

呼吸器感染症に対する Cefepime の喀痰中移行および臨床的検討

佐藤 り子・西岡 きよ・荻原 央子・佐藤 裕子

三浦 康子・丹野 恭夫・滝島 任

東北大学医学部第一内科学教室*

新たに開発された注射用セフェム剤を、10名の呼吸器感染症患者に投与し、その臨床的有用性、安全性を検討した。また、3名の呼吸器感染症患者における喀痰中移行と血中濃度を調べた。対象疾患は急性気管支炎2例、慢性肺気腫2例、閉塞性肺疾患（COLD）、慢性気管支炎、肺炎、肺線維症、気管支拡張症、気管支喘息各1例であり、本剤を生理食塩水100 mlに溶解し、1回1 gを1日2回点滴静注した。投与期間は4～17.5日間で、その臨床的効果は著効3例、有効5例、やや有効1例、無効1例で、有効率は80%であった。分離された起炎菌は、*Haemophilus influenzae* 4株、*Branhamella catarrhalis* 2株、*Streptococcus pneumoniae* 3株および *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Flavobacterium* sp.が各1株で、いずれの菌も本剤投与により消失した。本剤の血中濃度は最高値が56.9～84.4 μg/mlで、半減期は1.5～2時間であった。喀痰中移行濃度は最高値0.79～3.33 μg/mlで、1～2時間目に peak に達した。自覚的副作用は出現せず、臨床検査値で、2例に GOT, GPT の軽度上昇がみられた。

Key words : Cefepime, 喀痰移行, 呼吸器感染症

Cefepime (CFPM) は、 Bristol-Myers 研究所株式会社で開発された注射用セフェム剤で、7位に α -methoxyimino-aminothiazole 基を有し、特にグラム陰性桿菌に対する抗菌活性が増強された。また、3位側鎖と2位の carboxyl 基との間で分子内塩をつくるベタイン構造によりグラム陰性菌の外膜透過性が向上した¹⁾。

今回、我々は呼吸器感染症10例に本剤を投与し、その有用性、安全性を検討したので報告する。また3例の呼吸器感染症患者における本剤の血中および喀痰中濃度を測定したので、合わせて報告する。

I. 方 法

1. 臨床的検討

1) 対象

当科に入院中の患者10例（男性8例、女性2例）で、年齢は52～81歳であった。疾患の内訳は、急性気管支炎2例、慢性肺気腫2例、閉塞性肺疾患（COLD）、慢性気管支炎、肺炎、肺線維症、気管支拡張症、気管支喘息各1例であり、重症度別は、軽症5例、中等症4例、重症1例であった。喀痰定量培養²⁾で 10^7 cfu/ml以上に分離されたものを起炎菌とした³⁾。起炎菌は、Table 1に示すごとく、*Haemophilus influenzae* 3例、*Branhamella catarrhalis* 1例、*Streptococcus*

pneumoniae 2例、*Pseudomonas aeruginosa* 1例、*Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Flavobacterium* sp.の合併が1例、*S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae* の合併が1例、normal flora が1例であった。

2) 投与方法

CFPMを生理食塩水100 mlに溶解し、30分～1時間かけて1日2回点滴静注した。使用量は1回1 gで、投与期間は4～17.5日間であった。その投与総量は8～35 gであった。

3) 検討方法

投与前後において自覚症状（喀痰、咳嗽、呼吸困難など）の観察および臨床検査（赤沈、血液像、CRP、肝機能、腎機能、尿検査、喀痰培養、胸部写真など）を行った。効果判定は以下のごとく、従来我々が用いているものに従った。

著効：投与後1週間以内に症状、検査所見が改善し、起炎菌の消失をみ、投与中止後も再発をみないもの。

有効：上記の改善に1週間以上要したもの。

やや有効：症状、検査成績、起炎菌のいずれかに改善が認められたもの。

無効：症状、検査値ともに改善が全く認められなかったもの。

*〒980 仙台市星陵町 1-1

Table 1. Clinical trial of cefepime in patients with respiratory tract infection

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Daily dose (g)	Total dose (g)	Isolated organisms		Bacteriological effect	Overall clinical efficacy	Side-effects
						Before	After			
1	72	M	acute bronchitis	2	26	<i>S. marcescens</i> >10 ⁸ /ml <i>A. calcoaceticus</i> 4×10 ⁷ /ml <i>Flavobacterium</i> sp. 2×10 ⁷ /ml	<i>X. maltophilia</i> 3×10 ⁶ /ml	replaced	good	(—)
2	77	M	acute bronchitis	2	32	<i>S. pneumoniae</i> 5×10 ⁷ /ml	normal flora	eradicated	good	(—)
3	80	M	chronic bronchitis	2	21	<i>H. influenzae</i> >10 ⁸ /ml	normal flora	eradicated	excellent	GOT 27→65 GPT 13→68
4	64	M	pulmonary emphysema + infection	2	35	<i>B. catarrhalis</i> >10 ⁸ /ml	<i>X. maltophilia</i> 10 ⁸ /ml	replaced	good	GOT 30→55→32 GPT 17→86→77
5	71	M	pulmonary emphysema + infection	2	26	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml	normal flora	eradicated	good	(—)
6	65	F	pulmonary fibrosis + infection	2	28	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁸ /ml	normal flora	eradicated	fair	(—)
7	69	F	bronchiectasis + infection	2	28	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml	normal flora	eradicated	good	(—)
8	52	M	bronchial asthma + infection	2	14	<i>H. influenzae</i> 5×10 ⁷ /ml	normal flora	eradicated	excellent	(—)
9	81	M	chronic obstructive lung disease + infection	2	14	<i>S. pneumoniae</i> 10 ⁸ /ml <i>B. catarrhalis</i> 10 ⁸ /ml <i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml	normal flora	eradicated	excellent	(—)
10	75	M	pneumonia	2	8	normal flora	normal flora	unknown	poor	(—)

2. 体内動態

1) 対象

当科に入院中の患者3例(男性2例,女性1例)で,年齢は38~79歳であった。疾患内訳は肺線維症,慢性気管支炎,気管支喘息が各1例であった。

2) 血中および喀痰中濃度測定

CFPM 1gを生理食塩水100mlに溶解し,30分かけて点滴静注した。採血時間は,投与前,投与終了直後,その後は1例で1,2,4,6,8時間後,2例で1.5,3,5,7時間後で,採痰は0~1,1~2,2~4,4~6,6~8時間後に行った。各検体についてbioassay法により,CFPMの濃度を測定した(*Morganella morganii* IFO 3848を検定菌とする薄層ディスク法)。

II. 結 果

1. 臨床的検討

呼吸器感染症10例に投与した成績をTable 1にまとめた。著効3例,有効5例,やや有効1例,無効1例で,有効以上の有効率は80%であった。一方,分離された起炎菌*H. influenzae* 4株,*B. catarrhalis* 2株,*S. pneumoniae* 3株,*P. aeruginosa*,*S. marcescens*,

A. calcoaceticus,*Flavobacterium* sp.は,いずれも消失した。なお,症例1と4において,起炎菌消失後,*Xanthomonas maltophilia*が検出された。

症例1は72歳男性で,筋萎縮性側索硬化症に,*S. marcescens*,*A. calcoaceticus*,*Flavobacterium* sp.による急性気管支炎を合併した症例である。本剤を投与し,1週間後に起炎菌が消失し,喀痰量,膿性度が改善したので有効と判定した。ただし,13日目の喀痰培養から,有意菌数には達していないが,*X. maltophilia*が検出されている。

症例2は,77歳男性で,*S. pneumoniae*による急性気管支炎の症例で,1週間後より喀痰量の減少,微熱の改善が認められたので有効とした。なお,投与前GOT,GPT,LDH,およびBUN,クレアチニンの上昇が認められたが,投与前から検査値異常変動があり本剤の投与とは関係ないと判断した。

症例3は80歳男性で,慢性気管支炎例で,咳嗽,喀痰増加のため当科入院,喀痰培養で*H. influenzae*が検出された。本剤投与により3日目に起炎菌消失し,臨床症状が改善したため著効と判定した。ただし肝機

能検査において、GOT、GPT の軽度上昇が認められ、本剤中止後これらの値が改善していることから本剤との関連性が疑われた。

症例 4 は 64 歳男性で、慢性肺気腫に *B. catarrhalis* 感染をおこした症例である。Ticarillin (TIPC) が無効であるため本剤を投与し、投与後 4 日目で起炎菌は消失し、喀痰、胸部写真等改善し、有効と判定した。ただし終了時まだ喀痰量が比較的多く imipenem (IPM) を投与した。また投与終了直後の喀痰培養から *X. maltophilia* が検出されている。肝機能検査において GOT、GPT の軽度上昇が認められた。

症例 5 は 71 歳男性で、肺気腫に *H. influenzae* 感染した症例である。1 週間後起炎菌消失、臨床症状の改善が認められ有効と判定した。

症例 6 は 65 歳女性で、肺線維症に *S. pneumoniae* 感染をおこした症例で、本剤を 15 日間投与した。10 日目の喀痰培養では起炎菌は消失し、痰膿性度やや改善ということから、臨床的にはやや有効と判定した。

症例 7 は 69 歳女性で気管支拡張症に *P. aeruginosa* 感染をおこした症例である。投与 1 週間後痰膿性度改善あり起炎菌消失が認められ有効とした。

症例 8 は 52 歳男性で気管支喘息に *H. influenzae* 感染をおこした症例で、投与 4 日後菌消失、赤沈、CRP も改善したので著効とした。

症例 9 は 81 歳男性で、閉塞性肺疾患に *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae* の混合感染をおこした症例で、本剤を 7 日間投与した。投与 3 日後に痰膿性度、呼吸困難の改善を認め、起炎菌も消失したので著効とした。

症例 10 は 75 歳男性で、起炎菌は検出出来なかったが肺炎の症例で、本剤を 5 日間投与したが、胸部写真上改善傾向が認められず、また、赤沈、白血球数、CRP、発熱も改善なく、無効と判定された。ただし中止後、他剤 (minocycline, cefminox, isepamicin) に変更したが、臨床症状の改善はみられなかった。

Table 2 に主要な臨床検査値の推移をまとめた。2 例で GOT、GPT の軽度上昇が認められた。

2. 体内動態

Fig. 1 に本剤 1 g 点滴静注後の血清中濃度、喀痰中濃度の推移を示した。喀痰中最高濃度は 0.79~3.33 $\mu\text{g/ml}$ で、最高値到達時間は 1~2 時間であり血中と喀痰中最高値の比による移行率は 1.4~4.2% の範囲であった。

III. 考 察

今回、CFPM の点滴静注投与を、急性および慢性の呼吸器感染症 10 例に試みた。結果としては、有効例が 10 例中 8 例で、細菌学的効果においても、*in vitro* の抗菌力に一致して、*H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *S.*

Table 2. Laboratory findings before and after administration of cefepime

Case no.	Before (B) & After (A) administration	Peripheral blood					Liver function					Renal function		CRP	ESR (mm/h)
		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	LDH (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)		
1	B	371	11.9	34.4	4300	3	20	22	76	293	22	9	0.8	0	32
	A	372	11.7	34.2	4500	3	22	29	78	300	25	12	0.7	0.2	32
2	B	398	13.0	38.5	5300	4	36	22	110	632	24	24	0.9	2.1	25
	A	403	13.0	38.8	4800	8	45	31	120	676	38	25	1.0	2.4	15
3	B	470	14.8	42.9	6900	15	27	13	102	388	14	19	0.9	0	42
	A	444	13.6	41.0	5800	13	65	68	116	371	16	17	0.9	0	32
4	B	503	15.6	48.8	3700	0	30	17	70	409	13	9	0.7	0.4	1
	A	421	12.8	39.4	4300	0	32	77	90	597	60	16	0.3	0.3	2
5	B	465	15.0	45.1	7200	8	24	14	94	408	35	15	0.9	0	8
	A	430	13.7	41.0	8300	4	19	16	86	333	31	18	0.8	0.1	7
6	B	407	12.5	37.4	7200	0	25	29	69	500	16	21	0.6	6.2	72
	A	447	13.8	41.0	10200	2	25	65	79	638	30	27	0.5	0	58
7	B	426	13.7	40.9	7200	3	19	5	86	352	8	17	0.6	0	18
	A	411	13.4	39.7	6800	3	24	17	95	399	8	20	0.6	0	24
8	B	391	12.6	36.8	7500	7	14	17	101	365	39	7	0.7	11.1	78
	A	455	14.3	42.7	4000	2	17	14	83	426	39	10	0.8	2.1	61
9	B	405	13.0	39.2	6400	8	37	33	60	325	24	25	1.2	1.8	14
	A	372	12.1	35.7	5200	15	45	44	61	306	27	25	1.2	0.7	20
10	B	456	13.4	41.0	13400	8	18	15	240	405	18	15	0.9	2+	40
	A	422	12.4	37.9	13200	9	27	21	232	571	19	13	0.9	3+	35

Case 1: idiopathic pulmonary fibrosis, 79y, F

Case 2: chronic bronchitis, 61y, M

Case 3: bronchial asthma, 38y, M

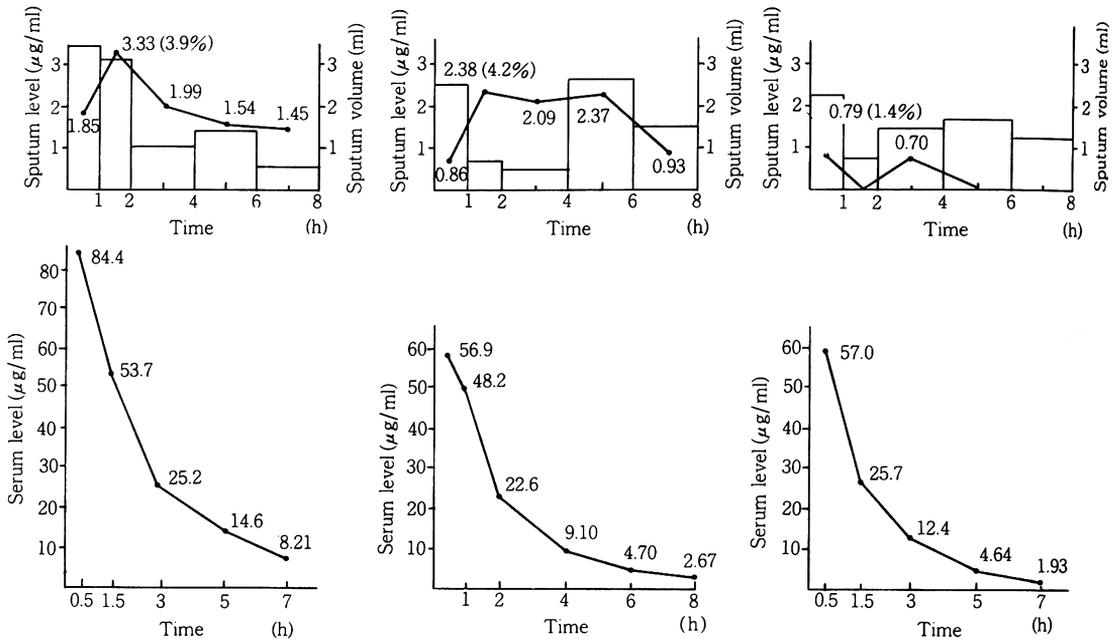


Fig. 1. Sputum and serum levels of cefepime

pneumoniae および *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus*, *Flavobacterium* sp. は、すべて消失した。しかしながら、これら起炎菌消失後、本剤の抗菌力が比較的及ばない *X. maltophilia* が、菌数が少ないながらも出現していることに対しては十分な注意が必要であろう。なお、症例 10 は本剤の臨床効果が得られなかったが、本剤中止後、他の抗生剤を使用したか、同様に効果は認められなかった。

次に、体内動態については、本剤の血中半減期は 1.5~2 時間で、血中濃度最高値は 56.9~84.4 μg/ml であった。喀痰中濃度についてみると、血清中からの移行は、1.4~4.2% で、1~2 時間で最高値となり、血清中からの移行は、従来の経口 β-lactam 剤と同程度と思われる⁴⁾。

副作用については、重篤なものは見られず、投与中止により、全例速やかに回復した。

文 献

- 1) 第 38 回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム，Cefepime，長崎，1990
- 2) 西岡きよ：喀痰の一般細菌検査。検査と技術 7(3)：221~227，1979
- 3) 松本慶蔵，宇塚良夫，永武 毅，野口行雄，鈴木 寛：喀痰内細菌叢定量培養法— $\geq 10^7$ /ml の意義—。日胸疾会誌 16(2)：77~89，1978
- 4) 松本慶蔵，鈴木 寛，井手政利，永武 毅，玉置公俊，田口幹雄，渡辺貴和雄，土橋賢治：Cefotaxime に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28(S-1)：436~446，1980

SPUTUM CONCENTRATIONS OF CEFEPIME AND ITS THERAPEUTIC EFFICACY IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

Ruriko Sato, Kiyo Nishioka, Hisako Ogiwara, Yuko Sato,
Yasuko Miura, Yasuo Tanno, Tamotsu Takishima

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University,
1-1 Seiryō-cho, Sendai 980, Japan

Cefepime (CFPM), a new cephem, was given to 10 patients with respiratory tract infection and the clinical response was examined. Diagnosis were as follows ; 2 cases of acute bronchitis, 2 chronic pulmonary emphysema, 1 chronic obstructive lung disease (COLD), 1 chronic bronchitis, 1 pneumonia, 1 pulmonary fibrosis, 1 bronchiectasis and 1 bronchial asthma. One gram of the drug was dissolved in 100 ml of saline, and patients received 2 g daily via i.v. drip infusion. The duration of dosing ranged from 4 ~ 17.5 days. Clinical efficacy was excellent in 3 patients, good in 5, fair in 1 and poor in 1. The efficacy rate was 80 %. The causative organisms isolated were *Haemophilus influenzae* ; 4 strains, *Branhamella catarrhalis* ; 2, *Streptococcus pneumoniae* ; 3, *Pseudomonas aeruginosa* ; 1, *Serratia marcescens* ; 1, *Acinetobacter calcoaceticus* ; 1 and *Flavobacterium* sp. ; 1. All organisms isolated were eliminated. Concentrations of CFPM in serum and sputum were measured in three patients with respiratory tract infection, who were given the drug as a single intravenous dose of 1.0 g. Peak serum levels were 56.9~84.4 $\mu\text{g/ml}$ and half-life was 1.5~2 h. Peak sputum levels ranged from 0.79~3.33 $\mu\text{g/ml}$ after 1~2 h. In all patients side effects were not observed. As to laboratory examination, a transient slight elevation of GOT and GPT was noted in 2 patients.