

Cefepime に関する臨床的研究

青木 信樹・薄田 芳丸・甲田 豊・関根 理*

信楽園病院内科*

*現 水原郷病院内科

若林 伸人・林 静一・新田 功・本間千鶴子

信楽園病院薬剤科

渡辺 京子

信楽園病院検査科

呼吸器感染症 20 例, 尿路感染症 1 例, 軟口蓋膿瘍由来の髄膜炎, 眼窩蜂窩織炎, 多発性肺膿瘍を伴う敗血症例 1 例, 計 22 例の感染症に cefepime を使用した。臨床効果は有効 15 例, やや有効 2 例, 無効 2 例, 判定不能 3 例であった。副作用として 1 例でアナフィラキシー様反応を疑わせる一過性の血圧低下がみられ, 検査成績上 GOT・GPT の上昇を 3 例, GOT・GPT・LDH の上昇, GOT・A1-P・LDH・ γ -GTP の上昇を各々 1 例, 直接クームス試験の陽性化を 2 例で認めたが, いずれも軽度のものであった。

Key words : Cefepime, 注射用セファロスポリン, 呼吸器感染症, 臨床的研究

Cefepime は Bristol・マイヤーズ研究所株式会社で開発された新注射用セファロスポリン剤である。 β -lactamase に安定で *Staphylococcus aureus* から *Pseudomonas aeruginosa* にわたる広範囲のグラム陽性, 陰性菌に対して強力な抗菌活性を示す^{1,2)}。今回, 我々は 22 例の感染症例に本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

昭和 63 年 8 月から平成 1 年 11 月までの間に信楽園病院において入院治療を行った男性 17 例, 女性 5 例, 18 歳から 88 歳まで (平均 60.7 歳) の呼吸器感染症 20 例, 尿路感染症 1 例, 軟口蓋膿瘍が菌の侵入門戸となった髄膜炎, 眼窩蜂窩織炎, 多発性肺膿瘍を伴う敗血症 1 例に対して本剤による治療を行った。

呼吸器感染症の内訳は急性扁桃炎 1 例, 急性耳下腺炎を伴う扁桃炎 1 例, 肺炎 8 例, 気管支拡張症 1 例, 肺気腫二次感染 2 例, 陳旧性肺結核症に気道感染をきたしたものの 5 例, 慢性気管支炎の急性増悪 2 例で, 尿路感染症の 1 例は急性腎盂腎炎であった。起炎菌は呼吸器感染症では 5 例で判明し, 肺炎例 1 例より *S. aureus*, 陳旧性肺結核症例 2 例から *Streptococcus pneumoniae*, 1 例より *S. pneumoniae* + *Haemophilus influenzae* が, 慢性気管支炎例 1 例からは *H. influenzae* が分離された。尿路感染症例では *Escherichia coli*, 敗血症例からは *Streptococcus constellatus* が検

出された (Table 1)。

全例点滴静注にて使用し, 0.5 g ないし 1.0 g 1 日 2 回の投与を原則としたが, 基礎に腎不全を有する症例 9 では 1.0 g 1 日 1 回であり, 症例 10 では一過性であるが血圧低下をきたしたため 1.0 g 1 回で中止した。投与期間は症例 10 の 1 日が最短, 症例 19 の 15 日が最長で, 総使用量は症例 10 の 1.0 g が最少, 症例 2, 6, 8, 13, 15 の 28.0 g が最多であった。

臨床効果の判定は臨床症状, 検査成績, 胸部レントゲン所見の改善度, 起炎菌の消滅などにより総合的にを行い, 著効 (Excellent), 有効 (Good), やや有効 (Fair), 無効 (Poor), 判定不能 (Undetermined) の五段階評価とした。副作用については使用期間中の自覚症状ならびに本剤使用前後における腎機能 (血清尿素窒素: BUN, クレアチニン: Cr), 肝機能 (血清トランスアミナーゼ: GOT・GPT, アルカリフォスファターゼ: A1-P, 総ビリルビン: T. Bil), 骨髄機能 (末梢血へマトクリット: Ht, 血小板数: Platelets, 白血球数: WBC, 好中球百分比: Neutro), 末梢血好酸球百分比: Eosino, 直接クームス試験: Coombs, プロトンピン活性度: P.T. act.の変動について検討した。

呼吸器感染症 20 例は有効 14 例, やや有効 2 例, 無効 1 例, 判定不能 3 例で 82.4 % の有効率であった。

急性扁桃炎の症例 1 は有効であったが, 急性耳下腺

Table 1. Clinical results of cefepime treatment

Case no.	Age (y) Sex	BW (kg)	Diagnosis Underlying disease & complication	Isolated * organism	Invalid preceding therapy	Administration				BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP*	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
						Daily dose (g × times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)					Bacteriological	Clinical	
1	18 M	53	acute tonsillitis (—)	NF NF	?	1.0 × 2	d.i.v.	7	14.0	38.1 37.0	33 14	5+ ±	14400 4300	unknown	good	GOT, GPT ↑
2	61 M	69	acute tonsillitis & acute parotitis (—)	NF <i>E. cloacae</i>	(—)	1.0 × 2	d.i.v.	14	28.0	37.4 < 37.0	— 112	6+ 4+	13700 9600	unknown	fair	GOT, GPT ↑
3	81 M	48	pneumonia hypertension & chronic bronchitis	⊙ <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	(—)	1.0 × 2	d.i.v.	8	15.0	37.5 37.2	22 60	5+ 2+	5500 7200	eradicated	good	
4	63 F	46	pneumonia old tuberculosis & DM	NF NF	CZON	1.0 × 2	d.i.v.	7	14.0	37.5 37.3	87 69	3+ 1+	11000 9100	unknown	undeter- mined	MPCF ↑
5	41 M	65	pneumonia (—)	NF ND	(—)	1.0 × 2	d.i.v.	6	12.0	38.9 38.8	—	5+ 5+	12600 17200	unknown	undeter- mined	MPCF ↑ GOT, GPT, LDH ↑
6	76 M	57	pneumonia DM	NF ND	JM	1.0 × 2	d.i.v.	14	28.0	37.7 < 37.0	49 10	6+ —	11000 4800	unknown	good	
7	72 F	30	pneumonia DM & hypertension	NF ND	(—)	1.0 × 2	d.i.v.	5	10.0	37.4 38.5	21 15	2+ 3+	4600 7900	unknown	poor	GOT, AI-P ↑ LDH, γ-GTP ↑
8	55 M	51	pneumonia DM & diabetic nephropathy	NF ND	(—)	1.0 × 2	d.i.v.	14	28.0	37.6 < 37.0	75 152	2+ —	8600 6900	unknown	good	
9	50 M	67	pneumonia CRF, gout & hypertension	NF <i>E. faecalis</i>	CEZ	1.0 × 1	d.i.v.	14	14.0	38.2 < 37.0	40 22	3+ 1+	7200 4500	unknown	good	
10	41 M	43	pneumonia quadriplegia & neurogenic bladder	NF ND	?	1.0 × 1	d.i.v.	1	1.0	38.5	40	6+	12900	unknown	undeter- mined	blood pressure ↓
11	72 M	59	bronchiectasis + infection (—)	NF NF	(—)	1.0 × 2	d.i.v.	6	11.0	37.2 37.0	5 10	± ±	10200 5600	unknown	fair	
12	70 M	47	pulmonary emphysema + infection cholelithiasis	NF NF	SPFX	1.0 × 2	d.i.v.	7	14.0	37.5 < 37.0	8 3	± —	6000 5100	unknown	good	Coombs (+)
13	70 M	39	pulmonary emphysema + infection (—)	NF NF	(—)	1.0 × 2	d.i.v.	14	28.0	38.2 37.0	2 7	2+ —	7200 4900	unknown	good	
14	69 F	28	old tuberculosis + infection heart failure	⊙ <i>S. pneumoniae</i> NF	(—)	0.5 × 2	d.i.v.	7	7.0	38.6 37.1	28 20	3+ 1+	21000 9000	eradicated	good	
15	62 M	39	old tuberculosis + infection (—)	⊙ <i>S. pneumoniae</i> ⊙ <i>H. influenzae</i> NF	(—)	1.0 × 2	d.i.v.	14	28.0	37.4 < 37.0	41 6	6+ 1+	19300 4500	eradicated	good	
16	68 M	37	old tuberculosis + infection (—)	NF NF	(—)	1.0 × 2	d.i.v.	7	14.0	37.4 < 37.0	160 70	5+ 3+	10300 5000	unknown	good	
17	68 M	30	old tuberculosis + infection (—)	⊙ <i>S. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	(—)	1.0 × 2	d.i.v.	7	14.0	38.7 < 37.0	92 42	2+ 2+	10200 6000	eradicated	good	
18	56 M	55	old tuberculosis + infection heart failure	NF NF	(—)	1.0 × 2	d.i.v.	7	14.0	37.3 < 37.0	98 75	4+ 1+	9300 6800	unknown	good	Coombs (+)
19	88 F	34	chronic bronchitis CVD	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	(—)	0.5 × 2	d.i.v.	15	14.5	38.5 < 37.0	24 12	4+ —	9100 7500	unknown	good	
20	64 M	57	chronic bronchitis (—)	⊙ <i>H. influenzae</i> NF	(—)	1.0 × 2	d.i.v.	12	24.0	39.1 < 37.0	— 50	6+ —	13600 4900	eradicated	good	GOT, GPT ↑
21	31 F	47	pyelonephritis (—)	⊙ <i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml (—)	(—)	0.5 × 2	d.i.v.	10	9.5	40.0 < 37.0	—	6+ —	10000 3500	eradicated	good	
22	60 M	59	sepsis, meningitis, soft palate abscess, orbital cellulitis, multiple pulmonary abscess DM & DIC	⊙ <i>S. constellatus</i> ND	?	1.0 × 2	d.i.v.	4	8.0	37.9 40.3	22 108	6+ 6+	8000 13900	unknown	poor	

DM : diabetes mellitus,
CRF : chronic renal failure
CVD : cerebrovascular disease
DIC : disseminated intravascular
coagulation

*Before therapy
After therapy

⊙ : causative organism
NF : normal flora
ND : not detected

CZON : cefuzonam
JM : josamycin
CEZ : ceftazolin
SPFX : sparfloxacin

BW : body weight
BT : body temperature

炎を伴う急性扁桃炎の症例 2 は、扁桃の腫脹、発赤、疼痛は改善したが発熱が持続するためやや有効とした。

肺炎の症例は 8 例であるが有効 4、無効 1、判定不能 3 例であった。症例 3 では *S. aureus* による右上葉炎

で、本剤 2.0 g、8 日間の投与で菌消失と臨床症状、胸部 X 線所見の改善を得た。症例 4、5 はのちにマイコプラズマ肺炎と判明したため本試験の対象疾患となっていないため、効果判定は行わなかった。症例 7 は胃癌

Table 2. Laboratory findings before and after therapy with cefepime

Case no.	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	T.Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelets (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Neutro (%)	Eosino (%)	Coombs	P.T. act (%)
1	14.0	B	12	0.6	15	12	174	0.6	40.1	21.6	14400	87	0	(-)	>100
		A	11	0.6	51	65	169	0.2	44.4	28.0	4300	48	2	(-)	>100
2	28.0	B	20	1.8	29	32	230	0.7	40.9	23.7	13700	86	1	(-)	>100
		A	14	0.8	34	58	264	0.2	36.1	57.9	9600	74	3	(-)	>100
3	15.0	B	12	1.2	24	12	172	0.4	33.0	20.7	5500	78	0		>100
		A	16	0.9	17	7	167	0.2	33.0		7200	78	1	(-)	84
4	14.0	B	16	0.3	23	18	184	0.5	40.6	30.3	11000	79	0	(-)	>100
		A	19	0.4	13	16	205	0.4	40.4		9100	70	2	(-)	>100
5	12.0	B	19	0.9	29	12	117	0.3	45.2	23.8	12600	77	0		
		A	10	0.7	45	51	132	0.3	42.9	46.4	17200	68	3		
6	28.0	B	24	0.9	52	47	153	0.8	35.1	32.5	11000	85	2	(-)	100
		A	18	0.6	23	20	134	0.3	38.0	26.9	4800	46	3	(-)	>100
7	10.0	B	20	0.4	27	11	211	0.4	32.3	30.3	4600	75	0		
		A	10	0.6	66	17	285	0.6	34.4	28.5	7900	92	0		
8	28.0	B	18	1.3	16	12	273	0.1	23.6	31.1	8600	88	0	(-)	>100
		A	29	1.0	21	18	219	0.2	24.9	23.7	6900	79	3	(-)	>100
9	14.0	B	43	11.8	12	2	197	0.1	19.7	21.2	7200	58	13	(-)	92
		A	50	11.8	11	4	187	0.2	20.5	16.6	4500	61	8	(-)	92
10	1.0	B	10	0.3	25	10	174	0.5	37.4	11.8	12900	92	0		
		A												(-)	>100
11	11.0	B	13	0.7	9	2	142	1.6	40.5	23.0	10200	77	2	(-)	
		A	14	0.6	10	5	132	0.9	39.2	23.9	5600	50	7	(-)	
12	14.0	B	19	0.9	22	18	148	0.2	35.1	21.8	6000	50	0	(-)	100
		A	16	0.6	19	15	138	0.2	32.9	20.1	5100	47	5	(+)	100
13	28.0	B	11	0.9	39	18	174	0.7	47.2	9.7	7200	90	1	(-)	
		A	14	0.6	22	16	117	0.4	41.3	11.1	4900	60	1	(-)	
14	7.0	B	37	0.7	10	5	88	0.3	36.4	26.4	21000	91	0		
		A	18	0.6	12	3	100	0.3	35.2	35.5	9000	85	0	(-)	>100
15	28.0	B	24	1.2	67	7	161	0.9	40.4	13.4	19300	94	0	(-)	84
		A	16	0.5	52	17	151	0.3	37.4	34.6	4500	70	2	(-)	>100
16	14.0	B	27	0.9	28	13	228	0.4	34.8	26.0	10300	79	1		
		A	19	0.7	34	16	186	0.6	33.3	24.0	5000	66	3	(-)	70
17	14.0	B	13	0.1	14	10	142	0.3	37.5	27.0	10200	97	0	(-)	
		A	12	0.4	13	6	134	0.3	33.6	28.2	6000	44	2	(-)	>100
18	14.0	B	11	0.5	16	5	167	0.4	38.1	12.0	9300	60	0	(-)	>100
		A	12	0.4	12	4	151	0.2	38.4	13.9	6800	65	3	(+)	>100
19	14.5	B	20	0.9	28	11	266	0.6	45.4	15.7	9100	73	4	(-)	
		A	17	0.6	25	14	318	0.4	40.1	26.5	7500	61	6	(-)	
20	24.0	B	17	0.9	17	11	191	0.3	39.5	15.5	13600	84	0		
		A	13	0.8	34	38	208	0.6	40.7	20.5	4900	58	3		
21	9.5	B	11	1.0	20	12	121	0.5	33.8	8.2	10000	88	0	(-)	
		A	12	0.4	32	40	148	0.1	32.1	33.9	3600	58	5	(-)	
22	8.0	B	16	1.0	15	16	571	0.9	34.4	17.4	8000	95	0	(-)	>100
		A							37.3	12.6	13900	94	0		

B : before therapy A : after therapy

の術後症例で基礎に糖尿病を有している。本剤 2.0 g を 5 日間使用したが、まったく解熱せず、CRP はむしろ増悪、胸部 X 線所見も改善せず無効であった。症例 10 は頸椎損傷後四肢麻痺となった患者の肺炎で、本剤 1.0 g を点滴したところ、終了直後血圧低下をきたし、1 回で使用を中止したため判定不能とした。

症例 11 は気管支拡張症例である。治療前の CRP が (±) ではあったが、本剤により膿性痰の減少、胸部 X 線所見の軽度改善が得られたためやや有効とした。肺気腫の 2 例 (症例 12, 13) は有効であった。陈旧性肺結核症例は 5 例で、3 例で起炎菌が判明し、症例 14, 17 の *S. pneumoniae*, 症例 15 の *S. pneumoniae* と *H.*

Table 3. Overall clinical efficacy of cefepime

Diagnosis	No. of cases	Global judgement				Overall efficacy rate (%)
		Good	Fair	Poor	Undetermined	
RTI	acute tonsillitis	2	1	1		1/ 2
	pneumonia	8	4		1	4/ 5
	COPD with RTI	10	9	1		9/10 (90.0)
	Sub-total	20	14	2	1	14/17 (82.4)
UTI	1	1			1/ 1	
Others	1			1	0/ 1	
Total	22	15	2	2	3	15/19 (78.9)

RTI: respiratory tract infection

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

UTI: urinary tract infection

influenzae はいずれも消失し、全例有効であった。慢性気管支炎の2例(症例19, 20)も有効で、症例20から検出された *H. influenzae* も消失をみた。慢性気道感染症10例に使用した結果、有効9例、やや有効1例で90.0%の有効率であった。

症例21は40℃の高熱、背部痛で発症した急性腎盂腎炎で、本剤を0.5g 1日2回使用し5日後にはまったく平熱となった。*E. coli* は治療2日目には陰性化した。

症例22は基礎に糖尿病を有する患者が軟口蓋膿瘍から、敗血症、髄膜炎、眼窩蜂窩織炎、多発性肺膿瘍をきたしたと考えられた例で、本剤2.0gを4日間使用したが、臨床像はむしろ増悪し無効であった。

副作用として、症例10で一過性の血圧低下を認めた。皮内テスト陰性を確認後、本剤1.0gを100mlの生理的食塩水に溶解しておよそ30分間で点滴を終了した。終了直後より気分不良となり血圧は122/78(右上腕)から54/28(右上腕)、74/30(左上腕)に低下した。顔面蒼白はみられず、むしろ紅潮し、四肢の冷感、発汗、悪心、嘔吐、意識障害などは全く認められなかった。脈拍数は80から90/分に増加したが、整脈であった。酸素投与は治療前より低酸素血症(PaO_2 56.4 mmHg)を認めたため、鼻腔カニューレで1.5L/分行われており、それを継続した。血圧低下の報告を受け、主治医が病室に到着した時にはすでに血圧は正常に復していた。この間およそ5~10分程と考えられ、特に処置は行っていない。検査成績上はGOT・GPTの上昇が3例(症例1, 2, 20)、GOT・GPT・LDHの上昇が1例(症例5)、GOT・Al-P・LDH・ γ -GTPの上

昇が1例(症例7)にみられ、直接クームス試験の陽性化を2例(症例12, 18)で認めたがいずれも軽度なものであった(Table 2)。

22例の感染症例に使用した結果は有効15例、やや有効2例、無効2例、判定不能3例で、78.9%の有効率であった。呼吸器感染症における有効率は82.4%、特に慢性気道感染症においては90.0%と高いものであった(Table 3)。本剤が呼吸器感染症の主たる起炎菌である *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Branhamella catarrhalis* に対して優れた抗菌力を示すこと、喀痰中移行も cephem 剤としては比較的良好なことから³⁾ 妥当な結果と考えられる。副作用として1例でアナフィラキシー様反応を疑わせる一過性の血圧低下がみられたが重篤な結果には至らなかった。検査成績上肝機能異常を22例中5例、22.7%と高率に認めたが、新薬シンポジウムの報告⁴⁾ では特に高いものではなく、安全性の高い薬剤といえよう。

文 献

- 1) 横田 健: 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) Masuyoshi S, Hiraoka M, Inoue M, Tomatsu K, Hirano M, Mitsuhashi S: Comparison of the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cefepime (BMJ-28142) with ceftazidime, ceftazidime, cefotaxime and cefmenoxime. *Drugs Exptl Clin Res* 15: 1~10, 1989
- 3) 柴 孝也: 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
- 4) 斎藤 玲: 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 OF CEFEPIME

Nobuki Aoki¹⁾, Yoshimaru Usuda¹⁾, Yutaka Koda¹⁾,
Osamu Sekine¹⁾, Nobuto Wakabayashi²⁾, Seiichi Hayashi²⁾,
Isao Nitta²⁾, Chizuko Honma²⁾, Kyoko Watanabe³⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital,
1-27 Nishiariake-cho, Niigata 950-21, Japan

²⁾Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

³⁾Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

Cefepime was used to treat 20 patients with respiratory tract infection, 1 with urinary tract infection and 1 with sepsis, meningitis, orbital cellulitis and multiple pulmonary abscesses caused by soft palate abscess. Clinical responses were good in 15 patients, fair in 2, poor in 2 and undetermined in 3. An adverse reaction of pressure dropped transient like anaphylactoid reaction caused by cefepime in 1 case. Laboratory tests revealed liver function abnormality in 5 cases and change to a positive direct Coombs test in 2.