外科領域における T-1982 の基礎的・臨床的検討

露木 建・相川直樹・奥沢星二郎・石引久弥
慶応義塾大学医学部外科学教室

注射用 Cephamycin 系抗生剤である T-1982 を胃癌根治術後の感染予防目的のため7例に投与し腹腔内浸出液への移行を検討した。また，外科的感染症4例に本剤を投与し，その臨床的検討をおこなった。

投与方法は本剤1～2gを1日2～3回，生理食塩水-100 ml に溶解し30分間で点滴静注した。総投与量は 12～40g であった。

腹腔内浸出液量は1日目に最高値を示し，以降3日目まで漸減した。浸出液中の T-1982 濃度は術後1，3日目に 4.0 μg/ml を超える値を示し，本剤の MIC より多くの菌種に対し効果が期待できるものと考えられた。

外科的感染症4例に対する臨床効果は，2例に無効，2例に判定不能の結果を得た。また7例の胃癌術後予防投与症例については，いずれも感染症の発現はみなかった。

副作用としては，全症例11例中に本剤によると思われる自・他覚的異常所見，および検査所見の上で直接関連があると思われる症例はなかった。

T-1982 は富山化学工業㈱および科研化学㈱で新たに開発された注射用 Cephamycin 系抗生物質である。本剤は他の新開発 Cephem 系抗生物質とその抗菌力においてほぼ類似の広い抗菌スペクトルをもち，特に *Enterobacter, Serratia marcescens, Proteus, Bacteroides* などに対してはさらに強い抗菌力を示し，かつ *in vitro* より *in vivo* の効果が優れているとされ，さらに各種細菌産生の β-lactamase に対しても安定であるといわれている[1]。

本剤の高い抗菌活性と β-lactamase に対する安定性は，近年のグラム陰性桿菌を中心とする複数菌感染症に対し特に外科臨床面への適用が期待される[4]。われわれは外科臨床において11例に本剤を使用し，その体内動態特性を知る目的で術後腹腔内浸出液への移行に関する基礎的検討と，種々の外科的感染症に対する臨床的検討をおこない，さらに副作用に関してもその安全性を検討したので報告する。

I. 対象および方法

1) 基礎的検討

胃癌に根治手術をおこない術後感染予防の目的で本剤を投与した7例を対象として腹腔内浸出液中への移行を測定した。対象の年齢は27～67歳（平均49.9歳）で，体重は39～69 kg（平均 51.9 kg），男3例，女4例であった（Table 1）。T-1982 の投与方法は1回1gを生理食塩水 100 ml に溶解して1日2回30分間で点滴静注した。投与期間は6～12日（平均 7.7日），総投与量は 12～24 g（平均 15.7 g）であった。腹腔内浸出液の採取方法は，手術終了直前に正中創より左横隔膜下に catheter または Salem sump tube を挿入留置し cm 水柱圧で持続吸引して手術野となった上腹部内浸出液を無菌的に採取した。手術終了時から2 とに排液量を測定し，さらにその一部を採取し濃度を測定した。

T-1982 濃度の測定は，*Klebsiella pneumonia* 10031 を検定菌とし pH 6.5～6.6 の *Klebsiella* (KA) を用いた薄層ディスク法により，また標準は 1/15M リン酸緩衝液（pH 6.0）を使用した。

2) 臨床的検討

本剤を使用した外科的感染症は4例で，年齢は 歳（平均 50.3 歳），体重は 34～60 kg（平均 46. 男2例，女2例であった。その内訳は敗血症2例 1例，腹膜炎1例であった（Table 2）。T-198 法は1回2gを生理食塩水 100 ml に溶解し，1 たは3回30分間で点滴静注した。投与量は 6g/ 4g/日2例，投与期間は 5～10日（平均 7.8日 与量は 28～40 g（平均 35.5 g）であった。

臨床効果の判定基準は，本剤投与開始後3日 ・他覚的所見の改善を認めたものを有効（Good 以上を要したものをやや有効（Fair），不変ま したものを無効（Poor）とした。術後感染予防 定基準は，術後2週間の観察で術後感染症によ 覚的所見の発現をみなかったものを有効とし他 した。また T-1982 以外の抗菌剤を同時併用し

Table 1 Prophylactic use of T-1982 after gastrectomy

No.	Case Age	Sex B. W.	Diagnosis	Daily dose (Total dose)	Postoperative infection	Surgical procedure	Remarks
1	T.W. 67Y	M 60 kg	Gastric cancer	1 g ×2 (24 g)	No	Total gastrectomy	
2	K.I. 39Y	M 69 kg	Gastric cancer	1 g ×2 (12 g)	No	Subtotal gastrectomy	
3	Y.E. 53Y	M 45 kg	Gastric cancer	1 g ×2 (15 g)	No	Subtotal gastrectomy	Liver dysfunction
4	Y.N. 54Y	F 53 kg	Gastric cancer	1 g ×2 (16 g)	No	Subtotal gastrectomy	Eosinophilia
5	S.T. 63Y	F 48 kg	Gastric cancer	1 g ×2 (12 g)	No	Subtotal gastrectomy	Liver dysfunction
6	K.S. 27Y	F 39 kg	Gastric cancer	1 g ×2 (16 g)	No	Subtotal gastrectomy	
7	K.H. 46Y	F 49 kg	Gastric cancer	1 g ×2 (15 g)	No	Subtotal gastrectomy	

Table 2 T-1982 in surgical infections

No.	Case Age	Sex B. W.	Infection	Daily dose (Total dose)	Organisms	Effect	Remarks
1	S.A. 56Y	F 60 kg	Septicemia	2 g ×3 (36 g)	*E. cloacae* [ABPC, CER(−), GM(卄)]	Undetermined	Post-colectomy Combined with SISO
2	S.H. 74Y	M 39 kg	Pneumonia	2 g ×3 (28 g)	*P. aeruginosa* [ABPC, CER, GM(−)]	Undetermined	Post-gastrectomy Tracheostomy Combined with TOB
3	R.Y. 40Y	F 34 kg	Peritonitis	2 g ×2 (38 g)	Unknown	Poor	Gastric cancer Postoperative recurrence
4	S.N. 31Y	M 54 kg	Septicemia	2 g ×2 (40 g)	*P. morganii* [ABPC, CER(−), GM(卄)]	Poor	Post-gastrectomy Cholangitis Bile drainage Combined with LCM & GM

判定不能 (Undetermined) とした。

4例中3例に細菌学的検索をおこない，Ampicillin (ABPC), Cephaloridine (CER), Gentamicin (GM) に対する感受性を1濃度ディスク法により測定した。

副作用の検討は，感染予防投与例7例および外科的感染症投与例4例についておこない，自・他覚的所見のほかに血液検査として末梢血の白血球数，血液生化学検査として GOT, GPT, Al-P, BUN, クレアチニン値を投与前，中，後にわたりその変動を観察した。

II. 結　　果

1) 基礎的検討

術後の腹腔内浸出液量，浸出液中 T-1982 濃度および総排泄量の経日的変化を7例の胃癌術後症例について検討した (Fig. 1)。

浸出液量は症例によりばらつきはみられたが平均すると術後1日目 213 ml，2日目 98 ml，3日目 45 ml であり，術後3日間にわたり日を追って減少した。浸出液中の T-1982 濃度は平均すると術後1日目 4.3 μg/ml，2日目 2.8 μg/ml と減少したが3日目には 4.6 μg/ml と再上昇を認めた。浸出液量と濃度の積であらわされる T-1982 の術後腹腔内1日排泄量をみると，術後1日目 760.1 μg，2日目 270.9 μg，3日目 217.8 μg と1日目に最高値を示した後に次第に減少した。

2) 臨床的検討

外科的感染症の4例について臨床的検討をおこなった (Table 2)。

症例1　S状結腸癌でS状結腸切除術をおこなったが，吻合部の縫合不全により敗血症となった症例である

Fig. 1 Excretion of T-1982 in peritoneal exudate after gastrectomy
(dose : 1 g ×2/day, d.i.v. n=7)

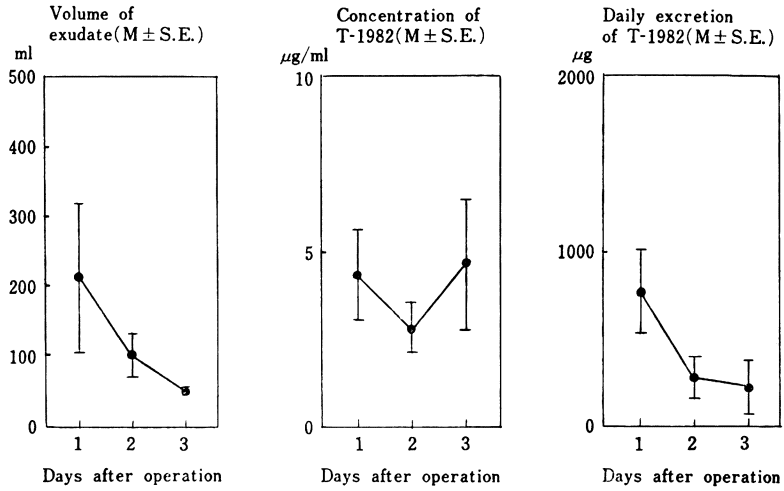
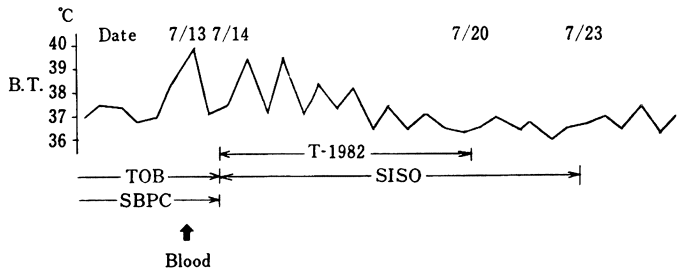


Fig. 2 S. A. 56yrs Female 59.5 kg Panperitonitis after the operation of colon cancer



WBC	14600	Stab.	6	
		Seg.	82.5	19900
Hb	11.9	Lym.	8.5	10.6
Platelet	15.3	Mono.	3	11.5
GOT	43			43
GPT	20			28
ALP	127			164
BUN	20.5			14.4
Creatinine	0.9			0.7
K	2.7			3.3
TP	6.4			6.0

6100	Stab.	9
	Seg.	48
12.1	Lym.	33
49.4	Mono.	7
101	Eo.	2
74	Baso.	1
209		
9.0		
0.7		
3.7		
7.7		

(Fig. 2)。術後6日目に40℃台の熱発がありガストログラフィンによる経口透視検査で吻合部の縫合不全が発見された。また腹腔ドレーンの排液から *E. coli*, *E. cloacae* など複数の腸内細菌が検出され，さらに動脈血培養からも *E. cloacae* が証明され敗血症と診断した。手術直後から投与していた SBPC, TOB を中止し，本剤および SISO 投与を開始した。投与開始後より次第に解熱傾向を認め，また腹腔ドレーン排液からの菌も減少，消失したが，SISO 併用のため判定不能とした。

症例2 急性胃潰瘍で緊急手術となり広範囲胃切除術

Fig. 3 Laboratory findings before, during and after T-1982 administration

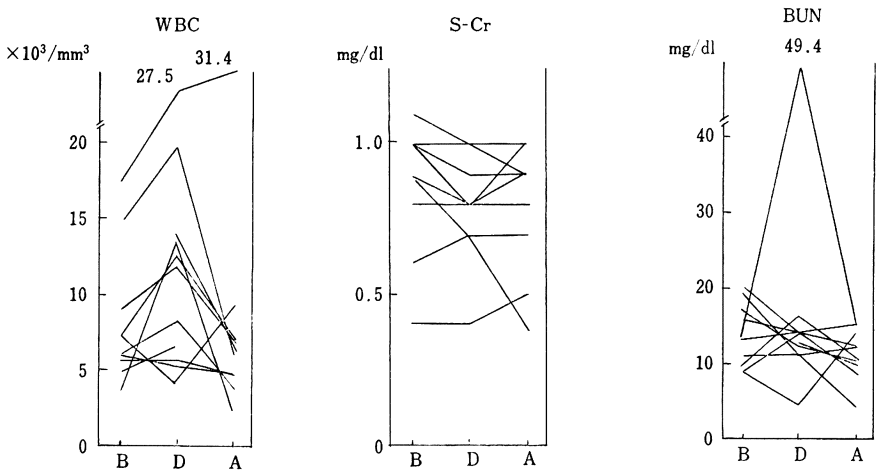
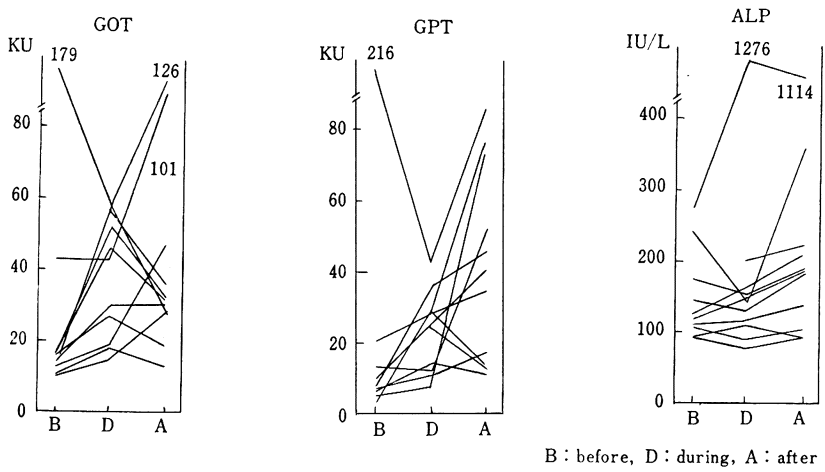


Fig. 4 Laboratory findings before, during and after T-1982 administration



をおこなった症例である。患者は術前より肺炎を併発しており手術直後，喀痰のドレナージと呼吸管理のために気管切開術を施行した。手術直後から本剤6g/日およびTOBの併用投与を開始した。4日目から解熱したが喀痰から分離された *P. aeruginosa* は不変であったがTOB併用例であるため判定不能とした。

症例3 胃癌による腹膜播種，ダグラス窩転移により腹腔，腸管，膀胱瘻を形成した汎発性腹膜炎である。CECを投与していたが無効のため本剤を投与したが臨床効果は無効であった。

症例4 胃癌根治術後の胆管炎による敗血症である。PTCドレナージ術等の外科的処置を加え，さらにLCM，GMも併用したが臨床的に効果は認められなかった。動脈血培養からはGM感受性の *P. morganii* が分離された。

術後感染予防投与の7例は，いずれも胃癌であり手術は1例が胃全摘術，他6例は胃亜全摘術がおこなわれた。7例とも術後に感染症の発現は認められず予防効果として有効であると判定した。

3) 副作用

術後感染予防投与7例，外科的感染症4例の計11例とも胃腸障害，投与時の血管痛，不快感などの自・他覚的異常所見は認めなかった。

血液検査として末梢血，肝機能，腎機能検査の変動を本剤投与前，投与中，投与後にわたり検討した(Fig. 3, 4)。白血球数の増加が感染症症例4に認められた。腎機能検査では，感染症症例3にBUN値の一過性の上昇がみら

れたが投与終了後正常に復した。クレアチニン値に異常は認められなかった。肝機能検査で異常値のみられたものは感染症症例3例（症例1，3，4）および予防的投与症例3例（症例1，3，5）であった。このうち感染症症例1は投与前，投与中ともGOT, GPT, Al-Pは正常であったが本剤投与終了後異常値を示した。同症例3はAl-Pのみが投与前から高値を示し投与中一時下降したが投与終了後再上昇した。同症例4は胆管炎を併発しており投与前から各検査値がすでに異常であった。予防的投与症例1は投与終了後5日目からGOT, GPTの異常値を示した。同症例3，5は投与開始4日目からGOTの異常値を示したが，投与終了後4～6日目には，ほぼ正常値に復した。

Ⅲ. 考　　察

T-1982を外科臨床例に使用し，胃癌手術後腹腔内浸出液への本剤移行と外科的感染症に対する臨床効果および副作用を検討した。

腹腔内浸出液中への薬剤移行は，本剤1g×2/日投与した7例について測定がおこなわれた。浸出液量は，第1日目より日を追って減少傾向をたどり，リンパ節郭清を伴う胃癌術後としては通常の量およびパターンといえる。T-1982濃度は，2日目に平均2.8μg/mlとなった以外は，1日目，3日目ともに4.0μg/ml以上の値を示し，一部の好気性菌 *P. aeruginosa* および嫌気性菌を除く多くの腹腔内汚染菌に対するMICを上回る値を示した。また，これまでわれわれが検討してきた他抗生剤と比較しても[2]，ほぼ平均的な値を示し，その予防的投与が術後腹腔内感染に対する効果を期待できるものと考えられた。

4例の外科的感染症のうち，臨床効果は無効2例，判定不能2例となり，有効率は0/2と判定された。重篤な敗血症や消化管内腔と交通のある術後感染症は，これまでも他抗生剤特にAminoglycoside系の併用をおこなっても効果が少なく，原病巣の外科的ドレナージを必要とする場合が多い。今回の検討例では，*E. cloacae* が検出された敗血症（症例1）は他剤併用ながら良好な効果であったが，他の2例（症例2，4）は他剤の併用や外科的ドレナージ術がおこなわれたにもかかわらず効果は不十分であった。一方，症例3は消化管悪性腫瘍を基礎疾患とし，その腹腔内転移による消化管瘻から発生した汎発性腹膜炎であり，患者の全身状態の悪化からドレナージ術もおこなうことができず臨床的効果は無効であった。本症例は原疾患による宿主免疫能の著明な低下とそれに併発した感染症の治療の難しさを改めて浮き彫りにしたものであり，より良い治療法の検討が望まれるところである。

副作用の検討では，自・他覚的に異常所見は認めず，アレルギー，胃腸障害のほか新開発のCephem系抗生物質の一部に時としてみられる静注時の不快感，血管痛など[3]も認められなかった。

検査所見では，白血球数の増加が1例にみられたが好酸球増多はみられず本剤との関連はないものと考えられる。腎機能検査では，BUNの異常値を示した1例があったが一過性の上昇であり，また血清クレアチニンは正常範囲内で，一時的な腎外性蛋白分解亢進等の影響と考えられる。肝機能検査で異常値を示した6例のうち2例は投与前からすでに高値であり本剤によるものではないと考えられる。他の4例中2例は投与中にGOT, GPTが上昇し，投与終了後再下降したものであり，残りの2例は，投与後軽度上昇したものであるが，いずれも手術そのものや麻酔剤による影響も考えられる。

以上の結果からT-1982は外科領域感染症に対する適応が期待できる抗生物質と考えられる。

文　　献

1) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウムⅠ，T-1982抄録集，1981
2) 花谷勇治，石引久弥，山田好則：腹腔浸出液中への抗生物質の移行に関する臨床的検討。第28回日本化学療法学会総会口演，1980
3) 山田好則，石引久弥，花谷勇治：注射用オキサセフェム系抗生物質6059-Sに対する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28(S-7)：621～626, 1980
4) 石引久弥，小野成夫：外科領域における複数菌感染—好気性菌と嫌気性菌による大腸術後の感染症を中心に—。Progress in Medicine 2：357～363, 1982

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON T-1982 IN THE FIELD OF SURGERY

KEN TSUYUKI, NAOKI AIKAWA, SEIJIRO OKUSAWA
and KYUYA ISHIBIKI
Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

Excretion into peritoneal exudate of T-1982, a new cephamycin antibiotic, was studied in 7 cases treated prophylactically after gastrectomy for cancer. Furthermore, 4 cases with surgical infections were treated with the drug.

One to 2 g of T-1982 in a 100 ml saline solution was given by drip infusion twice or three times a day. The total dose was 12 to 40 g.

The peritoneal exudate volume achieved its peak on the 1st day and then gradually declined until the 3rd day. The concentrations of T-1982 in the exudate were above 4.0 μg/ml on the 1st and 3rd postoperative days. With its excellent MIC values, T-1982 may be effective against postoperative infections due to various bacteria.

Clinial effects of T-1982 were poor in 2 and undetermined in 2 of the 4 cases with surgical infections. No occurrence of infection was noted in the 7 cases prophylactically treated with T-1982 after gastrectomy.

No subjective or objective side effects, nor abnormal laboratory findings associated with the drug were observed.