

## 外科領域におけるCefpiromeの基礎的・臨床的検討

由良二郎・品川長夫・石川 周・水野 章・真下啓  
名古屋市立大学第1外科学教室\*

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質cefpiromeについて外科領域における基礎的・臨床的検討を行ない、以下の結果が得られた。

(1) 抗菌力：外科病巣分離の*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*に対するMIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>( $\mu\text{g/ml}$ )はそれぞれ1.56/25,  $\leq 0.05/0.2$ ,  $\leq 0.05/\leq 0.05$ , 25/50であり、*E. coli*, *K. pneumoniae*に対してはceftizoximeと同等の極めて良好な抗菌力を示した。*S. aureus*に対してはminocyclineには劣るものの、cefotiamよりやや優れ、*P. aeruginosa*に対してはpiperacillinとほぼ同等の抗菌力であった。

(2) 胆汁中移行：3例における胆汁中濃度のピーク値は140  $\mu\text{g/ml}$ , 60  $\mu\text{g/ml}$ , 189  $\mu\text{g/ml}$ であり対血漿比は1.40, 0.58, 3.26で、中等度の移行を示した。

(3) 臨床使用成績：外科的感染症14例に使用し、著効2例、有効10例、やや有効1例、無効1例で、有効率86%であった。また、細菌学的には消失5例、菌交代2例、部分消失2例であった。副作用は1例に発熱を認め、臨床検査値の異常変動は7例と高頻度に認められたが、いずれも重篤なものではなく、臨床的にとくに問題となることはなかった。

**Key words** : Cefpirome, セフェム系抗生物質, 抗菌力, 胆汁中移行, 外科的感染症

Cefpirome(CPR)は新しく開発されたoxime型の注射用セフェム系抗生物質である。本剤は*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*を含むグラム陽性球菌と*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示す。また、各種 $\beta$ -lactamaseに対して安定なため、 $\beta$ -lactamase産生株に対しても抗菌力を有する薬剤である。本剤はすでに施行された急性・亜急性・慢性毒性試験、生殖試験、変異原性試験、抗原性試験、一般薬理試験および臨床第I相試験によりその安全性が確認されている<sup>1)</sup>。

今回われわれは本剤の提供を受けて外科領域における基礎的・臨床的検討を行ない、その有用性、安全性について若干の結果を得たので報告する。

### I. 対象と方法

#### 1. 抗菌力

教室保存の病巣分離株のうち、*S. aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*について最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。また、methicillin(DMPPC)<sup>2)</sup>, cefotiam(CTM)<sup>3)</sup>, minocycline(MINO)<sup>4)</sup>, piperacillin(PIP)<sup>5)</sup>, latamoxef(LMOX)<sup>6)</sup>, ceftizoxime(CZX)<sup>7)</sup>, imipenem(IPM)<sup>8)</sup>におけるMICも同時に測定し、比較検討した。測定方法はMuller-Hinton brothを用いたbroth microdilution methodであり、最終接種菌量は $10^5$ 個/mlである。

#### 2. 胆汁中移行

総胆管Tチューブドレナージの3症例(胆石症術後2例、胆嚢癌術後1例)において、本剤の胆汁中移行を*Baillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とする平板ディスク法にて測定した。投与方法は本剤1gを生理食塩液20mlに溶解して緩徐に静脈内投与した。検体は、血液については投与後30分, 1, 2, 3, 4, 6時間にヘパリン加して採取し、また胆汁は投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 8時間に採取の後、冷凍保存して測定に供した。

#### 3. 臨床使用

1988年6月より1990年3月までに教室および関連3施設で治験参加の同意を得られた外科的感染症14例に本剤を使用し、その臨床効果、安全性を検討した。なお、試験に先立ち患者にペニシリン系およびセフェム系に対するアレルギー既往歴のないことを確認した。対象症例は男性8例、女性6例で、年齢は29歳から83歳まで、平均52.6歳であった。投与方法は本剤1gを生理食塩水100mlに溶解し、30分から60分かけて点滴静注した。全例1日2回投与で総投与量は8gから28gまで、平均14.4gであった。疾患別にみると術後創感染4例、胆管炎3例、穿孔性腹膜炎2例、熱傷後創感染2例、および腹腔内膿瘍、腹壁蜂巣炎、腹壁膿瘍がおのおの1例である。

臨床効果判定は教室の判定基準にしたがって行なった。すなわち、著効とは本剤投与3日で主要症状の2/3以上

\* 〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

が消失または改善したもの、有効とは投与5日で主要症状の過半数が消失または改善したもの、やや有効とは投与7日で症状になんらかの改善がみられたものとし、無効とは7日間以上の投与にても症状の改善しないもの、あるいは悪化したものとした。細菌学的効果は投与前後に病巣より分離された検出菌を勘案のうえ、起炎菌を推定し、その消長により消失、減少、不変、菌交代の4段階で判定した。なお、排膿が消失し、菌検出が不能となった場合には消失と判定した。

## II. 結 果

### 1. 抗菌力 (Table 1)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)を含む*S. aureus* 20株に対する本剤の抗菌力は0.39  $\mu\text{g/ml}$ から50  $\mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。MIC<sub>50</sub>は1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は25  $\mu\text{g/ml}$ で、MICカーブは軽度の2相性を示した。他剤との比較ではMINOよりは劣るものの、DMPPCより1ないし2管優れ、CTMと比べると感受性株ではほぼ同等、耐性株では1ないし2管本剤が優れていた。

*E. coli* 20株に対しては本剤は良好な抗菌力を示し、MIC<sub>50</sub>は0.05  $\mu\text{g/ml}$ 以下、MIC<sub>90</sub>は0.2  $\mu\text{g/ml}$ で全株が1.56  $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICであった。他剤との比較では、CZXとはほぼ同等の抗菌力であり、LMOXより1ないし2管、IPMよりも約2管優れていた。また、PIPCとの比較では本剤が大きく勝っていた。

*K. pneumoniae* 20株においても本剤は0.2  $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育を阻止し、MIC<sub>90</sub>も0.05  $\mu\text{g/ml}$ 以下と極めて良好な抗菌力を示した。他剤との比較では本剤はCZXと同等で、LMOXより2管、IPMより4管、PIPCより8管以上優れていた。

*P. aeruginosa* 20株に対する本剤のMICは3.13  $\mu\text{g/ml}$ から100  $\mu\text{g/ml}$ 以上の範囲に分布し、MIC<sub>50</sub>は25  $\mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub>は50  $\mu\text{g/ml}$ とやや耐性を示した。この抗菌力はPIPCとはほぼ同等で、IPMより3ないし6管劣り、LMOXより約1管、CZXより約2管優れていた。

### 2. 胆汁中移行

症例1. 71歳女性、肝臓瘍を合併した胆嚢病に対し胆嚢摘出、総胆管切開、Tチューブドレナージ、肝臓瘍ドレナージを施行した症例である。術後19日目に本剤の胆汁中移行を検討した。実施時のビリルビン、トランスアミナーゼは正常範囲であるが、BUN 41mg/dl、S-Cr 1.9mg/dlと腎機能障害を伴っていた。本剤1g静注後の血漿中濃度は、30分後で100  $\mu\text{g/ml}$ で、以後漸減し8時間後には22  $\mu\text{g/ml}$ を示した。これに対し胆汁中濃度は4時間後にピークの140  $\mu\text{g/ml}$ に達し、8時間後でも92  $\mu\text{g/ml}$ と比較的高い値であった (Fig. 1)。

症例2. 65歳女性、胆石症に対し胆嚢摘出、総胆管切開、Tチューブドレナージを施行した症例で、術後15日目に本剤の胆汁中移行を検討した。肝機能ではGOT

Table 1. MIC of cefpirome and other antibiotics against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										(10 <sup>5</sup> cells/ml) MIC 2000				
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	50%	90%
<i>S. aureus</i> (20)	cefpirome				2	5	3		2	2	4	2			1.56	25
	methicillin					1	3	5	2	2	1	2	1	3	6.25	>100
	cefotiam				1	6	3	1	1		2	1	4	1	1.56	100
	minocycline		4	10	1	3	1		1						0.2	0.78
<i>E. coli</i> (20)	cefpirome	12	4	2			2								$\leq 0.05$	0.2
	piperacillin						7	3	2					8	3.13	>100
	latamoxef	2	7	6	3	1	1								0.2	0.39
	ceftizoxime	13	3	1			2	1							$\leq 0.05$	1.56
imipenem			10	10										0.2	0.39	
<i>K. pneumoniae</i> (20)	cefpirome	18	1	1											$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
	piperacillin						1	4	9	4				2	6.25	12.5
	latamoxef	3	6	9	1		1								0.2	0.2
	ceftizoxime	17	2	1											$\leq 0.05$	0.1
imipenem			6	5	7	2								0.39	0.78	
<i>P. aeruginosa</i> (20)	cefpirome							1	5	1	8	3	1	1	25	50
	piperacillin							1	7	5	3		1	3	12.5	>100
	latamoxef									6	4	4	3	3	25	>100
	ceftizoxime										3	6	3	8	100	>100
imipenem				2	4	3	5	3	2	1				3.13	12.5	

45 U/L, GPT 110 U/Lと軽度の異常を伴っていた。本剤の血漿中濃度は30分後で104  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、以後漸減して6時間後には7  $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで低下した。対する胆汁中濃度は4時間後に60  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピークに達し、8時間後では31  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した(Fig. 2)。

症例3. 74歳女性、同じく胆石症に対し胆嚢摘出、総胆管切開、Tチューブドレナージを施行した症例で、術後17日目に胆汁中移行を検討した。肝機能ではGOT 100 U/L, GPT 170 U/Lと中等度のトランスアミナーゼの上昇を認めた。投与30分後に58  $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した本剤の血漿中濃度は、以後漸減して6時間後には6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで低下した。胆汁中濃度は5時間後に189  $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピークに達し、8時間後でも41  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を保っていた(Fig. 3)。

### 3. 臨床使用成績

計14例の臨床的効果は著効2例、有効10例、やや有効1例、無効1例で、有効率は86%であった。やや有効と無効の症例はともに熱傷創の二次感染の症例であった。細菌学的効果は検索し得た10例のうち消失が5例、菌交代が2例、部分消失が2例、不明が1例であった。菌株ごとに検討すると、投与前に分離された15株のうち存続したのは*Enterobacter aerogenes*と*S. aureus*の2株で、残る13株(87%)は消失した。存続した*E. aerogenes*に対する

本剤のMICは0.20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、この株が分離された症例8は胆嚢摘術後で結腸癌の胆管浸潤により閉塞性化膿性胆管炎をきたした症例である。緊急の胆道ドレナージとともに本剤を投与することにより臨床的には改善を認めたが、いわゆるcompromized hostにおける胆管炎であり、完全な除菌には至らなかったものと考えられた。また、存続した残る1株の*S. aureus*はMRSAであり、本剤のMICも100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と耐性を示した。一方、症例1の*Bacteroides* sp. に対する本剤のMICは400  $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値であるが、除菌された。これは本剤の投与開始時に創部の開放ドレナージをはかっており、その影響が現われたものと考えられた。また、本剤の投与終了後に新たに出現した菌は*Candida albicans* 1株と*Enterococcus faecalis* (MIC : 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 1株および*Bacteroides fragilis* (MIC : 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) 1株で、いずれも本剤には耐性を示すものであった。

自他覚的副作用としては1例(症例6)において発熱を認めた。本剤の投与開始後1日目より38℃台の体温上昇を来し、投与中止により速やかに解熱したため、おそらく本剤の投与に起因するものと考えられた。臨床検査値の異常変動は7例に認められ、その内訳はトランスアミナーゼの上昇を主とする肝機能異常が3例、好酸球増多が1例、BUNの上昇が1例および尿中NAGの上昇が2例で

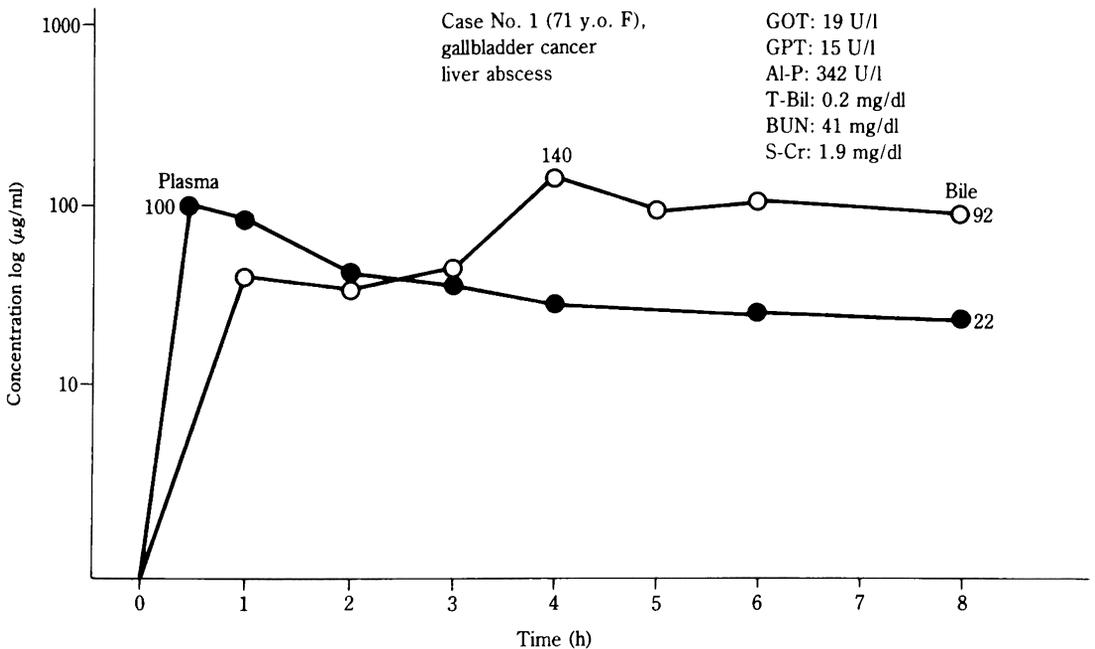


Fig. 1. Concentrations of cefpirome in bile and plasma (bioassay).

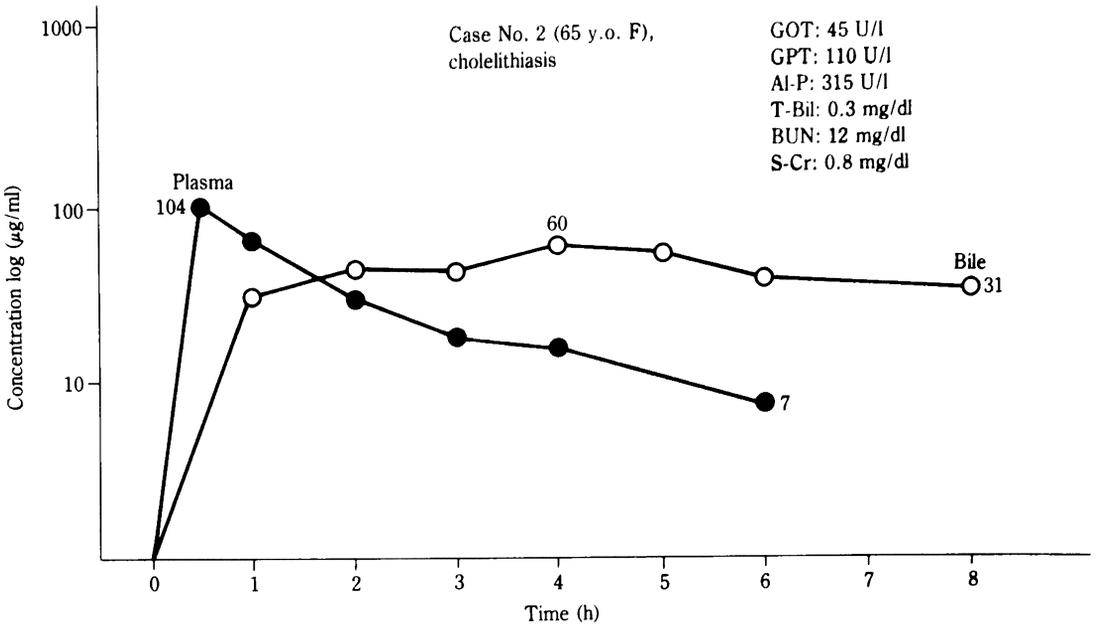


Fig. 2. Concentrations of cefpirome in bile and plasma (bioassay).

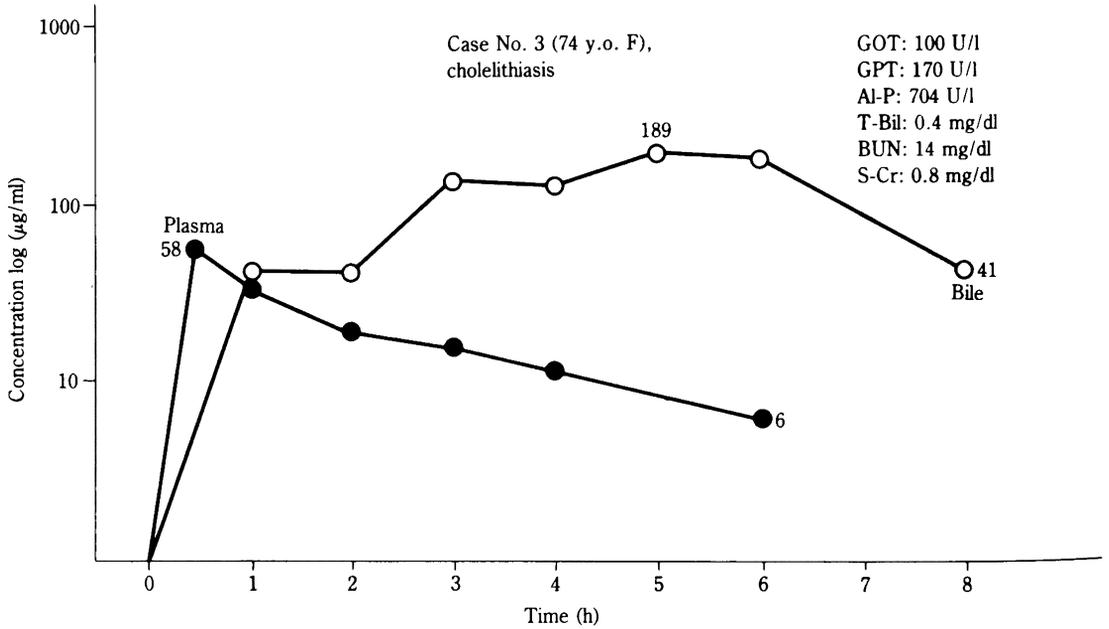


Fig. 3. Concentrations of cefpirome in bile and plasma (bioassay).

あった。これらの症例のうち、1例が中等度の異常で残る6例は軽度であり、また主治医による薬剤との関連性についての判定では、“関連なしとはいえない”が6例で、1例のみが“たぶん関連あり”と判定されていた。

投与終了後の経過については尿中NAG上昇の2例を除く5例において追跡調査がなされており、いずれも速やかな改善が認められた(Table 2)。

Table 2. Clinical summary of cefpirome treatment

No.	Age (y) Sex	Diagnosis and severity (region)	Underlying disease	Treatment		Clinical efficacy	Bacteriological effect	Organisms (before) ↓ (after)	MIC (μg/ml)	Adverse reactions
				g × times × days	total dose (g)					
1	30 M	postoperative wound infection moderate	(-)	1 × 2 × 8	15	excellent	eradicated	<i>Bacteroides</i> species ↓ (-)	400	none
2	29 F	postoperative wound infection moderate	gallbladder cancer	1 × 2 × 4	8	good	decreased	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	6.25 100 50	eosinophils ↑ 2% → 9%
3	52 M	postoperative wound infection moderate	(-)	1 × 2 × 5	10	good	eradicated	<i>E. faecalis</i> ↓ (-)	12.5	NAG ↑ 9.0 → 15.2
4	46 F	postoperative wound infection mild	gallbladder stone common bile duct stone	1 × 2 × 8	15	excellent	unknown	NT		none
5	65 M	postburn infection moderate	(-)	1 × 2 × 14	28	fair	unknown	(-) ↓ (-)		none
6	40 M	postburn infection moderate	(-)	1 × 3 × 4	12	poor	unknown	NT		BUN ↑ 11.5 → 25.5 fever
7	61 M	acute cholangitis mild	cholelithiasis	1 × 2 × 6	11	good	unknown	NT		S-GOT ↑ 33 → 254 S-GPT ↑ 100 → 305
8	50 F	acute obstructive suppurative cholangitis severe	colon cancer gallbladder cancer	1 × 2 × 7	14	good	decreased	<i>C. freundii</i> <i>E. aerogenes</i> ↓ <i>E. aerogenes</i>	1.56 0.20 0.05	none
9	62 F	cholangitis moderate	stricture of common bile duct rectal cancer	1 × 2 × 10	20	good	unknown	NT		none
10	57 M	perforative peritonitis moderate (duodenal ulcer)	(-)	1 × 2 × 7	13	good	eradicated	<i>S. sanguis</i> ↓ (-)	0.05	AI-P ↑ 95 → 277 γ-GTP ↑ 8 → 146 LAP ↑ 35 → 128 GPT ↑ 38 → 58 → 37
11	50 F	perforative peritonitis severe (appendicitis)	(-)	1 × 2 × 7	13	good	eradicated	<i>B. fragilis</i> <i>S. constellatus</i> ↓ (-)	6.25 0.20	none
12	53 M	intrapelvic abscess severe	rectal cancer rheumatoid arthritis	1 × 2 × 8	15	good	replaced	CNS ↓ <i>C. albicans</i> <i>E. faecalis</i>	0.78 25	S-GPT ↑ 24 → 71 AI-P ↑ 210 → 396 γ-GTP ↑ 33 → 89 LAP ↑ 67 → 94
13	83 F	phlegmon moderate (abdominal wall)	recurrence of rectal cancer abdominal wall invasion	1 × 2 × 7	14	good	replaced	<i>E. coli</i> α-haemolytic streptococci ↓ <i>B. fragilis</i>	0.05 0.10 12.5	none
14	59 M	abscess moderate (abdominal wall)	DM urinary bladder cancer rectal cancer	1 × 2 × 7	14	good	eradicated	<i>E. coli</i> <i>H. alvei</i> CNS ↓ (-)	≤ 0.025 ≤ 0.025 0.05	NAG ↑ 2.5 → 6.7

CNS: coagulase-negative staphylococci

## Ⅲ. 考 察

新しい注射用セフェム系抗生物質であるCPRについて、外科領域での検討を行なった。抗菌力に関しては、MRSAを含む*S. aureus*に対し、MINOには劣るものの、第2世代セフェム剤のCTMと同等以上の成績が得られた。グラム陰性桿菌に対しては、*P. aeruginosa*ではやや耐性を示すが、PIPとほぼ同等であり、*E. coli*と*K. pneumoniae*ではCZXと同等の極めて良好な抗菌力を示した。本剤はグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に対して幅広い抗菌力を示す薬剤と考えられる。

胆汁中移行は3例で検討した。本剤の胆汁中濃度の対血漿比は0.58から3.26と中等度の移行を示し、ヒトでの蛋白結合率が7%であることを考慮すれば比較的良好な移行と思われる。幅広い抗菌力と十分な胆汁中濃度から判断して、本剤は胆道系の感染症に対しても適応となる薬剤と考えられた。

外科的感染症の14例に使用した結果では、有効率は86%と良好な成績であり、細菌学的にも15株中13株が消失した。安全性については1例において発熱を認めたが、投与中止とともに速やかに解熱しており、その後、特に問題となることはなかった。また、臨床検査値の異常変動は14例中7例と、全国集計の1094例中113例に比較し、高率に認められた。その多くは軽度の異常で、追跡調査のなされた5例ではすべて改善が確認されており、臨床上、特に問題となることはなかったが、今後もさらに十分な検討が望ましいと考えられた。

以上の基礎的・臨床的検討の結果、CPRは外科的感染症に対して有用性のある薬剤と推察された。

## 関係協力機関

員弁厚生病院外科

知多厚生病院外科

名古屋市立緑市民病院外科

## 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。HR810, 長崎, 1990
- 2) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 水武 毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌。Chemotherapy 32: 344~353, 1984
- 3) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 鈴木一也, 土井孝司, 石川 周, 高岡哲郎: 外科領域におけるcefotiam(SCE-963)の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 27(S-3): 427~433, 1979
- 4) 真下啓明, 他: Mincocyclineの基礎および臨床的検討。Chemotherapy 18: 339~346, 1970
- 5) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 西 秀樹, 鈴木一也, 鈴木芳太郎, 恵美奈実, 土井孝司, 石川 周, 高岡哲郎: 外科領域におけるT-1220の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 25: 1271~1274, 1972
- 6) 由良二郎, 品川長夫, 恵美奈実, 土井孝司, 石川 周, 花井拓美, 松垣啓司, 柴田清人, 伊藤忠夫: 外科領域における6059-Sの基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28(S-7): 650~660, 1980
- 7) 由良二郎, 品川長夫, 鈴木芳太郎, 石川 周, 松垣啓司, 花井拓美, 柴田清人, 伊藤忠夫: 外科領域におけるCeftizoximeの基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28(S-5): 511~517, 1980
- 8) 由良二郎, 他: 外科領域におけるImipenem/Cilastatin sodium(MK-0787/MK-0791)の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 33(S-4): 969~981, 1985

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

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA, AKIRA MIZUNO and KEIJI MASHITA

First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School,

Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

We performed basic and clinical studies on cefpirome (CPR), a newly developed injectable cephem antibiotic, in the field of surgery. The following results were obtained.

#### 1. Antibacterial activity

The MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> (MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub>) of CPR against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*, isolated from surgical foci, were 1.56 ( $\mu\text{g/ml}$ )/25 ( $\mu\text{g/ml}$ ),  $\leq 0.05/0.2$ ,  $\leq 0.05/\leq 0.05$  and 25/50, respectively. The results showed that CPR has excellent antibacterial activity against *E. coli* and *K. pneumoniae*, equivalent to that of ceftizoxime (CZX). Against *S. aureus*, CPR was inferior to minocycline (MINO) but somewhat superior to cefotiam (CTM), and against *P. aeruginosa* it was nearly equivalent to piperacillin (PIPC).

#### 2. Distribution of CPR to bile

The peak concentration of CPR in bile was 140  $\mu\text{g/ml}$ , 60  $\mu\text{g/ml}$  and 189  $\mu\text{g/ml}$  in three cases, and ratio of the bile to the plasma concentration was 1.40  $\mu\text{g/ml}$ , 0.58  $\mu\text{g/ml}$  and 3.26  $\mu\text{g/ml}$ , indicating moderate migration.

#### 3. Clinical evaluation

Fourteen patients with surgical infections were treated with CPR. Overall efficacy was excellent in 2, good in 10, fair in 1 and poor in 1, with an efficacy rate of 86%. The bacteriological response was: eradicated in 5, replaced in 2 and decreased in 2 cases. As for side effects, 38°C fever was noted in one case. Abnormal laboratory findings were observed in seven cases, representing a high incidence. But none of the abnormal fluctuations was serious or presented any particular clinical problems.