

Cefluprenam の体内動態と外科感染症における臨床効果

内山 和久・谷村 弘

和歌山県立医科大学第2外科*

小林 康人

和歌山労災病院外科

青木 洋三・岡 統三・中村 昌文

国保橋本市民病院外科

福永 裕充

済生会有田病院外科

山本 真二・大西 博信

海南市民病院外科

森 一成

国保野上厚生総合病院外科

三島 秀雄

阪南市立病院外科

Cefluprenam (CFLP) は、グラム陽性菌からグラム陰性菌にかけてきわめて幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を示す新しい注射用セファロsporin系抗生物質である。われわれは本剤の体内動態と外科感染症における臨床効果を28例で検討した。

1) 開腹術施行中の6例にCFLP 1gを30分間点滴静注した結果、投与終了後から7時間までの組織内移行は胆嚢組織 5.9~31.3 $\mu\text{g/g}$ 、腹壁皮膚 1.6~11.5 $\mu\text{g/g}$ 、皮下脂肪 2.5~4.9 $\mu\text{g/g}$ 、腹壁腹膜 2.4~20.5 $\mu\text{g/g}$ 、大網 4.0 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓 3.6~5.2 $\mu\text{g/g}$ 、胃 10.5 $\mu\text{g/g}$ であった。胆嚢管閉塞のない2例の胆嚢胆汁では 14.2~46.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) T-tube または PTCD 施行の各1例の胆汁中濃度は、それぞれ2時間、2.5時間で最高 4.5 $\mu\text{g/ml}$ 、12.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

3) 胃癌術後の腹部ドレーン挿入例においてCFLP 1gを1日2回、30分間点滴静注を3日間行った結果、投与開始後1~6時間の腹水中移行は、1日目 18.4~25.1 $\mu\text{g/ml}$ 、2日目 4.9~19.7 $\mu\text{g/ml}$ 、3日目 1.1~16.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4) 胆道感染症8例、腹膜炎6例、腹腔内膿瘍1例、創感染2例、肛門周囲膿瘍2例、敗血症疑い1例の計20例に、CFLP 0.5~1gを1日2回、4~10日間(平均6.2日)投与した際の臨床効果は、著効8例、有効10例、無効1例、判定不能1例で、有効率94.7% (18/19) であった。また、自他覚的副作用は認めず、好酸球増多を1例に、GOT、GPTの上昇を1例に、GOT、GPT、 γ -GTPの上昇を1例に認めた。

以上より、外科感染症においてCFLPは有用性の高い薬剤であるといえる。

Key words: cefluprenam, 胆汁中移行, 外科感染症

Cefluprenam (CFLP) は3位および7位側鎖にそれぞれ fluoromethoxyimino 構造を配した aminothiadi-azole 基および propenyl 構造を配した N-ethyl-N-methyl glycnamide 基を導入した新しい注射用セファ

ロスポリン系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対してきわめて幅広い抗菌スペクトルを有し、特に *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* および *Acinetobacter calcoaceticus* や第3世代セフェムに高度耐性を示す *Enterobacter* と *Citrobacter* に対して抗菌力が優れているといわれる^{1,2)}。

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し、優れた生体内効果が期待できる³⁾。

I. 対象と方法

1991年9月より1992年12月までに和歌山県立医科大学附属病院および関連6施設に入院中で、外科治療を受けた症例のうち、同意の得られた28例を対象とした。

1. 体内動態の検討

1) 開腹手術を受けた6例に手術開始と同時にCFLP 1gを30分間かけて点滴静注し、投与終了後7時間までに摘出した組織内(腹壁皮膚、皮下脂肪、大網、腹壁腹膜、胃、肝臓、胆嚢)および胆嚢胆汁中濃度を測定した。

組織試料は採取後、速やかに -20°C に凍結した。胆汁試料は採取後、2mlを所定の1%リン酸緩衝液凍結乾燥品入り容器に入れよく混和して溶解し、速やかに -20°C に凍結した。

2) 肝内結石症術後にT-tubeまたはPTCDを施行している各1例にCFLP 1gを30分間かけて点滴静注し、経時的に胆汁中濃度を測定した。

3) 胃癌術後(胃全摘)の腹部ドレーン挿入1例にCFLP 1g, 1日2回, 3日間投与し, 1日目, 2日目, 3日目でそれぞれ1回目の投与開始後1時間, 3時間および6時間の腹水中濃度を測定した。

CFLPの薬剤濃度測定は *Escherichia coli* ATCC 27166 を検定菌とする薄層ディスク法によるbioassay法で行った。

2. 臨床的検討

胆道感染症8例, 腹膜炎6例, 腹腔内膿瘍1例, 創感染2例, 肛門周囲膿瘍2例, 敗血症疑い1例の計20例について, CFLP 0.5~1gを1日2回, 4~10日間(平均6.2日)投与し, 臨床効果を検討した。性別は, 男性14例, 女性6例で, 年齢は29歳から74歳であった。

II. 結 果

1. 体内動態

1) CFLPの腹部各組織内移行

腹壁皮膚は投与後10分, 2時間30分, 3時間, 5時間で, それぞれ11.5, 11.0, 10.5, 1.6 $\mu\text{g/g}$ であった(Fig. 1)。

皮下脂肪は投与後12分, 1時間54分, 2時間30分, 3時間, 7時間で, 4.9, 2.7, 2.8, 3.9, 2.5 $\mu\text{g/g}$ であった。

腹壁腹膜は投与後13分, 2時間30分, 5時間, 7時

間で, 20.5, 4.8, 2.4, 2.7 $\mu\text{g/g}$ であった。

胆嚢組織は投与後18分, 41分, 2時間, 2時間20分, 5時間で, 8.8, 17.7, 31.3, 17.5, 5.9 $\mu\text{g/g}$ であった。

肝臓は2時間30分後で, それぞれ3.6, 5.2 $\mu\text{g/g}$, 大網は2時間30分後で4.0 $\mu\text{g/g}$, 胃は3時間30分後で10.5 $\mu\text{g/g}$ であった。

胆嚢内胆汁中濃度は胆嚢管開存の2例では, 投与後40分, 5時間で, 46.8, 14.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。また, 胆嚢管閉塞の2例では, 28分と48分後それぞれ2.7, 0.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) CFLPの胆管胆汁中移行

肝内結石症(IE, LR)に対してPTCD後PTCSにて完全碎石し得た51歳の男性(症例1)ではPTCD-tubeから, また, 肝内結石症(I, L)に対して左外側区域切除後T-tubeを挿入した66歳の男性(症例2)では術後1週間目に, CFLPの胆汁中移行を検討した結果, 1g30分間点滴静注後の胆汁中最高濃度は, それぞれ投与開始後2時間, 2時間30分で4.5, 12.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。また6時間, 5時間30分後でも, 胆汁中濃度は1.1, 6.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した(Fig.2)。症例1で胆汁中濃度が低いのは, すでにESTを施行してあり, 逆流した十二指腸液にて希釈されていた可能性が大きい。

3) CFLPの腹水中移行

胃癌で結腸間膜に浸潤していたため胃全摘に加えて横行結腸を合併切除した57歳の男性で, 術翌日よりCFLP 1gを1日2回, 30分間点滴静注し, 術後1日目, 2日目, 3日目における腹水中へのCFLPの移行を検討した結果, その腹水中移行は1日目の初回投与開始後1時間, 3時間でそれぞれ18.4, 25.1 $\mu\text{g/ml}$, 2日目は同じく投与後1時間, 3時間, 6時間で4.9, 17.8, 19.7 $\mu\text{g/ml}$, 3日目は投与後1時間, 3時間, 6時間で1.1, 9.1, 16.9 $\mu\text{g/ml}$ であった(Fig.3)。

2. 臨床効果

CFLPを1日1~2g, 4~10日間, 30分間点滴静注にて投与した際の臨床成績をTable 1に示す。

症例1は, 73歳の女性。夜間に激しい右季肋部痛を認め, 近医にて胆石を伴う急性胆嚢炎と診断され, 外科に緊急入院となった。白血球数は11,900/ μl で, 38.0°C の発熱を伴い, 強い圧痛を認めたが, CFLP 0.5gを1日4回投与したところ, 翌日より平熱となり, 白血球数も正常化し, 10日にて退院した。

症例3は, 5年前より糖尿病にて加療中である65歳の男性で, 夕食後, 急に右季肋部痛をきたし, 腹部超音波検査(US)にて胆嚢の腫大と壁の肥厚および結石の嵌頓を認め, 血液検査にて血清総ビリルビン値6.5 mg/dlの黄疸を認めた。CFLP 1日2gを10日間投与したところ, 7日目には黄疸も消失し, 臨床症状の改善をみた。また, USにて胆嚢炎の所見の改善を認めた(Fig. 4

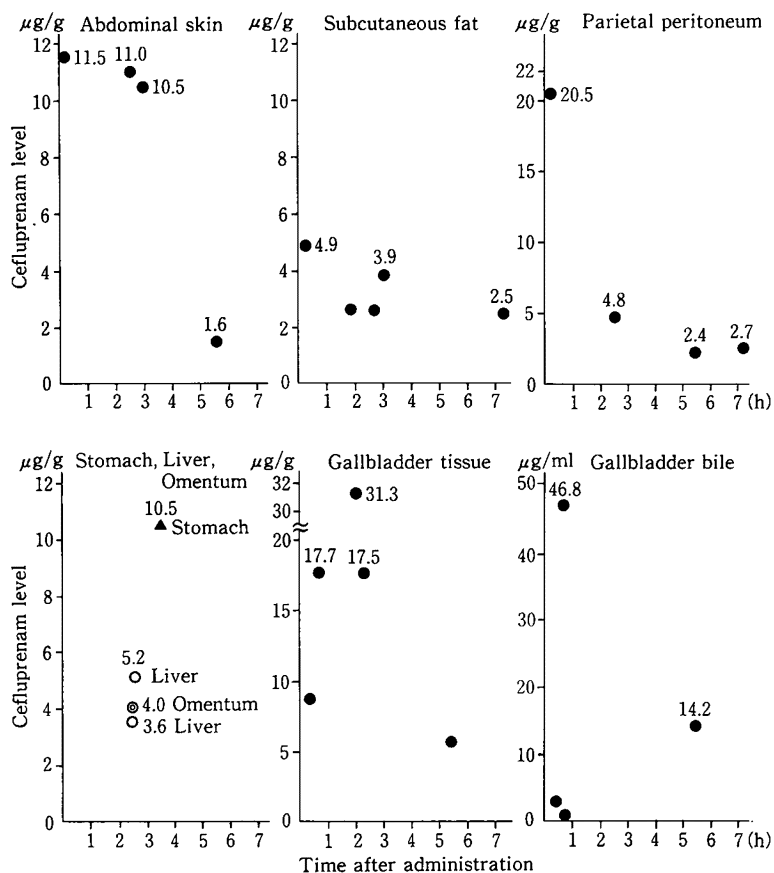


Fig. 1. Distribution of cefluprenam into various human tissues and gallbladder bile

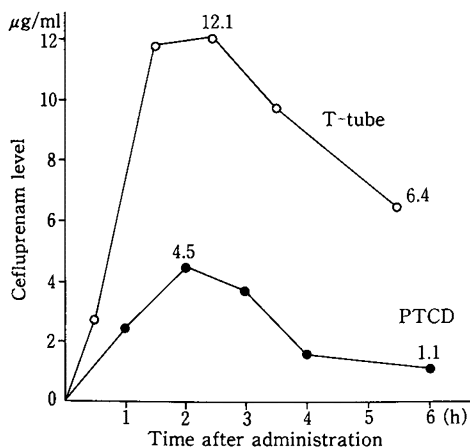


Fig. 2. Transfer of cefluprenam in bile

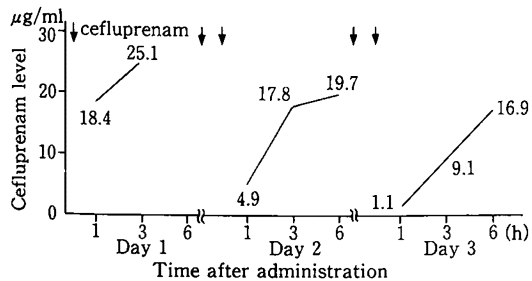


Fig. 3. Ascitic levels of cefluprenam

a)。

症例 4 は、70 歳の女性。昼食後より急に心窩部痛をきたしたので受診した。CRP の上昇 (27.8 mg/dl) と白血球増多 (11,400/µl) を認めたため US 施行し、胆石を伴う急性胆嚢炎と診断した。CFLP 1 日 2 g を 10 日間投与したところ、自覚症状の軽快と、白血球数の正常化、CRP の低下 (0.8 mg/dl) および US 所見でも著しい改善を認めた (Fig. 4b)。

症例 7 は、50 歳の男性。肝内結石症 (IE, LR) による胆管炎に対して PTCO を施行するも、胆管炎が消失しないため、CFLP 1 日 2 g を 4 日間投与した。投与前は CRP が 26.0 mg/dl と著しく高値であったが、5.54 mg/dl と低下し、右上腹部痛が消失した。

症例 10 は、50 歳の男性。虫垂炎穿孔による腹膜炎のため緊急手術と同時に、CFLP 1 日 2 g を 7 日間投与した。投与開始日に 19,800/µl と高値であった白血球数も、1 週間の投与終了翌日には正常値となり、腹部の圧痛も消失、体温も平熱となった。細菌学的にも、CFLP 投与後 *Citrobacter freundii*, *Klebsiella oxytoca*, *Bacteroides fragilis* は完全消失した。

症例 12 は、57 歳の男性。胃癌で結腸間膜に浸潤していたため、胃全摘に加えて横行結腸切除術を施行した際、

Table 1-1. Clinical efficacy ceftuprenam in surgical infections

No.	Age(y) Sex B.W.	Diagnosis Underlying disease	Pretreatment	Ceftuprenam				Clinical course	Isolated organisms (MIC: $\mu\text{g/ml}$)	Efficacy		Remarks
				route min	g \times times	days	total (g)			bacteriological	clinical	
1	73 F 37kg	Cholecystitis Cholecystolithiasis	—	DI 30	0.5 \times 2	5	5	abdominal distension $\uparrow\rightarrow-$ muscular defence $\uparrow\rightarrow-$ WBC 11,900 \rightarrow 3,600 CRP 9.93 \rightarrow 0.21	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> sp.	unknown	excellent	—
2	39 M 84kg	Cholecystitis Gastric ulcer Cholelithiasis	—	DI	1 \times 2	7	14	abdominal distension $\uparrow\rightarrow-$ muscular defence $\uparrow\rightarrow-$ WBC 11,060 \rightarrow 5,990	<i>Lactobacillus</i> $\uparrow\uparrow$ (6.25)	unknown	good	—
3	65 M 57kg	Cholecystitis Cholecystolithiasis Diabetes mellitus	—	DI 30	1 \times 2	10	20	abdominal distension $\uparrow\rightarrow-$ jaundice $\uparrow\rightarrow-$ CRP 21.6 \rightarrow 0.6		unknown	excellent	—
4	70 F 52kg	Cholecystitis (—)	—	DI 30	1 \times 2	10	20	abdominal distension $\uparrow\rightarrow-$ WBC 11,400 \rightarrow 5,300 CRP 27.8 \rightarrow 0.8 BUN 35.4 \rightarrow 15.8 US \rightarrow improved urinary proteins $\uparrow\rightarrow-$		unknown	excellent	—
5	74 F	Cholecystitis Liver cirrhosis	—	DI 30	1 \times 2	10	20	abdominal distension $\uparrow\rightarrow-$ muscular defence $\uparrow\rightarrow-$ T-Bil 1.9 \rightarrow 0.9 US \rightarrow improved		unknown	good	Eosino. \uparrow
6	72 M 67kg	Cholecystitis Prostatic cancer	—	DI 30	1 \times 2	7	14	abdominal distension $\rightarrow\rightarrow-$ muscular defence $\rightarrow\rightarrow-$ WBC 13,540 \rightarrow 7,510 CRP 6.33 \rightarrow 0.61		unknown	good	—
7	50 M 69kg	Cholangitis Hepatitis	—	DI 30	1 \times 2	4	8	abdominal distension $\uparrow\rightarrow-$ redness $\uparrow\rightarrow-$ swelling $\uparrow\rightarrow-$ pain $\uparrow\rightarrow-$ feeling of heat $\uparrow\rightarrow-$ CRP 26.0 \rightarrow 5.54	<i>E. faecalis</i> 4.3×10^8 (6.25) <i>E. coli</i> 3.0×10^7 (≤ 0.025) <i>P. aeruginosa</i> 6.2×10^7 (25)	unknown	excellent	—
8	61 F 53kg	Cholangitis Hepatitis	—	DI 30	1 \times 2	5	10	abdominal distension $\rightarrow\rightarrow-$ pain $\rightarrow\rightarrow-$ feeling of heat $\rightarrow\rightarrow-$ CRP 10.7 \rightarrow 5.5	<i>E. faecium</i> $\uparrow\uparrow\uparrow$ (>100) <i>E. coli</i> $\uparrow\uparrow$ <i>P. aeruginosa</i> $\uparrow\uparrow\uparrow$ (25) \downarrow <i>E. faecium</i> $\uparrow\uparrow\uparrow$ (>100) <i>P. aeruginosa</i> $\uparrow\uparrow\uparrow$ (25)	partially eradicated	good	—
9	61 F 60kg	Diffuse peritonitis Perforated sigmoid colon	—	DI 30	1 \times 2	7	14	abdominal distension $\uparrow\rightarrow-$ muscular defence $\uparrow\rightarrow-$	<i>E. faecium</i> $\uparrow\uparrow\uparrow$ (>100) <i>α-Streptococcus</i> $\uparrow\uparrow$ (50) <i>E. aerogenes</i> \uparrow (≤ 0.025) \downarrow <i>C. glabrata</i> $\uparrow\uparrow\uparrow$ <i>C. albicans</i> \uparrow	replaced	good	GOT \uparrow GPT \uparrow
10	50 M 55kg	Diffuse peritonitis Perforated appendicitis	—	DI 30	1 \times 2	7	14	abdominal distension $\uparrow\rightarrow-$ muscular defence $\uparrow\rightarrow-$ pus discharge $\rightarrow\rightarrow-$ WBC 19,800 \rightarrow 7,400 CRP 36.5 \rightarrow 2.52	<i>C. freundii</i> $\uparrow\uparrow$ (≤ 0.025) <i>K. oxyloca</i> $\uparrow\uparrow$ (≤ 0.025) <i>B. fragilis</i> $\uparrow\uparrow$ (1.56) \downarrow (—)	eradicated	excellent	GOT \uparrow GPT \uparrow γ -GTP \uparrow
11	65 M	Diffuse peritonitis Perforated duodenal ulcer	—	DI 30	1 \times 2	5	9	abdominal distension $\rightarrow\rightarrow-$ muscular defence $\uparrow\rightarrow-$	<i>C. albicans</i> $\uparrow\uparrow\uparrow$ <i>C. glabrata</i> $\uparrow\uparrow\uparrow$ \downarrow (—)	unknown	poor	—

Table 1-2. Clinical efficacy cefluprenam in surgical infections

No.	Age(y) Sex B.W.	Diagnosis Underlying disease	Pretreatment	Cefluprenam				Clinical course	Isolated organisms (MIC: $\mu\text{g/ml}$)	Efficacy		Remarks
				route min	g \times times	days	total (g)			bacteriological	clinical	
12	57 M 74kg	Peritonitis Gastric cancer	—	DI 30	1 \times 2	5	10	abdominal distention $\uparrow\uparrow\rightarrow$ muscular defence $\uparrow\uparrow\rightarrow$ 38.1°C \rightarrow 36.0°C WBC 9,400 \rightarrow 4,700 CRP 7.92 \rightarrow 0.16	Not tested	unknown	excellent	—
13	33 M 71kg	Localized peritonitis Perforated appendicitis	—	DI 30	1 \times 2	5	10	abdominal distention $\uparrow\uparrow\rightarrow$ muscular defence $\uparrow\uparrow\rightarrow$ WBC 12,200 \rightarrow 8,700	Not tested	unknown	excellent	—
14	69 M 50kg	Localized peritonitis Perforated appendicitis	—	DI 30	1 \times 2	5	10	abdominal distention $\uparrow\rightarrow$ muscular defence $\uparrow\uparrow\rightarrow$ WBC 14,300 \rightarrow 6,600 CRP 2+ \rightarrow \pm	(-)	unknown	good	—
15	52 M 55kg	Intraabdominal abscess Hepatoolithiasis	FMOX 2g	DI 30	1 \times 2	5	10	pus discharge $\uparrow\uparrow\rightarrow$ WBC 11,200 \rightarrow 9,100 CRP 22.8 \rightarrow 5.77	<i>E. faecalis</i> $\uparrow\uparrow$ (6.25) \downarrow <i>E. faecalis</i> + (25)	decreased	good	—
16	59 M 64kg	Wound infection Perforated small intestine	—	DI 30	1 \times 2	5	10	redness $\uparrow\uparrow\rightarrow$ swelling $\uparrow\uparrow\rightarrow$ pus discharge $\uparrow\uparrow\rightarrow$ pain $\uparrow\uparrow\rightarrow$ feeling of heat $\uparrow\uparrow\rightarrow$ WBC 16,100 \rightarrow 5,700 CRP 14.0 \rightarrow 0.67	<i>E. cloacae</i> $\uparrow\uparrow$ (\leq 0.025) \downarrow <i>E. cloacae</i> \uparrow (\leq 0.025)	decreased	excellent	—
17	58 F 48kg	Wound infection Intestinal obstruction Diabetes mellitus	ASPC 4g	DI 30	1 \times 2	7	14	redness $\uparrow\rightarrow$ swelling $\uparrow\rightarrow$ pus discharge $\uparrow\rightarrow$ pain $\uparrow\rightarrow$ CRP 1.41 \rightarrow 0.62	CNS+ (0.39) <i>S. epidermidis</i> + (0.39) \downarrow (-)	eradicated	good	—
18	47 M 80kg	Periproctal abscess Hepatitis	—	DI 30	1 \times 2	5	10	redness $\uparrow\uparrow\rightarrow$ swelling $\uparrow\uparrow\rightarrow$ pus discharge $\uparrow\uparrow\rightarrow$ pain $\uparrow\uparrow\rightarrow$ feeling of heat $\uparrow\rightarrow$ WBC 11,030 \rightarrow 7,790	<i>E. coli</i> $\uparrow\uparrow$ (\leq 0.025) <i>Bacteroides</i> sp. $\uparrow\uparrow$ (0.78) \downarrow <i>E. faecium</i> + (>100) <i>B. vulgatus</i> + (6.25)	replaced	good	—
19	29 M 66kg	Periproctal abscess (-)	—	DI 30	1 \times 2	5	10	swelling $\uparrow\uparrow\rightarrow$ pus discharge $\uparrow\uparrow\rightarrow$ pain $\uparrow\uparrow\rightarrow$ 39.9°C \rightarrow normal temp. WBC 14,960 \rightarrow 8,430 CRP 8.14 \rightarrow 5.42	<i>E. coli</i> + (\leq 0.025) \downarrow <i>E. avium</i> \uparrow (12.5)	replaced	good	—
20	64 M 54kg	Sepsis susp. Pancreas cancer	FMOX 2g PIPC 4g	DI 30	1 \times 2	4	8	abdominal distention $\uparrow\uparrow\rightarrow$ muscular defence $\uparrow\rightarrow$	<i>P. aeruginosa</i> $\uparrow\uparrow$ (0.39)	unknown	unevaluable	—

FMOX: flomoxef, ASPC: aspoxicillin, PIPC: piperacillin

便汁が腹腔内に漏出したため、予防投与の目的で CFLP を 1 日 2 g、5 日間投与した。9,400/ μl あった白血球数は投与終了後 4,700/ μl に減少し、CRP も 7.92 mg/dl から 0.16 mg/dl にまで減少した。

症例 13 は、虫垂炎穿孔の 33 歳の男性。緊急手術後 CFLP を 1 日 2 g、5 日間投与した。投与前に認められた圧痛と筋性防御は 3 日目に速やかに消失し、12,200/ μl あった白血球数も 8,700/ μl に減少し、38.2°C の発熱も投与終了時には平熱に戻った。

症例 15 は、肝内結石症 (I, L) にて左葉切除術を施行した 52 歳の男性で、術後、肝断端部に膿瘍を形成したため flomoxef 2 g を 8 日間投与した。しかし、38°C を越える高熱が続き、白血球数も 11,200/ μl と高値で、CRP も 22.8 mg/dl であったため flomoxef は無効と判断し、CFLP 1 日 2 g を 5 日間投与したところ、投与前に検出された *E. faecalis* の減少を認め、白血球数は 9,100/ μl に、CRP も 5.77 mg/dl になり、平熱となった。

症例 16 は、特発性小腸破裂に対して緊急手術を行った

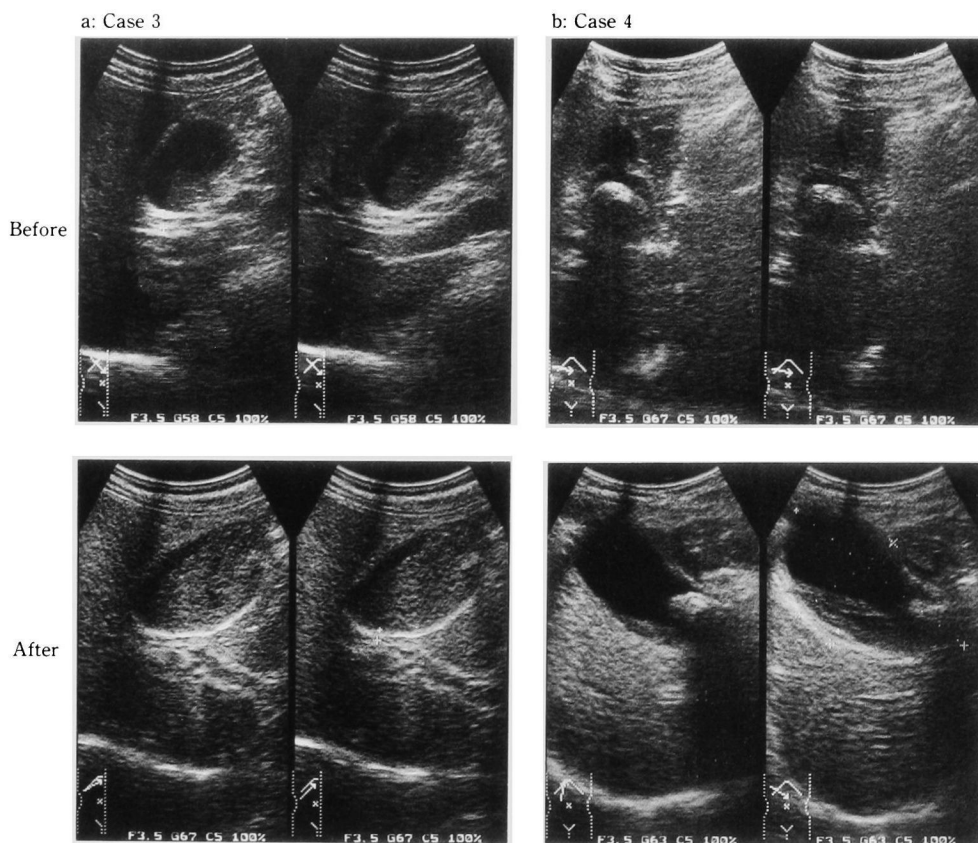


Fig. 4. Ultrasonographic change of the gallbladder wall in a patient with acute cholecystitis after ceftuprenam treatment

59歳の男性。術後7日目から創部に、発赤、熱感、腫脹を認め、CFLPを1日2g、5日間投与した。白血球数は $16,100/\mu\text{l}$ から投与後正常となり、CRPも 14.0 mg/dl が 0.67 mg/dl にまで低下した。細菌学的にも *Enterobacter cloacae* の菌量が減少した。

症例17は、58歳の女性。直腸癌のため放射線治療を行ったが腸閉塞を併発し、空腸・回腸吻合術を施行した。糖尿病を合併しており、術後1ヶ月後より創感染が出現した。まず、aspoxicillin 1日4gを10日間投与するも *Staphylococcus epidermidis* は消失しないため、CFLP 1日2g投与に変更したところ、7日間で菌は消失した。また、臨床的にも局所の疼痛、発赤、腫脹、排膿はすべて消失した。

以上、胆道感染症8例（胆嚢炎6例、胆管炎2例）に対しては、著効4例、有効4例で、全例有効以上であった。腹膜炎6例に対しては著効3例、有効2例、無効1例で、6例中5例が有効以上であった。腹腔内膿瘍の1例は有効、創感染の2例は著効1例、有効1例、肛門周囲膿瘍2例はともに有効、敗血症疑い1例については判定不能であった。全体の臨床効果は、判定不能の1例を除いて19例中、著効8例、有効10例、無効1例で、有効率は94.7% (18/19) であった。

検出菌の消長は、胆道感染症では、症例7で *E.*

faecalis, *E. coli*, *P. aeruginosa* が、症例8で *Enterococcus faecium*, *E. coli*, *P. aeruginosa* が検出された。前者は投与終了後の検索がなくその消長は不明であったが、後者で *E. coli* のみが消失した。

腹膜炎では3例で菌が分離され、*E. faecium*, α -*Streptococcus*, *Enterobacter aerogenes*, *C. freundii*, *K. oxytoca*, *B. fragilis*, *Candida* spp. が検出されたが、投与後すべて消失した。

創感染2例では *E. cloacae*, coagulase (-) - *Staphylococcus*, *S. epidermidis* が検出され、*E. cloacae* のみが残存した。

肛門周囲膿瘍2例からは *E. coli*, *Bacteroides* sp. が検出され、ともに消失した。腹腔内膿瘍1例からは *E. faecalis* が検出されたが残存した。

細菌学的効果は、CFLP投与前後で細菌検査を行った8例中、2例で消失、3例で菌交代、3例で減少または一部消失であった。また、その8例で投与前に検出された16株中15株について最小発育阻止濃度 (MIC) 測定を行った結果、CFLPの $\text{MIC} \leq 0.025\ \mu\text{g/ml}$ の6株中5株が消失、 $0.39\ \mu\text{g/ml}$ の2株は全株消失、 $0.78\ \mu\text{g/ml}$ および $1.56\ \mu\text{g/ml}$ の各1株は消失した。しかし、 $6.25\ \mu\text{g/ml}$ および $25\ \mu\text{g/ml}$ の各1株は存続した。 $50\ \mu\text{g/ml}$ の α -*Streptococcus* 1株は消失したが、 $>100\ \mu\text{g/ml}$ の *E.*

faecium 2株中1株消失であった。

自他覚的副作用は認めず、臨床検査値異常が好酸球増多を1例に、GOT、GPTの上昇を1例に、GOT、GPT、 γ -GTPの上昇を1例に認めたが、いずれも軽微であった。

Ⅲ. 考 察

外科感染症に対する薬剤の選択にあたっては、起炎菌に対し十分な抗菌力を発揮し、かつその感染患部の組織内移行に優れている抗菌薬を選択することが原則である⁴⁾。

ラットにCFLPを皮下または静脈内に投与した結果、胆汁中への排泄はラットで約0.5%であり、総胆管にカニュレを挿入したラットにおける¹⁴C標識CFLP放射活性の胆汁中排泄率は、投与後42時間までに1.4%であった⁵⁾。一方、ラットに¹⁴C-CFLPを静脈内投与した結果、尿中に投与量の94.0%、糞中に6.6%が排泄され、サルでは尿中へ96.6%、糞中へ2.5%が排泄された⁵⁾。

今回、CFLPの体内動態を検討した結果、1g投与にて胆管胆汁中に最高で12.1 μ g/mlの移行を示した。また、胆嚢胆汁中濃度は最高46.8 μ g/mlを示した。これは既存の薬剤と比較して著しく優れた移行を示すとはいえないが、今回、胆道感染症において胆汁から分離された起炎菌のうち *E. faecium*, *P. aeruginosa* を除いては良好なMICが得られ、本剤の抗菌力をよく反映した臨床効果が得られた。

しかも、100~500 μ g/mlに相当する0.18~0.90 mMのCFLPは、ビリルビンとヒト血清アルブミンの結合に対して影響を与えず、ビリルビン・アルブミン結合部位へのCFLPの結合定数は0.1 nM⁻¹以下であり、非常に低いことは⁵⁾、黄疸を伴うことの多い胆管炎症例の治療には安心して選択できる薬剤であるといえる。

また、サルにCFLPを20 mg/kg 静脈内投与した際には血中ジアステレオマーとしてA体とB体が認められて

いるが⁵⁾、その体内動態には差異はないといわれている。しかし今回は、血中濃度をジアステレオマーA体とB体に分けて測定していないので、今後の検討が必要であろう。

さらに、CFLPの血清蛋白質結合率は12%と低く、血中では大部分が遊離体として存在することから、腹水中移行は最高25.1 μ g/ml、腹膜にも20.5 μ g/gと良好な移行を示し、腹膜炎に対する効果が大きいと期待された。その結果、今回の検討では、腹水中より分離したほとんどの起炎菌に対してMICを越える有効な濃度が得られ、その臨床効果も6例中、著効3例を含めて5例が有効以上であった。

一方、腹壁皮膚、皮下脂肪へも本剤は良好な組織移行性を示し、今回検討した皮膚・軟部組織の感染症は、創感染2例、肛門周囲膿瘍2例と少なかったが、すべて有効以上で、組織移行ならびに抗菌力をよく反映していた。

以上述べたように、今回の検討で効果判定可能な19例中無効はわずか1例で、18例が有効以上で、本剤は外科感染症において有用性が高く評価できる薬剤であるといえる。

文 献

- 1) 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. Agents Chemother.* 36: 1894~1901, 1992
- 2) Toyosawa T, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K, Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of E 1077, a novel parenteral cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 60~66, 1993
- 3) 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
- 4) 谷村 弘: 胆道感染症と腹膜炎. 難治性感染症とその対象(上田 泰, 清水喜八郎編), P 79~94, メディカルジャーナル社, 東京, 1987
- 5) E 1077 概要書: エーザイ株式会社, 1991

Pharmacokinetics and clinical studies of cefluprenam for surgical infection

Kazuhisa Uchiyama, Hiroshi Tanimura

2nd Department of Surgery, Wakayama Medical School,
27-Shichibancho, Wakayama 640, Japan

Yasuhito Kobayashi

Department of Surgery, Wakayama Rosai Hospital

Yozo Aoki, Sumikazu Oka, Masafumi Nakamura

Department of Surgery, Hashimoto Municipal Hospital

Hiromitsu Fukunaga

Department of Surgery, Saiseikai Arida Hospital

Shinji Yamamoto, Hironobu Ohnishi

Department of Surgery, Kainan Municipal Hospital

Kazunari Mori

Department of Surgery, Nogami General Hospital

Hideo Mishima

Department of Surgery, Hannan City Hospital

Pharmacokinetics and clinical effects of cefluprenam (CFLP), a new injectable cephalosporin which has high activities against Gram-positive cocci to Gram-negative rods, on surgical infections were evaluated in 28 patients.

1) After intravenous drip infusion of CFLP 1g, the tissue levels of CFLP to 7 hours were 5.9-31.3 $\mu\text{g/g}$ in the gallbladder tissue, 14.2-46.8 $\mu\text{g/ml}$ in the gallbladder bile, 1.6-11.5 in the abdominal skin, 2.5-4.9 in the subcutaneous fat, 2.4-20.5 in the parietal peritonium, 4.0 in the omentum, 3.6-5.2 in the liver, and 10.5 $\mu\text{g/g}$ in the stomach.

2) The biliary concentration was determined at a dose of 1g in each patient with an indwelling T-tube or PTCD-tube, showing that peak levels were 4.5 and 12.1 $\mu\text{g/ml}$.

3) When 1g of CFLP was intravenously given to a patient twice a day for 3 days, the ascitic levels after 1 to 6 hours were 18.4-25.1 in the first day, 4.9-19.7 in the second day, and 1.1-16.9 $\mu\text{g/ml}$ in the third day.

4) CFLP was administered at doses of 0.5-1g twice a day for 4-10 days to 20 patients including 8 with biliary tract infection, 6 with peritonitis, 1 with intraabdominal abscess, 2 with wound infection, 2 with periproctal abscess, and 1 with suspected sepsis. The clinical efficacy was excellent in 8 cases, good in 10, poor in 1, and unevaluable in 1. The total clinical efficacy rate was 94.7%. Although no side effect was observed, eosinophilia in 1 case, increase of GOT and GPT in 1, and increase of GOT, GPT and γ -GTP in 1 were found. It may be said that CFLP is a highly useful drug in the treatment of surgical infections.