

Cefpiromeに関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討

山田 洋・勝又達哉・安岡 彰・道津安正
河野 茂・廣田正毅・原 耕平
長崎大学医学部第二内科学教室*

林 敏明
日本赤十字社長崎原爆病院

須山尚史
北九州市立八幡病院

福島喜代康
長崎県立島原温泉病院

餅田親子・菅原和行・山口恵三
長崎大学医学部附属病院中央検査部

ヘキスト社、ルセルユクラフ社で共同開発された新しい注射用セフェム系抗生剤であるcefpirome (CPR)の基礎的ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 抗菌力

臨床分離株15菌種450株についてマイクロブイヨン希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、他剤ceftazidime(CAZ), cefoperazone(CPZ), cefotaxime(CTX), piperacillin(PIPC), gentamicin(GM)との比較を行った。*Streptococcus pneumoniae*は全株が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、*Staphylococcus aureus*(MSSA)では0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられ、MRSAでは1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、グラム陽性球菌においては他の第三世代セフェム系抗生剤を上回る抗菌力を示した。*Haemophilus influenzae*のピークは0.05 $\mu\text{g/ml}$ でCTXより1管劣り、CAZを1管上回っていた。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*に対するMICのピークは、ともに0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下でCTXと同等で最も優れていた。*Pseudomonas aeruginosa*に対しては0.2 $\mu\text{g/ml}$ から100 $\mu\text{g/ml}$ 以上までの広い範囲に分布し、そのピーク値は1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 血中及び喀痰中移行濃度

びまん性汎細気管支炎2例に対する本剤1 gの点滴静注時の最高血中濃度は点滴終了直後に得られ、各々48 $\mu\text{g/ml}$, 74 $\mu\text{g/ml}$ であり、喀痰中濃度は1~2時間後にピークを示し、各々1.46 $\mu\text{g/ml}$, 6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 臨床効果及び副作用

呼吸器感染症を主とした34例に本剤1 gを1日2~3回投与(総量6~53 g)した時の臨床の有効率は88.2%であった。また消長が追えた起炎菌19株での除菌率は89.5%で*P. aeruginosa*の2株が除菌できなかった。副作用として自覚的症状では皮疹、発熱が各1例(5.9%)にみられ、臨床検査値異常は全体として32.4%に認め、肝障害8例、好酸球増多5例であったがいずれも軽度の異常であった。

Key words : Cefpirome, MIC, 喀痰移行, 呼吸器感染症

Cefpirome(CPR)はヘキスト社、ルセルユクラフ社で共同開発された新しい注射用セフェム系抗生剤であり、グラム陽性菌から陰性菌にわたる幅広い抗菌スペクトル

を有している¹⁾。今回我々は本剤の各種臨床分離株に対する抗菌力をceftazidime(CAZ), cefoperazone(CPZ), cefotaxime(CTX), piperacillin(PIPC), gentamicin(GM)

* 〒852 長崎市坂本町7-1

と比較検討するとともに、本剤を2例のびまん性汎細気管支炎患者に投与した後の血中濃度と喀痰内移行濃度の推移などについても検討を加えた。また呼吸器感染症患者を主とした34例に投与し、その臨床の有効率、細菌学的効果及び副作用について検討した。

I. 基礎的検討

1. 試験管内抗菌力

1) 使用菌株と薬剤

長崎大学附属病院中央検査部において呼吸器感染症患者から最近分離された15菌種450株(*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (MSSA), *S. aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Citrobacter freundii*各30株)について、MIC2000(ダイナテック社)を用いたマイクロブイオン希釈法によりCAZ, CPZ, CTX, PIPC, GM, CPRの6剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。基礎培地として、Muller Hinton broth(Difco)に Mg^{2+} および Ca^{2+} をそれぞれ25 mg/lと50 mg/lに加え、さらにブドウ糖(終濃度0.01%)と指示薬としてのフェノールレッド(終濃度0.01%)を加えたものを用い、*H. influenzae*のみはScaedler's broth 100 mlに対し、不活化馬溶血液(10 ml), vitamin K₁(0.5 μ l), NAD(50 mg), Fildes enrichment(15 ml), Mg^{2+} (25 mg), Ca^{2+} (50 mg)を添加したものを用いた。薬剤の培地含有濃度系列は100 μ g/mlを最高濃度とし、以下倍数系列を作製し、終濃度を0.025または0.05 μ g/mlとした。接種菌量は全て 10^6 CFU/mlとなるように調整して行った。本法と化学療法学会規定の寒天希釈法によるMIC値の相関性については、既に第30回日本化学療法学会総会において当教室の山口が報告したが、本法の成績は寒天平板希釈法の 10^6 CFU/ml接種時のものと良好な相関性が認められている。

2) 成績

各種臨床分離株に対する本剤とCAZ, CPZ, CTX, PIPC, GMのMIC値の分布をTable 1に示した。

*S. pneumoniae*全株に対して本剤は0.39 μ g/ml以下のMICを示し、CTX, PIPCと同等以上、CAZ, CPZと比し明らかに優れた成績であった。

*S. pyogenes*についても本剤は全株に対してMIC 0.025 μ g/ml以下であり、CTXと同等、他の4剤に比し明らかに優れていた。

S. aureus (MSSA)に対する本剤のMIC値のピークは0.39 μ g/mlにあり、GMに次いで強い抗菌力を示した。

S. aureus (MRSA)では、1.56 μ g/mlにMIC値のピーク

を示し他剤と比し2管以上優れた成績を示した。

*E. faecalis*に対するMIC値のピークは6.25 μ g/mlであり、PIPCに次いで抗菌力に優れていた。

*H. influenzae*に対するMIC値のピークは0.05 μ g/mlであり、CTXより1管劣り、CAZを1管上回る成績であった。

K. pneumoniae, *E. coli*に対するMIC値のピークはともに0.05 μ g/ml以下であり、CTXと同等以上で最も優れていた。

*E. cloacae*に対してもMIC値のピークは0.05 μ g/ml以下で、他剤より優れていた。

*P. mirabilis*に対しては、全菌株が0.1 μ g/ml以下で発育が阻止され、CAZ, CTXと同等、CPZ, PIPC, GMより2管以上優れた成績を示した。

*P. vulgaris*に対してはMIC値の分布が0.39 μ g/ml以下と6.25 μ g/ml以上の2群に分かれる傾向を示し、CAZより劣り、CTX, GMとほぼ同等の成績を示した。

*S. marcescens*に対するMIC値のピークは0.05 μ g/ml以下であり、最も優れた抗菌活性を示した。

*C. freundii*に対するMIC値のピークは0.05 μ g/ml以下であり、GMと並んで最も優れた抗菌活性を示した。

*P. aeruginosa*に対するMIC値は0.2 μ g/mlから100 μ g/ml以上までの広い範囲に分布し、そのピーク値は1.56 μ g/mlであった。CAZにやや劣り、CPZ, PIPC, GMとほぼ同等の抗菌活性を示した。

*A. calcoaceticus*に対するMIC値のピークは0.78 μ g/mlであり、GMに次いで優れた成績であった。

2. 血中及び喀痰中濃度

1) 方法

腎機能に著変を認めないびまん性汎細気管支炎患者2例を対象とした。本剤1 gを生理食塩水に溶解後約60分かけて点滴静注し、血中及び喀痰中濃度を測定した。点滴開始より1, 2, 4及び6時間目(うち1例は1, 2時間目のみ)に採血し、喀痰は1時間毎に全量を滅菌シャーレに採取した。測定は*Bacillus subtilis* ATCC6633株を検定菌としたbioassayにより行った。血中濃度測定の際には、抗生剤未投与の健常人血清にて、本剤の希釈を行って、標準曲線を作製し、喀痰中の濃度測定に際しては、喀痰に等量のpH6.0, 0.1 Mのリン酸緩衝液を加えてホモゲナイザーでよく混和したのち、冷却遠心機にて遠心しその上清を試験に供した。

2) 成績

成績をFig. 1に示した。血中濃度の最高値はいずれも点滴終了時にあり、各々48 μ g/ml, 74 μ g/mlであり、以後時間の経過とともに漸減した。喀痰中濃度は点滴終了1~2時間後に最高濃度を示し、各々1.46 μ g/ml, 6

Table 1-1. MICs of cefpirome and other antibiotics against clinical isolates

Strain (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. pneumoniae</i> (30)	cefpirome	22	4	3		1									
	ceftazidime		1	12	9	3	2	2		1					
	cefoperazone	5	15	6		1	2		1						
	cefotaxime	24	2	3			1								
	piperacillin	25	1	1		2		1							
	gentamicin								8	14	8				
<i>S. pyogenes</i> (30)	cefpirome	30													
	ceftazidime			30											
	cefoperazone		1	29											
	cefotaxime	30													
	piperacillin		30												
MSSA (30)	cefpirome				2	22	6								
	ceftazidime								5	24	1				
	cefoperazone						3	22	5						
	cefotaxime						2	26	1	1					
	piperacillin					4	5	6	13		1	1			
	gentamicin		13	11	1	1								4	
MRSA (30)	cefpirome					1	7	15	4	1		1	1		
	ceftazidime								1	1	14	9	2	3*	
	cefoperazone						1		3	16	4	2	1	3*	
	cefotaxime							3	3	16	5	1		2*	
	piperacillin					1			3	1	1	4	7	13*	
	gentamicin		2	1	1						1	5	4	11	5*
<i>E. faecalis</i> (30)	cefpirome			1	1	2	3	2	6	9	2	1	2	1*	
	ceftazidime						1	1	3	3		3	1	18*	
	cefoperazone									3	9	14	4		
	cefotaxime		1	2	3	2		3	1	1	3				14*
	piperacillin					2	5	8	14	1					
	gentamicin							5	7	10	1		1		6*
<i>H. influenzae</i> (30)	cefpirome	12	16	2											
	ceftazidime	4	4	19	3										
	cefoperazone	24	2	3	1										
	cefotaxime	30													
	piperacillin	23	1	1							2		3		
	gentamicin				1	7	20	2							
<i>K. pneumoniae</i> (30)	cefpirome		30												
	ceftazidime		3	20	7										
	cefoperazone			10	19	1									
	cefotaxime		30												
	piperacillin							4	13	13					
	gentamicin				20	10									
<i>E. coli</i> (30)	cefpirome		27		2		1								
	ceftazidime		4	23	3										
	cefoperazone		7	8	1	4	5	1	1	3					
	cefotaxime		27	2		1									
	piperacillin					1	10	4			2		4	3	6
	gentamicin					22	6								

*: $\geq 100\mu\text{g/ml}$

状および量, ③その他の呼吸器症状(咳嗽, 胸痛, 呼吸困難の有無など)の経過を注意深く観察して, 総合的に著効(+++), 有効(++), やや有効(+)及び無効(-)の4段階にて判定した。

3) 副作用の検討

自覚症状として, 食思不振, 悪心, 嘔吐, めまい, 発疹などにつき, 臨床検査値に関しては, 検血一般(RBC, WBC, Thrombocyte, Hb, Ht), 肝機能(GOT, GPT, Al-P), 腎機能(BUN, Creatinine)を中心に, 本剤投与前後の変動について検討を加えた。

2. 成績

1) 臨床効果

Table 2に, 症例毎に投与量や検査成績の一部, 臨床成績や副作用を一括して示し, さらにTable 3には, 各疾患ごとの臨床成績をまとめて示した。総合的には, 著効5例, 有効25例, やや有効2例, 無効2例で全体の有効

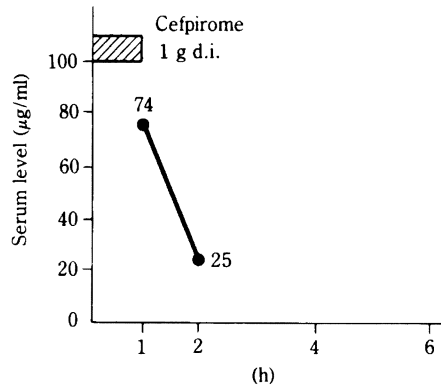
率は88.2%(31例中30例)であった。対象とした症例の中では肺炎の23例が最も多かったが, そのうちの21例(91.3%)が有効以上の成績であった。慢性気道感染症の急性増悪例では9例中8例(88.9%)が有効以上の成績であった。

2) 細菌学的効果

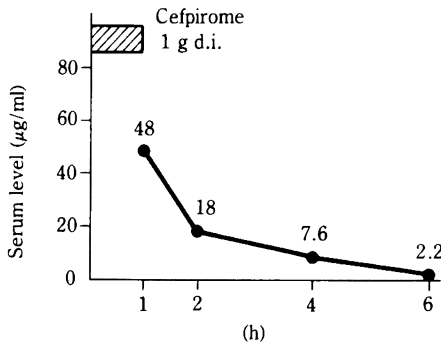
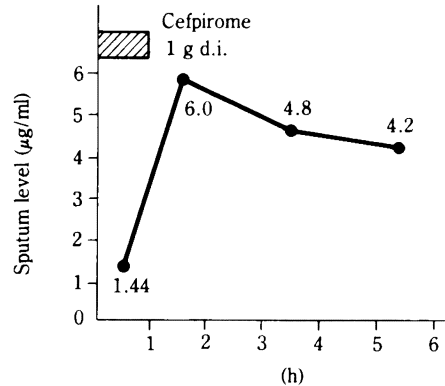
本剤投与前後における細菌の消長をみてみると(Table 2, 4), 本剤投与前20例に起炎菌が証明された。内訳は *H. influenzae* 9例, *S. pneumoniae* 5例, *P. aeruginosa* 3例, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli* 各1例であった。*P. aeruginosa* 感染3例のうち除菌できたのは1例のみであったが, 他の17例はすべて除菌され, 全体的には89.5%の除菌率であった。なお, No. 4の症例では *H. influenzae* から治療後 *E. faecalis* へ菌交代を認めた。

3) 症例

次に良好な経過を示した2症例を提示する。



a) Case 1, 52 y.o. male, diffuse panbronchiobitis



b) Case 2, 48 y.o. male, diffuse panbronchiobitis

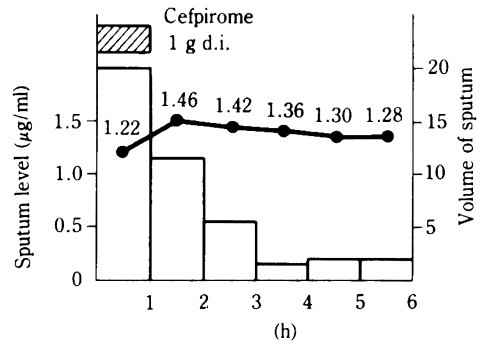


Fig. 1. Sputum and serum levels of cefpirome.

Table 2-1. Clinical and bacteriological efficacy of cefpirome treatment

No.	Age (y) Sex	Diagnosis (underlying disease)	Dose (days) total	Isolated organisms	BT (°C)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (1 h)	Clinical efficacy*	Side-effects
1	70 F	pneumonia (bronchiectasis)	1.0 g × 2 (9) 17.0 g	<i>P. aeruginosa</i> (4×10^6) ↓ normal flora	36.6 ↓ 36.2	8600 ↓ 6600	1 + ↓ (-)	52 ↓ 38	++	(-)
2	49 M	pneumonia	1.0 g × 3 1.0 g × 2 (20) 53.0 g	normal flora	37.5 ↓ 37.1	11800 ↓ 4800	6 + ↓ (-)	46 ↓ 38	*	GPT 10 → 55
3	66 F	pneumonia	1.0 g × 2 (20) 40.0 g	<i>H. influenzae</i> (*) ↓ <i>Candida</i>	37.9 ↓ 36.7	26100 ↓ 7800	4 + ↓ (-)	93 ↓ 13	++	(-)
4	89 M	pneumonia	1.0 g × 2 (15) 28.0 g	<i>H. influenzae</i> (5×10^7) ↓ <i>E. faecalis</i> (4.1×10^5)	36.2 ↓ 36.2	9300 ↓ 8800	13.6 ↓ < 0.3	118 ↓ 75	++	GOT 42 → 94 GPT 39 → 56
5	45 M	pneumonia	1.0 g × 2 (15) 28.0 g	normal flora ↓ <i>P. aeruginosa</i> (4.1×10^3) <i>E. cloacae</i> (2×10^3) <i>E. faecalis</i> (2.2×10^6)	36.2 ↓ 36.1	8400 ↓ 4000	4.5 ↓ < 0.3	45 ↓ 10	++	GOT 24 → 56 GPT 22 → 83 eosino 0 → 8
6	28 M	pneumonia	1.0 g × 2 (15) 28.0 g	<i>S. pneumoniae</i> (3.7×10^6) ↓ normal flora	39.9 ↓ 36.8	18000 ↓ 5400	14.9 ↓ < 0.3	54 ↓ 7	*	(-)
7	64 M	pneumonia (asthma)	1.0 g × 2 (14) 27.0 g	<i>S. pneumoniae</i> (++) ↓ normal flora	38.8 ↓ 36.8	16900 ↓ 3500	6 + ↓ 1 +	100 ↓ 58	++	skin eruption
8	62 F	pneumonia	1.0 g × 2 (13) 26.0 g	normal flora	37.8 ↓ 36.4	9200 ↓ 4100	5 + ↓ 1 +	30 ↓ 10	++	fever GOT 17 → 45 GPT 26 → 48
9	40 M	pneumonia	1.0 g × 2 (12) 22.0 g	normal flora	37.1 ↓ 36.4	7200 ↓ 4300	2 + ↓ (-)	40 ↓	++	(-)
10	27 F	pneumonia	1.0 g × 2 (5) 9.0 g	normal flora ↓ normal flora	40.9 ↓ 36.8	16600 ↓ 4200	6 + ↓ +	37 ↓	++	(-)
11	26 F	pneumonia	1.0 g × 2 (14) 27.0 g	<i>H. influenzae</i> ↓ (4×10^5) normal flora	37.2 ↓ 37.1	7900 ↓ 6100	5 + ↓ ±	108 ↓ 26	*	eosino 1 → 14
12	70 M	pneumonia (bronchiectasia)	1.0 g × 2 (3) 6.0 g	<i>S. pneumoniae</i> (*) ↓ normal flora	38.1 ↓ 38.3	20700 ↓ 7300	6 + ↓			(-)
13	67 M	pneumonia (lung cancer)	1.0 g × 2 (15) 30.0 g	<i>H. influenzae</i> (10^7) ↓ normal flora	38.8 ↓ 36.8	9900 ↓ 5600	6 + ↓ 1 +	119 ↓ 106	++	(-)

*++: excellent ++: good +: fair -: poor

Table 2-2. Clinical and bacteriological efficacy of ceftriome treatment

No.	Age (y) Sex	Diagnosis (underlying disease)	Dose (days) total	Isolated organisms	BT (°C)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (1 h)	Clinical efficacy*	Side-effects
14	27 F	pneumonia	1.0 g × 2 (8) 16.0 g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ (-)	40.0 ↓ 36.3	15100 ↓ 4000	6 + ↓ 2 +	140 ↓ 128	+	(-)
15	46 F	pneumonia (bronchial athma)	1.0 g × 2 (14) 28.0 g	normal flora	37.2 ↓ 36.7	8700 ↓ 10900	6 + ↓ (-)	47 ↓ 10	+	(-)
16	67 F	pneumonia	1.0 g × 2 (14) 28.0 g	<i>K. pneumoniae</i> (**) ↓ normal flora	37.4 ↓ 36.3	10600 ↓ 3100	5 + ↓ 1 +	58 ↓ 55	+	(-)
17	78 F	pneumonia (chronic bronchitis)	1.0 g × 2 (10) 20.0 g	<i>S. pneumoniae</i> (*) ↓ normal flora	37.2 ↓ 36.6	18100 ↓ 7100	5 + ↓ (-)	126 ↓ 124	+	(-)
18	60 M	lung abscess (gastric cancer)	1.0 g × 2 (8) 14.0 g	normal flora	38.2 ↓ 37.1	8000 ↓ 9900	4 + ↓ 2 +	130 ↓ 146	+	(-)
19	73 M	pneumonia (chronic bronchitis)	1.0 g × 2 (14) 28.0 g	normal flora	37.7 ↓ 38.0	5100 ↓ 3700	3 + ↓ ±	55 ↓ 82	+	(-)
20	71 M	chronic bronchitis	1.0 g × 2 (8) 16.0 g	<i>H. influenzae</i> (*) ↓ (-)	37.5 ↓ 36.4	13400 ↓ 7900	6 + ↓ 3 +	74 ↓ 88	+	(-)
21	40 M	diffuse panbronchiolitis	1.0 g × 2 (7) 14.0 g	<i>H. influenzae</i> (3 × 10 ⁸) ↓ normal flora	37.3 ↓ 36.6	5900 ↓ 7800	2 + ↓ (-)	60 ↓ 26	+	(-)
22	40 F	bronchiectasis	1.0 g × 2 (11) 21.0 g	<i>P. aeruginosa</i> (*) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (*)	37.4 ↓ 36.8	7900 ↓ 8200	3 + ↓ 1 +	137 ↓ 105	+	(-)
23	62 F	diffuse panbronchiolitis	1.0 g × 2 (19) 38.0 g	<i>P. aeruginosa</i> (**) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (*)	37.5 ↓ 37.3	12300 ↓ 10000	1 + ↓ 2 +	65 ↓ 72	-	(-)
24	38 M	diffuse panbronchiolitis	1.0 g × 2 (10) 20.0 g	<i>H. influenzae</i> (5 × 10 ⁸) ↓ (-)	37.8 ↓ 36.8	11500 ↓ 5900	4 + ↓ (-)	45 ↓ 19	+	(-)
25	30 M	diffuse panbronchiolitis	1.0 g × 2 (15) 29.0 g		37.6 ↓ 36.5	7700 ↓ 7800	6 + ↓ 1 +	↓ ↓ 21	*	eosino 0 → 9
26	47 M	diffuse panbronchiolitis (chronic renal failure)	2.0 g × 2 (9) 36.0 g	normal flora	37.4 ↓ 36.6	14000 ↓ 13900	6 + ↓ 2 +	84 ↓ ↓	+	(-)
27	32 M	sepsis (hepatic failure)	1.0 g × 2 (15) 28.0 g	<i>E. coli</i> ↓ (-)	38.5 ↓ 37.6	6700 ↓ 4000	1 + ↓ 1 +	29 ↓ 22	+	(-)

*#: excellent ++: good +: fair -: poor

症例1(No. 6): 28歳, 男性(Fig. 2)

臨床診断: 肺炎, 気管支喘息

気管支喘息の診断の下に, 外来にてプレドニン5mg/日の投与を受けていた。昭和63年2月13日より39℃の発熱, 咽頭痛, 咳嗽, 喀痰が出現。同2月18日胸部X線写真上, 右中下肺野, 左下肺野に浸潤影を認めたため, 精査治療目的にて当科入院。入院時, 体温39.9℃, 白血球18000/mm³(好中球89.5%), CRP 14.9 mg/dl, 血沈54 mm/hと著明な炎症所見を認め, 喀痰より*S. pneumoniae*が証明された。本菌による肺炎と診断し, 本剤1日2g投与開始した。開始翌日より解熱, 咳嗽, 喀痰も次第に改善傾向を認め, 投与3日目の喀痰培養にて菌は消失した。胸部X線写真上でも明らかな改善傾向がみられ, 炎症所見も投与8日目には白血球5300/mm³, CRP 0.3 mg/dl以下, 血沈25 mm/hと著明な改善を示し著効と判定した。

症例2(No. 24): 38歳, 男性(Fig. 3)

臨床診断: びまん性汎細気管支炎

数年来, 咳嗽, 膿性痰を認めていた。昭和62年頃より喀痰量の増加, 呼吸困難を認めるようになった。昭和63年1月10日頃より発熱, 胸部異常影を認め, 急性増悪の診断の下に, 本剤1日2gの点滴静注を開始した。喀痰培養にて*H. influenzae*が 5×10^8 /ml分離され, 白血球11500/mm³, CRP 4+, 血沈45 mm/hと強い炎症所見を示していた。経過表に示したごとく, 投与4日目より解熱, 喀痰量の減少傾向を認め, 投与8日目には白血球5900/mm³, CRP(-)と改善し, 有効と判定した。

4) 副作用

対象34症例の血液検査, 肝機能検査及び腎機能検査の推移をFig.4に示した。自他覚症状としては, 34例中2例(5.9%)に認め, 皮疹, 発熱の各1例ずつであった。臨床検査値異常は34例中11例(32.4%)に認め, 軽度の肝障害8例, 好酸球増多5例(うち2例は両者を合併)であった。

Ⅲ. 考 察

新しく開発された注射用セフェム系抗生剤CPRは従来

Table 2-3. Clinical and bacteriological efficacy of cefpirome treatment

No.	Age (y) Sex	Diagnosis (underlying disease)	Dose (days) total	Isolated organisms	BT (°C)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (1 h)	Clinical efficacy*	Side-effects
28	23 M	pneumonia	1.0 g × 2 (9) 18.0 g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ sputum (-)	38.9 ↓ 36.8	11700 ↓ 4200	2 + ↓ (-)	30 ↓ 12	++	(-)
29	34 M	pneumonia	1.0 g × 2 (7) 14.0 g	normal flora	37.2 ↓ 35.7	6900 ↓ 6400	+ ↓ (±)	28 ↓ 25	*	GOT 25 → 47 GPT 27 → 73
30	79 M	bronchiectasis	1.0 g × 2 (15) 28.0 g	<i>S. aureus</i> (++) ↓ normal flora	36.8 ↓ 36.4	10000 ↓ 5200	11.4 ↓ 0.88	110 ↓ 122	++	eosino 8%(416/mm ³) GOT 20 → 81 GPT 11 → 78
31	68 M	pneumonia (asthma)	1.0 g × 2 (14) 27.0 g	normal flora ↓ normal flora	35.8 ↓ 36.0	7100 ↓ 6100	14.2 ↓ 0.43	↓ ↓ 35	++	GPT 11 → 51
32	37 F	pneumonia	1.0 g × 2 (14) 28.0 g	normal flora ↓ normal flora	37.0 ↓ 36.4	9800 ↓ 3900	2.4 ↓ 0.4	105 ↓ 15	++	eosino 11%(396/mm ³)
33	78 M	pneumonia	1.0 g × 2 (14) 28.0 g	normal flora ↓ normal flora	37.4 ↓ <36.5	7900 ↓ 4600	15.2 ↓ 0.4	40 ↓ 9	+	GPT 17 → 43
34	68 M	bronchiectasis	1.0 g × 2 (11) 21.0 g	<i>H. influenzae</i> (4×10^8) ↓ normal flora	39.2 ↓ 36.7	6500 ↓ 6500	3 + ↓ 1 +	100 ↓ 64	++	(-)

*++: excellent ++: good +: fair -: poor

の第3世代セフェム系抗生剤のグラム陰性桿菌に対する抗菌力に加え、比較的弱いとされてきたブドウ球菌をはじめとするグラム陽性球菌に対しても第2世代セフェム系抗生剤と同等の抗菌力が期待される薬剤である。本剤の薬理学的特徴として①7位にaminothiazolyl基、3位にcyclopentenopyridine基を有し、② β -lactamaseに対して安定で、その親和性は低く、③健康人における血中半減期は約1.7時間であり、24時間以内に80～95%が未変化体のまま尿中に排泄される、などがあげられている。

本剤の抗菌活性について、教室保存の呼吸器感染症由来の臨床分離株を対象として、MIC測定を行った。まずグラム陽性菌についてであるが、特にMRSAに対して他の第3世代セフェム系抗生剤と比べ2管以上優れたMIC値を示したのをはじめ、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*では他剤と同等かそれ以上、MSSAではGMについて優れた成績であった。*E. faecalis*ではPIPCに次ぐ抗菌力を示した。

次にグラム陰性桿菌に対しては*K. pneumoniae*、*E. coli*、*E. cloacae*、*P. mirabilis*、*S. marcescens*では、他剤と同等あるいはそれ以上の優れた成績を示し、*H. influenzae*ではCTXに次ぎ、*P. vulgaris*ではCAZに次ぎ、*C. freundii*ではGMに次いで優れた抗菌力を示した。

ブドウ糖非発酵菌ではまず*P. aeruginosa*に対してはCAZに次ぎ、*A. calcoaceticus*ではGMに次いで優れていた。

以上の成績より、グラム陰性桿菌はもとより、従来第3世代セフェム系抗生剤の課題とされてきたグラム陽性球菌、特に黄色ブドウ球菌に対して強い抗菌活性を有することが確認された。

びまん性汎細気管支炎2例に本剤1gを点滴静注した場合の血中濃度及び喀痰内濃度の検討では、最高血中濃度はいずれも点滴終了時にあり、48 $\mu\text{g/ml}$ 、74 $\mu\text{g/ml}$ と十分高い値が得られた。一方、喀痰内濃度については1.46 $\mu\text{g/ml}$ 、6 $\mu\text{g/ml}$ と他のセフェム系抗生物質に比し良好な喀痰内移行を示した。臨床的には、34例を対象として本剤の治療効果につき検討を行った。全体では34例中30例が有効以上で、有効率は88.2%であった。疾患別にみると、急性肺感染症の肺炎及び肺化膿症では24例中21例、87.5%の有効率、気管支拡張症や、びまん性汎細気管支炎などの慢性気道感染症では9例中8例、88.9%の有効率であり、抗菌力を反映して肺炎、慢性気道感染症ともに良好な成績が得られた。臨床的に無効であったものが、今回の検討では肺炎1例、びまん性汎細気管支炎1例存在した。それらの背景を検討してみると、肺炎例では基礎に気管支拡張症を有した高齢者が数年来急性増悪を繰り返しており、加えて全身状態もやや不良であったことが本剤への反応が悪かった一因と思われた。一方、びまん性汎細気管支炎例では、胸部X線上では軽

Table 3. Clinical efficacy of cefpirome treatment

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total (efficacy rate)
Pneumonia	4	17	1	1	21/23 (91.3%)
Lung abscess			1		0/ 1
Chronic bronchitis		1			1/ 1
Bronchiectasis		3			3/ 3
DPB	1	3		1	4/ 5
Sepsis		1			1/ 1
	5	25	2	2	30/34 (88.2%)

DPB: diffuse panbronchiolitis

Table 4. Bacteriological efficacy of cefpirome

	Eradicated	Decreased	Persisted	Unknown	Eradication rate
<i>H. influenzae</i>	9				
<i>S. pneumoniae</i>	4			(1)	
<i>S. aureus</i>	1				
<i>K. pneumoniae</i>	1				
<i>E. coli</i>	1				
<i>P. aeruginosa</i>	1		2		
	17	0	2	(1)	17/19 (89.5%)

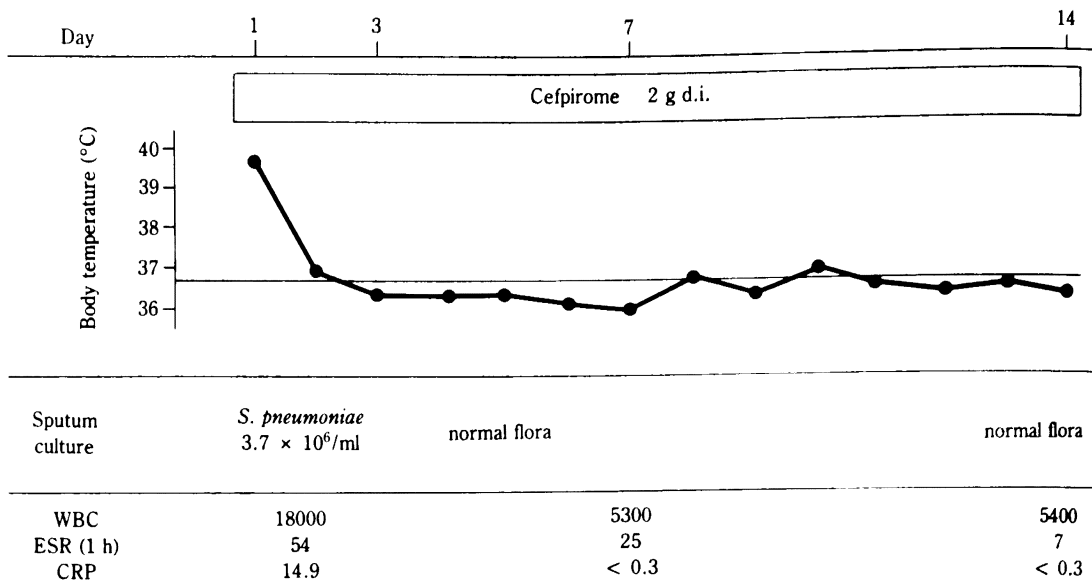


Fig. 2. Case 6, 28 y.o. male, pneumonia.

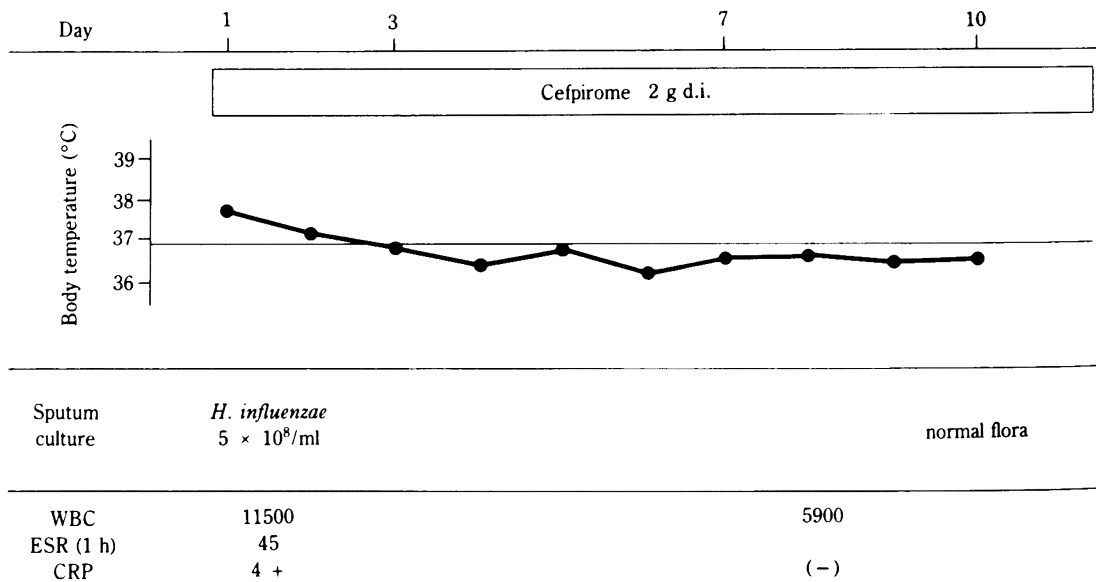


Fig. 3. Case 24, 38 y.o. male, diffuse panbronchiolitis.

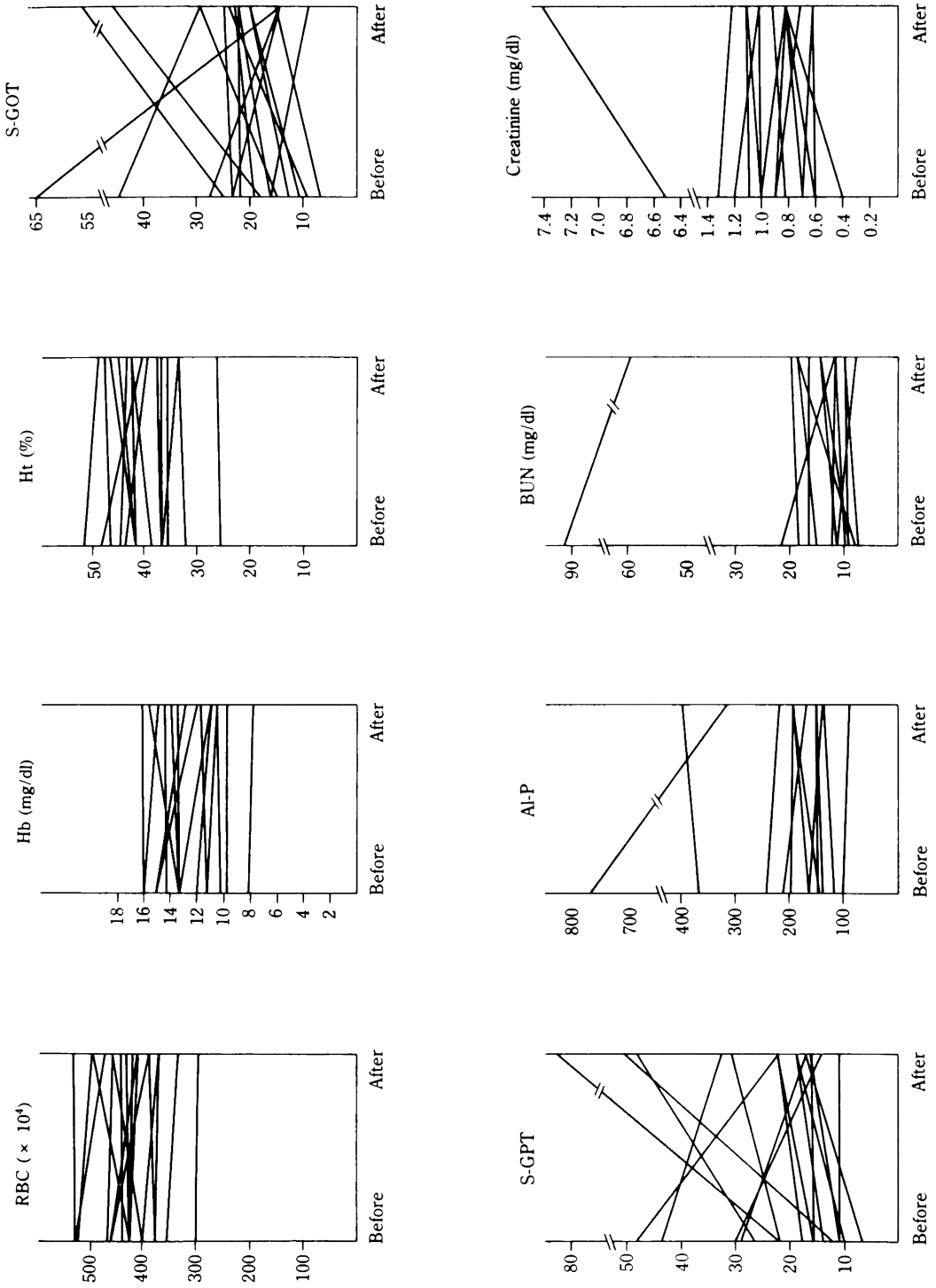


Fig. 4. Laboratory data of before and after administration with cefpirome.

度の改善を認めたが、臨床症状、炎症所見には明らかな変化を認めず、喀痰中の *P. aeruginosa* は持続して検出された。

副作用では、自覚症状として、皮疹、発熱を各1例ずつ(5.9%)に認めたが、投与終了あるいは中止により消失した。臨床検査値異常は、34例中11例(32.4%)に出現し、肝障害が8例、好酸球増多が5例(うち2例は両者の合併)であった。肝障害は全例トランスアミナーゼ100 IU/ml以下の軽度上昇であり、好酸球増多も同様に軽度であった。上記症例のうち経過が追跡できたのは副作用2件、臨床検査値異常5件であったが、皮疹例は投与終了後軽快、発熱例は投与中止後軽快、肝障害1件は投与終了後も持続、1件は終了後速やかに軽快、好酸球

増多2件は終了後正常化、1件は薬剤投与中に正常化を認めた。またこれらの症例の中で副作用のため投与中止を余儀なくされたのは、発熱をきたした1例のみで、他は継続投与が可能であった。

以上の成績より、本剤の臨床的及び細菌学的効果は優れたものであり、呼吸器感染症に対して有効かつ安全な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) HR-810概要。ヘキストジャパン株式会社、日本セルセル株式会社
- 2) 山口恵三：マイクロブイヨン希釈法(MIC2000)による細菌感受性試験。Chemotherapy 30: 1515~1516, 1982

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIROME IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROSHI YAMADA, TATSUYA KATSUMATA, AKIRA YASUOKA, YASUMASA DOUTSU, SHIGERU KOHNO, MASAKI HIROTA and KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University,
7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

CHIKAKO MOCHIDA, KAZUYUKI SUGAHARA and KEIZO YAMAGUCHI
Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

TOSHIAKI HAYASHI, TAKASHI SUYAMA and KIYOYASU FUKUSHIMA
Related Hospitals of Nagasaki University

Cefpirome (CPR), a new cephem antibiotic was basically and clinically evaluated to provide the following results.

1. Antimicrobial activity: CPR showed excellent activity against not only Gram-negative rods but also Gram-positive cocci, especially methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Its activity against *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* and *Citrobacter freundii* was in general equal or superior to that of ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX), piperacillin (PIPC) and gentamicin (GM).

2. CPR levels in serum and sputum: 1 g of CPR was drip infused for 1 h to two patients with diffuse panbronchiolitis to measure its serum and sputum levels by bioassay. Peak serum levels were 48 µg/ml and 74 µg/ml at the end of drip infusion. Peak sputum levels were 1.46 µg/ml and 6 µg/ml at 1-2 h after infusion.

3. Clinical evaluation and adverse reactions: 34 patients (33 with respiratory infection and 1 with sepsis) were treated with 2-3 g daily of CPR for 3-20 days. The clinical efficacy rate was 88.2% (acute pneumonia 87.5%, chronic respiratory tract infection 88.9%). The bacteriological efficacy rate was 89.5%. Skin eruption and fever developed in one patient each. Mild elevation of S-GOT and GPT was noted in eight and eosinophilia in five patients (and both in two patients). Most of these abnormalities disappeared after cessation of the treatment. We therefore consider CPR a useful antibiotic agent for bacterial respiratory infections.