

Cefepime に関する基礎的、臨床的研究

日野 二郎・木村 雅司・多田羅 治・角 優
沖本 二郎・矢木 晋・二木 芳人・副島 林造

川崎医科大学呼吸器内科学教室*

新しい注射用セフェム系抗生物質 cefepime について基礎的、臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. 抗菌力：臨床分離の 10 菌種に対する抗菌力を測定し ceftazidime (CAZ), piperacillin (PIPC), cefoperazone (CPZ) と比較検討した。その結果 methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対しては PIPC, CPZ とほぼ同等であり, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* に対して本剤が最も優れていた。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては CAZ とほぼ同等であった。

2. 臨床的検討：本剤の投与を受けた 8 例の臨床効果は、著効 3 例、有効 3 例、やや有効 2 例であった。副作用は特に認められなかったが、臨床検査値異常変動として、GOT, GPT 上昇が 2 例、LDH 上昇、好中球減少、単核球増多が各 1 例に認められた。

Key words : Cefepime, 抗菌力

Cefepime (CFPM) はブリストル・マイヤーズ研究所株式会社で開発された注射用セファロsporin 系抗生物質であり、7 位側鎖に α -methoxyimino-aminothiazole 基を有し、また 3 位側鎖の N-methylpyrrolidinium 基と 2 位の carboxyl 基との間で分子内塩をつくるベタイン構造を有する。本剤は各種 β -lactamase に対して極めて安定かつ親和性が低く、またグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌力を示すとされている¹⁾。今回我々は各種臨床分離株に対する本剤ならびに各種 β -lactam 剤の抗菌力を比較検討すると共に、各種感染症例 8 例に対する有効性、安全性について検討し、若干の成績を得たので報告する。

I. 対象ならびに方法

1) 抗菌力

① 使用薬剤

Cefepime (CFPM：ブリストル・マイヤーズ研究所)

Ceftazidime (CAZ：日本グラクソ)

Piperacillin (PIPC：富山化学)

Cefoperazone (CPZ：富山化学)

② 使用菌株

教室保存の標準菌株 *Staphylococcus aureus* (209 PJC-1 株・Terajima 株), *Escherichia coli* (NIHJ JC-2 株), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 27736 株), お

よび呼吸器感染症患者分離の *S. aureus* (methicillin-sensitive *S. aureus* : MSSA 34 株・methicillin-resistant *S. aureus* : MRSA 16 株), *E. coli* (50 株), *K. pneumoniae* (50 株), *Pseudomonas aeruginosa* (50 株), *Acinetobacter calcoaceticus* (50 株), *Enterobacter cloacae* (28 株), *Serratia marcescens* (30 株), *Proteus vulgaris* (20 株), *Proteus mirabilis* (30 株), *Morganella morganii* (7 株) を使用した。

③ 抗菌力測定法

前培養培地には Mueller Hinton broth (Difco) を、感受性測定用培地には Mueller Hinton agar (Difco) を使用した。日本化学療法学会感受性測定法に準じて試験菌を一夜前培養し、菌液の 100 倍希釈液 (10^6 CFU/ml) をスタンプ法にて 2 倍段階希釈された薬剤を含有する感受性測定用培地に接種し、37℃、18 時間培養後、菌の増殖の有無により最小発育阻止濃度 (MIC) を判定した²⁾。

2) 臨床的検討

① 対象

対象患者は昭和 63 年 4 月から昭和 63 年 12 月までに当科に入院となった患者であり、性別は男性 6 例、女性 2 例の計 8 例であった。年齢分布は 31~73 歳であった。対象疾患の内訳は肺炎 5 例、下気道感染症 1 例、急性胆嚢炎 1 例、褥瘡感染 1 例である。患者背景は

*〒701-01 倉敷市松島 577

Table 2 に示すごとくであり、基礎疾患としては糖尿病 2 例、気管支拡張症・糖尿病 1 例、肺腺維症・糖尿病 1 例、肺癌・下半身麻痺 1 例、食道アカラシア 1 例であった。アレルギー歴は全例とも認められていない。

② 投与方法

セフェム系抗生剤にアレルギー歴を持たず、本剤の皮内反応が陰性であった症例に対し、投与を行った。

投与は 1 日 2 回とし、生理食塩水 100 ml に溶解後速やかに 1 時間点滴静注を行った。1 回投与量は 1.0 g 4 例、2.0 g 4 例であり、総投与量は 18.0~60.0 g まで、投与期間は 9~15 日間であった。なお、効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は治療上止むを得ない場合を除き行わなかった。

③ 効果判定基準

Table 1. *In vitro* antibacterial activity of cefepime against clinical isolate

Test organism (no. of strains)	Antibiotics	MIC (μg/ml)		
		Range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (MSSA) (34)	Cefepime	0.78 — 3.13	1.56	3.13
	Ceftazidime	3.13 — 25	12.5	12.5
	Piperacillin	0.78 — 3.13	1.56	3.13
	Cefoperazone	0.78 — 3.13	1.56	3.13
<i>S. aureus</i> (MRSA) (16)	Cefepime	1.56 — 12.5	6.25	12.5
	Ceftazidime	12.5 — >200	25	50
	Piperacillin	0.78 — 200	12.5	100
	Cefoperazone	1.56 — >200	6.25	25
<i>E. coli</i> (50)	Cefepime	≤ 0.025 — 0.1	≤ 0.025	0.05
	Ceftazidime	0.1 — 3.13	0.39	0.78
	Piperacillin	0.05 — 200	1.56	25
	Cefoperazone	≤ 0.025 — 12.5	0.2	0.78
<i>K. pneumoniae</i> (50)	Cefepime	≤ 0.025 — 0.2	≤ 0.025	0.05
	Ceftazidime	0.1 — 1.56	0.39	0.78
	Piperacillin	0.78 — >200	3.13	6.25
	Cefoperazone	0.1 — 12.5	0.2	0.78
<i>P. aeruginosa</i> (50)	Cefepime	0.2 — 50	3.13	12.5
	Ceftazidime	0.39 — >200	3.13	50
	Piperacillin	0.39 — >200	6.25	200
	Cefoperazone	0.2 — >200	6.25	200
<i>A. calcoaceticus</i> (50)	Cefepime	0.39 — 50	3.13	12.5
	Ceftazidime	1.56 — 100	6.25	25
	Piperacillin	0.78 — 200	12.5	50
	Cefoperazone	3.13 — >200	50	100
<i>E. cloacae</i> (28)	Cefepime	≤ 0.025 — 3.13	0.1	3.13
	Ceftazidime	0.2 — >200	0.78	>200
	Piperacillin	0.39 — 200	1.56	200
	Cefoperazone	≤ 0.025 — 200	0.2	100
<i>S. marcescens</i> (30)	Cefepime	≤ 0.025 — 1.56	0.05	0.2
	Ceftazidime	0.2 — 6.25	0.39	0.78
	Piperacillin	0.39 — >200	1.56	100
	Cefoperazone	0.39 — 200	1.56	12.5
<i>P. vulgaris</i> (20)	Cefepime	≤ 0.025 — 0.1	0.05	0.1
	Ceftazidime	0.2 — 0.39	0.2	0.39
	Piperacillin	0.05 — 3.13	0.39	0.78
	Cefoperazone	0.05 — 1.56	0.78	0.78
<i>P. mirabilis</i> (30)	Cefepime	≤ 0.025 — 0.1	0.05	0.1
	Ceftazidime	0.2 — 0.39	0.2	0.39
	Piperacillin	0.1 — 25	0.39	0.78
	Cefoperazone	0.39 — 3.13	0.78	1.56
<i>M. morganii</i> (7)	Cefepime	≤ 0.025 — 0.2	≤ 0.025	0.2
	Ceftazidime	0.2 — >200	0.39	>200
	Piperacillin	0.39 — 25	0.78	25
	Cefoperazone	0.78 — 12.5	1.56	12.5

MSSA : methicillin-sensitive *S. aureus*
MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*

咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床症状、胸部レ線所見、赤沈値、CRP 値、白血球の正常化ないしは改善の程度ならびに喀痰中の起因菌の消失の有無により、著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair) および無効 (Poor) の4段階に判定した。細菌学的効果は菌の消長により、消失 (Eradicated)、減少 (Decreased)、不変 (Unchanged)、菌交代 (Replaced)、不明 (Unknown) と判定した。

④ 安全性

本剤の副作用については投与期間中、後の発疹、発熱、悪心、嘔吐、下痢、眩暈、痙攣等の症状発現に注意を払い、さらに可能なかぎり本剤投与前中後に末梢血検査、生化学検査、尿検査、免疫学的検査等を行い安全性の検討を行った。

II. 成績

1) 抗菌力

標準菌株に対する CFPM の抗菌力は *S. aureus* (209 PJC-1 株・Terajima 株) に対して $1.56 \cdot 0.78 \mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* (NIHJ JC-2 株) に対して $0.025 \mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* (ATCC 27736 株) に対して $0.025 \mu\text{g/ml}$ であった。

臨床分離の 10 菌種 365 株に対する抗菌力は、Table 1 に示した。

S. aureus (MSSA) : CFPM は PIPC、CPZ とほぼ同等の抗菌力を示し、 MIC_{90} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

S. aureus (MRSA) : CFPM は CPZ とほぼ同等で MIC_{90} は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。CAZ、PIPC には高度耐性菌が認められた。

E. coli : CFPM が最も優れており MIC_{90} は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

K. pneumoniae : CFPM が他剤に比べ明らかに優れており MIC_{90} は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

P. aeruginosa : CFPM、CAZ、PIPC、CPZ の MIC_{50} は 3.13、3.13、6.25、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、 MIC_{90} は 12.5、50、200、 $200 \mu\text{g/ml}$ であった。本剤に対する高度耐性菌は比較的少数であった。

A. calcoaceticus : 抗菌力は CFPM、CAZ、PIPC、CPZ の順に優れていたが、 MIC_{90} は $12.5 \mu\text{g/ml}$ と比較的高い MIC 値を示していた。

E. cloacae : CFPM、CAZ、PIPC、CPZ の MIC_{50} は 0.1、0.78、1.56、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ であり、 MIC_{90} は 3.13、 > 200 、200、 $100 \mu\text{g/ml}$ であった。対照薬剤においては MIC が幅広く分布し、耐性菌が多く認められていたが、CFPM は優れた抗菌力を示していた。

S. marcescens : CFPM の抗菌力は他剤に比べ明らかに勝っており、 MIC_{90} は $0.2 \mu\text{g/ml}$ と優れた MIC 値

Table 2. Clinical Summary of cefepime treatment

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	Effect			Remarks
		Underlying disease	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose(g)		Clinical	Bacteriological	Side-effects	
1	31 M	pneumonia	2×2	14	56	<i>H. influenzae</i> (10 ⁶)	good	eradicated	—	GOT (11-26-18) GPT (14-40-27)
		esophageal achalasia				NF				
2	73 M	pneumonia	2×2	14	54	<i>E. cloacae</i> (10 ⁴)	good	eradicated	—	mono (6-19)
		diabetes mellitus				NF				
3	49 F	pneumonia	1×2	9	18	NF	good	unknown	—	—
4	55 M	pneumonia	1×2	14	27	NF	excellent	unknown	—	—
		diabetes mellitus								
5	47 M	pneumonia	2×2	15	60	<i>Klebsiella</i> sp. (10 ⁶)	excellent	eradicated	—	neuro (72-33-41) GOT (12-24-18) GPT (9-37-31)
		diabetes mellitus, bronchiectasis				NF				
6	66 M	lower RTI	2×2	13	50	<i>S. aureus</i> (10 ⁴)	fair	eradicated	—	LDH (84-102-115)
		diabetes mellitus, lung fibrosis				<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)				
7	63 F	acute cholecystitis	1×2	14	28	—	excellent	unknown	—	—
8	53 M	decubitus infection	1×2	12	23	<i>E. cloacae</i> (10 ⁸)	fair	decreased	—	—
		lung cancer, paralysis				↓ <i>E. cloacae</i> (10 ⁴)				

RTI : respiratory tract infection
NF : normal flora

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with cefepime

Case no.	Before after treatment	RBC (×10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Plts. (×10 ⁹ /mm ³)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	LDH (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Urine	
																					Protein	Glucose
1	before	430	12.7	38.7	9,300	8	0	76	11	5	32.4	11	14	62	0.6	15	1.0	142	4.3	96	—	—
	after	458	13.0	39.9	8,200	4	2	74	16	4	22.8	26	40	76	0.4	15	0.9	141	3.9	98	—	—
2	before	363	11.2	34.6	7,200	2	0	72	20	6	26.7	14	9	92	0.8	17	0.9	143	4.0	102	—	—
	after	370	11.4	34.8	4,100	4	1	46	30	19	23.1	22	31	99	0.4	17	0.8	142	3.8	105	—	—
3	before	351	10.8	33.7	7,400	2	0	75	22	1	35.7	18	11	113	0.2	14	0.9	142	4.1	102	—	—
	after	382	11.0	34.9	4,600	3	.1	62	30	4	34.0	10	7	64	0.3	14	0.9	141	3.3	104	—	—
4	before	454	14.0	43.1	10,900	2	1	75	13	9	25.2	17	13	171	1.8						—	—
	after	431	13.2	38.8	4,800	3	0	55	39	3	18.1	12	14	88	0.9	19	1.0					
5	before	432	14.9	42.6	8,100	1	0	72	22	6	27.5	12	9	64	0.7	9	0.7	132	4.1	92	—	++
	after	463	15.6	43.7	3,500	3	1	33	56	7	24.5	24	37	80	0.7	13	0.8				—	++
6	before	407	11.4	34.3	11,600	1	0	83	14	2	28.0	8	8	84	0.5	11	0.5	129	3.8	87	—	++
	after	395	11.0	33.2	5,900	0	0	67	29	4	22.8							130	3.3	91	—	—
7	before	469	13.1	40.9	17,900	4	0	90	2	4	47.3	22	30	93	0.6	19	0.9				—	—
	after	433	12.1	37.7	7,200	9	2	61	23	5	32.8	13	13	83	0.6	12	0.7				—	—
8	before	235	9.4	27.9	5,900	19	2	57	12	10	17.5	13	7	115	0.6	17	0.6				—	—
	after	201	8.1	23.6	3,900	15	0	64	18	3	13.9	11	7	125	0.5	16	0.5	140	3.8	105	—	—

を示していた。

P. vulgaris・*P. mirabilis*・*M. morganii*：本剤が最も優れた MIC 値を示し、MIC₉₀はそれぞれ 0.1, 0.1, 0.2 μg/ml と優れた値を示していた。

2) 臨床成績

本剤投与症例 8 例の臨床効果は、著効 3 例、有効 3 例、やや有効 2 例であった。副作用は認められず、臨床検査値異常変動は GOT, GPT 上昇が 2 例、LDH 上昇、好中球減少、単核球増多が各 1 例に認められた (Tables 2, 3)。

細菌学的検討成績では、起因菌が分離されたものが 5 例 (6 株) あり、内訳は *H. influenzae* 1 株、*S. aureus* 1 株、*P. aeruginosa* 1 株、*Klebsiella* sp. 1 株、*E. cloacae* 2 株であった。菌交代は認められなかった。

III. 考 察

本剤は 7 位側鎖に α-methoxyimino-aminothiazole 基を有し、また 3 位側鎖の N-methylpyrrolidinium 基と 2 位の carboxyl 基との間で分子内塩をつくるベタイン構造を有するため、各種 β-lactamase に対して安定かつ親和性が低く、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌力を有している。このため *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* に対して優れた抗菌力を示し、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* および *C. freundii* には従来のセフェム剤に比べ優れた抗菌力が認められている³⁾。また、ベタイン構造を有する事により外膜透過性が向上し、*P. aeruginosa* に対しても優れた抗菌力を有する薬剤となった⁴⁾。我々の各種臨床分離株を用いた検討においても、本剤

の特徴が確認されており、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力は比較薬剤に比べ優れたものであった。

臨床効果は、著効 3 例、有効 3 例、やや有効 2 例であった。この成績は本剤の抗菌力を考慮すればやや不満足なものであるが、この原因はやや有効であった下気道感染、褥瘡感染症例の基礎疾患がそれぞれ肺線維症、肺癌 (下半身麻痺) と重症であったことに起因しているものと考えられた。なお無効症例は認められておらず、8 例と少数の使用経験であるが本剤の臨床的有用性は優れたものと考えられる。

細菌学的効果では、*H. influenzae*, *S. aureus*, *Klebsiella* sp. の各 1 株がそれぞれ消失していた。*P. aeruginosa* は不変であったが、分離症例は肺線維症に伴う持続的下気道感染症例であった。*E. cloacae* 2 株中 1 株は消失したが、1 株では減少にとどまり、これは本株分離症例は肺癌に伴う重症褥瘡感染であり、かつ高度 β-lactamase 産生株であったためと考えられた。

副作用は認められなかったが、臨床検査値異常変動が 4 例に認められており、異常値は軽度であるにしても頻度は高いものであった。GOT, GPT 異常が 8 例中 2 例に認められており本剤投与にあたり、肝機能障害に注意する事が必要と考えられる。また臨床検査値異常変動が認められた症例はすべて 1 回 2 g 投与症例であり、かつ長期投与例であった。

以上の成績により、本剤は今後一般臨床の場において有用な治療効果を期待できる薬剤と考えられた。

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) 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) 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 (2): 207~216, 1985
- 4) Norden C W, Neideritter K: *In vitro* activity of BMY-28142, a new cephalosporin. Chemotherapy 33: 15~17, 1987

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFEPIME

Jiro Hino, Masashi Kimura, Osamu Tatara, Masaru Sumi,
Niro Okimoto, Susumu Yagi, Yoshihito Niki, Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine,

Kawasaki Medical School,

577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

Laboratory and clinical studies were carried out with cefepime (CFPM), a new injectable cephem, yielding the following results.

1. Antibacterial activity: The antibacterial activity in 365 strains of 10 species (clinical isolates) was compared with that of ceftazidime (CAZ), piperacillin (PIPC) and cefoperazone (CPZ). The antibacterial activity of CFPM against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) equaled those of PIPC and CPZ. In particular, against Gram-negative bacteria (including *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*) CFPM had the highest activity among these antibiotics. CFPM was also close in efficacy to CAZ against *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Clinical efficacy: CFPM was administered to 8 patients with various infections; pneumonia 5, lower respiratory tract infection 1, acute cholecystitis 1, decubitus infection 1. No side effects were observed. Laboratory investigation revealed transient rise of transaminases levels in 2 cases, transient rise of LDH in 1 case, neutropenia in 1 case and monocytosis in 1 case.