

呼吸器感染症に対する cefluprenam の基礎的、臨床的検討

山田 保夫・中村 敦・児島 康浩・武内 俊彦

名古屋市立大学医学部第1内科学教室*

加藤 錠一・吉友 和夫・鳥居 正芳

愛知県立尾張病院内科

林 嘉光・伊藤 剛

春日井市民病院呼吸器科

新しいセファロsporin系の注射剤 cefluprenam (CFLP) について基礎的および臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 抗菌力: CFLP について臨床分離の7菌種181株に対するMICを測定し, ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX) の成績と比較した。その結果, *Staphylococcus aureus* の抗菌力はCAZより優れていたがFMOXとは同程度であった。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* ではCAZ, FMOXより優れていた。*Serratia marcescens* ではFMOXより優れていたが, CAZと同程度であった。*Pseudomonas aeruginosa* では対照薬よりやや優れていたが, 十分な抗菌力を示さなかった。

2) 臨床的検討: CFLP を呼吸器感染症10例(肺炎5例, 肺化膿症1例, 気管支拡張症2例, 慢性肺気腫の二次感染1例, 肺線維症の急性増悪1例)に使用した。判定不能の1例を除外した9例中, 著効2例, 有効5例, 無効2例であった。細菌学的効果では, 分離された *S. aureus* 1株, *Haemophilus influenzae* 2株, *P. aeruginosa* 1株はすべて除菌された。副作用では, 本剤によると思われる発疹と下痢が各1例にみられたが, 便培養にて有意な細菌を検出せず対症療法で改善した。臨床検査値異常としては, 末梢血好酸球数増加が1例, GOT・GPTの上昇と直接クームス陽性化が1例, GOTの上昇が1例にみられたが, 全例投与終了後には改善した。

Key words: cefluprenam, 抗菌力, 呼吸器感染症, 臨床的検討

Cefluprenam (CFLP) はエーザイ株式会社で開発された新しいセファロsporin系の注射剤である。ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し抗菌活性が強力であり, また, 各種 β -ラクタマーゼに対して安定で結合親和性が低いとされている。血清蛋白結合率が低く, ほとんどが遊離体として存在し, 組織移行が良好で, そのほとんどが未変化体のまま高濃度で尿中に排泄されると報告されている。今回私たちはCFLPについて臨床分離株に対する抗菌力と, 臨床的有効性, 安全性について検討したので報告する。

1. 研究方法

1. 試験管内抗菌力

当科で分離された *Staphylococcus aureus* 27株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Serratia marcescens* 21株, *Proteus mirabilis* 27株, *Morganella morganii* 27株, *Pseudomonas aeruginosa* 27株について日本化学療法学会標準法によりCFLPのMIC

を測定し, ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX) の成績と比較した。接種菌量は 10^6 cfu/mlとした。

2. 臨床的検討

各種呼吸器感染症10例にCFLPを投与し, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用について検討した。

1) 対象は1992年6月から1993年3月までに名古屋市立大学第1内科および関連病院である愛知県立尾張病院内科, 春日井市民病院呼吸器科に入院し, 試験参加の同意を得た10例である。男性8例, 女性2例で年齢は43~86歳(平均65.2歳)である。疾患の内訳は肺炎5例, 肺化膿症1例, 気管支拡張症2例, 肺気腫の二次感染1例, 肺線維症の急性増悪1例であり, 投与後の精査により肺結核と診断された1例を除いた9例を効果判定対象とした。副作用および臨床検査値異常の検討は全例を対象とした。

2) 投与量および投与方法

1.0gを1日2回, 各種電解質溶液100~250mlに溶解

し、30~60分で点滴静注した。投与日数は3~15日間(平均11日)、総投与量は6~29g(平均21.9g)であった。

3) 効果判定基準

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。臨床効果は体温、咳、喀痰量および性状、胸部X線像、白血球数、CRP、赤沈値などの改善を指標として、以下の基準により判定した。著効(excellent)：本剤投与後3日以内に自覚所見の著しい改善と7日以内に胸部X線像の改善、白血球数、CRP、赤沈値の著しい改善がみられた場合。有効(good)：本剤投与後7日以内に自覚所見、胸部X線像、臨床検査所見の明らかな改善がみられた場合。やや有効(fair)：本剤投与後7日以内に自覚所見の改善がみられるが、臨床検査所見の改善が不十分な場合、あるいは、臨床検査所見の改善が十分でも、投与中止後症状の再燃を認めた場合。無効(poor)：本剤投与後7日以内に自覚所見、臨床検査所見の改善がみられなかった場合。判定不能(unknown)：臨床効果の判定できない場合。

細菌学的効果は分離菌の動向より消失(eradicated)、減少(decreased)、菌交代(replaced)、不変(unchanged)、不明(unknown)と判定した。

II. 研究成績

1. 試験管内抗菌力 (Table 1)

1) *S. aureus*

CFLPのMICは0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのMIC₅₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、CAZよ

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to cefluprenam and other antibiotics

Strain(No. of isolate)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (27)	cefluprenam	0.39~6.25	0.78	1.56
	ceftazidime	12.5~100	25	50
	flomoxef	0.20~25	0.78	25
<i>E. coli</i> (27)	cefluprenam	$\leq 0.05\sim 25$	≤ 0.05	25
	ceftazidime	0.39~50	0.78	50
	flomoxef	$\leq 0.05\sim >100$	0.20	>100
<i>K. pneumoniae</i> (27)	cefluprenam	$\leq 0.05\sim 0.20$	≤ 0.05	0.10
	ceftazidime	0.20~1.56	0.39	0.78
	flomoxef	$\leq 0.05\sim 0.39$	0.20	0.20
<i>S. marcescens</i> (21)	cefluprenam	$\leq 0.05\sim 3.13$	0.20	0.78
	ceftazidime	$\leq 0.05\sim 25$	0.39	1.56
	flomoxef	0.39~100	12.5	100
<i>P. mirabilis</i> (27)	cefluprenam	$\leq 0.05\sim 0.10$	≤ 0.05	0.10
	ceftazidime	0.10~0.20	0.10	0.20
	flomoxef	0.20~0.78	0.39	0.39
<i>M. morgani</i> (27)	cefluprenam	$\leq 0.05\sim 0.10$	≤ 0.05	0.10
	ceftazidime	$\leq 0.05\sim 1.56$	0.20	0.78
	flomoxef	0.20~1.56	0.78	1.56
<i>P. aeruginosa</i> (27)	cefluprenam	1.56~>100	>100	>100
	ceftazidime	6.25~>100	>100	>100
	flomoxef	>100	>100	>100

り4管程度優れていたがFMOXとは同程度であった。

2) *E. coli*

CFLPのMICは $\leq 0.05\sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのMIC₅₀は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は25 $\mu\text{g/ml}$ で、CAZより4管程度、FMOXより2管程度優れていた。

3) *K. pneumoniae*

CFLPのMICは $\leq 0.05\sim 0.20 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのMIC₅₀は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は0.10 $\mu\text{g/ml}$ で、CAZより3管程度、FMOXより2管程度優れていた。

4) *S. marcescens*

CFLPのMICは $\leq 0.05\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのMIC₅₀は0.20 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、FMOXより6管程度優れていたが、CAZと同程度であった。

5) *P. mirabilis*

CFLPのMICは $\leq 0.05\sim 0.10 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのMIC₅₀は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は0.10 $\mu\text{g/ml}$ で、FMOXより3管程度、CAZより1管程度優れていた。

6) *M. morgani*

CFLPのMICは $\leq 0.05\sim 0.10 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのMIC₅₀は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は0.10 $\mu\text{g/ml}$ で、FMOXより4管程度、CAZより2管程度優れていた。

7) *P. aeruginosa*

CFLPのMICは、1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのMIC₅₀、MIC₉₀共に>100 $\mu\text{g/ml}$ で、FMOX、CAZと同様に感受性は低かった。

2. 臨床的検討 (Tables 2, 3)

1) 臨床効果

肺炎4例は有効2例、無効2例で、気管支拡張症の二次感染2例は、1例著効、1例有効であった。肺化膿症、肺気腫の二次感染各1例は共に有効で、肺線維症二次感染1例は著効であった。CFLPの臨床効果の内訳は著効2例、有効5例、無効2例、判定不能1例であった。

2) 細菌学的効果

本剤投与前に喀痰より原因菌が検出されたのは4例4株であった。*S. aureus* 1株、*Haemophilus influenzae* 2株、*P. aeruginosa* 1株はすべて除菌された。

3) 副作用

本剤によると思われる副作用は2例にみられた。症例8では本剤投与終了直後に発疹が出現し、その後無処置で速やかに消失した。投与中GOT、GPT、好酸球増多を伴っており、本剤の副作用と判断した。症例10では本剤投与3日目に水様性下痢が出現したが、十分な臨床効果が得られないため4日目より本剤を中止変更し、無処置にて改善した。

臨床検査の変動では、症例4に好酸球増多、症例7でGOTの上昇、症例8でトランスアミナーゼ上昇、直接クームス陽性化がみられた。いずれも軽度で本剤投与中止のみですみやかに改善した。

Table 2. Clinical and bacteriological effect of cefluprenam

No.	Age Sex	Diagnosis	Causative organisms	Dose (g×times ×days)	B.T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Evaluation		Adverse reactions remarks
		Underlying diseases								bacteriol.	clinical	
1	43 M	Pneumonia	unknown	1g×2×11	37.3	9,000	2.8	—	improved	unknown	good	(—)
		HT			↓	↓	↓	↓				
2	78 M	Pneumonia	unknown	1g×2×9	37.4	8,600	12.8	2	unchanged	unknown	poor	(—)
		Old pulm. tbc.			↓	↓	↓	↓				
3	71 M	Pneumonia	unknown	1g×2×15	37.4	7,400	6.3	72	improved	unknown	good	(—)
		Pneumoconiosis Cardiac insufficiency			↓	↓	↓	↓				
4	76 M	Pneumonia	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ NF	1g×2×8	38.7	22,800	17.4	17	unchanged	eradicated	poor	Eosino. ↑
		Plumunary emphysema			↓	↓	↓	↓				
5	53 M	Lung abscess	unknown	1g×2×14	37.2	9,400	9.0	112	moderately improved	unknown	good	(—)
		DM			↓	↓	↓	↓				
6	63 F	Bronchiectasis with infection	unknown	1g×2×12	39.7	4,900	11.9	38	—	unknown	excellent	(—)
		Bronchiectasis			↓	↓	↓	↓				
7	86 M	Bronchiectasis with infection	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ NF	1g×2×14	37.4	17,500	6.5	52	improved	eradicated	good	GOT ↑
		Bronchiectasis			↓	↓	↓	↓				
8	68 M	Pulmonary emphysema with infection	<i>S. aureus</i> (+) ↓ NF	1g×2×10	38.0	11,600	13.8	95	improved	eradicated	good	Rash GOT ↑ GPT ↑ D. Coombs(+)
		Pulmonary emphysema Cardiac insufficiency			↓	↓	↓	↓				
9	53 M	Pulmonary fibrosis with infection	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ NF	1g×2×14	38.2	7,200	11.2	33	—	eradicated	excellent	(—)
		Pulmonary fibrosis			↓	↓	↓	↓				
10	61 F	Pneumonia	NF ↓ NF	1g×2×3	36.2	18,300	7.5	121	exacerbation	unknown	unevaluable	Diarrhea
		Multiple myeloma			↓	↓	↓	↓				

Old pulm.tbc: Old pulmonary tuberculosis HT: hypertension DM: diabetes mellitus
NF: normal flora

Ⅲ. 症 例

症例は53歳男性。肺線維症にて通院治療中であつたが、発熱、咳、膿性痰の増量を認め入院した。胸部X線
上変化を認めず、白血球数7,200/mm³, CRP 11.2 mg/ml, 体温38.2℃, 赤沈33 mm/hと炎症所見を認め、喀痰より*P. aeruginosa*を分離した。肺線維症の二次感染と診断し、本剤1日2g投与開始した。開始翌日より解熱し、咳嗽、喀痰も次第に改善傾向を認め、炎症所見も投与3日目には白血球数5,800/mm³, CRP 1.5 mg/ml, 赤沈24 mm/hと著明な改善を示し著効と判定した。

Ⅳ. 考 案

新しく開発されたセファロsporin系の注射剤であるCFLPは、7位側鎖にはfluoromethoxyimino構造を配したaminothiadiazole基を、3位にはpropenyl構造を

介してN^α-ethyl-N^α-methyl glycinamide基を有し、ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌活性をもつとされている。各種β-ラクタマーゼに対して安定で、血清蛋白結合率が低く、組織移行も良好でほとんどが未変化体のまま尿中に排泄されると報告されている。

本剤の抗菌活性について、当教室保存の臨床分離株7菌種183株を対象としてMICを測定し、CAZ, FMOXの成績と比較した。その結果、*S. aureus*の抗菌力はCAZより優れていたがFMOXとは同程度であった。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *M. morganii*ではCAZ, FMOXより優れていた。*S. marcescens*ではFMOXより優れていたが、CAZと同程度であった。*P. aeruginosa*では対照薬よりやや優れていたが、十分な抗

Table 3. Laboratory findings before and after administration of cefluprenam

No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	556	18.0	9,000	14	21.3	25	15	197	9.3	0.8
	A	462	14.9	6,000	14	21.1	29	28	152	8.8	1.0
2	B	481	13.5	7,800	5	34.0	36	28	213	22.5	0.8
	A	378	10.8	6,300	3	21.8	32	14	130	11.9	0.9
3	B	374	10.4	7,400	0	19.7	35	16	222	24	1.4
	A	407	11.7	5,100	2	21.7	35	35	223	51	1.7
4	B	439	13.4	22,800	1	40.9	12	18	178	24.4	0.9
	A	447	13.6	10,100	7	34.6	15	19	195	12.7	0.8
5	B	427	13.0	9,400	0	31.7	20	16	226	22.7	0.8
	A	316	9.9	4,300	4	15.1	35	33	204	21.3	0.8
6	B	413	12.7	4,900	0	13.7	48	28	152	9.7	0.6
	A	434	13.1	3,200	6	22.0	30	38	169	9.2	0.7
7	B	346	11.8	17,500	—	30.6	9	5	149	17	1.0
	A	341	11.7	6,900	2	34.4	35	29	162	18	0.6
8	B	457	14.1	11,600	0	22.1	23	31	298	19	1.0
	A	472	14.4	8,100	3	18.1	64	110	273	18.3	1.0
9	B	478	14.4	7,200	0	23.0	11	11	130	9.7	0.6
	A	482	14.6	5,600	4	24.0	14	17	123	11.7	0.6
10	B	359	11.0	18,300	0	33.2	13	8	217	15	0.6
	A	338	10.4	9,100	2	36.6	18	13	204	20	0.5

菌力を示さなかった。以上、*S. aureus* および、*P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌に優れた抗菌活性を有していると考えられた。

臨床的検討では、本剤を各種呼吸器感染症 10 例に使用し、著効 2 例、有効 5 例、無効 2 例、判定不能 1 例の成績であった。判定不能の 1 例を除いた 9 例中、有効以上は 7 例であった。無効例 2 例の検討では、症例 2 は空洞を伴った陳旧性肺結核と慢性腎炎を、また、症例 4 は肺気腫と胸部大動脈瘤を有し、それぞれ基礎疾患、合併症が中等症以上であったことと、76 歳と 78 歳と比較的高齢であったことが無効の原因と考えられた。

細菌学的効果は、検出された *S. aureus* 1 株、*H. influenzae* 2 株、*P. aeruginosa* 1 株はすべて除菌された。当教室保存株では、対照薬と同様に *P. aeruginosa* に対する耐性株が多かったが、今回の臨床例では、1 株と少

ないが除菌され、緑膿菌に対する抗菌力も一部有効と考えられた。

副作用は発疹、下痢がそれぞれ 1 例ずつみられ、投与終了または中止後無処置にて改善した。臨床検査値異常としては、好酸球増多、直接クームス陽性化が各 1 例、トランスアミナーゼの上昇が 2 例みられたが、いずれも軽度で本剤投与中止のみですみやかに改善しており安全性に大きな問題はなかった。

以上の結果より、本剤は各種呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) エーザイ株式会社：E 1077 説明書。1991
- 2) 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 29：76～79，1981
- 3) 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。cefluprenam (E 1077)，福岡，1994

Basic and clinical studies on cefluprenam in respiratory tract infections

Yasuo Yamada, Atsushi Nakamura, Yasuhiro Kojima, Toshihiko Takeuchi

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Johichi Kato, Kazuo Yoshitomo, Masayoshi Torii

Department of Internal Medicine, Aichi Prefectural Owari Hospital

Yoshimitsu Hayashi, Go Ito

Department of Respiratory Disease, Kasugai Municipal Hospital

Laboratory and clinical studies were conducted for cefluprenam (CFLP), a new injectable cephem, with the following results.

1) Antibacterial activity: The antibacterial activity of 181 strains of 7 species (clinical isolates) were compared with those of ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX). Antibacterial activity of CFLP against *Staphylococcus aureus* was superior to that of CAZ and was equal to that of FMOX. Antibacterial activities of CFLP against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* were superior to those of CAZ, FMOX, and it was superior to that of FMOX and equal to that of CAZ against *Serratia marcescens*, but it was weak against *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Clinical study: Ten cases of respiratory infections (pneumonia 5, pulmonary abscess 1, bronchiectasis 2, secondary infection of pulmonary emphysema 1, secondary infection of pulmonary fibrosis 1) were studied in a clinical evaluation of CFLP. Clinical responses were excellent in 2, good in 5, poor in 2 cases, and not evaluated in 1 case. As for adverse reactions, eruption in 1 case and diarrhea in 1 case were observed. Eosinocytosis was noted in 1 case and an elevation of transaminase was noted in 1 case and an elevation of GOT, direct Coombs(+) was noted in 1 case.