

外科領域における Cefpiramide (SM-1652) の使用経験

武 藤 輝 一

新潟大学医学部第1外科学教室

、 奈良井 省吾・大塚 為和

聖園病院外科

新しく開発された新セファロsporin系抗生物質 Cefpiramide (CPM, SM-1652) の外科領域における臨床的検討を行った。

急性壊疽性虫垂炎4例、急性穿孔性虫垂炎に起因する腹腔内膿瘍1例、同限局性腹膜炎2例、胃癌術後の肝下膿瘍1例、上部胆管癌あるいは膵頭部癌術後の胆管炎3例の合計11例を対象とし、CPMを1回1g、1日2回静注または点滴静注により5~12日間投与した。

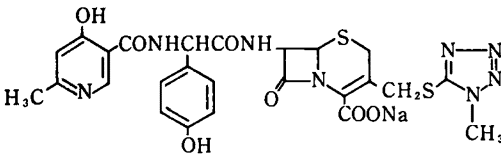
臨床効果は、有効5例、やや有効3例、無効2例、効果不明1例であり、判定し得た10例中8例に有用性を認めた。

Cefpiramide 投与によると考えられる副作用あるいは臨床検査値異常は1例も認められなかった。

近年における抗生物質の進歩には目を見張るものがある。中でも、セフェム系抗生物質の発展は素晴らしい、いわゆる第二世代のものが実地臨床に使用されてから間もないのに早、第三世代のものが登場し、広く使われはじめている。抗生物質の種類が多くなってきたことは、患者の病態に応じて最も適切な抗生物質を選択することができるわけで、臨床上好ましいことといえる。現在、感染症に対する抵抗性や免疫能が减弱していると考えられる高齢者や、全身状態のかなり不良な患者にも積極的に外科手術が行われている。従って、抗生物質を適確に使用することは、外科治療成績の向上につながるものと思われる。

今回私共は、住友化学工業と山之内製薬が、共同で開発した第三世代のセフェム系抗生物質 Cefpiramide (CPM, SM-1652) を外科領域における感染症に対して使用する機会を得たので、その結果について報告する。Fig.1に Cefpiramide の化学構造式を示す。

Fig.1 Chemical structure of CPM



I. 投与対象例および投与方法

対象は、聖園病院外科に入院し、外科的感染症のため手術を受けた7例と、術後に感染症を併発した4例の計

11例である。11例中男性8例、女性3例であり、年齢は12歳から79歳に及んでいた。疾患別内訳は、急性壊疽性虫垂炎4例、急性穿孔性虫垂炎に起因する腹腔内膿瘍1例、同限局性腹膜炎2例、胃癌術後の肝下膿瘍1例、上部胆管癌あるいは膵頭部癌術後症例に起きた胆管炎3例である。急性虫垂炎のため手術を施行した7例には虫垂切除術を行い、1例を除き腹腔内にドレーンを挿入した。肝下膿瘍に対してはドレナージ術を、胆管炎を起こした3例中2例にPTCDを施行した(Table 1)。CPM投与前後に腹水、膿、胆汁、滲出液から細菌の分離を行い細菌学的検査を行った(Table 2, 3, 4)。分離した細菌は市販の感受性ディスクにて、CEZ, CTM, CFX, TIPC, MINO および AMK の各抗生物質に対しての感受性を試験した。また、投与前後に白血球数、血沈値、CRP値などとともに肝・腎機能検査も併せて測定した(Table 5, 6)。

CPMの投与量は1日2gとし、2回に分割し、静注または点滴静注にて投与した。投与期間は5日から12日間であり、総投与量は10gから24gであった(Table 1)。なお、CPM投与中に他の抗生物質を併用した症例はなかった。

CPM投与による臨床的效果判定は①臨床症状、②検査成績(WBC, ESR, CRP, α_2 -globulin)、③細菌学的検査を中心に総合的に行った。CPM投与前後に細菌検査を行えなかった2例は①、②より効果を判定した。効果判定基準は次のように定めた。有効: CPM投与によって①、②、③の全てに改善の見られた症例、細菌検査を行えなかった場合は①、②に改善の見られた症例。やや

Table 1 Clinical effects of CPM treatment (I)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying condition	Surgical treatment	Previous chemotherapy	CPM treatment			
							Daily (g x time)	Duration (day)	Total dose (g)	Route
1	54	M	Acute gangrenous appendicitis	—	Appendectomy Drainage	—	1 x 2	5	10	I.V.
2	15	M	Acute gangrenous appendicitis	—	Appendectomy	—	1 x 2	5	10	I.V.
3	46	M	Acute gangrenous appendicitis	—	Appendectomy Drainage	—	1 x 2	6	12	I.V.
4	12	M	Acute gangrenous appendicitis	—	Appendectomy Drainage	—	1 x 2	6	12	I.V.
5	74	F	Intra-abdominal abscess	Acute perforated appendicitis	Appendectomy Drainage	—	1 x 2	6	12	I.V.
6	18	F	Localized peritonitis	Acute perforated appendicitis	Appendectomy Drainage	—	1 x 2	8	16	I.V.
7	62	M	Localized peritonitis	Acute perforated appendicitis	Appendectomy Drainage	—	1 x 2	8	16	I.V.
8	79	F	Abscess behind the liver	Cancer of the Stomach Diabetes mellitus	Drainage	+	1 x 2	12	24	D.I.
9	71	M	Cholangitis	Cancer of the upper bile duct	—	+	1 x 2	8	16	I.V.
10	67	M	Cholangitis	Cancer of the upper bile duct	PTCD	+	1 x 2	9	18	I.V.
11	59	M	Cholangitis	Cancer of the head of pancreas	PTCD	+	1 x 2	9	18	I.V.

Table 2 Clinical effects of CPM treatment (2)

Case No.	Bacteriological examination						Bacterial effect	Clinical effect	Side effect
	Before treatment			After treatment					
	Materials	Strains	Count	Materials	Strains	Count			
1	Ascites	—		Exudative fluid*	<i>K. oxytoca</i>	#	Appeared	Fair	—
2	Ascites	—		—			Unknown	Moderate	—
3	Pus	<i>Peptococcus</i> sp.	+	Exudative fluid	—		Eradicated	Moderate	—
4	Ascites	—		Exudative fluid	—		Unknown	Moderate	—
5	Pus	<i>C. freundii</i>	+	Exudative fluid	—		Eradicated	Moderate	—
6	Pus	1. <i>E. coli</i> 2. <i>E. agglomerans</i> 3. <i>B. thetaiotaomicron</i>	# + +	Exudative fluid	—		Eradicated	Moderate	—
7	Pus	1. <i>P. mirabilis</i> 2. <i>E. agglomerans</i>	+ +	Exudative fluid	<i>E. coli</i>	#	Replaced	Fair	—
8	Pus	<i>S. proteamaculans</i>	#	Exudative fluid**	<i>S. proteamaculans</i>	##	Persisted	Poor	—
9	—			—			Unknown	Fair	—
10	Bile	<i>S. proteamaculans</i>	##	Bile	1. <i>Y. enterocolitica</i> 2. <i>P. putrefaciens</i>	# #	Replaced	Poor	—
11	Bile	1. <i>K. oxytoca</i> 2. <i>E. agglomerans</i>	+ +	Bile	1. — 2. <i>E. agglomerans</i>	+ +	Eradicated Persisted	Unknown	—

* Exudative fluid : Drainage
** During treatment

有効：①, ②, ③あるいは④, ⑤の内1つでも改善のみられた症例。無効：全く改善が見られないか、むしろ悪化した症例。不明：効果判定不能の症例。

II. 臨床成績

CPMを投与した11例中有効と判定された症例は5例、やや有効3例、無効2例、不明1例であった。効果判定不明の1例を除くと10例中8例(80%)に有用性が認められ、ほぼ満足すべき結果を得た。次に、有効1例、やや有効1例、無効2例の計4例について症例の概略を述べることにする。

症例6：18歳、女性。2日前に臍部を中心に腹痛が出現し、次第に右下腹部痛となったため当科を受診した。体温37.8°C、直腸温38.2°C、白血球数19,500、右下腹部にdéfense musculaire, BLUMBERG症候が著明であった。急性虫垂炎の診断にて開腹した。腹腔内には胆汁が大量に存在していた。虫垂は末梢側1/3が壊死に陥り穿孔していた。虫垂切除術を行い、腹腔内を生理食塩液で洗浄

後、ダグラス窩と右側腹部にドレーンを挿入し閉腹した。術中採取した膿より*E. coli*, *Enterobacter*, *Bacteroides*が検出された。術直後よりCPMを投与したところ、第3病日には下熱し、白血球数も6,800と正常化された。CPMを第7病日まで使用したが、使用後の白血球数6,400、血沈22mm/時、CRP1+であり、また、ドレーンからの滲出液より細菌は分離されず消失した。以上のことから有効と判定された。

症例7：62歳、男性。右下腹部痛、悪寒戦慄が出現し持続するため翌日当科受診。体温37.2°C、直腸温38.2°C、白血球数9,800、検尿沈渣に毎視野赤血球3~5個、白血球7~10個を認む。右下腹部にdéfense musculaire, BLUMBERG症候著明。急性虫垂炎の診断にて開腹した。右下腹部とダグラス窩に胆汁が大量に存在していた。壁側腹膜、後腹膜には広範囲に高度の炎症が認められた。検尿の異常所見は後腹膜の炎症によってもたらされた二次的なものであった。虫垂はほぼ全体が壊死に陥り穿孔

Table 3 Sensitivity of strains isolated before CPM treatment

Case No.	Materials	Strains	Sensitivity
3	Pus	<i>Peptococcus</i> sp.	CEZ(##), CTM(##), CFX(##), TIPC(##), MINO(##), AMK(-)
5	Pus	<i>C. freundii</i>	CEZ(##), CTM(##), CFX(##), TIPC(##), MINO(##), AMK(##)
6	Pus	1. <i>E. coli</i>	CEZ(##), CTM(##), CFX(##), TIPC(##), MINO(##), AMK(##)
		2. <i>E. agglomerans</i>	CEZ(##), CTM(##), CFX(##), TIPC(+), MINO(##), AMK(##)
		3. <i>B. thetaiotaomicron</i>	CEZ(+), CTM(+), CFX(+), TIPC(+), MINO(##), AMK(-)
7	Pus	1. <i>P. mirabilis</i>	CEZ(##), CTM(##), CFX(##), TIPC(##), MINO(##), AMK(##)
		2. <i>E. agglomerans</i>	CEZ(##), CTM(##), CFX(##), TIPC(##), MINO(##), AMK(##)
8	Pus	<i>S. proteamaculans</i>	CEZ(-), CEP(-), CEC(-), TIPC(-), MINO(+), TOB(##)
10	Bile	<i>S. proteamaculans</i>	CEZ(-), CTM(-), CFX(-), TIPC(-), MINO(+), AMK(+)
11	Bile	1. <i>K. oxytoca</i>	CEZ(##), CTM(##), CFX(+), TIPC(-), MINO(##), AMK(##)
		2. <i>E. agglomerans</i>	CEZ(##), CTM(##), CFX(##), TIPC(-), MINO(##), AMK(+)

Table 4 Sensitivity of strains appeared after CPM treatment

Case No.	Materials	Strains	Sensitivity
1	Exudative fluid	<i>K. oxytoca</i>	CEZ(##), CTM(##), CFX(##), TIPC(+), MINO(##), AMK(##)
7	Exudative fluid	<i>E. coli</i>	CEZ(+), CTM(##), CFX(##), TIPC(-), MINO(##), AMK(##)
8	Exudative fluid	<i>S. proteamaculans</i>	CEZ(-), CEC(-), CET(-), SBPC(-), MINO(##), TOB(##)
10	Bile	1. <i>Y. enterocolitica</i>	CEZ(-), CTM(+), CFX(+), TIPC(-), MINO(+), AMK(+)
		2. <i>P. putrefaciens</i>	CEZ(+), CTM(##), CFX(+), TIPC(+), MINO(+), AMK(##)
11	Bile	<i>E. agglomerans</i>	CEZ(##), CTM(##), CFX(##), TIPC(+), MINO(##), AMK(##)

Table 5 Laboratory findings (1)

Case No.	*B or A	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4$)	WBC	ESR (mm/hr)	CRP	α_2 -globulin(%)
1	B	459	15.8	25.5	16,700	26	6+ \uparrow	11.8
	A	438	15.9	31.5	9,200	88	6+	18.6
2	B				14,900	2	6+	10.1
	A	540	15.9	17.4	6,400	5	-	10.4
3	B	465	14.9		17,300	36	5+	12.6
	A	433	14.1	20.2	7,700	55	2+	13.6
4	B	444	13.0	31.0	8,800	45	1+	
	A	427	12.5	34.9	7,100	53	1+	14.6
5	B	415	13.1	14.4	12,800	66	6+	10.0
	A	465	14.5	29.4	6,800	80	1+	13.4
6	B	547	15.5	28.6	19,500	15	1+	10.9
	A	477	13.2	28.0	6,400	22	1+	13.6
7	B	363	11.4	12.5	9,800	53	6+ \uparrow	12.1
	A	355	11.4	31.1	9,400	45	2+	13.3
8	B	459	13.6	27.4	14,300	73	4+	12.9
	A	374	10.8	31.4	12,900	45	6+ \uparrow	12.2
9	B	384	13.1	31.9	14,800	72	6+ \uparrow	14.0
	A	381	12.8	26.6	12,600	81	6+	11.0
10	B	380	13.0	9.4	7,200	102	6+ \uparrow	10.7
	A	323	11.5	14.3	8,400	102	6+ \uparrow	
11	B	307	10.7	10.8	7,700	30	6+ \uparrow	10.3
	A	368	12.1	4.3	17,100	9	6+ \uparrow	14.4

* B : Before , A : After

Photo. 1

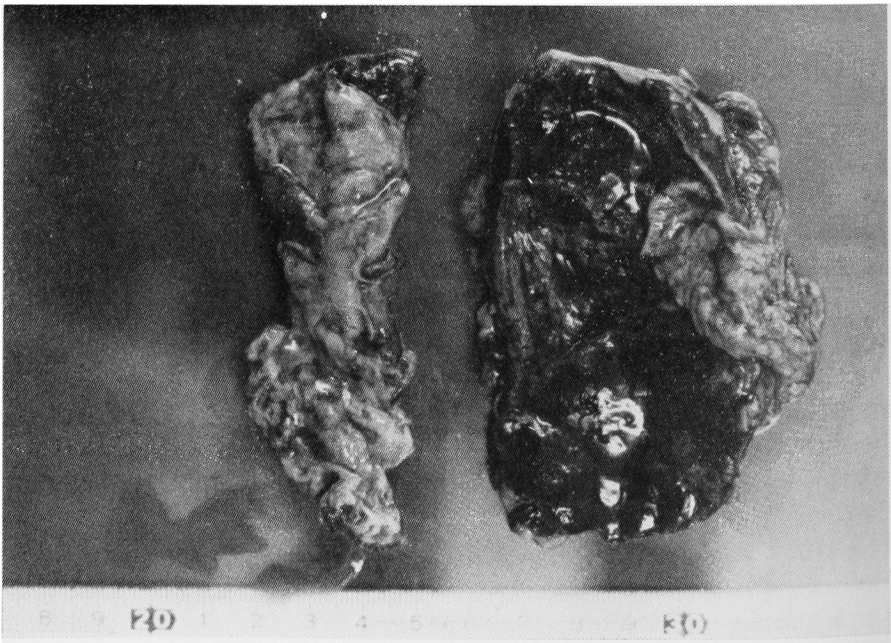


Table 6 Laboratory findings (2)

Case No.	B or A	COT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KA)	Total bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
1	B	12	9	85*	0.8	14.6	1.1
	A	12	14	68*	0.5	17.1	0.8
2	B	3	2	4.7	0.3	10.4	1.0
	A	11	5	10.8	0.3	9.8	1.0
3	B	8	4	67*	0.8	12.0	1.1
	A	8	10	65*	0.2	16.2	0.7
4	B	15	5	267*	0.4	11.5	0.6
	A	10	3	175*	0.2	11.4	
5	B	21	14	89*	0.9	22.5	1.3
	A	23	18	59*	0.2	23.9	0.9
6	B	10	7	6.6	1.2	21.0	1.1
	A	10	4	6.9	0.9	18.7	0.8
7	B	19	18	10.6	0.7	21.0	1.6
	A	8	5	8.8	0.3	23.0	1.4
8	B	4	1	7.5	1.1	17.5	0.8
	A	13	4	7.1	1.2	18.9	0.7
9	B	16	6	26.4	0.5	24.6	1.4
	A	21	2	27.9	1.1	19.2	1.1
10	B	32	20	24.6	4.0	12.3	0.8
	A	21	13	20.1	2.4	9.2	0.9
11	B	44	16	63.5	7.4	31.4	1.0
	A	21	17	16.8	24.1	38.5	1.2

* IU

していた。虫垂を大網が被覆していた。虫垂と共に大網の一部も切除し、生理食塩液で腹腔内を洗浄後、ダグラス窩と右側腹部にドレーンを挿入し閉腹した。切除標本を Photo. 1 に示す。膿より *P. mirabilis*, *Enterobacter* が検出された。手術直後より CPM の投与を開始した。第 3 病日には下熱し、投与後の白血球数は 9,400、血沈 45 mm/時、CRP 2+ であった。しかし、ドレーンからの滲出液には *P. mirabilis*, *Enterobacter* は分離されず、交代菌として *E. coli* が中等度認められた。CPM 投与中止後も TOB, CEZ などの投与を続けていたが、第 15 病日に熱発あり白血球数も 12,300 となった。第 23 病日には白血球数 19,300、また弛張熱となったため第 26 病日に再手術を行った。主として大網から形成された膿瘍の存在が確認された。この症例は CPM 投与中は経過順調かに思われたが、結局膿瘍形成のため再手術を余儀なくされており、やや有効と判定した。

症例 8: 79 歳、女性。胃癌にて胃亜全摘 BII を施行。WINSLOW 孔に挿入したドレーンより胆汁様の滲出液排出が持続。ドレーンより造影剤を注入すると十二指腸断端縫合不全に起因すると思われる肝下膿瘍の存在が確認

された (Photo. 2)。しかも、ドレナージ不良の状態であったので、全麻下にドレナージ術を施行した。術中採取した膿より *Serratia* が検出された。手術直後より CPM の投与を開始したが第 4 病日におけるドレーンからの滲出液には投与前と同じく *Serratia* が認められた。しかし、第 11 病日まで CPM を継続投与した。投与後の白血球数は 12,900 であり、また、下熱傾向も見られなかった。他の抗生物質に変更し、毎日抗生物質を混じた生理食塩液を用い、ドレーンから膿瘍の存在部位を洗浄していたところ、炎症所見は軽快した。CPM は無効と判定された。

症例 10: 67 歳、男性。上部胆管癌の診断にて開腹するも癌腫は固有肝動脈と門脈に直接浸潤しており根治手術は無理と考えられたので、胆汁の内瘻化を計るため、Y-チューブを留置した。術後約 2 カ月間は順調であったが、それ以後発熱がみられるようになった。胆管炎と診断した。PTCD を行うと共に CEZ, CTM, SBPC, AMK を投与したが下熱せず、CPM に変更した。CPM 投与前の胆汁から *Serratia* が検出された。PTCD チューブより胆汁は 1 日に約 500 ml 排出されていた。しか

Photo. 2

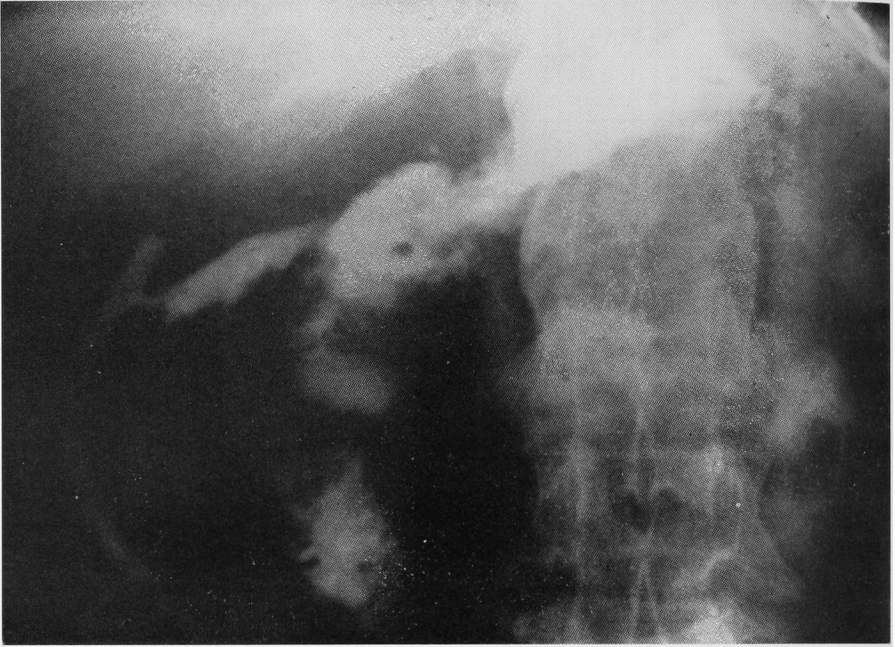
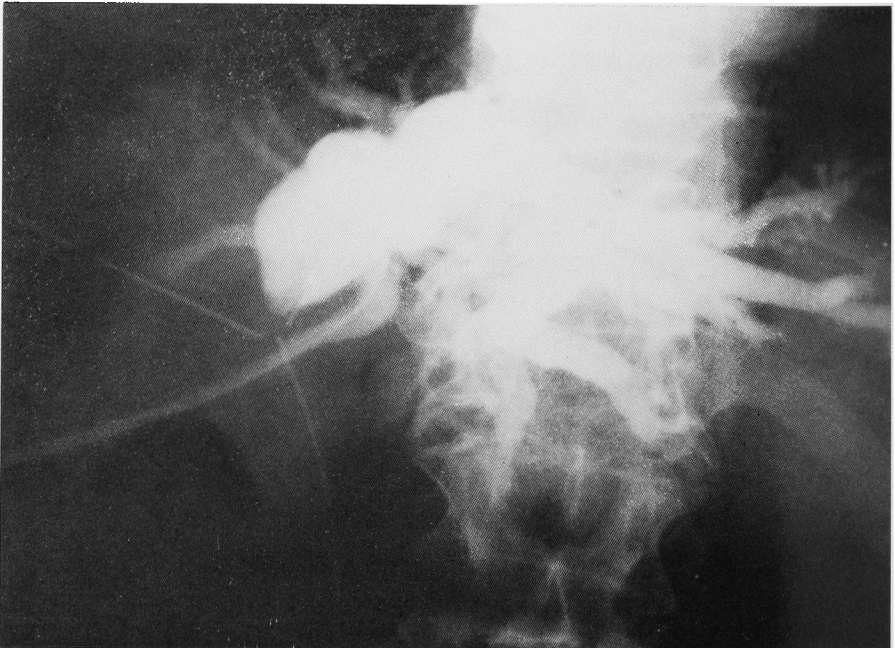


Photo. 3



し、下熱傾向は見られず、CPM を9日間投与後の白血球数は8,400、血沈102mm/時、CRP 6+1、また、胆汁中より *Y. enterocolitica*、*P. putrefaciens* が検出された。CPM は無効と判定された。投与後、PTCD チューブ造影を行うと右肝内胆管が十分に描出できず、右肝内胆汁のドレナージが不良であることが明らかとなった (Photo. 3)。

III. 総括ならびに考案

外科領域において手術後の感染予防ならびに外科的感染症に対する手術後にかなる抗生物質を選択使用するかは、治療成績を左右する重要な要素である。

消化器外科を中心とした術後感染は創感染の頻度が最も高いと報告されている¹⁾²⁾。創感染は手術野の汚染に原因があるので、その汚染を極力少なくするように注意することは勿論であるが、抗生物質を局所に使用することも感染予防上有意義と思われる³⁾。現在当科では、局所にはセフェム系抗生物質を好んで用いている。

セフェム系抗生物質は薬剤の機能と開発経過によって第一世代、第二世代、第三世代に分類されるが、第三世代のものにはグラム陰性菌に対する抗菌スペクトラムの拡大と抗菌力の増強、 β -lactamase に対する安定性などの特徴が認められている⁴⁾。私共が臨床的に検討した CPM も第三世代に属するセフェム系抗生物質であるが、特に、抗緑膿菌作用の増強された薬剤、血中濃度半減期の延長した薬剤と評価されている⁵⁾。術後の感染起炎菌は大腸菌、*Klebsiella*、緑膿菌が多いので¹⁾、術後感染予防の目的で CPM を使用することは意味あることと思われる。

今回私共は外科的感染症 11 例に対して CPM を使用し、効果判定不明の 1 例を除く 10 例中 8 例 (80%) に有用性を認めた。しかし、細菌学的効果を検討し得た 8 例についてみると、菌陰性化 3 例、菌交代 2 例、菌不変 1 例、菌出現 1 例、菌陰性化および不変 1 例であった。細菌学的効果という一面からみる限りにおいては必ずしも満足できる結果は得られなかった。

疾患別にみると、急性壊疽性虫垂炎 4 例、急性穿孔性虫垂炎に起因する腹腔内膿瘍または限局性腹膜炎 3 例の計 7 例には全例に有用性を認めている。しかし、症例 8 (肝下膿瘍) は CPM を投与しても熱発は持続し、検査成績でも炎症所見の改善は見られず、投与前の膿より検出された *Serratia* が投与中もなお存在しており無効と判定された。本症例の基礎疾患は胃癌であり、それに高

度の糖尿病が合併しており、患者自身の感染に対する抵抗性もかなり減弱していたものと思われる。残念ながら、本症例から検出された *Serratia* に対する CPM の感受性については検討を加えていなかった。しかし、抗生物質を他剤に変更し、また、ドレージより抗生物質を混じた生理食塩液で膿瘍部位を洗浄することによって下熱し、炎症所見も改善された。このことは、抗生物質の選択や使用方法には十分注意する必要性のあることを示唆している。

胆管炎の 3 症例中 1 例は CPM の投与がやや有効、1 例は無効、1 例は効果判定不明であった。胆道感染症に対しては、感染源を除去し胆汁のうっ滞を改善すること、胆汁を体外に誘導した場合には胆汁を腸管内にもどし胆汁酸の腸肝循環を改善することが大切である⁶⁾。無効と判定した症例 10 は PTCD を行ったが、十分にドレージされない部分が肝内に存在し、また、感染源となりうる Y-チューブも留置されていたことが、種々の抗生物質に反応を示さなかった一因と思われた。

CPM 投与によって発疹の出現、下痢の発生などの副作用は認めなかった。また、肝・腎機能にも異常の生じた症例はなかった。症例 11 は CPM 投与前後において総ビリルビン値が 7.4 mg/dl から 24.1 mg/dl と上昇し、血小板が $10.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $4.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ と減少しているが、これは原疾患に起因するものであり、CPM の投与とは無関係である。外科領域における感染症に対して CPM の使用経験では、80% の症例に有用性を認めた。副作用の発現はなく、CPM は安全に投与できる薬剤であると思われた。

文 献

- 1) 品川長夫, 中村明繁, 三宅 孝, 早川義秋, 高岡哲郎, 石川 周, 由良二郎: 術後創感染. 最新医学 36: 1783~1787, 1981
- 2) 中山一誠: 術後感染症. 臨床医 7: 149~152, 1981
- 3) 坂部 孝: 抗生剤の術後感染予防的投与について. 外科治療 40: 37~42, 1979
- 4) 五島瑤智子, 辻 明良: 第三世代のセフェム系薬剤の抗菌作用について. 臨床と細菌 8: 445~453, 1981
- 5) 松本慶蔵, 宇塚良夫: セフェム系抗生物質のすすむ方向. 内科 49: 683~687, 1982
- 6) 川口英弘, 他: 外科領域における感染症とその問題点—胆道感染症を中心に—. 新潟医学会誌 95: 345~352, 1981

CLINICAL STUDIES OF CEFPIRAMIDE (SM-1652)
IN THE FIELD OF SURGERY

TERUKAZU MUTO

The First Department of Surgery, Niigata University, School of Medicine

SEIGO NARAI and TAMEKAZU OTSUKA

Department of Surgery, Misono Hospital

We conducted a clinical study of the newly developed cephalosporin-type antibiotic cefpiramide (CPM, SM-1652) for application in the field of surgery.

Our subjects were 11 patients including 4 cases with acute gangrenous appendicitis, 1 case with intra-abdominal abscess, 2 cases with localized peritonitis, 1 case with abscess behind the liver following an operation for gastric cancer, and 3 cases with either cancer of the upper bile duct or cholangitis. We administered a daily dose of 2 g of cefpiramide in two divided doses by either intravenous injection or dripping infusion over a period of from 5 to 12 days.

It proved to be moderate in 5 cases, fair in 3 cases, poor in 2 cases and unknown in 1 case. No side-effects nor abnormal values on clinical tests were observed that could be attributed to administration of this drug.