

## AC-1370 の腹腔内浸出液移行と外科領域における臨床的検討

鈴木啓一郎・相川直樹・露木 建・奥沢星二郎・石引久弥

慶応義塾大学医学部外科学教室

## 要 旨

AC-1370 の腹腔内浸出液移行と外科的感染症における有用性について検討した。

本剤の投与方法は1回1gを生理食塩水20mlまたは100mlに溶解し、1日2回静注または点滴静注した。

臨床的検討では、5例の外科的感染症に本剤を投与した。対象となった感染症の内訳は、骨盤腔膿瘍、尿路感染症、左横隔膜下膿瘍、縦隔炎と胸膜炎の合併、および敗血症の各1例である。本剤の臨床効果は、有効2例、やや有効1例、無効1例、不明1例であった。また胃癌根治術後感染予防の目的で7例に本剤を投与したが、術後感染症は認めなかった。

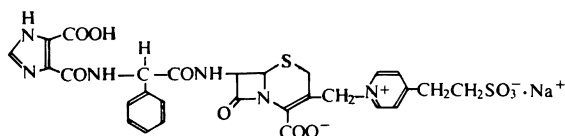
胃癌術後の感染予防投与例7例において、腹腔内浸出液中への本剤の移行を検討した。本剤の浸出液中の濃度は、術後3日間平均で $12\mu\text{g/ml}$ 以上であった。本剤の *in vitro* での MIC からみて、種々の菌種による腹腔内感染症に対する効果が期待できるものと思われた。

副作用については、本剤を投与した12例のうち1例に GOT, GPT 値の上昇を認めた。その他本剤投与によると思われる自他覚所見の異常を認めなかった。

## はじめに

AC-1370 は、味の素(株)と持田製薬(株)とで、共同開発された cephalosporin 系抗生物質である。化学構造上  $7\beta$  位に D-(−)- $\alpha$ -(4(5)-carboximidazole-5(4)-carboxamido)-phenylacetamido 基をもち、さらに 3 位に 4- $\beta$ -sulfoethylpyridinium methyl 基を有する。

本剤は *Pseudomonas* 属を含むグラム陰性菌による感染症に有効であり、種々の  $\beta$ -lactamase に対し安定性が高いといわれている<sup>1,2)</sup>。



われわれは、本剤の外科領域における有用性を検討するために12例の外科患者に本剤を投与して、その臨床効果ならびに副作用の観察を行った。さらに体内動態として、外科領域で問題となる術後腹腔内浸出液への本剤移行を検討したので報告する。

## I. 対象および方法

## 1. 臨床的検討

対象は昭和57年5月から同年11月までの間に当院外科に入院した患者12例である。12例のうち感染症は5例であり、その内訳は骨盤腔膿瘍、尿路感染症、左横隔膜下膿瘍、縦隔炎と胸膜炎の合併、および敗血症の各1例であった。残り7例は術後感染予防投与例で、いずれも胃癌根治術後である。対象の年齢は37歳から86歳、性別は男子9例、女子3例である。

AC-1370 の投与量は、1回1g、投与回数は1日2回とした。投与方法は、本剤を生理食塩水20mlに溶解し、one shot 静注するか、生理食塩水100mlに溶解して、約30分で点滴静注した。

臨床効果の判定基準は、本剤投与開始後の3日以内に感染症に関連した自他覚所見の改善をみたものを有効(good)、自他覚所見の改善にそれ以上の日数を要したものをやや有効(fair)、自他覚所見が不変かあるいは増悪したものを無効(poor)とした。また術後感染予防の目的で、本剤を投与した症例では、手術後14日間まで術後感染症発生の有無を観察した。

## 2. 腹腔内浸出液への薬剤移行の検討

術後感染予防目的で本剤投与を行った胃癌症例7例に、手術終了時閉腹直前に左横隔膜下に balloon cath-

Table 1 AC-1370 in surgical infection

Case No.	Name, Age Sex, B.W.	Diagnosis	Daily dose (Total dose)	Organisms [Sensitivity; disc]	Effect	Remarks
1	K.M. 46 Y. F, 55 kg	Pelvic abscess (Rectal cancer)	1g × 2 (14g)	<i>E. coli</i> [CER, GM (++), ABPC (-)] <i>B. fragilis</i> [ABPC (++), CER (++)] <i>Peptococcus</i> [ABPC, CER (++)] <i>Enterobacter</i> <i>Corynebacterium</i>	Good	Drainage irrigation
2	T.M. 51 Y. F, 50 kg	UTI (Rectal cancer)	1g × 2 (14g)	<i>C. freundii</i> [CER, GM (++) , ABPC (-)]	Good	
3	S.K. 69 Y. M, 84 kg	Subphrenic abscess (Gastric cancer)	1g × 2 (18g)	<i>E. cloacae</i> [GM (++), ABPC, CER (-)] <i>K. pneumoniae</i> [CER, GM (++), ABPC (+)] $\alpha$ -hemolytic <i>Streptococcus</i> [CER, GM (++), ABPC (+)] <i>C. perfringens</i> [ABPC, CER (++)]	Fair	
4	S.N. 66 Y. M, 47 kg	Mediastinitis & pleuritis (Esophageal cancer) (Gall stone)	1g × 2 (14g)	<i>S. marcescens</i> [GM (++), ABPC, CER (-)] <i>Staphylococcus</i> sp. <i>Candida tropicalis</i>	Poor	GOT, GPT ↑
5	N.M. 86 Y M, -	Sepsis (Burn)	1g × 2 (4g)	<i>Enterococcus</i> (Wound) [ABPC (++), CER (++) , GM (+)] <i>S. epidermidis</i> (Blood) [CER (++) , ABPC, GM (+)]	-	Combined with MCR

terを挿入し、術後 AC-1370 を、1日2回連日静注または点滴静注した。手術直前より24時間毎に腹腔内浸出液を採取して、浸出液量、浸出液中の AC-1370 濃度および、総蛋白、アルブミン、ヘモグロビン濃度を測定した<sup>3)</sup>。AC-1370 の濃度測定は *P. mirabilis* 4 を検定菌として heart fusin agar を用いた薄層カップ法で行った。

### 3. 副作用の検討

副作用の検討としては、自他覚所見の他に、本剤の投与前、投与中および投与後に採血し、白血球数、腎機能、肝機能検査値の変動を観察した。

## II. 成績

### 1. 臨床成績

外科的感染症5例を Table 1 に示した。感染症の内訳は骨盤腔膿瘍、尿路感染症、左横隔膜下膿瘍、縦隔炎と胸膜炎の合併、敗血症の各1例の合計5例であった。

症例1は、直腸癌で拡大 Milles 手術を施行し CBPC を1日10g 投与されていたが、術後20日目に骨盤腔膿瘍が発症した症例である。CBPC を AC-1370 に変更するとともに、会陰創よりドレーン挿入し、毎日洗浄を行った。本剤開始後すみやかに解熱し、腹痛も軽快し、排膿も減少したため有効と判定した。細菌検索では *E. coli*,

Table 2 Isolated organisms and clinical effect of AC-1370

Isolated organisms	Clinical effect				Total
	Good	Fair	Poor	Un-known	
<i>S. epidermidis</i>				1	1
<i>Staphylococcus sp.</i>			1		1
$\alpha$ -hemolytic <i>Streptococcus</i>		1			1
<i>Enterococcus</i>				1	1
<i>E. coli</i>	1				1
<i>K. pneumoniae</i>		1			1
<i>E. cloacae</i>		1			1
<i>Enterobacter</i>	1				1
<i>S. marcescens</i>			1		1
<i>C. freundii</i>	1				1
<i>Peptococcus</i>	1				1
<i>B. fragilis</i>	1				1
<i>C. perfringens</i>		1			1
<i>Corynebacterium</i>	1				1
<i>Candida tropicalis</i>			1		1
Total	6	4	3	2	15

*Enterobacter*, *B. fragilis*, *Peptococcus*, *Corynebacterium* の消失を認めた。

症例 2 は、直腸癌術後 1 年で再発、腸閉塞となったため、癒着剝離術と Splinting 術を施行した症例である。術後 LMOX を 1 日 4 g 投与していたが、術後 3 日目より微熱が続き、尿中より、*C. freundii* を  $10^5$ /ml 以上認めため尿路感染症と診断した。LMOX を本剤に変更後、解熱傾向を認め、尿中の菌も消失したため有効と判定した。

症例 3 は胃癌で、胃全摘、Roux-Y 吻合施行後、CTM 1 日 4 g 投与されていた症例である。術後 7 日目より、左横隔膜下に入れたドレーンより膿排出があり、左横隔膜下膿瘍と診断した。本剤投与開始後 5 日目より、解熱傾向を認め、ドレーンよりの膿排出も減少したためやや有効と判定した。細菌検索では、投与前に、*Enterobacter*, *Klebsiella*,  $\alpha$ -hemolytic *Streptococcus*, *C. perfringens* を認めたが、投与後 *Enterobacter* は残存したが、他の菌は消失した。

症例 4 は、食道癌のため、食道空置、食道胃吻合(bypass 術)施行した患者である。空置食道の癌組織の壊死部に感染を生じ、胸膜炎も併発した。CTX, CFS, SISO, CBPC を投与したが、いずれも無効であったため、本剤を投与

Table 3 Prophylactic use of AC-1370

Case No.	Name, Age Sex, B.W.	Diagnosis (Operation)	Daily dose (Total dose)	Postoperative infection	Remarks
6	H.A. 58 Y. F, 50 kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1g × 2 (14g)	No	
7	T.I. 50 Y. M, 57 kg	Gastric cancer (Total gastrectomy)	1g × 2 (26g)	No	
8	M.H. 57 Y. M, 50 kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1g × 2 (22g)	No	
9	S.I. 75 Y. M, 44 kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1g × 2 (14g)	No	BUN, CRTNN ↑
10	Y.O. 82 Y. M, 46 kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1g × 2 (22g)	No	
11	I.W. 63 Y. M, 60 kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1g × 2 (15g)	No	
12	A.M. 37 Y. M, 60 kg	Gastric cancer (Total gastrectomy cholecystectomy)	1g × 2 (18g)	No	GOT, GPT ↑

Fig. 1 Excretion of AC-1370 in peritoneal exudate after gastrectomy

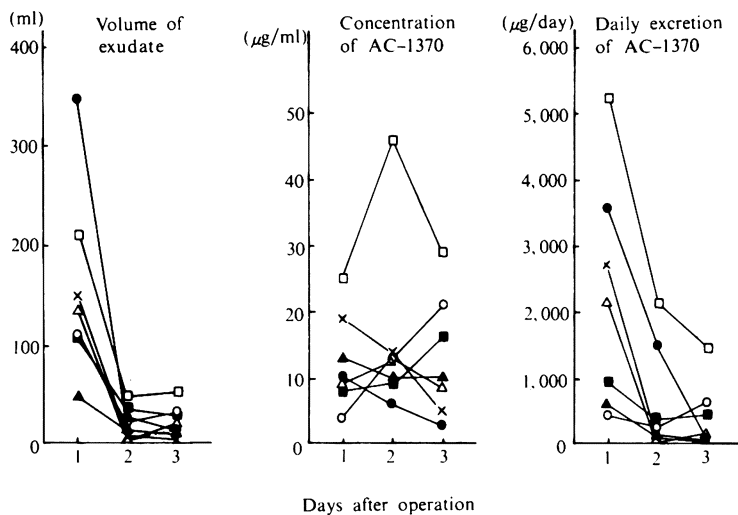
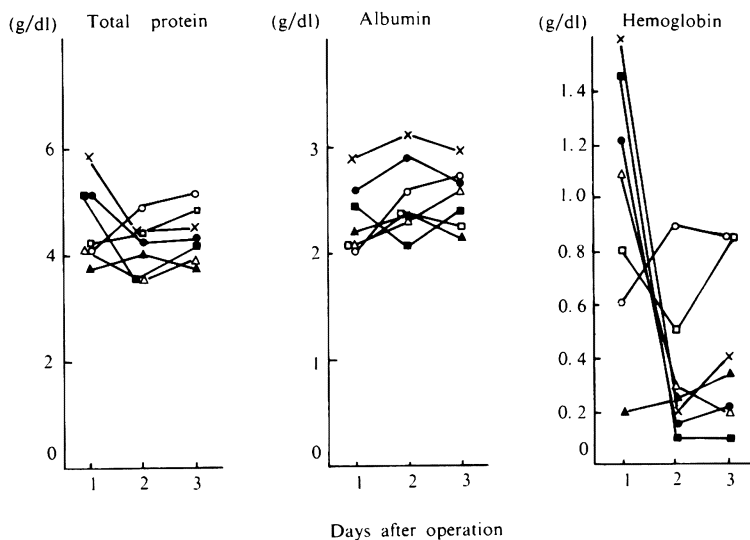


Fig. 2 Total protein, albumin and hemoglobin concentrations in peritoneal exudate after gastrectomy

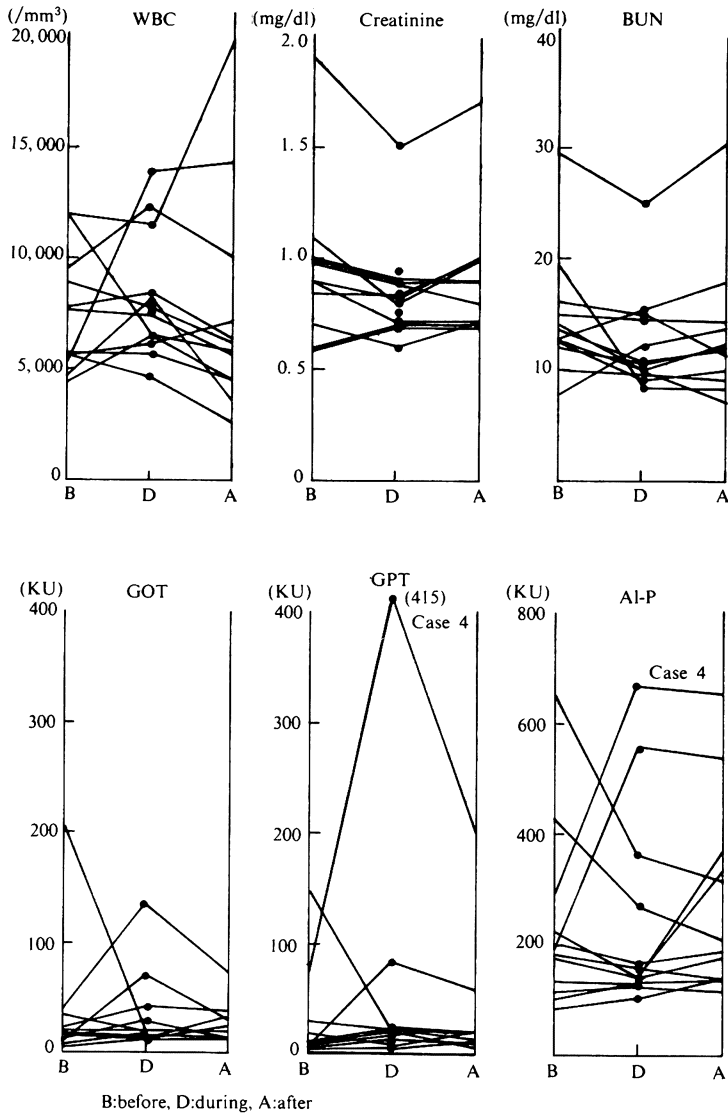


した。本剤投与後も、臨床症状の改善を認めず無効と判定した。細菌検索では *S. marcescens* は残存し *P. aeruginosa* が新たに出現した。

症例5は、全身熱傷後、創感染を発症し、敗血症となった症例である。MCRを併用し、しかも投与2日目で他剤に変更したため、判定不能とした。

臨床的効果は、有効2例、やや有効1例、無効1例、不明1例であり、有効率は50%であった。感染症5例の全症例に起炎菌が分離され、4例が混合感染であった。分離菌別にみた臨床効果を Table 2 に示した。分離菌は15株で、その内訳は、グラム陽性球菌4株、グラム陰性桿菌6株、嫌気性菌5株、真菌1株であった。菌種別に

Fig. 3 Laboratory findings of patients treated with AC-1370



みた臨床効果有効率（有効+やや有効の和）は、グラム陽性球菌50%（1/2）、グラム陰性桿菌83.3%（5/6）、嫌気性菌他80%（4/5）であった。

感染予防投与例7例をTable 3に示した。全例胃癌症例で、胃亜全摘術または胃全摘術施行後本剤を投与した。全例において術後感染症の発症を認めなかった。

2. 腹腔内浸出液中への薬剤移行

感染予防投与例の7例について検討を行った。

腹腔内浸出液量の平均は1日目より173ml, 20ml, 21 mlであり、浸出液中の本剤濃度の平均は1日目より12.6 μg/ml, 15.8 μg/ml, 13.3 μg/mlであった(Fig. 1)。同時に、浸出液中の総蛋白、アルブミン、ヘモグロビン濃度を測定した。総蛋白とアルブミン濃度は、術後3日間大きな変動を認めなかった。ヘモグロビン濃度は、術後1日目では、0.2~1.6g/dlとばらつきがあったが、術後2日目、3日目には低下し、出血による浸出液中の本剤濃

度への影響は少ないと考えられた。

### 3. 副作用

感染症5例と感染予防投与例7例の12例について副作用を検討した。本剤投与前、投与中、投与後における白血球数、腎機能、肝機能検査値の変動を Fig. 3 に示した。

症例4で本剤投与中に、GOT, GPT, Al-P の一過性の上昇を認めた。本剤との関連も否定できないと考えられた。

症例9では、BUN, クレアチニンの上昇を認めたが、基礎疾患によるものと思われる。

症例12では、GOT, GPT, Al-P, LDH が術後1日目上昇したが、胃全摘とともに行った胆のう摘出術ならびに臍部分切除術によるこれらの検査値の変動と考えられた。

## III. 考 察

AC-1370 は *P. aeruginosa* に対し CPZ より高い抗菌力を有し、グラム陰性菌感染症に有効であるといわれている<sup>12)</sup>。また  $\beta$ -lactamase に対し安定である<sup>2)</sup>。われわれは外科的感染症5例と術後感染予防7例に本剤を投与し、その臨床的效果、腹腔内浸出液への移行と副作用について検討した。

外科的感染症に対する本剤の臨床効果は、5例中有効2例、やや有効1例、無効1例、不明1例(有効率50%)であった。5例中4例が混合感染であり、他剤無効の重症例が多かったことから、評価に値する有効率であるといえよう。無効であった症例4は、壊死を伴う癌組織を縦隔内に有し、種々の抗生剤に対して無効であったため本剤を投与したが臨床効果は得られなかった。分離菌別にみた臨床効果有効率(有効+やや有効の和)は、グラム陽性球菌50% (1/2)、グラム陰性桿菌83.3% (5/6)、嫌気性菌他80% (4/5)であった。検討した菌数が少なく、これより結論を出すことはできないが、グラム陰性桿菌に有効率が高く、*in vitro* での感受性試験の結果と一致した。

胃癌術後感染予防の目的で本剤1日2gを2分割し投

与した7例について術後腹腔浸出液中への本剤の移行を観察した。浸出液中の本剤濃度の平均は、1日目より12.6  $\mu\text{g/ml}$ 、15.8  $\mu\text{g/ml}$ 、13.3  $\mu\text{g/ml}$ であった。われわれが検討した他の抗生物質<sup>4-6)</sup>と比較すると、本剤の腹腔内浸出液移行は中等度であるが、本剤のグラム陰性桿菌、グラム陽性球菌に対するMICより浸出液中濃度は十分高く、術後腹腔内感染症に対する臨床効果が期待できる。

副作用に関しては本剤と直接関連あると思われる自覚的異常所見は認めなかったが、検査所見では、本剤との関連も否定できないGOT, GPT値の上昇を示した症例が1例あった。

以上本剤の臨床効果、腹腔内浸出液への移行、副作用の検討より、AC-1370は外科領域の種々の感染症、とくにグラム陰性桿菌感染症に対して有用な抗生物質と考えられ、今後の臨床応用が期待される。

## 文 献

- 1) MURATA, T.; N. YASUDA, Y. HIROSE, M. INOUE & S. MITSUHASHI: In vitro and In vivo Antibacterial Activities of AC-1370, a New Parenterally Active Cephalosporin. 20th ICAAC, Abst. No. 150, 1980
- 2) 第31回日本化学療法学会:新薬シンポジウムII. AC-1370, 大阪, 1983
- 3) 花谷勇治, 石引久弥, 山田好則, 久保田哲朗, 熊井浩一郎, 吉野肇一, 中川自夫, 阿部令彦:胃癌手術後の左横隔膜下ドレナージの検討。第41回日本臨床外科医学会総会講演, 久留米, 1979
- 4) 山田好則, 花谷勇治, 相川直樹, 石引久弥:外科感染症に対する Cefoperazone (T-1551)の臨床効果と腹腔浸出液中移行の検討。Chemotherapy 28 (S-6): 584~594, 1980
- 5) 山田好則, 花谷勇治, 石引久弥: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
- 6) 露木 建, 相川直樹, 奥沢星二郎, 石引久弥:外科領域における Cefpiramide (SM-1652)の臨床効果及び術後腹腔内浸出液中移行の検討。Chemotherapy 31 (S-1): 666~671, 1983

## STUDIES ON CLINICAL EFFECT AND EXCRETION INTO PERITONEAL EXUDATE OF AC-1370 IN SURGICAL FIELD

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

Clinical effect and excretion into peritoneal exudate of AC-1370, a new cephalosporin, were studied. AC-1370 was given in five cases of surgical infections including pelvic abscess, urinary tract infection, subphrenic abscess, combination of mediastinitis and pleuritis, and septicaemia. AC-1370 was administered intravenously 1 g  $\times$  2/day. The clinical effect of AC-1370 was evaluated in four cases, the results being good in two cases, fair in one case and poor in one case. The concentrations of AC-1370 in intraperitoneal exudate were above 12  $\mu$ g/ml for the three days following gastrectomy when AC-1370 was given 1 g bid intravenously. The concentration was higher than the minimal inhibitory concentrations of the AC-1370 against most pathogenic bacteria.

Out of 12 cases including 7 cases of prophylactic use, no subjective and objective adverse effects were noticed except for the elevations of s-GOT and s-GPT seen in one case.