

## 呼吸器感染症に対する cefluprenam の基礎的・臨床的研究

大道 光秀・平賀 洋明

札幌鉄道病院呼吸器科\*

平川美智子

札幌鉄道病院臨床検査室

新たに開発されたセファロsporin系抗生物質 cefluprenam の臨床分離株に対する抗菌力, 呼吸器感染症に対する臨床効果ならびに有用性について検討し, 以下の結果を得た。当院臨床検査室で分離された, *Staphylococcus aureus* 20 株, *Streptococcus pneumoniae* 23 株, *Escherichia coli* 20 株, *Klebsiella pneumoniae* 20 株, *Haemophilus* sp. 20 株, *Pseudomonas aeruginosa* 19 株の計 122 株に対する本剤の MIC<sub>50</sub> は *S. aureus* 0.78 µg/ml, *S. pneumoniae* 0.1 µg/ml, *E. coli* ≤0.025 µg/ml, *K. pneumoniae* 0.05 µg/ml, *Haemophilus* sp. 0.05 µg/ml, *P. aeruginosa* 0.78 µg/ml であった。急性細菌性肺炎 8 例, 肺化膿症 1 例, 慢性気管支炎 1 例ならびに気管支拡張症の二次感染 1 例の計 11 例に対し, cefluprenam 1.0 g を 1 日 2 回, 10~14 日間投与した。臨床効果は, 著効 3 例, 有効 8 例であった。細菌学的効果は, 分離された *S. pneumoniae* 4 株, *Streptococcus dysgalactiae* 1 株の計 5 株が消失し, *Pseudomonas fluorescens* 1 株は菌量の減少をみたが, 存続した。副作用は, 全例に認められなかった。臨床検査値異常は, 2 例に GOT・GPT の上昇が, 1 例に ALP の上昇が認められたが, いずれも軽度であり, 無処置で 2 週間後には正常化した。

**Key words:** cefluprenam, 呼吸器感染症

Cefluprenam はエーザイ株式会社で開発されたセファロsporin系の注射用抗生物質であり, その化学構造は, 3 位に propenyl 構造を介して N<sup>α</sup>-ethyl-N<sup>α</sup>-methyl glycinamide 基を, 7 位に fluoromethoxyimino を配した aminothiadiazole 基を有し, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して, 幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌活性を示し殺菌的に作用する<sup>1~4)</sup>。

また, 本剤は健常成人に点滴静注 (30~60 分, 1.0 g) した際の血中濃度は, 投与終了直後に最高値 60~70 µg/ml を示し, 血中消失半減期は約 2 時間である。喀痰移行は良好で 1.0 g を 1 時間点滴静注後 1~6 時間に 3.6~9.4 µg/ml の最高喀痰中濃度が得られている<sup>1)</sup>。主たる排泄経路は腎であり, 投与後 24 時間までに尿へ 90% 以上排泄される。また, 反復投与時の残留性は認められていないと報告されている<sup>1)</sup>。

今回, 我々は本剤の抗菌力について検討し, 臨床的には呼吸器感染症 11 例において臨床効果ならびに安全性を検討したので報告する。

## I. 基礎的検討

### 1. 抗菌力測定

1994 年 1 月より 1994 年 8 月の間に当院臨床検査室で

分離された *S. aureus* 20 株, *Streptococcus pneumoniae* 23 株, *Escherichia coli* 20 株, *Klebsiella pneumoniae* 20 株, *Haemophilus* sp. 20 株, *P. aeruginosa* 19 株に対する本剤の抗菌力を, 日本化学療法学会標準法<sup>5)</sup> に準じて測定し, ceftazidime (CAZ), cefpirime (CPR), cefotaxime (CTX), imipenem/cilastatin (IPM/CS) の抗菌力と比較した。培地は Muller-Hinton agar を用い接種菌量は 10<sup>6</sup> CFU/ml で行った。なお, *Haemophilus* sp. には 5% Fildes enrichment, *S. pneumoniae* には 5% 羊血液を加えた。

### 2. 成績

各薬剤の MIC の分布範囲と MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> を Table 1 に示した。

*S. aureus* 20 株に対する本剤の MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> は各々 0.78 µg/ml, 25 µg/ml で CPR と同等, CAZ より優れていた。*S. pneumoniae* 20 株に対しては, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 各々 0.1 µg/ml, 0.39 µg/ml で CPR, CTX と同等, CAZ より優れていた。*E. coli* 20 株では, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 各々 ≤0.025 µg/ml, 0.05 µg/ml で他剤より優れていた。*K. pneumoniae* 20 株に対しては, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> ともに 0.05 µg/ml で他剤と同様に良好な活性を示した。*Haemophilus* sp. 20 株に対する MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> は各々 0.05 µg/ml, 0.1 µg/ml で他剤と同様に良好な活性を示

\* 〒060 札幌市中央区北 3 条東 1 丁目

Table 1. MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> of cefluprenam and related agents against clinical isolates

Test organism	Drugs	MIC (μg/ml)		
		Range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (20)	cefluprenam	0.39~>100	0.78	25
	ceftazidime	6.25~>100	12.5	>100
	cefpime	0.78~100	0.78	50
	cefotaxime	3.13~>100	3.13	>100
	imipenem	≤0.025~50	0.05	25
<i>S. pneumoniae</i> (23)	cefluprenam	0.025~0.78	0.1	0.39
	ceftazidime	0.05~12.5	1.56	12.5
	cefpime	≤0.025~0.78	0.2	0.39
	cefotaxime	≤0.025~0.78	0.2	0.39
	imipenem	≤0.025~0.39	≤0.025	0.39
<i>E. coli</i> (20)	cefluprenam	≤0.025~0.05	≤0.025	0.05
	ceftazidime	0.05~1.56	0.2	0.78
	cefpime	≤0.025~0.39	0.05	0.1
	cefotaxime	≤0.025~1.56	0.1	0.2
	imipenem	0.05~0.39	0.2	0.39
<i>K. pneumoniae</i> (20)	cefluprenam	≤0.025~0.1	0.05	0.05
	ceftazidime	0.1~0.78	0.39	0.78
	cefpime	0.05~0.2	0.05	0.1
	cefotaxime	0.05~0.2	0.1	0.1
	imipenem	0.2~0.39	0.39	0.39
<i>Haemophilus</i> sp. (20)	cefluprenam	≤0.025~0.2	0.05	0.1
	ceftazidime	0.05~3.13	0.2	0.2
	cefpime	0.05~0.39	0.1	0.1
	cefotaxime	≤0.025~0.1	≤0.025	0.05
	imipenem	0.1~12.5	0.78	1.56
<i>P. aeruginosa</i> (19)	cefluprenam	0.39~100	0.78	50
	ceftazidime	0.78~>100	1.56	100
	cefpime	1.56~>100	6.25	25
	cefotaxime	3.13~>100	25	>100
	imipenem	0.78~25	1.56	6.25

Inoculum size: 10<sup>6</sup> CFU/ml

した。*P. aeruginosa* 19株では MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 各々 0.78 μg/ml, 50 μg/ml であり, CAZ にやや優れた抗菌力を示した。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象

平成4年4月から平成4年11月までに当科に入院し, 呼吸器の感染症状, すなわち膿性痰の咯出, 発熱, CRP 陽性, 白血球数増多, 胸部 X 線写真で異常陰影の増加など明らかな呼吸器感染症患者で, 同意の得られた 11 例を対象とした。ただし, 重篤な基礎疾患を有する患者, cephem および penicillin 系抗生物質にアレルギーの既往のある患者, 重篤な肝または腎機能障害を有する症例, 妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人は対象から除外することとした。内訳は, 急性細菌性肺炎 8 例, 肺化膿症 1 例, 慢性気管支炎 1 例ならびに気管支拡張症の二次感染 1 例であった。投与症例の背景因子として性別はすべて男性で, 年齢別では 29 歳以下が 1 例, 40~49 歳が 2 例, 50~59 歳が 1 例, 60~69 歳が 5 例, 70~79 歳が 2 例であった。重症度別では軽症 1 例,

中等症 10 例であった。呼吸器系の基礎疾患は, 肺癌 1 例, 肺癌手術後 1 例, 気管支喘息 1 例, 陳旧性肺結核・慢性呼吸不全 1 例の計 4 例であった。

### 2. 方法

投与方法は, 1 回 1.0 g を 1 日 2 回点滴静注した。投与期間は, 9~14 日間で総投与量は最低 18 g, 最高 28 g であった。

### 3. 効果判定基準

臨床症状は投与前および投与中は毎日観察し, 効果判定は, 自他覚所見, 検査所見の推移および細菌学的効果をもとに三木<sup>6)</sup>, 松本<sup>7)</sup>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の様式<sup>8)</sup>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, 臨床効果に安全性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。

副作用については, 投与前後の自他覚的症状および臨床検査値の変動として, RBC, Hb, Ht, WBC, 血小板数, 白血球分画, S-GOT, S-GPT, ALP, BUN, 血清クレアチニン値等を投与前, 中, 後に測定した。

### 4. 成績

各症例についての概要は Table 2 に示したとおりであり, 臨床効果は, 著効 3 例, 有効 8 例で有効率は 100% であった。疾患別の臨床効果を Table 3 に示した。

細菌学的効果は *S. pneumoniae* 4 株, *Streptococcus dysgalactiae*, *P. fluorescens* の各 1 株, 計 6 株が起炎菌として分離され, *P. fluorescens* の減少を除き, すべて消失した。また分離された 6 株に対する本剤と同系薬剤 2 種の MIC を比較すると, *S. pneumoniae* に対しては cefuzonam (CZON) と同等で, CAZ より優れており, *P. fluorescens* に対しては CAZ にやや劣るものの CZON に優る成績であった (Table 4)。有用性では, 極めて有用が 3 例, 有用が 5 例, やや有用が 3 例であった。

副作用は 1 例も認められなかった。投与前, 後の主要な臨床検査値を Table 5 に示した。臨床検査値異常は, GOT・GPT の上昇が 2 例に, ALP の上昇が 1 例に認められたが, 軽度であり, 無処置で 2 週間後に正常化した。

## III. 考察

呼吸器感染症はその起炎菌の耐性化などの要因もあり, 難治化, 重症化の傾向が強い。今回, 我々は, 基礎的には臨床分離株 122 株に対する本剤および対照薬剤の抗菌力を測定し, また臨床的には呼吸器感染症による入院患者に本剤による治療を試み, かつ, その臨床効果, 副作用について検討を行った。

基礎的検討では, *S. aureus* に対する cefluprenam の抗菌力は CPR と同等の良好な抗菌力を示し, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* および *Haemophilus* sp. に対しては, 各々 0.78 μg/ml, 0.05 μg/ml, 0.1 μg/ml および 0.2 μg/ml の低値で全株を阻止した。

Table 2. Clinical and bacteriological effect of cefluprenam

Case	Age Sex BW	Clinical Diagnosis Underlying diseases	Isolated organisms	Dose (g×times×days) (Total dose)	B.T. (°C)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Chest X-P	Evaluation		Ad. reaction or Lab. abnormality
										bacterio- logical	clinical	
1	64 M 45.5	Acute pneumonia Lung cancer	NF ↓ NF	1.0×2×14 (28g)	38.3 ↓ 36.5	11,200 ↓ 6,100	7.62 ↓ 0.35	84 ↓ 48	Improved	unknown	good	GOT 27→45→20 GPT 19→82→27
2	59 M 38.1	Acute pneumonia Lung cancer post-op Angina pectoris Anemia	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	1.0×2×14 (28g)	37.9 ↓ 36.8	8,300 ↓ 6,600	29.2 ↓ 4.90	47 ↓ 126	Markedly improved	eradicated	good	ALP 249→769 →236
3	40 M 60.0	Acute pneumonia Cerebral tumor post-op hemiplegia	NF ↓ NF	1.0×1×1 1.0×2×13 (27g)	37.4 ↓ 35.7	10,300 ↓ 4,900	9.97 ↓ 0.72	55 ↓ 14	Markedly improved	unknown	good	(-)
4	68 M 78.2	Acute pneumonia Arrhythmia Post cerebral hemorrhage symptom	<i>S. pneumoniae</i> ↓ No Sputum	1.0×2×9 (18g)	38.6 ↓ 36.0	8,700 ↓ 4,100	7.10 ↓ <0.2	18 ↓ 3	Markedly improved	eradicated	excellent	(-)
5	79 M 56.2	Acute pneumonia Bronchial asthma DM	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	1.0×2×11 (22g)	38.0 ↓ 36.2	16,200 ↓ 4,400	26.4 ↓ 0.38	99 ↓ 47	Markedly improved	eradicated	excellent	(-)
6	40 M 39.3	Acute pneumonia DM	NF ↓ NF	1.0×2×14 (28g)	37.0 ↓ 36.3	13,700 ↓ 8,000	16.2 ↓ 0.44	76 ↓ 70	Improved	unknown	good	GOT 19→35→63 →32 GPT 14→27→54 →38
7	68 M 59.0	Acute pneumonia (-)	NF ↓ NF	1.0×1×1 1.0×2×9 (19g)	37.4 ↓ 36.4	11,700 ↓ 5,900	2.74 ↓ 0.47	44 ↓ 19	Improved	unknown	good	(-)
8	61 M 70.5	Acute pneumonia DM Hypertension Chronic hepatitis	NF ↓ NF	1.0×1×1 1.0×2×10 (21g)	39.1 ↓ 36.0	4,600 ↓ 5,400	12.5 ↓ 0.23	54 ↓ 27	Markedly improved	unknown	good	(-)
9	28 M 101.3	Lung abscess DM Liver dysfunction	<i>S. dysgalactiae</i> ↓ No sputum	1.0×2×13 (26g)	37.6 ↓ 36.5	14,100 ↓ 6,300	9.06 ↓ <0.2	61 ↓ 9	Markedly improved	eradicated	good	(-)
10	71 M 57.3	Chronic bronchitis Old pulmonary tbc. Chronic respiratory failure Gastric ulcer	<i>P. fluorescens</i> ↓ (###) <i>P. fluorescens</i> (+)	1.0×2×11 (22g)	37.4 ↓ 36.4	8,500 ↓ 5,100	16.7 ↓ 2.61	80 ↓ 43	No change	decreased	good	(-)
11	69 M 49.1	Bronchiectasis Old cerebral infarction Cerebral aneurysm Anemia	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	1.0×2×11 (22g)	39.2 ↓ 36.4	15,000 ↓ 5,100	17.2 ↓ 0.64	77 ↓ 42	Improved	eradicated	excellent	(-)

DM: diabetes mellitus, NF: normal flora

また, *P. aeruginosa* に対しては, CAZ にやや優れる抗菌力を示した。この結果は, グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対する幅広い抗菌スペクトルはもとより, 呼吸器感染症重要菌に対する優れた抗菌力を裏付けたものと思われる。特に第三世代セフェム剤に共通した弱点である *S. aureus* ならびに *P. aeruginosa* に対する抗菌力が

増強され, 慢性気道感染症, 急性肺炎に十分威力を發揮するものと思われる。

臨床的検討では, 呼吸器感染症 11 例(急性細菌性肺炎 8 例, 肺化膿症 1 例, 慢性気管支炎 1 例, 気管支拡張症 1 例)に対し, 1 日 1 回 1.0 g を 9~14 日間投与した。臨床効果は, 11 例全例が有効以上であった。全国集計の報告<sup>1)</sup>では, 内科領域全体で 299 例中 248 例が有効以上で, 有効率 82.9% と, 良好なものであり, 我々の成績に一致するものであった。細菌学的効果は, 分離された *S. pneumoniae* 4 株, *S. dysgalactiae* 1 株の計 5 株は消失したが, *P. fluorescens* 1 株は減少であった。

副作用は, 全例に認められなかったが, 臨床検査値の異常変動として, 2 例に GOT・GPT の上昇が, 1 例に ALP の上昇が認められたが, いずれも軽微であり臨床上特に問題となるものではなかった。

以上の結果から, cefluprenam はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範囲で強い抗菌活性を有し, 臨床的にも高い有効率を示し, 安全性も高い薬剤であることが示唆されたものと思われる。

#### 文 献

- 1) 熊澤浄一, 島田 馨: 第 42 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム (III), E 1077, 福岡, 1994
- 2) Toyosawa T, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K, Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of E 1077, a novel parenteral cephalosporin. *Antimi-*

Table 3. Clinical efficacy classified by diagnosis

Clinical diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	8	2	6			8/8
Lung abscess	1		1			1/1
Chronic bronchitis	1		1			1/1
Bronchiectasis	1	1				1/1
Total	11	3	8	0	0	11/11 (100)

Table 4. MICs ( $\mu\text{g/ml}$ ) of cefluprenam, ceftazidime and cefuzonam against isolated organisms

Case no.	Isolated organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		cefluprenam	ceftazidime	cefuzonam
2	<i>S. pneumoniae</i>	0.20	0.39	0.10
4	<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0.025$	0.39	$\leq 0.025$
5	<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0.025$	0.39	$\leq 0.025$
9	<i>S. dysgalactiae</i>	$\leq 0.025$	0.20	$\leq 0.025$
10	<i>P. fluorescens</i>	1.56	0.78	3.13
11	<i>S. pneumoniae</i>	0.39	1.56	0.20

Table 5. Laboratory findings before and after administration of cefluprenam

Case		RBC ( $10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eos. (%)	Platelet ( $10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	377	11.9	11,200	0	41.2	27	19	175	9.5	0.63
	A	356	11.3	6,100	2.0	34.8	45	82	190	4.5	0.52
2	B	376	11.8	8,300	0	22.4	24	13	249	32.6	1.00
	A	292	9.2	6,600	2.2	46.6	16	8	571	11.2	0.73
3	B	409	11.0	10,300	1.8	30.0	19	17	173	13.0	0.89
	A	410	11.4	4,900	4.3	38.9	21	14	151	14.4	0.78
4	B	458	14.9	8,700	0.9	17.5	12	13	165	13.1	0.83
	A	406	13.3	4,100	2.8	21.8	14	16	131	9.3	0.79
5	B	455	13.4	16,200	0	27.7	13	15	196	18.2	0.78
	A	436	13.1	4,400	3.8	35.9	11	10	150	11.4	0.80
6	B	426	13.3	13,700	1.0	54.3	19	14	427	14.2	0.42
	A	345	11.1	8,000	2.2	51.8	63	54	348	10.8	0.37
7	B	352	10.5	11,700	0	30.2	12	11	122	13.4	0.62
	A	265	7.9	5,900	6.8	40.7	26	19	167	11.3	0.64
8	B	441	13.6	4,600	1.7	12.4	40	41	133	12.5	0.97
	A	410	12.8	5,400	1.8	23.2	44	51	125	12.9	0.92
9	B	538	16.2	14,100	1.0	31.7	20	44	182	10.3	0.53
	A	491	15.2	6,300	2.6	25.1	32	61	142	13.4	0.64
10	B	521	14.6	8,500	1.5	37.3	16	12	155	20.0	0.90
	A	464	13.2	5,100	6.5	39.5	14	10	133	12.6	0.78
11	B	320	9.8	15,000	2.0	51.5	5	4	105	15.1	1.21
	A	318	9.7	5,100	3.5	55.1	8	6	98	15.0	1.03

B: before treatment, A: after treatment

- crobin Agent Chemother 37: 60~66, 1993
- 3) Watanabe N, Hiruma R, Katsu K: *In vitro* evaluation of E 1077, a new cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. Antimicrob Agent Chemother 36: 589~597, 1992
  - 4) Hata K, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of E 1077, a novel parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. Antimicrob Agent Chemother 36: 1894~1901, 1992
  - 5) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy: 76~79, 1981
  - 6) 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
  - 7) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 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
  - 8) 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チンの臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 33: 1111~1124, 1980

## A fundamental and clinical study of cefluprenam in respiratory infections

Mitsuhide Ohmichi and Yohmei Hiraga

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

Michiko Hirakawa

Clinical Laboratories, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

The antimicrobial effects of a new cephem antibiotic, cefluprenam (CFLP), on pathogens as well as its clinical effects and utility were assessed as follows: The measured MIC<sub>50</sub> of CFLP of 122 isolated strains were: 0.78 µg/ml for 20 strains of *Staphylococcus aureus*, 0.1 µg/ml for 23 strains of *Streptococcus pneumoniae*, ≤0.025 µg/ml for 20 strains of *Escherichia coli*, 0.05 µg/ml for 20 strains of *Klebsiella pneumoniae*, 0.05 µg/ml for 20 strains of *Haemophilus* sp., 0.78 µg/ml for 19 strains of *Pseudomonas aeruginosa*. CFLP was administered at a dose of 1.0 g twice/day for 9–14 days to 11 patients, including 8 cases of acute pneumonia, 1 case each of lung abscess, chronic bronchitis and secondary infection to bronchiectasis. The clinical result was excellent in 3 cases and good in 8 cases. As for the bacteriological effect, 4 strains of isolated *S. pneumoniae* and 1 strain of *S. dysgalactiae* disappeared and 1 strain of *P. fluorescens* decreased. No side effect was observed in any of the cases. Abnormal laboratory findings were observed in 3 cases; elevation of S-GOT and S-GPT in two cases, elevation of ALP in one case.