

外科領域における cefluprenam の臨床使用成績

河田 憲幸・上川 康明・折田 薫三

岡山大学医学部第一外科*

木村 秀幸・繁光 薫・三村 哲重・高畑 隆臣・玉木 孝彦

岡本 泰久・筒井 信正・戸田耕太郎

岡山済生会総合病院外科

徳田 直彦・多胡 卓治

津山中央病院外科

我々は新しく開発された注射用セファロスポリン剤である cefluprenam の外科感染症における臨床的検討を行った。臨床効果は汎発性腹膜炎 10 例、骨盤腹膜炎 1 例、腹腔内膿瘍 2 例、胆管炎 3 例、創感染 1 例の計 17 例で評価した。投与は 1 回 1 g, 1 日 2 回, 4~12 日間行った。3 例が著効, 12 例が有効, 1 例がやや有効, 1 例が無効で, 有効率は 88.2% であった。細菌学的には 9 例で評価可能で, 9 例全例で消失であった。副作用, 臨床検査値異常では下痢 1 例, GOT, GPT の上昇 1 例, GPT, ALP, γ -GTP の上昇 1 例, 白血球数減少, GOT, GPT, γ -GTP, LDH の上昇 1 例, 好塩基球, 好酸球の増多, GOT, GPT の上昇 1 例, GPT の上昇 1 例が見られた。

Key words: cefluprenam, 外科領域感染症, 臨床検討

Cefluprenam (CFLP) はエーザイ株式会社筑波研究所で合成, スクリーニングされた新しい注射用セファロスポリン系抗生物質であり, 7 位側鎖の fluoromethoxyimino 構造を配した aminothiadiazole 基と, 3 位側鎖の propenyl 構造を配した N-ethyl-N-methyl glycinamide 基によりきわめて幅広い抗菌スペクトルと高い抗菌力を有した薬剤である。特に *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* に対する十分な抗菌力を保持しながら, *Pseudomonas aeruginosa* および *Acinetobacter calcoaceticus* や, 第三世代セフェム剤に高度耐性を示す *Enterobacter* および *Citrobacter* に優れた抗菌力を示す^{1,2)}。

我々は, 患者から臨床試験参加の同意が得られた外科領域の感染症 18 例に本剤を投与し, その臨床効果を検討した。ただし 1 例は他の抗菌薬が併用された胆管炎の症例のため除外とした。その 17 症例および臨床成績を一覧表で示す (Table 1)。

本剤 1 回投与量を 1 g とし 1 日 2 回点滴静注した。投与期間は 4 日から 12 日間で総投与量は 7 g から 24 g であった。臨床効果判定は, 本剤投与開始時の発熱, 腹部所見 (膨満感, 圧痛, 筋性防御), 局所所見 (発赤, 腫脹, 排膿, 疼痛, 熱感) ならびに, 白血球増多, CRP 上昇などの自他覚所見のうち, 5 日以内に 2/3 以上が消失した場合を著効, 7 日以内に 2/3 以上が消失した場合を

有効, 14 日以内になんらかの改善を認めたものをやや有効, 14 日以内になら改善を認めなかったものを無効とした。

疾患別臨床効果をみると, 汎発性腹膜炎, 骨盤腹膜炎の 11 例中著効は 2 例で, 検出された起炎菌とともに除菌された。有効は 9 例で, 起炎菌が検出された 4 例ではすべて除菌された。全例有効以上であった。腹腔内膿瘍 2 例, 創感染 1 例でも有効以上であった。胆管炎 3 例では有効, やや有効, 無効が各々 1 例ずつであった。胆管炎で十分な治療効果が得られなかった 2 例はいずれも基礎疾患に閉塞性黄疸を伴う進行性の胆道系癌を有する症例で, 難治性感染症が予測されたものである。すなわち 17 例中著効 3 例, 有効 12 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であり, 有効率は 88.2% であった (Table 2)。

病巣分離菌別の臨床効果は単独菌感染 6 例のうち, *Streptococcus milleri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter diversus*, *Enterococcus faecalis*, *Porphyromonas asaccharolyticus* の 5 例が有効, *Staphylococcus epidermidis* の 1 例がやや有効であった。複数菌感染の 4 例中 1 例は 4 菌種, 1 例は 3 菌種, 2 例は 2 菌種の混合感染であったが著効 2 例, 有効 2 例で全例有効以上であった。

病巣分離菌別の細菌学的効果をみると, 単独菌感染 6 例のうち, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *C. diver-*

Table 1. Clinical efficacy of cefluprenam

No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Pretherapy	Treatment				Isolated organisms before ↓ after	Bacteriological response	Clinical effect	Notes
				route	daily dose (g × times)	duration (days)	Total dose(g)				
1	61 F	Cholangitis Pancrea head cancer Obstructive jaundice	LMOX	d.i.	1 × 2	4	7	(-) ↓ (-)	unknown	good	-
2	59 F	Cholangitis Gallbladder cancer Obstructive jaundice	-	d.i.	1 × 2	5	10	(-) ↓ (-)	unknown	poor	-
3	57 F	Cholangitis Gallbladder cancer Obstructive jaundice	-	d.i.	1 × 2	5	10	<i>S. epidermidis</i> (+++) ↓ (-)	eradicated	fair	-
4	46 M	Panperitonitis Duodenal ulcer	-	d.i.	1 × 2	8	16	(-) ↓ NT	unknown	good	WBC ↓ GOT ↑ GPT ↑ γ-GTP ↑ LDH ↑
5	36 M	Panperitonitis Duodenal ulcer	-	d.i.	1 × 2	9	18	(-) ↓ (-)	unknown	good	-
6	18 M	Panperitonitis Duodenal ulcer	-	d.i.	1 × 2	8	16	<i>S. milleri</i> (+) ↓ NT	unknown	good	-
7	54 M	Panperitonitis Duodenal ulcer Liver cirrhosis	-	d.i.	1 × 2	8	16	(-) ↓ <i>Staphylococcus</i> sp.	unknown	good	-
8	51 M	Panperitonitis Appendicitis Diabetes mellitus	-	d.i.	1 × 2	7	13	<i>E. coli</i> (+) <i>γ-Streptococcus</i> (+) <i>B. fragilis</i> (+) <i>E. corrodens</i> (+) ↓ (-)	eradicated	excellent	-
9	66 M	Panperitonitis Appendicitis	CEZ CCL CMZ	d.i.	1 × 2	12	24	<i>E. coli</i> (+) <i>E. cloacae</i> (+) <i>C. ramosum</i> (+) ↓ (-)	eradicated	good	Baso ↑ Eos ↑ GOT ↑ GPT ↑
10	56 F	Panperitonitis Appendicitis	-	d.i.	1 × 2	11	22	<i>K. pneumoniae</i> (++) ↓ (-)	eradicated	good	-
11	76 M	Panperitonitis Duodenal ulcer	-	d.i.	1 × 2 1 × 1	9	14	(-) ↓ NT	unknown	good	Diarrhea
12	61 M	Panperitonitis Duodenal ulcer	-	d.i.	1 × 2	8	15	(-) ↓ (-)	unknown	good	GPT ↑
13	73 M	Panperitonitis Rupture of the ileum Myocardial disfigurement	-	d.i.	1 × 2	12	23	<i>K. pneumoniae</i> <i>α-Streptococcus</i> ↓ (-)	eradicated	good	GOT ↑ GPT ↑
14	72 F	Intraabdominal abscess Appendicitis	CMZ	d.i.	1 × 2	6	11	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> sp. ↓ (-)	eradicated	excellent	-
15	67 F	Intraabdominal abscess Appendicitis	CMZ	d.i.	1 × 2	12	23	<i>C. diversus</i> (+) ↓ (-)	eradicated	good	GPT ↑ ALP ↑ γ-GTP ↑
16	64 M	Wound infection Panperitonitis	CMZ	d.i.	1 × 2	8	16	<i>E. faecalis</i> (+) ↓ (-)	eradicated	good	-
17	25 F	Pelvic peritonitis (-)	-	d.i.	1 × 2	6	12	<i>P. asaccharolyticus</i> ↓ (-)	eradicated	excellent	-

NT: not tested LMOX: latamoxef, CEZ: cefazolin, CCL: cefaclor, CMZ: cefmetazole

Table 3. Bacteriological response of cefluprenam

Isolates	cases	Eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	Unknown	Eradication rate
<i>S. epidermidis</i>	1	1					
<i>S. milleri</i>	1					1	
<i>E. faecalis</i>	1	1					
<i>K. pneumoniae</i>	1	1					
<i>C. diversus</i>	1	1					
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1					
<i>K. pneumoniae</i> + α - <i>Streptococcus</i>	1	1					
<i>E. coli</i> + <i>Bacteroides</i> sp.	1	1					
<i>E. coli</i> + <i>E. cloacae</i> + <i>C. ramosum</i>	1	1					
<i>E. coli</i> + γ - <i>Streptococcus</i> + <i>E. corrodens</i> + <i>B. fragilis</i>	1	1					
Total	10	9				1	9/9

Table 2. Clinical efficacy of cefluprenam classified by infections

Diagnosis	cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Panperitonitis	10	1	9			10/10
Pelvic peritonitis	1	1				1/1
Intraabdominal abscess	2	1	1			2/2
Cholangitis	3		1	1	1	1/3
Wound infection	1		1			1/1
Total	17	3	12	1	1	15/17(88.2)

sus, *E. faecalis*, *P. asaccharolyticus* が消失し, *S. milleri* は不明であった。複数菌感染 4 例はすべて消失であった (Table 3)。菌種に特に偏りはなく, 本剤の幅広くかつ強力な抗菌力を反映した結果であった。

自他覚的な副作用は 1 例に中等度の下痢が認められた。症状は投与開始後 8 日目に発現し, 投与を中止したのち処置を施すことにより 4 日目に消失した。臨床検査値異常は 5 例に認められた。GPT の上昇が 1 例, 白血球数の減少, GOT, GPT, γ -GTP, LDH の上昇が 1 例, 好塩基球, 好酸球の増多, GOT, GPT の上昇が 1 例,

GPT, ALP, γ -GTP の上昇が 1 例, GOT, GPT の上昇が 1 例であった。

本剤の腹水中移行は 1 g i.v 1. で 1 時間後に約 18 μ g/ml を示し 3 時間後には約 25 μ g/ml にまで上昇した³⁾。この濃度は *P. aeruginosa* やセフェム耐性の *Enterobacter*, *Citrobacter* を含むほとんどの原因菌の MIC 値を上回っており, 今回我々が試みた外科領域感染症, 特に腹膜炎を中心とした腹腔内感染症に有用であり, かつ安全に使用し得る薬剤であると思われた。

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. 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 1007, 福岡, 1994

Cefluprenam in surgical application

Noriyuki Kawata, Yasuaki Kamikawa, Kunzou Orita

Department of Surgery I, School of Medicine, Okayama University
2-5-1, Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Hideyuki Kimura, Kaoru Shigemitsu, Tetsusige Mimura, Takaomi Takahata, Takahiko Tamaki,
Yasuhisa Okamoto, Nobumasa Tsutsui and Koutaro Toda

Department of Surgery, Okayama Saiseikai General Hospital

Naohiko Tokuda and Takuji Tago

Department of Surgery, Tsuyama Central Hospital

We studied the clinical efficacy of cefluprenam (CFLP), a newly developed injectable cephalosporin, in treating surgical infections. The clinical efficacy was evaluated in 17 cases: panperitonitis (10), pelvic peritonitis (1), intraabdominal abscess (2), cholangitis (3) and wound infection (1). CFLP was administered by intravenous drip infusion at a dose of 1g twice daily for 4–12 days. The clinical efficacy was excellent in 3 patients, good in 12, fair in 1 and poor in 1, showing the overall efficacy rate (excellent + good) of 88.2%. The bacteriological response was evaluated in 9 cases and the causative pathogen was eradicated in all of 9 cases. We also evaluated adverse drug reactions and abnormal laboratory changes. Diarrhea in 1 case, elevation in GPT·ALP· γ -GTP in 1, leukopenia, elevation in GOT·GPT·LDH in 1, basophilia, eosinophilia, elevation in GOT·GPT in 1 and elevation in GPT in 1 was noted.