

## 外科領域感染症に対する Cefepime の臨床使用効果の検討

澤田 康夫・大沢 昌平・橋本伊久雄・中 村 孝

天使病院外科\*

腹膜炎 4 例, 術後創感染 2 例, 胆道感染症 13 例 (胆のう炎 9 例, 胆管炎 4 例) の計 19 例を対象とした。本剤 1 g または 0.5 g を 1 日 2 回点滴静注で投与し, 臨床効果を検討し得たのは 18 例で, 著効 7 例, 有効 11 例で有効率は 100 % であった。投与前後に分離菌を検索し得たのは 9 例で, 菌の消失を 6 例にみとめ, 除菌率は 67 % であった。本剤投与に起因する臨床検査値の異常出現は認めず, 1 例で投与後にごく軽度の口唇発赤と腫脹がみられた。

**Key words :** 外科領域感染症, Cefepime, 臨床検討

Cefepime (BYM-28142; CFPM) は 1981 年にブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所において合成された新規半合成の注射用セファロスポリンである。化学構造上, 7 位側鎖に  $\alpha$ -methoxyimino-aminothiazole 基が導入されたことにより抗菌活性, 特にグラム陰性桿菌に対する抗菌活性が増強された。また 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緑膿菌を含むグラム陰性菌の外膜透過性が向上している。これにより, ブドウ球菌, 連鎖球菌などのグラム陽性菌から緑膿菌を含む各グラム陰性菌に対して優れた抗菌作用を示し, 各種細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対し安定で, かつ結合親和性が低いという特徴をもっている<sup>1)</sup>。

外科領域感染症に本剤を投与し, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用の有無, および臨床検査値の推移から, その有効性と安全性を検討した。

## 1. 対象症例および投与方法

当科に入院した腹膜炎 4 例, 術後創感染 2 例, 胆道感染症 13 例 (胆のう炎 9 例, 胆管炎 4 例) の計 19 例を対象症例とした。年齢は 11 歳から 81 歳までで, 男性 10 例, 女性 9 例であった。

投与方法は本剤 1 g を 1 日 2 回, 点滴静注によった。しかし, 11 歳の 1 例は本剤 0.5 g を 1 日 2 回, 点滴静注によった。投与期間は 5 日間から 17 日間であった。

なお, 臨床効果は著効, 有効, やや有効, 無効の 4 区分とし, 自覚および他覚的症状を中心として症状の改善度, 白血球数, CRP などの推移を主とし, 細菌学的効果を参考として判定した。その判定基準は以下の通りである。

著効: 投与 3 日目以内に自覚, 他覚症状の消失したもの。

有効: 投与 5 日目以内に自覚, 他覚症状の半数以上が消褪または消失したもの。

やや有効: 投与 7 日目以内に自覚, 他覚症状の一部が消褪または消失したもの。

無効: 投与 7 日目以上経過して症状が改善しないか悪化したもの。

## 2. 成績

臨床効果, 細菌学的効果および副作用の有無などを Table 1 に示した。

## 1) 臨床効果

腹膜炎例: 症例 1~4 は急性虫垂炎に由来した腹膜炎の症例で, いずれの例にも虫垂切除術とドレナージが施行された。臨床効果は 2 例で著効, 2 例で有効と判定された。

術後創感染例: 症例 5, 6 が術後創感染例である。2 例ともに切開排膿処置がほどこされた。臨床効果は 1 例で著効, 1 例で有効と判定された。

胆道感染症例: 症例 7~15 の 9 例が胆のう結石に由来した胆のう炎の症例である。症例 7 と 8 は急性胆のう炎で入院し, 待期的に胆のう摘除術が施行されるまで本剤が投与された。症例 7 は症状の改善をみて投与後 8 日目に手術施行され, 有効と判定された。症例 8 は投与 4 日目で右季肋部痛は完全に消失し著効と判定された。症例 9~15 には待期的胆のう摘除術の術後に本剤が投与された。開腹時, 胆のう壁は肥厚し, 内面は壊疽性変化をきたし, 周囲との癒着強度のものが多かった。ために症例 12 は胆のう床よりの出血をコントロール不能にてオキシセル・コットンで圧迫止血, ド

\*〒065 札幌市東区北 12 条東 3-31

Table 1. Clinical efficacy of cefepime

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	Effect		Remarks
			Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological	
1	70 F	peritonitis	1 × 2	12	23	<i>S. anginosus</i>	good	eradicated	
2	11 M	peritonitis	0.5 × 2	5	5	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>B. thetaioaomicron</i>	excellent	eradicated	
3	18 F	peritonitis	1 × 2	7	12	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	good	eradicated	
4	21 F	peritonitis	1 × 2	7	12	<i>K. pneumoniae</i> <i>B. thetaioaomicron</i>	excellent	eradicated	
5	81 M	post operative wound infection	1 × 2	13	26	<i>P. aeruginosa</i>	good	decreased	
6	41 F	post operative wound infection	1 × 2	11	22	<i>P. asaccharolyticus</i>	excellent	eradicated	
7	67 M	cholecystitis	1 × 2	8	16	ND → negative	good	unknown	
8	39 F	cholecystitis	1 × 2	7	14	ND → <i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	excellent	unknown	
9	78 M	cholecystitis	1 × 2	14	28	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i>	good	eradicated	
10	63 F	cholecystitis	1 × 2	11	22	negative	good	unknown	drainage
11	57 M	cholecystitis	1 × 2	10	20	negative	excellent	unknown	Penrose drainage
12	81 M	cholecystitis	1 × 2	9	18	<i>E. faecium</i>	good	unchanged	Penrose drainage
13	63 M	cholecystitis	1 × 2	7	14	negative	excellent	unknown	Penrose drainage
14	26 F	cholecystitis	1 × 2	8	16	negative	excellent	unknown	
15	55 F	cholecystitis	1 × 2	14	28	negative	good	unknown	T-tube drainage
16	80 M	cholangitis	1 × 2	10	20	<i>X. maltophilia</i> <i>E. faecium</i>	good	decreased	jaundice T-tube drainage
17	50 M	cholangitis	1 × 2	17	34	ND → <i>X. maltophilia</i>	good	unknown	jaundice PTCD
18	59 F	cholangitis	1 × 2	10	20	ND → <i>A. calcoaceticus</i>	good	unknown	jaundice T-tube drainage
19	66 M	cholangitis	1 × 2	1	2	ND	unknown	unknown	jaundice PTCD slight swelling and redness of the lips

ND: not done

PTCD: percutaneous transhepatic cholangial drainage

レナージの止むなきにいたった。症例 11 と 13 は胆汁による汚染のためドレナージが施行され、症例 15 では癒着強度で総胆管損傷をきたし T 字管の留置を余儀なくされた。急性胆のう炎に対し術前に本剤が投与された症例 7, 8 で、その臨床効果は著効、有効各 1 例と判定された。胆のう摘除術中に胆汁汚染のあったもの、または胆のう壁の壊疽性変化が強く、術後に本剤が投与された症例 9~15 では 3 例が著効、4 例が有効と判定された。症例 16~19 は総胆管結石に由来する胆管炎の例であり、いずれも黄疸の併発をみている。症例 17

と 19 には術前に本剤が投与された。症例 17 では経皮経肝の胆道ドレナージ (PTCD) とともに投与開始され手術へと移行し有効と判定された。症例 19 では投与開始の翌日に口唇の発赤と腫脹をみとめ投与を中止した。症例 16 と 18 はいずれも PTCD で減黄の後、胆のう摘除術、総胆管切開、T 字管留置が施行され、その術後に本剤が投与された。臨床効果はいずれも有効と判定された。

以上を総括して、副作用のため投与を中止した症例 19 例を除いた 18 例を対象として、著効が 7 例、有効が

Table 2. Laboratory findings before and after administration of cefepime

Case no.	Time	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Plts. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KAU)	γ-GTP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	383	12.3	40.2	8,500	15.3	13	9	5.7	30	24.9	0.70
	A	404	13.5	41.2	5,600	24.9	16	8	5.1	18	12.3	0.40
2	B	488	13.3	39.0	16,900	21.9	20	7	19.2	7	9.7	0.60
	A	487	13.5	39.5	4,800	26.2	18	7	14.4	7	9.9	0.50
3	B	396	12.2	37.5	10,100	22.0	16	6	5.5	10	13.9	0.70
	A	405	12.7	37.6	8,700	38.9	21	7	5.3	12	13.3	0.80
4	B	429	12.6	38.5	14,600	14.5	17	9	5.7	8	11.5	0.60
	A	453	13.5	41.6	8,800	22.5	22	11	5.0	12	10.5	0.60
5	B	352	11.2	33.5	7,300	22.7	76	46	8.3	32	18.9	1.10
	A	342	10.9	34.0	8,200	12.6	31	10	5.4	21	7.8	0.80
6	B	347	10.6	31.0	8,700	46.9	147	123	6.3	140	9.3	0.60
	A	308	9.6	27.2	3,300	17.4	28	22	5.6	86	7.2	0.40
7	B	349	12.5	35.9	2,600	6.2	18	6	5.9	10	12.0	1.10
	A	337	11.9	35.3	3,200	6.5	51	34	6.7	—	17.3	1.05
8	B	370	10.7	33.8	4,000	38.3	16	9	5.8	9	13.9	1.00
	A	363	10.8	33.5	7,400	22.1	27	23	7.3	8	9.7	1.01
9	B	422	13.8	41.5	3,700	17.5	67	64	11.5	86	16.0	1.10
	A	416	13.7	41.4	5,700	42.4	35	23	19.0	111	14.5	0.80
10	B	429	13.4	39.5	9,400	19.5	53	43	8.0	49	13.0	0.50
	A	394	11.9	36.0	5,600	28.7	31	24	8.0	53	11.0	0.60
11	B	492	14.5	42.9	4,700	17.3	24	29	6.8	8	17.1	1.25
	A	406	12.1	35.2	5,700	21.6	49	30	6.9	24	7.6	1.20*
12	B	338	10.3	33.0	4,900	23.7	164	166	33.7	482	18.9	1.24
	A	424	13.2	39.9	8,300	38.1	60	86	16.5	82	21.4	1.22
13	B	448	14.1	42.6	9,600	21.0	21	19	5.6	26	16.9	1.15
	A	418	13.3	39.1	5,400	35.2	28	29	3.8	19	19.7	1.17
14	B	471	13.9	43.3	5,800	30.6	11	9	7.6	20	9.4	0.96
	A	451	13.5	41.4	4,500	26.2	14	19	8.4	18	10.2	—
15	B	453	13.2	40.7	5,400	24.9	19	18	6.1	6	18.1	0.90
	A	457	12.9	40.9	6,500	24.4	214	556	14.0	120	13.1	0.83
16	B	362	12.1	36.9	11,100	25.5	40	30	12.5	41	15.0	1.48
	A	271	8.5	26.1	11,300	31.6	88	100	13.5	28	40.1	1.40
17	B	401	12.1	38.5	4,300	34.1	48	109	30.7	264	18.5	1.08
	A	342	10.1	31.2	9,100	27.5	185	241	18.0	93	15.8	1.09*
18	B	370	11.4	36.6	2,800	13.7	71	37	43.0	364	10.1	—
	A	386	11.8	36.6	4,600	22.1	65	44	32.7	291	6.1	1.00
19	B	430	13.9	42.1	3,700	16.1	159	210	33.7	396	19.9	1.34
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

B: before A: after \*During

11例で有効率は100%であった。

## 2) 細菌学的効果

腹膜炎例：4例全例で菌の分離を行い得た。グラム陰性菌の2ないし3種混合感染が3例，グラム陽性菌の単独感染が1例みられた。細菌学的効果は4例全例に菌の消失をみた。

術後創感染例：嫌気性グラム陽性菌が1例に，グラム陰性菌が1例に分離された。細菌学的効果では，嫌気性グラム陽性菌は消失したが，緑膿菌は減少を示したとはいえ残存していた。

胆道感染症例：術前に本剤が投与された急性胆のう炎2例で，胆摘時採取された胆汁に1例で菌の発育な

く、1例でグラム陽性菌、陰性菌の残存をみている。術後に投与された症例9～15の7例では、術中採取の胆汁に5例で菌の発育をみとめず、症例9でグラム陽性菌と陰性菌の2種を、症例12でグラム陽性菌を分離した。細菌学的効果は症例9で菌の消失をみとめ、症例12でドレーンよりの排液に菌の残存をみとめた。症例15は術中総胆管損傷によるT字管留置の例であるが、投与中にグラム陽性菌が出現し、投与後も残存を示した。胆管炎症例(症例16～18)3例では、本剤投与後の胆汁にグラム陽性菌、陰性菌の両者の残存、一部減少が1例に、グラム陰性菌の残存が2例にみられた。

対象18例のうち、本剤使用の前で菌の分離が施行され得たのは腹膜炎例で4例、術後創感染例で2例、胆道感染症例で3例の計9例であった。細菌学的効果は菌の消失が6例、残存または一部減少が2例、不変1例であり、除菌率は67%となった。

### 3) 副作用

症例19で投与開始の翌朝(1gを2回投与)に口唇の発赤と腫脹の訴えがあり投与を中止した。程度はごく軽く、特別な処置を要すことなく自然に消褪を示した。残りの18例には何ら副作用をみとめなかった。

### 4) 臨床検査値の推移 (Table 2)

症例7～19の胆道感染症例に、GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP, BUNに変動を示す例がみうけられた。腹膜炎例、術後創感染例では本剤投与後の臨床検査値に異常出現はみられなかった。

## 3. 考察

Cefepime (BMJ-28142; CFPM)は1981年にブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所において合成され、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを示す注射用広域セファロsporinである。その構造上の特徴から、特にグラム陰性桿菌に対する抗菌活性が増強され、緑膿菌を含むグラム陰性菌の外膜透過性が向上している。*In vitro*において、その抗菌力はCAZと比較してグラム陽性菌と多くのグラム陰性菌に対して優れ、緑膿菌に対しては同等とされている。さらに各種 $\beta$ -lactamaseに安定である<sup>1)</sup>。

今回、本剤を外科領域感染症に対して投与する機会を得た。当科に入院した19例(腹膜炎4例、術後創感染2例および胆道感染症13例)を対象に1回1g、1日2回点滴静注(11歳の1例のみ1回0.5g、1日2回点滴静注)した上での臨床効果は、著効7例、有効11例と判定され、副作用で中止した1例を除き有効率は100%と満足すべき結果が得られた。

本剤の投与前後で分離菌の検索を施行し得たのは9

例(腹膜炎4例、術後創感染2例、胆道感染症3例)であり、これらの細菌学的効果は菌の消失が6例、残存または一部減少が2例、不変1例であり、除菌率は67%であった。

分離菌種別の菌消失効果を見ると、*Streptococcus anginosus*が1/1消失、*Escherichia coli*が3/3消失、*Pseudomonas aeruginosa*が1/2消失、*Bacteroides thetaiotaomicron*が2/2消失、*Bacteroides fragilis*が1/1消失、*Klebsiella pneumoniae*が1/1消失、*Peptostreptococcus asaccharolyticus*が1/1消失、*Enterococcus faecium*が1/3消失、*Xanthomonas maltophilia*が0/1消失であり、*E. faecium*に対する効果が不良であった。

虫垂炎に由来する腹膜炎例では、グラム陽性菌分離例、グラム陰性菌の複合感染例においても全例に菌の消失がみとめられた。術後創感染例では、緑膿菌分離例で菌の残存をみたが、臨床効果は有効であった。

胆道感染症についてみると、胆のう炎で胆摘の術前に本剤を投与された症例8で、術中の採取胆汁に*Proteus mirabilis*と*Enterococcus faecalis*を分離している。しかし、この例の臨床効果は著効と判定され、術後経過もドレーン挿入なく良好であった。*E. faecium*の残存を示した症例12は、胆のう壁肥厚と胆のう緊満が強く、肝硬変合併のため胆のう床の止血不能でオキシセルコットンで圧迫止血し腹腔内ドレナージを施行した例で、臨床効果は有効と判定された。

症例15は癒着強度のため総胆管損傷をきたしT字管を留置したが、投与前である術中の胆汁にcoagulase negative staphylococciを分離した。臨床効果は有効と判定され、T字管を抜去し治癒した。

実地臨床上で臨床効果と細菌学的効果とが必ずしも合致しない事態に度々直面することがあるが、これらの症例もそれをよく反映していると考えられる<sup>2)</sup>。

症例9～15は開腹時に胆のう壁の炎症性変化が強いが、または胆汁汚染のため、準無菌～汚染手術として術後に本剤が投与された。術中に採取された胆汁で、5例に分離菌は得られず結果として術後感染防止が主目的となった。しかし、いずれの症例も術後に重篤な感染症にいたったものではなく、本剤の有用性を示すものと考えられる<sup>3)</sup>。

胆道感染症の起因菌として、それまでのものに1970年代に大腸菌、緑膿菌に加え*Acinetobacter* sp.の分離率の上昇をみ、1980年代にさらに腸球菌、ブドウ球菌などのグラム陽性球菌の増加が目立ってきている<sup>4)</sup>。本剤のようにグラム陽性菌、陰性菌に対し広い抗菌ス

ペクトルを有する抗菌剤は非常に有用と云える。

黄疸を呈し、PTCDまたはT字管により胆汁誘導を施行された症例16~18において、本剤投与後においても *X. maltophilia*, *A. calcoaceticus*, *E. faecium* が分離された。このような例では長期間にわたって種々の抗生剤が投与されることが多く、菌交代による日和見感染への配慮が重要なのは言うまでもない。幸いにも我々の例では、T字管抜去とともに臨床的に治癒している。

副作用は、症例19の1例にのみみられた。症状は口唇の発赤と腫脹であったが、程度はごく軽度で特別の処置を要すことなく数時間で自然消褪を示した。

臨床検査値の推移では、胆道感染症の例に GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP の上昇をきたしたものがあるが、本剤投与による影響よりは原疾患に起因するものと考えられた。BUN 上昇を示した2例についても、本剤との関連は考え難い。

本剤投与後に、特に胆管炎の例においてグラム陰性菌の残存がみられるものが多かったが、対象症例での臨床効果は100%の有効率を示し、副作用も1例に出現したとはいえごく軽度であった。以上から本剤は外科領域感染症に対し有効であり、かつ安全に使用し得るものと考えられた。

#### 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) 清水喜八郎, 国井乙彦, 石引久弥, 熊澤浄一: 抗生物質療法—臨床医のためのガイドライン—. 日本医師会雑誌 94 (8) [付録]: 168, 1985
- 3) 村上 卓夫, 川村 明, 矢野一磨, 山本達人, 濱中裕一郎, 鈴木 敏: 術後感染予防のための術中の配慮と術後の予防的抗菌薬投与方法—肝・胆・膵手術—. 消化器外科 13 (5): 560, 1990
- 4) 横田 健, 池本秀雄: 臨床に役立つ微生物の知識。P. 92, ライフ・サイエンス, 東京, 1987

## CLINICAL EVALUATION OF CEFEPIME FOR INFECTION RELATED SURGICAL PRACTICE

Yasuo Sawada, Shohei Ohsawa, Ikuo Hashimoto, Takashi Nakamura

Department of Surgery, Tenshi Hospital,

3-31 Higashi, Kita 12-jo, Higashi-ku, Sapporo 065, Japan

Cefepime, a new semi-synthetic cephalosporin was administered twice a day by d.i.v. to 19 cases with diagnoses of peritonitis (4), postoperative wound infections (2) and biliary tract infections (13; 9 cholecystitis and 4 cholangitis). Clinical efficacy of the evaluable 18 cases were excellent in 7 cases, and good in 11 cases. The overall clinical efficacy rate was 100%. In 6 of 9 cases (67%), the isolated bacteria disappeared after administration of cefepime. No changes in laboratory findings due to cefepime were observed. Only one adverse effect, slight swelling and redness of the lips was noted.