

胆嚢炎・腹膜炎に対する HAPA-B 筋注の基礎的・臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄・沢田 康夫・三上 二郎

天使病院外科

戸次 英一

天使病院内科

吉本 正典・中西 昌美

北海道大学第一外科

幅広い抗菌力と低い毒性を特長とする新開発のアミノ配糖体系抗生剤 HAPA-B を 1 回 200 mg 1 日 2 回筋注にて 4~7 日間、胆石を合併する胆嚢炎 4 例、虫垂炎による限局性腹膜炎および汎発性腹膜炎各 3 例、計 10 例の治療に使用した。年齢 10~72 歳、男女各 5 例であった。起炎菌は 8 例より 12 株が分離され、 10^6 cells/ml での MIC $0.39 \mu\text{g/ml}$ (1 株のみ $6.25 \mu\text{g/ml}$) の *E. coli* 8 株、MIC $0.78 \mu\text{g/ml}$ の *K. pneumoniae* 2 株、MIC 6.25 および $12.5 \mu\text{g/ml}$ の *S. faecalis* 2 株を得た。臨床効果は著効 4 例、有効 6 例で、副作用および HAPA-B によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。10 例全例の手術に際して術前本剤 200 mg を筋注し、術中採取した胆汁、胆嚢壁、膿性腹水、虫垂等への移行を *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする agar well bioassay 法にて検索した。HAPA-B の総胆管胆汁中濃度は平均 $1.55 \pm 0.58 \mu\text{g/ml}$ 、胆嚢胆汁中濃度は平均 $0.59 \pm 0.43 \mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内濃度は平均 $4.83 \pm 1.07 \mu\text{g/g}$ であった。膿性腹水中濃度は平均 $7.87 \pm 5.09 \mu\text{g/ml}$ 、虫垂粘膜内濃度は平均 $2.35 \pm 1.75 \mu\text{g/g}$ 、その他の虫垂壁内濃度は平均 $2.85 \pm 1.92 \mu\text{g/g}$ 、虫垂内胆汁中濃度は平均 $1.63 \pm 1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。これらの HAPA-B 組織内濃度の大部分は起炎菌の HAPA-B に対する MIC 値を上回っており、臨床効果、安全性と相俟って、本剤の胆道系感染症、急性腹膜炎に対する有用性が裏付けられたといえよう。

アミノ配糖体系抗生剤は、グラム陽性菌から陰性菌におよぶ幅広い抗菌力と低い最小発育阻止濃度 (MIC) を有する現在広く使用されている抗生剤であるが、腎毒性および第 8 脳神経に対する毒性があり、特にこれらの副作用は血中濃度の上昇により発現頻度が高くなるために、最近まで筋注による投与のみが認められていた。最近、血中濃度簡易測定法の普及により、一部の薬剤において点滴静注投与方法が施行されるようになって来た。しかし、アミノ配糖体系抗生剤の普及によって、耐性菌の増加とくに Gentamicin (GM) 耐性菌が多くなり、GM との交叉耐性を有する薬剤では、不活化酵素の存在が問題となって来た。したがって現在のアミノ配糖体系抗生剤の開発は、他剤との交叉耐性のない、副作用の少ない薬剤の開発に主力がおかれている^{1,2)}。

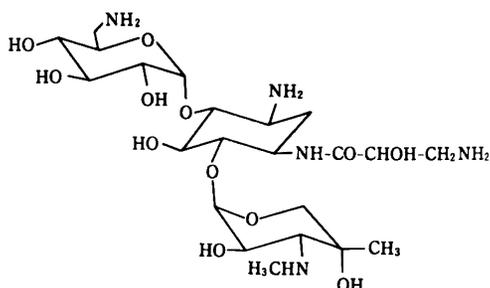
HAPA-B は、幅広い抗菌力と、低い毒性を特長とし、他剤と交叉耐性が極めて少ない新開発のアミノ配糖体系抗生剤である³⁾。著者らは本剤を若干の患者に臨床的に試用し、さらにその患者の手術時に各種体液および組織内濃度について検索し、若干の興味ある所見を得たので報告する。

I. 研究方法および対象

1. 使用薬剤および投与方法

HAPA-B は、米国シェリング社において Gentamicin B より創製され、東洋醸造株式会社とエッセクス日本株式会社にて共同開発されたアミノ配糖体系抗生剤 (AGs) である³⁾。本剤の化学構造式は Fig. 1 にしめす如く、Gentamicin B の 1 位の NH_2 基に hydroxyaminopropionyl 基を導入

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



することにより得られる。

化学名は

1-N-[(2S)-3-Amino-2-hydroxypropionyl]-4-O-(6-amino-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl)-6-O-[3-deoxy-4-C-methyl-3-(methylamino)- β -L-arabinopyranosyl]-2-deoxystreptamine,

分子式 $C_{22}H_{43}N_5O_{12}$ (遊離塩基), 分子量 569.61 (遊離塩基) である。

白色～微黄白色の粉末で, 無臭, 吸湿性で水にきわめて溶けやすく, メタノール, エタノール, アセトン, クロロホルム, エーテルにほとんど溶けない。

水溶液の pH は 5.5~7.5 (100 mg/ml) である。

HAPA-B は, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌作用をしめし, その作用は殺菌的である。

AGs 不活化酵素のうち AAC (6')-4 により不活化されるが, AAC (6')-1,3, APH (3'), AAD (2'') 等により不活化は受けない。また最近発見された Amikacin (AMK) の 6' 位の NH_2 基を修飾するアセチル転移酵素に対しても安定である。これらの点より HAPA-B は, AGs 系薬剤のうち耐性菌が最も少ない部類の薬剤とされている。

健康人において HAPA-B は筋注後速かに吸収され, 200 mg 筋注での血中濃度の T_{max} は 0.81 hr, C_{max} は 11.11 μ g/ml であり, $T_{1/2}$ は 1.75 hr, AUC は 38.57 μ g \cdot hr/ml となっている。本剤は代謝を受けることなく大半が尿中に排泄され, 8 時間までの排泄率は 200 mg 筋注で 77.2 \pm 9.8% である。ヒト血清蛋白への結合率は 50 μ g/ml で 6.30 \pm 2.35% である。

腎毒性, 聴器毒性は GM は勿論, AMK よりさらに弱く, 神経一筋伝達抑制作用も AGs 系薬剤の中でもっとも弱い部類に属する。その他の毒性試験, 一般薬理作用より安全性が認められている薬剤である³⁾。

HAPA-B は 2 ml 中 200 mg 含有のアンブル剤として提供されて使用した。

投与方法は 1 回 200 mg, 1 日 2 回の筋注とした。注射部位は両側の三角筋または臀筋である。

2. 対象症例

1) 臨床的検討

昭和 59 年 1 月より 7 月までの 7 ヶ月間に, 天使病院外科および内科に入院せる患者のうち, 急性, 亜急性胆嚢炎 4 例, 急性虫垂炎に合併せる急性腹膜炎 6 例, 計 10 例を対象とした。胆嚢炎は全例胆嚢胆石を合併しており, HAPA-B 治療により症状軽快後に手術を施行した。急性腹膜炎は全例虫垂切除術を施行し, 術後に HAPA-B による治療を施行した。

胆嚢炎患者では, 十二指腸ゾンデまたは経十二指腸胆道造影に際して採取した十二指腸液の培養により HAPA-B 投与前の起炎菌を検索し, HAPA-B 投与後, 手術に際して

得た胆嚢胆汁の培養により細菌学的効果を判定した。虫垂炎合併の腹膜炎患者では, 手術時に膿性腹水または虫垂内膿汁の培養により起炎菌を検索し, HAPA-B 投与後の細菌学的効果は, ドレナージ施行の患者では膿の培養によって判定した。

2) 組織内濃度の検討

臨床的検討をおこなった患者全例の手術に際して, 術前に HAPA-B 200 mg を筋注し, 手術中に採取した各種体液および組織内の HAPA-B 濃度を bioassay 法により検索し, 検討をおこなった。したがって, 急性腹膜炎の患者では, 術前投与した HAPA-B は, 濃度検索と, 治療を兼ねた。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は自覚症状を主体にして, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 区分とし, それぞれの次の基準によった。

著効 (Excellent): 投与 3 日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効 (Good): 4~5 日以内に症状の半数以上が消褪または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失, または減少著明のもの。

やや有効 (Fair): 6~7 日以内に症状の一部が消褪または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効 (Poor): 7 日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌が減少しないもの。

起炎菌の検査は, 病巣より分離された菌のうち, 常在菌と考えられ, かつ菌数の少ないものを除外して起炎菌とし, 日本化学療法学会標準法⁴⁾により HAPA-B の MIC を測定した。

一部の病巣よりの試料は, 嫌気ポーターに採取し, 栄研化学戸田研究所に送付し, 菌の分離同定, MIC の検討をおこなった。

4. 組織内濃度試料の採取法と濃度測定法

1) 試料採取法

HAPA-B の血液, 膿性腹水, 胆汁, 虫垂, 胆嚢などにおける濃度測定試料は次のように採取した。

手術前に HAPA-B 200 mg を筋注し, 手術中に末梢血を採取して血中濃度測定試料とし, 胆嚢炎においては, 総胆管内胆汁 (A 胆汁), 胆嚢内胆汁とも, 経時的にとることを心掛けた。膿性腹水も同様に経時的に採取し, 胆嚢, 虫垂は内腔を開き, 虫垂内膿汁を採取後, 表面に付着した血液, 胆汁, 膿汁等をぬぐい去り, 生理食塩液にて軽く洗浄し, -20°C にて凍結保存した。虫垂などは粘膜部, その他の部に分割して濃度測定をおこなった。凍結保存した試料は, 凍結状態のまま, 東洋醸造株式会社リサーチセンターに送付して, 測定に供した。

2) 濃度測定法

試料はゆっくり融解後、血清はそのまま、胆汁、膿汁、膿性腹水は、適宜希釈した後、3,000 rpm 10分間の遠心分離後の上清を測定に供した。組織は秤量後、その重量の4倍量の0.1 M Phosphate buffer solution (PBS, pH 8.0)を加えて、Bio-mixer (日本精機)にてhomogenateを作製し、3,000 rpm 10分間遠心分離後、その上清を測定した。

濃度測定は試験菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633株を用いる agar well bioassay 法でおこなった。標準曲線は血中濃度にはヒト血清を、胆汁、腹水、組織内濃度には0.1 M PBS (pH 8.0)をそれぞれ用い標準曲線を作製して、測定値を求めた。

この測定法による測定限界は0.08 $\mu\text{g/ml}$ であった。

II. 検討成績

Table 1に胆道系感染症の臨床効果を、また Table 2に虫垂炎を原因とせる急性腹膜炎の臨床効果をしめた。臨床成績は著効4例、有効6例で、やや有効、無効例はなかった。

起炎菌の判明したものは8例であったが、うち2例は2種、1例は3種の複数菌感染であり、菌株総数は12株であった。

Table 3には胆道系感染症の手術時の胆汁、胆嚢内のHAPA-B濃度をしめし、Table 4には、急性腹膜炎の血清、腹水、虫垂壁、虫垂内膿汁のHAPA-B濃度をしめした。

1. 胆嚢炎に対する検討

急性胆嚢炎2例、亜急性胆嚢炎2例に対して全例有効との成績を得た。全例症状が軽快後に手術をおこなったが、術前HAPA-B 200 mgを筋注して胆汁および胆嚢壁内濃度を測定した。総胆管胆汁中濃度は0.67~2.27 $\mu\text{g/ml}$ と比較的低濃度であったが、胆嚢壁内濃度は3.45~6.05 $\mu\text{g/g}$ と総胆管胆汁に比して高濃度の移行をみとめた。

以下各症例について略記する。

症例1. 70歳、女、体重54 kg。

昭和59年1月初旬より右上腹部痛があり、超音波診断により胆石を発見される。1月12日、上腹部痛が強くなり入院、筋性防禦が中等度にあり、HAPA-B 200 mg、1日2回の筋注を施行、3日にて症状が軽快し、有効と判定された。入院前、1月10日の十二指腸ゾンデによる十二指腸液の培養にて少量の *E. coli* が認められ、HAPA-Bに対するMICは 10^6 cells/mlで0.39 $\mu\text{g/ml}$ をしめた。1月19日手術を施行したが、胆嚢壁の充血肥厚は著明で、小豆大の胆石が胆嚢内に多数存在した。術前HAPA-B 200 mgを筋注後

Table 1 Clinical effect of HAPA-B after intramuscular administration on biliary tract infectious diseases

| Case no., age (yr), sex and body weight | Diagnosis, remarks, | HAPA-B | | Isolated organisms, MIC 10^6 cells/ml ($\mu\text{g/ml}$) Bacteriological effect | Clinical and adverse effect |
|--|--|----------------------------|----------------|--|--------------------------------------|
| | | Daily dose, Duration, | Total dosis | | |
| 1 70, F, 54 kg | Acute cholecystitis with cholelithiasis, preoperative use | 200mg \times 2 6 days | 2.4g | <i>E. coli</i> 0.39 (+) \rightarrow (-) | Good None |
| 2 33, M, 70 kg | Subacute cholecystitis with cholelithiasis and subacute hepatitis, preoperative use, effect of before HAPA-B treatment, CEZ 4.0g i. v. d. for 12 days was suspended to increase GOT, GPT and γ -GTP(GOT 77, GPT 221, γ -GTP 593) | 200mg \times 2 7 days | 2.8g | <i>E. coli</i> 0.39 (+) \rightarrow (-) | Good None |
| 3 72, F, 55.5kg | Subacute cholecystitis with cholelithiasis, diabetes mellitus, arrhythmia and heart insufficiency, effect of before HAPA-B treatment, CTX 2.0g i. v. d. for 25 days was recurred, preoperative use | 200mg \times 2 6 days | 2.4g | No growth before HAPA-B treatment, no growth in gall bladder bile, Unknown | Good None |
| 4 60, F, 49 kg | Acute cholecystitis with cholelithiasis, effect of before HAPA-B treatment, CEZ 2.0g i. v. d. for 7 days was recurred, preoperative use | 200mg \times 2 7 days | 2.8g | Not tested before HAPA-B treatment, no growth in gall bladder bile, Unknown | Good None |

Table 2 Clinical effect of HAPA-B after intramuscular administration on acute peritonitis

| Case no., age (yr), sex and body weight | Diagnosis, remarks, | HAPA-B | | Isolated organisms, MIC 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml) Bacteriological effect | Clinical and adverse effect |
|--|---|----------------------------|----------------|--|--------------------------------------|
| | | Daily dose, Duration, | Total dosis | | |
| 5 10, M, 30.5 kg | Acute localized peritonitis due to phlegmonous empyemic appendicitis, appendectomy, postoperative use | 200mg \times 2 4 days | 1.6g | <i>E. coli</i> (##) 0.39 Not tested after HAPA-B treatment, Unknown | Good None |
| 6 31, M, 59 kg | Acute localized peritonitis due to phlegmonous empyemic appendicitis, appendectomy with drainage, postoperative use | 200mg \times 2 5 days | 2.0g | <i>E. coli</i> 0.39 (##) \rightarrow (-) | Excellent None |
| 7 13, M, 55 kg | Acute localized peritonitis due to phlegmonous appendicitis, appendectomy with drainage, postoperative use | 200mg \times 2 4 days | 1.6g | <i>E. coli</i> 6.25 (##) \rightarrow (-) <i>S. faecalis</i> 12.5 (+) \rightarrow (-) | Excellent None |
| 8 20, F, 51 kg | Acute diffuse peritonitis due to gangrenous perforative appendicitis, appendectomy with drainage, postoperative use | 200mg \times 2 7 days | 2.8g | <i>E. coli</i> 0.39 (##) \rightarrow (-) | Excellent None |
| 9 36, M, 70 kg | Acute diffuse peritonitis due to gangrenous empyemic perforative appendicitis, appendectomy with drainage, postoperative use, effect of before HAPA-B treatment, CEX 1.5g p. o. for 2 days was poor | 200mg \times 2 7 days | 2.8g | <i>E. coli</i> 0.39 (##) \rightarrow (-) <i>K. pneumoniae</i> 0.78 (##) \rightarrow (-) | Excellent None |
| 10 19, F, 48 kg | Acute diffuse peritonitis due to gangrenous empyemic perforative appendicitis, postoperative use, appendectomy with drainage, effect of before HAPA-B treatment, ABPC 1g i. v. for 2 days was poor | 200mg \times 2 6 days | 2.4g | <i>E. coli</i> 0.39 (##) \rightarrow (-) <i>K. pneumoniae</i> 0.78 (##) \rightarrow (-) <i>S. faecalis</i> 6.25 (+) \rightarrow (-) | Good None |

97, 98 および 100 分後の総胆管胆汁中濃度は 2.27, 1.51, 1.38 μ g/ml をしめた。筋注後 108 分の穿刺により得た胆嚢胆汁中濃度は、0.35 μ g/ml をしめし、筋注後 118 分の抽出胆嚢では胆嚢胆汁中濃度 1.22 μ g/ml、胆嚢壁内濃度は 6.05 μ g/g をしめた。胆嚢管は開存しており、胆嚢胆汁の培養は菌陰性で起炎菌は消失したものと認められた。術後は Cefotiam (CTM) 2g 1 日 2 回の点滴静注による治療を施行した。HAPA-B 投与による副作用はなく、臨床検査値の異常も認められなかった。

症例 2. 33 歳, 男, 体重 70 kg.

昭和 59 年 1 月 6 日, 右上腹部痛のため内科に入院, 胆石を発見され, 亜急性胆嚢炎として, Cefazolin (CEZ) 2g 1 日 2 回の点滴静注を 12 日間受けたが, 肝機能が低下し, GOT 77 U, GPT 221 U, A1-P 20.8 U, γ -GTP 593 mU/ml となり, CEZ を中止し, 肝庇護剤の投与を受ける。1 月 20 日, 外科に転科し, GOT 56 U, GPT 190 U, A1-P 12.9 U, γ -GTP 218 mU/ml とやや改善したが, 圧痛, 筋性防禦

が再発し, 1 月 23 日より HAPA-B 200 mg 1 日 2 回筋注による治療をおこなった。4 日後症状は軽快し有効と判定された。1 月 14 日施行の十二指腸ゾンデによる十二指腸液の培養にて少量の *E. coli* を得たが, HAPA-B に対する MIC は 0.39 μ g/ml をしめた。胆嚢炎症状は軽快し, 肝機能も HAPA-B 筋注後 GOT 34 U, GPT 59 U, A1-P 10.2 U, γ -GTP 162 mU/ml と軽快したので, 2 月 3 日手術を施行した。胆嚢壁の変化は中等度で, 胆嚢管は結石により肥厚していた。手術前 HAPA-B 200 mg を筋注後 92 および 94 分の総胆管胆汁中濃度は 0.67, 1.03 μ g/ml をしめし, 筋注後 120 分の胆嚢胆汁中濃度 0.51 μ g/ml, 胆嚢壁内濃度 3.45 μ g/g を得た。HAPA-B 投与による副作用は認められず, 2 月 14 日実施した音叉による聴力検査でも異常を認めなかった。手術時に得た胆嚢胆汁の白血球数は中等量であったが, 菌の培養は陰性で細菌学的効果は消失と認められた。

症例 3. 72 歳, 女, 体重 55.5 kg.

3 年前より心不全, 不整脈, 糖尿病にて治療中, 59 年 1 月

Table 3 HAPA-B concentration in common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall after intramuscular administration of 200mg of HAPA-B

| Case no., age, sex and body weight (kg) | HAPA-B concentration at indicated time after intramuscular administration | | | |
|--|---|--|--|--------------------------------|
| | Bile in common duct ($\mu\text{g/ml}$) | Bile in gall bladder ($\mu\text{g/ml}$) | Wall of gall bladder ($\mu\text{g/g}$) | Severity of inflammation |
| 1. 70 F, 54 kg | 2.27 at 97 min 1.51 at 98 min 1.38 at 100 min | 0.35 at 108 min (punctured bile) 1.22 at 118 min | 6.05 at 118 min | (#) |
| 2. 33 M, 70 kg | 0.67 at 92 min 1.03 at 94 min | 0.51 at 120 min | 3.45 at 120 min | (+) |
| 3. 72 F, 55.5kg | | | 4.75 at 100 min | (+) |
| 4. 60 F, 49 kg | 2.13 at 97 min 1.88 at 102 min | 0.29 at 110 min | 5.05 at 110 min | (#) |

In cases 2 and 4, the cystic duct was obstructed by gall stone.

Cases 1 and 4 were diagnosed as having acute cholecystitis with cholelithiasis.

Cases 2 and 3 were diagnosed as having subacute cholecystitis with cholelithiasis.

Table 4 HAPA-B concentration in serum, purulent ascites, appendix wall and pus in appendix after intramuscular administration of 200mg of HAPA-B

| Case no., age, sex and body weight (kg) | HAPA-B concentration at indicated time after intramuscular administration | | | |
|--|---|--|---|--|
| | Serum ($\mu\text{g/ml}$) | Purulent ascites ($\mu\text{g/ml}$) | Wall of appendix ($\mu\text{g/g}$) | Pus in appendix ($\mu\text{g/ml}$) |
| 5. 10 M, 30.5kg | | | 1.12 at 10 min (Mucous membrane) 1.45 at 10 min (Other part) | 0.71 at 10 min |
| 6. 31 M, 59 kg | 7.03 at 26 min | | 3.31 at 16 min (Mucous membrane) 2.76 at 16 min (Other part) | 0.83 at 16 min |
| 7. 13 M, 55 kg | 9.62 at 30 min | | 1.49 at 30 min (Mucous membrane) 1.78 at 30 min (Other part) | |
| 8. 20 F, 51 kg | | 2.44 at 10 min 4.29 at 15 min 5.27 at 20 min | 1.19 at 20 min (Mucous membrane) 2.60 at 20 min (Other part) | |
| 9. 36 M, 70 kg | | 3.88 at 55 min | 1.48 at 75 min (Mucous membrane) 1.86 at 75 min (Other part) | 1.01 at 75 min |
| 10. 19 F, 48 kg | 4.76 at 220 min | 13.67 at 208 min 14.89 at 209 min 10.66 at 215 min | 5.52 at 210 min (Mucous membrane) 6.64 at 210 min (Other part) | 3.96 at 210 min |

10日、右上腹部痛が現れ、1月14日、内科入院、胆石を発見され、亜急性胆嚢炎として Cefotaxime (CTX) 2g の点滴静注を25日間受け、一時軽快したが再発したため、2月6日、外科に転科、圧痛、筋性防禦があり、2月8日より HAPA-B 200 mg, 1日2回の筋注を施行した。3日後症状は軽快し、有効と判定された。2月1日実施した十二指腸液の培養は菌陰性で起炎菌は不明であった。2月14日、心不全があるため腰椎麻酔にて手術を施行した。胆嚢の変化は中等度であったが、HAPA-B 200 mg 筋注後100分の胆嚢壁内濃度は $4.75 \mu\text{g/g}$ をしめした。胆嚢胆汁の培養は陰性であったが、胆汁内白血球は中等量を認めた。HAPA-B による副作用はなく、臨床検査値の本剤によると思われる異常も認めなかった。

症例4. 60歳、女、体重49kg。

昭和59年1月25日、右上腹部痛にて内科入院、胆石を発見され、急性胆嚢炎として、CEZ 2g の点滴静注を7日間受け、一時軽快せるも再発し、2月1日より HAPA-B 200 mg 1日2回の筋注による治療をおこなった。HAPA-B 筋注前の起炎菌の検索は出来なかったが、HAPA-B 治療後3日にて症状は軽快し、有効と判定された。2月9日胆嚢摘出術をおこなったが、胆嚢壁の充血、肥厚は高度で、結石による胆嚢管の閉塞を認めた。術前 HAPA-B 200 mg 筋注後97および102分の総胆管胆汁中濃度は2.13および $1.88 \mu\text{g/ml}$ 、筋注後110分の胆嚢胆汁中濃度 $0.29 \mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内濃度 $5.05 \mu\text{g/g}$ を得た。胆嚢胆汁の培養は陰性であったが、胆汁内白血球は多量であった。HAPA-B 投与による副作用はなく、本剤によると思われる臨床検査値の異常も認めなかった。

2. 急性腹膜炎に対する検討

中等症の急性虫垂炎に伴う限局性腹膜炎3例、穿孔を伴う重症の急性虫垂炎に合併する汎発性腹膜炎3例の計6例について検討した。全例、入院後即日手術を施行した。1例は虫垂切除後一時的に創を閉鎖したが、5例は虫垂切除後ペンローズ・ドレーンによるドレナージを施行した。起炎菌は膿性腹水または虫垂内膿汁より分離し得たが、3例は1種、2例は2種、1例は3種の起炎菌を分離し得た。全例、手術前に HAPA-B 200 mg を筋注し、術中採取した血清、腹水、虫垂壁、虫垂内膿汁における HAPA-B 濃度を検索した。膿性腹水は2例において経時的に検索した。虫垂壁は粘膜部およびその他の部に分離して測定した。膿性腹水中濃度は筋注後10分より215分まで測定し、 $2.44 \sim 14.89 \mu\text{g/ml}$ の結果を得た。虫垂粘膜内濃度は $1.12 \sim 5.52 \mu\text{g/g}$ 、その他の虫垂壁内濃度は $1.45 \sim 6.64 \mu\text{g/g}$ をしめし、虫垂内膿汁中濃度は4例で $0.71 \sim 3.96 \mu\text{g/ml}$ をしめした。手術後、腹膜炎の治療に HAPA-B 200 mg, 1日2回筋注を4~7日間に亘り使用し、著効4例、有効2例の成績を得た。

以下各症例について略記する。

症例5. 10歳、男、体重30.5kg。

昭和59年1月19日夜より腹痛があり、次第に増強し、嘔吐を伴って1月21日入院、手術を施行した。虫垂の変化は中等度で膿腫状を呈し、右下腹部の充血、中等量の腹水があり限局性腹膜炎を合併していた。腹水の培養により *E. coli* を得たが HAPA-B に対する MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。術前 HAPA-B 200 mg を筋注し、10分後の虫垂粘膜内濃度 $1.12 \mu\text{g/g}$ 、その他の虫垂壁内濃度 $1.45 \mu\text{g/g}$ 、虫垂内膿汁中濃度 $0.71 \mu\text{g/ml}$ を得た。虫垂切除後ドレナージを施行せず一次的に創を閉鎖した。術後 HAPA-B 200 mg, 1日2回筋注により腹膜炎の治療を施行した。3日後症状は消失して、有効と判定した。術後の菌検索は出来ず、細菌学的効果は不明であるが、臨床症状よりみて、菌は消失したものと考えられる。副作用は認められず、臨床検査値の異常も認められなかった。

症例6. 31歳、男、体重59kg。

前夜より腹痛があり、嘔気、嘔吐を伴って昭和59年7月3日入院、手術を施行した。虫垂の変化は高度で、壞疽状、膿腫状を呈し、限局性腹膜炎を合併していた。膿性腹水の培養により *E. coli* を得たが、MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。術前 HAPA-B 200 mg を筋注後16分の虫垂粘膜内濃度 $3.31 \mu\text{g/g}$ 、その他の虫垂壁内濃度 $2.76 \mu\text{g/g}$ 、虫垂内膿汁中濃度 $0.83 \mu\text{g/ml}$ 、筋注後26分の血中濃度は $7.03 \mu\text{g/ml}$ をしめした。虫垂切除後、ドレナージを施行した。術後 HAPA-B 200 mg 1日2回筋注により腹膜炎の治療を施行し、2日後下熱し、菌培養も陰性となり著効と判定した。副作用はなく、臨床検査値の異常も認めなかった。

症例7. 13歳、男、体重55kg。

前夜より腹痛があり、昭和59年1月23日、入院、手術を施行した。虫垂の変化は中等度で、中等量の膿性腹水があり、虫垂切除後、ペンローズ・ドレーンにてドレナージを施行した。膿性腹水の培養により MIC $6.25 \mu\text{g/ml}$ をしめす *E. coli* の多量と、MIC $12.5 \mu\text{g/ml}$ の *S. faecalis* の中等量を得た。術前 HAPA-B 200 mg を筋注し、30分後の虫垂粘膜内濃度 $1.49 \mu\text{g/g}$ 、その他の虫垂壁内濃度 $1.78 \mu\text{g/g}$ 、血中濃度 $9.62 \mu\text{g/ml}$ を認めた。術後 HAPA-B 200 mg, 1日2回筋注により腹膜炎の治療を施行、3日目には症状が消失、膿の菌培養も陰性となり著効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

症例8. 20歳、女、体重51kg。

2日前より腹痛があり、次第に増強して昭和59年3月3日受診、入院、手術を施行した。虫垂は中央部で穿孔し、大量の膿性腹水があり、汎発性腹膜炎を合併していた。虫垂切除後、ペンローズ・ドレーンによるドレナージを施行した。膿性腹水の培養により MIC $0.39 \mu\text{g/ml}$ をしめす *E. coli* の大量を得た。術前 HAPA-B 200 mg を筋注し、10、

15 および 20 分後の膿性腹水中濃度は 2.44, 4.29 および 5.27 $\mu\text{g/ml}$ を認め、筋注後 20 分の虫垂粘膜内濃度 1.19 $\mu\text{g/g}$ 、その他の虫垂壁内濃度 2.60 $\mu\text{g/g}$ をしめた。術後 HAPA-B 200 mg, 1 日 2 回の筋注により腹膜炎の治療をおこなったが、1 日にて菌培養は陰性となり、3 日後症状は消失し著効と判定した。副作用はなく、臨床検査値の異常も認めなかった。

症例 9. 36 歳, 男, 体重 70 kg.

昭和 59 年 7 月 23 日夜より腹痛があり、救急病院にて急性胃腸炎として Cephalexin (CEX) 1.5 g の内服投与を受けるも軽快せず、嘔吐を伴って 7 月 25 日受診、入院、手術を施行した。虫垂は壊疽性膿腫状となり、先端部に穿孔し、やや大量の膿性腹水があり、虫垂切除後、ドレナージを施行した。膿性腹水の培養によって大量の MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の *E. coli* と MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の *K. pneumoniae* を得た。術前 HAPA-B 200 mg 筋注 55 分の膿性腹水中濃度 3.88 $\mu\text{g/ml}$ 、筋注後 75 分の虫垂粘膜内濃度 1.48 $\mu\text{g/g}$ 、その他の虫垂壁内濃度 1.86 $\mu\text{g/g}$ 、虫垂内膿汁中濃度 1.01 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。術後 HAPA-B 200 mg, 1 日 2 回の筋注により腹膜炎の治療を施行、3 日にて排膿著明に減少、菌培養も陰性となり著効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

症例 10. 19 歳, 女, 体重 48 kg.

3 日前より腹痛があり、嘔気を伴い、急性胃腸炎と診断され、Ampicillin (ABPC) 1 g 静注を 2 日間受けるも軽快せず、昭和 59 年 1 月 31 日受診、入院、手術を施行した。虫垂は根部にて穿孔し、多量の膿性腹水があり、虫垂切除後、ペンローズ・ドレーンによるドレナージを施行した。膿性腹水の培養により大量の MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の *E. coli* と、MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の *K. pneumoniae* および中等量の MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の *S. faecalis* を得た。術前 HAPA-B 200 mg を筋注後 208, 209 および 215 分の膿性腹水中濃度は 13.67, 14.89 および 10.66 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。筋注後 210 分の虫垂粘膜内濃度は 5.52 $\mu\text{g/g}$ 、その他の虫垂壁内濃度 6.64 $\mu\text{g/g}$ 、虫垂内膿汁中濃度では 3.96 $\mu\text{g/ml}$ をしめし、筋注後 220 分の血中濃度は 4.76 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。術後、HAPA-B 200 mg 1 日 2 回筋注により腹膜炎の治療をおこなったが、3 日にて症状は軽快し有効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

3. 症例のまとめ

胆道系感染症 4 例、虫垂炎を原因とせる急性腹膜炎 6 例、計 10 例に対して HAPA-B の臨床的検討をおこなった。男性は 5 例、女性も同数の 5 例であった。年齢は 10 歳より 72 歳 (平均 36.4 \pm 23.1 歳)、体重 30.5~70 kg (平均 54.2 \pm 11.4 kg) であった。HAPA-B は全例 200 mg 1 日 2 回筋注にて投与した。投与期間は 4~7 日 (平均 5.9 \pm 1.2 日) であった。

起炎菌は 8 例より 12 株が分離された。このうち *E. coli* は 8 株を得、その HAPA-B に対する MIC は 10⁴ cells/ml にて 1 株は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、他は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ をしめた。*K. pneumoniae* は 2 株を得、MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。2 株の *S. faecalis* は 6.25 および 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC をしめた。起炎菌が判明した 8 例における細菌学的効果は、1 例で投与後の検索が施行できず不明であったが、他は全株消失を認めた。

臨床効果は著効 4 例、有効 6 例で、有効率 100.0% であり、胆道系感染症で著効はなかった。

手術時 10 例全例において体液および組織内濃度を検索した。術前 HAPA-B 200 mg を筋注後の総胆管胆汁中濃度は 92 分より 102 分までで、0.67~2.27 $\mu\text{g/ml}$ (平均 1.55 \pm 0.58 $\mu\text{g/ml}$)、胆嚢胆汁中濃度は 108 分より 120 分までで 0.29~1.22 $\mu\text{g/ml}$ (平均 0.59 \pm 0.43 $\mu\text{g/ml}$)、胆嚢壁内濃度は 100 分より 120 分までで 3.45~6.05 $\mu\text{g/g}$ (平均 4.83 \pm 1.07 $\mu\text{g/g}$) を認めた (Fig. 2)。急性腹膜炎における膿性腹水中濃度は筋注後 10 分より 215 分までで 2.44~14.89 $\mu\text{g/ml}$ (平均 7.87 \pm 5.09 $\mu\text{g/ml}$) をしめし、虫垂粘膜内濃度は 10 分より 210 分までで 1.12~5.52 $\mu\text{g/g}$ (平均 2.35 \pm 1.75 $\mu\text{g/g}$)、その他の虫垂壁内濃度は 1.45~6.64 $\mu\text{g/g}$ (平均 2.85 \pm 1.92 $\mu\text{g/g}$)、虫垂内膿汁中濃度は 0.71~3.96 $\mu\text{g/ml}$ (平均 1.63 \pm 1.56 $\mu\text{g/ml}$) であった (Fig. 3)。

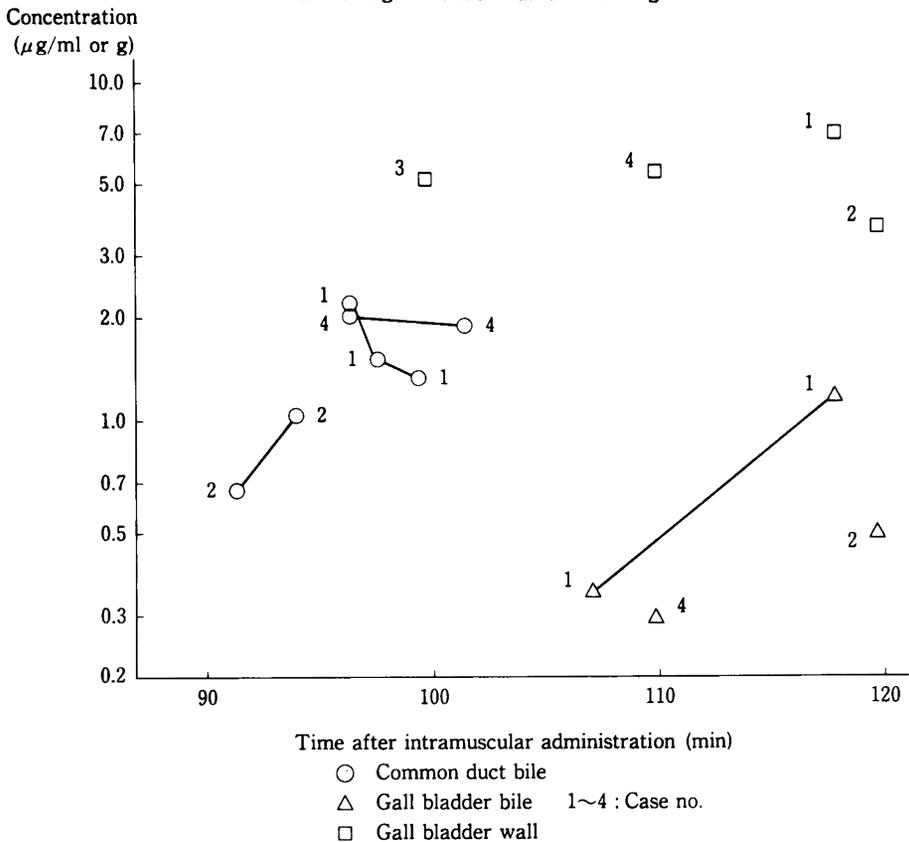
全例においてアレルギー、消化器、循環器系の副作用はなく、腎機能、肝機能等の悪化例も認めなかった。臨床検査値の本剤による異常もなく、音叉による聴力検査にて異常症例を認めなかった (Table 5)。

考 査

抗生剤の有用性を検討するにあたって、薬剤の吸収、排泄に関する研究が重要であることは論を待たないが、これに関しては現在血中濃度および尿中排泄による検索が主としておこなわれている。抗生剤にとって、より重要と考えられるのは炎症組織への移行濃度および持続時間の動態であろう。しかし人体において、この炎症組織内の濃度の検索は充分におこなわれているとは言い難い。とくにアミノ配糖体系抗生剤は、幅広いスペクトラムと、低い MIC を有している反面、腎毒性および聴器毒性のために、 β -lactam 系抗生剤に比して、投与量が制限されている。血中濃度の上昇を防ぐために筋注または点滴筋注が施行されている現状である。したがって薬剤の動態の検索がより必要な薬剤であるといえる。

著者らは 1975 年以来⁵⁻⁸⁾、各種抗生剤について人体各種体液、組織内濃度の検索をおこなって来たが、アミノ配糖体系抗生剤についても、若干の薬剤について^{9,10)}、筋注後さ

Fig. 2 HAPA-B concentration in common duct bile, gall bladder bile and gall bladder wall after 200mg i. m.



らに一部の薬剤では点滴静注における人体内組織動態について検討をおこなって来た^{16,18,19)}。今回さらに筋注によるHAPA-Bの組織内濃度検索をおこなったが、これらの検索結果をその患者より分離された起炎菌のMIC測定成績とともに臨床的に使用した結果と比較検討できれば極めて有意義であると言える。

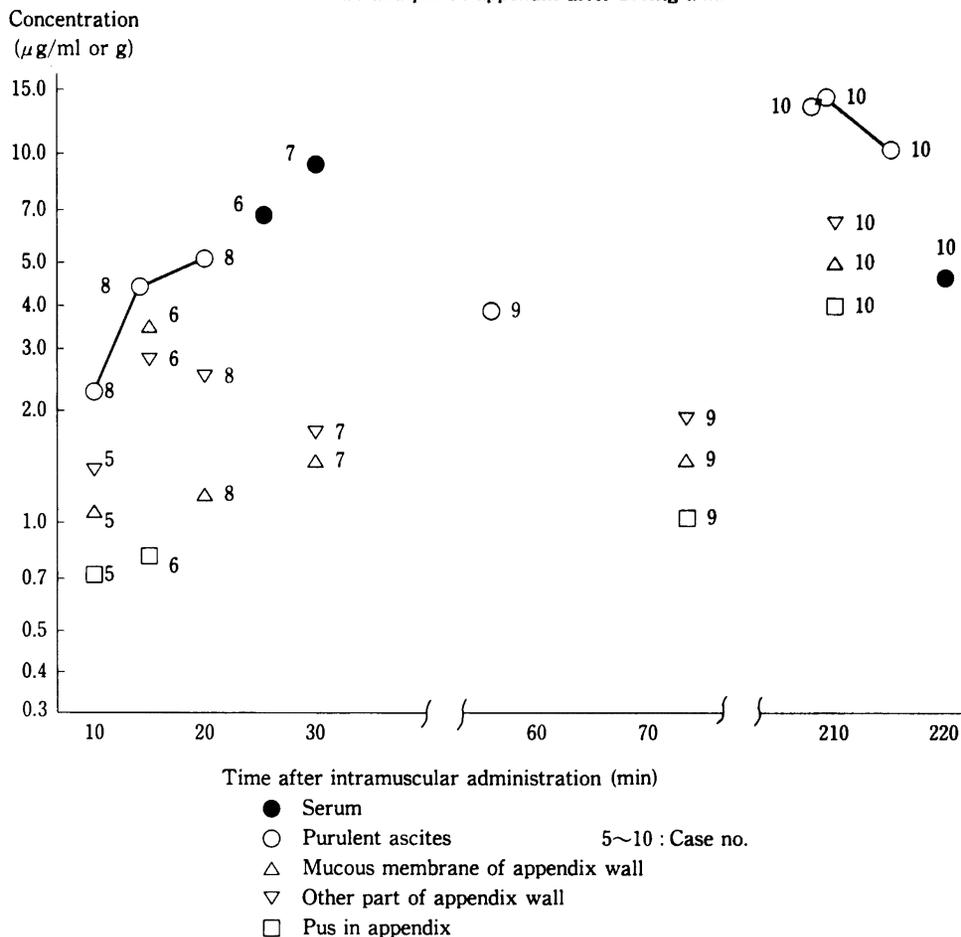
胆嚢炎などの炎症性胆道系疾患について検討すると、アミノ配糖体系生剤は、総胆管胆汁への移行が他の薬剤に比べて不良であって、胆道系移行の悪い薬剤の1つとされ、したがって胆道系疾患に対して二次的に使用すべき薬剤とされてきた²¹⁾。GM²²⁾、Dibekacin(DKB)^{6,16,21)}、Amikacin(AMK)¹⁹⁾、Tobramycin(TOB)¹⁸⁾、Astromicin(ASTM)¹⁷⁾などの筋注による検索結果によると、総胆管胆汁への移行は、少量であるが、これに比して胆嚢壁への移行は良好で、とくに胆嚢炎に対しては有用性が示唆されると考えられる。今回のHAPA-Bも、同様な検索結果をしめしており、胆嚢炎の臨床効果が、4例とも有効であったことと合わせて、HAPA-Bの胆嚢炎に対する有用性が裏付

けられたといえる。

HAPA-Bの胆汁および胆嚢内移行について若干の考察を加えることとする。健康人におけるHAPA-B 200 mg筋注時の血中濃度のピーク値は筋注後約1時間にあり($T_{max}=0.81$ hr)、約 $10.0 \mu\text{g/ml}$ 以上に達する($C_{max}=11.11 \mu\text{g/ml}$)⁹⁾。一般に組織移行のピーク値に達する時間は血中濃度のピーク値に達する時間よりも遅れると考えられるので、今回測定した総胆管胆汁中濃度はおおむねピーク値に達しているものと考えられる。その測定値は筋注後92分から102分で $0.67\sim 2.27 \mu\text{g/ml}$ (平均 $1.55\pm 0.58 \mu\text{g/ml}$)であった。また胆嚢内胆汁中濃度は筋注後108~120分で $0.29\sim 1.22 \mu\text{g/ml}$ (平均 $0.59\pm 0.43 \mu\text{g/ml}$)をしめし、総胆管胆汁よりも低濃度であった。これは、症例2, 4での胆嚢管の結石による閉塞が原因の1つと考えられる。したがってこれらの症例では、胆嚢胆汁への生剤移行は、胆嚢壁を介しておこなわれたものといえる。

一般に胆道系感染症に対する生剤の適応は、胆汁移行の良好なものが有用であるとされている²¹⁾。したがって胆

Fig. 3 HAPA-B concentration in serum, purulent ascites, appendix wall and pus in appendix after 200mg i. m.



汁移行の良好な抗生剤として主としてβ-lactam系抗生剤が多く使用されている。HAPA-Bの胆嚢壁内濃度を検索すると、筋注後100~120分で3.45~6.05 µg/g (平均4.83±1.07 µg/g)をしめし、胆汁中濃度に比して明らかに高濃度の移行を認めた。したがってHAPA-Bの胆道系感染症に対する適応は他のアミノ配糖体系抗生剤と同様に、急性胆嚢炎、とくに胆嚢周囲炎、ないしは限局性腹膜炎を合併した症例であると考えられる。

外科的感染症のうち、最も症例数の多い急性腹膜炎に関しては、中等症以上の急性虫垂炎に合併した急性腹膜炎に対する検討を試みた。HAPA-Bの膿性腹水中への移行は、筋注後早い時間より認められ、2時間以降では血中濃度よりも、はるかに高い濃度をしめした。筋注後10~20分では、2.44~5.27 µg/mlの移行をしめしたが、筋注後208~215分では10.66~14.89 µg/mlの高濃度をしめした。典型的な炎症組織である急性虫垂炎の虫垂壁は、筋注後

10~75分では、虫垂粘膜内濃度は1.12~3.31 µg/g、その他の虫垂壁内濃度は1.45~2.76 µg/g、虫垂内膿汁中濃度では0.71~1.01 µg/mlをしめした。これらの成績において比較的低濃度であったのは、筋注後短時間に試料採取が施行されたためで、筋注後210分後の虫垂では、虫垂粘膜内濃度5.52 µg/g、その他の虫垂壁内濃度6.64 µg/g、虫垂内膿汁中濃度3.96 µg/mlをしめした。この結果よりみて、HAPA-Bの炎症組織への移行は良好な部類に属するといえる。また比較的低濃度であったが、虫垂内膿汁への移行が認められたことは、膿瘍に対するHAPA-Bの有用性が示唆されたものといえよう。

HAPA-Bのグラム陰性桿菌群に対するMICはAMKおよびASTMなどと同程度で、GM、DKB、TOBよりやや弱いといえるが、6例の急性虫垂炎による急性腹膜炎全例に臨床効果で有効以上の成績を認め、しかも著効例が多く、且つ汎発性腹膜炎例も存在していることは、HAPA-B

Table 5 Laboratory findings in patients before and after intramuscular administration of HAPA-B

| Case no., age, sex | RBC (10 ⁴ /mm ³) | | Hb (g/dl) | | Ht (%) | | WBC (/mm ³) | | S-GOT (U) | | S-GPT (U) | | Al-Phos. (U) | | BUN (mg/dl) | |
|-----------------------|---|-------|-----------|-------|--------|-------|-------------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|--------------|-------|-------------|-------|
| | before | after | before | after | before | after | before | after | before | after | before | after | before | after | before | after |
| 1. 70, F. | 431 | 438 | 13.5 | 13.3 | 39.5 | 38.5 | 10,400 | 6,000 | 30 | 28 | 25 | 25 | 7.3 | 6.7 | 12.5 | — |
| 2. 33, M. | 459 | 468 | 15.3 | 15.6 | 45.0 | 44.5 | 7,900 | 5,700 | 56 | 34 | 190 | 59 | 12.9 | 10.2 | 13.7 | 14.0 |
| 3. 72, F | 385 | 380 | 11.8 | 11.5 | 37.5 | 37.0 | 8,500 | 6,000 | 55 | 50 | 45 | 40 | 8.3 | 8.1 | 19.5 | 18.1 |
| 4. 60, F. | 415 | 405 | 13.6 | 13.3 | 39.5 | 38.0 | 8,900 | 5,600 | 30 | 35 | 40 | 25 | 7.6 | 7.3 | 15.1 | 11.3 |
| 5. 10 M. | 435 | 444 | 13.2 | 13.1 | 41.5 | 39.0 | 12,400 | 4,300 | 15 | 10 | 10 | 10 | 6.3 | 5.6 | 15.6 | 11.3 |
| 6. 31 M. | 500 | 495 | 15.6 | 15.1 | 43.0 | 40.0 | 13,000 | 5,700 | 35 | 25 | 30 | 20 | 6.9 | 5.4 | 15.8 | 10.6 |
| 7. 13, M. | 505 | 495 | 14.5 | 14.3 | 43.0 | 39.0 | 11,500 | 4,500 | 10 | 15 | 10 | 10 | 5.3 | 6.5 | 17.3 | 15.1 |
| 8. 20, F. | 435 | 418 | 13.5 | 13.6 | 42.0 | 37.5 | 23,400 | 5,000 | 25 | 20 | 20 | 15 | 7.3 | 5.3 | 18.5 | 11.3 |
| 9. 36, M. | 503 | 490 | 13.9 | 13.5 | 43.0 | 39.5 | 10,700 | 4,700 | 25 | 20 | 20 | 18 | 7.5 | 6.6 | 13.6 | 10.1 |
| 10. 19, F | 485 | 455 | 13.6 | 13.3 | 42.5 | 39.0 | 18,600 | 5,500 | 25 | 15 | 15 | 10 | 8.1 | 5.7 | 18.5 | 15.1 |

の急性腹膜炎に対する有用性を裏付けたものといえよう。

副作用に関して、全例においてアレルギー、循環器系、消化器系等の副作用はなかった。また臨床検査値の本剤によると思われる異常も Table 5 にしめすごとく認められなかった。アミノ配糖体系抗生剤の特徴的な副作用である腎機能異常もなく、また聴力異常に関しては、音叉による検査のみであったが、特に異常を認めなかった。したがって本剤は副作用の少ない抗生剤の1つであるといえよう。

筋注による投与は、成人では局所痛、投与部位の硬結、投与量の制限の問題があり、また出血傾向のある患者では注射部位からの出血の問題があり、抗生剤のように、日に数回、数日間あるいはそれ以上の期間に亘って注射を繰り返さねばならぬ薬剤では、患者の苦痛はかなりのものとなる。その上、小児とくに新生児、そのうちでも未熟児に対しては筋萎縮症の問題があり、*P. aeruginosa* などの混合感染があっても筋注が出来ず、これが、今日アミノ配糖体系抗生剤の有用性が認められながら、実際上の使用が困難である原因の1つとなっている。欧米の諸外国においては、以前よりアミノ配糖体系抗生剤の静注および点滴静注が実用化されているが、最近本邦でも一部の薬剤で点滴静注の適応が認められつつある。HAPA-B は副作用の少ない点、安全性の高い点よりみて、点滴静注および静注等の適応が大きい薬剤であると考えられる。これらの適応取得は今後の課題であるといえるが、有用性の高い投与方法と考えられる。

以上の結果より HAPA-B は外科的感染症とくに胆道系感染症、急性腹膜炎等に使用して極めて有用な薬剤の1つであるといえる。

謝 辞

稿を終えるに当り、濃度測定および一部の菌の MIC 測定にあられた諸氏に深謝する。

文 献

- 1) 上田 泰, 清水喜八郎編: 化学療法ハンドブック, Aminoglycoside 系抗生物質 (塩田憲三). 197~207, 永井書店, 1980
- 2) 山口憲三, 原 耕平: 抗菌剤の選択とその臨床応用. グラム陰性桿菌感染症の薬剤選択と使い方. 内科 48(3): 408~414, 1981
- 3) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム, HAPA-B, 1984
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 5) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫: Doxycycline 静注液の組織内濃度について. *Jap. J. Antibiotics* 28:

- 775~777, 1975
- 6) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI : Dibekacin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 26 : 377~378, 1978
- 7) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI : Bacampicillin concentration in various tissues of patients. *Chemotherapy* 27 (Suppl. 4) : 202~205, 1979
- 8) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村孝, 三上二郎, 佐藤佳郎 : Cefmetazole の組織内濃度について。とくに炎症組織内濃度の経時的変化について。 *Chemotherapy* 27 : 275~282, 1979
- 9) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI : Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. In *Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of 11 th ICC and the 19 th ICAAC, American Society for Microbiology, Washington, D. C., Vol. I* : 236~238, 1980
- 10) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄 : Cefamandole の組織内濃度について。特に炎症との関係について。 *Chemotherapy* 27 (Suppl. 5) : 340~347, 1979
- 11) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 笠井一弘, 重栖幹夫, 藤本和巳 : Cefotaxime の人組織内濃度について (特に炎症組織内動態について)。 *Chemotherapy* 27 (Suppl. 1) : 81~88, 1980
- 12) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄 : 6059-S の人組織内濃度について (特に筋注による組織内動態)。 *Chemotherapy* 28 (Suppl. 7) : 263~273, 1980
- 13) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE : Cefoperazone concentration in bile and gall bladder wall after intravenous administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18 : 980~982, 1980
- 14) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄 : Cefoperazone の人組織内濃度について (特に組織内動態について)。 *Chemotherapy* 29 : 637~645, 1981
- 15) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘 : Cefmenoxime (SCE-1365) の炎症組織内濃度について。 *Chemotherapy* 29 (Suppl. 1) : 225~239, 1981
- 16) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美 : Dibekacin の臨床的研究。人体各種組織内濃度および点滴静注による治療。 *Jap. J. Antibiotics* 34 : 890~903, 1981
- 17) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美 : KW-1070 (Fortimicin)。 *Chemotherapy* 29 (Suppl. 2) : 371~381, 1981
- 18) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 葛西洋一, 中西昌美, 加藤 博, 松田繁雄 : Tobramycin 点滴静注投与における臨床的研究。 *Jap. J. Antibiotics* 34 : 1158~1172, 1981
- 19) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斎藤美知子, 八反田薫, 戸次英一, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一 : Amikacin 点滴静注の臨床的研究。 *Jap. J. Antibiotics* 35 : 897~908, 1982
- 20) HASHIMOTO, I. ; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI : Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. In *Current Chemotherapy and Immunotherapy, Proc. of the 12 th ICC, Amer. Soc. Microb. Vol. I* : 358~360, 1982
- 21) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI : Dibekacin concentration in infected tissues from patients after intramuscular injection and intravenous drip infusion. In *Current Chemotherapy and Immunotherapy, Proc. of the 12 th ICC, Amer. Soc. Microb. Vol. II* : 815~817, 1982
- 22) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斎藤美知子, 八反田薫, 戸次英一, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 出口浩一 : Gentamicin 点滴静注の臨床的研究。 *Jap. J. Antibiotics* 36 : 55~70, 1983
- 23) 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 奥田隆夫 : Cefpiramide (SM-1652) の人組織内濃度について。 *Chemotherapy* 31 (Suppl. 1) : 169~179, 1983
- 24) SAWADA, Y. ; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI : Clinical pharmacokinetics of sulbactam plus cefoperazone in infected tissues following intravenous administration. *Proc. 13 th ICC, PS*

- 4.1/6~14, 28 th Aug. to 2 nd Sept., 1983 (Vienna)
- 25) HASHIMOTO, I. ; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI, Y. KASAI, H. KATOH & S. MATUDA : Latamoxef concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. Proc. 13 th ICC, PS 4.2/10~22, 28 th Aug. to 2 nd Sept. 1983 (Vienna)
- 26) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. SAITOH, E. BEKKI & M. TUJISAKI : Tissue concentration and clinical efficacy of MT-141 on acute peritonitis and biliary tract infection following intravenous administration. Proc. 13 th ICC, SE 4.2/5~6, 28 th Aug. to 2 nd Sept., 1983 (Vienna)
- 27) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 戸次英一, 齋藤美知子, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一 : AT-2266 の基礎的・臨床的研究 (臨床効果と組織内濃度)。Chemotherapy 32 (Suppl. 3) : 936~946, 1984
- 28) 中西昌美, 吉本正典, 西代博之, 葛西洋一, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 齋藤美知子, 戸次英一 : Sulbactam/Cefoperazone 合剤の人組織内濃度について。Chemotherapy 32 (Suppl. 4) : 379~391, 1984
- 29) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 齋藤美知子, 辻崎正幸, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一 : MT-141 のヒト組織内濃度について。Chemotherapy 32 (Suppl. 5), : 87~98, 1984
- 30) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 齋藤美知子, 戸次英一, 辻崎正幸, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一, 出口浩一 : Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32 (Suppl. 7) : 463~480, 1984
- 31) 岡本綾子 : 抗菌剤の選択とその応用。原因菌不明症例の抗生剤選択と使い方 C. 胆道感染症。内科 48 : 430~433, 1981

CLINICAL STUDIES ON HAPA-B FOLLOWING INTRAMUSCULAR
ADMINISTRATION ON BILIARY TRACT INFECTION AND ACUTE
PERITONITIS
(TISSUE CONCENTRATION AND CLINICAL EFFICACY)

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA and JIROH MIKAMI
Department of Surgery, Tenshi General Hospital
(Franciscan Missionaries of Mary)

EIICHI BEKKI
Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital
(Franciscan Missionaries of Mary)

MASANORI YOSHIMOTO and YOSHIMI NAKANISHI
First Surgical Department, School of Medicine, Hokkaido University

A new aminoglycoside antibiotic, HAPA-B for parenteral use, was administered intramuscularly to 10 patients; 4 with acute or subacute cholecystitis with cholelithiasis, 3 with acute localized peritonitis due to phlegmonous appendicitis and 3 with acute diffuse peritonitis due to gangrenous perforative appendicitis. HAPA-B in a dose of 200 mg was administered twice a day for 4 to 7 days preoperative patients with biliary tract infection and postoperative patients with acute peritonitis. Clinical response was excellent in 4 cases, good in 6 cases, fair and poor in none. No adverse effect was observed. The organisms were isolated in 8 cases (12 strains), 8 were *E. coli*, 2 were *K. pneumoniae* and 2 were *S. faecalis*. The MICs of HAPA-B against *E. coli* were 0.39 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$ in 10^6 cells/ml. The MIC of HAPA-B against *K. pneumoniae* was 0.78 $\mu\text{g/ml}$ and those against *S. faecalis* were 6.25 and 12.5 $\mu\text{g/ml}$.

Before the operation of above cases (4 with biliary tract infection and 6 with acute peritonitis), HAPA-B in a dose of 200 mg was administered intramuscularly, the materials of common duct bile, gall bladder wall, the appendix, ascites and serum samples were taken during the operation. HAPA-B concentration was determined by agar well bioassay method with *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as a test organism. HAPA-B concentrations in common duct bile were 0.67 to 2.27 $\mu\text{g/ml}$ (mean $1.55 \pm 0.58 \mu\text{g/ml}$) at 92 to 102 minutes after intramuscular administration. HAPA-B concentrations in gall bladder bile were 0.29 to 1.22 $\mu\text{g/ml}$ (mean $0.59 \pm 0.43 \mu\text{g/ml}$), those in gall bladder wall were 3.45 to 6.05 $\mu\text{g/g}$ (mean $4.83 \pm 1.07 \mu\text{g/g}$). HAPA-B concentrations in purulent ascites ranged from 2.44 to 14.89 $\mu\text{g/ml}$ (mean $7.87 \pm 5.09 \mu\text{g/ml}$) at 10 to 215 minutes after intramuscular administration. HAPA-B concentrations in mucous membrane of appendix were 1.12 to 5.52 $\mu\text{g/g}$ (mean $2.35 \pm 1.75 \mu\text{g/g}$), those in other part of appendix were 1.45 to 6.64 $\mu\text{g/g}$ (mean $2.85 \pm 1.92 \mu\text{g/g}$), and those in pus in the appendix were 0.71 to 3.96 $\mu\text{g/ml}$ (mean $1.63 \pm 1.56 \mu\text{g/ml}$). HAPA-B concentrations in infected tissues, purulent ascites and other body fluids were almost higher than MICs of HAPA-B against isolated organisms.

Therefore, it was supported that HAPA-B could be used safely and usefully by intramuscular administration to biliary tract infection and acute peritonitis.