

## HBK の腹腔内浸出液移行と消化器 術後の腹腔内膿瘍に対する臨床効果の検討

相川直樹・奥沢星二郎・鈴木啓一郎・石引久弥

慶応義塾大学医学部外科学教室

HBK の腹腔内浸出液移行と消化器術後の腹腔内膿瘍に対する治療効果を検討した。

胃癌根治術後に感染予防の目的で HBK を 1 回 75mg, 1 日 2 回筋注投与した 3 例の成人において, 術後 3 日間にわたり腹腔内浸出液を採取, 浸出液中の HBK 濃度を bioassay により測定した。3 例の浸出液中濃度の平均値は術後 1 日目 0.69  $\mu\text{g/ml}$ , 2 日目 1.72  $\mu\text{g/ml}$ , 3 日目 1.98  $\mu\text{g/ml}$  であり, HBK の *in vitro* における抗菌力からみて, 腹腔内汚染菌種の多くに対し抗菌力が期待できるものと考えた。

臨床的検討では腹腔内膿瘍 3 例に本剤を 1 日量 100~200 mg 使用したが, 臨床効果は 3 例とも無効であった。菌検索の結果, 2 例は *P. aeruginosa* の単独感染, 1 例は *P. aeruginosa* とグラム陰性桿菌, グラム陽性球菌の混合感染であったが, 全例において HBK 投与により *P. aeruginosa* は除菌されなかった。副作用としては 6 例において本剤投与に直接関連する自・他覚的臨床症状の異常ならびに検査値異常を認めなかった。腹腔内感染症における本剤の臨床的有用性に関し結論を得るには, さらに症例を重ねて検討を要するものと考えられた。

### I. 対象・方法

#### 1. 腹腔内浸出液移行の検討

HBK は DKB の誘導体で明治製菓(株)で開発された新しいアミノ配糖体系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌に対し AMK より優れた抗菌力を示し, *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対して GM, AMK 同様の強い殺菌的抗菌力を有することが知られている<sup>1)</sup>。一方, 動物実験による腎毒性, 聴器毒性の検討では, 本剤は DKB に比べ毒性が軽減化されている<sup>2)</sup>。

今回われわれは, 胃癌手術症例において術後の腹腔内浸出液中への HBK の移行を測定するとともに, 消化器術後の腹腔内膿瘍に対する本剤の臨床効果を検討したので報告する。

胃癌根治術後に感染予防の目的で本剤を投与した 3 例において, 術後 3 日間に得られた腹腔内浸出液中への本剤の移行を検討した。対象患者は年齢 44~58 (平均 51.0) 歳, 体重 39.5~63.5 (平均 48.5) kg, 男性 2 例, 女性 1 例である (Table 1)。本剤の投与方法は 1 回 75 mg を 1 日 2 回筋注, 投与期間は 6~8 (平均 7) 日, 総投与量は 900~1200 (平均 1050) mg であった。

腹腔内浸出液の採取方法は, 手術終了直前に上腹部正中創より左横隔膜下にバルーンカテーテルを挿入留置

Table 1 Prophylactic use of HBK in postoperative patient

No.	Case Age	Sex B.W.	Diagnosis	Operation	Daily dose Duration (Total dose)	Remarks
P-1	H.S. 44Y.	Female 42kg	Gastric cancer	Subtotal gastrectomy	75 mg $\times$ 2 7 days (1050 mg)	Fever for 5 days No postoperative infection
P-2	A.T. 51Y.	Male 39.5kg	Gastric cancer	Subtotal gastrectomy	75 mg $\times$ 2 8 days (1200 mg)	Fever for 7 days Changed to CET
P-3	S.S. 58Y.	Male 63.5kg	Gastric cancer Inguinal hernia	Subtotal gastrectomy McVay Operation	75 mg $\times$ 2 6 days (900 mg)	Subphrenic abscess Wound infection developed Changed to CMZ

Table 2 Cases of abdominal abscess treated with HBK

No.	Case Age	Sex B.W.	Infection (Underlying Disease)	Organisms before HBK [sensitivity, disc]	Chemotherapy before HBK (effect)	HBK Daily dose (total dose)	Duration (days)	Effect	Side effect	Remarks
1	K.S. 46Y.	Male 60.5kg	Subphrenic abscess (malignant lymphoma of the stomach)	<i>P.aeruginosa</i> [GM, AMK(##), CBPC(+)]	SN401 2g/day GM 120mg/day (poor)	50mg × 2 im (1600mg)	16	Poor	(-)	Combined with CBPC after 12 days of HBK treatment
2	N.K. 69Y.	Male 41.0kg	Subphrenic abscess (metastatic liver cancer)	<i>P.aeruginosa</i> [GM(##)]	None	75mg × 2 div (825mg)	6	Poor	(-)	
3	E.S. 48Y.	Female ca 45kg	Intraperitoneal abscess (ovarial cancer)	<i>P.aeruginosa</i> (GM(##)) <i>Enterobacter</i> sp. (GM(##)) <i>E. faecalis</i>	6315S 1g/day (poor)	100mg × 2 div (1100mg)	6	Poor	(-)	Changed to CMX and SISO after 6 days of HBK treatment



日2回点滴静注した。投与期間は6~16(平均9.8)日、総投与量は825~1600(平均1175)mgであった。

臨床効果の判定基準は、本剤投与開始後3日以内に自・他覚的所見の改善を認めたものを有効(Good)、自・他覚的所見の改善に4日以上を要したものをやや有効(Fair)、自・他覚的所見が不変または増悪したものを無効(Poor)とした。また、本剤投与前後に腹腔ドレーンの排液の細菌学的検索を行ない、分離菌の変化を検討した。

副作用の検討は腹腔内膿瘍症例3例ならびに胃癌術後感染予防例3例の計6例を対象とした。本剤投与後の自・他覚的臨床症状の異常を観察、また本剤投与前後の白血球数、ヘモグロビン、血小板数、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ(ALP)、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン値の変動を検討した。

## II. 結 果

### 1. 腹腔内浸出液移行の検討

胃癌根治術症例3例における術後3日間の腹腔内浸出液量は、1日目100~170(平均131)ml、2日目15~50(平均27)ml、3日目6~20(平均15)mlであった。浸出液中のHBK濃度は1日目0.38~0.95(平均0.69) $\mu\text{g/ml}$ 、2日目1.30~2.18(平均1.72) $\mu\text{g/ml}$ 、3日目1.33~3.08(平均1.98) $\mu\text{g/ml}$ であった(Fig. 1)。浸出液量と濃度の積であらわされるHBK総排出量は平均で1日目83.3 $\mu\text{g}$ 、2日目46.7 $\mu\text{g}$ 、3日目30.4 $\mu\text{g}$ であった。

### 2. 臨床的検討

腹腔内膿瘍症例3例におけるHBKの臨床効果は3例とも無効(Poor)であった(Table 2)。細菌学的効果は1例は菌種の増加、1例は不変、1例は不明であった。以下各症例ごとに経過を述べる。

症例1は46歳男性、胃の悪性リンパ腫のため胃全摘術(脾尾部・脾合併切除)を施行した患者である。術後5日目より横隔膜下膿瘍となり、CTX 4g/日とGM 120mg/日併用したが無効で、術後8日目よりCTXをSN 401 2g/日に変更したが改善がみられず、術後17日目よりHBK 1回50mg、1日2回筋注の単独投与を行なった。HBK投与前の腹腔ドレーンよりの浸出液の培養では*P. aeruginosa*が分離され、1濃度ディスク法による感受性検査はGM、AMKに(卅)を示した。HBK投与開始後も下熱傾向みられず、排膿も持続し、6日後の培養では*P. aeruginosa*に加え、 $\alpha$ -hemolytic streptococcus、*B. fragilis*、*Peptococcus* sp.が出現したためCBPCを追加した(Fig. 2)。臨床効果は無効、細菌学的効果は菌種の増加と判定した。

症例2は69歳の男性、S状結腸癌の肝転移に対し拡

大左葉切除を施行した症例である。術後腹腔ドレーンより排液が続き時々発熱があったが、34日目に発熱とともに左横隔膜下のドレーンより膿の流出を認めたため横隔膜下膿瘍と診断した。HBK 1回75mgを5%ブドウ糖50mlに溶解1日2回点滴静注した。HBK投与前のドレーンの膿の培養では*P. aeruginosa*が分離され、GMに対する1濃度ディスク法による感受性検査は(卅)であった。HBK開始後も7日以上にわたり発熱が持続、白血球数も開始前の9200より4日後には13500と増加、炎症症状の改善は認められなかった。臨床症状は無効と判定した。HBK投与後の培養結果で*P. aeruginosa*が認められたため細菌学的効果は不変とした。

症例3は48歳女性、卵巣腫瘍術後の腸閉塞に対し他院で癒着剝離術施行、その後腸瘻となり来院した患者である。仙骨前面に膿瘍を認めたため6315-S 2g/日投与したが無効のため中止し、HBK 1回100mgを5%ブドウ糖100mlに溶解、1日2回点滴静注した。本剤開始前の膿培養では*P. aeruginosa*、*Enterobacter* sp.、*E. faecalis*が分離され、前二者の菌はGMに対する1濃度ディスク法による感受性検査で(卅)を示した。HBK開始後6日間にわたり発熱持続、排膿量も変化なく臨床的に改善を認めなかったため本剤を中止、CMXとSISOに変更した。臨床効果は無効と判定した。投与後の培養では*Enterobacter* sp.は消失したが、*P. aeruginosa*、*E. faecalis*は不変で*C. albicans*が出現した。しかしこの培養の検体採取はHBK中止直後でなくCMXとSISOの投与後であったため、HBKの細菌学的効果は不明とした。

胃癌術後の感染予防目的で本剤を1日150mg投与した3例のうち1例では7日以上発熱が持続したため本剤を中止、CETに変更した。また、他の1例では術後に発熱持続、5日目に腹腔ドレーンより排膿を認め、培養で*Enterobacter* sp.、*Klebsiella* sp.、*Acinetobacter* sp.

Fig. 3 Laboratory findings in patients treated with HBK

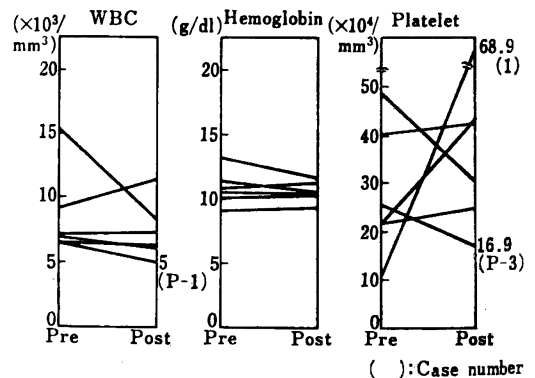
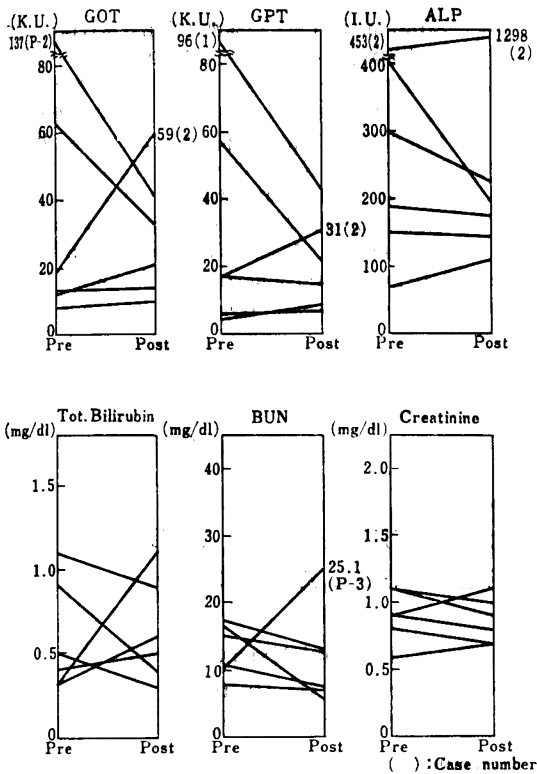


Fig. 4 Laboratory findings in patients treated with HBK



*X. maltophilia*,  $\beta$ -hemolytic streptococcus, *Peptococcus* sp. を認め横隔膜下膿瘍と診断した。本例では術後 12 日目には腹部正中創の感染も認めた。残りの 1 例では術後感染症は見られなかった。

副作用の検討は術後感染予防投与 3 例、腹腔内膿瘍 3 例の計 6 例に施行したが、6 例全例に本剤投与に関連したと考えられる自・他覚的臨床症状の異常は認めなかった。末梢血ならびに臨床化学検査の変化はそれぞれ Fig. 3, Fig. 4 に示した。白血球数ならびにヘモグロビン値の異常はみられなかった。血小板数は症例 1 で術後  $689 \times 10^3/\text{mm}^3$  へと増加したが、この変動は脾摘によるものと解釈された。また症例 P-3 では HBK 投与後  $169 \times 10^3/\text{mm}^3$  へと減少したが、手術当日ならびに翌日に投与されたマイトマイシン C (計 30 mg) の影響と考えられた。GOT, GPT, ALP 値は症例 2 において HBK 投与後上昇がみられたが、基礎疾患である肝腫瘍と肝切除術の影響と判断した。総ビリルビン (T. Bilirubin) 値は異常な変動はみられなかった。BUN は症例 P-3 において HBK 投与終了 2 日後に 25.1 mg/dl へ上昇したが、同時に測定した血清クレアチニン値は 0.9 mg/dl と

正常範囲内であり、この時期に合併した横隔膜下膿瘍のための体蛋白の異化亢進による変動と解釈された。なお本例では HBK 投与終了 4 日後の追跡検査で BUN は 11.0 mg/dl と正常域に回復していた。血清クレアチニン値は HBK 投与による異常増加はみられなかった。以上の臨床検査値では HBK 投与に直接関連した異常所見は認められなかった。

### III. 考 察

消化器外科術後の腹腔内感染症の原因菌は手術対象臓器の常在細菌が大部分を占める<sup>4)</sup>。主要な細菌としては、グラム陰性桿菌の *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *P. aeruginosa*, *Bacteroides* と、グラム陽性球菌の *E. faecalis*, *S. aureus* などであり<sup>4,5)</sup>、これらの菌のうち *E. faecalis* と *Bacteroides* を除く菌に良好な抗菌力を有する HBK について、消化器外科領域における有用性を検討した。

胃癌術後症例 3 例において HBK の腹腔内浸出液中への移行を検討した結果では、1 日投与量 150 mg で、腹腔内浸出液中濃度は最低 0.38  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、最高 3.08  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、各日の平均では 0.69~1.98  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。 $\beta$ -ラクタム系抗生物質の腹腔内浸出液中濃度は約 2~20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の範囲にあり<sup>6)</sup>、HBK の濃度は低いが、これは当然のことながら HBK の投与量が少ないことが最大の原因である。浸出液中への総排出量と投与量の比という観点から移行性をみた場合は、HBK は 0.56% (1 日目、3 例平均) となり、 $\beta$ -ラクタム系薬剤 (0.05~0.5%) よりも劣るものではない。また、前述した腹腔内感染症の主要原因菌に対する HBK の MIC は 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下にあるものが多く<sup>7)</sup>、浸出液中での抗菌効果は期待できるものと考えられる。

しかしながら、術後感染防止の目的で本剤 1 日 150 mg を単独使用した 3 例中 1 例には、本剤使用中から横隔膜下膿瘍が発生した。

また、術後の腹腔内膿瘍の治療に HBK を用いた 3 例においても、本剤の臨床効果は全例無効であった。本剤投与前の培養では 3 例とも *P. aeruginosa* が分離され、いずれも GM に対し感受性を示していたが、HBK 投与により除菌された症例はなかった。3 例中 2 例は他剤 (SN 401+GM, 6315 S) 無効例であり、アミノ配糖体系薬剤単独の効果を期待するには無理のあった難治症例であったために、このような臨床効果の結果となったと考えられる。

以上のように、3 例という少数例の検討ではあるが腹腔内膿瘍に対する本剤の有効性は証明されなかった。しかしながら本剤の腹腔内浸出液中への移行性の点からは効果の期待出来る薬剤でもあるので、腹腔内感染症に対

する本剤の有用性に関する結論を得るには、さらに症例を追加し検討を要するものと考えらる。

文 献

- 1) 三橋 進: 新薬シンポジウム (2), HBK, 抗菌力. *Chemotherapy* 32: 257, 1984
- 2) 斎藤 篤, 秋吉正豊: 新薬シンポジウム (2), HBK, 腎毒性, 聴器毒性. *Chemotherapy* 32: 258, 1984
- 3) Aikawa, N.; K. Tsuyuki, Y. Hanatani, S. Okusawa & K. Ishibiki: Intraperitoneal exudate levels of cefoperazone in patients after gastrectomy. in Sixth International Cefoperazone Symposium *Excerpta Medica*, Princeton, pp. 432~441, 1982
- 4) 相川直樹, 花谷勇治, 露木 寛, 石引久弥, 山本修三: 消化器手術時の腹腔内汚染菌ならびに cefotiam (CTM) の腹腔内浸出液移行について, *医学と薬学*, 8: 1433~1437, 1982.
- 5) 相川直樹, 鈴木啓一郎, 石引久弥, 阿部令彦: 腹膜炎治療のノウ・ハウ. 術前・術後の管理—抗生物質の使い方—*臨床外科*, 40: 207~213, 1985
- 6) KONDO, S; K. IINUMA, H. YAMAMOTO, K. MAEDA & H. UMEZAWA: Syntheses of 1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-kanamycin B and-3', 4'-dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. *J. Antibiotics* 26: 412~415, 1973

## STUDIES ON THE INTRAPERITONEAL EXUDATE LEVELS OF HBK AND CLINICAL EFFECTS OF THE HBK IN THE TREATMENT OF INTRAPERITONEAL ABSCESS

NAOKI AIKAWA, SEIJIRO OKUSAWA, HIROICHIRO SUZUKI and KYUYA ISHIBIKI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

The intraperitoneal exudate levels of HBK were determined in three patients underwent subtotal gastrectomy for gastric carcinoma. HBK was given intramuscularly in a dosage of 75 mg twice a day and intraperitoneal exudate was collected for the first three postoperative days through a catheter placed in the left subphrenic space. The bioassay determination of the mean HBK concentration in the exudate indicated to be 0.69, 1.72 and 1.98  $\mu\text{g/ml}$  for the first to third postoperative days, respectively.

The clinical effects of HBK in the treatment of postoperative intraabdominal abscess were analysed in three adult patients. HBK was administered in the amount of 100~200 mg per day for 6 to 16 days. Clinical effects were poor in all patients. *P. aeruginosa* was isolated in all cases before the treatment and HBK administration did not eradicate *P. aeruginosa* in all cases. No adverse reaction of the HBK administration was observed in six patients.