

外科感染症におけるCefpiromeの組織内濃度と臨床効果

谷村 弘・上畑清文・湯川裕史・岩橋 誠
溝端静馬・南 光昭
和歌山県立医科大学消化器外科*

山本真二・嶋田浩介
海南市民病院 外科

上田耕臣・稲生誠樹・中山 均
恵友病院 外科

小林康人
和歌山労災病院 外科

江川 博
公立尾崎病院 外科

津泰建治
国保那賀病院 外科

岡 統三
国保橋本市民病院 外科

新しいcephem系抗生物質cefpirome(CPR)に関して外科領域感染症39例を対象に、基礎的・臨床的検討を行った。

1) CPR 1g 60分間点滴静注投与8例についてHPLCおよびbioassay法で血中濃度を測定した結果、投与直後は $76.2 \pm 19.9 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後は $8.2 \pm 3.9 \mu\text{g/ml}$ であった。また尿中濃度は投与終了1~2時間後にピークの $1.300 \sim 3.230 \mu\text{g/ml}$ であった。

2) CPR 1g 60分間点滴静注投与終了4時間前後の、胆嚢、膵臓、脾臓、甲状腺における最高値は44.6, 15.9, 11.4, 9.31 $\mu\text{g/g}$ であり、皮下脂肪、腹膜、大網では14.1, 22.8, 11.1 $\mu\text{g/g}$ であった。

3) T-tube挿入例における胆汁中濃度のピークは、CPR 1g 60分間点滴静注投与後の2時間目に27.9 $\mu\text{g/ml}$ 、CPR 2g投与では55.3 $\mu\text{g/ml}$ と用量依存性を示した。

4) 胃癌手術後2例にCPR 1g静注投与し腹水移行を経時的に測定した結果、1日目のピークは投与終了3時間後に13.9と22.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

5) 穿孔性腹膜炎2例、腹腔内膿瘍1例、胆嚢炎8例、胆管炎4例、計15例の臨床効果は著効1例、有効10例、やや有効3例、判定不能1例であり、有効率は78.6%であった。

ただし臨床検査値異常として、BUN、クレアチニンの上昇を1例に認めた。

key words : Cefpirome, 組織移行, 外科感染症

Cefpirome(CPR)は、グラム陽性、グラム陰性菌にわたる幅広い抗菌スペクトラムを有し、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*に対してMICが $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ とcefotaxime(CTX)に比べて4~8倍強く、腸

内細菌群に対しても、ceftazidime(CAZ), latamoxef(LMOX), cefoperazone(CPZ), CTXより若干強い抗菌力を示し、*Pseudomonas aeruginosa*にもCAZより劣るものの、CPZと同等であるといわれる。

* 〒640 和歌山市七番丁27

今回、われわれは、外科領域におけるCPRの基礎的・臨床的検討を行った。

I. 方 法

1988年7月から1990年3月までの1年9ヵ月間に和歌山県立医科大学消化器外科および関連施設に入院した39例を対象にした。全例、患者本人の同意をえた。

1) 開腹手術症例8例に術中にCPRを1g 60分間点滴静注し、6時間まで血中濃度および尿中濃度の推移を検討した。また、胆嚢、脾臓、脾臓の組織内濃度、胆嚢胆汁中移行、皮下脂肪、腹膜および大網の組織内濃度を測定した。さらに甲状腺疾患3例でもCPR 1g投与後の甲状腺組織内濃度を測定した。

2) 総胆管にT-tubeを挿入した胆石例と膵頭部癌に対して施行した膵頭十二指腸切除術後の胆汁ドレナージ例にCPR 1g 60分間点滴静注投与と2g投与を行い、胆汁中濃度を比較した。

3) CPR 1g静注投与時の腹水中移行を、術後腹膜炎の1例および胃癌手術後の2例における腹腔内浸出液への移行を2日間にわたり経時的に測定した。

試料はすべて-20℃に凍結保存し、体液・組織内濃度の測定は主としてbioassayで行い、一部HPLCでも施行した。

Bioassayによる測定は、血漿はConsera(ニッスイ)で希釈し、尿および組織は0.1Mリン酸緩衝液(pH6.0)で希釈し、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とし、寒天平板拡散法(Disc法)で行った。

HPLC法は、血漿、尿および組織は0.20 μmのフィルター(ゲルマン)で濾過後、HPLCに20 μl直接注入した。HPLC装置は、Pellicular ODSを充填したプレカラム4.6×50mm、分離カラムはNucleosil 5 C₁₈(センシューパック)4.6×125mmを装着した島津製作所LC-6A型を使用し、移動相は0.2%酢酸アンモニウム メタノール:アセトニトリル75:10:5とし、流速1 ml/minにて検出波長は254nmのUVにて行った。

4) 臨床検討は、腹腔内感染症(穿孔性腹膜炎2例、腹腔内膿瘍1例)、胆道感染症(胆嚢炎8例、胆管炎4例)の計15例に対し、CPR 1gを1日2回、60分間点滴静注投与にて3日～9日間投与した。投与に先立って、CPRの皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認した。

その臨床効果は、従来からわれわれが行ってきた化膿性腹膜炎および胆道感染症における臨床効果判定基準^{1,2)}に従って、1)著効、2)有効、3)やや有効、4)無効、5)判定不能にて評価した。また、検体は三菱油化ピーシーエルにて菌の分離、同定、β-lactamase産生能の有無ならびにMICを日本化学療法学会標準法に従い集中測定し、それに基づく細菌学的効果は、1)消失、2)減少、

3)菌交代、4)不変、5)判定不能の5段階で行った。

II. 成 績

1. 基礎的検討成績

まず、CPRの安定性を検討した。投与例の尿を採取後、測定日まで-20℃に凍結保存し、25日後と85日後とで比較したが、両者に差はなく、検体試料の保存は-20℃に凍結保存すれば、極めて安定であることを確認した(Fig. 1)。

外科領域の臨床の実際でCPRが最も多く使用されると思われる開腹手術症例を8例選び、術中にCPRを1gそれぞれ60分間点滴静注した。点滴終了直後の血中濃度(7例)は平均76.2±19.9 μg/mlで、6時間後も8.2±3.9 μg/mlであった。

一方、尿中濃度(7例)は投与終了1～2時間後にピークの1,300～3,230 μg/mlとなり、以後直線的に減少した(Fig. 2)。

腹腔内臓器として、胆嚢(2例)、脾臓(4例)、脾臓(6例)の組織内濃度は、CPR 1g投与終了4時間前後で、それぞれ最高44.6 μg/g、15.9 μg/g、11.4 μg/gであった(Fig. 3)。

手術に際して採取した皮下脂肪、腹膜、大網の組織内濃度は、CPR 1g投与4時間前後に、それぞれ最高濃度が皮下脂肪(7例)で14.1 μg/g、腹膜(8例)で22.8 μg/g、大網(7例)で11.1 μg/gであった(Fig. 4)。

総胆管にT-tubeを挿入した59歳の胆石症術後の1例にCPR 1g 60分間点滴静注投与と2g投与を行って用量依存性を検討した結果、胆汁中濃度のピークは2時間後にそれぞれ27.9 μg/ml、55.3 μg/mlと明確な用量依存性を示した(Fig. 5)。しかし、膵頭十二指腸切除術後では、黄疸持続の影響が認められ、胆汁中濃度のピークの出現が遅れ、本剤1g投与と2g投与では、それぞれ44.6 μg/ml、39.8 μg/mlと差はなかった(Fig. 6)。なお、2g投与では脾液中濃度は1.27 μg/mlであった。

また、術後腹膜炎に対してCPR 1g 1日2回、14日間投与した例における腹水中移行は、CPR 1g 60分点滴静注の4時間後に18.7 μg/mlのピークを示し、6時間後も12.4 μg/mlであった(Fig. 7)。そこで、胃癌手術後の2例において腹腔内浸出液への移行を2日間にわたり検討した結果、第1日目にはCPR 1g 直接静注の3時間後に13.9と22.5 μg/mlのピークを示し、第2日目も1時間後の17.0 μg/mlと3時間後の23.6 μg/mlのピークを示した(Fig. 8)。

なお、甲状腺疾患(癌2例、機能亢進症1例)の3例に術前投与した際の甲状腺内濃度は、CPR 1g 60分間点滴静注投与終了3.5～4時間後に3.90 μg/gと9.31 μg/gであった(Table 1)。その甲状腺の病理組織学的検索では、

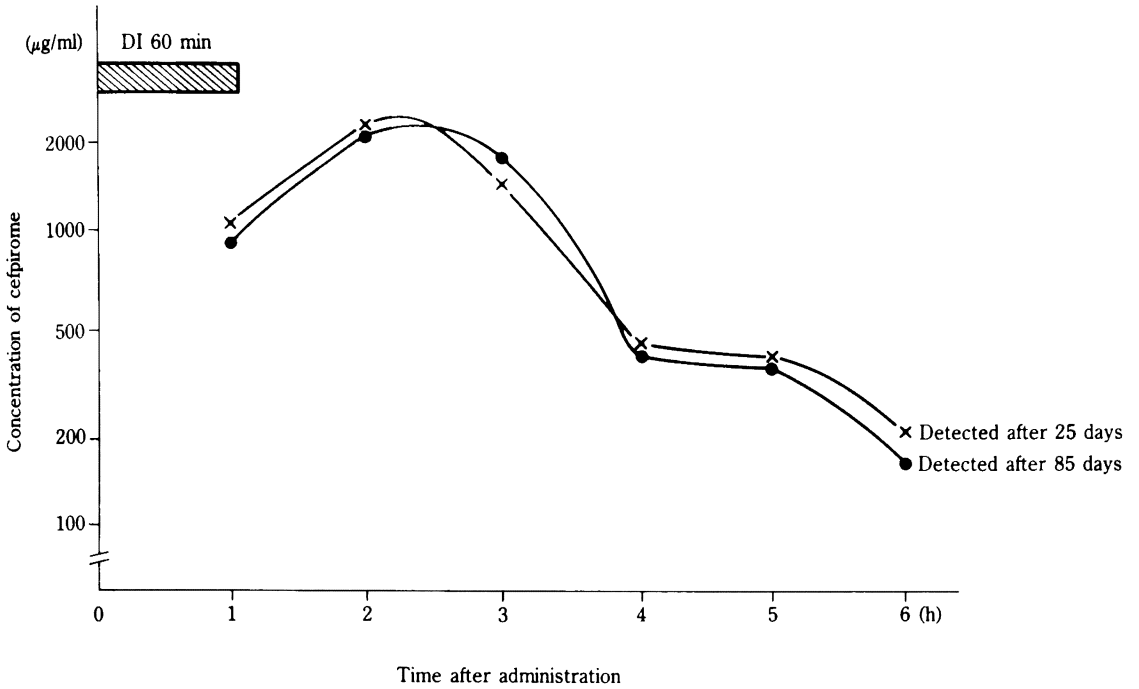


Fig. 1. Influence of preservation by freezing (-20°C) on urinary concentration of ceftiofime (bioassay).

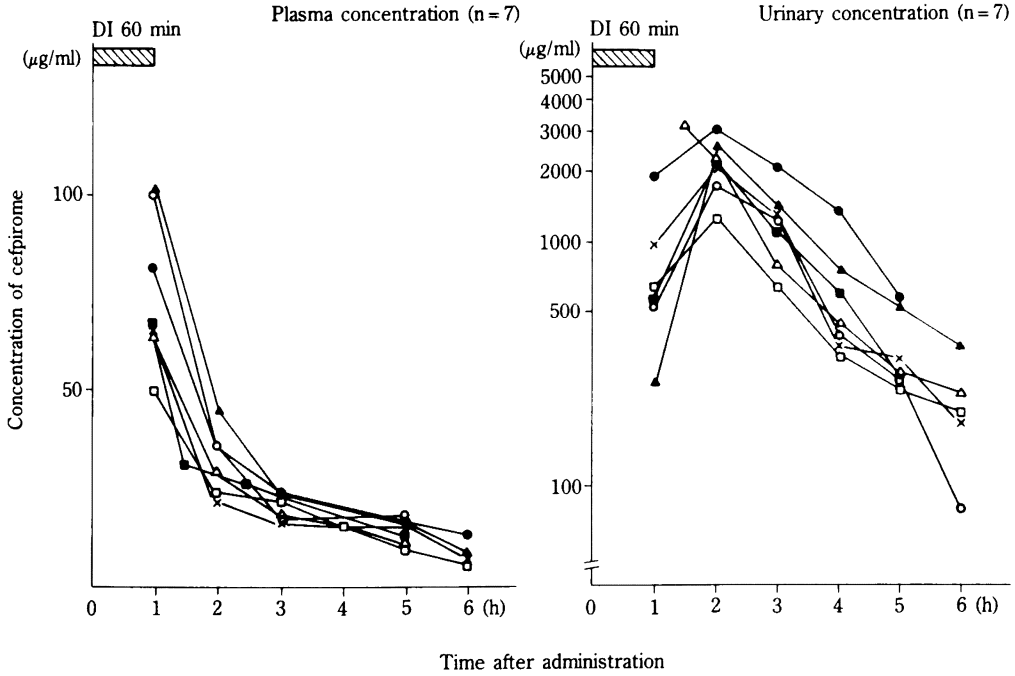


Fig. 2. Plasma and urinary concentrations of ceftiofime in patients under general anesthesia after 1 g IVD administration.

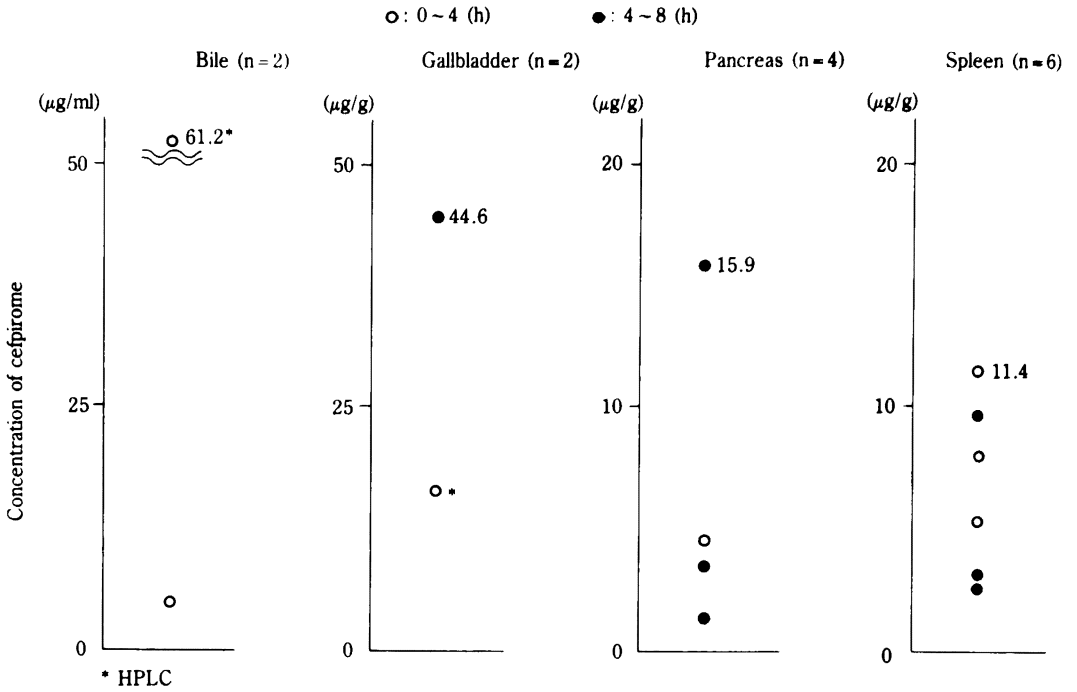


Fig. 3. Tissue concentration of cefpirome in abdominal organs.

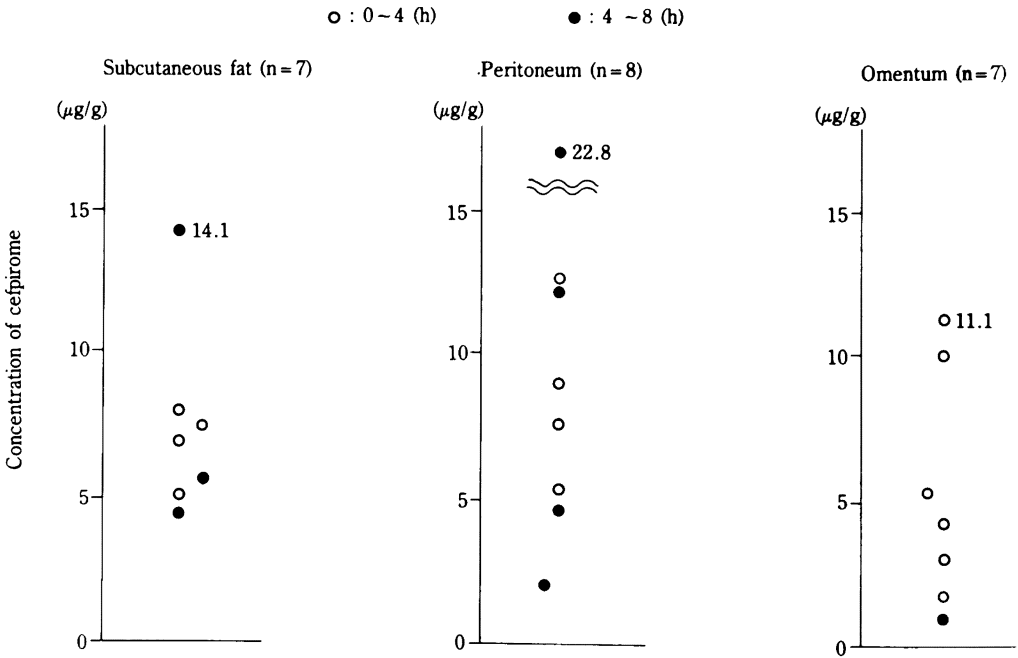


Fig. 4. Concentration of cefpirome in abdominal tissue and omentum.

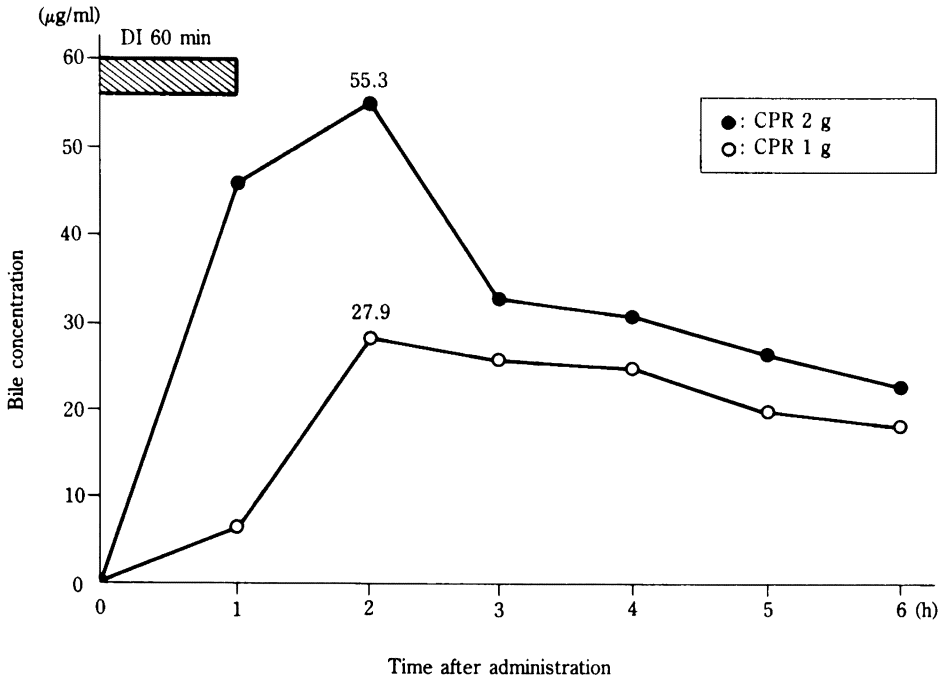


Fig. 5. Biliary excretion of cefpirome (59 y.o., F, cholelithiasis).

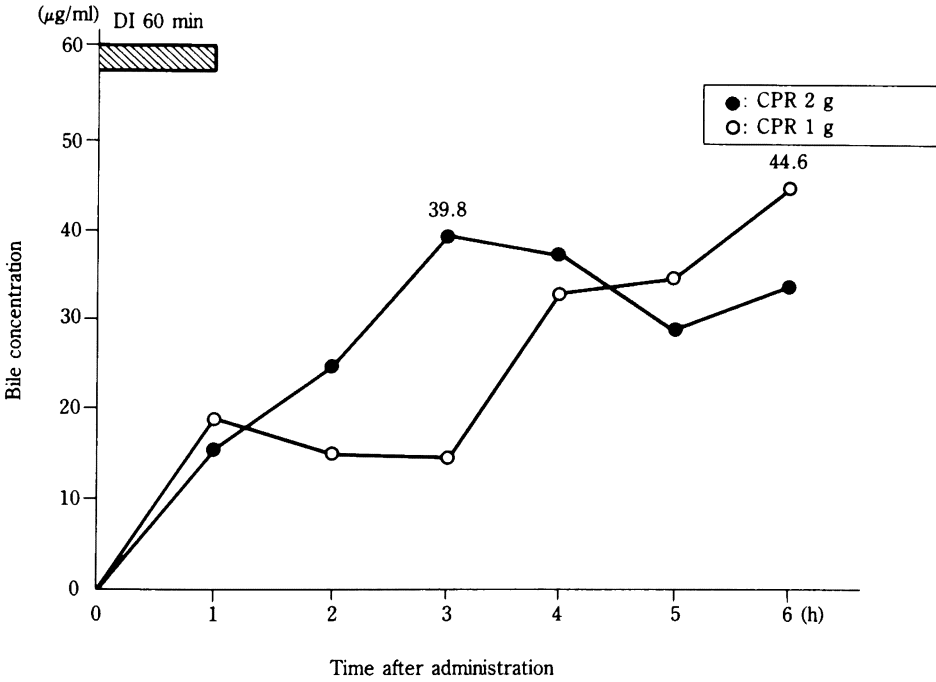


Fig. 6. Biliary excretion of cefpirome (60 y.o., F, pancreatic cancer).

CPRによると思われる組織学的変化および薬剤による蛍光をオリンパス蛍光顕微鏡にて検索したが、検出されなかった。

2. 臨床検討の成績

臨床検討では、穿孔性腹膜炎2例、腹腔内膿瘍1例、胆嚢炎8例、胆管炎4例の計15例に対し、CPR 1gを1日2回、3日～9日間投与した結果、15例中、著効1例、有効10例、やや有効3例、判定不能1例であり、有効率は78.6%であった。

代表的な症例を紹介する。

症例1は、十二指腸潰瘍の穿孔による汎発性腹膜炎の22歳の男性で、術後2日間、flomoxef (FMOX)とaspoxicillin (ASPC)を投与したが解熱せず、白血球数がなお11,400であったので、CPRに変更したところ、解熱し、白血球数も5,600と正常化した(Table 2)。

症例2は、尿閉もきたしていた虫垂炎穿孔による汎発性腹膜炎の66歳の男性で、cefmenoxime (CMX)とpiperacillin (PIPC)からCPRに変更したところ、解熱し、白血球数も13,300から9,500と低下し、*Escherichia coli*も消失した。

症例3は、直腸癌の術後腹腔内膿瘍で、FMOXとto-

bramycin (TOB)が無効であった56歳の男性で、*Enterococcus faecalis* (MIC 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、*P. aeruginosa* (3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$)とともに*Candida*も消失し、有効と判定した。

症例7は、胆嚢結石を伴う急性胆嚢炎の64歳の女性で、突然、右上腹部に激痛をきたし、嘔気、嘔吐を伴い、腹部に圧痛や筋性防禦もあり、超音波検査で胆嚢内にdebrisを認め、白血球数が10,110であったが、CPRにより、6,400と正常化し、腹部所見も消失し、手術を受けることなく退院した。

症例8は、胆嚢結石を伴う胆嚢・胆管炎の64歳の男性で、CPRの投与により術後早期の腹部に圧痛や抵抗も消失し、白血球数も12,700から6,200と正常化し、T-tubeから検出された*E. coli* (MIC 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$)と α -hemolytic *Streptococcus* (0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$)は消失したが、*P. aeruginosa* (3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$)と*E. faecalis*は残存した。

症例9は、肝硬変を合併した急性胆嚢炎の54歳の男性で、術前cefbuperazone (CBPZ)を8日間静注していたが無効のため手術となり、胆汁には α -hemolytic *Streptococcus* (0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$)が検出された。CPRを投与したところ、術後3日目より平熱となり、有効と判定した。

症例13は、胆嚢・胆管結石に急性肝炎を伴う胆管炎

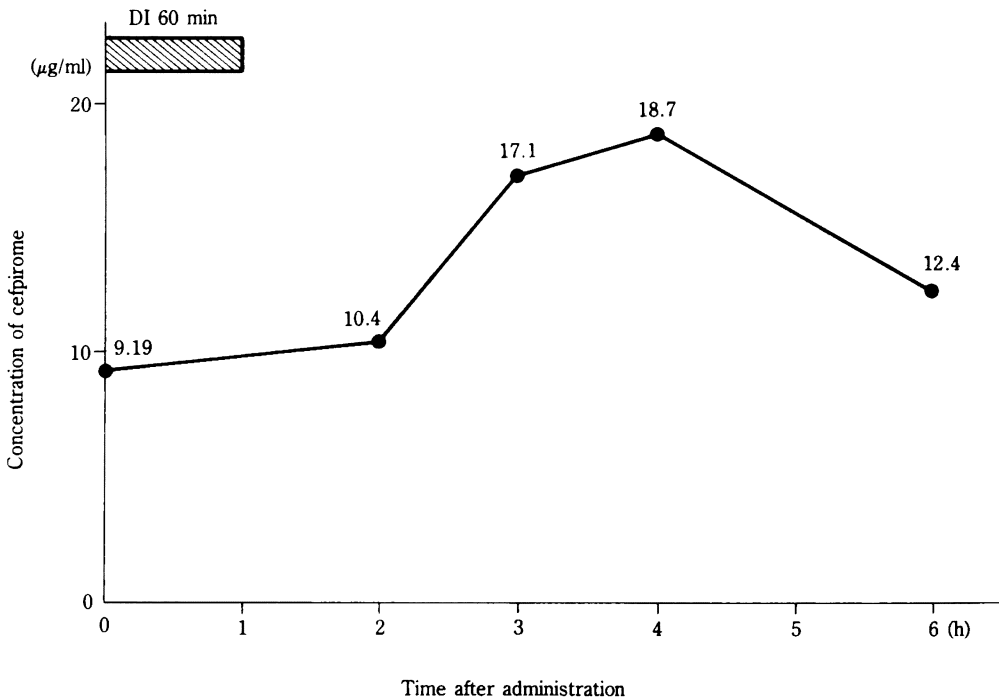


Fig. 7. Concentration of ceftiofime in ascitic fluid (46 y.o., M, 1 g \times 2/day 14 days after).

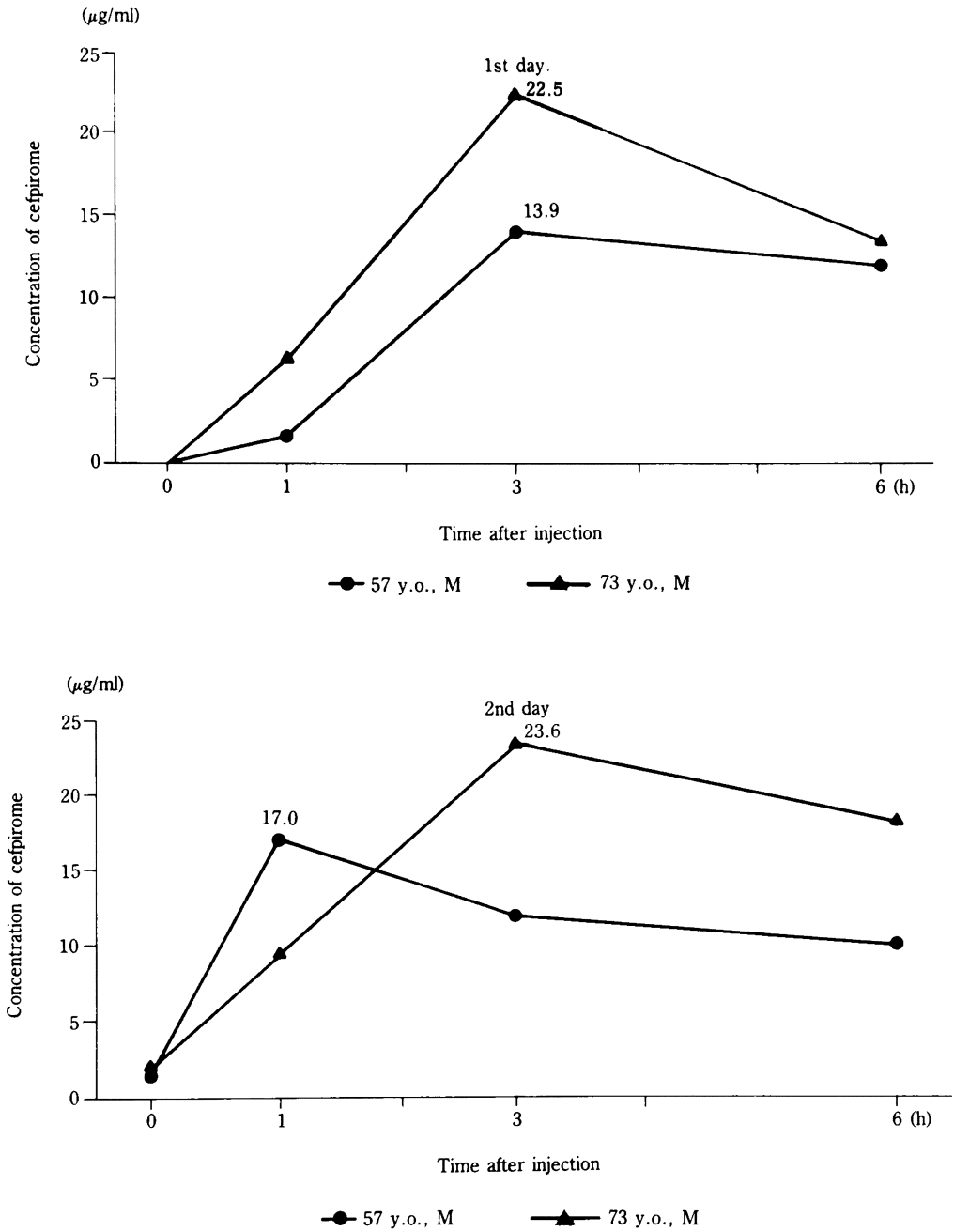


Fig. 8. Concentration of cefpirome in ascitic fluid after 1 g IV administration.

Table 1. Concentration of ceftioime in plasma and the thyroid tissue

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Time after administration (h)	Plasma	Thyroid
1	50	F	thyroid carcinoma	4.0	7.83	3.90
2	48	F	hyperthyroidism	3.5	4.32	<1.31
3	68	F	thyroid carcinoma	3.5	29.40	9.31

Table 2. Clinical efficacy of ceftioime treatment

Case no.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Complications	Previous treatment	CPR				Organism	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Adverse effects
							route	dose	days	total				
1	22	M	60.5	diffuse peritonitis	perforation of duodenal ulcer	FMOX 2 g/day 2 days ASPC 4 g/day 2 days	DI 30 min	1 x 2	4	8 g	negative		good	
2	66	M	67	diffuse peritonitis	perforation of appendicitis	CMX 3 g/day 1 day PIPC 6 g/day 1 day	DI 30 min	1 x 2	8	16 g	<i>E. coli</i> → negative	eradicated	good	
3	56	M	58	abdominal abscess	rectal cancer post-op.	FMOX 3 g/day 13 days TOB 60 mg/day 1 day	DI 30 min	1 x 2	5	10 g	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i> → negative	eradicated	good	-
4	39	M	48	cholecystitis (PTGBD)	chronic pancreatitis, DM obstructive jaundice		DI 30 min	1 x 2	4	8 g	negative		fair	Cre ↑ BUN ↑
5	54	F	49	cholecystitis (PTGBD)	pancreatic cancer jaundice		DI 30 min	1 x 2	5	9 g	negative		fair	-
6	44	F	59	cholecystitis	GB-stone		DI 60 min	1 x 2	5	10 g	NT → negative		good	-
7	64	F	53	cholecystitis	GB-stone		DI 20 min	1 x 2	6	11 g	NT		good	-
8	64	M	56	cholecystitis cholangitis (T-tube)	GB-stone		DI 30 min	1 x 2	7	13 g	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> α-hemolytic streptococci → <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	decreased	good	-
9	54	M	68.4	cholecystitis	liver cirrhosis	CBPZ 2 g/day 8 days	IV	1 x 2	8	15 g	α-hemolytic streptococci → NT	unknown	good	-
10	61	F	60	cholecystitis (PTGBD)	pyothorax post-op.		DI 20 min	1 x 2	9	17 g	negative		good	-
11	83	M	62	cholecystitis cholangitis (PTGBD)	BD-cancer		DI 60 min	1 x 2	6	11 g	<i>P. mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i> → NT	unknown	fair	-
12	57	M	67	cholangitis (PTCD)	BD-cancer obstructive jaundice		DI 60 min	1 x 2	3	6 g	negative		unknown	-
13	50	F	60	cholangitis (T-tube)	GB-stone CBD-stone acute pancreatitis	CBPZ 2 g/day 4 days	DI 30 min	1 x 2	7	14 g	negative		excellent	-
14	67	F	37	cholangitis (PTCD)	gastric cancer obstructive jaundice		DI 15 min	1 x 2	7	14 g	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>B. fragilis</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> → <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	decreased	good	monocyte ↑
15	58	F	36.5	cholangitis (PTCD)	BD-cancer gastric ulcer obstructive jaundice		DI 60 min	1 x 2	9	18 g	<i>P. aeruginosa</i> → streptococci	replaced	good	NAG ↑

FMOX: flomoxef ASPC: aspoxicillin CBPZ: cefbuperazone CPR: ceftioime
CMX: cefmenoxime PIPC: piperacillin TOB: tobramycin NT: not tested

で、右季肋部痛と38.8℃の発熱をきたし、CBPZ投与が無効であったが、CRPでは25.8→13.0→3.4→0.4と正常化、早期に解熱と炎症所見が消失した。

症例14は、切除不能の進行胃癌による閉塞性黄疸に対してPTCD施行中の胆管炎で、CPRの投与により38℃の発熱が37.2℃となり、圧痛が消失し、胆汁流出量が増加し、胆汁の*Klebsiella pneumoniae*と*Citrobacter freundii*は容易に消失し、*Bacteroides fragilis*(MIC 12.5 µg/ml)と*Bacteroides thetaiotaomicron*も消失したが、いずれもMICが50 µg/mlである*P. aeruginosa*、*E. faecalis*は残存した。

症例15は、閉塞性黄疸を伴う上部胆管癌で、PTCD施行中の胆管炎である。CPRの投与により38.2℃から解熱し、白血球数も10,400から8,600と低下した。胆汁から検出されていた*P. aeruginosa*は消失し、3日に*Flavobacterium*に、7日後には*Streptococcus* sp.に菌交代した。

3. 細菌学的効果

腹水・胆汁中に菌が検出された7例のうち、細菌学的効果の判定ができた5例では、消失2例、減少2例、菌交代1例であった(Table 2)。

10⁶cells/mlにおけるMICをCAZとcefmetazole(CMZ)のそれと比較すると(Table 3)、 α -hemolytic *Streptococcus*にはCAZとCMZよりも低く、*E. faecalis*はCAZとCMZよりも低いが、*E. faecium*では差はなかった。*E. coli*は0.05 µg/mlと極めて低かったが、*P. aeruginosa*は3.13 µg/mlはわずか2株で、あとの5株は6.25~50 µg/mlであった。しかし、症例14における*P. aeruginosa*と*E. faecalis*はCPR投与中にMICがそれぞれ50→25→12.5 µg/mlと低下していることが判明し、もう少し長期投与が必要であったと思われる。

4. 副作用と臨床検査値異常

自・他覚症状として、重篤な随伴作用はなかった。

症例4でBUNが23から106mg/dlに、血清クレアチニン値が0.7から1.7mg/dlになったが、この症例は慢性膀胱炎があり、しかも糖尿病を合併したため、血糖値が変動し、そのコントロールに難渋したための変化と考えられ、CPRとの関連は不明である。

また、症例14で白血球分画で単球が5%から15~19%になったが、本剤との関係はないと考えられ、症例15で尿中NAGが21.8ないし59.5U/lと増加したが、投与期間中にPTCDの自然抜去のトラブルがあり、内瘻化を試みた日の成績であるためと考えられる。

3例において甲状腺機能としてT₃、T₄、TSHを測定したが、CPR投与後もT₃は1.29、1.0、1.0ng/dl、T₄は8.0、8.7、9.0 µg/dl、TSHは1.4、1.9 µU/mlであり、機能上甲状腺には変化はなかったといえる。もちろん、プロトロンビン時間の延長や血小板減少を示した症例はなかつた。

た。

Ⅲ. 考 案

CPRは、7位にaminothiazoly1基、3位にcyclopentopyridine基を有する新しい注射用セフェム系抗生物質である。いわゆる第三世代のセフェム系抗生物質と比較し、*S. aureus*と*P. aeruginosa*に対しても抗菌活性を有しているのを特徴とする¹⁻⁶⁾。

今回、治療対象としたのは、*S. aureus*の検出頻度の極めて低い腹腔内感染症と胆道感染症であったため、残念ながら、*S. aureus*の検討はできなかった。しかし、10⁶ cells/mlにおけるMICを比較すると、グラム陽性菌で α -hemolytic *Streptococcus*や*E. faecalis*でもCAZとCMZのそれより低かった。

腸内細菌では、*E. coli*感染には極めて良好であったが、*P. aeruginosa*にはCAZよりやや劣っていた。嫌気性菌である*B. fragilis*では、CAZとほぼ同等の抗菌力であった。

したがって、外科領域ではCPRの体内動態に興味があることになる。

ラットに¹⁴C-CPRを20mg/kg静脈内投与時の放射性濃度の測定結果や全身オートラジオグラフィーでは、腎に次いで、脾、肝、皮膚で比較的高く、7日後には腎および脾で放射能の残存がみられたとの報告がある⁹⁾。今回、ヒト腹腔内臓器として、胆嚢、膵臓、脾臓の組織内濃度を測定したが、CPR 1gにてそれぞれ最高44.6 µg/g、15.9 µg/g、11.4 µg/gと十分な移行を示した。また創感染の治療の資料として、皮下組織に必要な薬剤濃度をみるため、手術に際して採取した皮下脂肪、腹膜、および腹膜と比例するとされている⁷⁻⁸⁾大網の組織内濃度を測定した結果、CPR 1gにて、皮下脂肪で14.1 µg/g、腹膜で22.8 µg/g、大網で11.1 µg/gとこれらも良好な移行を示した。

一方、CPRの排泄については、主として糸球体濾過によって尿中へ排泄されるが、糞中へはイヌでは8%、ラットでは7%であり、ウサギでは胆汁中へ0.73%の移行であるという⁴⁾。今回、胆管胆汁では胆汁中濃度のピークは1gで27.9 µg/ml、2gで55.3 µg/mlと、用量依存性を示した。CPRの分子量は612.67であり、CAZと同程度と考えられた。

また、CPRの蛋白結合率がヒトでは7%と極めて低い点からみて腹水中移行が期待される。術後腹膜炎例の腹水中移行は、1g投与で18.7 µg/mlになり、胃癌手術後の腹腔内浸出液への移行も、術後第1日目には13.9 µg/mlと22.5 µg/mlのピークを示し、かなりの移行が期待できる。

他方、CPRの随伴所見として、動物における6カ月慢性毒性試験で、ラット甲状腺の黒褐色化と甲状腺濾胞上

皮細胞内の黄褐色色素沈着が指摘されている²⁾。

抗菌薬、なかでもminocycline投与時にはラットでもヒトでも甲状腺の黒褐色化が問題となり、電子顕微鏡的研究を含めて多くの検討がなされており^{2,3)}、甲状腺重量の増加、甲状腺濾胞上皮細胞内に褐色色素の沈着とコロイド物質の増加、血清コレステロール量の増加が認められるが、これらは、腎で指摘されているように、ライ

ソゾームに取り込まれた抗菌薬であると推測される

今回、わずか3例であるが、甲状腺疾患にCPR 1g投与した際のヒト甲状腺内濃度は3.90 $\mu\text{g/g}$ と9.31 $\mu\text{g/g}$ であった。もちろん、長期投与例で論じる必要があるが、今後も追跡すべきであろう。

その甲状腺の病理組織の検査では、CPRの蛍光は検出されなかった。

Table 3. MICs of antibiotics against clinical isolates

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6 cells/ml		
	CPR	CAZ	CMZ
α -hemolytic streptococci	0.39	0.20	0.10
	0.39	6.25	1.56
	0.78	12.5	50
	6.25	100	12.5
<i>E. faecalis</i>	12.5	>400	400
	12.5	>400	400
	12.5	>400	>400
	25	>400	200
	50	>400	>400
<i>E. faecium</i>	50	400	50
	>400	>400	>400
	>400	>400	>400
<i>E. coli</i>	0.05	0.10	0.78
	0.05	0.78	3.13
<i>P. mirabilis</i>	0.10	0.05	1.56
<i>E. cloacae</i>	25	50	>400
<i>S. marcescens</i>	1.56	1.56	200
<i>P. aeruginosa</i>	3.13	0.78	>400
	3.13	1.56	>400
	6.25	1.56	>400
	12.5	1.56	>400
	12.5	3.13	>400
	25	50	>400
50	25	>400	
<i>P. putida</i>	25	3.13	>400
<i>P. paucimobilis</i>	200	>400	>400
<i>X. maltophilia</i>	100	100	400
<i>Peptostreptococcus micros</i>	0.05	0.39	0.39
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	0.10	3.13	1.56
<i>B. fragilis</i>	12.5	12.5	6.25
<i>B. distasonis</i>	0.05	0.39	0.78
<i>B. thetaiotaomicron</i>	200	200	25
<i>Bacteroides</i> sp.	>400	200	25

CPR: cefpirome CAZ: ceftazidime CMZ: cefmetazole

文 献

- 1) 谷村 弘, ほか19名: 胆道感染症の化学療法(V) - とくに新抗生物質Cefotiam(SCE-963)の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床効果について. *Chemotherapy*, 27(S-3): 434-451, 1979
- 2) 谷村 弘, ほか12名: 腹膜炎の化学療法(II) - とくにCeftizoximeによる臨床的効果について. *Chemotherapy*, 28(S-5): 533-542, 1980
- 3) 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*, 40: 969-982, 1987
- 4) GARGALIANOS P, OPPENHEIM BA, SKEPASTIANOS P, LIVERMORE DM, WILLIAMS RJ: Activity of cefpirome (HR810) against *Pseudomonas aeruginosa* strains with characterised resistance mechanisms to β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemotherapy*, 22: 841-843, 1988
- 5) MITSUKUDE M, INOUE M, MITSUHASHI S: In vitro and in vivo antibacterial activity of the new semisynthetic cephalosporin cefpirome. *Arzneimittelforsch/Drug Res*, 39: 26-30, 1986
- 6) 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
- 7) 土井隆一郎, 長原正幸, 山崎誠二, 今井史郎, 谷口亭一, 原 慶文: Cefmenoxime(CMX)の腹膜組織への移行性について. *外科診療*, 27: 1391-1390, 1985
- 8) 土井隆一郎, 森 重人, 長原正幸, 山崎誠二, 谷口亭一, 原 慶文: 抗生物質の腹膜組織への移行性(第2報)-Cefmenoxime(CMX)の炎症組織への移行性についての検討. *外科診療*, 29: 129-126, 1987
- 9) OGURA M, ARICHI H, MATSUO B: 黒色甲状腺・褐色色素顆粒の組織化学的および電顕的観察. *関西医科大学雑誌*, 36 suppl: S117-S125, 1984
- 10) 鈴木幹三, 岸本明比古, 山本俊幸, 白井智之, 増井恒夫: Minocycline治療に伴う黒色甲状腺の1例, *内科*, 58: 877-879, 1986
- 11) KUROSUMI M, FUJITA H: Fine structural aspects on the fate of rat black thyroids induced by minocycline. *Virchows Arch [B]*, 51: 207-213, 1986
- 12) OHAKI Y, MISUGI K, HASEGAWA H: "Black thyroid" associated with minocycline therapy. A report of an autopsy case and review of the literature. *Acta Pathol Jpn*, 36: 1367-1375, 1986
- 13) TAJIMA K, MIYAGAWA J, NAKAJIMA H, SHIMIZU M, KATAYAMA S, MASHITA K, TARIU S.: Morphological and biochemical studies on minocycline-induced black thyroid in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 81 (3 Pt 1): 393-400, 1985
- 14) KUROSUMI M, FUJITA H: Fine structural aspects of the black thyroid induced by minocycline, and the effects of a low iodine diet, propylthiouracil, thyroxine tablet and TSH, on the black discoloration of the rat thyroid. *Virchows Arch (B)*, 48: 219-227, 1985
- 15) SENBA M, TODA Y, YAMASHITA H: Black thyroid associated with minocycline therapy: histochemical and ultrastructural studies on the brown pigment. *Isr J Med Sci*, 24: 51-53, 1988
- 16) SAUL SH, DEKKER A, LEE RE, Breitfeld V: The black thyroid. Its relation to minocycline use in man. *Arch Pathol Lab Med*, 107: 173-177, 1983
- 17) ATTWOOD HD: A black thyroid and minocycline therapy[letter]. *Med J Aust*, 1: 549, 1983
- 18) REID JD: The black thyroid associated with minocycline therapy. A local manifestation of a drug-induced lysosome/substrate disorder. *Am J Clin Pathol*, 79: 738-746, 1983
- 19) BILLANO RA, WARD WQ, LITTLE WP: Minocycline and black thyroid. *JAMA*, 249: 1887, 1983
- 20) DELPRDO WJ, CARTER JJ: Minocycline hydrochloride and thyroid pigmentation. A case report with histological and ultrastructural study. *Pathology*, 16: 339-441, 1984
- 21) GORDON G, SPARANO BW, KRAMER AW, KELLY RG, IATROPOULOS MJ: Thyroid gland pigmentation and minocycline therapy. *Am J pathol*, 117: 98-109, 1984
- 22) MEDEIROS LJ, FEDERMAN M, SILVERMAN ML, BALOGH K: Black thyroid associated with minocycline therapy. *Arch Pathol Lab Med*, 108: 268-269, 1984
- 23) LANDAS SK, SCHELPER RL, TIO FO, TURNER JW, MOORE KC, BENNETT GJ: Black thyroid syndrome: exaggeration of a normal process? *Am J Clin Pathol*, 85: 411-418, 1986

CONCENTRATION OF CEFPIROME IN TISSUES AND CLINICAL EFFICACY IN SURGICAL INFECTIONS

HIROSHI TANIMURA, KIYOFUMI JOHATA, HIROFUMI YUKAWA, MAKOTO IWAHASHI, SHIZUMA MIZOHATA and MITSUAKI MINAMI
Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College

SHINJI YAMAMOTO and KOHISUKE SHIMADA
Department of Surgery, Kainan City Hospital

KOHSHIN UEDA, SEIJI INABU and HITOSHI NAKAYAMA
Department of Surgery, Keiyu Hospital

YASUTO KOBAYASHI
Department of Surgery, Wakayama Rosai Hospital

HIROSHI EGAWA
Department of Surgery, Ozaki Hospital

KENJI TSUHADA
Department of Surgery, Naga Hospital

SUMIKAZU OKA
Department of Surgery, Hashimoto City Hospital

Clinical studies on cefpirome (CPR), a new cephem antibiotic, were investigated in 39 cases of surgical infections.

1. Blood levels were determined by HPLC and bioassay method after intravenous administration of CPR 1 g. The mean levels were $71.7 \pm 19.9 \mu\text{g/ml}$ immediately after drip infusion, and $9.0 \pm 4.6 \mu\text{g/ml}$ after 6 h. Maximum levels in urine were 1300–3230 $\mu\text{g/ml}$ at 1–2 h.

2. Maximum levels in several human tissues, such as the gallbladder, pancreas, spleen, thyroid, subcutaneous fat, peritoneum and omentum, were 44.6, 15.9, 11.4, 9.31, 14.1, 22.8 and 11.1 $\mu\text{g/g}$ at about 4 h after intravenous administration of CPR 1 g, respectively.

3. As to transfer of CPR into bile in patients with an indwelling T-tube, the maximum level was dose-dependently 27.9 $\mu\text{g/ml}$ and 55.3 $\mu\text{g/ml}$ 2 h after administration of CPR 1 g or 2 g.

4. In two patients with gastric cancer received intravenously CPR 1 g, peak levels of CPR in ascitic fluid were 13.9 and 22.5 $\mu\text{g/ml}$ at 3 h after drip infusion on the first postoperative day.

5. The clinical result in 15 patients, (2 with diffuse peritonitis, 1 with abdominal abscess, 8 with cholecystitis, and 4 with cholangitis), was excellent in 1, good in 10, fair in 3 and unknown in 1, with a clinical efficacy rate being 78.6%.

As abnormal laboratory findings, elevated BUN and creatinine in only one case were noted.