

外科領域におけるCefpiromeの基礎的、臨床的検討

壬生隆一・千々岩一男・中山文夫
九州大学医学部第一外科学教室*

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質cefpiromeを外科感染症11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。また、腹腔内滲出液への移行の検討も行った。

- 1) 対象感染症は、腹膜炎1例、腹腔内感染6例、浅在性化膿性疾患2例、表在性二次感染2例の計11例であった。
- 2) 臨床効果の判定は、有効4例、やや有効4例、判定不能3例であった。
- 3) 細菌学的効果の判定では、検討症例8例すべてが単独菌感染であり、消失3例、菌交代1例、減少2例、不変2例の成績であった。
- 4) 副作用は、悪心、嘔吐の1例とプロトロンビン時間延長の1例が認められた。
- 5) 腹腔内滲出液への移行性は、2例で検討し、投与後1時間目より上昇して、5時間目まで持続していた。

Key words : Cefpirome, 外科領域感染症, 体内動態

Cefpirome(CPR)は、ルセルユクラフ社およびヘキスト社の共同により開発された新しい注射用セフェム系抗生物質であり、7位に2-aminothiazolylmethoxyimino基を有するいわゆるoxime型に属し、3位はcyclopentenopyridineで修飾されている。

本剤は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に*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優れた抗菌作用を示している。また黄色ブドウ球菌(MSSA)に対する抗菌力は、cefotiam(CTM)とほぼ同様で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対するMIC₅₀は25 μg/mlであり、cefmetazole(CMZ)と同様の抗菌力を有すると報告された¹⁾。

今回我々は、本剤の外科領域感染症に対する臨床効果および腹腔内滲出液への移行性について検討したので、その成績を報告する。

対象患者(Table 1)は、1988年12月より1989年12月までに当科に入院した23歳より74歳までの成人で男性6例、女性5例の計11例であった。

投与方法は、1gを生理食塩液100mlに溶解し、1時間で点滴静注し、1日2回投与を原則とした。投与日数は1日より12日までで、総投与量は、1gから22gまで平均12.1gであった。

対象感染症は、腹膜炎1例、腹腔内感染6例、浅在性化膿性疾患2例、表在性二次感染2例の計11例であった。11例中腹腔内感染症2例、表在性二次感染1例の計3例が

効果判定から除外された。除外理由は、基礎疾患重篤もしくは期間中手術施行による薬効評価不適および副作用による投与中止であった。

細菌学的検索は、全例に実施され11例中8例が細菌学的効果の判定可能であった。8例より、*S. aureus* 3株(MRSA2株)、*Enterococcus* spp. 3株、*Klebsiella pneumoniae* 1株、*P. aeruginosa* 1株の4菌種8株が分離され、すべて単独菌感染であった。

臨床効果の判定基準は次のとおりとした。

- 著効：自覚的所見の消失、他覚的所見の正常化および起炎菌の陰性化のいずれもが5日以内に認められた場合
- 有効：上記3項目のうち2項目に改善、正常化、陰性化が認められた場合
- やや有効：上記3項目のうち1項目に改善、正常化、陰性化が認められた場合
- 無効：いずれにも改善がみられないか、または増悪した場合

投与された11例中、症例1、6、7の計3例が効果判定から除外された。判定可能であった8例について以下に述べる。

症例2は、胃癌に対し胃全摘、脾・膵尾部合併切除術を施行し、術後2日後に左胸水出現し、左横隔膜ドレーンより胆汁排出したためflomoxel(FMOX)4g/日、6日間投与するも発熱などの他覚的所見の改善みられず、本剤2g/日に切り替えた。投与5日後に投与前ドレーン排液より分離された*K. pneumoniae*は消失し、解熱および白血

* 〒812 福岡市東区馬出3-1-1

球, CRPの改善を認めたため有効と判定した。

症例3, 4, 10, 11の4例は腹腔内感染であり, 症例3のみが有効で, それ以外の3例はやや有効であった。症例3は胃癌に対する胃切除術後, 腹腔内膿瘍を認め, 本剤2g/日投与し5日後には起炎菌である*Enterococcus faecalis*は消失し, 自覚症状の改善を認め, 有効と判定した。症例4は膵腫瘍に対する膵体尾部切除術施行後, 膵断端付近より膿汁排泄を認め本剤2g/日投与し, 3日後には白血球数, CRP並びにESRの改善をみたが, 生理食塩液のみの腹腔内洗浄を併用していたため, 効果判定をやや有効とした。投与前膿汁よりMRSAが分離され, 5日後には減少を認めた。症例10, 11はそれぞれ胃痛に対する胃部分切除術および胃悪性リンパ腫に対する胃全摘術の吻合部縫合不全による腹腔内感染であり, 本剤2g/日投与後, ともに排膿が改善せずやや有効と判定した。

症例8, 9の2例は, 浅在性化膿性疾患であり, ともに

有効であった。症例8は, 胃痛に対する胃全摘術, 膵脾合併切除術および胆嚢摘出術後の皮下膿瘍であり, 膿汁からは*P. aeruginosa*が検出されていた。本剤投与前にcefoperazone(CPZ)2g/日, 5日間使用するも膨満, 圧痛など自覚症状の改善が見られず無効であり, 本剤2g/日投与5日後には排膿等自覚所見は改善し, *P. aeruginosa*も消失した。症例9は, 右乳癌に対する乳房切断術および植皮術後に皮下膿瘍を認め, 本剤2g/日投与し, 5日後に排膿はほぼ消失した。細菌検査では本剤投与前*S. aureus*が検出され, 3日後には減少した。

症例5は, 直腸癌局所再発の摘出術後の創感染で, 本剤2g/日投与後も排膿消失せず, 効果をやや有効と判定した。

以上の8症例におけるCPRの臨床効果を総括すると有効4例, やや有効4例あった。細菌学的には8例より8株が分離され, すべて単独菌感染であった。症例別では消失3例, 菌交代1例, 減少2例, 不変2例であり, 分離菌

Table 1. Summary of cases treated with cefpirome

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Primary disease	Dosage Schedule				Organism	Side-effects	Clinical efficacy	Remarks
					route	daily dose(g)	period (day)	total dose(g)				
1	45	F	femoral infection	metastasis of rectal cancer to femur	i.v.d.	1 × 2 1 × 1	10 2	22	<i>S. aureus</i>	(-)	unknown	none
2	60	M	peritonitis	gastric cancer	i.v.d.	1 × 2	6	12	<i>K. pneumoniae</i>	(-)	good	none
3	41	F	abdominal abscess	gastric cancer	i.v.d.	1 × 2	5	10	<i>Enterococcus</i> spp.	(-)	good	none
4	69	M	intraabdominal infection	cystoadenoma of pancreas	i.v.d.	1 × 2	5	10	MRSA	(-)	fair	none
5	65	M	wound infection	rectal cancer cholelithiasis	i.v.d.	1 × 2	5	10	<i>Enterococcus</i> spp.	(-)	fair	none
6	23	M	intraabdominal infection	Crohn's disease	i.v.d.	1 × 1	1	1	<i>Enterococcus</i> spp. <i>E. coli</i>	(+)	unknown	nausea vomiting
7	46	M	abdominal abscess	cholangio carcinoma	i.v.d.	1 × 2	6	12	<i>E. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	(-)	unknown	none
8	64	F	subcutaneous abscess	advanced gastric cancer	i.v.d.	1 × 2	7	14	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	good	none
9	61	F	subcutaneous abscess	rt. breast cancer diabetes mellitus	i.v.d.	1 × 2	7	14	<i>S. aureus</i>	(-)	good	none
10	63	M	abdominal abscess	gastric cancer Behcet disease	i.v.d.	1 × 2	7	14	MRSA	(+)	fair	prolongation of prothrombin time
11	74	F	intraabdominal infection	gastric malignant lymphoma	i.v.d.	1 × 2	7	14	<i>E. faecalis</i>	(-)	fair	none

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

別では *S. aureus* 3株中、減少2株、不変1株、*Enterococcus* spp. 3株中、消失1株、菌交代1株、不変1株、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* 各1株はともに消失した。*S. aureus*の減少した2株中1株は、MRSAであった(Table 2)。

本剤に起因する自他覚的副作用として、悪心、嘔吐が1例に認められた。臨床検査値異常として、プロトロンビン時間の延長が1例にみられたが、これは基礎疾患としてパーチェット病があったが本剤との関連を否定でき

なかったものである(Table 3)。

基礎的検討として本剤1g 1時間点滴静注後の血中および腹腔内滲出液中濃度を経時的に測定した。*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とするbioassay法で行った。その測定値および推移をFig. 1に示す。血漿中濃度は、点滴終了直後にピーク値23.3および58.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後経時的に減少した。腹腔内滲出液中濃度は、本剤投与後1時間に2.62および0.89 $\mu\text{g/ml}$ を示し、その後経時

Table 2. Bacteriological response of isolated organisms

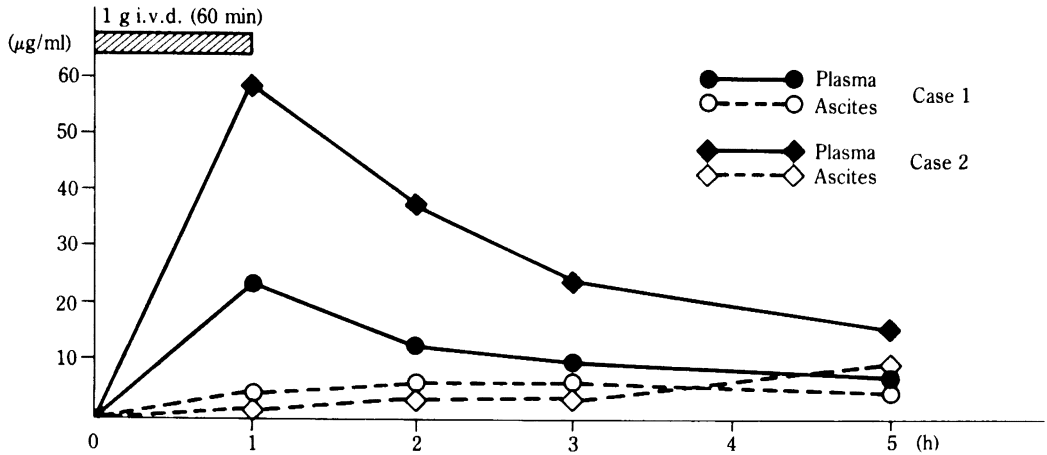
	No. of strain	Eradicated	Replaced	Decreased	Persisted
<i>S. aureus</i>	1			1	
MRSA	2			1	1
<i>Enterococcus</i> spp.	3	1	1		1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			
<i>P. aeruginosa</i>	1	1			
Total	8	3	1	2	2

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 3. Laboratory findings before and after administration

Case no.		RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U/L)	BUN (mg/dl)
1	B	283	8.7	27.1	4900	19	20	739	7.3
	A	359	11.1	34.3	17100	18	7	327	19.9
2	B	304	10.8	36.4	13500	40	41	241	9.3
	A	400	11.4	38.7	9100	41	47	225	12.0
3	B	383	11.1	36.8	18000	30	25	410	12.2
	A	NT	NT	NT	NT	107	87	332	11.5
4	B	372	11.5	38.1	8400	12	7	138	25.5
	A	352	10.3	36.0	5700	12	7	116	21.5
5	B	329	12.0	35.6	10500	28	28	203	17.8
	A	NT	NT	NT	NT	26	25	165	19.2
6	B	586	17.4	54.9	4000	29	45	189	6.5
	A	582	17.3	55.0	3900	28	52	184	6.4
7	B	303	9.6	27.7	16160	42	65	452	14.4
	A	370	11.6	34.4	12600	22	21	343	15.0
8	B	443	12.6	40.7	8800	128	166	NT	18.3
	A	434	12.5	41.6	4700	63	74	339	20.7
9	B	402	12.8	37.7	7360	19	7	107	18.2
	A	394	12.3	37.1	6370	17	8	89	17.0
10	B	433	13.8	43.0	6590	49	41	369	23.8
	A	415	13.0	40.1	5690	64	43	285	20.0
11	B	335	10.4	32.5	5900	36	14	283	27.8
	A	301	9.3	29.2	4000	26	6	199	24.1

B: before A: after NT: not tested



No.	Age (y)	Sex	level (µg/ml)	Time (h)			
				1 h	2 h	3 h	5 h
1	63	M	plasma	23.3	12.6	9.02	6.45
			ascites	2.62	4.98	5.90	6.26
2	56	M	plasma	58.7	37.5	23.8	15.3
			ascites	0.89	3.99	4.58	7.09

Fig. 1. Plasma and ascites levels of ceftiofime (1.0 g drip infusion for 60 min)

的に増加し、5時間後には6.26および7.09 µg/mlを示した。

今回、我々は外科領域における本剤の有用性を検討するため腹腔内滲出液濃度を2例において測定し、また11例の外科領域感染症に対する本剤の臨床効果を検討した。

腹腔内滲出液中濃度は、静脈内投与後1時間後より上昇し5時間後も持続していた。Aikawaらの腹腔内浸出液の報告²⁾によると、本剤は中等度に移行すると思われた。これは腹腔内感染では主要な位置をしめると考えられる *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* に対する本剤のMIC₉₀を上回る濃度であった¹⁾。

臨床的検討では、腹膜炎1例は有効であったが、腹腔内感染4例中有効1例でやや有効3例であった。腹膜炎および腹腔内感染の有効例からは、それぞれ *K. pneumoniae* および *Enterococcus* spp. が検出されており、ともに消失していた。しかし、腹腔内感染のやや有効例3例中2例よりMRSAが分離されており、そのMICはそれぞれ50お

よび100と高く、それゆえ期待された効果が得られなかったと考えられる。前述の本剤の腹腔内滲出液への移行性から、この領域におけるMRSAによる感染症に対する本剤の適用には配慮を要するものと思われるが、腸内細菌を起炎菌とする場合には充分適応され得ると考えられる。安全性の面でも特に重篤な副作用は認めず、この薬剤は原因菌による適応に配慮すれば、外科領域感染症の治療に有効であると考えられた。

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) Aikawa N, Suzuki H, and Ishibiki K: Penetration of antibiotics into intraperitoneal exudate after gastrectomy. In *Recent Advances in Chemotherapy* (Ishigami J ed.), p. 293 ~ 196, Univ. of Tokyo, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIROME IN THE SURGICAL FIELD

RYUICHI MIBU, KAZUO CHIJIIWA and FUMIO NAKAYAMA

Department of Surgery I, Faculty of Medicine, Kyushu University,
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

We studied cefpirome (CPR), a new injectable cephem, for its clinical efficacy and abdominal exudate distribution.

1. The drug was administered to 11 patients with surgical infections: peritonitis in 1 patient, abdominal infection in 6, superficial suppurative diseases in 2 and secondary superficial wound infection in 2.
2. Clinical response was good in 4 patients and fair in 4, while 3 had to be excluded from the evaluation.
3. Bacteriologically, the 8 evaluable patients had monomicrobial infections, and the response was eradicated in 3 patients, decreased in 3 and persisted in 2.
4. Side effects were observed in one patient (nausea and vomiting), and abnormal laboratory findings in one patient (extension of prothrombin time).
5. The concentration of the drug in abdominal exudate was determined in two patients. The peak levels were 6.26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 7.09 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 5 h after administration.