

新セフェム系抗生物質 Cefepime の抗菌力および喀痰内移行

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

大分医科大学第二内科学教室*

新しく開発された注射用セフェム系抗生剤 cefepime (以下 CFPM と略す) について、臨床分離菌に対する抗菌力および喀痰内移行濃度を測定し、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床材料から分離した 17 菌種 766 株 (グラム陽性球菌 241 株, *Branhamella catarrhalis* 34 株, 腸内細菌 361 株, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 130 株) について、日本化学療法学会規定の方法に従って最小発育阻止濃度を測定し, ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), imipenem (IPM), aztreonam (AZT) の抗菌力と比較した。CFPM は *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して幅広い抗菌活性をもち, CAZ, CTX, IPM, AZT と同等かより強い抗菌力を示した。

2. 喀痰内移行濃度：3 例に CFPM 1 g を点滴静注し, 喀痰内移行濃度を測定した。喀痰移行濃度はいずれの症例も点滴終了後 1~2 時間目に最高値を示し, それぞれ 0.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の値であった。

Key words : Cefepime, セフェム, 抗菌力, 喀痰内移行濃度

第三世代セフェム剤は、第一、第二世代セフェム剤と比較して、弱毒性のグラム陰性桿菌、さらには *Pseudomonas aeruginosa* にまで抗菌力を拡大した広範囲抗菌スペクトラムをもち、 β -lactamase に非常に安定であり、より強力な殺菌作用を有し、第一、第二世代セフェム剤に対して耐性になっている細菌にも抗菌活性を示す。しかし反面、グラム陽性球菌、特に *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力が第一、第二世代セファロsporin 剤よりも弱くなっている点に欠点がある。

そのため、第三世代セフェム剤の抗菌力、抗菌スペクトラムをもち、さらにグラム陽性球菌にも十分な抗菌活性を示すようなセフェム剤の登場が期待されている。

CFPM はそのような薬剤の一つとして、1981 年に Bristol-Myers 研究所株式会社東京研究所で合成された新しい注射用セフェム系抗生物質である¹⁾。

今回我々は、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 β -ラクタム剤と比較した。さらに、喀痰を多量に喀出する慢性気道感染症の患者に投与した場合の喀痰中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

臨床分離菌は、1986 年から 1989 年までに患者材料から分離された次に示す 17 菌種 766 株を用いた。

S. aureus 110 株, *Enterococcus faecalis* 99 株, *Streptococcus pneumoniae* 32 株, *Branhamella catarrhalis* 34 株, *Haemophilus influenzae* 45 株, *Escherichia coli* 53 株, *Klebsiella pneumoniae* 49 株, *Proteus mirabilis* 23 株, *Proteus vulgaris* 24 株, *Morganella morganii* 25 株, *Providencia stuartii* 23 株, *Providencia rettgeri* 13 株, *Enterobacter cloacae* 52 株, *Serratia marcescens* 54 株, *P. aeruginosa* 50 株, *Xanthomonas maltophilia* 26 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 54 株。

対照薬剤は、ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), imipenem (IPM), aztreonam (AZT) を用いた。

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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から 2 倍希釈した 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. catarrhalis* は 5% 馬血

*〒879-55 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1

Table 1. MIC of cefepime and other β -lactams against clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (110)	Cefepime	0.39 ~ > 100	1.56	100
	Ceftazidime	3.13 ~ > 100	12.5	> 100
	Cefotaxime	0.78 ~ > 100	3.13	100
	Imipenem	≤ 0.0125 ~ > 100	0.025	12.5
	Aztreonam	> 100	> 100	> 100
<i>E. faecalis</i> (99)	Cefepime	6.25 ~ > 100	100	> 100
	Ceftazidime	12.5 ~ > 100	> 100	> 100
	Cefotaxime	0.39 ~ > 100	> 100	> 100
	Imipenem	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	Aztreonam	> 100	> 100	> 100
<i>S. pneumoniae</i> (32)	Cefepime	≤ 0.0125 ~ 0.78	0.025	0.10
	Ceftazidime	0.10 ~ 12.5	0.20	0.78
	Cefotaxime	≤ 0.0125 ~ 0.39	≤ 0.0125	0.05
	Imipenem	≤ 0.0125 ~ 0.10	≤ 0.0125	≤ 0.0125
	Aztreonam	25 ~ > 100	100	> 100
<i>B. catarrhalis</i> (34)	Cefepime	0.10 ~ 3.13	0.78	1.56
	Ceftazidime	≤ 0.0125 ~ 0.78	0.05	0.10
	Cefotaxime	0.025 ~ 0.78	0.39	0.39
	Imipenem	≤ 0.0125 ~ 0.39	0.05	0.10
	Aztreonam	0.20 ~ 3.13	1.56	3.13
<i>H. influenzae</i> (45)	Cefepime	≤ 0.0125 ~ 0.20	0.10	0.10
	Ceftazidime	0.025 ~ 0.20	0.10	0.10
	Cefotaxime	≤ 0.0125 ~ 0.05	≤ 0.0125	0.025
	Imipenem	0.05 ~ 6.25	3.13	6.25
	Aztreonam	≤ 0.0125 ~ 0.10	0.05	0.10
<i>E. coli</i> (53)	Cefepime	≤ 0.0125 ~ 0.20	≤ 0.0125	0.05
	Ceftazidime	0.025 ~ 0.78	0.10	0.20
	Cefotaxime	≤ 0.0125 ~ 0.20	0.025	0.10
	Imipenem	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	Aztreonam	≤ 0.0125 ~ 0.78	0.025	0.10
<i>K. pneumoniae</i> (49)	Cefepime	≤ 0.0125 ~ 0.39	0.025	0.20
	Ceftazidime	0.05 ~ 1.56	0.10	0.78
	Cefotaxime	≤ 0.0125 ~ 0.78	0.05	0.39
	Imipenem	≤ 0.0125 ~ 0.39	0.10	0.20
	Aztreonam	≤ 0.0125 ~ 0.39	0.025	0.10
<i>P. mirabilis</i> (23)	Cefepime	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.10	0.05	0.05
	Cefotaxime	0.025 ~ 0.05	0.025	0.025
	Imipenem	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56
	Aztreonam	≤ 0.0125	≤ 0.0125	≤ 0.0125
<i>P. vulgaris</i> (24)	Cefepime	0.05 ~ 12.5	0.10	3.13
	Ceftazidime	0.025 ~ 3.13	0.05	0.39
	Cefotaxime	≤ 0.0125 ~ 50	0.05	12.5
	Imipenem	0.20 ~ 3.13	1.56	1.56
	Aztreonam	≤ 0.0125 ~ 3.13	≤ 0.0125	0.20
<i>M. morgani</i> (25)	Cefepime	≤ 0.0125 ~ 1.56	0.025	0.78
	Ceftazidime	0.10 ~ 100	0.10	100
	Cefotaxime	0.05 ~ 50	0.20	50
	Imipenem	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	Aztreonam	≤ 0.0125 ~ 12.5	0.025	12.5
<i>P. stuartii</i> (23)	Cefepime	≤ 0.0125 ~ 1.56	0.10	0.39
	Ceftazidime	0.05 ~ 3.13	0.20	0.78
	Cefotaxime	0.025 ~ 3.13	0.10	1.56
	Imipenem	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
	Aztreonam	≤ 0.0125 ~ 0.10	≤ 0.0125	0.05
<i>P. rettgeri</i> (13)	Cefepime	≤ 0.0125 ~ 0.20	0.025	0.10
	Ceftazidime	0.05 ~ 1.56	0.10	1.56
	Cefotaxime	≤ 0.0125 ~ 0.39	≤ 0.0125	0.39
	Imipenem	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56
	Aztreonam	≤ 0.0125 ~ 0.05	≤ 0.0125	0.025
<i>E. cloacae</i> (52)	Cefepime	≤ 0.0125 ~ 3.13	0.05	0.78
	Ceftazidime	0.10 ~ > 100	0.39	50
	Cefotaxime	0.05 ~ > 100	0.39	50
	Imipenem	0.05 ~ 1.56	0.20	0.39
	Aztreonam	0.025 ~ 100	0.10	50
<i>S. marcescens</i> (54)	Cefepime	0.05 ~ > 100	0.10	6.25
	Ceftazidime	0.10 ~ > 100	0.39	6.25
	Cefotaxime	0.10 ~ > 100	1.56	50
	Imipenem	0.20 ~ 6.25	0.39	3.13
	Aztreonam	0.05 ~ 12.5	0.20	3.13
<i>P. aeruginosa</i> (50)	Cefepime	0.20 ~ 100	3.13	25
	Ceftazidime	0.78 ~ > 100	6.25	50
	Cefotaxime	0.10 ~ > 100	100	> 100
	Imipenem	0.20 ~ 25	1.56	12.5
	Aztreonam	0.20 ~ > 100	25	> 100
<i>X. maltophilia</i> (26)	Cefepime	6.25 ~ > 100	25	100
	Ceftazidime	3.13 ~ > 100	50	> 100
	Cefotaxime	25 ~ > 100	100	> 100
	Imipenem	100 ~ > 100	> 100	> 100
	Aztreonam	50 ~ > 100	> 100	> 100
<i>A. calcoaceticus</i> (54)	Cefepime	0.39 ~ > 100	3.13	50
	Ceftazidime	0.78 ~ > 100	3.13	12.5
	Cefotaxime	1.56 ~ > 100	12.5	50
	Imipenem	0.10 ~ 50	0.20	1.56
	Aztreonam	3.13 ~ > 100	25	100

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℃、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、対照菌株として、*S. aureus* PCI 209P、*E. coli* NIHJを用いた。

2. 喀痰内移行濃度

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（症例1：57歳男性60kg、症例2：65歳男性41kg、症例3：57歳男性51kg）の喀痰内移行濃度を測定した。薬剤の投与方法は、CFPM 1gを生理食塩液250mlに溶解して1時間かけて点滴静注し、喀痰を点滴投与中、終了後1時間以内、1～2時間目、2～3時間目、3～4時間目、4～6時間目、6～8時間目の7回に分けて蓄痰した。

濃度測定法は、*M. morgani* IFO 3848を検定菌としたカップ法で行い、標準液はpH 6.0、0.1Mのリン酸緩衝液を用いた。

II. 成績

1. 臨床分離株に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する本剤とCAZ、CTX、IPM、AZTの5薬剤のMIC値の分布をTable 1に示した。

コントロール株とした*S. aureus* PCI 209Pに対してCFPM 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、CAZ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、CTX 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、IPM ≤ 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ 、AZT > 100 $\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* NIHJに対しCFPM ≤ 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ 、CAZ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 、CTX ≤ 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ 、IPM 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 、AZT ≤ 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ 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、0.39 $\mu\text{g/ml}$ ～ > 100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピーク値は1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC₅₀ではIPM < CFPM (1.56 $\mu\text{g/ml}$) < CTX < CAZ < AZTの順でIPMの次であった。*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³⁾。本剤も他のセフェム剤と同様に*E. faecalis* 99株においてMIC₅₀は100 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は > 100 $\mu\text{g/ml}$ でほとんど抗菌力はなかった。*S. pneumoniae*に対する抗菌力は、32株の全株がMIC ≤ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ によって発育が阻止されており、ピーク分布は0.025 $\mu\text{g/ml}$ にあった。

*B. catarrhalis*に対しては、本剤はCAZ、CTX、IPMよりもやや劣るもののMIC値は0.10～3.13 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布し、十分な抗菌力を示していた。

グラム陰性桿菌のうち腸内細菌10菌種に対しては、本剤は他剤と同等かもしくはより強い抗菌力を示した。特に*E. coli*、*M. morgani*、*E. cloacae*に対して最も強い抗菌力を示した。*P. vulgaris*、*S. marcescens*以外

の菌種には3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の低い濃度で全株阻止した。*P. vulgaris*、*S. marcescens*に対しては6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMIC値に分布した株は各々8.3%、20.4%であった。100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は、*S. marcescens*にのみ3.7%にみられた。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌についての抗菌力の検討では、*P. aeruginosa* 50株に対してCFPMは1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピーク分布があり、IPMにつぐ抗菌力を示していた。*X. maltophilia*には他剤と同様に抗菌力は弱かった。*A. calcoaceticus*に対してはIPM、CAZにつぐ成績であった。

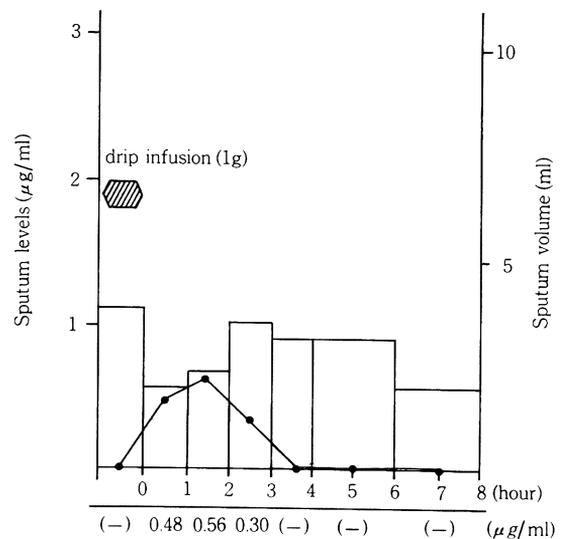
2. 喀痰内移行濃度

実験成績はFigs. 1, 2, 3に示した。

喀痰内移行濃度は、最高値ではいずれの症例も点滴終了後1～2時間目にみられ、症例1は0.56 $\mu\text{g/ml}$ 、症例2は2.0 $\mu\text{g/ml}$ 、症例3は2.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴終了後6～8時間目にはいずれも測定不能となった。

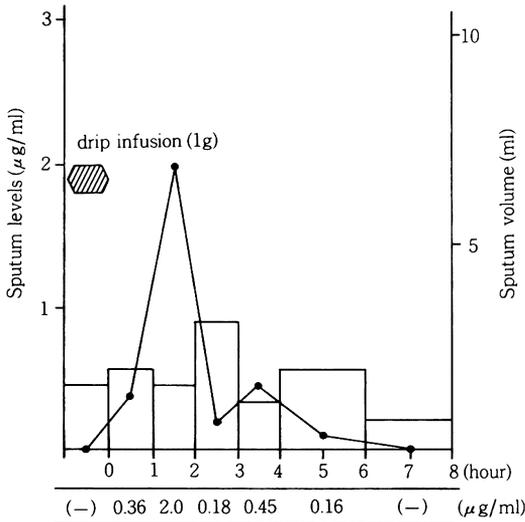
III. 考察

セフェム剤の第一世代から第三世代への開発の進展は、おもにグラム陰性桿菌に対する抗菌スペクトラムの拡大と抗菌力の増強を目的としたために、弱毒グラム陰性桿菌である*P. aeruginosa*、*S. marcescens*までも抗菌力をもつようになった。しかし、その反面、ブドウ球菌に対する抗菌活性が低下したことが欠点であった。そのために、第三世代セフェム剤の性質を失



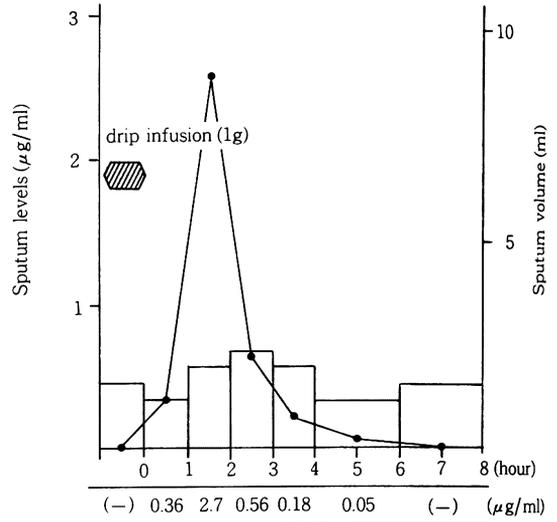
Case 1: chronic bronchitis, 57y. o., M, 60kg

Fig. 1. Sputum levels of cefepime



Case 2: chronic bronchitis, 65 y.o., M, 41kg

Fig. 2. Sputum levels of cefepime



Case 3: chronic bronchitis, 57 y.o., M, 51kg

Fig. 3. Sputum levels of cefepime

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なセフェム剤の登場が待たれている。

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、測定した 110 株の中には methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) を含んでいるため、3.13 μg/ml 以下の濃度では 58% の株しか発育阻止しなかった。methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) には十分な抗菌力を示していると思われる。全般的には IPM より劣り、CTX とほぼ同程度の抗菌力であった。

S. marcescens 以外の腸内細菌には十分な抗菌力を認め、特に *E. coli*, *E. cloacae*, *M. morgani* には他の薬剤に比べて優れた抗菌活性を示し、ブドウ糖非発酵菌では *P. aeruginosa* には IPM より劣るものの CAZ より優れていた。

慢性気道感染症の起炎菌となる *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* には極めて強い抗菌力を示した。本剤の抗菌力の面からの位置づけは *P. aeruginosa* に対しては CAZ より優れており、*S. aureus* に対しては CTX とほぼ同等であり、IPM の抗菌力までには及ばないようであった。しかし、全般的に呼吸器感染症の主な起炎菌に対して良好な抗菌活性を有することが確認された。

呼吸器感染症の治療の一つの指標として、喀痰内移行濃度を測定した結果では、1 g 点滴静注した場合の喀痰への移行は 0.56~2.7 μg/ml を示し、他のセフェ

ム剤と同様の成績であった。また、敗血症、尿路感染症、胆道感染症、術後感染症などの難治性感染症の起炎菌となる多くのグラム陰性桿菌に対して抗菌活性は優れていて、従来の第三世代セフェム剤と同様の臨床効果が期待されるものと考えられた。しかし、本剤の喀痰中濃度は、ほとんどの呼吸器感染症の起炎菌に対する MIC 値以上を示しており、呼吸器感染症の治療に充分応用可能と思われる。

以上の成績から、本剤は呼吸器感染症に対して十分に使用しうるし、また広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力をもつことから原因菌不明の場合の細菌感染症や種々の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 cefepime (平成 2 年 5 月、長崎)¹⁾ の関連演題として発表した。

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) 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) 那須 勝, 他: 新セフェム系抗生物質 CS-807 の抗菌力並びに呼吸器感染症における臨床応用。Chemotherapy 36 (S-1) 589~597, 1988

ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND SPUTUM LEVELS OF A NEW CEPHEM ANTIBIOTIC CEFEPIME

Yoichiro Goto, Tohru Yamazaki, Hiroyuki Nagai, Hideaki Shigeno,
Jun Goto, Takayoshi Tashiro, Masaru Nasu
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita,
1-1 Idaigaoka, Hazamacho, Oita-gun, Oita 879-55, Japan

The antimicrobial activity against species isolated in our department and the sputum levels of cefepime (CFPM), a new parenteral cephem, were studied with the following results.

1. Antimicrobial activity : The MIC's of 766 strains [241 of Gram-positive cocci (GPC), 34 of *Branhamella catarrhalis*, 361 of Enterobacteriaceae, 130 of glucose non-fermentative Gram-negative rods (NF-GNR)] of 17 species isolated from clinical samples were measured according to the criteria of the Japan Society of Chemotherapy. Those of CFPM were compared with ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), imipenem (IPM) and aztreonam (AZT). CFPM had broad antimicrobial activity against GPC and GNR including *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* and was not less potent than CAZ, CTX, IPM and AZT.

2. Sputum levels : 1 g of CFPM was administered to 3 patients by drip infusion and sputum levels were measured. The sputum peak levels were 0.56, 2.0, 2.7 $\mu\text{g/ml}$ 1 or 2 hours after completion of drip infusion.