

外科領域における T-1220 の使用経験

佐藤 源・小松原正吉・野口 敦・板垣文夫

岡田幸司・田中 聡・砂田輝武

岡山大学医学部第二外科学教室

T-1220 は富山化学工業(株)総合研究所で開発された β -ラクタム系の新抗生物質である。本物質は Ampicillin の amino 基に 4-ethyl-2, 3-dioxopiperazinylcarbonyl 基を導入したものの Na 塩であり, $C_{28}H_{26}O_7N_5SNa$ の分子式を有する白色の結晶性粉末である。本剤はすでにグラム陰性および陽性の各種細菌に対して, 広範囲の抗菌スペクトルを有することが知られており, 消化管ではほとんど吸収されないで, 皮下, 筋注または静注によって速やかに吸収される¹⁾。われわれは外科領域の手術症例に関して, 本剤の静注法による臨床使用成績について検討を加えたので報告する。

I. 対象と投与方法

外科的療法を施行した 15 症例に対して, 大部分は術後の感染予防の目的で, 一部は外科的感染症の治療を行な

うために T-1220 を使用した (Table 1, 2)。年齢は 32 歳から 70 歳の成人であり, 男 7 例, 女 8 例である。術後感染予防群は 12 例であり, 対象疾患は食道癌, 胃十二指腸潰瘍, 乳癌, 肺癌, ノイリノーマなど各 1 例と, 胃癌 4 例, 結節性甲状腺腫 3 例などである。施行手術は, 開腹術 6 例のうち胃切除術が 4 例, 胃瘻造設術と食道内挿管術が 1 例宛であるほか, 甲状腺腫瘍核出術 3 例, 乳癌拡大根治術, 前斜角筋リンパ節生検, 腫瘍摘出術などが各 1 例である。外科的感染症の 3 例は, 胆石症 2 例, 肺真菌性の術後膿胸 1 例であって, 前者には胆嚢摘出術を行ない, うち 1 例に総胆管切開術を併用し, 後者は胸腔内ドレナージを施行したものである。

T-1220 の投与方法は, 大部分が 1 日 $2g \times 2$, 2 例に $2g \times 1$ の one shot 静注法であり, 原則として術直後か

Table 1 Clinical results of surgical cases treated by T-1220

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis	Operation	Dosage(gm)			Effect	Side effect
						Daily dose	Days	Total dose		
1	S. H.	70	M	Esophageal cancer	Gastrectomy	2.0×2	10	40.0	good	none
2	U. K.	56	M	Gastric cancer	Exploratory laparotomy	2.0×2	12	48.0	poor	none
3	O. S.	63	F	Gastric cancer	Gastrectomy	2.0×2	6	24.0	fair	none
4	T. T.	53	F	Gastric cancer	Gastrectomy	2.0×2	12	48.0	fair	none
5	N. S.	63	M	Gastric cancer	Gastrectomy	2.0×2	11	44.0	good	none
6	Y. E.	47	M	Gastroduod. ulcer	Gastrectomy	2.0×2	6	24.0	good	none
7	K. S.	39	F	Breast cancer	Extended radical mastectomy	2.0×2	9	36.0	good	none
8	N. A.	58	F	Lung cancer	Scalene node biopsy	2.0×1	5	10.0	good	none
9	O. K.	56	F	Struma nodosa	Enucleation	2.0×2	8	32.0	good	none
10	F. M.	36	F	Struma nodosa	Enucleation	2.0×2	7	28.0	good	Exanthem
11	N. S.	44	F	Struma nodosa	Enucleation	2.0×1	6	12.0	good	none
12	I. S.	32	F	Neurinoma on rt. axilla	Extirpation	2.0×2	6	24.0	good	none

Table 2 Clinical results of surgical infections treated by T-1220

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis	Operation	Dosage(gm)			Effect	Side effect
						Daily dose	Days	Total dose		
13	H. K.	34	M	Choledocholithiasis	Cholecystectomy	2.0×1	5	54.0	good	none
14	M. K.	60	M	Cholelithiasis	Choledochotomy	2.0×2	11	28.0	poor	none
15	M. S.	52	M	Postoperative empyema	Drainage	2.0×2	12	48.0	good	none

Fig. 1 Gastroduodenal ulcer 47yrs. M.(Good case)

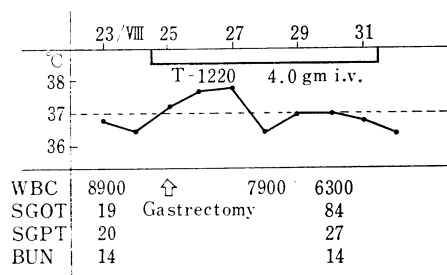
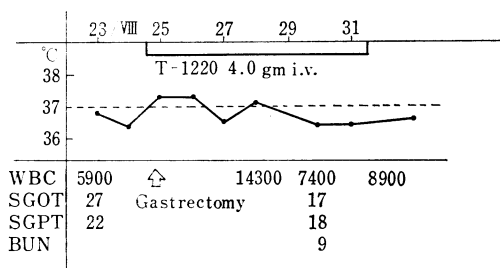


Fig. 2 Gastric cancer 63yrs. F.(Fair case)



ら投与を開始した。体重当り1日投与量は、1日4gで60~100 mg/kg, 平均81.4 mgで、投与期間は5~16日間にわたり、平均8.7日間である。総投与量は10~54gで平均33.3gである。

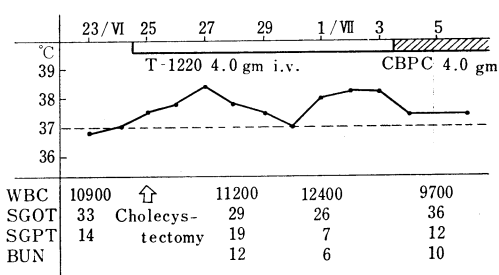
II. 治療効果の判定

治療効果の判定にあたっては、発熱、白血球数および局所所見を指標に選び、症例によっては細菌検査成績を加えた。対象は手術症例であり、術後72時間以内の指標の変動は、主に手術や麻酔の影響に基づくものとみなして、術後72時間以降の経過で治療効果を判定した。判定基準は、術後感染予防群では、1) 上記の指標のすべてが本剤投与開始後72時間以降には正常範囲を維持したものを有効とし、2) 投薬開始後72時間以降に指標のいずれかに異常を認めても、すべての指標が投薬終了時までには正常に復したものをやや有効として、3) 指標のいずれかが投与終了までに正常化しなかったものは無効と判定した。外科的感染症群では予防群に準じて治療の効果を判断した。なお血液一般検査は、原則として投与期間の長さに応じて、投与前、終了後と投与後3, 5, 7, 10日目などに測定した。

III. 臨床成績

術後感染予防群では、術後より症例に応じて、本剤の投与期間は5~12日間としてその治療効果を判定した。12症例中有効9例、やや有効2例、無効1例である (Table 1)。有効例においては、4例に術後72時間以内に一過性に37.5℃以上の発熱をみたが、いずれも72時間以降に

Fig. 3 Cholelithiasis 60yrs. M. (Poor case)



は下熱した。術後に白血球増多をきたしたものはなく、手術部位に炎症ないし感染を疑わせる所見は認めなかった (Fig. 1)。

やや有効例は胃癌の胃切除の2例であり、術後3日目に白血球数が10,000を越えた以外に指標の値に異常はなかった (Fig. 2)。無効の1例は、試験開腹に終わった進行胃癌例であり、体温、局所所見に著変をみないが、好中球増多を伴う白血球増多が持続したもので、抗生剤は本剤より他剤にきりかえた症例である。外科的感染症群の3例は、総胆管結石症と術後膿胸の各1例が有効であり、胆嚢結石症の1例が無効と判定された (Table 2)。総胆管結石症は間歇期手術例で術前に1日2g、5日間、術後には1日4g、11日間本剤投与を行なった有効例である。膿胸例は右上中葉切除術施行後に右上肺野に限局性膿瘍を併発して、胸腔内ドレナージの上、セファレキシム、コリスチン、カネドマイシン、ゲンタマイシンなどを併用した。しかし発熱、白血球増多はなかったが、局所より排膿が持続せるため、本剤の単独使用に変更したところ、膿汁排泄は減少して使用後5日目にはドレナージを中止しえ、以後の経過は良好である。他方、胆嚢結石の1例は、術前に好中球増多を伴う白血球増多があり、胆嚢摘出術術後に1日4g、7日間の本剤投与にもかかわらず、発熱、白血球増多が持続したので、本剤の使用を断念して他剤に変えて症状の寛解をみたもので、無効例と判定した (Fig. 3)。なお、3例の検出菌と薬剤耐性検査成績は Table 3のごとくである。

感染予防群の12例では、T-1220の有効率75%、やや有効率16.7%、無効率8.3%であり、感染症群の3例は、有効率66.7%、無効率33.3%にあたり、全体として有効率は73.3%、やや有効率13.3%、無効率13.3%を示した。本剤は、われわれの使用経験では、手術症例の感染予防の目的に使用して、十分な治療効果を期待できる薬剤であり、感染症に対しても、症例を選んで用いれば卓効のえられるものと考えられる。

Table 3 Susceptibility of isolated microorganisms to various antibiotics

Case No.	Isolated microorganisms	CBPC	ABPC	MPIPC	CER	CP	TC	KM	SM	GM
13	<i>E. coli</i>	—	—	—	—	+	—	≡	++	++
14	<i>Proteus</i>	≡	—	—	—	—	—	≡	—	≡
15	<i>Pseudomonas</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	≡

Table 4 Laboratory findings

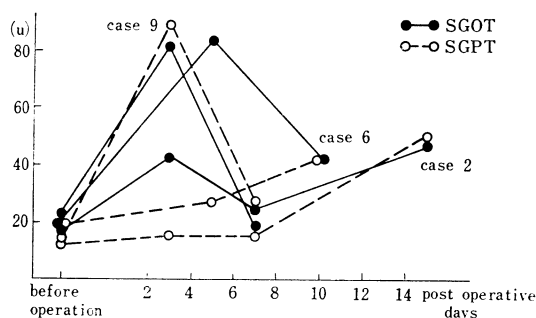
Case	Haematology					Blood chemistry		
	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	BUN (mg/dl)	GOT (u)	GPT (u)
1	365 368	12.3 11.9	35.3 36.2	6,400 7,200	(35.5)	10	24 (20)	13 (10)
2	500 439	14.9 13.1	45.8 39.4	5,400 13,100	(20.5) 56.2	26	17 47	11 50
3	386 344	11.7 10.4	34.3 30.7	5,900 6,000	31.7 51.6	(9)	27 24	22 21
4	402 347	12.4 10.5	35.8 30.9	4,700 3,200	50.7 (27.9)	8 16	40 15	28 8
5	418 417	13.3 13.2	41.0 40.3	5,100 6,400		11	10 20	7 32
6	496 449	16.1 14.3	47.4 42.2	8,900 5,700	32.8 34.1	14 12	19 42	20 42
7	500 437	15.3 13.3	45.2 43.7	4,200 4,000	51.6	(10)	15 16	19 18
8	425 428	12.0 12.3	34.6 34.6	4,700 7,000	34.2	12 18	16 27	15 20
9	402 399	12.2 11.8	35.9 35.5	6,500 8,600	48.7	17 (14)	23 23	13 21
10	464 455	14.2 13.7	41.3 40.4	4,700 3,900		13 10	10 6	10 3
11	409 394	13.1 12.7	38.2 36.5	6,200 7,800			12 15	14 26
12	400 378	12.8 12.0	37.2 35.9	4,100 4,400	(28.7) 30.2	12 8	13 10	9 5
13	432 403	12.9 11.7	37.1 33.7	4,900 5,700	27.6 45.0	17 16	153 39	189 40
14	406 413	13.0 12.5	36.7 37.8	10,900 9,700		10	33 36	14 12
15	383 410	11.2 12.2	33.5 37.2	5,700 5,300	(29.6) 34.4	(13) 15	169 216	250 260

upper tier : before treatment

under tier : after treatment

() : during treatment

Fig. 4 SGOT and SGPT level in case 2, 6, 9



IV. 副作用

本剤の投与は one shot 静注法で行ない、注射時間は5分間と定めたが、静注時および直後には特記すべき悪訴や他覚的所見は認めていない。皮膚症状として投与終了後に発疹をみたものが1例ある。すなわち症例10の36歳女性では、本剤投与終了後2日目に、頸部に初発して軀幹、四肢に拡がった粟粒大赤色発疹をみたが、4日後にはほぼ自然消滅した。

本剤の使用による臨床検査成績への影響を検討するために、血液一般検査、尿検査、血沈、肝機能検査、BUN、血清電解質検査などを併せ行なったが、その主な成績はTable 4のごとくである。血液一般検査では赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、血小板数などには特記すべき異常所見はなかったが、好酸球増多症が一過性に2例にみられた。すなわち1例は術後膿胸で好酸球が投与前の1%から5日目に9%、15日目7%に上昇し、他は結節性甲状腺腫の投与前4%が5日目6%、7日目9%と上昇した。これらの好酸球の増加と本剤投与との関連性については明確にしがたい。肝機能検査はGO, T, GPT, Al-Pase, 血清ビリルビン値などを測定した。

このうちトランスアミナーゼにのみ異常高値を示すものが3例あった。Fig. 4のごとく症例6, 9の2例は投与後3日目または5日目に最高値を呈してまもなく正常に復したが、症例2は試験開腹にとどまった進行胃癌で、高値を維持したが、まもなく悪液質にて死亡したものである。症例6, 9のGOT, GPTの変動は一過性であり、麻酔、手術などの侵襲によるものであらうと考えられ、症例2は原疾患の影響が推察され、いずれも本剤使用による副作用とは考えがたい。検尿、BUN、血清電解質などには特記すべき異常所見はなかった。

われわれのT-1220の使用経験では、静注法において早期および晩期に憂慮すべき副作用の出現をみたものはなかった。自覚症状として痒痒感を伴う発疹が1例、臨床検査で好酸球増多症が2例、GOT, GPTの異常高値を示すものを3例に認めたが、いずれも加療の必要はなかった。

総括

1) 外科的療法を施行した15症例に関して、術後感染予防あるいは感染症の治療の目的で本剤を静注法で1日2~4g投与した。術後感染予防群の12例では、有効9例、やや有効2例、無効1例であり、外科的感染症3例は有効2例、無効1例であり、有効率73.3%、やや有効率および無効率はのおおの13.3%である。

2) 本剤使用による副作用では、憂慮すべき自覚的、他覚的症候は全く認めず、一過性の発疹1例と血清トランスアミナーゼ値の上昇が3例にみられたが、いずれも加療の必要はなかった。

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 CASES

GEN SATO, SHOKICHI KOMATSUBARA, ATSUSHI NOGUCHI,
FUMIO ITAGAKI, KOHJI OKADA, SATOSHI TANAKA
and TERUTAKE SUNADA

The Second Department of Surgery, Okayama University, Medical School

Intravenous administration of T-1220 was made for 15 patients, including 3 infected lesions, with daily dose of 2 to 4g for 5 to 16 successive days after the surgery.

Response was good in 11 cases, who had partial gastrectomy, radical mastectomy, excision of thyroid tumor and some others, and was fair in 2 cases who underwent partial gastrectomy. In remaining 2 patients received laparotomy, the therapeutic effect was not observed. Thus the effective rate was evaluated as 73.3%. General eruption, being considered to be a side effect of the drug, appeared in only one case among these 15 subjects.