

Cefepime に関する基礎的・臨床的検討

松本 文夫・桜井 磐・今井 健郎

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科*

高 橋 孝 行

神奈川県衛生看護専門学校附属病院検査科

森 田 雅 之

神奈川県衛生看護専門学校附属病院薬剤科

新しい注射用セファロsporin系抗生剤 cefepime の抗菌力, 吸収・排泄ならびに臨床効果を検討したところ, 以下のごとき成績を得た。

1) 抗菌力: 臨床分離 *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* および methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) に対する本剤の抗菌力を測定したところ, MIC₅₀値はそれぞれ 1.56, 0.025, 0.025, 0.025, 3, 13, 12.5 μg/ml であった。

2) 吸収・排泄: 健康成人 2 例に 1.0 g, 30 分点滴静注した際の血中および尿中濃度を測定した。各最高血中濃度は, 点滴終了時に 79.6, 86.2 μg/ml の値を示したのち 12 時間後はそれぞれ 0.52, 0.42 μg/ml であった。また, 12 時間までに測定した尿中回収率は 72.4, 76.5 % であった。

3) 臨床成績: 急性気管支炎 5 例, 細菌性肺炎 2 例, 急性腎盂腎炎 1 例, 急性膀胱炎 1 例, 急性胆嚢炎 2 例計 11 例について本剤を 1 回 1.0 g, 1 日 1~2 回点滴静注したところ, 急性気管支炎 5 例中 4 例, 細菌性肺炎, 急性腎盂腎炎, 急性膀胱炎, 急性胆嚢炎の全例で有効の結果を得た。本剤による副作用は認められなかった。

Key words: Cefepime, 抗菌力, 体内動態, 臨床効果

新セファロsporin系注射用抗生剤である cefepime (CFPM) は各種 β-lactamase に対して極めて安定であることから, 従来の注射用セファロsporin 剤に比べ幅広い抗菌力を有する。特に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* 等のグラム陽性菌から *Pseudomonas aeruginosa* 等を含むグラム陰性菌に対する抗菌力の強さは本剤の大きな特徴とされている¹⁾。

今回我々は本剤の抗菌力, 吸収・排泄および臨床効果について検討したので報告する。

I. 材料ならびに研究方法

1. 抗菌力

当院において 1988 年 3 月から 1989 年 11 月までに臨床材料から分離した *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa* および methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)

それぞれ 25 株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法²⁾に準じて測定した。培地には pH 7.2 Sensitivity test Agar® (栄研化学) を使用し, 100 μg/ml から 0.006 μg/ml までの 2 倍希釈系列で薬剤を含む感受性測定用平板培地を作成し, 一夜培養菌液の 100 倍希釈の一白金耳 (内径 1 mm) を接種した。37°C 24 時間培養後完全に発育を阻止された最低濃度をもって MIC とした。本剤の他に cefuzonam (CZON), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), cefmenoxime (CMX) についても同様に MIC を測定し, 本剤のそれと比較検討した。

2. 血清中および尿中濃度

本剤 1.0 g を試験参加の同意が得られた健康成人に 30 分点滴静注した時の血清中濃度を測定した。点滴開始後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 および 12 時間に採血して試料とした。また, 尿中濃度は本剤使用後 2 時

*〒235 横浜市磯子区汐見台 1-6-5

間ごとに全尿を採取し、それぞれの濃度を測定した。

血清中および尿中濃度の測定は *Morganella morganii* IFO 3848 を検定菌とする disc 法により行った³⁾。標準液は血清中濃度測定では新鮮ヒト血清を、尿中濃度測定では 1% リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) を用いて作製した。

各種薬動学的解析はモデルによらない方法 (Moment) により行った。すなわち、点滴終了時 (投与後 0.5 時間) の血清中濃度を最高血清中濃度 (C_{max}) とし、血清中半減期 ($T_{1/2}$) は本剤投与後 2 時間以降の血清中濃度から最小二乗法により算出した。また、血清中濃度曲線下面積 (AUC) は、台形法により算出し、 $T_{1/2}$ を用いて 12 時間以降の値を補正した。

なお、本吸収・排泄試験は 1988 年 3 月より 1989 年 11 月の間に行われた。

3. 臨床的検討

1) 対象

対象は試験参加の同意が得られた急性気管支炎 5 例、細菌性肺炎 2 例、急性腎盂腎炎 1 例、急性膀胱炎 1 例、

急性胆嚢炎 2 例であり、性別は男性 5 例、女性 6 例で年齢は 25~78 歳に分布し、平均 58.7 歳であった。

2) 使用方法

本剤の 1.0 g を用い、使用量は原則として 1 回 1.0 g とし 1 日 1~2 回点滴静注した。使用期間は 5~17 日で平均 7.5 日であった。なお、効果判定に影響を及ぼす他の抗菌薬の併用は一切行わなかった。

3) 効果判定基準

臨床効果は本剤使用後 3 日以内に自、他覚症状の改善が認められたものを著効、4~7 日で改善あるいは正常化したものを有効、7 日以後で改善、正常化がみられなかったか、あるいは悪化したものを無効とした。細菌学的効果は本剤使用前後の原因菌の消長から、消失、菌交代、減少、不変の 4 段階で判定した。

4) 安全性

本剤の使用に際し、自覚症状による副作用を検討するとともに使用前後に可能な限り血液一般検査 (赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球、血小板)

Table 1. *In vitro* activity of cefepime and other drugs

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

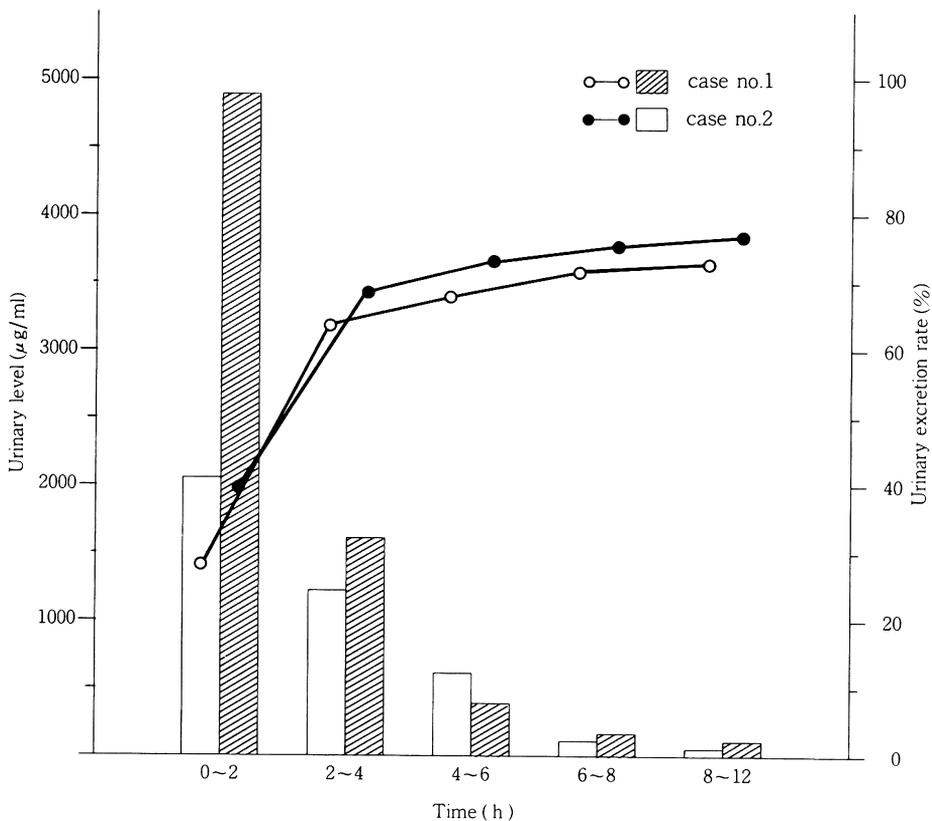
Organism (25 strains)	Drug	Range of MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i>	Cefepime	0.78~6.25	1.56	6.25
	Cefuzonam	0.39~3.13	0.78	3.13
	Ceftazidime	3.13~12.5	6.25	12.5
	Cefotaxime	0.78~6.25	1.56	3.13
	Cefmenoxime	0.39~1.56	1.56	1.56
MRSA	Cefepime	6.25~>100	12.5	100
	Cefuzonam	1.56~100	6.25	25
	Ceftazidime	12.5~>100	25	>100
	Cefotaxime	3.13~100	12.5	50
	Cefmenoxime	1.56~100	6.25	50
<i>E. coli</i>	Cefepime	$\leq 0.006\sim 0.1$	0.025	0.1
	Cefuzonam	0.025~0.2	0.05	0.2
	Ceftazidime	0.025~0.2	0.1	0.2
	Cefotaxime	$\leq 0.006\sim 0.2$	0.025	0.1
	Cefmenoxime	$\leq 0.006\sim 0.2$	0.05	0.1
<i>K. pneumoniae</i>	Cefepime	$\leq 0.006\sim 0.1$	0.025	0.025
	Cefuzonam	0.025~0.2	0.05	0.1
	Ceftazidime	0.025~0.39	0.05	0.1
	Cefotaxime	0.013~0.39	0.05	0.1
	Cefmenoxime	0.025~0.2	0.1	0.1
<i>P. mirabilis</i>	Cefepime	$\leq 0.006\sim 0.05$	0.025	0.025
	Cefuzonam	0.013~0.1	0.05	0.1
	Ceftazidime	0.013~0.1	0.025	0.05
	Cefotaxime	$\leq 0.006\sim 0.025$	0.013	0.025
	Cefmenoxime	$\leq 0.006\sim 0.1$	0.025	0.1
<i>P. aeruginosa</i>	Cefepime	0.39~25	3.13	12.5
	Cefuzonam	6.25~100	25	50
	Ceftazidime	0.39~12.5	1.56	6.25
	Cefotaxime	6.25~100	12.5	50
	Cefmenoxime	6.25~100	12.5	25

MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*

Table 2. Serum levels of cefepime after single intravenous drip infusion for 0.5 hour (N=2)

Case no.	Sex	Age (y)	BW (kg)	Ccr (ml/min)	Serum level (μg/ml)								
					0.25	0.5	1	1.5	2	4	6	8	12h
1	M	41	50.8	76.6	44.5	79.6	49.4	38.4	27.5	14.6	5.4	2.6	0.52
2	M	43	50.5	90.6	51.4	86.2	50.2	40.2	27.0	13.2	4.4	2.0	0.42
Mean		42	50.7	83.6	48.0	82.9	49.8	39.3	27.3	13.9	4.9	2.3	0.47
±SD		±1.4	±0.2	±9.9	±4.9	±4.7	±0.6	±1.3	±0.4	±1.0	±0.7	±0.4	±0.1

BW : body weight



Time (h)	0~2		2~4		4~6		6~8		8~12		0~12	
	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	R	Rate
Case no.	(μg/ml)	(mg)	(mg)	(%)								
1	2100	273	1210	363	577	52	139	23	68	13	724	72.4
2	4920	394	1689	294	381	42	175	21	115	14	765	76.5

L: level R: recovery

Fig. 1. Urinary excretion of cefepime

と生化学検査(S-GOT, S-GPT, Al-P, BUN, S-Cr)を実施し, 異常値発現の有無を検討した。

なお, 以上の臨床的検討は1988年3月より1989年11月の間に行われた。

II. 成 績

1. 抗菌力 (Table 1)

S. aureus に対する本剤の MIC は 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀, MIC₉₀値はそれぞれ 1.56, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり CTX とほぼ同等, CAZ より優れていた。

MRSA に対する本剤の MIC は 6.25~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, その MIC₅₀, MIC₉₀値は 12.5, 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは CAZ より優れていた。

E. coli に対する本剤の MIC 分布は $\leq 0.006\sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ であり, MIC₅₀, MIC₉₀値はそれぞれ 0.025, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で, CTX, CMX とほぼ同等, CZON, CAZ より優れていた。

K. pneumoniae に対する本剤の MIC 分布は $\leq 0.006\sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ にあり, 25 株中 23 株 (92%) は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止され, CZON, CAZ, CTX より若干強く, CMX より 2 段階優れた成績であった。

P. mirabilis に対する本剤の MIC 分布は $\leq 0.006\sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ であり, 25 株中 24 株 (96%) は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止され, CTX とほぼ同等 CZON, CAZ, CMX より優れていた。

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefepime

Case no.	Dose (g)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{1/2} (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
1	1.0	79.6	1.72	169.3
2	1.0	86.2	1.64	167.1
Mean		82.9	1.68	168.2
\pm SD		± 4.7	± 0.06	± 1.6

Table 4. Therapeutic results with cefepime

Case no.	Age (y) · Sex	Clinical diagnosis	Causative organism (MIC : $\mu\text{g/ml}$)	Daily dose (g × times) · Duration (days)	Response		Side-effects
					Clinical	Bacteriological	
1	38 · F	acute bronchitis	—	1 × 2 7	poor	—	—
2	47 · F	acute bronchitis	<i>H. influenzae</i> (0.025)	1 × 2 8	good	eradicated	—
3	73 · M	acute bronchitis	—	1 × 2 5	good	—	—
4	71 · M	acute bronchitis	<i>S. aureus</i> (3.13)	1 × 2 5	good	eradicated	—
5	52 · F	acute bronchitis	<i>S. aureus</i> (1.56)	1 × 2 5	good	eradicated	—
6	43 · M	bacterial pneumonia	—	1 × 2 5	good	—	—
7	72 · M	bacterial pneumonia	—	1 × 2 7	good	—	—
8	78 · F	cystitis	—	1 × 1 17	good	—	—
9	25 · F	acute pyelonephritis	—	1 × 2 8	good	—	—
10	70 · M	cholecystitis	—	1 × 2 10	good	—	—
11	77 · F	cholecystitis	—	1 × 2 5	good	—	—

P. aeruginosa は本剤 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株が発育を阻止され、CAZ とほぼ同等と優れた抗菌力であった。

以上、*E. coli* に対して最も抗菌力が優れ、次いで *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, MRSA の順であった。

2. 血清中および尿中濃度

健康成人 2 例に本剤 1.0 g, 30 分点滴静注した際の血清中濃度および AUC 等を Tables 2, 3 に、また尿中濃度および累積尿中排泄率を Fig. 1 に示した。

健康成人に 1 回 1.0 g 使用時の血清中濃度ピーク値は点滴終了時にあり、それぞれ 79.6, 86.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、12 時間においても 0.52, 0.42 $\mu\text{g/ml}$ の値を維持していた。なお血清中半減期 $T_{1/2}$ は 1.72, 1.64 時間であった。

本剤使用 12 時間後までに測定した尿中排泄率は 72.4, 76.5 % であった。

3. 臨床成績

本剤の臨床例を Table 4 に、また臨床効果を Table 5 に示した。本剤を 1 回 1.0 g, 1 日 1~2 回点滴静注したところ、急性気管支炎 5 例中 4 例と細菌性肺炎、急性腎盂腎炎、急性膀胱炎、急性胆嚢炎の全例に有効の結果が得られた。一方、細菌学的効果は急性気管支炎の原因菌として検出し得た *S. aureus*, *Haemophilus*

influenzae の 3 株 (MIC 0.025~3.13 $\mu\text{g/ml}$) は全てが除菌された。

本剤による副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった (Table 6)。

III. 考 察

CFPM は従来の注射用セファロsporin に比し、各種細菌の β -lactamase に対して高い安定性を示すばかりでなく、その親和性が低いので耐性株が少なく、幅広い抗菌力を有することが報告されている⁴⁾。我々の検討では本剤の抗菌力は、抗緑膿菌作用を持つ広域セファロsporin である CAZ と比較するとグラム陽性球菌については、*S. aureus* に対する MIC₅₀ 値は 2 段階優れ、MRSA に対する MIC₅₀ 値は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で 1 段階優れていた。また *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* などグラム陰性桿菌の MIC₅₀ 値はそれぞれ 0.025, 0.025, 0.025, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であって、諸家の成績と同等であった。

CFPM のヒト血清中濃度推移はゆるやかで、長時間持続 ($T_{1/2}$: 1.8 時間) するとされているが、我々が健康成人 2 例に 1.0 g 点滴静注した時の検討でもほぼ同様の成績が得られ、 C_{max} は平均 82.9 $\mu\text{g/ml}$ であり、 $T_{1/2}$ は平均 1.68 時間であった。

本剤は点滴静注使用後 10~12 時間尿でも有効濃度を維持し、12 時間までの尿中排泄率は約 80 % であるが⁵⁾、我々が検討した 12 時間までの累積尿中排泄率は 72.4~76.5 % であり、ほぼ同等の成績であった。

本剤の臨床検討は抗菌力と血清中濃度を考慮して 1 回量を 1.0 g と定め、主として 1 日 1~2 回で検討したが、急性気管支炎 5 例中 4 例と細菌性肺炎、急性腎盂腎炎、急性膀胱炎、急性胆嚢炎で全例有効の成績であった。この良好な成績については本剤のグラム陽性、陰性菌に対する優れた抗菌力と血清中濃度の持続性が要因と考えられるが、事実原因菌が証明されて、臨床

Table 5. Clinical response to cefepime

Clinical diagnosis	No. of cases	Response			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Acute bronchitis	5		4		1
Bacterial pneumonia	2		2		
Acute pyelonephritis	1		1		
Cystitis	1		1		
Cholecystitis	2		2		
Total	11		10		1

Table 6. Laboratory findings before and after administration of cefepime

Case no.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Plts. ($\times 10^4$)		S-GOT (IU)		S-GPT (IU)		Al-P (KA)		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	427	370	12.7	10.7	39.0	33.3	13.9	19.9	14	14	11	10	3.8	3.1	6.7	9.1	0.78	0.82
2	443	377	13.2	11.6	41.2	34.3	10.3	22.9	67	26	101	62	13.4	13.5	6.3	10.5	0.60	0.65
3	410	374	13.0	12.2	41.9	37.7	23.1	19.2	30	14	22	15	6.1		12.3	10.9	1.12	1.16
4	463	404	14.5	13.9	47.8	41.7	31.9	26.6	13	17	13	16	5.5	5.1	23.6	13.7	1.01	0.98
5	438	478	13.6	14.7	42.5	46.1	32.6	35.0	18	18	20	17	4.1	5.1	14.2	13.3	0.93	0.94
6	477		15.2		45.9		17.4		23		13		5.1		9.3		1.04	
7	416	391	13.4	12.9	40.9	37.9	20.9	26.0	12	17	15	16	4.4	4.6	12.6	12.4	0.73	0.74
8	394	379	12.2	12.1	38.5	37.4	15.4	19.4	24	22	16	19	4.1	4.0	19.6	18.1	1.23	0.92
9	414	403	12.8	12.2	38.0	36.3	35.1	37.1	11	10	11	10	3.5	3.1	7.1	8.6	0.61	0.71
10	413	390	12.9	12.2	38.2	36.0	20.2	28.6	237	41	159	48	23.2	15.6	11.9	7.4	0.59	0.92
11	364	365	12.1	14.7	35.2	35.3	23.4	32.2	19	24	12	15	4.6	3.5	18.9	13.5	0.57	0.56

B: before A: after

的に有効の結果が得られた症例の本剤に対する原因菌の感受性 (MIC) は 0.025~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と極めて良好であった。また、本剤使用例が軽症もしくは中等症例であったことも高い有効率の原因と思われる。

安全性については本剤による副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

以上の成績から本剤は抗菌力の増強と血清中濃度の持続を特徴とし、軽症ないし、中等症であれば1回1.0 g 1日1~2回使用でほぼ満足すべき成績が得られるものと解される。また臨床上呼吸器感染症から分離されたグラム陽性菌に対しては94.6%の高い消失率であり、グラム陰性菌に対しても77.0%と高率であって、尿路感染症およびその他の感染症から分離された菌に対しては82.1%の消失率である⁹⁾ことを考慮すると、通常の使用量は1日2.0 g (分2) が妥当と考えられる。

文 献

- 1) Kessler R E, Bies M, Buck R E, Chisholm D R, Pursiano T A, Tsai Y H, Misiek M, Price K E,

Leitner F : Comparison of a new cephalosporin, BMY 28142, with other broad-spectrum β -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 27 : 207~216, 1985

- 2) 日本化学療法学会 : 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) 中名生宏, 城殿正博, 清水孝容, 高橋紀光 : Cefepime (CFPM) の体液内濃度測定法。 *Chemotherapy* 39(S-2) : 92~96, 1991
- 4) Masuyoshi S, Hiraoka M, Inoue M, Tomatsu K, Hirano M, Mitsuhashi S : Comparison of the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cefepime (BMY-28142) with ceftazidime, ceftazidime, cefotaxime and cefmenoxime. *Drugs Exptl Clin Res* 15 : 1~10, 1989
- 5) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 中名生宏, 城殿正博, 清水孝容, 石川清康 : Cefepime (BMY-28142) の臨床第一相試験。 *Chemotherapy* 39(S-2) : 104~116, 1991
- 6) 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

BACTERIOLOGICAL, PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFEPIME

Fumio Matsumoto¹⁾, Iwao Sakurai¹⁾, Takeo Imai¹⁾,
Takayuki Takahashi²⁾, Masayuki Morita³⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases, Kanagawa Prefectural
School of Nursing and Hygiene Hospital,
1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama 235, Japan

²⁾Central Laboratory, Kanagawa Prefectural School of Nursing
and Hygiene Hospital

³⁾Pharmacy, Kanagawa Prefectural School of Nursing and
Hygiene Hospital

The antibacterial activity, absorption, excretion and clinical efficacy of a new cephem, cefepime, were studied with the following results.

1) Antibacterial activity : MIC₅₀ of cefepime for 25 strains each of clinically isolated *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *S. aureus* were 1.56, 0.025, 0.025, 0.025, 3.13, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

2) Absorption and excretion : The blood level and urinary excretion of cefepime were investigated in 2 healthy volunteers after single drip infusion of 1.0 g dose. Peak serum concentrations of 79.6 and 86.2 $\mu\text{g/ml}$ were achieved at the end of the drip infusion, decreasing to 0.52 and 0.42 $\mu\text{g/ml}$ at 12 hours after administration. The urinary excretion rates within 12 hours were 72.4 and 76.5 %.

3) Clinical efficacy : The clinical efficacy of cefepime were studied in a total of 11 patients (5 with acute bronchitis, 2 with bacterial pneumonia, 1 with acute pyelonephritis, 1 with cystitis, 2 with cholecystitis). Cefepime was administered at a dose of 1.0 g once or twice a day. Clinical efficacy was assessed as good in 4 out of 5 cases of acute bronchitis and in all cases of bacterial pneumonia, acute pyelonephritis, cystitis and cholecystitis. No adverse reactions attributable to the drug were observed.