Cefpiromeの胆嚢組織内濃度、胆汁中移行ならびに 外科領域感染症に対する臨床効果

小林展章・久米 真・本田和男・森 敬一郎・小澤和恵
京都大学医学部外科学教室第二講座*

岡本美穂二

国立京都病院 外科

西嶋義信・光吉 明・浮草 実・三好賢一
人和高田市立病院 外科

阿部弘毅・八木俊和・松谷泰男・三原 伸
京都市立病院 外科

大谷 博・松本浩生
大阪赤十字病院 外科

瀬戸山元一・向原純雄・中山 昇・加藤大典
眞島 奨・加納正人
舞鶴市民病院 外科

丸山 泉
関西電力病院 外科

坂梨四郎・高本充章
大津赤十字病院 外科

富永純男
神鋼病院 外科

原 慶文
長浜赤十字病院 外科

邊見公雄・石上俊一
赤穂市民病院 外科

井田 健
公立甲賀病院 外科

植木稠雄・金子巖・海道利実
公立豊岡病院 外科

グラム陰性菌はもとより、グラム陽性菌にも強い抗菌力を有し、 β -lactamaseに対しても優れた安定性を示すとされている新しいcephem系抗生物質、cefpirome(CPR)において、その胆嚢組織、胆汁中移行と外科領域感染症に対する臨床効果について検討し、以下の結論を得た。

1) CPRを1g点滴静注後の血中濃度は、投与1時間後の平均で、 $40.3 \pm 7.7 \mu\text{g/ml}$ (mean $\pm$ SE)(n=5)、2時間後の平均では $22.4 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$ (n=5)であった。

2) CPRを1g点滴静注後の胆嚢組織内濃度は、1時間後の平均で $28.9 \pm 7.6 \mu\text{g/g}$ (n=3)、2時間後の平均でも $10.6 \pm 5.1 \mu\text{g/g}$ (n=3)を示した。胆嚢胆汁中濃度は、胆嚢管閉塞例を除いた1時間後の平均でも $11.4 \mu\text{g/ml}$ (n=2)、2時間後の平均では $17.1 \pm 6.4 \mu\text{g/ml}$ (n=3)の濃度が得られた。

3) T-tube留置3例において、CPRを1g1時間点滴静注後、胆汁中濃度を経時的に6時間測定した結果、胆汁中ピーク濃度は4~5時間後に $37.0 \sim 68.0 \mu\text{g/ml}$ (平均 $52.2 \pm 9.0 \mu\text{g/ml}$)が得られ、6時間迄の胆汁中回収率は、0.31~0.40%であった。

4) 胆道感染症18例、腹膜炎11例、表在性二次感染症5例、腹腔内膿瘍3例、腹壁膿瘍1例、胸壁膿瘍1例の計39例に対してCPRを投与し、31例で効果の判定をした結果、著効4例、有効24例、やや有効2例、無効1例であり、有効率は90.3%であった。

5) 副作用は1例に、臨床検査値異常は7例に認められたが、重篤なものではなかった。

Key words : Cefpirome, CPR, Cephem, 胆嚢組織移行, 胆汁移行, 外科領域感染症

Cefpirome(CPR)は、日本ルセル、ヘキスト・ジャパン両社で開発された新しい注射用cephem系抗生物質で

ある。本剤は、グラム陰性菌はもとより、グラム陽性菌にまで強い殺菌力と広範な抗菌スペクトル¹⁻³⁾を有し、

* 〒606 京都市左京区聖護院川原町54

各種 β -lactamaseに対しても優れた安定性を示す¹¹⁾。本剤の血中濃度の半減期は約1.7時間であり、24時間以内に80~90%が未変化体のまま尿中に排泄され、さらに*in vitro*でのヒト血清蛋白結合率が7%と極めて低い値を示す、という特徴がある⁹⁾。

今回われわれは、このCPRのヒトにおける胆嚢組織内移行、胆汁中移行など、基礎的研究を行うと共に、その臨床的効果についても検討を加えたので、ここに報告する。

I. 対象と方法

平成元年2月より12月までの11ヶ月間に、京都大学医学部附属病院第二外科および共同研究施設において入院加療を受けた症例のうち、胆石症及び胆道感染症を伴った胆道疾患28例と腹膜炎11例、腹腔内感染症4例、その他6例の計49例を対象とした。男29例、女20例であり、年齢は20歳から88歳であった。なお、胆嚢組織内濃度および胆嚢内胆汁中濃度は7例に、また胆管胆汁中濃度は3例において測定した。以上の10例は、合わせて血中濃度も測定した。測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とするbioassay法によって行った。

1. 胆嚢摘出術を受けるべき症例7例に、術前にCPR 1gを30分または60分間で点滴静注し、開腹後直ちに胆嚢底より穿刺して胆嚢胆汁を採取し、同時に末梢静脈血を採血した。次いで胆嚢動脈を結紮後、逆行性にできるだけ早期に胆嚢を摘出し、胆嚢壁の1×2cm片を採取し滅菌生理食塩液中で軽く洗滌し、附着している胆汁や血液を除去し、乾燥ガーゼで余分の水分を拭き取った。これらの試料は滅菌プラスチック試験管に入れ、直ちに-20℃に凍結、保存した。

2. 経時的胆汁中移行は、総胆管にT-tubeを留置した3例において、術後肝機能(GOT, GPT, ALP等)および胆汁排泄量が安定した時点から3~5日間T-tubeの外脚部を閉鎖し、胆汁酸を始めとする各種の胆汁成分の腸肝循環を正常化せしめた後、CPR 1gを60分間点滴静注後、6時間にわたって毎時胆汁を採取し、胆汁中薬剤濃度を測定した。

3. 臨床的検討はCPRを1回1~2g 1日1~4gを点滴静注して行った。臨床効果の判定は原則として、吐気、嘔吐、食欲不振、疼痛(右季肋部痛、心窩部痛)など自覚的症狀の寛解、さらに解熱、白血球数、肝機能の改善、CRPの正常化および触診による圧痛、腹壁筋性防禦、Blumberg徴候など他覚的所見の著しい改善が5日以内に得られたものを著効、これらの炎症症状の大部分が7日以内に改善したものを有効、一部の改善が認められたものをやや有効とし、全く症状の改善が得られなかったものを無効とした。

また、菌検索のため手術時、またはT-tubeやPTCDから得られた胆汁または胆汁から菌の分離、同定を行い、日本化学療法学会感受性試験法に基づき、接種菌量 10^6 cells/mlにてCPRのMICを測定し、ceftazidime(CAZ), cefmetazole(CMZ)と比較検討した。*Staphylococcus aureus*についてはMRSAの検索の為、methicillin(DMPPC)のMICも測定した。さらに血液、生化学検査を行い、副作用や臨床検査値異常をチェックした。

II. 成 績

1 基礎的検討結果

1) CPRの血中濃度

胆嚢摘出を目的とした7例と、T-tubeを留置した3例の計10例のうち、測定が可能であった症例におけるCPR 1g 30分または60分点滴静注後の血中濃度は、投与1時間後で28.4~70.7 $\mu\text{g/ml}$ (平均 $40.3 \pm 7.7 \mu\text{g/ml}$ 5例)であり、2時間後で15.9~35.0 $\mu\text{g/ml}$ (平均 $22.4 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$: 5例)、3時間後で14.5~28.8 $\mu\text{g/ml}$ (2例)、6時間後で3.83~13.3 $\mu\text{g/ml}$ (3例)であった(Table 1, 2)。

2) 胆嚢組織および胆嚢内胆汁中濃度

CPR 1g点滴静注後の胆嚢組織内濃度は1時間後で13.7~38.1 $\mu\text{g/g}$ (平均 $28.9 \pm 7.6 \mu\text{g/g}$: 3例)、2時間後で3.82~20.6 $\mu\text{g/g}$ (平均 $10.6 \pm 5.1 \mu\text{g/g}$: 3例)が得られた。

また、胆嚢胆汁中濃度は、胆嚢管が閉塞していた1例で検出されなかったものの、1時間後で9.75~13.0 $\mu\text{g/ml}$ (平均 $11.4 \mu\text{g/ml}$: 2例)、2時間後では9.21~29.7 $\mu\text{g/ml}$ (平均 $17.1 \pm 6.4 \mu\text{g/ml}$: 3例)を示した(Table 1)。

3) T-tube留置例における胆汁中濃度

T-tube留置3例に対し、CPR 1g点滴静注後における経時的胆汁中濃度は、各症例とも37.0~68.0 $\mu\text{g/ml}$ (平均 $52.2 \pm 9.0 \mu\text{g/ml}$)の胆汁中ピーク濃度が4~5時間後に認められた。6時間までの胆汁中回収率は0.31~0.40%(平均0.35%)であった(Table 2)。

2. 臨床効果

胆道感染症18例、腹膜炎11例、表在性二次感染症5例、腹腔内膿瘍3例、腹壁膿瘍1例、胸壁膿瘍1例の計39例にCPR 1~2g, 1日1~2回, 3~20日間点滴静注した際の臨床効果は、著効4例、有効24例、やや有効2例、無効1例であり、90.3%(28/31)と、高い有効率を得た(Table 3)。なお、炎症を思わせる所見の乏しかった症例5例と、基礎疾患、全身状態が極めて重篤だった症例2例、他抗菌剤併用のため本剤の効果とは判定できない症例1例の計8例については副作用についてのみ検討した。

個々の症例の一覧をTable 4-1, 4-2にまとめた。そのうち代表的な症例を紹介する。

症例1: 急性胆嚢炎, 39歳, 男, 68kg

突然心窩部痛を来し、近医での腹部エコーで胆石症を

指摘され、入院。CPR 1gを1日2回の投与で4日目迄に解熱。また、圧痛、疼痛、熱感等の自覚症状も消失した。6日目には白血球数は、14,600から8,200と、またCRPも26.4から5.9となり、総ビリルビン値も7.74から投与終了後には1.29とほぼ正常化した。

症例2：急性胆嚢炎，61歳，男，65kg

発熱，食思不振が出現，悪寒，腹痛が増悪を来し来院，

胆嚢摘出術施行，総胆管切開，T-tubeドレナージを行った。CPR 1gを1日2回，8日間投与したところ，解熱，臨床症状での改善が見られた。白血球数は14,700から6日目に6,700となり，CRPも5+から投与終了時には±となった。胆嚢内胆汁中に認めた*Klebsiella oxytoca*は3日目に消失した。

症例14：急性閉塞性化膿性胆管炎，62歳，男，64kg

Table 1. Levels of cefpirome in serum, gallbladder tissue and gallbladder bile after 1 g drip infusion for 30 or 60 min

Case No.	Case		Serum		Gallbladder tissue		Gallbladder bile	
	age (y)	sex	time (min)	level (μg/ml)	time (min)	level (μg/g)	time (min)	level (μg/ml)
1	26	M	120	16.8	120	3.82	120	12.3
2	40	F	120	22.0	120	7.46	105	4.61
3	60	M	120	35.0	120	20.6	120	9.21
4	59	M	120	15.9	150	7.75	120	29.7
5	38	M	60	34.9	60	38.1	60	9.75
6	38	M	60	31.1	60	13.7	60	13.0
7	52	F	60	70.7	60	34.8	60	ND

ND: not detected (<0.20), Case No. 1-4 were administered by d.i. for 30 min.

Table 2. Serum and bile levels and biliary recovery rates of cefpirome after 1 g drip infusion for 60 min

No.	Sex Age (y)	Level (μg/ml) Recovery rate (%)	Time (h)					
			1	2	3	4	5	6
1	M 71	serum	28.4					10.2
		bile		18.1	46.3	51.6	42.1	45.2
		biliary recovery rate		0.03	0.08	0.14	0.23	0.31
2	F 49	serum	36.5	22.2	14.5	9.02	5.47	3.83
		bile	13.6	31.5	35.9	37.0	24.1	19.1
		biliary recovery rate	0.03	0.11	0.19	0.25	0.30	0.35
3	F 65	serum			28.8			13.3
		bile	2.75		33.6	65.1	68.0	51.2
		biliary recovery rate	0.01		0.11	0.17	0.31	0.40

Table 3. Clinical efficacy of cefpirome classified by infectious disease

Diseases	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Biliary tract infection	15	2	12	1		14/15 (93.3)
Peritonitis & Intraoperative abscess	11	2	7	1	1	9/11 (81.8)
Wound infection	4		4			4/ 4
Abdominal wall abscess	1		1			1/ 1
Total	31	4	24	2	1	28/31 (90.3)

Table 4-1. Clinical efficacy of ceftioime treatment

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis (underlying disease)	Pretreatment	CPR				Isolated organisms	Clinical efficacy	Adverse effects
					route	dose (g)	duration (days)	total (g)			
1	39	M	cholecystitis (cholecystolithiasis)	CTT, ASPC	d.i.	1 × 2	14	28	NT	excellent	(-)
2	61	M	cholecystitis (choledocholithiasis) (cerebral infarct)	(-)	d.i.	1 × 2	8	16	<i>K. oxytoca</i> → (-)	good	(-)
3	40	F	cholecystitis (cholelithiasis)	(-)	d.i.	1 × 2	4	6	NT	good	(-)
4	52	M	cholecystitis (choledocholithiasis)	(-)	d.i.	1 × 2	10	20	(-)	good	(-)
5	62	F	cholecystitis (cholelithiasis)	(-)	d.i.	1 × 2	11	22	NT	good	(-)
6	62	F	cholecystitis (cholelithiasis)	(-)	d.i.	1 × 2	11	22	NT	good	(-)
7	73	M	cholecystitis (cholelithiasis)	(-)	d.i.	1 × 2	9	18	NT	good	K↑
8	81	F	cholecystitis (cholecystolithiasis)	(-)	d.i.	1 × 2	14	27	NT	good	(-)
9	66	M	cholecystitis (-)	(-)	d.i.	1 × 2	20	38	NT	good	(-)
10	62	F	cholecystitis (cholelithiasis)	(-)	d.i.	1 × 2	8	15	NT	unknown	(-)
11	69	M	cholecystitis (cholelithiasis)	(-)	d.i.	1 × 2	8	16	NT	unknown	(-)
12	60	M	gall bladder empyema (cholangioma)	(-)	d.i.	1 × 2	8	16	<i>C. freundii</i> (≠) → <i>C. freundii</i> (+)	fair	eruption itching sensation
13	40	F	cholecystocholangitis (cholelithiasis)	(-)	d.i.	1 × 2	5	10	NT	good	(-)
14	62	M	acute obstructive purulent cholangitis (cholelithiasis)	(-)	d.i.	2 × 2 1 × 2	8 5	42	<i>K. pneumoniae</i> → <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	excellent	(-)
15	61	F	obstructive purulent cholangitis (portal fissure cholangioma)	CBPC, OFLX	d.i.	1 × 2	6	12	<i>Serratia</i> sp. → (-)	good	(-)
16	51	M	cholangitis (choledocholithiasis)	(-)	d.i.	1 × 2	7	14	<i>K. pneumoniae</i> → (-)	good	(-)
17	46	F	cholangitis (choledocholithiasis)	(-)	d.i.	1 × 2	7	14	(-)	good	GOT↑, GPT↑, AL-p↑
18	67	F	cholangitis (pancreas head cancer)	LMOX	d.i.	1 × 2	7	13	<i>E. faecalis</i> → <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	unknown	(-)
19	33	M	localized peritonitis (-)	(-)	d.i.	1 × 2	4	7	<i>E. coli</i> → (-)	excellent	(-)
20	49	M	localized peritonitis (acute appendicitis)	(-)	d.i.	1 × 2	7	14	<i>E. coli</i> → (-)	good	GPT↑

CPR: ceftioime, NT: not tested, CBPC: carbenicillin, OFLX: ofloxacin, LMOX: latamoxef, CTT: cefotetan, ASPC: aspoxicillin

Table 4-2. Clinical efficacy of cefpirome treatment

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis (underlying disease)	Pretreatment	CPR				Isolated organisms	Clinical efficacy	Adverse effects
					route	dose (g)	duration (days)	total (g)			
21	45	M	localized peritonitis (cecum diverticular perforation)	(-)	d.i.	1 × 2	5	10	(-)	good	(-)
22	20	F	localized peritonitis (acute appendicitis)	(-)	d.i.	1 × 2	5	10	(-)	good	eosi.†
23	24	M	localized peritonitis (-)	(-)	d.i.	1 × 2	4	7	(-)	good	GOT†, GPT†, Al-p†, γ-GTP†, LAP†
24	65	F	localized peritonitis (liver cancer)	CEZ	d.i.	1 × 2	6	12	<i>S. aureus</i> → <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	fair	(-)
25	84	M	diffuse peritonitis (obstruction of left pelvic limb artery)	CMX, AZT	d.i.	1 × 2	3	6	<i>X. maltophilia</i> → <i>A. xylosoxidans</i> <i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	poor	PT†, GOT†, GPT†, Al-p†, γ-GTP†, LAP†, T-Bil†, D-Bil†
26	35	M	perforative peritonitis with appendicitis (-)	(-)	d.i.	1 × 2	12	24	<i>B. fragilis</i> <i>Bacteroides</i> sp. → (-)	good	(-)
27	37	M	perforative peritonitis (duodenal ulcer)	(-)	d.i.	1 × 2	12	24	<i>E. faecalis</i> → (-)	good	(-)
28	30	M	perforative peritonitis (duodenal ulcer)	(-)	d.i.	1 × 2	6	12	(-)	unknown	(-)
29	81	F	perforative peritonitis (duodenal ulcer)	(-)	d.i.	1 × 2	9	18	(-)	unknown	(-)
30	70	M	intrapertoneal abscess (liver cancer)	LMOX, FMOX, PIPC	d.i.	1 × 2	11	22	<i>S. aureus</i> → (-)	excellent	(-)
31	74	M	intrapertoneal abscess (gastric cancer)	CTRX, IPM/CS	d.i.	1 × 2	10	20	<i>K. pneumoniae</i> → (-) <i>E. faecalis</i>	good	(-)
32	50	F	intrapertoneal abscess (colon cancer)	FMOX, NTL	d.i.	1 × 2	16	32	NT	unknown	(-)
33	60	M	hypoabdominal wall abscess (gastric cancer)	(-)	d.i.	1 × 2	18	36	<i>E. coli</i> → (-)	good	(-)
34	88	F	chest wall abscess (chest tuberculosis)	(-)	d.i.	1 × 2	8	16	<i>S. aureus</i> → (-)	unknown	(-)
35	59	F	postoperative wound infection (perforative peritonitis)	CZON	d.i.	1 × 2	5	10	<i>S. aureus</i> → (-)	good	(-)
36	36	M	postoperative wound infection (hepatocirrhosis) (esophagus varicosis)	IPM/CS	d.i.	1 × 2	3	6	(-)	good	(-)
37	68	M	postoperative wound infection (gastric cancer)	IPM/CS	d.i.	1 × 2	3	6	<i>S. aureus</i> → <i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i> → <i>S. epidermidis</i> <i>S. cohnii</i>	good	GOT†, GPT†, T ₄ †, PT†
38	39	M	wound infection (-)	ASPC	d.i.	1 × 1	6	6	<i>S. haemolyticus</i> → (-) <i>E. coli</i>	good	(-)
39	22	F	burn wound infection (-)	LMOX, PIPC, IPM/CS	d.i.	1 × 2	10	20	<i>E. cloacae</i> → <i>E. cloacae</i>	unknown	(-)

CPR: cefpirome, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, PIPC: piperacilin, CTRX: ceftriaxone, CEZ: cefazolin, CMX: cefmenoxime, AZT: aztreonam, IPM: imipenem, CS: cilastatin sodium, CZON: cefuzonam, NTL: netilmicin, ASPC: aspicillin, NT: not tested

右季肋部痛、発熱、黄疸を来し入院。軽快後胆嚢摘出、総胆管ドレナージを施行した。この際、膿を混えた感染胆汁が認められたため術後7日間、cefuzonam (CZON) 2gを8日間投与したが、術後16日目から38℃～40℃の発熱を来したため、CPR 2gを1日2回、8日間、また9日目からは1gを1日2回5日間投与した。発熱は投与開始翌日にはおさまり、膨満、圧痛、熱感等の腹部所見も5日目までにはほぼ消失した。胆汁中に検出された*Klebsiella pneumoniae*と*Enterococcus faecalis*は8日目には*E. faecalis*を認めるのみとなった。

症例19：限局性腹膜炎、33歳、男、63kg

激しい右下腹部痛により、急性虫垂炎の診断にて緊急入院となる。ただちに虫垂切除術施行、腹水中より*Escherichia coli*が検出された。CPR 1gを1日2回、4日間投与し、3日目には菌は消失した。発熱、圧痛、筋性防禦、疼痛も速やかに消失し、CRPも5.3から2.0へ、白血球数も11,300から4,600と著しい改善が見られ、著効とした。

症例27：十二指腸潰瘍穿孔性腹膜炎、37歳、男、64kg

胃切除術施行後、CPR 1gを1日2回、12日間の投与により解熱。腹部膨満、圧痛、筋性防禦の著明な症例であったが、3日目には消失、腹水中から検出された*E. faecalis*も消失した。

症例30：腹腔内膿瘍、70歳、男、72kg

肝癌術後のドレーンより膿排出、*S. aureus*が検出された。CPR 1gを1日2回、11日間投与により菌は消失。解熱、臨床症状の改善が見られ、白血球数24,000→6,800へ、CRPも34.6→4.2と著しく改善した。

症例35：胃切手術創感染、59歳、女、46kg

十二指腸潰瘍穿孔による腹膜炎にて手術施行、術後順調に経過するも15日後に創感染をみとめ、CPR 1gを1日2回、5日間投与した。膿中から検出された*S. aureus*は3日後には陰性化し、局所症状も軽快した。白血球数、CRPはそれぞれ10,500→6,800、5.9→0.6と改善した。

3. 細菌学的効果

臨床分離菌に対する細菌学的効果をTable 5に、得られた菌に対するCPRおよびCAZ、CMZ、DMPPCのMICをTable 6に示した。*E. coli*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*Citrobacter freundii*のグラム陰性菌には強い抗菌力を示し、またグラム陽性菌に対しても3剤中最も強い抗菌力を示した。

菌種別細菌学的効果は、その抗菌力を反映してグラム陽性菌では9株中7株が、グラム陰性菌では12株中10株が(83.3%)、嫌気性菌でも2株中2株が消失し、全体の菌の消失率は82.6%(19/23)であった。

4. 副作用

臨床検討を行った症例39例中1例(2.6%)に副作用を認めた。CPR皮内反応は陰性だったものの、rifampicin (RFP)にアレルギー既往歴を持つ胆嚢蓄膿症患者で(症例12)、CPR 1gを1日2回8日間投与したところ、軽度の発疹、掻痒感を訴えたもので、投与中止後2日で症状は消失した。

臨床検査値異常として血清K値の上昇例が1例に、PT延長、GOT、GPT、Al-p、 γ -GTP、LAP、Billの上昇1例、GOT、GPT、Al-p、LAP、 γ -GTPの上昇1例、PT延長、GOT、GPT、T₄値の上昇したもの1例、好酸球数増多例1例、GOT、GPT、Al-p上昇1例、また、GPT上昇1例の計7例(17.9%)に認められ、CPRとの関連性は否定できなかった。

Table 5. Biological response to cefpirome

Organism	No. of strains	Eradicated	Replaced	Decreased	Persisted	Eradicated rate (%)
<i>S. aureus</i>	4	3			1	3/4
<i>S. haemolyticus</i>	1	1				1/1
<i>S. agalactiae</i>	1	1				1/1
<i>E. faecalis</i>	3	2			1	2/3
<i>E. coli</i>	4	4				4/4
<i>K. pneumoniae</i>	3	3				3/3
<i>K. oxytoca</i>	1	1				1/1
<i>C. freundii</i>	1			1		0/1
<i>X. maltophilia</i>	1	1				1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1				1	0/1
<i>Serratia</i> sp.	1	1				1/1
<i>B. fragilis</i>	1	1				1/1
<i>Bacteroides</i> sp.	1	1				1/1
Total	23	19	0	1	3	19/23 (82.6)

Ⅲ. 考 察

腹腔内感染症のうち、最も一般的な胆道感染症と腹膜炎は、その発症の病態と抗生物質の移行性、および外科的治療の相違はあっても、治療の原則は汚染した胆汁や腹水の除去、さらに胆道および腹腔内圧を下げることに併せて適切な抗生物質の選択を行うことであると言える⁶⁾。

腹腔内感染症に使用する抗生物質は、その起炎菌に対し優れた抗菌力を有し、 β -lactamaseに分解されず、しかも炎症巣への移行の良好な薬剤が望まれる^{7,8)}。しかし、実際の診療にあたっては細菌検索の結果が判明する前に抗生物質を用いることになり、抗菌スペクトラムの広いcephem剤が選択されることが多くなってきた理由もここにある。

しかし、近年のcephem系抗生物質はグラム陰性桿菌に対しては強力な抗菌力を示すが、グラム陽性菌にも有効な薬剤は少ない。

新cephem系薬剤であるCPRは、腹腔内感染症に多く見られるグラム陰性桿菌に対して抗菌活性を示すだけでなく、今回のわれわれの成績でも明らかのように*S. aureus*, *E. faecalis*など、従来のcephem系薬剤では除菌の難しかったグラム陽性菌にも抗菌活性が認められ^{1,2)}、そのスペクトラムの広さから外科領域感染症に対して臨床応用が大いに期待されている薬剤の一つである。

胆道感染症、特に胆嚢炎に対しては胆嚢胆汁中移行とともに胆嚢組織内移行が重要である。今回のわれわれの

検討では、CPR 1g点滴静注後の胆嚢組織濃度は1時間後で平均28.9 $\mu\text{g/g}$ が得られ、2時間後でも平均10.6 $\mu\text{g/g}$ と高値を維持した。次いでCPRの胆嚢内胆汁中濃度は1g点滴静注後1時間では胆道閉塞例を除き、平均11.4 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後では平均17.1 $\mu\text{g/ml}$ が認められ、CPRの抗菌力からみて十分な移行が確認された。臨床の実際においても胆嚢炎症例11例の有効率が90.9%と極めて優れた成績が得られた。

我々は今日まで種々の抗生物質の胆汁中移行を検討してきたが、cephem系薬剤ではCTRX⁹⁾、CTT¹⁰⁾、CPM¹¹⁾、CBPZ¹²⁾、CPZ等の高濃度移行群、LMOX¹³⁾、CAZ⁶⁾、CMX¹⁴⁾、CZX¹⁵⁾、などの中等度移行群に分けられ、投与後8時間までのヒト尿中回収率が85%程度とされるCPRは胆汁中移行では後者に属するといえる。しかし、その経時的胆汁中濃度の推移をみた場合、ピークは4~5時間後になり、1g点滴静注例で平均52.2 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後でも平均38.5 $\mu\text{g/ml}$ と本剤の比較的長い半減期と対応し、緩やかな濃度の上昇、下降を示し、MICを充分カバーできる濃度を長時間持続しており、胆嚢炎症例の有効率100%(4例)というのうなずける。

今回の我々の試験で臨床的に分離された菌のMICによれば、CAZ、CMZとの3剤中、グラム陽性菌では最も優れ、特に*S. aureus*ではCAZと比較して3~4管、CMZに対しても1~2管程度優れていた。しかし、*S. aureus* 4株中、CPR投与によっても存続した1株に対するDMPPCのMICは3.13 $\mu\text{g/ml}$ を示し、今回のわれわれの検討では本

Table 6. MICs of clinically isolated organisms

Organism	Case no.	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		cefpirome	ceftazidime	cefmetazole	methicillin
<i>S. aureus</i>	35	0.78	6.25	1.56	
	37	0.39	6.25	1.56	3.13
<i>S. agalactiae</i>	37	≤ 0.025	0.20	1.56	
<i>E. coli</i>	19	≤ 0.025	0.10	0.39	
	20	≤ 0.025	0.10	0.39	
	33	0.20	0.78	6.25	
<i>K. pneumoniae</i>	16	≤ 0.025	0.20	1.56	
<i>K. oxytoca</i>	2	≤ 0.025	0.05	0.39	
<i>C. freundii</i>	12	0.78	200	100	
<i>X. maltophilia</i>	25	100	3.13	200	
<i>P. aeruginosa</i>	25	25	25	400<	
<i>B. fragilis</i>	26	25	25	6.25	
<i>Bacteroides</i> sp.	26	12.5	6.25	3.13	

剤のMRSAに対する評価はできなかった。また、グラム陰性菌でも強い抗菌力が示された。*Pseudomonas aeruginosa*に関しては*in vitro*の成績から⁵⁾良好な成績が期待されたが、全症例中1株しか検出されておらず、本菌に対しては更に検討を加える必要があろう。

本剤の細菌学的効果については、この強い抗菌力を反映してグラム陽性菌では9株中7株が、グラム陰性菌では12株中10株(83.3%)が消失し、嫌気性菌も含めたCPRの菌消失率は、82.6%(19/23)と優れたものであった。また、臨床効果も90.3%(28/31)と極めて高い効果が認められた。臨床検討した31例中、7例が重症だったこと、また、菌の検出された症例17例中6例が複数菌感染だったことを考えると、期待以上の成績といえよう。

臨床検査値異常を17.9%(7例/39例)に認めたが、副作用は、発疹、掻痒感の1例を認めたにすぎず、第3世代のcephem剤で危惧されている下痢の症例はなかった。

以上のように、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広いスペクトルを有し、 β -lactamaseに対する安定性が極めて高いこと、また、蛋白結合率が低く、優れた病巣移行が期待され、副作用も少ない本剤は、外科領域感染症に対して有用な薬剤の一つであるといえよう。

文 献

- 1) MACHKA K and BRAVENY I In vitro activity of HR810, a new broad-spectrum cephalosporin Eur. J. Clin. Microbiol., Aug.: 345~349, 1983
- 2) ARAI S, et al. In vitro antimicrobial activity of cefpirome, a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. The Japanese J. Antibiotics XL-5, May: 37~50, 1987
- 3) NEU H C, CHIN N X and LABTHAVIKUI P: Infection 13(3): 60~69, 1985
- 4) KOBAYASHI S, et al.: β -lactamase stability of cefpirome (HR 810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 30(5): 713~718, 1986
- 5) 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. HR 810, 長崎, 1990
- 6) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(XVII)-特に, ceftazidimeの胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行, 腹水中移行と臨床効果について. Chemotherapy 31(S-3): 717~738, 1983
- 7) 日笠頼則, 谷村 弘: 胆道感染症, 1-26, 日本メルク万有(東京), 1981
- 8) 谷村 弘, 日笠頼則: 腹膜炎の化学療法. 外科治療48: 29~36, 1983
- 9) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(XX)-Ceftriaxoneの胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行ならびに臨床効果について. Chemotherapy 32(S-7): 518~543, 1984
- 10) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(XXII)-Cefotetan(YM 09330)の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行ならびに臨床効果について. Chemotherapy 30(S-1): 796~816, 1982
- 11) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(XXV)-Cefpiramide(SM 1652)の胆汁中移行と胆嚢組織濃度. Chemotherapy 31(S-1): 180~186, 1983
- 12) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(XXVI)-T-1982の胆汁中移行と胆汁中における安定性. Chemotherapy 30(S-3): 175~189, 1982
- 13) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(XX)-6059-S 胆汁中および胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について. Chemotherapy 28(S-7): 661~680, 1980
- 14) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(XXI)-特にCefmenoxime(SCE-1365)の胆汁中移行とその臨床的効果について. Chemotherapy 29(S-1): 641~653, 1981
- 15) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法(IX)-Cef-tizoximeの胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度およびその臨床的効果について. Chemotherapy 28(S-5): 518~532, 1980

TISSUE LEVELS IN GALLBLADDER, BILIARY EXCRETION AND CLINICAL
EFFICACY OF CEPPIROME IN THE SURGICAL FIELD

NOBUAKI KOBAYASHI, MAKOTO KUME, KAZUO HONDA, KEIICHIRO MORI and KAZUE OZAWA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine Kyoto University,

54 Shogoinkawara-machi, Sakyo ku, Kyoto 606, Japan

MIIHOJI OKAMOTO

Department of Surgery, National Kyoto Hospital

KOUKI ABE, TOSHIKAZU YAGI, YASUO MATUTANI and SHIN MIHARA

Department of Surgery, Kyoto City Hospital

MOTOICHI SETOYAMA, SUMIO MUKAIHARA, NOBORU NAKAYAMA, HIRONORI KATO, SUSUMU MASHIMA and MASATO KANOH

Department of Surgery, Maizuru City Hospital

SHIROU SAKANASHI and MITSUAKI KOHMOTO

Department of Surgery, Ohtsu Red Cross Hospital

KEIBUN HARA

Department of Surgery, Nagahama Red Cross Hospital

TAKESHI IDA

Department of Surgery, Kohga Municipal Hospital

YOSHINOBU NISHIJIMA, MINORU UKIGUSA, AKIRA MITSUYOSI and KENICHI MIYOSHI

Department of Surgery, Yamatotakada City Hospital

HIROSHI OHTANI and HIROMI MATSUMOTO

Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

IZUMI MARUYAMA

Department of Surgery, Kansai Denryoku Hospital

SUMIO TOMINAGA

Department of Surgery, Shinko Hospital

KIMIO HENMI and SHUNICHI ISHIGAMI

Department of Surgery, Akoh City Hospital

SHIGEO UEKI, IWAO KANEKO and TOSHIMITSU KAIDOH

Department of Surgery, Toyooka Municipal Hospital

Cefpirome (CPR), a new cephem antibiotic, is thought to have potent antibacterial activity against Gram-positive as well as negative organisms and superior stability to β -lactamase. We examined distribution of CPR to gallbladder tissue and bile.

and its clinical efficacy against infections in the surgical field.

1. The blood levels of CPR after 1 g drip infusion were $40.3 \pm 7.7 \mu\text{g/ml}$ (mean $\pm$ SE) (n=5) at 1 h and $22.4 \pm 3.4 \mu\text{g/ml}$ (n=5) at 2 h on average.

2. The levels in gallbladder tissue after 1 g infusion were $28.9 \pm 7.6 \mu\text{g/g}$ (n=3) at 1 h and $10.6 \pm 5.1 \mu\text{g/g}$ (n=3) at 2 h on average.

The levels in gallbladder bile were $11.4 \mu\text{g/ml}$ (n=2) at 1 h on average, except in one case of cystic duct obstruction, and $17.1 \pm 6.4 \mu\text{g/ml}$ (n=3) at 2 h on average.

3. The peak biliary levels of CPR in 3 patients with T-tube drainage were 37.0–68.0 $\mu\text{g/ml}$ at 4–5 h after a 1 g drip infusion. The recovery rates of CPR up to 6 h were 0.31–0.40%.

4. CPR was administrated to a total of 39 cases, including biliary tract infections 18, peritonitis 11, wound infections 5, intraperitoneal abscess 3, and one each of abdominal wall abscess and chest wall abscess.

The clinical efficacy was assessed in 31 of the 39 patients, and was rated as excellent in 4, good in 24, fair in 2 and poor in 1, with a clinical efficacy rate of 90.3%.

5. There were side effects in one case and abnormal laboratory findings were observed in seven cases, though these were slight.