

呼吸器感染症における cefluprenam の基礎的・臨床的研究

高橋 淳・大石 和徳・石川 秀文・渡辺 浩・大森 明美・秋山盛登司
宇都宮嘉明・田尾 操・渡辺貴和雄・永武 毅・松本 慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科*

現：長崎大学熱帯医学研究所宿主病態解析部門感染症予防治療研究分野

田中 宏史

壱岐公立病院内科

田口 幹雄

国立療養所川棚病院呼吸器科

新セフェム系抗生剤 cefluprenam の呼吸器感染症における基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。呼吸器感染症より分離された病原性の明確な菌株に対する抗菌力を MIC₅₀, MIC₉₀ で示すと *Haemophilus influenzae* 42 株に対しては 0.013, 0.05 µg/ml, *Streptococcus pneumoniae* 50 株では 0.006, 0.39 µg/ml, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 41 株では 0.39, 1.56 µg/ml と優れた抗菌力を示した。また, *Pseudomonas aeruginosa* 43 株に対しては 6.25, 50 µg/ml, さらに *Staphylococcus aureus* 53 株に対しても 6.25 µg/ml, >100 µg/ml と比較的良好な抗菌力を示した。3 人の患者における喀痰中濃度を測定した。本剤 1 回 1 g, 1 日 2 回の点滴静注における 2 人の喀痰中濃度 (最高喀痰中濃度/最高血清中濃度) はそれぞれ 3.81 µg/ml (5.50%), 5.75 µg/ml (9.54%) であった。また 1 回 2 g, 1 日 2 回の点滴静注におけるそれは 5.13 µg/ml (3.43%) であった。次いで, 本剤を 10 例の呼吸器感染症に投与し細菌学的・臨床的效果を検討した。症例は肺炎 4 例, 慢性気道感染症 6 例であり, 投与回数は 1 日 2 回投与で, 投与量は 1 回 1 g 投与が 7 例, 1 回 2 g が 2 例, 経過中 1 g から 2 g に増量した症例 1 例であった。臨床効果は著効 3 例, 有効 6 例, 無効 1 例, 有効率 90% (9/10) と優れた臨床効果であった。10 症例中 9 症例で計 12 株の起炎菌が判明し, *H. influenzae* 4 株, *S. pneumoniae* 1 株, *M. catarrhalis* 1 株, *Escherichia coli* 1 株は全て消失した。また *P. aeruginosa* は 5 株中 2 株が消失し, 全体の菌消失率は 75% (9/12) と優れた細菌学的効果を示した。副作用はなく, 臨床検査値異常は 1 例に好酸球増多を認めたのみで, 本剤は呼吸器感染症に優れた効果を期待しうる薬剤と結論される。

Key words: cefluprenam, new cephem, 呼吸器感染症, 喀痰中濃度

最近の抗菌剤の進歩は著しく次々と優れた抗菌力を有する薬剤が開発されている。その中でも注射用第 3 世代セフェム剤は呼吸器感染症の代表的起炎菌¹⁾である *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*²⁾ の中等症以上の症例においても確実な効果が期待できる点で高い評価を得るに至った。特に病巣局所への薬剤移行性の低下した慢性気道感染症においては本系統薬剤が β-lactamase にも左右されない極めて優れた抗菌力を背景とし, 確固たる地位を築くに至っている。

一方, 難治性慢性気道感染症の代表的起炎菌である *Pseudomonas aeruginosa* や耐性化の進む *Staphylococcus aureus* 対策は未だ十分とは言い難いのが現状である。Cefluprenam (CFLP) はこの両者に対しても抗菌力³⁾

を有しており, 臨床的有用性が期待されている。

今回我々は, 当科呼吸器感染症患者由来の呼吸器病原菌に対して, *in vitro* 抗菌力を検討し, また実際に慢性気道感染症患者に投与し, 血中, 喀痰中濃度の測定を行い, 呼吸器感染症における本剤の有用性を検討したので報告する。

I. 方法ならびに材料

1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

呼吸器感染症の患者の喀痰より 10⁷/ml⁴⁾ 以上に分離された病原性の明確な当教室保存の菌株を用いて CFLP の *in vitro* 抗菌力を検討した。

供試菌株として *H. influenzae* (1991 年 1 月~1993 年 9 月分離) 42 株, *S. pneumoniae* (1991 年 2 月~1993 年 5 月分離) 50 株, *M. catarrhalis* (1991 年 3 月~1992 年

12月分離) 41株, *S. aureus* (1991年1月~1993年7月分離) 53株, *P. aeruginosa* (1992年8月~1993年9月分離) 43株を用いた。

薬剤感受性の判定方法は日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) で行った。被検菌液の調整は, *H. influenzae* では5%馬消化血液加 Mueller-Hinton broth (BBL) を, *S. pneumoniae* と *M. catarrhalis* では5%馬脱纖維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL) を使用し, その他の菌種では Mueller-Hinton broth (BBL) を用いて 37°C, 18時間培養により菌液を調整した。接種菌液の菌量は, 各々, 同一の broth にて希釈し, 10⁶cfu/ml とした。被検菌株の接種にはタイピングアパラーツ D型を用い, MIC測定用薬剤含有寒天培地は, *H. influenzae* には5%馬消化血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), *S. pneumoniae* と *M. catarrhalis* には5%馬脱纖維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL) を, その他の菌種では Mueller-Hinton agar (BBL) を使用した。

2. CFLP の体液内濃度測定法

CFLP の濃度測定は, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 胞子液を検定菌とする cup 法で行い, 検定培地は Heart infusion agar (BBL) を pH 7.0 に調整して用いた。標準希釈系列の作製には, Monitrol 1 (DADE) を用い, 血清中濃度と喀痰中濃度の測定に用いた。なお, 点滴静注終了時の血液は必ず静注と反対側から採取し, すべての血液は血清分離後に -80°C で保存し検体とした。また, 喀痰は喀出痰毎に新しい容器を用意し, 喀痰量を測定後に, 直ちに -80°C にて保存, 測定時に融解し homogenize した後に検体として使用した。

3. 臨床的有用性の検討

1) 対象症例

CFLP 投与の対象とした症例は12例の呼吸器感染症で, 肺炎5例, 慢性気管支炎2例, 気管支拡張症4例, びまん性汎細気管支炎 (DPB) 1例である。

2) 投与量・投与方法

前記対象患者に対する CFLP の投与は, 本剤の *in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行性等を考慮して投与方法・投与量を決定した。1回1g, 1日2回投与または1回2g, 1日2回投与による臨床的検討も行なった。

3) 効果判定基準

既報⁵⁾に基づき, 著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の4段階で判定した。

4) 副作用・臨床検査値異常の検討

臨床症状の詳細な検討を行うとともに, 血液学的検査, 肝機能検査, 腎機能検査等を実施し, 副作用・臨床検査値異常の検討を行った。

II. 成績

1. 呼吸器病原菌に対する CFLP および他の抗菌剤の MIC 成績

CFLP と呼吸器感染症に使用される既存の代表的抗菌剤との *in vitro* 抗菌力を比較検討した。本剤の *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力を Table 1 にそれぞれ MIC₅₀, MIC₉₀ で示す。

1) *H. influenzae*

CFLP の本菌 42 株に対する抗菌力は 0.006~0.39 μg/ml に分布し MIC₅₀, MIC₉₀ は 0.013, 0.05 μg/ml と優れていた。これは cefmenoxime (CMX) に約2管劣るものの ceftazidime (CAZ) に約2管勝っていた。この42株の中には ampicillin (ABPC) に MIC > 100 μg/ml を示す β-lactamase 産生 ABPC 高度耐性株が11株存在したが本剤は β-lactamase に全く影響されない抗菌力を示した。

2) *S. pneumoniae*

CFLP の *S. pneumoniae* 50 株に対する MIC₅₀, MIC₉₀ は 0.006, 0.39 μg/ml と imipenem/cilastatin (IPM/CS) に匹敵する抗菌力を示した。50 株の中には ABPC に 0.78 μg/ml 以上を示す低感受性・耐性株が7株含まれていたが, これらの菌株は CMX, CAZ, IPM/CS に対しても感受性が良くない方に属していた。本剤のこれら7菌株に対する抗菌力は1株のみが ≤ 0.003 μg/ml であったが残りの6株は 0.2~0.78 μg/ml とやはり他剤と同様の傾向が認められた。

3) *M. catarrhalis*

CFLP の *M. catarrhalis* 41 株に対する抗菌力は, 0.0013~3.13 μg/ml に分布し, MIC₅₀, MIC₉₀ は 0.39, 1.56 μg/ml であり, CMX とほぼ同等の優れた抗菌力を示した。

4) *S. aureus*

CFLP の *S. aureus* 53 株に対する MIC は 0.78~> 100 μg/ml に分布し, MIC₅₀, MIC₉₀ は 3.13, > 100 μg/ml であり, MSSA, MRSA とともに cefotiam (CTM) とほぼ同等で cefmetazole (CMZ) より約1管優れていた。Methicillin (DMPPC) に MIC 12.5 μg/ml 以上を示す MRSA は25株であったが, 本剤の抗菌力は全株 3.13 μg/ml 以上であり一株毎の検討でもその MIC 値は DMPPC に対する耐性度と相関していた。

5) *P. aeruginosa*

本剤の抗菌力は 0.39~100 μg/ml に分布し, MIC₅₀, MIC₉₀ 値はそれぞれ 6.25, 100 μg/ml であり CAZ とほぼ同等であった。

2. 呼吸器感染症患者における血清中濃度, 喀痰中濃度の測定成績

本剤にて治療を行った3人の慢性気道感染症の患者における, 血中, 喀痰中濃度を測定した。濃度測定限界は 0.39 μg/ml であった。

1) 血清中濃度

本剤点滴静注後の血清中濃度を Table 2 に示す。本剤

Table 1. MICs of cefluprenam and other antimicrobial agents against respiratory pathogenic bacteria

Organisms	Drugs	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Haemophilus influenzae</i> 42 strains 1991.1—1993.9	cefluprenam	0.013	0.05	0.006— 0.39
	ampicillin		>100	0.025— >100
	cefmenoxime	≤ 0.003	0.013	≤ 0.003 — 0.05
	ceftazidime	0.1	0.1	0.025— 0.39
	imipenem/cilastatin	3.13	6.25	0.2 — 100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 50 strains 1991.2—1993.5	cefluprenam	0.006	0.39	≤ 0.003 — 0.78
	ampicillin	0.013	1.56	≤ 0.003 — 3.13
	cefmenoxime	0.013	1.56	≤ 0.003 — 1.56
	ceftazidime	0.2	12.5	0.1 — 25
	imipenem/cilastatin	≤ 0.003	0.1	≤ 0.003 — 0.39
<i>Moraxella catarrhalis</i> 41 strains 1991.3—1992.12	cefluprenam	0.39	1.56	0.013— 3.13
	sultamicillin	0.2	0.39	0.1 — 0.78
	cefmenoxime	0.39	0.78	0.006— 1.56
	ceftazidime	0.05	0.1	0.025— 1.56
	imipenem/cilastatin	0.05	0.2	0.025— 0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> 28 strains 1991.1—1993.7 MSSA	cefluprenam	1.56	6.25	0.78 — 25
	methicillin	3.13	6.25	1.56 — 6.25
	cefotiam	1.56	6.25	0.39 — 25
	cefmetazole	1.56	50	1.56 — 100
	flomoxef sodium	0.78	25	0.39 — 50
	imipenem/cilastatin	0.05	0.78	≤ 0.025 — 6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> 25 strains 1991.1—1993.7 MRSA	cefluprenam	100	>100	3.13 — >100
	methicillin	>100	>100	12.5 — >100
	cefotiam	>100	>100	3.13 — >100
	cefmetazole	100	>100	12.5 — >100
	flomoxef sodium	100	>100	6.25 — >100
	imipenem/cilastatin	50	>100	0.2 — >100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 43 strains 1992.8—1993.9	cefluprenam	6.25	50	0.39 — 100
	ceftazidime	3.13	50	0.39 — >100
	imipenem/cilastatin	1.56	25	0.1 — 25
	tobramycin	0.78	50	0.05 — >100
	ciprofloxacin	0.2	1.56	0.025— 6.25

Table 2. Serum levels after drip infusion of cefluprenam

Case no.	Dose of cefluprenam	Time after drip infusion (h)					
		0	0.5	1	2	4	6
3	1 g	60.3	53.7	30.2	26.9	17.8	6.16 ($\mu\text{g/ml}$)
8	1 g	69.3		47.8	37.6	20.4	16.3 ($\mu\text{g/ml}$)
11-1	2 g	149.7	116.3		65.7		($\mu\text{g/ml}$)

1 g 点滴静注を行った 2 例では投与終了時に最高値 60.3 $\mu\text{g/ml}$ (Case no.3), 69.3 $\mu\text{g/ml}$ (Case no.8) を示し, 6 時間後でもそれぞれ 6.16 $\mu\text{g/ml}$ (Case no.3), 16.3 $\mu\text{g/ml}$ (Case no.8) の血清中濃度を有していた。本剤 2 g 点滴静注では最高値 149.7 $\mu\text{g/ml}$ (Case no.11-1) を示した。

2) 喀痰中濃度

3 人の慢性気道感染症患者における喀痰中濃度を測定した。本剤 1 回 1 g, 1 日 2 回の点滴静注時の喀痰中濃度を 2 症例 (Case no.3, 8) で 1 回 2 g, 1 日 2 回の点滴静注時の喀痰中濃度を 1 症例 (Case no.11-1) で検討した。これらの喀痰中濃度測定成績を Figs. 1 ~ 3 に示す。1 回

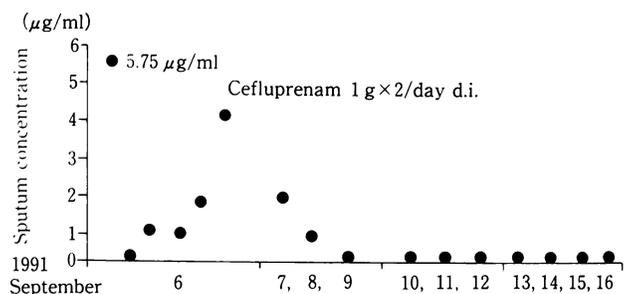


Fig. 1. Sputum levels after drip infusion of cefluprenam (case no. 3, 81 y.o., M., Chronic bronchitis, *Haemophilus influenzae* infection).

1 g 投与時の最高喀痰中濃度はそれぞれ 5.75 $\mu\text{g/ml}$ (Case no.3), 3.81 $\mu\text{g/ml}$ (Case no.8) であった。また, 1 回 2 g 投与時の最高喀痰中濃度は 5.13 $\mu\text{g/ml}$ (Case no.11-1) であった。喀痰中移行率を血清中濃度から算出すると (最高喀痰中濃度と最高血清中濃度との比) は, 5.50% (Case no.3), 9.54% (Case no.8), 3.43% (Case no.11-1) であった。この喀痰中移行率は既存の注射剤の

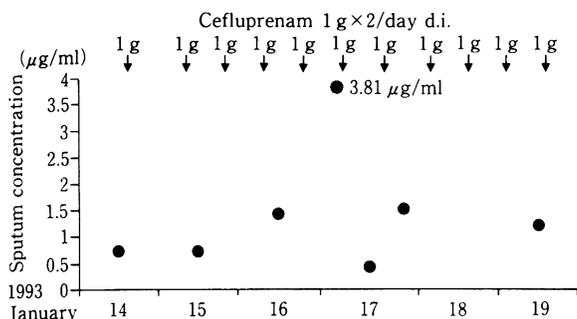


Fig. 2. Sputum levels after drip infusion of cefluprenam (case no. 8, 79 y.o., M., Chronic bronchitis, *Haemophilus influenzae* infection).

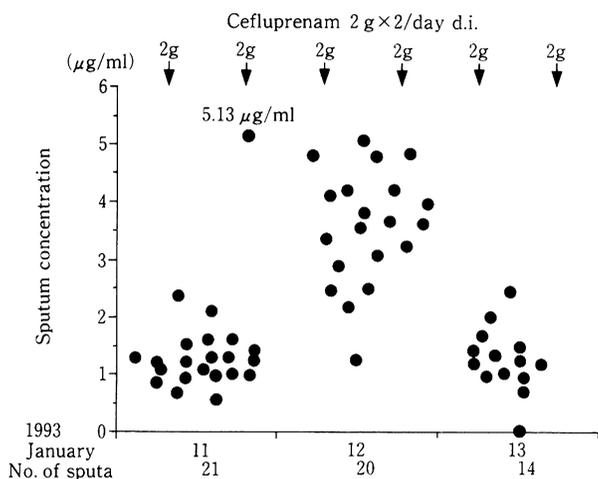


Fig. 3. Sputum levels after drip infusion of cefluprenam (case no. 11-1, 64 y.o., F., Bronchiectasis, Chronic respiratory failure, *Pseudomonas aeruginosa* infection).

β -ラクタム剤とほぼ同等⁹⁾であった。

3. 呼吸器感染症における臨床的有用性

CFLPにて治療を行った12症例の呼吸器感染症の概要をTable 3に示す。症例の内訳は肺炎5例、慢性気道感染症7例(慢性気管支炎2例、気管支拡張症4例、びまん性汎細気管支炎1例)である。

投与法は全て1日2回の点滴静注で、本剤1回1g投与が8症例、1回2g投与が3症例、経過中に1回1gから2gに増量した症例が1症例である。投与日数は10例が14日以内であった。15日を越えて投与した症例は、肺炎の1例(Case no.2, 17日間投与)、難治性の緑膿菌感染症(Case no.11-2, 20日間投与)の2例である。

1) 除外症例

後日、肺結核の合併が判明したCase no.7(肺炎)を臨床効果判定から除外した。またCase no.11-1とCase no.11-2は引き続いた同一症例であるがCase no.11-2は止むを得ず併用療法を行ったために、臨床効果判定ならびに細菌学的効果判定から除外した。この症例については詳述する。

2) 臨床効果の検討

i) 起炎菌並びに細菌学的効果

起炎菌が不明であった1症例を除き、喀痰定量培養法により起炎菌が推定された10症例、12株の菌種別細菌学的効果をTable 4に示す。起炎菌としては、*H. influenzae* 4株、*S. pneumoniae* 1株、*M. catarrhalis* 1株、*P. aeruginosa* 5株、*Escherichia coli* 1株であった。起炎菌12株のうち*H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis*、*E. coli*は全株が消失したが、*P. aeruginosa*に関しては5株のうち2株が消失し3株が残存した。しかし全体では12株中9株が消失し、菌消失率は75%であった。また本剤使用中に菌交代は認められなかった。

ii) 起炎菌に対する本剤の抗菌力

本試験中に得られた12株の起炎菌のうちMICを測定し得た9株に対する本剤の抗菌力を検討した。結果をTable 3に示す。*H. influenzae* 3株に対する抗菌力は0.013 $\mu\text{g/ml}$ 1株、0.05 $\mu\text{g/ml}$ 2株であり、*S. pneumoniae* 1株に対しては、0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* 5株に対しては0.2 $\mu\text{g/ml}$ 2株、0.39、3.13、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 各1株ずつであった。即ち、上記の菌株に対する抗菌力は当教室保存菌株における基礎的検討(Table 1)とほぼ同様の値であった。

iii) 臨床効果

CFLPにて治療を行った12症例に対する臨床効果をTable 5に示す。2症例を除外した10症例の臨床効果は著効3例、有効6例、無効1例と有効率90%の優れた臨床成績であった。これを疾患別に見ても気管支拡張症における緑膿菌感染症に無効例が1例認められたのみであった。

1回投与量別の臨床効果をTable 6に示す。1回投与量1gの症例は7症例で、臨床効果は著効1例、有効6例と全例有効以上であった。一方、1回投与量2gで治療した症例は、経過中に効果不十分のために1回投与量1gから2gに変更した1例(Case no.11-1)を含む3症例で、著効2例、無効1例であった。

本研究において1回2gを投与したのは起炎菌が*P. aeruginosa*であった2例と肺癌を基礎に肺炎を引き起こし、播種性血管内凝固症候群を合併した1症例(Case no.9)である。

3) 副作用の検討

本剤投与による副作用(Table 3)と投与前後による臨床検査値の変動をTable 7に示した。本剤投与により引き起こされたと考えられる副作用は認められなかった。

本剤投与によると考えられる臨床検査値異常は1症例(Case no.3)に認められた。この患者は*H. influenzae*感染を繰り返す患者であり、ニューキノロンに薬剤アレルギーを有している。しかし、それまでに頻回に数多くの β -ラクタム剤が使用されていたが、 β -ラクタム剤では好酸球増多が出現したことはなかった。今回、本薬剤投与終了時において好酸球比率が2%から11%まで上昇して

Table 3. Clinical summary of respiratory tract infection cases treated with cefluprenam

Case no.	Sex, Age (y.o.)	Diagnosis underlying disease	Causative organisms (/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Daily dose Duration	Clinical effect	Side effect
1	F., 66	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> 3×10^6 ↓ (-)	3.13	1g \times 2 7 days	good	none
2	F., 67	Pneumonia	<i>H. influenzae</i> 5×10^7 ↓ (-)		1g \times 2 17 days	good	none
3	M., 81	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> 3×10^8 ↓ (-)	0.05	1g \times 2 10 days	good	none
4	M., 65	Pneumonia	normal flora ↓ normal flora		1g \times 2 14 days	good	none
5	M., 69	Pneumonia DPB	<i>P. aeruginosa</i> 4×10^8 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 3×10^8	0.39 6.25	1g \times 2 11 days	good	none
6	F., 67	DPB Chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i> 3×10^8 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 2×10^7	6.25	1g \times 2 10 days	good	none
7	M., 64	Pneumonia Pneumoconiosis	<i>S. pneumoniae</i> 1×10^6 ↓ (-)	0.2	1g \times 2 7 days	exclusion	none
8	M., 79	Chronic bronchitis Lung cancer	<i>H. influenzae</i> 4×10^8 ↓ (-)	0.013	1g \times 2 8 days	excellent	none
9	M., 68	Pneumonia Lung cancer DIC	<i>H. influenzae</i> 2×10^8 <i>M. catarrhalis</i> 1×10^9 <i>E. coli</i> 4×10^7 ↓ (-)	0.05	2g \times 2 6 days	excellent	none
10	M., 43	Bronchiectasis CRF	<i>P. aeruginosa</i> 3×10^7 ↓ (-)	0.2	2g \times 2 8 days	excellent	none
11-1	F., 64	Bronchiectasis CRF	<i>P. aeruginosa</i> 1×10^7 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 3×10^7	0.2 0.39	1g \times 2 → 2g \times 2 3 days → 6 days	poor	none
11-2	F., 64	Bronchiectasis CRF	<i>P. aeruginosa</i> 2×10^7 ↓ <i>P. aeruginosa</i> 6×10^6	0.39	2g \times 2 20 days	exclusion	none

DPB: Diffuse panbronchiolitis, DIC: Disseminated intravascular coagulation, CRF: Chronic respiratory failure

Table 4. Bacteriological effect of cefluprenam against causative organisms isolated from 10 patients with respiratory tract infection

Causative organisms	No. of strains	Bacteriological effect		
		eradicated	decreased	persisted
<i>H. influenzae</i>	4	4		
<i>S. pneumoniae</i>	1	1		
<i>M. catarrhalis</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	5	2		3
<i>E. coli</i>	1	1		
Total	12	9		3

Table 5. Clinical effect of the treatment with cefluprenam in 10 patients with respiratory infection

Diagnosis	No. of cases	Clinical evaluation				Clinical efficacy (excellent and good)
		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	4	1	3			4/4
Chronic bronchitis	2	1	1			2/2
Bronchiectasis	3	1	1		1	2/3
DPB	1		1			1/1
Total	10	3	6		1	9/10

DPB: Diffuse panbronchiolitis, Exclusion: Case no. 7, 11-2

おり、投与終了後10日目には経過観察のみで正常化していることから、本剤の影響と考えられた。

4) 代表的症例の検討

i) *H. influenzae* 感染症 (Case no.8, 79 y.o., M., Fig. 4)

1993年慢性気管支炎、初期の肺癌(stage I)にて入院し、同年1月11日より、発熱、咳嗽、喀痰量の増加、膿性度の悪化を認めた患者である。*H. influenzae* 菌性急性増悪と判明し、治験薬 CP 70429 1回0.5g、1日2回の点滴静注にて治療を開始した。しかし、発熱、臨床症状の改善はなく、起炎菌も消失せず無効と判定した。1月14日本剤1回1g、1日2回の点滴静注に変更したところ、翌日には解熱し、起炎菌である *H. influenzae* は速やかに消失、臨床症状の速やかな改善、炎症反応の改善を認め著効と判定した。本患者における薬剤の最高喀痰中濃度は $3.81 \mu\text{g/ml}$ と起炎菌 *H. influenzae* に対する抗菌力 $0.013 \mu\text{g/ml}$ を凌駕していた。

Table 6. Clinical effect of the treatment with differential dose of cefluprenam

Daily dose	No. of cases	Clinical evaluation			
		excellent	good	fair	poor
1 g×2	7	1	6		
2 g×2	3	2			1

ii) *P. aeruginosa* 感染症 (Case no.5, 69 y.o., M., Fig. 5)

10年前に肺炎に罹患、その後通年性に咳嗽、喀痰を認めるようになった。経過中にびまん性汎細気管支炎と診断され、時々急性増悪を起こしていた。今回、咳嗽、膿性痰にて入院し、胸部X線写真、喀痰染色所見、喀痰培養定量培養により *P. aeruginosa* 性肺炎と診断した。本剤1回1g、1日2回の点滴静注にて治療を開始したところ、喀痰量は次第に減少し、胸部X線写真上でも肺炎像は改善傾向が認められた。起炎菌である *P. aeruginosa* も2日後には $4 \times 10^8/\text{ml}$ から $1 \times 10^7/\text{ml}$ へと減少傾向がみられた。しかし、本剤使用開始6日目には *P. aeruginosa* は $1 \times 10^8/\text{ml}$ となり、8日目にはそれまで減少していた喀痰量が再び増加する傾向が認められるようになった。肺炎像は改善していたために本剤は11日間で終了し、有効と判定した。本薬剤の *P. aeruginosa* に対する抗菌力を検討したところ開始時点で $0.39 \mu\text{g/ml}$ であったものが、経過中には $6.25 \mu\text{g/ml}$ と感受性が低下しており、終了時点でも同様であった。

5) 無効症例の検討

本研究において無効症例が1例存在した。症例は64歳、女性 (Fig. 6, Case no.11-1, 11-2) 12年前より、咳嗽、膿性痰が出現し両側性気管支拡張症と診断されている。3年前より持続性緑膿菌性感染症となり、頻回に

Table 7. Laboratory findings before and after the treatment with cefluprenam

Case no.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hbg. (g/dl)	Hct. (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	Plate. ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (IU)	LDH (IU)	γ -GPT (IU)	LAP (IU)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	CRP	ESR (mm/h)
1	before	450	12.1	40.8	7,600	14	25.0	9	2	234	393			9.2	0.3	140	3.8	99	3+	30
	after	449	12.2	41.1	7,500	16	19.4	10	5	230	326	10	47	8.5	0.3	141	4.2	98	1+	58
2	before	405	12.2	37.5	8,600	0	25.0	83	61	410	431	63	87	17.2	0.7				5+	116
	after	414	12.4	39.0	3,900	1	18.2	42	31	322	322	40	62	14.7	0.9					30
3	before	396	10.8	33.4	610	2	28.7	21	9	355	337	15	60	23.0	1.3	140	4.0	103	1.58	60
	after	389	10.8	33.2	4,600	11	26.5	19	9	299	322	13	56	21.0	1.1	142	4.3	104	0.01	25
4	before	441	13.9	41.1	8,500	0	31.2	31	17	9.1	150	19	131	14.2	0.8	141	4.7	105	14.4	83
	after	359	11.9	34.4	4,300	2	38.8	30	20	7.1	213	16	131	10.0	0.7	141	4.9	101	0.26	43
5	before	335	12.4	34.6	5,800	3	29.8	18	13	143	306	18	53	18.0	1.0	139	5.1	104	1.05	105
	after	347	13.6	34.9	5,800	2	22.9	24	13	168	352	17	58	23.0	1.0	137	4.7	103	0.09	85
6	before	409	12.3	38.4	4,800	4	23.9	17	13	109	364	13	56	17.0	0.8	144	4.1	107	1.12	37
	after	442	12.5	39.8	5,900	4	23.2	17	12	109	358	12	55	19.0	0.8	144	4.3	103	0.63	
7	before	305	11.1	33.3	13,100	0	30.4	86	28	325	511	533	168	9.0	0.6	140	3.2	96	8.65	102
	after	277	10.1	30.1	10,600	1	27.7	72	36	324	440	406	147	9.0	0.6	143	2.9	104	6.02	
8	before	372	11.5	34.2	4,800	2	18.3	18	19	189	292	21	59	17.0	0.9	144	3.9	109	9.24	76
	after	371	11.4	34.1	3,600	9	24.5	18	18	183	324	19	54	15.0	0.9	144	4.2	109	0.54	30
9	before	389	12.2	37.0	3,900	0	5.6	139	336	179	1,603	321	114	21.0	0.9	147	1.8	90	38.5	137
	after	270	8.5	23.6	4,900	0		179	313	418	4,890	548	224	35.0	1.1	127	5.7	97	2.51	65
10	before	406	12.0	36.9	6,700	0	18.5	15	10	164	196	14	49	12.0	1.1	144	4.1	106	6.14	56
	after	416	12.3	38.3	5,500	2	19.3	30	31	141	217	16	47	13.0	1.3	145	4.4	108	0.81	16
11-1	before	362	10.3	30.8	6,900	7	34.0	19	10	208	339	13	46	14.0	0.4	138	4.1	98	0.74	118
	after	362	10.3	30.1	9,900	8	31.3	17	11	199	312	14	46	12.0	0.9	134	4.0	97	2.74	107
11-2	before	362	10.3	30.8	9,900	8	31.3	17	11	199	312	14	46	12.0	0.9	134	4.0	97	2.74	107
	after	338	9.8	28.7	9,600	6	28.7	17	8	190	362	15	51	14.0	0.9	139	4.5	99	0.36	104

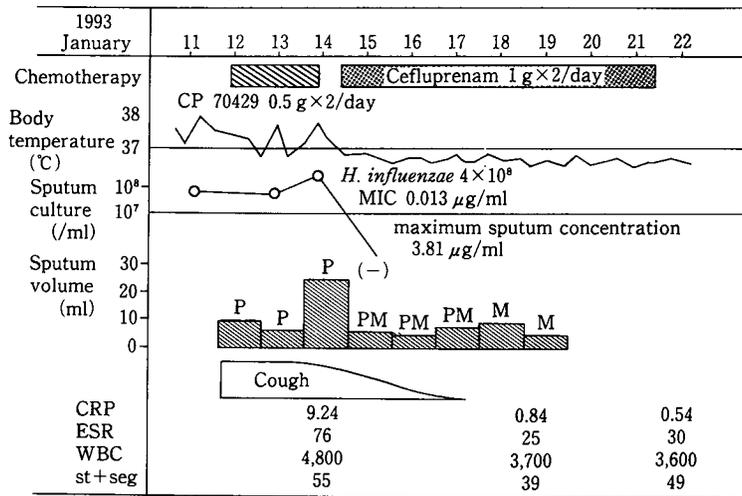


Fig. 4. Chronic bronchitis, *Haemophilus influenzae* infection (case no. 8, 79 y. o., M.).

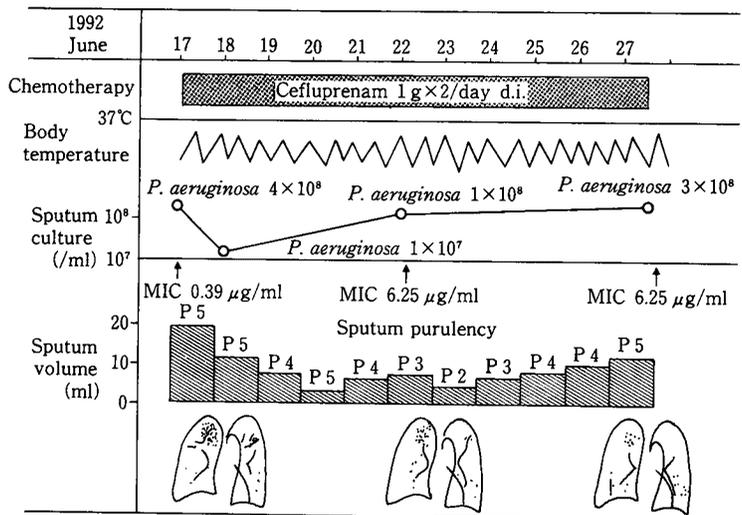


Fig. 5. *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia, Diffuse panbronchiolitis (case no. 5, 69 y. o., M.).

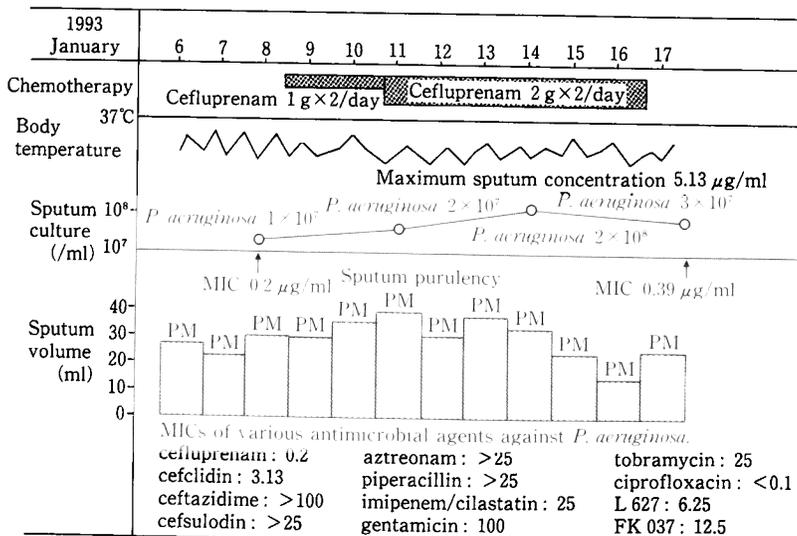


Fig. 6. Bronchiectasis, Chronic respiratory failure, *Pseudomonas aeruginosa* infection (case no. 11-1, 64 y. o., F.).

急性増悪を起こし最近では酸素療法が必要となった慢性呼吸不全の患者である。1993年1月上旬、*P. aeruginosa* による急性増悪が引き起こされた。感受性測定の結果、Fig.6に示すように、本剤が0.2 µg/ml、ciprofloxacin (CPFX) が<0.1 µg/ml、cefclidin (CFCL) が3.13 µg/mlと臨床的有用性が期待される抗菌力を示していたほかは、既存のあるいは治験中の抗緑膿菌作用を有する多くの薬剤に耐性または低感受性であった。本患者の以前の急性増悪時における経験からニューキノロン剤単独療法では効果が期待しがたいことが予想されていたので、今回の急性増悪に対しては本剤を使用することにした。MIC値0.2 µg/mlから考えて本剤を1回1g、1日2回にて治療を開始したが、臨床症状は全く改善せず5g使用した時点で1回2gに増量した。その時点での喀痰中濃度はFig.3に示した通りである。喀出される度に連続して測定した喀痰中濃度はいずれもMICを凌駕した値を示している、にもかかわらず、臨床症状は改善せず最終的に無効と判定した。本剤の使用は計9日間、27gであった。終了時点での本剤の起炎菌 *P. aeruginosa* に対するMIC値は0.39 µg/mlと開始時点とほぼ同一であり、耐性化はみられなかった。本剤単独療法にては無効と判定したが本剤に代わりうる抗緑膿菌作用を有するβ-ラクタム剤がなく、かつそれまで安全性にも問題がなかったことから本剤は引き続き使用することとし、安全性を確かめながら併用療法 (Case no.11-2) を行うこととした。CPFX 200 mg×3/日経口、FOM 2g×2/日の点滴静注を併用し、急性増悪は終息した。最終的にCase no.11に使用した本剤は合計107g、CPFX 1.22g、fosfomycin 24gであった。なお臨床検査値異常、副作用は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

CFLPは第3世代セフェム剤の構造を有する広域新注射用cephem剤であり、主要な呼吸器感染症の起炎菌のうち *S. aureus*、*P. aeruginosa* に対する抗菌力をも有する点に特徴³⁾を持つ。現在の呼吸器感染症の起炎菌は *H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis*、*S. aureus*、*P. aeruginosa* に代表される^{1,6,7)}。特に前3者は急性呼吸器感染症、慢性気道感染症を問わず重要な起炎菌¹⁾であるが、これらの菌種による中等症以上の症例でも確実に臨床効果を期待できる点で注射剤第3世代セフェム剤は高い評価を得ている。しかし一方で、耐性化が進む *S. aureus* や慢性気道感染症における *P. aeruginosa* 感染症は依然重要な問題であり、大きな課題でもある。元来、第3世代セフェム剤はこの両菌種に対して抗菌力が高いとは言い難く、この両菌種にも抗菌力を有する薬剤が期待されている。

本剤の呼吸器感染症の主要起炎菌である *H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*M. catarrhalis* に対する抗菌力は既存の薬剤のなかでも優れた方に位置している。実際の

症例でも *H. influenzae* は4株、*S. pneumoniae* 1株、*M. catarrhalis* 1株全てが消失しており、臨床的效果においても全例有効以上と高い抗菌力を反映した細菌学的・臨床的效果を認めた。症例には肺炎、慢性呼吸器感染症両者が含まれており、疾患背景に左右されない臨床効果とすることができる。

本研究を開始するにあたり、初期の症例には1回1gの投与量を設定し治療を行った。その結果、3大起炎菌による呼吸器感染症では1回1gの投与量で十分な細菌学的・臨床効果が得られることが判明した。後期の症例では1回2gの投与量による治療も行ったが、これは難治性の *P. aeruginosa* 感染症と重症肺炎のみである。最終的には1回1gで全例有効以上の臨床効果を得、通常の感染症にはこの量で十分であると結論された。これは3人の慢性気道感染症患者における喀痰中濃度から想定可能である。喀痰中濃度は1回1g投与で最高5.75、3.81 µg/mlであり、1回2g投与では最高5.13 µg/mlであった。この値の中に、代表的3大起炎菌のMIC値がほとんど含まれることになり、上記3菌種には確実な効果を期待しうる十分な根拠となる。事実これは、本研究で得られた細菌学的・臨床効果と一致しており、これらの感染症に関しては1回1gの投与量で十分であることを示唆するものである。しかし、一方で本剤が第3セフェムの注射剤であることを考えれば、当然の結果とも言える。β-ラクタム剤の喀痰中濃度⁸⁾は、血清中濃度に規定されている面が大きく、血清中濃度が高くとれる注射剤はその分、喀痰中濃度も高くなるからである。

逆に、測定した喀痰中濃度から本剤1回1gで有効性が期待できるのはMIC値3.13~6.25 µg/ml以下の感受性を示す起炎菌と考えられる。*P. aeruginosa* 感染症においてMIC値3.13、6.25 µg/mlの株では細菌学的にも臨床的にも有効であったのに対し、その一方では、本剤使用中に感受性の低下をきたし結果的に消失に至らなかった菌株の最終MIC値が6.25 µg/mlであったことも臨界点がこの付近であることを示すものと考えられる。このMIC値3.13 µg/mlまでの株に対しては臨床効果が期待できる点では我々が過去に検討した新キノロン系抗菌剤^{8,9)}、panipenem/betamipron¹⁰⁾、CFCL¹¹⁾、cefzopron¹²⁾と同様である。しかし、他方では症例に示したようにMIC値が0.2 µg/mlと感受性が良いにもかかわらず、菌が消失せず、臨床的にも改善しない例が慢性 *P. aeruginosa* 感染症ではしばしば経験され今後の検討課題と思われる。現在の難治性呼吸器感染症の起炎菌として *P. aeruginosa* は極めて重要な位置を占めており、また慢性気道感染症における臨床効果は必ずしも十分とは言えないのが実情である。その中で、本剤は今回の *P. aeruginosa* 感染症に関しては5例中4例に有効であり高く評価されて良い。

基礎的な検討では本剤は *S. aureus* にも抗菌力を有し

ていることが判明した。今回の症例の中に *S. aureus* 感染症は含まれておらず本剤の有効性に関しては言及しないが、MSSA に対しては広く用いられている CTM, CMZ に匹敵する抗菌力を有することや、喀痰中濃度から考えても MSSA 感染症には効果⁹⁾が期待される。前述したように代表的起炎菌に対する本剤の細菌学的・臨床的效果は確実であり、かつ慢性気道感染症における緑膿菌感染症が 5 症例含まれていたことを考えると今回の結果は優れた臨床効果と行うことができる。さらに、副作用はなく、1 例に好酸球増多を認めたのみであることから、本剤は呼吸器感染症に対して優れた効果を期待できる薬剤と結論される。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 永武 毅: 起炎菌の決定。Annual Review 呼吸器 1991 86: 77~85, 1991
- 2) 松本慶蔵, 他: プランハメラ・カタラーリス性呼吸器感染症—関連 5 施設における共同研究—。日胸疾会誌 28: 448~456, 1990
- 3) 新薬シンポジウム E 1077: 第 42 回日本化学療法学会総会, 1994, 福岡
- 4) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄: 喀痰内細菌叢定量培養法(喀痰定量培養法— $\geq 10^7$ /ml の意義と再検討)。メディヤサークル 29: 181~199, 1984
- 5) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志: 慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34: 316~330, 1986
- 6) F.A. Sarubbi, J.W. Myers, J.J. Williams, C.G. Charles: Respiratory Infections Caused by *Branhamella catarrhalis*—Selected epidemiologic Features—. Am J Med 88(S-5 A): 9~14, 1990
- 7) 谷本普一: 呼吸器感染症。(谷本普一編) P 1-4, 南江堂, 東京, 1991
- 8) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症治療時における抗生物質の体液中濃度測定の意義— β -ラクタム剤について—。Chemotherapy 34: 250~261, 1986
- 9) 秋山盛登司, 他: 呼吸器病原性が明確であった菌株に対する新キノロン系抗菌剤の抗菌力と臨床背景。日胸疾会誌 28(9): 1174~1181, 1990
- 10) 高橋 淳, 他: 呼吸器感染症における panipenem/betamipron の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 39(S-3): 428~440, 1991
- 11) 高橋 淳, 他: 呼吸器感染症における cefclidin の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 40(S-4): 377~388, 1992
- 12) 広瀬英彦, 他: 新第 3 世代 cephem 系抗生剤 ceftiofur の呼吸器感染症における細菌学的, 臨床的検討。Chemotherapy 41(S-4): 245~255, 1993

Laboratory and clinical evaluation of cefluprenam, a new cephalosporin antibiotic

Atsushi Takahashi, Kazunori Oishi, Hidebumi Ishikawa, Hiroshi Watanabe,
Akemi Omori, Moritoshi Akiyama, Yoshiaki Utsunomiya, Misao Tao,
Kiwao Watanabe, Tsuyoshi Nagatake, Keizo Matsumoto

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
1-12-4 Sakamoto, Nagasaki-city, Nagasaki 852, Japan

Hirofumi Tanaka

Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital

Mikio Taguchi

Division of Respiratory Medicine, Kawatana National Hospital

Cefluprenam (CFLP) is a new cephalosporin antibiotic, which possesses potent antipseudomonal and antistaphylococcal activity. We performed laboratory and clinical studies on the drug to evaluate its usefulness in respiratory tract infections. The antibacterial activity of against respiratory pathogenic bacteria was high : its MIC₅₀ and MIC₉₀ of CFLP at 10⁶cfu/ml were 0.013 and 0.05μg/ml against *Haemophilus influenzae* (42 strains), 0.013 and 0.39μg/ml against *Streptococcus pneumoniae* (50 strains), 0.39 and 1.56μg/ml against *Moraxella catarrhalis* (41 strains), 6.25 and >100μg/ml against *Staphylococcus aureus* (53 strains), 6.25 and 50μg/ml against *Pseudomonas aeruginosa* (43 strains), respectively. The maximal serum levels of CFLP were 60.3 or 69.3μg/ml after intravenous administration of a single 1 g dose, and 149.7μg/ml after a single 2 g dose. The maximal sputum levels of CFLP ranged 3.81μg/ml to 5.75μg/ml in 3 patients with respiratory tract infections and the ratios of maximal sputum levels to peak serum levels were 5.50%, 9.54% and 3.43% in 3 patients during treatment of CFLP. Ten patients with respiratory infections were studied for clinical evaluation of CFLP, which was administered 2,000mg or 4,000mg of CFLP daily. Causative organisms were *H. influenzae* (4), *S. pneumoniae* (1), *M. catarrhalis* (1), *E. coli* (1), and *P. aeruginosa* (5), 9 out of 12 strains (75%) being eradicated. The clinical therapeutic efficacy was excellent in 3, good in 6, and poor in 1. The overall efficacy rate was 90% (9/10). None of side effect was observed. Laboratory findings showed a slight elevation of eosinophilias. From these results, we concluded that CFLP was one of the effective and useful antibiotic for the treatment of respiratory tract infections.