

注射用セファロスポリン系抗生物質 cefluprenam の基礎的・臨床的研究

岡 慎一・後藤美江子・木村 哲・島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科*

稲松 孝思・深山 牧子

東京都老人医療センター感染症科

佐野 靖之・荒井 康男・荒井 千明

同愛記念病院呼吸器科

後藤 元

都立駒込病院内科

新しい注射用セファロスポリン系抗生物質 cefluprenam (CFLP) の各種新鮮臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力を, cefozopran (CZOP) および ceftazidime (CAZ) と比較検討した。また, メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) を用い, cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM) および fosfomycin (FOM) との *in vitro* 併用効果を検討した。さらに, 各種内科領域感染症に本剤を使用し, 臨床的検討を行った。

(1) CFLP はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示した。特に, *S. aureus* および *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌およびグラム陰性腸内細菌群 (*Serratia marcescens* および *Proteus vulgaris* を除く) に対する抗菌力は強く, CZOP の 2~4 倍, CAZ の 2~32 倍以上の活性であった。また, *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は CZOP と同様で, CAZ の約 2 倍の活性であった。CFLP は CEZ および CTM との併用時に, MRSA の 70~80% の株に対して強い相乗効果を示した。

(2) 敗血症 3 例, 敗血症 (疑) 1 例, 肺炎 8 例, 肺化膿症 1 例, 気管支肺炎 3 例, 急性気管支炎 4 例, 慢性気管支炎 5 例, 気管支拡張症 1 例, 腎盂腎炎 1 例の計 27 例を対象とした。臨床効果判定不能の 5 例を除く 22 例における臨床効果は, 有効率 95.5% であった。起炎菌は 10 例から 7 菌種 11 株が分離され, 本剤の投与によりすべて消失した。副作用は発疹が 1 例に認められたが投与中止後すみやかに消失している。臨床検査値異常は 6 例に認められたが, いずれも軽度なものであった。

Key words: cefluprenam, 抗菌力, 敗血症, 内科領域感染症

Cefluprenam はエーザイ(株)で開発された, 新規側鎖を 3 位および 7 位に持つ注射用セファロスポリン系抗生物質である。従来の第三世代注射用セフェム剤と比較し, *Staphylococcus aureus* および *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極めて幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示すことが特長とされている¹⁻³⁾。今回, 各種新鮮臨床分離株に対する本剤の抗菌力, メチシリン耐性 *S. aureus* に対する他剤との併用効果, さらに敗血症および呼吸器感染症をはじめとする内科領域感染症での臨床的検討を行ったので報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力

試験菌株は 1993 年に各種臨床材料から分離された 16 菌種 280 株を用いた。薬剤は cefluprenam, cefozopran (CZOP) および ceftazidime (CAZ) を用い, MIC 2000 システムを用いた微量液体希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した⁴⁾。培地は Ca⁺⁺Mg⁺⁺ 加 Mueller-Hinton broth (Difco) を用いた。接種菌量は, 1×10⁴ CFU/ml で, 37°C 20 時間培養後, 判定を行った。

2. *S. aureus* に対する *in vitro* 併用効果

試験菌株はメチシリン感受性 *S. aureus* (MSSA) 180 株および耐性 *S. aureus* (MRSA) 171 株を用いた。薬剤は cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM) および fosfomycin (FOM) を併用薬剤とした。MIC 2000 システムを用い, チェッカーボード法により MIC を測定し, Elion らの方

Table 1. Antibacterial activity of cefluprenam and other β -lactams against recent clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range	50%	80%	90%
<i>S. aureus</i> , methicillin-susceptible (15)	cefluprenam	0.5—1.0	0.5	0.5	0.5
	cefozopran	1.0—2.0	1.0	1.0	1.0
	ceftazidime	8.0—16	8.0	16	16
<i>S. aureus</i> , methicillin-resistant (15)	cefluprenam	1.0—16	8.0	8.0	16
	cefozopran	2.0—32	16	32	32
	ceftazidime	32—>128	128	>128	>128
<i>S. pneumoniae</i> (24)	cefluprenam	≤ 0.063 —0.5	0.5	0.5	0.5
	cefozopran	0.125—2.0	1.0	2.0	2.0
	ceftazidime	0.25—32	16	16	16
<i>E. faecalis</i> (19)	cefluprenam	0.25—>128	2.0	8.0	16
	cefozopran	4.0—32	16	32	32
	ceftazidime	8.0—>128	>128	>128	>128
<i>E. faecium</i> (14)	cefluprenam	16—>128	>128	>128	>128
	cefozopran	8.0—>128	>128	>128	>128
	ceftazidime	>128—>128	>128	>128	>128
<i>E. avium</i> (15)	cefluprenam	1.0—>128	64	>128	>128
	cefozopran	0.25—>128	64	>128	>128
	ceftazidime	8.0—>128	>128	>128	>128
<i>M. catarrhalis</i> (20)	cefluprenam	≤ 0.063 —1.0	0.5	1.0	1.0
	cefozopran	0.25—2.0	1.0	2.0	2.0
	ceftazidime	≤ 0.063 —8.0	0.125	0.125	0.25
<i>E. coli</i> (15)	cefluprenam	≤ 0.063 —0.125	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefozopran	≤ 0.063 —0.125	≤ 0.063	≤ 0.063	0.125
	ceftazidime	0.125—0.5	0.25	0.25	0.5
<i>K. pneumoniae</i> (15)	cefluprenam	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefozopran	≤ 0.063 —0.125	≤ 0.063	0.125	0.125
	ceftazidime	≤ 0.063 —0.5	0.125	0.25	0.25
<i>C. freundii</i> (15)	cefluprenam	≤ 0.063 —1.0	≤ 0.063	0.5	1.0
	cefozopran	≤ 0.063 —8.0	0.125	2.0	8.0
	ceftazidime	0.25—>128	0.5	128	128
<i>E. cloacae</i> (15)	cefluprenam	≤ 0.063 —0.125	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefozopran	≤ 0.063 —0.25	≤ 0.063	0.125	0.25
	ceftazidime	≤ 0.063 —0.5	0.25	0.5	0.5
<i>S. marcescens</i> (15)	cefluprenam*	0.125—8.0	0.25	2.0	2.0
	cefozopran	0.125—128	0.25	1.0	8.0
	ceftazidime	0.125—>128	0.5	2.0	8.0
<i>P. mirabilis</i> (15)	cefluprenam	≤ 0.063 —0.125	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
	cefozopran	0.125—0.25	0.25	0.25	0.25
	ceftazidime	≤ 0.063 —0.125	≤ 0.063	≤ 0.063	0.125
<i>P. vulgaris</i> (15)	cefluprenam	1.0—16	4.0	8.0	16
	cefozopran	0.5—64	2.0	4.0	32
	ceftazidime	≤ 0.063 —0.25	0.125	0.25	0.25
<i>H. influenzae</i> (20)	cefluprenam	≤ 0.063 —0.25	≤ 0.063	≤ 0.063	0.125
	cefozopran	≤ 0.063 —2.0	0.125	0.25	1.0
	ceftazidime	≤ 0.063 —4.0	0.125	0.125	0.25
<i>P. aeruginosa</i> (15)	cefluprenam	0.5—4.0	1.0	2.0	2.0
	cefozopran	0.5—4.0	1.0	2.0	2.0
	ceftazidime	1.0—4.0	2.0	2.0	4.0
<i>A. calcoaceticus</i> (15)	cefluprenam	0.25—8.0	0.5	1.0	4.0
	cefozopran	0.25—2.0	0.5	1.0	1.0
	ceftazidime	2.0—16	4.0	8.0	8.0

*: 14 strains

法⁵⁾に従って FIC index を計算した。FIC index が 0.5 以下を相乗効果あり、2 以上を拮抗作用とした。

3. 臨床的検討

対象は、細菌感染症の診断にて入院し本治療の参加に同意が得られた 27 症例である。疾患の内訳は、敗血症 3 例、敗血症(疑) 1 例、肺炎 8 例、肺化膿症 1 例、気管支肺炎 3 例、急性気管支炎 4 例、慢性気管支炎 5 例、気管支拡張症 1 例、腎盂腎炎 1 例の計 27 症例であった。年齢は 16 歳から 89 歳に分布し、男性 19 例、女性 18 例であった。cefluprenam は、1 回 0.5 ないし 1.0 g を 1 日 2 回点滴静注にて 3~20 日間投与した。臨床効果の判定は対象外疾患 2 例、基礎疾患重篤 1 例およびステロイド剤併用 2 例を除く 22 症例について行い、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著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定した。安全性の検討にあたっては、臨床症状の観察を詳細に行うとともに、本剤投与前・中・後に末梢血液一般検査、肝・腎機能検査、尿検査を実施した。

II. 成績

1. 臨床分離株に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する各薬剤の MIC の分布範囲、MIC₅₀、MIC₈₀ および MIC₉₀ を Table 1 に示した。Cefluprenam は MSSA および *E. faecalis* を含むグラム陽性菌から腸内細菌群、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示した。グラム陽性菌およびグラム陰性腸内細菌群 (*Serratia marcescens* および *Proteus vulgaris* を除く) に対する抗菌力は、CZOP の 2~4 倍、CAZ の 2~32 倍以上と強く、特に、*E. faecalis* には CZOP の 4 倍、CAZ の 16 倍の抗菌力 (MIC₈₀: 8.0 µg/ml) であった。Cefluprenam は MRSA に対しても他剤より強い抗菌力を示した。また、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は CZOP と同様 (MIC₅₀: 1.0 µg/ml) で、CAZ の約 2 倍の活性であった。

2. *S. aureus* に対する CEZ, CTM および FOM との併用効果

MSSA および MRSA に対する他剤との併用効果を Table 2 に示した。MSSA の場合、組み合わせた 3 薬剤

いずれも 40~60 % の株において相乗効果が認められた。一方、MRSA では、セフェム剤との組み合わせで 70~80 % の株に相乗効果が認められ、FOM との組み合わせでは 32 % の株に相乗効果が認められた。特に、CTM との組み合わせでは 49.7 % の株に強い (FIC index: ≤ 0.25) 相乗効果が認められた。拮抗作用はほとんどなく、MRSA において FOM との併用時に 4.5 % 認められただけであった。

3. 臨床的検討

臨床成績を Table 3 に示す。検討症例のうち、敗血症 2 例はともに血液培養で *Escherichia coli* が検出され、本剤の投与により消失、臨床効果は著効であった。敗血症を疑った 1 例は著効であった。

呼吸器感染症のうち肺炎および気管支肺炎 8 例の臨床効果の内訳は、著効 5 例、有効 2 例、やや有効 1 例であり、細菌学的には 1 例の喀痰培養で *Haemophilus influenzae* が分離され投与後消失した。肺化膿症 (1 例) は著効であった。急性気管支炎は 4 例すべて有効であり、1 例より *Streptococcus pneumoniae* が検出され消失した。慢性気管支炎 4 例の臨床効果はすべて有効であり、細菌学的には 4 例よりそれぞれ *Enterobacter agglomerans*, *Acinetobacter anitratus*, *H. influenzae*, *S. aureus* (MSSA) が分離されいずれも消失した。気管支拡張症 (1 例) は著効例で、NF-GNR が喀痰培養より分離され、本剤投与により消失した。腎盂腎炎 (1 例) は有効例で *P. aeruginosa* と *E. coli* が尿培養より分離され消失した。

全症例を通してみると、臨床効果の内訳は著効 10 例、有効 11 例、やや有効 1 例で有効率は 95.5 % (21/22) であった。菌は 10 例より 7 菌種のべ 11 株が分離された。内訳は、*S. aureus* 1 株、*S. pneumoniae* 1 株、*E. coli* 3 株、*H. influenzae* 2 株、*E. agglomerans* 1 株、*A. anitratus* 1 株、NF-GNR 1 株、*P. aeruginosa* 1 株であった。細菌学的効果は消失 9 例、菌交代 1 例で、起炎菌の消失率は 100 % (11/11) であった。

副作用は、発疹が 1 例 (症例 No. 7) に認められた。本症例では軀幹を中心に痒疹感を伴った発疹が本剤投与開始 14 日目に発現し、投与中止後速やかに痒疹感は消失

Table 2. *In vitro* combination effect of cefluprenam and cefazolin, cefotiam or fosfomycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*

Organism	No. of strains	Combination drugs	Interaction ^{a)} (%)		
			synergism	indifference	antagonism
methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	171	cefluprenam+CEZ	70.2	29.8	0
	171	cefluprenam+CTM	82.5	17.5	0
	157	cefluprenam+FOM	31.8	63.7	4.5
methicillin-susceptible <i>S. aureus</i>	180	cefluprenam+CEZ	40.6	59.4	0
	179	cefluprenam+CTM	45.8	54.2	0
	174	cefluprenam+FOM	57.5	42.5	0

^{a)} Criteria: FIC index ≤ 0.5, synergism; 0.5 < FIC index <, indifference; FIC index ≥ 2, antagonism.

CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, FOM: fosfomycin

Table 3-1. Clinical and bacteriological effect of cefluprenam

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Administration (g×times×days)	Isolated organisms	effect		Adverse reactions
		Underlying diseases			bacteriological	clinical	
1	70 M	Sepsis Gastric cancer Pancreas cancer Cholecystitis } Post op.	1.0×2×14	⊙ <i>E. coli</i> ↓ (-)	eradicated	excellent	(-)
2	78 F	Sepsis Congestive heart failure Hypertention Ventricular extra systole	1.0×2×10	⊙ <i>E. coli</i> ↓ ND	eradicated	excellent	(-)
3	31 F	Sepsis (?) AIDS	1.0×2×8	(-)	unknown	excellent	S-GPT ↑
4	64 M	Pneumonia Wegener granulomatosis	1.0×2×10	NF	unknown	good	(-)
5	22 M	Pneumonia Atelectasis	1.0×2×6	NF	unknown	excellent	(-)
6	76 M	Pneumonia Chronic bronchitis Pulmonary emphysema	1.0×2×6	NF	unknown	fair	(-)
7	80 M	Pneumonia Pulmonary emphysema	1.0×2×14	⊙ <i>H. influenzae</i> ↓ NF	eradicated	excellent	Rash
8	82 M	Pneumonia Atrial fibrillation	0.5×2×10	ND	unknown	excellent	(-)
9	31 M	Bronchopneumonia (-)	1.0×2×8	NF	unknown	excellent	Eosino. ↑
10	78 M	Bronchopneumonia Pulmonary emphysema Amyotrophy	1.0×2×13	NF	unknown	good	(-)
11	50 M	Bronchopneumonia (-)	1.0×2×8	NF	unknown	excellent	(-)
12	49 M	Lung abscess Hepatic dysfunction	1.0×2×20	NF	unknown	excellent	(-)
13	32 M	Acute bronchitis Bronchial asthma	1.0×2×7	NF	unknown	good	S-GPT ↑
14	19 F	Acute bronchitis Bronchial asthma	1.0×2×8	NF	unknown	good	(-)
15	48 F	Acute bronchitis Bronchial asthma	1.0×2×8	NF	unknown	good	(-)
16	75 F	Acute bronchitis Bronchial asthma	0.5×2×8	⊙ <i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	eradicated	good	Eosino. ↑

Table 3-2. Clinical and bacteriological effect of cefluprenam

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying diseases	Administration (g×times×day)	Isolated organisms	effect		Adverse reactions
					bacteriological	clinical	
17	85 M	Chronic bronchitis Pulmonary emphysema	1.0×2×15	◎ <i>E. agglomerans</i> ↓ NF	eradicated	good	(-)
18	62 M	Chronic bronchitis (-)	1.0×2×13	◎ <i>A. anitratus</i> ↓ NF	eradicated	good	S-GPT ↑
19	75 M	Chronic bronchitis Pulmonary emphysema	0.5×2×6	◎ <i>H. influenzae</i> ↓ NF	eradicated	good	(-)
20	77 M	Chronic bronchitis Pulmonary tuberculosis Disturbance of cerebrovascular Hypertention	0.5×2×14	◎MSSA ↓ <i>X. maltophilia</i>	replaced	good	(-)
21	75 M	Bronchiectasis Old pulmonary tuberculosis	1.0×2×9	◎Nonferm. GNR ↓ NF	eradicated	excellent	Eosino. ↑
22	89 F	Pyelonephritis Ureteral stone (?) Senile dementia	1.0×2×10	◎ <i>P. aeruginosa</i> ◎ <i>E. coli.</i> ↓ (-)	eradicated	good	(-)
23	16 F	Sepsis SLE	1.0×2×2 ↓ 2.0×2×4	/	unevaluable		(-)
24	66 M	Pneumonia Pulmonary fibrosis Chronic pulmonaryinsufficiency	0.5×2×3 ↓ 1.0×2×3	/	unevaluable		(-)
25	51 M	Pneumonia Lung cancer	1.0×2×3	/	unevaluable		(-)
26	77 F	Pneumonia (Pulmonary tuberculosis) Hypertention	1.0×2×14	/	unevaluable		(-)
27	69 M	Chronic bronchitis Bronchial asthma Chronic heart failure	1.0×2×5	/	unevaluable		(-)

NF: Normal flora, ND: Not done

し、4日目には徐々に軽減していた発疹が消失した。本剤投与前後の主要臨床検査値を Table 4 に示す。本剤の投与との因果関係が疑われる臨床検査値異常は 6 例に認められた。内訳は、好酸球増多 3 例、S-GPT 上昇 3 例であったが、いずれも軽度で本剤の投与中止（終了）にて特別な処置を必要とせずに投与前値に復している。

Ⅲ. 考 察

Cefluprenam は、複数菌感染の主要な起炎菌であるブドウ球菌と緑膿菌に対して強い抗菌力を有し、尿路感染症において高頻度に分離される *E. faecalis* にも高い活性を示す注射用セファロsporin 系抗生物質である。特に、従来の第三世代セフェム剤の活性が不十分であった *S. aureus* および *E. faecalis* に対する強い抗菌力は本剤

の特長の一つであろう。また、Cefluprenam は近年臨床において問題となっている MRSA にも他剤より強い抗菌力を有しており、CEZ および CTM との併用により相乗効果が認められた。FOM との併用でも約 1/3 の株に効果が認められたが、セフェム剤との併用に比べると弱い傾向を示した。

臨床的検討においては、敗血症 2 例を含む 22 例に対して有効以上が 21 例で有効率 95.5%，菌消失率 100% (11/11) と本剤の抗菌力を反映した良好な成績が得られた。副作用としては、発疹が 1 例に認められたが、本剤の投与中止後すみやかに軽快している。臨床検査値異常については、好酸球増多が 3 例、S-GPT の上昇が 3 例に認められたがいずれも軽度で本剤の投与中止あるいは終了に

Table 4-2. 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)
26	B	340	9.6	5,300	0	31.5	19	5	139	8.3	0.9
	A	326	9.4	4,000	1.0	23.0	17	8	144	6.3	0.6
27	B	495	11.8	6,000	—	—	—	—	—	6.0	0.5
	A	501	12.0	7,700	2.0	—	30	61	192	14.7	0.6

B: before, A: after

て特別な処置をせずに投与前値に復している。以上, cefluprenam はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く強い抗菌活性を有する薬剤であり, 安全性も高く, 敗血症や呼吸器感染症の治療において有用性の高い薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) Watanabe N, Hiruma R, Katsu K: *In vitro* evaluation of E 1077, a new cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 589~597, 1992
- 2) 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 Agents Chemother*. 36: 1894~1901, 1992
- 3) 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 Agents Chemother* 37: 60~66, 1993
- 4) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1989): 微量液体希釈法による MIC 測定法 (微量液体希釈法) —日本化学療法学会標準法—. *Cemotherapy* 38: 102~105, 1990
- 5) Elion G B, Singer S, Hitchings G H: Antagonists of nucleic acid derivatives VIII. Synergism in combinations of biochemically related antimetabolites. *J Biol Chem* 208: 477~488, 1954

Basic and clinical study on cefluprenam

Shinichi Oka, Mieko Goto, Satoshi Kimura, Kaoru Shimada

Department of Infections Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo

4-6-1 Shiroganedai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

Takashi Inamatsu, Makiko Fukayama

Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Yasuyuki Sano, Yasuo Arai, Chiaki Arai

Douai-Memorial Hospital

Hajime Goto

Komagome Metropolitan Hospital

We performed the basic and clinical study on cefluprenam (CFLP), a new parenteral cephalosporin. The *in vitro* antibacterial activity of CFLP was compared with those of ceftazidime (CAZ) against recent clinical isolates. CFLP showed a broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative bacteria. Against *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, and members of the family *Enterobacteriaceae*, except for *Serratia marcescens* and *Proteus vulgaris*, CFLP was 2- to 4-fold more active than CAZ. The activity of CFLP against *Pseudomonas aeruginosa* was almost the same as that of CAZ and was about 2-fold higher than that of CAZ. The *in vitro* synergistic activities of CFLP in combination with cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), and fosfomycin were examined against methicillin-resistant strains of *S. aureus* (MRSA). Combinations of CFLP plus CEZ and CFLP plus CTM demonstrated synergy against 70 and 80 % of the MRSA strains, respectively. CFLP was administered to 27 patients with various infections, consisted of 3 with sepsis, 1 with sepsis suspected, 8 with pneumonia, 1 with lung abscess, 3 with bronchopneumonia, 4 with acute bronchitis, 5 with chronic bronchitis, 1 with bronchiectasis and 1 with pyelonephritis. The overall efficacy rate was 95.5% (21/22). Skin rash was observed in 1 patient. Eosinophilia and elevations in S-GPT were observed in three patients, respectively.