

呼吸器感染症に対する Cefpiramide (SM-1652) の臨床的検討

平賀 洋明・菊池 弘毅・中橋 勝

札幌鉄道病院呼吸器内科

最近開発されたグラム陽性・陰性菌および緑膿菌にも有効な、第3世代のブロードスペクトラムな抗生物質 Cefpiramide (CPM, SM-1652) を呼吸器感染症に使用し、臨床効果および安全性を検討した。投与方法は、全例1回1g 1日2回、7日以上点滴静注した。

1. 急性肺炎7例では有効率85.7%であった。
2. 慢性気管支炎13例では有効率53.8%であった。
3. *P. aeruginosa* の3例中2例が減少した。
4. 副作用、臨床検査異常値は1例も認められなかった。

抗生物質の普及により、感染症による死亡率は減少してきたが、最近、グラム陰性桿菌、 β -lactamase (cephalosporinase) 産生菌、緑膿菌による感染症が増加してきた。一方、抗生物質の進歩は、目覚ましいものがあるが、なかでもセファロスポリン系薬剤は、特にすばらしく、グラム陰性桿菌、そして緑膿菌にも効く、第3世代のものが多数出現してきた。

Cefpiramide (CPM, SM-1652) は、グラム陰性桿菌に対しては、第3世代のものとしてはミドルクラスであるが、グラム陽性菌にもよく効き、そのうえ緑膿菌に対しては膜の透過性が優れ、また、 β -lactamase に対しても抵抗力が強いブロードスペクトラムな抗生物質である¹⁻³⁾。

血中濃度の半減期は、約4時間にもおよび、尿中からの排泄は少なく、胆汁への移行は非常に良い³⁾。

今回、呼吸器感染症に Cefpiramide を使用する機会がえられ、臨床効果および安全性を検討したので報告する。

対象および投与方法

昭和55年9月から56年8月までに当科に入院し、呼吸器の感染症状、すなわち、膿性痰の咯出、発熱、CRP陽性化、白血球増多、胸部X線写真で異常陰影の増加などが明らかな症例を対象とした。ただし、妊婦および授乳中の婦人、CPMによる皮内反応陽性例並びに cephalosporin, penicillin 系抗生物質にアレルギーの既往のある患者、重篤な腎および肝機能障害を有する症例、Furosemide などの利尿剤を使用している症例には投薬しなかった。

投与方法は、5%ブドウ糖(または5%キシリトール)溶液250~300mlに溶解し、1日2回、1時間点滴静注で6日間以上使用することを原則とした。

当期間中に投与した症例は、急性肺炎7例、慢性気管

支炎13例、計20例で、全例1回1g、1日2回法で6日から、最高15日間点滴静注した。基礎疾患は陳旧性肺結核6例、慢性気管支炎兼拡張症5例、びまん性細気管支炎、肺癌、気管支喘息、肺気腫の各1例で、年齢は20才代2例、30才代2例、40才代6例、50才代7例、60才代1例、70才代2例、性別では男女共10例ずつであった。起炎菌は *E. cloacae* 5例、*K. pneumoniae* 7例、*Haemophilus* 2例、*P. aeruginosa* 3例、不明3例であった。

効果判定は、改訂平賀の様式に従った。すなわち、臨床症状の各項目は4段階に、胸部X線写真所見は項目により11から6段階に区分した。判定は3段階以上改善は著効、2段階の改善を有効、1段階の改善をやや有効、改善なしを不変、1段階以上の下降は悪化と判定した。総合臨床効果判定は、臨床症状および胸部X線写真所見の各項目について、著効1点、有効2点、やや有効3点、不変4点、悪化5点として各項目の合計点を総項目数で割り、平均が1.9以下を著効、2.0~2.9有効、3.0~3.5やや有効、3.6以上を無効とした。なお有効率は有効以上とした。

成 績

使用した20症例の概要はTable 1に示した。症例数が少ないので各項目別の判定は記載せず総合判定のみにつき報告する。

呼吸器感染症20例中、著効3例、有効10例、やや有効3例、無効4例で、有効以上の有効率は65.0%であった。各疾患別では、急性肺炎7例中著効1例、有効5例、やや有効1例、無効例なしで、有効以上の有効率85.7%であった。慢性気管支炎の13例では、著効2例、有効5例、やや有効2例、無効4例で、有効以上の有効率は53.8%であった(Table 2)。

Table 1 Summary of 20 patients treated with CPM

No.	Sex	Age	Diagnosis	Underlying disease	Daily Dose (g × times)	Dura-tion (days)	Total dose (g)	Route	Causative organism (Before)	Count	Causative organism (After)	Count	Bacteriological response	Clinical effect	Side effect
1	M	53	Ch. bronchitis	Diffuse panbronchiolitis	1 × 2	7	14	D.I.	<i>E. cloacae</i>	+	—		Eradicated	Excellent	—
2	M	56	Ch. bronchitis	Tbc.	1 × 2	15	30	D.I.	<i>K. pneumoniae</i>	+	—		Eradicated	Good	—
3	F	74	Ch. bronchitis	Pulmonary emphysema	1 × 2	8	16	D.I.	N.F.	#	—		Eradicated	Good	—
4	F	50	Ch. bronchitis	—	1 × 2	10	20	D.I.	<i>E. cloacae</i>	+	<i>E. cloacae</i>	±	Decreased	Poor	—
5	F	76	Acute pneumonia	Lung cancer	1 × 2	12	24	D.I.	<i>E. cloacae</i>	+	<i>E. cloacae</i>	±	Decreased	Fair	—
6	M	41	Acute pneumonia	—	1 × 2	8	16	D.I.	<i>E. cloacae</i>	+	—		Eradicated	Good	—
7	M	49	Acute pneumonia Pleurisy	Bronchiectasis	1 × 2	8	16	D.I.	N.F.	#	—		Eradicated	Good	—
8	F	32	Acute pneumonia	—	1 × 2	7	14	D.I.	<i>Haemophilus</i>	+	—		Eradicated	Excellent	—
9	F	48	Ch. bronchitis	—	1 × 2	10	20	D.I.	<i>K. pneumoniae</i>	+	—		Eradicated	Excellent	—
10	M	46	Ch. bronchitis	Asthma	1 × 2	7	14	D.I.	N.F.	#	N.F.	+	Decreased	Good	—

No.	Sex	Age	Diagnosis	Underlying disease	Daily Dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Route	Causative organism (Before)	Count	Causative organism (After)	Count	Bacteriological response	Clinical effect	Side effect
11	F	52	Ch. bronchitis	Old tbc.	1 × 2	10	20	D.I.	<i>Haemophilus</i>	+	<i>Haemophilus</i>	+	Unchanged	Poor	—
12	M	57	Ch. bronchitis	Old tbc.	1 × 2	11	22	D.I.	<i>E. cloacae</i>	+	<i>E. cloacae</i>	+	Unchanged	Fair	—
13	M	26	Acute pneumonia	—	1 × 2	8	16	D.I.	<i>K. pneumoniae</i>	+	—		Eradicated	Good	—
14	F	31	Acute pneumonia	—	1 × 2	7	14	D.I.	<i>K. pneumoniae</i>	+	<i>K. pneumoniae</i>	±	Decreased	Good	—
15	M	56	Ch. bronchitis	Old tbc.	1 × 2	6	12	D.I.	<i>K. pneumoniae</i>	+	<i>K. pneumoniae</i>	+	Unchanged	Poor	—
16	F	23	Acute pneumonia	—	1 × 2	7	14	D.I.	<i>K. pneumoniae</i>	+	—		Decreased	Good	—
17	F	48	Lung abscess	Bronchiectasis	1 × 2	14	28	D.I.	<i>P. aeruginosa</i>	#	<i>P. aeruginosa</i>	±	Decreased	Good	—
18	F	49	Ch. bronchitis	—	1 × 2	7	14	D.I.	<i>K. pneumoniae</i>	+	—		Eradicated	Fair	—
19	M	60	Ch. bronchitis	Old tbc.	1 × 2	10	20	D.I.	<i>P. aeruginosa</i>	+	<i>P. aeruginosa</i>	+	Unchanged	Poor	—
20	M	56	Ch. bronchitis	Old tbc.	1 × 2	10	20	D.I.	<i>P. aeruginosa</i>	+	<i>P. aeruginosa</i>	±	Decreased	Good	—

起炎菌の効果は、20 例中陰性化 9 例 (45%)、減少 7 例、不変 4 例で、減少以上の有効率は 80% であった。疾患別では、急性肺炎 7 例中、陰性化 4 例 (57.1%)、減少 3 例で、全例が減少以上であった。慢性気管支炎の 13 例では陰性化 5 例 (38.4%)、減少 4 例、不変 4 例で、減少以上の有効率は 69.2% であった (Table 3)。

菌種別からみると、*E. cloacae* の 5 例中、陰性化 2 例 (40.0%)、減少 2 例、不変 1 例であった。*K. pneumoniae* の 7 例では、陰性化 4 例 (57.1%)、減少 2 例、不変 1 例であった。*Haemophilus* の 2 例では、陰性化 1 例、不変 1 例であった。*P. aeruginosa* の 3 例では、陰性化例はなく、減少 2 例、不変 1 例であった。4 菌種の合計 17 例では陰性化 7 例 (41.2%)、減少 6 例 (35.3%)、不変 4 例であった (Table 4)。

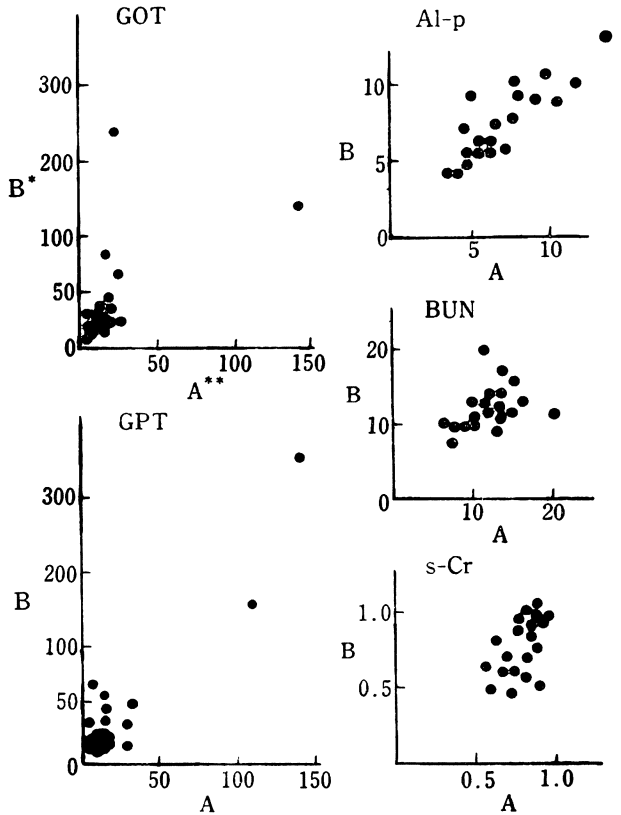
副作用は 1 例も認められなかった。GOT, GPT, Al-p, BUN, 血清クレアチニン等の使用前後の臨床検査値は Fig. 1 の如く、使用前に異常値を示した症例でも悪化例はなく、本剤によると思われる臨床検査異常値を示した例は認められなかった。

臨床効果および副作用からみた有用性、安全性は、有用 13 例 (65%)、やや有用 3 例、有用でない 4 例で、やや有用以上は 16 例で 80% であった。

考 按

グラム陰性菌に効く第 3 世代のセフェム系抗生物質でも、緑膿菌に効くものと、ブロードだが緑膿菌に効きにくいものとに分けられるが、CPM は、グラム陽性菌、緑膿菌にも効くブロードスペクトラムな抗生物質といえる。非常に大きな特徴は *P. aeruginosa*, *P. maltophilia*, *P. cepacia* によく効き、Cefsulodin (CFS) と同じ抗菌力を示すことである。またセフロキシメース

Fig. 1 Laboratory findings before and after administration of CPM



* B : Before administration
** A : After administration

に対しこわれやすいが、 β -lactamase に対し stable である¹⁻³⁾。

今回の起炎菌は、すべてグラム陰性桿菌で、その効果は、*E. cloacae* の陰性化 40%、減少 40%、*K. pneumoniae* は陰性化 57%、減少 28%、*Haemophilus* の陰性化は 50%、*P. aeruginosa* の減少 67% で、グラム陰

Table 2 Total evaluation

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Acute pneumonia	7	1 (85.7)	5	1	0
Chronic bronchitis	13	2 (53.8)	5	2	4
Total	20	3 (65.0)	10	3	4

Table 3 Elimination of pathogenic organism from acute pneumonia and chronic bronchitis

Diagnosis	No. of cases	Elimination	Decrease	No change
Acute pneumonia	7	4 (57.1)	3	0
Chronic bronchitis	13	5 (38.4)	4	4
Total	20	9	7	4

Table 4 Elimination of pathogenic organism

Organisms	No. of strains	Elimination	Decrease	No change
<i>E. cloacae</i>	5	2	2	1
<i>K. pneumoniae</i>	7	4	2	1
<i>Haemophilus</i>	2	1	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	3	0	2	1
Total	17	7	6	4

性桿菌に関しては、他の第3世代の抗生物質と比較しミドルクラスで、各施設で行なわれたMICの細菌学的な成績³⁾と一致していた。

吸収・分布・代謝・排泄に関する斉藤ら³⁾のまとめによると、CPMは、高い血中濃度を示し、半減期は約4時間で非常に長い、尿中排泄は少なく20%程度である。また、胆汁への移行は非常に高い。高い血中濃度と長いhalf lifeを考慮すると、重症度および起炎菌などの条件が適切な症例を選べば、1日1回の投与方法でも効果を期待し得る可能性がある。

今回は、中等症以上の症例を対象としたので、1回1g、1日2回点滴静注を全例に行った。その有効以上の有効率は、急性肺炎で85.7%と高く、慢性気管支炎では53.8%と幾分低かったが、両疾患を合わせた20症例の呼吸器感染症では65.0%であり、他の抗生物質と比べても劣ってはいなかった。

一方、原のまとめ³⁾によれば、1回0.5gの投与でも良好な成績が得られており、1日1回1gの投与方法でも有効例があることより、投与量・投与回数についてはさらに検討の余地があるといえる。

本剤の排泄は、腎からは少なく、主として肝からおこなわれ、他の薬剤よりも緩徐であることより、副作用について充分検討する必要がある。今回の20例では、1例

も副作用は認められず、臨床検査値の異常も認められなかった。国井のまとめ³⁾によっても、投与量は別として1,436例中50例(3.5%)において発疹、発熱、悪心、嘔吐、下痢などの発現が認められているが、他のセファロsporin系抗生物質と比べて多いとは云えない。ただ、最近問題になっているAntabuse様作用の報告が3例あり、本剤の使用に際しては飲酒を控えさせるべきであろう。また、臨床検査値異常は76例にみられたが、他の薬剤に比べて多いとは思われない。

文 献

- 1) KOMATSU, T.; T. OKUDA, H. NOGUCHI, M. FUKASAWA, K. YANO, M. KATO & S. MITSUHASHI: SM-1652, a new parenterally active cephalosporin: microbiological studies. Current Chemotherapy and Infectious Disease (Proceedings of the 11th ICC and 19th ICAAC) 1: 275~278, 1980
- 2) KATO, M.; M. FUKASAWA, H. NOGUCHI, T. OKUDA, T. KOMATSU, K. YANO & S. MITSUHASHI: Comparative studies of SM-1652 with other recently developed cephalosporins. 12th International Congress of Chemotherapy, Florence, 1981
- 3) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウムII. SM-1652, 広島, 1981

CLINICAL STUDIES OF CEFPIRAMIDE (SM-1652) FOR RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

YOMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI and MASARU NAKAHASHI

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital
of Japanese National Railways

Cefpiramide (CPM, SM-1652) is a recently developed third generation antibiotic with a broad spectrum which is effective against both gram-positive and gram-negative bacteria including *P. aeruginosa*. We applied cefpiramide to treating infections of the respiratory tract and studied its clinical efficacy and safety.

In all cases cefpiramide was administered by intravenous drip infusion at a dose of one gram twice a day for more than 7 days.

1. The efficacy rate was 85.7% in 7 cases of acute pneumonia.
2. The efficacy rate was 53.8% in 13 cases with chronic bronchitis.
3. *P. aeruginosa* was decreased in 2 out of 3 cases.
4. Neither side effects nor abnormal clinical laboratory findings were observed.