

Cefluprenam の高齢者における体内動態および呼吸器感染症に対する基礎的・臨床的検討

青木 信樹・薄田 芳丸

信楽園病院内科*

若林 信人・林 静一

信楽園病院薬剤科

渡辺 京子・本間 康夫

信楽園病院検査科

70歳以上の高齢者12例に cefluprenam (CFLP) 1.0 g を1時間かけて点滴静注した際の血中濃度と尿中回収率を測定した。最高血中濃度はいずれも点滴終了直後に得られ、若年者とくらべてその値に大きな差はみられなかった。血中消失半減期は腎機能の低下に伴い延長し、24時間までの尿中排泄率は低下した。慢性気道感染症患者2例に本剤1.0 g ないし2.0 g を1時間かけて点滴静注した際の血中および喀痰中濃度を測定した。最高血中濃度は1.0 g, 2.0 g 投与例でそれぞれ112, 99.3 $\mu\text{g/ml}$, 喀痰中最高濃度はそれぞれ8.92, 9.44 $\mu\text{g/ml}$ であった。呼吸器感染症33例に本剤を使用し、著効1例, 有効24例, 無効7例, 判定不能1例の結果を得た。副作用としては1例で発熱を伴う発疹がみられた。検査成績上 Al-p の上昇, 直接クームス試験の陽性化, GOT・GPT・Al-p・ γ -GTP・LAP の上昇を各々1例で認めたが、いずれも軽度であった。

Key words: cefluprenam, 体内動態, 呼吸器感染症

Cefluprenam (CFLP) はエーザイ株式会社により開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である。本剤は、 β -lactamase に対して安定でかつ結合親和性が小さく、*Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的である。さらに、*Enterococcus faecalis* に対して piperacillin と同程度の強い抗菌活性を示す¹⁻³⁾。

今回、われわれは70歳以上の高齢者に本剤を点滴静注した際の血中濃度および尿中回収率を測定し、又、慢性気道感染症患者に点滴静注した際の血中および喀痰中濃度を測定し、さらに33例の呼吸器感染症患者に本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 高齢者における体内動態

1. 試験方法

70歳から97歳までの高齢者12例 (Table 1) に、CFLP 1.0 g を100 ml の生理食塩水に溶解し、60分間で点滴静注した際の血中濃度と尿中回収率の検討を行った。

採血は点滴静注終了直後、15分、1, 3, 5, 11, 23時間後に行い、尿は点滴開始時~2時間、2~4, 4~6, 6~12, 12~24時間毎に蓄尿し一部を採取した。

薬剤濃度の測定は HPLC 法および Bioassay 法により行い、各症例の血中濃度測定値をもとに two compart-

ment model に従い薬動学的定数を算出した。

2. 成績

HPLC 法と Bioassay 法による薬剤濃度測定値はよく相関しており、以下の解析では HPLC 法による測定値を

Table 1. Summary of aged patients

Group	Case no.	Sex	Age (y)	BW (kg)	Ccr (ml/min)	Diagnosis
I	1	M	78	44	74.3	IIP
	2	F	90	42	74.4	cerebral infarction
	3	F	72	53	80.7	DM
	4	F	75	45	84.7	Chronic bronchitis
	5	M	71	41	97.7	bronchial asthma
Mean			77.2	45.0	82.4	
\pm SD			± 7.7	± 4.7	± 9.6	
II	6	M	81	54	47.1	DM, bronchial asthma
	7	M	70	48	47.2	gastric cancer
	8	F	75	40	59.5	pneumonia, myeloma
	9	M	71	41	61.8	old tuberculosis
Mean			74.3	45.4	53.9	
\pm SD			± 5.0	± 6.4	± 7.9	
III	10	M	82	45	11.3	chronic renal failure
	11	F	94	42	23.8	DM
	12	F	97	41	23.8	Urinary tract infection, CVD
Mean			91.0	42.7	19.6	
\pm SD			± 7.9	± 2.1	± 7.2	

* 〒950-21 新潟市西有明町 1-27

用いた。また、軽度から高度まで腎機能障害の程度に応じて3群 (I群 (n=5): Ccr 65 ml/min 以上, II群 (n=4): $30 \leq Ccr < 65$, III群 (n=3): $Ccr < 30$) に分類し、層別して解析した。血中濃度の peak 値は全例点滴終了直後に得られ、I群、II群、III群の平均値は各々 65.0, 56.9, 84.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中濃度の低下は腎機能の低下に伴い緩徐となり 24 時間後の血中濃度は I 群の症例では 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下、II群では 0.3~0.7 $\mu\text{g/ml}$ で平均 0.6 $\mu\text{g/ml}$, III群では 3.5~17.3 $\mu\text{g/ml}$ で平均 9.0 $\mu\text{g/ml}$ と腎機能低下が著明な程高値を示した (Table 2, Fig. 1)。血中消失半減期は I 群の症例で平均 2.6 時間、II群の症例で 4.2 時間、III群の症例で 9.1 時間と腎機能低下に伴い著明に延長した。AUC 0~ ∞ は I 群と II 群間では大きな差は認められず、それぞれ、218.7 $\mu\text{g/ml}$, 247.1 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対し、III群では平均 766.7 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/min}$ と大きな値を示した (Table 3)。

点滴静注後 2 時間までの尿中濃度は I 群で平均 1,300 $\mu\text{g/ml}$, II群で 1,220 $\mu\text{g/ml}$, III群では平均 540 $\mu\text{g/ml}$

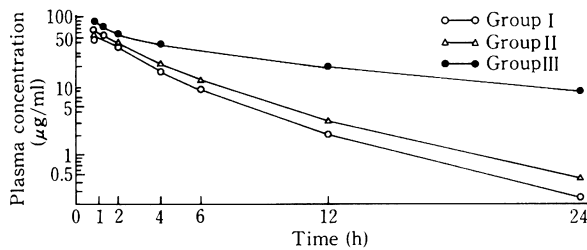


Fig. 1. Mean plasma concentration of cefluprenam after 60 min drip infusion of cefluprenam 1.0 g to aged patients with varying degrees of impaired renal function.

Table 2. Plasma concentration of cefluprenam after 60 min drip infusion of cefluprenam 1.0g to aged patients with varying degrees of impaired renal function ($\mu\text{g/ml}$, Mean \pm SD)

Group	N	1	1.25	2	4	6	12	24 (h)
I	5	65.0 ± 17.0	49.9 ± 8.4	35.4 ± 6.6	18.4 ± 4.4	10.2 ± 3.3	2.3 ± 1.1	0.3 ± 0.0
II	4	56.9 ± 8.7	52.0 ± 7.0	38.3 ± 8.0	21.1 ± 3.2	13.2 ± 2.6	3.7 ± 1.3	0.6 ± 0.2
III	3	84.1 ± 11.3	65.8 ± 3.7	54.0 ± 7.7	40.9 ± 7.3	34.6 ± 7.1	19.7 ± 8.7	9.0 ± 7.3

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefluprenam (Mean \pm SD)

Group	N	Age (y)	Ccr (ml/min)	$T_{1/2} \beta$ (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0~ ∞ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
I	5	77.2 ± 7.7	82.4 ± 9.6	2.6 ± 0.4	65.0 ± 17.0	218.7 ± 56.5
II	4	74.3 ± 5.0	53.9 ± 7.9	4.2 ± 3.0	56.9 ± 8.7	247.1 ± 38.0
III	3	91.0 ± 7.9	19.6 ± 7.2	9.1 ± 4.6	84.1 ± 11.3	766.7 ± 338.6

と Ccr に相関が認められ、それ以後も腎機能障害の程度に応じて尿中濃度は低値を示し、24 時間までの尿中回収率は I 群で 59.0%, II群で 47.4%, III群で 28.8% であり、腎機能障害が高度になるに従い回収率が低下する傾向であった (Table 4, Fig. 2)。

II. 血中及び喀痰中濃度

1. 試験の方法

慢性気道感染症患者 2 例に、CFLP 1.0 ないし 2.0 g を 60 分間で点滴静注した際の血中濃度と喀痰中濃度の測定を行った。採血は点滴静注前、終了直後、1, 2, 4, 6 時間後に行い、喀痰は点滴開始時~1 時間, 1~2, 2~

Table 4. Urinary excretion of cefluprenam after 60 min drip infusion of cefluprenam 1.0g to aged patients with varying degrees of impaired renal function (Mean \pm SD)

Group	N	0~2	2~4	4~6	6~12	12~24(h)
I	5	1,300 \pm 764* 18.4 \pm 18.8**	1,662 \pm 786 30.9 \pm 20.5	854 \pm 593 40.4 \pm 18.3	353 \pm 211 53.0 \pm 13.2	63 \pm 56 59.0 \pm 10.7
II	4	1,220 \pm 652 15.2 \pm 8.3	1,244 \pm 990 23.9 \pm 12.7	649 \pm 257 34.4 \pm 13.5	285 \pm 182 45.0 \pm 17.0	27 \pm 17 47.4 \pm 18.2
III	3	540 \pm 269 4.6 \pm 2.9	913 \pm 309 10.8 \pm 6.3	620 \pm 196 15.1 \pm 7.4	310 \pm 170 21.4 \pm 4.7	103 \pm 44 28.8 \pm 3.0

* concentration ($\mu\text{g/ml}$)
** cumulative excretion (%)

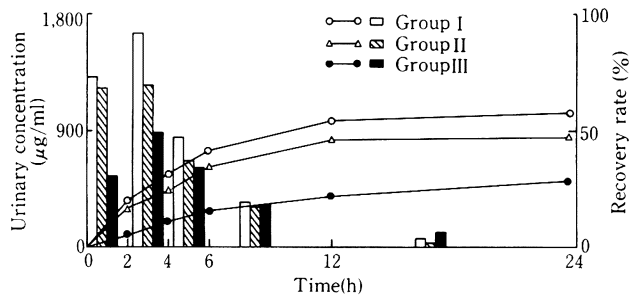


Fig. 2. Mean urinary excretion of cefluprenam after 60 min drip infusion of cefluprenam 1.0 g to aged patients with varying degrees of impaired renal function.

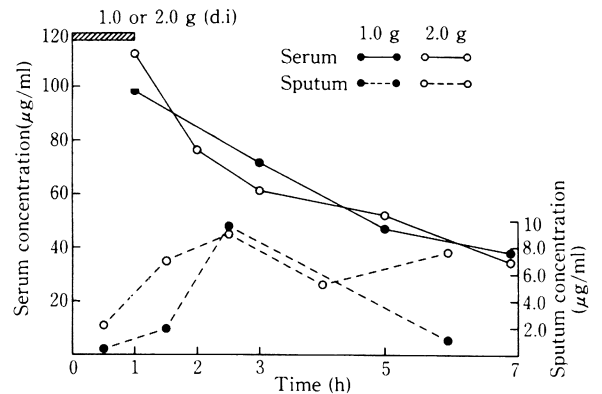


Fig. 3. Serum and sputum concentration of cefluprenam after 60 min drip infusion of cefluprenam 1.0 g or 2.0 g to patients with chronic respiratory infection.

3, 3~4, 4~6 時間で蓄痰し採取した。

薬剤濃度の測定は Bioassay により行った。

2. 成績

1.0 g 投与例, 2.0 g 投与例の最高血中濃度はいずれも点滴終了直後に得られ, 各々 112 $\mu\text{g/ml}$, 99.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰中最高濃度はいずれの症例も点滴終了後 1~2 時間に得られ, 各々 8.92, 9.44 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 3)。

Ⅲ. 臨床成績

1. 対象と方法

1) 対象

平成 3 年 8 月より平成 5 年 2 月までの間に信楽園病院において入院治療を行った 33 例 (男性 21 例, 女性 12 例, 17 歳から 95 歳まで平均 73.2 歳) の呼吸器感染症に使用した。疾患の内訳は扁桃炎 2 例, 肺炎 18 例, 慢性気管支炎の急性増悪 2 例, 感染を伴った気管支喘息 5 例, 気管支拡張症 3 例, 陳旧性肺結核症に感染をきたしたものの 3 例, 間質性肺炎の二次感染 1 例であった。起炎菌は 19 例で判明し, 単独菌として *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, B 群 β -*Streptococcus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca* が各 1 例, *Pseudomonas aeruginosa* が 4 例, *Xantomonas maltophilia* が 1 例より分離された。複数菌としては *S. aureus* + *Enterococcus faecalis*, *S. aureus* + *Haemophilus parahaemolyticus*, B 群 β -*Streptococcus* + *Providencia stuartii* が各 1 例, *S. aureus* + *P. aeruginosa* が 2 例, *S. aureus* + *Acinetobacter* sp., *Moraxella catarrhalis* + *P. aeruginosa* + *Serratia marcescens* が各 1 例から分離された。

2) 用法・用量

全例点滴静注にて使用し, CFLP 0.5 g 1 日 2 回が 7 例, 1.0 g 2 回が 19 例, 2.0 g 2 回が 6 例で, Ccr 12.7 ml/min の腎不全例 1 例では 0.5 g を 1 日 1 回使用した。使用期間は 3~15 日間, 総用量は 3.5~30.0 g であった。

3) 効果判定基準, 副作用の検討

臨床効果の判定は臨床症状, 検査成績, 胸部レントゲン所見の改善度, 起炎菌の消長などをとに総合的に検討し, 著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor), 判定不能 (undetermined) の 5 段階評価とした。副作用については使用期間中の発熱, 発疹, 悪心, 嘔吐, 下痢, めまいなどの発現に留意し, 本剤使用前, 中, 後において臨床検査を実施し, 検査値の変動について検討した。

2. 成績

1) 臨床効果

症例の概要を Table 5 に示した。

著効 1 例, 有効 24 例, 無効 7 例, 判定不能 1 例で有効率は 78.1% であった。

症例 1 は慢性肝炎を基礎疾患に有する急性扁桃炎の中等症例で著効であった。症例 2 から 19 の肺炎例 18 例で

は有効 13 例, 無効 4 例, 判定不能 1 例であった。症例 2 は脳梗塞にて体動不能となった 85 歳の女性で発熱, 膿性痰出現し, 胸部 X 線上下肺野, 左中肺野の浸潤影を呈し, 喀痰から *P. aeruginosa*, *S. aureus* が分離された。CFLP 0.5 g 1 日 2 回 7 日間の使用で改善を得ている。症例 3 はクモ膜下出血後, 左半身麻痺となった中等症例で有効例であった。症例 4 は, 脳梗塞を基礎疾患に有する軽症例で, 喀痰から B 群 β -*Streptococcus* が分離された。CFLP 1 回 1.0 g 1 日 2 回 7 日間の使用で炎症所見の改善, 起炎菌の消失をみた。症例 5 は cefmetazole (CMZ) の無効例である。脳梗塞後遺症と陳旧性肺結核症を基礎疾患に有する中等症例で, CFLP 1 回 2.0 g 1 日 2 回 4 日間使用したが臨床症状の改善が得られず, imipenem/cilastatin (IPM/CS) に変更し, 効果が得られた。症例 6, 7 はともに基礎疾患に肺癌を有している。症例 6 は臨床症状, 胸部 X 線所見の改善が得られず無効, 症例 7 は *P. aeruginosa* が消失し有効であった。症例 8, 9, 10 はいずれも基礎に陳旧性肺結核を有する症例で, 症例 8 と 10 は有効, 症例 9 は lomefloxacin (LFLX) が無効であった症例で CFLP の使用で効果が得られず, IPM/CS に変更後臨床症状の改善をみた。症例 11 は, 基礎に糖尿病, 脳梗塞後遺症, 慢性肝炎を有する軽症例で吸引痰より β -*Streptococcus*, *P. stuartii* が分離され消失, 有効であった。症例 12 は, 左大腿骨頸部骨折にて入院加療中に肺炎を合併したもので有効であった。症例 13 と 14 は, 基礎疾患の無い軽症例で, 症例 13 は有効, 症例 14 はマイコプラズマ抗体価 (CF) が $<4\times \rightarrow 64\times$ に上昇しマイコプラズマ肺炎と診断した。症例 15 は, アルツハイマー病に肺炎を合併し入院中で, 一時改善していたが, 再び 38℃ 台の発熱, 咳嗽, 膿性痰が出現したため CFLP の使用となった。1 回 1.0 g, 1 日 2 回 7 日間の使用で臨床症状, 胸部 X 線所見の改善, CRP の陰性化, *H. influenzae* の消失をみている。症例 16 は糖尿病性腎症を基礎に有し, MRSA と *E. faecalis* が分離された重症例で, CFLP 1.0 g, 1 日 2 回 3 日間の使用で効果が得られず, その後 IPM/CS と arbekacin (ABK) の併用に切り換えている。症例 17 は基礎に糖尿病を有する軽症例で有効であった。症例 18 は基礎に慢性腎不全, 高血圧症を有する中等症例で臨床症状, 胸部 X 線所見の急速な改善がみられ, 著効例であった。症例 19 は, 胃癌・大腸癌の手術目的で入院した男性で基礎に気管支拡張症も有する症例で, 起炎菌と推定された *S. pneumoniae* が消失し有効であった。

症例 20, 21 は慢性気管支炎の軽症例でともに有効であった。症例 22 から 26 の 5 例の感染を伴った気管支喘息は, 4 例が有効, 1 例が無効であった。症例 22 はレスピレーター装着の重症例で, IPM/CS が無効のために変更し, CFLP 1 回 1.0 g, 1 日 2 回 8 日間の使用にて改善している。症例 23 は中等症で有効であった。

Table 5-1. Clinical result of cefluprenam treatment

Case	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis		Isolated* organisms	Administration (g×times×days)	Evaluation		Remarks
			Underlying disease & complication				bacteriological	clinical	
1	60 F	59	Acute tonsillitis		NF	2.0×2×7 DIV	unknown	excellent	
			Chronic hepatitis		NF				
2	85 F	40	Pneumonia		◎ <i>P. aeruginosa</i> ◎ <i>S. aureus</i>	0.5×2×7 DIV	decreased	good	
			CVD & Nephrosclerosis		<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>				
3	73 M	40	Pneumonia		NF	1.0×2×7 DIV	unknown	good	
			CVD		<i>P. aeruginosa</i>				
4	95 F	48	Pneumonia		◎β-Strept(B) <i>P. aeruginosa</i>	1.0×2×7 DIV	eradicated	good	
			CVD		<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>				
5	81 M	50	Pneumonia		◎ <i>P. aeruginosa</i>	2.0×2×4 DIV	replaced	poor	IPM/CS good
			CVD & Old tbc.		<i>S. aureus</i>				
6	90 M	49	Pneumonia		◎ <i>S. aureus</i> ◎ <i>H. parahaemolyticus</i>	0.5×2×7 DIV	decreased	poor	
			Lung cancer		<i>S. aureus</i> Yeast				
7	68 M	51	Pneumonia		◎ <i>P. aeruginosa</i>	1.0×2×7 DIV	eradicated	good	
			Lung cancer		<i>E. coli</i>				
8	59 M	55	Pneumonia		◎ <i>S. aureus</i> ◎ <i>P. aeruginosa</i>	1.0×2×7 DIV	decreased	good	
			Old tbc		<i>P. aeruginosa</i>				
9	80 M	61	Pneumonia		NF	1.0×2×8 DIV	unknown	poor	
			Old tbc & Hypertension		NF				
10	62 M	44	Pneumonia		NF	1.0×2×7 DIV	unknown	good	
			Old tbc		NF				
11	69 M	47	Pneumonia		◎β-Strept(B) ◎ <i>P. stuartii</i>	0.5×2×7 DIV	replaced	good	
			Diabetes mellitus CVD Chronic hepatitis		<i>P. aeruginosa</i> <i>F. indologenes</i>				
12	72 F	32	Pneumonia		◎β-Strept(B)	1.0×2×7 DIV	eradicated	good	
			Fracture(femoral neck)		NF				
13	17 F	54	Pneumonia		NF	0.5×2×7 DIV	unknown	good	
			(-)		NF				
14	55 F	45	Pneumonia		NF	1.0×2×7 DIV	unknown	undetermined	Mycoplasma pneumonia
			(-)		NF				
15	67 F	35	Pneumonia		◎ <i>H. influenzae</i>	1.0×2×7 DIV	eradicated	good	
			Alzheimer disease		<i>S. aureus</i>				
16	95 M	61	Pneumonia		◎ <i>S. aureus</i> (MRSA) ◎ <i>E. faecalis</i>	1.0×2×3 DIV	partially eradicated	poor	
			Diabetes mellitus Chronic hepatitis		<i>S. aureus</i> (MRSA)				
17	69 F	36	Pneumonia		NF	1.0×2×10 DIV	unknown	good	Fever Eruption
			Diabetes mellitus		NF				

Table 5-2. Clinical result of cefluprenam treatment

Case	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis		Administration (g×times×days)	Evaluation		Remarks
			Underlying disease & complication	Isolated* organisms		bacteriological	clinical	
18	62 F	47	Pneumonia	NF	0.5×1×7 DIV	unknown	excellent	Ccr 12.7ml/min
			Chronic renal failure Hypertension	NF				
19	85 M	53	Pneumonia	◎ <i>S. pneumoniae</i>	0.5×2×14 DIV	eradicated	good	
			Colon cancer Bronchiectasis	NF				
20	67 M	54	Chronic bronchitis	◎ <i>K. oxytoca</i>	1.0×2×7 DIV	eradicated	good	
			Heart failure	NF				
21	69 M	36	Chronic bronchitis	◎ <i>M. catarrhalis</i> ◎ <i>P. aeruginosa</i> ◎ <i>S. marcescens</i>	2.0×2×7 DIV	decreased	good	
			(-)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. aureus</i>				
22	75 M	?	Bronchial asthma + RTI	◎ <i>P. aeruginosa</i>	1.0×2×8 DIV	eradicated	good	IPM/CS poor
			Diabetes mellitus	NF				
23	63 M	46	Bronchial asthma + RTI	NF	1.0×2×14 DIV	unknown	good	
			Hypertension	NF				
24	66 M	41	Bronchial asthma + RTI	NF	2.0×2×5 DIV	unknown	poor	GOT, GPT, AI-P γ-GTP, LAP, BUN ↑
			CVD	<i>S. epidermidis</i>				
25	82 M	48	Bronchial asthma + RTI	NF	0.5×2×7 DIV	unknown	good	
			Old tbc	NF				
26	67 F	34	Bronchial asthma + RTI	◎ <i>S. aureus</i> ◎ <i>Acinetobacter</i> sp.	1.0×2×7 DIV	eradicated	good	
			Hypertension	NF				
27	80 M	47	Bronchiectasis + RTI	◎ <i>A. calcoaceticus</i>	1.0×2×15 DIV	eradicated	good	AI-P ↑
			(-)	NF				
28	81 F	32	Bronchiectasis + RTI	◎ <i>P. aeruginosa</i>	2.0×2×7 DIV	decreased	good	Coombs(+)
			(-)	<i>P. aeruginosa</i>				
29	69 F	37	Bronchiectasis + RTI	NF	2.0×2×7 DIV	unknown	good	
			(-)	NF				
30	63 M	60	Old tbc + RTI	NF	0.5×2×7 DIV	unknown	poor	L 627 good
			Hypertension	NF				
31	81 M	33	Old tbc + RTI	◎ <i>X. maltophilia</i>	1.0×2×7 DIV	persisted	poor	IPM/CS poor AZT+CLDM-P good
			(-)	<i>X. maltophilia</i>				
32	66 M	37	Old tbc + RTI	NF	1.0×2×7 DIV	unknown	good	
			(-)	<i>S. aureus</i> <i>E. faecium</i> <i>X. maltophilia</i>				
33	68 M	35	IIP + RTI	◎ <i>S. aureus</i>	1.0×2×7 DIV	eradicated	good	
			(-)	NF				

◎: causative organism, *: $\frac{\text{before therapy}}{\text{after therapy}}$, NF: normal flora, tbc: tuberculosis, RTI: respiratory tract infection

IPM/CS: imipenem/cilastatin, AZT: aztreonam, CLDM: clindamycin

症例 24 は体動不能の 66 歳の男性で、CFLP 2.0 g, 1 日 2 回 5 日間使用したが、改善が得られず、L 627 へ変更した。症例 25, 26 は軽症例でともに有効であった。

症例 27, 28, 29 は気管支拡張症例でいずれも有効であった。症例 27 は起炎菌として *A. calcoaceticus* が分離され消失している。症例 30, 31, 32 は陳旧性肺結核+感染例で、症例 30 は、ofloxacin (OFLX) が無効であった症例で CFLP 1 回 0.5 g 1 日 2 回 7 日間の使用で、改善が得られず、CRP はむしろ増悪し、L 627 へ変更した。症例 31 は IPM/CS の無効例で CFLP を使用したが改善得られず azactam (AZT) + clindamycin (CLDM) に変更し効果が得られた。症例 32 は有効であった。症例 33 は軽症例で CFLP 1.0 g 1 日 2 回 7 日間の使用で臨床症状、CRP の改善、*S. aureus* の消失を認めた。

疾患別の効果をみると (Table 6)、肺炎は 17 例中 13 例 (76.5%)、慢性気道感染症では 14 例中 11 例 (78.6%) が有効であり、全体で有効率は 78.1% と良好な結果が得られた。

起炎菌判明 19 例の細菌学的効果は消失 10 例、交代 2 例、減少 (一部消失を含む) 6 例、不変 1 例で 63.2% の除菌率であった (Table 7)。*S. pneumoniae* 1 株 (症例 19)、B 群 β -*Streptococcus* 3 株 (症例 4, 11, 12)、*H.*

influenzae 1 株 (症例 15)、*E. faecalis* 1 株 (症例 16)、*K. oxytoca* 1 株 (症例 20)、*H. parahaemolyticus* 1 株 (症例 6)、*M. catarrhalis* 1 株 (症例 21)、*P. stuartii* 1 株 (症例 11)、*Acinetobacter* sp. 1 株 (症例 26)、*A. calcoaceticus* 1 株 (症例 27) はいずれも消失したが、*S. aureus* は 6 株中 3 株 (症例 8, 26, 33) 消失、3 株 (症例 2, 6, 16) 残存、*P. aeruginosa* は 7 株のうち 3 株 (症例 5, 7, 22) 消失、4 株 (症例 2, 8, 21, 28) 残存、*S. marcescens* 1 株 (症例 21) と、*X. maltophilia* 1 株 (症例 31) は残存した。

2) 副作用

臨床的には 1 例 (症例 17) で治療 7 日後から発熱、9 日後から前胸部を中心に発疹が出現した。発熱は使用中止 1 日後、発疹は 2 日後に消失した。本剤との関連が疑われる。

検査成績上、GOT・GPT・Al-p・ γ -GTP・LAP・BUN の上昇を 1 例 (症例 24)、Al-p の上昇を 1 例 (症例 27) で認めたが、いずれも軽度のものであった。また、直接クームスの陽性化を 1 例 (症例 28) で認めた。

IV. 考 察

CFLP 1.0 g を健常人に点滴静注した際の尿中排泄率は投与後 24 時間で 90% 以上であり、主たる排泄経路は腎と報告されている⁷⁾。また、腎機能障害時においては、Ccr 値の低下に伴って血中消失半減期の遅延が認められているが、CFLP は主に腎から排泄されることから、Ccr 値とよく相関すると考えられる。高齢者に CFLP 1.0 g を 60 分間で点滴静注し測定した我々の結果では、最高血中濃度 (C_{max}) はいずれも点滴終了直後に得られ、健常成人での報告と同程度であったが、血中消失半減期は腎機能の低下に伴い著明に延長し、尿中回収率は低下した。高齢者では加齢に伴う生理的な腎機能の低下が認められ、また、個体差が大きいため、薬剤の投与に際しては十分に留意する必要があると考えられた。今回の我々の検討成績では健常成人での報告と C_{max} では大きな差は認められなかったことより、薬剤投与にあたってはとくに、投与間隔に配慮する必要があると考えられる。

2 人の慢性気道感染症患者における喀痰中濃度は、1 回 1.0 g, 2.0 g で各々 8.92 μ g/ml, 9.44 μ g/ml の最高喀痰中濃度が得られ、とくに 2.0 g 投与例では投与後 5~7 時間においても 7.46 μ g/ml の高い濃度を維持した。本剤の主要な呼吸器感染症の起炎菌に対する MIC₉₀ は、MSSA (385 株) 1.56 μ g/ml, *S. pneumoniae* (124 株) 0.02 μ g/ml, *E. coli* (721 株) 0.05 μ g/ml, *K. pneumoniae* (382 株) 0.1 μ g/ml, *H. influenzae* (173 株) 0.2 μ g/ml, *P. aeruginosa* (671 株) 12.5 μ g/ml であり、十分な臨床効果が期待できる成績といえる。

呼吸器感染症 33 例に使用した結果は著効 1 例、有効 24 例、無効 7 例、判定不能 1 例で、全体の有効率は 78.1% であった。呼吸器感染症の主たる起炎菌である *S. aw-*

Table 6. Clinical efficacy of cefluprenam classified by diagnosis

Clinical diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute tonsillitis	1	1				1/1
Pneumonia	17	1	12		4	13/17 (76.5)
Chronic bronchitis	2		2			2/2
Bronchial asthma+RTI	5		4		1	4/5
Bronchiectasis+RTI	3		3			3/3
Old tbc+RTI	3		1		2	1/3
IIP+RTI	1		1			1/1
Total	32	2	23		7	25/32 (78.1)

Table 7. Bacteriological response to cefluprenam

Causative organisms	No. of strains	Bacteriological respons		Eradication rate (%)
		eradicated	persisted	
<i>S. aureus</i>	6	3	3	3/6
<i>S. pneumoniae</i>	1	1		1/1
β -Strept(B)	3	3		3/3
<i>E. faecalis</i>	1	1		1/1
<i>H. influenzae</i>	1	1		1/1
<i>H. parahaemolyticus</i>	1	1		1/1
<i>M. catarrhalis</i>	1	1		1/1
<i>K. oxytoca</i>	1	1		1/1
<i>S. marcescens</i>	1		1	0/1
<i>P. aeruginosa</i>	7	3	4	3/7
<i>X. maltophilia</i>	1		1	0/1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1		1/1
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1		1/1
<i>P. stuartii</i>	1	1		1/1
Total	27	18	9	18/27 (66.7)

Table 8-1. Laboratory findings

Case no.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelet ($\times 10^4$ /mm ³)	P.T. act (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-p (I.U.)	BUN (mg/dl)	S-Creat (mg/dl)
1	B	435	12.8	39.0	12,000	0	19.9	>100	114	84	284	11	0.7
	A	395	11.1	35.5	5,800	2	32.3	>100	22	49	293	12	0.6
2	B	284	8.0	26.5	2,200	4	10.4	>100	40	42	419	141	1.9
	A	289	8.1	26.9	1,400	5	9.7	>100	28	27	415	117	1.6
3	B	346	11.1	33.9	8,600	0	23.9	>100	89	78	413	13	0.8
	A	284	8.5	27.6	7,100	4	35.4	>100	63	82	307	8	0.5
4	B	384	11.7	35.4	8,000	3	19.9	>100	29	15	274	26	0.9
	A	375	11.5	35.2	7,700	1	17.2	>100	33	15	263	19	0.9
5	B	357	11.3	32.3	27,700	0	25.9		48	62	369	36	1.9
	A	343	10.3	31.3	18,000	0	0.8	>100	39	29	434	58	2.3
6	B	307	8.7	28.0	6,600	2	23.9	>100	40	21	206	16	0.8
	A	306	8.4	28.5	7,000	3	25.8	>100	28	37	233	18	1.1
7	B	382	10.8	35.4	7,700	0	50.3	78.1	16	10	352	20	1.1
	A	357	10.0	33.0	5,700	6	40.1	95.6	12	9	276	16	1.0
8	B	379	12.0	37.7	5,400	1	16.3		20	15	246	14	0.7
	A	347	10.3	34.6	5,500	3	15.1	>100	18	9	226	13	0.6
9	B	406	12.8	39.7	8,700	0	19.9	>100	15	12	138	24	1.2
	A	410	12.8	40.3	8,400	1	24.9	>100	18	14	149	20	0.9
10	B	410	12.2	40.2	4,300	0	50.3	78.1	21	13	157	12	0.8
	A	435	12.8	42.4	3,400	4	29.9	87.7	17	11	137	13	0.9
11	B	371	11.9	36.2	10,700	6	37.6	37.6	47	57	360	24	0.8
	A	361	12.0	35.6	9,600	8	43.1	43.1	31	51	307	19	0.7
12	B	424	11.4	38.7	8,000	5	22.8	65.0	26	23	452	19	0.4
	A	438	11.8	40.1	4,900	6	24.7	76.3	18	13	425	15	0.4
13	B	425	12.1	37.8	6,800	6	18.3	100	18	11	187	11	0.7
	A	454	12.4	40.2	5,600	8	13.8	100	20	12	205	12	0.7
14	B	406	11.4	36.2	4,900	2	29.9	>100	21	16	265	14	0.6
	A	381	10.3	33.8	4,700	2	41.4	91.5	24	20	226	18	0.6
15	B	386	11.8	38.1	9,000	2	30.9	>100	16	11	325	13	0.4
	A	387	11.8	37.8	6,600	3	27.1	98.1	19	19	282	15	0.5
16	B	331	10.3	32.6	34,300	1	12.2	>100	59	21	348	41	1.7
	A	316	10.0	31.1	14,600	3	11.6	95.6	26	18	349	42	1.8
17	B	435	12.2	38.5	5,100	0	13.5	100	29	19	149	11	0.6
	A	402	11.4	35.4	3,600	0	15.4	87.7	23	16	177	15	0.6
18	B	299	8.4	27.2	10,300	0	10.9	>100	22	10	159	95	7.2
	A	303	8.2	28.0	4,200	5	28.9	95.8	13	8	162	62	4.7
19	B	243	5.9	21.9	8,300	1	24.6	95.8	20	9	201	19	1.1
	A	237	6.0	21.5	4,700	9		91.9	15	14	175	15	0.9
20	B	518	14.2	50.6	3,800	0	14.9	100	48	37	193	13	0.7
	A	537	14.4	51.2	3,300	4	14.6	>100	20	14	141	18	0.7
21	B	425	13.2	39.9	8,600	1	27.8	>100	21	33	221	22	0.5
	A	425	13.2	40.8	6,200	4	23.6	>100	20	32	198	19	0.6
22	B	436	13.7	43.9	19,300	0	14.3	>100	55	59	305	53	0.6
	A	436	13.7	42.7	13,600	1	13.7	>100	29	48	305	23	0.5
23	B	522	10.4	36.8	8,500	3	35.9	>100	17	13	212	11	0.8
	A	509	10.0	36.8	6,700	3	49.0	>100	23	24	145	12	0.7
24	B	501	13.2	42.0	15,800	0	23.0	>100	43	38	230	23	0.5
	A	444	11.4	37.9	13,600	1	16.0	>100	72	108	1,107	37	1.2
25	B	466	14.9	46.1	8,600	3	16.3	>100	23	16	136	27	0.9
	A	402	13.1	39.9	7,400	1	19.5	>100	20	15	102	25	1.0

Table 8-2. Laboratory findings

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	P.T. act (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-p (I.U.)	BUN (mg/dl)	S-Creat (mg/dl)
26	B	403	12.3	39.2	8,700	1	14.6	84.2	18	9	214	29	0.8
	A	370	11.5	37.2	3,100	2	13.8	>100	16	7	174	16	0.7
27	B	407	12.5	39.3	7,700	2	17.7	>100	20	15	253	17	0.7
	A	414	12.7	39.9	7,000	1	14.1	>100	14	9	289	17	0.7
28	B	336	10.0	34.0	6,700	1	27.1	>100	11	4	170	28	0.9
	A	326	9.4	33.7	6,500	5	18.7	>100	10	3	139	21	0.9
29	B	405	10.0	34.6	13,100	1	47.6	>100	19	8	166	15	0.5
	A	397	10.0	34.1	8,500	1	44.8	>100	21	9	175	10	0.5
30	B	482	15.3	45.9	2,900	1	20.2	>100	21	14	264	12	0.9
	A	439	14.2	43.0	4,700	2	22.7	>100	16	11	250	13	0.8
31	B	302	8.9	27.7	7,200	0	21.2	>100	31	10	225	26	0.9
	A	302	9.2	28.2	13,200	0	21.7	>100	20	28	197	28	1.1
32	B	364	10.5	34.4	6,600	1	24.0	87.7	30	8	169	10	0.6
	A	360	10.2	35.3	4,100	7	18.1	>100	36	12	216	11	0.6
33	B	460	13.8	45.7	10,900	0	20.5	68.0	20	9	238	11	0.6
	A	404	12.3	41.1	7,600	1	16.9	70.3	14	9	222	10	0.6

B: before, A: after

eus (6株), *S. pneumoniae* (1株), *H. influenzae* (1株), *M. catarrhalis* (1株), *P. aeruginosa* (7株) などに対しては、菌消失率 56.3% (9/16) とやや劣った成績であり、本剤の良好な抗菌力と喀痰中移行を必ずしも反映した成績とは言えなかった。副作用としては、一例に発疹・発熱が認められ、検査成績上 3例で異常を認めしたが、いずれも軽度なもので本剤は安全性の面では支障のない薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 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(III), E 1077, 福岡, 1994

- 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) 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
- 4) 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 Agent Chemother* 36: 1894~1901, 1992

Clinical pharmacology and efficacy of cefluprenam

Nobuki Aoki¹⁾, Yoshimaru Usuda¹⁾, Nobuto Wakabayashi²⁾,
Seiichi Hayashi²⁾, Kyoko Watanabe³⁾, Yasuo Honma³⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
1-27, Nishiariake-cho, Niigata 950-21, Japan

²⁾Pharmacy, Shinrakuen Hospital

³⁾Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

We studied a newly developed cephem antibiotic, cefluprenam (CFLP), and obtained the following results.

1) Clinical pharmacological studies of CFLP were conducted in 12 patients aged 70 to 97 years old. The drug was injected intravenously, in a dose of 1.0 g by drip infusion for 60 minutes, and serum and urine levels of cefluprenam were determined by bioassay and high-performance liquid chromatography (HPLC). The patients were classified according to creatinine clearance (Ccr) values into group I (n=5, Ccr 65 \leq), group II (n=4, 30 \leq Ccr <65), group III (n=3, Ccr <30). The peak serum levels of CFLP did not differ greatly among those of the three groups and young healthy volunteers. However, the $T_{1/2\beta}$ of CFLP in aged patients were prolonged according to creatinine clearance values.

2) The serum and sputum levels of CFLP were determined after 60 minutes drip infusion in a dose of 1.0 or 2.0 g CFLP. The peak serum levels of CFLP were 112 μ g/ml for a dose of 1.0 g and 99.3 μ g/ml for 2.0 g. The peak sputum levels of CFLP were 8.92 μ g/ml for a dose of 1.0 g and 9.44 μ g/ml for 2.0 g.

3) CFLP was used to treat 33 patients with respiratory tract infections. Clinical response was excellent in 2, good in 23, poor in 7 and undetermined in 1 patient. Clinical side effects, skin rash and fever, were observed in 1 patient. Abnormal changes in laboratory test values, one case each of elevations of GOT, GPT, Al-p, γ -GTP, LAP and BUN, elevation of Al-p and positive direct coombs', were observed.