

新セフェム系抗生物質 cefluprenam の基礎的研究ならびに呼吸器感染症における臨床的研究

山崎 透・生田 真澄・時松 一成・一宮 朋来・藤井 宏透・平井 一弘
 平松 和史・河野 宏・永井 寛之・後藤陽一郎・田代 隆良・那須 勝

大分医科大学医学部第二内科*

北川 和生・井上 聡一・後藤 純

国立大分病院呼吸器科

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 cefluprenam (CFLP) について、臨床分離菌に対する抗菌活性の測定、血中・喀痰中濃度の測定および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：最近の臨床材料から分離された 6 菌種 329 株について日本化学療法学会規定の方法により最小発育阻止濃度を測定し、ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), flomoxef (FMOX), imipenem / cilastatin (IPM / CS) の抗菌力と比較した。CFLP は *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* に対しては CZON, FMOX と同等以上の抗菌力を示し、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対しては対照薬剤中最も強い抗菌力を示した。

2. 血中・喀痰中濃度：急性気管支炎 1 例に CFLP を 1.0 g, 60 分間で点滴静注後、血中および喀痰中濃度を経時的に測定した。投与終了直後に最高血中濃度 66.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、喀痰中濃度は投与終了後 4 ~ 5 時間で 2.38 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

3. 臨床検討：呼吸器感染症 11 例を対象に本剤 1 回 1 g, 1 日 2 回点滴静注投与を 6 ~ 14 日間行った。薬効評価が可能であった 9 例の臨床効果は、著効 1 例、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 1 例であった。副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

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

Cefluprenam (CFLP) はエーザイ株式会社で開発された新規な半合成の注射用セフェム系抗生物質である。本剤は、 β -ラクタメースに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幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有する¹⁻⁴⁾。さらに *Enterococcus faecalis* に対しては piperacillin (PIPC) と同程度の強い活性を示すとされている。

今回我々は、本剤の臨床分離菌に対する抗菌力および血中・喀痰中濃度を測定し、さらに呼吸器感染症を対象として臨床的検討を行ったので、以下に報告する。

1. 材料ならびに方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

大分医科大学医学部附属病院において 1991 年に各種の臨床材料から分離された 6 菌種 329 株について抗菌力を測定した。

菌種は、*S. aureus* 101 株 (methicillin-sensitive *S. aureus* 51 株, methicillin-resistant *S. aureus* 50 株), *Streptococcus pneumoniae* 39 株, *Moraxella catarrhalis* 50 株, *Escherichia coli* 52 株, *Klebsiella pneumoniae* 34

株, *Serratia marcescens* 53 株であった。

対照薬剤としては、ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), flomoxef (FMOX), imipenem / cilastatin (IPM/CS) を用いた。最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は、日本化学療法学会規定の寒天平板希釈法によった⁵⁾。測定用平板培地は Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を使用し、含有薬剤の濃度系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 2 倍希釈した 12 系列または 14 系列を作製した。接種菌量は 10^6 cells/ml とし、マイクロプランター (佐久間製作所) にて接種し、37°C, 18~20 時間培養後判定した。なお、コントロール株として、*S. aureus* PCI 209 P および *E. coli* NIHJ を用いた。

2. 血中・喀痰中濃度

急性気管支炎の 66 歳の男性に本剤 1.0 g を 100 ml の生理食塩水に溶解し、60 分間かけて点滴静注後、血清および喀痰を経時的に採取し、bioassay 法にて濃度を測定した。血清は投与終了直後および投与終了 0.5, 1, 2, 4, 6 時間後に採取した。また、喀痰は投与終了後 1 時間までおよび投与終了後 2~3, 4~5, 5~6 時間で蓄痰し、その一部を採取、測定に供した。

* 〒 879-55 大分県大分郡挾間町医ヶ丘 1-1

3. 臨床検討

1) 対象症例

本剤を使用した症例は、1992年7月から1993年1月にかけて当科ならびに国立大分病院呼吸器科にて入院治療を行った11例であった。

疾患の内訳は、肺炎4例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎4例、気管支拡張症の感染合併例1例であった。性別は男性6例、女性5例で年齢は20代1例、50代2例、60代3例、70代3例、80代2例であった。

2) 投与量、投与方法、投与期間

本剤1.0gを100mlの生理食塩水に溶解し、朝・夕2回、30ないし60分間かけて点滴静注した。投与期間は6~14日間、総投与量は11~28gであった。なお、本剤投与前には必ず患者の同意を得て皮内反応テストを施行し、陰性であることを確認の後投与を開始した。

3) 効果判定

臨床効果の判定は、喀痰の性状、喀痰量の推移、咳嗽、

呼吸困難などの自覚症状、体温、白血球数(好中球%)、CRP、血沈値などの炎症所見、胸部X線所見、喀痰中分離菌の消長などから総合的に著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

4) 副作用

本剤投与前後の自覚症状、臨床検査値の変動を検討した。なお、検査値の異常変動の判定は日本化学療法学会の判定基準案に従った⁶⁾。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

各種臨床分離菌に対する本剤および対照薬剤のMIC値の分布をTable 1に示した。

対照菌株とした*S. aureus* PCI 209 Pに対してはCFLP 0.39 $\mu\text{g/ml}$, CAZ 12.5 $\mu\text{g/ml}$, CZON 0.39 $\mu\text{g/ml}$, FMOX 0.39 $\mu\text{g/ml}$, IPM/CS $\leq 0.0125 \mu\text{g/ml}$, また、*E. coli* NIHJに対してはCFLP $\leq 0.0125 \mu\text{g/ml}$, CAZ 0.025 $\mu\text{g/ml}$, CZON $\leq 0.0125 \mu\text{g/ml}$, FMOX 0.05

Table 1. MICs of cefluprenam, ceftazidime, cefuzonam, flomoxef, imipenem against clinical isolates

Organisms (no.)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (51)	cefluprenam	0.20~0.39	0.39	0.39
	ceftazidime	3.13~12.5	12.5	12.5
	cefuzonam	0.20~0.78	0.39	0.39
	flomoxef	0.10~0.39	0.39	0.39
	imipenem	≤ 0.0125 ~0.025	≤ 0.0125	0.025
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (50)	cefluprenam	0.39~>100	0.78	100
	ceftazidime	12.5~>100	25	>100
	cefuzonam	0.20~>100	0.78	>100
	flomoxef	0.20~>100	0.78	100
	imipenem	≤ 0.0125 ~100	0.025	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (39)	cefluprenam	≤ 0.0125 ~0.78	0.025	0.39
	ceftazidime	0.10~50	0.39	25
	cefuzonam	≤ 0.0125 ~0.78	≤ 0.0125	0.39
	flomoxef	0.10~6.25	0.20	0.78
	imipenem	≤ 0.0125 ~0.20	≤ 0.0125	0.025
<i>Moraxella catarrhalis</i> (50)	cefluprenam	≤ 0.0125 ~3.13	0.39	0.78
	ceftazidime	0.025~6.25	0.10	0.20
	cefuzonam	0.10~3.13	0.78	1.56
	flomoxef	0.025~0.78	0.39	0.39
	imipenem	≤ 0.0125 ~0.20	0.10	0.10
<i>Escherichia coli</i> (52)	cefluprenam	≤ 0.0125 ~0.025	≤ 0.0125	≤ 0.0125
	ceftazidime	0.05~0.39	0.10	0.20
	cefuzonam	≤ 0.0125 ~0.20	0.05	0.10
	flomoxef	0.025~0.10	0.05	0.05
	imipenem	≤ 0.0125 ~0.20	0.10	0.10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (34)	cefluprenam	≤ 0.0125 ~0.20	≤ 0.0125	0.05
	ceftazidime	0.025~1.56	0.10	0.78
	cefuzonam	≤ 0.0125 ~0.78	0.05	0.10
	flomoxef	0.25~0.39	0.05	0.10
	imipenem	0.05~0.20	0.10	0.20
<i>Serratia marcescens</i> (53)	cefluprenam	0.05~25	0.20	25
	ceftazidime	0.10~>100	0.39	100
	cefuzonam	0.10~>100	0.78	100
	flomoxef	0.20~>100	3.13	>100
	imipenem	0.20~6.25	0.39	3.13

$\mu\text{g/ml}$, IPM/CS $0.10 \mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示した。

グラム陽性菌のうち, MSSA に対する本剤の抗菌力は IPM/CS に劣るものの, MIC 値は全株 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下で CZON, FMOX とほぼ同等, CAZ より優れていた。 *S. pneumoniae* に対しては IPM/CS に劣るものの MIC 値は全株 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し, CZON とほぼ同等, FMOX, CAZ より優れた抗菌力を示した。

グラム陰性菌のうち, *E. coli* に対する抗菌力は対照薬剤中最も強く, MIC 値は全株 $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。また, *K. pneumoniae* に対しても対照薬剤中最も強い抗菌力を示し, MIC 値は全株 $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。 *S. marcescens* に対しては CAZ, CZON, FMOX

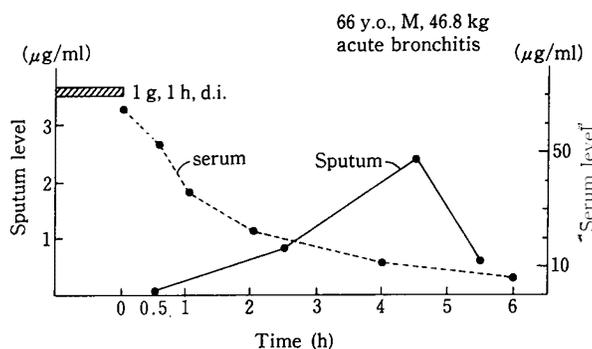


Fig. 1. Sputum and serum levels of cefluprenam after drip infusion (1 g).

Table 2. Clinical and bacteriological effect of cefluprenam

No.	Age Sex	Diagnosis Underlying diseases	Isolated organisms	Dosage (g × times × days)	B.T.	WBC	CRP	Response		Adverse reactions
								bacteriological	clinical	
1	54 F	Acute Bronchitis Lung cancer	NF	$1.0 \times 2 \times 14$	36.8 ↓ 35.8	3,190 ↓ 2,870	0.37 ↓ 2.08	unknown	poor	(-)
2	65 M	Acute bronchitis Tumor of the mediastinum Hypertension	<i>P. aeruginosa</i> $> 10^7$ <i>S. aureus</i> $> 10^7$ ↓ NT	$1.0 \times 2 \times 6$	37.8 ↓ 37.6	4,080 ↓ 20,530	4.69 ↓ 2.57	unknown	unevaluable	(-)
3	59 M	Pneumonia (-)	<i>B. intermedius</i> (##) ↓ <i>B. intermedius</i> (##)	$1.0 \times 2 \times 7$	37.8 ↓ 36.4	12,500 ↓ 6,420	22.84 ↓ 4.98	unchanged	fair	(-)
4	70 F	Pneumonia (-)	<i>S. aureus</i> (##) <i>B. bivius</i> (##) ↓ <i>B. bivius</i> (+)	$1.0 \times 2 \times 7$	38.2 ↓ 35.8	10,970 ↓ 4,620	29.80 ↓ 3.30	partially eradicated	good	(-)
5	69 M	Pneumonia Pulmonary emphysema	NF	$1.0 \times 2 \times 7$	37.3 ↓ 36.6	4,120 ↓ 5,690	8.75 ↓ 0.05	unknown	good	(-)
6	26 F	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (-)	NF	$1.0 \times 2 \times 10$	37.4 ↓ 36.2	6,410 ↓ 6,860	7.52 ↓ 0.08	unknown	unevaluable	(-)
7	73 M	Chronic bronchitis Aspergillosis	NF	$1.0 \times 2 \times 14$	37.4 ↓ 36.7	5,220 ↓ 3,870	8.03 ↓ 2.33	unknown	good	(-)
8	66 M	Chronic bronchitis (-)	NF	$1.0 \times 2 \times 6$	37.1 ↓ 36.5	4,700 ↓ 4,880	0.92 ↓ 0.81	unknown	fair	(-)
9	81 F	Chronic bronchitis Interstitial pneumonia	no sputum	$1.0 \times 2 \times 7$	37.0 ↓ 36.7	8,110 ↓ 7,180	6.61 ↓ 0.58	unknown	good	(-)
10	82 M	Chronic bronchitis (-)	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ NF	$1.0 \times 2 \times 7$	36.0 ↓ 35.9	8,480 ↓ 7,280	11.50 ↓ 1.54	eradicated	excellent	(-)
11	77 F	Bronchiectasis with infection Old pulm. tbc.	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ no sputum	$1.0 \times 2 \times 7$	37.2 ↓ 36.8	7,470 ↓ 4,140	6.17 ↓ 0.03	eradicated	good	(-)

NF: Normal flora, NT: Not tested

より優れた抗菌力を示したが、IPM/CSと比較した場合、CFLPはMIC値が低い株が多く分布した反面、耐性株がやや多く分布した。

2. 血中・喀痰中濃度

最高血中濃度は、60分間の点滴投与終了直後に得られ、66.0 µg/mlであった。この値は健常人での値63.2±4.6 µg/ml (n=6)と同程度であった⁷⁾。最高喀痰中濃度は、投与終了後4～5時間に得られ2.38 µg/mlであった (Fig. 1)。

3. 臨床検討

1) 臨床効果

症例の概要をTable 2に示した。

本剤投与後にマイコプラズマ肺炎と判明した症例およびG-CSFの併用を要した症例各1例を除いた計9例の臨床効果の内訳は、著効1例、有効5例、やや有効2例、無効1例であった。臨床効果が十分に得られなかった3例のうち、症例No.1は肺癌を基礎疾患に有する急性気管支炎の症例で、本剤投与にても臨床症状改善せず、炎症所見増悪のため無効と判定した。症例No.3は肺炎で自覚症状、炎症所見の改善は認められたが、細菌学的には起炎菌が消失せず、やや有効と判定した。症例No.8は慢性気管支炎の症例で、炎症所見が軽度であったこともあり、改善が明確には認められず、自覚症状の改善も思わしくないため、やや有効と判定した。

起炎菌は5例の喀痰より5菌種7株が分離され、細菌学的効果が判定し得た4例の成績は、消失2例、一部消失1例、不変1例であった。

2) 副作用

自覚的な副作用および臨床検査値の異常は認められなかった (Table 3)。

Ⅲ. 考 察

本剤は、βラクタマーゼに安定でかつ結合親和性が小さく、*S. aureus*を含むグラム陽性菌および*P. 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*E. faecalis*に対してPIPCと同程度の強い活性を示す。また各種病原菌による感染治療実験においても抗菌力と体内動態を反映した優れた効果が認められ、臨床においても高い有用性が期待されるとの報告がなされている^{1,7)}。

今回我々が行った各種臨床分離菌に対する本剤の抗菌力の成績のうち、グラム陽性菌のMSSA、*S. pneumoniae*に対してはグラム陽性菌に抗菌力が強いとされるCZON、FMOXと同程度の良好なMIC値を示した。また、グラム陰性菌の*E. coli*、*K. pneumoniae*に対する抗菌力は対照薬剤の中で最も優れ、MIC₉₀はそれぞれ≤0.0125 µg/ml、0.05 µg/mlを示した。

血中および喀痰中濃度は、急性気管支炎の1例で検討したが、最高血中濃度は66.0 µg/mlを示し、健常人での

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	405	12.8	3,190	1.8	16.9	14	7	148	12	0.8
	A	395	12.2	2,870	2.7	16.2	14	4	172	8	0.9
2	B	300	9.5	4,080	1.1	24.6	29	34	—	13.0	0.67
	A	259	8.0	20,570	0.4	31.3	54	45	—	10.3	0.73
3	B	344	11.1	12,500	0.4	26.8	49	71	353	12.8	0.6
	A	355	11.3	6,420	0.7	34.6	23	34	233	11.3	0.7
4	B	348	11.0	10,970	0.7	32.6	31	51	694	19.9	0.5
	A	373	11.5	4,620	3.8	40.4	17	18	366	16.5	0.6
5	B	394	13.3	4,120	1.6	20.4	58	15	203	13.6	0.9
	A	452	14.9	5,690	1.0	28.2	35	16	194	11.7	0.9
6	B	450	13.0	6,410	4.6	33.2	21	9	121	14	0.8
	A	435	12.9	6,860	2.9	45.6	18	14	114	13	0.6
7	B	438	12.5	5,220	1.7	22.6	30	10	148	8	0.8
	A	451	12.5	3,870	2.1	27.1	20	8	177	13	0.7
8	B	467	15.5	4,700	1.5	15.0	21	25	113	32.1	0.7
	A	438	15.3	4,880	3.1	14.9	15	24	97	18.0	0.8
9	B	314	9.7	8,110	14.0	23.7	17	7	77	17.2	1.5
	A	314	9.6	7,180	10.8	20.7	15	7	79	20.9	1.4
10	B	335	10.8	8,480	2.5	18.3	16	12	147	33.9	1.2
	A	324	10.2	7,280	3.8	22.1	14	15	141	17.8	1.2
11	B	354	9.9	7,470	0.7	21.3	16	5	236	6.7	0.6
	A	337	9.3	4,140	4.9	20.6	18	6	191	6.8	0.6

B: before, A: after

値と同様良好な値であった。また、喀痰中へは投与終了後4～5時間に最高値2.38 µg/mlと良好な移行を示し、呼吸器感染症に対する本剤の有用性が示唆された。

呼吸器感染症9例における臨床効果は3例で効果不十分の判定であったが、そのうち2例は本剤投与終了後に他剤の投与を必要とせず、やや炎症所見に乏しい症例であったことは、本剤の臨床効果の判定に際してやや不利に働いたものと考えられる。また、本剤は良好な抗*P. aeruginosa* 活性を有するとされているが、今回検討した症例1例から*P. aeruginosa* が検出され、7日間の投与にて*P. aeruginosa* は消失し、臨床効果は有効であった。*P. aeruginosa* 感染症に対しても本剤は有用な薬剤になり得ると思われた。

副作用および臨床検査値異常は1例も認められなかった。新薬シンポジウムにて報告された内科領域における副作用の発現頻度はアレルギー性の発疹を中心に他のセフェム剤に比較してやや高率であるが⁷⁾、今回の私達の検討症例11例では、副作用および臨床検査値異常は認められず、安全性の面で全く問題はなかった。

以上の成績から、本剤は広い抗菌スペクトラムと良好な抗*P. aeruginosa* 活性を有し、呼吸器感染症に対して

有用性の高い抗菌剤の1つになり得る可能性が示唆された。

文 献

- 1) E 1077 概要。エーザイ株式会社
- 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. Ag. 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. Ag. 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
- 5) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 6) 第42回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム, E 1077, 福岡, 1994
- 7) 副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案。 *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991

Basic and clinical studies on cefluprenam in respiratory infection

Tohru Yamasaki, Masumi Ikuta, Issei Tokimatsu, Tomoku Ichimiya, Hiromichi Fujii,
Kazuhiro Hirai, Kazufumi Hiramatsu, Hiroshi Kawano, Hiroyuki Nagai,
Yoichirou Goto, Takayoshi Tashiro, Masaru Nasu

Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
Hasama-machi, Oita-gun, Oita 879-55, Japan

Kazuo Kitagawa, Souichi Inoue, Jun Goto

Division of Respiratory Diseases, Oita National Hospital

We conducted a basic and clinical studies of cefluprenam (CFLP), a new parenteral cephem antibiotic for injection, with the following results.

1. Antibacterial activity :

The minimum growth inhibitory concentrations ((MIC) of CFLP against 329 strains of 6 species isolated from clinical materials were measured by the criteria of the Japanese Society of Chemotherapy. Reference drugs were ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), flomoxef (FMOX) and imipenem/cilastatin (IPM/CS). CFLP showed potent antibacterial activity, as CZON and FMOX did, against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis*. CFLP was the most active among the reference drugs against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.

2. Serum and sputum levels of CFLP : CFLP (1g intravenous drip infusion for 60 minutes) were measured in a patient with acute bronchitis. Peak serum level was 66.0 $\mu\text{g/ml}$ at the end of drip infusion, and peak sputum level was 2.38 $\mu\text{g/ml}$ at 4-5 hour after infusion.

3. Clinical study :

CFLP was administered 11 patients with respiratory infections at 2 g/day b.i.d. for 6-14 days. The clinical efficacy was rated as excellent in 1, good in 5, fair in 2 and poor in 1 patient. No adverse reaction nor abnormal laboratory findings were noted.