

## 外科領域における cefluprenam の基礎的、臨床的検討

由良 二郎・品川 長夫・石川 周・水野 章・真下 啓二・久田 正純

名古屋市立大学第1外科学教室\*

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 cefluprenam について外科領域における基礎的、臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

(1) 抗菌力：外科病巣分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> (μg/ml) はそれぞれ 25/50, ≤0.2/≤0.2, ≤0.2/≤0.2, 1.56/12.5 であった。

(2) 胆汁中移行：2例の胆石症術後症例における本剤1g 静注時の最高胆汁中濃度はそれぞれ 22.0 μg/ml と 6.35 μg/ml であった。

(3) 臨床使用成績：外科的感染症5例の臨床効果は著効1例、有効2例、やや有効2例であった。また、細菌学的効果は消失2例、菌交代1例、不明2例であった。本剤の投与に伴う随伴症状の発現はなく、臨床検査値の異常変動では1例に GOT, GPT, ALP の上昇を認めた。

**Key words**: cefluprenam, セフェム系抗生物質, 抗菌力, 胆汁中移行, 外科的感染症

Cefluprenam はエーザイ株式会社で創製された新規の注射用セファロsporin である。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し極めて幅広く、バランスのとれた抗菌活性を示すと共に、各種 β-ラクタマーゼに対して安定で結合親和性が低いとされている。また、血清蛋白結合率が低く、ほとんどが遊離体として存在するため、優れた生体内効果が期待できる。本剤の安全性についてはすでに一般毒性試験、一般薬理試験、生殖・発生毒性試験、変異原性試験、抗原性試験等の前臨床試験および臨床第1相試験により確認されている<sup>1)</sup>。

今回我々は本剤の提供を受けて外科領域における基礎的、臨床的検討を行い、その有効性、安全性について若干の結果を得たので報告する。

## 1. 対象と方法

## 1. 抗菌力

1991年に名古屋市立大学第1外科病棟において得られた病巣分離保存株のうち、*Staphylococcus aureus* 20株、*Escherichia coli* 20株、*Klebsiella pneumoniae* 12株、*Pseudomonas aeruginosa* 20株について、本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また、imipenem (IPM)<sup>2)</sup>、cefuzonam (CZON)<sup>3)</sup>、methicillin (DMPPC)<sup>4)</sup>、ceftazidime (CAZ)<sup>5)</sup>、aztreonam (AZT)<sup>6)</sup> における MIC も同時に測定し、比較検討した。測定方法は MIC 2000 システムによる Mueller-Hinton broth を用いた broth microdilution method であり、最終接種菌量は 10<sup>5</sup>個/ml である。

## 2. 胆汁中移行

胆石症術後で T 字管を留置した 2 例において本剤投

与後の血漿中および胆汁中濃度の推移を検討した。

症例 1 は 62 歳の男性で、術後胆管炎に対し本剤 1 g を生理食塩水 100 ml に溶解、30 分間での点滴静注を 1 日 2 回連続投与中であり、胆汁中移行の検討は術後 11 日目に行った。ALP の上昇と GOT, GPT の軽度の上昇を伴っていた。

症例 2 は 57 歳の女性で単回投与例であり、術後 21 日目に本剤 1 g を生理食塩水 20 ml に溶解し、約 3 分間で静脈内投与した。本例では T 字管からの胆汁流出が乏しく、薬剤投与から 8 時間後までの合計が約 30 ml にすぎなかった。

検体の採取時間は、2 例ともに血漿では本剤の投与前と投与終了後 1, 2, 4 時間とし、胆汁では本剤投与前と投与終了後 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 時間とした。

採取した各検体は速やかに -20℃ の凍結保存とし、濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検体菌とするディスク法にて行い、標準曲線の作成には、血漿用には日水のコンセーラを、胆汁用には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) を用いた。

## 3. 臨床的検討

1991年6月より1993年3月までの間に、教室において治験参加の同意を得られた外科的感染症5例に本剤を投与し、その臨床および細菌学的効果と安全性について検討した。なお、試験に先立ち患者に β-ラクタム薬に対するアレルギー既往歴のないことを確認した。臨床効果判定は教室の判定基準にしたがって行った。すなわち、外科的処置の有無に拘わらず、著効とは本剤投与3日以内に主要症状の2/3以上が消失または著明に改善したも

\* 〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

の, 有効とは投与 5 日以内に主要症状の過半数が消失または著明に改善したもの, やや有効とは症状になんらかの改善がみられたもの, 無効とは症状の改善しないもの, あるいは悪化したものとした。細菌学的効果は投与前後に病巣より分離された検出菌を勘案のうえ, 起炎菌を推定し, その消長により消失, 部分消失, 不変, 菌交代の 4 段階で判定した。なお, 排膿が消失し, 菌検出が不能となった場合には消失と判定した。

II. 結 果

1. 抗菌力 (Table 1)

13 株のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を含む *S. aureus* 20 株に対する本剤の抗菌力は MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> (μg/ml) がそれぞれ 25/50 であった。本剤は MRSA に対し, CZON, IPM よりも優れた抗菌活性を示した。

*E. coli* 20 株に対する本剤の MIC は 3.13 μg/ml の 1 株を除いていずれも 0.2 μg/ml 以下 (MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> (μg/ml) は ≤0.2/≤0.2) と, 良好な抗菌力が示された。この結果は, 対照とした CAZ, CZON, AZT より明らかに優れていた。

*K. pneumoniae* 12 株に対しても本剤は 0.4 μg/ml 以下ですべての株の発育を阻止し (MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> (μg/ml) は ≤0.2/≤0.2), 良好な結果であった。これは CZON, AZT とほぼ同等で CAZ より優れていた。

*P. aeruginosa* 20 株に対する本剤の MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> (μg/ml) は 1.56/12.5 であり, この結果は CAZ にやや優り, CZON, AZT を明らかに凌駕するものであった。

2. 胆汁中移行 (Fig. 1)

症例 1 では本剤の血漿中濃度は 1 時間後に 38.0 μg/ml を示した後漸減し, 4 時間後には 16.5 μg/ml であった。これに対する胆汁中濃度は 1 時間後に 22.0 μg/ml

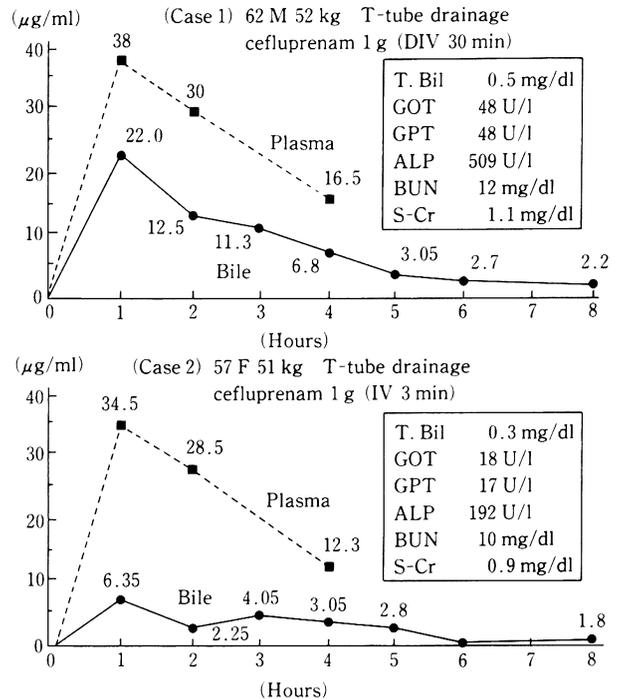


Fig. 1. Plasma and bile levels of cefluprenam

のピーク値に達した後漸減して 8 時間後には 2.2 μg/ml を示した。投与後 1 時間における対血漿中濃度比は 55.9% であった。

症例 2 では本剤の血漿中濃度は 1 時間後に 34.5 μg/ml を示し, 以後漸減して 4 時間後には 12.3 μg/ml であった。一方, 胆汁中濃度は 1 時間後に 6.35 μg/ml のピーク値に達した後, ゆるやかに減少して 8 時間後には 1.8 μg/ml を示した。投与後 1 時間における対血漿中濃度比は 18.4% であった。

3. 臨床使用成績 (Table 2)

限局性腹膜炎を伴う急性虫垂炎 2 例, 術後腹腔内膿瘍 1 例, 術後創感染 1 例, 術後胆管炎 1 例の計 5 例に, 本剤 1 回 1 g 1 日 2 回で 5 日から 10 日間投与した。総投与量は 9 g から 20 g まで, 平均 15 g である。臨床効果は著効 1 例, 有効 2 例, やや有効 2 例であった。また, 細菌学的効果は消失 2 例, 菌交代 1 例, 不明 2 例であった。随伴症状を認めた症例はなく, 臨床検査値の異常変動は, 術後胆管炎の 1 例で GOT, GPT, ALP の軽度上昇を認めしたが, 追跡調査にて改善が確認されている。T 字管留置症例であり, 本剤との因果関係については判定が困難であるが, 関連あるかもしれないとした。

III. 考 察

新規の注射用セフェムである cefluprenam について外科領域における基礎的, 臨床的検討を行った。

抗菌活性については, 本剤の特徴としてグラム陰性桿菌のみならず, グラム陽性球菌に対しても幅広く良好な抗菌力を持つことが挙げられている<sup>17)</sup>。我々の検討においても MRSA 13 株を含む *S. aureus* 20 株に対し, IPM,

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to cefluprenam and other antibiotics

Isolate (No. of strains)	Drug	MIC (μg/ml)		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Staphylococcus aureus</i> (20)	cefluprenam	0.39~ 50	25	50
	methicillin	1.56~ >100	>100	>100
	cefuzonam	0.39~ >100	>100	>100
	imipenem	≤0.2 ~ >100	100	>100
<i>Escherichia coli</i> (20)	cefluprenam	≤0.2 ~ 3.13	≤0.2	≤0.2
	caftazidime	≤0.2 ~ >100	≤0.2	1.56
	cefuzonam	≤0.2 ~ 12.5	≤0.2	0.78
	aztreonam	≤0.2 ~ >100	≤0.2	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (12)	cefluprenam	≤0.2 ~ 0.39	≤0.2	≤0.2
	caftazidime	≤0.2 ~ 1.56	≤0.2	0.78
	cefuzonam	≤0.2 ~ 0.78	≤0.2	≤0.2
	aztreonam	≤0.2 ~ 0.39	≤0.2	≤0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	cefluprenam	0.78~ 25	1.56	12.5
	caftazidime	1.56~ 50	1.56	50
	cefuzonam	25~ >100	100	>100
	aztreonam	6.25~ 100	12.5	50

Table 2. Clinical summary of infectious patients treated with cefluprenam

No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Administration			Isolated organism before ↓ after (MIC: $\mu\text{g/ml}$ )	Bacteriological response	Clinical effect	Remarks
			daily dose (g $\times$ times)	duration (day)	total dose (g)				
1	21 M	Localized peritonitis Acute appendicitis (-)	1 $\times$ 2	5	9	<i>E. coli</i> ( $\leq 0.025$ ) ↓ (-)	eradicated	excellent	-
2	22 M	Localized peritonitis Acute appendicitis (-)	1 $\times$ 2	7	14	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i> (0.39) <i>E. faecalis</i> (6.25) <i>E. coli</i> (0.05) <i>P. aeruginosa</i> (1.56) <i>Bacteroides</i> sp. (50) <i>C. clostridiiforme</i> (6.25) <i>P. micros</i> (0.20) ↓ (-)	eradicated	fair	-
3	46 M	Intraabdominal abscess Gastric cancer	1 $\times$ 2	10	20	$\gamma$ - <i>Streptococcus</i> (0.78) <i>P. acnes</i> (0.78) ↓ <i>B. oris</i> (0.78) <i>B. buccae</i> (1.56) <i>B. melaninogenicus</i> (0.78) <i>P. micros</i> (0.10)	replaced	good	-
4	57 F	Wound infection Osteomyelitis Valvulitis	1 $\times$ 2	7	14	(-) ↓ not tested	unknown	fair	-
5	62 M	Cholangitis Cholelithiasis	1 $\times$ 2	9	18	(-)	unknown	good	GOT 39→76 GPT 55→118 ALP 363→717

Table 3. Laboratory findings before and after administration of cefluprenam

No.		RBC ( $10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eosino (%)	Plts ( $10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	$\gamma$ -GTP (U/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)
1	B	507	15.5	45.5	17,300	0	22.0	14	8	155	123	37	1.4	12	0.9	17.4
	A	502	15.1	45.0	4,900	2	29.8	23	13	137	161	72	0.5	13	0.8	1.0
2	B	496	15.4	45.5	25,100		27.2	21	11	173	175		1.2	11	1.0	14.9
	A	460	13.9	41.5	12,300	3	34.3	12	10	116	112	19	0.6	7	1.0	8.6
3	B	339	10.2	32.2	9,000	0	50.9	55	158	622	139	280	0.9	15	1.0	6.3
	A	337	10.8	31.6	6,200	2	32.6	31	54	424	108	135	0.3	18	0.9	5.6
4	B	434	11.9	36.6	9,400	0	43.4	17	9	304	202	32	0.2	13	0.9	3.4
	A	412	11.7	34.6	5,700	1	40.6	14	9	276	165	26	0.2	14	0.9	1.2
5	B	385	11.4	34.6	15,500	0	18.8	39	55	363	125	311	2.0	14	1.1	8.4
	A	420	12.4	36.9	12,400	3	45.7	76	118	717	158	379	0.6	14	1.0	< 0.3

B: before, A: after

CZON に優る成績が得られた。一方、グラム陰性桿菌である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対しても、対照とした CAZ, CZON, AZT に比較し、同等以上の優れた抗菌力が示された。

胆汁中への移行については本剤のヒトにおける血清蛋白結合率が 11.8% と低いことから、比較的低い移行率が予測された。我々は胆石症術後の 2 例を対象としてこれ

を検討した。このうち 1 例は胆汁の採取ルートとした T 字管からの胆汁排出が不十分であったことから、その結果は参考データに留めるべきかと考えられる。残る 1 例では本剤 1g 投与後の最高胆汁中濃度は 22.0  $\mu\text{g/ml}$  に到達した。この値は血漿中濃度に比べれば低値であるが、本剤の優れた抗菌活性を考慮すれば、ほとんどの胆道感染起炎菌に対し充分有効な濃度と考えられる。また、本

例は術後胆管炎に対し本剤を投与中に胆汁中移行を検討したものであり, 臨床的にも有効であった。したがって, 本剤は胆道感染に対し有用な薬剤と考えられる。

臨床使用成績については術後感染3例を含む計5例に対し, 著効1例, 有効2例, やや有効2例の結果であった。やや有効の2例のうち, 1例は開心術後の創感染の症例で, 胸骨骨髓炎を伴っていた。残る1例は急性虫垂炎および限局性腹膜炎の症例であり, 手術時の腹腔ドレナージがやや不十分であった可能性が高い。これらの条件を加味すれば, 本剤による上記の成績は妥当なものと考えられる。

一方, 本剤の投与にともなう随伴症状の発現はなく, 臨床検査値の異常変動は1例で肝機能障害が認められたが, 本剤の投与終了後には改善が確認されており, 安全性の面においてとくに問題となる点はないものと考えられた。

以上の結果より, 本剤は外科的感染症に対し有用な薬剤となりうることが示唆された。

## 文 献

- 1) 熊澤浄一, 島田 馨: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムIII. E 1077, 福岡, 1994
- 2) 由良二郎, 他: 外科領域における Imipenem/Cilastatin sodium の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33(S-4): 969~981, 1985
- 3) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 城 義政, 柴田純孝, 河辺章夫, 真下啓二: 外科領域における L-105 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34(S-3): 593~600, 1986
- 4) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌。Chemotherapy 32: 344~353, 1984
- 5) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高岡哲郎, 早川義秋, 真下啓二, 中村明茂, 三宅 孝, 林宇多子: 外科領域における Ceftazidime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31(S-3): 710~716, 1983
- 6) 由良二郎, 他: 外科領域における aztreonam の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 33(S-1): 611~626, 1985
- 7) Hata K, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of E 1077, a novel parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. Antimicrob Agent Chemother 36: 1894~1901, 1992

## Bacteriological and clinical studies on cefluprenam in the field of surgery

Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa, Akira Mizuno,  
Keiji Mashita and Masazumi Hisada

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School  
1 Kawasumi Mizuho-Ku, Nagoya 467, Japan

We performed bacteriological and clinical studies on cefluprenam, a new parenteral cephalosporin antibiotic, in the field of surgery to determine its antibacterial activity and clinical efficacy. The results were as follows:

(1) Antibacterial activity: The MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> values (μg/ml) of cefluprenam against surgical lesion isolates of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* were 25/50, ≤0.2/≤0.2, ≤0.2/≤0.2, 1.56/12.5, respectively.

(2) Transport to bile: After intravenous administration of cefluprenam (1 g) to 2 subjects, its maximum concentration in bile was 22.0 μg/ml and 6.35 μg/ml.

(3) Clinical efficacy: In 5 patients with surgical infections treated with cefluprenam, the response was excellent in 1 patient, good in 2 and fair in 1. In the bacteriological study, the causative pathogens were isolated from 3 patients and eradicated in 2, replaced in 1, and unknown in 2 cases. Neither subjective nor objective side effects were observed. Abnormal laboratory test findings were observed in 1 case with elevated GOT, GPT and ALP.