

呼吸器感染症におけるCefpiromeの基礎的・臨床的研究

吉田俊昭・永武 毅・宍戸春美*・秋山盛登司・隆杉正和

田口幹雄・渡辺貴和雄・松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科*

#国立療養所東京病院呼吸器内科

Cefpirome(CPR)は、cephem環の7位に2-amino-thiazolylmethoxyimino基を有するいわゆるoxime型に属し、3位にcyclopentenopyridine基を導入した新しい注射用セフェム系抗生物質である。

本剤の呼吸器病原細菌に対するMICは、肺炎球菌37株で $\leq 0.006 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ 、インフルエンザ菌34株で $\leq 0.003 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、ブランハメラ・カタラーリス28株で $0.025 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、肺炎桿菌19株で $0.006 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。黄色ブドウ球菌123株と緑膿菌20株のMICは2峰性を示し、そのピーク値は各々1.56、12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

呼吸器感染症患者6症例における血中、喀痰中、局所痰中および尿中濃度を測定した。CPR 1g点滴静注時の血清中ピーク値は $48 \sim 68.7 \mu\text{g/ml}$ (平均 $55.6 \mu\text{g/ml}$)、血中半減期は1.3~1.6時間 (平均1.4時間)、喀痰中ピーク値は $1.26 \sim 1.76 \mu\text{g/ml}$ (平均 $1.51 \mu\text{g/ml}$)、喀痰中移行率は1.83~3.67% (平均2.81%)で、局所痰中濃度は $3.08 \mu\text{g/ml}$ であった。また尿中回収率は85.7%であった。

呼吸器感染症16症例において本剤の点滴静注投与を行い、その臨床効果は著効6例、有効9例、無効1例で、有効率93.8%と高率であった。起炎菌の決定された14例16株における除菌率は100%と極めて優れた成績であった。

副作用は認められなかった。臨床検査値異常としてGOT、GPT上昇、尿タンパク陽性、赤血球数減少、白血球数減少、好酸球増多が各1例にみられたが、何れも軽症であった。

以上の成績からCPRは幅広い抗菌スペクトルを有し、呼吸器感染症に対し極めて有用性の高い薬剤と結論される。

Key words : Cefpirome, 呼吸器感染症, 抗菌力, 体内動態

第三世代セフェム剤の開発は、近年呼吸器感染症の化学療法上重要となっている緑膿菌や黄色ブドウ球菌、とりわけmethicillin耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対する抗菌力を高めるべく努力されている。これらの起炎菌に対して有用とされる抗生剤として現在臨床応用されているものにceftazidime(CAZ)¹⁾、cefuzonam(CZON)²⁾、imipenem/cilastatin(IPM/CS)³⁾などがある。

Cefpirome(CPR)はヘキスト社(西独)、ルセル・ユクラフ社(仏)により共同開発された注射用第三世代セフェム剤であり、その化学構造はcephem環の7位に2-amino-thiazolylmethoxyimino基を有するいわゆるoxime型に属し、3位にcyclopentenopyridine基を配している。本剤は、黄色ブドウ球菌、緑膿菌をはじめとするグラム陽性菌、陰性菌に対して広域抗菌スペクトルを有し、優れた抗菌力を示す。

そこで、私共は呼吸器感染症における本剤の位置づけをすべく、臨床分離菌に対する*in vitro*抗菌力と血中、尿中、喀痰および局所痰中濃度を検討し、さらに16症例

の呼吸器感染症患者に対する本剤の臨床的有用性を検討したので報告する。

I. 材料および方法

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

1986~1987年に喀痰定量培養¹⁾を用いて呼吸器感染症患者より 10^7 CFU/ml以上に分離された病原性の明確な肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*) 37株、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*) 123株、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*) 34株、ブランハメラ・カタラーリス(*Branhamella catarrhalis*) 28株、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*) 19株、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*) 20株を用いて、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。接種菌液は、肺炎球菌とブランハメラ・カタラーリスでは5%馬脱線維素血液加Mueller-Hinton Broth [BBL]、インフルエンザ菌は5%家兎消化血液加Brain Heart Infusion Broth [BBL] (Fildes Broth)、その他の菌種はMueller-Hinton Brothを用いて、37°C 18時

* 〒852 長崎市坂本町12-4

間培養後に各々同一の液体培地にて 10^6 CFU/mlに希釈して作製した。感受性測定用培地は肺炎球菌とブランハメラ・カタラーリスには5%馬脱線維素血液加Mueller-Hinton Agar [BBL], インフルエンザ菌には5%家兔消化血液加Brain Heart Infusion Agar [BBL] (Fildes Agar), その他の菌種にはMuller-Hinton Agar [BBL]を用い, タイピング・アパラーツD型〔武藤器械〕改良

型にて被験菌を接種し, 37℃18時間培養してMICを測定した。

2. 臨床例における血清中, 尿中, 喀痰中および局所痰中濃度測定

CPRの濃度測定は*Bacillus subtilis* ATCC6633を検定菌とし, 0.2%クエン酸ナトリウム加Trypticase-Soy Agarを検定培地とする力価検定プレート〔日本医科器械製作

Table 1. Activity of cefpirome and others against clinical isolates

Strain (No.)	Drug	MIC (μ g/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₈₀
<i>S. pneumoniae</i> (37)	cefpirome	$\leq 0.006 \sim 0.39$	0.025	0.05
	piperacillin	$\leq 0.006 \sim 3.13$	0.05	0.1
	cefazolin	$\leq 0.006 \sim 12.5$	0.1	0.2
	cefotiam	$\leq 0.006 \sim 12.5$	0.2	0.39
	cefmenoxime	$\leq 0.006 \sim 1.56$	0.013	0.05
	ceftazidime	0.05 ~ 12.5	0.2	0.78
<i>S. aureus</i> (123)	cefpirome	0.39 $\sim 100 \leq$	6.25	50
	methicillin	0.39 $\sim 100 \leq$	6.25	100 \leq
	piperacillin	1.56 $\sim 100 \leq$	50	100 \leq
	cefazolin	0.2 $\sim 100 \leq$	12.5	100 \leq
	cefotiam	0.39 $\sim 100 \leq$	6.25	100 \leq
	cefmenoxime	0.78 $\sim 100 \leq$	12.5	100 \leq
	cefuzonam	0.39 $\sim 100 \leq$	25	100 \leq
	flomoxef	0.2 $\sim 100 \leq$	1.56	50
<i>H. influenzae</i> (34)	cefpirome	$\leq 0.003 \sim 0.2$	0.05	0.1
	piperacillin	$\leq 0.003 \sim 6.25$	0.025	0.1
	cefazolin	0.05 ~ 25	12.5	12.5
	cefotiam	$\leq 0.003 \sim 6.25$	0.78	1.56
	cefmenoxime	$\leq 0.003 \sim 0.025$	0.013	0.013
	ceftazidime	$\leq 0.003 \sim 0.2$	0.1	0.2
<i>B. catarrhalis</i> (28)	cefpirome	0.025 ~ 6.25	0.78	1.56
	piperacillin	0.025 ~ 12.5	0.39	0.78
	cefazolin	0.2 ~ 25	3.13	6.25
	cefotiam	0.05 ~ 3.13	0.78	1.56
	cefmenoxime	0.003 ~ 0.39	0.2	0.39
	ceftazidime	0.013 ~ 0.2	0.05	0.1
<i>K. pneumoniae</i> (19)	cefpirome	0.006 ~ 0.39	0.05	0.39
	piperacillin	1.56 $\sim 100 \leq$	12.5	25
	cefazolin	0.78 ~ 12.5	1.56	6.25
	cefotiam	0.025 ~ 3.13	0.2	0.78
	cefmenoxime	0.013 ~ 0.78	0.1	0.39
	ceftazidime	0.05 ~ 1.56	0.2	0.78
<i>P. aeruginosa</i> (20)	cefpirome	0.78 $\sim 100 \leq$	12.5	25
	piperacillin	0.78 $\sim 100 \leq$	6.25	25
	ceftazidime	0.78 $\sim 100 \leq$	3.13	12.5
	cefsulodin	0.78 $\sim 100 \leq$	6.25	25
	gentamicin	0.39 $\sim 100 \leq$	1.56	12.5
	amikacin	0.39 ~ 50	6.25	12.5

所]を用いた薄層カップ法によるbioassay法にて行った。標準液希釈系列の作製には、血清中濃度測定用にMoni-Trol I(DADE)を用い、その他の検体測定用にリン酸緩衝液(PBS: pH6.0, 1/15M)を用いた。尚、喀痰は20%N-acetyl cystein溶液を喀痰量の1/5量を加えてホモジナイズして測定に供した。

3. 臨床検討

1) 対象症例

1987年8月から1989年4月までに当科入院中の患者であった慢性気管支炎4例、気管支拡張症4例、肺炎2例、気管支肺炎1例、急性気管支炎1例と慢性肺気腫および気管支喘息の感染例各々3例、1例の計16症例の呼吸器感染症に対してCPRを投与した。対象症例は男性、女性各々8例で、その年齢は28歳から82歳に分布していた。

2) 投与方法、投与量および投与期間

呼吸器感染症に対するCPRの投与量および投与方法は本剤1回1g, 1日2回の点滴静注とした。投与期間は4~24日間で、その大半は6~7日間であった。

3) 臨床効果判定

全症例において、本剤投与前、投与中、投与後に可能な限り喀痰のグラム染色および定量培養を行って起炎菌の決定とその消長を調べ、自覚的所見や臨床検査所見に基づき、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階で判定した。尚、慢性気道感染症においては当科の判定基準⁵⁾により判定した。

4) 副作用および臨床検査値の異常

自覚的臨床症状の詳細な観察を行うとともに血液学的検査、肝腎機能検査、尿検査等を実施し、本剤投与後の副作用および臨床検査値異常の有無を検討した。

II. 成績

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力(Table 1)

肺炎球菌37株に対するCPRのMICは全株が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、そのMIC₅₀値は0.025 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₈₀値も0.05 $\mu\text{g/ml}$ と極めて優れており、cefmenoxime(CMX)とはほぼ同等の成績で他の β -ラクタム剤と比較しても優れていた。黄色ブドウ球菌123株に対するCPRのMIC分布は明確な二峰性を示していたが、MIC₅₀値でみるとmethicillin(DMPPC)、cefotiam(CTM)と同等で、CZONより優れflomoxef(FMOX)より劣っていた。また、本剤に50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌49株中43株はMRSAであったが、MRSAのうち2株は本剤に感受性を示した。インフルエンザ菌に関しては、本剤のMICは34株全株が0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、CMXより劣っているもののCAZより優れていた。ブランハメラ・カタラーリス28株に対するCPRのMICは0.025~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布しそのMIC₅₀値は0.78 $\mu\text{g/ml}$ でCTMと同等であったが、CMX、CAZより

劣っていた。肺炎桿菌については、本剤のMICは19株全株が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、MIC₅₀値も0.05 $\mu\text{g/ml}$ と極めて優れており、CMX、CAZと比較してもよい成績であった。緑膿菌20株に対するCPRのMICは0.78~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に幅広く分布し、そのMIC₅₀値は12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、gentamicin(GM)、CAZをはじめとする抗緑膿菌活性を有する抗生剤と比較して劣るものであった。

2. 臨床症例における体内濃度

呼吸器感染症6例にCPR 1gを点滴静注し、その血中、喀痰中、局所痰中および尿中濃度を測定した。症例1と症例8における血中濃度と半減期をFig. 1に、症例10における血中、喀痰中濃度および尿中回収率をFig. 2に示した。また、症例11と症例12における喀痰中濃度をFig. 3, 4に示し、症例16における喀痰中および局所痰中濃度をFig. 5に示した。本剤1g投与時の血中ピーク濃度は48~68.7 $\mu\text{g/ml}$ (平均55.6 $\mu\text{g/ml}$)、血中半減期は1.3~1.6時間(平均1.4時間)であった。喀痰中濃度のピーク値は1.26~1.76 $\mu\text{g/ml}$ (平均1.51 $\mu\text{g/ml}$)で、喀痰中移行率は1.83~3.67% (平均2.81%)であった。症例16における局所痰中濃度は3.08 $\mu\text{g/ml}$ で、喀痰中濃度のピーク値1.26 $\mu\text{g/ml}$ を上回っていた。また、本剤1g投与後10時間までの尿中回収率は85.7%であった。尚、今回体内動態を検討しえた6症例の起炎菌は全て除菌された。

3. 臨床検討成績

CPRで治療を行った呼吸器感染症16症例の概要をTable 2に、本剤投与前後の臨床検査成績をTable 3に示した。

1) 臨床効果

16症例における臨床効果は、著効6例、有効9例、無効1例で、有効以上の有効率は93.8%と極めて高率であった。疾患別では慢性気管支炎4例と気管支拡張症4例は全例有効以上で、慢性肺気腫および気管支喘息の感染例4例も有効以上であった。気管支肺炎と急性気管支炎各1例には有効であったが、2例の肺炎のうち1例は無効であった。無効であった症例3は39℃の発熱、膿性痰および胸写上浸潤影が認められたため肺炎の診断のもとに本剤1g1日2回投与を行ったが、臨床症状および炎症反応は改善せず、さらに胸写上陰影の増悪がみられたため無効と判定した。尚、本症例の起炎菌は喀痰定量培養を行ったが明らかにすることは出来なかった。

2) 細菌学的効果

起炎菌不明の2例を除く14症例で起炎菌16株が決定された。起炎菌の内訳は、インフルエンザ菌5株、黄色ブドウ球菌3株、肺炎球菌2株、ブランハメラ・カタラーリス2株、コリネバクテリウム2株および肺炎桿菌、緑膿菌各1株であり、CPR投与にて16株全株が除菌され、

その除菌率は100%と極めて高率であった。MICが測定できた9株の本剤に対するMICは0.025～3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、すべて感受性を示した。

3) 副作用および臨床検査値異常

CPRを投与した16症例には副作用は全く認められなかった。本剤投与前後における臨床検査値異常が5例に認められた。症例1ではGOT, GPTの上昇, 症例4では尿タンパク陽性, 症例8では赤血球数減少, 症例12では白血球数減少, 症例13では好酸球増多が認められたものの何れも軽度であり, 重篤なものはいなかった。

4) 主要症例の検討

①インフルエンザ菌と肺炎球菌の複数菌感染症例

症例12 Y.H. 76歳 男性 慢性肺炎腫感染(Fig. 4)

昭和58年頃より咳嗽, 喀痰が出現するようになり, その後軽度の労作性呼吸困難もみられるようになった。昭和63年2月1日糖尿病, 乳糜尿症の治療目的で入院となったが, 2月23日より38℃台の発熱, 膿性痰が出現した。喀痰のグラム染色で炎症細胞に貪食されたグラム陰性桿菌およびグラム陽性球菌が認められ, さらに喀痰定量培養にてインフルエンザ菌が $6 \times 10^8/\text{ml}$, 肺炎球菌が $5 \times 10^8/\text{ml}$ 分離され, 両菌による複数菌感染と診断した。

2月24日よりCPRを1回1g, 1日2回点滴静注し, 翌日には速やかに解熱し, 起炎菌も消失した。さらに, 喀痰量の減少, 膿性度の低下と炎症反応の改善もみられたため著効と判定した。起炎菌に対するCPRのMICは, インフルエンザ菌0.1 $\mu\text{g/ml}$, 肺炎球菌0.2 $\mu\text{g/ml}$ であったが, 本症例におけるCPRの喀痰中ピーク濃度は1.76 $\mu\text{g/ml}$ であり, 起炎菌のMICを上まわっていた。

②インフルエンザ菌による気管支拡張症

症例16 M.S. 63歳 女性 (Fig. 5)

昭和50年頃より咳嗽, 喀痰が出現するようになり, 気管支拡張症の診断をうけており, 以後も急性増悪をくり返していた。今回, 平成元年3月27日頃より発熱, 膿性痰, 咳嗽と胸痛が出現し, 肺炎の診断のもとに抗生剤療法を受け軽快したものの4月14日より再び膿性痰, 咳嗽の増加がみられた。喀痰のグラム染色で炎症細胞に貪食されたグラム陰性桿菌が多数みられ, 喀痰定量培養にてインフルエンザ菌が $1 \times 10^9/\text{ml}$ 分離されたため, 起炎菌と決定された。CPRを1回1g, 1日2回点滴静注し, 起炎菌の消失, 膿性痰と咳嗽の減少および炎症反応の改善がみられたため有効と判定した。起炎菌に対するCPRのMICは0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤の喀痰中ピーク濃度は

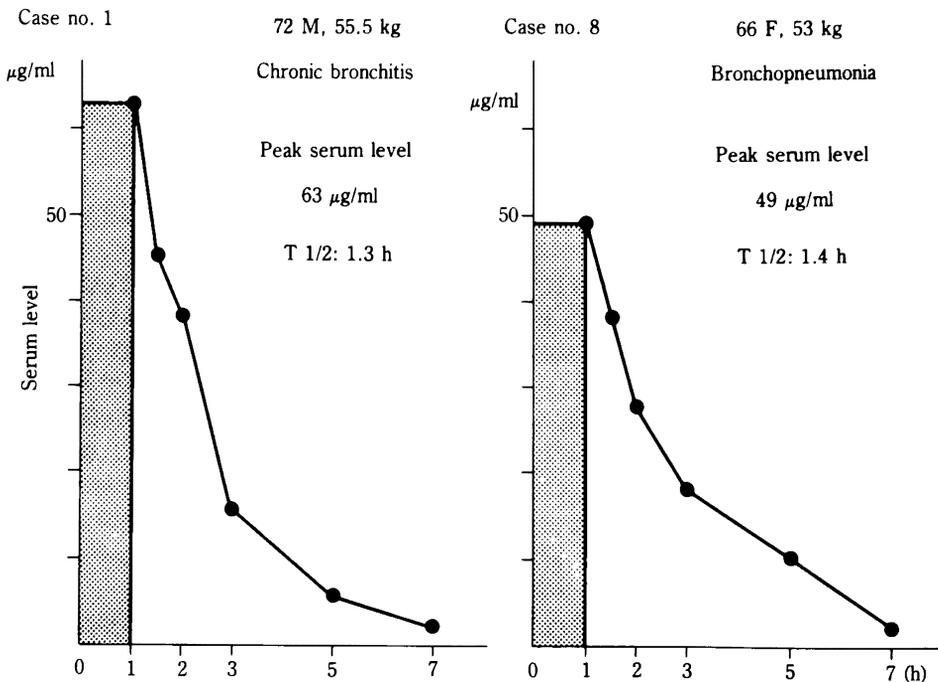


Fig. 1. Concentration of cefpirome in serum (1 g i.v.d. over 1 h).

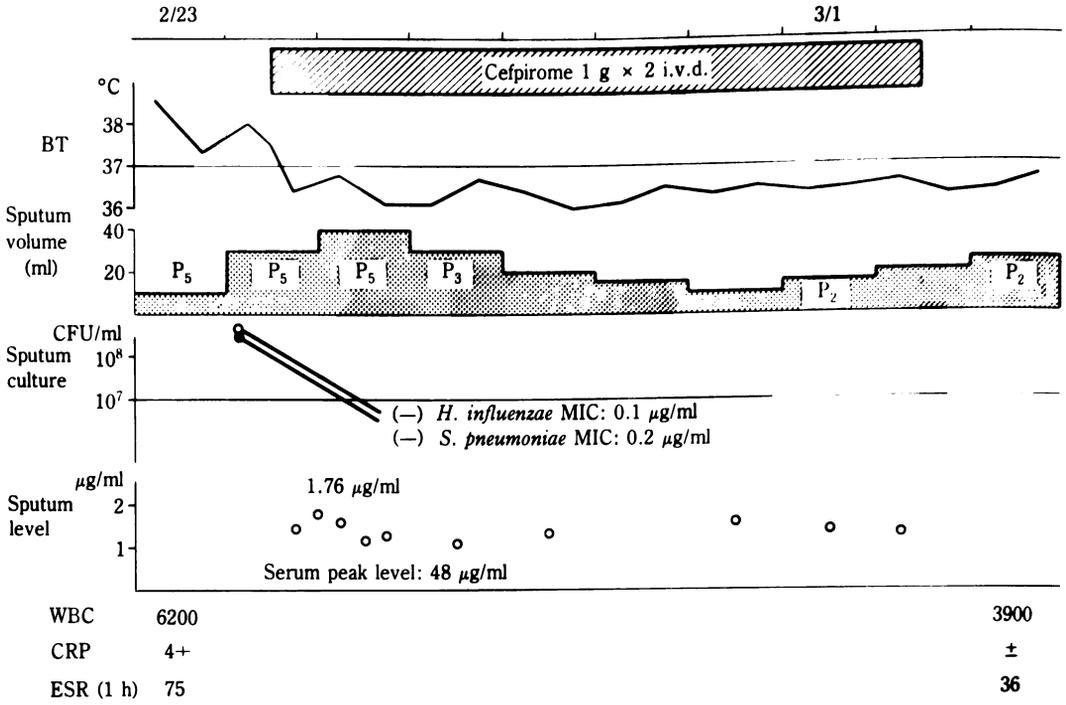


Fig. 4. Case no. 12, 76 M, 46.0 kg chronic pulmonary emphysema.

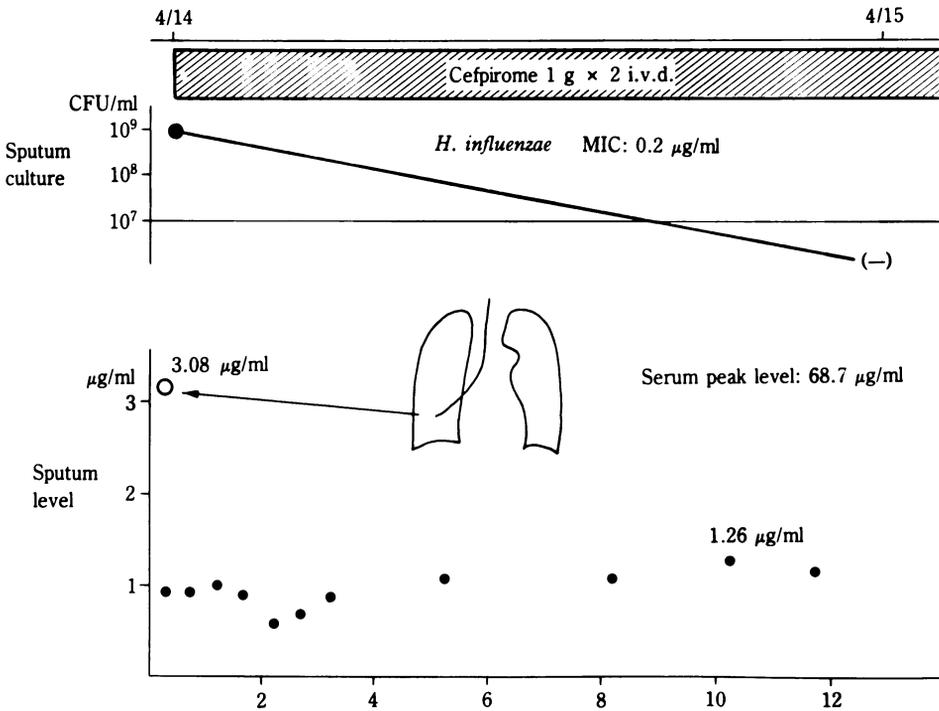


Fig. 5. Case no. 16, 63 F, 59.0 kg bronchiectasis.

Table 2. Clinical response to cefpirome in respiratory infections

No.	Age (y) Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose duration	Clinical efficacy	Side-effect
1	72 M	55.5	chronic bronchitis	CPE liver cirrhosis	<i>C. pseudodiphthericum</i> $5 \times 10^7 \rightarrow (-)$ MIC : 0.1	1g \times 2 7 days	excellent	(-)
2	75 M	48.0	chronic bronchitis	lung cancer pacemaker implantation	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^8 \rightarrow (-)$ MIC : 0.025	1g \times 2 13 days	excellent	(-)
3	81 M	49.0	pneumonia	pneumoconiosis	unknown	1g \times 2 4 days	poor	(-)
4	80 M	42.0	CPE	pneumoconiosis chr. glomerulonephritis	<i>B. catarrhalis</i> $5 \times 10^7 \rightarrow (-)$	1g \times 2 7 days	good	(-)
5	82 F	32.0	chronic bronchitis	old pulm. tuberculosis iron deficiency anemia ITP	<i>S. aureus</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$	1g \times 2 7 days	good	(-)
6	61 F	63.0	bronchiectasis	(-)	<i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^8 \rightarrow (-)$	1g \times 2 7 days	good	(-)
7	60 F	60.0	bronchial asthma	(-)	<i>B. catarrhalis</i> $3 \times 10^7 \rightarrow (-)$ MIC : 3.13	1g \times 2 7 days	good	(-)
8	66 F	53.0	bronchopneumonia	chronic bronchitis hypertension	<i>S. aureus</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$ MIC: 1.56 <i>K. pneumoniae</i> (+) \rightarrow (-)	1g \times 2 24 days	good	(-)
9	43 F	82.5	acute bronchitis	(-)	<i>S. aureus</i> $2 \times 10^7 \rightarrow (-)$ MIC : 1.56	1g \times 2 8 days	excellent	(-)
10	63 M	65.0	bronchiectasis	old pulm. tuberculosis	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^8 \rightarrow (-)$ MIC : 0.2	1g \times 2 7 days	good	(-)
11	36 F	50.4	bronchiectasis	(-)	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$ MIC : 0.05	1g \times 2 7 days	good	(-)
12	76 M	46.0	CPE	diabetes mellitus chyluria	<i>H. influenzae</i> $6 \times 10^8 \rightarrow (-)$ MIC : 0.1 <i>S. pneumoniae</i> $5 \times 10^8 \rightarrow (-)$ MIC : 0.2	1g \times 2 8 days	excellent	(-)
13	76 M	48.0	CPE	diabetes mellitus chyluria	<i>Corynebacterium</i> sp. $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$ MIC : 0.03	1g \times 2 7 days	excellent	(-)
14	79 M	35.0	pneumonia	pneumoconiosis	<i>H. influenzae</i> $5 \times 10^7 \rightarrow (-)$	1g \times 2 7 days	excellent	(-)
15	28 F	37.0	chronic bronchitis	ventricular septal defect	unknown	1g \times 2 7 days	good	(-)
16	63 F	59.0	bronchiectasis	hyperlipidemia	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^9 \rightarrow (-)$ MIC : 0.2	1g \times 2 7 days	good	(-)

CPE: chronic pulmonary emphysema, ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura

1.26 $\mu\text{g/ml}$ であったが、局所痰中濃度は3.08 $\mu\text{g/ml}$ で痰中濃度を陵駕しており、何れも起炎菌のMICを上回っていた。

Ⅲ. 考 察

セフェム剤は第3世代に至って、その進歩は目覚しくグラム陽性菌から陰性菌までの幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有するようになった。しかしながら、現時点においても緑膿菌に対する抗菌力が不十分であること、近年耐性化が問題となっている黄色ブドウ球菌への抗菌力などいくつかの問題点も残されている。

今回私どもが行ったCPRの呼吸器病原菌に対する*in vitro*抗菌力についての検討(Table 1)では、肺炎球菌のMICピーク値は0.013 $\mu\text{g/ml}$ と極めて優れており、CEZ, CTMおよびCAZに認められたMIC12.5 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株は本剤にはみられなかった。インフルエンザ菌のMICはCAZには優るもののCMXや最近開発されたcefodizime (CDZM)⁶⁾よりやや劣った。しかし、本菌に対するMICピーク値0.05 $\mu\text{g/ml}$ は十分臨床応用可能と考えられた。また、はじめopportunistic pathogenと考えられていたブランハマラ・カタラーリスは急増し、かつ β -ラクタ

マーゼ産生による耐性菌も増加しており、今や通常の呼吸器病原菌の一つとして定着している^{7, 8)}。CPRの本菌に対するMICピーク値は0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったが、ブランハマラ・カタラーリスにより産生される β -ラクタマーゼで分解されるCMXより抗菌力が劣っていたことは本剤が β -ラクタマーゼ安定性にやや問題が残るものと推定される。肺炎桿菌に対する本剤の抗菌力は他の β -ラクタム剤と比較しても極めて優れていた。次に、DMPPCをはじめとする β -ラクタム剤を含む多くの薬剤に耐性菌が増加している黄色ブドウ球菌⁹⁾に対する抗菌力では、CPRのMICピーク値は1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、本菌にまで抗菌力を広げたCZON, FMOXと比較しても劣るものではなく、MIC12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌の比率もCPR 46.4%, CZON 52.9%, FMOX 45.5%とほぼ同等であった。この結果より、本剤も黄色ブドウ球菌に十分使用できるものと考えられた。しかしながら、緑膿菌に関してはMICピーク値は12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、他の抗緑膿菌作用を有する抗生剤に劣るものであった。以上の成績より、CPRは緑膿菌にやや難があるものの主要呼吸器病原菌に対して幅広く強い抗菌力を示した。

Table 3. Laboratory findings before and after the treatment with cefpirome

No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		CRP		ESR (mm/h)		GOT (IU/ml)		GPT (IU/ml)		ALP (IU/ml)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	429	411	6500	4500	2+	—	24	20	81	134	73	100	187	187	12.0	12.0	0.7	0.7
2	254	276	14000	6500	6+	2+	95	62	71	21	34	16	233	227	28.0	21.0	1.6	1.2
3	295	248	22000	11200	6+	6+	50	100	40	24	28	10	12.2*	7.6*	27.6	11.6	0.95	0.96
4	402	510	3700	6200	—	1+	9	19	16	19	7	9	5.6*	7.2*	25.5	26.6	1.2	1.2
5	345	334	4700	4300	1+	—	24	22	25	23	7	11	4.8*	4.4*	18.0	17.3	0.8	0.8
6	406	438	5400	4000	2+	—	18	7	20	37	12	28	5.8*	5.7*	19.8	17.9	0.8	0.9
7	408	410	7400	5900	1+	—	22	25	14	22	9	18	158	150	12.0	12.0	0.8	0.8
8	448	363	9600	3500	6+	1+	104	30	19	21	10	18	193	141	15.0	16.0	0.6	0.6
9	371	367	5600	3200	6+	±	38	30	25	22	27	22	112	105	8.0	6.0	0.5	0.6
10	439	431	6300	5600	1+	—	41	32	17	19	14	17	180	180	13.0	13.0	0.9	0.8
11	390	364	4500	3600	±	—	57	18	11	18	6	20	128	101	18.0	16.0	0.6	0.6
12	365	347	6200	3900	4+	±	75	36	5	25	4	23	175	162	12.0	15.0	0.8	0.7
13	375	352	7800	6300	2+	±	40	35	20	17	13	13	152	167	17.0	17.0	0.8	0.7
14	369	349	12300	6300	6+	1+	87	47	19	29	9	14	6.1*	5.9*	13.6	12.9	0.9	0.8
15	451	427	5700	7400	2+	—	18	17	20	18	8	11	168	156	10.0	8.0	0.7	0.6
16	374	389	5400	5500	1+	±	107	88	23	24	20	23	233	251	23.0	19.0	1.0	1.0

B: before, A: after, * KAU

CPR 1g点滴静注時の血中ピーク濃度は平均57.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、CZON²⁾より高くCAZ¹⁾より低値でCDZM³⁾とはほぼ同等であった。しかしながら、本剤の喀痰中移行率は平均2.81%で、CZON²⁾、CAZ¹⁾、CDZM³⁾と比較して高率であり、他の β -ラクタム剤¹⁰⁾の中でも高い薬剤に属する。また、局所痰中濃度も本剤は高値であった。今回喀痰中濃度測定が可能であった4症例(症例10, 11, 12, 16)においては何れの症例でも本剤の喀痰中ピーク濃度が起炎菌のMICを上回っており、全例で除菌され細菌学的効果が認められた。このことは、喀痰中濃度/起炎菌のMICが1以上であれば除菌されるという報告¹⁰⁾と一致する。

16例の呼吸器感染症における臨床検討では極めて高い有効率(有効率93.8%)を示した。特に著効例が6例(著効率37.5%)に認められた。また、起炎菌が決定できた14例16菌株はすべて除菌され、除菌率も100%と極めて高率であった。この成績は本剤の切れ味の良さを示しており、その理由として前述した薬剤の肺局所への移行の良さを反映しているものと推定される。また、安全性に関しては5症例に臨床検査値異常が認められたものの何れも一過性の軽症のものであり、副作用は全くみられず比較的 안전한薬剤と考えられた。

以上の成績と考察より、CPRは呼吸器感染症における注射用セフェム系抗生物質として、有用性が高く、かつ第一選択剤となりうる薬剤の一つであると結論される。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 原田知行, 宍戸春美, 宇塚良夫, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 渡辺貴和雄: Ceftazidimeの基礎的・臨床的研究—難治性緑膿菌性呼吸器感染症を中心として—。Chemotherapy 31(S-3): 434~447, 1983
- 2) 宍戸春美, 高橋 淳, 大石和徳, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 松本慶蔵: 呼吸器感染症における新規半合成cephalosporin剤L-105のin vitro抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 34(S-3): 363~379, 1986
- 3) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 原田知行, 松本慶蔵: 呼吸器感染症を場とするImipenem/

Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)に関する基礎的・臨床的研究—濃度測定法と慢性気道感染症を中心として—。Chemotherapy 33(S-4): 712~725, 1985

- 4) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口智雄: 喀痰内細菌叢定量培養(喀痰定量培養法— $\geq 10^4/\text{ml}$ の意義と再検討)。メディヤサークル 29: 181~199, 1984
- 5) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34(4): 316~330, 1986
- 6) 大石和徳, 松本慶蔵, 吉田俊昭, 森戸俊博, 宍戸春美, 山本眞志, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症におけるCefodizime (THR-221)の基礎的・臨床的研究—in vitroにおけるヒト肺胞マクロファージとの協調作用—。Chemotherapy 36(S-5): 545~563, 1988
- 7) NAGATAKE T: Clinical significance of respiratory infection caused by Branhamella catarrhalis with special reference to β -lactamase producing strains. TOKYO J. Exp. Med. 147: 1~13, 1985
- 8) 松本慶蔵, 中山隆英, 力富直人, 吉田俊昭, 大石和徳, 高橋 淳, 田中宏史, 鈴木 寛, 永武 毅, 井手政利, 水野智介, 隆杉正和, 宇都宮嘉明, 安田善治: ブランハメラ・カタラーリス性呼吸器感染症—関連5施設における共同研究—。日胸疾会誌 28(3): 448~456, 1990
- 9) 松本慶蔵, 高橋 淳, 宍戸春美, 渡辺貴和雄, 力富直人, 鈴木 寛, 吉田俊昭: 本邦における病原性の明確な黄色ブドウ球菌—4年間の薬剤感受性とcoagulase型別の変化—。Chemotherapy 37(5): 549~562, 1989
- 10) 力富直人: 喀痰及び気管支分泌物中の抗生物質濃度測定の実際とその臨床応用について。化学療法の領域 3(11): 123~132, 1987

CEFPIROME IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

TOSHIAKI YOSHIDA, TSUYOSHI NAGATAKE, HARUMI SHISHIDO*, MORITOSHI AKIYAMA, MASAKAZU TAKASUGI, MIKIO TAGUCHI,
KIWAO WATANABE and KEIZO MATSUMOTO

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University,
12-4 Sakamoto-cho, Nagasaki 852, Japan

*Department of Respiratory diseases, Tokyo National Chest Hospital

Cefpirome (CPR) is a new semisynthetic cephem possessing a 2-amino-thiazolylmethoxyimino group at the 7-position as well as a cyclopentenopyridine group at the 3-position of the cephem ring.

The *in vitro* antibacterial activity of CPR against clinical pathogens of respiratory infections was measured as MIC values (inoculum size: 10^6 CFU/ml). Its MICs against 37 strains of *Streptococcus pneumoniae* were ≤ 0.006 – 0.39 $\mu\text{g/ml}$, against 34 strains of *Haemophilus influenzae* ≤ 0.003 – 0.2 $\mu\text{g/ml}$, against 28 strains of *Branhamella catarrhalis* 0.025 – 6.25 $\mu\text{g/ml}$, and against 19 strains of *Klebsiella pneumoniae* 0.006 – 0.39 $\mu\text{g/ml}$. The peak MICs were 1.56 $\mu\text{g/ml}$ against *Staphylococcus aureus* (123 strains) and 12.5 $\mu\text{g/ml}$ against *Pseudomonas aeruginosa* (20 strains).

Serum, sputum and bronchial secretion concentrations were determined by bioassay using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as a test organism, in patients with bacterial respiratory infections receiving CPR 1 g i.v. twice daily. The maximal concentrations of CPR in serum ranged from 48 – 68.7 $\mu\text{g/ml}$ (average: 57.1 $\mu\text{g/ml}$) and serum half-lives from 1.3 – 1.6 h (average: 1.4 h). Maximal sputum concentrations ranged from 1.26 – 1.76 $\mu\text{g/ml}$ (average: 1.51 $\mu\text{g/ml}$) and bronchial level was 3.08 $\mu\text{g/ml}$. The ratios of maximal sputum to peak serum concentrations ranged from 1.83 – 3.67% (average: 2.81%).

The efficacy of CPR was clinically evaluated in 16 patients with respiratory infection as excellent in 6, good in 9 and poor in 1, the overall rate being a high 93.8% . Bacteriologically, 100% eradication occurred in 14 cases in which causative pathogens were identified.

Adverse drug side effects included transient slight elevation of S-GOT and S-GPT (1), decrease of RBC (1), decrease of WBC (1), eosinophilia (1) and urine protein (1), but discontinuation of treatment was not necessary in any of the patients.

On the basis of these results, it is concluded that CPR is one of the most effective and useful antibiotics for the treatment of respiratory tract infections.