

呼吸器感染症に対するCefpiromeの基礎的、臨床的研究

普久原浩・中村浩明・兼島 洋・伊良部勇栄・下地克佳
橋川桂三・重野芳輝・斎藤 厚
琉球大学第一内科学教室*

平良貞幸・仲宗根勇・草野展周・外間政哲
琉球大学医学部附属病院中央検査部

新しいセフェム系抗生物質、cefpirome(CPR)を呼吸器感染症患者に投与し、基礎的・臨床的有効性ならびに安全性の検討を行い、以下の成績を得た。

1. 基礎的研究

各種臨床分離菌13菌種307株で、CPR, imipenem/cilastatin(IPM/CS), ceftazidime(CAZ), cefuzonam(CZON), ceftizoxime(CZX)について、MIC 2000を使用してマイクロブイヨン法にて最小発育阻止濃度を測定し、抗菌力を比較した。CPRはグラム陽性菌に対してはCAZ, CZON, CZXよりやや強く、グラム陰性菌に対してはIPM/CSよりやや強い抗菌力を示した。CPRはmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)を除く臨床菌株に幅広い抗菌力を示した。

2例の慢性気管支炎の急性増悪患者にCPR 2.0gを30分間点滴静注した。最高血中濃度は84.2~91.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、最高喀痰中濃度は0.99~1.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床的研究

慢性気管支炎の急性増悪4例、肺炎1例、膿胸1例の計6例に対してCPRを1回1g, 1日2回, 8~16日間, 点滴静注で行った。臨床効果は著効1例, 有効5例で有効率は100%であった。

細菌学的については5例が判定可能であった。検出菌は、*S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus acidominimus*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*が各々1例であり、全例除菌された。

副作用は自他覚的には認められなかった。臨床検査値異常は4例に出現したが、いずれも軽度で一過性であった。

Key words : Cefpirome, 臨床分離菌感受性, 呼吸器感染症

Cefpirome(CPR)はヘキスト社とルセルユクラフ社で共同開発された、3位の側鎖に2,3-cyclopentenopyridine基を導入した新しい注射用セフェム系抗生物質であり、グラム陽性菌とグラム陰性菌の両方に対して幅広い抗菌力を発揮する。

今回、我々は本薬剤の各種臨床分離株に対する抗菌力を imipenem/cilastatin (IPM/CS), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), およびceftizoxime (CZX)と比較しながら検討し、また2例の慢性気管支炎症例に対して、本剤の投与を行い、血中濃度と喀痰中濃度を測定した。さらに呼吸器感染症6例について臨床的効果と副作用を検討した。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

琉球大学医学部附属病院検査部において、各種臨床検査材料より1989年度に分離された菌種のうち、各種感染症の主要菌13菌種307株(*Staphylococcus aureus* 41株, *Streptococcus pneumoniae* 25株, *Enterococcus faecalis* 22株, *Haemophilus influenzae* 24株, *Branhamella catarrhalis* 19株, *Escherichia coli* 22株, *Klebsiella pneumoniae* 25株, *Enterobacter cloacae* 21株, *Citrobacter freundii* 20株, *Proteus mirabilis* 20株, *Serratia marcescens* 22株, *Pseudomonas aeruginosa* 24株, および*Acinetobacter calcoaceticus* 22株)について、MIC 2000system(ダイナテック社)を用いたマイクロブイヨン希釈法にて最小発育阻止濃度(MIC)を測定した¹⁾。

対照薬剤としてはIPM/CS, CAZ, CZON, CZXを用いた。培地としては一般細菌用としてCSMHB(cation-supplemented Muller-Hinton Broth; Muller-Hinton broth

* 〒903-01 沖縄県西原町宇上原207番地

1L + Mg^{2+} 25 $\mu\text{g/L}$ + Ca^{2+} 50 $\mu\text{g/L}$)を使用した。また、*S. pneumoniae*についてはCSMHB + 3%LHB(lysedhorse blood)を使用し、*H. influenzae*についてはCSMHB + NAD(nicotinamide adenine dinucleotide 10 $\mu\text{g/ml}$)を使用した。

薬剤の培地含有濃度系列は、50 $\mu\text{g/ml}$ を最高濃度として倍数希釈により12系列を作成し、接種菌種は、*H. influenzae*のみは 10^6 CFU/mlとなるように調整し、他の菌種はすべて 10^8 CFU/mlとなるように調整して行った。

2) 実験成績

CPRと他の対照薬剤のMICをTable 1とTable 2に示した。

Methicillin-sensitive *S. aureus*(MSSA)に対する抗菌力はIPM/CSが最も強く、CPRはCAZやCZXより強く、CZONとはほぼ同等の抗菌力であった(Table 1)。

Methicillin-resistant *S. aureus*に対してはすべての薬剤が抗菌活性を示さなかった。

*S. pneumoniae*に対する抗菌力はIPM/CS、CZON、CPR、CZX、CAZ順に強い抗菌力を示した。

*E. faecalis*に対してはIPM/CSに次いだ抗菌力を示していた。CAZ、CZON、CZXは本菌に抗菌力を示さなかった。

*H. influenzae*に対する抗菌力は、CZON、CZX、CPR、CAZ、IPM/CSの順であった。

*B. catarrhalis*に対してはIPM/CS、CAZ、CZX、CZON、CPRの順であった。

*E. coli*に対してはCPRとCZXが最も強い抗菌力を示した。

*K. pneumoniae*に対してはCPRが最も優れた抗菌力を示していた。

*E. cloacae*に対する抗菌力は、CPRはIPM/CSと同程度で他の薬剤より強い抗菌力を示した。

*C. freundii*に対する抗菌力は、CPRが最も強い抗菌力を示した。

*P. aeruginosa*に対する抗菌力はCAZ、IPM/CSが強く、他の薬剤は高いMICを示した。

*P. mirabilis*においてはCZXが最も強く、次いでCZON、CAZ、CPRが同程度の抗菌力を示した。

*S. marcescens*においてはCPRが最も強い抗菌力を示した。

*A. calcoaceticus*に対する抗菌力は、IPM/CSが最も優れ、他の薬剤は同程度であった (Table 1)。

2. 血中ならびに喀痰中薬剤濃度

肝腎機能異常のない成人の慢性気管支炎症例に対して2.0gを生理食塩水100mlで2例に30分間点滴静注し、経時的に血中ならびに喀痰中のCPR濃度をbioassay method

で測定した。Fig. 1~2に示したように、血中濃度は30分後に最高値を示し、その値は84.2~91.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中半減期は1.8~3.0時間であった。喀痰中濃度は、投与後1~3時間後に0.99~1.13 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示した。

II. 臨床的検討

1. 対象症例ならびに投与方法、投与量および投与期間

対象症例は琉球大学第一内科学教室およびその関連病院において治療を行った呼吸器感染症6例である。

その内訳は、慢性気管支炎の急性悪化4例、肺炎1例、膿胸1例であった。

重症度では、重症1例、中等度4例、軽症1例であった。年齢は47歳から83歳に分布し平均年齢は68.0歳で男性5例、女性1例であった。投与量は、全例1.0g \times 2(1日2.0g)であった。投与期間は8日から14日であった。本剤投与中には、他の抗菌剤、ステロイド剤、 γ -グロブリン製剤等の併用は行わなかった。

2. 臨床効果判定

臨床効果の判定は本薬剤投与後における喀痰内細菌の消長、臨床検査成績、胸部X線像、自覚症状などを参考にして、総合的に判定して、著効、有効、やや有効、無効の4段階と、判定不能に分けた。

3. 臨床成績

Table 2, 3に症例毎の診断名と重症度、用法・用量、細菌検査成績、臨床効果、副作用、臨床検査値異常の一覧表を示した。

各疾患ごとの臨床的有効率は、以下の通りであった。慢性気管支炎の急性悪化は4例中4例とも有効であった。細菌性肺炎は1例で有効であった。膿胸の1例は著効であった。この結果、著効1例、有効5例であり、有効率は100%であった。

4. 細菌学的効果

細菌学的効果は以下の通りであった。症例6を除く5症例で起炎菌が分離された。起炎菌は、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis*、*H. influenzae*、*Streptococcus acidominimus*がそれぞれ1株であった。菌消失率は100%であった(Table 2)。

5. 副作用と臨床検査値異常

臨床的には特に異常を認めなかったが、Table 3のごとく、検査成績上、好酸球の上昇1例、GPTの上昇2例、GOTの上昇1例、TSHの上昇1例、直後クームス試験陽性1例、NAGの上昇2例の異常値がみられたが、いずれも軽度で一過性であった。

III. 考 察

近年、セフェム系抗生物質はその抗菌スペクトラムの

Table 1-1. Comparative *in vitro* activity of ceftazidime, imipenem, ceftazidime, cefuzonam, and ceftizoxime against clinical isolates

Organism (no. tested)		Range	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
			50%	90%
<i>S. aureus</i> (MSSA) (21)	ceftazidime	0.2 - 3.13	0.78	1.56
	imipenem/cilastatin	0.025 - 0.39	0.1	0.2
	ceftazidime	6.25 - 50	6.25	50
	cefuzonam	0.39 - 6.25	0.78	3.13
	ceftizoxime	0.39 - 50	6.25	> 50
<i>S. aureus</i> (MRSA) (20)	ceftazidime	50 - > 50	> 50	> 50
	imipenem/cilastatin	12.5 - > 50	50	> 50
	ceftazidime	> 50	> 50	> 50
	cefuzonam	> 50	> 50	> 50
	ceftizoxime	> 50	> 50	> 50
<i>S. pneumoniae</i> (25)	ceftazidime	0.025 - 0.2	0.025	0.2
	imipenem/cilastatin	0.025	0.025	0.025
	ceftazidime	0.1 - 3.13	0.2	3.13
	cefuzonam	0.025 - 0.1	0.025	0.1
	ceftizoxime	0.025 - 0.78	0.05	0.39
<i>E. faecalis</i> (22)	ceftazidime	3.13 - 25	6.25	12.5
	imipenem/cilastatin	0.78 - 3.13	1.56	1.56
	ceftazidime	> 50	> 50	> 50
	cefuzonam	6.25 - > 50	25	50
	ceftizoxime	25 - > 50	> 50	> 50
<i>H. influenzae</i> (24)	ceftazidime	0.025 - 0.78	0.05	0.1
	imipenem/cilastatin	0.39 - 1.56	0.78	1.56
	ceftazidime	0.025 - 0.2	0.1	0.1
	cefuzonam	0.025	0.025	0.025
	ceftizoxime	0.025 - 0.1	0.025	0.05
<i>B. catarrhalis</i> (17)	ceftazidime	0.025 - 1.56	0.1	1.56
	imipenem/cilastatin	0.025 - 0.39	0.025	0.2
	ceftazidime	0.025 - 1.56	0.025	0.39
	cefuzonam	0.025 - 1.56	0.1	0.78
	ceftizoxime	0.025 - 0.39	0.025	0.2
<i>E. coli</i> (22)	ceftazidime	0.025 - 0.05	0.025	0.05
	imipenem/cilastatin	0.1 - 0.78	0.1	0.2
	ceftazidime	0.025 - 0.2	0.1	0.2
	cefuzonam	0.025 - 0.1	0.05	0.1
	ceftizoxime	0.025 - 0.1	0.025	0.05
<i>K. pneumoniae</i> (25)	ceftazidime	0.025 - 0.5	0.025	0.05
	imipenem/cilastatin	0.1 - 0.78	0.2	0.39
	ceftazidime	0.05 - 0.39	0.1	0.2
	cefuzonam	0.025 - 0.2	0.05	0.1
	ceftizoxime	0.025 - 0.2	0.025	0.5
<i>E. cloacae</i> (21)	ceftazidime	0.025 - 6.25	0.2	6.25
	imipenem/cilastatin	0.1 - 12.5	0.39	6.25
	ceftazidime	0.1 - > 50	1.56	> 50
	cefuzonam	0.05 - > 50	1.56	50
	ceftizoxime	0.025 - > 50	0.78	50
<i>C. freundii</i> (20)	ceftazidime	0.025 - 6.25	0.05	3.13
	imipenem/cilastatin	0.1 - 0.78	0.39	0.39
	ceftazidime	0.025 - 50	0.2	50
	cefuzonam	0.025 - 25	0.1	25
	ceftizoxime	0.025 - 25	0.1	25

Table 1-2. Comparative *in vitro* activity of ceftiofame, imipenem, ceftazidime, cefuzonam, and ceftizoxime against clinical isolates

Organism (no. tested)		Range	MIC (μg/ml)	
			50%	90%
<i>P. mirabilis</i> (20)	ceftiofame	0.025 ~ 0.1	0.05	0.1
	imipenem/cilastatin	0.2 ~ 3.13	0.39	3.13
	ceftazidime	0.025 ~ 0.1	0.05	0.05
	cefuzonam	0.025 ~ 0.1	0.025	0.05
	ceftizoxime	0.025 ~ 0.5	0.025	0.05
<i>S. marcescens</i> (22)	ceftiofame	0.025 ~ 0.2	0.05	0.1
	imipenem/cilastatin	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78
	ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.2	0.39
	cefuzonam	0.025 ~ 0.78	0.2	0.39
	ceftizoxime	0.025 ~ 0.39	0.1	0.39
<i>P. aeruginosa</i> (24)	ceftiofame	1.56 ~ > 50	12.5	50
	imipenem/cilastatin	0.78 ~ 50	1.56	25
	ceftazidime	1.56 ~ > 50	1.56	50
	cefuzonam	12.5 ~ > 50	25	> 50
	ceftizoxime	12.5 ~ > 50	25	> 50
<i>A. calcoaceticus</i> (22)	ceftiofame	0.2 ~ > 50	1.56	> 50
	imipenem/cilastatin	0.1 ~ 1.56	0.39	0.78
	ceftazidime	0.78 ~ 50	1.56	50
	cefuzonam	6.25 ~ > 50	12.5	> 50
	ceftizoxime	0.78 ~ > 50	3.13	> 50

Table 2. Clinical results of ceftiofame

Case no.	Age (y) Sex	BW (kg)	Diagnosis underlying disease & complication	Severity	Antibiotic given before	Route	Treatment			Isolated organisms*			Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side-effects
							dose g × /day	dura-tion	total dose (g)	species	count	MIC			
1	63 M	50	pneumonia	moderate	(-)	d.i.	1 × 2	9	16	<i>S. aureus</i>	3+		eradicated	good	
			(-)												
2	83 M	44.5	chronic bronchitis	moderate	(-)	d.i.	1 × 2	9	17	<i>S. pneumoniae</i>	+		eradicated	good	TSH †
			pulmonary emphysema							(-)					
3	78 M	50	chronic bronchitis	moderate	(-)	d.i.	1 × 2	8	14	<i>B. catarrhalis</i>	2+	0.78	eradicated	good	eosino- philia NAG † Coombs test (+)
			pulmonary emphysema gastric cancer							(-)					
4	80 M	50	chronic bronchitis	moderate	(-)	d.i.	1 × 2	13	24	<i>H. influenzae</i>	3+	≤ 0.05	eradicated	good	GPT † NAG †
			pulmonary emphysema							(-)					
5	47 M	73.5	pyothorax	severe	INH RFP EB	IV	1 × 2	16	31	<i>S. acidominimus</i>	2+		eradicated	ex- cellent	GOT † GPT †
										(-)					
6	57 F	40.5	chronic bronchitis	mild	(-)	d.i.	1 × 2	8	16	NF			un- known	good	
			dermatomyositis												

INH: isoniazid RFP: rifampicin EB: ethambutol NF: normal flora . before treatment
after treatment

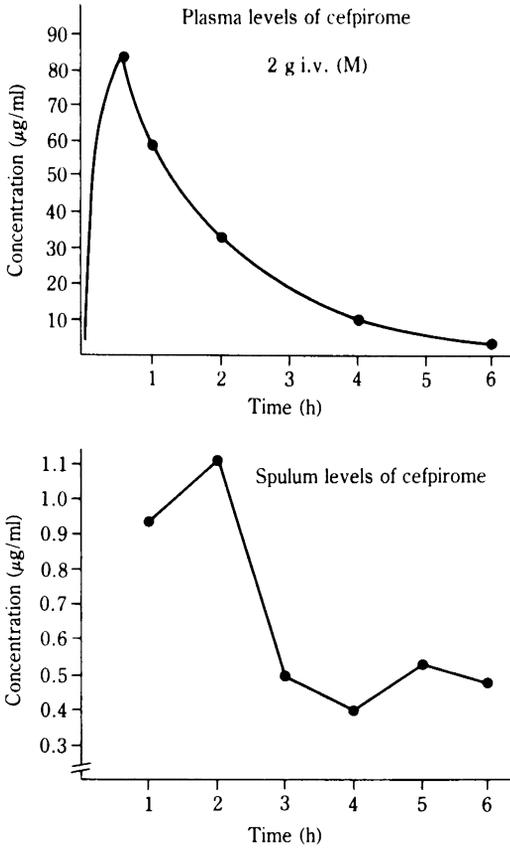


Fig. 1. Sputum and serum levels of cefpirome after i.v.d. administration of 2.0 g in Case 4.

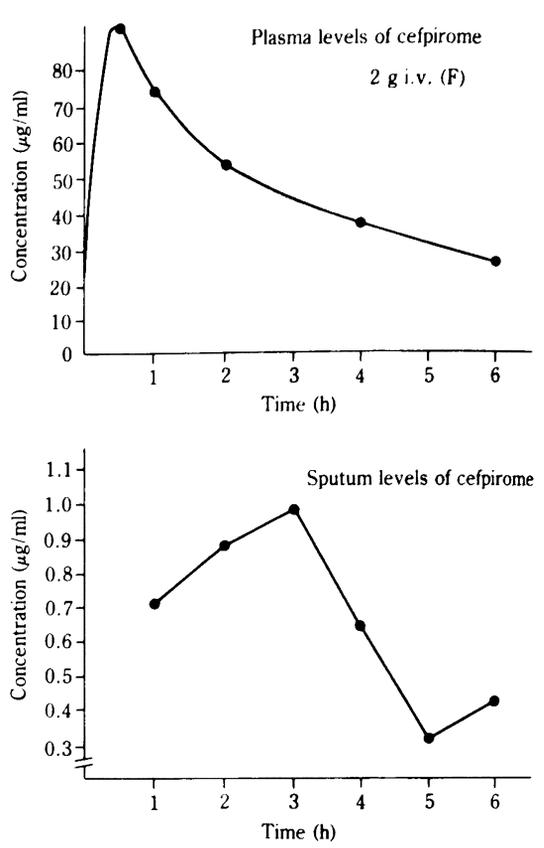


Fig. 2. Sputum and serum levels of cefpirome after i.v.d. administration of 2.0 g in Case 5.

Table 3. Laboratory findings

Case no.		RBC 10 ⁶ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC /mm ³	Differential (%)					Plts. 10 ⁴ /mm ³	S-GOT IU/l	S-GPT IU/l	Al-P IU/l	T-bil mg/dl	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl	NAG U/l	TSH µU/ml	T ³ ng/dl	T ⁴ ng/ml	CRP	ESR mm/h	Coombs' test	
						baso	eos	neutro	lympho	mono															
1	B	465	14.1	42	7800	1	0	60	34	5	39.1	38	44	291	0.8	13	0.9						5+	88	
	A	517	15.0	48	6100	0	2	47	48	3	34.9	29	38	182	0.6	15	1.0						1+	14	
2	B	382	12.1	40	12700	0	0	89	2	9	19.2	16	14	116	1.0	15	0.8	22.8	4.8	88.0	8.5	4+		(-)	
	A	373	12.1	39	6400	1	7	63	9	20	30.0	16	7	112	0.4	10	0.8	14.0	6.1	86.0	8.0	2+		(-)	
3	B	389	9.5	34	12100	1	1	81	10	7	49.0	18	14	210	0.5	17	0.9	4.7	1.9	96.0	11.6	3+	81	(-)	
	A	377	9.0	33	6500	0	8	51	32	6	48.2	16	15	164	0.3	12	0.8	17.7	2.7	103.0	10.3	0.5+	52	(+)	
4	B	462	16.0	48	10200						17.9	*22	*19	*130	*1.4	*8	*0.8	*3.3	*1.0	*65.0	*5.9	*5+	*16	*(-)	
	A	506	16.9	53	7600	1	4	61	24	10	23.2	34	48	163	0.9	8	1.0	12.5	1.0	88.0	10.1	(-)	6	(-)	
5	B	491	14.3	46	11900	0	0	72	12	14	55.7	13	44	590	0.7	14	0.8		*2.3	*85.5	*9.1	4+	110		
	A	489	13.9	47	6700	0	4	47	33	15	43.2	48	98	315	0.4	12	0.4		*1.0	*85.1	*9.5				
6	B	482	13.7	46	10200	0	0	78	17	5	13.8	14	28	111	0.5	16	0.8							39	
	A	516	13.3	45	6700	0	1	51	42	5	8.7	17	28	115	0.5	17	0.8							4	

B: before treatment A: after treatment *during treatment

広さと安全性に優れていることより、広く臨床に使用されている。

今回、我々は測定した臨床分離株に対する本剤のMICを現在頻用されているカルバペネム系のIPM/CSとセフェム系のCAZ, CZON, CZXと比較した。IPM/CSと比べて、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *E. faecalis*, *C. freundii*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*と*E. faecalis*に対する抗菌力が劣っていたが、*H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*では抗菌力は優れていた。セフェム系の3剤と比べると、*S. aureus* (MSSA), *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus*では最も優れた抗菌力を示した。

CPRはIPM/CSよりグラム陰性菌でやや優れ、グラム陽性菌ではセフェム系の3剤よりやや優れていた。また、CPRはセフェム剤が耐性を示す β -lactamase産生株に対して高い抗菌活性を示す³⁾。その理由の一つにCPRの β -lactamaseに対する高い安定性と低い親和性が考えられている^{4,5)}。

近年における第3世代セフェム剤の頻用によりブドウ球菌感染症が増加傾向を示している⁶⁾。この中で本剤は、MSSAに対して最も優れた抗菌力を示すことは注目される。しかし、MRSAに対しては他のセフェム剤と同様に無効であった。

慢性気管支炎2例に2.0gを30分点滴静注した場合の血中及び喀痰内濃度を検討した。最高血中濃度はいずれも点滴開始から30分後であり、84.2~91.0 $\mu\text{g/ml}$ と十分高い値が得られた。血中半減期は1.8~3.0時間であった。喀痰内濃度については、投与後1時間から3時間までに0.99~1.13 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示した。

臨床的検討において、6例中1例が著効、5例が有効であり、有効率100%と満足すべき結果であった。細菌学的検査でも起炎菌が判定できた*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. acidominimus*の5例中全

例が消失し、消失率100%と極めて満足できる結果であった。

副作用については、自覚的には認めなかった。臨床検査値の異常はGPTの上昇2例、GOTの上昇1例、好酸球の上昇1例、直接クームス試験陽性1例、TSH上昇1例、NAGの上昇2例が認められたが、全てが軽度で一過性であった。しかし、今後も臨床検査値異常の十分な検討が必要であろう。

以上、本薬剤は基礎的にも臨床的にも呼吸器感染症に対してきわめて有効な薬剤と思われる。

文 献

- 1) 荒井 進, 小林晋三, 林 昌亮, 藤本和巳: 新規広域スペクトル cephalosporin 剤の *in vitro* 抗菌力. Jap.J. Antibiotics 40: 964~982, 1987
- 2) 山口恵三: ミクロブイオン希釈法(MIC2000)による細菌感受性試験. Chemotherapy 30: 1515~1516, 1982
- 3) SEIBERT G, LIBERT, M WINKLER I and DICK T: The antibacterial activity *in vitro* and β -lactamase stability of the new cephalosporin HR810 in comparison with five other cephalosporins and two aminoglycosides. Infection 11:275~279, 1983
- 4) JONES R N, THORNSBERRY C and DICK T: *In vitro* evaluation of HR810, a new wide-spectrum aminothiazolyl α -methoxyimino cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 25: 710~718, 1984
- 5) TOLXDORFF-NEUTZLING R M and WIEDEMANN B: HR810, a cephalosporin with low affinity for *Enterobacter cloacae* beta-lactamase. Eur. J. Microbiol. 2: 352~354, 1983
- 6) 斎藤 厚: 難治性呼吸器感染症をめぐる新しい問題点—第3世代セフェム系の抗生剤登場後の起炎菌の変化と化学療法—。日本臨床45: 554~558, 1987

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIROME IN RESPIRATORY INFECTIONS

HIROSHI FUKUHARA, HIROAKI NAKAMURA, HIROSHI KANESHIMA, YUEI IRABU, KATSUYOSHI SHIMOJI, KEIZO KITSUKAWA,
YOSHITERU SHIGENO and ATSUSHI SAITO

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus,
207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa 903-01, Japan

SHINKO TAIRA, ISAMU NAKASONE, NOBUCHIKA KUSANO and SEITETSU HOKAMA
Central Clinical Laboratory, University of the Ryukyus Hospital

We performed basic and clinical studies on cefpirome (CPR), a new cephalosporin, with the following results.

1. Antimicrobial activity and concentrations in plasma and sputum.

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of CPR against a total of 307 clinically isolated strains were measured and compared with those of imipenem/cilastatin, ceftazidime, cefuzonam and ceftizoxime, using the MIC-2000 System (Dynatech Laboratories).

CPR was more potent than ceftazidime, cefuzonam and ceftizoxime against Gram-positive bacteria, and than imipenem/cilastatin against Gram-negative bacteria. CPR had wide antimicrobial activity against these clinically isolated strains except methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

In patients with chronic bronchitis given 2.0 g of CPR, the peak serum level of the drug was 84.2~91.0 $\mu\text{g/ml}$ and the peak sputum level 0.99~1.13 $\mu\text{g/ml}$.

2. Clinical efficacy

CPR (2 g/day) was given to four patients with acute exacerbation of chronic bronchitis, one with pneumonia, and one with pyothorax, for 14-31 days. Clinical response was excellent in one and good in five patients, with an efficacy rate of 100%. No side effects were observed, but in clinical laboratory tests, slight and transient abnormal findings were observed in four patients.