

外科領域における Cefepime の臨床的効果 および血清・胆汁中濃度の検討

淵本 定儀・折田 薫三

岡山大学医学部第一外科教室*

上田 祐造・桑田 康典

国立福山病院外科

木村 秀幸・片岡 和男・間野 清志

岡山済生会総合病院外科

小林 直哉・笠原 潤治

中国中央病院外科

小長 英二

国立岩国病院外科

新しい cephem 系注射用抗生物質 cefepime の外科領域における有用性を臨床効果および体液内移行の面から検討した。15 例の外科的感染症に対し、本剤を 1 回 0.5~2.0 g, 1 日 2 回で静注または点滴静注した。その結果、腹膜炎 7 例では著効 2 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。術後の手術創感染症 6 例では有効 5 例、やや有効 1 例で術後の腹腔内感染症 1 例、回盲部膿瘍の 1 例は共に有効であった。したがって、有効率は 80.0 % であった。細菌学的には *Enterococcus faecalis*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecium* などに高い MIC 値を示したが臨床効果とは必ずしも相関しなかった。15 例のいずれも自他覚的副作用は認めず、1 例にのみ臨床検査値異常変動 (GOT, GPT の上昇) が認められた。血清中および胆汁中濃度は T-チューブが挿入された 3 例において検討した。本剤 1.0 g を 30 分かけて点滴静注したところ血清中濃度は 30 分後 37.4 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後 28.77 $\mu\text{g/ml}$ を示し、その後漸減し 4 時間後に 9.48 $\mu\text{g/ml}$ となった。しかし、胆汁中濃度は症例によるばらつきがみられ、30 分後のピーク値がそれぞれ 28.3 $\mu\text{g/ml}$, 17.8 $\mu\text{g/ml}$, 5.25 $\mu\text{g/ml}$ となった。

Key words : Cefepime, 外科感染症, 胆汁中濃度

新しく開発されたセファロsporin 系注射用抗生物質 cefepime (CFPM) はグラム陽性菌、陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを示し、また、各種細菌の産生する β -lactamase に対し極めて安定であると言われている。

我々は 15 例の外科的感染症に対し本剤を使用し、その有効性と安全性の検討を行った。また、同時に 3 例の手術後患者について胆汁ないし、血清中への本剤の移行を検討した。

I. 対象および方法

(1) 臨床効果の検討

岡山大学医学部第一外科および関連病院で経験した外科的感染症のうち 15 例を対象とした。男女別では男

8 名、女 7 名で、年齢は 19 歳から 86 歳、平均 56.9 歳であった。その内訳は腹膜炎 7 例、創部感染症 6 例、術後腹腔内感染症 1 例、回盲部膿瘍 1 例であった。

CFPM の投与方法は 1 回 1.0~2.0 g を生理食塩水またはブドウ糖溶液に溶解して、1 日 2 回、静脈内に one shot または点滴注射した。溶解液量は one shot 静注では 20 ml, 点滴静注では 100 ml とした。投与期間 は 4 日以上、14 日以内とした。

細菌学的検討のための検体は原則として薬剤の投与前・中・後にケンキポーターを用いて採取した。また、可能なかぎり分離菌の MIC 値を測定した。

臨床効果の判定は著効、有効、やや有効、無効、判定不能で行った。判定基準は、本剤投与 3 日で自他覚

*〒700 岡山市鹿田町 2-5-1

所見の消失または改善したものを著効、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を有効、投与7日で症状になんらかの改善がみられたものをやや有効とした。また、7日以上投与しても不変あるいは悪化したものを無効としたが、疾患の種類も考慮し、主治医の判断も重視した。細菌学的効果は消失、減少または一部消失、菌交代、不変、不明で判定した。主治医による臨床的有用性は極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、判定不能に分けて施行した。また、薬剤の投与前、中、後に血液生化学検査を施行し、自他覚的副作用の判定も同時に行った。

(2) 薬剤の体液内移行の検討

肝細胞癌、肝門部胆管癌、肝癌合併総胆管結石などの術後に総胆管にTチューブドレナージを施行した症例のうち3例を対象とし、CFPM 1.0 gを生理食塩水100 mlに溶解し30分かけて点滴静注後、経時的にTチューブ胆汁内への移行を測定した。同時に末梢静脈血を採取し血清中のCFPM濃度を測定した。これら3症例では検査の1週間以内に他の抗生物質の投与はなされておらず、肝機能は2例に軽度の異常変動が認められたが本剤の投与による悪化はなかった。胆汁中および血清中濃度の測定は高速液体クロマトグラフィー法(HPLC)によった。

II. 結 果

(1) 臨床効果の検討

CFPMが投与された15例の内訳は腹膜炎7例、創部感染症6例、腹腔内感染症1例、回盲部膿瘍1例であった(Table 1)。薬剤投与は、静注または点滴静注がなされた。投与量は1回0.5~2.0 gで1日2回投与がなされた。投与期間は5~15日間(平均9.3日)で総投与量は7.0~56.0 g(平均24.8 g)であった。

臨床効果は著効2例、有効10例、やや有効2例、無効1例で著効・有効を含めた有効率は80.0%であった。

無効の1例は30歳女性で左下腹部痛で来院し、虫垂炎の診断が確定しえずcefotiam, piperacillin投与がなされたが、腹膜炎症状を呈し緊急開腹となった。術後にCFPM投与により一時解熱傾向、白血球減少を認めたが5日後より再度発熱、白血球増多を来し、aztreonam, clindamycinの併用により軽快したので無効と判定された。

疾患別にみると腹膜炎では著効2例、有効3例、やや有効1例、無効1例であった。創感染では有効5例、やや有効1例であった。その他の外科的感染症ではいずれも有効であった。

細菌学的には、15例中すべての患者より起炎菌が分

離され、最も多かったのは*Escherichia coli* 4株で、次いで*Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*が3株ずつ、*Bacteroides vulgatus*, *Klebsiella pneumoniae*, coagulase negative staphylococci (CNS), *Enterobacter cloacae*, *Bacteroides fragilis*が2株ずつ、また*Proteus mirabilis*, *Bacteroides distasonis*, *Streptococcus sanguis* II, *Streptococcus salivarius*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)が1株ずつであった。これらのうち2種以上の細菌による混合感染症例は8例(53.3%)で、腹膜炎では5/7例を占めた。細菌学的効果は消失7例(53.8%)、一部消失3例(23.1%)、菌交代2例(15.4%)、不変1例(7.7%)、不明2例であった。菌交代を示した症例は、1例は*E. coli*, *E. faecalis*より、他の1例はMRSAよりいずれも*E. faecium*へと代わったものであった。不明の2例は、投与後の細菌学的検査が施行されなかったものである。

これらの分離菌に対するCFPMのMIC値はMRSA, *E. faecalis*, CNS 1株では50 µg/ml以上であったが、その他の分離菌に対してはいずれも良好な感受性を示した。

副作用はみるべきものではなく、血液・尿等の検査に異常変動はなかった。しかし1例(6.7%)に投与中止時にGOT(22→58→20IU/l), GPT(12→64→21IU/l)の上昇を認めたが、6日後に正常に復した。

(2) 薬剤の体液内移行の検討

体液内移行を検討した3症例(Table 2)における血清中濃度(Table 3, Fig. 1)および胆汁中濃度(Table 4, Fig. 2)について検討した。

症例1では、投与30分後の血清中濃度は測定できなかったが、投与1時間後に27.2 µg/mlを示し、胆汁内濃度は、投与30分後に17.8 µg/mlのピーク値を示した。

症例2においても、投与30分後の血清中濃度は測定できなかったが、投与1時間後に32.3 µg/mlを示し、胆汁内濃度は、投与30分後に28.3 µg/mlのピーク値を示した。

症例3では、投与30分後に血清中濃度は37.4 µg/mlを示し、胆汁内濃度は5.25 µg/mlのピーク値を示した。

III. 考 察

CFPMは注射用セファロsporin系抗生物質として開発され、グラム陽性菌、陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトラムを示し、特に*S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*等のグラム陽性菌から、*P. aeruginosa*等

Table 1. Clinical and bacteriological effect of cefepime in surgical infection

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Previous chemotherapy	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism (before) ↓ (after)	MIC 10 ⁴ (μg/ml)	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side-effects
1	19	F	peritonitis (perforated appendicitis)	—	1.0 × 2	5	10.0	<i>B. vulgatus</i> ↓ —	6.25	excellent	eradicated	—
2	30	F	peritonitis (perforated appendicitis)	cefotiam piperacillin	2.0 × 2	7	28.0	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>E. faecium</i>	0.025 > 100 > 100	poor	replaced	—
3	67	M	peritonitis (perforated sigmoid colon diverticulum)	cefotiam	2.0 × 2	13	50.0	<i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i> <i>B. distasonis</i> ↓ <i>C. freundii</i> <i>E. coli</i>	0.05 0.025 12.5 12.5 0.05	good	partially eradicated	—
4	80	F	peritonitis (acute appendicitis)	cefmetazole	2.0 × 2	8	32.0	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>		excellent	partially eradicated	—
5	67	M	peritonitis (perforated duodenal ulcer)	—	1.0 × 2	8	16.0	<i>S. sanguis</i> II <i>S. salivarius</i> ↓ ND	0.2 0.05	fair	unknown	GOT ↑ GPT ↑
6	86	F	peritonitis (acute appendicitis)	—	1.0 × 2	9	18.0	<i>E. coli</i> <i>B. vulgatus</i> ↓ —	0.025 6.25	good	eradicated	—
7	31	F	peritonitis (perforated duodenal ulcer)	—	1.0 × 2	9	18.0	CNS ↓ —	6.25	good	eradicated	—
8	34	M	wound infection (perforated appendicitis)	cefotiam latamoxef clindamycin	1.0 × 2	7	14.0	<i>B. thetaiotaomicron</i> ↓ —	12.5	good	eradicated	—
9	40	M	wound infection (ascending colon cancer)	cefmenoxime	1.0 × 2	7	14.0	<i>B. fragilis</i> ↓ <i>B. fragilis</i>		fair	unchanged	—
10	72	M	wound infection (adherent ileus)	flomoxef imipenem	1.0 × 2	9	17.0	<i>P. aeruginosa</i> ↓ ND	3.13	good	unknown	—
11	60	F	wound infection (gastric cancer)	cefuzonam imipenem SBT/CPZ	0.5 × 2	7	7.0	CNS ↓ —	50	good	eradicated	—
12	81	M	wound infection (rectal cancer)	cefotiam ceftazidime	2.0 × 2 1.0 × 2	10 5	50.0	<i>S. aureus</i> (MRSA) ↓ <i>E. faecium</i>	> 100 > 100	good	replaced	—
13	52	F	wound infection (ulcerative colitis)	cefmetazole	1.0 × 2	11	22.0	<i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>E. faecalis</i>	0.05 50 50	good	partially eradicated	—
14	72	M	abdominal infection (hemorrhagic gastric ulcer)	cefmetazole	1.0 × 2	10	20.0	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> ↓ —	0.78 0.2	good	eradicated	—
15	63	M	ileocecal abscess (perforated cecal diverticulum)	ceftizoxime	2.0 × 2	14	56.0	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> ↓ —	0.025 50	good	eradicated	—

CNS : coagulase negative staphylococci SBT/CPZ : sulbactam/cefoperazone ND : not done
 MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*

Table 2. Patient profile and laboratory findings in the evaluation of the cefepime level in the serum and bile									
Patient no.	Age(y) Sex	Body weight(kg)	Diagnosis	Laboratory findings					
				GOT	GPT	Al-P	γ-GTP	LDH	t-Bil
1	61 M	68.5	HCC	26	21	155	55	283	0.71
2	70 M	47.5	bile duct cancer	54	55	278	137	404	1.2
3	58 F	54.0	HCC	55	47	237	41	374	1.64

HCC : hepatocellular carcinoma

Table 3. Serum concentration of cefepime following intravenous injection of 1.0g									
Patient no.	Age(y) Sex	Serum concentration of cefepime(μg/ml)							
		Before	0.5	1	2	3	4	(h)	
1	61 M	UD	ND	27.2	16.2	ND	9.29		
2	70 M	UD	ND	32.3	22.9	ND	9.66		
3	58 F	UD	37.4	26.8	ND	10.7	ND		
Average		—	37.4	28.77	19.55	10.7	9.48		

UD : undetected (≦0.5μg/ml) ND : not done

Table 4. Bile concentration of cefepime following intravenous injection of 1.0g									
Patient no.	Age(y) Sex	Bile concentration of cefepime(μg/ml)							
		Before	0.5	1	2	3	4	24	(h)
1	61 M	UD	17.8	13.2	9.7	ND	6.77	UD	
2	70 M	UD	28.3	24.5	18.4	ND	8.64	UD	
3	58 F	UD	5.25	4.44	2.73	1.64	ND	UD	

UD : undetected (≦1μg/ml) ND : not done

を含むグラム陰性菌まで優れた抗菌作用を示し、各種細菌の産生するβ-lactamase に対して極めて安定であると言われている¹⁾。

また、一般臨床試験において各種感染症に対して有効率 79.0 % の優れた臨床効果を示すとされている²⁾。

今回の我々の 15 例の外科的感染症に対する検討では、12 例に著効または有効が認められ、有効率は 80.0 % であった。疾患別では、腹膜炎では 5/7 例に有効であり、創感染症では 5/6 例に有効を認めた。また、術後腹腔内感染 1 例、回盲部膿瘍 1 例においてはいずれも有効であった。先行抗生剤のない 4 例では、1 例がやや有効、2 例が有効、1 例が著効であった。一方、先行

抗生剤無効例の他の 11 例では、9/11 例 (81.8 %) に有効以上の結果を認め、先行抗生剤の有無による臨床効果には差が認められなかった。このことは本剤が各種β-lactamase に安定で、その親和性が低いため耐性株が少ないことによるものと思われた。

今回採取された分離菌に対し可能な限り MIC 値を測定したが、*E. faecalis* の 4 株、*E. faecium* の 2 株、CNS の 1 株、MRSA の 1 株に MIC 値 50 μg/ml 以上を認めた。しかし、これらが分離された 5 症例を検討すると、投与前 *E. coli* と *E. faecalis* の混合感染で治療後 *E. faecium* に菌交代を示した 1 例が悪化を示したのみで、他はすべて有効以上の効果を示していた。

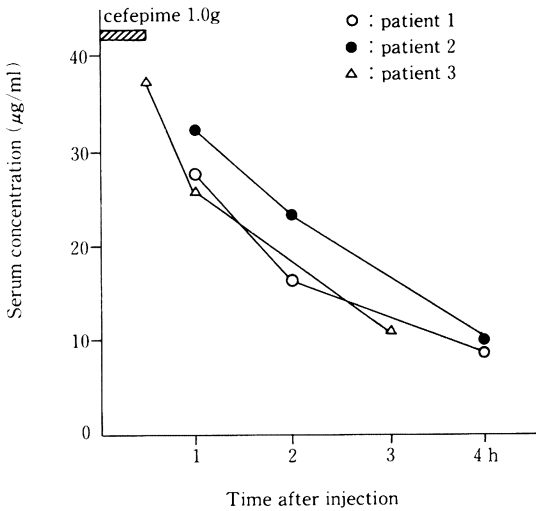


Fig. 1. Serum concentration of cefepime following intravenous injection of 1.0g

また、細菌学的にも *E. cloacae* と *E. faecalis* の混合感染の1例のみで *E. faecalis* が残存したが、他の例ではすべてこれらの菌は消失していた。その他のグラム陽性菌、グラム陰性菌には MIC 値 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の強い抗菌力を示した。

副作用はみるべきものがなく、1例にのみ軽度の肝機能異常が認められたが、十二指腸潰瘍穿孔の術後でもあり、本剤との因果関係は明らかでないが今後更に検討する必要があると思われた。

体液内移行の検討では、血清中濃度は比較的ばらつきが少なく、30分で最高値を示し、以後漸減したが、投与後3~4時間でも $10 \mu\text{g/ml}$ 前後の濃度が得られており、今回の MIC 値の検討からみて十分な血中濃度が得られていた。また、胆汁中への移行はばらつきがみられ、30分後のピーク値がそれぞれ $28.3 \mu\text{g/ml}$, $17.8 \mu\text{g/ml}$, $5.25 \mu\text{g/ml}$ となった。血中濃度と胆汁中濃度は必ずしも相関を示さなかったが、血中濃度と同様の濃度推移パターンを示した。

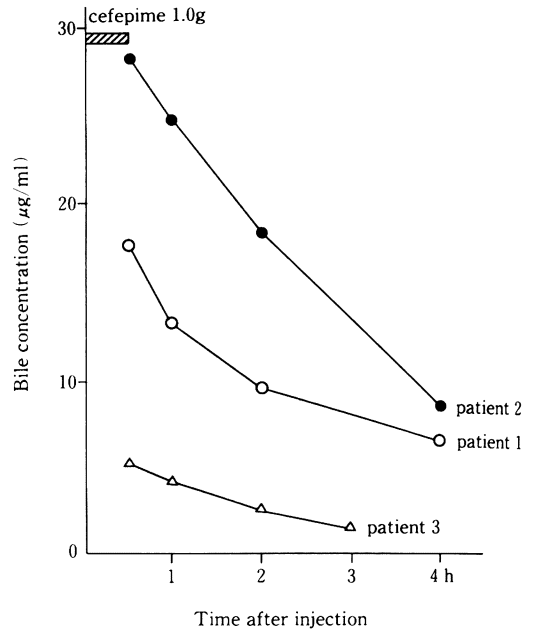


Fig. 2. Bile concentration of cefepime following intravenous injection of 1.0g

本剤は、ceftazidime (CAZ) と同様に低濃度の胆汁移行を有する薬剤と考えられるが³⁾、優れた抗菌力を考慮すれば、胆嚢炎をはじめとする胆道感染症に対して、有効性が期待できるものと考えられた。

文 献

- 1) Kessler R E, Bies M, Buck R E, Chisholm D R, Pursiano T A, Tsai Y H, Misiek M, Price K E, Leitner F: Comparison of a new cephalosporin, BMY 28142, with other broad-spectrum β -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 27 (2): 207~216, 1985
- 2) 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
- 3) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。Ceftazidime, 東京, 1982

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFEPIME IN THE
FIELD OF SURGERY

Sadanori Fuchimoto¹⁾, Kunzo Orita¹⁾,
Yuzo Ueda²⁾, Yasunori Kuwata²⁾,
Hideyuki Kimura³⁾, Kazuo Kataoka³⁾, Kiyoshi Mano³⁾,
Naoya Kobayashi⁴⁾, Junji Kasahara⁴⁾, Eiji Konaga⁵⁾

¹⁾1st Department of Surgery, Okayama University Medical School,
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

²⁾Department of Surgery, National Fukuyama Hospital

³⁾Department of Surgery, Okayama Saiseikai General Hospital

⁴⁾Department of Surgery, Chugoku Chuo Hospital

⁵⁾Department of Surgery, National Iwakuni Hospital

The clinical usefulness of cefepime (CFPM), a new injectable cephem antibiotic, was evaluated with respect to clinical efficacy and distribution to human body fluids. The drug was administered to 15 cases with surgical infection by bolus or drip intravenous injection at a dose of 0.5~2.0 g twice a day. In 7 cases of peritonitis, the clinical efficacy was "excellent" in 2 cases, "good" in 3, "fair" in 1 and "poor" in 1. In 6 cases of postoperative infection, it was "good" in 5 and "fair" in 1. In each case of postoperative abdominal sepsis and ileocecal abscess, "good" efficacy was obtained. Thus, the overall efficacy rate was 80.0 %. Bacteriologically, CFPM had high MIC values against several strains such as *Enterococcus faecalis*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium*, but the bacteriological response was not always correlated with the clinical efficacy. No symptoms or signs associated with side effects were observed. Abnormal laboratory findings after CFPM therapy were observed in only 1 case (elevations of GOT and GPT). The drug levels in the serum and bile were evaluated in 3 cases in which a T-tube was inserted into the bile duct. Mean serum concentrations of CFPM were 37.4 $\mu\text{g/ml}$ at 30 min after administration, and 28.77 $\mu\text{g/ml}$ at 1 h, respectively. The levels gradually decreased thereafter to 9.48 $\mu\text{g/ml}$ after 4 hours. However, there was considerable case-to-case variation in biliary levels of CFPM with the peak values, reached after 30 min, being 28.3, 17.8 and 5.25 $\mu\text{g/ml}$ in the respective three cases.