

## 外科領域におけるCefpiromeの基礎的ならびに臨床的検討

加藤繁次・小野成夫・田中豊治・竹中能文  
東京歯科大学外科学教室\*

新しく開発されたセフェム系抗生物質であるcefpirome(CPR)の血漿中濃度推移、胆汁移行、腹腔内滲出液移行を検討し、あわせて臨床的検討を行った。

本剤の血漿中濃度は、1g静注投与後1時間に $40.0 \pm 6.0 \mu\text{g/ml}$ のpeak値を示し、6時間後には、 $4.7 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ と速やかに減少した。胆汁中濃度は投与後3ないし6時間後にpeakが見られ、その値は53.9および17.7  $\mu\text{g/ml}$ と中等度の移行を示した。腹腔内滲出液濃度は投与後3ないし6時間後にpeakが見られ、その値は19.9および14.4  $\mu\text{g/ml}$ であった。

9例の臨床的検討では有効6例、無効3例で、自他覚副作用はなく、1例にGOT、GPTの一過性の軽度上昇がみられた。

**Key words** : Cefpirome, 血中濃度, 胆汁移行, 腹腔内滲出液移行, 外科感染症

Cefpirome(CPR)は、7位にaminothiazolyl基、3位にcyclopentenopiridine基を有する、新しい注射用セフェム系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌に対しcefotiam(CTM)と同等かそれ以上の抗菌力を示し、特に*Staphylococcus aureus*に対してはflomoxef sodium(FMOX)と同程度の抗菌力を有している。またグラム陰性菌に対しても強い抗菌力を示し、特に*Pseudomonas aeruginosa*にはcefoperazone(CPZ)よりも強い抗菌活性を有している。さらに、penicillinase II型およびcefuroximaseを除く各種の $\beta$ -lactamaseに対して安定である。

今回、我々は、外科領域における感染症に対する臨床応用を目的として、本剤の胆汁ならびに術後の腹腔内滲出液移行を測定し、あわせて臨床的有効性と安全性について検討したので報告する。

### I. 研究方法

#### 1) 血漿中濃度推移、胆汁移行

本剤の血漿中濃度推移、胆汁移行を検討した対象症例は、昭和63年10月より平成元年12月までに東京歯科大学外科にて胆嚢摘出術、総胆管切開取石後T-tubeを挿入された総胆管結石症の男性1例、女性3例で、年齢は43歳より57歳、体重は54kgより66kgであった。2例は測定時T-tubeよりの胆汁流失が十分に得られず、胆汁移行検討は2例で施行した。術後3週間以上経過し、肝機能が正常化した時期に、本剤1gを20mlの生理食塩液に溶解して約3分かけて静注し、1、3、6、24時間後にT-tubeより胆汁を採取した。同時に肘静脈よりヘパリン採血した。胆汁は採取後直ちに $-20^{\circ}\text{C}$ 以下に凍結保存し、血液は血漿分離後同様に凍結保存し、測定の試料とした。

#### 2) 術後腹腔内滲出液移行

本剤の術後腹腔内滲出液移行を検討した対象症例は、平成元年12月に東京歯科大学外科にて胆嚢摘出術を受けた胆石症の48歳62kgの男性と54歳56kgの女性の計2例で、胆嚢摘出後肝床部に先端をおいたシリコンドレーンを通じて、術翌日の腹腔内滲出液を経時的に採取した。その性状はごく淡い血性透明液であった。本剤1gを20mlの生理食塩液に溶解して静注し、1、3、6、時間後に腹腔内滲出液を採取し、同時に肘静脈よりヘパリン採血した。採取後直ちに $-20^{\circ}\text{C}$ 以下に凍結保存し、測定の試料とした。

#### 3) CPRの濃度測定法

血漿、胆汁、腹腔内滲出液中の本剤の濃度は、*Bacillus subtilis* ATCC6633株を検定菌とする寒天平板拡散法により測定した。

#### 4) 臨床検討

本剤の臨床効果を検討した対象症例は、昭和63年12月より平成元年12月までに東京歯科大学外科にて入院加療を施行した20歳より76歳までの成人で、男性4例、女性5例の計9例であった。疾患は、大腸憩室炎に伴う急性化膿性腹膜炎、胆嚢炎、術後創感染症が各1例、肛門周囲膿瘍、蜂巣炎が各3例であった。

本剤の投与方法は、すべての症例に1回量1g、1日2回投与とし、蜂巣炎の2例が20mlの生理食塩液に溶解しての静注、その他の症例は100mlの生理食塩液に溶解しての30分点滴静注とした。

細菌学的検討は、感染巣より採取した検体を直ちに嫌気ポーターに入れ、速やかに好気性並びに嫌気性培養を行い起炎菌の検索を行った。

\* 〒272 市川市菅野6-7-1

臨床効果の判定は、外科的処置の有無にかかわらず、本剤投与後3日以内に感染に関する自覚症状、所見の改善がみられたものを著効(excellent)、同症状、所見の改善に4日以上7日以内に要したものを有効(good)、8日以上を要したものをやや有効(fair)、本剤投与にもかかわらず不変または増悪したものを無効(poor)とした。

副作用の検討に関しては、全例に対して、投与前後の末梢血、血清GOT、GPT、Al-P、総Bilirubin、Creatinine、BUN、電解質、尿検査等の変動および悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状や皮疹などのアレルギー性過敏反応などの自覚所見の有無を観察し判定した。

## II. 結 果

### 1) 血漿中濃度推移

本剤1gを20mlの生理食塩液に溶解し、静注後の血漿中濃度推移の結果はFig. 1に示すように、静注1, 3, 6, 24時間後ではそれぞれ $40.0 \pm 5.5$ ,  $14.7 \pm 2.6$ ,  $4.7 \pm 1.1$ ,  $< 0.73 \mu\text{g/ml}$  (mean  $\pm$  SD)と、比較的速やかに減少した。

### 2) 胆汁移行

総胆管結石症でT-tubeを総胆管に挿入し、術後肝機能が正常に復した時期に本剤1gを静注し、T-tubeより胆汁を経時的に採取し、本剤濃度を測定した結果はFig. 2に示すように、静注1時間後には平均的 $0.2 \mu\text{g/ml}$ と極めて低濃度しか移行しなかったが、3時間後には29.7お

び $42.7 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後には53.9および $39.3 \mu\text{g/ml}$ と中等度の移行を示した。

### 3) 術後腹腔内滲出液移行

胆嚢摘出術翌日の腹腔内滲出液内の本剤の濃度を経時的に測定した結果はFig. 3に示すように、静注1時間後には2例ともに移行は認められなかったが、1例は3時間後に $19.9 \mu\text{g/ml}$ 、もう1例が6時間後に $14.4 \mu\text{g/ml}$ とそれぞれpeak値を示した。

### 4) 臨床検討

外科的感染症に対する臨床的検討を9例に対して施行した。その年齢、性、診断、投与量、投与期間、起炎菌、細菌学的ならびに臨床効果をTable 1に示した。

症例1は、大腸憩室炎に伴う腹膜炎で、本剤投与により翌日には解熱し、投与後7日目に炎症の諸症状および所見がすべて改善したため有効とした。手術を施行しなかったため起炎菌は不明であった。

症例2は、胆石症による胆嚢炎で本剤投与により投与後6日目に炎症の諸症状および所見がすべて改善したため有効とした。起炎菌は同定不能であった。

症例3は虫垂炎手術後創化膿で、切開排膿後本剤を投与した。投与前の膿より*Klebsiella*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides capillosus*が検出された。投与後6日目に解熱、8日目には白血球も正常化した

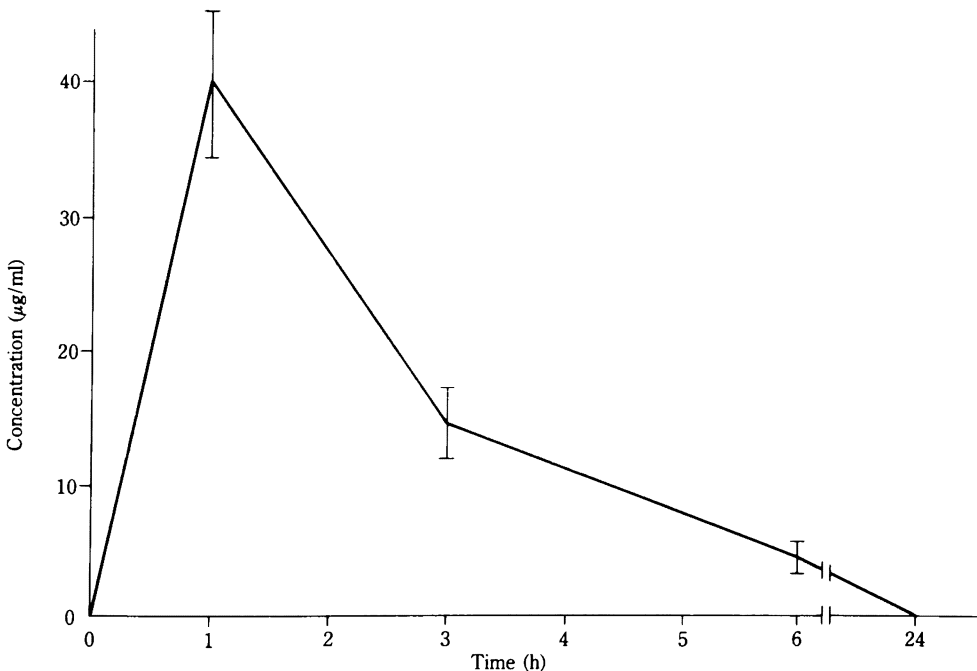


Fig. 1. Mean plasma concentration of cefpirome after 1 g administration (i.v.).

排膿停止せず無効とした。投与後の膿より *Enterococcus faecalis*,  $\alpha$ -streptococcus, *B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. capillosus* が検出された。

症例4, 5, 6は、肛門周囲膿瘍で、すべて膿瘍穿刺後本剤を投与したところ、全例有効であった。投与前の膿より、症例4では、*Peptostreptococcus* が、症例5では、

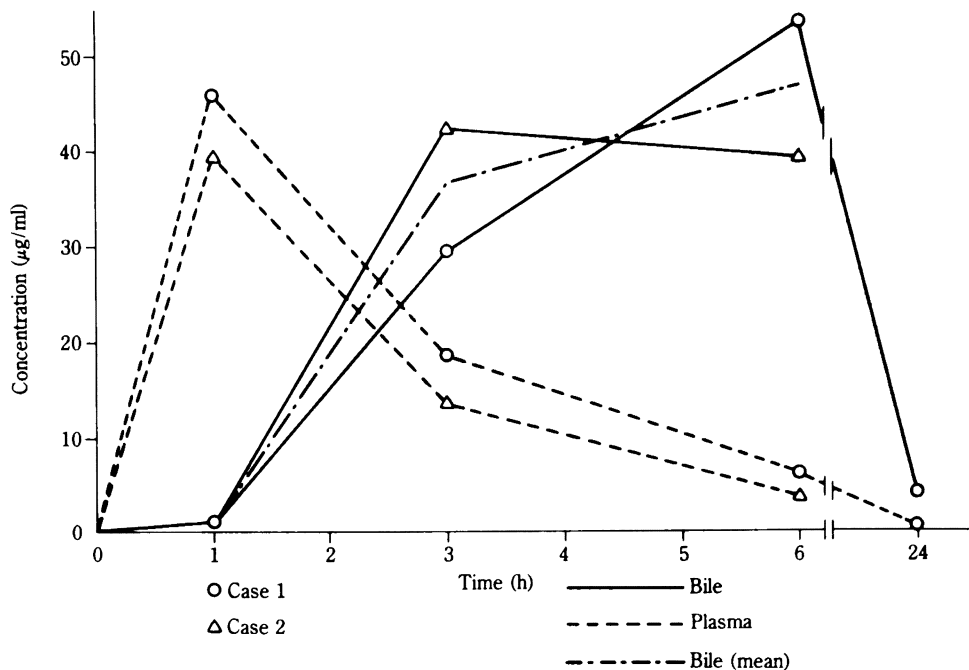


Fig. 2. Plasma and bile concentration of ceftiofime after 1 g administration (i.v.).

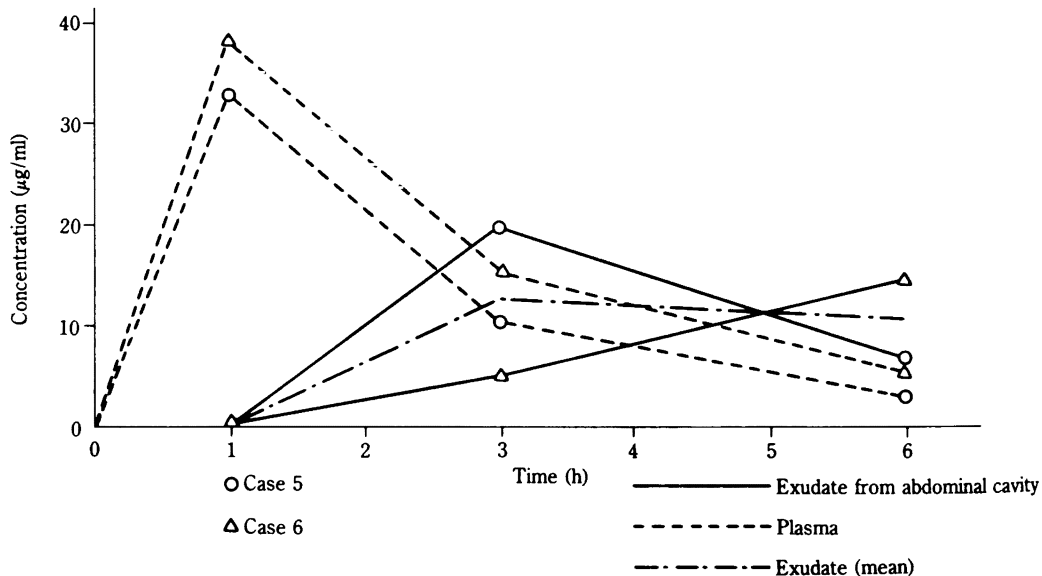


Fig. 3. Exudate from abdominal cavity and plasma concentration of ceftiofime after 1 g administration (i.v.).

*Escherichia coli*,  $\gamma$ -streptococcus, *B. fragilis*が、症例6では、*E. coli*, *B. fragilis*, *Peptostreptococcus anaerobius*が検出された。細菌学的効果は全株消失であった。

症例7, 8, 9は、皮膚軟部組織の蜂巣炎で、症例7は有効であったが、症例8, 9は本剤投与後も炎症の諸症状消失せず無効であった。投与前の膿より、症例7では、*S. aureus*, *E. faecalis*が、症例8では、 $\beta$ -hemolytic streptococcus, *Bacteroides melaninogenicus*, *Peptostreptococcus*が検出された。症例9は膿を培養したが、菌は検出されなかった。細菌学的効果は症例7が消失、症例8では投与後の膿より*Peptostreptococcus*が検出されたため減少とした。症例9では、投与後の膿の培養の結果も無菌で、判定不能とした。

以上、計9例に本剤を投与し、その臨床効果は、有効6例、無効3例で、有効率は66.7%であった。

起炎菌の検索がなされたのは7例で、計16株が同定さ

れた。その内訳は好気性グラム陽性球菌が4株、好気性グラム陰性桿菌が3株、嫌気性菌が9株であった。本剤投与により12株が消失し、消失率は75%であった。

### Ⅲ. 副作用

血漿濃度推移、胆汁移行、腹腔内滲出液移行を検討した6例、臨床検討を施行した9例の計15例に対して、投与前に皮内反応試験による本剤に対するアレルギーの有無を検討したが、全例陰性であった。また本剤投与に関連すると思われる悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状や皮疹などのアレルギー性過敏反応は認められなかった。

Table 2に示すごとく臨床検討を施行した9例に対して、投与前・後の末梢血、血清GOT、GPT、Al-P、 $\gamma$ -GTP、LAP、総Bilirubin、Creatinine、BUN、電解質、尿検査等を測定したが、1例に血清GOT、GPTの一過性の軽度上昇が認められた以外は、本剤投与によるものと思われる検査値の異常を示した症例は認められなかった。

Table 1. Patient treated with cefpirome

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Prior drug	Treatment				Clinically isolated organisms (MIC)	Effect		Remarks
				dose (g/day)	route	duration (days)	total dose (g)		bacteriological	clinical	
1	59 F	peritonitis (large intestinal diverticulitis)	(-)	1 x 2	d.i.v.	9	18	NT	unknown	good	
2	48 F	cholecystitis (GB-stone)	(-)	1 x 2	d.i.v.	6	12	NT	unknown	good	
3	60 M	wound infection (appendicitis)	(-)	1 x 2	d.i.v.	8	16	<i>Klebsiella</i> sp. <i>B. fragilis</i> <i>B. distasonis</i> <i>B. capillosus</i>	persisted	poor	
4	23 M	periproctal abscess	(-)	1 x 2	d.i.v.	7	14	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	eradicated	good	
5	56 F	periproctal abscess	(-)	1 x 2	d.i.v.	9	18	<i>E. coli</i> $\gamma$ -streptococcus <i>B. fragilis</i>	eradicated	good	
6	30 F	periproctal abscess	(-)	1 x 2	d.i.v.	10	20	<i>E. coli</i> ( $\leq 0.025$ ) <i>P. anaerobius</i> (6.25) <i>B. fragilis</i>	eradicated	good	
7	20 M	rt. lower leg cellulitis	(-)	1 x 2	i.v.	10	20	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	eradicated	good	GOT $\uparrow$ GPT $\uparrow$
8	48 M	rt. lower leg cellulitis	(-)	1 x 2	i.v.	11	22	$\beta$ -hemolytic streptococcus <i>B. melaninogenicus</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	decreased	poor	
9	76 F	rt. index finger cellulitis	(-)	1 x 2	d.i.v.	12	24	ND	unknown	poor	

NT: not tested, ND: not detected GB: gallbladder

Table 2. Laboratory findings before and after cefpirome administration

Case no.	Age (y)	Sex	Before		RBC ( $\times 10^6$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino (%)	Plts. ( $\times 10^4$ )	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (U)	$\gamma$ -GTP (mU)	LAP (mU)	T-Bil (mg/dl)	S-Cre (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Na (mEq/l)	S-K (mEq/l)	S-Cl (mEq/l)	A/G Ratio	U-Prot	U-Sug	U-Uro
			before	after																					
1	59	F	before	14.9	45.5	14,400	0	38.5	12	12	6.7	5.8	33.2	0.9	0.58	18.1	141	141	3.8	104	1.66	NT	NT	NT	
			after	14.8	43.0	5,700	0	39.4	*14	*5.3	*5.6	*26.1	*0.7	*0.52	*6.6	*139	*3.7	*1.64	*1.64	*1.64	*1.64	*1.64	*1.64	*1.64	*1.64
2	48	F	before	13.5	40.0	9,600	2	14.0	56	129	7.0	102.6	81.2	1.1	0.55	7.0	136	136	3.9	98	1.72	-	-	-	
			after	14.5	41.0	6,300	6	18.8	17	51	5.3	70.7	63.4	0.8	0.54	7.4	137	137	4.1	102	2.00	NT	NT	NT	
3	60	M	before	12.6	39.0	11,600	0	45.3	10	6	9.1	21.0	37.3	0.9	0.76	8.1	130	130	4.3	92	1.09	-	-	-	
			after	10.7	34.5	5,700	8	47.0	19	12	12.7	31.5	47.6	0.6	0.78	11.0	135	135	4.3	95	1.00	±	-	-	-
4	23	M	before	17.6	51.5	12,200	0	32.9	10	6	5.0	7.0	30.5	0.9	0.73	13.8	139	139	4.0	101	1.84	+	-	-	
			after	16.5	48.0	5,300	2	43.6	11	11	4.4	7.6	29.3	0.5	0.69	13.3	138	138	4.3	100	1.86	-	-	-	-
5	56	F	before	13.6	43.0	23,300	1	30.2	8	6	5.5	13.4	24.6	0.6	0.71	17.8	140	140	3.5	100	1.28	-	-	-	
			after	14.3	45.0	9,400	1	22.2	11	7	4.4	10.4	21.0	0.4	0.64	6.8	141	141	3.8	107	1.40	-	-	-	-
6	30	F	before	13.1	40.6	14,600	0	31.0	8	4	8.2	5.1	28.0	0.7	0.48	16.5	140	140	4.2	102	1.92	±	-	-	
			after	12.6	39.6	6,900	1	41.5	9	5	6.4	6.5	27.9	0.4	0.55	18.7	141	141	4.7	102	2.00	-	-	-	-
7	20	M	before	13.6	45.0	15,300	2	24.3	21	14	6.7	10.6	40.6	0.6	0.90	10.9	136	136	4.1	100	2.19	-	-	-	
			after	13.7	44.5	5,300	3	31.1	53	104	5.9	16.8	52.9	0.5	0.75	10.1	139	139	4.7	100	2.10	-	-	-	-
8	48	M	before	13.1	42.0	22,900	0	31.0	9	4	7.4	7.6	33.8	0.6	0.66	14.0	134	134	4.3	92	1.09	-	-	-	
			after	12.8	40.0	13,700	2	56.4	13	11	4.6	5.6	33.6	0.3	0.56	11.1	138	138	4.7	98	0.96	-	-	-	-
9	76	F	before	9.9	29.8	5,000	0	15.3	16	2	4.9	10.7	59.2	0.5	3.1	34.8	139	139	3.6	98	1.30	-	-	-	
			after	11.2	33.6	7,900	1	18.2	12	3	5.9	8.0	50.8	0.4	2.7	29.8	135	135	2.9	99	1.14	+	±	±	

\* during administration NT: not tested

#### V. 考 察

CPRは7位にaminothiazolyl基, 3位にcyclopentenopiridine基を有する新しい注射用セフェム系抗生物質で, グラム陽性菌に対しCTMと同等かそれ以上の抗菌力を示し, 特に*S. aureus*に対してはFMOXと同程度の抗菌力を有し, グラム陰性菌に対しても強い抗菌力を示す。特に*P. aeruginosa*に対してもCPZよりも強い抗菌活性を有している。さらに, penicillinase II型およびcefuroximaseを除く各種の $\beta$ -lactamaseに対して安定で, rat granuloma pouchにおける*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*による実験感染症に対しても良好な治療成績を示す抗生物質である<sup>1-10)</sup>。

今回, 我々は, 本剤の体内動態の一端を知る目的で, 胆汁ならびに術後の腹腔内滲出液移行を検討したが, 1g静注時の前者のpeak値は投与3-6時間後に43-54  $\mu\text{g/ml}$ と中等度の移行を示し, 後者のpeak値は投与3-6時間後に14-20  $\mu\text{g/ml}$ と充分有効濃度を越え, その広い抗菌スペクトラムとあわせて考えると, 胆道感染症, 腹腔内感染症に有効な抗生物質と考えられ, 今回の臨床検討でも胆嚢炎, 腹膜炎に対して有効であった。

本剤の安全性は高く, 副作用の頻度も低いとされているが, 今回検討した計15例中1例に血清GOT, GPTの一過性の軽度上昇が認められた以外は, 本剤投与によるものと思われる副作用は認められなかった。

#### 文 献

- 1) NEU H C, CHIN N X, LABTHAVIKUL P : The in vitro activity and beta-lactamase stability of Cefpirome (HR810), a pyridine cephalosporin agent active against Staphylococci, Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. Infection 13 : 146-155, 1985
- 2) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S, FUJIMOTO K : In vitro antimicrobial activity of Cefpirome, a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. Jpn J Antibiotics XL : 969-982, 1987
- 3) GOLDSTEIN E J C, CITRON D M : Comparative in vitro inhibitory and killing activity of Cefpirome,

Ceftazidime, and Cefotaxime against *Pseudomonas aeruginosa*, Enterococci, *Staphylococcus epidermidis*, and Methicillin-susceptible and-resistant and torelant and nontorelant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 28 : 160-162, 1985

- 4) HOUSSEIN M O, IZARD D, BRYSKIER A, LECTERE H : Anti-pseudomonal activity of HR810. Infection 13 : 85-86, 1985
- 5) MACHAKA K, BRAVENY I : In vitro activity of HR810, a new broad-spectrum cephalosporin. Eur J Clin Microbiol 2 : 345-349, 1983
- 6) JONES R N, GERLACH E H : Antimicrobial activity of HR810 against 419 strict anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 27 : 413-415, 1985
- 7) CLARKE A M, ZEMCOV S J V, WRIGHT J M : HR810 and BMV-28142, two new cephalosporins with broad-spectrum activity : an in-vitro comparison with other  $\beta$ -lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 15 : 305-310, 1985
- 8) SEIBERT G, LIMBERT M, WINKLER I, DICK T : The antibacterial activity in vitro and  $\beta$ -lactamase stability of the new cephalosporin HR810 in comparison with five other cephalosporins and two aminoglycosides. Infection 11 : 275-279, 1983
- 9) KLESEL N, LIMBERT M, SCHRINNER E, SEEGER K, SEIBERT G, WINKLER I : Chemotherapeutic properties of the new cephalosporin antibiotic HR810 in laboratory animals. Infection 12 : 286-292, 1984
- 10) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S, SAKAGUCHI T : Distribution of Cefpirome (HR810) to exudate in the croton oil-induced rat granuloma pouch and its therapeutic effects on experimental infections in the pouch. Antimicrob Agents Chemother 32 : 1396-1399, 1988

---

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFFIROME IN THE SURGICAL FIELD

SHIGETSUGU KATO, SHIGEO ONO, TOYO HARU TANAKA and YOSHIFUMI TAKENAKA

Department of Surgery, Tokyo Dental College

6-7-1 Sugano, Ichikawa, 272 Japan

We investigated cefpirome (CPR), a new cephalosporin, in terms of its serum level, bile and abdominal exudate distribution and clinical efficacy. The exudate was obtained from the abdominal cavity after operation. The results obtained were as follows.

CPR showed moderate distribution in bile, and its peak level (54 and 43  $\mu\text{g/ml}$ ) occurred at 6 h after 1 g administration intravenously.

In abdominal exudate, its peak level (14–20  $\mu\text{g/ml}$ ) occurred 3–6 h after administration.

Of nine patients with surgical infections treated with CPR, clinical response was good in six, poor in one. No side effects were noted, although a transient slight elevation of serum GOT and GPT in one case was observed in laboratory parameters.