

## 内科領域における cefpimizole の臨床的検討

大久保隆男<sup>1)</sup>・本村 茂樹<sup>1)</sup>・池田 大忠<sup>1)</sup>・小田切繁樹<sup>2)</sup>  
 多羅尾和郎<sup>3)</sup>・金子 保<sup>4)</sup>・児玉 文雄<sup>5)</sup>・中村 雅夫<sup>6)</sup>  
 栗原 牧夫<sup>7)</sup>・長谷川英之<sup>8)</sup>・岸井 利昭<sup>9)</sup>・赤川 孝之<sup>10)</sup>  
 住友みどり<sup>11)</sup>・能勢圭之助<sup>12)</sup>

<sup>1)</sup>横浜市立大学医学部第1内科\*, <sup>2)</sup>神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

<sup>3)</sup>神奈川県立がんセンター内科二科, <sup>4)</sup>神奈川県立がんセンター内科三科

<sup>5)</sup>神奈川県立がんセンター内科四科, <sup>6)</sup>関東労災病院呼吸器科

<sup>7)</sup>三浦市立病院内科, <sup>8)</sup>藤沢市民病院呼吸器科

<sup>9)</sup>横浜船員保険病院内科, <sup>10)</sup>湘南ホスピタル内科

<sup>11)</sup>清水ヶ丘病院内科, <sup>12)</sup>横浜緑病院内科

(平成2年9月21日受付・平成3年1月14日受理)

新しいセフェム系抗生物質 cefpimizole を内科領域の感染症患者 93 例に投与した。対象となった感染症は敗血症または敗血症疑い 7 例, 呼吸器感染症 60 例, 尿路感染症 11 例, 肝胆道感染症 5 例, その他 10 例であった。臨床効果は 93 例中著明改善 12 例, 改善 61 例, やや改善 8 例, 不変 8 例, 悪化 2 例, 判定不能 2 例であり, 有効率は 78 % であった。細菌学的効果は 31 例中消失 18 例, 減少 4 例, 不変 4 例, 不明 4 例, 菌交代 1 例であり, 菌の消失率は 58 % であった。副作用は 3 例に GOT, GPT の軽度上昇を認めたが, 重篤なものは認めなかった。

以上より本剤は内科領域の感染症において first choice として安心して使用できる薬剤であると考えられた。

**Key words :** Cefpimizole, infection, *P. aeruginosa*

新セフェム系抗生物質 cefpimizole (CPIZ) はグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に広く抗菌作用を有し, 特に緑膿菌を含むグラム陰性菌に有効であり<sup>1,2)</sup>また, 従来の抗生物質にない宿主生体の感染防御能を高める薬剤である<sup>3,4)</sup>。

今回我々は, 内科領域の感染症患者 93 名に本剤を投与し, その有用性および安全性につき検討したので報告する。

### I. 症例および方法

昭和 62 年 11 月から昭和 63 年 11 月までの期間に横浜市立大学医学部第一内科および関連 9 施設に入院した内科領域感染症 93 例を対象とした。

対象感染症は敗血症および敗血症疑い 7 例, 急性気管支炎 4 例, 慢性気管支炎 10 例, 気管支拡張症 4 例, 慢性呼吸器疾患の二次感染 6 例, 肺炎 33 例, 肺化膿症 1 例, 膿胸 2 例, 腎盂腎炎 8 例, 膀胱炎 3 例, 胆嚢炎 3 例, 胆管炎 2 例, その他肛門周囲膿瘍, 壊死性口内炎, 腹膜炎等 10 例であった。

対象症例の年齢は 17 歳から 89 歳であり, 性別は男性 57 例, 女性 36 例であった (Table 1)。

投与方法は全例点滴静注であり, CPIZ を 1 日 2~4 g を 2 回に分けて投与した。投与期間は 2~28 日 (中央値 10 日), 総投与量は 6~112 g (中央値 28 g) であった。

臨床効果は対象疾患が多種におよぶため, 白血球数, CRP, 胸部レントゲン写真, 熱型, その他の自覚症状から著効改善, 改善, やや改善, 不変, 悪化, 判定不能の 6 段階に判定し, 細菌学的効果は推定起炎菌の消長をもとに消失, 減少, 不変, 菌交代, 不明の 5 段階に判定した。

安全性については副作用, 臨床検査値の異常の有無と本剤との因果関係を検討し, 有用性は臨床効果, 細菌学的効果, 安全性を考慮しきわめて有用, 有用, やや有用, 有用でない, 判定不能の 5 段階で判定した。

最終判定は主治医の意見を参考に 5 人の委員から成

\*横浜市南区浦舟町 3-46

Table 1. Age and sex distribution of 93 cases

Age (y)	<20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71<	Total
Male	0	2	3	4	13	15	20	57
Female	4	1	0	1	8	2	20	36
Total	4	3	3	5	21	17	40	93

Table 2. Clinical efficacy of cefpimizole

Clinical diagnosis	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Aggravated progressive	Un-evaluable	Efficacy rate (%)
Suspected sepsis	4		2	1		1		50
Sepsis	3		2				1	67
Respiratory infections	60	11	39	4	4	1	1	83
Urinary infections	11		11					100
Liver or bile duct infections	5	1	1		3			40
Other infections	10		6	3	1			60
Total	93	12	61	8	8	2	2	79

る判定委員会で行った。

## II. 結 果

全症例の結果を示すが、93例中著明改善12例、改善61例、やや改善8例、不変8例、悪化2例、判定不能2例であり、改善率78%であった。

感染症別臨床効果を Table 2 に示した。敗血症および敗血症疑いは7例で、臨床効果は改善4例、やや改善1例、悪化1例、判定不能1例で有効率は57%であった。これらの症例のうち5例は基礎疾患が血液悪性疾患(急性白血病3、悪性リンパ腫1、多発性骨髄腫1)であり、その有効率は40%であった。他の2例は基礎疾患が肺癌および脳梗塞でありどちらも有効であった。

呼吸器感染症は全60例で、その臨床効果は著明改善11例、改善39例であり有効率83%であった。この内訳は肺炎33例中85%、慢性呼吸器疾患20例中80%、肺化膿症、膿胸3例中67%の有効率であった。

また、尿路感染症は11例全例改善であり有効率100%、胆道感染症は5例中、著明改善1例、改善1例の有効率40%と判定された。その他の肛門周囲膿瘍等の感染症では10例中6例が改善であり有効率60%であった。

次に、難治性感染症である血液悪性疾患を基礎疾患とする症例は全体で10例(急性白血病6、悪性リンパ

腫1、多発性骨髄腫3)あり、これらの感染症は敗血症および敗血症疑5例、肺炎1例、肛門周囲膿瘍1例、軟部蜂窩織炎3例であった。敗血症(疑)は有効率40%、その他は有効率60%であり、全体の有効率は50%の結果であったが、これらの症例の6例は白血球数3,000以下であった。

今回の検討では93例中89例が cefpimizole の単独投与であり、単独投与としての有効率は78% (69例)、また、併用は4例が他に1剤を同時投与されており (minocycline 1例、amikacin 1例、tobramycin 2例)、併用による有効率は100%であった。

推定起炎菌に対する細菌学的効果を Table 3 に示した。推定起炎菌の判明した症例は31例であり、グラム陽性菌8件、グラム陰性菌23件であった。起炎菌は *Pseudomonas aeruginosa* が9件と最も多く、*Staphylococcus aureus* 5件、*Haemophilus influenzae* 4件であった。*P. aeruginosa* は9例中呼吸器感染症6例、腎盂腎炎2例、敗血症1例であったが、3例が消失、2例が減少、2例が不変、1例が不明、1例が菌交代であり、消失率は33%であった。また、菌の消失ないし減少は呼吸器感染症3例、腎盂腎炎2例に認められた。*S. aureus* は5例中2例が消失、1例が減少、1例が不変、1例が不明であり、消失率は40%であったが、こ

Table 3. Bacteriological response to cefpimizole

Isolate	Total	Eradicated	Decreased	Persisted	Unknown	Colonization	Eradication rate (%)
<i>S. aureus</i>	5	2	1	1	1		40
<i>S. pneumoniae</i>	3	3					100
<i>P. aeruginosa</i>	9	3	2	2	1	1	33
<i>E. coli</i>	3	1		1	1		33
<i>K. pneumoniae</i>	3	2			1		66
<i>E. cloacae</i>	2	1	1				50
<i>S. marcescens</i>	1	1					100
<i>P. mirabilis</i>	1	1					100
<i>H. influenzae</i>	4	4					100
Total	31	18	4	4	4	1	58

Table 4. Utility of cefpimizole

Clinical diagnosis	Total	Very useful	useful	Somewhat useful	Not useful	Unevaluable	Utility rate (%)
Suspected sepsis	4		2	1	1		50
Sepsis	3		2			1	67
Respiratory infections	60	11	39	4	5	1	83
Urinary infections	11		11		3		100
Liver or bile duct infections	5	1	1	3			40
Other infections	10		6		1		60
Total	93	12	61	8	10	2	79

れらの中で4例は肺炎であった。*H. influenzae*は4例全例が肺炎であったが、4例とも菌は消失した。全31例では18例に菌消失が認められ、除菌率は58%であった。また、グラム陽性菌は8例中5例(63%)、グラム陰性菌は23例中13例(57%)の除菌率であった。副作用については、93例中3例(3%)にGOT, GPTの軽度上昇が認められたが、投与中止後速やかに改善し、重篤なものは認められなかった。

以上からきわめて有用、または有用と判定された症例は93例中73例であり、有用率は78%であった(Table 4)。

次にCPIZ投与により改善した症例を3例提示する。症例1 59歳、男性、膿胸 (Fig. 1)

昭和63年、4月15日から左胸痛があり、5月1日に発熱、咳が出現した。5月7日近医を受診し、膿胸の診断で経口抗生物質 cefixime 200 mg/day を投与されたが改善せず、5月14日に藤沢市民病院へ入院した。入院後CPIZ 2gを1日2回投与し3日後に解熱、5日後に胸痛、咳も消失し、白血球数、CRP、胸部レントゲン写真の改善を認めたため、著明改善と判定した。また、副作用は認めなかった。

症例2 69歳、女性、肺炎 (Fig. 2)

昭和57年から多発性骨髄腫で横浜市立大学医学部第一内科へ入院および通院していた。外来でも化学療法は継続されていたため白血球数は2,000/ $\mu$ l前後であった。昭和63年7月下旬、発熱、咳、痰が出現、

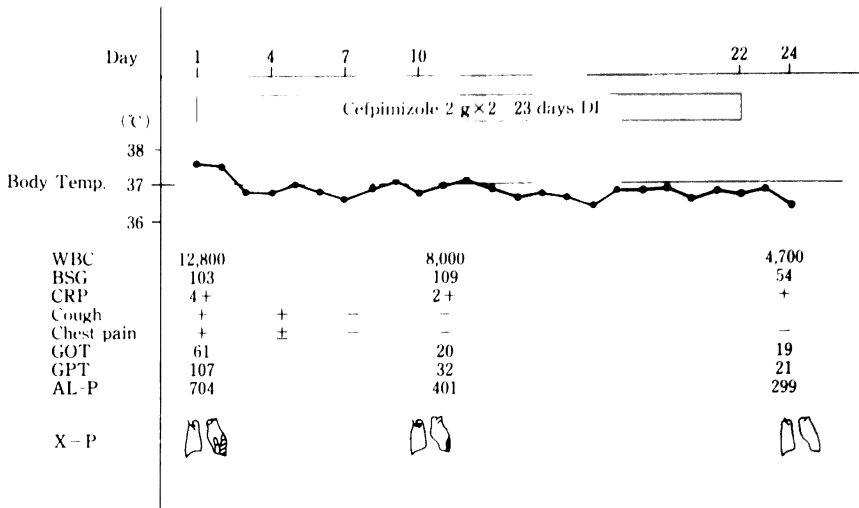


Fig. 1. 59 y.o, male, empyema (Case no. 1)

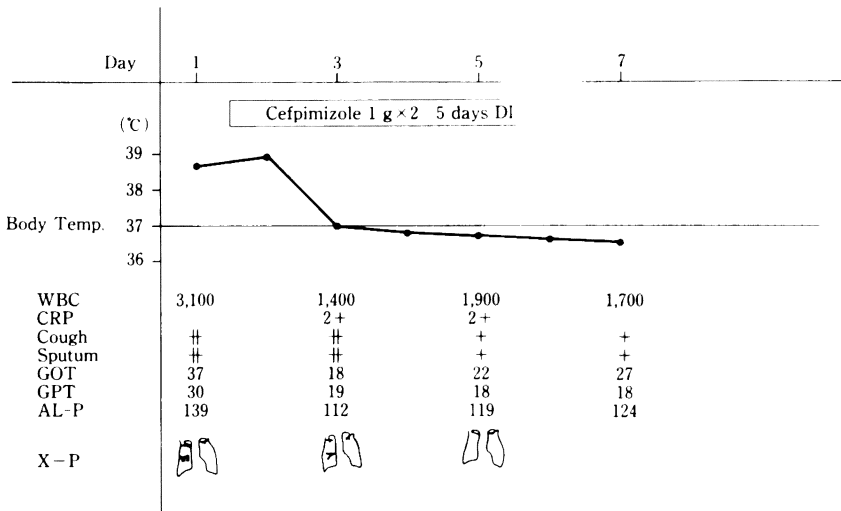


Fig. 2. 69 y.o, female, pneumonia (Case no. 2)

ofloxacin 600 mg を 3 日間投与されたが改善せず、胸部レントゲン写真上右中肺野に肺炎像を認めたため入院した。入院後、骨髄腫による軽度の腎障害があるため CPIZ 1g を 1 日 2 回投与し、2 日後に解熱、咳、痰および胸部レントゲン写真も速やかに改善したため著明改善と判定した。痰培養では菌は検出されず、細菌学的効果は不明であるが、白血球減少にもかかわらずきわめて有用であった。また、副作用はなく、臨床検査値でも異常を認めなかった。

症例 3 58 歳、男性、気管支拡張症 (Fig. 3)

昭和 63 年 3 月から慢性呼吸不全、気管支拡張症のため

横浜市立大学医学部第一内科へ通院していた。8 月 4 日喀痰が増量し、呼吸困難となったため入院、抗生剤の投与により一時軽快したが、中止により再び悪化した。8 月 25 日から CPIZ 2g を 1 日 2 回投与し、1 週間で痰量の減少、呼吸苦の改善、CRP の陰性化を認めたため改善と判定した。痰培養では *P. aeruginosa* が検出され、これが起炎菌と思われたが、本剤投与により消失した。また、副作用、臨床検査値の異常は認められなかった。

### III. 考 案

新セフェム系抗生剤 cefpimazole はグラム陽性菌か

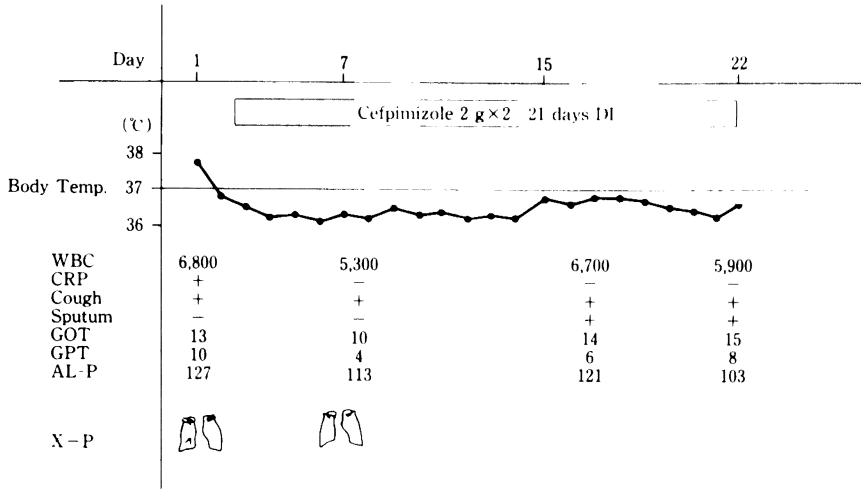


Fig. 3. 58 y.o. male, bronchiectasis (Case no. 3)

らグラム陰性菌、嫌気性菌まで広く抗菌作用を示すが、特に *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に優れた抗菌力を示す<sup>1)</sup>。また、本剤は殺菌力が強く、 $\beta$ -lactamase に安定であり<sup>1)</sup>、血清補体との協力的殺菌作用を示すとともに、マクロファージおよび好中球の貪食能、殺菌能を亢進し、宿主生体の感染防御能を高めることが認められている<sup>3,4)</sup>。

今回は93例の内科領域感染症患者に投与し、12例に著明改善、61例に改善を認め、有効率は78%であったが、71歳以上の高齢者が40例含まれることも考えると非常に優秀な成績である。これらの中で、主な感染症は呼吸器系感染で60症例あり、著明改善11例、改善39例の有効率83%を示し、良好な結果であった。これは本剤の組織濃度が実験動物において、マウスでは腎臓、血漿、肺の順に高く<sup>5)</sup>、ラットでも腎臓および膀胱、精のう腺、血液、肺の順<sup>6)</sup>であり肺疾患における成績が良好なことがうかがえる。

また、本剤は尿中排泄型の薬剤であり、サル、イヌ、ウサギ等各種実験動物において静脈内投与後の0~8時間では尿中排泄率は70%前後である<sup>5)</sup>。今回、我々が経験した尿路感染症の11例がすべて改善したのはその結果と思われる。

次に、本剤の胆汁中排泄率はイヌで6時間後に0.15%、ラットで24時間後に4.0%と低い<sup>7)</sup>、胆石症の術後患者3例に1gをone shot 静注し、T-tubeから経時的に胆汁中濃度を測定したところ、2~3時間で17.5~80.0  $\mu\text{g/ml}$ を示したとの報告<sup>7)</sup>もあり、同じ尿排泄型の薬剤としては比較的胆汁中への排泄は良好であると考えられる。今回の胆嚢・胆管感染症5例は有効率

40%であるが、不変の2例は基礎疾患が肝癌であり症状の改善が難しかったものと考えられる。

その他の感染症は急性白血病、肺癌、膀胱癌等の基礎疾患に肛門周囲膿瘍、壊死性口内炎、術後感染症、閉塞性肺炎などを併発した症例であり、難治性と思われるわりに有効率は60%と良好であった。

推定起炎菌は31症例で示されたが、9例が難治性の *P. aeruginosa* であり5例に菌の消失ないし減少を認めた。*P. aeruginosa* に対する  $\text{MIC}_{50}$  は2.70  $\mu\text{g/ml}$ <sup>1)</sup>であり他の薬剤に比較しても優秀であるが、不変の2例は慢性呼吸器疾患であり細菌学的効果が期待しにくいものと考えられた。また、グラム陽性菌の除菌率63%に比較し、グラム陰性菌は57%であったが、陽性菌の検出された感染症8例が肺炎6例、慢性呼吸器疾患1例、その他1例であり、3例が *Streptococcus pneumoniae* であったのに対し、陰性菌は23例中肺炎6例、慢性呼吸器疾患9例、その他8例と慢性呼吸器疾患が多く、かつ9例が *P. aeruginosa*、3例が  $\text{MIC}$  は1.56~3.12  $\mu\text{g/ml}$  であるが臨床分離株で約30%耐性株が存在すると言われる *Escherichia coli*<sup>8)</sup> など菌種にもよると考えられた。

臨床効果が有効率78%に対し細菌学的効果が58%と低いことについては、臨床的に100%有効とされた尿路感染症は起炎菌の判明した5例中4例が消失、1例が減少であったが、臨床効果の高い肺炎において33例中12例にしか起炎菌が推定されず、*H. influenzae* の4例以外は除菌率が50%と低いこと、慢性呼吸器疾患の10例で除菌率が50%であることなどが主な原因と考えられた。

Cefpimizole の全国集計は内科領域では呼吸器感染症 408 例中 313 例 (76.7%) が有効で、尿路感染症 64.3%、肝胆道感染症 73.9%、敗血症 77.8% が有効となっており、全体では 1,270 例中 909 例が有効と判定されている。今回の結果は尿路感染症で高く、肝胆道感染症で低い有効率となっているが 93 例全体では同等の結果と思われた。

副作用は GOT、GPT の軽度上昇が 3% (93 例中 3 例) に認められたが、全国集計の 3.9% (1,960 例中 77 例) と等しく、また重篤な副作用はなかったため、有用性でも 78% と良好であった。

症例提示は膿胸、血液悪性疾患の白血球減少期、緑膿菌感染など難治性感染を示した。

#### IV. ま と め

1. 新しいセフェム系抗生物質 cefpimizole を内科領域感染症 93 例に投与した。
2. 改善は 93 例中 73 例に認められ、有効率は 78% であった。
3. 白血球減少期の難治性感染、緑膿菌感染にも有効であった。
4. 副作用は 3 例に GOT、GPT の軽度上昇を認めたが、重篤なものは認めなかった。

以上より、cefpimizole は内科領域感染症の first choice の抗生剤として安心して使用できる薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 村田定三, 佐々木幸夫, 井上松久, 三橋 進: AC-1370 の抗菌力について。Chemotherapy 32, S-9: 113, 1984
- 2) 渡辺邦友, 武内美登利, 吉本 誠, 賀川和宣, 沢 赫代, 上野三恵: AC-1370 の嫌気性菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 32, S-9: 30~41, 1984
- 3) 落合武徳, 佐藤 博, 浅野武秀, 榎本和夫, 永田松夫: 免疫能と白血球貪食能に及ぼす AC-1370 投与の影響。Chemotherapy 32, S-9: 98~101, 1984
- 4) 大野正道, 山本省一, 斎藤典章, 鈴木 学, 田中啓幹: AC-1370 の人白血球貪食能および殺菌能に対する効果について。Chemotherapy 32, S-9: 108~113, 1984
- 5) 村田定三, 松沢淑雅, 岡野利恵子, 平 順子, 加藤伸朗, 弓野康三, 大西治夫, 小雀浩司, 稲場 均: AC-1370 の各種動物における体内動態について。Chemotherapy 32, S-9: 137~144, 1984
- 6) 松沢淑雅, 関根征吉, 村田定三, 加藤伸朗: AC-1370 のラットにおける体内動態。Chemotherapy 32, S-9: 145~156, 1984
- 7) 酒井克治, 藤本幹夫, 上田隆美, 佐々木武也, 前田貞邦, 松本敏之助, 政田明德, 光吉 聖, 森本讓, 川島正好, 土居 進: 外科領域における AC-1370 の臨床試用成績。Chemotherapy 32, S-9: 548~556, 1984
- 8) 西野武志, 尾花芳樹, 橋詰博之, 藤信裕美子, 谷野輝雄: AC-1370 に関する細菌学的評価。Chemotherapy 32, S-9: 42~59, 1984

## CEFPIMIZOLE IN INTERNAL MEDICINE

Takao Okubo<sup>1)</sup>, Shigeki Motomura<sup>1)</sup>, Hirotsada Ikeda<sup>1)</sup>,  
Shigeki Odagiri<sup>2)</sup>, Kazuo Tarao<sup>3)</sup>, Tamotsu Kaneko<sup>4)</sup>,  
Fumio Kodama<sup>5)</sup>, Masao Nakamura<sup>6)</sup>, Makio Kurihara<sup>7)</sup>,  
Hideyuki Hasegawa<sup>8)</sup>, Toshiaki Kishii<sup>9)</sup>, Takayuki Akagawa<sup>10)</sup>,  
Midori Sumitomo<sup>11)</sup> and Keinosuke Nose<sup>12)</sup>

<sup>1)</sup>The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine,  
3-46 Urafune-cho, Minami-ku Yokohama City, Japan

<sup>2)</sup>Division of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardioangiology and Respiratory Disease

<sup>3)</sup>The Second Division of Internal Medicine, Kanagawa Cancer Center Hospital

<sup>4)</sup>The Third Division of Internal Medicine, Kanagawa Cancer Center Hospital

<sup>5)</sup>The Fourth Division of Internal Medicine, Kanagawa Cancer Center Hospital

<sup>6)</sup>Division of Respiratory Diseases, Kantoh Rhosai Hospital

<sup>7)</sup>Division of Internal Medicine, Miura City Hospital

<sup>8)</sup>Division of Respiratory Diseases, Fujisawa City Hospital

<sup>9)</sup>Division of Internal Medicine, Yokohama Senin Hoken Hospital

<sup>10)</sup>Division of Internal Medicine, Syonan Hospital

<sup>11)</sup>Division of Internal Medicine, Shimizugaoka Hospital

<sup>12)</sup>Division of Internal Medicine, Yokohama Midori Hospital

Cefpimizole sodium, a new cephalosporin antibiotic, was used to treat 93 patients with internal infections. The 93 cases consisted of 7 cases of sepsis or suspected sepsis, 60 of respiratory infection, 11 of urinary infection, 5 of liver or bile duct infection and 10 of other infections. Clinical response to cefpimizole sodium was excellent in 12 cases, good in 61, fair in 8, poor in 8, aggravated in 2 and unevaluable in 2, with an overall efficacy rate of 78 %. Causative organisms were detected in 31 cases, in which the bacteriological eradication rate was 58 %. As for side effects, slight elevation of GOT and GPT was found in only three cases. These results suggest that cefpimizole sodium is useful against internal infections.