

呼吸器感染症に対する cefluprenam の有用性に関する基礎的・臨床的検討

二木 芳人・吉田耕一郎・守屋 修・中島 正光・沖本 二郎・副島 林造

川崎医科大学呼吸器内科*

木村 丹・松島 敏春

川崎医科大学附属川崎病院第二内科

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 cefluprenam (CFLP) の主要呼吸器感染病巣分離菌に対する MIC を測定し、対照薬と比較検討した。また、慢性気道感染症 2 例における血中・喀痰中濃度を検討し、さらに呼吸器感染症 7 例に本剤を使用してその有効性ならびに安全性を評価した。

1) CFLP の methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* および *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌活性は ceftazidime (CAZ) より優れ, cefoperazone (CPZ), cefmenoxime (CMX) と同等であった。*Moraxella catarrhalis* および *Klebsiella pneumoniae* に対しては, imipenem/cilastatin (IPM/CS), CAZ, CPZ, CMX と同等の抗菌活性を示した。*Haemophilus influenzae* に対しては IPM/CS より優れ, CAZ, CPZ と同等であった。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては IPM/CS よりやや劣り, CAZ と同等, CPZ, CMX より優れた抗菌活性を示した。

2) 慢性気道感染症 2 例に本剤 1.0 g を 60 分間かけて点滴静注し、各々の血中及び喀痰中の CFLP 濃度を測定した結果、2 例とも投与終了直後に各々 66.4, 101 $\mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度が得られ、最高喀痰中濃度は各々 5.88, 3.60 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3) 呼吸器感染症 7 例に対する本剤の臨床効果は、著効 1 例、有効 3 例、無効 3 例であった。副作用は 1 例で本剤投与 3 日目より胸部浸潤影が出現し、投与継続にて悪化傾向あり、薬剤との因果関係が疑われた。臨床検査値異常としては、白血球数の減少・好酸球の増多、好酸球の増多、GOT・GPT の上昇が各 1 例に認められた。

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

Cefluprenam (CFLP) は、エーザイ株式会社で開発された注射用セフェム系抗生物質である。その特徴としては、黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して幅広く、強力な抗菌活性を有し、特に *Enterococcus faecalis* に対して piperacillin (PIPC) と同程度の強い活性を有するとされている。また各種 β -ラクタマーゼに対して安定で、結合親和性も低い¹⁻⁴⁾。

今回我々は、本剤につき、呼吸器感染病巣より分離された各種臨床分離菌に対する MIC を測定し、対照薬剤と比較検討した。また、2 例の慢性気道感染症患者において喀痰中移行を検討し、さらに、呼吸器感染症 7 例に本剤を使用することにより、その有効性ならびに安全性を評価したので報告する。

1. 対象ならびに研究方法

1) 抗菌力測定

使用した菌株は川崎医科大学呼吸器内科教室保存の methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 20 株, methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) 30 株,

Streptococcus pneumoniae 15 株, *Moraxella catarrhalis* 30 株, *Haemophilus influenzae* 15 株, *Klebsiella pneumoniae* 50 株および *Pseudomonas aeruginosa* 50 株の計 210 株で、いずれも呼吸器感染病巣由来の臨床分離株である。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従い、MIC 2000 システム (ダイナテック社) を用いたマイクロブイヨン希釈法にて測定した。対照薬剤としては、imipenem / cilastatin (IPM / CS), ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), cefmenoxime (CMX) を選択し、同時に MIC を判定し CFLP のそれと比較検討した。

2) 血清中および喀痰中濃度

慢性気管支炎およびびまん性汎細気管支炎の各 1 例に本剤 1.0 g を 60 分間かけて点滴静注し、投与開始後 6 時間までの血中濃度および喀痰中濃度を経時的に測定した。測定は bioassay 法によった。

3) 臨床的検討

対象症例は 1991 年 3 月から 11 月までの間に、川崎医科大学呼吸器内科および川崎医科大学附属川崎病院内科

に入院した呼吸器感染症患者7例とした。疾患の内訳は、細菌性肺炎5例、胸膜肺炎1例および慢性気管支炎1例の計7例であり、症例背景は、男性6例、女性1例、年齢は38歳から78歳に分布し、平均54.4歳であった。これらの症例に対して、CFLP 0.5ないし1.0 gを生理食塩水100 mlに溶解し、60分間かけて1日2回点滴静注にて4~14日間使用し、有効性および安全性を検討した。なお、投薬の開始にあたっては患者に対して試験の主旨、期待される効果、予測される副作用などについて十分に説明し、口頭ないし文書で同意を得た。臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰量および性状などの臨床症状、胸部レ線所見、白血球数、CRP値、赤沈値の正常化ないし改善の程度、さらに起炎菌の消長などから、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair) および無効 (poor) の4段階に評価した。

II. 成績

1) 抗菌力

CFLP および対照薬のMICのrange, MIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に示した。

MSSAに対するMICはIPM/CSが最も優れ、0.01 μg/ml以下で全株の発育が阻止された。CFLPはMIC₅₀, MIC₉₀がそれぞれ0.5, 1 μg/mlでCAZより優れ、CPZ, CMXとはほぼ同等であった。MRSAについては、いずれの薬剤も幅広いMIC分布を示し、本剤はIPM/CSと同等で、CAZ, CPZ, CMXに優る結果であった。*S. pneumoniae*に対してはCAZがやや幅広いMIC分布を示したが、本剤は他の薬剤と同様に良好なMICを示した。

*M. catarrhalis*に対してはいずれの薬剤も良好な活性を示し、CFLPのMIC₉₀は0.5 μg/mlであった。*H. influenzae*に対してはMIC₉₀が0.06 μg/mlで、IPM/CSの4 μg/mlに優り、その他の対照薬剤とは同等であった。*K. pneumoniae*に対してはMIC₉₀が0.25 μg/mlと他の対照薬剤と同等の活性を示した。*P. aeruginosa*に対してはIPM/CSにやや劣り、CAZとはほぼ同等CPZ, CMXには優る抗菌活性であった。

2) 血清中および喀痰中濃度

検討した2例の血清中濃度および喀痰中濃度をFigs. 1~4に示した。

2例とも投与終了直後に最高血中濃度を示し、それぞれ66.4, 101 μg/mlであった。喀痰中濃度は、慢性気管支炎の症例で、投与開始後4~6時間において、5.88 μg/mlであった。また、DPBの症例では、投与開始後3~4時間に最高喀痰中濃度3.60 μg/mlを示した。

3) 臨床的検討

本剤投与症例7例の臨床効果、細菌学的効果および臨床検査値異常・副作用の有無をTable 2に、また、本剤投与前後の臨床検査成績をTable 3に示した。

7例の臨床効果は、著効1例、有効3例、無効3例であ

Table 1. MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of cefluprenam and other antibiotics against 210 clinically isolated organisms

Organisms(n)	Antibiotics	MIC (μg/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (MSSA) (20)	Cefluprenam	0.5~1	0.5	1
	FK037	1~2	2	2
	Imipenem	≤0.01	≤0.01	≤0.01
	Ceftazidime	8~16	8	16
	Cefoperazone	1~2	2	2
	Cefmenoxime	1~2	2	2
<i>S. aureus</i> (MRSA) (30)	Cefluprenam	4~128	32	64
	FK037	8~32	32	32
	Imipenem	0.25~128	32	64
	Ceftazidime	32~256<	256	256
	Cefoperazone	16~256<	256<	256<
	Cefmenoxime	16~256<	256	256
<i>S. pneumoniae</i> (15)	Cefluprenam	≤0.01~0.5	0.5	0.5
	FK037	≤0.01~1	0.5	1
	Imipenem	≤0.01~0.12	0.06	0.12
	Ceftazidime	0.03~0.16	8	16
	Cefoperazone	≤0.01~2	1	2
	Cefmenoxime	≤0.01~0.5	0.25	0.5
<i>M. catarrhalis</i> (30)	Cefluprenam	≤0.01~2	0.03	0.5
	FK037	≤0.01~2	0.12	2
	Imipenem	≤0.01~0.06	≤0.01	0.03
	Ceftazidime	≤0.01~0.12	≤0.01	0.06
	Cefoperazone	0.03~2	0.5	1
	Cefmenoxime	≤0.01~0.5	≤0.01	0.5
<i>H. influenzae</i> (15)	Cefluprenam	≤0.01~0.12	0.03	0.06
	FK037	≤0.01~0.25	0.06	0.12
	Imipenem	0.06~4	0.25	4
	Ceftazidime	≤0.01~0.25	0.06	0.12
	Cefoperazone	≤0.01~0.5	≤0.01	0.12
	Cefmenoxime	≤0.01	≤0.01	≤0.01
<i>K. pneumoniae</i> (50)	Cefluprenam	≤0.01~1	0.03	0.25
	FK037	≤0.01~1	0.03	0.25
	Imipenem	0.12~1	0.12	0.25
	Ceftazidime	0.03~2	0.12	1
	Cefoperazone	0.03~16	0.12	2
	Cefmenoxime	≤0.01~16	0.06	1
<i>P. aeruginosa</i> (50)	Cefluprenam	≤0.01~16	0.5	4
	FK037	≤0.01~32	2	16
	Imipenem	≤0.01~8	0.25	0.5
	Ceftazidime	0.03~256	0.5	2
	Cefoperazone	0.25~128	2	16
	Cefmenoxime	≤0.01~256	8	64

った。無効例は2例の肺炎および1例の胸膜肺炎で、いずれも中等症で基礎疾患に慢性気道感染症を有する症例であった。無効例のうち、症例No.2は肺線維症を基礎疾患に有する肺炎例で、本剤1日2g、5日間の使用で3日目には*S. marcescens*および*C. freundii*は消失したものの炎症所見改善せずIPM/CSとminocycline (MINO)の併用へ変更し、さらにステロイド併用も必要とした。症例No.3は、症例No.2と同様に肺線維症を基礎疾患に有する肺炎例で、*Enterobacter gergoviae*が検出され、本剤1日2g、3日間の使用にても解熱せずIPM

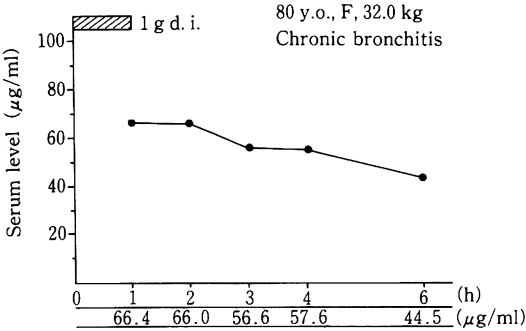


Fig. 1. Serum levels of cefluprenam.

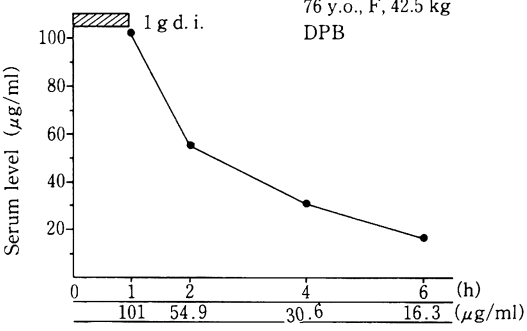


Fig. 3. Serum levels of cefluprenam.

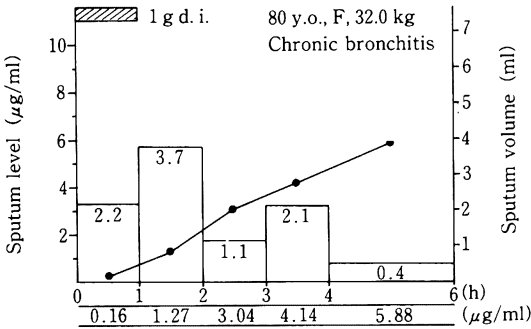


Fig. 2. Sputum levels of cefluprenam.

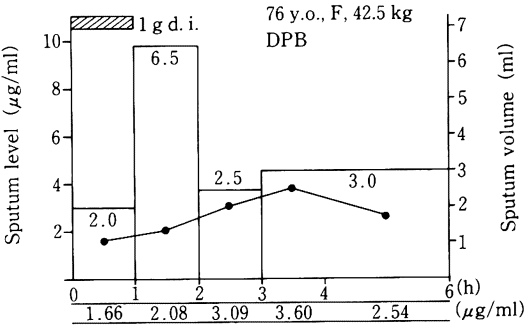


Fig. 4. Sputum levels of cefluprenam.

Table 2. Clinical and bacteriological effect of cefluprenam

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment (g×times×days)	Organisms isolated	Effect		Adverse reactions Remarks
		Underlying diseases			bacteriological	clinical	
1	69 M	Pneumonia Pulmonary emphysema Senile cataract	1.0×2×11	NF		good	Thoracic infiltration WBC ↓ Eosino. ↑
2	78 M	Pneumonia Pulmonary fibrosis	1.0×2×5	<i>S. marcescens</i> <i>C. freundii</i>	→ <i>A. calcoaceticus</i>	poor	(-)
3	54 M	Pneumonia Pulmonary fibrosis	1.0×2×4	<i>E. gergoviae</i>	→ eradicated	poor	GOT ↑ GPT ↑
4	38 M	Pneumonia (-)	1.0×2×6	NF		good	(-)
5	57 M	Pneumonia DM HT	1.0×2×14	NF		good	(-)
6	42 F	Pneumonia Pleurisy Bronchiectasis	0.5×2×6	NF		poor	(-)
7	64 M	Chronic bronchitis (-)	1.0×2×14	<i>H. influenzae</i>	→ eradicated	excellent	Eosino. ↑

DM: diabetes mellitus, HT: Hypertension, NF: normal flora

Table 3. Laboratory findings before and after cefluprenam treatment

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AL-P (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	B	456	14.9	10,000	1	20.0	12	15	48	10	0.7
	A	489	15.3	3,400	8	37.2	20	21	50	16	1.0
2	B	420	13.8	6,500	3	14.2	12	14	71	11	0.8
	A	474	15.6	11,600	0	18.8	12	10	82	8	0.9
3	B	366	11.4	6,200	2	30.9	12	12	81	10	1.0
	A	357	11.0	7,300	5	31.9	32	30	137	13	1.1
4	B	545	16.8	14,300	0	20.5	26	48	245	13	0.9
	A	485	15.0	6,900	2	21.3	29	47	221	18	0.9
5	B	330	10.5	25,800	0	48.2	16	23	178	30	1.5
	A	316	9.7	6,700	6	27.2	28	35	174	17	1.2
6	B	366	11.2	12,200	0	17.1	15	10	101	15	0.5
	A	347	10.4	9,000	5	28.2	23	14	135	9	0.5
7	B	414	13.3	12,500	1	23.8	15	6	162	15	0.7
	A	406	12.7	4,000	8	24.0	19	9	178	11	0.8

/CSに変更し効果が得られた。症例 No.6 は、気管支拡張症を基礎疾患に有する肺炎と胸膜炎の合併例で、起炎菌は検出されず、本剤1日1g、6日間の使用にても症状、所見の改善が認められず、MINOに変更、4日間の使用にても効果が得られず、さらに ampicillin (ABPC) と amikacin (AMK) の併用へ変更し有効であった。起炎菌は3例より4菌種延べ4株分離され、内訳は *H. influenzae*, *E. gergoviae*, *Serratia marcescens* および *Citrobacter freundii* が各1株であった。細菌学的効果は、3例のうち *H. influenzae* と *E. gergoviae* の単独菌感染例では消失、*S. marcescens* と *C. freundii* の複数菌感染例では *Acinetobacter calcoaceticus* へ菌交代した。

副作用としては、症例 No.1 の肺炎例で投与3日目より新たな胸部浸潤影が出現し (Fig. 5)、本剤投与継続にて悪化しており、薬剤性肺炎と考えられ、本剤との因果関係が疑われた。本症例 (症例 No.1) は、69歳男性、

基礎疾患に肺気腫を有する肺炎例で、本剤投与3日目より左下肺野に浸潤影が出現し、徐々に悪化傾向あり。末梢血中好酸球増多もあり、本剤による好酸球性肺炎を疑い気管支鏡検査を行ったが確診は得られず。発熱、咳嗽、低O₂血症など自他覚所見の悪化はみられなかったが、PSL 30 mg/日の投与を開始し、以降20 mg/日、10 mg/日に減量、20日間の投与後中止し、再燃はみられなかった。胸部はFigでは器質化陰影を軽度残して改善している。臨床検査値異常としては白血球数の減少・好酸球の増多、好酸球の増多、GOT・GPTの軽度上昇が各1例に認められたがいずれも特別な処置を必要とせず投薬終了後にすみやかに正常値に復している。

Ⅲ. 考 察

CFLPの抗菌活性は、呼吸器感染症の主要病原菌のうち *S. aureus* および *S. pneumoniae* のグラム陽性菌に対しては、対照薬としたCAZに優り、CPZ, CMXと同等の抗菌活性を示した。グラム陰性菌のうち *H. influenzae* および *K. pneumoniae* に対してもMIC₉₀でそれぞれ0.06, 0.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と強い抗菌活性を示し、*P. aeruginosa* に対してはCPZに優り、CAZと同等の抗菌活性を示した。本剤は、黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して幅広く、強力な抗菌活性を有すると報告されているが^{1)~4)}、我々の検討結果はこれを裏づける成績であった。

また、本剤1.0gを健常成人に60分間かけて点滴静注した場合、投与終了直後に最高血中濃度は平均63.2 $\pm$ 5.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (n=6)、血中消失半減期 (T_{1/2 β}) は約1.9時間を示すと報告されているが¹⁾、今回の我々の慢性気道感染症患者2例での検討においても、最高血中濃度66.4, 101 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が得られ、本剤は良好な体内動態を有するものと考えられた。また、同時に検討した喀痰中濃度は、慢性気管支炎の症例で投与開始後4~6時間で依然増

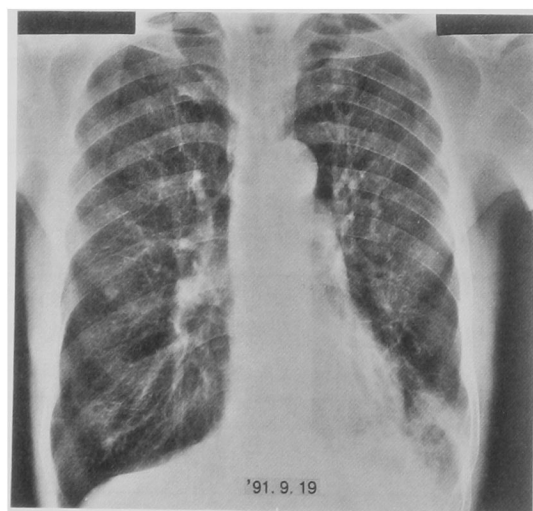


Fig. 5. Thoracic infiltration with cefluprenam (right lower lung)

加傾向にあり 4~6 時間での濃度は 5.88 $\mu\text{g/ml}$ を示した。DPB の症例では 3~4 時間で最高喀痰中濃度 3.60 $\mu\text{g/ml}$ が得られ、本剤の呼吸器感染病巣への移行も良好なものと考えられた。

我々が行った 7 例の臨床検討では、3 症例で臨床効果が無効であった。これらはいずれも基礎疾患を有し、治療困難が予測される症例ではあったが、3 例中 2 例は他剤に変更し効果が得られており、その適応には慎重を要するものとも考えられる。全国集計では、本剤は呼吸器感染症のうち、肺炎に対して有効率 83.1%，慢性気管支炎に対して 88.5% の成績が報告¹⁾されている。

副作用としては、本剤によるとみられる薬剤性肺炎が 1 例に出現した。全国集計では副作用としての肺の浸潤影が他に 1 例報告されているが¹⁾、近年抗生物質による薬剤性肺炎はやや増加傾向にあるものと考えており、他剤にも共通した問題と考えている。本剤については、今後より多くの症例での検討が必要であろう。

臨床検査値異常としては、白血球数の減少・好酸球の増多、GOT・GPT 上昇および、好酸球の増多が各 1 例に認められたが、いずれも軽度で処置を必要とせず、本剤

の投与終了後に改善している。

以上、我々は CFLP の抗菌活性、血中・喀痰中濃度および呼吸器感染症に対する臨床検討を行った。その結果、CFLP は呼吸器感染症の治療薬として CAZ をはじめとする既存の注射用抗生物質と同様の有用性が期待できると考えられたが、さらに多くの症例を集積しその適応、安全性などの評価を継続する必要があるであろう。

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

Laboratory and clinical studies of cefluprenam in respiratory tract infections

Yoshihito Niki, Kouichiro Yoshida, Osamu Moriya, Masamitsu Nakajima,
Niro Okimoto, Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki City, Okayama 701-01, Japan

Makoto Kimura, Toshiharu Matsushima

Internal Medicine (II), Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

The antimicrobial activities of cefluprenam (CFLP) against major pathogenic bacteria of respiratory tract infections were investigated and compared to those of other reference antibiotics.

Serum and sputum levels of CFLP were determined in two cases with respiratory tract infections. Seven cases with respiratory tract infections were treated with CFLP, and the efficacy and safety of CFLP was evaluated.

1. *In vitro* activities of CFLP against *Staphylococcus aureus* (MSSA) and *Streptococcus pneumoniae* were superior to those of ceftazidime (CAZ), and almost equal to those of cefoperazone (CPZ) and cefmenoxime (CMX). MICs of CFLP against *Moraxella catarrhalis* and *Klebsiella pneumoniae* were almost equal to those of imipenem/cilastatin (IPM/CS), CAZ, CPZ, and CMX. MIC of CFLP against *Haemophilus influenzae* was superior to IPM/CS, and equal to CAZ and CPZ. MIC of CFLP against *Pseudomonas aeruginosa* was inferior to that of IPM/CS, but superior to those of CPZ and CMX.

2. The peak serum levels (66.4, 101 $\mu\text{g/ml}$) of CFLP in two cases were observed immediately after 60 minutes' infusion of CFLP (1.0g). The peak sputum levels were 5.88 and 3.60 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

3. Clinical efficacy of CFLP in 7 cases with respiratory tract infections were evaluated as excellent in 1 patient, good in 3 patients and poor in 3 patients. Thoracic infiltration was observed in 1 case after three days treatment of CFLP, and eosinophilia was noted in 2 cases, slight and transient elevation of serum GOT and GPT was observed in one case.