

Cefepime の臨床的検討

小 山 優

東京共済病院内科*

新規の広域セファロスポリンである cefepime (BMJ-28142) について、その臨床効果および安全性に関する検討を行った。17 例の各種細菌感染症に本剤を使用し、気管支拡張症時の感染、肺炎、腎盂腎炎各 1 例を除く 14 例に有効以上の効果が得られた。細菌学的検討を行いえた 12 例中 58.3 % の消失率が得られた。臨床的な副作用は認められず、本剤投与後に GOT, GPT の軽度の上昇が 1 例に認められた。

Key words : Cefepime, 呼吸器感染症, 尿路感染症, 胆道感染症

Cefepime (BMJ-28142) はブリストル・マイヤーズ研究所株式会社に開発された注射用セファロスポリン系抗生物質である。グラム陽性菌、陰性菌に対し広範囲な抗菌力を示し、特に *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* 等のグラム陽性菌から *Pseudomonas aeruginosa* 等を含むグラム陰性菌まで優れた抗菌力を示す¹⁾。また各種細菌の産生する β -lactamase に極めて安定である²⁾。点滴静注により投与量に比例した高い血中濃度が得られ、尿中には投与後 24 時間までに約 80 % が未変化体として排泄される³⁾。

本剤の投与を行った対象症例は Table 1 に示すごとく各種細菌感染症にて当院へ入院した 67 歳より 88 歳までの男性 9 例、女性 8 例の計 17 例である。症例の内訳は呼吸器感染症は急性気管支炎 1 例、慢性気管支炎 3 例、気管支拡張症 2 例、肺炎 5 例であり、尿路感染症 5 例はいずれも腎盂腎炎であり、胆道感染症は 1 例である。

本剤の投与方法および投与量は点滴にて 1 g を 1 日 2 回、2 日間から 23 日間であり総投与量は 4 g より 45 g である。

次に各症例についてその臨床経過を述べる。

症例 1 は基礎疾患に脳動脈硬化症を有し、3 日間程持続する咳嗽、喀痰、発熱にて肺炎を疑われ入院した 87 歳の男性である。当初軽度の胸部ラ音を聴取、白血球数 11,100、喀痰培養では *S. aureus* が検出された。本剤にて治療開始後 10 日目に一時白血球数 23,400 と検査値の悪化がみられたがその後は発熱も 37°C 以下となりその他の自覚症状も改善され 18 日間の長期投与となったが臨床効果は有効であった。なお喀痰中の *S.*

aureus は投与後も不変であった。

症例 2 は基礎疾患に多発性脳梗塞のある慢性気管支炎の症例で、微熱が持続し咳嗽、喀痰が 1 週間程前より次第に増悪、肺炎を疑われて入院した 88 歳の男性である。胸部ラ音聴取、白血球数増多、CRP 陽性、喀痰中 *S. pneumoniae* を検出し慢性気管支炎の急性増悪として本剤の投与を行った。投与開始後 3 日目には膿性痰が粘性となり、その他の自覚症状も改善され、10 日目には CRP も陰性化して臨床効果、細菌学的効果も有効であった。

症例 3 は多発性脳梗塞による脳軟化症のため長期入院中、呼吸困難があり気管切開を行っている慢性気管支炎の 67 歳の男性である。喀痰中に methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *P. aeruginosa* の検出される膿性喀痰が認められ本剤の投与を行った。治療開始後 7 日目に喀痰量が減少、10 日目には喀痰の性状が膿性から膿粘性となり、22 日目には CRP 陰性化され、臨床効果は有効であった。喀痰中 *P. aeruginosa* のみ消失した。

症例 4 は症例 3 と同一症例である。前回の本剤投与から約 4 か月後、今度は発熱を伴う喀痰量の増加にて本剤を使用した。発熱、喀痰量とも 6 日目には改善された。なお、喀痰中の MRSA, *P. aeruginosa* は不変であった。

症例 5 は陳旧性肺結核を基礎疾患に持つ気管支拡張症の 82 歳の女性である。咳嗽、血性、膿性喀痰、呼吸困難にて入院、血液検査で白血球数増多、CRP 陽性にて本剤の投与を行った。治療開始後も 10 日間は微熱が持続したが、胸痛、呼吸困難は 2 日目に消失、6 日目には喀痰性状が膿粘性に改善、その他の検査所見も改善

*〒153 東京都目黒区中目黒 2-3-8

Table 1. Clinical summary of cefepime

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease & complication)	Treatment			Isolated organism	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Remarks
			Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	87 M	acute bronchitis (cerebral arteriosclerosis)	1 × 2	18	36	<i>S. aureus</i> (++) → (+)	good	unchanged	
2	88 M	chronic bronchitis (multiple cerebral infarction)	1 × 2	10	20	<i>S. pneumoniae</i> (+) → (-)	good	eliminated	
3	67 M	chronic bronchitis (cerebromalacia)	1 × 2	22	44	<i>P. aeruginosa</i> (+) → (-) MRSA (##) → (##)	good	partially eliminated	
4	67 M	chronic bronchitis (cerebromalacia)	1 × 2	12	24	<i>P. aeruginosa</i> (E) → (M) MRSA (+) → (+)	good	unchanged	
5	82 F	bronchiectasis (old tuberculosis)	1 × 2	12	24	normal flora	good	unknown	
6	75 M	bronchiectasis (cerebromalacia)	1 × 2	10	20	MRSA (+) → (+)	poor	unchanged	
7	85 M	pneumonia (old tuberculosis cerebral arteriosclerosis)	1 × 2	6	12	<i>H. influenzae</i> (##) → (-)	good	eliminated	
8	81 M	pneumonia (liver cancer, lung metastasis)	1 × 2	23	45	<i>S. aureus</i> (+) → (-)	fair	eliminated	
9	77 F	pneumonia	1 × 2	10	20	normal flora	good	unknown	
10	76 M	pneumonia (bronchiectasis, chronic hepatitis, DM)	1 × 2	14	28	normal flora	good	unknown	GOT ↑ GPT ↑
11	80 F	pneumonia (bronchiectasis, hepatitis)	1 × 2	8	16	<i>S. aureus</i> (+) → (-) <i>A. anitratus</i> (-) → (++)	good	replaced	
12	86 F	pyelonephritis (cerebromalacia, DM)	1 × 2	21	41	<i>P. aeruginosa</i> 10 ³ → (-)	good	eliminated	
13	81 F	pyelonephritis (multiple cerebral infarction)	1 × 2	10	20	<i>Enterococcus</i> sp. >10 ⁶ → (-) <i>E. coli</i> 10 ⁶ → (-)	good	eliminated	
14	81 F	pyelonephritis (multiple cerebral infarction)	1 × 2	2	4	<i>M. morgani</i> >10 ⁵ → (-) <i>E. faecium</i> >10 ⁶ → 10 ⁹	poor	partially eliminated	
15	83 F	pyelonephritis (multiple cerebral infarction)	1 × 2	9	18	<i>P. aeruginosa</i> (+) → (+) <i>E. cloacae</i> (+) → (-)	good	partially eliminated	
16	80 F	pyelonephritis (cerebral infarction)	1 × 2	10	19	<i>E. cloacae</i> 10 ⁶ → <i>Candida</i> MRSA 10 ⁵	good	replaced	
17	75 M	cholangitis (pancreatic cancer)	1 × 2	15	30	negative	good	unknown	

DM : diabetes mellitus MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*

が認められて臨床効果有効であった。起炎菌は不明である。

症例6はくも膜下出血術後気管切開を施行されており慢性気管支炎の増悪のために時々人工呼吸器の装着が必要とされる75歳の男性である。38℃台の発熱が3日程持続して喀痰膿性、血液検査ではCRP 14.0 mg/dl、白血球数9,500、喀痰培養にてMRSAが検出されたために本剤の投与を行った。治療開始後解熱傾向がみられたが胸部Xp、喀痰性状および量に改善が得ら

れず、白血球数、CRP悪化しており臨床効果は無効であった。

症例7は発熱、食欲不振、脱水を主訴に入院、胸部Xpで陳旧性肺結核と右下肺野に肺炎所見が認められ本剤の投与を行った85歳の男性である。治療開始後3日目には平熱に戻り呼吸困難改善、膿性喀痰が膿粘性になり、咳嗽軽減して臨床効果有効であった。胸部Xpも6日目に肺炎陰影消失している。本例の臨床検査値で投与終了時、貧血、白血球数増多の出現がみられる

が、これは検査の前日に大腿骨骨頭骨折を合併したものである。なお、喀痰培養にて検出された *Haemophilus influenzae* は消失した。

症例 8 は肝臓癌の肺転移が左の肺門より下肺野にあり二次感染のため肺炎を合併した 81 歳の男性である。発熱が持続して喀痰中から *S. aureus* が検出されたため本剤の投与を行った。治療開始後臨床的には咳嗽、発熱はほとんど変化はみられなかったが喀痰の性状が改善され *S. aureus* も消失したため臨床効果はやや有効とした。なお、本剤の検査値で LDH, BUN の上昇

が投与終了時にみられるが、これは原疾患によるもので本剤との関連はない。

症例 9 は持続する感冒様症状に、咳嗽、喀痰増悪、胸痛が出現して肺炎を疑われ入院した 77 歳の女性である。胸部 Xp にて右下肺野に軽症の肺炎陰影が認められた。血液検査では白血球数 5,300 と増多はみられなかったが、CRP は 6.5 mg/dl であった。治療開始後 5 日目には喀痰性状が膿粘性から粘性へと改善、10 日目胸部 Xp では陰影消失し、臨床効果は有効であった。

症例 10 は糖尿病、慢性肝炎、気管支拡張症にて外来

Table 2. Laboratory findings

Case no.		RBC ($\times 10^4$)	WBC	Plts. ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	Al-Phos (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	ESR (/h)	CRP (mg/dl)
1	B	373	11,100	25.4	11.1	34.8	25	19	254	29.7	0.8	68	30.5
	A	382	6,400	35.7	11.2	33.8	18	8	325	11.9	0.7	19	4.7
2	B	423	8,200	52.1	11.3	38.1	16	7	375	13.9	1.1		8.8
	A	425	6,900	33.5	11.6	38.4	20	10	348	13.3	1.0		0.4
3	B	429	5,100	31.2	13.4	42.3	12	7	289	9.7	0.6		6.2
	A	402	3,900	21.5	12.5	40.0	15	10	303	10.4	0.8		0.1
4	B	418	9,600	21.9	12.4	41.5	16	10	305	11.8	0.6		8.7
	A	416	5,800	21.0	12.7	40.9	16	4	251	8.9	0.7		6.3
5	B	427	9,200	25.2	12.6	40.2	24	9	297	18.3	0.8		2.6
	A	378	6,200	32.6	10.9	35.4	31	13	235	13.1	0.9		0.5
6	B	265	9,500	15.4	7.6	24.8	18	8	234	20.5	1.1		14.0
	A	239	13,900	15.6	7.2	22.9	14	9	229	23.6	0.9		18.0
7	B	317	7,700	31.5	9.3	30.2	31	19	351	15.6	0.6		20.0
	A	285	12,400	35.2	8.2	26.4	26	14	250	17.8	0.6		
8	B	320	8,400	20.2	11.0	33.9	29	17	392	15.8	0.9		
	A	272	7,100	20.5	9.4	30.0	30	9	278	23.8	1.0		
9	B	357	5,300	18.6	11.5	34.4	13	12	149	14.8	0.8		6.5
	A	348	4,200	22.9	11.3	34.4							0.2
10	B	443	7,300	16.7	13.2	41.8	86	38	254	16.7	1.1	40	1.6
	A	428	5,100	12.4	12.7	40.1	116*	53*	290	14.6	1.0	43	<0.1
11	B	388	10,800	17.4	11.6	36.7	36	11	584	11.5	0.5		15.5
	A	343	7,700	14.9	9.9	33.0	41	16	735	13.2	0.7		6.5
12	B	482	16,800	18.0	13.3	42.8	15	14	303	36.5	1.3		
	A	496	8,200	30.2	13.6	42.6	15	14	225	18.3	0.6		
13	B	300	9,700	23.2	9.0	28.2	36	15	232	11.2	0.6		
	A	276	6,000		8.2	26.4	33	17	199	14.6	0.5		
14	B	297	7,400	36.3	9.5	30.3	29	12	87	25.9	0.8		
	A	300	7,300	32.1	9.5	31.5	25	12	78	34.3	0.8		
15	B	439	13,000	17.9	13.8	42.8	21	14	80	16.0	0.7		
	A	380	5,700	24.8	12.1	36.7	36	29	67	22.5	0.7		
16	B	462	3,900		13.7	41.9	21	18	201	12.5	0.7		
	A	446	3,700		13.4	41.3	18	13	183	11.2	0.5		
17	B	467	9,500		15.4	45.0	24	11	267	27.9	1.2		5.6
	A	388	9,200		12.5	36.7	26	17	185				

*Abnormal B: before A: after

通院中約1週間程咳嗽が続き、胸痛を伴うようになり、胸部Xpにて左下肺野に肺炎陰影が疑われ、入院した76歳の男性である。入院時より発熱はなかったが、血沈40/h、CRP 1.6 mg/dlであり、本剤の投与にて肺炎陰影消失、CRPの改善が認められ、臨床効果は有効であった。なお、GOT、GPTが投与終了時に軽度上昇したが(Table 2)これは本剤の影響が考えられる。その後22日後の検査では投与前に戻っている。

症例11は気管支拡張症の感染により右下肺野に肺炎を合併し、呼吸困難を主訴として入院した80歳の女性である。治療開始後速やかに解熱、咳嗽・喀痰も4日目には改善、胸部Xp、白血球数なども8日目には改善し、有効であった。喀痰中*S. aureus*は*Acinetobacter anitratus*に菌交代した。

症例12は糖尿病、脳軟化症にて入院中腎盂腎炎を合併、高熱を起し、高血糖を来した86歳の女性である。血液検査では白血球数16,800、尿沈査白血球+で*P. aeruginosa*が検出された。治療開始後40℃の発熱は速やかに解熱傾向を示し、2日目には37℃台となり、6日目には平熱となった。その他の血液、尿検査とも改善して、臨床効果は有効であった。

症例13は多発性脳梗塞にて長期入院中であり、植物状態にて留置カテーテルを使用しているために再燃性の尿路感染症を起こしている。今回も数日に及び発熱と尿混濁が認められ、腎盂腎炎と診断した81歳の女性である。尿培養では*Enterococcus* sp. $>10^6$ 、*Escherichia coli* 10^6 である。治療開始後速やかに解熱、白血球数なども改善、前記尿中細菌も消失し有効であった。

症例14は症例13と同一症例である。前回の約2か月後、再び38℃以上の発熱および尿混濁を認め、本剤投与を開始した。今回の尿培養では*Morganella morganii* $>10^5$ 、*Enterococcus faecium* $>10^6$ であったが、解熱傾向なく、3日間の投与でpanipenem/betamipron (PAPM/BP)に変更した。

症例15は多発性脳梗塞にて長期入院中、留置カテーテルを使用しているため、尿路感染症を繰り返している83歳の女性である。今回は3日前より発熱、尿混濁がみられたため、本剤の投与を行った。投与開始後2日目に解熱、白血球数・尿沈査白血球の改善、尿培養にて検出された*P. aeruginosa*、*Enterobacter cloacae*のうち、*E. cloacae*が消失した。

症例16は脳梗塞で入院中留置カテーテル使用中尿混濁が認められ、尿培養で*E. cloacae*、MRSAが認められ、本剤の投与を行った80歳の女性である。10日間の投与にて尿沈査改善、*E. cloacae*、MRSAは消失し、*Candida*に菌交代した。

症例17は膵頭部癌による閉塞性黄疸で入院、経皮経肝の胆道ドレナージ(PTCD)施行し減黄を行っている途中、発熱、白血球数増加が認められ、胆道感染症を併発し、本剤投与を行った75歳の男性である。胆汁培養では起炎菌の同定はできなかったが、本剤投与後3日目には解熱傾向を認め、9日目には平熱となり、臨床効果は有効とした。

呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果はまず慢性気管支炎に対してはいずれも基礎疾患に脳血管障害をもつ難治の症例であるにもかかわらず、優れた臨床効果が得られている。喀痰培養で検出された*S. pneumoniae* 1株は除菌され、*P. aeruginosa* 2株のうち1株は除菌された。無効例の気管支拡張症は人口呼吸器を装着した症例であり、MRSAが検出され、治験例としては適当なものではなかったと思われる。肺炎の症例はいずれも80歳前後の高齢者である。起炎菌と考えられる*H. influenzae*、*S. aureus*はいずれもみごとに消失し、これらの症例に対しても良好な臨床効果を示した。やや有効の1例は肝癌の肺転移に合併した肺炎で基礎疾患によると思われる発熱が持続し、胸部Xp上は変化が見られなかったが、喀痰性状が改善され*S. aureus*が消失したため、やや有効とした。

以上の結果より、本剤は呼吸器感染症に対して11例中有効9例、やや有効1例、無効1例の有効率81.8%と優れた臨床効果を示していると考えられる。細菌学的にも基礎データ¹⁾通り*P. aeruginosa*、*H. influenzae*、*S. aureus*に優れた効果を示した。

尿路感染症はいずれも脳血管障害にて留置カテーテルを使用している再燃性の複雑性尿路感染症である。これら症例に対して5例中有効4例、無効1例と良好な臨床効果を示し、細菌学的にも*P. aeruginosa*、*S. aureus*、*Enterococcus* sp.、*E. coli*、*E. cloacae*など幅広く除菌されており、本剤の特徴が発揮されたと考えられる。無効例は本剤耐性菌である*E. faecium*感染例であり、PAPM/BPにても無効であった症例である。

胆道感染症は起炎菌不明であり、本剤の胆汁中排泄量も測定はできなかったが、臨床症状の改善は得られている。1例のみであり、さらに検討を加えたい。

以上総括として本剤の臨床効果は呼吸器感染症、尿路感染症ともに難治、重症例を含んでいたにもかかわらず、好成績を示したものと考えられる。

本剤は構造上現存のceftazidimeに似たものであるがこの臨床効果²⁾と比較しても遜色ない結果であったと考える。

副作用は臨床的なものは1例もなく、GOT、GPTの軽度上昇が1例に認められたが投与終了22日後には

前値に戻っている。

以上の結果より、本剤は呼吸器感染症、尿路感染症に対し有用な薬剤と考えられた。

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) 第30回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。SN-401 (Ceftazidime)，東京，1982

CEFEPIME : A CLINICAL STUDY

Masaru Koyama

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital,
2-3-8 Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

We performed a clinical study on cefepime, a new broad spectrum cephalosporin, and obtained the following results. Cefepime was administered to 17 patients. Clinical efficacy was good in 14, except 3 cases with bronchiectasis, pneumonia or pyelonephritis. Bacteriologically, eliminate rate was 58.3 % in 12 cases. No side effects were observed, but in 1 patient slight elevation in GOT and GPT was observed.