

外科領域におけるCefpiromeの基礎的、臨床的検討

山田良成・磯部 陽*・斉藤敏明

川崎市立井田病院外科*

(# : 現 国立東京第二病院外科)

新しいセフェム系抗生物質cefpirome(CPR)について、外科領域における基礎的(胆汁中の安定性および術後滲出液への移行性)、臨床的検討を行い、下記の結果を得た。

1. 基礎的検討

1) 胆汁中の安定性

ヒト胆汁15例を用い、pH、 β -lactamase活性、胆汁酸分画を測定したのちCPRを加え、各温度(20, 4, -20℃)で保存し、胆汁中での安定性を経時的に、残存率から検討した。-20℃では24時間後96.0±3.02%(平均値±SD)と安定であるが、20℃8時間後は69.1±11.6%と有意(p<0.05)の失活を認めた。pHは8.30±0.62であり、pH高値群(8.63±0.06)は低値群(7.74±0.12)より失活が大きく思われたが有意差はなく、pHと残存率の間に相関は見出せなかった。 β -lactamaseは2例に陽性で陰性13例の平均に比べ失活が顕著であった。

2) 乳癌術後滲出液への移行性

4例中、投与1~2時間後の滲出液が採取不能の1例を除いた3例では、CPR 1g静注2~4時間後にピークがあり、20.5~76.6 μ g/mlであった。

2. 臨床的検討

胆石症急性胆嚢炎5例、腹壁膿瘍2例、蜂巣炎、腹腔内膿瘍、他各1例、計10例にCPR、1日2g分2静注5~10日間投与で、著効1例、有効6例、やや有効、無効、判定不能各1例の成績が得られ、副作用はGPTの軽度一過性上昇1例であった。

以上の結果より本剤の外科領域における有用性が示唆された。

Key words : Cefpirome, CPR胆汁中安定性, 滲出液移行, 臨床的検討

Cefpirome(CPR)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で共同開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である。

本剤の抗菌スペクトルは、従来のセフェム系抗生物質であり効果が期待できなかった*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*等まで抗菌力を示し、グラム陽性、グラム陰性菌に対して、幅広い抗菌スペクトルを有している¹⁾。

β -lactamaseに対しては、各種プラスミド性ペニシリナーゼ及び染色体性セファロスポリナーゼに対して安定であり、その結合親和性はceftazidime(CAZ), latamoxef(LMOX), cefoperazone(CPZ), cefotaxime(CTX)に比べ極めて低いのが特徴である。また、外膜透過性に優れており、他のセフェム系抗生物質同様*Escherichia coli*, *P. aeruginosa*のPBP3に最も強い結合親和性を示し、MRSAのPBP2'に対しても弱いながらも親和性を示すことが報告された¹⁾。また、本剤の安定性について、緩衝液25℃

中ではpH4~7で最も安定で、静注用溶解液3種類、輸液製剤35種類に溶解後も同様条件で6時間まで安定であるとの報告がある²⁾。

更に、ヒト血漿、尿に本剤を添加し、種々の温度条件で保存した場合、血漿、尿共-70℃では1カ月間安定であり、血漿については-20℃で14日間、4℃で1日は安定であるが10℃で4時間以上保存した際有意な失活が見られる²⁾、とされるが胆汁に関しては不明であった。

マウス等を用いた感染治療効果は比較薬剤より優れた成績を示し、マウス腹腔内感染、ラット炎症ポーチ内感染に対しては、CAZ, CPZ, CTXよりも優れ、ポーチ滲出液内薬剤濃度はCAZとほぼ同等の高い濃度で推移し、最高濃度値は、LMOX, CPZ, CTXに比べ1.8倍から2.6倍高値であった²⁾。

ここで、i. 本剤の胆汁中安定性に関する報告は未だ少ない。ii. 胆汁pHは上述の安定性が証明された限界より高域にある。iii. 本剤を失活させる β -lactamaseが存在し得る。iv. 胆汁中抗生剤の濃度は検体採取から測定

* 〒211 川崎市中原区井田1272

までの保存条件が影響を与える。v. 胆汁移行, 胆汁中濃度を検討する前にii~ivを検討する必要がある。これらの理由から本剤の胆汁中安定性, 術後滲出液への移行性, および胆石症急性胆嚢炎を始めとする外科領域感染症に対する治療効果と安全性を検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 基礎的検討

1) CPRの胆汁中に於ける安定性

対象: 昭和63年8月から平成1年2月の間に当院で胆摘術を行った症例で, 手術前に抗生剤を用いていない25例から胆汁を採取したが, そのうち, 量, 性状等, 検査可能であった13例を選び, これに東京歯科大学外科及び京都大学第二外科から提供された各1例を加え, 計15例を対象とした。

方法: pH, β -lactamase活性, 胆汁酸分画を測定した後, CPRが100 μ g/mlとなるよう調製し, 温度20, 4, -20°Cで保存し, 2, 8, 24時間後の残存率, pH, β -lactamase活性を測定した(Table 1)。これらの測定は三菱油化ピーシーエル化学療法研究室に依頼した。濃度測定は*Bacillus subtilis* ATCC6633を検定菌とした薄層平板法bioassayで行い, 各スポットの測定値を調製直後の値に対するpercentage(%)で示し残存率とした。 β -lactamase活性は, 各サンプルに0.05M磷酸緩衝液(pH7)を

4倍量加え充分にミキシングを行い, 15,000rpm, 4°C, 20分間遠心後上清液を酵素液とした。Cephaloridine (CER), およびCPRを基質として30°Cでの水解速度を260nm, および285nmにおける紫外部吸収の変化によって求め, 相対加水分解速度として表した。

残存率, pH測定値は変動範囲と平均値 \pm SDを記し, 平均値有意差の有無はt検定を行い, $p < 0.05$ を以て有意とした。

2) CPRの乳癌術後滲出液への移行

肝, 腎機能正常な乳癌術後症例4例(術後6日1例, 術後2日3例)にCPR 1g/30mlを5分間で静注し, 血中濃度, 滲出液中濃度を1, 2, 4時間後(滲出液は3例6時間後まで)測定した。滲出液検体はSBバッグ[®] 排液管を介し採取したが, 排液管の容積は創近位側の細い部分が6ml, 遠位の太い部分が20ml程あるため, Time lagを避けるため近位側で採取するよう工夫した。

2. 臨床的検討

胆石症急性胆嚢炎5例, 腹壁膿瘍2例, 蜂巣炎1例, 腹腔内膿瘍1例, 虫垂炎又は骨盤腹膜炎のうたがい1例の計10例にCPR, 1gを蒸留水10ml+生理食塩液20mlで溶解し, 1日2回, 3~4分間で静注し, 臨床効果と安全性を検討した。効果判定は各疾患毎に重症度, 自覚所見, 白血球数, CRPなどの臨床検査所見, その改善度, 細菌検出例はその消長を参考にし, 判定した。

II. 成績

1. 基礎的検討

1) CPRの胆汁中における安定性

Table 1に示した各スポットにおけるCPRの残存率の変動範囲, 平均値 \pm SDをTable 2に示す。20°C, 2時間79.9~99.7%, 平均90.3% \pm 6.10, 以下表示の如くである。

ここに平均値 \pm SDを記すと20°C, 8時間69.1 \pm 11.6, 4°C, 2時間96.0 \pm 3.86, 8時間90.5 \pm 7.25, 24時間85.4 \pm 4.83, -20°C, 8時間99.0 \pm 2.57, 24時間96.0 \pm 3.02であった。20°Cでは残存率の低下, 即ち失活, データのバラツキが目立ち, 8時間では最も顕著である。次の

Table 1. Stability of cefpirome in bile samples
Sampling schedule

Time (h)	Preparation*		2	8	24
	just before	right after (0)			
Temp. (°C)					
20			○	○	
4	○	○	○	○	○
-20				○	○

○: sampling

*Bile samples were prepared at 100 μ g/ml of cefpirome.

Table 2. Stability of cefpirome in human bile
Residual ratio (n=15)

Temperature (°C)	20		4			-20		
	2	8	2	8	24	8	24	
Time after prep.* (h)								
Residual ratio	min	79.9	44.1	87.0	78.1	76.4	94.6	90.2
	max	99.7	84.2	100.0	97.6	93.7	100.0	99.7
	mean	90.3	69.1	96.0	90.5	85.4	99.0	96.0
	SD	6.10	11.6	3.86	7.25	4.83	2.57	3.02

* preparation: Bile samples were prepared at 100 μ g/ml of cefpirome.

で4℃, 24時間, 8時間, 2時間の順に失活を認めるが-20℃では24時間まで略安定であった。この状況を残存率階級間隔をX軸にとり, 累積相対度数で図示した(Fig. 1)。残存率が50%台以下にやや飛びはなれて低下した3例, 症例No.2, 54.5%, No.8, 54.6%, No.9, 44.1%は何れもpH値が平均値, 或は中央値より高く, No.8, 9の2例はβ-lactamase陽性例である。

胆汁pHは, Table 3の如く, CPR添加前7.08~9.13(8.30±0.62)添加後7.12~9.08(8.16±0.56)で, 各保存

温度, 経過時間後に有意の変動は見られなかった(Fig. 2)。

pH値と残存率を両軸に散布図を作ると, 単なる正負直線性の相関は見られない(Fig. 3)。

pH8.50~8.99(8.63±0.06)と7.50~7.99(7.74±0.12)の各4例を用いpHの高低による残存率低下の差を検討したが有意差はなかった(Fig. 4)。

β-lactamase活性はNo.8, 9の2例に陽性であった(Table 4)。No.8の活性はNo.9よりも強く(Table 5),

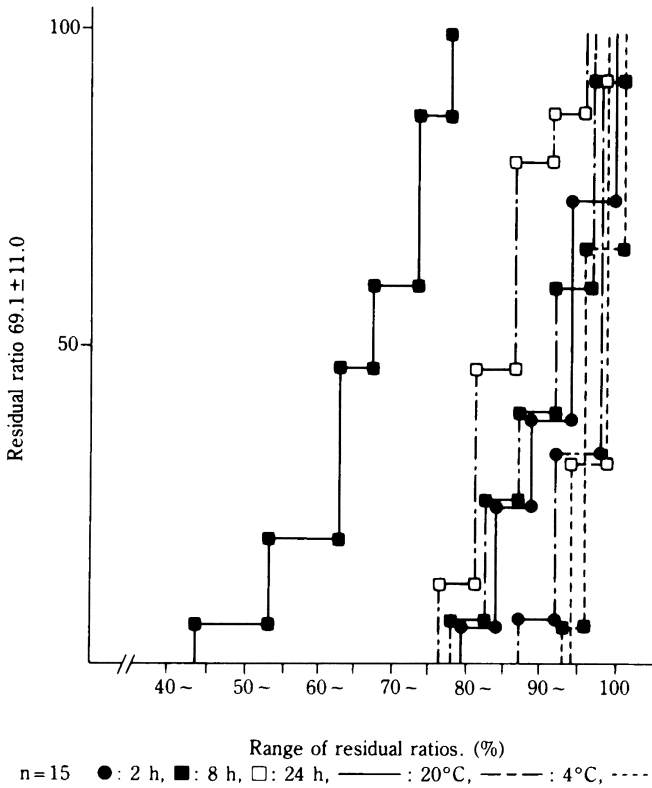


Fig. 1. Distribution of the residual ratios of ceftiofime in bile in relation to indicated temperature and period after preparation (expressed in cumulative %).

Table 3. Range, mean ± SD of pH value, and stability of ceftiofime in human bile under the indicated conditions

*Preparation		Temp. (°C)	20			4			-20	
Time (h)	before		after 0	2	8	2	8	24	8	24
pH (n=15)	min	7.08	7.12	7.08	7.06	7.11	7.14	7.08	7.08	7.12
	max	9.13	9.08	9.06	8.84	9.15	9.10	9.00	9.20	9.16
	mean	8.30	8.16	8.14	8.12	8.18	8.19	8.22	8.20	8.20
	SD	0.62	0.56	0.60	0.57	0.56	0.56	0.57	0.59	0.57

* preparation: Bile samples were prepared at 100 µg/ml of ceftiofime.

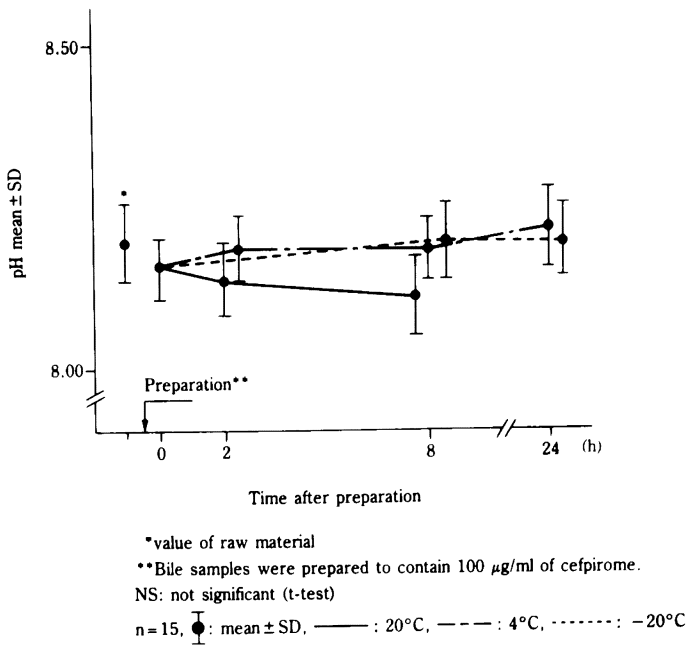


Fig. 2. Stability of pH value in bile in relation to indicated temperature and period after preparation.

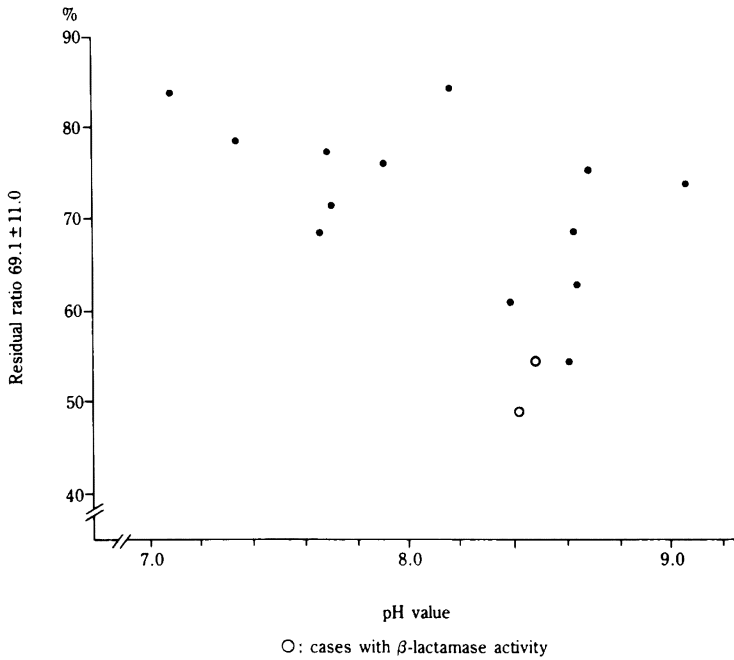


Fig. 3. Correlation between pH value and residual ratio in bile.

No.8は保存温度，経過時間により殆ど変化しなかったが，No.9では20℃，8時間，59%，-20℃でも8時間，85%，24時間，67%程に失活した。

β -lactamase陰性13例の20℃，8時間の残存率の平均値72.1±8.79%に比べ，No.8，54.6%，No.9，44.1%で， β -lactamase陽性例では失活が促進する可能性を認めた (Fig. 5)。

胆汁酸分画は5項目に亘り極めて多様な値を示し，残存率との間に相関を見出しがたかった (Table 6)。

2) CPRの乳癌術後滲出液への移行

対象例の背景因子をTable 7に示す。年齢は42歳～69歳，手術々式，所要時間，出血量はまちまちであった。検査施行時期は症例1は術後6病日，以外は術後2病日に行った。血液混入の指標としてヘモグロビン，ヘマトクリット値を，蛋白質，アルブミン，浸透圧値を血漿値と対比表示した (Table 8)。ヘモグロビン量は1病日0.5～1.7g/dl，2病日0.2～0.5g/dlで血液の混入は微少と考えられる。

症例1，5病日まで1日120ml程の排液があったが，6病日には著減した。血中濃度は4症例中最も高かったが，

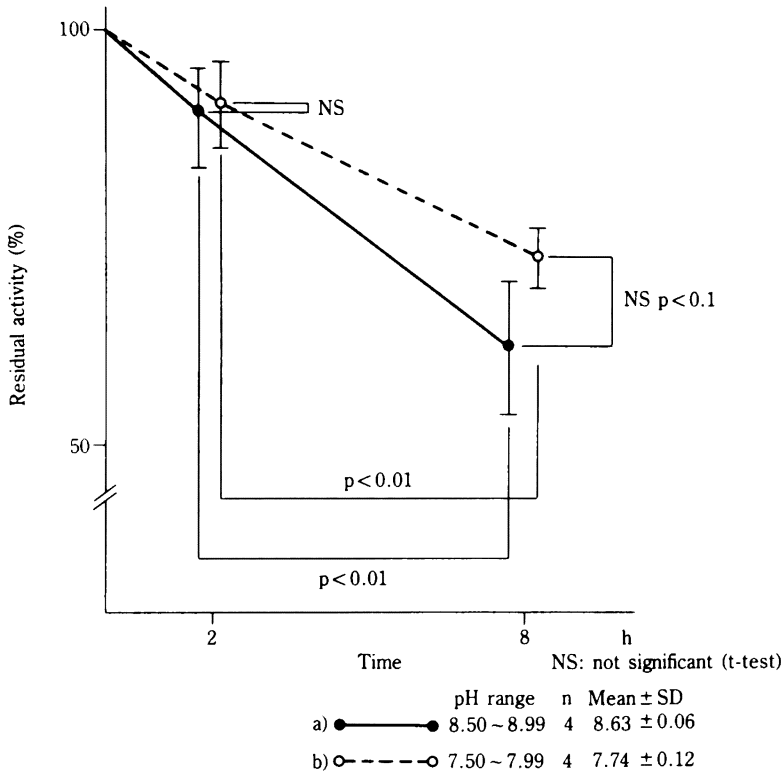


Fig. 4. Residual activity of cefpirome. Comparison of two pH ranges at 20°C 8 h.

Table 4. Determination of β -lactamase activity against cefpirome in bile

Case no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Cephaloridine	100	ND	100	ND	ND	ND	ND	100	100	100	ND	ND	ND	ND	ND
Cefpirome	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	353	12.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Rates of hydrolysis (UV method) were calculated as percentage of a reference value of 100 for cephaloridine.

ND: not detectable

滲出液は4時間まで採取不能で、移行も低率であった。しかし6時間後に5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。

症例2, 3の血中濃度曲線及び滲出液移行は近似しており、2時間、夫々20.5, 22.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と血中濃度をやや上回るピークを示し、以後緩徐に下降し、4時間、夫々17.5, 12.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。症例4は症例1と同様、高い血中濃度を示したが、滲出液移行は1時間22.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、ピークは4時間76.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6時間後も43.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値

Table 5. Comparison of β -lactamase activity against cefpirome in cases no's. 8 and 9.

Substrate	Case no. 8	Case no. 9
Cephaloridine	100	1175
Cefpirome	100	42.9

Values were calculated as a percentage of a reference value of 100 for case no. 8.

を示した(Table 9)。

2. 臨床的検討

各症例の成績と臨床検査所見をTable 10, 11に示した。

症例10は治療開始後適切な指標を欠いたため、効果判定から除外した。以下に症例を簡略に説明する。

症例1~5は胆石症急性胆嚢炎症例である。症例1: 69歳男性(Fig. 6)既往に心筋梗塞, 心房細動があり, 血栓溶解剤, 抗血小板凝固剤, その他を服用していた症例である。主訴: 上腹部痛。前夜夕食後2時間頃発症。終夜疼痛持続し某医より鎮痛剤の注射を受けたが無効のため来院した。眼球黄染あり右季肋部圧痛著明。超音波検査の結果, 胆石胆嚢炎のうたがいでCPRの投与を開始した。体温38℃, 白血球数29200, CRP 3.7mg/dl, 総ビリルビン6.1mg/dl, 2病日CRP 21.4mg/dl, 総ビリルビン9.5mg/dlとなったがこれをピークに第3, 4病日と表示の如く軽快し, 8, 9病日には略正常値に復した。本剤とFoypan[®] (gabexate mesilate)併用治療を10日間行い,

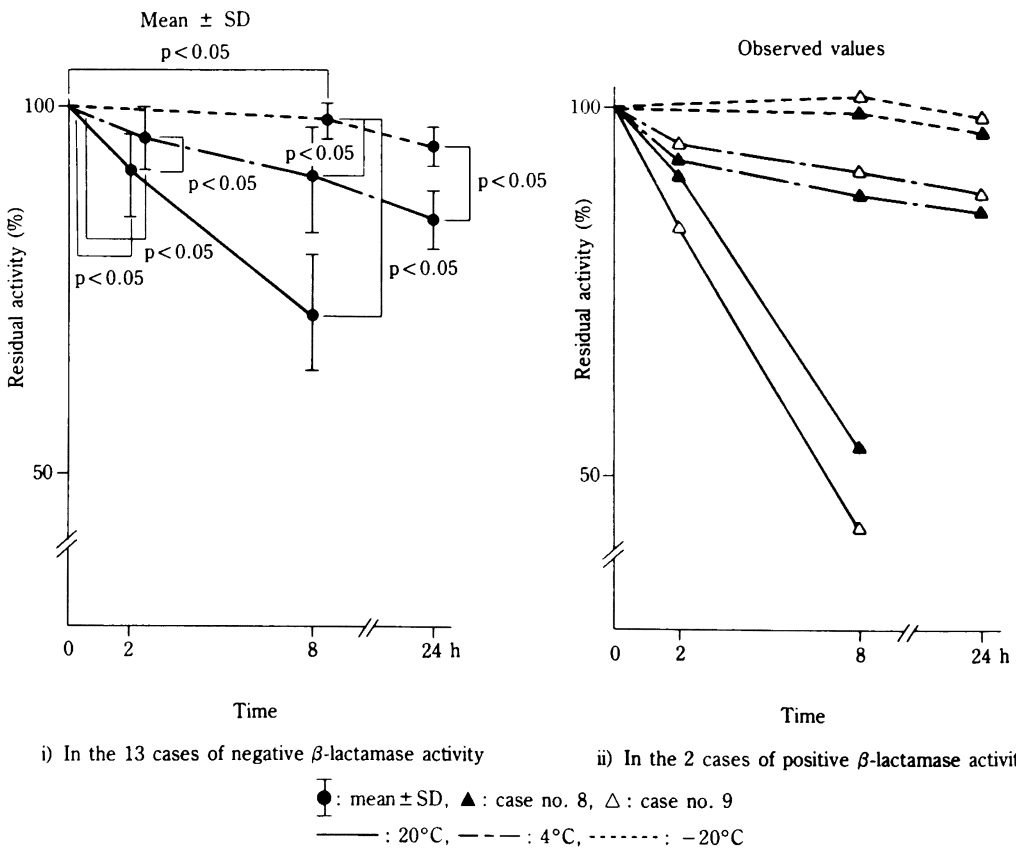


Fig. 5. Comparison of cefpirome stability of cefpirome in human bile with and without β -lactamase activity.

Table 6. Fraction of bile acid

Case no.	Lithocholic acid	Deoxycholic acid	Chenodeoxycholic acid	Ursodeoxycholic acid	Cholic acid
Normal range ($\mu\text{g/ml}$)	≤ 0.17	0.08~0.72	0.26~1.59	≤ 0.24	0.21~1.13
1	0.08	0.88	0.84	0.52	0.53
2	0.72	7.02	7.63	4.37	3.32
3	0.07	0.16	0.66	ND	1.21
4	ND	ND	5.41	0.04	5.41
5	0.60	16.96	14.93	0.31	15.76
6	1.65	18.11	24.71	1.98	13.46
7	0.11	12.04	34.99	3.20	40.18
8	ND	ND	1.84	0.42	3.08
9	ND	ND	2.30	ND	6.74
10	ND	ND	1.93	0.99	3.73

ND: not detectable

Table 7. Profiles of the cases who were calculated penetration of cefpirome into exudate

Case no.	Age (y)	BW (kg)	Operation: Mastectomy			Post-operative day when study done
			operational method	operating time (h: min)	loss of blood (ml)	
1	60	49	Modified radical	2:42'	169	6th p.o.d.
2	42	50	standard radical	4:14	248	2nd
3	69	59	quadrantectomy	2:15	56	2nd
4	65	42	Auchincloss' method with axillary dissection	2:39	64	2nd

Table 8. Laboratory findings of the exudate and plasma

Case no.	p.o.d. (day)	Exudate					Plasma		
		Hb (g/dl)	Ht (%)	TP (g/dl)	Alb (g/dl)	osm (mOsm/L)	TP (g/dl)	Alb (g/dl)	osm (mOsm/L)
1	1	1.7	4.6	4.2	2.5	288	5.9	3.5	
	3			4.3	2.8	289	6.4	3.7	
	4			3.9	2.4	288			
	5	0.2	0.4	4.7	2.9	297			
	6	0.3		4.7	2.9	290	6.3	3.7	299
2	1	0.9	1.9	4.3	2.5	282	6.7	3.8	
	2	0.5	1.1	3.7	2.3	369	7.0	4.2	292
3	1	1.4	3.4	4.4	2.7	293	6.1	3.7	
	2	0.2	0.3	3.9	2.5	287			
	6	<0.1		4.6	2.9	288	6.4	3.8	292
	6			4.0	2.3	289	5.5	3.4	296
4	1	0.5	1.0	3.5	2.2	279	5.5	3.5	280
	2	0.4		4.0	2.5	288	5.8	3.5	
	6			4.0	2.3	289	5.5	3.4	296
	6			4.0	2.3	289	5.5	3.4	296

* p.o.d.: post-operative day

胆摘術は他の全身的理由のため第40病日に施行した。この間胆嚢炎の再発を見ず、手術所見は胆嚢周囲に癒着性の癒着があり、胆嚢壁は中等度肥厚、胆嚢内に小豆大結石6ヶ、総胆管内にも略同大1ヶを認めた。胆嚢粘膜は剝離脱落し、病理診断は慢性及び急性炎症、胆嚢、総胆管胆汁の細菌培養は陰性であった。初診時の重症感、重篤な検査所見が6-8日間で略正常に復し、治療中止後再発を見なかったことから有効とした。

症例2：58歳女性(Fig. 7)主訴：右季肋部痛。初診当日午前2時頃主訴のため目醒めた。超音波診断で胆嚢壁の肥厚と頸部に1.8cm径程の結石像を認めCPR治療を開始した。白血球数は15000、2病日20600、8病日も8800、CRPは0.3mg/dl、2病日12.7、6病日14.7、8病日6.7となり超音波診断上、胆嚢壁の肥厚はむしろ増強し、本剤無効例かに思われた。投与7日間で中止したが10病日、12病日の検査所見は改善し14病日に胆摘術を施行した。胆嚢周囲の癒着内、及び胆嚢床の多発性微小膿瘍、著明な胆嚢壁の急性炎症所見、胆石の頸部嵌頓などを認め、また切除胆嚢粘膜面は壊死性で、病理標本にても微小膿瘍の多発を認めた。胆嚢、総胆管胆汁、術野、術後ドレインの細菌培養は陰性であった。自他覚所見、検査所見の改善がやや遅れたものの7日間投与終了後にも改善が見られたこと、及び手術所見上当初から重篤な感染があったと考えられ、本剤が殺菌的に作用したため投与終了から手術までの6日間再燃しなかったと判断し著効例とした。

症例6：24歳男性 腹壁膿瘍 主訴：手術創癒着部の発赤、腫脹、疼痛、発熱。8年前虫垂炎汎発性腹膜炎で手術を受け、6年前今回類似の症状にて前後2回切開排膿を受けた。

6日前から該部に疼痛発赤出現、増強し体温40℃に及び来院した。当初の傍腹直筋切開癒着とキの字に交叉する癒着が2条あり中心部は自潰寸前、周囲に12-3cm径の発赤、硬結があり、超音波診断で深さ6.8cmに及び膿瘍を認めた。腰麻下切開排膿術を行った。膿瘍腔は十字型に拡がり各方向に悠に示指が入り、中心部は筋層を貫

通していた。硬い癒着に沿って壊死性物質があり可及的切除後開放創とした。細菌培養にて*Bacteroides fragilis* (β -lactamase+, MIC 6.25 μ g/ml)を認めた。3日後同菌種を認めたが5日後は陰性化した。手術により感染部を完全に切除し得なかったが、術後肉芽創の清浄化、除菌、検査成績から有効例とした。

症例7：39歳男性 腹壁膿瘍、主訴、症例6と同、15年前虫垂炎穿孔性腹膜炎の手術を受けている。5日前創癒着部に疼痛出現、体温38℃に及び来院した。McBurney切開癒着の外側に手掌面積大の発赤腫脹があり、超音波診断上6.4×3.4cm大の膿瘍腔がある。腰麻下該癒着を外上方に延長し充分大きく切開した。膿瘍腔は腹直筋鞘外線から内外腹斜筋々層間にあり、周囲は明らかな膿瘍壁を持たなかった。膿汁から*B. fragilis*(菌量卍、MIC12.5 μ g/ml、 β -lactamase±)を認めた。2病日培養+、3病日増菌後+、6病日陰性化した。排膿術がより有意であったと判断、やや有効とした。

症例8：65歳男性 蜂巣炎、2ヶ月前坐骨直腸窩膿瘍の根治術を受け治療していた。前日庭仕事の後疼痛を覚え来院した。癒着部に約3cm径の発赤と軽度の硬結があり中心部に小疱を形成して居り穿破すると微量の漿液性内容物認め、これを培養した。原病の再発を疑ったが直腸診上異常なく試験穿刺でも排膿なく、上記診断で治療を開始した。培養の結果*Klebsiella pneumoniae*と*Bacteroides* sp.を認めた。自他覚所見、血液所見が順調に改善し再発を見ず、有効と判定した。

症例9：57歳女性 腹腔膿瘍。痔瘻にて痔全摘術後原因不明熱。結果的にはRTBDチューブ[®](逆行性経胆管ドレナージ)の周囲の癒着化が不良のため肝左葉と横隔膜の間に膿瘍を形成した。IVH中であり、各吻合部の縫合不全は否定的であったため、発見が遅れた。本剤投与10日間に及んだが無効、ドレナージを確保して大過なく退院した。細菌検査で、*Enterococcus faecalis*、*Staphylococcus aureus*、*K. pneumoniae*が検出され、*S. aureus*と*K. pneumoniae*は除菌されたが*E. faecalis*は不変であった。外科的処置を要し、困難例ではあったが無効とした。

Table 9. Sequential concentrations of cefpirome in plasma and exudate after 1 g/30 ml i.v. administration.

Case no.	Plasma concentration (μ g/ml)			Exudate concentration (μ g/ml)			
	1 h	2 h	4 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	84.3	44.4	27.6	—	—	0.76	5.09
2	34.6	18.6	5.59	6.86	20.5	17.5	—
3	39.0	19.1	8.63	12.8	22.6	12.6	6.40
4	78.0	49.3	28.9	22.8	47.5	76.6	43.6

Table 10. Clinical results of cases treated with cefpirome

Case no.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis		Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			Dosage (g)		Efficacy		Surgical treatment (timing)	Side-effects	
				underlying disease or condition			CPR	CAZ	CMZ	daily (g \times times)	duration (days)	total	clinical			bacteriological
1	69	M	56	acute cholecystitis and acute pancreatitis		ND				1 \times 2	10	19	good	unknown	cholecystectomy after 4 weeks from CPR therapy	(-)
2	58	F	61.5	acute cholecystitis due to GB stone		ND				1 \times 2	7	13	excellent	unknown	cholecystectomy (after 6 days)	(-)
3	55	F	55.4	acute cholecystitis due to GB stone		ND				1 \times 2	7	13	good	unknown	cholecystectomy (after 7 days)	(-)
4	40	M	68	acute cholecystitis due to GB stone		ND				1 \times 2	10	20	good	unknown	cholecystectomy (during 6th day)	(-)
5	54	M	69	acute cholecystitis due to GB stone		ND				1 \times 2	5	10	good	unknown	none	(-)
6	24	M	77	abscess, on the old appendectomy scar		<i>B. fragilis</i> (β -lactamase (+))	6.25	6.25	3.13	1 \times 2	7	14	good	eradicated	incision (before)	GPT \uparrow
7	39	M	56	abscess, on the old appendectomy scar		<i>B. fragilis</i> (β -lactamase (\pm))	12.5	12.5	6.25	1 \times 2	7	13	fairly good	eradicated	incision (before)	(-)
8	65	M	60.6	phlegmon on scar of past operation for ischiorectal abscess		<i>K. pneumoniae</i> <i>Bacteroides</i> sp.				1 \times 2 1 \times 1	4 3	11	good	eradicated	needle puncture (before)	(-)
9	57	F	35	intraabdominal abscess developed after total pancreatectomy		1) <i>E. faecalis</i> 2) <i>S. aureus</i> 3) <i>K. pneumoniae</i>				1 \times 2	10	19	poor	decreased	drainage (before)	(-)
10	28	F	45	suspected of having appendicitis or pelvic infection		ND				1 \times 2	5	10	unable	unknown		(-)

CPR: cefpirome CAZ: ceftazidime CMZ: cefmetazole GB: gallbladder CBD: common bile duct ND: not done

Table 11. Laboratory findings in cases treated with cefpirome

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	PT sec (%)	s-GOT (IU/l)	s-CPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	γ -GTP (mU/ml)	T-Bil (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)	NAG (U/l)	TSH ($\mu\text{U/ml}$)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ ($\mu\text{g/dl}$)	CRP
1	B	558	17.9	53.0	32.9	11.5 (100)	297	180	962		6.1	0.7	20.5	2	90	10.7	3.7
	A	489	15.2	45.9	34.1		32	41	516	310	1.3	1.2	1.5	2	120	8.6	0.1
2	B	402	13.6	40.0	35.2	(136.9)	22	20	108		0.5	0.5	8.1	2	120	11.4	0.3
	A	391	12.3	37.0	42.7	(91.7)	25	39	288	147	0.3	0.7	8.4	2	90	13.6	2.2
3	B	434	13.9	41.5	33.7		104	137	362	169	1.0	0.5	1.1	1.2	130	9.2	
	A	429	13.2	40.7	39.1		27	42	413	172	0.4	0.6	12.2	0.7	110	9.0	
4	B	473	15.0	44.8	24.4	9.8 (158.7)	33	56	209	262	0.5	0.8	45.2	3	100	11.5	11.9
	A	318	9.8	30.1	45.8	12.8 (87.7)	33	45	141	71	0.2	0.8	8.3	4	180	12.5	0.4
5	B	530	16.6	50.5	24.9		23	30	147	106	0.6	0.7	0.5	0.6	130	9.8	0.2
	A	504	15.9	48.3	7.3		60	91	129		0.9	0.8	8.2	1.8	120	8.1	
6	B	427	13.6	40.6	40.5	13.3 (71.9)	23	35	148	53	0.3	0.8	11.7	0.6	100	7.8	25.2
	A	461	14.3	43.3	59.2	11.5 (90.9)	30	57→45	149	38	0.3	0.9	4.6	0.9	110	11.5	0.5
7	B	517	15.9	47.6	27.2	11.2 (116.2)	23	21	209	62	0.9	0.8	5.2	2	120	12.7	12.9
	A	515	15.4	47.5	34.8	11.4 (111.1)	25	25	182	39	0.4	0.8	6.0	2	140	12.5	0.5
8	B	445	13.8	41.4	24.3		18	16	136		1.0	0.9	7.3	2	100	7.1	5.1
	A	444	14.1	41.6	24.0						0.5	1.0	5.2	3	120	8.0	2.2
9	B	311	9.0	27.4	58.6	14.2 (71.9)	35	77	546		0.4	0.5	9.9	2	80	9.4	7.3
	A	345	10.1	30.7	44.4	13.1 (84.0)	45	43	416	25	0.5	0.4	13.5	3	80	8.7	6.8
10	B	392	11.6	34.6	28.4		23	31	114		0.9	0.6	5.7	2.8	70	6.9	
	A	374	10.8	33.0	27.0		18	25	105	12	0.9	0.7					

B: before A: after

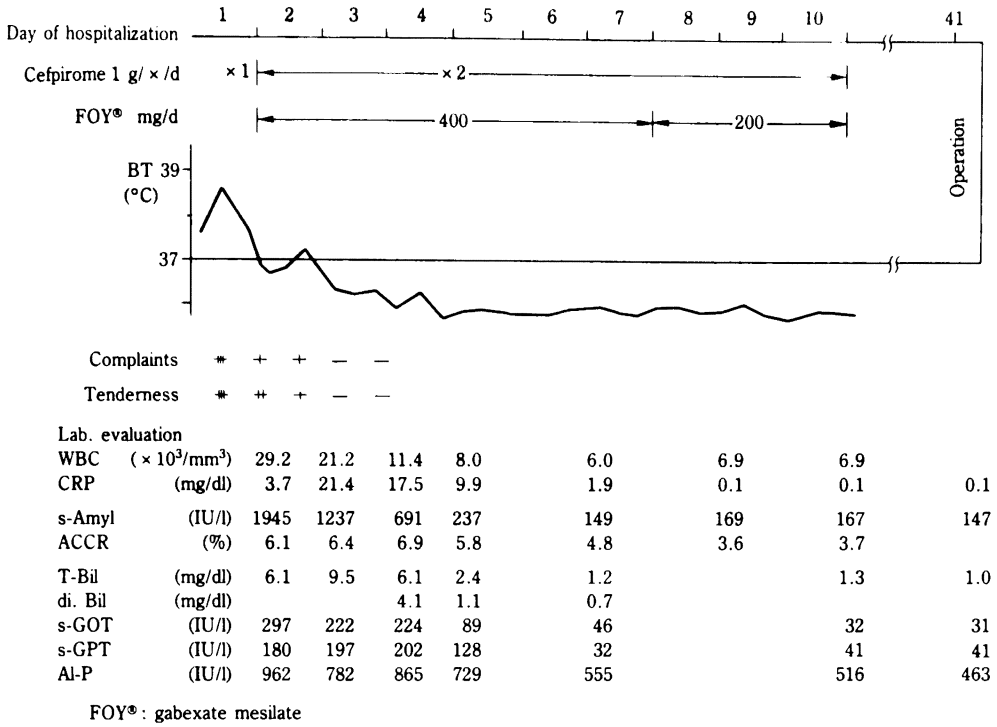


Fig. 6. Clinical and laboratory observations on Case no. 1. (M. 69 y.o.) with acute cholecystitis, and pancreatitis due to gallstones.

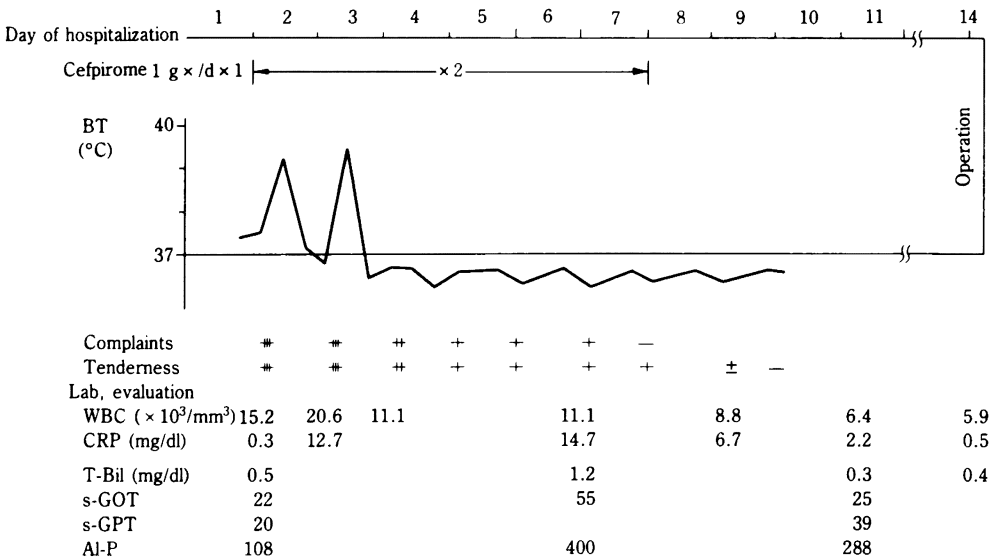


Fig. 7. Clinical and laboratory observations on Case no. 2 (F. 58 y.o.) with acute cholecystitis due to gallstones.

Ⅲ. 副作用

自覚的に明らかなものはなかった。研究会にて指摘された静注時異臭についても、われわれの投与方式では確認出来なかった。検査成績では、症例6にGPTの一過性上昇(35→57→45 IU/l)を認めたが他に本剤によると思われる異常を認めなかった。

Ⅳ. 考案及び結語

1. CPRの胆汁中安定性は保存温度 -20°C で24時間の残存率は平均 $96.0\% \pm 3.02$ 、最低 90.2% 程であり略安定である。 4°C 、2時間最低 87% 、 20°C では2時間で最低 79.9% 、8時間で 44.1% に至る症例があり、データのバラツキも最高であった。失活の原因として、 β -lactamase、 $\text{pH}8.40$ 以上が促進的に関与すると思われる。CPRの胆汁中濃度測定に際しては、検体採取後速やかに -20°C 以下に保存すべきである。

2. 滲出液移行：症例数も少なく背景因子も不統一のため結論づけがたいが、局所機械的炎症の軽重の影響を受ける可能性があり得る。

ピーク値は血中濃度のそれよりも緩徐な立ち上がりで

出現し、2~4時間で $20.5 \sim 76.6 \mu\text{g/ml}$ に達し、血中濃度より緩徐に減少する傾向を認めた。

3. 臨床的検討：胆石胆嚢炎のすべてが感染症か否か、抗生剤投与が感染予防か治療か、議論の多い所である。5症例共投与前の細菌を証明していないが、症例5以外は手術所見も加え感染があったと考えたい。腹壁膿瘍、蜂巣炎にも良好な成績を得た。副作用面では症例6に一過性、軽度のGPTの上昇を認めたが投与終了後回復した。CPRは新薬として臨床上期待が大きい。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 小林宏行: 第38回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII, 長崎, 1990
- 2) HR810概要ヘキストジャパン株式会社日本ルセル株式会社編社内資料
- 3) 上田 泰, 清水喜八郎編: 化学療法ハンドブック改訂第3版胆道感染症(大久保潤): 250~254, 永井書店, 1986
- 4) 谷村 弘: 胆汁. 化学療法の領域4: 1561~1567, 1988

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFTIOME IN THE SURGICAL FIELD

YOSHINARI YAMADA, YOH ISOBE and TOSHIKI SAITO

Department of Surgery, Kawasaki City Ida Hospital

1272 Ida, Nakahara-ku, Kawasaki 211, Japan

We evaluated the stability of ceftiome (CPR) in human bile in 15 cases. The bile was prepared at $100 \mu\text{g/ml}$ of CPR, then sequential residual activity was calculated at 20°C , 4°C and -20°C for pH value and β -lactamase activity. It was stable at -20°C until 24 h, but remarkable inactivation was observed at 20°C -8h, and in the two cases with β -lactamase activity and a pH value of more than 8.40, the most remarkable inactivation was observed.

Penetration of CPR into exudate after radical mastectomy was calculated in four cases. A peak concentration of $20.5 \sim 76.6 \mu\text{g/ml}$ was achieved after 2~4 h with a 1 g i.v. dose of CPR.

CPR therapy was basically and clinically evaluated in 10 patients: 5 with acute cholecystitis, 2 with abscess, 1 with phlegmon, 1 with intraabdominal abscess and 1 with RLQ abdominal pain of unknown origin. (This last case was excluded from evaluation). Clinical response was good (including one excellent) in all 5 cases of cholecystitis and in both cases of abscess and phlegmon, but response was poor in the case of intraabdominal abscess. As to adverse effects, mild and transient elevation of GPT was observed.