

外科領域における Cefpiramide (SM-1652) の臨床効果及び 術後腹腔内滲出液中移行の検討

露 木 建・相川 直樹・奥沢星二郎・石引 久弥

慶応義塾大学医学部外科学教室

新しく開発されたセフェム系抗生物質 Cefpiramide (CPM, SM-1652) を、外科的感染症 5 例に使用し臨床効果の検討を行なった。また胃癌根治術後の感染予防の目的で 5 例に本剤を投与し、腹腔内滲出液への移行を検討した。投与量は本剤 1g を 1 日 1~2 回、生理食塩水 20 ml または 100 ml に溶解し、静注または点滴静注した。

外科的感染症 5 例の内訳は、肝膿瘍、嚥下性肺炎、急性腹膜炎、敗血症および外来通院の頸部膿瘍各 1 例であった。本剤の臨床効果は有効 2 例 (40%)、やや有効 1 例 (20%)、無効 2 例 (40%) であった。また予防投与の 5 例に関しては術後感染症は認めなかった。

胃癌術後の腹腔内滲出液量は 3 日間を通じて 1 日平均 100 ml 前後を示した。滲出液中の Cefpiramide 濃度は日を追って増加し、術後 2 日目、3 日目は 10 µg/ml 以上を示し、本剤の *in vitro* の MIC からみて多く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考えられた。

副作用としては、全症例 10 例中に本剤によるものと思われる自・他覚的異常所見および検査値の異常は認められなかった。

Cefpiramide (CPM, SM-1652) は、住友化学工業 (株) と山之内製薬 (株) とで共同開発された注射用セフェム系抗生剤であり、化学構造上 7 位側鎖に hydroxypyridine 環を有し、3 位側鎖には tetrazole 環を持つ。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌ともに抗菌力を有し、しかも *Pseudomonas* 属には優れた抗菌力をもっているといわれている¹⁻⁵⁾。

われわれは、種々の外科的感染症に対する臨床的観察をおこない、さらに副作用に関しても本剤の安全性を検討し、また抗生物質の体内動態の 1 つで外科領域で問題となる術後腹腔内滲出液への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

外科的感染症 5 例に本剤を投与した。年齢は 31~71 歳 (平均 48.2 歳)、体重 45~64 kg (平均 54 kg) の成人で、全例とも男性であった。頸部膿瘍で外来治療した 1 例の他は入院治療症例であり、その内訳は肝膿瘍、嚥下性肺炎、急性腹膜炎および敗血症各 1 例であった (Table 1)。CPM の投与方法は 1 回 1g を生理食塩水 20 ml に溶解し 1 日 1 回ないし 2 回、ゆっくり静注した。投与量は外来通院の 1 例が 1g/日であった他は全例 2g/日で、投与期間は 4~14 日 (平均 7.6 日)、総投与量は 4~28g (平均 14.2g) 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)、4 日以上を要したものをやや有効 (Fair)、不変または増悪したものを無効 (Poor) とした。術後感染予防効果の判定基準は、術後 2 週間の観察で術後感染症による自・他覚的所見の発現をみなかったものを有効とし、他を無効とした。

本剤投与前後に原則として細菌学的検索を行ない、細菌学的効果を検討した。

副作用の観察は、全 10 症例について行ない、自・他覚的所見のほか原則として本剤の投与前、中および後に採血し、白血球数、血清クレアチニン、BUN、GOT、GPT、Al-P の変動を観察した。

(2) 胃切除術後腹腔内滲出液中移行の検討

術後感染予防投与を行なった胃癌胃切除症例 5 例を対象として CPM の腹腔内滲出液中への移行を測定した。対象の年齢は 42~72 歳 (平均 57.6 歳) で、体重は 43~73 kg (平均 57.4 kg)、男 4 例、女 1 例であった (Table 2)。投与方法は本剤 1 回 1g を生理食塩水 100 ml に溶解して 1 日 2 回、30 分間で点滴静注した。投与期間は 5~10 日 (平均 7.4 日)、総投与量は 10~19g (平均 14.2g) であった。症例はすべて胃癌で、リンパ節廓清 (R₂) をともなう定型的根治術 (胃全全摘術)、Billroth 工法が行なわれた。腹腔内滲出液の採取方法は、手術終了直前に正中創より左横隔膜下に balloon catheter または salem sump tube を挿入留置し、

Table 1 Clinical and bacteriological effects with CPM

Case	Diagnosis Underlying disease	Daily dose	Days	Total dose	Route	Organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
						Before	After			
1	45yrs m.64kg Hepatic abscess	1g×2	7	13g	i.v.	Negative	Negative	Unknown	Fair	—
2	71yrs m.47kg Aspiration pneumonia Recurrence of gastric cancer	1g×2	14	28g	i.v.	<i>Klebsiella</i> <i>S. faecalis</i>	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>B. fragilis</i>	Good	Good	—
3	58yrs m.45kg Acute peritonitis Ileus after gastrect- omy	1g×2	6	12g	i.v.	—	<i>S. faecalis</i> <i>α-hemolytic</i> <i>Streptococcus</i> <i>B. fragilis</i> <i>Peptococcus</i> <i>Veillonella</i>	Poor	Poor	—
4	36yrs m.60kg Neck abscess	1g×1	4	4g	i.v.	<i>α-hemolytic</i> <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	—	Good	Good	—
5	31yrs m.54kg Suppurative cholangitis Septicaemia Gastric cancer	1g×2	7	14g	i.v.	<i>P.morganii</i> <i>Citrobacter</i> <i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	<i>P.morganii</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>Bacteroides sp.</i>	Poor	Poor	—

—15 cm 水柱圧で持続吸引して手術野となった上腹部の腹腔内滲出液を無菌的に採取した。手術終了時から 24 時間ごとに排液量を測定し、さらにその一部を採取して CPM 濃度を測定した。CPM 濃度の測定は、*E. coli* NIHJ を検定菌とし感受性ディスク用培地 (pH 7.4, 栄研) を用いた薄層ディスク法により行ない、また標準液希釈はリン酸緩衝液 (pH 7.0, 1/15 M) を使用した。

II. 成績

(1) 臨床的検討

CPM の効果は、有効 2 例 (40%)、やや有効 1 例 (20%)、無効 2 例 (40%) であった (Table 1)。症例 1 は、肝膿瘍でドレナージを併用した症例である。ドレナージ排液から菌は分離されず細菌学的には効果は不明であるが、解熱および臨床症状の改善が認められやや有効とした (Fig. 1)。症例 2 (Fig. 2) は、胃癌術後で食欲不振にて入院、バリウムによる上部消化管造影を行なったところ誤飲し肺炎となった (Fig. 3)。Cephalothin (CET) を投与していたが無効のため本剤に変更したところ、解熱傾向を認め、全身状態も改善したため有効とした。本例は喀痰より *Klebsiella*, *S. faecalis* が検出された。この患者は、その後も誤飲を繰り返し全身状態は悪化した。症例 3 の胃癌術後に併発した絞扼性イレウスのため腸切除術を施行した症例は、腹腔内ドレナージからの排液は持続し、さらに創感染も発生し本剤の投与効果は認められなかった。頸部膿瘍で外来治療した症例 4 (Fig. 4) は、*α-hemolytic Streptococcus*, *Neisseria* が起炎菌であったが、切開ドレナージと本剤 1g/日投与により軽快した。症例 5 の胃癌術後の胆管炎から敗血症を起こした症例は、動脈血培養から *P. morganii*, *Citrobacter*, *E. coli*, *B. fragilis* が検出されたグラム陰性桿菌および嫌気性菌の複数菌感染であったが、本剤投与による効果は認められなかった。

胃癌胃切除術後に感染予防の目的で CPM を投与した 5 例には、いずれも腹膜炎、創感染を含む術後感染症は観察されなかった。

(2) 胃切除術後腹腔内滲出液中への CPM 移行

胃癌根治術後の 5 例で腹腔内滲出液量、滲出液中 CPM 濃度および総排泄量を経日的に測定した (Fig. 5)。

1 日滲出液量は、平均すると 1 日目 119.6 ml, 2 日目 74.6 ml, 3 日目 128 ml であった。滲出液中の CPM 濃度は、1 日目 7.6 μg/ml であったが 2 日目 12.6 μg/ml, 3 日目 14.4 μg/ml と漸増する傾向がみられた。滲出液量と濃度の積であらわされる CPM の採取滲出液中 1 日排泄量は、1 日目 801.9 μg, 2 日目 926.9 μg, 3 日目 1866.4 μg であった。

(3) 副作用

Table 2 Prophylactic use of CPM after gastrectomy

No.	Case and Age(y.o.)	Sex and Body weight	Diagnosis	Daily dose (Total dose)	Postoperative infection	Remarks
1	E. G. 59	M 43kg	Gastric cancer	1g × 2 (10g)	None	
2	R. W. 42	M 73kg	Gastric cancer	1g × 2 (15g)	None	Fever unknown origin
3	M. S. 51	F 50kg	Gastric cancer	1g × 2 (10g)	None	Leukopenia (FT-207, MMC)
4	K. S. 64	M 67kg	Gastric cancer	1g × 2 (19g)	None	
5	A. T. 72	M 54kg	Gastric cancer	1g × 2 (17g)	None	

Fig.1 Fistulography, before (left), after (right) drainage (Case 1)

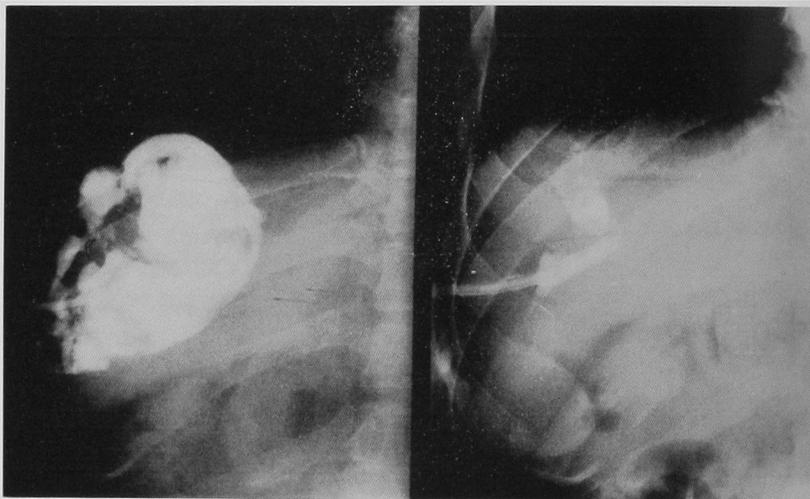
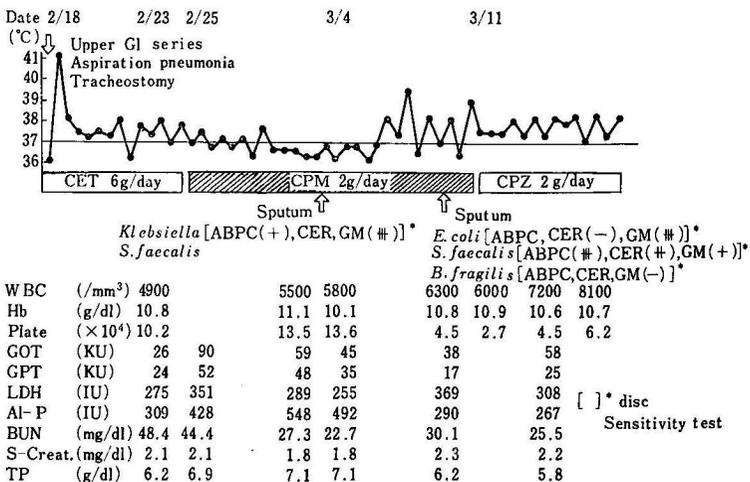


Fig. 2 M. M. 71 y. o., M., 47 kg, Aspiration pneumonia



全 10 症例において CPM 投与中、胃腸障害、投与時の血管痛、その後の静脈炎など自・他覚的異常所見は認めなかった。

本剤投与前、中、後にわけた臨床検査成績を Fig. 6, 7 に示した。末梢血液検査では感染症投与（治療群）症例 5 に白血球増多がみられたが投与前より存在したもので、本剤の臨床効果も認められず感染症の増悪によるものと考えられた。腎機能検査では、治療群症例 2 に血清クレアチニンと BUN に異常値がみられたが本剤投与前より存在したものであった。肝機能検査では、治療群 3 例（症例 1, 2, 5）および予防投与群 1 例（症例 5）に異常値がみられた。このうち治療群症例 1 は AI-P のみが、同症例 2 は GOT と AI-P、同症例 5 は GOT, GPT, AI-P のすべてが異常値を示した。これらはすべて原疾患、合併病態によるものであり、CPM 投

与の影響と考えられた症例はなかった。予防投与群症例 5 は GOT のみが投与前に異常値を示したが投与中、後は正常範囲内に復した。

III. 考 察

CPM は特定菌種に特異的抗菌力を示すものではないが、グラム陽性菌からグラム陰性菌にわたる幅広い抗菌特性を有する。しかし、最も大きな特徴は静脈内投与の

Fig. 3 Chest X-p (Case 2)

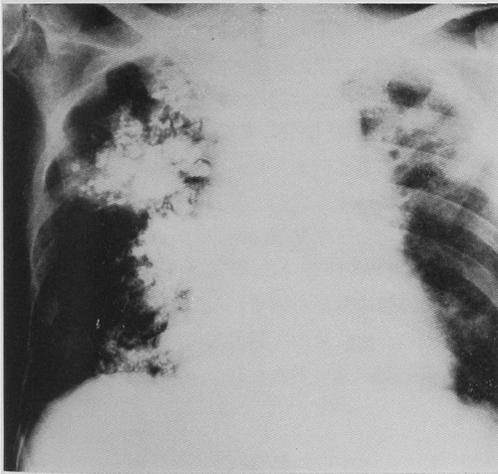


Fig. 4 Echogram indicated neck abscess (⇔) (Case 4)

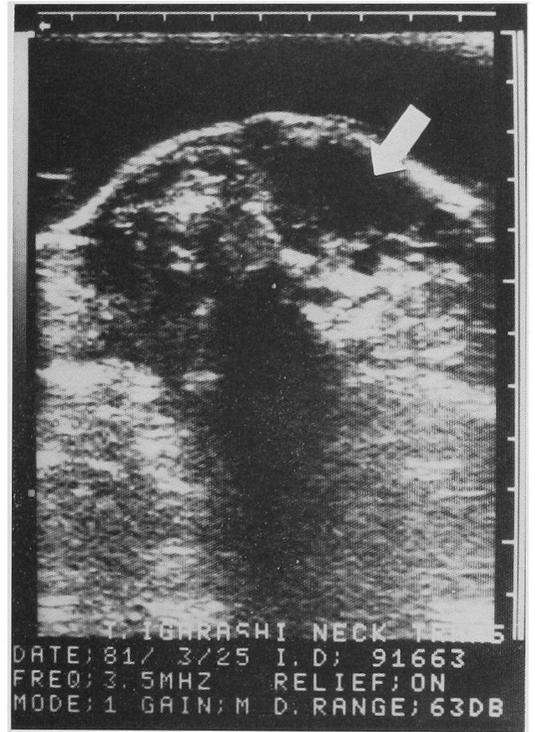


Fig. 5 Excretion of CPM in peritoneal exudate after gastrectomy

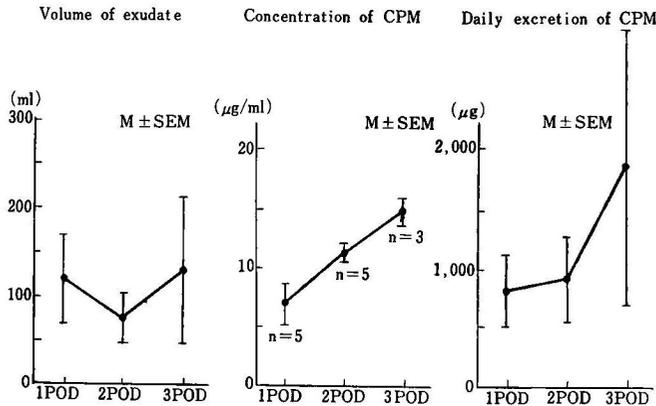


Fig. 6 Laboratory findings before, during and after CPM administration

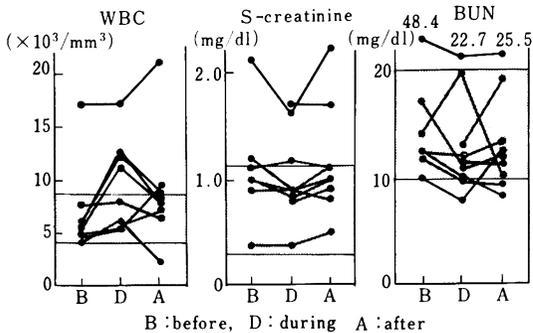
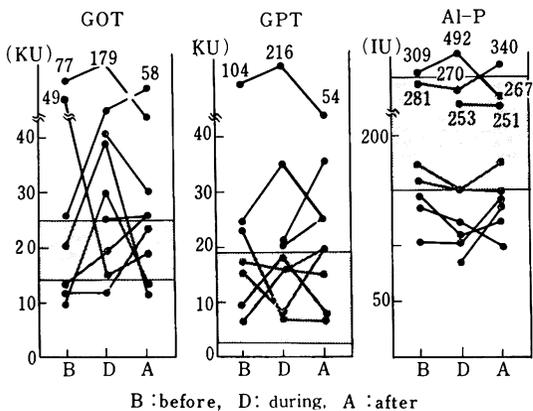


Fig. 7 Laboratory findings before, during and after CPM administration



場合、高血中濃度が長時間持続すること、尿中排泄は低く、胆汁排泄を主とする点にある。

今回の治療群中入院患者4例についてみると、いずれも重症例であったが、原因菌を検出できなかった肝膿瘍、グラム陰性桿菌と *Bacteroides* 混合感染の胆管炎・敗血症の各1例では臨床効果は得られなかった。また、腸管よりの内容が持続的に流出した急性腹膜炎の1例はグラム陽性菌と嫌気性菌の混合感染であり、本剤の投与効果が得られなかった。これら3症例は原疾患に起因する肝・胃機能障害を伴う全身状態不良例で、しかも感染巣のドレナージ効果が不十分であり、本剤投与前後に他抗生剤投与を種々試みたが、いずれも臨床効果を得ず、不幸の転起をとったものであった。バリウムによる消化管造影の後、誤飲から肺炎を起こした症例では咯痰の排出が良好であり、分離菌種から考えても本剤の投与効果がえられたことは当然であろう。外来通院患者の1例は α -hemolytic *Streptococcus* と *Neisseria* の混合感染による頸部膿瘍症例であったが、本剤1日1g投与4日

間で臨床効果が得られており、中等症以上の感染症に対する外来通院治療における本剤の特長を活かした1例であると考えている。CPMの抗菌特性、体内動態を活用した臨床検討は極めて関心がもたれたが、われわれの今回の少数例の成績では不十分であり、今後の検討を待ちたい。

腹部手術後の腹腔内滲出液中への抗生物質の移行は、術後腹腔内感染症に対する予防および治療効果を予測するための根拠としてわれわれは検討を行なっているが、CPMについても1gを1日2回投与した5例について測定した。滲出液量は3日間を通じ1日平均100ml前後であり、われわれのこれまでの検討⁶⁾から胃癌根治術後としては通常の量であった。CPM濃度は経日的に増加し2日目、3日目は10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の値を示した。この成績は、われわれが検討した他の抗生物質^{7,8)}と比較すると中等濃度群に属するものであるが、主な術後腹腔内汚染菌に対する本剤のMIC分布からみて術後腹腔内感染症に対する臨床効果が期待できよう。

副作用に関しては、本剤と直接関係あると思われる自・他覚的異常所見は認めず、検査所見ではCPM投与中ないし投与後にBUN, GOT, GPT, Al-P異常値を示した症例が各1例あったがいずれも原疾患または病態によるもので、本剤投与との関連はないと考えられた。

以上、本剤の臨床効果、副作用ならびに腹腔内滲出液への移行の検討から、CPMは外科領域の種々な感染症に対して、臨床効果を期待しうる薬剤であるが、特異的な長時間の血中持続性を活用した適応、投与方法を今後検討する価値があると考えられる。

文 献

- 1) KOMATSU, T.; T. OKUDA, H. NOGUCHI, M. FUKASAWA, K. YANO, M. KATO & S. MITSUHASHI: SM-1652, a new parenterally active cephalosporin: microbiological studies. *Current Chemotherapy and Infectious Disease (Proceedings of the 11th ICC and 19th ICAAC)* 1: 275~278, 1980
- 2) MATSUI, H.; K. YANO, H. NAKATANI & K. MASHIMO: SM-1652, a new parenterally active cephalosporin: pharmacological studies. *Current Chemotherapy and Infectious Disease (Proceedings of the 11th ICC and 19th ICAAC)* 1: 278~279, 1980
- 3) NAKAGAWA, K.; M. KOYAMA, N. NAKATSURU, K. YOSHINAGA, H. MATSUI, C. IKEDA, K. YANO & T. NOGUCHI: Human pharmacokinetics of SM-1652. 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1980
- 4) KATO, M.; M. FUKASAWA, H. NOGUCHI, T. O-

- KUDA, T. KOMATSU, K. YANO & S. MITSUHASHI; Comparative studies of SM-1652 with other recently developed cephalosporins. 12th International Congress of Chemotherapy, Florence, 1981
- 5) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウムⅡ。SM-1652, 広島, 1981
- 6) 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。1979 (久留米)
- 7) 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) の臨床効果と腹腔滲出液中移行の検討。Chemotherapy 28(S-6): 584~594, 1980
- 8) 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

STUDIES ON CLINICAL EFFECT AND EXCRETION INTO PERITONEAL EXUDATE OF CEFPIRAMIDE (SM-1652) IN SURGICAL FIELD

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

Clinical effect and excretion into peritoneal exudate of a new cephem series antibiotics, cefpiramide (CPM, SM-1652), were studied.

Cefpiramide was given in 5 cases of surgical infections; each one case of hepatic abscess, aspiration pneumonia, acute peritonitis, septicaemia and neck abscess.

Clinically favorable results were observed in 2 cases (40%), poor effects in 2 cases and fair in 1 case. No post-operative infection developed in all of 5 cases of prophylactic use.

Excretion into peritoneal exudate of patients with gastrectomy was about 100 ml/day during 3 days. Concentration of cefpiramide increased day by day and exceeded 10 $\mu\text{g/ml}$ on 2nd and 3rd post-operative days.

From these results, cefpiramide will be a useful drug for peritoneal infections.

Out of 10 cases including 5 cases of prophylactic use, no subjective, no objective adverse effects and abnormalities of laboratory findings were noticed.