

## L-105 の腹腔内浸出液移行と外科患者の感染症に対する臨床的検討

相川直樹・高橋孝行・鈴木啓一郎・石引久弥

慶応義塾大学医学部外科学教室

L-105 を外科患者の感染症 5 例，胃癌術後の感染予防 5 例に使用し，その臨床効果と安全性について検討した。また，感染予防目的で使用した症例において，術後の腹腔内浸出液中への本剤の移行を検討した。本剤投与量は 1 回 1 g，1 日 2 回とし，9 例には点滴静注，1 例には one shot 静注とした。

感染症に対する臨床効果は，限局性腹膜炎，術後肺炎の各 1 例に有効，肺炎にやや有効，肺炎，腹腔内膿瘍の各 1 例に無効であった。やや有効，無効の 3 例はすべて *P. aeruginosa* が起炎菌の感染症であった。術後感染予防目的で本剤を投与した胃癌患者 5 例には，術後 14 日間感染症を認めなかった。本剤投与に直接関係したと考えられる副作用，臨床検査値の異常は認められなかった。

術後腹腔内出血の続いた 1 例を除いた 4 例における腹腔内浸出液中の L-105 濃度の平均値は，術後 1 日目 3.39  $\mu\text{g/ml}$ ，2 日目 2.35  $\mu\text{g/ml}$ ，3 日目 2.70  $\mu\text{g/ml}$  であった。

L-105 は日本レダリー社で開発された新しいセフェム系注射剤である。本剤は *P. aeruginosa* を含む好気性グラム陰性桿菌に幅広い抗菌スペクトラムを有するのみならず，*S. aureus* にも優れた抗菌力を有し，その他，グラム陽性嫌気性菌，*B. fragilis* にも抗菌力のあることが示されている<sup>1)</sup>。本剤はその強い殺菌的抗菌特性と広範な抗菌スペクトラムから，外科領域における感染症の治療に有用性が期待される。

今回われわれは，L-105 を外科患者の感染症の治療および胃癌術後の感染予防の目的で使用し，その臨床効果と安全性について検討した。さらに，胃癌術後症例において本剤の腹腔内浸出液への移行を検討したので報告する。

## 1. 対象・方法

## 1. 臨床的検討

慶応義塾大学病院外科で入院治療した外科患者の感染症 5 例および術後感染予防に本剤を使用した 5 例の合計 10 例を対象とした。対象の年齢は 33~81 歳 (平均 54.4 歳) で，男性 6 例，女性 4 例であった。感染症の内訳は，腹腔内感染症 2 例 (局限性腹膜炎，腹腔内膿瘍各 1 例)，肺炎 3 例 (うち 1 例は術後肺炎) であり，基礎疾患としては 4 例に癌が認められた (Table 1)。予防的投与の対象は全例胃癌患者で，うち 1 例は残胃癌と胆石症の合併例であった (Table 2)。3 例に胃全摘術 (うち 1 例には胆嚢摘出術をも施行)，1 例に胃亜全摘術，1 例には噴門側胃切除術が施行された。

L-105 の投与方法は，1 回 1 g を 1 日 2 回投与した。10 例中 8 例では 1 g を生理食塩水 100 ml に溶解，症例 3 では 5% ブドウ糖液 100 ml に溶解，いずれも点滴静注した。静注時間は症例 4 では 60 分，他の 8 例は 30 分とした。症例 8 は本剤 1 g を生理食塩水 20 ml に溶解，one shot 静注により投与した。本剤投与期間は 4~21 日 (平均 11.4 日)，総投与量は 9~42 g (平均 22.8 g) であった。

臨床効果の判定基準としては，本剤投与開始後 3 日以内に感染症に関連した自・他覚的所見の改善をみたものを有効 (good)，自・他覚的所見の改善にそれ以上の期間を要したものをやや有効 (fair)，自・他覚的所見が不変か，または増悪したものを無効 (poor) とした。また，術後感染予防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の発現の有無を観察した。

安全性の検討としては，本剤投与に関連した自・他覚的副作用ならびに，末梢血，血液化学検査における異常の出現の有無を検討した。

## 2. 腹腔内浸出液移行の検討

胃癌手術後に感染予防の目的で本剤を投与した 5 例 (Table 2) を対象として，本剤の腹腔内浸出液中への移行を検討した。方法は手術時閉腹直前に，左横隔膜下にバルーンカテーテルを留置し，術後 L-105 1 g を 1 日 2 回，前述した方法で投与し，カテーテルより術後 24 時間ごとに 3 日間，腹腔内浸出液を採取した<sup>2)</sup>。腹腔内浸出液の排出量，L-105 濃度，総蛋白，アルブミン，ヘモ

Table 1 Clinical evaluation of L-105 in surgical patients

Case, Age Sex, Body wt.	Infection (Underlying disease)	Organisms [Sensitivity; disc]	Chemotherapy before L-105	L-105 Dose (Total dose)	Clinical effect	Adverse effect
Y.U. 57yrs 1 M 63kg	Localized peritonitis (Appendicitis, Diabetes mellitus)	No growth	None	1g × 2/day (9 g)	Good	None
N.S. 48yrs 2 M 54kg	Intraabdominal abscess (lt renal carcinoma)	<i>P. aeruginosa</i> [GM(##), ABPC, CER (-)]	LMOX 2g × 7 days ABPC 4g × 7 days	1g × 2/day (42 g)	Poor	None
Y.K. 81yrs 3 M 49kg	Pneumonia (Gastric carcinoma)	<i>P. aeruginosa</i> [GM(##), LMOX(##), CER (-)] <i>Serratia</i> sp. [GM, LMOX (##), CER (-)] <i>B. fragilis</i> [ABPC(##), CER(-)]	None	1g × 2/day (14 g)	Fair	None
N.Y. 61yrs 4 M 55kg	Pneumonia (Esophageal carcinoma)	<i>P. aeruginosa</i>	CER 2g × 19 days	1g × 2/day (38 g)	Poor	None
F.S. 55yrs 5 F 44kg	Postoperative pneumonia (Anal carcinoma)	<i>P. aeruginosa</i>	CMX 3g × 2 days ABPC 4g × 3 days	1g × 2/day (19 g)	Good	None

グロビン濃度を測定した。腹腔内浸出液中のL-105濃度の測定には、*E. coli* NIHJを検定菌とした薄層円筒平板法による bioassay を用い、standard curve 作成には0.1 Mリン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

## II. 成 績

### 1. 臨床的検討

外科患者の感染症5例について臨床的検討を行い、臨床効果を判定した (Table 1)。

〔症例1〕糖尿病を有する57歳男性の急性虫垂炎による限局性腹膜炎で、虫垂切除後に本剤を5日間使用した。2日目に解熱、術後経過は良好であり、臨床的に有効とした。手術時の菌培養は陰性であった。

〔症例2〕左腎臓癌のため左腎摘出術 (経腹的) 施行後のイレウス患者である。デニスチューブによる保存的治療中小腸穿孔発生、ドレナージ術後、腹膜炎から腹腔内膿瘍となった。術後 LMOX, ABPC を7日間使用したが、無効のため本剤に変更した。本剤変更後も発熱、排膿、白血球増多が持続、改善が認められなかったので

無効とした。起炎菌は *P. aeruginosa* で、本剤投与後も検出され、細菌学的効果は不変であった。

〔症例3〕81歳男性、進行性胃癌の術前症例で、中心静脈栄養施行中に肺炎発症した。喀痰培養では、*P. aeruginosa*, *Serratia* sp., *B. fragilis* が検出された。本剤投与後解熱までに7日を要したためやや有効とした。投与終了後 CBPC 1日 4g を使用、その3日後の培養では、*P. aeruginosa*, *Serratia* sp. は残存、*B. fragilis* は消失、*S. aureus* が出現したが、CBPC の影響があるため、細菌学的効果は不明とした。

〔症例4〕食道癌のため胸部食道全摘、有茎空腸再建後2年目の再発症例である。肺炎に対し CER から本剤に変更した。本剤開始後も発熱、白血球増多は不変であったため無効と判定した。喀痰培養からは *P. aeruginosa* が検出されたが、本剤終了直後の培養が得られていないため、細菌学的効果は不明であった。

〔症例5〕肛門の痔瘻癌に対し骨盤内臓器全摘術施行、3日目に発症した術後肺炎症例である。術直後併用

Table 2 Prophylactic use of L-105 after gastrectomy

Case Age, Sex, Body wt.	Clinical diagnosis (Operation)	L-105 Dose (Total dose)	Postoperative infection	Adverse effect
Y.H. 33yrs 6 F 49.5kg	Gastric carcinoma (Total gastrectomy)	1g × 2/day (32 g)	None	None
Y.D. 41yrs 7 F 53kg	Gastric carcinoma (Proximal gastrectomy)	1g × 2/day (23 g)	None	None
G.T. 67yrs 8 M 60kg	Gastric carcinoma (Total gastrectomy)	1g × 2/day (19 g)	None	None
K.Y. 34yrs 9 F 50kg	Gastric carcinoma (Subtotal gastrectomy)	1g × 2/day (9 g)	None	None
R.M. 67yrs 10 M 50kg	Gastric carcinoma in the remnant stomach, Cholecystolithiasis (Total gastrectomy) (Cholecystectomy)	1g × 2/day (23 g)	None	None

していた CMX と ABPC から本剤に変更したところ、3日で喀痰量の減少、解熱傾向がみられたため有効と判定した。喀痰培養からは *P. aeruginosa* が検出されていたが、本剤投与終了後には *P. aeruginosa* と *S. aureus* が検出された。

以上を総合すると、本剤の臨床効果は、外科患者の感染症5例中、有効2例、やや有効1例、無効2例であった。細菌学的効果は不変1例、菌種増加1例、不明3例であった。また、胃癌術後に感染予防目的で本剤を投与した5例では、いずれも術後感染症の発生は認められなかった (Table 2)。

副作用としての本剤投与による自・他覚所見の異常は10例全例に認められなかった。臨床検査値の変動は、9例には本剤投与前・後に検討、症例1には本剤投与中のみ検討がなされた。末梢血白血球数、ヘモグロビン、血小板数、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、LDH、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、Na、Kの12項目に関して、投与前後に検討しえた上記9例において、本剤投与に直接関連したと考えられる異常値は認められなかった (Table 3)。

## 2. 腹腔内浸出液移行

術後3日間の腹腔内浸出液量、浸出液中 L-105 濃度、浸出液中への L-105 排出量を Fig. 1 に示した。また、浸出液中の総蛋白濃度、アルブミン濃度、ヘモグロビン濃度を Fig. 2 に示した。

浸出液量は術後1日目 80~398ml (平均257ml) から2日目には 5~57ml (平均30.8ml)、3日目 2.3~30ml (平均9.8ml) へと著明に減少した。ヘモグロビン濃度は症例8を除く4例ではほぼ一定の変化を示し、術後1日目は 0.9~1.1 g/dl、2日目は 0~0.2 g/dl、3日目には 0~0.3 g/dl であったが、症例8では、術後1日目に 2.3g/dl、2日目 1.5g/dl、3日目 1.2g/dl と高値であった。症例8のヘモグロビン濃度は他の4例と明らかに異なることから、本例では術後の腹腔内出血が浸出液に混入したものと判定された。総蛋白、アルブミン濃度はそれぞれ 2.8~5.4g/dl、1.5~3.1 g/dl の範囲にあった。

L-105 の浸出液中濃度は腹腔内出血が関与したと考えられる症例8では術後1日目 11.4μg/ml、2日目 5.5 μg/ml、3日目 5.3 μg/ml と高値であった。他の4例

Table 3 Laboratory findings

Case No.	WBC /mm <sup>3</sup> (4500 ~7000)	Hb g/dl (♂ 14~17 ♀ 11.5~15)	Plate. ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> (15~35)	S-GOT IU/l (6~25)	S-GPT IU/l (3~29)	Al-P IU/l (80 ~290)	LDH IU/l (150 ~320)	T. Bil mg/dl (0.4 ~1.3)	BUN mg/dl (8~21)	Crtnn mg/dl (♂ 0.8~1.4 ♀ 0.6~1.1)	Na mEq/l (140 ~145)	K mEq/l (3.8 ~4.5)
1 D	5100	13.1	—	7	8	120	179	0.8	13.1	1.0	141.3	4.2
1 A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2 B	16500	9.4	35.4	15	12	276	235	2.6	34.2	1.2	145.8	4.0
2 A	10000	11.0	63.2	28	29	240	223	0.9	16.1	1.0	135.2	4.9
3 B	12800	13.0	31.5	20	13	80	409	0.5	23.9	1.2	134.8	5.0
3 A	13500	11.3	33.9	21	6	96	323	0.4	21.0	1.1	135.8	5.0
4 B	14300	9.5	30.5	14	2	453	196	0.5	19.4	1.5	131.8	4.5
4 A	8000	11.5	18.1	22	5	525	242	0.8	19.9	1.1	137.7	2.7
5 B	13800	12.7	29.5	14	9	193	386	0.9	23.2	1.1	137.9	4.8
5 A	14300	8.5	81.8	44	45	254	246	0.3	8.2	0.6	135.7	4.2
6 B	4200	12.6	24.2	9	9	149	179	1.0	11.2	0.7	143.1	4.2
6 A	3600	10.7	21.3	17	13	133	206	0.3	13.9	0.9	141.7	4.7
7 B	13900	11.9	22.0	10	9	121	204	0.5	9.3	0.7	141.7	3.6
7 A	5500	12.2	43.6	18	14	124	200	0.4	9.4	0.8	141.3	4.3
8 B	4700	11.0	30.5	8	6	165	199	0.4	13.3	1.3	143.4	4.0
8 A	4200	9.5	22.1	16	25	354	246	0.5	8.0	0.9	127.6	4.4
9 B	3800	12.3	19.5	8	6	101	166	0.4	11.7	0.7	144.5	4.2
9 A	13300	11.3	20.7	15	18	259	309	0.6	5.6	0.5	142.4	4.2
10 B	8100	14.8	38.2	15	11	227	239	0.5	11.6	1.4	141.0	4.3
10 A	10500	12.3	62.3	21	23	283	288	0.3	12.2	1.0	137.9	4.6

B : Before, D : During, A : After treatment of L-105, ( ) : Normal range in our institute

Fig. 1 Excretion of L-105 into intraabdominal exudate after gastrectomy

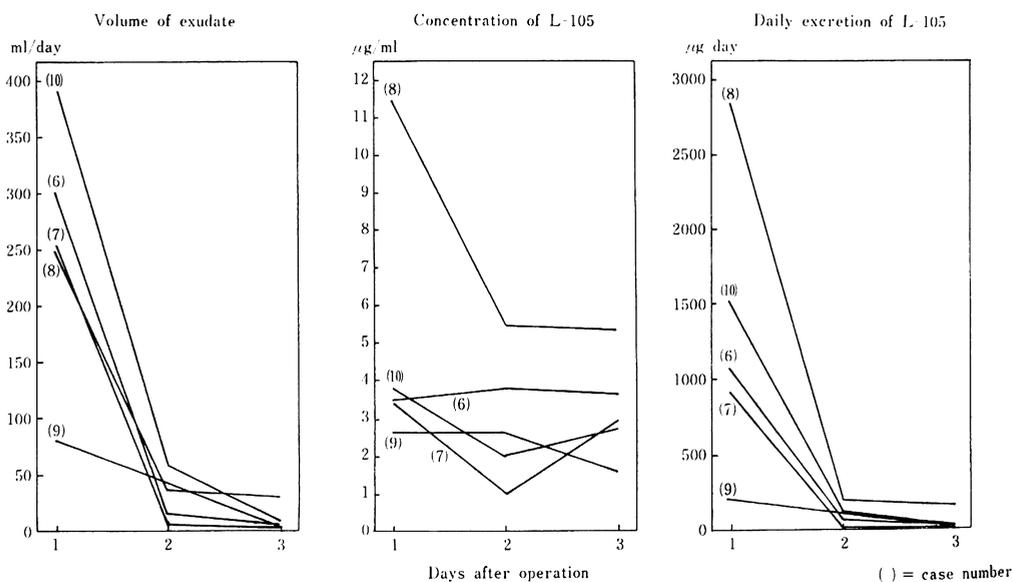
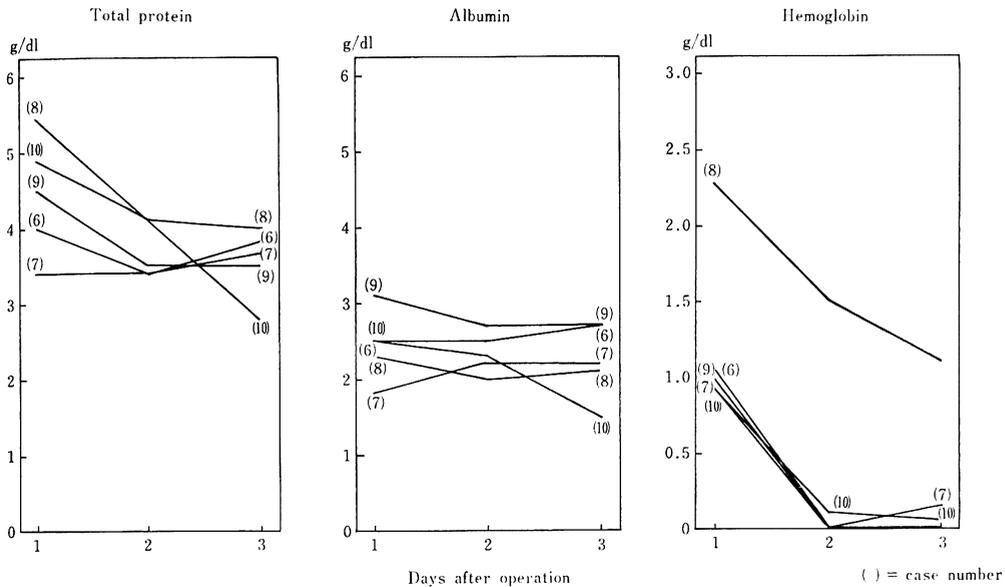


Fig. 2 Total protein, albumin and hemoglobin concentrations in the intraabdominal exudate



ではお互いに近似した濃度を示し、1日目 2.6~3.6 $\mu$ g/ml (平均 3.39  $\mu$ g/ml), 2日目 1.0~3.8  $\mu$ g/ml (平均 2.35  $\mu$ g/ml), 3日目 1.6~3.6  $\mu$ g/ml (平均 2.70  $\mu$ g/ml)であった。浸出液量と浸出液中濃度の積である浸出液中排出量は症例8では1日目 2,850  $\mu$ g, 2日目 202 $\mu$ g, 3日目 160 $\mu$ g と多く、他の4例では1日目 208~1,512  $\mu$ g, 2日目 4.9~114  $\mu$ g, 3日目 3.6~25 $\mu$ gであった。

### Ⅲ. 考 察

L-105 は近年数多く開発されたセフェム系抗生物質のなかでは、*S. aureus* にも優れた抗菌力を有する点に特徴を有し、また、*P. aeruginosa*, *B. fragilis* などを含むグラム陰性桿菌にも幅広い抗菌スペクトラムを有する点、複数菌感染症の多い腹腔内感染症や術後肺炎などの外科的感染症の治療にその効果が期待されてきた。今回われわれは L-105 の外科領域における有用性を検討するため、本剤の術後腹腔内浸出液中の濃度を測定、また、2例の腹腔内感染症と3例の肺炎症例に本剤を使用し、その臨床効果を検討した。

術後3日間の腹腔内浸出液中の L-105 濃度は、出血の影響があったと考えられる症例8の測定値を除外した4例における平均値でみると、2.35~3.39  $\mu$ g/mlであった。4例とも1回 1g, 1日2回の点滴静注により L-105 が投与されており、他の薬剤との比較のために、平均浸出液中濃度を1日投与量で除した指標である relative concentration を検すると<sup>3)</sup>, L-105 の relative concentration は 1.41 となり、著者らが検討した21

種の  $\beta$ -ラクタム系抗生物質中では、低いほうから6番目にあたる<sup>3)</sup>。われわれの測定方法による腹腔内浸出液中薬剤濃度は、薬剤の血中半減期が長くなれば高濃度となる傾向にある<sup>3)</sup>。L-105 のヒトにおける血中半減期は約60分であるが<sup>1)</sup>, これよりも半減期の短いといわれている PIPC や CTM より relative concentration が低いことは、蛋白結合率など、他の因子が影響しているものと考えられる。

臨床的検討では、有効例は5例中2例と少なかった。やや有効例および無効例の計3例では *P. aeruginosa* が起炎菌であったことが有効率が低かった原因の一つと考えられる。本剤は *P. aeruginosa* にも抗菌力を有するとされているが、*P. aeruginosa* の臨床分離菌に対する MIC のピークは 25 $\mu$ g/ml にあり<sup>1)</sup>, CPZ, CMX, LMOX などと比べると MIC が劣ることが問題となるであろう。

新薬シンポジウムの結果では、本剤は外科領域の感染症に 80.0% の有効率が認められている。とくに胆道系感染症には有効率は高く、本剤の良好な胆汁中移行性を反映しているものと思われる<sup>1)</sup>。一方、少数例ながらも、われわれの検討から得られたごとく、*P. aeruginosa* の感染症には有効例は少なかったこと、ならびに、腹腔内浸出液移行は良好ではなかったことなどを考慮して、本剤の適応を慎重にすれば、本剤は優れた臨床効果が期待される安全な薬剤であると評価したい。

## 文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, L-105, 東京, 1985
- 2) AIKAWA, N.; K. TSUYUKI & Y. HANATANI, et al.: Intraperitoneal exudate levels of Cefoperazone in patients after gastrectomy. in Sixt International Cefoperazone Symposium, Excerpta Medica, Princeton, pp. 432~441, 1983.
- 3) AIKAWA, N.; H. SUZUKI & K. ISHIBIKI: Penetration of antibiotics into intraperitoneal exudate after gastrectomy. in Recent Advances in Chemotherapy, Univ. of Tokyo Press, pp. 193~196, 1986

PENETRATION OF L-105 INTO INTRAPERITONEAL  
EXUDATE AND CLINICAL EVALUATION OF L-105  
IN THE TREATMENT OF INFECTIONS  
IN SURGICAL PATIENTS

NAOKI AIKAWA, TAKAYUKI TAKAHASHI  
HIROICHIRO SUZUKI and KYUYA ISHIBIKI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

A clinical evaluation of L-105 was made in the treatment of surgical infections (5 cases) and in the control of postoperative infections. The concentration of L-105 in intraperitoneal exudate recovered from five postgastrectomy patients was also determined. L-105 was administered in the dose of 1g b. i. d., by intravenous drip in 9 patients and one shot intravenous injection in one patient.

The clinical effects of L-105 were "good" in two cases including localized peritonitis and postoperative pneumonia, "fair" in a case of pneumonia and "poor" in two cases including intraabdominal abscess and pneumonia. There was no postoperative infections occurred in five patients covered with L-105 for 5 to 16 days after gastrectomy. No adverse reaction was recognised associated with L-105 administration.

The intraperitoneal exudate levels of L-105 were in the range of 1.0 to 3.8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  for three days after gastrectomy.