

呼吸器感染症における Cefepime の検討

中森 祥隆・成井 浩司・野口 昌幸・中谷 龍王

蝶名林直彦・中田紘一郎

虎の門病院呼吸器科*

杉 裕 子

虎の門病院細菌検査室

谷 本 普 一

東京慈恵会医科大学第四内科学教室

新しい注射用セフェム系抗生物質 cefepime (CFPM) を呼吸器感染症 12 例に 1 回 0.5~1.0 g, 1 日 2 回点滴静注し, その臨床効果, 副作用について検討した。疾患の内訳は肺炎 6 例, 難治性下気道感染症 6 例 (基礎疾患は, 気管支拡張症 2 例, びまん性汎細気管支炎 4 例) であった。臨床効果は, 著効 2 例, 有効 7 例, やや有効 2 例, 無効 1 例で有効率 75% であった。細菌学的効果は, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae* + *Haemophilus influenzae* の各 1 例は除菌された。*Pseudomonas aeruginosa* 4 例は減少 2 例, 不変 2 例であった。副作用は, 下痢を 1 例認めたが継続投与可能であった。臨床検査値異常変動は, 一過性の GOT・GPT 上昇, 直接クームス反応陽性, K 値軽度上昇, BUN 軽度上昇を 1 例認めた。CFPM は, 呼吸器感染症に有用な薬物である。

Key words : Cefepime, 肺炎, 難治性下気道感染症

Cefepime (CFPM) は, 新しい注射用セファロスポリン系抗生物質であり, 各種細菌の産生する β -lactamase に対して極めて安定であり, グラム陽性菌, 陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有している¹⁾。

今回, CFPM を呼吸器感染症に使用し, その臨床効果, 副作用を検討した。

対象患者は, 昭和 63 年 3 月から平成 1 年 9 月までの間に当科に入院した男性 8 名, 女性 4 名の計 12 名である。年齢は, 32 歳から 86 歳で平均年齢 60 歳である。疾患の内訳は, 肺炎 6 例, 下気道感染症 6 例 (基礎疾患は気管支拡張症 2 例, びまん性汎細気管支炎 4 例) である (Table 1)。喀痰中検出菌は, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 1 例, *Streptococcus pneumoniae* + *Haemophilus influenzae* の複数菌が検出されたもの 1 例, *Pseudomonas aeruginosa* 4 例, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 2 例, 常在菌 2 例である。なお経気管吸引法 (transtracheal aspiration; TTA) を施行した肺炎 2 例では菌は検出されなかった。

CFPM は 0.5~1.0 g を生理食塩水 50~100 ml に溶解し, 30~45 分で 1 日 2 回点滴静注した。投与日数は

11~18 日, 平均 14 日, 総投与量は平均 26.8 g であった。喀痰細菌学的検査は分離培地に喀痰の粘膿性部分を 1 白金耳塗抹し, 平板上 1/3 以上に集落を認めたもの (1+以上) を検出菌と判定した。

臨床効果判定は, 原則として以下の基準によった。

下気道感染症では, 1 日喀痰量の減少, 喀痰性状改善, 細菌学的効果, 血沈, CRP, 白血球数の改善などを, 肺炎では, 熱型, 胸部 X 線像の改善, 血沈, CRP, 白血球数の改善, 細菌学的効果などを総合的に判定し, 著効, 有効, やや有効, 無効, 判定不能の 5 段階に判定した。細菌学的効果は起炎菌の推移により消失, 減少, 菌交代, 不変, 不明の 5 段階に判定した。

副作用に関しては, 発熱, 発疹, 消化器症状, 血液像, 血小板数, 肝, 腎機能などを CFPM 投与の前後で調べた。

肺炎に対する臨床効果は 6 例中, 著効 1 例, 有効 5 例であり全例有効以上であった。喀痰中検出菌の MSSA, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の各 1 株は除菌された (Table 1)。下気道感染症 6 例では, 著効 1 例, 有効 2 例, やや有効 2 例, 無効 1 例であった。疾患別にみると気管支拡張症の 2 例では, 著効 1 例, 有

*〒105 東京都港区虎の門 2-2-2

Table 1. Clinical results of cefepime

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism*			Effect		Adverse effects
			Underlying disease	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count	MIC : 10 ⁶ (μg/ml)	Clinical	Bacteriological	
1	86	F	pneumonia	0.5×2	13	12.5	<i>S. aureus</i>	+		good	eradicated	—
			—				—					
2	64	M	pneumonia	1×2	14	28	— (TTA)			excellent	unknown	—
			diabetes mellitus									
3	72	M	pneumonia	1×2	14	28	<i>S. pneumoniae</i>	++		good	eradicated	—
			bronchial asthma				normal flora					
4	32	F	pneumonia	1×2	15	30	normal flora			good	unknown	GOT(11→47→13) GPT(4→35→8)
			DPB				normal flora					
5	75	M	pneumonia	1×2	14	27	— (TTA)			good	unknown	—
			—									
6	79	M	pneumonia	1×2	12	23	normal flora			good	unknown	diarrhea
			lung cancer				<i>A. calcoaceticus</i>	+				
7	60	F	RTI	1×2	14	28	<i>P. aeruginosa</i>	++	0.78	good	decreased	—
			bronchiectasis				<i>P. aeruginosa</i>	+	0.78			
8	62	M	RTI	1×2	18	36	GNF-GNR			excellent	unknown	direct Coombs (—→+)
			bronchiectasis									
9	47	M	RTI	1×2	14	28	<i>P. aeruginosa</i>	+	1.56	good	unchanged	serum K (4.5→4.4→5.0)
			DPB				<i>P. aeruginosa</i>	+	0.78, 1.56, 12.5			
10	41	M	RTI	1×2	16	32	<i>P. aeruginosa</i>	++	0.78	fair	decreased	—
			DPB				<i>P. aeruginosa</i>	+	3.13, >100			
11	44	M	RTI	1×2	14	27	<i>P. aeruginosa</i>	+		fair	unchanged	BUN (10→23→30)
			DPB				<i>P. aeruginosa</i>	++	>100			
12	60	F	RTI	1×2	11	22	GNF-GNR			poor	decreased	—
			DPB				+					

RTI : respiratory tract infection
 DPB : diffuse panbronchiolitis
 TTA : transtracheal aspiration

GNF-GNR : glucose non-fermentative Gram-negative rods

*Before treatment
 After treatment

効1例で、びまん性汎細気管支炎4例では有効1例、やや有効2例、無効1例であった。検出菌別臨床効果は、*P. aeruginosa* 4例では2例有効、2例やや有効であり、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌2例では、著効1例、無効1例であった。

細菌学的効果についてみると Table 1 に示すように、MSSA 1例、*S. pneumoniae*+*H. influenzae* の1例は除菌された。ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌2例は1例で減少、症例8では投与6日目に++→+へ減少したが投与後の検討がなく不明であった。*P. aeruginosa* 4例は、減少2例、不変2例であった。*P. aeruginosa* の

最小発育阻止濃度 (MIC) は投与前、0.78 μg/ml 2株、1.56 μg/ml 1株であったが投与後の MIC は Table 1 で示すように、症例7では投与前後で変化はないが、症例9が投与前1.56 μg/ml、投与後0.78, 1.56, 12.5 μg/ml、症例10が投与前0.78 μg/ml、投与後3.13, >100 μg/ml と MIC の変化がみられた。

副作用としては、1例 (症例6) に投与2日目に下痢を認めたが Adsorbin®, Tannalbin® の投与で発現後2日で改善し以後継続投与可能であった。その他に、一過性の GOT・GPT 上昇を1例 (症例4) に、血清直接クームス反応陽性を1例 (症例8)、カリウム (症例

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with cefepime

Case no.	Before After treatment	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($1/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Plts. ($10^6/\text{mm}^3$)	S-GOT (KU)	S-GPT (KU)	Al-P (KAU)	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	381	11.5	35.7	7700	0	0	86	8	6	51.1	19	10	4.8	0.7	26	1.0	139	4.2	101	±	-
	After	363	11.0	34.7	6800	0	0	65	30	5	40.9	10	4	5.1	0.4	16	0.8	140	4.4	105	-	-
2	Before	376	10.8	32.6	16700	0	0	81	16	3	39.2	13	11	8.2	0.4	8	0.6	138	4.1	103	-	+
	After	391	11.3	35.1	6600	1	0	76	17	6	23.9	15	13	10.4	0.6	9	0.8	141	4.8	106	-	-
3	Before	425	12.9	39.6	5700	1	0.5	76.5	15.5	7.5	26.9	19	17	3.1	0.6	12	0.9	135	4.1	97	-	-
	After	464	14.4	43.9	4600	3	0	72	17	8	21.6	17	15	4.0	0.6	16	1.0	137	4.2	101	-	-
4	Before	423	9.8	32.9	13700	0	1	77	18	4	56.2	11	4	3.6	0.3	9	0.7				+	-
	After	411	9.6	32.4	7100	7	2	59	24	8	25.3	13	8	4.0	0.2	14	0.6					-
5	Before	419	12.2	36.9	23900	0	1	85	13	1	18.2	11	6	4.0	1.5	25	1.3	139	4.1	107	-	-
	After	407*	11.5*	35.8*	6700*	1*	0*	81*	16*	2*	19.4*	21*	17*	3.8*	0.8*	15*	1.0*	144*	4.5*	111*	-*	-*
6	Before	357	10.9	33.3	13100	0	0	89	2	9	13.6	10	4	6.0	0.9	19	1.1	136	4.1	102	-	+
	After	428	13.5	40.6	11100	3	0	70	26	1	30.7	10	8	7.3	0.2	21	1.0	135	4.5	99	-	+
7	Before	475	13.2	40.6	8200						24.2	10	4	5.6	0.8	10	0.6	143	4.2	103	-	-
	After	525	14.9	48.6	8800	1	1	50	42	6	24.0	10	9	5.5	1.3	15	0.7	142	4.4	97	-	-
8	Before	409	12.8	38.6	10700	2	0	76	15	7	30.8	9	3	6.4	0.7	24	0.9	141	5.0	103	-	-
	After	411	12.7	39.1	5700	2	2	65	27	4	24.6	10	4	5.9	0.5	21	0.9	140	5.0	103	-	-
9	Before	407	12.8	39.5	6800	1	0	64	26	9	25.1	7	3	4.2	0.5	19	1.1	141	4.5	106	-	-
	After	401	12.8	31.9	4600	3	0	53	38	6	25.7	11	9	4.9	0.5	18	1.2	139	5.0	103	-	-
10	Before	478	13.6	42.4	12000	0	0	79	16	5	54.1	12	6	8.0	0.5	8	0.8	142	4.0	102	+	-
	After	460	13.3	41.7	6800	2	0	84	12	2	39.6	8	5	6.3	0.5	11	0.9	142	5.0	101	-	-
11	Before	433	13.5	40.9	11300	1	0	72	18	9	56.0	12	3	6.8	0.3	10	0.9	142	3.8	99	±	-
	After	474	14.5	44.8	19800	0	0	70	21	9	47.0	8	7	5.4	0.5	30	1.1	140	3.4	95	±	-
12	Before	441	12.4	39.8	8600	3	0	81	10	6	37.9	8	4	6.4	0.3	10	0.7	144	3.7	101	-	-
	After	410	11.5	37.2	7700	4	0	60	24	12	33.2	9	4	5.6	0.3	11	0.5	143	3.9	101	-	-

*During treatment

9), BUN(症例 11)の軽度上昇を各 1 例認めた (Table 2)。

CFPM は、新しい注射用セファロsporin系抗生物質であり、グラム陽性菌、陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを示し、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有することが報告されている¹⁾。肺炎の起炎菌として *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* の占める比率は高く²⁾、これらの主要起炎菌に対する優れた抗菌力を有する CFPM は肺炎治療に有用と考えられ、今回の検討でも全例有効以上であった。

下気道感染症 6 例では、有効以上 3 例であり、*P. aeruginosa* 4 例、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 1 例の細菌学的効果は減少 3 例、不変 2 例であった。*P. aeruginosa* 3 例の MIC は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 2 例、1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1 例と低い MIC を有していたが除菌されなかった。

対象例は、両側びまん性の気管支拡張症例や進行したびまん性汎細気管支炎症例であったが、CFPM の *P. aeruginosa* に対する優れた抗菌力を意識して対象を選択した。新薬シンポジウム¹⁾の成績では、本剤 1.0 g、1 時間点滴静注時の喀痰/血清 (%) は 1.7~8.2 % と症例により差が認められ、喀痰中ピーク値も 0.56~2.70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。

進行した *P. aeruginosa* 感染びまん性汎細気管支炎症例においては、1.0 g 点滴では除菌は難しいと思われる、今後投与量などの検討が必要と思われる。

P. aeruginosa 感染びまん性汎細気管支炎 2 例で投与後 MIC の上昇を認めているが、同一喀痰から検出された *P. aeruginosa* の薬剤感受性はすべてが同じ感受性を示すとは限らず³⁾、耐性株が本剤投与前より存在し、投与後有意となったことも否定できない。

副作用は、下痢を 1 例に認めたが継続投与可能であった。検査値異常変動は、一過性の GOT・GPT 上

昇, 直接クームス反応陽性, カリウム, BUN 上昇を各 1 例認めたが, いずれも軽度であった。

以上により CFPM は, 呼吸器感染症治療に有用な薬剤と考える。

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) 蝶名林直彦, 中森祥隆, 鈴木幹三, 立花昭生, 中田絃一郎, 岡野 弘, 谷本普一, 松岡ひろ子: 急性肺炎 204 例の起炎微生物の種類と年次別推移。日胸疾会誌 20 : 89~95, 1982
- 3) 中森祥隆, 吉村邦彦, 中谷龍王, 蝶名林直彦, 中田絃一郎, 谷本普一, 杉 裕子: 難治性緑膿菌気道感染症における緑膿菌血清型別の検討。感染症学雑誌 61 : 1340, 1987

CLINICAL STUDIES ON CEFEPIME IN THE RESPIRATORY TRACT INFECTION

Yoshitaka Nakamori¹⁾, Kouji Narui¹⁾, Masayuki Noguchi¹⁾, Tatsuo Nakatani¹⁾, Naohiko Chonabayashi¹⁾, Kouichiro Nakata¹⁾, Hiroko Sugi²⁾, Hiroichi Tanimoto³⁾

¹⁾Division of Respiratory Disease, Toranomon Hospital,
2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

²⁾Clinical Laboratory, Toranomon Hospital

³⁾Fourth Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine

We studied the clinical effects of cefepime, a new cephem antibiotic, in 12 patients with respiratory tract infections receiving 0.5~1.0 g b.i.d. by drip infusion. Of these, 6 patients had pneumonia and 6 had lower respiratory tract infections (bronchiectasis 2 and diffuse panbronchiolitis 4, as underlying disease). Clinical efficacy were : excellent in 2, good in 7, fair in 2 and poor in 1 case, with an overall efficacy rate of 75 %. As to causative organisms, results were ; one strain each of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* were eradicated ; of 4 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, two were decreased and two persisted. As to adverse effects, diarrhea was observed in one case. Laboratory findings revealed one case each of, transient elevation of GOT · GPT, positive direct Coombs' reaction, slight elevation of K and slight elevation of BUN.