

呼吸器感染症に対するCefpiromeの基礎的・臨床的検討

山本健市・鈴木隆二郎・高木健三・佐竹辰夫
名古屋大学医学部第二内科学教室*

今井昌利・角田俊昭・田中 斉
一宮市立市民病院内科

渡辺好明
厚生連加茂病院内科

新しい半合成セファロスポリン cefpirome(CPR)の呼吸器感染症に対する臨床応用を目的として、喀痰中濃度測定を行い、さらに臨床的検討を行った。

CPR 1gの静脈内投与による喀痰中濃度は、1例は投与後2時間に1.86 $\mu\text{g/ml}$ を示し、もう1例は投与後3時間に1.07 $\mu\text{g/ml}$ を示し、良好な喀痰中移行が確認された。また呼吸器感染症10例に対してCPRを投与し、臨床的検討を行った。その有効率は90.0%(9/10)であった。細菌学的効果は、分離された*Haemophilus influenzae* 3株、*Staphylococcus aureus* 2株、*Proteus vulgaris* 1株は消失したが、*Pseudomonas aeruginosa* 2株は存続であった。副作用は、1例に軽度の熱感が認められたが、投薬中に消失した。検査値の異常は2例に認められたが、一過性のものであった。以上より、CPRは呼吸器感染症の治療に期待できるものと思われた。

Key words : Cefpirome, 喀痰中移行, 呼吸器感染症

Cefpirome(CPR)はドイツ、ヘキスト社およびフランス、ルセル・ユクラフ社で開発された新しい半合成セファロスポリン注射剤であり、7位側鎖に2-aminothiazolymethoxyimino基を、3位側鎖にはcyclopentopyridineで修飾されている。本剤は、グラム陽性菌から陰性菌まで、幅広い抗菌力を示すと共に、penicillinase II型およびcefuroximaseを除く、各種 β -lactamaseに極めて安定であると報告されている^{1,2)}。本剤の静注時の血中半減期は1.7時間で、投与後8時間で大部分が尿中に排泄され、24時間以内に80%以上が回収されることが知られている¹⁾。

今回、我々は、呼吸器感染症に対する臨床応用を目的として、本剤の喀痰中移行試験を行うとともに、臨床的有効性、安全性について検討したので報告する。

I. 基礎的検討(喀痰中移行)

1. 対象と方法

名古屋大学医学部付属病院に入院した患者のうち、気管支拡張症、およびびまん性汎細気管支炎の患者、計2例を対象とした。気管支拡張症の患者にはCPR 1.0gを静注し、またびまん性汎細気管支炎の患者に対しては、CPR 1.0gを100mlの生理食塩水に溶解し、60分間点滴静注し、一定時間に採血・採痰を行った。血液はただち

に血漿に分離し、 -20°C 以下で凍結保存した。喀痰は各時間内の喀痰はすべて採取し、これも -20°C 以下で凍結保存した。

各サンプルのCPR濃度は*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とするDisc法を用いてbioassayにより測定した。

2. 結果

各症例のCPR 1.0g投与時の血中濃度、および喀痰中濃度はTable 1, Fig. 1, 2に示したとおりである。喀痰中の移行は気管支拡張症の患者は1時間後にはすでに1.57 $\mu\text{g/ml}$ を示し、2時間後にピーク値1.86 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6時間後においても0.58 $\mu\text{g/ml}$ を示した。また、びまん性汎細気管支炎の患者では、1時間後で0.91 $\mu\text{g/ml}$ を示し、3時間後にピーク値1.07 $\mu\text{g/ml}$ 、また7時間後においてもまだなお1.01 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、良好な喀痰中移行を示した。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

名古屋大学医学部付属病院および関連の2病院に1987年12月から1988年5月までに入院した呼吸器感染症の患者10例を対象とした。CPRの投与方法は原則として1回量1.0g 1日2回投与とし、100~200mlの電解質液で溶解して1時間かけて点滴静注した。

* 〒466 名古屋市昭和区鶴舞町65

臨床効果は自覚症状をもとに、白血球数、CRP、赤沈値、胸部X線像などの検査成績の推移を合わせて総合的に判定した。すなわち、著効(excellent)：自覚症状が投与後数日でほとんど消失し、検査成績も投与中あるいは投与後に著しく改善したもの、有効(good)：自覚症状が数日間で軽減し検査成績も投与中あるいは投与後にかなり改善したもの、やや有効(fair)：自覚症状がある程度まで緩解したが、治癒には至らなかったもので、検査成績もある程度改善したもの、無効(poor)：自覚症状不変または悪化し、検査成績も不変または悪化したものの、4段階にて判定した。

2. 成績

対象となった10症例をTable 2に示した。男6症例、女4症例、年齢は32歳から76歳で、平均63.6歳(男65.3歳、女61.0歳)であった。呼吸器感染症の内訳は、肺炎3例、気管支拡張症2例、慢性気管支炎の急性増悪1例、慢性呼吸器疾患(陳旧性肺結核、慢性肺気腫、リウマチ性肺臓炎)の2次感染3例、びまん性汎細気管支炎(DPB)1例であった。感染症の重症度として軽症1例、中等症9例であった。

臨床効果は、著効4症例、有効5症例、無効1症例であり、有効率90.0%(9/10)であった。うち、中等症の9例

Table 1. Plasma and sputum levels of cefpirome after administration of 1 g

| No. | Age (y) | Sex | Diagnosis | Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$) | | | | Sputum concentration ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | |
|-----|---------|-----|----------------|-------------------------------------------|-------|------|------|-------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | 0 h | 0.5 h | 2 h | 6 h | 0~1 h | 1~2 h | 2~3 h | 3~4 h | 4~5 h | 5~6 h | 6~7 h |
| 1 | 62 | F | DPB | 54.9 | 28.5 | 15.4 | 4.34 | 0.91 | 0.94 | 1.07 | 0.95 | 0.99 | / | 1.01 |
| 2 | 74 | F | bronchiectasis | 93.4* | 54.4 | 30.7 | 10.6 | 1.57 | 1.86 | 1.81 | / | / | 0.58 | / |

DPB: diffuse panbronchiolitis * : 5 minutes after administration

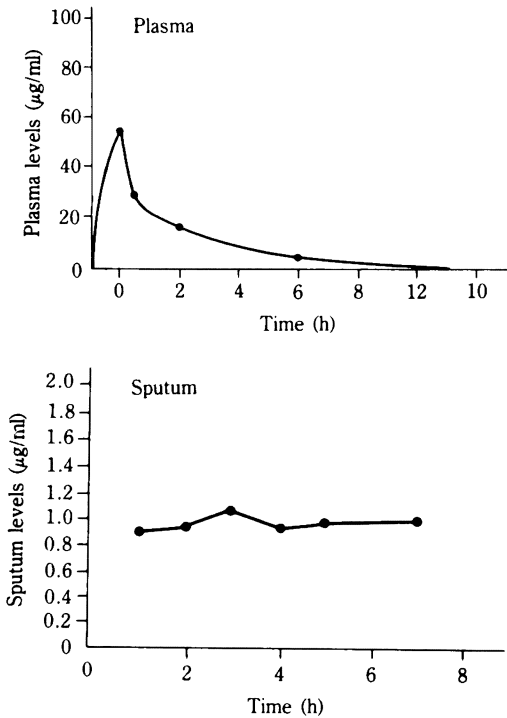


Fig. 1. Plasma and sputum levels of cefpirome after i.v.d. administration of 1 g of the drug (Case 1).

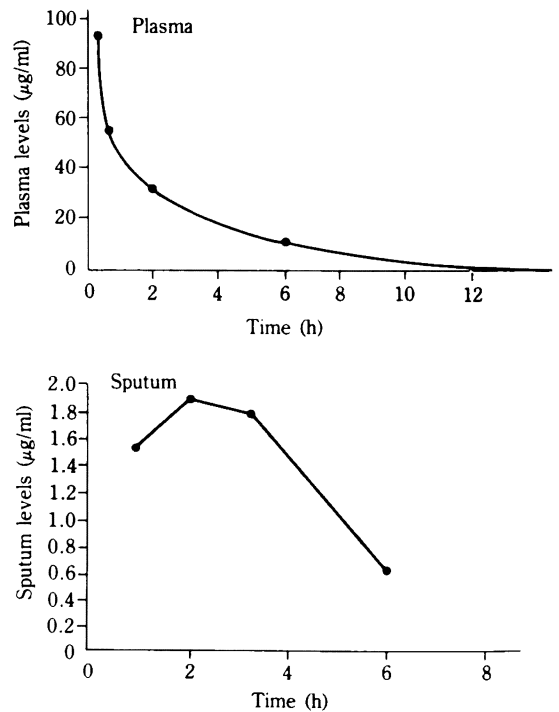


Fig. 2. Plasma and sputum levels of cefpirome after i.v. administration of 1 g of the drug (Case 2).

Table 2. Clinical summary

| No. | Age (y) | Sex | Diagnosis | Underlying disease | Causative organisms (before)→(after) | Dosage | | | Clinical efficacy | Side-effects |
|-----|---------|-----|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|----------------|-------------------|-------------------|
| | | | | | | daily dose (g × times) | duration (days) | total dose (g) | | |
| 1 | 76 | F | pneumonia | — | <i>S. aureus</i> (#)→(-) | 1 × 2 | 13 | 26 | excellent | eosinophilia |
| 2 | 63 | M | pneumonia | — | ND | 1 × 2 | 7 | 14 | excellent | (-) |
| 3 | 32 | F | pneumonia | — | <i>S. aureus</i> (+)→(-) | 1 × 2 | 13 | 25 | excellent | (-) |
| 4 | 74 | F | bronchiectasis | chronic hepatitis | <i>P. aeruginosa</i> (+)→(+) | 1 × 2 | 10 | 20 | poor | (-) |
| 5 | 59 | M | bronchiectasis | old tuberculosis | ND | 1 × 2 | 10 | 18 | good | NAG 1 |
| 6 | 69 | M | chronic bronchitis (acute exacerbation) | — | <i>H. influenzae</i> (+)→(-) | 1 × 2 | 13 | 25 | excellent | (-) |
| 7 | 67 | M | secondary infection with chronic respiratory disease | old tuberculosis emphysema | NF | 1 × 2 | 12 | 24 | good | (-) |
| 8 | 72 | M | secondary infection with chronic respiratory disease | chronic pulmonary emphysema | <i>P. vulgaris</i> (#)→(-) | 1 × 2 | 13 | 25 | good | feeling of warmth |
| 9 | 62 | M | secondary infection with chronic respiratory disease | rheumatoid lung | <i>H. influenzae</i> (+)→(-) | 1 × 2 | 12 | 23 | good | (-) |
| 10 | 62 | F | DPB | bronchiectasis diabetes mellitus chronic paranasal sinusitis | <i>H. influenzae</i> (#)→(-) <i>P. aeruginosa</i> (#)→(++) | 1 × 2 | 14 | 28 | good | (-) |

DPB: diffuse panbronchiolitis ND: not done NF: normal flora

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with cefpirome

| Case no. | | RBC (× 10 ⁴) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm ³) | Eosino (%) | Plts. (× 10 ⁴) | GOT (IU) | GTP (IU) | Al-P (IU) | γ-GTP (mU/ml) | S-Cr (mg/dl) | BUN (mg/dl) | NAG (U/l) |
|----------|---|--------------------------|-----------|--------|-------------------------|------------|----------------------------|----------|----------|-----------|---------------|--------------|-------------|-----------|
| 1 | B | 395 | 12.3 | 38 | 13900 | — | 26.9 | 75 | 40 | 12.2* | 131 | 0.8 | 15.0 | 34.0 |
| | A | 392 | 12.1 | 37 | 4100 | 22 | 35.8 | 32 | 11 | 15.3 | 134 | 0.7 | 15.3 | 7.1 |
| 2 | B | 557 | 15.4 | 48 | 11400 | 0 | 24.7 | 11 | 12 | 7.9* | 31 | 1.0 | 12.8 | — |
| | A | 511 | 14.0 | 45 | 5900 | 1 | 28.8 | 15 | 22 | 10.4 | 18 | 1.1 | 18.1 | — |
| 3 | B | 423 | 11.6 | 37 | 10400 | — | 35.9 | 12 | 10 | — | — | 0.6 | 13.6 | — |
| | A | 428 | 12.3 | 37 | 9200 | 8 | 41.2 | 15 | 13 | 145 | 139 | 0.5 | 11.2 | — |
| 4 | B | 332 | 9.1 | 28 | 4200 | 1 | 8.6 | 13 | 7 | 77 | 47 | 1.2 | 20 | 10.5 |
| | A | 329 | 8.8 | 28 | 3500 | 0 | 8.6 | 14 | 5 | 80 | 30 | 1.2 | 16 | 24.3 |
| 5 | B | 548 | 16.9 | 52 | 5100 | 1 | 15.8 | 28 | 17 | 107 | 22 | — | 13.7 | 2.5 |
| | A | 549 | 16.9 | 52 | 4500 | 2 | 23.4 | 28 | 17 | 107 | 22 | 1.0 | 13.7 | 12.4 |
| 6 | B | 420 | 13.6 | 42 | 10900 | 0 | 29.6 | 19 | 10 | 190 | 14 | 1.1 | 24.9 | 33.8 |
| | A | 399 | 12.3 | 38 | 4900 | 4 | 42.5 | 15 | 14 | 145 | 12 | 0.7 | 16.8 | 5.3 |
| 7 | B | 327 | 11.6 | 37 | 12100 | 0 | 29.1 | 25 | 10 | 7.9* | 48 | 1.1 | 22.0 | 25.4 |
| | A | 316 | 10.1 | 34 | 5900 | 0 | 42.7 | 24 | 11 | 9.9 | 33 | 1.0 | 25.1 | 14.2 |
| 8 | B | 495 | 16.0 | 50 | 5100 | 2 | 11.9 | 24 | 9 | 6.7* | 12 | 1.5 | 24.3 | 3.0 |
| | A | 470 | 14.6 | 48 | 5200 | 3 | 12.9 | 22 | 10 | 6.3 | 11 | 1.5 | 24.7 | 3.9 |
| 9 | B | 551 | 12.5 | 41 | 10800 | 0 | 42.9 | 16 | 12 | 279 | 20 | 0.7 | 11.6 | 5.8 |
| | A | 515 | 11.3 | 38 | 6000 | 4 | 32.1 | 16 | 10 | 193 | 18 | — | 14.0 | 3.8 |
| 10 | B | 401 | 12.8 | 38 | 7400 | 7 | 26.2 | 24 | 26 | 121 | 16 | 0.7 | 10 | — |
| | A | 402 | 12.8 | 38 | 5600 | 6 | 21.8 | 24 | 19 | 123 | 16 | 0.7 | 13 | — |

B: before A: after * KA

での有効率は88.9%(8/9)であった。また、臨床効果判定例10例のうち7例(8株)より起炎菌が推定され、*Haemophilus influenzae* 3株、*Staphylococcus aureus* 2株、*Proteus vulgaris* 1株はすべて消失したが、*Pseudomonas aeruginosa* 2株は存続で、除菌率は75.0%(6/8)であった。*P. aeruginosa*の存続した2例は、DPBと気管支拡張症各1例だった。

副作用は、1例に点滴を受けている腕に熱感が認められたが(Case 8)、軽度であり、特に処置することなく投薬中に消失し、問題となるものではなかった。また、投与前後の臨床検査値をTable 3に示した。臨床検査値異常はeosinophilia (Case 1)、NAGの上昇(Case 5)と2例に認められたが、一過性のものであった。

Ⅲ. 考 察

CPRは、ドイツ、ヘキスト社、およびフランス、ルセル・ユクラフ社で合成・開発された新しい半合成セファロsporinの注射剤であり、グラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを示し、特に*S. aureus*に対してはflomoxetと同程度の強い抗菌力を有す¹⁾。また、各種の β -lactamaseに対して安定であるといわれている^{1,2)}。今回、我々は呼吸器感染症の臨床応用を目的として、本剤の喀痰中移行を検討した。2例と少数例であったが、本剤1.0g投与にて1例は1.86 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、もう1例は1.07 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と、従来のセフェム系と同程度以上の移行を示した³⁾。また、約1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度が4~6時間持続した。これらの結果および強い抗菌力を勘案すると、呼吸器感染症に対しての本剤の優れた有効性が示唆された。

そこで呼吸器感染症10例に対して本剤の治療を行ったところ、その有効率は90.0%(9/10)、重症度が中等症の9例に対しても88.9%(8/9)と極めて良い成績であった。また、検出された菌の除菌率も75.0%(6/8)で良好な結果であった。

安全性については、自・他覚的な副作用は1例に軽度の熱感が認められたが、投薬中に自然に消失した。検査値の異常は2例に認められたが、特に問題となるものではなかった。

以上より、CPRは、十分な臨床効果を示すとともに、安全性が高いセファロsporin剤であり、呼吸器感染症の治療にあたって有効性が高い抗生剤であると考えられた。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 小林宏行: 第38回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅡ. HR810, 長崎, 1990
- 2) KOBAYASHI S et al: β -Lactamase stability of cefpirome (HR810), a New Cephalosporin with a Broad Antimicrobial spectrum. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30 (5): 713~718 (1986)
- 3) 原 耕平 最新抗菌薬(cefuzonam) J. J. A. XLII. 149(1989)
- 4) 真下啓明 最新抗菌薬(cefminox) J. J. A. XLII. 161(1989)

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIROME IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KENICHI YAMAKI, RYUJIRO SUZUKI, KENZO TAKAGI and TATSUO SATAKE
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine Nagoya University
65 Tsurumai cho, Showa-ku 466, Japan

MASATOSHI IMAI, TOSHIAKI SUMIDA and HITOSHI TANAKA
Department of Internal Medicine, Ichinomiya Public Hospital

YOSHIAKI WATANABE
Department of Internal Medicine, Kamo Hospital

We determined sputum levels and performed a clinical study on cefpirome (CPR), a new cephalosporin antibiotic, to investigate the drug's clinical application in respiratory tract infections.

The sputum level after intravenous administration of 1 g CPR was 1.86 $\mu\text{g}/\text{ml}$ after 2 h in one case, and 1.07 $\mu\text{g}/\text{ml}$ after 3 h in another. Sputum transfer of CPR therefore proved satisfactory.

In a clinical study, 10 patients with respiratory tract infections were treated with CPR. The efficacy rate was 90.0% (9/10). Bacteriologically, 3 isolated strains of *Haemophilus influenzae*, 2 of *Staphylococcus aureus* and 1 of *Proteus vulgaris* were eradicated, but 2 strains of *Pseudomonas aeruginosa* persisted.

As to side-effects, a slight feeling of warmth was observed in one patient. Abnormal laboratory findings were observed in two cases, but were transient.

From the above results, we consider CPR to be a useful antibiotic in respiratory tract infections.