

Cefluprenam の *in vitro* 抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡辺 彰・徳江 豊¹⁾・高橋 洋・庄司 聡
 菊地 宏明・本宮 雅吉²⁾・貫和 敏博

東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科*

¹⁾ 現: 国立がんセンター中央病院臨床検査部, ²⁾ 現: 仙台通信病院内科

本田 芳宏・中井 祐之

仙台厚生病院内科

佐藤 和男

佐藤病院内科

長井 弘策

古川市立病院内科

中村 俊夫

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院内科

新規注射用セフェム系抗生物質の cefluprenam (CFLP) の呼吸器由来 6 菌種に対する抗菌力を ceftazidime (CAZ), cefpirome (CPR), flomoxef (FMOX) と比較すると共に呼吸器感染症 15 例に対する臨床効果, 細菌学的効果ならびに安全性を検討して, 臨床的位置付けを考察した。 *Staphylococcus aureus* (MSSA および MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* および *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は対象 3 剤と同等か 2 ~ 4 倍強かった。 *Serratia marcescens* に対する抗菌力は CPR の 1/2 であるが, CAZ より 2 倍強かった。肺炎 4 例, 肺化膿症 1 例, 気管支拡張症二次感染 8 例, びまん性汎気管支炎 1 例, 肺癌+感染 1 例の計 15 例に CFLP を 1 回 1 ~ 2 g, 1 日 2 回, 4 ~ 14 日間投与し, 判定可能の 14 例中著効 1 例, 有効 9 例, やや有効 1 例, 無効 3 例, 有効率は 71.4%であった。投与前に *Streptococcus pneumoniae* 1, *Moraxella catarrhalis* 1, *Haemophilus influenzae* 1, *E. coli* 1, *P. aeruginosa* 2 の計 6 株が分離され, 治療後に *P. aeruginosa* 1 株以外の 5 株が消失した。発熱, 発疹・GPT の上昇・白血球数の減少, LAP 上昇, Hb と Ht の低下が各々 1 例ずつに見られ, 投与終了後いずれも改善した。CFLP は呼吸器領域を含む種々の感染症に対する有力な第一次選択薬剤と考えられる。

Key words: cefluprenam, 抗菌力, 呼吸器感染症

エーザイ株式会社で創製された cefluprenam (CFLP) は 7-ACA の 3 位側鎖にカルバモイルメチルプロペニル基, 7 位側鎖にアミノチアジアゾール基とフルオロメトキシイミノ基を配した注射用セフェム系抗生物質である¹⁾。本剤は *Staphylococcus aureus* や *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌から *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有すると共に, 各種の β -lactamase にも安定である^{1,2)}, とされる。 *In vivo* においても優れた感染防御効果が見られ^{1,3)}, 前臨床試験でも臨床的有用性が示唆された。

今回我々は, 呼吸器由来の種々の臨床分離病原細菌に対する CFLP の抗菌力を他剤と比較検討すると共に, 呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果, 細菌学的効果および副作用を検討し, 臨床適応について考察した。

I. 対象と方法

1. 抗菌力の検討

MIC 2000 システムによる微量液体希釈法で CFLP, ceftazidime (CAZ), cefpirome (CPR) および flomoxef (FMOX) の MIC を測定した。対象は 1991, 92 年に当研究所附属病院と仙台厚生病院で分離された methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), methicillin-resistant

S. aureus (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa* の各 20 株と *Enterobacter cloacae* 18 株の計 138 株である。各薬剤の倍数希釈系列を Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) で作成してマイクロプレートに 0.1 ml ずつ分注し, MHB で 37°C, 20 時間前培養した被検菌の 10 倍希釈液を 0.0015 ml ずつ接種した。接種菌量はグラム陽性菌が 10⁵CFU/ml, グラム陰性菌が 10⁶CFU/ml である。37°C で 20 時間培養し, 各ウェル内の混濁を観察して感受性を判定した。

2. 臨床例の検討

1) 対象と薬剤投与方法・量

平成 4 年 5 月～平成 5 年 3 月に当科に入院した呼吸器感染症患者で同意の得られた 15 例に CFLP を投与した。内訳は肺炎 4 例, 肺化膿症 1 例, 気管支拡張症二次感染 8 例, びまん性汎細気管支炎 1 例, 肺癌+感染 1 例である。有意病原細菌が分離されなかった例は膿性痰の出現や白血球数増多, CRP 陽性化等の所見から細菌感染症と診断した。年齢は 20～80 歳(平均 61.5 歳), 体重は 38.7～65 kg (平均 50.7 kg) であり, 男女比は 10 対 5 であった。CFLP の 1 回投与量は 1 g が 12 例, 2 g が 3 例であり, 投与回数はいずれも 2 回である。投与日数は 4～14 日, 平均 11.2 日であり, 総投与量は 8～56 g, 平均 26.9 g であった。

2) 臨床効果判定の基準

臨床症状・所見(咳嗽, 喀痰, 発熱, 胸痛, 呼吸困難, 胸部ラ音等)と検査成績(細菌学的成績, 赤沈値, 白血球数, CRP, 胸部線写真所見等)の改善を指標に臨床効果判定基準を次のように設定した。著効は喀痰から病原細菌が消失し, 投与開始 3 日以内の症状・所見の改善が速やかに明確な例およびこれに準ずる例とし, 有効は喀痰から病原細菌が消失あるいは著明に減少し, 症状・所見の改善を投与開始 5 日以内に認め得た例およびこれに準ずる例とした。やや有効は細菌学的効果はあるが症状・所見の改善が少ない例及び細菌学的効果はないが投与開始 1 週間以内に症状・所見の改善が得られた例として, 無効は細菌学的にも臨床的にも改善の認められない例および悪化した例とした。細菌学的効果の不明確な症例も上記に準じた効果判定を行った。

II. 成績

1. 抗菌力

各薬剤の MIC の分布範囲と MIC₅₀, MIC₉₀ を Table 1 に示した。MSSA と MRSA に対する CFLP の抗菌力は FMOX と CPR より 2 倍, CAZ より 8～16 倍強かった。*E. coli* と *K. pneumoniae* に対しては CPR や FMOX と同等で CAZ の約 2 倍の抗菌力を示した。*E. cloacae* に対する CFLP の抗菌力は CPR の 2 倍であり, CAZ より 8 倍強かった。*S. marcescens* に対する CFLP の抗菌力は CPR の 1/2 であるが, CAZ より 2 倍強かつ

Table 1. MIC ranges, MIC₅₀ and MIC₉₀ of cefluprenam, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime, ceftazidime against 20 strains each of seven different species

Species	Agent	MIC (μg/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> [MSSA*]	cefluprenam	0.25~1	0.5	1
	ceftazidime	4~8	8	8
	ceftazidime	0.25~4	1	1
	flomoxef	0.5~1	1	1
<i>S. aureus</i> [MRSA**]	cefluprenam	0.25~64	8	32
	ceftazidime	4~>128	64	>128
	ceftazidime	0.25~64	8	64
	flomoxef	0.5~64	16	64
<i>E. coli</i>	cefluprenam	≤0.063~0.5	≤0.063	≤0.063
	ceftazidime	≤0.063~1	≤0.063	0.25
	ceftazidime	≤0.063~0.125	≤0.063	≤0.063
	flomoxef	≤0.063~1	≤0.063	0.25
<i>K. pneumoniae</i>	cefluprenam	≤0.063~0.125	≤0.063	≤0.063
	ceftazidime	≤0.063~0.5	≤0.063	0.25
	ceftazidime	≤0.063~0.5	≤0.063	0.25
	flomoxef	≤0.063~0.25	≤0.063	≤0.063
<i>E. cloacae</i> ***	cefluprenam	≤0.063~1	≤0.063	0.5
	ceftazidime	≤0.063~8	0.25	4
	ceftazidime	≤0.063~2	0.125	1
	flomoxef	0.25~128	8	64
<i>S. marcescens</i>	cefluprenam	≤0.063~8	0.125	2
	ceftazidime	≤0.063~8	0.25	2
	ceftazidime	≤0.063~16	≤0.063	4
	flomoxef	0.5~>128	32	128
<i>P. aeruginosa</i>	cefluprenam	≤0.063~8	0.5	4
	ceftazidime	0.5~16	1	4
	ceftazidime	0.25~32	2	8
	flomoxef	4~>128	128	>128

* MSSA: methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*

** MRSA: methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

*** *E. cloacae*; 18 strains

た。CFLP の *P. aeruginosa* に対する抗菌力はもっとも優れ, CAZ の 2 倍, CPR の 4 倍であった。

2. 臨床成績

1) 臨床効果: Table 2 に症例の一覧を示し, Table 3 に疾患別の総合臨床効果を示した。症例 15 は本剤投与開始後に胸部線路上の陰影が陳旧性病変であり, 感染症状・所見も不明確であることが判明したので効果判定から除外した。14 例で臨床効果を判定したが, 著効 1 例, 有効 9 例, やや有効 1 例, 無効 3 例であり, 有効率は 71.4 %であった。

2) 細菌学的効果: Table 4 に菌種別細菌学的効果を示した。本剤投与前に *Streptococcus pneumoniae* 1 株, *Moraxella catarrhalis* 1 株, *Haemophilus influenzae* 1 株, *E. coli* 1 株及び *P. aeruginosa* 2 株の計 6 株が分離され, 本剤投与後には *P. aeruginosa* の 1 株を除く 5 株が消失した。

3) 症例: 以下に代表的な症例を示す。

[症例 2] 66 歳, 男, 41 kg, 急性肺炎

Table 2. Therapeutic effects of cefluprenam on respiratory tract infection

No.	Age(yrs) Sex B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease	Daily dose × duration (Total dose)	Clinical response (before/after)					Clinical effect	Adverse reaction
				isolated organism ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ($^{\circ}\text{C}$)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	WBC (/mm ³)		
1 ¹⁾	38 M	Pneumonia	1.0 g×2/day × 9 days	NF	36.7	48	6.5	6,200	good	Rash WBC ↓ GPT ↑
	58	(-)	(18 g)	NF	36.0	16	0.5	2,700		
2 ¹⁾	66 M	Pneumonia	1.0 g×2/day × 7 days	NF	37.7	58	22.8	11,000	good	Hb ↓ Ht ↓
	41	Gallstone disease	(14 g)	NF	36.6	50	3.1	9,200		
3 ¹⁾	56 M	Pneumonia	1.0 g×2/day × 4 days	NF	39.8	55	10.6	6,500	poor	-
	61	(-)	(8 g)	NF	38.8	46	12.9	6,600		
4 ¹⁾	55 F	Lung abscess	1.0 g×2/day × 14 days	NF	37.9	51	9.2	6,100	good	-
	65	Bronchial asthma	(28 g)	NF	36.6	22	0.6	8,000		
5 ¹⁾	70 M	Bronchiectasis+infection	1.0 g×2/day × 14 days	<i>E. coli</i>	36.6	7	7.7	7,600	excellent	-
	39	Cardiomyopathy	(28 g)	NF	36.6	6	<0.5	6,000		
6 ¹⁾	80 F	Bronchiectasis+infection	1.0 g×2/day × 12 days	<i>P. aeruginosa</i>	36.8	100	11.5	7,100	good	-
	48	Bronchiectasis	(22 g)	NF	38.8	61	1.8	5,900		
7 ²⁾	75 M	Bronchiectasis+infection	1.0 g×2/day × 14 days	<i>S. pneumoniae</i> ≤0.05	39.2	109	19.8	9,000	good	-
	46	Bronchiectasis	(28 g)	NF	36.4	102	1.8	4,900		
8 ²⁾	79 M	Bronchiectasis+infection	1.0 g×2/day × 14 days	NF	37.9	90	19.5	8,500	good	-
	54	Bronchiectasis	(28 g)	NF	36.2	18	1.1	7,400		
		Sinus insufficiency syndrome								
9 ²⁾	60 M	Bronchiectasis+infection	1.0 g×2/day × 14 days	<i>H. influenzae</i> 0.1	38.1	70	18.1	7,400	good	-
	49	Bronchiectasis	(28 g)	ND	36.2	30	0.3	6,000		
10 ²⁾	73 F	Bronchiectasis+infection	2.0 g×2/day × 14 days	<i>M. catarrhalis</i> 1.56	37.8	40	6.9	10,200	good	-
	45	Bronchial asthma	(56 g)	NF	36.8	15	0.4	5,900		
11 ²⁾	20 M	Bronchiectasis+infection	2.0 g×2/day × 7 days	NF	40.0	72	10.8	10,700	poor	-
	62	Bronchiectasis	(28 g)	NF	39.2	54	5.0	11,000		
12 ²⁾	54 M	Bronchiectasis+infection	2.0 g×2/day × 14 days	NF	37.2	98	4.4	8,200	good	-
	56	Bronchiectasis	(56 g)	NF	36.8	21	0	4,700		
13 ¹⁾	60 F	Acute exacerbation of DPB	1.0 g×2/day × 5 days	<i>P. aeruginosa</i>	38.4	84	7.5	7,800	poor	LAP ↑
	47	DPB	(10 g)	<i>P. aeruginosa</i>	36.8	80	8.6	4,800		
14 ¹⁾	60 M	Lung cancer+infection	1.0 g×2/day × 12 days	NF	37.8	38	3+	17,500	fair	Drug fever
	44	Lung cancer	(23 g)	NF	36.2	23	2+	22,400		
15 ¹⁾	76 F	Pneumonia (old pulm. tbc)	1.0 g×2/day × 14 days		36.7	69	0.3	4,900	excluded from evaluation	-
	47	(-)	(28 g)		36.1	38	0.4	3,900		

B.W.: body weight, D.M.: diabetes mellitus, Tbc: tuberculosis, DPB: diffuse panbronchiolitis, ND: not detected, NF: normal flora

¹⁾ patients in late phase II study

²⁾ patients in dose-finding study

Fig. 1 に臨床経過を示した。平成 4 年 9 月 17 日に咳、痰、右背部痛が出現し、同月 22 日に近医を受診して胸部 X 線写真で右中～下肺野に浸潤影が認められ、肺炎とし

て同月 24 日に当科を紹介され、入院した。喀痰から有意菌は分離されなかったが、同日より本剤の 1 回 1g、1 日 2 回の投与を開始したところ、5 日後には臨床症状がほ

Table 3. Clinical efficacy of cefluprenam on respiratory tract infections

Diagnosis	Number of cases	Clinical effect			
		excellent	good	fair	poor
Total	14	1	9	1	3
Pneumonia	3		2		1
Lung abscess	1		1		
Bronchiectasis+infection	8	1	6		1
Lung cancer+infection	1			1	
Diffuse panbronchiolitis	1				1

Table 4. Bacteriological effects of cefluprenam

Organism isolated	Number of strains	Bacteriological effect		
		eliminated	diminished	unchanged
Total	6	5	0	1
<i>S. pneumoniae</i>	1	1		
<i>M. catarrhalis</i>	1	1		
<i>H. influenzae</i>	1	1		
<i>E. coli</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	2	1		1

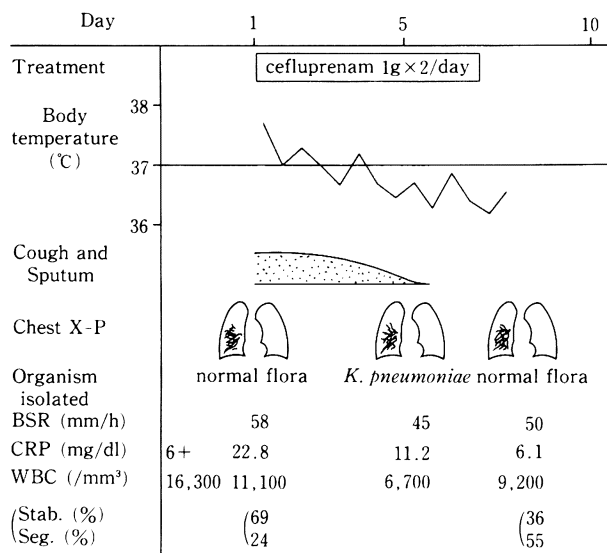


Fig. 1. Clinical course of case no. 2 (66 years old, male, 41kg) with acute pneumonia.

とんど消失し、検査成績の改善も得られて有効と判定した。

〔症例 6〕 80 歳，女，47.8 kg，気管支拡張症+感染

Fig. 2 に臨床経過を示した。平成 4 年 3 月から気管支拡張症にて当科外来に通院していた。同年 10 月 1 日から発熱，喀痰量の増加を認め，10 月 5 日に外来を受診した。白血球数の軽度増加と好中球核左方移動，CRP 上昇を認めると共に喀痰から *P. aeruginosa* を多量分離した。同日より本剤の 1 回 1g，1 日 2 回の投与を開始したところ，症状・所見の順調な改善と共に *P. aeruginosa* の消失が得られ，有効と判定した。

〔症例 7〕 75 歳，男，45.5 kg，気管支拡張症+感染

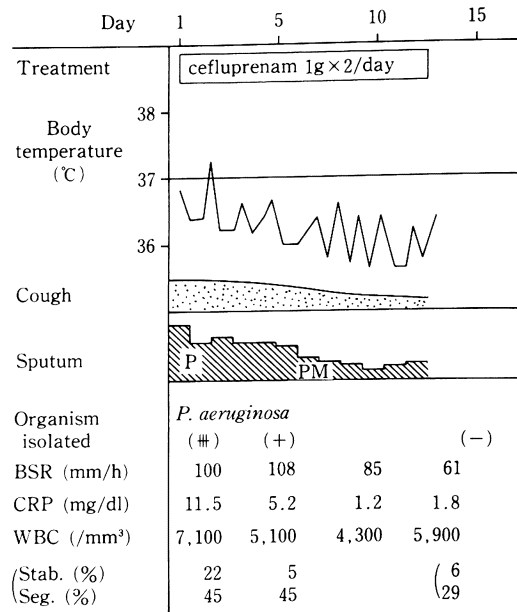


Fig. 2. Clinical course of case no. 6 (80 years old, female, 47.8 kg) with bronchiectasis plus infection.

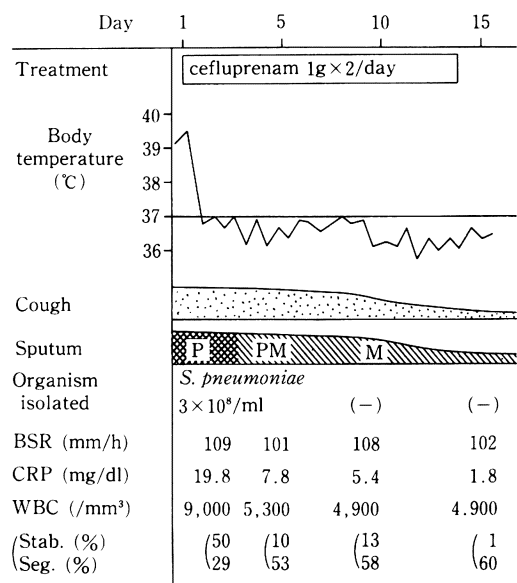


Fig. 3. Clinical course of case no. 7 (75 years old, male, 45.5 kg) with bronchiectasis plus infection.

Fig. 3 に臨床経過を示した。以前から気管支拡張症として通院中であつたが，平成 5 年 1 月 12 日から 39℃ 台の発熱と共に咳，膿性痰が増強し，1 月 16 日当科を受診した。白血球数の軽度増加と著明な核左方移動，CRP 上昇を認めると共に喀痰から *S. pneumoniae* を分離した。同日より本剤の 1 回 1g，1 日 2 回の投与を開始したところ，症状・所見と検査成績の改善と共に *S. pneumoniae* の消失が得られて有効と判定した。

4) 副作用: 本剤投与に伴う異常反応を検討した。症例1で投与8日目に発疹が出現したが、投与中止後に消失した。また、症例14では投与12日目に発熱が出現し、投与中止後に速やかに消失した。Table 5に臨床検査値の推移を示した。症例1(発疹例)では白血球数減少とGPT上昇が見られたが、投与中止後改善した。症例2の

ヘモグロビンとヘマトクリットの減少は一過性であり、投与を継続して前値に回復した。症例13でLAPの上昇(37→61 IU/L)が見られたが、投与終了後正常化した。症例2をも含めて、これらの検査値の変動については本剤の投与が関連している可能性をまったく否定することはできず、異常値として取り上げた。

Table 5. Laboratory findings before and after administration of cefluprenam

No.	Age(yrs) Sex B. W. (kg)	Laboratory findings (before/after)									
		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eo. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-p (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-C (mg/dl)
1	38 M	518	15.5	36.0	6,200	0	13	10	208	11.6	1.0
	58	473	14.2	30.7	<u>2,700</u>	2.0	39	<u>48</u>	166	10.2	1.0
2	66 M	401	14.3	13.3	11,100	0	26	23	—	9.4	0.6
	41	381	13.0	40.6	9,200	0	24	30	—	6.1	0.5
3	56 M	430	14.1	18.2	6,500	0	34	30	—	21.1	1.1
	61	405	13.1	21.1	6,600	—	—	—	—	—	—
4	55 F	442	13.4	13.9	6,100	1.0	27	29	—	10.7	—
	65	438	13.1	19.1	8,000	0	15	22	—	16.4	0.6
5	70 M	508	15.1	25.1	7,600	0	26	14	221	16	0.8
	39	483	14.4	30.6	6,000	3.0	21	15	156	14	0.7
6	80 F	387	11.8	23.7	7,100	0	16	7	134	19	0.9
	48	388	11.5	16.0	5,900	1.0	16	7	102	12	0.7
7	75 M	394	13.0	14.6	9,000	2.0	79	36	296	19.9	1.1
	46	379	12.8	17.1	4,900	1.0	42	29	242	15.1	0.8
8	79 M	381	10.9	19.4	8,500	2.0	16	12	67	16	0.9
	54	423	12.2	22.6	7,400	5.0	16	12	72	16	0.7
9	60 M	359	10.8	17.8	7,400	0	12	7	112	8.3	0.6
	49	397	12.1	16.9	6,000	3.0	16	15	141	10.8	0.6
10	73 F	343	12.1	15.5	10,200	1.0	37	25	5.5(KA)	11	0.8
	45	370	12.7	17.0	5,900	5.0	18	12	4.0	17	0.9
11	20 M	461	13.6	23.2	10,700	4.0	25	24	192	17.7	0.9
	62	455	13.4	26.1	11,000	5.0	26	20	161	8.1	1.0
12	54 M	423	13.9	23.2	8,200	1.0	21	14	167	15.8	0.5
	56	457	14.5	25.5	4,700	3.0	30	27	171	12.9	0.7
13	60 F	461	13.0	31.7	7,800	3.0	14	11	235	14	1.0
	47	422	11.7	23.8	4,800	3.0	30	31	183	7	0.9
14	60 M	450	13.8	34.0	17,500	2.0	—	—	—	—	—
	44	414	12.8	36.4	22,400	2.5	19	16	218	12	0.7
15	76 F	402	11.8	26.2	4,900	3.0	25	13	—	19.7	0.6
	47	388	11.3	16.6	3,900	5.0	35	27	—	15.4	0.6

B.W.: body weight, Underline: abnormal value, NT: not tested

Ⅲ. 考 察

CFLPがその化学構造上、7-ACAの7位側鎖の一部にアミノチアジアゾール基を有する点はcefclidinやcefzopranと同様であるが、同じ7位側鎖にはフッ素原子を有するフルオロメキシイミノ基を新規に配している。また、3位側鎖にはcefclidinの3位側鎖に似たカルバモイルメチルプロペニル基を有しており、これらによりグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範な菌種に対する抗菌力が強化されると共に各種 β -lactamaseに対する安定性も獲得したとされる^{1,2)}。一方、体内動態の面では他の第3世代セフェム系抗生物質と大きな相違はないものの、CAZよりわずかに有利な体内動態成績が得られている¹⁾。これらの特徴が、特に起炎菌の分布構成が複雑化している院内発症型感染症⁴⁾などを中心とする臨床の場で、どのように発揮されるか検討に値する問題と思われる。

今回我々は、呼吸器由来の種々の臨床分離病原細菌に対するCFLPの抗菌力を他剤と比較検討すると共に、呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果、細菌学的効果および副作用を検討し、臨床適応について考察した。

我々の基礎的な検討では、*S. aureus* (MSSA および MRSA) と *S. marcescens* を除く腸内細菌科の菌種および *P. aeruginosa* に対する抗菌力は対照の CAZ, CPR および FMOX と同等か 2 ~ 4 倍強かった。*S. marcescens* に対する抗菌力は CPR の 1/2 であるが、CAZ より 2 倍強かった。すなわち、全般的な抗菌力は CAZ のみならず CPR よりも優れており、特に *S. aureus* から *P. aeruginosa* までに至る広範な優れた抗菌力からは臨床的有用性を期待できるものと思われた。

臨床的な検討では、急性型から慢性型までの広範囲な呼吸器感染症に対して本剤を投与したが、気管支拡張症

を中心として慢性気道感染症例の多いことが特徴であった。また肺癌に合併する感染症例も 1 例含まれた。その結果、有効率自体はやや低い 71.4% という成績であったが、中等症以上の例が多いためと思われた。しかし、治療前に分離された推定起炎菌 6 株のうちで、*P. aeruginosa* の 1 株以外の 5 株は治療により菌消失を得ており、満足すべき成績であった。ただし、我々の症例における副作用と臨床検査値異常の出現率はやや高い数字であると思われた。全国集計成績¹⁾でも副作用が 4.6%、臨床検査値異常が 10.5% の出現率であり、CPR をはじめとして近年開発された他のセフェム系薬剤と比較しても比較的高い部類に入る⁵⁾ので、今後とも注意深い観察が必要であると思われた。

以上、CFLP の臨床的位置付けを考察するために基礎的・臨床的な検討を行った。その結果、本剤は呼吸器領域を含む各種感染症に対する第一次選択として使用できる有用な薬剤と思われたが、安全性を含めて今後とも注意深い観察が必要と思われた。

文 献

- 1) 熊澤淨一, 島田 馨: 第 42 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。E 1077。福岡, 1994
- 2) Watanabe N, Hiruma R, Katsu K, : *In vitro* evaluation of E 1077, a new cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 589~597, 1992
- 3) Toyosawa T, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K, Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of E 1077, a novel parenteral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 60~66, 1993
- 4) 渡辺 彰: 最近の院内感染分離株の特徴。総合臨床 42: 1971~1976, 1993
- 5) 渡辺 彰: 新しいセフェム系抗生剤 (cefpirome, cefepime, cefozopran および cefclidin) の使い方と注意点。Medical Practice 11: 671~678, 1994

In vitro antimicrobial activity and therapeutic efficacy of cefluprenam
in the treatment of respiratory tract infections

Akira Watanabe, Yutaka Tokue¹⁾, Hiroshi Takahashi, Satoru Shoji,
Hiroaki Kikuchi, Masakichi Motomiya²⁾, Toshihiro Nukiwa

Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
Seiryomachi 4-1, Aoba-Ku, Sendai 980, Japan

Present Address ¹⁾ Department of Clinical Laboratory, National Cancer Center Chuo Hospital

²⁾ Department of Medicine, Sendai Teishin Hospital

Yoshihiro Honda and Yushi Nakai

Department of Medicine, Sendai Kosei Hospital

Kazuo Sato

Department of Medicine, Sato Hospital

Kousaku Nagai

Department of Medicine, Furukawa Municipal Hospital

Toshio Nakamura

First Department of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital,
St. Marianne University School of Medicine

The *in vitro* antimicrobial activity of cefluprenam (CFLP), a novel parenteral cephalosporin developed in Japan, and its therapeutic efficacy in the treatment of respiratory tract infections were evaluated. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of CFLP, cefpirome (CPR), ceftazidime (CAZ) and flomoxef (FMOX) against a total of 138 strains consisting of six different species: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* were determined by the micro-broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system. As shown by MICs, CFLP was more active than reference antibiotics against MSSA, MRSA, *E. cloacae* and *P. aeruginosa*. CFLP was more active than CAZ, and as active as CPR and FMOX against *E. coli* and *K. pneumoniae*. Against *S. marcescens* CFLP was more active than CAZ, but less active than CPR. A dose of 1g (12 cases) and 2g (3 cases) respectively of CFLP was given daily to a total of 15 patients for 4 to 14 days (mean: 11.2 days): 4 patients with pneumonia, 8 patients with infection associated with bronchiectasis, and one patient each with lung abscess, diffuse panbronchiolitis and infection associated with lung cancer. The clinical effects were excellent in one patient, good in nine patients, fair in one patient and poor in three patients (efficacy rate: 71.4%). One case was excluded from clinical evaluation because signs and symptoms of infection were not clear. Six strains were identified as causative organisms: Two strains of *P. aeruginosa* and one strain each of *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* and *E. coli*. CFLP eradicated all of them except for one strain of *P. aeruginosa*. Drug fever, drug exanthema and elevation of s-GPT as well as leucocytopenia, elevation of LAP, and a decrease of Hb and Ht were observed in one patient each. All of these adverse effects disappeared after completion of therapy. From the above results, we conclude that CAZ is a useful antibiotic for parenteral use as a first choice in the treatment of respiratory tract infections.