

外科領域における Cefepime の基礎的・臨床的検討

由良 二郎・品川 長夫・石川 周・水野 章・真下 啓二

名古屋市立大学第一外科学教室*

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 cefepime について外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果が得られた。

(1) 抗菌力：外科病巣分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml) はそれぞれ 6.3/100, ≤ 0.05/0.2, ≤ 0.05/0.1, 6.3/50 であり, *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては ceftizoxime (CZX) と同等あるいはそれ以上の極めて良好な抗菌力を示した。*S. aureus*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力は piperacillin (PIPC) よりやや優れていた。

(2) 組織および体液中移行：胆汁中移行は 1g 静注後 2 時間で約 10 ないし 20 μg/ml のピークに達すると考えられるが、血漿中濃度との比較では低値である。胆嚢壁、腹水、筋肉、皮下脂肪への移行はいずれも本剤の抗菌活性が期待し得る濃度に達していた。

(3) 臨床使用成績：外科的感染症 36 例に使用し、著効 12 例、有効 19 例、やや有効 3 例、無効 1 例、脱落 1 例で、有効率は 88.6% であった。また、細菌学的には消失 16 例、部分消失 2 例、不変 3 例、菌交代 5 例で除菌率は 80.8% であった。副作用は下痢と発疹が 1 例ずつ、臨床検査値の異常変動は 4 例に認められたが、いずれも重篤なものではなく、臨床的に問題となることはなかった。

Key words : Cefepime, セフェム系抗生物質, 抗菌力, 組織移行, 外科的感染症

Cefepime (CFPM) はブリストル・マイヤーズ研究所株式会社で開発された注射用セファロsporin系抗生物質である。本剤は *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* 等のグラム陽性菌から *Pseudomonas aeruginosa* 等を含むグラム陰性菌まで優れた抗菌作用を示すとされている。また、各種 β-lactamase に対して安定かつ親和性が低いため、β-lactamase 産生株に対しても抗菌力を有する薬剤である。本剤はすでに施行された一般毒性試験、生殖試験、特殊毒性試験、一般薬理試験および臨床第 I 相試験によりその安全性が確認されている¹⁾。

今回我々は本剤の提供を受けて外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、その有用性、安全性について若干の結果を得たので報告する。

I. 対象と方法

1. 抗菌力

教室保存の病巣分離菌のうち、*S. aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また、cefmetazole (CMZ)²⁾, cefazolin (CEZ)³⁾, methicillin

(DMPPC)⁴⁾, piperacillin (PIPC)⁵⁾, minocycline (MINO)⁶⁾, ceftizoxime (CZX)⁷⁾, cefotiam (CTM)⁸⁾, gentamicin (GM)⁹⁾における MIC も同時に測定し、比較検討した。測定方法は Mueller-Hinton broth を用いた broth microdilution method であり、最終接種菌量は 10⁵個/ml である。

2. 組織および体液中移行

胆嚢内結石 7 例、胆嚢ポリープ 2 例の計 9 例において、胆嚢摘出術施行時に本剤の血液、組織および体液中移行 (胆嚢壁、胆嚢胆汁、総胆管胆汁、筋肉、皮下脂肪、腹水、末梢血、門脈血) を検討した。また、総胆管 T チューブドレナージの 4 症例 (胆石症術後 3 例、胆嚢癌術後 1 例) において、本剤の経時的胆汁中移行を検討した。投与方法はいずれも本剤 1 g を生理食塩液 20 ml に溶解して緩徐に静脈内投与した。これらの検体の濃度は *Morganella morganii* IFO 3848 を検定菌とする薄層平板ディスク法にて測定した。

3. 臨床使用

1988 年 4 月より 1990 年 1 月までに教室および関連 5 施設で治験参加の同意を得られた外科的感染症 36

*〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

例に本剤を使用し、その臨床効果、安全性を検討した。なお、試験に先立ち患者にペニシリン系およびセフェム系に対するアレルギー既往歴のないことを確認した。対象症例 (Table 3) は男性 17 例、女性 19 例で、年齢は 15 歳から 84 歳まで、平均 49.3 歳であった。投与方法は原則として本剤 1 g あるいは 2 g を生理食塩水 100 ml に溶解し、30 分から 60 分かけて点滴静注した。1 回 1 g 1 日 2 回投与が 33 例、1 回 1 g 1 日 1 回投与が 2 例、投与量変更が 1 例で総投与量は 2 g から 24 g まで、平均 13.8 g であった。疾患別にみた症例の内訳は腹膜炎 15 例、腹腔内膿瘍 6 例、胆管炎・胆嚢炎 6 例、術後創感染 4 例、肛門周囲膿瘍 2 例および肝膿瘍、蜂巣炎、胸膜炎がそれぞれ 1 例ずつである (Table 4)。

臨床効果判定は教室の判定基準にしたがって行った。すなわち、著効とは本剤投与 3 日で主要症状の 2/3 以上が消失または改善したもの、有効とは投与 5 日で主要症状の過半数が消失または改善したもの、やや有効とは投与 7 日で症状になんらかの改善がみられたものとし、無効とは 7 日間以上の投与にても症状の改善しないもの、あるいは悪化したものとした。細菌学的効果は投与前後に病巣より分離された検出菌を勧案のうえ、起炎菌を推定し、その消長により消失、減少、不変、菌交代の 4 段階で判定した。なお、排膿が消失し、菌検出が不能となった場合には消失と判定した。

II. 結 果

1. 抗菌力 (Table 1)

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 9 株を含む *S. aureus* 20 株に対する本剤の抗菌力は 1.6 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の間に分布していた。MIC₅₀ は 6.3 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は 100 $\mu\text{g/ml}$ で、MIC カーブは 2 相性を示した。他剤との比較では、本剤は DMPPC とほぼ同等で PIPC よりやや優れ、CMZ、CEZ よりやや劣り、MINO は本剤より大きく優っていた。

E. coli 20 株に対しては本剤は良好な抗菌力を示し、MIC₅₀ は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下、MIC₉₀ は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で全株が 1.6 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であった。他剤との比較では、CZX よりやや優れ、CTM、PIPC、GM より明らかに優っていた。

K. pneumoniae 20 株においても本剤は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育を阻止し、極めて良好な抗菌力を示した。他剤との比較では本剤は CZX と同等で、CTM、GM より優れ、PIPC よりは大きく優っていた。

P. aeruginosa 20 株に対する本剤の MIC は 3.2 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の範囲に分布し、MIC₅₀ は 6.3 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。この抗菌力は GM よりわずかに劣るものの、PIPC よりはわずかに優れ、CZX、CTM より明らかに優っていた。

2. 組織および体液中移行

本剤 1 g を静脈内投与した際の各組織内濃度

Table 1. Antibacterial activity of cefepime against clinical isolates

Test organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (20)	Cefepime	1.6~>100	6.3	100
	Cefmetazole	1.6~50	1.6	25
	Cefazolin	0.2~>100	0.8	100
	Methicillin	0.8~>100	6.3	>100
	Piperacillin	0.8~>100	25	>100
	Minocycline	0.1~50	0.2	0.8
<i>E. coli</i> (20)	Cefepime	≤ 0.05 ~1.6	≤ 0.05	0.2
	Ceftizoxime	≤ 0.05 ~3.2	≤ 0.05	1.6
	Cefotiam	0.1~6.3	0.4	6.3
	Piperacillin	1.6~>100	3.2	>100
	Gentamicin	0.4~6.3	0.8	1.6
<i>K. pneumoniae</i> (20)	Cefepime	≤ 0.05 ~0.1	≤ 0.05	0.1
	Ceftizoxime	≤ 0.05 ~0.2	≤ 0.05	0.1
	Cefotiam	0.1~1.6	0.2	0.4
	Piperacillin	1.6~>100	6.3	12.5
	Gentamicin	0.2~6.3	0.4	0.8
<i>P. aeruginosa</i> (20)	Cefepime	3.2~>100	6.3	50
	Ceftizoxime	25~>100	100	>100
	Cefotiam	>100	>100	>100
	Piperacillin	3.2~>100	12.5	>100
	Gentamicin	1.6~>100	6.3	12.5

(Table 2) は、末梢血液中では1時間後が19.6ないし89.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後が8.95ないし58.1 $\mu\text{g/ml}$ で3時間後の測定は1例のみだが13.0 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 1)。

門脈血中の濃度は末梢血とほぼ同様の推移を示した (Fig. 2)。

総胆管胆汁中の濃度は、投与後1時間から2時間40分後に採取された8検体では6.61ないし16.4 $\mu\text{g/ml}$

Table 2. Concentration of cefepime in bile, tissue, ascites and plasma

	1		2	3	4		5		6	7	8	9
Peripheral vein ($\mu\text{g/ml}$)	2h	3h	1h 30min		1h	1h 53min	1h	2h 9min	2h 5min	1h 10min	2h 31min	58min
	15.2	13.0	43.1		64.9	51.3	89.8	58.1	8.95	23.2	18.7	19.6
Portal vein ($\mu\text{g/ml}$)			1h 30min	2h 40min	1h 21min		1h 15min			1h 10min	2h 32min	53min
			46.3	41.3	65.4		72.2			24.5	19.2	19.3
Gallbladder bile ($\mu\text{g/ml}$)	2h 40min		1h 30min	2h 40min	31min				1h 50min	1h 10min	1h 25min	50min
	7.41		1.40	8.30	5.45				4.97	5.63	<0.39	5.35
CBD bile ($\mu\text{g/ml}$)	2h 40min		1h 30min	2h 40min	1h 14min		1h		2h 5min	1h 10min	2h 2min	
	7.71		12.2	8.47	16.4		14.3		6.61	9.34	6.82	
Gallbladder wall ($\mu\text{g/g}$)			1h 50min	2h 40min	46min		1h		1h 50min	1h 10min	2h 5min	50min
			28.9	16.7	47.6		53.0		8.34	25.8	19.7	22.1
Ascites ($\mu\text{g/ml}$)			1h 50min	3h 15min							2h 34min	57min
			37.2	18.0							14.0	7.75
Muscle ($\mu\text{g/g}$)	2h 3min	2h 55min	1h 25min	3h 15min	1h 3min	1h 53min	1h 16min	2h 9min		1h 14min	2h 34min	
	4.87	3.67	16.5	5.22	17.7	8.88	18.6	16.3		8.84	6.82	
Fat ($\mu\text{g/g}$)	2h 2min	2h 55min	1h 30min	3h 15min	1h 3min	1h 53min	1h 16min	2h 9min	2h 15min	1h 10min	2h 34min	51min
	4.67	5.09	10.5	4.40	15.5	7.52	11.9	5.76	3.58	9.30	5.74	4.70

CBD : common bile duct

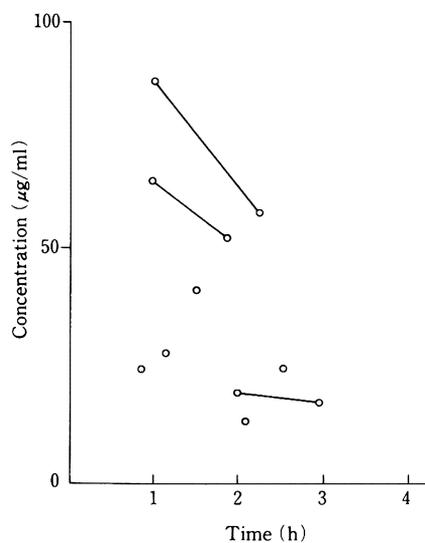


Fig. 1. Concentration of cefepime in peripheral vein (n=8)

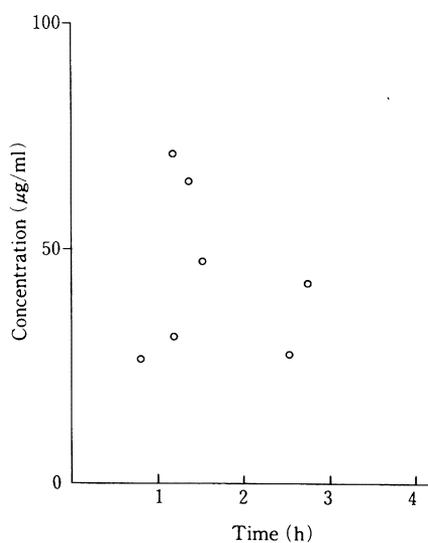


Fig. 2. Concentration of cefepime in portal vein (n=7)

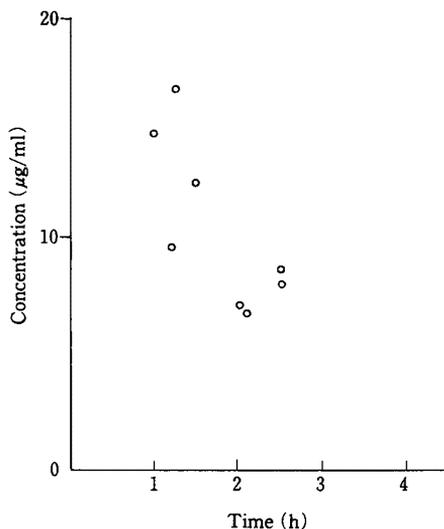


Fig. 3. Concentration of cefepime in CBD bile (n=8)

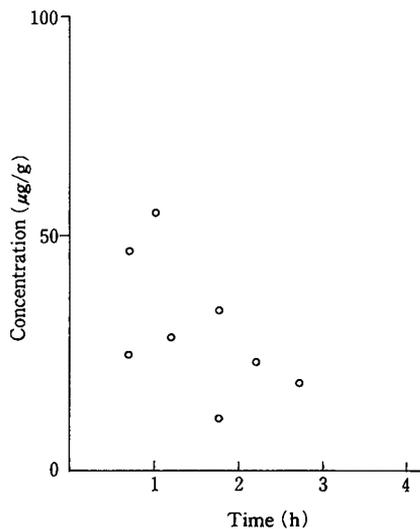


Fig. 5. Concentration of cefepime in gallbladder wall (n=8)

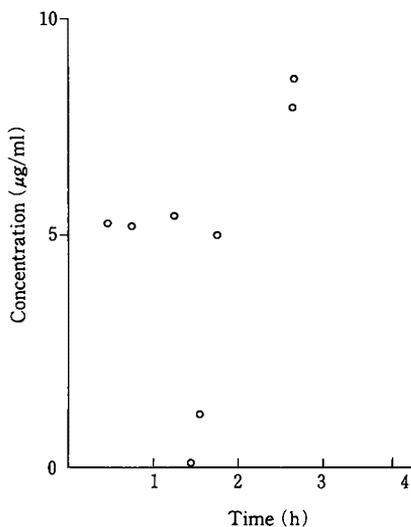


Fig. 4. Concentration of cefepime in gallbladder bile (n=8)

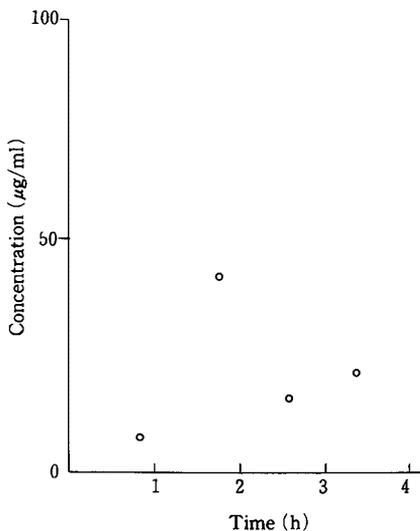


Fig. 6. Concentration of cefepime in ascites (n=4)

の間に分布した (Fig. 3)。

これらに対し胆嚢胆汁中では、投与後31分から2時間40分の間に採取された8検体の本剤の濃度は0.39 µg/ml以下から8.30 µg/mlまでの広い範囲に分布した。このうち0.39 µg/ml以下を示したNo. 8の症例は結石嵌頓により胆嚢管が閉塞していた (Fig. 4)。

胆嚢壁内の濃度は投与後46分から2時間40分の間に採取された8検体において8.34ないし53.0 µg/g

の間に分布した (Fig. 5)。

腹水中への移行は4例で測定され、投与後57分から3時間15分間の濃度は7.75ないし37.2 µg/mlであった (Fig. 6)。

筋肉中への移行は投与後1時間3分から3時間15分間に測定され、その濃度は3.67ないし18.6 µg/gの間に分布した。同一例3例における経時的測定ではいずれも減少傾向を示した (Fig. 7)。

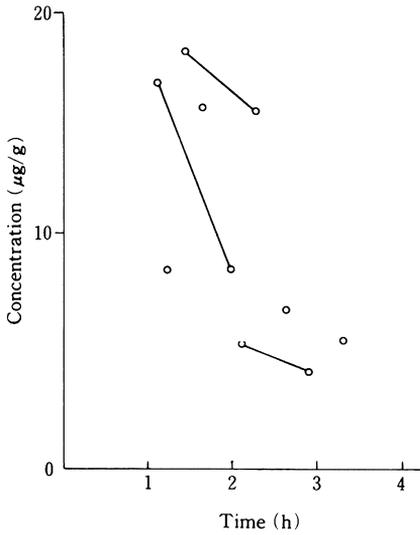


Fig. 7. Concentration of cefepime in muscle (n=7)

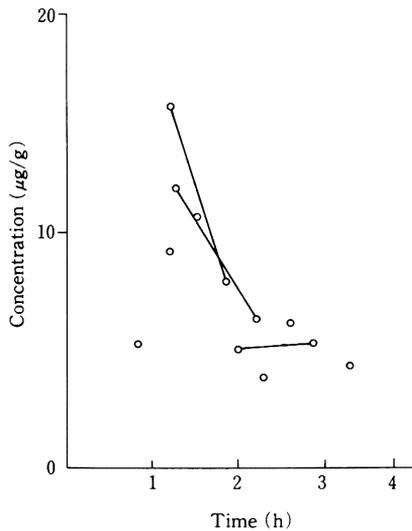
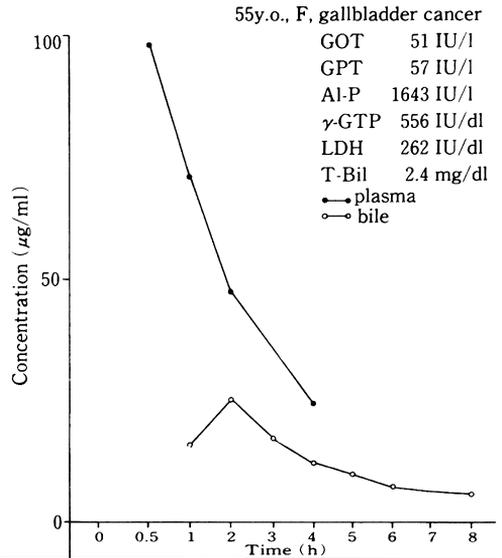


Fig. 8. Concentration of cefepime in fat (n=9)

皮下脂肪中の濃度は、投与後 51 分から 3 時間 15 分の間に検体が採取され、3.58 ないし 15.5 $\mu\text{g/g}$ に達した。同一例における経時的測定では 1 時間から 2 時間にかけては減少傾向を示したが 2 時間から 3 時間にかけてはほぼ一定の値であった (Fig. 8)。

経時的胆汁中移行は 4 例において検討した。第 1 例は進行胆嚢癌に対し Y-T チューブを留置した 55 歳の女性である (Fig. 9)。術後 36 日目に本剤の胆汁中移

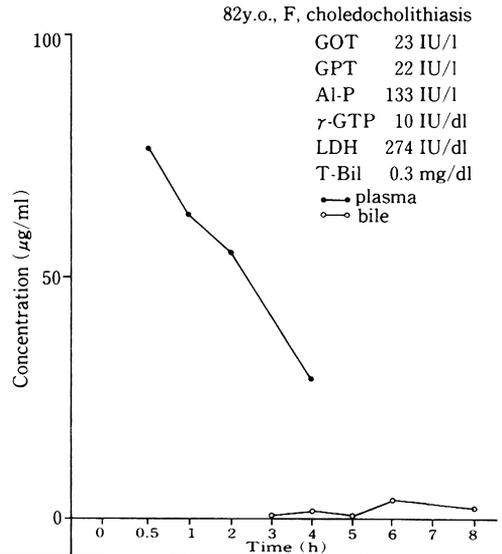


Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	ND*	99.1	70.0	47.4	18.5			
Bile ($\mu\text{g/ml}$)	ND**	15.9	20.6	16.2	11.4	8.65	5.58	3.41

*ND<0.16 $\mu\text{g/ml}$

**ND<0.4 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 9. Concentration of cefepime in bile and plasma



Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	ND*	74.9	64.7	55.0	24.0			
Bile ($\mu\text{g/ml}$)	ND**	ND**	ND**	ND**	0.66	ND**	2.57	1.0

*ND<0.16 $\mu\text{g/ml}$

**ND<0.4 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 10. Concentration of cefepime in bile and plasma

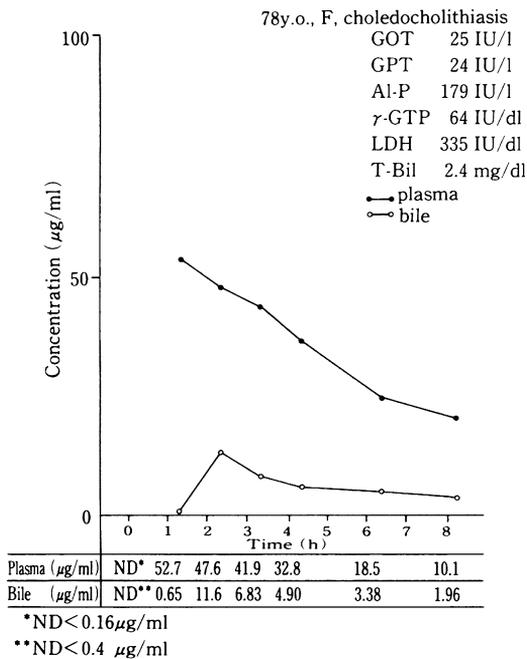


Fig. 11. Concentration of cefepime in bile and plasma

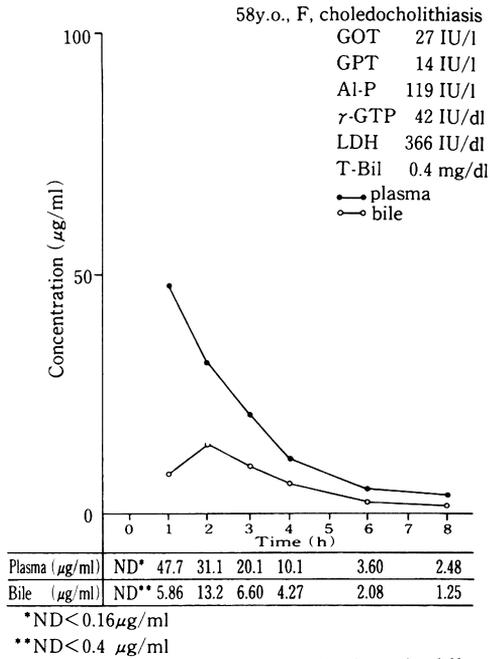


Fig. 12. Concentration of cefepime in bile and plasma

Table 3. Distribution of age and sex

Age(y)	Male	Female	Total
15~19	1	1	2
20~29	2	4	6
30~39	3	1	4
40~49	4	3	7
50~59	3	1	4
60~69	4	3	7
70~79		4	4
80~84		2	2
Total	17	19	36
Mean age	44.8	53.3	49.3

行を検討した。血中濃度は30分後に99.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減して4時間後には18.5 $\mu\text{g/ml}$ となった。これに対し胆汁中濃度は2時間後にピークの20.6 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後漸減して8時間後には3.41 $\mu\text{g/ml}$ を示した。本例ではトランスアミナーゼは軽度上昇しており、また、ビリルビンの上昇はないがアルカリフォスファターゼや γ -GTPの著明な上昇を伴っていた。第2例は胆嚢総胆管結石に対しTチューブを留置した82歳の女性である(Fig. 10)。術後30日目に本剤の胆汁中移行を検討した。血中濃度は30分後の74.9 $\mu\text{g/ml}$ から漸減して4時間後でも24.5 $\mu\text{g/ml}$ を保って

いた。これに対し胆汁中濃度は終始低いレベルを示し、最高でも6時間後の2.57 $\mu\text{g/ml}$ にすぎなかった。本例では肝機能には異常を認めず、82歳という高齢が薬剤の胆汁排泄に影響したのかもしれない。第3例は胆嚢総胆管結石に対しTチューブを留置した78歳の女性である(Fig. 11)。術後20日目に本剤の胆汁中移行を検討した。血中濃度は1時間後に52.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減して8時間後には10.1 $\mu\text{g/ml}$ に達したのに対し、胆汁中では2時間後の11.6 $\mu\text{g/ml}$ をピークに8時間後には1.96 $\mu\text{g/ml}$ まで減少した。第4例も胆嚢総胆管結石に対しTチューブを留置した58歳の女性

Table 4-1. Clinical summary of cefepime

Case no.	Age (y) · Sex	Diagnosis and severity (region)	Underlying disease	Treatment		Clinical efficacy	Bacteriological effect	Isolate (before) ↓ (after)	MIC (μg/ml)	Adverse reaction	Pretreatment
				g × times × days	Total dose (g)						
1	38 M	panperitonitis moderate (duodenal ulcer)	(-)	1 × 2 × 7	14	excellent	replaced	CNS <i>P. anaerobius</i> ↓ <i>A. xylosoxydans</i>	3.13 0.2 ND	none	none
2	40 M	panperitonitis severe (duodenal ulcer)	(-)	1 × 2 × 7	13	good	eradicated	<i>S. milleri</i> III <i>P. asaccharolyticus</i> ↓ (-)	0.05 0.1	none	none
3	29 F	panperitonitis severe (small intestine)	ileus	1 × 2 × 9	18	good	eradicated	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> ↓ (-)	< 0.025 > 100	diarrhea GPT ↑ Al-P ↑ γ-GTP ↑ LAP ↑	CZX
4	33 M	panperitonitis moderate (duodenal ulcer)	(-)	1 × 2 × 10	20	good	unknown	(-) ↓ (-)		none	none
5	45 M	panperitonitis moderate (duodenal ulcer)	(-)	1 × 2 × 10	20	good	unknown	(-) ↓ (-)		none	none
6	60 M	panperitonitis moderate (duodenal ulcer)	(-)	1 × 2 × 10	20	good	eradicated	<i>S. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. asaccharolyticus</i> ↓ (-)	0.025 50 0.05	none	none
7	25 M	panperitonitis severe (duodenal ulcer)	(-)	2 × 2 × 2 1 × 2 × 8	24	excellent	eradicated	<i>S. haemolyticus</i> ↓ (-)	12.5	GOT ↑ GPT ↑	none
8	84 F	panperitonitis severe (colon)	gastric cancer ileus	1 × 2 × 9	17	good	unknown	(-) ↓ (-)		none	LMOX
9	35 M	local peritonitis moderate (appendicitis)	(-)	1 × 2 × 8	15	excellent	eradicated	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. vulgatus</i> ↓ (-)	0.05 0.025 12.5	none	none
10	26 F	local peritonitis moderate (appendicitis)	(-)	1 × 2 × 7	13	excellent	replaced	<i>P. anaerobius</i> ↓ CNS	0.1 25	none	none
11	15 M	local peritonitis moderate (appendicitis)	(-)	1 × 2 × 7	13	good	eradicated	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> (β-lactamase (+)) <i>E. coli</i> (β-lactamase (-)) ↓ (-)	1.56 0.025 0.05	none	none
12	18 F	local peritonitis moderate (appendicitis)	(-)	1 × 2 × 8	15	good	partially eradicated	<i>C. freundii</i> <i>B. ovatus</i> ↓ <i>B. ovatus</i>	0.05 3.13 3.13	none	unknown
13	22 F	local peritonitis moderate (appendicitis)	(-)	1 × 2 × 6	12	excellent	eradicated	<i>C. diversus</i> ↓ (-)	0.025	none	none
14	58 M	local peritonitis moderate (appendicitis)	(-)	1 × 2 × 8	15	fair	replaced	<i>S. anginosus</i> <i>E. coli</i> <i>E. lentum</i> ↓ <i>B. fragilis</i>	ND	none	unknown
15	20 F	local peritonitis moderate (appendicitis)	(-)	1 × 2 × 9	18	excellent	eradicated	<i>E. coli</i> ↓ (-)	0.025	none	IPM/CS
16	45 F	intraabdominal abscess moderate (ileocecal)	(-)	1 × 2 × 9	17	good	eradicated	<i>E. coli</i> ↓ (-)	0.025	none	CBPZ
17	59 M	intraabdominal abscess mild	DM	1 × 2 × 4	8	excellent	replaced	<i>E. cloacae</i> ↓ <i>P. alcaligenes</i>	1.56 > 100	none	none
18	71 F	intraabdominal abscess moderate	gastric cancer	1 × 2 × 11	22	fair	unknown	ND		none	CAZ

DM : diabetes mellitus CNS : coagulase negative staphylococci ND : not done CZX : ceftizoxime LMOX : latamoxef
IPM/CS : imipenem/cilastatin sodium CBPZ : cefbuperazone CAZ : ceftazidime

Table 4-2. Clinical summary of cefepime

Case no.	Age (y) - Sex	Diagnosis and severity (region)	Underlying disease	Treatment		Clinical efficacy	Bacteriological effect	Isolate (before) ↓ (after)	MIC (μg/ml)	Adverse reaction	Pretreatment
				g × times × days	Total dose (g)						
19	37 F	intraabdominal abscess severe	sigmoid colon cancer	1 × 2 × 7	14	poor	replaced	<i>E. coli</i> CNS <i>B. fragilis</i> <i>B. ovatus</i> ↓ <i>B. adolescentis</i>	0.025 3.13 >100 >100 12.5	none	CS976
20	68 F	intrapelvic abscess moderate	rectal cancer	1 × 2 × 6	12	good	unchanged	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	1.56 1.56	none	unknown
21	59 F	intrapelvic abscess moderate	rectal cancer	1 × 2 × 10	20	good	partially eradicated	<i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>E. durans</i> ↓ <i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	<0.025 <0.025 50 <0.025 100	none	LMOX
22	55 M	cholangitis moderate	bile duct cancer	1 × 2 × 4	7	excellent	unknown	ND		none	none
23	65 M	cholangitis mild	gallbladder cancer	1 × 2 × 5	10	excellent	unknown	ND		none	OFLX
24	46 M	cholangitis mild	gastric cancer	1 × 2 × 5	10	good	unknown	ND		none	CTM
25	73 F	cholangitis moderate	choledocholithiasis	1 × 2 × 8	15	good	eradicated	<i>E. coli</i> <i>E. aerogenes</i> ↓ (-)	<0.025 0.05	none	ASPC LMOX
26	49 F	cholecystitis moderate	(-)	1 × 2 × 5	9	good	eradicated	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> ↓ (-)	0.05 0.025	none	unknown
27	83 F	cholecystitis severe	(-)	1 × 2 × 8	15	good	eradicated	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	0.025 0.05	eosino ↑	CTM
28	71 F	liver abscess moderate	gallbladder cancer DM hypertension chronic renal failure	1 × 1 × 7	7	excellent	eradicated	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> ↓ (-)	<0.025 0.05 100	none	TAPC
29	66 F	wound infection moderate (right breast)	breast cancer	1 × 2 × 4	8	fair	unchanged	<i>S. aureus</i> (MRSA) ↓ <i>S. aureus</i> (MRSA)	12.5 12.5	none	AM-833
30	49 F	wound infection mild	(-)	1 × 2 × 6	12	good	unknown	(-) ↓ ND		none	CMX
31	65 M	wound infection moderate	perforative peritonitis	1 × 2 × 6	12	excellent	unchanged	<i>E. faecalis</i> ↓ <i>E. faecalis</i>	50 50	none	CMZ CPFX
32	61 M	periproctal abscess moderate	(-)	1 × 2 × 7	13	good	eradicated	<i>K. pneumoniae</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> ↓ (-)	0.025 >100	none	none
33	42 M	periproctal abscess moderate	atrial fibrillation WPW syndrome	1 × 2 × 8	15	good	eradicated	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	1.56	GOT ↑ GPT ↑	none
34	20 M	phlegmon moderate (leg)	(-)	1 × 2 × 5	10	excellent	eradicated	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	1.56	none	none
35	64 F	pleurisy mild	(-)	1 × 2 × 5	10	good	unknown	ND		none	CTM
36	78 F	wound infection mild	(-)	1 × 1 × 2	2	unknown	unknown	<i>P. anaerobius</i> ↓ ND	1.56	eruption	CTM

WPW syndrome : Wolff-Parkinson-White syndrome OFLX : ofloxacin ASPC : aspoxicillin TAPC : talampicillin
MRSA : methicillin-resistant *S. aureus* CTM : cefotiam CMZ : cefmetazole CMX : cefmenoxime CPFX : ciprofloxacin

(Fig. 12) で、術後 22 日目に胆汁中移行を検討した。血中濃度は 1 時間後の 47.7 μg/ml から漸減して 8 時間後には 2.48 μg/ml を示したのに対して、胆汁中濃度は 2 時間後に 13.2 μg/ml のピークに達し、8 時間後に

は 1.25 μg/ml まで減少した。

以上の 4 例を総合すると、胆汁中移行が極めて不良であった第 2 例を除けば、本剤の胆汁中濃度は投与後 2 時間でピークに達し、その値は約 10 ないし 20 μg/

ml で、血中濃度に比較し低いレベルであった。

3. 臨床使用成績

本剤を投与した外科的感染症 36 例の内 1 例が副作用によって脱落したために、臨床効果および細菌学的効果は 35 例を対象にして検討した。臨床効果については著効 12 例、有効 19 例、やや有効 3 例、無効 1 例で、有効率は 35 例中 31 例、88.6% であった。これを疾患別に見ると腹膜炎をはじめとして腹腔内膿瘍、胆道感染等いずれにおいても良好な成績が得られた (Table 5)。これらの内やや有効あるいは無効となった症例を検討した。症例 14 は急性虫垂炎による限局性腹膜炎であるが本剤の投与と手術により臨床的には改善したが、投与終了後 2 日目より遺残膿瘍の合併を認めたため、やや有効と判定された。細菌学的には *Bacteroides*

fragilis が菌交代で出現しており、latamoxef (LMOX) の投与によって改善した。症例 18 は胃癌に対する胃切除後の腹腔内膿瘍の症例で、本剤投与により一旦解熱したものの、10 日目より再度熱発を来したため、やや有効と判定された。検体が採取できず起炎菌は不明であるが、imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の投与により改善が得られた。症例 19 は S 状結腸癌の穿孔による汎発性腹膜炎の術後遺残膿瘍の症例である。進行癌に加えて術前 5 日間の穿孔状態が続いていた compromised host であり、本剤の投与に加えてドレナージを追加したにもかかわらず、臨床的には改善が見られず無効と判定された。また、本剤の投与終了後 IPM/CS を使用したが十分な改善は認められなかった。症例 29 は乳癌術後の創感染で、本剤の投与により

Table 5. Clinical efficacy of cefepime classified by infection

Diagnosis	Total cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Peritonitis	15	6	8	1		14/15
Intraabdominal abscess	6	1	3	1	1	4/6
Cholangitis·Cholecystitis	6	2	4			6/6
Liver abscess	1	1				1/1
Wound infection	3	1	1	1		2/3
Periproctal abscess	2		2			2/2
Phlegmon	1	1				1/1
Pleurisy	1		1			1/1
Total	35	12	19	3	1	31/35(88.6)

Table 6. Clinical efficacy of cefepime classified by isolates

Isolated organisms		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	
Single infection	aerobe	Gram (+)	<i>S. aureus</i>	3	1	1	1	2/3
			<i>S. haemolyticus</i>	1	1			1/1
			<i>E. faecalis</i>	1	1			1/1
		sub-total	5	3	1	1	4/5	
	Gram (-)	<i>E. coli</i>	2	1	1		2/2	
		<i>E. cloacae</i>	1	1			1/1	
		<i>C. diversus</i>	1	1			1/1	
		<i>P. aeruginosa</i>	1		1		1/1	
	sub-total	5	3	2		5/5		
	anaerobe	<i>P. anaerobius</i>	1	1			1/1	
Total		11	7	3	1	10/11(90.9)		
Mixed infection	2 isolates	8	1	7		8/8		
	3 isolates	6	2	3	1	5/6		
	4 isolates	1				0/1		
	Total	15	3	10	1	1	13/15(86.7)	
Unknown		9	2	6	1	8/9(88.9)		
Total		35	12	19	3	1	31/35(88.6)	

発赤は軽快したものの排膿は消失せず、やや有効と判定された。本症例の起炎菌は MRSA であった。

本剤投与による臨床効果を分離菌別に検討すると (Table 6), 単独菌感染では *S. aureus* の分離例で著効 1 例, 有効 1 例, やや有効 1 例 (MRSA), *E. coli* の分離例で著効 1 例, 有効 1 例など, 全体で 11 例中 10 例に有効以上の成績が得られた。複数菌分離例でも 15 例中 3 例が著効, 10 例が有効と, 良好な成績であった。

分離菌別に見た細菌学的効果 (Table 7) は, 単独菌感染では 11 例中 8 例が消失した。存続した 3 株の内, MRSA と *Enterococcus faecalis* は本剤に対し耐性で

あったが, *P. aeruginosa* に対する本剤の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。複数菌分離例では消失 10 例, 部分消失 2 例, 菌交代 3 例であった。全体では消失 16 例, 部分消失 2 例, 不変 3 例, 菌交代 5 例で除菌率は 26 例中 21 例, 80.8% と良好な結果が得られた。

本剤の投与に伴う副作用は 2 例に認められた。症例 3 では投与開始後 7 日目に下痢を来し, 投与中止と止痢剤の内服により 3 日後には軽快した。本剤との因果関係は“関係あるかもしれない”と判定された。また, 症例 36 では本剤の投与開始後 2 日目に全身の発疹が出現し, 投与を中止したところその 2 日後には発疹は

Table 7. Bacteriological effect of cefepime classified by isolates

Isolated organisms		No. of cases	Eradicated	Partially eradicated	Unchanged	Replaced	Eradication rate(%)	
Single infection	aerobe	Gram (+)	<i>S. aureus</i>	3	2		1	2/3
			<i>S. haemolyticus</i>	1	1			1/1
			<i>E. faecalis</i>	1			1	0/1
		sub-total	5	3		2	3/5	
		Gram (-)	<i>E. coli</i>	2	2			2/2
	<i>E. cloacae</i>		1				1/1	
	<i>C. diversus</i>		1	1			1/1	
	<i>P. aeruginosa</i>		1			1	0/1	
	sub-total	5	3		1	4/5		
	anaerobe	<i>P. anaerobius</i>	1				1/1	
Total		11	6		3	2	8/11 (72.7)	
Mixed infection	2 isolates	8	6	1		1	7/8	
	3 isolates	6	4	1		1	5/6	
	4 isolates	1				1	1/1	
	Total	15	10	2		3	13/15 (86.7)	
Total		26	16	2	3	5	21/26 (80.8)	

Table 8. Adverse reaction
diarrhea 1 case (2.8%)
eruption 1 case (2.8%)

Abnormal laboratory findings

Case no.	Examination	Before	During	After	Follow-up
3	GPT		7	71*	12
	Al-P		116	323*	205
	γ -GTP		5	78*	21
	LAP		29	106*	64
7	GOT	58*	82*	98*	19
	GPT	46*	193*	268*	27
33	GOT	25	36	41*	32
	GPT	18	33	62*	21
27	Eosino	3	12*	13*	8*

*Abnormal Total 4 cases (11.1%)

消失したので、因果関係は“たぶん関係あり”と判定された。この症例は2日目の投与中止により脱落症例として扱われた。臨床検査値の異常変動は4例に認められた。症例3ではGPT, Al-P, γ -GTP, LAPの軽度上昇を来した。症例7ではGOT, GPTの中等度上昇を、症例33では同じくGOT, GPTの軽度の上昇がみられた。以上の3例の肝機能異常は投与終了後の追跡調査で正常化が確認されており、また本剤との因果関係は“関係あるかもしれない”と判定された。また、症例27では投与中から投与終了後にかけて軽度の好酸球増多がみられ、追跡調査にて改善傾向が確認されている。因果関係は“たぶん関係あり”と判定された (Table 8)。

III. 考 察

新しい注射用セフェム系抗生物質であるCFPMについて、外科領域での検討を行った。本剤はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌に至るまで幅広い抗菌活性を持つとされており、今回の基礎的検討でも、グラム陰性桿菌のうち特に *E. coli*, *K. pneumoniae* に対する抗菌力は極めて優れた結果が得られたが、*P. aeruginosa* に対しては MIC₅₀/MIC₉₀ が 6.3 $\mu\text{g/ml}$ /50 $\mu\text{g/ml}$ と中等度の抗菌力であった。また、*S. aureus* に対しては今回用いた株の約半数が MRSA であったため、MIC としてはあまり芳しい結果が得られず PIPC よりやや優れた程度であったが、臨床検討例では分離された4株の *S. aureus* のうち MRSA を除く3株はすべて MIC が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ でかつ除菌されており、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) に対しては十分な抗菌力を持つものと考えられた。

本剤の胆汁中移行は1g静注後2時間で約10ないし20 $\mu\text{g/ml}$ のピークに達し、以後漸減するものと考えられる。これらの値はいずれも血漿中濃度より低く、本剤は低濃度胆汁移行群に属する薬剤と考えられるが、胆嚢壁内濃度は8.34ないし53.0 $\mu\text{g/g}$ と比較的良好的な結果が得られた。その他の体液および組織中への移行は、腹水が7.75ないし37.2 $\mu\text{g/ml}$ 、筋肉が3.67ないし18.6 $\mu\text{g/g}$ 、皮下脂肪が3.58ないし15.5 $\mu\text{g/g}$ のレベルであった。本剤の優れた抗菌力を考慮すれば、これらの結果は胆嚢炎をはじめとする胆道感染や軟部組織感染、腹膜炎に対する有用性を示唆するものである。

外科的感染症35例に対する本剤の有効率は88.6%と良好であり、除菌率も80.8%と満足すべき結果が得られた。副作用は下痢と発疹が1例ずつ、臨床検査値の異常変動は肝機能障害を主として4例に認められたが、いずれも重篤なものではなく、また投与終了後には改善が確認されており、臨床的に問題となることはなかった。

以上の基礎的・臨床的検討の結果、CFPMは外科的感染症に対して有用性のある薬剤と推察された。

〈関係協力機関〉 員弁厚生病院外科, NTT 東海総合病院外科, 高浜市立病院外科, 知多厚生病院外科, 尾西病院外科

文 献

- 1) 第38回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。Cefepime, 長崎, 1990
- 2) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 鈴木芳太郎, 土井孝司, 石川 周, 高岡哲郎: 外科領域における CS-1170 の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-5): 403~409, 1978
- 3) 柴田清人, 伊藤忠夫, 藤井修照, 品川長夫, 高橋英城: 外科領域における Cefazolin の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 18: 714~723, 1970
- 4) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌。Chemotherapy 32: 344~353, 1984
- 5) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 西 秀樹, 鈴木一也, 鈴木芳太郎, 恵美奈実, 土井孝司, 石川 周, 高岡哲郎: 外科領域における T-1220 の基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 25: 1271~1274, 1972
- 6) 真下啓明, 他: Minocycline の基礎および臨床的検討。Chemotherapy 18: 339~346, 1970
- 7) 由良二郎, 品川長夫, 鈴木芳太郎, 石川 周, 松垣啓司, 花井拓美, 柴田清人, 伊藤忠夫: 外科領域における Ceftriaxime の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-5): 511~517, 1980
- 8) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 鈴木一也, 土井孝司, 石川 周, 高岡哲郎: 外科領域における Cefotiam (SCE-963) の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-3): 427~433, 1979
- 9) 由良二郎, 品川長夫, 恵美奈実, 土井孝司, 石川周, 花井拓美, 松垣啓司, 柴田清人, 伊藤忠夫: 外科領域における 6059-S の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-7): 650~660, 1980

BACTERIOLOGICAL, PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFEPIME IN FIELD OF SURGERY

Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa, Akira Mizuno, Keiji Mashita
First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School,
Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies on cefepime, a new injectable cephem derivative, were performed in surgical patients, yielding the following results.

1) Antibacterial activity : MIC₅₀/MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were 6.3/100, $\leq 0.05/0.2$, $\leq 0.05/0.1$ and 6.3/50. Its antibacterial activity against *E. coli* and *K. pneumoniae* was equal or better than ceftizoxime and against *S. aureus* and *P. aeruginosa* was better than piperacillin.

2) Concentrations in tissues and body fluids : The peak level of cefepime in bile was 10~20 $\mu\text{g/ml}$, but this was low compared with the plasma level. Concentrations in gallbladder wall, ascites, muscle and fat were judged to be at a sufficient level.

3) Clinical results : Clinical efficacy and safety were evaluated in 36 patients. Clinical efficacy was excellent in 12, good in 19, fair in 3 and poor in 1. One patient was excluded from analysis. The overall efficacy rate was 88.6 %. Bacteriologically, the eradication rate was 80.8 % ; i.e. eradicated in 16, partially eradicated in 2, unchanged in 3 and replaced in 5. As side effects, diarrhea and eruption were each observed in 1 patient. Abnormal laboratory findings were observed in 4 patients, but these were not severe.