

外科領域感染症に対するCefpiromeの効果

田中丈二・石山秀一・小林昌明

大内清則・亀山 一

塚本 長

山形大学医学部第一外科*

堀内義美

山形県立中央病院外科

八木 聡

(財)三友堂病院外科

新たに開発された注射用セフェム系抗生物質cefpiromeを外科領域感染症10例に使用し、その臨床効果および安全性について検討した。

対象症例は術後腹腔内膿瘍3例、術後創感染5例、食道切除後創膿瘍2例で、本剤を1回1.0g、1日2回点滴静注し、これら10例につき安全性を、また、allergic vasculitisを生じ投与を中止した1例と、投与前細菌培養にて*Candida albicans*のみしか検出されなかった1例を除いた8例について有効性の判定を行った。臨床的には有効6例、やや有効2例の成績を得た。細菌学的には、分離菌17株中12株が消失し、消失率は70.6%であった。うちグラム陽性菌では6株中3株、グラム陰性菌では8株中6株、嫌気性菌では3株中3株が消失した。副作用は投与した1例について、投与開始12時間後よりallergic vasculitisが認められたが、投与中止にて数日後に消失した。

Key words : Cefpirome, 外科領域感染症

Cefpirome(CPR)はドイツ・ヘキスト社およびフランス・ルセルユクラフ社により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。構造はcephalosporin骨格の7位にaminothiazolyl基を有するいわゆるoxime型に属し、3位をcyclopentenopyridineで修飾されている¹⁾。今回我々は本剤の外科領域感染症に対する臨床効果について検討したのでその成績を報告する。

症例は1988年9月より1989年10月までの間に当科および関連施設に入院、治療を行った症例のうち、感染症を有する10例を対象とした(Table 1)。年齢分布は41歳より76歳、(平均58.4±10.3歳)男性7例、女性3例。疾患別では、食道切除後頸部膿瘍2例、術後腹腔内膿瘍3例、術後創感染5例であった。投与は1回1g、1日2回点滴静注にて行ない、投与期間は1~14日(平均6.7±3.5日)であった。これら10例について、本剤の安全性を、また、10例中、allergic vasculitisを生じ投与を中止した1例(症例4)と、投与前細菌培養にて*Candida albicans*のみしか検出されなかった1例(症例8)を除いた8例について有効性の判定を行った。

治療効果の判定は自覚、他覚症状にもとづき、著効、

有効、やや有効、無効の4区分とし、各々次の基準によった。

著効(excellent) : 投与3日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。細菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効(good) : 5日以内に症状の半数以上が消失、または軽快したもの。細菌検査にて起炎菌の消失または減少が著明なもの。

やや有効(fair) : 7日以内に症状の一部が消失または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効(poor) : 7日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

以上の基準にもとづき各症例についての検討を行い、臨床効果を判定した。細菌学的には、投与前、投与後、3日目、5日目に膿を採取し、通常細菌培養および嫌気性細菌培養を行い、菌の同定およびMIC、菌の減少、消失の程度を検索した。なお、病巣より得た試料の培養により分離された細菌のうち常在菌と考えられ、かつ量の少ない菌は除外した。

治療効果の判定にもちいた8症例について臨床効果を

* 〒990-23 山形市飯田西2-2-2

みると、有効6例、やや有効2例であった(Table 1)。分離菌をみると、8例中単独感染2例、混合感染6例、菌株は10種17株が分離された。分離された菌別に臨床効果を見るとTable 2に示すように、グラム陽性菌に対しては6例中4例(*Staphylococcus aureus*: 3/5, *Enterococcus faecalis*: 1/1)に有効であった。グラム陰性菌については、8例中6例(*Klebsiella pneumoniae*: 1/1, *Klebsiella oxytoca*: 1/1, *Enterobacter cloacae*: 2/3, *Proteus mirabilis*: 1/1, *Proteus vulgaris*: 0/1, *Fravobacterium*: 1/1)に有効であった。また、嫌気性菌については、3例中3例全て(*Peptostreptococcus anaerobius*: 1/1, *Bacteroides fragilis*: 2/2)に有効であった。次に分離菌の消失率について

見ると、分離された17株中、12株が消失し、全体として70.6%の消失率であった(Table 3)。次に、分離された各々の細菌に対するMIC [($\mu\text{g/ml}$) 10^6 cells/ml]について見ると、*S. aureus*に対しては、本剤はcefmetazole (CMZ)と同等、CAZの4~8倍の抗菌力を有し、*E. faecalis*においては60倍の抗菌力を有していた。またグラム陰性菌についてはceftazidime(CAZ)とほぼ同等~やや強い抗菌力を有しており、嫌気性菌に対してもCAZとほぼ同等の抗菌力を有していた(Table 3)。

最後に副作用および臨床検査値異常について見ると(Table 1,4)症例4にてallergic vasculitisを認めた。発症は初回投与後12時間後であり、本剤との関連が強いと

Table 1. Cefpirome in surgical infections

Case no.	Age (y)	Sex BW	Diagnosis	Daily dose (total dose)	Isolated organism	Clinical efficacy	Adverse effects
1	65	M 48	cervical abscess after esophagectomy	1 g \times 2 (14 g)	<i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i> <i>K. oxytoca</i>	good	(-)
2	62	M 49	cervical abscess after esophagectomy	1 g \times 2 (16 g)	<i>S. aureus</i> * <i>E. cloacae</i> <i>P. mirabilis</i>	good	(-)
3	68	M 70	postoperative intra-abdominal abscess	1 g \times 2 (22 g)	<i>S. aureus</i> * <i>E. cloacae</i>	fair	(-)
4	63	M 54	postoperative intra-abdominal abscess	1 g \times 2 (2 g)	<i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i>		allergic vasculitis → administration stopped
5	59	F 52	postoperative intra-abdominal abscess	1 g \times 2 (28 g)	<i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i> <i>P. anaerobius</i>	good	(-)
6	43	M 68	secondary infection of the operative wound	1 g \times 2 (14 g)	<i>E. faecalis</i> <i>B. fragilis</i>	good	(-)
7	41	M 70	secondary infection of the operative wound	1 g \times 2 (8 g)	<i>Flavobacterium</i> sp.	good	(-)
8	76	F 35	secondary infection of the operative wound	1 g \times 2 (10 g)	<i>C. albicans</i>		(-) administration stopped
9	54	M 60	secondary infection of the operative wound	1 g \times 2 (10 g)	<i>S. aureus</i> *	good	(-)
10	53	F 47	secondary infection of the operative wound	1 g \times 2 (8 g)	<i>S. aureus</i> <i>P. vulgaris</i>	fair	(-)

**S. aureus*: MRSA

思われた。しかしただちに投与を中止したところ数日後に軽快した。また、症例3にて、本剤投与前後で好酸球分画の上昇を認めたが、本剤との関連は不明確で、臨床的には何ら問題はなかった。

第3世代セフェム系抗生物質はグラム陰性菌に対し強い抗菌力を持つ反面、グラム陽性菌に対する抗菌力では第1世代セフェム系抗生物質に及ばない。また、*S. au-*

*reus*におけるPBP2'の誘導が、近年のMRSAの爆発的な増加に密接に関与していると、言われている²⁻⁵⁾。そこでグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌力を有し、各種耐性菌を誘導しにくい薬剤の開発に力が注がれてきている。このような背景からドイツ・ヘキスト社およびフランス・ルセルユクラフ社により共同開発された新しい抗生物質CPRはグラム陽性、グラム陰性菌にわたる幅

Table 2. Clinical efficacy by isolated organisms

	Organism	No. of strain	Clinical efficacy			
			excellent	good	fair	poor
Gram (+) cocci	<i>S. aureus</i>	5		3(2)	2(1)	
	<i>E. faecalis</i>	1		1		
Gram (-) bacilli	<i>K. pneumoniae</i>	1		1		
	<i>K. oxytoca</i>	1		1		
	<i>E. cloacae</i>	3		2	1	
	<i>P. mirabilis</i>	1		1		
	<i>P. vulgaris</i>	1			1	
	<i>Flavobacterium</i> sp.	1		1		
Anaerobes	<i>P. anaerobius</i>	1		1		
	<i>B. fragilis</i>	2		2		

(): no. of MRSA

Table 3. Bacteriological response of isolated organisms to cefpirome

Isolated organism	No. of strain	Eradicated	Replaced	Decreased	Persisted	Eradication rate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6 cells/ml			
							CAZ	CMZ	CPR	
Gram (+) cocci	<i>S. aureus</i>	5	2(1)*				6.25	1.56	0.39	
							100	6.25	25	
							200	50	50	
							6.25	1.56	0.78	
							200	12.5	50	
	<i>E. faecalis</i>	1	1				>400	400	6.25	
Gram (-) bacilli	<i>K. pneumoniae</i>	1	1				0.10	1.56	≤ 0.025	
	<i>K. oxytoca</i>	1	1				0.05	0.39	≤ 0.025	
	<i>E. cloacae</i>	3	2			1		0.20	>400	0.10
								100	200	3.13
								100	100	3.13
	<i>P. mirabilis</i>	1	1					0.05	3.13	0.05
	<i>P. vulgaris</i>	1			1			0.05	3.13	0.05
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1					CTM 128	64	—	
Anaerobes	<i>P. anaerobius</i>	1	1				12.5	25	6.25	
	<i>B. fragilis</i>	2	2				100	1.56	100	
							—	—	—	
Total	17	12		1	4	70.6%				

(): no. of MRSA, CPR: cefpirome, CAZ: ceftazidime, CMZ: cefmetazole, CTM: cefotiam

広い抗菌スペクトラムを有している。我々の検討ではグラム陽性菌の*S. aureus*, *E. faecalis*に対してMICがCAZに比べ4倍から60倍強く、グラム陰性菌ではCAZとほぼ同等～やや強い抗菌力を示していた。さらに、嫌気性菌においてもCAZと同等の抗菌力を有していた。Araiもほぼ同様の成績を報告しており、さらに緑膿菌についてはCAZより2倍程度劣るものの、cefotaxime(CTX)より4倍程度強く、cefoperazone(CPZ)と同等であるとしている⁶⁾。また毒性も他のセフェム系抗生物質に比して高い傾向はなく排泄は速やかで、蓄積性の低い薬剤であることが知られている⁷⁾。ラットにおける臓器分布では、腎、尿管にとくに高く、次いで結合織、皮膚、肺、肝、脾、精巣、前立腺に高く⁸⁾、尿路感染症、表在性二次感染症に有効であることが示唆され、我々の結果においても術後創一次感染では4例中3例が有効、分離菌も6株中5株消失と、全体の平均値に比し、やや高い数値が得られた。

我々は外科領域感染症10例に対しCPRを使用し、その臨床効果および副作用を検討し前述のような結果を得たが、その治療効果については臨床的に十分満足の得ら

れる成績であった。中でも術後の創感染に対しては、本剤の皮膚、結合織への移行が良好であることより、良好な治療効果が得られたと思われる。また細菌学的にも、グラム陽性菌に対し6株中3株、グラム陰性菌に対し8株中6株、嫌気性菌に対しては3株中3株が消失と良好な成績が得られ、各種細菌に対する、MICから見た抗菌力の強さを反映しているものと考えられた。副作用については、明らかに本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかったが、症例4に認められたallergic vasculitisはその経過から本剤との関連が強いと思われた。しかしながら、モルモットを用いた毒性試験では、全身性アナフィラキシー試験、同種4hr PCA試験、試験管内クームス試験、変異原性試験、溶血性試験、局所刺激性試験ではいずれも他のセフェム系抗生物質とほぼ同等であるといわれ⁹⁾、発現頻度はさほど高いものではないと思われる。

以上より本剤は、幅広い抗菌スペクトラムを持ち、臨床的に有用な薬剤であると考えられた。

Table 4. Laboratory findings before and after administration of cefpirome

Case no.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Plts. (10 ⁴)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	γ-GTP (U)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	B	300	10.0	30.1	5900	9.0	51.7	31	26	143	58	16	0.8
	A	301	10.0	29.9	7000	8.0	35.9	28	19	128	53	22	0.7
2	B	328	9.3	28.2	15500	0.0	30.9	51	58	571	235	27	1.0
	A	303	8.6	26.0	10500	2.0	34.9	18	19	340	95	14	0.7
3	B	370	11.2	33.3	7200	3.0	51.4	39	60	167	103	17	1.1
	A	402	11.6	35.6	6700	11.0	15.3	31	29	141	39	11	1.0
4	B	280	9.2	27.7	5300	7.0	18.1	31	14	201	61	13	0.9
	A	314	10.2	30.7	6400	3.0	12.8	39	29	207	67	16	0.9
5	B	363	9.6	29.7	6400	0.0	52.0	28	53	60	32	19	0.8
	A	358	9.8	29.4	6700	5.0	31.0	21	19	50	15	15	0.8
6	B	453	12.6	38.0	11000	1.0	32.3	34	62	287	241	15	0.8
	A	447	12.6	38.3	9200	2.0	47.0	28	42	119	62	12	0.8
7	B	405	12.5	36.6	6400	3.0	20.2	22	44	102	34	18	0.9
	A	406	12.6	36.7	5800	6.0	14.5	15	20	88	17	9	0.8
8	B	419	13.4	39.8	14500	0.0	13.6	18	3	151	14	123	3.1
	A	312	9.7	28.7	11300	0.0	31.5	16	3	133	13	104	3.8
9	B	478	14.3	42.1	6600	4.0	20.1	17	5	136	60	14	0.9
	A	484	14.9	43.2	8100	1.0	22.2	19	7	143	51	11	0.9
10	B	385	10.6	33.7	5400	2.0	35.1	16	11	157	19	13	0.1
	A	325	9.2	28.5	9700	4.0	23.3	13	8	151	16	12	0.5

B: before, A: after

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) 青木泰子: MRSAの子防と対策。外科51: 1241~1247, 1989.10増刊
- 3) 島田 馨他: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状態と41抗菌剤に対する感受性。Cemotherapy 31: 835, 1983.
- 4) 石引久弥, 相川直樹, 針木啓一郎: 第3世代セフェム系薬剤の投与方法。消化器外科8: 583~587, 1985
- 5) SEIBERT G, KIESER N, LIMBERT M, et al.: HR810. A new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 33: 1084~1086, 1983
- 6) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S, et al.: *In vitro* antimicrobial activity of cefpirome, a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. *Jap. J. Antibiotics.* 40: 969~982, 1987

CEFPIROME IN THE SURGICAL FIELD

JOJI TANAKA, SHUICHI ISHIYAMA, MASAOKI KOBAYASHI, KIYONORI OHUCHI, JINICHI KAMEYAMA and MASARU TSUKAMOTO
1st Department of Surgery, School of Medicine, Yamagata University,
2-2-2 Iida-nishi, Yamagata 990-23, Japan

YOSHIMI HORIUCHI

Department of Surgery, Yamagata Prefectural Central Hospital

SATOSHI YAGI

Department of Surgery, Sanyudo Hospital

We conducted a clinical study on cefpirome (CPR), a new cephalosporin, in the surgical field.

The drug was given at 1.0 g a day for 1-14 days to 10 patients with surgical infections, 5 with secondary infection of the operative wound, 3 with intraabdominal abscess, and 2 with cervical abscess after esophagectomy. The results were as follows.

1. Eight cases were clinically evaluated, the response being good in 6 and fair in 2.
2. Bacteriologically, CPR proved to have high antibacterial activity against Gram-negative bacilli and anaerobs. As a whole, 12 strains of 17 were eradicated and the rate being 70.6%.
3. As a side effects, allergic vasculitis was found in one case.

But when administration was discontinued, the symptom improved in a few days.