

外科領域における cefluprenam の基礎的・臨床的検討

横山 隆・児玉 節・竹末 芳生・檜山 英三・今村 祐司・村上 義昭
山東 敬弘・宮本 勝也・立本 直邦・水流 重樹・松浦雄一郎

広島大学医学部総合診療部*, 同 第一外科

三好 信和・中井 隼雄

呉共済病院外科

岸 明宏

加計町立病院外科

新しいセフェム注射剤である cefluprenam について外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、次のような結果を得た。

1. 抗菌力: 臨床分離の *Staphylococcus aureus* で、methicillin の最小発育阻止濃度 (MIC) が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株 (MSSA) に対してはきわめて良好な抗菌力を有していたが、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株 (MRSA) では高い MIC を示した。coagulase negative *Staphylococcus*, および *Enterococcus* sp. の MIC₅₀ はいずれも 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と比較的良好的な抗菌力を示した。グラム陰性桿菌では *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii* には優れた抗菌力を示した。*Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* の MIC₉₀ はそれぞれ 12.5, 50, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と薬剤感受性の低いこれらの菌に対しても比較的良好的な抗菌力を有していた。

2. 臨床的検討: 本剤を術後創感染 4 例, 胆管炎 2 例, 蜂窩織炎 2 例, 胆嚢炎 1 例, 汎発性腹膜炎 1 例, 腹腔内膿瘍 1 例, 肛門周囲膿瘍 1 例の外科的感染症 12 例に投与した。その結果, 著効 3 例, 有効 9 例の優れた治療効果を認めた。投与中の自覚所見にも異常を認めなかったが, 投与前後の臨床検査値異常として, 好酸球増多, BUN 上昇, 白血球減少を認めたが, いずれも軽微な変化であった。

Key words: cefluprenam, 抗菌力, 外科感染症

Cefluprenam (CFLP) はエーザイ株式会社で新しく開発された注射用セファロスポリンである。本剤は β -ラクタマーゼに安定で、その抗菌力は *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性球菌, *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌など幅広く、かつその作用は殺菌的であるとされる¹⁾。近年、外科領域感染症は immunocompromised host の増加とともに起炎菌の変遷が認められ、グラム陰性桿菌では *P. aeruginosa*, グラム陽性球菌では *S. aureus*, *Enterococcus* sp. などの占める比率が高い²⁾。

このような外科領域の感染症に対して本剤が有用な薬剤となりうるかどうかを検討するために外科病巣分離菌に対する抗菌力を検討するとともに主として消化器外科感染症に本剤を投与し、有用性、安全性を検討したので報告する。

I. 成績

1) CFLP の外科病巣分離菌に対する抗菌力
材料および方法

平成 3~4 年度広島大学医学部第一外科において主として消化器外科感染病巣から分離した *S. aureus*, coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *Enterococcus* sp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, について CFLP およびその他若干の β -ラクタム系薬剤の最小発育阻止濃度 (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, 培地は感受性ディスク用培地-N (日水) を使用した。

結果

グラム陽性球菌については Table 1 に示した。

なお, *S. aureus* においては methicillin の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 未満の株を methicillin sensitive *S. aureus* (MSSA) とし, methicillin の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上

Table 1. Susceptibility distribution of clinical isolates (GPC)

Organism	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (20 strains)	cefluprenam	0.39~3.13	0.78	0.78
	methicillin	1.56~6.25	1.56	3.13
	cefazolin	0.20~1.56	0.78	0.78
	cefotiam	0.78~3.13	0.78	1.56
	cefmetazole	0.78~100<	1.56	1.56
	cefmenoxime	1.56~12.5	1.56	3.13
	latamoxef	6.25~12.5	6.25	6.25
	flomoxef	0.39~0.78	0.39	0.78
	cefuzonam	0.39~1.56	0.39	1.56
	imipenem	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (69 strains)	cefluprenam	6.25~100	100	100<
	methicillin	25~100<	100<	100<
	cefazolin	25~100<	100<	100<
	cefotiam	100~100<	100<	100<
	cefmetazole	12.5~100<	100	100<
	cefmenoxime	100~100<	100<	100<
	latamoxef	3.13~100<	100<	100<
	flomoxef	3.13~100<	100	100<
	cefuzonam	0.39~100<	100<	100<
	imipenem	3.13~100	50	100
coagulase negative <i>Staphylococcus</i> (35 strains)	cefluprenam	0.39~100<	6.25	50
	methicillin	0.78~100<	50	100<
	cefazolin	0.20~100<	1.56	100<
	cefotiam	0.20~100<	1.56	12.5
	cefmetazole	0.39~100<	12.5	50
	cefmenoxime	0.39~100<	12.5	100<
	latamoxef	3.13~100<	100	100<
	flomoxef	0.39~100<	6.25	25
	cefuzonam	0.20~100<	3.13	100
	imipenem	≤ 0.05 ~100<	1.56	50
<i>Enterococcus</i> sp. (26 strains)	cefluprenam	0.78~100<	6.25	100<
	methicillin	3.13~100<	6.25	100<
	cefazolin	1.56~100<	50	100<
	cefotiam	0.78~100<	50	100<
	cefmetazole	3.13~100<	100<	100<
	cefmenoxime	6.25~100<	100<	100<
	latamoxef	12.5~100<	100<	100<
	flomoxef	1.56~100<	100<	100<
	cefuzonam	1.56~100<	6.25	100<
	imipenem	≤ 0.05 ~100<	0.78	25

GPC: gram positive cocci

の株を methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) とした。

MSSA 20 株では CFLP の MIC₉₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると imipenem より劣るものの, cefazolin, flomoxef とほぼ同等, 他剤よりは優れていた。

MRSA 69 株では CFLP の MIC₅₀ は 100 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。比較した他の薬剤も高値を示すものが多く, MRSA が β -ラクタム系薬剤に高度耐性であることを示していた。

CNS 35 株では CFLP の MIC の分布領域は広く, MIC₅₀ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と一部には耐性株が存在した。しかし比較した他剤も MIC の分布領域が幅広いものが多

く認められた。

Enterococcus sp. 26 株の CFLP の MIC₅₀ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と比較的良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると, imipenem には劣るものの, piperacillin とほぼ同等, 他剤より優れていた。

グラム陰性桿菌については Table 2 に示した。

E. coli 44 株では CFLP の MIC は全株 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下ときわめて良好な抗菌力を示した。比較したどの薬剤よりも優れた抗菌力であった。

K. pneumoniae 16 株では CFLP の MIC は *E. coli* 同様に全株 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下ときわめて良好な抗菌力であった。

K. oxytoca 5 株の CFLP の MIC も *K. pneumoniae*

Table 2-1. Susceptibility distribution of clinical isolates (GNR)

Organism	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i> (44 strains)	cefluprenam	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefazolin	0.78~6.25	1.56	3.13
	cefotiam	0.10~0.39	0.20	0.39
	cefmetazole	0.39~1.56	0.78	1.56
	cefoperazone	≤ 0.05 ~12.5	0.20	3.13
	latamoxef	≤ 0.05 ~0.39	0.10	0.10
	flomoxef	≤ 0.05 ~0.20	0.10	0.10
	cefuzonam	≤ 0.05 ~0.39	0.20	0.20
	imipenem	≤ 0.05 ~0.39	0.10	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (16 strains)	cefluprenam	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefazolin	0.78~1.56	0.78	0.78
	cefotiam	0.10~0.39	0.20	0.39
	cefmetazole	0.39~1.56	0.78	0.78
	cefoperazone	0.10~0.78	0.20	0.39
	latamoxef	≤ 0.05 ~0.10	≤ 0.05	0.10
	flomoxef	≤ 0.05 ~0.10	0.10	0.10
	cefuzonam	≤ 0.05 ~0.20	0.10	0.20
	imipenem	0.10~0.78	0.20	0.78
<i>Klebsiella oxytoca</i> (5 strains)	cefluprenam	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefazolin	1.56~6.25	3.13	6.25
	cefotiam	0.10~0.20	0.20	0.20
	cefmetazole	0.39~0.78	0.39	0.78
	cefoperazone	0.20~3.13	1.56	3.13
	latamoxef	≤ 0.05 ~0.10	≤ 0.05	0.10
	flomoxef	≤ 0.05 ~0.10	0.10	0.10
	cefuzonam	≤ 0.05 ~0.10	≤ 0.05	0.10
	imipenem	0.20	0.20	0.20
<i>Enterobacter cloacae</i> (17 strains)	cefluprenam	≤ 0.05 ~1.56	0.10	0.78
	cefazolin	6.25~100<	100<	100<
	cefotiam	0.78~100<	100	100<
	cefmetazole	1.56~100<	100<	100<
	cefoperazone	0.10~100	3.13	100
	latamoxef	≤ 0.05 ~100	6.25	100<
	flomoxef	0.39~100<	50	100<
	cefuzonam	0.10~100	1.56	50
	imipenem	0.10~1.56	0.20	0.78
<i>Enterobacter aerogenes</i> (4 strains)	cefluprenam	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefazolin	100<	100<	100<
	cefotiam	3.13~100	6.25	100
	cefmetazole	100~100<	100<	100<
	cefoperazone	0.39~6.25	0.39	6.25
	latamoxef	≤ 0.05 ~0.78	≤ 0.05	0.78
	flomoxef	12.5~50	25	50
	cefuzonam	0.39~6.25	0.39	6.25
	imipenem	0.39~1.56	0.78	1.56
<i>Citrobacter freundii</i> (4 strains)	cefluprenam	≤ 0.05 ~6.25	≤ 0.05	6.25
	cefazolin	100<	100<	100<
	cefotiam	0.78~100<	12.5	100<
	cefmetazole	50~100<	50	100<
	cefoperazone	0.20~100	1.56	100
	latamoxef	≤ 0.05 ~100<	0.10	100<
	flomoxef	1.56~100<	12.5	100<
	cefuzonam	0.10~12.5	0.39	12.5
	imipenem	0.39~0.78	0.78	0.78

GNR: gram negative rod

Table 2-2. Susceptibility distribution of clinical isolates (GNR)

Organism	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Serratia marcescens</i> (6 strains)	cefluprenam	6.25~12.5	12.5	12.5
	cefazolin	100<	100<	100<
	cefotiam	100<	100<	100<
	cefmetazole	100<	100<	100<
	cefoperazone	100<	100<	100<
	latamoxef	100<	100<	100<
	flomoxef	100<	100<	100<
	cefuzonam	12.5~25	25	25
	imipenem	0.78~1.56	0.78	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (38 strains)	cefluprenam	0.39~50	3.13	50
	piperacillin	0.78~100<	6.25	100<
	cefoperazone	1.56~100<	12.5	100<
	ceftazidime	0.78~100	3.13	100
	cefsulodin	0.78~50	3.13	50
	aztreonam	1.56~50	6.25	50
	imipenem	0.78~25	12.5	25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (15 strains)	cefluprenam	0.78~100	1.56	100
	piperacillin	6.25~50	12.5	50
	cefoperazone	25~100<	50	100
	ceftazidime	1.56~12.5	6.25	12.5
	cefsulodin	12.5~100<	25	50
	aztreonam	12.5~100<	25	50
	imipenem	0.20~100<	0.20	0.39

GNR: gram negative rod

と同様にきわめて良好であった。

E. cloacae 17株のCFLPのMIC分布をみると、全株1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、MIC₅₀は0.20 $\mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を有していた。比較したどの薬剤よりも優れた抗菌力を有していた。

*E. aerogenes*はわずか4株であったが、CFLPのMICは全株0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、きわめて良好な抗菌力を有していた。比較したどの薬剤よりも優れた抗菌力であった。

*C. freundii*もわずか4株であったが、4株中3株が0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下と良好な抗菌力を有していた。他剤と比較するとimipenemとほぼ同等と考えられた。

S. marcescens 6株のCFLPのMIC分布は全株12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。他剤と比較するとimipenemよりは劣るものの、他剤よりは優れていた。

P. aeruginosa 38株のCFLPのMIC分布をみるとMIC₅₀が3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀が50 $\mu\text{g/ml}$ と薬剤感受性の低い本菌では良好な抗菌力を有するものと考えられた。

A. calcoaceticus 15株のCFLPのMIC分布はMIC₉₀が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imipenemには劣るものの、他の薬剤よりは優れていた。

2) 臨床的検討

対象、投与方法および判定基準

臨床例の検討は広島大学第一外科、呉共済病院、加計町立病院において入院加療を行い、同意の得られた外科

的感染症12例を対象に行った。投与方法は生理的食塩水または5%ブドウ糖液100mlに本剤0.5~1.0gを溶解し、1日1~3回点滴静注した。

臨床効果の判定は次のように定めた。

著効(excellent): 投与開始後2日以内に炎症症状の著しい改善をみたもの。

有効(good): 投与開始7日以内に炎症症状の改善をみたもの。

やや有効(fair): 投与後次第に症状の改善は認めるものの、他の因子が関与し、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。

細菌学的効果の判定は次のように定めた。

なお、施設測定と集中測定の両者が行われている場合には集中測定の結果を採用した。

消失(eradicated): 投与時に検出された起炎菌と考えられる細菌が投与終了時に検出されなくなったもの。

減少または部分消失(decreased): 投与時に検出された起炎菌と考えられる細菌の菌種数、または菌量が投与終了時に減少したもの。

不変(persisted): 投与時に検出された起炎菌と考えられる細菌が終了時にも変わらず検出されたもの。

不明(unknown): 投与時、投与終了時のいずれか一方、または両方検査されていないもの。

なお、副作用としては投与中の自他覚的所見、臨床検査値異常については投与前後に検査し、その変動により

Table 3. Clinical efficacy of cefluprenam

No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Treatment				Isolated organisms (MIC: $\mu\text{g/ml}$)	Bacteriological response	Clinical effect	Notes
			route	daily dose (g \times times)	duration (days)	total dose (g)				
1	78 M	Cholecystitis Gall stone	d.i.	1 \times 2	5	10	<i>C. freundii</i> (≤ 0.025) ↓ (-)	eradicated	good	-
2	72 M	Cholangitis Bill duct cancer Pancreatoduodenectomy	d.i.	1 \times 2	5	10	<i>K. oxytoca</i> (0.05) <i>E. cloacae</i> (0.10) <i>C. lusitanae</i> ↓ NT	unknown	good	-
3	62 F	Cholangitis Pancreatic cancer Choledochoduodenostomy	d.i.	1 \times 2	8	16	<i>P. aeruginosa</i> (1.56) <i>Candida</i> sp. ↓ <i>P. aeruginosa</i> (1.56) <i>E. faecium</i> (100<) <i>Candida</i> sp.	persisted	good	-
4	60 M	Panperitonitis Duodenal ulcer	d.i.	1 \times 2	7	14	(-)	unknown	good	-
5	60 M	Intraabdominal abscess Acute appendicitis	d.i.	1 \times 2	7	13	<i>K. pneumoniae</i> (≤ 0.025) <i>E. cloacae</i> (0.05) γ - <i>Streptococcus</i> (0.20) ↓ (-)	eradicated	excellent	-
6	50 M	Wound infection Peritonitis Fracture	d.i.	1 \times 2	7	14	<i>K. pneumoniae</i> (≤ 0.025) <i>E. aerogenes</i> (0.05) γ - <i>Streptococcus</i> (0.20) ↓ (-)	eradicated	excellent	-
7	76 F	Wound infection Angina pectoris	d.i.	1 \times 2	8	16	<i>K. oxytoca</i> (≤ 0.025) α - <i>Streptococcus</i> (0.20) <i>Prevotella intermedia</i> (0.78) <i>Peptostreptococcus</i> <i>anaerobius</i> (0.05) ↓ (-)	eradicated	good	WBC ↓ BUN ↑
8	57 M	Wound infection Rectal cancer Low anterior resection	d.i.	1 \times 3	7	20	<i>P. mirabilis</i> (0.05) <i>S. aureus</i> (100) ↓ <i>S. aureus</i> (100) <i>P. vulgaris</i> (0.20)	decreased	good	Eos. ↑
9	59 F	Wound infection Perforation peritonitis	d.i.	0.5 \times 2	6	6	(-)	unknown	good	-
10	67 F	Phlegmon (-)	d.i.	1 \times 2	9	17	(-)	unknown	excellent	-
11	80 M	Phlegmon Cerebral arteriosclerosis Senile dementia Cerebral infarction	d.i.	1 \times 2	10	20	<i>C. glabrata</i>	unknown	good	-
12	60 M	Periproctal abscess Diabetes mellitus Liver cirrhosis	d.i.	1 \times 2	5	9	<i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i> ↓ (-)	eradicated	good	-

Table 4. Laboratory findings before (B) and after (A) administration of cefluprenam

No.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	S-GOT (U/l)	S-GPT (U/l)	AL-P (IU/l)	LDH (U/l)	γ -GTP (U/l)	LAP (U/l)	T. Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creati- nine (mg/dl)	Serum mineral (mEq/l)			CRP (mg/dl)	Remarks
																Na	K	Cl		
1	B	431	13.2	38.6	13.7	13,300	20	18	202	452	17	37	2.6	27	1.62	135	4.2	99	41.9	
	A	478	14.2	42.5	27.3	12,000	47	70	327	552	62	68	0.7	28	1.45	139	4.5	98	4.8	
2	B	334	10.3	30.7	34.9	6,000	23	40	451	426	45	72	0.4	4.0	0.58	139	3.9	100		
	A	354	11.0	33.1	27.1	4,800	26	32	567	411	56	34	0.4	6.0	0.64	140	3.5	100		
3	B	331	10.4	31.7	17.7	8,190	105	109	28.3*	274	65	163	1.3	7.6	0.4	142	3.6	106	11.4	
	A	378	12.1	36.6	20.7	4,230	32	24	17.2*	232	52	141	2.0	5.8	0.3	139	3.8	101	6.8	
4	B	393	13.3	40.7	31.2	16,600	17	15		244	10	56	0.5	11.6	0.6	141	4.8	98	+6	
	A	372	12.4	38.5	43.7	4,100	18	27	4.0*	204	9	58	0.3	11.4	0.8	142	4.6	103	+1	
5	B	510	15.2	49.8		10,770	18	20	5.4*	183	25	53	3.1	16.9	0.9	138	4.3	106	+6	
	A	541	16.4	51.9	13.9	7,970	14	18	4.2*	252	17	66		17.3	0.8	142	3.9	107	+1	
6	B	405	13.3	38.8	28.3	107,620	30	39	8.2*	309	47	87	0.7	10.2	0.8	139	3.9	99	11.5	
	A	413	13.2	39.0	45.2	6,520	23	33	9.2*	318	45	83	0.5	15.3	0.6	137	4.1	97	2.6	
7	B	339	10.6	31.1	18.6	8,900	15	5	9.5*	229	9	138	0.7	20	0.6	141	4.5	102	9.0	Leukopenia, BUN elevated
	A	350	10.9	32.1	18.7	4,200	27	11	9.8*	250	11	139	0.6	26	0.7	144	4.7	102	0.2	
8	B	378	10.3	30.7	23.7	13,600	25	28	244	565	24	54	0.4	4.0	0.68	140	4.1	101	1.1	Eosinophilia
	A	352	9.4	28.7	24.3	6,100	15	13	203	280	14	48	0.4	4.0	0.60	144	3.8	106	0.8	
9	B	309	9.1	28.3	59.0	5,830	18	13	15.3*	262	91	176	0.6	10.3	0.6	137	4.6	100	+2	
	A	334	10.1	31.0	29.7	6,150	18	21	8.7*	230	43	118	0.3	11.0	0.6	143	4.0	107	\pm	
10	B	434	12.8	39.9	19.9	12,800	45	39	7.0*	463	19	210	0.8	14	0.8	142	3.3	104	20.8	
	A					4,400	10	8	4.9*	336	12	140	0.3	10	0.5	141	3.9	103	0.6	
11	B	292	9.6	27.8	19.6	15,500	16	0	3.5*	374	13	113	0.9	5	0.7	138	3.6	104	8.6	
	A	296	11.2	31.0	16.0	8,200	25	19	6.9*	214	19	196	0.6	20	1.0				1.0	
12	B	342	12.8	36.4	6.2	6,000	39	69	413	318	73		2.2	15.8	0.7	132	4.6	99	≤ 0.3	
	A	320	11.6	34.7	6.8	4,500	50	65	544	332	62		1.3	13.0	1.05	138	3.9	102		

*KAU/l

B: Before, A: After

日本化学療法学会の判定基準⁴⁾により判定した。

結果

結果は Table 3 に示した。すなわち CFLP を投与した対象疾患は術後創感染 4 例、胆管炎 2 例、蜂窩織炎 2 例、胆嚢炎 1 例、汎発性腹膜炎 1 例、腹腔内膿瘍 1 例、肛門周囲膿瘍 1 例の 12 例であった。臨床効果は著効 3 例、有効 9 例で全例有効以上の臨床効果を認めた。

細菌学的効果は消失 5 例、減少または部分消失 1 例、不変 1 例、不明 5 例であった。

投与前後の自他覚的所見からみた副作用は認めなかった。

投与前後の臨床検査値については Table 4 に示した。臨床検査値異常で本剤との関連が否定できなかったものとして、症例 7 において白血球数 $8,900/\text{mm}^3$ であったものが、投与 6 日目に $2,500/\text{mm}^3$ に減少した。投与終了時には $4,200/\text{mm}^3$ に増加したが、この原因について明確でなく、本剤との因果関係が否定できなかった。また本剤では同様に BUN が投与後軽度上昇していた。

症例 8 において投与前 6.2% であった好酸球が投与 4 日目に 11.5% に増加した。この原因についても明確でなく、本剤との因果関係が否定できなかった。

しかし 2 例とも軽微な異常であった。そのほかには本剤との関連が疑われる臨床検査値異常は認められなかった。

II. 考 案

現在、外科領域の感染症において問題となる起炎菌としては、MRSA と *P. aeruginosa* を含むブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌である²⁾。

特に MRSA は広く使用された第三世代セフェム薬が抗ブドウ球菌作用が弱いために蔓延したとされ、抗ブドウ球菌作用の強い薬剤の選択が推奨されている⁵⁾。

その点からすると CFLP は MRSA に対しては抗菌力は弱く、単独で MRSA 感染症の治療薬とはなり得ないと思われるが、MSSA に対しては第一世代、第二世代セフェム薬に優るとも劣らない抗菌力を有しており、MRSA を蔓延させないという観点からすると選択しやすい薬剤といえる。

また、外科領域の immunocompromised host において重症、難治性感染の起炎菌としてもっとも多く検出される *P. aeruginosa* を含むブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌に対しても比較的強い抗菌力を有しており、抗菌力の面からみれば現在の外科領域感染症の中でも、重症、難

治性感染症の治療薬としての性格を有するものと考えられる。

したがって、我々の臨床的検討において優れた効果を認めたことは抗菌力の面からみると当然のことと思われるが、安全性の面からみても、副作用はなく、臨床検査値異常も軽微であったことから、十分安全であると思われる、CFLP は今後、外科領域の重症、難治性感染症の治療薬として優れた武器となるものと考えられる。

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) 横山 隆, 児玉 節, 檜山英三, 竹末芳生, 村上義昭, 宮本勝也, 山東敬弘: 外科領域の緑膿菌感染症。Today's Therapy 18: 19~22, 1994
- 3) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 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) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 5) 横田 健: 新しい MRSA の基礎的展開。化学療法の領域 6: 1149~1156, 1990

Laboratory and clinical studies on cefluprenam for surgical application

Takashi Yokoyama, Takashi Kodama, Yoshio Takesue, Eiso Hiyama, Yuji Imamura, Yoshiaki Murakami, Takahiro Santoh, Katsunari Miyamoto, Naokuni Tatsumoto, Shigeki Tsuru and Yuichiro Matsuura

Department of General Medicine, First Department of Surgery,
School of Medicine, Hiroshima University
1-2-3 kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

Nobukazu Miyoshi and Hayao Nakai

Department of Surgery, Kure Kyousai Hospital

Akihiro Kishi

Department of Surgery, Kake Town Hospital

The antibacterial activity and clinical efficacy of cefluprenam (CFLP), a new injectable cephalosporin, were evaluated in the treatment of surgical infections.

1. Antibacterial activity

CFLP showed potent activity against methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (methicillin, MIC: $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$), but the activity against methicillin resistant *S. aureus* (methicillin, MIC: $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) was inferior. The MIC₅₀ of CFLP against coagulase negative *Staphylococcus* and *Enterococcus* sp. were $6.25 \mu\text{g/ml}$. CFLP showed potent activity against gram-negative rods, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* and *Citrobacter freundii*. Against *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter calcoaceticus*, the MIC₉₀ of CFLP were 12.5, 50 and $6.25 \mu\text{g/ml}$, respectively.

2. Clinical study

The clinical efficacy of CFLP in 12 patients: 4 with wound infection, 2 with cholangitis, 2 with phlegmon, 1 with cholecystitis, 1 with panperitonitis, 1 with intraabdominal abscess and 1 with periproctal abscess: was excellent in 3 and good in 9 cases. Neither subjective nor objective side effects were observed. Abnormal laboratory findings were observed with eosinophilia, leukopenia and elevation of BUN.