

Cefclidinの術後腹腔内滲出液中移行の臨床的検討

石引久弥, 高原哲也
慶應義塾大学医学部 外科*

相川直樹
慶應義塾大学 救急部

腹腔内感染症に対する治療, 予防効果を推定する目的で成人の胃癌胃切除症例6例にcefclidin 1日1g 2回点滴静注し, 術後の腹腔内滲出液中濃度を術後3日間にわたり測定した。術後1, 2, 3日, それぞれの平均濃度は9.0, 9.3, 10.6 μ g/ml, その推移は平坦型パターンを示した。3日間の平均濃度は9.4 μ g/ml, 1日投与量で除した相対濃度は4.7 μ g/mlであり, 高値群に属した。平均濃度とMIC₈₀値との比, 臨床的感受性指数は*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*に対し10以上, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*には6, 3の値を示し, 臨床効果が期待されるが, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides*に対しては1.0以下の指数値であり, 臨床効果を得にくいものと考えられるが, 臨床成績との対比検討が必要である。

Key words : Cefclidin, 腹腔滲出液移行, 腹膜炎

Cefclidin(CFCL)はエーザイ株式会社で開発された半合成注射用セファロスポリン剤で, *Pseudomonas aeruginosa*などのブドウ糖非醗酵グラム陰性菌を含む広域な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示すことが報告されている¹⁾。

われわれは消化管手術後の腹腔内感染症, 穿孔性腹膜炎などに対する抗菌剤の臨床効果を薬動学的観点から評価する目的で, 臨床例の多い胃癌胃切除例における術後早期の腹腔内滲出液中への薬剤移行を検討してきた²⁾。今回はCFCLについての成績を報告する。

I. 対象と研究方法

対象は胃癌のため胃切除術(R₂以上)を行った成人6症例(平均年齢63.5歳, 男, 女共に3例, 胃全摘5例, 胃全摘1例)であった。閉創前, 温生食水3000mlで腹腔全域を洗浄後, 左横隔膜下腔に留置したballoon catheter (24F)より-15cmH₂Oの陰圧下に腹腔内滲出液を持続吸引し, 滅菌plastic bottleに採取した。滲出液は術後24時間毎に計量し, その5mlを乾燥凍結リン酸緩衝液入り容器に採取し, 混和後, -60℃で凍結保存した。

CFCL濃度は*Escherichia coli* E01174株を試験菌とし, BHI(DIFCO)を用いたディスク法により三菱油化ビーシーエルで測定した。

CFCL投与は1回1gを生食水100mlに溶解, 60分間に点滴静注し, 12時間毎の投与を反復した。腹腔内滲出液の採取は初回投与より24時間毎に区切ったので, この間に本剤計2gが投与されている。なお, 本剤投与について術前, 患者から口頭による承諾を得た。

II. 成績

滲出液量は, 術後第1, 2, 3日(POD)にそれぞれ平均81.7, 29.2, 12.5mlで, 漸減傾向がみられたが, 3 PODでは3例(症例1, 3, 6)で0であった。滲出液の色調は1 PODでは淡血性であったが, 2 POD以後にはほぼ漿液性となり, 異常腹腔内出血は認めなかった(Fig.1)。

CFCLの滲出液中平均濃度(M \pm SEM)は1, 2, 3 PODでそれぞれ9.0 \pm 1.9, 9.3 \pm 1.2, 10.6 \pm 2.0 μ g/mlであった(Fig 1)。

薬動学的指標として, 1, 2, 3 PODにわたるCFCLの平均濃度(mean concentration)は9.4 μ g/mlであった。類似した抗菌特性のため同様の臨床適応が想定されるceftadizime(CAZ), cefoperozone(CPZ)のそれらは10.1, 13.5 μ g/mlである²⁾。

さらに, 投与量の差異が平均濃度に及ぼす影響を除いて薬剤間の滲出液中移行特性を比較するため, dose responseが存在すると仮定し, 各薬剤の1日投与量を

*〒160 東京都新宿区信濃町35

Table 1. Pharmacokinetic parameters of cefclidin in peritoneal exudate after gastrectomy

antibiotic	daily dose (g)	mean concentration ($\mu\text{g/ml}$)	relative mean ¹⁾ concentration ($\mu\text{g/ml}$)	blood ²⁾ $T_{1/2\beta}$ (min)	protein ²⁾ binding rate (%)
Cefclidin	1g \times 2	9.4	4.7	113	9.8
Ceftazidime	1g \times 2	10.1	5.1	97	21
Cefoperazone	1g \times 2	13.5	6.8	117	87

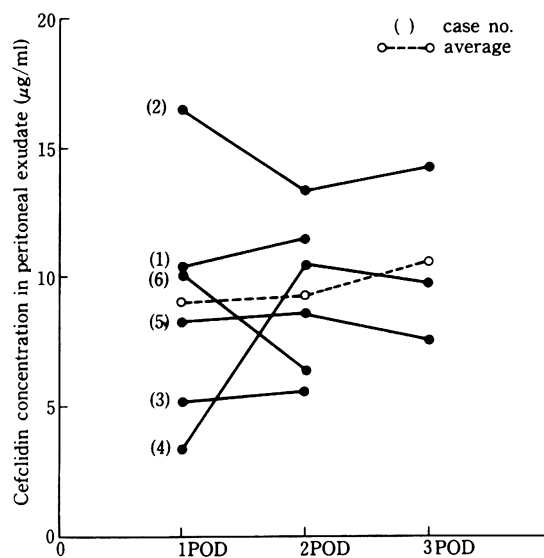
1) relative concentration ($\mu\text{g/ml}$) = mean concentration for 3 consecutive postoperative days ($\mu\text{g/ml}$) / daily dose (g)

2) cited from data-books for the new drug symposia of the Japan Society of Chemotherapy

Table 2. Mean concentration/MIC₉₀¹⁾

Bacteria	Cefclidin	Ceftazidime	Cefoperazone
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.4	0.8	4.3
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.1	0.1	1.6
<i>Escherichia coli</i>	94.1	50.5	4.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.0	3.2	1.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	47.0	26.0	2.2
<i>Proteus mirabilis</i>	24.1	10.1	4.3
<i>Enterobacter</i> spp.	6.1	0.8	1.1
<i>Bacteroides</i> spp.	0.1	0.4	0.1

1) cited from data-books for the new drug symposia of the Japan Society of Chemotherapy



Exudate volume(ml) (M \pm SEM)	81.7 \pm 5.1	29.2 \pm 8.0	12.5 \pm 3.9
Cefclidin concentration ($\mu\text{g/ml}$) (M \pm SEM)	9.0 \pm 1.9	9.3 \pm 1.2	10.6 \pm 2.0

Fig. Cefclidin concentration in peritoneal exudate after gastrectomy for gastric cancer (n=6)

1gと統一した場合の理論的平均濃度を相対濃度 (relative concentration) と設定した。すなわち、基準投与量1gと各薬剤の投与量との比 (1 (g) / 各薬剤1日投与量 (g)) を平均濃度に乘じて算出した。この値はCFCL 4.7, CAZ 5.1, CPZ 6.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、3群に分けた分類²⁾で4.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す高値の第3群に属した (Table 1)。

1g 60分間の点滴静注時の血中 $T_{1/2\beta}$ は3剤共に100分前後と大きな差異はないが、ヒト血清蛋白結合率はCFCL 9.8, CAZ 21, CPZ 87%と相異が報告³⁾されている。

腹腔内滲出液への移行濃度特性による菌発育抑制効果を評価する指標として平均濃度と代表的菌種別MIC₉₀³⁾の比を検討した (Table 2)。CFCLはCAZと比較すると*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*に対し高値を示したが、*P.aeruginosa*をはじめ、*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides*に対しては同程度の値であった。CPZと対比するとグラム陰性菌ではより高値が得られたが、*P.aeruginosa*, *Enterobacter*に対しては、それぞれ約3, 6倍の値で、他3菌種に対するより低値であった。グラム陽性菌、*S.aureus*, *E.faecalis*に対してはCPZより低値であり、嫌気性菌*Bacteroides*に対しては共に1以下の低値を示した。

III. 考 察

抗菌薬剤の感染発症局所への移行動態を把握することは化学療法理論を構成する上で大きな意義を持っている。一般・消化器外科領域では腹腔内感染症は原発性感染症および腹腔内手術後の続発性感染症として治療対象となる機会が多い。腹腔内感染症として腹腔内に存在する臓器の感染症を含む考え方もあるが、壁側・臓器側腹膜にかこまれた腹膜腔 (intraperitoneal cavity) 内の感染症に限定した定義が一般的である。腹膜炎、腹腔内膿瘍がこれに相当する。われわれはこのような腹腔内感染症に対する治療および予防的化学療法の理論づけを求め、抗菌剤の術後期における体内動態、特に腹腔内滲出液中移行動態とその意義を検討してきた。

今回、検討したCFCLの腹腔内滲出液中の平均濃度は術後第1, 2, 3日, それぞれ9.0, 9.3, 10.6 μ g/mlと推移し, 漸減, 平坦, 漸増型にわけると平坦型のパターンを示した。薬剤間の比較のための指標としている術後3日間の平均濃度は9.4 μ g/ml, さらに1日投与量で除した相対濃度は4.7 μ g/mlであり, すでに報告した β -ラクタム剤29剤でも高値($\geq 4.0\mu$ g/ml)であるcefotetan, CAZ, CPZ, cefpimizole, cefodizime, ceftriaxone, cefpiramideなどと共に第3群に属した。なお, 相対濃度は平均濃度, $T_{1/2\beta}$ と関連するが, 血清蛋白結合率とは関連しない成績が得られている。

腹腔内滲出液に移行した抗菌剤が腹腔内に存在する細菌の発育を抑制する可能性をその薬剤の平均濃度と各菌種のMIC₈₀値との比を臨床的感受性指数(clinical sensitivity index, C.S.I.)として指標にしているが, CFCLは*E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*では10以上の値を示し十分な菌発育抑制が期待できる。*P.aeruginosa*, *Enterobacter*では3.0, 6.1とMIC₈₀の3, 6倍であり, 生体内での菌発育抑制効果を得るための薬剤濃度はMICの数倍の濃度を必要とするとされる点から, これら2菌種による腹腔内感染症に対する抗菌効果は境界領域にある可能性を示唆していると考えられる。なお, この検討に使ったMIC₈₀値は日本化学療法学会新薬シンポジウム資料によるもので, 治験時点における全国的な臨床分離株の平均値と判断されるが, 初

回治療例や抗菌剤投与歴のない術中腹腔内汚染例ではMIC値は低値であることが予測されるので, より良好な臨床効果を期待できるのではないかと考えられる。現在まで検討した β -ラクタム剤29剤中, *P.aeruginosa*に対するC.S.I.値が2.0以上を示したものはCAZ, CPZにすぎず, この観点からすればCFCLはCAZと同等の腹腔内緑膿菌感染症に対する臨床効果を期待し得るであろう。

グラム陽性菌*S.aureus*, *E.faecalis*および嫌気性菌*Bacteroides*に対しては平均濃度はMIC₈₀値以下, C.S.I.は1未満であり, 良好な生体内効果は得にくいと推定されるが, 臨床例における検討を必要とするであろう。

以上, 腹腔内感染症の治療, 予防効果の裏付けとなり得る指標としての腹腔内滲出液中へのCFCL移行の特徴を報告し, 臨床的意義について考察した。

文 献

- 1) Neu H C, Chin N, and Novelli A : *In vitro* activity of E1040, a novel cephalosporin with potent activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agent Chemother 32 : 1666~1675, 1988
- 2) Ishibiki K, Furukawa T, Shimada A, Shibata S, Kubota T, Kumai K, Yoshino K, Akikawa N : Penetration of anti-biotics into peritoneal exudate after gastrectomy. #1792, Proceedings of the 17th ICC, 1991
- 3) 日本化学療法学会新薬シンポジウム資料 cefclidin (1991), ceftazidime (1982), cefoperazone (1979)

CLINICAL STUDIES ON PENETRATION OF CEFCLIDIN TO POSTOPERATIVE PERITONEAL EXUDATE

Kyuya Ishibiki, Tetsuya Takahara

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University
35 Sinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

Naoki Aikawa

Department of Emergency Medicine, School of Medicine,
Keio University

Antibiotic penetration to the peritoneal exudate given through the systemic route is one of the important factors which influence clinical efficacy of chemotherapy for the treatment and prophylaxis to intraperitoneal infections.

Peritoneal exudate was collected for 3 consecutive days through a Foley's balloon catheter inserted to the left subphrenic space at the end of surgery. Cefclidin (CFCL), 1g twice a day, was administered to 6 gastrectomized adult patients of gastric cancer.

CFCL levels in the exudate at 1, 2 and 3 postoperative days averaged 9.5, 9.4 and 11.0 $\mu\text{g/ml}$ respectively. The relative mean concentration of CFCL was 4.9 $\mu\text{g/ml}$ and belonged to the high value group among 30 β -lactams. An evaluation according to the clinical sensitivity index (mean concentration/ MIC_{80}) to 8 common pathogens were high values, over 10, to *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* and middle value to *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter*. These results suggested that it should be expected that CFCL reveal the clinical response to intraperitoneal infections caused by GNR including *P.aeruginosa*.