

グラム陽性菌による呼吸器感染症に対する Cefpiramide (SM-1652) の使用経験

林 泉・阿部 達也
いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

RTI 10 例に対する Cefpiramide (CPM, SM-1652) の治療成績を報告する。

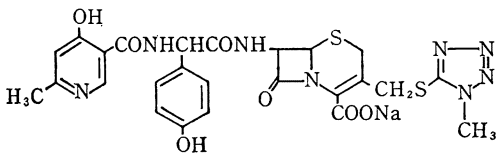
肺炎 9 例, 肺化膿症 1 例に用い, 著効 5 例, 有効 5 例で有効率は 100% であった。

臨床分離株はグラム陽性菌であり, その細菌学的効果は 77.8% (7/9 株) の消失率であった。

副作用は認められなかった。

Cefpiramide (CPM, SM-1652) は本邦で開発された cephem 系抗生剤で, Fig. 1 に示す構造式を有する。本剤は従来の cephem 系抗生剤より MIC が低く, スペクトラムにおいても幅が広がっており, 特に, 緑膿菌を含むブドウ糖非発酵性グラム陰性菌の多くに抗菌力を示す。従来のものより抗菌力においても一段と優れ, また *in vivo* における感染防禦効果がすぐれている。血中持続時間が長く半減期 (β 相) は 1g 1 回静注で 5 時間程度である。また血中濃度も高く, 1g 60 分点滴静注終了時に 166 μ g/ml であり, 連続投与によっても蓄積がみられない。本剤は胆汁排泄型で, 胆汁中には高濃度に排泄される。また組織内濃度も高い方であり, 特に炎症部位には高濃度に分布する。

Fig. 1 Chemical structure of CPM



目 的

当院(いわき市立総合磐城共立病院)においても, 全国の傾向の如く GNB による感染症の頻度が増加しつつあり, 特に *Pseudomonas*, *Serratia* 等の opportunistic pathogens によるものが増加している。その院内感染対策に苦慮し, より強力な *Pseudomonas*, *Serratia* 等に有効な抗生剤の必要性があるが, 今回は GPB が比較的多いとされる新鮮な RTI を中心に, CPM の臨床効果を検討したので報告する。

対 象

28 歳から 74 歳までの成人, 男性 5 例, 女性 5 例, 計 10 例の新鮮な呼吸器感染症で, 肺炎 9 例, 肺化膿症 1

例である。うち半数の 5 例に基礎疾患を有し, 陳旧性肺結核 4 例のうち 2 例は thoracoplasty を行っている。肺化膿症の 1 例は慢性甲状腺炎を有している (Table 1)。

投与方法ならびに投与量

CPM 0.5~1.0g を 5% glucose 250ml に溶解し, 60 分で 1 日 2 回点滴静注した。11 日間投与 1 例, 12 日間投与 1 例, 他の 8 例は 14 日間投与した。1 回 0.5g のものが 6 例あり, 投与総量は 14g 6 例, 22g 1 例, 24g 1 例, 28g 2 例である。

効果判定基準

臨床症状, 細菌学およびその他の臨床検査成績の推移を考慮して, 下記の基準にもとずいて判定した。

著効: 3 日以内に臨床症状の消失と臨床検査成績の改善を認め, かつ 7 日以内に起炎菌の消失を認めたもの。

有効: 7 日以内に臨床症状の消失と臨床検査成績の改善傾向を認め, 7 日以内に起炎菌の消失を認めたもの。

やや有効: 細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善に 7 日以上を要したものの, または細菌学的効果がなくとも 7 日以内に臨床症状の改善が認められたもの。

無効: 臨床症状と臨床検査成績の改善が 7 日以後にも全く認められなかったもの, または悪化したもの。

成 績

10 例の臨床成績をまとめて Table 1, 2 に示す。本剤使用前に喀痰から分離された菌は α -*Streptococcus* 3 株, *S. aureus* 3 株, *S. pneumoniae* 2 株, *H. influenzae* 1 株と GPB が大半であった。*S. pneumoniae*, *H. influenzae* と *S. aureus* の 2 株 (Fig. 2, 3) が消失したが, α -*Streptococcus* の 1 株は *Serratia* と *Citrobacter* に菌交代し, *S. aureus* の 1 例は 6×10^7 cells/ml から 5×10^8 cells/ml に減少したにとどまった。

発熱は全例が 38°C 以上であり, 39°C 以上の 3 例を含め全例がすみやかに平熱に戻った。

ESR は 50 mm/h 以上のものが 7 例, 20~50 mm/h

Table 1 Summary of 10 patients with respiratory tract infection treated with CPM

Case No.	Name Age & Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Daily dose and duration	Organism from sputum		Clinical effect	Side effect
						Before	After		
1	N. S. 46 M	58	Pneumonia	Tbc. pulm. Thoracoplasty	(g) 0.5 × 2 × 14	<i>α-Streptococcus</i>	<i>Serratia</i> <i>Citrobacter</i>	Excellent	(-)
2	N. K. 70 M	56.5	Pneumonia	Pyothorax Thoracoplasty	1 × 2 × 11	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Excellent	(-)
3	M. T. 51 F	33.5	Pneumonia	Old tbc.	0.5 × 2 × 14	<i>S. aureus</i>	(-)	Excellent	(-)
4	T. S. 72 M	43	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 12	<i>H. influenzae</i>	(-)	Excellent	(-)
5	M. K. 60 F	53	Pneumonia	(-)	0.5 × 2 × 14	N. F.	N. F.	Excellent	(-)
6	H. N. 28 M	51	Pneumonia	(-)	0.5 × 2 × 14	<i>α-Streptococcus</i>	(-)	Good	(-)
7	E. H. 44 F	46.5	Pneumonia	(-)	0.5 × 2 × 14	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Good	(-)
8	T. M. 74 M	51.5	Pneumonia	(-)	1 × 2 × 14	<i>S. aureus</i> 6 × 10 ⁷ /ml	<i>S. aureus</i> 5 × 10 ⁷ /ml	Good	(-)
9	Y. K. 57 F	32	Pneumonia	Old tbc.	0.5 × 2 × 14	<i>α-Streptococcus</i>	(-)	Good	(-)
10	Y. T. 60 F	51.5	Lung abscess	Chr. thyroiditis	1 × 2 × 14	<i>S. aureus</i>	(-)	Good	(-)

N. F. : Normal flora

Table 2 Laboratory findings before and after administration of CPM

Case No.	Fever		ESR 1*		RBC		Hb		WBC		GOT		GPT		AI-P		BUN		Cr.		CRP	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	38.8	(-)	57	10	507	456	15.9	14.3	14,600	4,400	51	54	38	43	6.7	6.6	13.4	14.9	1.0	1.0	+6	-
2	38.0	(-)	10	11	394	422	12.6	13.8	3,100	4,600	21	39	10	43	7.9	8.7	29.3	23.7	1.0	1.0	+4	-
3	39.3	(-)	70	51	423	447	12.0	12.7	10,300	4,100	7	18	6	11	7.2	9.0	16.7	16.3	0.6	0.7	+6	-
4	38.2	(-)	40	35	437	412	12.1	12.0	12,200	6,100	51	24	39	17	10.3	8.6	25.2	13.6	0.9	0.9	+6	-
5	38.8	(-)	98	21	357	344	10.9	10.7	10,400	6,500	10	13	8	13	4.8	5.0	11.8	15.0	0.9	1.3	+6	-
6	38.8	(-)	76	18	482	483	15.3	14.7	16,700	5,100	14	16	7	15	8.0	8.3	15.2	15.1	1.0	1.0	+6	-
7	40.0	(-)	84	36	386	358	10.0	10.0	15,600	4,500	13	12	9	7	3.1	4.9	15.5	7.1	0.9	0.8	+6	-
8	38.3	(-)	95	32	397	389	12.6	12.4	10,400	3,800	16	30	11	20	11.8	8.1	22.6	21.1	0.9	1.1	+6	-
9	38.0	(-)	45	23	377	375	11.6	11.7	2,600	4,100	19	47	8	19	5.6	6.4	11.2	17.4	0.7	0.8	+3	-
10	39.2	(-)	121	75	412	393	12.5	11.9	25,100	9,400	38	16	17	14	15.5	8.7	11.3	8.4	1.0	0.8	+6	-

b : before, a after

Table 3 MICs of CPM, CPZ and CEZ against organisms ($\mu\text{g/ml}$)

Case No.	Before treatment						After treatment							
	Organism	CPM		CPZ		CEZ		Organism	CPM		CPZ		CEZ	
		$10^8/\text{ml}$	$10^6/\text{ml}$	$10^8/\text{ml}$	$10^6/\text{ml}$	$10^8/\text{ml}$	$10^6/\text{ml}$		$10^8/\text{ml}$	$10^6/\text{ml}$	$10^8/\text{ml}$	$10^6/\text{ml}$	$10^8/\text{ml}$	$10^6/\text{ml}$
1	<i>α-Streptococcus</i>	1.56	1.56	3.13	3.13	6.25	6.25	<i>Citrobacter</i>	3.13	3.13	0.39	0.39	>100	>100
2	<i>S. pneumoniae</i>	1.56	0.78	0.78	0.78	0.39	0.39	<i>Serratia</i>	12.5	12.5	0.78	0.78	>100	>100
3	<i>S. aureus</i>	1.56	1.56	1.56	1.56	0.39	0.39							
4	<i>H. influenzae</i>	/	/	/	/	/	/							
5	N.F.													
6	<i>α-Streptococcus</i>	1.56	1.56	3.13	3.13	6.25	6.25							
7	<i>S. pneumoniae</i>	1.56	0.78	1.56	1.56	0.39	0.39							
8	<i>S. aureus</i>	6.25	3.13	6.25	3.13	1.56	0.78		6.25	3.13	6.25	3.13	1.56	0.78
9	<i>α-Streptococcus</i>	1.56	1.56	3.13	3.13	6.25	6.25	<i>Serratia</i>	800	12.5	>100	25	>100	>100
10	<i>S. aureus</i>	3.13	1.56	3.13	3.13	0.78	0.39							

N. F. : Normal flora

Fig. 2 M. T. 51 y. o., F (33.5 kg).
Pneumonia (Old tbc., Thoracoplasty)

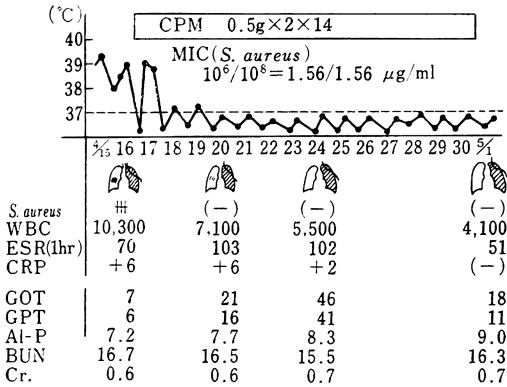
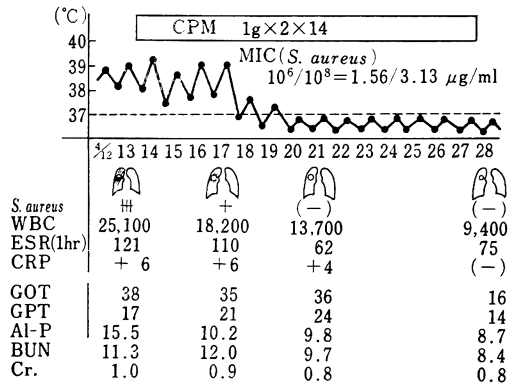


Fig. 3 Y. T. 60 y. o., F.
Lung abscess (Chr. thyroiditis)



のもの2例, 10~20mm/hのもの1例であったが, 全例が改善の方向に進んだ。

WBCは10,000/mm³以上のものが8例あったが, 7例が7,000/mm³以下に戻った。肺化膿症の1例(Fig. 3)は, 25,100/mm³から9,400/mm³となった。呼吸困難, 胸部レントゲン線像, 咳, 喀痰の量と性状, 胸痛, チアノーゼおよび菌の動向等多方面にわたる検討から, 著効5例, 有効5例であり, 有効率100%であった。

臨床分離菌のMICをTable 3に示す。

10⁶/mlでみると *α-Streptococcus* は3株とも1.56 μg/ml, *S. pneumoniae* は2株とも0.78 μg/ml, *S. aureus* は2株が1.56 μg/mlであり, 肺炎患者由来の *S. aureus* の1株が3.13 μg/mlを示し, この菌のみが14日間投与によっても消失しなかった。

考 察

CPMの抗菌力は, グラム陽性菌にはやや弱いがグラム陰性菌に強く, 特に緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム

陰性菌にも抗菌力の幅が広がったことにある²⁾。病院内感染の起炎菌はこうしたグラム陰性菌が多く opportunistic infection や nosocomial infection になんかの武器となり得ると考えられ期待される。しかし新鮮な呼吸器感染症, つまり市中感染での RTI にはまだまだグラム陽性菌が多い。10例の RTI のうち起炎菌は *α-Streptococcus*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, と *H. influenzae* 1株を除けば8株がGPBであった。そのうち *S. aureus* の1株が菌の減少にとどまったものの, 他は消失し消失率77.8%を示した。臨床効果も100%有効であり, グラム陽性菌を中心とした RTI にも良い成績であると言える。

本剤は蛋白結合率が高く(96.3%), 半減期も5時間程度と長い³⁻⁵⁾が, お互いの関係についてはまだ不明である。感染症に対しこの特徴の有利性, 不利性についてもまだ不明である。

本剤はcephalosporinaseにかなり安定であり, penicillinaseにも安定であるが, penicillinaseのI型にやや不安定な面もあり注目している。

MICとMBCにほとんど差がなく殺菌力が強いいため, 従来 of cephem系抗生剤より優れ, ED₅₀も緑膿菌等であり低い。

胆汁排泄型であるから, 肝, 胆道系, 腸内の分布が高く, 本剤の有用感染部位に従来の抗生剤と少し差が生じる可能性があるが, CPZの体内動態と似ていると考えて良い。特に炎症部位への移行性が高く, 炎症の強さに比例し移行性が高いようである。

S. aureus, *S. viridans*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*等といったRTIの起炎菌に対するMICと本剤の血中濃度をみても, 1回0.5gないし1.0g1日2回の点滴静注投与で十分の治療成績を上げ得ること, 胆汁排泄型であっても, もともと肝機能に問題がある患者にも悪化することなく投与できることなどから, 本剤はRTIには十分有用性のある抗生剤であると考えられる。

文 献

- 1) 林 泉, 岡本宏明, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 渡辺 彰, 青沼清一, 大沼菊夫, 今野 淳, 川名 林治: 磐城共立病院に発生したセラチア院内感染について。感染症学雑誌 56: 101~110, 1982
- 2) 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
- 3) 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 11th ICC and 19th ICAAC) 1: 278~279, 1980
- 4) NAKAGAWA, K.; M. KOYAMA, N. NAKATSURU, K. YOSHINAGA, H. MATSUI, C. IKEDA, K. YANO & T. NOGUCHI: Human pharmacokinetics of SM-1652, 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1980
- 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, 広島, 1981

CLINICAL STUDIES ON CEFPIRAMIDE (SM-1652) IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

IZUMI HAYASHI and TATSUYA ABE

Division of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Clinical investigations in 10 cases of RTI were performed.

Cefpiramide (CPM, SM-1652) was administered to 9 cases of pneumonia and one case of lung abscess and gave results of excellent and good in each 5 cases with the effective rate of 100%.

Cefpiramide eliminated 7 out of 9 strains of clinical isolates, gram positive microorganisms, with the bacteriological effect of 77.8%.

No side effects were observed.