

外科領域における Cefepime の基礎的・臨床的検討

横 山 隆・檜 山 英 三

広島大学医学部総合診療部*

児 玉 節・竹末 芳生・沖田 光昭・中光 篤志

瀬 分 均・今村 祐司・村上 義昭・宮本 勝也

津村 裕昭・松浦雄一郎

広島大学医学部第一外科学教室

新しい注射用 cephem 系抗生物質である cefepime について外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、次のような結果を得た。

1. 抗菌力：消化器外科患者から臨床分離した *Staphylococcus aureus* で methicillin の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) では高い MIC を示したが、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 未満の菌株 (methicillin sensitive *S. aureus*) では良好な抗菌力を示した。Coagulase negative staphylococci では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 91 % の株が分布し比較的良好な抗菌力を示した。*Enterococcus* sp. では耐性菌が多く認められた。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *Enterobacter* sp. では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ の MIC のピーク値を示し、優れた抗菌力を示した。*Pseudomonas aeruginosa* では MIC のピーク値が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。*Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Pseudomonas cepacia* ではいずれも一部に耐性菌が認められた。

2. 臨床的検討：Cefepime を腹膜炎 4 例、術後腹腔内感染 4 例、術後創感染 2 例、胆管炎 1 例の消化器外科感染症 11 例に使用した。その結果、有効 8 例、やや有効 2 例、判定不能 1 例で有効率 80 % の成績であった。投与中の自他覚的所見では異常を認めず、投与前後の臨床検査値の異常は 3 例に認められた。

以上のことから cefepime は外科領域、ことに消化器外科においてはしばしば認められるグラム陰性桿菌感染症に対して有効な薬剤と考えられた。

Key words : Cefepime, 注射用セフェム剤, 抗菌力, 外科領域感染症

Cefepime (CFPM, 以下本剤) は Bristol-Myers Squibb 研究所株式会社に開発された新しい注射用 cephem 系抗生物質である。本剤の特徴はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有すること、各種の細菌の産する β -lactamase に対して安定であるとされている¹⁾。外科領域、ことに消化器外科領域の各種感染症の起炎菌は現在極めて多様化してきており、また β -lactamase 産生菌も増加している²⁾。したがってこのような特徴を有する本剤は現在の消化器外科領域の感染症にとって有力な治療手段となる可能性を有している。

今回我々は本剤の提供を受け、外科、ことに消化器外科領域における若干の基礎的、臨床的検討を行った

ので報告する。

I 基礎的検討

1) 材料および方法：平成 1 年度に広島大学第一外科に入院加療を行った主として消化器外科患者病巣から分離した *Staphylococcus aureus* 32 株, coagulase negative staphylococci (CNS) 44 株, *Enterococcus* sp. 63 株, *Escherichia coli* 45 株, *Klebsiella pneumoniae* 15 株, *Klebsiella oxytoca* 7 株, *Enterobacter* sp. 21 株, *Citrobacter freundii* 9 株, *Morganella morganii* 17 株, *Serratia marcescens* 9 株, *Pseudomonas aeruginosa* 47 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 15 株, *Pseudomonas cepacia* 4 株について本剤をはじめ各種 cephem 系薬剤の最小発育阻止濃度

*〒734 広島市南区霞 1-2-3

(以下 MIC) を日本化学療法学会、MIC 小委員会の定めた方法³⁾に準拠し、寒天平板希釈法により測定した。なお、接種菌量は 10^6 cells/ml とし、培地は感受性ディスク用培地 (栄研) を使用した。 *S. aureus* については methicillin の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 未満の株 (methicillin-sensitive *S. aureus* 以下 MSSA) と $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株 (methicillin-resistant *S. aureus* 以下 MRSA) に分けて検討した。

2) 結果：結果はグラム陽性球菌 (Table 1) とグラム陰性桿菌 (Table 2) に分けて表示した。グラム陽性球菌の *S. aureus* において MSSA 14 株では本剤の MIC のピーク値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、分布の幅は $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると cefmetazole (CMZ), cefotiam (CTM) より劣り、latamoxef (LMOX) より優れ、cefazolin (CEZ), cefmenoxime (CMX), cefoperazone (CPZ) とほぼ同等と考えられた。MRSA 18 株について見ると本剤の MIC は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に 89 % が分布しており、臨

床的效果は期待し難いと考えられた。他の検討した cephem 剤も高い MIC 値を示し、ことに CEZ, LMOX, CMX, CPZ はほぼ同様 CMZ, CTM はやや低い MIC を示した。CNS 44 株でみると本剤の MIC 分布は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に 91 % が属しており、比較的良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると CTM には劣るものの CEZ, CMX, CPZ とほぼ同等の抗菌力と考えられた。

Enterococcus sp. 63 株でみると本剤の MIC の分布は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に 51 % が分布し、MRSA 同様に効果は期待し難いと考えられた。他剤もほぼ同様の高い MIC 値を示す株が多いが中では CEZ, CPZ が本剤より低い MIC 値を示す株が多くみられた。

グラム陰性桿菌について検討すると *E. coli* 45 株では本剤の MIC 分布は全株 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、MIC のピークは $0.10 \mu\text{g/ml}$ 以下と極めて強い抗菌力を示した。他剤と比較すると CTX, CMX, LMOX, CPZ も MIC のピークが $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下であったが、

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to cefepime and related antibiotics

Organism	Drug	No. of strains	MIC $\mu\text{g/ml}$												MIC ₅₀	MIC ₉₀
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$100 <$		
<i>S. aureus</i>	MSSA	cefepime				1	10	2	1						1.56	3.13
		cefazolin			4	5	2		1	2					0.78	12.5
		cefmetazole				11		1		2					0.78	12.5
		cefotiam	2	6	2	2		2							0.2	3.13
		latamoxef						6	5		1	2			6.25	50
		cefmenoxime				3	8	3							1.56	3.13
		cefoperazone				1	10	1	2						1.56	6.25
	MRSA	cefepime							1		1		6	10	$100 <$	$100 <$
		cefazolin							2				1	14	$100 <$	$100 <$
		cefmetazole							1	1	5	9	2		50	100
		cefotiam					1	1		1		2	9	4	100	$100 <$
		latamoxef										3	1	14	$100 <$	$100 <$
		cefmenoxime							2		1		1	14	$100 <$	$100 <$
		cefoperazone								1	1			16	$100 <$	$100 <$
coagulase negative staphylococci		cefepime		1	1	2	1	19	10	6		1		3	3.13	12.5
		cefazolin			4	3	14	14	2	2		2	2	1	3.13	50
		cefmetazole				4		2	18	9	5	4	1	1	6.25	50
		cefotiam			4	21	13	2	1	2			1		0.78	3.13
		latamoxef						3	1	9	16	9	6		50	$100 <$
		cefmenoxime		1	1	2	1	20	10	4	1		4		3.13	25
		cefoperazone				2	14	19	3	2	1		1	2	3.13	12.5
<i>Enterococcus</i> sp.		cefepime		1					1	2	11	16	11	21	100	$100 <$
		cefazolin						1	2	2	30	15	3	10	25	$100 <$
		cefmetazole								1	5	1	2	54	$100 <$	$100 <$
		cefotiam						1		1	2	13	19	27	100	$100 <$
		cefmenoxime			1		1	2	3	1	2	3	11	39	$100 <$	$100 <$
		latamoxef										2	3	58	$100 <$	$100 <$
		cefoperazone						1	1	6	23	23	1	8	50	$100 <$

MSSA : methicillin-sensitive *S. aureus*
MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*

Table 2. Susceptibility of clinical isolates to cefepime and related antibiotics

Organism	Drug	No. of strains	MIC $\mu\text{g/ml}$												MIC ₅₀	MIC ₉₀
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<		
<i>E. coli</i>	cefepime	45	42	2	1										≤ 0.1	≤ 0.1
	cefazolin					7	16	16	4			1	1		1.56	6.25
	cefmetazole				9	27	4	2	1	2					0.78	3.13
	cefotiam		33	7	3		2								≤ 0.1	0.39
	cefmenoxime		38	4	3										≤ 0.1	0.2
	latamoxef		23	16	1	4	1								≤ 0.1	0.78
	cefoperazone		34	5	3	3									≤ 0.1	0.39
<i>K. pneumoniae</i>	cefepime	15	15												≤ 0.1	≤ 0.1
	cefazolin					4	8	1							1.56	100<
	cefmetazole				4	4	3	2						2	0.78	100<
	cefotiam		6	8									1		0.2	0.2
	cefmenoxime		10	4			1								≤ 0.1	0.2
	latamoxef		10	4					1						≤ 0.1	0.2
	cefoperazone		7	4	2		1	1							0.2	1.56
<i>K. oxytoca</i>	cefepime	7	7												≤ 0.1	≤ 0.1
	cefazolin						1	3	1		1			1	3.13	100<
	cefmetazole				6									1	0.39	100<
	cefotiam			5	1								1		0.2	100
	cefmenoxime		6	1											≤ 0.1	0.2
	latamoxef		6							1					≤ 0.1	12.5
	cefoperazone			1			1	1							1.56	3.13
<i>Enterobacter</i> sp.	cefepime	21	8	10	1		2								0.2	0.39
	cefmetazole									1	1		5	14	100<	100<
	cefotiam						1	2		1		3	1	13	100<	100<
	cefmenoxime				4		6	3	4	2		1	1		3.13	25
	latamoxef			2	1		1	9	4	2	2				3.13	12.5
	cefoperazone		1	1	1	2	6	4	1	2	1		2		1.56	25
<i>C. freundii</i>	cefepime	9	4		2	2	1								0.39	1.56
	cefmetazole					1						1	2	5	100<	100<
	cefotiam			2		1		1				1		4	50	100<
	cefmenoxime		2	2						1	3	1			12.5	50
	latamoxef		3	1					2	3					6.25	12.5
	cefoperazone		1	2	1							2	2	1	50	100<
<i>M. morgani</i>	cefepime	17	13		4										≤ 0.1	0.39
	cefmetazole			1				9	2			1	3	1	3.13	100
	cefotiam			1	1	2	1	1	2	1	1	1		6	12.5	100<
	cefmenoxime		11					1	1	3	1				≤ 0.1	12.5
	latamoxef		4	1	6		1	5							0.39	3.13
	cefoperazone				1		8	2			1	4	1		1.56	50
<i>S. marcescens</i>	cefepime	9	1			1		1		3	2	1			12.5	50
	cefmenoxime			1			1		1		1	5			50	50
	latamoxef				1				1					7	100<	100<
	cefoperazone						1	1						7	100<	100<
<i>P. aeruginosa</i>	cefepime	47				2	8	14	11	8	4				3.13	12.5
	cefmenoxime								1	11	9	4	10	12	50	100<
	latamoxef								2	12	7	8	8	10	50	100<
	cefoperazone						4	5	15	3	8	3	5	8	25	100<
	ceftazidime							3	17	3	9	8	1	1	6.25	50
<i>A. calcoaceticus</i>	cefepime	15	1					4	5		2	3			6.25	50
	cefmenoxime				1					3	5	6			25	50
	latamoxef				1				1	2	3	6	2		50	100
	cefoperazone						1			3	2	6		3	50	100<
<i>P. cepacia</i>	cefepime	4							1	1			2		12.5	100
	cefmenoxime								1	1	1	1			12.5	50
	latamoxef									1	1	1	1	1	25	100
	cefoperazone											2	1	1	50	100<

Table 3. Clinical results of cefepime administration

Case no.	Age (y) · Sex	Infectious disease (severity)	Basic disease	Isolated organism pre/post (cefepime MIC)	Cefepime administration Total dose(g)	Clinical course	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Remarks
1	70 · F	acute peritonitis (moderate)	appendicitis	<u><i>E. coli</i> (0.05)</u> (-)	1×2×3 6	fever fell leucocytosis improved local inflammatory symptoms improved	eradicated	good	(-)
2	35 · F	acute peritonitis (moderate)	apendicitis	<u><i>K. pneumoniae</i> <i>A. anitratus</i> <i>B. fragilis</i> <i>Enterococcus</i> sp.</u> (-)	1×2×4 8	leucocytosis and CRP improved local inflammatory symptoms improved	eradicated	good	(-)
3	43 · M	acute peritonitis (moderate)	appendicitis	<u><i>E. coli</i> (0.025) <i>B. adolescentis</i> (0.2) <i>E. limosum</i> (<0.025)</u> (-)	1×2×4 8	fever fell leucocytosis improved local inflammatory symptoms improved	eradicated	good	GOT ↑ GPT ↑
4	76 · M	acute peritonitis (moderate)	cancer of the gallbladder with biliary tract infection	<u><i>E. coli</i> (0.025)</u> (-)	1×2×3 6	leucocytosis and CRP improved local inflammatory symptoms improved	eradicated	good	(-)
5	84 · M	postoperative intraabdominal infection (moderate)	cancer of the rectum	<u><i>E. cloacae</i> (0.39) <i>E. faecalis</i> (50)</u> <i>E. cloacae</i> (0.39) <i>E. faecalis</i> (50)	0.5×2×5 5	CRP improved local inflammatory symptoms improved	decreased	good	(-)
6	84 · M	postoperative intraabdominal infection (moderate)	cancer of the colon and stomach	<u><i>E. faecalis</i> (100)</u> (-)	1×2×5 9	fever fell CRP improved local inflammatory symptoms improved	eradicated	good	GOT ↑ GPT ↑
7	71 · M	postoperative intraabdominal infection (moderate)	cancer of the ascending colon	<u><i>C. freundii</i> (6.25) <i>E. faecalis</i> (>100)</u> <i>E. faecalis</i> (>100)	1×2×5 10	fever fell gradually leucocytosis and CRP not improved pus discharge continued	partially eradicated	fair	(-)
8	57 · M	postoperative intraabdominal infection (moderate)	cancer of the choledochus	<u><i>C. albicans</i> A</u> <i>C. albicans</i> A	1×2×5 10	fever fell gradually leucocytosis improved but causative bacteria could not isolated	unknown	unknown	(-)
9	53 · M	postoperative wound infection (mild)	gallstone	<u><i>E. avium</i> (>100) <i>P. prevotii</i> (0.2)</u> (-)	0.5×2×6 5.5	local inflammatory symptoms disappeared	eradicated	good	(-)
10	73 · M	postoperative wound infection (moderate)	cancer of the esophagus	<u><i>P. aeruginosa</i></u> (-)	1×2×7 13	pus discharge disappeared	eradicated	good	platelets/ prothrombin time †
11	62 · F	cholangitis (moderate)	intrahepatic gallstone	<u><i>P. aeruginosa</i> (0.78) <i>X. maltophilia</i> (100) <i>E. coli</i> (0.025) CNS (6.25)</u> <i>P. aeruginosa</i> (0.78) <i>X. maltophilia</i> (100) <i>E. coli</i> (0.025)	1×2×6 12	fever continued leucocytosis and CRP improved	partially eradicated	fair	(-)

CNS : coagulase negative staphylococci

いずれも本剤より劣っていた。*K. pneumoniae* 15株でみると本剤のMIC分布は全株が0.10 µg/ml以下に分布し、*E. coli*同様極めて優れた抗菌力を示した。他剤と比較しても検討した全ての薬剤より優れていた。*K. oxytoca* 7株でみると本剤のMICは全株0.1 µg/ml以下に分布し極めて良好な抗菌力を示し、検討した他のいずれの薬剤より優れていた。*Enterobacter* sp. 21株でみると本剤のMICはピーク値が0.2 µg/ml、全株が1.56 µg/ml以下に分布し良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると検討したいずれの薬剤より優れていた。*C. freundii* 9株でみると本剤のMICはピーク値が0.1 µg/ml以下、全株が1.56 µg/ml以下と良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると、CTM, CMX, LMOX, CPZはいずれも2峰性の分布を示し、約半数の株が高いMICに分布しており、本剤が優れていた。*M. morgani* 17株でみると本剤のMICはピーク値が0.1 µg/ml以下、全株が0.39 µg/ml以下と極めて優れた抗菌力を示した。他剤と比較すると検討したいずれの薬剤より優れていた。*S. marcescens* 9株でみると本剤のMICは0.10~50 µg/mlと幅広い分布を示すが、12.5 µg/ml以下の株が67%を占めることから、一部に耐性を示す株が存在することが示唆された。他のCMX, LMOX, CPZはより高いMICを示す株が多く、本剤より劣っていた。

P. aeruginosa 47株では本剤のMICはピーク値が3.13 µg/ml、全株が25 µg/ml以下に分布し、耐性菌の多いこの菌に対して良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると検討した他のいずれの薬剤より優れた抗菌力を有していた。

A. calcoaceticus 15株でみると本剤のMICはピーク値が6.25 µg/mlであったが、25 µg/ml以上のMICの株が33%存在した。他剤と比較するとCMX, LMOX, CPZのいずれより優れており、薬剤感受性の低いこの菌においては比較的優れた抗菌力であった。*P. cepacia*は4株と少数であったが、本剤のMICは高いものが多く、検討した他の薬剤同様に臨床効果は期待し難いものと思われた。

II. 臨床的検討

1) 対象、投与方法および臨床効果判定基準

臨床的検討は広島大学医学部第一外科において入院治療を行った消化器外科感染症患者を対象として行った (Table 3)。投与方法は生理食塩水または5%ブドウ糖50~100 mlに本剤を溶解して、30~60分で点滴静注した。1回投与量は0.5~1.0 gの1日2回投与した。投与期間は3~7日、最大投与量13 g、最小投与量5 gであった。

臨床効果の判定は当教室の基準にしたがい次のごとく定めた。

著効 (excellent) : 投与後48時間以内に著しい症状の改善を見たもの。

有効 (good) : 投与後次第に症状の改善を見たもの。

やや有効 (fair) : 投与後次第に症状に改善を見るものの他の因子が大きく関与し、薬剤の効果は少なかったと思われるもの。

無効 (poor) : 症状の不変もしくは増悪したもの。

判定不能 (unknown) : 起炎菌が細菌以外のものであったりして効果を判定するのに不適当と考えられるもの。

なお副作用の検討は投与中の自他覚的所見および投与前後の臨床検査値の変化から行った。本剤の投与の対象となった感染症名は急性腹膜炎4例、消化器術後腹腔内感染4例、術後創感染2例、胆管炎1例であった。検出菌は延べ症例でみると*E. coli*が4例ともっとも多く、次いで*Enterococcus faecalis* 3例、*Enterobacter cloacae* 2例、*P. aeruginosa* 2例、その他11菌種が1例ずつ、細菌以外では*Candida albicans*が1例に検出された。

2) 結果 : 本剤投与例の臨床効果判定の結果は有効8例、やや有効2例、判定不能1例であった。判定不能の症例は症例8で、病巣から*C. albicans*が検出され、本来の意味からみて細菌感染症でないこと、本剤が全く抗菌力を示さないことから臨床効果を判定するには不適当と考えたためである。したがって効果を判定し得た症例からみると有効以上が80%を占めた。やや有効の症例を検討すると症例7は上行結腸癌に対して結腸右半切除後に発生した腹腔内感染で本剤を使用、解熱は得られたものの、他の炎症所見は改善せず、本剤の効果は少ないと考え、やや有効と判定した。細菌学的には*C. freundii*は消失したが、*E. faecalis*が残存し、これが膿、炎症所見の持続に関与していた可能性が考えられる。症例11は肝内結石症による胆管炎で、胆管ドレナージ後にも炎症が持続、本剤を使用した。本剤を使用することによりCRPは改善傾向を示し、自覚症状も改善傾向を示したが、発熱が軽快せずやや有効と判定した。細菌学的には投与後も菌量は減少したものの*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Xanthomonas maltophilia*が残存し、CNSが消失したのみであった。

細菌学的には検討症例10例中消失例は7例でこれらは何れも臨床効果は有効であり、菌量が減少した症例、または菌種が減少した症例3例は有効1例、やや有効2例と細菌学的効果と臨床効果が良く相関していた。

Table 4. Laboratory findings before and after administration of cefepime

Case no.		RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm^3)	Platelets ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Prothrombin time(sec)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	AL-P (U/l)	γ -GTP (U/l)	T.Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Serum electrolytes (mEq/l)			CRP (mg/dl)
															Na	K	Cl	
1	before	481	14.1	44.2	11400			16	5	74	14		9	0.86	139	4.1	103	15
	after	411	12.6	40.0	5700			17	3	76	12		9	0.80	144	4.5	103	
2	before	371	11.3	33.9	15200			23	10			2.0	5.5	0.80	138	3.3	101	12.2*
	after	361	11.4	34.2	7100	29.7		8	5	42		1.0	6	0.85	142	3.7	106	
3	before		15.9		10500			40	47	46			19.7	0.90	141	3.7	102	
	after	466	14.4	43.9	7400	24.6		119	147	45	31		11.0	0.91	142	4.5	104	
4	before	441	13.7	43.7	12200	29	11.1	46	14	180	111	0.5	10	0.70	142	3.6	100	6.8
	after	440	13.4	43.1	9900	21.6	11.1	61	20	256	196	0.7	9	0.66	142	3.0	99	
5	before	249	8.2	24.2	6000	31.9	10.5	49	49	178	178	0.5	11	0.85	138	4.0	99	4.7
	after	297	9.4	29.8	8500	29.4	10.6	41	26	169	85	0.4	11	0.86	136	4.3	99	
6	before	402	13.3	40.5	5200*	17.5		24	10	76	22	1.2	17	1.28	136	3.7	97	4.6*
	after	418	13.8	40.8	7200	27.3		42	48	54	28	0.6	18	0.94	143	4.1	105	
7	before	317	10.2	30.8	11900	40.6		57	52	105	61	0.7	8	0.83	135	4.0	94	6.8
	after	280	8.5	27.8	12300	49.1		29	37	92	37	0.4	9	0.84	136	4.6	101	
8	before	343	12.1	37.6	10400*	36.1		75	35	65	61	1.1	15	1.20	142	5.4	105	
	after	319	10.1	31.4	8200	70.2		59	30	181	87	0.5	13	0.79	137	5.5	100	
9	before	411	12.3	39.5	6300	44.1		22	24	67	14	0.5	11	1.11	146	4.9	108	0.8
	after	402	12.3	38.0	7600	21.5		29	33	66	19	1.0	8	1.10	141	4.7	102	
10	before	381	11.8	36.8	11700	52.9	12.8	34	49	155	108	0.5	24	0.75	137	4.9	100	0.7
	after	377	12.0	35.4	11700	11.9	16.0	25	36	129	58	0.3	15	0.84	140	4.3	101	
11	before	342	9.8	31.3	10500	36.6		25	26	264	79	2.3	12	0.55	133	4.2	96	10.0
	after	222	6.5	19.8	4000	8.6		46	50	454	151	2.6	9	0.68	134	3.6	97	

*During treatment

副作用として検討した投与中の自他覚的所見では異常を呈した症例は認められなかった。

投与前後の臨床検査値の変動を検討すると (Table 4), 症例 3 において投与前に GOT, GPT がそれぞれ 40, 47 U/l であったが, 投与後に 119, 147 U/l に上昇, 投与前から軽度の上昇が見られたために手術, 麻酔による影響も考えられるが, 本剤との因果関係も否定できなかった。症例 4 において GOT および胆道系酵素の軽度上昇がみられたが, これは基礎疾患によるものであり本剤とは関連ないものと考えられた。症例 6 は投与後に GOT, GPT が極めてわずかに上昇し, 手術, 麻酔による影響とも考えられるが, 本剤との因果関係は否定できなかった。症例 10 では投与後において血小板が低下したが, 本例では H₂ ブロッカーを用いており, このために血小板が減少したと考えたほうがより可能性としては大きい。しかし本剤との因果関係を全く否定することはできなかった。またプロトロンビン時間の延長もみられ本剤との関係は否定できなかった。症例 11 においては投与後に赤血球, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板が著明に減少したが, 臨床的には全くこのような症状は認められず, また 2 日後に何等の治療を行うことなく再検すると投与前値と

変化を認めなかったことから本剤の影響とは考えられなかった。また GOT, GPT の変化は原疾患によるものと考えられる。以上から本剤との関連を強く示唆するような検査値の異常変動は認められなかった。

III. 考 案

現在外科領域感染症における問題点はしばしば敗血症性ショックの原因となるグラム陰性桿菌感染症⁴⁾, 第三世代セフェム剤出現以後に増加したグラム陽性球菌, ことに MRSA による感染症⁵⁾, immunocompromised host におけるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌感染症⁶⁾である。本剤の抗菌力を検討すると *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Enterobacter* sp., *C. freundii*, *M. morgani*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌には従来の第三世代セフェム剤よりかなり優れた抗菌力を示す。

一方 *A. calcoaceticus*, *P. cepacia* などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌には従来の第三世代セフェム剤よりやや抗菌力は増してはいるが十分な抗菌力とは云い難い。また MRSA に対しては抗菌力は期待し難く, MSSA に対しても従来の第三世代セフェム剤と同等と考えられる。以上のことを考えると本剤の外科領域感染症における適応は主としてグラム陰性桿菌による

感染症である消化器外科領域感染症であると考えられる。ことに本剤は腹水中移行が良好であり、また胆汁中移行は必ずしも良好ではないが¹⁾、抗菌力からみると充分奏功すると考えられ消化器外科領域感染症としてはもっとも多い腹膜炎、胆道系感染には充分その特徴を発揮することが期待される。われわれの臨床成績においても腹膜炎には全例優れた効果を認め、治療に難渋する術後の腹腔内感染にも比較的良好な効果を示した。しかしながら *S. aureus* に対して抗菌力が第三世代セフェム剤と同等であることは MRSA 感染症には充分留意する必要があることを示唆するものと思われる。また副作用の検討において本剤に明らかに起因すると考えられるものは認められず、比較的安全性の高い薬剤と考えられた。

以上のことから本剤は今後外科領域、ことに消化器外科領域の感染症の治療において有力な武器となるもの

のと考えられた。

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) 由良二郎, 大久保 憲, 石川 周: 複数菌感染症。外科領域感染症(酒井克治編), p 82~95, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1986
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生, 藤本三喜夫: 腹膜炎。カレントセラピー 5: 729~733, 1987
- 5) 竹末芳生, 横山 隆, 児玉 節, 藤本三喜夫, 瀬分均, 村上義昭: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) におけるコアグラーゼ型別と薬剤感受性に関する検討。日本外科学会雑誌 90: 5~10, 1989
- 6) 品川長夫, 中村明茂, 高岡哲郎, 由良二郎: Compromised host における感染対策。臨床外科 39: 313~318, 1984

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFEPIME IN THE FIELD OF SURGERY

Takashi Yokoyama, Takashi Kodama, Yoshio Takesue,
Mitsuaki Okita, Eiso Hiyama, Atsushi Nakamitsu,
Hitoshi Sewake, Yuji Imamura, Yoshiaki Murakami,
Katsunari Miyamoto, Hiroaki Tsumura, Yuichiro Matsuura

First Department of Surgery and Department of
General Medicine, Hiroshima University Hospital,
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

Cefepime (CFPM), a new cephem, was studied in terms of its antibacterial activity and clinical efficacy in the field of surgery. The results of those studies were as follows.

1. Antibacterial activity: CFPM showed high MIC against methicillin-resistant (MIC of methicillin $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) *Staphylococcus aureus* (MRSA), and it had favorable antibacterial activity against methicillin-sensitive (MIC of methicillin $< 12.5 \mu\text{g/ml}$) *S. aureus* (MSSA). In the case of coagulase negative staphylococci (CNS), the MICs of CFPM were in 91 % of cases determined to be less than $12.5 \mu\text{g/ml}$. Most *Enterococcus* sp. were resistant to CFPM. The peak MIC for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii* and *Morganella morganii* were equal or less than $0.1 \mu\text{g/ml}$, and for *Enterobacter* sp. it was $0.2 \mu\text{g/ml}$, and the activity was superior to the other drugs tested. The peak MIC for *Pseudomonas aeruginosa* was $3.13 \mu\text{g/ml}$, and activity was judged to be favorable. Some species of *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus* and *Pseudomonas cepacia* were resistant to CFPM.

2. Clinical efficacy: CFPM was administered to 11 patients with peritonitis (4), postoperative intraabdominal infection (4), postoperative wound infection (2) and cholangitis (1). The clinical efficacy was good in 8, fair in 2 and unknown in 1, the overall efficacy rate being 80 %. No side effects were observed. Three cases of abnormal laboratory findings were noted (elevation of GOT and GPT in 2 cases and decrease of platelets and increase of prothrombin time in 1 case).

From the above results, CFPM was considered to be a useful drug for the treatment of surgical infection, especially infection by Gram-negative rods in the field of gastroenterological surgery.