

呼吸器感染症における新規注射用セフェム剤 cefluprenam の臨床的有用性に関する研究

宍戸 春美・永井 英明・川上 健司・山領 豪・高野 智子・林 孝二

国立療養所東京病院呼吸器科*

注射用セフェム剤 cefluprenam (CFLP) の臨床的有用性を呼吸器感染症 16 患者 18 エピソードにおいて検討した。結果として感染症とは確定できなかった 2 エピソードと基礎疾患重篤のため除外された 1 エピソードを除く 15 エピソードでの臨床効果は、著効 4 エピソード(肺炎 1 例, 気管支拡張症 1 例, び慢性汎細気管支炎 2 例), 有効 7 エピソード(肺炎 3 例, 肺膿瘍 1 例, 気管支拡張症 3 例), 無効 3 エピソード(肺炎 1 例, 肺膿瘍 1 例, び慢性汎細気管支炎 1 例) および判定不能 1 エピソード(気管支拡張症)であった。細菌学的効果は消失 7 株 (*Staphylococcus aureus* 1 株, *Streptococcus pneumoniae* 3 株, *Pseudomonas aeruginosa* 2 株, *Pseudomonas stutzeri* 1 株, 不変 3 株 (*Pseudomonas aeruginosa* 2 株, *Pseudomonas* sp. 1 株)であった。副作用は発疹 1 例, 嘔気と下痢の併発 1 例であった。臨床検査値異常は認められなかった。

Key words: cefluprenam, CFLP, 呼吸器感染症, 臨床評価

Cefluprenam (CFLP) は、エーザイ株式会社で新しく開発された注射用セフェム系抗生物質で、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* を含むグラム陽性菌から *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを示し、オキシイミノセファロsporin を除く β -ラクタマーゼに対して極めて安定である^{1,2)}。

今回、我々は本剤の呼吸器感染症における臨床的有用性を検討したので報告する。

対象は平成 3 年 8 月から平成 5 年 2 月までに国立療養所東京病院に入院し、臨床症状、胸部レントゲン写真所見、急性炎症反応に関する検査所見などから呼吸器感染症が疑われかつ、治験参画の同意が得られた患者 16 例の 18 感染エピソードである。疾患の内訳は肺炎 5 例, 肺膿瘍 2 例, 気管支拡張症 5 例, びまん性汎細気管支炎 3 例, 膿胸 1 例および結果として確定診断で感染症ではなかった 2 例である。

本剤の投与量は 1 回 1 g または 2 g で、100 ml または 250 ml の生理食塩水で溶解し、30 分から 120 分をかけて 1 日 2 回投与した。投与期間は 3 日間から 14 日間であった。

臨床効果の判定は、発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難などの臨床症状、急性炎症反応の推移起炎菌の消長などから総合的に検討し、著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair) および無効 (poor) の 4 段階で判定した³⁾。

随伴症状および臨床検査値の異常については、臨床症状の詳細な観察を行うとともに、血液学的検査、肝機能検査、尿検査などを実施し、日本化学療法学会の「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判

定基準」を参考に、異常の有無を検討した。

各症例の投与成績を Table 1 に示す。患者の年齢は 44 ~ 83 歳で平均 51.4 歳、性別は男性 16 例、女性 2 例であった。

基礎疾患の悪性リンパ腫重篤化のため効果判定除外とした 1 例 (症例 16) および結果として感染症とは確定できなかった 2 例 (症例 17, 18) を除く 15 例での臨床効果は著効 4 例 (肺炎 1 例, 気管支拡張症 1 例, び慢性汎細気管支炎 2 例), 有効 7 例 (肺炎 3 例, 肺膿瘍 1 例, 気管支拡張症 3 例), 無効 3 例 (肺炎 1 例, 肺膿瘍 1 例, び慢性汎細気管支炎 1 例), 判定不能 1 例 (気管支拡張症) で、有効率は 78.6% であった。無効と判定された症例についてみると、症例 1 は、基礎疾患に慢性気管支炎を有する緑膿菌肺炎であり、本剤 1 g, 1 日 2 回の点滴静注で 7 日間投与したが、症状の改善は見られなかった。本剤の投与中止後引き続き cefsulodin 1 回 1 g, 1 日 2 回の静注で 7 日間投与し、有効であったことから cefsulodin と本剤の緑膿菌に対する *in vitro* 抗菌力を考慮すると、本剤の 1 回量を 2 g としていれば有効となった可能性がある。緑膿菌感染症に対して本剤 1 回 2 g, 1 日 2 回の点滴静注で投与した 2 例 (症例 2, 12) では、いずれも起炎菌であった緑膿菌は消失し臨床的にも有効であった。本剤による緑膿菌呼吸器感染症に対する投与量は 1 回 2 g, 1 日 2 回の点滴静注が適切であると考えられる。症例 7 は肺膿瘍で 5 日間投与したが、症状は変化しなかった。本剤中止直後より、cefmenoxime (1 回 2 g, 1 日 2 回, 点滴静注) と piperacillin (1 回 2 g, 1 日 2 回, 点滴静注) を併用し、有効であった。本症例の起炎菌は不明であったが、*Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica* などの

* 〒204 東京都清瀬市竹丘 3-1-1

Table 1. Clinical summary of respiratory tract infection cases treated with ceftuprenam

No.	Age, Sex, B.W.	Diagnosis	Causative organisms	MIC	Daily dose Duration	Clinical effect	Side effect
		Underlying disease					
1	83, M, 43.8	Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i> 3+		1 g × 2 7 days	poor	(-)
		Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> 3+				
2	50, F, 53.6	Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i> 2+		2 g × 2 8 days	good	eruption
		Bronchiectasis	(-)				
3	64, M, 53.0	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> 2 × 10 ⁶		1 g × 2 14 days	excellent	(-)
		Bronchial asthma Chronic otitis media	(-)				
4	71, M, 52.5	Pneumonia	<i>S. aureus</i> 3+		1 g × 2 9 days	good	(-)
		pulmonary emphysema	(-)				
5	78, F, 35.3	Pneumonia	NF		1 g × 7 7 days	good	(-)
		Bronchiectasis	NF				
6	60, M, 64.5	Lung abscess	NF		2 g × 2 12 days	good	(-)
		(-)	NF				
7	66, M, 59.0	Lung abscess	NF		1 g × 2 5 days	poor	(-)
		Megaloblastic anemia	NF				
8	47, M, 54.0	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> 6 × 10 ⁸	12.5	2 g × 2 9 days	good	(-)
		(-)	<i>P. aeruginosa</i> 2 × 10 ⁶	6.25			
		(-)	<i>P. aeruginosa</i> 5 × 10 ⁸	12.5			
9	58, M, 57.5	Bronchiectasis	<i>P. stutzeri</i> 8 × 10 ⁸	>100	2 g × 2 13 days	good	(-)
		(-)	<i>P. aeruginosa</i> 3 × 10 ⁸	>100			
10	60, M, 56.0	Bronchiectasis	<i>Pseudomonas</i> sp. 3 × 10 ⁷		1 g × 2 3 days	unevaluable (for side effect)	nausea diarrhea
		(-)	<i>Pseudomonas</i> sp. 6 × 10 ⁵				
11	55, M, 50.6	Bronchiectasis	NF		1 g × 2 7 days	excellent	(-)
		(-)	NF				
12	44, M, unknown	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> 3+		2 g × 2 11 days	good	(-)
		(-)	<i>P. putida</i> 5 × 10 ⁸				
13	49, M, 61.0	DPB	<i>S. pneumoniae</i> 3+		1 g × 2 11 days	excellent	(-)
		(-)	(-)				
14	49, M, 61.0	DPB	<i>S. pneumoniae</i> 8 × 10 ⁸		1 g × 2 7 days	excellent	(-)
		(-)	(-)	≤0.025			
15	44, M, 60.5	DPB	NF		1 g × 2 3 days	poor	(-)
		(-)	NF				
16	58, M, 88.0	Left pyothorax			2 g × 2 14 days	exclusion (aggravation of malignant lymphoma)	(-)
		Malignant lymphoma Carcinoma of the colon					
17	72, M, 31.5	Pneumonia suspected			1 g × 2 6 days	exclusion (Epidermoid carcinoma)	(-)
		Chronic pulmonary emphysema					
18	73, M, 45.5	Fibrosis of the lung			1 g × 2 10 days	exclusion (pulse therapy of steroid)	(-)
		(-)					

嫌気性菌の関与が想定され、これらの菌種が産生するβ-ラクタマーゼにより本剤が不活化された可能性がある。

細菌学的効果を Table 2 に示す。10例10株の起炎菌

Table 2. Bacteriological response with cefluprenam

Organism	Eradicated	Decreased	Persisted	Superinfected	Eradication rate
<i>S. aureus</i>	1				1/1
<i>S. pneumoniae</i>	3				3/3
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1	1	2/4
<i>P. stutzeri</i>	1				1/1
<i>Pseudomonas</i> sp.		1			0/1
<i>P. putida</i>				1	
Total	7	2	1	2	7/10

が同定され、消失7株、減少2株、存続1株で、消失率70%であった。*Streptococcus pneumoniae*が単独の起炎菌であった3例では、全例で、起炎菌が消失し著効であった。交代菌（投与後出現菌）の2株はいずれも菌交代現象に留った。

副作用は発疹1例、嘔気と下痢の併発1例であったが、いずれも投与中止により消失した。本剤の多数例の集計でも発疹例の割合が多く⁴⁾、今回の症例においても2例に発現しているので、この点には今後とも注意が必要である。本剤投与前後の臨床検査成績を Table 3 に示す。臨床検査値は異常値が散見されたが、各症例の個体内変動の範囲内であり、薬剤に起因する異常とは考えられなかった。

Table 3. Laboratory findings before and after the treatment with cefluprenam

Case no.	Period	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelets (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU/l)	LDH (U)	γ-GTP (mg/dl)	LAP (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)
1	before	369	12.7	37.5	11,100	0	35.6	28	21	343	312	62	209	8.7	0.9	136	5.5	100	8.0	105
	after	340	11.3	34.2	9,900	0	29.9	53	29	220	322	41	154	10.1	0.7	135	4.9	97	15.3	74
2	before	392	12.1	36.9	11,400	0	44.5	25	8	185	566	27	120	8.2	0.7	142	4.5	102	4.2	98
	after	386	11.8	36.3	5,900	8	30.2	43	40	169	390	34	126	8.3	0.6	141	4.0	102	1.3	85
3	before	566	17.2	48.8	10,400	7	20.7	32	33	212	477	40	208	14.0	0.8	142	5.1	101	10.3	3
	after	560	16.8	48.7	7,700	13	31.1	37	41	235	567	75	242	13.5	0.9	142	5.9	104	0.8	2
4	before	501	16.5	49.4	7,000	5	32.1	28	25	304	509	211	293	15.4	0.9	144	4.8	100	9.5	32
	after	514	16.6	49.8	8,000	4	32.2	31	24	247	346	122	230	14.8	1.0	143	5.0	100	0.4	10
5	before	356	10.7	34.8	15,100	4	54.5	14	6	169	290	8	90	14.1	0.7	140	5.0	103	17.2	
	after	362	10.9	35.0	6,500	6	46.5	14	5	165	252	7	96	14.8	0.7	144	5.1	107	3.2	
6	before	400	13.1	39.4	7,900	5	26.4	21	10	187	273	39	140	9.5	0.8	139	4.2	103	2.4	110
	after	406	13.1	39.2	4,800	7	18.9	28	21	146	265	20	130	12.2	0.8	143	3.8	104	0.2	23
7	before	232	10.2	29.2	20,000		33.9	46	35	225	322	15	116	21.0	0.6				25.0	114
	after	213	8.9	26.3	9,900		50.2	33	23	215	331	15	113	5.6	0.5				22.9	
8	before	425	13.8	42.0	5,300	2	18.4	33	29	135	275	30	143	8.5	0.9	147	4.0	105	14.1	90
	after	440	13.9	44.1	7,400	1	22.3	24	11	155	241	12	106	8.9	0.6	142	4.2	98	1.5	50
9	before	579	18.2	54.8	10,300	7	34.0	20	6	153	334	20	148	9.7	0.8	138	4.9	97	1.6	
	after	568	17.9	54.1	8,900	6	25.7	9	12	137	310	19	149	7.9	0.8	142	5.3	94	0.8	
10	before	577	16.7	53.2	7,200	7	27.1	26	17	183	376	29	185	10.0	0.8	141	5.7	96	8.3	
	after	564	16.3	52.2	7,700	4	27.2	28	25	203	384	37	185	11.0	0.8	142	5.6	97	6.9	
11	before	398	12.6	36.8	13,600	1	23.9	19	15	206	305	9	96	13.9	0.6	140	4.3	104	7.6	
	after	451	13.9	42.6	6,000	6	26.2	39	25	213	302	9	108	13.7	0.6	140	4.6	104	0.4	
12	before	557	15.7	48.5	4,800	10	17.2	32	27	163	269	74	166	11.7	0.7	137	4.4	96	3.4	
	after	542	15.4	46.7	5,600	7	14.8	28	36	162	320	47	167	5.7	0.8	141	4.7	101	4.7	
13	before	508	15.2	45.5	12,200	4	31.8	20	16	287	349	57	216	13.5	1.1	138	4.2	102	21.5	
	after	501	15.0	45.7	5,500	7	33.6	23	18	183	353	22	150	9.8	0.8	142	4.4	106	0.3	
14	before	483	14.4	44.5	12,100	0	19.6	46	38	210	593	36	193	8.5	0.8	139	4.0	105	25.1	
	after	485	14.5	44.5	4,800	8	34.2	24	24	216	338	27	170	10.2	0.7	138	4.3	105	0.9	
15	before	520	14.7	46.1	10,200	0	50.9	15	11	197	385	18	116	9.4	0.7	140	4.2	98	7.2	
	after	501	14.0	43.7	12,000	2	37.2	19	9	169	384	21	117	14.9	0.7	139	4.3	100	22.8	
16	before	381	13.0	37.9	5,000		16.9	29	16	178	508	70	141	7.2	0.6	133	3.9	97	17.2	123
	after	358	12.1	34.9	6,700		16.7	49	18	199	1,071	62	136	3.2	0.5	138	3.1	98	13.5	135
17	before	360	10.3	31.8	37,500	0	57.5	28	22	210	373	80	175	19.0	0.6	133	4.5	98	14.7	98
	after	297	8.7	26.6	32,400	1	51.2	24	15	204	260	42	117	14.8	0.6	134	4.8	99	14.8	127
18	before	439	13.6	40.5	11,100	7	20.4	42	26	212	430	13	98	11.7	0.6	136	4.0	101		
	after	402	12.4	37.3	10,600	5	21.5	36	13	174	341	11	85	1.7	0.5	139	3.8	103		

以上の成績と考察から、CFLPは急性、慢性を問わず、呼吸器感染症に対して有用性の高い薬剤であり、first choiceの注射用セフェム剤のひとつであると結論される。

文 献

- 1) 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
- 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. *Antimicrob Agent Chemother.* 37: 60~66, 1993
- 3) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本真志, 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の効果判定に関する研究。 *Chemotherapy* 34: 316~330, 1986
- 4) 島田 馨: 新薬シンポジウム E-1077。第42回日本化学療法学会総会, 福岡, 1994

Clinical evaluation of cefluprenam in respiratory tract infections

Harumi Shishido, Hideaki Nagai, Kenji Kawakami,
Takeshi Yamaryo, Tomoko Takano, Koji Hayashi

Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital
3-1-1 Takeoka Kiyose, Tokyo 204, Japan

We studied the clinical usefulness of cefluprenam (CFLP), a newly semi-synthesized injectable cephem antibiotic, on 18 infection episodes of 16 patients with respiratory tract infections. The clinical efficacy was evaluable on 15 episodes, and was excellent in 4, good in 7, and poor in 3. In 1 infection episode, it was unevaluable because of side effect. The causative organism was eradicated in 7, decreased in 2, and no change in 2. Side effect was observed in 2, eruption in 1 and nausea and diarrhea in 1. No abnormal laboratory findings were noticed. These results suggested that CFLP is one of the most useful antibiotics for the treatment of respiratory tract infections.