

Cefluprenam の外科領域における臨床的検討

伊勢 秀雄・北山 修・松野 正紀

東北大学医学部第一外科教室*

新しく開発されたセファロスポリン系注射用抗生物質 cefluprenam を消化器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。このうち 1 例は投与開始後 1 日目に緊急手術を要したため投与中止し除外とした。疾患別には急性胆嚢炎 3 例、急性胆管炎 3 例、横隔膜下膿瘍 2 例、膿胸 1 例の計 9 例で、1 回 1 g を 1 日 2 回点滴静注した。その結果、著効 1 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 1 例と 9 例中 7 例に有効以上であった。副作用および臨床検査値異常はなかった。

Key words: cefluprenam, 消化器外科, 臨床効果

Cefluprenam (CFLP) はエーザイ株式会社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^{1,2)}。各種 β -ラクタマーゼに対しても安定で、かつ結合親和性がきわめて小さいのが特徴である³⁾。

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。また大きな特徴の一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⁾。

本剤は白色~淡黄色の無晶性粉末であり、分子量は 556.6 で、その化学構造式は、3 位および 7 位側鎖にそれぞれ N-ethyl N-methyl glycinamide 基および 5-amino-1,2,4-thiadiazolyl fluoromethoxyimino 基を持ち、水にきわめて溶けやすく、無水エタノール、アセトニトリル、エーテル、酢酸エチルにはほとんど溶けない。

今回、我々は本剤の消化器外科領域における急性感染症の臨床的検討を行ったので報告する。

外科領域の急性感染症 10 例について本剤を投与した。年齢は 21 歳より 73 歳にわたり、男性 6 例、女性 4 例であった。症例は、急性胆嚢炎 4 例、急性胆管炎 3 例、横隔膜下膿瘍 2 例、膿胸 1 例の合計 10 例である。急性胆嚢炎の 1 例は汎発性腹膜炎を併発し、緊急手術を要したた

め投与開始後 1 日目で中止し、CFLP の評価対象から除外した。以下、臨床の評価対象 9 例について述べる。本剤の投与方法および投与量はすべて点滴静注法で行い、生理食塩水 100 ml に本剤 1 g を溶解し、30~60 分間点滴にて投与した。投与量は全例 1 g × 2 回/日、投与日数は 3~12 日で、総投与量は 6~24 g であった (Table 1)。

臨床効果の判定基準としては、CFLP 投与開始後、排膿、疼痛、体温上昇、白血球数上昇、好中球数、赤沈、CRP などの改善を総合的に判断して、原則的に 3 日以内に自・他覚所見の改善をみたものを著効 (excellent)、左記の効果に外科的処置が加わったものを有効 (good)、自・他覚所見の改善に 4 日以上の間を要したものをやや有効 (fair)、自・他覚所見が不変または増悪したものを無効 (poor) として 4 段階で判定した。

以下、主な症例についてその推移を述べる。

症例 2 67 歳、男性、急性胆嚢炎

平成 4 年 6 月 24 日臍体尾部癌および直腸癌により、臍尾側切除、直腸前方切除術ならびに門脈カニューレション術を施行した。同 7 月 24 日より発熱を呈したため、精査したところ急性胆嚢炎と診断された。翌日には cefmetazole を 1 日 2 g 投与したが、改善傾向が見られず同 26 日より CFLP 1 g 1 日 2 回投与を開始した。投与開始 3 日後には 37℃ 台の熱が解熱し、腹部膨満感、圧痛などの臨床症状も陰性化し、投与前に検出された *Xanthomonas maltophilia* が消失したため、著効と判定した。

症例 6 21 歳、男性、急性胆管炎

平成 2 年 7 月肝内結石症により切石術を施行した。平成 4 年 10 月 27 日より発熱を認め、上記診断名で入院となった。同 29 日より CFLP 1 g 1 日 2 回投与を開始した。投与開始 2 日後には解熱、腹部圧痛の陰性化、黄疸の改善が認められた。投与開始と同時に再開した PTBD チューブ挿入術を考慮して、有効と判定した。

Table 1 Clinical result of cefluprenam

Case no.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Severity	Pretreatment	Administration				Operative method	Organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
						daily dose (g×time)	duration (Days)	total dose(g)	route					
1	68	M	Acute cholecystitis Pancreatic body cancer	Severe	CTM	1×2	6	12	D.I.	PTGBD	(-) ↓ (-)	unknown	good	-
2	67	M	Acute cholecystitis Pancreatic tail cancer	Severe	CEZ CAZ	1×2	7	14	D.I.	PTGBD	<i>X. maltophilia</i> ↓ <i>S. aureus</i>	replaced	excellent	-
3	73	M	Acute cholecystitis Carcinoma of the gallbladder	Severe	CTM SBT/CPZ	1×2	8	16	D.I.	PTGBD	(-) ↓ (-)	unknown	good	-
4	44	M	Acute cholangitis Carcinoma of bile duct	Moderate	unknown	1×2	3	6	D.I.	PTBD	(-) ↓ (-)	unknown	good	-
5	71	F	Acute cholangitis Hepatolithiasis Cholecysto-choledocholithiasis	Moderate	-	1×2	6	12	D.I.	PTBD	<i>E. coli</i> <i>C. freundii</i> GNR ↓ <i>C. freundii</i> GNR	partially eradicated	good	-
6	21	M	Acute cholangitis Hepatolithiasis Biliary atresia	Severe	SBT/CPZ	1×2	12	24	D.I.	Biliary drainage	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. oxytoca</i> <i>Aeromonas</i> sp. ↓ <i>K. oxytoca</i> <i>Aeromonas</i> sp.	partially eradicated	good	-
7	68	F	Subphrenic abscess Cholecysto-choledocholithiasis	Mild	unknown	1×2	6	12	D.I.	Subphrenic drainage	<i>E. faecium</i> ↓ <i>E. faecium</i>	persisted	good	-
8	40	M	Subphrenic abscess Chronic pancreatitis Pancreatic cyst	Moderate	SBT/CPZ	1×2	7	14	D.I.	Subphrenic drainage	<i>P. aeruginosa</i> ↓ Not tested	unknown	fair	-
9	61	F	Pyothorax Gastric cancer Diaphragmatic hernia	Severe	SBT/CPZ MINO	1×2	8	16	D.I.	Drainage	<i>α-Streptococcus</i> ↓ <i>Neisseria</i> sp.	replaced	poor	-

PTGBD: percutaneous transhepatic gallbladder drainage

PTBD: percutaneous transhepatic biliary drainage

CTM: cefotiam, CEZ: cefazolin, CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, MINO: minocycline

症例 9 61 歳，女性，膿胸

平成 4 年 11 月 4 日 Bochodalek 孔ヘルニアにより横隔膜形成術を，早期胃癌により胃全摘術を施行した。同 12 月 5 日より発熱がみられ精査により上記と診断された。ただちに sulbactam/cefoperazone 1 日 2 g 投与を開始し，続いて minocycline 1 日 200 mg 投与を行ったがいずれも効果がないため，同 10 日より CFLP 1 g 1 日 2 回投与に切り替えた。8 日間の投与で発熱が改善せず，ドレーンからの排膿も持続するため，無効と判定した。

Table 1 に示したように全例ともに外科的処置が加わっており，著効 1 例，有効 6 例，やや有効 1 例，無効 1 例で有効率は 7/9 であった。9 例中 5 例は重症例で，基礎疾患も全て重症のため難治化が予想されたが，その 5

例中 4 例が有効以上であった。

細菌学的検討に関しては，6 例で起炎菌が判明しており，単独菌感染 4 例 (*Enterococcus faecium*, *α-Streptococcus*, *P. aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia*)，複数菌感染 2 例であった。単独菌感染 4 例では *α-Streptococcus*, *X. maltophilia* が消失，*E. faecium* は不変，*P. aeruginosa* は不明であった。複数菌感染 2 例はともに 3 菌種検出されていたが，いずれも 1 菌種のみが消失していた。

安全性についてはアレルギー様症状，その他の自他覚的異常所見および臨床検査値異常は 9 例全例にみられなかった。

新しいセファロsporin 系の注射用抗生物質である CFLP について臨床的検討を加えた。消化器外科感染症

9例に使用した結果、9例中有効以上が7例で7/9の有効率であった。本剤は尿中排泄型の注射用抗生物質であり、胆汁中への移行はそれほど期待されないにもかかわらず胆道感染症に対して臨床的には高い有効率であった。理由として、本剤は第1、第2世代セフェム系抗生物質に比べてもグラム陽性菌および嫌気性菌の抗菌力が同等かそれ以上で、グラム陰性菌に対しても、強い抗菌力を持っていること、また、治療困難な methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が含まれなかったことなどが考えられる。しかし、percutaneous transhepatic gallbladder drainage (PTGBD) やドレナージ等の外科的処置を行っているとはいえ、重症感染症5例中4例に有効であったのは特記すべき点である。我々の教室における胆道感染症の分離菌は *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Pseudomonas* sp., *Bacteroides* sp., *Streptococcus* sp. などであるが、2種以上で複数菌検出例が多い⁴⁾。治療に際しては、外科的処置を施行すると共に化学療法を行うが、原則として、起炎菌に対して抗菌力を十分に発揮できる抗生物質のうちから、目的臓器あるいは組織への移行性の良いものを選ぶ。しかし、今回のCFLPの投与症例は前述のように尿中排泄型であるにもかかわらず、胆道感染症6例全例において有効であったことから、本剤は尿路感染症のみならず多くの

感染症に期待できる抗生物質と思われた。

投与方法、投与量については症例数が少ないため、判断は下せなかった。今回1日投与量4gの例はなかったが、2g例と比較した場合、一般的に副作用を考慮しなければならず、適量の判断は困難である。投与回数に関しては1日3回の経験はないが、半減期を考えると1日2回で十分と考える。総合すると1日投与量は現在市販されているセファロスポリン系の注射用抗生物質と同じ1回1g1日2回で良いと思われる。

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) 伊勢秀雄, 新谷史明, 佐藤正一, 鈴木範美, 松野正紀: 胆石合併例の急性胆管炎と急性化膿性胆管炎。肝胆膵 18: 67~73, 1989

Clinical studies on cefluprenam for surgical application

Hideo Ise, Osamu Kitayama, Seiki Matsuno

First Department of Surgery, Tohoku University, School of Medicine,
1-1 Seiryō-cho Aoba-ku, Sendai 980, Japan

Clinical evaluation of cefluprenam (CFLP), a novel injectable cephalosporin, was investigated in 10 surgical infection cases. The cases were: 3 cases of acute cholecystitis, 3 cases of acute cholangitis, 2 cases of subphrenic abscess, one case of pyothorax and one case unevaluable. CFLP was administered in a dose of 1g b. i. d., by intravenous drip infusion. The clinical effects of CFLP were excellent in one case, good in 6 cases, fair in one case and poor in one case. The overall efficacy rate was 7/9. No adverse reactions and transient abnormal laboratory findings was recognized with CFLP administration.