

新アミノ配糖体抗生物質 HBK (点滴静注) の腹水中移行と
腹膜炎に対する臨床効果

田中承男, 小林雅夫, 岡 隆 宏

京都府立医科大学第二外科

戸 田 省 吾

国立奈良病院外科

藤 森 千 尋

大阪鉄道病院外科

井 岡 二 朗

近江八幡市民病院外科

牧 野 弘 之

湖北総合病院外科

吉 田 隆 行

公立南丹病院外科

門 谷 洋 二, 浜 頭 憲一郎

明石市民病院外科

栗 岡 英 明

京都第一赤十字病院外科

中 田 雅 支

健保鞍馬口病院外科

李 哲 柱

愛生会山科病院外科

内 藤 和 世

京都府立与謝の海病院外科

新アミノ配糖体抗生物質 HBK を点滴静注により投与し, 薬剤の腹水中移行と安定性, 腹膜炎に対する臨床効果および胃癌術後の感染予防効果について検討し, 次の結論を得た。

(1) 腹膜炎 5 例, 胃癌 11 例, 計 16 例の術後に HBK を投与し, その血中および腹水中移行を検討した。75 mg を 1 時間で点滴静注した場合の血中濃度は, 点滴終了時にピークに達し, 16 例の平均は 3.92 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, その後漸減した。

一方, 腹水中濃度は点滴終了 2 時間後がピークで, 平均濃度は 1.24 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。腹水中 HBK 濃度の減少は緩かで, 点滴終了後 12 時間でも 0.71 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と, 血中に比べ高い濃度を認めた。

(2) HBK のヒト腹水中での安定性試験では, いずれの濃度, 温度, 期間の区分でも力価の低下は認められなかった。

(3) 急性腹膜炎 6 例に術後 HBK (75 mg, 1 時間点滴) を単独で使用し, 有効率 67% の成績を得た。

(4) 胃癌症例の胃全摘術後 10 例と胃亜全摘術後 1 例に HBK 単独の点滴静注を行ない, その感染予防効果を検討した。判定可能であった 5 例のうち, 予防効果を示したのは 2 例 (40%) のみで, 感染防御能の低下が予想される悪性腫瘍患者の major surgery 後には HBK 単独で全ての

菌種をカバーするのは困難であった。

(5) HBK の投与後、軽度の GOT, GPT の上昇が 3 例に、BUN の上昇が 1 例に認められたが、いずれも HBK との関係はないものと思われた。

HBK は、梅沢浜夫博士らによって合成され、明治製菓(株)で開発された新しいアミノ配糖体抗生物質で、Dibekacin (DKB) の誘導体 1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-3', 4'-dideoxykanamycin B である¹⁾。DKB と同様グラム陽性菌、グラム陰性菌に広く抗菌スペクトルを有し、その作用は殺菌的である。本剤はアミノ配糖体抗生物質不活化酵素、APH(3'), AAD(4') の他、AAD(2'') によっても不活化を受けず、Gentamicin, Tobramycin, Dibekacin 耐性菌の一部に有効性を示すとされている。

本剤の筋注投与により高い血中濃度が得られ、良好な組織移行が認められている。特に腎への移行率が高く、ヒトに筋注した場合の血中半減期は約 2 時間で、投与後 24 時間までの尿中排泄率は約 60~70% であると言われている。また、外科領域の感染症にも高い有効性と安全性が報告されている²⁾。

今回、われわれは HBK の点滴静注後の腹水中への移行性および腹水中での安定性について検討するとともに、本剤の腹膜炎に対する臨床効果ならびに胃全摘術を施行した胃癌症例に対する術後感染予防効果についても検討したので報告する。

I. 方 法

(1) HBK の血中および腹水中移行

試験材料採取スケジュールを Fig. 1 に示した。すなわち、腹膜炎 5 例および胃癌 11 例計 16 例について、手術終了後 1 時間以内に HBK の点滴静注を開始し、HBK 投与前、投与開始 1 時間後、3 時間後、6 時間後に採血し血清分離後凍結保存した。

また、腹腔内浸出液(腹水)については、HBK 投与開始 1 時間後、3 時間後、6 時間後に蓄積量を計測のうえ、2 ml を採取し直ちに凍結保存した。翌朝の第 2 回目投与前(第 1 回投与約 12 時間後)、投与開始 2 時間後、

更に翌日夕の第 3 回目投与前、2 時間後と、可能な限り HBK 投与前、投与開始 2 時間後で血液と腹水の採取を繰り返した。

全例にドレーンが挿入されているため、腹水はドレーンに接続したチューブで採取ビンに集め、その蓄積量を測定した。腹水の蓄積は手術翌日の第 2 回目投与までとし、それ以後の腹水採取はドレーンからのスポット採取とした。

HBK の濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層平板カップ法で行なった。

(2) HBK のヒト腹水中での安定性試験

HBK 原末(Lot No. STD-2S : 709 μg (力価)/mg) を無菌水に 2,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度に溶解したのち腹水と混和し、2, 10, 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度となるように調製した。その 1 ml をスピッツ管に分取し、室温(25~27°C)、冷蔵庫(5°C)、および凍結庫(-20°C)に、0 (Initial), 1, 2, 4, 7, 11, 15, 20, 30, 50 日間保存し、HBK の残存力価の測定を *B. subtilis* ATCC 6633 株を用いた薄層平板カップ法で行なった。

(3) 臨床的検討

昭和 59 年 3 月から昭和 59 年 9 月までに京都府立医科大学第二外科、およびその関連施設に入院した汎発性腹膜炎 5 例、限局性腹膜炎 1 例に対し、術後に HBK の点滴静注を行ない、その有効性と安全性を検討した。

また、胃全摘術を施行した胃癌 11 例および胃亜全摘術を施行した胃癌 1 例に HBK を点滴静注し、その術後感染予防効果について検討した。

HBK の投与方法は、いずれも 1 回 75 mg を生食液に溶解し、原則として 1 日朝夕 2 回、1 時間かけて点滴静注することとした。なお、投与期間は最低 3 日間とし、腹腔内投与、腹腔洗浄液への抗生剤の混入は行なわなかった。

腹膜炎に対する効果の判定は、臨床症状の改善、ドレーンからの分離菌の消長等を勘案し、主治医が次の基準により著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で行なった。

著効：自覚的所見の消失、他覚所見の正常化および起炎菌の消失のいずれもが 5 日以内に認められた場合。

有効：上記項目 3 のうち 2 項目に改善あるいは正常化、陰性化がみられた場合。

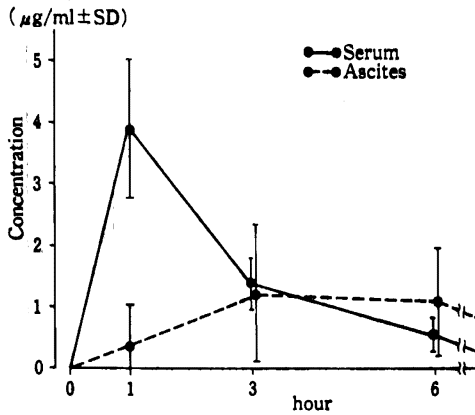
やや有効：上記 3 項目のうち 1 項目に改善、正常化、陰性化がみられた場合。

無効：上記 3 項目のいずれにも改善がみられない

Fig. 1 Schedule of sampling

No. of observation	1		2		3		4	
Time (hr.)	0	1	3	6	0	2	0	2
HBK DIV (1hr.)	ope.				[1]	[2]	[3]	[4]
Serum	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
Ascite	-1-2-		3-4-	5	6	7		

Fig. 2 Average concentration of HBK after i.v. drip infusion of 75mg for 1 hour



か、または増悪した場合。

II. 成績

(1) HBK の血中および腹水中への移行

腹膜炎 5 例および胃癌 11 例について、血清中の HBK 濃度を測定した (Table 1)。HBK 75 mg 1 時間点滴終了直後の 16 例の平均血中濃度は、 $3.92 \pm 1.13 \mu\text{g/ml}$ (平均 \pm S. D.) で、点滴開始 3 時間後では $1.37 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後では $0.56 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$ と漸減した。

手術後 2 日目以降 7 日目までの HBK 投与開始 2 時間後の血中濃度は、平均で 2 日目; $2.53 \mu\text{g/ml}$ 、3 日目; $2.37 \mu\text{g/ml}$ 、4 日目; $2.07 \mu\text{g/ml}$ 、5 日目; $2.40 \mu\text{g/ml}$ 、6 日目; $3.19 \mu\text{g/ml}$ 、7 日目; $3.09 \mu\text{g/ml}$ であった。

腹水中の濃度は、HBK 75 mg 1 時間点滴終了直後 $0.34 \pm 0.71 \mu\text{g/ml}$ (平均 \pm S. D.) となり、点滴開始 3 時間後に $1.24 \pm 1.13 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し、6 時間後

Table 3 Remaining rate of antimicrobial activity of HBK in human ascitic fluid

Preservation temperature	Concentration of HBK ($\mu\text{g/ml}$)	Initial 0	Day 1	2	4	7	11	15	20	30	50
Room temperature (25-27°C)	2 $\mu\text{g/ml}$	100%	103%	106%	105%	—	—	—	—	—	—
	10	100	96	102	102	—	—	—	—	—	—
	40	100	98	107	101	—	—	—	—	—	—
5°C	2	100	96	103	100	100	101	98	97	101	—
	10	100	97	104	98	98	104	99	97	100	—
	40	100	97	101	103	98	103	98	98	98	—
-20°C	2	100	98	101	101	104	102	105	99	100	102
	10	100	98	103	98	98	102	105	99	98	96
	40	100	99	100	103	98	100	96	98	105	99

— : not done

Table 4 Clinical efficacy of HBK on peritonitis

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Operation	Dose (mg)	Duration (days)	Isolated organisms (MIC $\mu\text{g/ml}$)	Clinical efficacy	Side effects
1.	69	M	39	Pan-peritonitis	Perforation of gastric ulcer	Gastrectomy	75 \times 2 75 \times 1	3 1	<i>T. glabrata</i> → (-)	Good	(-)
2.	39	M	59	Pan-peritonitis	Acute appendicitis	Appendectomy	75 \times 1 75 \times 2	1 3	Unknown	Good	(-)
3.	17	F	55	Pan-peritonitis	Acute appendicitis	Appendectomy	75 \times 1 75 \times 2	1 2	<i>E. coli</i> * (1.56) <i>E. coli</i> ** (0.78) <i>S. equinus</i> (12.5) <i>B. fragilis</i> (>100) → <i>E. coli</i> * (1.56) <i>E. coli</i> ** (0.78) <i>B. fragilis</i> (>100)	Fair	(-)
4.	33	M	50	Pan-peritonitis	Perforation of duodenal ulcer	Gastrectomy	75 \times 1 75 \times 2	1 3	<i>C. albicans</i> → <i>P. acnes</i> (50)	Poor	(-)
5.	58	F	51	Localized peritonitis	Acute appendicitis	Appendectomy	75 \times 2	9	<i>Klebsiella</i> → N.D.	Good	(-)
6.	42	M	60	Pan-peritonitis	Perforation of duodenal ulcer	Gastrectomy	75 \times 1 75 \times 2	1 15	Unknown	Good	(-)

* Lactose decomposition (+), Lysin decarboxylase (-)

** Lactose decomposition (-), Lysin decarboxylase (+)

には $1.12 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$ とやや減少した。

腹水中からの消失は緩徐で、翌朝（点滴終了後 12 時間）、第 2 回目投与開始前にも $0.71 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ と、血中濃度 $0.11 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$ に比べて高い濃度を維持していた (Table 2)。

Fig. 2 に HBK 点滴開始 12 時間後までの血中および腹水中の平均濃度の推移を示したが、血中濃度が点滴終了時ピークに達した後漸減するのに対し、腹水中濃度は遅れて上昇する傾向を認めた。

(2) HBK のヒト腹水中での安定性

室温では 4 日目まで、 5°C では 30 日目まで、 -20°C では 50 日目まで、HBK の残存力価を測定したが、いずれの温度、濃度区分でも力価の低下は認められず、腹水中では極めて安定であった (Table 3)。

(3) 臨床的検討

1. 腹膜炎に対する臨床効果

汎発性腹膜炎および限局性腹膜炎に対する HBK の臨床成績を Table 4 に示した。汎発性腹膜炎 5 例の基礎疾患は虫垂炎 2 例および胃・十二指腸潰瘍の穿孔 3 例で、限局性腹膜炎は急性虫垂炎によるものである。

これら 6 例の臨床効果は有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、有効率は 66.7% であった。

次に症例の概要を述べる。

症例 1 は 69 歳の男性で、胃潰瘍穿孔のために胃切除術を施行した。術中の腹腔内浸出液から *T. glabrata* が検出されたが、HBK 投与開始 4 日後に菌は陰性化し、臨床経過も良好であったため有効と判定した。

症例 2 は 39 歳の男性で、虫垂炎による汎発性腹膜炎の発症で、虫垂切除術と腹腔ドレナージを施行した。HBK 4 日間計 525 mg 使用し、菌検索は行なわれていないが、臨床経過良好で有効と判定した。

症例 3 は 17 歳の女性。虫垂炎による汎発性腹膜炎のため虫垂切除術および腹腔ドレナージを施行、HBK を 3 日間計 375 mg 使用した。*E. coli* (Lactose 分解能 (+), Lysine decarboxylase (-), MIC ; $1.56 \mu\text{g/ml}$), *E. coli* (Lactose 分解能 (-), Lysine decarboxylase (+), MIC ; $0.78 \mu\text{g/ml}$), *S. equinus* (MIC ; $12.5 \mu\text{g/ml}$), *B. fragilis* (MIC ; $>100 \mu\text{g/ml}$) が検出されたが、菌は HBK の投与により消失せず、3 日間のみで他剤に変更したものの白血球数の減少をみたためやや有効と判定した。

症例 4 は 33 歳の男性、十二指腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎で、広範囲胃切除術を施行し、術中 *C. albicans* を検出した。HBK 4 日間計 525 mg 投与後には *P.*

Table 5 Clinical efficacy of HBK on prophylactic use to totally gastrectomized patients

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Dosage schedule			Isolated organisms (MIC $\mu\text{g/ml}$)	Evaluation	Side effects
					Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (mg)			
7.	56	M	50	Gastric ca.	75×1 75×2	1 5	825	<i>S. faecalis</i> (50) → Negative	Good	(-)
8.	39	M	54	Gastric ca.	75×1 75×2	1 4	675	<i>E. lentum</i> (50)	Poor	(-)
9.	62	M	45	Gastric ca.	75×2	3	450	<i>E. coli</i> (0.78) <i>S. sunguis</i> (6.25) <i>B. fragilis</i> (>100)	Unknown	(-)
10.	57	M	44	Gastric ca.	75×1 75×2	1 3	525	<i>S. epidermidis</i> (0.1)	Poor	(-)
11.	60	M	70	Gastric ca.	75×1 75×2	1 2	375	<i>S. mutans</i> (6.25)	Unknown	(-)
12.	64	M	42	Gastric ca.	75×2	3	450	<i>K. pneumoniae</i> (1.56) <i>B. fragilis</i> (>100)	Unknown	(-)
13.	59	F	52	Gastric ca.	75×2	16	2,400	No growth on culture	Unknown	(-)
14.	73	M	49	Gastric ca.	75×1 75×2	2 2	450	<i>S. faecalis</i> (50) <i>C. albicans</i>	Unknown	(-)
15.	69	F	52	Gastric ca.	75×1 75×2	1 4	675	<i>S. epidermidis</i> (0.1)	Unknown	(-)
16.	60	M	52	Gastric ca.	75×1 75×2	1 4	675	<i>C. albicans</i> → Negative	Good	(-)
17.	69	F	54	Gastric ca.	75×1 75×2	1 7	1,125	No growth on culture	Poor	(-)

Table 6 Laboratory findings before and after administration of HBK

Number of Cases	Age Sex	Diagnosis	Underlying diseases	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	PLT ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (K.A.U.)	LAP (U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1.	69 M	Panperitonitis	Perforation of gastric ulcer	B 463	12.9	41.0	11,300		17	26			15.0	1.5
2.	39 M	Panperitonitis	Appendicitis	A 358	11.6	34.0	7,100	24.5	34	17	6.3	105	12.4	1.0
				B 516	15.2	45.9	18,500	33.8	8	8.0				
3.	17 F	Panperitonitis	Appendicitis	A 391	11.4	35.2	19,400	24.6	16	5	5.1	127	7.0	0.8
				B 387	12.5	35.2	11,300	34.3	22	10.1	210	7.6	0.7	
4.	53 M	Panperitonitis	Perforation of duodenal ulcer	A 369	12.0	34.3	9,700		16	10	5.0		17.1	0.9
				B	11.4	34.0	5,200	21.0						
5.	58 F	Localized Peritonitis	Appendicitis	A 377	11.3	32.4	10,000	41.8	14	14	9.0		20.7	0.8
				B 501	16.7	46.9	13,400		18	4.9	130	8.3	0.9	
6.	42 M	Panperitonitis	Perforation of duodenal ulcer	A 453	14.8	43.2	6,100		27	28	5.6	171	13.1	1.0
				B 447	14.0	44.0	7,700	16.4	13	4.2	151	17.0	0.9	
7.	56 M	Gastric cancer		A 336	10.4	32.0	12,200		33	31	20.3	477	18.0	0.7
				B 443	13.9	40.8	6,400	19.3	12	5.2	305	6.6	1.0	
8.	39 M	Gastric cancer		A 390	12.0	36.1	14,500	31.9	25	29		141	10.4	1.0
				B 439	12.2	38.0	9,600	34.7	9	10.0				
9.	62 M	Gastric cancer		A 347	9.8	30.2	12,800	26.9	11	51	10.0		29.9	1.0
				B 417	12.3	37.7	12,300	49.0	40	7.4				
10.	57 M	Gastric cancer		A 403	12.0	36.6	14,400		35	28	9.8		14.0	0.7
				B 406	9.6	33.7	6,700		28	69*				
11.	60 M	Gastric cancer		A 372	9.5	31.8	9,200		35	60	79		27.0	1.0
				B 487	15.5	44.2	5,600	23.5	16	10.1	101	11.7	1.1	
12.	64 M	Gastric cancer		A 335	11.1	33.2	4,000	21.3	22	13	12.3	175	12.3	0.9
				B 439	13.7	42.4	7,900	30.7	10	10.1	133	10.8	0.6	
13.	59 F	Gastric cancer		A 450	13.1	41.1	5,800	50.4	20	17	9.0	222	8.6	0.8
				B 407	11.2	34.5	4,400	29.7	20	10.4	144	15.8	0.9	
14.	73 M	Gastric cancer		A 337	9.3	29.0	8,800	21.8	32	6	12.8	226	10.9	1.0
				B 334	10.2	32.0	4,200	34.1	26	4.2	108	17.0	0.9	
15.	69 F	Gastric cancer		A 407	12.6	38.8	11,200	32.0	43	15	6.9	172	15.0	0.7
				B 410	13.2	41.2	9,600	22.5	29	17.5	153	14.0	1.1	
16.	60 M	Gastric cancer		A 367	11.5	35.0	11,800	13.7	41	21	24.9	163	19.0	0.9
				B 445	12.3	37.8	8,700	28.1	15	107*	95	17.0	1.3	
17.	69 F	Gastric cancer		A 284	7.9	26.1	31,400	58.7	50	42	111	183	78.0	1.3

acnes (MIC 50 µg/ml) を検出しており無効と判定した。

症例 5 は 58 歳の女性で、虫垂炎による限局性腹膜炎に対し虫垂切除術と腹腔ドレナージを施行。HBK 単独で 9 日間計 1,350 mg 投与した。術中 *Klebsiella* を検出、投与後の菌の消長は不明であるが、臨床経過は良好で有効と判定した。

症例 6 は、42 歳男性。十二指腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎で広範囲胃切除術を施行し、HBK を単独で 16 日間計 2,325 mg 投与した。術中の菌検索は行なわれず、投与中一時ドレノンから *S. epidermidis* (MIC ; 0.2 µg/ml) が検出されたが、すぐに消失し、臨床経過も極めて良好で有効と判定した。

2. 胃癌症例に対する術後感染予防効果

胃癌 11 例の術後感染に対して予防的投与を行なった成績を Table 5 に示した。10 例に胃全摘術が、1 例に幽門側胃亜全摘術が施行されており、その内訳は、男性 8 例、女性 3 例で、平均年齢は 60.7 歳であり、4 例に脾合併切除が施行されていた。

以下に症例の概要を述べる

症例 7 は、56 歳男性、幽門側胃亜全摘術を施行した。手術終了時の腹腔洗滌液から *E. faecalis* (50) を検出したが、HBK 6 日間計 825 mg 投与終了時にはドレノンの菌培養は陰性となった。臨床経過は良好で有効と判定した。

症例 8 は、39 歳男性、胃全摘兼脾体尾、脾合併切除を施行した。HBK は単剤で 5 日間計 750 mg 投与した。閉腹時腹腔洗滌水からは、*E. lentum* が検出されており、HBK 投与終了時には *E. coli* (1.56), *E. faecalis* (50), *B. fragilis* (>100) と菌交代がみられ、排泄の性状も膿性となり、発熱もみられたため CFX, AB-PC に変更し無効と判定した。

症例 9 は、62 歳男性で胃全摘術施行。HBK は術後 3 日間計 450 mg 使用。閉腹時の腹腔洗滌水から *E. coli* (0.78), *S. sanguis* (6.25), *B. fragilis* (>100) が検出され、HBK 投与終了時のドレノンからは *S. pyogenes* (25) が検出されている。3 日間の使用で他剤に変更され細菌学的効果は菌交代となっており、HBK 投与中は発熱、白血球増多なく臨床経過は良好であるものの効果判定不能と考えられた。

症例 10 は、57 歳男性で、胃全摘と脾摘を施行。HBK は 4 日間計 525 mg 投与した。閉腹時の腹腔洗滌水から *S. epidermidis* (0.1) を検出したが、投与中に *E. coli* (1.56), *S. aureus* (0.78) を検出した。5 日目からは CMZ, TOB に変更している。HBK の使用中は発熱あり、白血球増多は軽減せず無効と判定した。

症例 11 は、60 歳男性、胃全摘術施行。HBK は 3 日

間計 375 mg 使用後他剤に変更されている。使用中ドレノンから *S. mutans* を検出し、使用中 2 回目の菌培養では、*K. pneumoniae* (0.78), *E. cloacae* (0.78), *S. aureus* (0.39), *E. faecalis* (25) を検出した。HBK の短期間の使用例であり臨床効果は判定出来なかった。

症例 12 は、64 歳男性、胃全摘兼脾合併切除を施行した。HBK を 9 日間計 450 mg 投与後他剤に変更した。手術時腹腔洗滌液からは、*K. pneumoniae* (1.56), *B. fragilis* (>100) を検出しているが、その後の菌検索はなく効果不明と判定した。

症例 13 は、59 歳女性で、胃全摘術施行。HBK は術後 9 日間単剤で使用、その後 CMX 4g/日と併用で 16 日間計 2400 mg 投与した。手術終了時と投与中のドレノンからの菌培養はどれも陰性であり、臨床経過は良好であるものの効果判定不明とした。

症例 14 は、73 歳男性、胃全摘術施行、HBK を 4 日間計 450 mg 使用、その後 LMOX, AMK に変更した。手術終了時は *E. faecalis* (50), *C. albicans* が検出されたが、HBK 投与終了時のドレノンからは菌は検出されず順調に経過していた。ところが術後 7 日目食道空腸吻合部に縫合不全をみとめたため、排膿ドレナージ術を施行、*Enterobacter* を検出した。合併症のため本症例の臨床効果については不明と判定した。

症例 15 は、69 歳女性、胃全摘兼脾体尾合併切除術施行。HBK 5 日間計 675 mg 使用。手術終了時 *S. epidermidis* (0.1) 検出、投与終了時 *S. sanguis*-II (50) 検出。発熱とドレノンから膿性の分泌物を認め、X線検査により食道空腸吻合部の縫合不全をみとめたため、CFX, AMK に変更した。したがって単独投与による感染予防効果は不明であった。

症例 16 は、60 歳男性、胃全摘術施行。HBK は単剤で 5 日間計 675 mg 使用。その後抗生剤は使用していない。*C. albicans* が検出されたが、HBK 使用により菌は消失し、臨床経過も良好で有効と判定した。

症例 17 は、54 歳女性、胃全摘術施行。HBK は 8 日間計 1125 mg 使用。手術終了時の菌培養は陰性であったが、使用中 *S. aureus* 検出、38°C 台の発熱、白血球増多、腹膜炎症状続き他剤に変更した。本症例は無効と判定した。

以上に述べた HBK 投与例 16 例のうち、副作用と考えられる自、他覚症状は 1 例にもみられなかった。

また、HBK 投与前後の検査値を Table 6 に示したが、GOT, GPT の軽度上昇が 3 例 (No. 9, 11, 17) にみられたものの、本剤との関係は認められなかった。なお、1 例 (No. 17) に BUN の上昇がみられたが、血清クレアチニン値には異常はなく、DIC を併発している

ため、本剤によるものとは断定できなかった。

III. 考 察

日常しばしば遭遇する重篤な外科的感染症の一つとして、汎発性腹膜炎がある。本疾患は、消化管の穿孔、炎症や術後縫合不全などにより発症するが、新しい抗生剤の出現、術後の栄養、循環、呼吸管理の進歩によって、その予後も著しく改善された。しかし、ひとたび感染の防御に失敗すると、ショックや敗血症、複数臓器機能障害 (multiple organ failure) で死亡する例も決して少なくない。

腹膜炎の治療は病巣に対する手術、parenteral alimentation、エンドトキシンショックに対する処置も重要であろうが、化学療法は中心となるべき最も重要な治療法であることに現在も変わりはない。しかしながら、外科領域における感染症はその起炎菌と薬剤に対する感受性が大きく変遷しており、これに対して十分な対策を立てねばならない。一般に消化器外科領域では病巣から複数菌が検出されることが多く、起炎菌の決定が困難で、今日 polymicrobial infection として問題となっている。これらの症例に対しては、広い抗菌スペクトルと強い殺菌力を有する抗生剤で、しかも有効な濃度が速かに腹腔内へ移行するものを使用するのが理想的であろう。

今回、われわれは新しいアミノ配糖体抗生物質 HBK の点滴静注後の体液内移行を検討した。

血中濃度は HBK 75 mg を手術直後に 1 時間で投与した場合、点滴終了時に平均 $3.92 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し、その後漸減した。この値は、非手術例に対する投与の場合と比べやや低い傾向であったが、これは出血、輸血、輸液等の影響によるものと考えられた。

一方、腹水中の HBK の濃度は点滴終了後 2 時間で平均 $1.24 \mu\text{g/ml}$ とピークに達し、その減少は緩かで、点滴終了後 12 時間でも血中に比べ高濃度に保たれていた。また術後 7 日目までの HBK の腹水中濃度はほぼ一定の値を保っており、これはペニシリン系やセフェム系薬剤における術後の腹水中移行は腹膜炎の回復と反比例して低下するが、netilmicin では腹膜炎の治癒傾向が進展しても腹水中移行はそれほど減少しなかったという成績と一致していた²⁻⁵⁾。

また、HBK の腹水中における安定性を検討したところ、いずれの濃度、温度、期間でも力価の低下は認められなかった。

これらの成績を裏づけるように、本剤を汎発性腹膜炎 5 例、限局性腹膜炎 1 例の計 5 例に、1 回 75 mg 1 日 1~2 回点滴静注したところ、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例 (有効率 66.7%) とほぼ満足すべき臨床成績を得た。

一般に悪性腫瘍の患者においては特に細胞性免疫の低下が報告されており、感染防御能も低下している⁶⁾。これらの患者の免疫不全と術後感染症がどのように関与しているかについては、種々の因子が複雑に影響しているため解析が難しいが、胃癌術後に合併症を起さず、かつ手術時に制癌剤を使用しなかった症例と、術後縫合不全から限局性腹膜炎を合併した症例および細菌性ショックを伴う敗血症に発展した症例について免疫学的パラメーターの変動を検討したところ、後者において細胞性免疫能の低下が認められたとされている⁷⁾。

胃癌における、広範囲なリンパ節郭情を伴う胃全摘および脾、脾体尾部の合併切除は、消化器外科における一つの major surgery であり、複雑な細菌叢を有する消化管を吻合する準無菌手術では、術後感染予防に果たす抗生剤の役割は極めて大きい。

今回、われわれは胃癌の全摘例 10 例、胃全摘 1 例の術後感染予防に HBK を単独で使用した。本剤の使用期間が 3 日間と短期間であったために感染予防効果が不明となった症例 6 例を除くと、有効であった症例は 5 例のうち 2 例にとどまり、必ずしも満足な成績とは言えない。これらの症例には他剤との併用により優れた感染予防効果が得られるものと思われた。

しかしながら本剤は見るべき副作用もなく、すみやかに腹水中へ移行し、有効濃度を長く維持することから、汎発性腹膜炎に対して有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 新薬シンボジウム II. HBK, 第 31 回日本化学療法学会西日本支部 総会, *Chemotherapy* 32: 256~260, 1984
- 3) 谷村 弘: 腹膜炎の化学療法, 特に Sulbenicillin の腹水移行について. *Jap. J. Antibiotics* 31: 133~144, 1978
- 4) 谷村 弘: 腹膜炎の化学療法 (II)-特に Cefprozime による臨床効果について. *Chemotherapy* 28: 533~541, 1980
- 5) 谷村 弘: 腹膜炎の化学療法 (V)-特に Netilmicin の腹水中移行とその臨床の効果について. *Chemotherapy* 29: 346~357, 1981
- 6) 酒井克治, 森本 健: 悪性腫瘍患者の免疫不全と感染. *臨床外科* 39: 319~324, 1984
- 7) 相川直樹, 中田宗彦, 今村弘之, 石引久弥, 阿部令彦: 腫瘍と感染-外科より. *最新医学*: 881~884, 1982

PENETRATION INTO ASCITES AND CLINICAL EFFICACY
FOR PERITONITIS OF HBK, A NEW AMINOGLYCOSIDE
(I. V. DRIP INFUSION)

TSUGUO TANAKA, MASAO KOBAYASHI and TAKAHIRO OKA

The 2nd Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

SHOGO TODA

Department of Surgery, Nara National Hospital

CHIHIRO FUJIMORI

Department of Surgery, Osaka National Railway Hospital

JIRO IOKA

Department of Surgery, Omi-hachiman City Hospital

HIROYUKI MAKINO

Department of Surgery, Kohoku General Hospital

TAKAYUKI YOSHIDA

Department of Surgery, Public Nantan Hospital

YOJI KADOTANI, KENICHIRO HAMAGASHIRA

Department of Surgery, Akashi Municipal Hospital

HIDEAKI KURIOKA

Department of Surgery, Kyoto First Red Cross Hospital

MASASHI NAKATA

Department of Surgery, Kuramaguchi Hospital

TETCHU RI

Department of Surgery, Aiseikai-Yamashina Hospital

KAZUYO NAITO

Department of Surgery, Kyoto Prefectural Yosanoumi Hospital

HBK, a new aminoglycoside was administered as drip infusion intravenously to determine its penetration into ascites, stability in ascites and clinical efficacy for peritonitis. In addition its prophylactic effect for infections after operation for gastric cancer was evaluated.

(1) HBK was used for prophylaxis of postoperative infections in a total of 16 cases including 5 cases of peritonitis and 11 cases of gastric cancer.

Following an i. v. drip infusion of HBK at 75 mg per dose for 1 hour, serum concentration of HBK reached its peak at completion of the drip infusion, the maximal concentration being 3.92 $\mu\text{g/ml}$ on an average. Then, the concentration decreased gradually.

On the other hand, the drug concentration in ascites achieved its peak at 2 hours after completion of drip infusion, with a mean concentration of 1.24 $\mu\text{g/ml}$. The concentration of HBK in ascites decreased gradually and even at 12 hours after completion of drip infusion 0.71 $\mu\text{g/ml}$ of the drug, which was higher than the serum concentration, was still detected.

(2) Stability test on HBK in ascites revealed no loss on potency at any concentrations, temperatures or period.

(3) Six cases of acute paritonitis were treated with HBK (at 75 mg per dose for 1 hour intravenously) with an efficacy rate of 67%.

(4) HBK was administered by drip infusion intravenously in 10 cases after total gastrectomy and

1 case after subtotal gastrectomy for gastric cancer, and its prophylactic effect on postoperative infections was assessed.

Out of 5 assessable cases, prophylactic effect was observed only in 2 cases (40%). It was considered difficult to obtain prophylactic effect for all postoperative infections caused by various species of organisms by use of HBK alone after major surgery in patients with malignancy, who reduced host defense for infections.

(5) Following administration of HBK, slight elevation of GOT, GPT was observed in 2 cases and elevation of BUN in 1 case.

However, it was considered that none of them were drug-related.