鮮血輸血、高カロリー輸液療法などを施行しつつ、院内感染予防のために T-1220 を投与した例である。

この症例は軽度の口腔内 *Candida* 症を認めたが、他の感染症は合併せず良好な結果をおさめた。

VI. 考 按

外科的感染症を中心に起炎菌の分離、同定および T-1220 の MIC 測定をこころみて本薬剤の臨床薬理学的効果を判定した。われわれの施設でもグラム陰性桿菌の分離が多く、他薬剤に耐性を示すものも少なくない。特に *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* 属菌の分離された症例はその傾向が強く難治性である。

今回われわれが治療した感染症 19例のうち 17例は著効または有効で、残り 2例は無効であった。

感染予防のために投薬された 16例は、いずれも満足すべき結果を示し、感染症の発生を認めなかった。

本剤の抗菌スペクトラムの特長を考えると、手術時の第一次選択剤はもとより、重症感染症の起炎菌を同定し、感受性を測定して使用する二次選択剤としての効果も大きいと考えられる。

早急に感受性ディスクの製造と、臨床例の集積による使用基準の設定が必要であろう。

ま と め

T-1220 を 35名の患者に静脈内または動脈内に投与した。

そのうち感染症は 19例で、他の 16例は感染予防の目的で使用した。

A) 感染症 (19例)

その結果は著効 8例、有効 9例、無効 2例であった。

T-1220 の臨床分離菌株に対する MIC は *Klebsiella* 4株中 2株で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、2株で 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し、*Pseudomonas* 2株はともに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、*Proteus morgani* 2株はともに 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

B) 感染予防 (16例)

全症例において、感染症の発生がみられなかった。

C) 副作用

臨床症状ならびに肝・腎機能、血液学的所見において、全症例に異常がみられなかった。

文 献

- 1) 第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム I, T-1220 抄録集, 1976

CLINICAL STUDIES ON T-1220 IN SURGICAL FIELD

KOZO JIKUYA, NOBUHISA UEDA, HISASHI KOBAYASHI,
SATOSHI HAYATA, KOICHIRO SUZUKI, KAZUNORI OSHIMA,
NORIYUKI TEI, MASAO USUGANE, AKIRA TAKAHASHI,
YOSUKE NAKANO, MOTOHISA TAKAMI, MASAHIDE FUJITA
and TETSUO TAGUCHI

Department of Oncologic Surgery, The Research
Institute for Microbial Diseases, Osaka University

New antibiotics T-1220 was administrated to thirty five patients intravenously or intraarterially.

Nineteen patients were treated to infectious disease followed after surgical operation. Another sixteen patients were medicated T-1220 to protect of post operative infections.

Results

1) Effects of T-1220 for surgical infections

T-1220 was proved to show satisfactory effects to seventeen patients out of nineteens.

MIC of T-1220 was assayed to *Klebsiella*, *Pseudomonas* and *Proteus morganii* obtained clinically.

2) Prophylactic effects of T-1220 on surgical procedures

All patients treated with T-1220 were not infected after surgical procedures.

3) Side effects

In all cases there were no abnormal side effects hematologically or biochemically and clinically.