

## 血液疾患合併の感染症に対する cefluprenam の臨床的検討

三宅 高義・福原 敬・石川 隆久・前川 勲

旭川市立旭川病院内科\*

新しく開発された注射用セファロスポリン系抗生物質 cefluprenam を血液疾患に合併した感染症に使用し、有効性と安全性を検討した。疾患の内訳は敗血症 1 例、敗血症疑い 4 例、急性咽頭炎 3 例、急性気管支炎 1 例、気管支肺炎 1 例であった。これらの症例に本剤 1 回 1.0 ないし 2.0 g を 1 日 2 回、6～19 日間点滴静注した。解析対象例 8 例の臨床効果は、著効 4 例、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。副作用としては皮膚発赤が 1 例に認められ、臨床検査値の異常変動としては好酸球増多・S-GPT 上昇および ALP 上昇が各 1 例に認められた。

**Key words:** cefluprenam, 敗血症

Cefluprenam (CFLP) はエーザイ株式会社で開発された注射用セファロスポリン系抗生物質である。CFLP はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広く、強い抗菌活性を有することが報告されている<sup>1-4)</sup>。

今回我々は、本剤を血液疾患に合併した感染症に使用し、その有効性および安全性を検討した。

対象症例は、平成 4 年 5 月から平成 5 年 3 月までに当科に入院し、本試験参加の同意が得られた感染症患者 10 例である (Table 1)。年齢は 21 歳～72 歳、男性 7 例、女性 3 例であった。

疾患の内訳は敗血症 1 例、敗血症疑い 4 例、急性咽頭炎 3 例、急性気管支炎 1 例、気管支肺炎 1 例であった。基礎疾患の内訳は急性骨髄性白血病 5 例、慢性骨髄性白血病急性転化 1 例、慢性骨髄単球性白血病 1 例、非ホジキンリンパ腫 3 例であった。

これらの症例に本剤 1 回 1.0 ないし 2.0 g を 100 ml の生理食塩水に溶解し 1 日朝・夕 2 回 30 分間かけて点滴静注した。投与期間は 6～19 日間、総投与量は 12～48 g であった。

本剤を使用した 10 例のうち、投与開始後に真菌性肺炎と判明した 1 例および原疾患の増悪例 1 例の計 2 例は臨床効果の判定から除外した。効果判定が可能であった 8 例の臨床効果は、著効 4 例、有効 1 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。起炎菌は 5 例 (1 例は投与後未検のため消長は不明) より 4 菌種 5 株が検出され *Enterococcus faecalis* 1 株および *Enterobacter cloacae* 1 株は消失し、*Staphylococcus epidermidis* 1 株および *Acinetobacter calcoaceticus* 1 株は存続した。細菌学的効果としては、消失 2 例、不変 2 例であった。

副作用としては皮膚発赤が敗血症疑いの 1 例に認められた。

本症例 (症例 4) はエノシタピン (BHAC) に対するア

レルギー症状として皮膚発赤を呈していたが、同剤中止後 CFLP 投与中において皮膚症状の軽快をみていた。しかし、CFLP 投与開始後 10 日目に発赤、痒みが再度増悪し、本剤投与中止により速やかに消退した。以上の経緯より、本剤使用と発赤発現との因果関係を『疑いあり』と判断した。

本剤投与前後における主要な臨床検査値を Table 2 に示した。CFLP 使用との因果関係が疑われた臨床検査値の異常変動は、2 例にのべ 3 件認められた。1 例は、ALP の軽度上昇、他の 1 例は好酸球の増多および S-GPT の軽度上昇でいずれも本剤の投与中止にて特別な処置を必要とせず正常値に復している。ともに、他に原因は考えられず本剤との因果関係を『疑いあり』と判定した。

本剤使用にて十分な臨床効果が得られなかった 3 例の経過を以下に示す。症例 1 は、重症の非ホジキンリンパ腫を基礎疾患に有する症例で熱発に対し fosfomycin (FOM) 使用にて経過中であったが静脈血培養にて FOM 耐性の *Enterococcus faecalis* が分離されたため効果が期待できないと判断し、CFLP に変更した。CFLP を 1 日 4 g、8 日間の使用にて全身状態の回復をみた。臨床効果は、CRP 8.4 と高値を示し、微熱を認めたためやや有効と判定したが、その後抗生物質の使用なく CRP 2.2 と軽快している。なお、本剤の有用性は『有用』と判定した。

症例 2 は、慢性骨髄単球性白血病を基礎疾患に有する敗血症疑いの症例で、高熱が続くため imipenem/cilastatin (IPM/CS) と clavulanic acid/ticarcillin (CVA/TIPC) を 8 日間併用したが効果が得られず、CFLP の使用となった。CFLP 1 日 4 g、11 日間の使用にても発熱等の臨床症状改善なく、FOM と flomoxef (FMOX) の併用に切り替えたが効果は得られなかった。

症例 8 は、重症の急性骨髄性白血病で、高熱を認めた

Table 1. Clinical and bacteriological effect of cefluprenam

No.	Age Sex	Diagnosis	Causative organisms	Dose(g×times×days)	B.T.	WBC	CRP	Evaluation		Adverse reactions Remarks
		Underlying diseases						bacteriol.	clinical	
1	72 M	Sepsis	<i>E. faecalis</i>	2.0×2×8	36.4	16,200	9.6	eradicated	fair	(-)
		NHL Interstitial pneumonia	↓ ND		↓ 36.0	↓ 12,500	↓ 8.4			
2	54 F	Sepsis (?)	(-)	2.0×2×11	38.1	82,600	2.4	unknown	poor	(-)
		MDS(CMMOL)			↓ 38.4	↓ 65,100	↓ 7.3			
3	40 M	Sepsis (?)	(-)	2.0×2×12	37.9	1,300	4.9	unknown	excellent	(-)
		CML·BC			↓ 37.0	↓ 1,400	↓ 0.6			
4	21 M	Sepsis (?)	(-)	1.0×2×10	39.0	9,500	10.9	unknown	good	Rash
		AML			↓ 36.2	↓ 2,400	↓ 0.2			
5	66 M	Acute pharyngitis	<i>E. cloacae</i> 2+	1.0×2×13	38.2	4,900	9.0	eradicated	excellent	(-)
		NHL	↓ NF		↓ 36.2	↓ 4,100	↓ 0.0			
6	31 F	Acute pharyngitis	<i>A. calcoaceticus</i>	2.0×2×10	38.4	1,000	3.7	unknown	excellent	ALP ↑
		AML	↓ ND		↓ 36.4	↓ 1,600	↓ 0.4			
7	37 M	Acute bronchitis	NF	2.0×2×8	39.4	2,900	17.0	unknown	excellent	Eosino ↑ GPT ↑
		NHL			↓ 37.0	↓ 3,100	↓ 0.8			
8	69 M	Bronchopneumonia	<i>S. epidermidis</i> 3+	1.0×2×8	39.4	4,000	3.5	unchanged	poor	(-)
		AML Senile dementia	↓ <i>S. epidermidis</i> 3+		↓ 39.0	↓ 6,600	↓ -			
9	62 F	Acute pharyngitis	<i>A. calcoaceticus</i>	1.0×2×19	37.8	5,600	2.7	unchanged	unevaluable	(-)
		AML	↓ <i>A. calcoaceticus</i>		↓ 37.2	↓ 1,600	↓ 0.7			
10	69 M	Sepsis (?) (Mycotic pneumonia)	ND	1.0×2×6	38.8	115,200	15.6	unknown	unevaluable	(-)
		AML			↓ 37.2	↓ 1,200	↓ 10.1			

NHL: Non hodgkin lymphoma

MDS: Myelodysplastic syndrome

CML·BC: Chronic myelogenous leukemia·Blast crisis

AML: Acute myelogenous leukemia

ND: not done NF: normal flora

ため sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), minocycline (MINO), FOM, clindamycin (CLDM), aztreonam (AZT), IPM/CS, piperacillin (PIPC), amikacin (AMK) 等の投与にて改善せず、本剤へ変更した。本剤 2g/日を 8 日間使用したが、解熱せず、また喀痰中の *S. epidermidis* が消失せず、投与を中止している。

以上、臨床効果が十分に得られなかった 3 症例のうち 1 例 (症例 1) は投与中止後に他の抗生剤を必要としなかった。また他の 2 例 (症例 2, 8) はいずれも他剤の併用無効例で本剤使用中止後に新たに使用した抗生剤にても効果が十分に得られていない難治症例であった。

以上、我々が検討した臨床成績ならびに報告されている抗菌力、体内動態、臨床成績の全国集計<sup>4)</sup>などを総合的

に評価し、本剤は敗血症など血液疾患に合併した難治な感染症に対して高い有用性が期待できる薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) Toyosawa T, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K, Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of E 1077, a novel parenteral cephalosporin. *Antimicrob Agent Chemother* 37: 60~66, 1993
- 2) 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
- 3) 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.

Table 2. Laboratory findings before and after administration of cefluprenam

No.		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	290	8.5	16,200	0	50.9	11	8	160	21.9	0.7
	A	341	10.3	12,500	1	44.3	11	23	130	18.0	0.9
2	B	174	5.1	82,600	1	4.5	31	30	58	9.7	1.1
	A	236	7.2	65,100	3	3.3	24	30	70	9.3	0.7
3	B	255	6.9	1,300	4	2.9	10	63	273	16.3	0.8
	A	272	7.8	1,400	1	4.6	13	34	166	18.0	0.8
4	B	361	11.6	9,500	0	34.8	15	13	136	10.2	0.8
	A	309	9.7	2,400	2	1.2	9	10	109	15.0	0.7
5	B	321	8.7	4,900	0	18.1	19	16	326	17.7	0.9
	A	286	8.1	4,500	0	18.0	10	6	180	16.2	1.0
6	B	222	7.1	1,000	0	1.2	22	60	125	8.7	0.7
	A	236	7.5	1,600	0	39.6	5	7	202	14.4	0.8
7	B	253	8.6	2,900	12	8.5	23	38	220	26.7	1.2
	A	216	7.3	3,100	22	9.9	28	62	256	9.6	0.8
8	B	270	8.4	4,000	3	11.1	33	67	179	13.6	0.7
	A	271	8.7	5,900	25	25.5	14	22	161	17.7	1.0
9	B	246	7.5	5,600	0	3.3	38	31	151	30.3	1.8
	A	265	7.9	1,600	0	5.3	24	31	174	47.4	1.8
10	B	238	8.9	115,200	0	0.6	44	44	851	41.5	1.7
	A	223	7.4	1,000	0	0.3	17	20	203	32.9	0.8

B: before, A: after

Antimicrob Agent Chemother 36: 1894~1901, 1992

新薬シンポジウム(3), E 1077, 福岡, 1994

4) 熊澤浄一, 島田 馨: 第 42 回日本化学療法学会総会,

## Therapeutic effectiveness of cefluprenam on infections associated with hematologic disorders

Takayoshi Miyake, Takashi Fukuhara, Takahisa Isikawa, Isao Maekawa

Department of Internal Medicine, Asahikawa Municipal Hospital

1-1-65 Kinseicho, Asahikawashi 070, Japan

The clinical efficacy and safety of cefluprenam (CFLP), a newly developed cephalosporin antibiotic, on infections associated with hematologic disorders were investigated in 1 patient with sepsis, 4 with sepsis suspected, 3 with acute pharyngitis, 1 with acute bronchitis and 1 with bronchopneumonia. CFLP was administered by intravenous drip infusion at a dose of 1.0 or 2.0 g twice a day for 6-19 days. Clinical responses were excellent in 4, good in 1, fair in 1 and poor in 2 cases. Skin rash was observed in 1 patient. Abnormal laboratory findings were observed in 2 patients.