

## 救命救急領域における熱傷感染患者に対する cefluprenam の臨床効果

池田 弘人・小林 国男

帝京大学医学部救命救急センター\*

7名の熱傷感染症患者に cefluprenam (CFLP) を1日2gまたは4gを2回(朝・夕)に分け4~8日間、点滴静注し、その臨床効果を検討した。臨床効果は、著効2例、有効2例、やや有効2例と判定不能1例であった。有効率は、4/6であった。細菌学的には、*Escherichia coli* 1株、*Proteus mirabilis* 1株、*Staphylococcus epidermidis* 2株、*Enterococcus faecalis* 1株および *Pseudomonas aeruginosa* 4株が分離同定された。*Pseudomonas aeruginosa* の2株を除き、CFLP投与後、除菌された。また判定不能症例で *Staphylococcus aureus* 1株が分離されたが、減少にとどまった。臨床的副作用は、全例に認められなかったが、臨床検査値異常は2例に認められ、1例では GOT GPT, ALP の上昇、もう1例では網状赤血球、好酸球、リンパ球数の増加、ALP の上昇が認められた。

**Key words:** 熱傷, cefluprenam, CFLP, 外科

Cefluprenam (CFLP) は、エーザイ株式会社筑波研究所で創製されたセファロsporin系抗菌薬である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して、幅広くバランスの良い抗菌活性を示す。*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* および *Citrobacter* に対する抗菌作用に優れ、*Enterococcus faecalis*, 嫌気性菌にも良好な抗菌活性を示す。各種β-ラクタマーゼに安定で、結合親和性が低い。また組織移行が良好で、ほとんどが遊離体として存在し、優れた生体内効果を示す一方、高濃度で尿中に排泄される<sup>1-3)</sup>。

救命救急センターにおいて入院加療を要するような熱傷患者はほとんど例外なく何らかの感染を生じ、その起炎菌はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで多彩であり、複合感染も珍しくはない。これらの熱傷患者の感染症に対し幅広い抗菌活性を有するCFLPを投与し、その臨床効果を検討したので報告する。

### 1. 対象と方法

対象は1992年8月6日から1994年2月17日までの間に帝京大学救命救急センターに入院した熱傷患者のうち感染を合併した患者7例(このうち6例は熱傷創感染例、1例が敗血症例)である。性別は、男性4例、女性3例で、年齢は25歳から82歳(平均45歳)、受傷熱傷面積は14%BSA(burn surface area)から79%BSA(平均39.5%BSA)であった。対象の7例はあらかじめ本試験への自由意志による参加の同意を取得した患者である。CFLPの投与方法は1回1g(4例)または2g(3例)を生理食塩液100mlに溶解し、1日2回朝、夕4~8日間点滴静注した。

臨床効果の判定基準としては、CFLP投与開始後3日以内、5日以内、7日以内に感染症に関連する自・他覚

症状、局所および全身的炎症所見の著明改善のみられたものをそれぞれ著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)とし、症状、所見が不変かあるいは増悪したものを無効(poor)とした。

### II. 成績

熱傷創感染6例、敗血症1例に対するCFLPの臨床効果を、Table 1に示した。著効2例、有効2例、やや有効2例および判定不能1例であった。臨床効果は、有効以上が4/6であった。判定不能例は82歳、女、15%BSAの症例であるが、創培養では投与中に *S. aureus* の減少をみたものの、高齢者の上、重篤な全身状態であり、しかも痴呆症状があるためか、自・他覚症状、局所および全身的所見の変化に乏しいため判定不能とした。細菌学的には、*P. aeruginosa* が4株分離され、2株は投与終了時に除菌された。*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *E. faecalis* および *Staphylococcus epidermidis* の各1株はすべて除菌されたが、*S. aureus* 1株は減少にとどまった。除菌率は70%(7/10株)であった。臨床検査値一覧をTable 2に示した。症例6および症例7の2例に異常変動が見られた。症例6は重篤な全身状態であったが、網状赤血球、好酸球、リンパ球数、ALPの増加は、本剤投与の影響も否定できない。また、症例7ではGOT, GPT, ALPの軽度上昇を認めたが、投与終了時、一度下降した。翌日の検査で上昇したので、直接本剤の影響は少ないと考えられるが、否定もできなかった。

症例2について臨床経過をFig. 1に示す。本症例は、1992年7月22日両上下肢、臀部にII度33%BSAの熱傷を受傷、近医にて入院治療し、8月7日帝京大学救命救急センターに転院となった。8月8日植皮術施行。8月10日より38℃以上の発熱、白血球数10,700/mm<sup>3</sup>,

Table 1. The clinical efficacy of ceftuprenam treatment for burn wound infection

case no.	Age Sex	Diagnosis	BSA	Predose drug	Dose duration (g×times×day)	Isolated bacteria (before/after)	Clinical efficacy	Side effect other
1	40 F	Burn wound infection	14%	ABPC PIPC	1×2×8	<i>E. coli</i> ††† <i>P. aeruginosa</i> ††† <i>P. mirabilis</i> ††† (-)	good	(-)
2	60 M	Burn wound infection	33%	PIPC CAZ	1×2×4	<i>P. aeruginosa</i> †† (-)	excellent	(-)
3	41 M	Burn wound infection	79%	CZON	2×2×6	<i>S. epidermidis</i> ††† <i>E. faecalis</i> + (-)	good	(-)
4	45 F	Burn wound infection	58%	OFLX	2×2×7	<i>P. aeruginosa</i> ††† <i>P. aeruginosa</i> †††	fair	(-)
5	25 M	Burn wound infection	38%	CPR	1×2×7	<i>P. aeruginosa</i> ††† <i>P. aeruginosa</i> †††	fair	(-)
6	82 F	Burn wound infection	15%	PIPC	1×2×7	<i>S. aureus</i> ††† <i>S. aureus</i> +	unevaluable	Ret 0→22 Eos 1→21 Lym 2→12 ALP 170→494
7	22 M	Septicemia	12%	(-)	2×2×8	<i>S. epidermidis</i> †† (-)	excellent	GOT 37→52 GPT 52→88 ALP 222→278

BSA: burn surface area

ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, CZON: cefuzonam, OFLX: ofloxacin, CPR: ceftuprenam

Table 2. Laboratory findings before (B) and after (A) treatment

case no.		RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Plt (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	LDH (U)	γ-GTP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	388	11.6	34.3	5,900	26.8	38	148	356	197	129	10.7	0.4
	A	322	9.9	29.9	4,700	36.5	66	175	661	237	114	7.6	0.3
2	B	391	12.4	35.9	10,700	39.2	42	53	274	368	75	11.3	0.7
	A	368	11.8	34.8	7,800	41.3	25	38	222	334	59	14.0	0.7
3	B	374	11.3	34.6	11,600	35.9	27	30	385	517		15.5	0.5
	A	363	10.8	33.4	6,300	32.8	22	26	286	334		13.0	0.5
4	B	280	8.1	25.5	9,000	42.6	35	25	523	177	103	6.0	0.6
	A	329	10.0	30.0	6,400		15	14	419	191	71	6.5	0.7
5	B	388	11.7	35.0	7,200	58.6	12	13	158	241	14	7.8	0.5
	A	340	10.1	31.0	11,300	77.8	13	14	128	190	11	10.4	0.4
6	B	307	9.3	29.3	11,200	27.2	33	14	170	858		26.8	0.7
	A	339	10.4	34.3	9,100	13.2	40	28	494	922	41	44.6	0.7
7	B	345	11.5	33.1	14,800	25.0	37	52	222	428	63	8.6	0.7
	A	272	8.6	25.2	8,600	41.7	52	88	278	232	39	7.8	0.7

CRP 15.0, 熱傷創部の発赤, 腫腫, 疼痛, 熱感などの炎症所見が出現し, 創培養より *P. aeruginosa* を検出した。そこで全身的抗生剤を piperacillin 2g/日から ceftazidime 1g/日に変更したが下熱せず, 8月13日より本剤 CFLP に切り換えた。2g/日で投与したところ, 翌日から下熱し, 3日目には炎症所見, 創状態も改善し, 上皮化が認められた。投与期間4日間, 投与量8gで終了したが, 投与終了後白血球数 7,800/mm<sup>3</sup>, CRP 6.4, 体温正常化, *P. aeruginosa* の除菌を確認し, 本剤の臨床効果

判定は, 著効とした。

### Ⅲ. 考 察

救命救急センターにて入院加療を要するような重症熱傷患者の感染症は皮膚バリアー機構の破壊と免疫能低下によりその発症を防ぐことは困難で, 死亡例の多くが感染によるものである<sup>4)</sup>。

その対策として早期に感染源である熱傷創を切除し, 植皮術により創閉鎖をはかることが重要で, 創閉鎖完了までの間, 局所抗生剤軟膏療法に加え, グラム陽性菌か

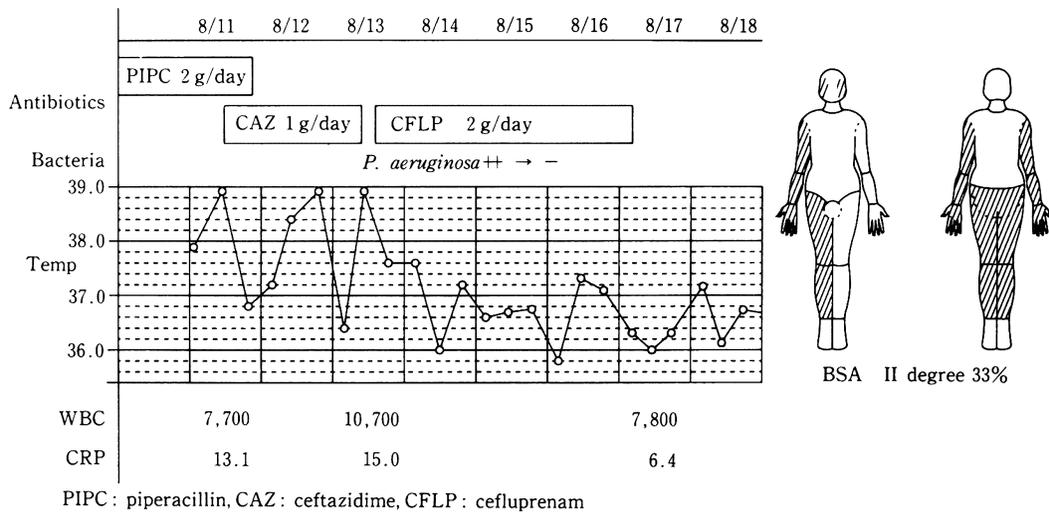


Fig. 1. No. 2 60 y.o. Male Burn wound (infection).

ら緑膿菌を含めたグラム陰性菌までさまざまな起炎菌に対して、適切な全身的抗菌剤の投与による感染のコントロールが行われる。今回我々がCFLPの投与を行った症例も創感染および敗血症を合併し、7例中6例までが、すでに併用を含む抗生剤投与を受けており、免疫能の低下も考えられる非常に感染症治療に難渋する症例であった。

これらの症例に対しCFLPはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広い抗菌スペクトラムで効果を発揮した。よって本剤はしばしば複数菌による感染がみられる熱傷患者に対しても単剤で対処できるものと期待される。

ただし、創感染例において検出された*P. aeruginosa* 4株中除菌されなかった2株は1例では受傷後約1カ月、もう1例では受傷後約3カ月と長期にわたる抗菌剤投与を受けた後に検出された*P. aeruginosa*株で高度の耐性を有していたため効果が認められなかったものと考えられた。

安全性については全例でアレルギー様症状などの自覚症状は認めらず、2例で網状赤血球、好酸球、リンパ

球数、ALP、GOT、GPTなどの臨床検査値の若干の異常がみられたが、特に問題ないと考えられた。

以上よりCFLPは感染防御能の低下した重症熱傷患者における創感染および敗血症に対しても十分に効果が期待できると考えられた。

#### 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. Agent Chemother.* 36:1984~1991, 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. Agent Chemother.* 37:60~66. 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) Seligman M, Martyn J A J: *Burn Wound Infections, Acute management of the burned patient*, Martyn J. A. 1st Ed., W B Saunders Co., Philadelphia, 288~305, 1990

## The clinical efficacy of cefluprenam treatment to burn wound infection

Hiroto Ikeda, Kunio Kobayashi

Trauma and critical care center, Teikyo university school of Medicine

2-11-1 Kaga, Itabashi-ku Tokyo Japan

Seven burn patients (6 patients with burn wound infection and 1 patient with septicemia) received cefluprenam (1 or 2 g), b. i. d for 4–8 days. The clinical efficacy was excellent in 2 cases, good in 2, fair in 2 and unevaluable in 1 (efficacy rate 67%). As for bacteriological response, *Escherichia coli* (1 strain), *Proteus mirabilis* (1 strain), *Staphylococcus epidermidis* (2 strains), *Enterococcus faecalis* (1 strain) and *Pseudomonas aeruginosa* (2 in 4 strains).

were eradicated, but, *P. aeruginosa* (2 strains) in severe burn wound infection were unchanged. The number of colonies of *Staphylococcus aureus* isolated in 1 patient was decreased after treatment. No adverse drug reaction was noted, but abnormal laboratory changes were observed in 2 patients.