

新セフェム系抗生物質Cefpiromeに関する基礎的研究および呼吸器感染症における臨床的検討

後藤陽一郎・山崎 透・永井寛之・重野秀明
後藤 純・田代隆良・那須 勝
大分医科大学医学部第二内科*

宮子 博・中島真由美・佐藤啓司
菅原弘一・伊東盛夫
大分医科大学付属病院検査部

明石光伸
大分厚生連鶴見病院内科

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質cefpirome(CPR)について、基礎的研究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：臨床材料から分離した27菌種928株(グラム陽性球菌193株, *Branhamella catarrhalis* 26株, 腸内細菌454株, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌232株, *Bacteroides fragilis* 23株)について、日本化学療法学会規定の方法により最小発育阻止濃度を測定し、ceftazidime(CAZ), ceftizoxime(CZX), latamoxef(LMOX)の抗菌力と比較した。CPRは*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*にも抗菌力をもち、他の菌に対しては、CAZ, CZX, LMOXと同等かより強い抗菌力を示した。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度：3例にCPR1gを点滴静注し、血中濃度と喀痰内移行濃度を測定した。血中濃度は投与終了後1時間以内に28.0~91.5 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示した。喀痰移行濃度は最高値で1.62~2.35 $\mu\text{g/ml}$ で投与終了後5~7時間内の喀痰中にも1.31 $\mu\text{g/ml}$ 以上の値が得られた。

3. 臨床成績：呼吸器感染症8例を対象に1日量2gを2回にわけて4~12日間投与した。臨床効果は著効3例、有効1例、やや有効3例、無効1例と判定された。本剤投与による自・他覚的副作用はなかった。臨床検査値(GOT・GPT)共に軽度上昇が1例にみられ、本剤投与終了後速やかに正常値に復した。

Key words : Cefpirome, セフェム, MIC, 呼吸器感染症

第3世代セフェム剤は、たしかに第1, 2世代セフェム剤に比較して、広範囲抗菌スペクトラムをもち、より強力な殺菌作用を有している。さらに β -lactamaseに非常に安定であり、第1, 2世代セフェム剤にたいして耐性になっている細菌にも抗菌活性を示す。しかしながら反面、グラム陽性球菌、特に*Staphylococcus aureus*に対する抗菌力が第1, 2世代セフェム剤よりも弱くなっている点に臨床上の欠点がある。

現在、第3世代セフェム剤と同様の抗菌力、抗菌スペクトラムをもち、その上グラム陽性球菌にもより強い抗菌活性を示すようなセフェム剤の開発が進んでいる。

CPRはそのような特徴をもつ薬剤の一つとされるセフェム系抗生物質であり、フランスのRoussel UCLAFとドイツヘキスト社で開発された¹⁾。本剤の化学構造は、

セファロsporin母核の7位はcefotaxime(CTX), ceftizoxime(CZX), cefmenoxime(CMX)と同様であり、3位に新しく2,3-cyclopentenopyridine基を導入したものである¹⁾。

今回私達は、本剤を入手する機会があったので、本剤の臨床分離菌に対する抗菌力を既存の注射用セフェム剤と比較した。さらに、呼吸器感染症患者に投与した場合の臨床効果、血中濃度と喀痰への移行濃度を検討したので、考察を加えて報告する。

I. 材料ならびに方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

大分医科大学医学部付属病院検査部において、1986年から1989年までに各種の臨床材料から分離された次に示す27菌種928株について抗菌力を測定した。

* 〒879-56 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘1-1

S. aureus 53株, *Enterococcus faecalis* 54株, *Enterococcus avium* 26株, *Enterococcus faecium* 24株, *Streptococcus pneumoniae* 36株, *Branhamella catarrhalis* 26株, *Haemophilus influenzae* 46株, *Escherichia coli* 54株, *Klebsiella pneumoniae* 54株, *Klebsiella oxytoca* 23株, *Proteus mirabilis* 24株, *Proteus vulgaris* 27株, *Morganella morganii* 23株, *Providencia stuartii* 26株, *Providencia rettgeri* 15株, *Citrobacter freundii* 27株, *Enterobacter cloacae* 54株, *Enterobacter aerogenes* 27株, *Serratia marcescens* 54株, *Pseudomonas aeruginosa* 54株, *Pseudomonas putida* 23株, *Pseudomonas cepacia* 12株, *Pseudomonas fluorescens* 9株, *Xanthomonas maltophilia* 42株, *Acinetobacter calcoaceticus* 54株, *Flavobacterium* sp. 38株, *Bacteroides fragilis* 23株

対照薬剤は, ceftazidime (CAZ), ceftizoxime (CZX), latamoxef (LMOX) とした。測定方法は, 日本化学療法学会規定の方法に従い²⁾, 最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。測定用平板培地は ミューラーヒントン寒天培地 (BBL) を使用し, 含有薬剤の濃度系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 2倍希釈した 12系列または 14系列を作製した。接種菌量は 10^6 cells/ml とし, ミクロプランター (佐久間製作所) にて接種し, 37°C, 18~20時間培養後判定した。*B. fragilis* は GAM 寒天培地 (日水) を用い, アネロビクチャンパー (Forma) にて 37°C, 24時間培養, *B. catarrhalis* は 5% 馬血液寒天培地 (基礎培地: ミューラーヒントン寒天培地) を用い, 37°C, 18~20時間 5% 炭酸ガス培養にて培養, *H. influenzae* は 5% Fildes 消化血液加 ミューラーヒントン寒天培地を用い, 好気性菌と同様に行った。なお, コントロール株として, *S. aureus* PCI 209P, *E. coli* NIHJ を用いた。

2. 血中および喀痰への移行濃度

肝機能, 腎機能に異常を認めない慢性気道感染症患者 3例 (後記臨床例: 症例 6, 7, 8) に投与した場合の血中濃度, 喀痰中移行濃度について検討した。薬剤の投与方法は, CPR 1g を生理食塩液 100ml に溶解して 1時間かけて点滴静注し, 投与終了時, 終了後 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間目に採血した。喀痰は, 点滴投与中, 終了後 1時間以内, 1~2時間目, 2~3時間目, 3~5時間目, 5~7時間目の 6回に分けて蓄痰した。

濃度測定法は, *Bacillus subtilis* ATCC6633 を検定菌としたカップ法で行い, 標準液は, 血中濃度測定ではヒトプール血漿を, 喀痰内濃度測定では, pH6.0, 0.1M のリン酸塩緩衝液を用いた。

3. 臨床的検討

1) 対象症例

本剤を使用した症例は, 呼吸器感染症に限定した。疾

患の内訳は, 急性細菌性肺炎 3例, 肺化膿症 1例, 慢性気管支炎 2例, び慢性汎細気管支炎 1例, 陳旧性肺結核に下気道感染を併発した 1例の計 8例であった。性別は男性 2例, 女性 6例で, 年齢は 51歳から 73歳であった。

2) 投与量, 投与方法, 投与期間

1日投与量は, 全例 2g とし, これを朝・夕 2回に分けて, 生理食塩液 100ml に溶解し点滴静注した。なお, 本剤投与前には必ず皮内テストを施行し, 陰性であることを確かめて投与した。投与期間は 4日から 12日間, 総投与量は 8g から 24g であった。

3) 効果判定

臨床効果の判定は, 喀痰の性状, 量の推移, 咳嗽, 呼吸困難などの自覚症状, 体温, 白血球数 (好中球%), CRP, 血沈値などの炎症所見, 胸部 X線所見, 喀痰中分離菌の消長などから総合的に著効, 有効, やや有効, 無効の 4段階に判定した。

4) 副作用

本剤投与前後の自他覚症状, 臨床検査値の変動を検討した。

II. 成 績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する本剤と CAZ, CZX, LMOX の MIC 値の分布を Table 1-1~1-3 に示した。

対照菌株とした *S. aureus* PCI 209P に対して CPR 1.56 $\mu\text{g/ml}$, CAZ 12.5 $\mu\text{g/ml}$, CZX 6.25 $\mu\text{g/ml}$, LMOX 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* NIHJ に対して CPR ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$, CAZ ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$, CZX ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$, LMOX ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示した。

グラム陽性球菌のうち *S. aureus* に対する本剤の抗菌力は, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と 50 $\mu\text{g/ml}$ の 2峰性分布を示し, >100 $\mu\text{g/ml}$ の高度耐性株は認められなかった。*Enterococcus* については, 一般にセフェム系抗生物質は抗菌力が劣るが³⁾, 本剤は *E. faecalis* 54株において 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピーク分布がみられ, >100 $\mu\text{g/ml}$ にある他の対照薬に比べやや抗菌力は優れていた。しかし, 他の *Enterococcus* 属菌はほとんど >100 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。*S. pneumoniae* に対する抗菌力は 4剤のうち最も強力であり, 36株の全株が MIC ≤ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ によって発育が阻止されており, ピーク分布は ≤ 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ にあった。

B. catarrhalis に対しては, CAZ, CZX, LMOX よりも劣るものの MIC 値は 0.025~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布していた。

グラム陰性桿菌のうち腸内細菌群に対しては, *P. vulgaris* を除いた菌種には, 他剤と同等かもしくはより抗菌力が強かった。特に *M. morganii*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* に対して最も強い抗菌力を示した。

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

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
		≤ 0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i> (53 strains)	CPR						2	19	1	2	1	1	4	19	4	
	CAZ								1	8	13		3	7	21	
	CZX								4	13	4	1			31	
	LMOX									1	19	2	1	6		24
<i>E. faecalis</i> (54 strains)	CPR							1	2	2	9	29	9		2	
	CAZ											1		1	2	50
	CZX								2	1		1			1	49
	LMOX															54
<i>E. avium</i> (26 strains)	CPR							1	1	2	2		4			16
	CAZ													1		25
	CZX									1	1			1		23
	LMOX													2	1	23
<i>E. faecium</i> (24 strains)	CPR													2	3	19
	CAZ															24
	CZX															24
	LMOX															24
<i>S. pneumoniae</i> (36 strains)	CPR	30	1	2	1		2									
	CAZ			1	9	19	2	2	1				2			
	CZX		8	21	2	1	1	1			1	1				
	LMOX							3	29	2		2				
<i>B. catarrhalis</i> (26 strains)	CPR		1	2	1	4	2	12	4							
	CAZ	1	7	6	11		1									
	CZX		1	5	2	8	1	9								
	LMOX	25	1													
<i>H. influenzae</i> (46 strains)	CPR	6	25	13	2											
	CAZ		1	10	27	8										
	CZX	43	1	1	1											
	LMOX		6	33	6		1									
<i>E. coli</i> (54 strains)	CPR	46	6	2												
	CAZ	5	20	23	5	1										
	CZX	47	4	2			1									
	LMOX	18	15	14	4	3										
<i>K. pneumoniae</i> (54 strains)	CPR	44	1	6	1		2									
	CAZ	1	30	12	5	4	1	1								
	CZX	46	4	4												
	LMOX	5	35	4	2	7	1									
<i>K. oxytoca</i> (23 strains)	CPR	21	1	1												
	CAZ	14	7	1		1										
	CZX	22	1													
	LMOX	11	11		1											
<i>P. mirabilis</i> (24 strains)	CPR	2	17	5												
	CAZ	18	6													
	CZX		24													
	LMOX		14	10												
<i>P. vulgaris</i> (27 strains)	CPR		3	5	4	4	1	1		1		2	2	4		
	CAZ	9	8	2			2	3	1	1	1					
	CZX	18	1			2		1		3		1	1			
	LMOX	1	2	14	4	3	3									

CPR: cefpirome, CAZ: ceftazidime, CZX: ceftizoxime, LMOX: latamoxef

Table 1-2. MICs of cefpirome and other antibiotics against clinical isolates

Strain	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>M. morgani</i> (23 strains)	CPR	8	8	3				4						
	CAZ		10	5		1	1		2	1		2	1	
	CZX		1		1	12		3	1	2			3	
	LMOX		13	6		1					3			
<i>P. stuartii</i> (26 strains)	CPR	5	7	8	3		2	1						
	CAZ	5	10	1	6	2	2							
	CZX	23	1	2										
	LMOX	9	13	2	2									
<i>P. rettgeri</i> (15 strains)	CPR	8	1	3	1	1	1							
	CAZ	6	5		1	1	1			1				
	CZX	14		1										
	LMOX	8	6			1								
<i>C. freundii</i> (27 strains)	CPR	9	3	1		1	5	4	4					
	CAZ	1	1	4	4	2	2			1		4	7	
	CZX	3	3	1	4	1	1				2	4	4	
	LMOX	7	2	3			1	1	5	6	1		1	
<i>E. cloacae</i> (54 strains)	CPR	16	5	3	2	3	1	1	3	18	2			
	CAZ		7	12	2	2			3	1	2	10	14	
	CZX	7	10	2			2			4	1	2	3	
	LMOX	3	14	3	1		1	2	6	4	4	5	5	
<i>E. aerogenes</i> (27 strains)	CPR	11	1	11	4									
	CAZ		9	2	1					1	7	5	2	
	CZX	7	5							4	10	1		
	LMOX		9	2	1		2	10	3					
<i>S. marcescens</i> (54 strains)	CPR	9	15	5	3	2	3	5	2	7	1		2	
	CAZ			21	5	10	2	4	6	1	1	2	2	
	CZX	6	10	2	8	7	6	4	7	3	1			
	LMOX			4	20	3		4	1	3	5	4	8	
<i>P. aeruginosa</i> (54 strains)	CPR						1	7	9	14	6	8	4	
	CAZ			2		3	14	13	9	2	3	5	1	
	CZX				1			1			9	9	4	
	LMOX						2		1	11	12	2	14	
<i>P. putida</i> (23 strains)	CPR						1	1	2	3	3	7	3	
	CAZ						4	4	4	4	6	1		
	CZX									2	3	4	3	
	LMOX								1			4	5	
<i>P. cepacia</i> (12 strains)	CPR	1			1		1	1	1	3	1	2	1	
	CAZ				1	1	3	5	1	1				
	CZX		1					3	3	1	2		2	
	LMOX			1				1	1	2	1	4	1	
<i>P. fluorescens</i> (9 strains)	CPR					3	4		1	1				
	CAZ						4	3			1	1		
	CZX						1		1	1	1	2	3	
	LMOX										3	2	4	

CPR: cefpirome, CAZ: ceftazidime, CZX: ceftizoxime, LMOX: latamoxef

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌については、*P. fluorescens*, *A. calcoaceticus*に対してCPRは最も優れていたが、他の菌種に対してはCAZとほぼ同等であった。*P. aeruginosa* 54株ではMIC分布は1.56 µg/mlから>100 µg/mlにあり、そのピーク分布は12.5 µg/mlでCAZよりやや劣っていた。

*B. fragilis*に対するCPRの抗菌力は、CAZと同様であり、CZX, LMOXに比べると低い抗菌活性を示した。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

実験成績はFig. 1, Table 2に示した。

最高血中濃度は投与終了時にみられ、それぞれ91.5, 48.6, 28.0 µg/mlを示した。以後漸減してゆき、6時間目には1.54~4.65 µg/mlであった。喀痰内移行濃度は最高値で各々1.62, 2.35, 1.96 µg/mlであった。さらに投与終了後5~7時間内の喀痰中にも1.31から2.35 µg/mlの値が得られた。

3. 呼吸器感染症における臨床的有用性

本剤を使用した8例の一覧表をTable 3に、使用前後の主な臨床検査値をTable 4に示した。

1) 臨床効果

喀痰から*S. pneumoniae*が分離された症例No.1は5日目以降喀痰の排出は認められず、*H. influenzae*が分離された症例No.5は除菌され、自覚所見も改善したため著効と判定された。喀痰からは起炎菌は検出されなかったものの、自覚所見が著明に改善した症例No.2も著効とした。び慢性汎細気管支炎の症例No.7は起炎菌は不明であるが、本剤投与により炎症所見、自覚症状は改善がみら

れ有効であった。症例No.3は喀痰中の*H. influenzae*は消失したが、炎症所見の改善がなくやや有効、症例No.6、症例No.8は、起炎菌は不明が不変であったが炎症所見がやや改善し、やや有効と、症例No.4は無効と判断した。

2) 副作用

自覚的な副作用は、全例に認められなかった。本剤と関係があると思われる臨床検査値の変動は1例にみられた。軽度の異常で、GOT, GPTの上昇(症例No.3)であったが、投与終了後2週間以内に正常に復した。

III 考 察

新しい抗菌剤の開発は、抗広スペクトラムの拡大と抗菌力の増強、体内動態の改善さらに安全性の面から検討されている。本剤は第3世代セフェム剤の性質を失わずに、弱点であるグラム陽性球菌にまで抗菌力をもつようにした点に特徴がある。

臨床分離菌に対する本剤の抗菌力の成績は、*S. aureus*に対しては3.13 µg/ml以下の濃度で45%の株を発育阻止したが、43%の株は50 µg/ml以上のMIC値であった。他の3薬剤に比べて2管以上優れていたが、満足すべき抗菌力とはいえなかった。ただし、本菌54株の中にはmethicillin-resistant *S. aureus*(MRSA)を31株含んでいる。*S. pneumoniae*は、近年β-ラクタム剤の耐性菌の報告がなされているが、今回検討したうち2株は肺炎球菌性肺炎で死亡した患者から分離したペニシリン耐性菌である⁴⁾。本剤は全株0.39 µg/ml以下のMIC値であり非常に良好な抗菌活性を示した。

E. coli, *Klebsiella* spp., *S. marcescens*などの腸内細菌

Table 1-3. MICs of cefpirome and other antibiotics against clinical isolates

Strain	Drug	MIC (µg/ml)													
		≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>X. maltophilia</i> (42 strains)	CPR											6	17	19	
	CAZ							3	4	2	8	11	6	8	
	CZX									1	1	5	4	31	
	LMOX							14	14	3	6	5			
<i>A. calcoaceticus</i> (54 strains)	CPR					14	12	8	9	1	2	1	6	1	
	CAZ					1	10	19	16	4	2	1	1		
	CZX						2	7	19	15	6	3	1	1	
	LMOX	1							1	7	10	18	9	8	
<i>Flavobacterium</i> (38 strains)	CPR				1	1		1	3		6	1		25	
	CAZ					1	2		1	2				32	
	CZX					1			1	9		3		24	
	LMOX		1							1	4	6	5	21	
<i>B. fragilis</i> (23 strains)	CPR									1	6		5	2	9
	CAZ									3	6	6			8
	CZX				7	1	2	1					2	9	1
	LMOX				3	5	4		4			2		4	1

CPR: cefpirome, CAZ: ceftazidime, CZX: ceftizoxime, LMOX: latamoxef

に十分な抗菌力があり、特に *M. morgani*, *C. freundii*, *Enterobacter* spp. には従来の第3世代に比べて優れた抗菌力を示した。ブドウ糖非発酵菌では *P. aeruginosa* には CAZ に次いで、*A. calcoaceticus* では最も優れていた。慢性気道感染症の起炎菌となる *H. influenzae*, *B. catarrhalis* には全株 MIC 値は各々 0.10 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し優れた抗菌力を示した。

以上の成績より呼吸器感染症の主な起炎菌に対しては、*S. aureus*, *P. aeruginosa* にはやや弱いものの全般的には良好な抗菌活性を有することが確認された。

本剤の体内動態は1g点滴静注した場合、血中濃度は、点滴終了時に28.0~91.5 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値を示したが、

喀痰への移行は1.31~2.35 $\mu\text{g/ml}$ で他のセフェム剤と同様にあまり良い成績は得られなかった。しかし、喀痰中濃度は長時間にわたって種々の細菌の MIC 値以上を示しており、呼吸器感染症の治療に十分応用可能と思われる。

呼吸器感染症8例における臨床効果は、4例が有効以上であったが、*P. aeruginosa* が検出された症例、肺化膿症例、起炎菌不明の慢性気管支炎症例にはいまま一つ効果が弱かった。これらの症例は繰り返し感染を起こして既存の肺構築が壊されており、加えて全身状態もやや不良であった点、病巣への移行が十分でなかった点などが考えられる。*H. influenzae* が検出された肺炎症例は除菌はされたものの臨床検査値の改善が軽度でやや有効でしか

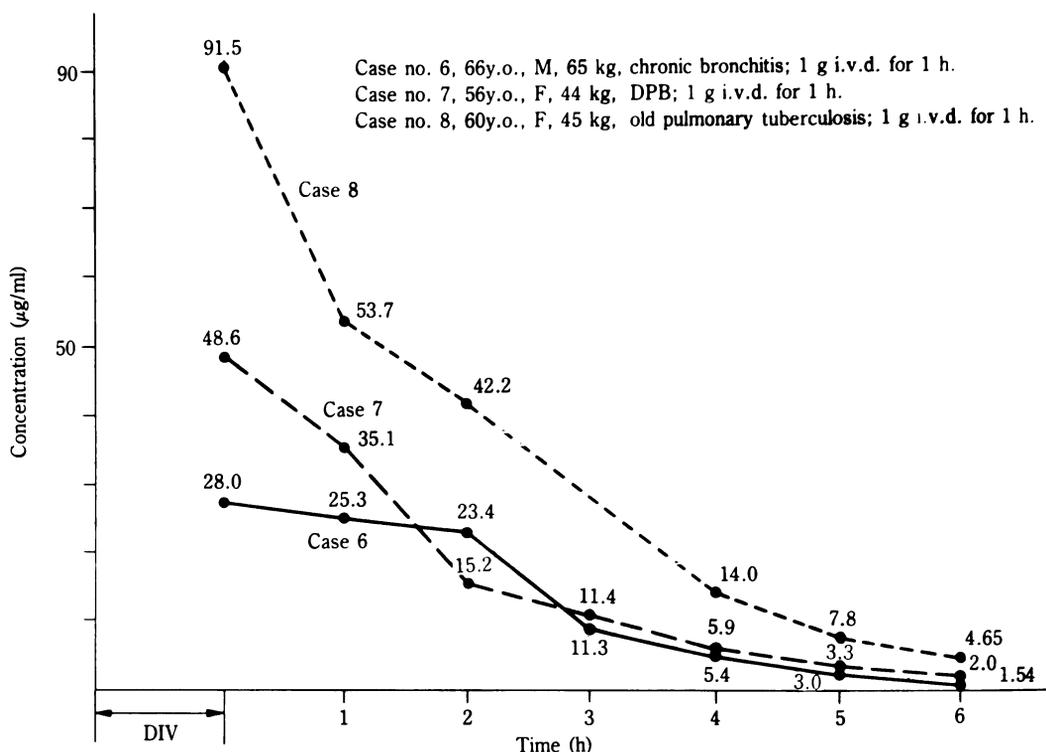


Fig. 1. Serum levels of cefpirome after administration.

Table 2. Sputum levels of cefpirome after administration by bioassay (cup-plate method)

($\mu\text{g/ml}$)

Case* no.	DIV	After DIV					time (h)
		0~1	1~2	2~3	3~5	5~7	
6	1.50	1.78	1.96	1.50	1.31	1.31	
7	1.66	1.93		1.94	2.27	2.35	
8	1.38	1.45		1.62		1.41	

* see Fig. 1

test organism *B. subtilis* ATCC 6633

Table 3. Clinical efficacy of cefpirome on respiratory tract infection

No.	Age (y), Sex Weight (kg)	Clinical diagnosis	Dose (g/day)	Bacteria in sputum	WBC	CRP	Response	Side- effect
1	73, F 43 kg	bacterial pneumonia	1 × 2/10	<i>S. pneumonia</i> (++) ↓ NT	11700 ↓ 4300	4(+) ↓ (-)	excellent	-
2	65, F 44 kg	bacterial pneumonia	1 × 2/12	normal flora ↓ normal flora	6400 ↓ 4200	6(+) ↓ (+)	excellent	-
3	53, M 58 kg	bacterial pneumonia	1 × 2/9	<i>Haemophilus</i> (*+) ↓ normal flora	10800 ↓ 10600	6(+) ↓ 4(+)	fair	-
4	51, F 69 kg	pulmonary abscess	1 × 2/4	normal flora ↓ normal flora	7130 ↓ 5970	7.4 ↓ 9.5	poor	-
5	73, F 48 kg	chronic bronchitis	1 × 2/10	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ normal flora	3300 ↓ 3900	2(+) ↓ (-)	excellent	-
6	66, M 65 kg	chronic bronchitis	1 × 2/8	normal flora ↓ normal flora	5730 ↓ 5330	0.3 ↓ 0.0	fair	-
7	56, F 44 kg	DPB	1 × 2/8	normal flora ↓ normal flora	6340 ↓ 8950	1.2 ↓ 0.2	good	-
8	60, F 45 kg	old pulm. Tbc. + Infection	1 × 2/8	<i>P. aeruginosa</i> (++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (++)	6140 ↓ 7580	1.3 ↓ 0.6	fair	-

DPB: diffuse panbronchitis

Pulm. tbc.: pulmonary tuberculosis

NT: not tested

Table 4. Laboratory findings before and after administration of cefpirome

No.	Before After	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plts. (× 10 ⁴ /mm ³)	Eos (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (KA, IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B					*12	*5	*5.2	*10.4	*0.7
	A	407	12.3	31.5	2	12	2	6.2	12.8	0.8
2	B	356	11.7	18.2	2	27	20	12.2	13.6	0.8
	A	*393	*12.8	*25.6	*4	*22	*13	*10.5	*15.7	0.8
3	B	463	14.6	29.9	1	27	16	7.4	12.8	0.9
	A	463	14.2	49.7	1	<u>52</u>	<u>81</u>	10.7	10.5	0.8
4	B	410	12.7	42.2	2.8	17	18	222	14	1.0
	A	395	12.5	32.9	5.2	16	7	176	10	0.9
5	B	355	11.3	25.0	0	12	5	5.6	12.7	0.7
	A	348	10.7	51.5	0	22	11	4.8		
6	B	448	14.7	31.6	7.9	13	7	124	14	0.8
	A	393	12.7	24.0	9.4	14	6		17	0.9
7	B	429	14.2	26.1	2.5	20	8	160	7	0.9
	A	402	12.5	32.5	3.0	20	14	137		
8	B	396	11.3	31.4	2.5	15	6	164	17	0.9
	A	318	10.4	23.3	2.1					

* during treatment — : abnormal value

なかった。抗菌力の検討からは、やや臨床効果が低いようだが、今後症例を蓄積して検討する必要がある。副作用は自覚的なものはなく、臨床検査値でトランスアミナーゼ値の軽度上昇を認めたが、いずれも投与終了後回復した。安全性の面は他のセフェム剤と同様に副作用発現頻度は2~4%、臨床検査値常異の発現は4~8%と考えて良いだろう。

以上の成績から、本剤は呼吸器感染症に対して有効かつ安全に使用しうると思われる。特に、広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力より原因菌不明の場合や難治性感染症に威力を発揮するものと期待される。

本論文の要旨は第38回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムCPR(平成2年5月、長崎)の関連演題とし

て発表した。

文 献

- 1) HR-810の概要。ヘキストジャパン株式会社、日本ルセル株式会社。1987
- 2) 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 那須 勝, 他: 新セフェム系抗生物質Cefdinirに関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における臨床評価。Chemotherapy 37(S-2): 591~602, 1989
- 4) 重野秀明, 他: β -ラクタム剤耐性肺炎球菌性肺炎の1例。Chemotherapy 37(12): 1549, 1989.

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON A NEW CEPHEM, CEFPIROME, IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

YOICHIRO GOTO, TOORU YAMASAKI, HIROYUKI NAGAI, HIDEAKI SHIGENO, JUN GOTO, TAKAYOSHI TASHIRO and MASARU NASU

Second Department of Internal Medicine, Oita Medical College,

1-1 Idaigaoka, Hazama-cho, Oita-gun, Oita 879-56, Japan

HIROSHI MIYAKO, MAYUMI NAKAJIMA, KEIJI SATO, KOICHI SUGAWARA and MORIO ITO

Clinical Laboratory, Oita Medical College Hospital

MITSUNOBU AKASHI

Department of Internal Medicine, Tsurumi Hospital, Oita

We conducted a basic study on cefpirome (CPR), a newly developed cephem antibiotic for injection, and clinically studied its application in the treatment of respiratory infections, with the following results.

1. Antibacterial activity

Against 928 strains of 27 species isolated from clinical materials (193 strains of Gram-positive cocci, 26 of *Branhamella catarrhalis*, 454 of enterobacteria, 232 of nonglucose-fermentable Gram-negative bacilli, and 23 of *Bacteroides fragilis*) the minimum growth inhibitory concentration (MIC) of CPR was measured by the criteria of the Japanese Society of Chemotherapy. Comparison was then made with the antibacterial activity of ceftazidime (CAZ), ceftizoxime (CZX) and latamoxef (LMOX). CPR proved to be active also against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Against other species of bacteria, it was equally or more powerful than CAZ, CZX, or LMOX.

2. Blood and sputum levels

After 1 g CPR was given to three patients by drip infusion, serum and sputum levels were measured. The blood peak levels were 28.0–91.5 $\mu\text{g/ml}$ at 1 h after administration, while the maximum sputum levels were 1.62–2.35 $\mu\text{g/ml}$. At 6–8 h the concentration was still greater than 1.31 $\mu\text{g/ml}$ in sputum.

3. Clinical study results

CPR was administered to 8 patients with respiratory infections at 2 g/day b.i.d. for 4–12 days. The clinical efficacy was rated as excellent in 3 cases, good in 1, fair in 3 and poor in 1. We noted no objective or subjective side effects related to the antibiotic, though a mild elevation in GOT and GPT was observed in one case. The increased level quickly normalized after withdrawal of the drug.