呼吸器感染症における Cefpiramide (SM-1652) の基礎的・臨床的検討

大沼 菊夫・青沼 清一・渡辺 彰
佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

喀痰からの臨床分離菌に対する Cefpiramide (CPM, SM-1652) の MIC を Dynatech MIC 2000 system で測定した。*S. aureus* に対する本剤の MIC_{75} は 3.13μg/ml であり，*P. aeruginosa* に関しては，本剤は Cefsulodin とほぼ同等の抗菌力を有していた。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* および *S. marcescens* に対する抗菌作用は弱かった。

本剤を急性呼吸器感染症 10 例に投与し，結果は著効6例，有効3例，無効1例であり，また慢性気道感染症2例に投与し，有効1例，無効1例であった。副作用は，発疹，胸部不快感，下肢重苦感がそれぞれ1例ずつに認められ，GOT, GPT 値の異常が4例にみられたが，重篤なものはなかった。

Cefpiramide (CPM, SM-1652) は新しく開発されたセフェム系抗生物質で，D群連鎖球菌を除くグラム陽性球菌，*H. influenzae* および *P. aeruginosa* に対して強い抗菌力をもつことが先に報告されており[1~7]，呼吸器感染症の治療薬として期待できる。

今回われわれは，喀痰からの臨床分離菌に対する本剤の試験管内抗菌力を測定するとともに，当科の呼吸器感染症患者に本剤を投与し，その治療効果および副作用を検討した。

I. 抗菌力

1. 方法

喀痰からの臨床分離株 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* それぞれ 20 株ずつおよび *S. marcescens* 18株については，CPM, CEZ, CTM および CMZ の MIC を，*P. aeruginosa* 40株については，CPM, SBPC, PIPC, CFS および GM の MIC を，それぞれ Dynatech MIC 2000 system で測定し，これより 50%, 75% および 90% 株発育阻止濃度 (MIC_{50}, MIC_{75} および MIC_{90}) を求めて薬剤の試験管内抗菌力を比較した。接種菌量は，日本化学療法学会標準法の 100 倍希釈菌液による方法とほぼ等しい。

2. 成績

1) *S. aureus* に対する CPM の MIC_{50} は 1.56μg/ml, MIC_{75} は 3.13μg/ml であり，他の3剤に比べてやや劣るものの，満足すべき抗菌力が示された。

2) *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* および *S. marcescens* に対する CPM の MIC_{75} はそれぞれ > 100, 12.5, 50, 100μg/ml であり抗菌力は弱かった。

3) 今回の *P. aeruginosa* には薬剤耐性株が多く含まれていたが，CPM の MIC_{50} は 6.25μg/ml, MIC_{75} は 100μg/ml であり，検討した β-lactam 系薬剤の中では CFS とともに最も優れていた (Table 1)。

II. 臨床成績

1. 症例と薬剤投与方法

本剤を呼吸器感染症患者 12 例に投与した。疾患の内訳は，急性肺炎7例，膿胸＋肺炎1例，肺化膿症2例，慢性気道感染症2例である。年齢分布は，20 歳台1例，30歳台2例，40歳台2例，50歳台3例，60歳台1例，70歳台2例，80歳台1例であった。

1日投与量は全例で 1g×2 回であったが，1例で一時 2g×2 回投与された。投与はすべて点滴静注によった。投与期間は6～42日，平均20日であった (Table 2)。

2. 臨床効果

1) 急性呼吸器感染症10例における CPM の臨床効果は，著効6例，有効3例，無効1例であった。無効の症例8は，はじめ非膿性胸水の貯留がみられ本剤を使用していたが，膿胸に発展したものである。起炎菌が判明したものは *H. influenzae* 3例，*S. aureus* 1例であった。*H. influenzae* 肺炎の1例で，本剤投与によりその肺炎は治癒させたが気管支-胸膜瘻部位の *K. pneumoniae* による炎症を誘発したとみられる他は，これらの菌はすべて消失し，それとともに症状は改善した。

2) 慢性気道感染症は2例とも *P. aeruginosa* によるものであった。1例では CPM 投与により，菌消失・喀痰量の減少がみられ有効であったが，本剤中止とともに投与前の状態にもどった。他の1例は全く無効であった。

3. 副作用

Table 1 Susceptibility of clinical isolates from sputa (μg/ml)

① *S. aureus* 20 strains

Drug	MIC_{50}	MIC_{75}	MIC_{90}
CPM	1.56	3.13	12.5
CEZ	0.39	0.78	3.13
CTM	0.78	0.78	1.56
CMZ	1.56	1.56	6.25

② *E. coli* 20 strains

Drug	MIC_{50}	MIC_{75}	MIC_{90}
CPM	3.13	>100	>100
CEZ	6.25	50	50
CTM	0.78	0.78	6.25
CMZ	1.56	3.13	6.25

③ *K. pneumoniae* 20 strains

Drug	MIC_{50}	MIC_{75}	MIC_{90}
CPM	3.13	12.5	25
CEZ	3.13	6.25	50
CTM	0.2	0.78	3.13
CMZ	1.56	3.13	6.25

④ *E. cloacae* 20 strains

Drug	MIC_{50}	MIC_{75}	MIC_{90}
CPM	12.5	50	>100
CEZ	>100	>100	>100
CTM	100	>100	>100
CMZ	>100	>100	>100

⑤ *S. marcescens* 18 strains

Drug	MIC_{50}	MIC_{75}	MIC_{90}
CPM	25	100	>100
CEZ	>100	>100	>100
CTM	100	>100	>100
CMZ	25	>100	>100

⑥ *P. aeruginosa* 40 strains

Drug	MIC_{50}	MIC_{75}	MIC_{90}
CPM	6.25	100	>100
SBPC	100	>100	>100
PIPC	12.5	100	>100
CFS	12.5	50	>100
GM	1.56	6.25	12.5

副作用を3例に認めた。症例2の発疹は，本剤投与10日目に出現したが本剤中止によりすみやかに消失した。症例5では，11日目より下肢の重苦感が出現したが本剤中止後消失した。症例8では，1回2g点滴静注(90分間)中に胸部不快感が認められたが，1回1gに変更してからは生じなかった。また同例で，7日目より消化管出血がみられ，本剤中止・輸血などの処置によりおさまったが，消炎鎮痛薬ジクロフェナクナトリウムを服用してもおり，CPMとの因果関係は不明である。

4. 臨床検査値の異常化・悪化

GOT，GPT値が異常化または悪化したものが4例あり，うち1例ではAl-Pase値の異常化を伴っていた。4例中2例(症例5，10)では本剤中止後3週間を経過しても，充分な回復は認められなかった。BUNの一過性かつ軽度の上昇が1例にみられた(Table 2, 3)。

III. 考　　按

今回の試験管内抗菌力測定により，*S. aureus*に対するCPMのMIC_{50}は1.56μg/ml，MIC_{75}は3.13μg/mlとまずまずの成績であり，*P. aeruginosa*に関しては，本剤はCFSとほぼ同等の抗菌力を有することが知られた。また先の報告[5]によると，本剤はD群菌を除く連鎖球菌，*H. influenzae*にも強い抗菌力を有しており，呼吸器感染症の治療薬として期待ができると思われる。約4時間と，血中濃度の半減期が長いことも，呼吸器感染症に関しては有利にはたらくかもしれない。

急性肺炎7例，肺化膿症2例の全例にCPMは有効であり，優れた抗菌力と矛盾のない結果であった。しかし，*P. aeruginosa*による慢性気道感染症2例のうち1例は無効であり，他の1例も本剤有効例ではあるが，中止後まもなく本剤使用前の状態にもどっており，本剤をもってしても*P. aeruginosa*による慢性気道感染症は容易には克服できないであろうと思われる。

また，今回の測定でも*K. pneumoniae*に対するCPMのMIC_{75}は12.5μg/mlほどであるので，*K. pneumoniae*が起炎菌となることも多い胆癌患者の続発性呼吸器感染症には用いにくいと考えられる。事実今回の症例中にも，*K. pneumoniae*による菌交代症が生じたと思われる1例があった。

GOT，GPT値の異常化・変化が12例中4例にみられたが，この頻度の多寡については観察症例数が少なく

Table 2 Clinical effect of CPM on respiratory tract infections

Case No.	Age and Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose (g×day)	Isolated organism		Clinical response	Side effect
				Before	After		
1	31 M	Pneumonia	2 × 6	Normal flora	Normal flora	Excellent	GPT↑
2	40 M	Pneumonia	2 × 9	Not tested	Normal flora	Good	Exanthema
3	83 M	Pneumonia	2 ×42	*H. influenzae*	*S. epidermidis*	Excellent	None
4	40 F	Pneumonia	2 ×15	*H. influenzae*	*E. cloacae*	Excellent	None
5	57 F	Pneumonia (Bronchiectasis)	2 ×12	Normal flora	Normal flora	Good	Discomfort of the lower extremities GOT↑, GPT↑, Al-P↑
6	50 M	Pneumonia (Broncho-pleural fistula)	2 ×11	*H. influenzae*	*K. pneumoniae*	Good	None
7	56 M	Pneumonia + Pleuritis (COLD, DM)	2 ×25	Normal flora	*K. oxytoca*	Excellent	None
8	76 F	Pyothorax + Pneumonia	4 × 3 → 2 × 4	Not detected (Pleural fluid)	Not tested	Poor	Chest discomfort GOT↑, GPT↑
9	33 M	Lung abscess	2 ×24	*E. cloacae*	*E. cloacae*	Excellent	None
10	28 M	Lung abscess	2 ×24 → 1 ×15	*S. aureus*	Normal flora	Excellent	GOT↑, GPT↑
11	71 M	Chronic RTI (COLD, DM)	2 ×34	*P. aeruginosa*	*P. aeruginosa*	Poor	BUN↑
12	68 M	Chronic RTI (Bronchiectasis)	2 ×16	*P. aeruginosa*	Normal flora	Good	None

Table 3 Laboratory findings before and after administration of CPM

Case No.	Daily dose (g × day)	S-GOT (~25IU/l)	S-GPT (~25IU/l)	Al-Pase (~80IU/l)	BUN (~20mg/dl)	S-Creatinine (~1.7mg/dl)
1	2 × 6	43→47	68→113	59→63	13.0→13.8	1.2→1.1
2	2 × 9	11→13	13→14	32→33	16.7→12.5	1.0→0.8
3	2 ×42	16→25	32→16	147→80	40.2→26.5	1.4→1.2
4	2 ×15	→16	→25	→56	→15.9	→0.9
5	2 ×12	14→130	20→299	73→124	20.0→18.3	0.75→0.64
6	2 ×11	20→16	32→36	51→44	9.6→ 9.3	1.0→0.9
7	2 ×25	16→16	29→24	51→47	14.1→12.1	1.0→1.0
8	4 × 3 → 2 × 4	14→49	16→31	35→59	14.0→19.0	0.8→0.7
9	2 ×24	11→18	13→16	50→42	14.7→18.0	0.8→1.0
10	2 ×24 → 1 ×15	24→42	45→63	39→42	14.3→13.8	1.1→1.2
11	2 ×34	11→14	11→11	61→77	12.9→25.8	0.86→0.95
12	2 ×16	22→16	13→13	35→31	18.4→22.0	0.9→0.9

何ともいえない。しかし血中濃度の半減期が長いこと，胆汁中への排泄が多い[1]ことを考えあわせると，今後注意する必要はあると思われる。

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 11 th ICC and 19 th ICAAC) 1 : 275～278, 1980
2) MATSUI, H.; K. YANO, H. NAKATANI & K. MASHIMO: SM-1652, a new parenterally active cephalosporin: pharmacological studies. Current Chemotherapy and Infectious Disease (Proceedings of the 11 th ICC and 19 th ICAAC) 1 : 278～279, 1980
3) NAKAGAWA, K.; M. KOYAMA, N. NAKATSURU, K. YOSHINAGA, H. MATSUI, C. IKEDA, K. YANO & T. NOGUCHI: Human pharmacokinetics of SM-1652. 20 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1980
4) KATO, M.; M. FUKASAWA, H. NOGUCHI, T. OKUDA, T. KOMATSU, K. YANO & S. MITSUHASHI: Comparative studies of SM-1652 with other recently developed cephalosporins. 12 th International Congress of Chemotherapy, Florence, 1981
5) 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, 1981
6) FUKASAWA, M.; H. NOGUCHI, T. OKUDA, T. KOMATSU & K. YANO: Microbiological studies of SM-1652, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. Antimicr. Agents & Chemoth. 23 : 195～200, 1983
7) MATSUI, H.; K. YANO, & T. OKUDA: Pharmacokinetics of the Cephalosporin SM-1652 in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, and Rhesus Monkeys. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 22 : 213～217, 1982

IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITIES AND THERAPEUTIC EFFECT OF CEFPIRAMIDE(SM-1652) ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KIKUO ONUMA, SEIICHI AONUMA, AKIRA WATANABE, MASAKO SASAKI
KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO
Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University

From the results of *in vitro* tests, cefpiramide (CPM, SM-1652) was shown to be active against patient's strains of at least 2 species, *S. aureus* and *P. aeruginosa*.

Twelve patients of respiratory tract infections were treated with 2 g a day of cefpiramide. Clinical responses were excellent in 6 cases, good in 4 and poor in 2.

As for side effects, exanthema, discomfort of the chest and discomfort of the lower extremities were observed in 1 case each. Elevation of transaminases was seen in 4 cases.