

## Cefpiromeの胆汁中移行および外科領域感染症に対する臨床使用経験

森本 健・木下博明・中谷守一  
大阪市立大学医学部第二外科\*

酒井克治  
田辺中央病院

藤本幹夫・大野耕  
市立藤井寺市民病院外科

上田隆美  
服部中央病院外科

森本 謙・大森国雄  
東住吉森本病院外科

平田早苗・村松秀幸・水上健治  
大阪市立城北市民病院外科

山崎 修  
大阪市立桃山市民病院外科

1988年9月から1990年1月までに大阪市立大学医学部第二外科およびその関連施設で取り扱った外科的感染症20例に対するcefpirome(CPR)の使用経験を検討するとともに総胆管結石術後のT-tubeドレナージ中、あるいはPTCD中の5例に対する本剤の胆汁移行を検索し、以下の結果を得た。

1) 本剤1gを30分間点滴静注された5例の血漿中濃度は点滴終了時で78.4~114  $\mu\text{g/ml}$ のピークレベルとなり、6時間後では3.11~15.7  $\mu\text{g/ml}$ にまで低下したのに対し、胆汁中濃度は点滴開始後2~5時間で10.7~148  $\mu\text{g/ml}$ のピークレベルに達し、5~6時間の分画でも10.4~114  $\mu\text{g/ml}$ のレベルを維持していた。

2) 本剤の臨床効果判定は評価可能19例のうち、著効7例、有効9例、やや有効1例、無効2例で、有効率は84.2%であった。

3) 細菌学的効果は16例で評価され、消失10例、減少1例、菌交代1例、不変4例であり、消失率は68.8%、分離菌別に細菌学的効果を見ると、分離菌株29株中消失21株、不変8株で消失率72.4%であった。

4) 今回検討された症例中、治療開始時、緑膿菌を認めた6例でのMICは最高値で6.25  $\mu\text{g/ml}$ 程度で本剤の有効性が期待される。黄色ブドウ球菌は2例に検出され、1例はmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)で除菌されなかった。

**Key words:** Cefpirome, CPR, cephem, 外科領域感染症, 胆汁移行

Cefpirome(CPR)は7位にaminothiazolyl側鎖を有するoxime型のcephalosporin剤で3位にcyclopentenopyridine基を導入し、抗菌力の拡大と生体内での安定性が期待される。われわれは本剤を外科領域感染症に対して使用す

る機会を得たのでその成績を報告する。また、動物実験では十分に検討が進んでいなかった胆汁移行についても、ヒトについて興味深い結果と胆道感染症に対する有用性について、期待してよいと思われる結果を得たのでその

\* 〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7

成績についても報告する。

### I. 胆汁中移行に関する検討

#### 1. 対象と方法

1988年9月から1989年9月までに大阪市立大学医学部付属病院第2外科、および関連施設に入院した肝機能のほぼ正常なPTCDあるいはT-tubeドレナージ施行中の5例(男2例, 女3例, 57~84歳)を対象とした(Table 1)。

投与方法はCPR 1gを100mlの生理的食塩水に溶解し、30分で点滴静注した。点滴開始後30分, 1, 2, 4, 6時間で採血し, その血漿を, また, 点滴開始時点から6時間まで1時間毎に蓄積された胆汁の全量を回収し, その残渣除去物を採取後, 短時間のうちに凍結, 測定まで保存した。測定は*Bacillus subtilis* ATCC6633株(市販芽胞懸濁液 北研 2×10<sup>9</sup>CFU/ml)を検定菌としたbioassay

法を用い, クエン酸ナトリウム培地上で薄層ディスク法にて行った。

#### 2. 結果

今回検討した5例の胆汁および血漿中濃度をそれぞれTable 2, 3に示した。血漿中濃度は点滴終了時点でピークレベルに達し, 78.4~114 μg/ml, 点滴開始後6時間では3.11~15.7 μg/mlのレベルまで低下した。胆汁中濃度は個体差が大きかったが, 2~5時間の分画で10.7~148 μg/mlのピークレベルとなり, 5~6時間の分画ではおよそ低下傾向を認めた。症例3では点滴開始後1時間までの分画で一旦21.2 μg/mlと上昇した胆汁中濃度が1~2時間の分画では10.6 μg/mlまで低下し, さらに4~5時間でピークレベルとなっていた。なお, 症例3では5~6時間の胆汁採取分画でも114 μg/mlの高値を維持し

Table 1. Background of patients in pharmacokinetic study

Case no.	Sex	Age (y)	BW (kg)	Route of bile drainage	T. Bil (mg/dl)	AST (IU)	ALT (IU)
1	M	82	45	PTCD	0.9	27	63
2	M	57	45	T-tube	0.6	25	28
3	F	59	46	T-tube	0.5	32	33
4	F	84	65	T-tube	0.7	54	78
5	F	75	47	T-tube	0.5	16	12

Table 2. Plasma levels (μg/ml) of ceftiofime after venous drip infusion of 1 g for 30 min.

Case no.	at 0.5 h	at 1 h	at 2 h	at 4 h	at 6 h
1	114	71.0	51.4	23.1	
2	81.9	37.2	22.4	8.87	3.11
3	78.4	50.6	22.9	11.3	4.78
4	109	60.7	37.3	23.1	15.7
5	98.4	63.1	43.3	17.1	10.0
Mean ± SD	96 ± 16	56.5 ± 13.0	35.5 ± 12.7	16.7 ± 6.6	8.4 ± 5.7

Table 3. Bile levels (μg/ml) of ceftiofime after venous drip infusion of 1 g for 30 min.

Case no.	at 0~1 h	at 1~2 h	at 2~3 h	at 3~4 h	at 4~5 h	at 5~6 h
1	ND	5.26	10.7	8.18		
2	0.57	32.5	51.9	56.0	48.4	40.3
3	21.2	10.6	66.4	130	148	114
4	ND	7.69	8.24	11.3	9.97	10.4
5	2.09	12.1	28.5	21.5	14.5	13.5
Mean ± SD	8.0 ± 11.5	13.6 ± 10.9	33.1 ± 25.5	45.4 ± 51.0	55.2 ± 64.2	44.6 ± 48.2

ND: not detectable (<0.20 μg/ml)

ていた。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象と方法

1988年9月から1990年1月までに大阪市立大学医学部第2外科およびその関連施設に入院中の外科的感染症20症例に対して、本剤1gを生理的食塩水100mlに溶解して30～60分間で点滴静注する方法を1日2回、難治症例と考えた場合は1日3回に、あるいは1回量を2gとし、3日以上投与し、臨床的効果、細菌学的効果、および安全性を検討した。なお、対象20例(男性10例、女性10例)の年齢は33～83歳、平均62.9歳(男性平均55.6歳、女性平均70.1歳)であった。

臨床効果の判定は他抗生剤併用の1例を除く19例で評価され、大阪市立大学第2外科での静注抗生剤の感染症治療効果判定基準に従った。すなわち、著効：5日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、有効：7日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、やや有効：10日以内に何らかの炎症症状の消失がみられた場合、無効：全く炎症症状の消失がみられないか、増悪した場合、とした(Table 4)。

細菌学的効果は病巣から分離された菌の消長をもって、消失、菌交代、減少、不変、不明の5段階で評価した。なお、排膿がなくなり、菌同定のための検体が採取できなくなった場合、および、採取した検体の細菌培養が陰性であった場合を消失とした。

### 2. 結果

20例に本剤を投与し、19例に臨床効果および19例に安全性を、16例に細菌学的効果を、19例に臨床検査値の変動を評価した。投与期間は5～16日、平均9.3日であった。本剤の総投与量は10～64gで平均22.7gであった。

#### 1) 臨床効果

各症例ごとの要約はTable 5-1, 5-2に示した。臨床効果判定の行われた19例中7例が著効、9例が有効、1例がやや有効、無効2例で、著効と有効を合わせた有効率は84.2%であった。男女別の臨床効果を見ると男性では著効4例、有効4例、無効1例で、女性では著効3例、有効5例、やや有効1例、無効1例で有効率は80%で男女間で統計学的な差をみとめなかった。

疾患別の臨床効果はTable 6に示した。虫垂穿孔性腹膜炎3例では著効2例、有効1例で、十二指腸潰瘍穿孔による腹膜炎1例は著効、術後の腹腔内感染3例では1例が著効、2例が有効であった。また、胃癌術後の横隔膜下膿瘍1例は無効であった。術後縦隔炎の1例は有効であった。外傷後、熱傷後の創感染2例では著効1例、有効1例、術後の創感染5例では著効2例、有効2例、無効1例であった。胆管炎3例では有効2例、やや有効1例であった。全症例の有効率は84.2%であった。

#### 2) 分離菌別の臨床効果

分離菌別の臨床効果は単数菌感染症9例のうち著効2例、有効6例、無効1例であった(Table 7)。

複数菌感染症に対しても単数菌感染症に対すると同等の奏効率で、7例のうち3例が著効、有効3例、無効1例であった。

*Pseudomonas aeruginosa*の検出された6例では著効3例、有効2例、無効1例であった。

#### 3) 細菌学的効果

各症例別に判定された起炎菌と細菌学的効果は単数菌感染症9例のうち6例が消失、1例で菌交代、2例で不変となり、複数菌感染症では7例中4例が消失、1例が減少、2例で不変と判定され、全体では16例に細菌学的効果判定が行われ、10例で消失、1例で減少、1例で菌交代、4例で不変となり、消失率は68.8%であった(Table 8)。

分離菌別に判定された細菌学的効果は、29株中21株が消失、8株が存続、消失率は72.4%であった。*P. aeruginosa*は6株分離され、4株が消失した(Table 9)。

#### 4) 分離菌種別の消失率およびMIC (minimum inhibitory concentration)

分離された菌種のMICは26株について検討が可能であった。*P. aeruginosa*は6株で検討され、MIC6.25 μg/ml, 3.13 μg/ml, 1.56 μg/mlがそれぞれ2株であった。*Enterococcus faecalis*は2株でMIC25 μg/mlであった。以下3株以上の検討はできなかった。また、100 μg/ml以上を示したのは*Xanthomonas maltophilia* 1株、嫌気性菌である*Bacteroides thetaiotaomicron*であった。*Staphylococcus aureus*は1株についてのみ検討されたがMICは50 μg/mlであり、*Alcaligenes xylosoxidans* 1株、*B. thetaiotaomicron* 1株、*Bacteroides uniformis* 1株はそれぞれ、MIC25

Table 4. Grading of response to therapy for surgical infection

Excellent	: Two thirds or more of signs or symptoms disappeared within 5 days after onset of the treatment.
Good	: Two thirds or more of signs or symptoms disappeared within 7 days after onset of the treatment.
Fair	: Any one of signs or symptoms disappeared within 10 days after onset of the treatment.
Poor	: None of signs or symptoms disappeared or else they were aggravated after 10 days.

Table 5-1. Summary of patients treated with cefpirome

Case no.	Age (y)	Sex	Disease Site of infection Underlying disease	Bacterium	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Daily dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Effect on bacteria	Clinical efficacy	Side effects
1	55	M	localized peritonitis with perforating appendicitis	<i>E. coli</i> ↓ (-)	$\leq 0.025$	1 × 2	5	10	eradicated	excellent	(-)
2	33	M	localized peritonitis with perforating appendicitis	<i>B. thetaiotaomicron</i> ↓ (-)	100 25	1 × 2	7	14	eradicated	excellent	(-)
3	72	M	localized peritonitis with perforating appendicitis rectal cancer	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> ↓ (-)	$\leq 0.025$ 25	1 × 2	7	14	eradicated	good	(-)
4	52	M	diffuse peritonitis with perforating duodenal ulcer	<i>X. maltophilia</i> ↓ (-)	100	1 × 2	10	19	unknown	excellent	(-)
5	75	F	po. intraabd. infection stomach cancer	<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. marcescens</i> ↓ <i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	25 0.1 0.05	2 × 2	16	64	eradicated	good	T.Bil.↑
6	79	F	po. intraabd. infection cancer of papilla of Vater	<i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. marcescens</i> ↓ <i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i>	25 0.1 0.05	1 × 2	7	14	decreased	good	(-)
7	80	F	po. intraabd. infection ascending colon cancer cholecholelithiasis	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	6.25	1 × 2	7	14	eradicated	excellent	(-)
8	55	M	po. subphrenic abscess stomach cancer	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. xylosoxidans</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.05 25 1.56	1 × 2	9	18	persisted	poor	(-)
9	65	M	po. mediastinitis ischemic heart disease	<i>S. aureus</i> ↓ (-)		1 × 3	15	44	eradicated	good	AST↑ ALT↑ $\gamma$ -GTP↑ Al-Pt↑ T.Bil.↑ LAP↑
10	66	M	po. pyothorax lung cancer	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>Propionibacterium</i> sp. <i>Fusobacterium</i> sp. ↓ (-)		1 × 2	7	13	unknown	unknown	unknown

po.: postoperative, intraabd.: intraabdominal

Table 5-2. Summary of patients treated with cepirome

Case no.	Age (y)	Sex	Disease Site of infection Underlying disease	Bacterium	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Daily dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)	Effect on bacteria	Clinical efficacy	Side effects
11	65	M	wound infection trauma of arm			1 x 2	12	24	unknown	excellent	(-)
12	78	F	po. wound infection upper abdomen stomach cancer	<i>P. aeruginosa</i> CNS <i>E. faecalis</i> ↓ (-)	3.13 0.78 25	1 x 2	5	10	eradicated	excellent	(-)
13	83	F	burn wound infection buttock	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	1.56	1 x 2	14	28	eradicated	good	(-)
14	48	F	po. wound infection breast cancer	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	0.05 6.25	1 x 2	10	20	eradicated	excellent	(-)
15	51	F	po. wound infection intrahepatic lithiasis choledocholithiasis	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	3.13	2 x 2	10	40	persisted	good	(-)
16	63	F	po. wound infection sigmoid colon cancer	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	50	2 x 2	12	48	persisted	poor	(-)
17	47	M	po. wound infection abdominal wall peritonitis appendicitis	<i>S. constellatus</i> ↓ (-)	0.2	1 x 2	10	20	eradicated	good	(-)
18	83	F	suppurative cholangitis pancreas head cancer	<i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>X. maltophilia</i>	0.05	1 x 2	7	14	replaced	good	(-)
19	61	F	suppurative cholangitis cholangioma			1 x 2	8	16	unknown	fair	(-)
20	46	M	suppurative cholangitis gall bladder cancer	<i>C. freundii</i> <i>K. oxyloca</i> <i>E. avium</i> ↓ <i>C. freundii</i> <i>K. oxyloca</i> <i>E. faecium</i>	0.2 ≅ 0.025 3.13	1 x 2	8	14	persisted	good	(-)

CNS: coagulase-negative staphylococci, po.: postoperative

Table 6. Clinical efficacy in different infections

Disease	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)
localized peritonitis	2	1	0	0	3	
diffuse peritonitis	1	0	0	0	1	
po. intraabd. infection	1	2	0	0	3	
po. subphrenic abscess	0	0	0	1	1	
po. mediastinitis	0	1	0	0	1	
wound infection	1	1	0	0	2	
po. wound infection	2	2	0	1	5	
suppurative cholangitis	0	2	1	0	3	
Total	7	9	1	2	19	(84.2)

po.: postoperative, intraabd.: intraabdominal

Table 7. Clinical efficacy with different organisms for each patient

Bacterium	Excellent	Good	Poor	Total	Efficacy rate (%)
Monomicrobial infection					
<i>S. aureus</i>	0	1	1	2	
<i>S. constellatus</i>	0	1	0	1	
<i>E. coli</i>	1	0	0	1	
<i>K. pneumoniae</i>	0	1	0	1	
<i>P. aeruginosa</i>	1	2	0	3	
<i>X. maltophilia</i>	0	1	0	1	
Sub-total	2	6	1	9	
Polymicrobial infection					
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	0	0	1	
<i>B. uniformis</i>					
<i>E. coli</i>	1	0	0	1	
<i>P. aeruginosa</i>					
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	0	1	
CNS					
<i>E. faecalis</i>					
<i>E. faecalis</i>					
<i>E. cloacae</i>	0	1	0	1	
<i>S. marcescens</i>					
<i>C. freundii</i>					
<i>K. oxytoca</i>	0	1	0	1	
<i>E. avium</i>					
<i>K. pneumoniae</i>					
<i>A. xylosoxidans</i>	0	0	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>					
<i>E. coli</i>					
<i>E. faecalis</i>	0	1	0	1	
<i>C. freundii</i>					
<i>B. thetaiotaomicron</i>					
Sub-total	3	3	1	7	
Total	5	9	2	16	(87.5)

CNS: coagulase-negative staphylococci

μg/mlであった。12.5 μg/ml以上の高度耐性菌は検出された26株中8株30.8%におよんだ(Table 10)。

### 5) 副作用および臨床検査値の異常変動

本剤の投与によって自覚的副作用は認められなかった。臨床検査値は投与前後で20例に実施され、19例において検討できた(Table 11)。本剤によると考えられる異常変動を示した例は2例で、症例5でのT. Bil.の上昇、症例9でAST, ALT, γ-GTP, Al-P, T. Bil., LAPの上昇がみとめられた。症例9では投与前より高値をみとめたが、投与終了時期の検査でさらに上昇した。A-C bypass術後の縦隔炎で疾患の重篤性によるものであった。投与前にBUN高値を示した2例(症例9, 18)は正常値上限を越

えていたが、投与後に低下した。

### Ⅲ. 考 察

最近、10年間にcephalosporin剤の研究開発が進み、その母核に種々の置換基を導入し、第3世代と称せられる一連の薬剤が使用されている。その抗菌力は幅広く、強力であるが、グラム陽性菌に対する抗菌力はむしろ劣っていたり、緑膿菌に対する抗菌力はなお十分でない。また、腸内の常在菌叢の変化以外の機序による出血性素因の誘導などあらたな問題に遭遇するようになってきた。本剤の開発はとくに他の第3世代のcephalosporin剤と同様に3位と7位のmodificationにより抗菌域、抗菌力を拡大している。また、ヘキスト、ルセル社では各社に先駆

Table 8. Bacteriological response by organisms in each patient

Bacterium	Eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	Total	Eradication rate (%)
Monomicrobial infection						
<i>S. aureus</i>	1	0	0	1	2	
<i>S. constellatus</i>	1	0	0	0	1	
<i>E. coli</i>	1	0	0	0	1	
<i>K. pneumoniae</i>	0	0	1	0	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2	0	0	1	3	
<i>X. maltophilia</i>	1	0	0	0	1	
Sub-total	6	0	1	2	9	
Polymicrobial infection						
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	0	0	0	1	
<i>B. uniformis</i>						
<i>E. coli</i>	1	0	0	0	1	
<i>P. aeruginosa</i>						
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	0	0	1	
CNS						
<i>E. faecalis</i>						
<i>E. faecalis</i>						
<i>E. cloacae</i>	0	1	0	0	1	
<i>S. marcescens</i>						
<i>C. freundii</i>						
<i>K. oxytoca</i>	0	0	0	1	1	
<i>E. avium</i>						
<i>K. pneumoniae</i>						
<i>A. xylosoxidans</i>	0	0	0	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>						
<i>E. coli</i>						
<i>E. faecalis</i>	1	0	0	0	1	
<i>C. freundii</i>						
<i>B. thetaiotaomicron</i>						
Sub-total	4	1	0	2	7	
Total	10	1	1	4	16	(68.8)

CNS: coagulase-negative staphylococci

けて第3世代セフェムcefotaxime (CTX, HR756)を開発し、市場に出しているが、本剤はCTX同様7位のmethoxyimino基とaminothiazolyl基を有するoxime typeのcephem剤で、3位のacethyl基がcyclopentenopyridine基に変わっているのが、特徴である。生体内で代謝を受けにくくしかも安全である。また、 $\beta$ -lactamaseとの結合親

和性が低く、大量の $\beta$ -lactamaseを産生するEnterobacter属やCitrobacter属に対してすぐれた抗菌力を発揮し、 $\beta$ -lactamaseの誘導作用は低濃度では少ない<sup>1)</sup>。7位構造によって $\beta$ -lactamaseに対する安定性をもつものの7 $\alpha$ -methoxy構造をもつcephamycinに比べてBacteroides属などの嫌気性菌に対する抗菌力は劣っている。Cefotam

Table 9. Bacteriological response by bacterial species

Bacterium	Eradicated	Persisted	Total	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	1	1	2	
CNS	1	0	1	
<i>S. constellatus</i>	1	0	1	
<i>E. faecalis</i>	2	1	3	
<i>E. avium</i>	1	0	1	
<i>E. coli</i>	3	0	3	
<i>C. freundii</i>	1	1	2	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	2	
<i>K. oxytoca</i>	0	1	1	
<i>E. cloacae</i>	0	1	1	
<i>S. marcescens</i>	1	0	1	
<i>P. aeruginosa</i>	4	2	6	
<i>X. maltophilia</i>	1	0	1	
<i>A. xylooxidans</i>	1	0	1	
<i>B. thetaiotaomicron</i>	2	0	2	
<i>B. uniformis</i>	1	0	1	
Total	21	8	29	(72.4)

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 10. Minimum inhibitory concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) of ceftiofime for each species

Bacterium	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												Total
	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	
<i>S. aureus</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
CNS	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>S. constellatus</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>E. faecalis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
<i>E. avium</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<i>E. coli</i>	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>C. freundii</i>	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>K. pneumoniae</i>	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>K. oxytoca</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>E. cloacae</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>S. marcescens</i>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	6
<i>X. maltophilia</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
<i>A. xylooxidans</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
<i>B. thetaiotaomicron</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
<i>B. uniformis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Total	3	4	1	2	1	2	3	2	0	5	1	2	26

CNS: coagulase-negative staphylococci



Table 11. Laboratory data before (B) and after (A) treatment

Case no.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $\times 10^2/\text{mm}^3$ )	Eosino (%)	TC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	AST (IU)	ALT (IU)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1 B	532	16.5	47.4	217	0	7.5	26	23	8.4	25	1.1
1 A	527	16.2	46.3	114	0	20.3	28	16	8.0	20	0.9
2 B	521	15.6	48.6	146	0	19.1	21	15	4.7	8	0.9
2 A	491	14.6	45.1	69	2	24.5	26	33	4.4	15	0.9
3 B	402	11.7	35.6	85		22.3	13	10	4.0	11.6	0.9
3 A	397	11.6	35.1	66	4	53.9	33	29	6.0	8.4	0.85
4 B	535	16.1	49.6	228	0	24.1	23	17	104*	19	
4 A	392	11.6	36.3	67			27	21	116*	12	
5 B	389	11.7	35.5	103	3.4	54.2	21	22	16.3	12.1	0.6
5 A	364	11.5	35.2	83	3	49.3	22	25	13.1	6.7	0.7
6 B	306	9.5	28.3	71	4	40.6	20	16	9.1	10.6	0.71
6 A	343	10.2	31.7	74	1	33.7	25	8	11.7	12.1	
7 B	282	9.3	28.4	67	5	16.5	17	10	6.4	10.8	0.7
7 A	389	12.6	40.2	75	1	23.9	18	9	6.4	8.3	0.74
8 B	387	12.3	37.2	73	6	61.1	46	61	42.8	15	1.1
8 A	322	10.2	31.1	111	3	69.9	38	62	43.8	14	0.8
9 B	370	11.8	35.2	214	8	20.8	81	214	4.2	50	2.1
9 A	283	8.8	26.7	72	2	30.4	429	412	17.0	10	2.4
10 B	339	10.3	31.3	56	8	24.3	27	34	21.3	9	0.6
10 A	398	12.0	36.6	70	21	27.0	34	44	21.8	10	0.7
11 B	325	11.6	32.8	150	0	21.7	33	14	6.4	5	0.8
11 A	307	9.9	31.2	88	0	31.2	22	11	8.4	7	0.8
12 B	379	11.9	37.0	40	0	19.5	22	13	6.8	11	0.9
12 A	346	11.0	32.0	36	0	17.8	24	16	6.2	12	0.9
13 B	307	8.5	28.1	60	0	30.4	21	7	9.0	10	0.6
13 A	335	8.7	28.2	56	0	30.3	21	7	10.8	13	0.5
14 B	357	10.3	31.2	72	5	23.6	17	8		7	0.7
14 A	360	10.5	31.1	71	1	46.8	21	14	6.0	6	0.7
15 B	354	12.3	35.8	52	4	16.6	16	20	7.0	17.4	0.8
15 A	379	12.4	36.9	35	4.6	16.7	25	28	6.4	16.1	0.7
16 B	336	9.1	28.2	52.6	9.5		15	10	6.1	19.9	0.8
16 A							18	22	11.3		
17 B	388	13.4	40.2	92.7	7.8	26.6	18	17	7.5	15.5	0.82
17 A	365	12.4	37.3	55.6	6.3		14	12	5.6		
18 B	254	8.4	26.1	86		26.2	57	37	16.4	26.2	1.66
18 A	300	9.6	30.7	73		24.2	44	32	18.7	15.9	
19 B	273	8.3	26.9	173		19.5	56	15	11.1	5.9	
19 A	271	8.3	27.0	93	2	26.6	85	25	10.5	7.1	
20 B	333	10.7	32.9	79			17	22	13.9	12.0	
20 A	361	11.4	35.9	48	4	21.9	20	22	15.2	9.7	0.82

\* IU: normal, 40-250

(CTM), ceftazidime(CAZ), piperacilline(PIPC), cefoxitin(CFX)との比較では*Bacteroides fragilis*に対してはCAZよりも強力であるものの*Bacteroides*属にはCFX, PIPCが作用するが*B. thetaiotaomicron*は5剤いずれにも拮抗性で,*Fusobacterium*, *Veillonella*は5剤いずれも有効である<sup>4)</sup>など臨床的問題とすべき嫌気性菌は本剤で制御できそうである。

疾患別, 起炎菌別の検討はなお十分ではないが, 本剤による臨床効果は良好で, われわれの経験した19例のうち無効例が2例のみであった。いずれも悪性疾患の重篤な術後感染で, 1例を除いて他の抗生剤投与が行なわれており, 奏効しなかったと考えられるが, 術後感染は10例中8例が有効以上で良好な奏効率であった。

また, 胆管炎では3例中2例に有効性が証明された。動物実験からは胆汁移行は良好でないと推定されていた<sup>5)</sup>が, われわれが経験したかぎりでは個体差は大きいものの, そのレベルも胆管炎の起炎菌に対して有効水準を維持できている。

単独菌感染と複数菌感染の奏効率をみると, 複数菌感染の奏効率はやや低かった。胃痛術後の1例では推定主要起炎菌は*Klebsiella pneumoniae*と*P. aeruginosa*であり, それぞれのMICは0.05, 1.56  $\mu\text{g/ml}$ で本剤の効果は十分に期待できたはずであるが除菌できなかった。これは横隔膜下膿瘍の特殊性によるものであろうか。*P. aeruginosa*については今回の成績では6株が扱われているが, 2株のみ細菌学効果不変であった。そのMICも必ずしも高くなく, 最高でも6.25  $\mu\text{g/ml}$ にとどまった。1株は単独菌感染の分離菌であり, 難治性が予想されたためか, 1回2gを1日2回投与されていた創感染例である。本菌は病巣の表在性に増殖するため, 抗生剤との接触をまぬがれ, 細菌学的効果の不変とされたのであろう。緑膿菌については従来より抗生剤の有効性が低いのが特徴である。*In vitro*ではCAZと同等<sup>6)</sup>であるが, マウス全身感染症ではCAZに劣ると言われている<sup>7)</sup>。また, 一般にグラム陰性菌に対する抗菌力の増大は常にグラム陽性球菌に対する抗菌力の低下という犠牲を強いられてきたが, 本剤ではMRSAを除いた場合, *S. aureus*に対する90% MICは0.8  $\mu\text{g/ml}$ と十分な抗菌力を維持しているもののMRSAには無効である<sup>8)</sup>。また, *S. aureus*に対する有効性は本剤開発の意味をしめすものであったが, 扱った2株のうち消失したのは1株で他の1株は不変, MIC50  $\mu\text{g/ml}$ と高値であった。したがってMRSA発現の頻度が高ければ本剤の効果はあまり期待できないと考えられる。本剤をimipenem(IPM)と比較するとその抗菌力はやや劣っている<sup>9)</sup>が良好な胆汁移行と胆汁内での安定性からなお臨床効果に期待できる。

副作用は我々の経験した中では本剤によると断定できるものはなかった。新薬シンポジウムの全体集計<sup>10)</sup>からは1091例のうち34例3.1%と他のcephem剤と同様であるものの臨床検査値異常は113例に発現している。しかし重篤なものはなく, 因果関係は不明ではあるものの今後も検討を続けていかなければならない課題である。

## 文 献

- 1) Cefotaxime : CTX論文特集号CHEMOTHERAPY 28 : (S-1) 1980
- 2) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S, FUJIMOTO K : In vitro antimicrobial activity of cefpirome. A new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. Jap. J. Antibiotics XL : (5) 967~982, 1987
- 3) KOBAYASHI S, ARAI S, HAYASHI S, FUJIMOTO K :  $\beta$ -lactamase stability of cefpirome (HR810) a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. Antimicrob. Agents Chemother. 30 : (5) 713~718, 1986
- 4) JONES RN, GERLACH EH : Antimicrobial activity of HR810 against 419 strict anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents chemother. 27 : (3) 413~415, 1985
- 5) KLESEL N, SEEGER K : Pharmacokinetic properties of the new cephalosporin antibiotic HR810 in animals. Infection 11 : (6) 318~321, 1983
- 6) MACHKA K, BRAVENY I : In vitro activity of HR810 a new broad-spectrum cephalosporin. Eur. J. Clin. Microbiol. 12 : (4) 345~349, 1983
- 7) 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 : (4) 286~292, 1984
- 8) NEU HC, LABTHAVIKUL CP : The *in vitro* activity and beta-lactamase stability of cefpirome (HR810) a pyridine cephalosporin agent active against Staphylococci, *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* Infection 13 : (3) 146~155, 1985
- 9) BERTRAM MA, BRUCKNER DA, YOUNG LS : In vitro activity of HR810 a new cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 26 : (2) 277~279, 1984
- 10) 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

## CEFPIROME (CPR) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SURGICAL INFECTIONS

KEN MORIMOTO, HIROAKI KINOSHITA and SHUICHI NAKATANI  
Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School  
1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545, Japan

KATSUJI SAKAI  
Tanabe Central Hospital

MIKIO FUJIMOTO and KOHICHI OHNO  
Department of Surgery, Fujiidera Municipal Hospital

TAKAMI UEDA  
Department of Surgery, Hattori Central Hospital

YUZURU MORIMOTO and KUNIO OHMORI  
Department of Surgery, Higashisumiyoshi Morimoto Hospital

SANAE HIRATA, HIDEYUKI MURAMATSU and KENJI MIZUGAMI  
Department of Surgery, Osaka Municipal Shirokita Citizen Hospital

OSAMU YAMAZAKI  
Department of Surgery, Momoyama City Hospital of Osaka City

Between September 1988 and January 1990, we gave cefpirome (CPR) to five subjects after surgery and studied the pharmacokinetics of the drug. In the same period, we treated 20 patients with surgical infections with the same drug and evaluated its clinical effects.

1. In the basic study, 1 g was given intravenously over a 30 min. period. The peak levels in the plasma, 78.4–114  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , were at around the end of this time. The peak levels in the bile, 10.7–148  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , were at hours 2–5, depending on the patient. At hours 5 and 6, the range was 10.4–114  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

2. In the 20 patients with surgical infection, the clinical efficacy of the drug was excellent in seven, good in nine, fair in one, and poor in two, with an efficacy rate of 84%.

3. The bacteriological response was evaluated in the 16 patients, for whom the species of the probable causative organism could be identified. The bacteria were eradicated in ten patients, decreased in one, were replaced in one, and persisted in four, with an eradication rate of 69%.

4. For the six strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated, the highest MIC was 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , so this drug should be effective toward this species. Two strains of *Staphylococcus aureus* were isolated, one of which was resistant to methicillin. It was not eradicated.