

呼吸器感染症を場とする Cefepime の基礎的・臨床的研究

大石 和徳・松本 慶蔵・力富 直人・苑田 文成

坂本 翊・渡辺貴和雄・永 武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科*

田 口 幹 雄

国立療養所川棚病院呼吸器科

隆 杉 正 和

彦岐公立病院内科

(現 長崎大学熱帯医学研究所内科)

Cefepime の呼吸器病原性株に対する MIC₅₀ は *Streptococcus pneumoniae* 0.05 µg/ml, *Haemophilus influenzae* 0.2 µg/ml, *Branhamella catarrhalis* 0.39 µg/ml, *Staphylococcus aureus* 6.25 µg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 6.25 µg/ml であった。肺炎 2 例, 慢性気管支炎 1 例において, 本剤 1 g 点滴静注時の体内動態について検討した結果, 血中ピーク値は 74.3~85.2 µg/ml で, 血中半減期は 2.3~2.9 時間であった。喀痰中濃度は 0.25~1.48 µg/ml に分布し, 1 症例における喀痰中移行率は 1.74 % であった。また, 1 症例における局所痰中濃度は 4.30 µg/ml であった。肺炎 7 例を含む 19 症例の呼吸器感染症患者に cefepime 1 日 1 g ないし 2 g, 1 日 2 回の点滴静注を試み, 84.2 % (16/19) と高い有効率を得た。細菌学的検討では, *S. pneumoniae* (8 株), *H. influenzae* (3 株), *B. catarrhalis* (1 株), *Klebsiella* 属 (2 株), *Escherichia coli* (1 株) はすべて除菌され, *S. aureus* (1 株) が減少, *P. aeruginosa* (2 株), *Xanthomonas maltophilia* (1 株) は不変であった。全体の除菌率は 78.9 % (15/19) と良好な結果であった。副作用, 臨床検査値の異常変動は 1 例も認められなかった。Cefepime は細菌性呼吸器感染症において, 臨床的有用性の高いセフェム系抗生剤の一つと結論される。

Key words : Cefepime, 抗菌力, 喀痰中濃度, 臨床的研究

セフェム環の 7 位側鎖の aminothiazole 基と methoxyimino 基を併せ持つセファロsporin 系抗生物質としては, cefotaxime (CTX)¹⁾, cefmenoxime (CMX)²⁾, cefuzonam (CZON)³⁾, cefodizime (CDZM)⁴⁾等が知られ, この側鎖の存在により薬剤のグラム陰性菌に対する抗菌力の増強と β -lactamase に対する安定性が高まることは周知のとおりである。Cefepime (CFPM) はブリストル・マイヤーズ研究所株式会で開発された注射用セファロsporin 系抗生物質で, 前述の methoxyimino-aminothiazole 基を 7 位側鎖に有し, 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とっている。本剤はグラム陰性菌は勿論, グラム陽性菌に対しても広範な抗菌スペクトラムを有するのみならず, CZON や ceftazidime (CAZ) のよう

に *Staphylococcus aureus* あるいは *Pseudomonas aeruginosa* に対しても良い抗菌力を示すとされている^{5,6)}。

我々は本剤の呼吸器感染症における位置付けを目的として, 本剤の主要呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力, 本剤の体内動態 (血中, 喀痰中, 気管支局所痰中濃度) について基礎的検討を行った。また, 肺炎 7 例を含む 19 症例の呼吸器感染症に対する本剤の臨床的有用性を検討したので, あわせて報告する。

I. 材料および方法

1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

喀痰定量培養法を用いて, 1987 年 1 月から 1988 年 6 月までに呼吸器感染症患者より 10⁷ cfu/ml 以上に分離された病原性の明確な臨床分離株 229 株: *Streptococcus pneumoniae* (48 株), *Haemophilus influenzae* (43 株), *Branhamella catarrhalis* (49 株), *S. aureus*

*〒852 長崎市坂本町 12-4

Table 1. Comparative *in vitro* activity of cefepime and other antibiotics against clinical isolates(10⁶cfu/ml)

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC(μg/ml)		
		Range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (47)	Cefepime	3.13～>100	6.25	>100
	Ampicillin	0.39～100	6.25	50
	Methicillin	0.78～>100	6.25	>100
	Cloxacillin	0.39～>100	1.56	>100
	Cefotiam	0.78～>100	1.56	>100
	Ceftazidime	6.25～>100	25	>100
	Cefmenoxime	1.56～>100	6.25	>100
	Imipenem	0.05～>100	0.2	100
<i>S. pneumoniae</i> (48)	Cefepime	0.013～3.13	0.05	0.2
	Ampicillin	0.013～1.56	0.05	0.2
	Cefotiam	0.05～12.5	0.2	0.39
	Cefotaxime	0.006～3.13	0.025	0.1
	Cefmenoxime	0.006～1.56	0.025	0.2
	Ceftazidime	0.1～50	0.39	1.56
	Imipenem	0.013～1.56	0.025	0.1
<i>B. catarrhalis</i> (49)	Cefepime	0.05～1.56	0.39	1.56
	Ampicillin	0.006～25	3.13	12.5
	Cefotiam	0.39～3.13	0.78	1.56
	Cefmenoxime	0.006～1.56	0.1	0.39
	Ceftazidime	0.013～6.25	0.05	0.1
	Imipenem	0.025～0.2	0.1	0.2
<i>H. influenzae</i> (43)	Cefepime	0.003～0.39	0.2	0.39
	Ampicillin	0.1～25	0.39	1.56
	Cefotiam	0.05～6.25	1.56	1.56
	Cefmenoxime	0.003～0.39	0.025	0.025
	Ceftazidime	0.003～12.5	0.2	0.2
	Imipenem	0.003～25	3.13	6.25
<i>P. aeruginosa</i> (42)	Cefepime	0.78～100	6.25	25
	Cefsulodin	0.2～>100	6.25	50
	Ceftazidime	0.78～100	6.25	50
	Aztreonam	0.2～>100	25	>100
	Imipenem	1.56～50	6.25	12.5
	Ofloxacin	1.56～50	6.25	25
	Ciprofloxacin	0.39～12.5	0.78	3.13

(47株), *P. aeruginosa* (42株)を用いて,日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。接種菌は,*S. pneumoniae*と*B. catarrhalis*は5%馬脱繊維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL),*H. influenzae*は5%家兎消化血液加 brain heart infusion broth (BBL) (Fildes Broth),その他の菌種は Mueller-Hinton brothを用いて,37℃18時間培養後にそれぞれ同一の液体培地にて10⁶ cfu/mlに希釈して作製した。感受性測定用培地も前述と同様に Mueller-Hinton agar (BBL)を用い,*S. pneumoniae*と*B. catarrhalis*は5%馬脱繊維血液加,*H. influenzae*では5%家兎消化血液加にて作製した。タイピングアパラーツD型(武藤器械)を用いて被験菌をこれらの感受性測定用培地に接種し,37

℃18時間培養にてMICを測定した。
2. 臨床例における血清中,喀痰中および気管内局所痰中濃度測定
CFPM濃度測定は *Morganella morganii* IFO 3848株を検定菌として,力価検定プレート(日本医科器械製作所)を用いたカップ法によって行った。検定培地は蒸留水1lにポリペプトン6.0g,ブドウ糖1.0g,酵母エキス3.0g,肉エキス1.5g,寒天13.0gを溶解して作製した。血清の標準希釈系列の作製には,健康ヒト血清を,喀痰の標準希釈系列の作製には1/15 M リン酸緩衝液(pH 7.0)を用いた。なお,喀痰をhomogenizeするための20% N-acethyl cysteinは,本剤の抗菌活性を失活させるため,使用しなかった。
3. 臨床的有用性の検討

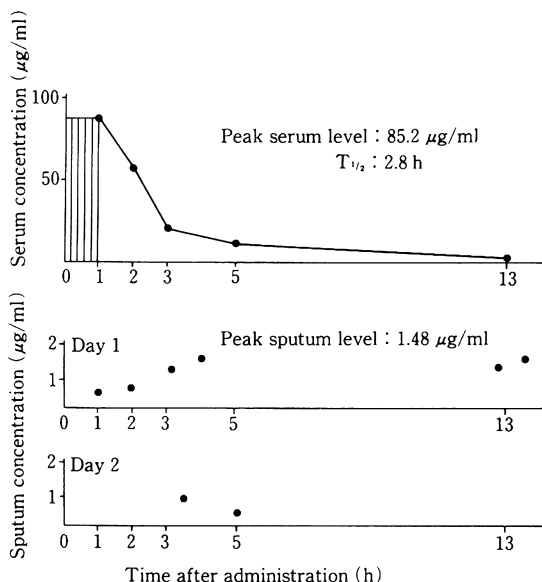


Fig. 1. 77y.o., male, pneumonia (Case no.15)

1) 対象症例

1988年5月から1990年3月までの期間に、当科および当科関連施設においてCFPMを投与した呼吸器感染症患者19症例(肺炎7例, 慢性気管支炎9例, 気管支拡張症2例, びまん性汎細気管支炎1例)を対象とした。

2) 投与法, 投与期間

本剤の投与法は1回1gないし2g, 1日2回の点滴静注法とした。投与期間は6日から14日であった。

3) 臨床効果判定基準

起炎菌の消長, 自覚症状, 他覚症状, 臨床検査所見等に基づき, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で判定した。とくに慢性気道感染症においては当科の判定基準に従った⁷⁾。

4) 副作用の検討

臨床症状の詳細な観察を行うとともに, 血液学的, 生化学的検査, 尿検査等を実施し, 副作用および臨床検査値の異常変動の有無について検討した。

II. 成績

1. 呼吸器病原菌に対する本剤および各種β-ラクタム剤の抗菌力 (Table 1)

1) *S. pneumoniae*

S. pneumoniae 48株に対する本剤のMICは0.013から3.13 μg/mlに分布し, MIC₅₀は0.05 μg/mlを示した。本剤の抗菌力はCAZより優れていた。

2) *H. influenzae*

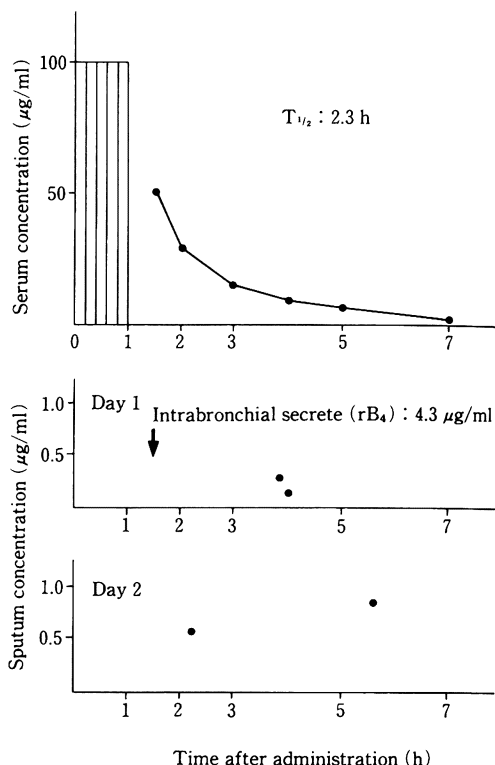


Fig. 2. 38y.o., male, pneumonia (Case no.16)

H. influenzae 43株に対する本剤のMICは0.003から0.39 μg/mlに分布し, MIC₅₀は0.2 μg/mlであった。CAZのMIC₅₀は0.20 μg/mlであり, 本剤の抗菌力とはほぼ同等であった。CMXのMIC₅₀は0.025 μg/mlであり本剤より優れた抗菌力を示した。

3) *B. catarrhalis*

B. catarrhalis 49株に対する本剤のMICは0.05から1.56 μg/mlに分布し, MIC₅₀は0.39 μg/mlであった。本剤の抗菌力はCAZ (MIC₅₀: 0.05 μg/ml), CMX (MIC₅₀: 0.1 μg/ml), imipenem (IPM) (MIC₅₀: 0.1 μg/ml)に劣っていたが, cefotiam (CTM) (MIC₅₀: 0.78 μg/ml)より優れていた。

4) *S. aureus*

S. aureus 47株に対する本剤のMICは3.13から>100 μg/mlに分布し, MIC₅₀は6.25 μg/mlであった。本剤はIPM (MIC₅₀: 0.2 μg/ml)には劣るものの, CAZ (MIC₅₀: 25 μg/ml)より優れていた。

5) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa 42株に対する本剤のMICは0.78から100 μg/mlに分布し, MIC₅₀は6.25 μg/mlであった。CAZ, cefsulodin (CFS), IPM, ofloxacin (OFLX)

Table 2. Clinical efficacy of cefepime for the treatment of respiratory infection

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	MIC (μg/ml)		Daily dose & Duration (g × times × days)	Clinical efficacy	Side- effects
						CFPM	CAZ			
1	55	M	chronic bronchitis	RA lung, RA postoperative lung cancer, nephritis	<i>H. influenzae</i> 3 × 10 ⁸ /ml → (—)	0.1	0.1	1 × 2 × 9	good	—
2	66	F	chronic bronchitis	chronic pancreatitis	unknown	NT	NT	1 × 2 × 6	good	—
3	61	F	chronic bronchitis	pneumoconiosis	<i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 ⁷ /ml → (—)	NT	NT	1 × 2 × 7	excellent	—
4	55	M	chronic bronchitis	—	<i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 ⁹ /ml → (—) <i>H. influenzae</i> 1 × 10 ⁸ /ml → (—)	NT	NT	1 × 2 × 7	excellent	—
5	74	M	chronic bronchitis	old pul TB	<i>K. oxytoca</i> 1 × 10 ⁸ /ml → (—)	NT	NT	1 × 2 × 14	excellent	—
6	59	M	chronic bronchitis	chronic emphysema	<i>S. pneumoniae</i> 6 × 10 ⁷ /ml → (—)	0.78	12.5	1 × 2 × 8	excellent	—
7	80	M	chronic bronchitis	chronic emphysema	<i>H. influenzae</i> 1 × 10 ⁷ /ml → (—)	0.2	0.78	1 × 2 × 6	good	—
8	71	M	chronic bronchitis	parkinsonism	<i>S. aureus</i> 4 × 10 ⁸ /ml → 3 × 10 ⁸ /ml <i>K. pneumoniae</i> 5 × 10 ⁷ /ml → (—) <i>E. coli</i> 1 × 10 ⁷ /ml → (—)	NT	NT	1 × 2 × 8	fair	—
9	78	M	chronic bronchitis	pneumoconiosis old pul TB	unknown	NT	NT	1 × 2 × 11	good	—
10	26	F	pneumonia	chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 ⁸ /ml → (—)	NT	NT	1 × 2 × 7	good	—
11	67	F	pneumonia	chronic bronchitis anemia	unknown	NT	NT	1 × 2 × 11	good	—
12	67	M	pneumonia	old pul TB emphysema	<i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 ⁷ /ml → (—)	NT	NT	1 × 2 × 10	excellent	—
13	72	M	pneumonia	chronic renal failure	unknown	NT	NT	1 × 2 × 7	excellent	—
14	64	M	pneumonia	chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> 1 × 10 ⁷ /ml → (—)	NT	NT	1 × 2 × 11	good	—
15	77	M	pneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i> 2 × 10 ⁷ /ml → (—) (—) → <i>E. faecalis</i> 3 × 10 ⁶ /ml	0.025	0.2	1 × 2 × 10	good	—
16	38	M	pneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i> 5 × 10 ⁷ /ml → (—)	0.1	0.78	1 × 2 × 7	excellent	—
17	79	F	bronchiectasis	pneumoconiosis	<i>B. catarrhalis</i> 1 × 10 ⁸ /ml → (—)	NT	NT	1 × 2 × 7	excellent	—
18	71	M	bronchiectasis	old pul TB	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 ⁸ /ml → 1 × 10 ⁸ /ml <i>X. maltophilia</i> 1 × 10 ⁷ /ml → 1 × 10 ⁸ /ml	NT	NT	2 × 2 × 14	fair	—
19	67	F	DPB	—	<i>P. aeruginosa</i> 3 × 10 ⁸ /ml → 4 × 10 ⁸ /ml	25	3.13	1 × 2 × 7	fair	—

DPB : diffuse panbronchiolitis
RA : rheumatoid arthritis
old pul TB : old pulmonary tuberculosis

NT : not tested CFPM : cefepime
CAZ : ceftazidime

の MIC₅₀ はいずれも 6.25 μg/ml であり, 本剤の抗菌力
とはほぼ同等と考えられた。

2. 臨床例における本剤の体内濃度
呼吸器感染症 3 例に本剤の 1 g を 1 時間で点滴静注

し, その血中, 喀痰中, および局所痰中の本剤濃度を
測定した。症例 No. 15 における本剤の 1 g 1 回投与時
の血中, 喀痰中濃度を Fig. 1 に示した。本剤投与直後
の血清ピーク値は 85.2 μg/ml であり, 血中半減期は 2.

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with cefepime

Case no.	RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		Eosino (%)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (U)		T-Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		CRP		ESR (mm/h)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	439	426	13.4	12.6	12300	10500	1	6	14	25	8	23	242	224	0.5	0.3	15	18	0.8	0.8	4+	2+	156	134
2	406	371	11.9	11.0	5500	4500	9	10	16	23	9	19	159	149	0.4	0.3	13	14	0.6	0.6	1+	(-)	35	16
3	427	409	12.7	12.4	9600	6400	1	4	16	35	8	26	6.2*	6.7*	0.2	0.4	15.8	14.0	0.84	0.88	3+	(-)	33	14
4	489	494	13.6	13.9	7100	5900	1	6	10	12	5	6	5.3*	5.7*	0.3	0.6	10.9	10.8	0.74	0.90	3+	1+	27	15
5	431	388	12.0	11.0	11200	6800	7	8	16	15	4	4	11.4*	12.0*	0.2	0.4	21.2	18.1	1.37	1.09	2+	±	46	27
6	474	414	15.2	13.0	14100	5700	1	1	26	51	41	52	199	174	1.2	0.5	20	15	0.8	0.9	6+	(-)	46	27
7	377	357	11.3	11.0	4300	4000	1	8	30	27	18	16	324	279	0.4	0.4	19	25	1.1	1.1	2+	(-)	60	43
8	346	338	12.3	11.7	15000	12100	1	0	25	28	17	20	5.2*	5.3*	0.5	0.5	17.1	14.4	1.2	1.2	4+	4+	52	75
9	420	423	13.1	13.3	9900	5100	1	4	11	17	5	8	6.2*	6.5*	0.2	0.4	39.3	16.9	0.86	1.19	2+	(-)	21	NT
10	438	384	13.2	11.7	25000	6200	0	7	13	11	10	10	114	105	1.5	0.4	18	13	1.1	0.8	6+<	1+	39	35
11	412	401	10.8	10.3	6900	4300	0	2	19	14	10	NT	169	NT	0.4	0.2	16	21	0.6	0.4	6+	2+	42	93
12	471	460	15.6	14.8	9500	5900	2	3	12	36	7	26	90	85	0.7	0.4	13	18	0.8	0.8	5+	(-)	30	7
13	354	308	11.8	9.7	14900	6500	0	0	20	32	12	13	4.7*	4.9*	NT	0.19	97.5	101.1	6.28	7.13	6+	2+	72	110
14	328	340	11.5	11.7	7100	5200	2	3	22	19	21	24	168	176	1.0	0.6	19	18	0.8	0.8	5+	(-)	32	NT
15	394	399	13.4	13.4	12400	4600	2	4	12	16	6	7	6.0*	7.0*	0.5	0.2	14.1	15.6	1.1	1.1	5+	2+	30	40
16	502	475	15.5	14.7	11900	5500	0	3	28	32	26	29	6.2*	5.2*	0.4	0.3	19.3	15.0	1.5	1.5	3+	(-)	30	5
17	302	319	9.9	10.1	12100	5000	0	3	7	9	2	2	6.7*	6.1*	0.9	0.5	6.1	9.1	0.61	0.65	6+	±	103	46
18	492	476	11.4	11.0	5600	4100	5	4	36	15	40	7	15.6*	9.6*	0.3	0.2	22.6	16.5	0.73	0.77	2+	2+	37	32
19	422	392	11.7	11.1	10600	8100	NT	0	10	10	10	13	285	261	0.3	0.5	52	44	1.5	1.3	3+	2+	62	115

*KA : King-Armstrong unit
B : before treatment A : after treatment NT : not tested

8 時間と算定された。本剤投与後 1 日目, 2 日目の喀痰中濃度は 0.32 から 1.48 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 本剤 1 g 1 回投与時の喀痰中移行率は 1.74 % であった。次に, 症例 No. 16 における本剤の 1 g 1 回投与時の血中, 喀痰中, および局所痰中濃度を Fig. 2 に示した。本症例における血中半減期は 2.3 時間であった。本剤投与後 1 日目, 2 日目の喀痰中濃度は 0.25 から 0.83 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。点滴終了 30 分後に右 B 4 気管支より採取された局所痰中の本剤濃度 4.3 $\mu\text{g/ml}$ であり, 喀痰中濃度より約 5~17 倍高い成績であった。症例 No. 7 における本剤 1 g 投与時の血中ピーク値は 74.3 $\mu\text{g/ml}$ で, 血中半減期は 2.9 時間であった。

3. 臨床検討成績

本剤を投与した 19 例の概要を Table 2 に, 臨床検査値を Table 3 に示した。

1) 臨床効果 (Table 4)

呼吸器感染症 19 例における臨床効果は, 著効 8 例, 有効 8 例, やや有効 3 例であり, 有効率 (有効以上)

は 84.2 % (16/19) であった。疾患別では, 肺炎 7 例中では 100 % 有効であり, 慢性気管支炎 9 例中では 88.9 % 有効であった。

2) 細菌学的効果 (Table 5)

19 症例中 15 例で喀痰定量培養法により起炎菌が決定され, この 15 例の喀痰から分離された 19 株について本剤の細菌学的効果を評価した。*S. pneumoniae* 8 株, *H. influenzae* 3 株, *B. catarrhalis* 1 株, *Klebsiella* 属 2 株, *Escherichia coli* 1 株はすべて本剤投与により除菌された。*S. aureus* 1 株は菌減少にとどまり, *P. aeruginosa* 2 株, *Xanthomonas maltophilia* 1 株は不変であった。また, *Enterococcus faecalis* 1 株が菌交代現象として認められている。全体の除菌率は 78.9 % (15/19) と良好な結果であった。

4. 副作用の検討

19 症例中本剤によると思われる副作用あるいは検査値の異常変動 (Table 3) は認められなかった。

5. 主要症例の検討

Table 4. Clinical results of cefepime in the treatment of respiratory infection

Diagnosis	No. of patients	Clinical evaluation					Clinical efficacy (excellent and good)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
Pneumonia	7	3	4				7/7
Chronic bronchitis	9	4	4	1			8/9
Bronchiectasis	2	1		1			1/2
DPB	1			1			0/1
Total	19	8	8	3			16/19 (84.2%)

Table 5. Bacteriological effect of cefepime in respiratory infection

Organism isolated	No. of isolates	Eradicated	Decreased	Unchanged	Eradication rate
<i>S. aureus</i>	1		1		0/1
<i>S. pneumoniae</i>	8	8			8/8
<i>B. catarrhalis</i>	1	1			1/1
<i>H. influenzae</i>	3	3			3/3
<i>P. aeruginosa</i>	2			2	0/2
<i>E. coli</i>	1	1			1/1
<i>K. oxytoca</i>	1	1			1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			1/1
<i>X. maltophilia</i>	1			1	0/1
Total	19	15	1	3	15/19 (78.9%)

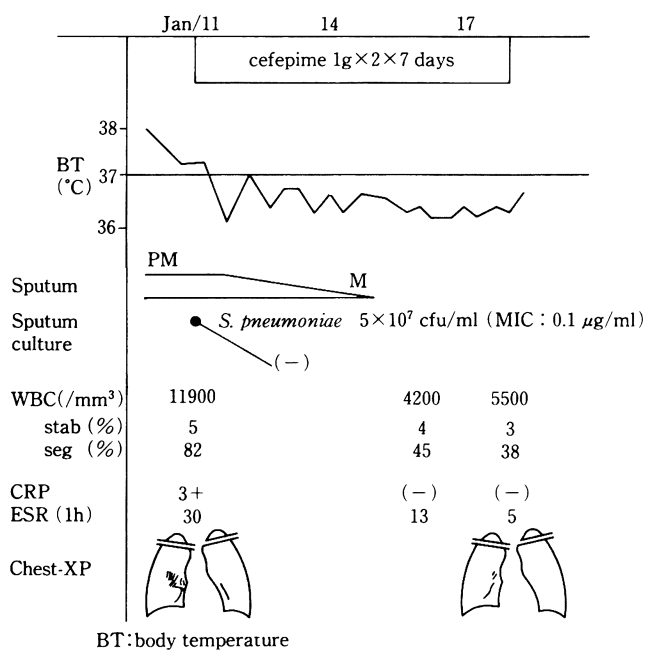


Fig. 3. 38y.o., male, pneumonia (Case no.16)

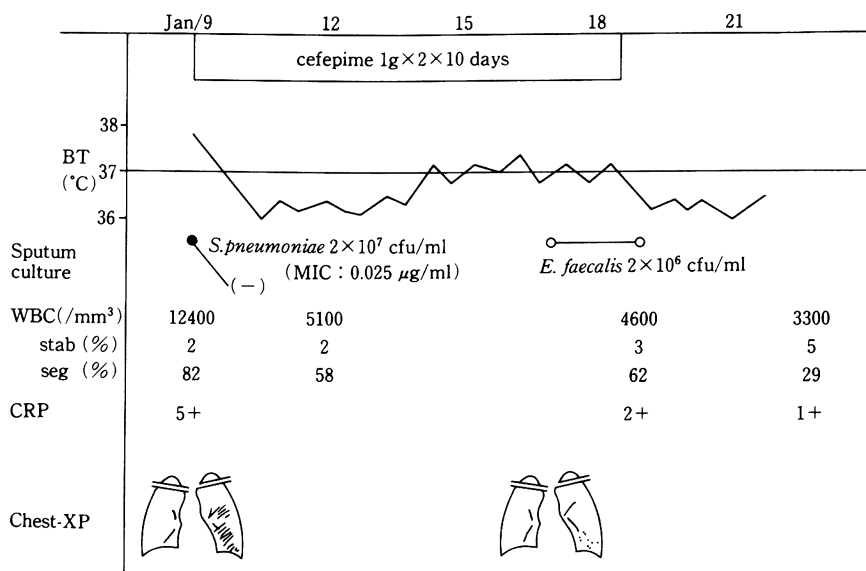


Fig. 4. 77y.o., male, pneumonia (Case no.15)

1) *S. pneumoniae* による気管支肺炎例 (著効例の解析)

症例 No. 16, 38 歳, 男性 (Fig. 3)

平成 2 年 1 月 4 日頃より咳嗽が増加し, 1 月 10 日から熱感とともに喀痰も出現した。翌日, 当科外来受診し, 気管支肺炎の診断で入院となった。喀痰グラム染色所見から *S. pneumoniae* 感染症を疑われて, CFPM の 1 g, 1 日 2 回の点滴静注を開始した。本剤投与後, 速やかな下熱と喀痰中の *S. pneumoniae* の消失および急性炎症所見の明らかな改善を認めた。胸部 X 線写真でみられた右中葉の浸潤影も投与開始 7 日目には消失していた。したがって, 本症例は著効と判定した。本症例の起炎菌である *S. pneumoniae* に対する本剤の MIC は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であったが, 前述のごとく本剤 1 g 点滴静注時の喀痰中濃度は $0.25 \sim 0.83 \mu\text{g/ml}$ で, とりわけ局所痰中濃度は $4.3 \mu\text{g/ml}$ と高値を示し, いずれも起炎菌に対する MIC 値を凌駕しており, 臨床効果の有効性が裏付けられた。

2) *S. pneumoniae* による気管支肺炎例 (*E. faecalis* による菌交代現象)

症例 No. 15, 77 歳, 男性 (Fig. 4)

平成 2 年 1 月 8 日から咳嗽, 膿性痰が増加し, 1 月 9 日には 39°C の高熱をきたして当科受診した。胸部 X 線写真上, 左下葉の浸潤影を指摘され入院となった。CFPM 1 g, 1 日 2 回の点滴静注により, 喀痰中起炎菌である *S. pneumoniae* (本剤の MIC: $0.025 \mu\text{g/ml}$)

は速やかに消失し, 下熱した。投与中, 一時微熱がみられ, 喀痰中には *E. faecalis* が 2×10^6 cfu/ml 検出されたが, 胸部 X 線写真上も左下葉の陰影がほぼ消失したため, 本剤は 10 日間投与にて中止した。その後, 体温は平熱に復し, 喀痰中の *E. faecalis* も消失したため, 本症例は有効と判定した。*E. faecalis* の出現は菌交代現象と考えられた。

3) *P. aeruginosa* による DPB の急性増悪例 (細菌学的無効例の解析)

症例 No. 19, 67 歳, 女性 (Fig. 5)

昭和 63 年 10 月 1 日より膿性痰の増加とともに微熱がみられ, 喀痰グラム染色所見より *P. aeruginosa* によるびまん性細気管支炎 (DPB) の急性増悪と診断した。このため, 10 月 5 日より本剤の 1 g, 2 回投与を開始した。投与開始後, 喀痰の膿性度が一時低下し, 臨床検査値では白血球数, CRP 値の改善がみられたものの, 微熱, 喀痰量および喀痰中 *P. aeruginosa* の菌数は不変であった。本剤のこの *P. aeruginosa* に対する MIC は $25 \mu\text{g/ml}$ であった。本症例はやや有効と判定した。

III. 考 案

CFPM はグラム陽性菌, 陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有するのみならず, *S. aureus* や *P. aeruginosa* に対しても優れた抗菌力を示すとされている。本研究において, 呼吸器病原性の明確な *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* に対する高い抗菌

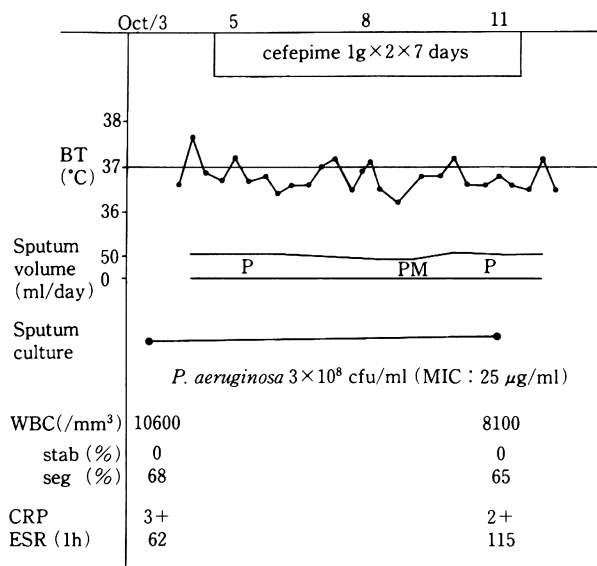


Fig. 5. 67y.o., female, diffuse panbronchiolitis (Case no.19)

力が確認された。*S. aureus* に対する抗菌力に関しては、CAZ より優れるものの CMX とほぼ同程度であった。Masuyoshi 等は、CFPM と CZON、CAZ の *S. aureus* に対する MIC を比較し、CZON (MIC₅₀: 0.39 $\mu\text{g/ml}$) > CFPM (MIC₅₀: 1.56 $\mu\text{g/ml}$) > CAZ (MIC₅₀: 6.25 $\mu\text{g/ml}$) の結果を得ている⁹⁾。一方、*P. aeruginosa* に対する抗菌力では、耐性菌の存在も見られるものの、CAZ、IPM の抗菌力と遜色なく臨床効果を期待し得る結果であった。これらの *in vitro* の抗菌力を反映して、マウス感染実験においても CAZ とほぼ同等の治療成績が報告されている^{5,6)}。

呼吸器感染症 19 例を場とする今回の検討において、*in vitro* 抗菌力の成績はとりわけ *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*B. catarrhalis* については良く相関している。これら 3 菌種 12 株はすべて除菌された。*P. aeruginosa* 2 株は DPB と気管支拡張症例から分離され、いずれも細菌学的効果は不変であった。特に、DPB 症例から分離された *P. aeruginosa* に対する CFPM の MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ と本剤耐性株であった。本剤の *in vitro* 抗菌力が CAZ、IPM と同等であったとしても、近年の抗緑膿菌性 β -ラクタム剤に対する耐性株の増加と DPB や気管支拡張症が難治性疾患であることを考えれば、この臨床例における細菌学的効果も理解できるのである。また、*S. aureus* 1 株は症例 No. 8 の複数菌感染症の起炎菌の一つとして分離された。本剤投与により *Klebsiella pneumoniae* と *E. coli* はいずれ

も除菌されたが、*S. aureus* は菌数減少にとどまり、臨床効果もやや有効となっている。本剤の *P. aeruginosa* と *S. aureus* の臨床効果については、以上の限られた症例のみから結論するのは困難であり、今後の症例の蓄積が必要と思われる。

最近、Nye 等は健康成人における CFPM の体内動態成績について発表している⁸⁾。この報告によれば、本剤 2 g 投与時の C_{max} は 193.1 $\mu\text{g/ml}$ 、T_{1/2 β} は 2.1 時間であり、炎症組織中への薬剤の移行は迅速かつ高濃度であったとしている。我々の呼吸器感染症患者を対象とした検討成績において、本剤 1 g 投与時の C_{max} は 74.3~85.2 $\mu\text{g/ml}$ で、T_{1/2 β} は 2.3~2.9 時間であった。T_{1/2 β} 値が Nye 等の成績より延長しているが、これは対象患者のうち 2 名 (症例 No. 7, 15) が高齢者であったことに起因するものと考えられた。症例 No. 15 における本剤 1 g 点滴静注時の喀痰中濃度 (0.32~1.48 $\mu\text{g/ml}$) および喀痰中移行率 (1.74 %) は CTX¹⁾、CZON⁹⁾ と latamoxef (LMOX)⁹⁾、ceftizoxime (CZX)¹⁰⁾ の中間に位置し、CAZ¹¹⁾ と同等と考えられる。また、我々は本剤点滴静注終了 30 分後に採取した局所痰中に高い本剤移行 (4.3 $\mu\text{g/ml}$) を確認したが、このことは Nye 等の示した本剤の迅速かつ高い炎症組織中移行に関する成績と矛盾しない。

今回の CFPM の臨床検討において、84.2 % の高い有効率を得たが、有効症例中半数の 8 例が著効であったことは本剤の切れ味の良さを示していると言える。

この臨床的な切れ味には、前述した本剤の気道局所への高い移行性が反映されているものと考えられる。

セフェム系抗生剤の副作用としては多くのものが知られているが、その発現頻度は2~3%で、肝機能等の臨床検査値異常変動も3~5%程度とされている¹²⁾。19症例の本治験において、副作用ならびに臨床検査値の異常変動が皆無であったことは、本剤の自由度を拡大するうえで重要であると考えられる。

以上の成績と考察より、CFPMは細菌性呼吸器感染症に対する化学療法剤として有用性が高く、かつ第一選択剤となり得る薬剤であると結論する。

文 献

- 1) 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
- 2) 松本慶蔵, 永武 毅, 宇塚良夫, 穴戸春美, 原田知行, 力富直人, 渡辺貴和雄, 他 (20施設): 呼吸器感染症を場とする Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床的研究。Chemotherapy 29 (S-1) : 565~585, 1981
- 3) 穴戸春美, 高橋 淳, 大石和徳, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 松本慶蔵: 呼吸器感染症における新規半合成 cephalosporin 剤 L-105 の *in vitro* 抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究。Chemotherapy 34 (S-3) : 363~379, 1986
- 4) 大石和徳, 松本慶蔵, 吉田俊昭, 森戸俊博, 穴戸春美, 山本眞志, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症における Cefodizime (THR-221) の基礎的・臨床的研究 (*in vitro* におけるヒト肺胞マクロファージとの協調作用)。Chemotherapy 36 (S-5) : 545~563, 1988
- 5) Masuyoshi S, Hiraoka M, Inoue M, Tomatsu K,

Hirano M, Mitsuhashi S : Comparison of the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cefepime (BMV-28142) with ceftazidime, ceftazone, cefotaxime and cefmenoxime. Drugs Exptl Clin Res 15 (1) : 1~10, 1989

- 6) Kessler R E, Bies M, Buck R E, Chisholm D R, Pursiano Y A, Tsai Y H, Misiek M, Price K E, Leitner F : Comparison of a new cephalosporin, BMV 28142, with other broad-spectrum β -lactam antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 27 : 207~216, 1985
- 7) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 穴戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 43 (4) : 316~330, 1986
- 8) Nye K J, Shi Y G, Andrews J M, Wise R : Pharmacokinetics and tissue penetration of cefepime. J Antimicrob Chemother 24 : 23~28, 1989
- 9) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 穴戸春美, 鈴木寛, 渡辺貴和雄: 新しい oxacephem 系抗生物質, 6059-S の臨床応用に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-7) : 578~594, 1980
- 10) 松本慶蔵, 穴戸春美, 永武 毅, 宇塚良夫, 田口幹雄, 渡辺貴和雄: 新半合成 (syn) methoxyiminocephalosporin Cefprozime (FK749) に関する基礎的・臨床的研究—インフルエンザ菌および肺炎球菌性呼吸器感染症を中心として—。Chemotherapy 28 (S-5) : 447~462, 1980
- 11) 松本慶蔵, 原田知行, 穴戸春美, 宇塚良夫, 永武毅, 力富直人, 大石和徳, 渡辺貴和雄: Ceftazidime の基礎的・臨床的研究—難治性緑膿菌性呼吸器感染症を中心として—。Chemotherapy 31 (S-3) : 434~446, 1983
- 12) 総説集 最近の抗菌薬。J J Antibiot : 1989

CLINICAL USEFULNESS OF CEFEPIME, A NEW SEMI-SYNTHETIC CEPHALOSPORIN, IN THE TREATMENT OF BACTERIAL RESPIRATORY INFECTION

Kazunori Oishi¹⁾, Keizo Matsumoto¹⁾, Naoto Rikitomi¹⁾,
Fuminari Sonoda¹⁾, Masakazu Takasugi³⁾, Mikio Taguchi²⁾,
Tasuku Sakamoto¹⁾, Kiwao Watanabe¹⁾, Tsuyoshi Nagatake¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University,
12-4 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

²⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine,
Kawatana Hospital National Sanatorium

³⁾Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital

Cefepime (CFPM) is a new aminothiazole-methoxyimino cephalosporin which bears a quaternized 1-methylpyrrolidine attached to the 3-position methylene. The usefulness of CFPM in the treatment of bacterial respiratory tract infection was evaluated. The antimicrobial activity (50% minimum inhibitory concentration : MIC₅₀) of CFPM against major respiratory pathogenic organisms was 0.05 µg/ml against *Streptococcus pneumoniae*, 0.2 µg/ml against *Haemophilus influenzae*, 0.39 µg/ml against *Branhamella catarrhalis*, 6.25 µg/ml against *Staphylococcus aureus*, and 6.25 µg/ml against *Pseudomonas aeruginosa*. The concentrations in serum, sputum and bronchial secretion were determined by bioassay using *Morganella morganii* IFO 3848 as a test organism in patients with respiratory infection receiving i.v. drip infusion of CFPM (1 g b.i.d.). The maximal concentrations of CFPM in serum (n=2) were 74.3 and 85.2 µg/ml. Serum half-lives (n=3) ranged from 2.3 ~ 2.9 h. The sputum levels (n=2) ranged from 0.25~1.48 µg/ml and the bronchial secretion level (n=1) was 4.3 µg/ml. The ratio of maximal sputum level to maximal serum level as a percentage in one case was 1.74 %. Nineteen cases of respiratory infection were subjected to clinical evaluation with CFPM, and received i.v. drip infusion of CFPM (1 g b.i.d.). Bacteriological eradication rate was 100 % for all *S. pneumoniae* (8), *H. influenzae* (3), *B. catarrhalis* (1), *Klebsiella* sp. (2) and *Escherichia coli* (1), isolates. Two strains of *P. aeruginosa*, one strain each of *S. aureus* and *Xanthomonas maltophilia* were not eradicated. The overall eradication rate and clinical efficacy for CFPM were 78.9 % (15/19 strains) and 84.2 % (16/19 cases), respectively. No adverse drug side effects or abnormalities of laboratory findings were seen in these cases. In summary, CFPM is a most effective cephalosporin antibiotic in the treatment of bacterial respiratory infection.