

Cefpiromeの基礎的、臨床的検討

澤江義郎・石丸敏之・高木宏治・下野信行
九州大学医学部第一内科，医療技術短大部*

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質であるcefpirome(CPR)について、基礎的、臨床的検討を行った。

臨床分離菌に対するCPRの抗菌力をMIC₈₀でみると、*Staphylococcus aureus* 3.13, *Enterococcus faecalis* 25, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis* 0.10, *Serratia marcescens* 0.39, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris* 0.78, *Citrobacter* spp.1.56, *Pseudomonas aeruginosa* 50 µg/mlであり、対照薬として同時に測定したcefotaxime(CTX), ceftazidime(CAZ), cefoperazone(CPZ)と比較すると、*P. aeruginosa*でCAZにやや劣ったが、そのほかの菌種ではいずれの薬剤よりも同等か優れていた。

肺炎5例，急性気管支炎2例，慢性気管支炎1例，腎盂腎炎1例，肛門周囲膿瘍1例，不明熱1例の計11例に，CPR1日2g，5～20日間投与したところ，著効1例，有効7例，やや有効2例，無効1例であり，有効率は73%であった。副作用としては何ら認められなかったが，臨床検査値異常として好酸球増加が3例，27%に認められた。

Key words : Cefpirome, 抗菌力, 臨床成績

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質であるcefpirome(CPR)は，セファロsporin骨格(7ACA)の7位に2-aminothiazolylmethoxyimino基を有する，いわゆるoxime型に属するもので，3位にcyclopentenopyridineが導入されている。そこで，従来のいわゆる第三世代セフェム系抗生物質の抗菌力が弱かったブドウ球菌や腸球菌を含む広範な抗菌スペクトルと，強力な抗菌力を有していると云われている^{1, 2)}。また，β-ラクタマーゼに対して安定であり，且つ親和性が低いとの報告もある³⁾。

生体内では，用量依存的に高い血中濃度が得られ，β相の血中濃度半減期は約1.7時間であり，代謝されることなく85%が尿中に排泄されると云われている³⁾。

そこで，われわれもこのCPRについて，基礎的，臨床的検討を行ったので，その成績を報告する。

I. 材料及び方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から，主として昭和62年2月から昭和63年4月までの間に分離された菌株の*Staphylococcus aureus* 27株，*Enterococcus faecalis* 24株，*Escherichia coli* 25株，*Klebsiella pneumoniae* 27株，*Enterobacter cloacae* 20株，*Enterobacter aerogenes* 9株，*Serratia marcescens* 27株，*Proteus mirabilis* 13株，*Proteus vulgaris* 14株，*Citrobacter* spp.27株，*Pseudomonas aeruginosa* 27株，計11菌種240株について，日本化学療法学会標準法⁴⁾に準じて，CPRと対照薬としてのcefota-

xime(CTX), ceftazidime(CAZ)及びcefoperazone(CPZ)の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。なお，接種菌液は感受性測定用ブイヨン(日本)にて一夜増菌培養したものを滅菌生理食塩液で100倍に希釈したものを使い，測定培地にはMueller-Hinton寒天培地を使用した。

2. 臨床効果と安全性の検討

九州大学第一内科に昭和63年2月から平成元年5月までの間に入院した肺炎5例，急性気管支炎2例，慢性気管支炎1例，腎盂腎炎1例，肛門周囲膿瘍1例，不明熱1例の計11例にCPRを使用し，その臨床効果と安全性について検討した。

CPRの使用量，使用法は，原則として1回1g，1日朝夕2回の点滴静注とした。点滴静注は生理食塩液あるいは電解質輸液100～500mlに溶解して，30～60分かけて点滴した。投与期間は原則として14日以内としたが，1例は20日間使用した。

臨床効果の判定は自覚症状の改善，局所炎症所見ならびに起炎菌の消失，臨床検査成績の正常化などにより総合的に行った。すなわち，自覚症状が消失し，解熱や全身状態の改善がみられ，X線写真などによる局所炎症所見の改善，起炎菌の消失，CRPの陰性化，白血球増加や赤沈値亢進の正常化などが認められたとき「有効」とし，特に1週間以内の短期間に有効であったとき「著効」とした。自覚症状や局所炎症所見の改善がみられても，起炎菌の消失や臨床検査値成績の改善が不十分であったと

* 〒812 福岡市東区馬出3-1-1

き「やや有効」とした。これらの自覚症状の改善、局所炎症所見の消失、臨床検査成績の正常化が全く認められなかったとき「無効」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長により「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」および「菌交代」とし、起炎菌の明らかにできなかったものや検査の施行できなかったとき「判定不能」とした。なお、喀痰が消失し、菌検索ができなかったとき「菌消失」に入れた。

副作用については患者の訴えをよく聞き、薬剤との関連を確かめた。また、血液学的検査や血清生化学的検査を可能な限り定期的に施行し、本剤投与前後での測定値の変動の有無を観察した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株に対するCPRと対照薬のCTX, CAZ, CPZの抗菌力をMICの分布範囲、MIC₅₀とMIC₈₀でみたのがTable 1である。

S. aureus 27株では、CPRは0.39から100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布するが、MIC₅₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、MIC₈₀が3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、しかも70%の株は0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、対照薬のいずれよりも2~4段階優れていた。なお、2株、7%はすべての薬剤に対して100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株で、交差耐性が認められた。

E. faecalis 24株では、CPRは1.56から100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、MIC₅₀が6.25 $\mu\text{g/ml}$ とやや劣るものの、CPZより2段階優れ、CTX, CAZにない抗菌力であった。

E. coli 25株では、CPRは $\leq 0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ のごく狭い範囲に分布し、MIC₅₀が $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₈₀は0.10 $\mu\text{g/ml}$ と非常に優れており、CTXよりもやや優れ、CAZより1段階、CPZより3段階以上優れていた。

K. pneumoniae 27株では、CPRは $\leq 0.05 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ とやや分布範囲が広いものの、MIC₅₀及びMIC₈₀は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ 、0.10 $\mu\text{g/ml}$ と*E. coli*と同様に非常に優れており、他剤よりも勝っていた。また、他剤に認められた100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株がなかった。

E. cloacae 20株では、CPRは $\leq 0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀が0.10 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₈₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、他の薬剤より2~4段階優れていた。

E. aerogenes 9株では、CPRは $\leq 0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ と狭い範囲にあり、MIC₅₀及びMIC₈₀が0.10 $\mu\text{g/ml}$ と非常に優れており、他剤よりも数段階優れていた。

S. marcescens 27株では、CPRは $\leq 0.05 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に広く分布するものの、MIC₅₀が0.20 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₈₀は0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、他剤より優れていた。

P. mirabilis 13株では、CPRは $\leq 0.05 \sim 0.10 \mu\text{g/ml}$ のごく狭い範囲にあり、MIC₈₀が0.10 $\mu\text{g/ml}$ で、CTXの \leq

0.05 $\mu\text{g/ml}$ より劣るものの、分布範囲で優っており、他の2剤よりも1~5段階優れていた。

P. vulgaris 14株では、CPRは $\leq 0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ と分布範囲がやや広いものの、MIC₅₀は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ で、MIC₈₀が0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、CTXとほぼ同等、CAZより1段階優れ、CPZより5段階優れていた。

Citrobacter spp. 27株では、CPRは $\leq 0.05 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀は0.20 $\mu\text{g/ml}$ で、MIC₈₀が1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、他の薬剤より2段階以上優れており、高度耐性株が認められなかった。

P. aeruginosa 27株では、CPRは3.13 $\mu\text{g/ml}$ から100 $\mu\text{g/ml}$ 以上までに幅広く分布し、しかも抗菌力がこれまでの菌種より劣っていた。CAZより2段階劣るものの、CTXと同等で、CPZより4段階近く優れていた。

2. 臨床効果と安全性

九州大学第一内科で経験されたCPR使用症例はTable 2に示した19~84歳の男子8例、女子3例の計11例であった。疾患は肺炎5例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎1例の呼吸器感染症8例と、腎盂腎炎、肛門周囲膿瘍、不明熱各1例で、10例までが何らかの基礎疾患を有しており、難治性要因となっているものが多かった。起炎菌の明らかにできたものは5例にすぎず、そのほかは正常菌叢ないし検出できなかった症例であった。検出された起炎菌は呼吸器感染症で*S. aureus*、*K. pneumoniae*が各2株で、1例は*K. pneumoniae*と*E. coli*の混合感染であった。そのほか、肛門周囲膿瘍の膿汁から*P. mirabilis*と*E. faecalis*が検出できた。他の抗生物質が前投与されていた症例が5例あったが、多くは短期間のものであった。

CPRの1日使用量はすべて1日2g、朝夕2回の分割投与で、使用期間は5~20日間であった。しかし、その多くが14日間前後であった。

臨床効果は肺炎の5例では有効4例、やや有効1例で、気管支炎の3例では有効2例、やや有効1例で、呼吸器感染症全体では有効6例、やや有効2例であった。その他の疾患では、腎盂腎炎例は著効で、肛門周囲膿瘍例は有効、不明熱例が無効であった。そこで、CPR使用例全体での有効率は73%であった。

細菌学的効果而起炎菌の明らかにできた5例についてみると、菌消失3例、菌交代2例で、*Pseudomonas pickettii*と*E. faecalis*が交代菌として認められ、この2例はいずれも臨床効果がやや有効にとどまった。また、正常細菌叢であったものの1例に*P. aeruginosa*が検出されるようになっていた。

安全性の検討では、臨床的な副作用は1例も認められなかった。CPR使用前後の臨床検査成績の変動をみたのがTable 3であるが、肝、腎機能成績には全く変動が認

Table 1. Activity of cefpirome and other third-generation cepems against clinical isolates

Strain (No.)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₈₀
<i>S. aureus</i> (27)	cefpirome	0.39 ~ 100 <	0.78	3.13
	cefotaxime	3.13 ~ 100 <	3.13	6.25
	ceftazidime	6.26 ~ 100 <	12.5	12.5
	cefoperazone	1.56 ~ 100 <	3.13	3.13
<i>E. faecalis</i> (24)	cefpirome	1.56 ~ 100 <	6.25	25
	cefotaxime	3.13 ~ 100 <	100 <	100 <
	ceftazidime	100 < ~ 100 <	100 <	100 <
	cefoperazone	12.5 ~ 100 <	25	50
<i>E. coli</i> (25)	cefpirome	\leq 0.05 ~ 0.39	\leq 0.05	0.10
	cefotaxime	\leq 0.05 ~ 6.25	0.10	0.10
	ceftazidime	\leq 0.05 ~ 3.13	0.20	0.20
	cefoperazone	0.10 ~ 100	0.39	1.56
<i>K. pneumoniae</i> (27)	cefpirome	\leq 0.05 ~ 12.5	\leq 0.05	0.10
	cefotaxime	\leq 0.05 ~ 100 <	\leq 0.05	0.10
	ceftazidime	\leq 0.05 ~ 100 <	0.20	0.20
	cefoperazone	\leq 0.05 ~ 100 <	0.39	0.78
<i>E. cloacae</i> (20)	cefpirome	\leq 0.05 ~ 6.25	0.10	0.78
	cefotaxime	0.10 ~ 100	0.78	12.5
	ceftazidime	0.20 ~ 100 <	0.39	12.5
	cefoperazone	0.20 ~ 100	3.13	6.25
<i>E. aerogenes</i> (9)	cefpirome	\leq 0.05 ~ 0.39	0.10	0.10
	cefotaxime	0.10 ~ 12.5	0.20	3.13
	ceftazidime	0.20 ~ 25	0.39	0.78
	cefoperazone	0.39 ~ 12.5	3.13	25
<i>S. marcescens</i> (27)	cefpirome	\leq 0.05 ~ 25	0.20	0.39
	cefotaxime	0.39 ~ 100 <	0.78	3.13
	ceftazidime	0.20 ~ 12.5	0.39	0.78
	cefoperazone	1.56 ~ 100 <	3.13	25
<i>P. mirabilis</i> (13)	cefpirome	\leq 0.05 ~ 0.10	0.10	0.10
	cefotaxime	\leq 0.05 ~ 0.39	\leq 0.05	0.10
	ceftazidime	0.10 ~ 0.78	0.10	0.20
	cefoperazone	0.78 ~ 12.5	1.56	3.13
<i>P. vulgaris</i> (14)	cefpirome	\leq 0.05 ~ 3.13	\leq 0.05	0.78
	cefotaxime	\leq 0.05 ~ 100	\leq 0.05	0.39
	ceftazidime	0.10 ~ 100 <	0.10	0.39
	cefoperazone	0.10 ~ 12.5	1.56	6.25
<i>Citrobacter</i> sp. (27)	cefpirome	\leq 0.05 ~ 25	0.20	1.56
	cefotaxime	0.10 ~ 100 <	0.39	12.5
	ceftazidime	0.20 ~ 100 <	0.78	50
	cefoperazone	0.39 ~ 100 <	6.25	50
<i>P. aeruginosa</i> (27)	cefpirome	3.13 ~ 100 <	12.5	50
	cefotaxime	3.13 ~ 100 <	12.5	100
	ceftazidime	1.56 ~ 100 <	3.13	12.5
	cefoperazone	12.5 ~ 100 <	50	100 <

められなかったものの、3例に好酸球が9~11%に増加した。しかし、好酸球の実数が500/mm³以上に増加したのは1例にすぎず、この腎盂腎炎例は中止後も20%以上であった。また、肛門周囲膿瘍例はCPR中止により9%から4%に1週間で減少した。気管支炎例ではCPR中止後の追求ができていなかった。

Ⅲ. 考 察

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質であるCPRは7位に2-aminothiazolylmethoxyimino基を有するoxime型セフェムに属し、さらに3位にcyclopentenopyridineが導入されて、いわゆる第3世代セフェムの抗菌力がさらに強化され、ブドウ球菌や腸球菌などに対しても抗菌力を示すようになったと云われている¹⁻³⁾。そこで、われわれの臨床分離株に対するCPRの抗菌力を測定し、同時に測定したCTX, CAZ, CPZと比較検討した。

グラム陽性球菌では*S. aureus*と*E. faecalis*のみについ

て検討したが、これらの菌種に対する、いわゆる第3世代セフェム系薬の抗菌力の低下が問題となっているところで、CPRの抗菌力には明らかな改善がみられた。すなわち、*S. aureus*の70%の株のMICは0.78 µg/ml以下であり、MIC₈₀が3.13 µg/mlで、CPZ, CTXより1~2段階、CAZより4段階優れていた。しかし、最近増加しているMRSA(Methicillin-resistant *S. aureus*)には抗菌力が劣っていて、MIC₈₀が25 µg/mlという成績も発表されており³⁾、われわれの成績でも7%が100 µg/ml以上の高度耐性株であった。また、*E. faecalis*に対しては、CPRのMIC₅₀は6.25 µg/mlで、MIC₈₀が25 µg/mlで、十分な抗菌力とは云えないまでも他のセフェム系薬にない抗菌力であった。そのほか、*Streptococcus pyogenes*及び*Streptococcus pneumoniae*に対するCPRのMIC₈₀は0.025及び0.05 µg/mlと、CTXあるいはcefuzonam(CZON)とほぼ同等の優れた抗菌力があると報告されている³⁾。

Table 2. Clinical results of cases treated with cefpirome

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Drug given before	Dose (g × days)	Clinical efficacy	Bacterial effect	Side-effects
1	73	F	pneumonia	ischemic heart disease anemia	normal flora	cefactor (1.0×2)	2 × 14	good	unknown	—
2	73	F	pneumonia	old pulmonary tuberculosis	normal flora	—	2 × 14	good	replaced (<i>P. aeruginosa</i>)	—
3	79	M	pneumonia	ischemic heart disease arteriosclerosis	normal flora	cefotiam (2.0×1)	2 × 14	good	unknown	—
4	74	M	pneumonia	CML	<i>S. aureus</i>	—	2 × 15	good	eradicated	—
5	77	M	pneumonia	bronchial asthma	<i>K. pneumoniae</i>	—	2 × 14	fair	replaced (<i>P. pickettii</i>)	—
6	67	M	acute bronchitis	bronchial asthma	<i>S. aureus</i> (<i>Candida</i> sp.)	—	2 × 9	good	eradicated	—
7	82	M	acute bronchitis	atrial fibrillation	normal flora (<i>Candida</i> sp.)	—	2 × 14	good	unknown	—
8	84	M	chronic bronchitis	gastric cancer	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	amoxicillin (0.75×35) ofloxacin (0.3×3)	2 × 15	fair	replaced (<i>Candida</i> sp.) (<i>E. faecalis</i>)	—
9	26	F	pyelonephritis	iron deficiency anemia	not detected	unknown	2 × 7	excellent	unknown	—
10	25	M	perianal abscess	Crohn's disease amyloidosis	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	latamoxef (2.0×7)	2 × 20	good	eradicated	—
11	19	M	fever of unknown origin	—	not detected	—	2 × 4.5	poor	unknown	—

CML: chronic myelocytic leukemia

の集計³⁾と比較すると、有効率がやや低値であったが、ほぼ満足できる成績であったと思われる。起炎菌の明らかにできたものは5例と少なく、分離菌別臨床効果を見ることはできなかったが、*K. pneumoniae*が分離された2例がいずれも*P. pickettii*と*E. faecalis*に菌交代がみられ、やや有効にすぎなかった。

細菌学的効果は菌消失3例、菌交代2例であった。全国の内科領域での菌消失率³⁾は全体で86%、グラム陽性球菌では93%と優れており、このことはCPRの抗菌力を反映していると考えられる。

副作用としては臨床的には何ら認めなかったが、臨床検査値の変動として好酸球の増加が3例、27%に認められた。副作用は一般的に少なく、その主なものは発熱であり、発疹、軟便なども認められている。臨床検査値異常としてはGOT、GPTの上昇が最も多いが、好酸球増加も認められており³⁾、CPR使用にあたって注意しておく必要がある。

以上のことから、CPRは*S. aureus*、*E. faecalis*を含めたグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範な抗菌スペク

トルと強い抗菌力を有している抗生物質であり、各種感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) NEU HC, CHIN NX, LAIBHAVIKUL P: The *in vitro* activity and beta lactamase stability of cefpirome (HR810), a pyridine cephalosporin agent active against Staphylococci, *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection* 13:146~155, 1985.
- 2) MACHKA K, BAVENY I: *In vitro* activity of HR810, a new broad-spectrum cephalosporin. *Eur.J.Clin. Microbiol.* 2:345~349, 1983
- 3) 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.
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改定について。 *Chemotherapy* 29:76~79, 1981

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIROME

YOSHIO SAWAE, TOSHIYUKI ISHIMARU, KOJI TAKAGI and NOBUYUKI SHIMONO

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and School of Health Sciences, Kyushu University,
3-1-1 Maidashi Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

We performed laboratory and clinical studies on cefpirome (CPR), a new injectable cephem antibiotic, with the following results.

1. Antibacterial activity

The MICs of CPR against various clinical isolates were determined with an inoculum size of 10^6 cells/ml. The MIC₈₀ was 3.13 $\mu\text{g/ml}$ for *Staphylococcus aureus*, 25 $\mu\text{g/ml}$ for *Enterococcus faecalis*, 0.10 $\mu\text{g/ml}$ for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* and *Proteus mirabilis*, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *Serratia marcescens*, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *Enterobacter cloacae* and *Proteus vulgaris*, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ for *Citrobacter* spp. and 50 $\mu\text{g/ml}$ for *Pseudomonas aeruginosa*. It was also found that, compared with the control drugs, cefotaxime, ceftazidime and cefoperazone, CPR showed superior activity against many kinds of bacteria.

2. Clinical results

A total of 11 patients (5 with pneumonia, 2 with acute bronchitis, 1 with chronic bronchitis, 1 with pyelonephritis and 1 with fever of unknown origin) were treated with CPR at a daily dose of 2 g for 5–20 days. Clinical response was excellent in 1 patient, good in 7, fair in 2 and poor in 1.

No side-effects were observed, but eosinophilia was noted in three patients.

From the above results, we consider that CPR is one of the most useful antibiotics for the treatment of infectious diseases.