

Cefepime の体内動態と外科感染症における臨床効果

笠野 泰生・谷村 弘・杉本 恵洋・川口 富司・岩橋 誠
 落合 実・大西 博信・南 光昭・吹上 理・玉井美妃子
 上西 幹洋・福 昭人・井上 正也・山出 尚久・野口 浩平
 西本 憲生・坂口 俊文

和歌山県立医科大学消化器外科学教室*

新しい注射用セフェム系抗生物質 cefepime (CFPM) はグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有し、各種感染症における治療効果が期待されている。今回、我々は CFPM の体内動態を検討するとともに胆道感染症と腹膜炎に対する臨床効果を検討した。

1) CFPM 1 g 投与後の血中濃度は投与1時間後 44.4 $\mu\text{g/ml}$ であり、2時間後は 22.7 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間でも 8.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。半減期は 1.8 時間であった。

2) T チューブ挿入例における CFPM 1 g 投与後の最高胆汁中濃度は 17.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、腹腔内ドレーン挿入例における最高腹水中濃度は 127 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3) 臨床効果は 7 例中、著効 2 例、有効 4 例であった。胆道感染症の検出菌は *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Citrobacter freundii* で、腹膜炎症例からは好気性菌のほか *Bacteroides* や *Clostridium* などの嫌気性菌も検出されたが、すべて CFPM に感受性があり、その細菌学的効果は消失 2 例、一部消失 2 例であった。

なお、CFPM 投与の全例において、本剤の影響と思われる副作用や臨床検査値の異常変動は認めなかった。

Key words : Cefepime, 体内動態, 胆道感染症, 腹膜炎

ブリistol・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所で合成された cefepime (CFPM) は 7 位側鎖に α -methoxyimino-aminothiazole 基を導入したことによりグラム陰性桿菌に対する抗菌活性が特に増強され、3 位側鎖の N-methylpyrrolidinium 基と 2 位の carboxyl 基との間で分子内塩をつくるベタイン構造により *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌の外膜透過性が向上した新しい注射用セファロsporin 剤である¹⁾。今回、我々は胆道感染症・腹膜炎に対する治療薬としての CFPM の意義を検討する目的で、ヒト体内動態を検討し、更にその臨床効果の判定を行った。

I. 対象と方法

1. 体内動態の検討

1988 年 4 月より 1989 年 3 月までに開腹手術を受けた 7 例を対象とした (Table 1)。

1) 開腹手術症例 5 例に手術開始と同時に CFPM 1 g を 1 時間かけて点滴静注し、投与後反対側の肘静脈より採血し、血清を 1 ml 分離し、直ちに -20°C に凍結保存した。

3 例では膀胱内留置バルーンカテーテルより尿を 1 ml 採取し、直ちに -20°C に凍結保存した。

摘出臓器 (胆嚢, 脾, 膵, 大網, 皮下脂肪, 腹膜) は組織に付着した胆汁や血液を生理食塩水にて軽く洗浄して除去し、滅菌ガーゼにて水分を拭き取り、そのうち 0.5~1 g を直ちに -20°C に凍結保存した。

2) T チューブ挿入症例 2 例に CFPM 1 g を 1 時間かけて点滴静注し、点滴開始より 6 時間、毎時胆汁 2 ml を採取し直ちに -20°C に凍結保存した。

3) 腹腔内ドレーンを挿入した 2 例 (前記開腹手術症例と重複) において術後 CFPM 1 g を 1 時間かけて点滴静注し、点滴開始より 30 分、1, 2 時間後に腹水 2 ml を採取し直ちに -20°C に凍結保存した。

これらの試料中の薬剤濃度は *Morganella morganii* IFO3848 を検定菌とする薄層ディスク法による bioassay 法により測定した。

2. 臨床効果の判定

1989 年 4 月より 1989 年 10 月までに入院した胆道感染症 3 例と腹膜炎 4 例の 7 例を対象とした (Table

*〒640 和歌山市七番丁 27

Table 1. Patient profile (pharmacokinetics)

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Operation method
1	57	M	gastric cancer	subtotal gastrectomy
2	66	F	cholecystolithiasis	cholecystectomy
3	74	F	esophageal hiatus hernia	repairment of hernia
4	76	M	gastric cancer	total gastrectomy, splenectomy resection of pancreas tail
5	56	M	pancreas head cancer	gastrojejunostomy
6	41	F	cholecystocholedocholithiasis	cholecystectomy T-tube drainage
7	76	M	cholecystocholedocholithiasis	cholecystectomy T-tube drainage

2). CFPM 1 g を 1 日 2 回 3~8 日間点滴静注した。

臨床効果の判定は、原則として、自覚的症候の寛解および触診による圧痛、腹壁筋性防御、Blumberg 徴候など他覚的所見の著しい改善、解熱、白血球数、CRP の正常化が 5 日以内に得られたものを著効、これらの炎症症状の大部分が 7 日以内に改善したものを有効、一部の改善が認められたものをやや有効とし、全く症状の改善が得られなかったものを無効とした。

また、菌検索のため、手術時または T チューブから得られた膿汁または胆汁を嫌気性菌輸送用容器ケンキポーターに採り、菌の分離、同定を行い、接種菌量 10^6 と 10^8 cells/ml にて CFPM の MIC を測定した。

さらに、自覚症状、他覚所見を観察し、また血液生化学的検査を行い、副作用や臨床検査値異常変動をチェックした。

II. 結 果

1. 体内動態

1) CFPM の血中濃度

CFPM 1 g 投与 1 時間後、すなわち点滴終了直後の血中濃度は最高 53.8 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 44.4 $\mu\text{g/ml}$ であり、2 時間後は 22.7 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間でも 8.63 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお、半減期は 1.8 時間であった (Fig. 1)。

2) CFPM の尿中移行

尿中濃度は最高 3,940 $\mu\text{g/ml}$ で、1~2 時間にピークを示した (Fig. 2)。

3) CFPM の胆管胆汁中移行

2 例の T チューブ挿入例で測定した最高胆汁中濃度は 17.5 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 3)。また、胆嚢摘出 2 例においては胆管の閉塞した 1 例での胆嚢内胆汁中濃度は 10.8 $\mu\text{g/ml}$ (薬剤投与 4.75 時間後) であり、胆管の開存している 1 例での胆管胆汁中濃度は 4.26 $\mu\text{g/ml}$

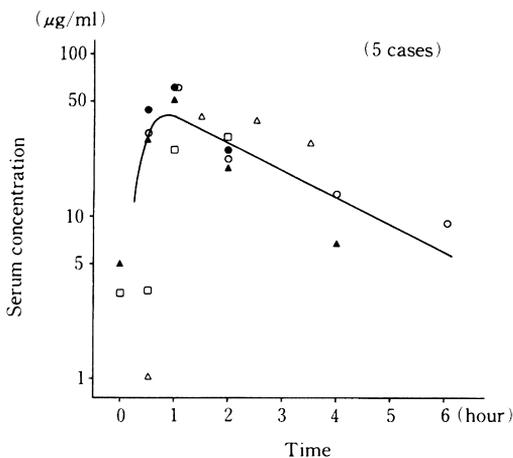


Fig. 1. Serum concentration of cefepime

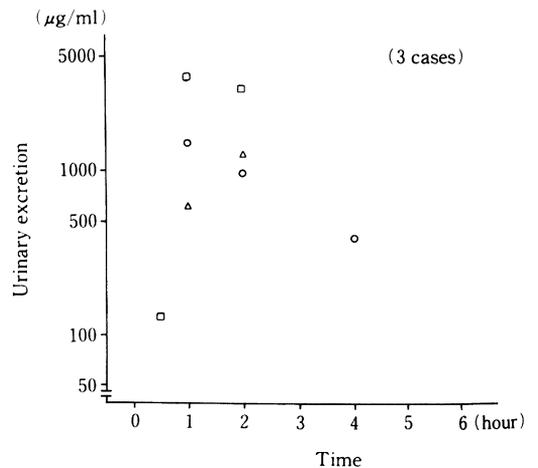


Fig. 2. Urinary excretion of cefepime

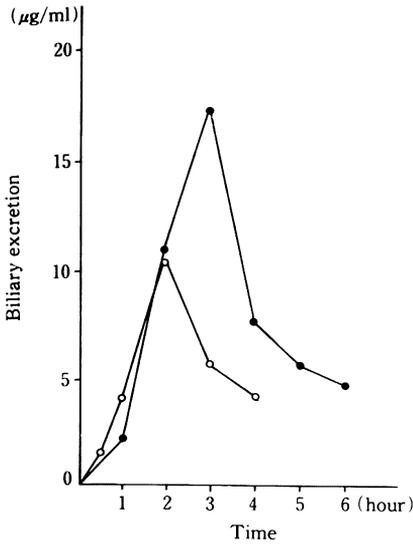


Fig. 3. Biliary excretion of cefepime

ml (薬剤投与 45 分後) であった。

4) CFPM の腹水中移行

2 例の腹腔ドレーン挿入例で測定した最高腹水中濃度は 127 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 4)。

5) CFPM の腹部各組織内移行

胆嚢は 23.4 $\mu\text{g/g}$, 脾は 7.21 $\mu\text{g/g}$, 脾は 3.96 $\mu\text{g/g}$ であった。大網は 2 時間以内で 5.24 $\mu\text{g/g}$ であったが皮下脂肪は 2 時間以内で 16.6 $\mu\text{g/g}$ を示した。腹膜は 2 時間以内で 9.10 $\mu\text{g/g}$ であった (Fig. 4)。

2. 臨床効果

CFPM を 1 日 2 g, 3~8 日間点滴静注にて投与した際の臨床効果は, Table 2 に示すように, 胆道感染症 3 例では著効 1 例, 有効 1 例, やや有効 1 例であった。また, 腹膜炎 4 例では著効 1 例, 有効 3 例であった。全体の臨床効果は 7 例中, 著効 2 例, 有効 4 例であった。

症例 4 の臨床経過を示す。穿孔性虫垂炎による腹膜炎に対して CFPM を投与したところ, 術後 2 日目に

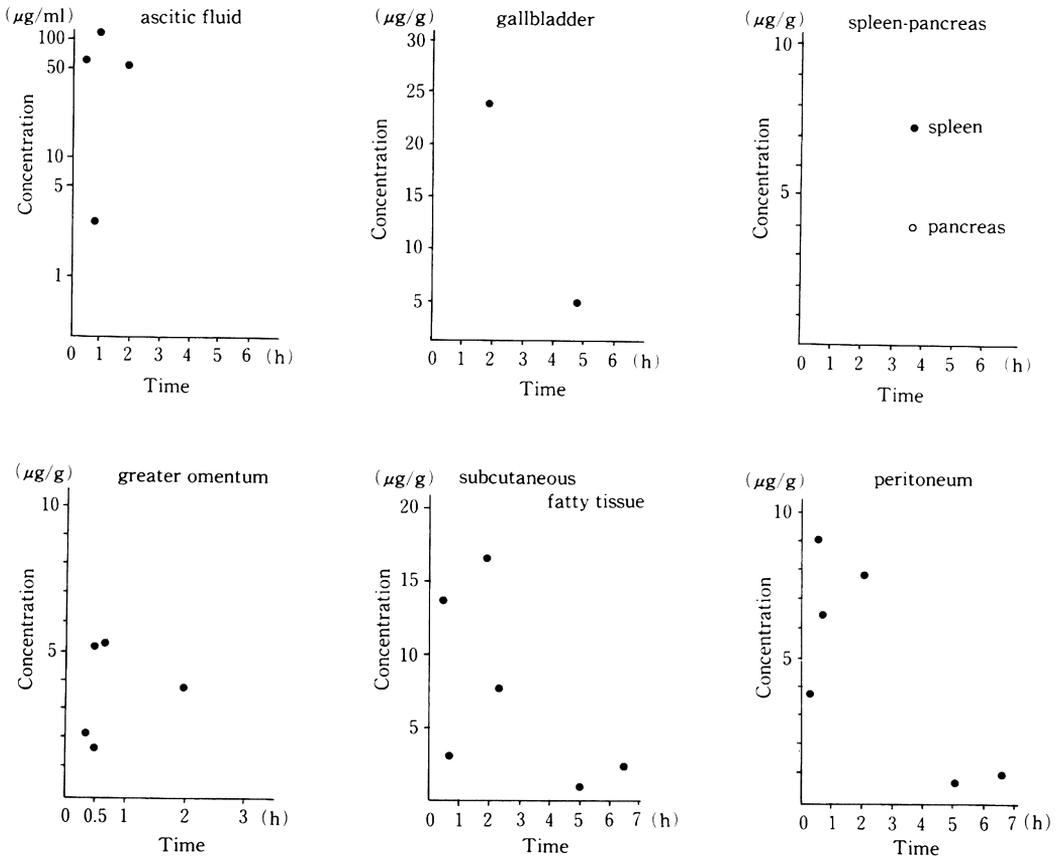


Fig. 4. Concentration of cefepime in ascitic fluid and abdominal organs

Table 2. Clinical results of cefepime

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Cefepime			Isolated organisms	MIC of cefepime 10 ⁶ /ml	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side-effects
			Daily dose (g/day×times)	Duration (days)	Total dose (g)					
1	72 M	cholangitis/choledocholithiasis	1×2	3	6	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecium</i>	0.025 <0.025 >100	fair	partially eradicated	—
2	76 M	cholangitis/choledocholithiasis	1×2	8	16	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	0.025 100	excellent	unknown	—
3	65 F	acute obstructive suppurative cholangitis	1×2	8	15	<i>E. coli</i> <i>C. freundii</i>	<0.025 0.05	good	eradicated	—
4	49 M	peritonitis/appendicitis	1×2	4	7	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	— —	excellent	eradicated	—
5	14 M	peritonitis/appendicitis	1×2	4	8	<i>E. coli</i> <i>B. vulgatus</i> <i>P. anaerobius</i>	0.025 12.5 0.78	good	partially eradicated	—
6	23 F	peritonitis/appendicitis	1×3 1×2	1 5	13	<i>P. asaccharoliticus</i>	0.025	good	unknown	—
7	49 M	peritonitis/jejunal perforation (strangulation)	1×2	5	9	<i>C. perfringens</i> <i>E. durans</i>	0.2 12.5	good	unknown	—

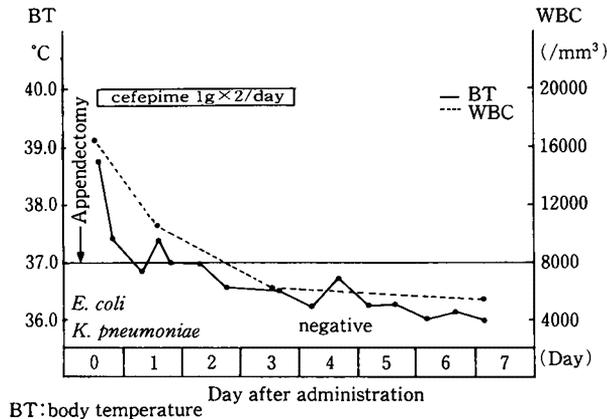


Fig. 5. Clinical course of peritonitis (case 4)

は体温が、3日目には白血球数が正常に戻りドレーン排液からの細菌も3日目に消失し、著効とした (Fig. 5)。

細菌学的効果については、胆道感染症から *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus* sp.が検出されたが、後者を除いてCFPMに感受性があった。腹膜炎症例からは好気性菌のほか *Clostridium* や *Bacteroides* などの嫌気性菌も検出されたが、すべてCFPMに感受性があった。

細菌学的効果は、2例で消失、2例は一部消失であった。また、すべての症例で副作用および臨床検査値異常変動は認めなかった (Table 2)。

III. 考 察

外科感染症に対する薬剤の選択にあたっては、その起炎菌に対して抗菌力を十分に発揮できる抗生物質のうちから組織内移行のよいものを選ぶことが原則である²⁾。今回、CFPMの体内動態を検討した結果、CFPM 1g投与にて胆汁中に 17.5 μg/mlの移行を示し、決し

て良好な移行を示すとはいえなかった。しかし、今回の検討で胆汁より分離された起炎菌には *Enterococcus* sp.を除いて良好な MIC が得られ、本剤の抗菌力が極めて優れていることが示された。

一方、血清蛋白結合率は 16% と低く、血中では大部分が遊離体として存在することから、腹水中移行は最高 127 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と極めて良好な移行を示し、腹膜炎にはその効果が大きいと期待される。実際、今回の検討でもすべての腹水中からの分離菌に有効な MIC が得られ、嫌気性菌に対しても有効であることが確認された。

我々はすでに ceftazidime (CAZ) と aspoxicillin (ASPC) の血清蛋白結合率が低いことに注目して、その同時投与でいずれも良好な腹水中移行を示し、その結果、相加、相乗作用により優れた臨床効果を示すことを明らかにした。今回、CFPM もそれらよりもさらに良好な腹水中移行を示すことが明らかとなり、腹腔

ドレーンからの methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 検出が問題となっている外科手術では³⁾ *S. aureus* にも期待できる本剤の初期治療^{4,5)}には有用であると考えられる。ただし、*P. aeruginosa* に対しては適当な症例がなく評価ができなかった。

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) 谷村 弘: 胆道感染症と腹膜炎。難治性感染症とその対象(上田 泰, 清水喜八郎編), P79~94, メディカルジャーナル社, 東京, 1987
- 3) 谷村 弘, 落合 実, 井上正也, 石本喜和男, 青木洋三: 消化器外科術後の MRSA 腸炎。腫瘍と感染 2: 699~702, 1989
- 4) 上田 泰, 谷本晋一, 浦部昌夫, 熊本悦明, 谷村 弘: Empiric therapy. 診断と治療 76: 2307~2321, 1988
- 5) 谷村 弘: Empiric therapy 4, 外科系感染症。Medicament News No. 1247: 10~11, 1989

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL STUDIES OF CEFEPIME FOR SURGICAL INFECTION

Yasuo Kasano, Hiroshi Tanimura, Yoshihiro Sugimoto,
Tomiji Kawaguchi, Makoto Iwahashi, Minoru Ochiai,
Hironobu Ohnishi, Mitsuaki Minami, Satoshi Fukiage,
Mikiko Tamai, Mikihiko Uenishi, Akihito Fuku, Masaya Inoue,
Naohisa Yamade, Kohei Noguchi, Norio Nishimoto,
Toshifumi Sakaguchi

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College,
27-Shichibancho, Wakayama 640, Japan

The kinetic profile of cefepime (CFPM), a new cephem antibiotics, which is highly active against Gram-negative bacilli was clarified and its clinical efficacy in biliary tract infections and peritonitis was investigated.

1) When 1 g of CFPM was intravenously given to patients, the blood concentration reached 44.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 hour after administration. The blood concentrations 2 and 6 hours after administration were 22.7 and 8.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively. The half-life was 1.8 hour.

2) The biliary concentration at a dose of 1 g was determined in two patients with an indwelling T-tube, showing that the peak level was 17.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The concentration in ascitic fluid in a patient undergoing abdominal drainage showed a peak level of 127 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

3) The clinical efficacy was excellent in 2 and good in 4 cases. The isolated organisms from biliary tract infections were *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Citrobacter freundii*. The isolated organisms from peritonitis were not only aerobes but also anaerobes such as *Bacteroides* and *Clostridium*. All these organisms were sensitive to CFPM. Bacteria were eradicated in 2 cases.

None of the patients given CFPM had side effects or abnormal laboratory data attributable to this antibiotic.