

呼吸器感染症に対する Cefepime の臨床的研究

大道 光秀・平賀 洋明・伊藤 寧・平澤 路生

札幌鉄道病院呼吸器内科*

新しい注射用セファロスポリン剤である cefepime を呼吸器感染症に投与し、臨床効果および安全性と有用性を検討した。急性肺炎 7 例、気管支拡張症感染時 3 例、慢性気管支炎 6 例、急性肺炎+胸膜炎 1 例、慢性呼吸器疾患の二次感染 3 例の計 20 例に、1 回 1 g、1 日 2 回、7~14 日間点滴静注した。臨床効果は 20 例中 18 例有効で、有効率は 90% であった。細菌学的効果は起炎菌と思われる細菌を分離した 15 株について 14 株の菌は消失した。副作用は発疹が 2 例、発熱が 1 例に認められた。投与前後に検査した臨床検査値の異常変動は GPT 上昇 1 例、BUN 上昇 1 例であった。

Key words : Cefepime, 呼吸器感染症

Cefepime (CFPM) は Bristol-Myers 研究所株式会社に開発された新規半合成の注射用セファロスポリン剤である。CFPM はその化学構造上の特徴から 7 位側鎖に α -methoxyimino-aminothiazole 基を導入し、抗菌活性、特にグラム陰性桿菌に対する抗菌活性が増強され、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により緑膿菌を含むグラム陰性菌の外膜透過性が向上した¹⁾。

CFPM の *in vitro* の抗菌力は、ceftazidime (CAZ) に比較して、staphylococci や streptococci などのグラム陽性球菌に対して 4~7 倍優れ、多くのグラム陰性桿菌、特に Enterobacteriaceae に対しても 2~8 倍強い。緑膿菌に対する抗菌力は CAZ と同等で、cefoperazone (CPZ) より 2 倍優れている。また、 β -lactamase に対して極めて安定なばかりでなく、酵素との親和性が低いため、CAZ 耐性菌に対しても強い抗菌力を示す¹⁾。

本剤は既に欧米諸国において広範な臨床第 I 相試験により安全性を確認後、現在臨床第 II 相試験が進められている。本邦においても毒性試験、一般薬理試験、臨床第 I 相試験などにより本剤の安全性が確認されている¹⁾。

今回は、本剤を呼吸器感染症に使用し、その有用性・安全性を検討した。

1. 対象と使用方法

昭和 63 年 9 月から平成 1 年 9 月までに当科に入院した呼吸器感染症患者を対象とした。膿性痰の咯出、発熱、咳嗽、CRP 陽性化、白血球増多、胸部 X 線写真

上異常陰影の増加などが明らかな急性肺炎 7 例、気管支拡張症の感染増悪時 3 例、慢性気管支炎 6 例、急性肺炎+胸膜炎 1 例、慢性呼吸器疾患の二次感染 3 例の計 20 例であった。このなかには妊婦および授乳中の婦人、CFPM による皮内反応陽性例ならびに cephalosporin, penicillin 系抗生物質にアレルギーの既往のある患者、重篤な腎および肝機能障害を有する症例、furosemide などの利尿剤を使用している症例は含まれていない。

投与方法は CFPM を 5% ブドウ糖溶液または電解質溶液 250 ml に溶解し、1 回 1 g、1 日 2 回を 1 時間かけて点滴静注した。投与期間は Table 1 のごとくで、総投与量では最低 13 g から最高 28 g であった。

投与症例の背景因子として性別、年齢は Table 1 のとおりで、最低年齢は 17 歳で最高年齢は 84 歳であった。重症度別では軽症が 7 例、中等症は 13 例であった。基礎疾患を有しないもの 10 例、有するもの 10 例であり、基礎疾患の内訳は肺嚢胞症+気管支拡張症 1 例、気管支拡張症 1 例、肺線維症 2 例、多発筋炎+肺線維症 1 例、慢性気管支炎 2 例、悪性リンパ腫 1 例、慢性気管支炎+低肺機能 1 例、肺性心 1 例であった。

起炎菌が確認できた症例は単独菌感染において *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* が各 2 例、*Streptococcus equinus*, α -streptococcus, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* が各 1 例であった。複数菌感染は *S. aureus* と *S. pneumoniae* および *H. influenzae* と *P. aeruginosa* の各 1 例ずつであった。

*〒060 札幌市中央区北 3 条東 1 丁目

臨床症状は投与前および投与中は毎日観察し、臨床検査として、胸部X線写真、RBC、Hb、Ht、WBC、血小板数、白血球分画、S-GOT、S-GPT、Al-P、BUN、血清クレアチニン値等を投与前、中、後に測定した。

効果判定は三木²⁾、松本³⁾の治療効果評価方式の点数化に空洞、蓄水、密度、濃度変化を加えた平賀⁴⁾の様式

により著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階で判定した。有用性については副作用などを勘案して極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、判定不能の5段階にて判定した。

2. 成績

使用した20症例の概要をTable 1に示した。臨床効果では呼吸器感染症20例中、著効3例、有効15例、

Table 1. Clinical and bacteriological effect of cefepime

Case no.	Age·Sex·BW (y)	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	BT	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Evaluation		Side-effects Remarks
										Bacteriological	Clinical	
1	32·M·44	pneumonia	1g×2 (14) 28g	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	37.3 ↓ 36.5	11,600 ↓ 6,500	6+ ↓ -	67 ↓ 3	improved	eradicated	good	—
			2	21·F·52	pneumonia	1g×2 (12) 23g	NF ↓ NF	36.2 ↓ 36.0				
3	59·M·51	pneumonia	1g×2 (14) 27g	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	37.0 ↓ 36.6	7,700 ↓ 5,000	2+ ↓ -	20 ↓ 9	improved	eradicated	good	—
			4	68·M·43	bronchiectasis +infection	1g×2 (12) 23g	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	39.3 ↓ 36.9				
5	61·M·51	pneumonia +pleuritis	1g×2 (7) 13g	NF ↓ NF	38.5 ↓ 37.1	11,000 ↓ 8,400	6+ ↓ 3+	45 ↓ 53	improved	unknown	good	eruption
			6	17·M·95	pneumonia	1g×2 (14) 27g	NF ↓ NF	38.4 ↓ 36.9				
7	73·F·42	bronchiectasis +infection	1g×2 (10) 20g	<i>S. aureus</i> ↓ NF	37.0 ↓ 36.7	4,200 ↓ 3,200	1+ ↓ -	22 ↓ 16	unchanged	eradicated	good	—
			8	36·M·72	pulmonary fibrosis +infection	1g×2 (11) 22g	α -streptococcus ↓ ND	38.3 ↓ 37.9				
9	59·M·63	chronic bronchitis	1g×2 (11) 21g	<i>K. pneumoniae</i> ↓ NF	37.0 ↓ 36.7	17,300 ↓ 8,700	6+ ↓ 2+	68 ↓ 40	improved	eradicated	excellent	—
			10	84·M·36	chronic bronchitis	1g×2 (10) 19g	NF ↓ NF	38.5 ↓ 36.4				
11	73·M·46	chronic bronchitis	1g×2 (13) 26g	NF ↓ NF	36.0 ↓ 35.8	12,100 ↓ 5,000	6+ ↓ -	31 ↓ 5	unchanged	unknown	good	—
			12	77·F·39	chronic bronchitis	1g×2 (10) 19g	<i>E. aerogenes</i> ↓ NF	37.5 ↓ 36.7				
13	68·M·58	bronchiectasis +infection	1g×2 (8) 15g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	37.1 ↓ 36.5	10,800 ↓ 8,300	6+ ↓ 1+	50 ↓ 25	improved	decreased	good	—
			14	65·F·58	pulmonary fibrosis +infection	1g×2 (10) 20g	<i>S. equinus</i> ↓ NF	37.3 ↓ 36.8				

BW : body weight

NF : normal flora

BT : body temperature

ND : not detected

Table 1. Continued

Case no.	Age·Sex·BW (y)	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	BT	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Evaluation		Side-effects Remarks
										Bacteriological	Clinical	
15	59·M·60	pneumonia	1g×2 (10) 20g	<i>S. aureus</i> ↓ NF	36.6 ↓ 36.2	6,800 ↓ 5,700	3+ ↓ -	46 ↓ 18	improved	eradicated	good	—
16	54·M·68	pulmonary fibrosis + infection	1g×2 (7) 13g	NF ↓ NF	38.6 ↓ 37.6	14,100 ↓ 16,000	6+< ↓ 6+	40 ↓ 67	aggravated	unknown	poor	—
17	70·F·30	chronic bronchitis	1g×2 (10) 19g	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ NF	37.2 ↓ 36.0	11,100 ↓ 5,900	2+ ↓ -	24 ↓ 15	unchanged	eradicated	good	—
18	80·F·60	chronic bronchitis	1g×2 (10) 19g	NF ↓ NF	37.7 ↓ 36.5	10,300 ↓ 8,200	2+ ↓ -	42 ↓ 33	unchanged	unknown	good	BUN 17.4→32.8→19.7
19	30·F·44	pneumonia	1g×2 (10) 19g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	40.0 ↓ 36.8	4,700 ↓ 4,600	4+ ↓ -	46 ↓ 6	improved	eradicated	excellent	—
20	62·M·46	pneumonia	1g×2 (9) 17g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	36.9 ↓ 36.7	8,900 ↓ 5,900	6+< ↓ -	35 ↓ 18	improved	eradicated	excellent	—

Table 2. Clinical responses to cefepime treatment by disease

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Total
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	7	2	5			7/7
Bronchiectasis + infection	3		3			3/3
Chronic bronchitis	6	1	5			6/6
Pneumonia + pleuritis	1		1			1/1
Pulmonary fibrosis + infection	3		1	1	1	1/3
Total	20	3	15	1	1	18/20(90%)

Table 3. MIC ($\mu\text{g/ml}$) of cefepime, ceftazidime, cefoperazone, cefuzonam, cefotaxime for isolated organisms inoculum size $10^6/\text{ml}$

Organism	Cefepime	Ceftazidime	Cefoperazone	Cefuzonam	Cefotaxime
<i>S. aureus</i>	1.56	3.13	3.13	0.2	1.56
<i>S. aureus</i>	1.56	3.13	1.56	0.39	1.56
<i>S. aureus</i>	0.78	3.13	0.1	0.2	0.78
<i>S. pneumoniae</i>	0.025	0.2	0.05	<0.025	<0.025
<i>S. pneumoniae</i>	<0.025	0.2	0.05	<0.025	<0.025
<i>S. pneumoniae</i>	<0.025	0.1	0.025	<0.025	<0.025
<i>S. equinus</i>	0.39	1.56	3.13	0.1	0.2
<i>E. aerogenes</i>	0.05	0.2	0.78	0.39	0.2
<i>K. pneumoniae</i>	0.025	0.05	0.39	0.1	0.05
<i>H. influenzae</i>	0.05	0.05	1.56	0.2	0.1
<i>H. influenzae</i>	0.025	0.05	0.05	0.025	<0.025
<i>H. influenzae</i>	0.05	0.05	0.1	0.025	<0.025
<i>P. aeruginosa</i>	0.78	0.39	1.56	12.5	6.25
<i>P. aeruginosa</i>	0.39	0.39	0.78	3.13	3.13

やや有効1例、無効1例で、有効率は90%であった。各疾患別臨床効果はTable 2に示すとおりであった。

起炎菌別細菌学的効果は *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の各2例, *S. equinus*, α -streptococcus, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes* の各1例は菌

消失し, *P. aeruginosa* の1例が減少, *S. aureus* と *S. pneumoniae*, および *H. influenzae* と *P. aeruginosa* の複数菌感染は全例菌消失した。

喀痰より分離された菌15株中14株に対して、本剤と他の β -lactam剤についてMICを測定した。 $10^6/$

Table 4. Clinical laboratory test before and after administration of cefepime

Case no.	Hb (g/dl)		RBC (10 ⁴ /mm ³)		Platelets (10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		S-GOT (KU)		S-GPT (KU)		Al-Pase (KAU)		BUN (mg/dl)		Eosinophilic cell (%)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	13.2	13.3	442	427	31.1	40.0	11,600	6,500	22	16	21	16	241	136	9.7	11.8	1	8
2	13.2	12.6	419	416	30.4	33.1	7,800	4,500	12	30	8	60	143	135	10.2	9.4	2	3
3	12.7	13.5	390	402	33.8	18.7	7,700	5,000	20	26	35	30	220	111	14.7	19.4	0	3
4	12.3	11.9	389	375	18.4	43.9	12,600	5,400	15	15	9	10	128	191	31.3	18.4	0	6
5	14.3	13.8	473	465	27.1	60.1	11,000	8,400	29	18	30	36	387	667	18.5	19.0	0	3
6	14.9	13.6	506	479	29.9	32.4	6,900	6,400	16	22	15	32	245	273	12.1	13.1	11	11
7	12.4	11.8	426	406	27.2	22.9	4,200	3,200	13	4	4	13	147	130	13.4	13.0	1	12
8	15.8	16.5	545	571	38.6	34.0	26,500	18,500	57	69	63	72	138	153	15.2	13.1	1	3
9	12.5	12.8	425	440	28.6	18.5	17,300	8,700	55	19	88	38	541	309	18.7	12.2	0	4
10	11.2	9.7	371	341	33.3	41.5	12,700	8,800	27	27	12	15	197	167	19.9	23.8	0	0
11	12.1	12.1	455	482	37.0	30.6	12,100	5,000	14	22	12	20	89	96	15.1	16.4	1	3
12	11.1	10.5	361	355	23.2	35.9	6,600	6,000	65	32	99	41	737	737	19.7	20.5	3	0
13	13.5	14.6	484	482	46.8	44.4	10,800	8,300	12	22	10	22	149	130	16.5	18.3	2	3
14	13.6	13.0	416	399	29.8	26.7	9,300	8,100	15	14	13	13	116	123	11.6	9.9	0	2
15	12.6	12.5	445	448	29.8	24.5	6,800	5,700	19	27	11	27	132	123	11.0	11.2	1	3
16	15.0	13.1	505	459	24.6	—	14,100	16,000	39	32	117	32	499	624	18.1	20.6	9	3
17	11.7	11.0	403	376	20.9	17.3	11,100	5,900	16	17	9	10	173	143	12.6	9.5	4	5
18	12.4	12.1	374	368	27.9	32.7	10,300	8,200	33	31	16	20	203	203	17.4	32.8	0	1
19	11.7	11.3	408	393	15.8	47.7	4,700	4,600	14	22	6	29	107	126	9.9	12.1	0	0
20	10.4	11.2	412	451	33.8	45.7	8,900	5,900	14	19	9	23	193	223	10.2	12.5	0	0

ml 接種時によるその結果を Table 3 に示した。Staphylococci や streptococci などのグラム陽性球菌に対しては本剤の MIC は cefotaxime (CTX) と同等で、CAZ, CPZ より低い値であり、*E. aerogenes* や *K. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌に対しては、他の β -lactam 剤より低い値であった。*H. influenzae* に対しては、CAZ, cefuzonam (CZON), CTX と同等で、CPZ より低い値で、*P. aeruginosa* に対しては、CAZ と同等で CPZ, CZON, CTX より低い値だった。

有用性では極めて有用 4 例、有用 14 例、やや有用 1 例、有用性なし 1 例であった。

副作用は発疹が 2 例、発熱が 1 例に認められた。発疹の 1 例は本剤投与開始後 7 日目に出現、本剤投与継続のまま、抗ヒスタミン剤投与で発現後 4 日目に消失した。発疹の他の 1 例も本剤投与開始後 7 日目に出現、本剤を中止し、抗ヒスタミン剤投与で発現後 4 日目に消失した。発熱の例は、本剤投与 10 日後に出現し、本剤を中止し、ボルタレン坐薬投与で改善した。

臨床検査値の異常変動は、Table 4 に示した。GPT あるいは BUN 上昇の各 1 例 (症例 2, 18) の程度はいずれも軽度であり、投与後正常化した。

3. 考案

本剤はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特に *S. aureus*, *S. pneumoniae* 等のグラム陽性菌から *P. aeruginosa* 等を含むグラム陰性菌まで優れた抗菌作用を示す。実際に臨床で用いた我々の成績でも、*in vitro* での抗菌力を反映して、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. equinus*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* 呼吸器感染症では全例で除菌された。*P. aeruginosa* による感染例では 2 株中 1 株が除菌された。また分離菌に対する MIC も、グラム陽性球菌に対しては CTX と同等で、*E. aerogenes* や *K. pneumoniae* では、他の β -lactam 剤より低く、*P. aeruginosa* に対しては、CAZ と同等であった。従って現在問題となっている、グラム陽性菌による感染症の増加に対しても、また慢性気道感染症で問題となる緑膿菌感染症に対しても、本剤は有力な薬剤であることが考えられる。

そのため臨床効果は、呼吸器感染症のうち、肺実質感染症 20 例中 18 例が有効以上で、90% と高い有効率であり、多数例の報告でも¹⁾、臨床効果解析対象の 1014 例中、有効以上 (著効 + 有効) は 801 例で、総有効率は 79.0% であり、呼吸器感染症 328 例中有効以上は 262 例で、有効率は 79.9% と良好で、呼吸器感染症のうち急性気管支炎および肺炎に対しては 100%, 78.2

%の高い有効率を示し、本剤が呼吸器感染症の治療に有用性の高い薬剤であることが確認された。

副作用に関して、我々の成績では本剤に起因すると思われる副作用は、発疹2例と発熱1例で、いずれも軽微で、発疹の1例は本剤投与継続のまま、発疹の1例と発熱の例は投与中止後速やかに回復した。多数例の報告では副作用出現は1099例中25例で2.3%であった。主なものは発疹、発熱、消化器症状で特に重篤な症状を呈した例はなく、他の抗生剤の副作用と差は認められなかった¹⁾。

臨床検査値の異常変動は、我々の成績では、GPTおよびBUN上昇の各1例であったが、いずれも軽度であり、投与後正常化した。多数例の報告では、1046例中92例(8.8%)で、主なものは好酸球増多、トランスアミナーゼの上昇であった¹⁾。

以上より、本剤はグラム陽性菌並びにグラム陰性菌に対し、優れた抗菌力を有し、中等症以上の肺炎や慢性気道感染症の治療において有用性の極めて高い薬剤と思われた。

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) 三木文雄: 呼吸器感染症に対する抗菌剤の効果判定基準 2. 肺炎・肺化膿症. *Chemotherapy* 28: 1416~1420, 1980
- 3) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本真志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究. *Chemotherapy* 34: 316~330, 1986
- 4) 平賀洋明, 阿部政次, 菊地弘毅, 中橋 勝: 他剤無効の慢性呼吸器感染症に対するセフォキシンの臨床的研究. *J J Antibiot* 33: 1111~1124, 1980

CLINICAL STUDIES OF CEFEPIME FOR RESPIRATORY TRACT INFECTION

Mitsuhide Ohmichi, Yohmei Hiraga, Yasushi Itoh, Michio Hirasawa

Department of Respiratory Disease,
Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company,
Higashi 1, Kita 3, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

The clinical efficacy, bacteriological effects and safety of cefepime in the treatment of respiratory infections were evaluated. The drug was given to 20 patients: 7 with pneumonia, 3 with infection secondary to bronchiectasis, 6 with acute exacerbation of chronic bronchitis, 1 with pneumonia + pleuritis, 3 with infection secondary to chronic respiratory disease. Clinical efficacy was excellent in 3 patients, good in 15 patients, fair in 1 patient and poor in 1 patient. The efficacy rate was 90%. As causative organisms, 15 strains were detected and 14 were eliminated by cefepime. As regards safety, out of 20 patients treated, 2 cases of eruption and 1 case of drug fever were observed. Abnormal laboratory values were found in 2 cases: slight elevation of GPT and BUN.