

呼吸器感染症に対する Cefepime の臨床的検討

武 部 和 夫

弘前大学医学部第三内科学教室*

田村 豊一・笠井富貴夫・工藤 研二

北秋中央病院内科

梁 田 敦 子・筒 井 理 裕

板柳中央病院内科

上 原 修・児 玉 達 彦

大館市立総合病院第三内科

村 上 誠 一・増 田 光 男

青森市民病院第一内科

相 楽 衛 夫

弘前市立病院内科

呼吸器感染症に対して新しい注射用セフェム系の cefepime 1~2 g を 1 日 2 回, 4~17 日間点滴静注した。その結果, 肺炎 13 例中 11 例が有効以上, 慢性気管支炎 1 例はやや有効であり, 全体の有効率は 78.6% であった。副作用は 1 例も認められず, 臨床検査値異常変動は 1 例で血清 GOT, GPT の軽度上昇が認められた。

Key words : Cefepime, 呼吸器感染症, セフェム系抗生物質

Cefepime (CFPM) は 1981 年にプリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所において合成された新しい注射用セフェム系抗生物質である。セフェム骨格の 7 位側鎖に α -methoxyimino-aminothiazole 基を有し, 3 位側鎖に N-methylpyrrolidinium 基と, 2 位側鎖の carboxyl 基との間で分子内塩をつくるベタイン構造を有している。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広い抗菌スペクトラムを有し, グラム陽性菌には ceftazidime (CAZ) より 2~3 管程度強い抗菌力を示し, グラム陰性菌でも *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* に対して 2~3 管 CAZ より優れた抗菌力を持っており, *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は CAZ と同等であった¹⁾。

β -lactamase に対する安定性は penicillinase (PCase) II 型および cefuroximase (CXase) を除いて CAZ と同様であり, 結合親和性が低い¹⁾。また正常マウス全身感染治療実験では, 本剤は CAZ, cefotaxime (CTX) と比較すると, MIC 値に比べ ED₅₀ 値が優れている¹⁾。

以上の様な特徴のある本剤を呼吸器感染症 14 症例に投与して, 本剤の臨床効果と副作用, 臨床検査値異常変動の有無などの安全性の検討を行った。

1988 年 3 月から 1989 年 6 月までの間に, 弘前大学医学部第三内科関連病院で感染症と診断され, 本剤投与の同意を得られた 14 例に CFPM を投与した。その内訳は肺炎 13 例, 慢性気管支炎 1 例であった。投与患者は女性 6 例, 男性 8 例であり, 年齢は 31 歳から 84 歳までで, 30 代 2 例, 40 代 2 例, 50 代 1 例, 60 代 2 例, 70 代 5 例, 80 代 2 例であった。症状および臨床検査値などから重症度を判定したが, 軽症 3 例, 中等症 9 例, 重症 2 例であった。なお基礎疾患として肺癌 1 例, 塵肺 1 例, 糖尿病・気管支喘息が 1 例に認められた。薬剤投与方法は 1 回 0.5~1 g を 1 日 2 回点滴静注し, 投与期間は 4 日から 17 日間であった。本剤の効果判定は投与後の解熱の程度, 咳嗽, 喀痰量およびその性状, ラ音, 胸部 X 線写真, 赤沈, 白血球数, CRP などの改善度から臨床効果を判定した。

使用した 14 症例の概要を Table 1 に, 各疾患別の判定成績を Table 2 に示した。本剤投与前に喀痰より分

*〒036 弘前市本町 53

Table 1. Results of clinical investigation of RTI cases treated with cefepime

| Case no. | Age (y) | Sex | Diagnosis (Underlying disease) | Severity of infection | Treatment | | | Organism* | Effect | | Side-effects | Remarks |
|----------|---------|-----|----------------------------------|-----------------------|----------------------|------|--------|---------------------------|-----------|-----------------|--------------|------------------|
| | | | | | Daily dose (g×times) | Days | Route | | Clinical | Bacteriological | | |
| 1 | 65 | M | pneumonia | slight | 1 × 2 | 12 | d.i.v. | NF NF | good | unknown | — | — |
| 2 | 78 | M | pneumonia | moderate | 1 × 2 | 13 | d.i.v. | <i>S.pneumoniae</i> NF | good | eradicated | — | — |
| 3 | 65 | F | pneumonia | slight | 1 × 2 | 9 | d.i.v. | — | excellent | unknown | — | — |
| 4 | 79 | F | pneumonia | moderate | 1 × 2 | 14 | d.i.v. | NF — | good | unknown | — | — |
| 5 | 77 | M | pneumonia | moderate | 0.5 × 2 | 15 | d.i.v. | NF — | good | unknown | — | — |
| 6 | 47 | F | pneumonia | severe | 0.5 × 2 | 14 | d.i.v. | NF — | excellent | unknown | — | — |
| 7 | 36 | F | pneumonia | moderate | 1 × 2 | 4 | d.i.v. | — | poor | unknown | — | — |
| 8 | 31 | F | pneumonia | slight | 1 × 2 | 10 | d.i.v. | NF NF | good | unknown | — | — |
| 9 | 84 | M | pneumonia (lung cancer) | moderate | 0.5 × 2 | 15 | d.i.v. | NF — | good | unknown | — | — |
| 10 | 83 | M | pneumonia (pneumoconiosis) | severe | 1 × 2 | 4 | d.i.v. | — — | poor | unknown | — | — |
| 11 | 44 | M | pneumonia | moderate | 1 × 2 | 17 | d.i.v. | NF — | good | unknown | — | S-GOT↑ S-GPT↑ |
| 12 | 56 | F | pneumonia | moderate | 1 × 2 | 7 | d.i.v. | NF — | excellent | unknown | — | — |
| 13 | 72 | M | pneumonia (DM, bronchial asthma) | moderate | 1 × 2 | 14 | d.i.v. | NF — | excellent | unknown | — | — |
| 14 | 72 | M | chronic bronchitis | moderate | 0.5 × 2 | 14 | d.i.v. | NF — | fair | unknown | — | — |

* Before treatment RTI: respiratory tract infection NF: normal flora
After treatment DM: diabetes mellitus

Table 2. Clinical efficacy of cefepime treatment

| Diagnosis | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate (%) |
|--------------------|-----------|------|------|------|-------------------|
| Pneumonia | 4 | 7 | | 2 | 11/13(84.6) |
| Chronic bronchitis | | | 1 | | 0/1 |
| Total | 4 | 7 | 1 | 2 | 11/14(78.6) |

離された菌は症例 2 より *Streptococcus pneumoniae* が検出されたが、本剤投与後に消失した。本剤の臨床効果は肺炎で著効 4 例、有効 7 例、無効 2 例であり、有効率は 84.6% であった。慢性気管支炎の 1 例はやや有効であった。全体での本剤の有効率は 78.6% であった。本剤の副作用は 1 例も認められなかった。本剤投与前後の臨床検査値を Table 3 に示した。臨床検査値異常変動は症例 11 で血清 GOT, GPT の軽度上昇が認められた。その他の症例では臨床検査値の異常変動は発現しなかった。

以上の結果より次のように考察できる。

CFPM はセフェム系の新しい注射用抗菌剤であり、

その抗菌スペクトラムは広範囲にわたっている。本剤はブドウ球菌の作用点に CAZ より親和性が強く、緑膿菌の PBP には CAZ と同程度の結合親和性を示す。 β -lactamase 産生菌に対して強い抗菌力を有し、PCase II 型および CXase を除く各種 β -lactamase に対して非常に安定であり、その親和性も低いので耐性株が少ないとされている²⁾。また、本剤は動物の実験感染および免疫抑制マウスの全身感染に優れた治療効果を示している¹⁾。

呼吸器感染症の主要な起炎菌は、たとえば *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *K. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* などであ

Table 3. Laboratory findings before and after cefepime treatment

| Case no. | Before After | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC ($/\text{mm}^3$) | Eosino (%) | Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | S-GOT (IU) | S-GPT (IU) | Al-P (IUorKAU) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) |
|----------|-----------------|--------------------------------------|--------------|-----------|---------------------------|---------------|--|---------------|---------------|-------------------|----------------|-----------------|
| 1 | Before | 469 | 14.1 | 39.4 | 11140 | 0.2 | 15.4 | 42 | 19 | 4.1 | 18.3 | 1.2 |
| | After | 408 | 12.1 | 35.4 | 8350 | 1.8 | 43.3 | 18 | 15 | 4.0 | 16.7 | 0.7 |
| 2 | Before | 407 | 10.7 | 34.2 | 6190 | 1.6 | 51.6 | 15 | 9 | 7.2 | 23.8 | 1.0 |
| | After | 387 | 10.4 | 34.4 | 7010 | 4.8 | 33.7 | 22 | 18 | 6.9 | 17.7 | 0.8 |
| 3 | Before | 461 | 13.3 | 40.6 | 7540 | 0.9 | 15.8 | 17 | 6 | 6.4 | 20.7 | 0.9 |
| | After | 435 | 12.6 | 36.6 | 4980 | 3.1 | 24.3 | 17 | 10 | 6.0 | 16.3 | 0.7 |
| 4 | Before | 429 | 13.7 | 41.2 | 11990 | 1.1 | 23.8 | 31 | 16 | 11.2 | 17.7 | 0.7 |
| | After | 403 | 12.7 | 41.1 | 7730 | 4.4 | 27.1 | 20 | 9 | 8.0 | | |
| 5 | Before | 314 | 9.5 | 30.9 | 6100 | 1 | 35.5 | 5.0 | 0.7 | 7.1 | 32.4 | 1.5 |
| | After | 309 | 10.1 | 30.2 | 5500 | | 43.9 | 13.7 | 10.4 | 6.7 | 14.0 | 0.8 |
| 6 | Before | 442 | 14.2 | 42.2 | 6600 | 3 | 24.5 | 17.7 | 3.7 | 10.9 | 13.4 | 1.1 |
| | After | 434 | 13.9 | 40.3 | 6700 | | 27.4 | 14.0 | 7.7 | 9.1 | 14.1 | 1.2 |
| 7 | Before | 403 | 12.4 | 37.8 | 7900 | 0 | 19.7 | 13 | 8 | 80 | 8 | 0.5 |
| | After | 348 | 10.8 | 32.2 | 6400 | 0 | 15.9 | 18 | 14 | 66 | 7 | 0.5 |
| 8 | Before | 358 | 9.2 | 29.1 | 3000 | 0 | 27.2 | 13 | 17 | 280 | 9 | 0.5 |
| | After | 367 | 9.5 | 30.6 | 3200 | 1 | 30.8 | 25 | 24 | 164 | 14 | 0.6 |
| 9 | Before | 409 | 12.3 | 38.9 | 8600 | 1 | 19.5 | 49 | 26 | 147 | 17.2 | 1.0 |
| | After | 369 | 10.9 | 35.8 | 7300 | 2 | 29.6 | 26 | 25 | 146 | 14.4 | 0.8 |
| 10 | Before | 474 | 14.3 | 45.4 | 10100 | 0 | | 25 | 21 | 179 | | |
| | After | | | | | | | | | | | |
| 11 | Before | 404 | 11.4 | 37.2 | 6400 | 1 | 28.9 | 20 | 38 | 610 | 11.7 | 0.8 |
| | After | 407 | 11.8 | 38.3 | 4200 | 4 | 22.0 | 86* | 134* | 317 | 10.1 | 0.9 |
| 12 | Before | 502 | 13.2 | 40.3 | 4300 | 1 | 33.4 | 25 | 14 | 191 | 20 | 0.9 |
| | After | 492 | 13.1 | 40.1 | 5500 | 3 | 36.3 | 22 | 13 | 157 | 14 | 0.7 |
| 13 | Before | 381 | 11.1 | 33.6 | 9300 | 0 | 14.9 | 32 | 22 | 152 | 21 | 1.1 |
| | After | 436 | 12.3 | 38.6 | 6300 | 1 | 23.9 | 31 | 20 | 130 | 22 | 1.3 |
| 14 | Before | 361 | 11.2 | 34.5 | 5400 | | 36.8 | 12.8 | 5.0 | 8.8 | 12.2 | 1.0 |
| | After | 381 | 12.3 | 35.8 | 5200 | 8 | 22.2 | 8.9 | 2.0 | 11.0 | 14.9 | 1.1 |

*Abnormal value

り、本剤の抗菌力はこれらの呼吸器感染症の起炎菌を十分カバーできると考えられる。以上のような特徴のある本剤を14例の呼吸器感染症につき治験を試み、その臨床効果について検討を加えた。肺炎13例中11例が有効以上であり、有効率は84.6%であった。有効以上の11例のうち4例が著効を示した。慢性気管支炎の1例はやや有効であり、全体の有効率は78.6%であった。本剤投与症例の14例中70歳以上は7例と全体の半数を占めていたことを勘案すると上記の有効率は優れたものと考えられる。

本剤による副作用は特に認めず、本剤の臨床検査値に対する影響については、1例で本剤投与中に血清

GOT, GPTの軽度上昇がみられた。

以上の結果より、CFPMは呼吸器感染症において優れた臨床効果を示し、安全性も高く、有用性の優れた抗菌剤と考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) 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

CLINICAL STUDY ON CEFEPIME

Kazuo Takebe¹⁾, Toyokazu Tamura²⁾, Fukio Kasai²⁾, Kenji Kudo²⁾, Atsuko Yanada³⁾,
Masahiro Tsutsui³⁾, Osamu Uehara⁴⁾, Tatsuhiko Kodama⁴⁾, Seiichi Murakami⁵⁾,
Mitsuo Masuda⁵⁾, Morio Sagara⁶⁾

¹⁾Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hirosaki University,
53 Honmachi, Hirosaki 036, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital

³⁾Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital

⁴⁾Third Department of Internal Medicine, Ohdate City Hospital

⁵⁾First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital

⁶⁾Department of Internal Medicine, Hirosaki City Hospital

Cefepime was administered intravenously to 14 patients with respiratory tract infection at 1~2 g b.i.d. for 4~17 days. Clinical efficacy was excellent in 4 cases, good in 7 cases, fair in 1 case and poor in 2 cases, with an overall efficacy rate of 78.6%. No side effects were observed in any of these cases. However in one patient, mild elevation of GOT and GPT was observed on laboratory investigation.