

外科領域感染症における cefluprenam の臨床的検討

正宗 良知・国井 康男

国立仙台病院外科*

新しいセファロスポリン系の注射用抗生物質である cefluprenam を外科領域における感染症 10 例に使用し、その臨床的検討を行った。症例は、腹腔内膿瘍 3 例、腹壁膿瘍 2 例、術後創感染 5 例の合計 10 例であり、1 日 2 g を点滴静注した結果、有効 8 例、無効 1 例、判定不能 1 例であった。検出菌は *Enterobacter aerogenes* 2, *Morganella morganii* 2, *Pseudomonas aeruginosa* 2, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, α -*Streptococcus*, γ -*Streptococcus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Clostridium* sp. 各 1 株で、細菌学的効果は *E. faecium* 1 株の存続以外は消失した。副作用についてはアレルギー症状、その他の自他覚的異常所見は認められなかった。

Key words: cefluprenam, 外科領域感染症, 臨床効果

Cefluprenam (CFLP) はエーザイ株式会社筑波研究所で新しく開発されたセファロスポリン系の注射用抗生物質で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有する。特にグラム陽性菌で *Staphylococcus aureus* および *Enterococcus faecalis* に対して優れた抗菌力を示す一方、グラム陰性菌のうち、ブドウ糖非醗酵菌である *Pseudomonas aeruginosa* および *Acinetobacter calcoaceticus* や第三世代セフェム系抗生剤に高度耐性を示す *Enterobacter* および *Citrobacter* に対し、強い抗菌力を示す。また、各菌種に対して MIC と MBC がほぼ一致し、殺菌的に作用する抗生物質である。各種 β -ラクタマーゼに対しても安定で、かつ結合親和性が極めて小さいのが特徴である^{1,2)}。

健康成人を対象とした静脈内投与試験では、投与量に比例した十分な血中濃度が得られ、その半減期は 1.75～1.99 時間である。また大きな特徴の 1 つとして本剤は体内でほとんど代謝を受けず、大部分が変化せず尿中に排泄される尿中排泄型で、投与後 24 時間までの尿中回収率は 91～98% である³⁾。

今回、我々は本剤の外科領域における臨床的検討を行った結果を報告する。

外科領域感染症 10 例について CFLP を投与し、その臨床効果、副作用について検討した。年齢は 24 歳より 77 歳にわたり、男性 5 例、女性 5 例であった。

症例の内訳は、腹腔内膿瘍 3 例、腹壁膿瘍 2 例、術後創感染 5 例の合計 10 例である。

投与方法はすべて点滴静注法で行い、生理食塩水あるいは 5% ブドウ糖液 100 ml に本剤 1 g を溶解し、投与方法は 30 分間かけて点滴静注した。投与量は全例 1 g × 2 回/日であった。投与日数は 6～14 日で、総投与量は 12～28

g であった。

治療効果の判定は自覚、他覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の 4 区分とし、原則として次の基準によった。3 日以内に自覚、他覚症状の消失したもので、菌検査にて起炎菌の消失したものを著効、4～5 日以内に症状の半数以上が消退または軽快したもので、菌検査にて起炎菌の消失または減少が著明なものを有効、6～7 日以内に症状の一部が消退または軽快したもので、起炎菌が減少したものをやや有効、7 日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもので、起炎菌が減少しないものを無効とした。

起炎菌は病巣より得た試料の培養により分離された細菌のうち、常在菌と考えられ、かつ量の少ないものを除いて起炎菌とした。

各症例について臨床経過を略記する (Table 1)。

症例 1: 77 歳, 男

平成 4 年 6 月 12 日に胃下垂全摘術、胆嚢摘出術を施行した。7 月 1 日よりドレーン挿入部から排膿があり、縫合不全による腹腔内膿瘍の診断で 12 日より 8 日間 CFLP 1 g を 1 日 2 回点滴静注により投与した。投与終了日には排膿 (+) が (-) になり、ドレーン部より検出された α -*Streptococcus* が消失したので有効と判定した。

症例 2: 69 歳, 女

平成 4 年 6 月 1 日に肝腫瘍、総胆管結石症にて肝左葉切除術、胆嚢摘出術、総胆管切石術を施行した。術後 1 週間後ドレーン部より混濁した血性胆汁の排泄があり imipenem/cilastatin を投与したが、混濁胆汁の排泄が持続したため 6 月 22 日より 9 日間 CFLP を 1 日 2 g 投与した。終了日には CRP 6.0 が 1.7 に低下し、ドレーンからの混濁血性内容物が減少したため有効と判定した。

Table 1. Clinical efficacy of cefluprenam

No.	Age Sex	Diagnosis	Pretreatment	Treatment				Isolated organisms (MIC: $\mu\text{g/ml}$)	Bacteriological response	Clinical effect	Remarks
		Underlying disease		route	daily dose (g $\times$ times)	duration (days)	total dose(g)				
1	77 M	Intraabdominal abscess	—	d.i.	1 $\times$ 2	8	16	α - <i>Streptococcus</i> (0.39)	replaced	good	—
		Gastric cancer						$\downarrow$			
		Gall stone						<i>B. fragilis</i> (6.25)			
2	69 F	Intraabdominal abscess	IPM/CS	d.i.	1 $\times$ 2	9	17	<i>E. faecium</i> (>100)	persisted	good	—
		Liver abscess						$\downarrow$			
		Gall stone						<i>E. faecium</i> (>100) <i>X. maltophilia</i> (50)			
3	76 M	Intraabdominal abscess	CAZ	d.i.	1 $\times$ 2	7	14	<i>C. freundii</i> (0.78)	replaced	unevaluable	—
		Gastric cancer						$\downarrow$			
								<i>E. aerogenes</i> (≤ 0.025) <i>E. cloacae</i> (1.56)			
4	71 F	Abdominal abscess	—	d.i.	1 $\times$ 2	14	28	<i>S. aureus</i> (0.78)	replaced	poor	—
		Appendiceal carcinoma						$\downarrow$			
								<i>S. pneumoniae</i> (0.78) γ - <i>Streptococcus</i> (0.78) <i>Clostridium</i> sp. $\downarrow$ <i>B. fragilis</i> (3.13)			
5	54 F	Abdominal abscess	—	d.i.	1 $\times$ 2	7	14	<i>M. morganii</i> (≤ 0.025)	eradicated	good	—
		Rectal cancer						$\downarrow$ <i>E. cloacae</i> (0.05)			
6	71 M	Wound infection	AZT ASPC	d.i.	1 $\times$ 2	7	14	<i>M. morganii</i> (≤ 0.025)	replaced	good	—
		Ileus						$\downarrow$			
								<i>E. aerogenes</i> (≤ 0.025) $\downarrow$ <i>P. rettgeri</i> (≤ 0.025)			
7	55 M	Wound infection	CMZ	d.i.	1 $\times$ 2	7	14	<i>E. faecalis</i> (3.13)	eradicated	good	—
		Colon ulcer Hemorrhagic shock									
8	65 F	Wound infection	—	d.i.	1 $\times$ 2	6	12	<i>P. aeruginosa</i> (1.56)	replaced	good	—
		Ileus Hernia of intervertebral disc						$\downarrow$ <i>E. faecalis</i> (3.13)			
9	73 F	Wound infection	—	d.i.	1 $\times$ 2	7	14	<i>P. aeruginosa</i> (12.5)	eradicated	good	—
		Bile duct cancer Diabetes mellitus									
10	24 M	Wound infection Crohn disease	—	d.i.	1 $\times$ 2	7	14	(—)	unknown	good	—

IPM/CS: imipenem/cilastatin, CAZ: ceftazidime, AZT: aztreonam, ASPC: aspicillin, CMZ: cefmetazole

症例 3: 76 歳, 男

平成 4 年 7 月 10 日に胃癌にて胃全摘術, 食道空腸吻合, 空腸空腸吻合術を施行したが, 7 月 12 日より腹部ドレーンから排膿を認め縫合不全として, 術後使用抗生剤 cefmetazole を継続投与したが症状変わらず, 17 日より ceftazidime を使用した。発熱は無いものの排膿持続するため, 7 月 30 日より CFLP を 1 日 2 g 投与したが 7 日間で排膿が消失しなかった。排膿持続は縫合不全が原因と考えられ, 薬効評価には不適当とみなし, 判定不能とした。

症例 4: 71 歳, 女

平成 3 年 11 月頃から臍部に硬結あり, 次第に手拳大の腫瘍に増大した。平成 4 年 6 月初旬より同所から排膿が

認められるようになり, 臍部腹壁膿瘍の診断のもとに 6 月 17 日より CFLP を 1 日 2 g 14 日間投与した。投与終了日においても 38℃ 台の熱が下がらず, 排膿も持続したため, 無効と判定した。

症例 5: 54 歳, 女

直腸癌の肝転移にて平成 4 年 6 月 8 日手術を施行した。その後通院にて加療中であったが, 画像診断で直腸癌再発が認められ, 11 月 11 日に当科再入院となった。入院中, 前手術創に腫脹が発現し, 腹壁皮下膿瘍の診断にて 11 月 25 日より切開排膿後 CFLP を 1 日 2 g 投与開始した。1 日後には排膿が消失, 3 日後には解熱し, 膿汁からの *Morganella morganii* (卍), *Enterobacter cloacae* (卍) も消失した。切開排膿による効果も否定できないが

総合的に有効と判定した。

症例 6: 71 歳, 男

平成 4 年 8 月 10 日絞扼性腸閉塞の診断にて開腹したところ、小腸回腸側 2m にわたる壊死があり、腸切除術を施行した。術後 6 日目に創部より排膿が認められ、aztreonam, aspoxicillin を使用したが排膿持続するため、CFLP 1 日 2g 投与開始した。7 日後には解熱、排膿の減少、CRP 6.2 も 1.3 に低下しており有効と判定した。

症例 7: 55 歳, 男

平成 4 年 11 月 25 日吐血、失神のため当院救急センターに入院し、消化器科での上腹部精査では所見が得られないため、12 月 2 日当科に転科。血管造影にて上行結腸に出血巣の疑いがあり、緊急手術となり、出血性ショックを伴う上行結腸潰瘍の診断のもと右半結腸切除術を施行した。cefmetazole を術後感染予防の目的で使用したが 12 月 7 日創部に発赤を認めるとともに排膿を観察したので 9 日より CFLP 1 日 2g 投与を開始した。翌日には発赤が、2 日後には排膿が消失し、膿からの *E. faecalis* (H) も消失したため有効と判定した。

症例 8: 65 歳, 女

平成 4 年 11 月 10 日腸閉塞の診断で当科において緊急開腹手術となり、絞扼部解除、癒着剥離術を施行した。17 日頃から発熱とドレーン部からの少量排膿を認め、19 日には創部切開し多量の排膿が観察された。25 日より CFLP を 1 日 2g 投与した結果、4 日後には解熱、排膿消失し、7 日後には白血球が正常化したため有効と判定した。

た。

症例 9: 73 歳, 女

平成 4 年 9 月 4 日総胆管癌にて臍頭十二指腸切除術を施行。術後 5 日目に手術創部に緑色膿の付着を認めたため、9 月 16 日より CFLP 1 日 2g 投与を 7 日間行った。5 日後には排膿が消失し、膿からの *P. aeruginosa* (H) も消失したため、有効と判定した。

症例 10: 24 歳, 男

平成 4 年 11 月 16 日クローン病による瘻孔の診断にて、瘻孔切除、回腸回腸吻合、回腸 S 字状結腸吻合術を施行。11 月 23 日創部下端に膿出現、一部創開放し、経過観察したが皮下膿瘍を形成し 12 月 3 日創開放を拡大した。排膿が消失しないため 9 日より CFLP 1 日 2g 投与したが 2 日後には排膿消失し、経過良好のため有効と判定した。

今回の検討においては投与前の起炎菌が判明した 9 例中 8 例においてそれら起炎菌は加療により消失をみたが、うち 5 例で何らかの交代菌が認められた。しかし、判定不能の 1 例、腹壁膿瘍の 1 例を除き、いずれも臨床的には経過が良好であった。

副作用についてはアレルギー症状、その他の自他覚的異常所見は 10 例全例にみられなかった。また、CFLP によるものと考えられる臨床検査値の異常は認められなかった (Table 2)。

新しく開発されたセファロsporin 系の注射用抗生物質である CFLP はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、殺菌的に作用す

Table 2. Laboratory findings before and after administration of cefluprenam

Case no.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Plate (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	LDH (IU)	γ-GTP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	D	340	4,300	1.3	25.4	15	15	116	265	31	8	0.5
	A	334	5,200	1.1	23.2	26	20	112	343	39	10	0.4
2	B	357	5,700	3.6	26.2	52	98	443	266	289	18	0.3
	A	338	6,800	3.3	24.6	40	39	523	867	234	7	0.4
3	B	401	7,500	3.5	64.0	36	34	114	315	61	33	0.8
	A	389	8,600	10.2	26.7	31	25	125	248	68	19	0.7
4	B	339	8,500	1.0	56.6	10	5	81	259	16	10	0.5
	A	313	6,300	2.3	42.9	25	16	99	263	19	11	0.6
5	B	367	6,000	0.6	22.9	14	9	102	336	26	22	0.4
	A	354	4,700	1.2	22.4	14	8	98	333	23	19	0.4
6	B	319	5,800	0.6	26.8	28	12	96	360	41	20	0.8
	A	342	4,700	1.1	23.2	43	31	141	331	49	29	1.0
7	B	451	6,800	6.1	33.4	19	31	69	307	38	10	0.7
	A	411	5,100	2.7	52.1	16	20	72	284	23	8	0.7
8	B	278	10,300	0.5	88.6	11	10	74	268	17	10	0.3
	A	374	7,200	1.3	68.6	18	18	87	295	22	13	0.3
9	B	390	9,400	3.2	60.9	17	14	155	248	37	12	0.4
	A	398	16,500	0.3	47.8	33	37	192	293	53	18	0.5
10	B	492	5,000	2.9	46.8	29	32	131	184	31	14	0.6
	A	468	4,000	6.2	30.8	21	18	117	168	24	14	0.6

D: during, B: before, A: after

る抗生物質として注目されている。

我々は外科領域の感染症 10 例に本剤を使用し、その臨床効果と副作用について検討した。

臨床効果は有効 8 例、無効 1 例、判定不能 1 例で有効率 8/9 と優れた効果を認めた。前投薬により無効または効果不十分であった 4 例に対して、CFLP を使用した結果、有効例を得ることができたことは、今後の術後感染症に対して大いに期待できる薬剤であるといえよう。

また、本剤に起因すると思われる副作用および他覚的異常所見は認められず、安全性の高い抗生剤といえる。

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

Clinical study on cefluprenam for surgical infection

Ryochi Masamune and Yasuo Kunii

Department of Surgery, Sendai National Hospital
2-8-8 Miyagino Miyagino-ku, Sendai 983, Japan

Clinical evaluation on cefluprenam (CFLP), a newer injectable cephalosporin, was conducted in 10 cases with surgical infections. Ten cases consisting of 3 intraabdominal abscess, 2 abdominal abscess and 5 postoperative wound infections were administered 2 g of CFLP daily by intravenous drip infusion. The clinical effects of CFLP were good in 8 cases, poor in 1 and unevaluable in 1. Overall efficacy rate was 8/9. No adverse effects were observed.