

## Cefpiramide(SM-1652)の基礎的・臨床的検討

今高國夫・村山由美子・神崎玲子・早川正勝・安達正則  
河合美枝子・中野昌人・滝塚久志・岡山謙一・勝 正孝  
国立霞ヶ浦病院内科

Cefpiramide (CPM, SM-1652) について、基礎的および臨床的検討を行ったのでその成績を報告する。臨床分離株についての抗菌力では、特に緑膿菌に優れた抗菌力を示した。臨床治験例 4 例について、Cefpiramide の血漿中濃度を測定したが、1g の点滴静注で、半減期は 3～5 時間と長かった。また連続投与 7～8 日間の 3 例では蓄積を認めなかったが、腎不全の 1 例で蓄積傾向が認められた。

臨床成績では、呼吸器感染症 13、尿路感染症 4 の計 17 例について検討した。本剤を 1 回 0.5～1g、1 日 1～2 回点滴静注により 5～13 日間投与したところ、呼吸器感染症で 69%、尿路感染症で 50%、全例では 65% の有効率であった。細菌学的効果は *S. aureus*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* 各 1 株の消失をみた。副作用としては、腎不全の 1 例に悪化をみたが本剤の影響も否定できない。その他本剤による検査成績の異常は認めなかった。

Cefpiramide (CPM, SM-1652) は、新しく開発されたセフェム系抗生剤で、グラム陽性菌にも、グラム陰性菌にも優れた抗菌力を有し、特徴として、生物学的半減期が長い<sup>1)</sup>。今回、われわれは本剤に対する若干の基礎的・臨床的検討を行ったので、その成績について報告する。Fig. 1 に化学構造式を示す。

## I. 抗 菌 力

昭和 55 年 9 月から昭和 56 年 9 月までに入院加療した患者の検体から分離した菌株について、日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従って MIC を測定した。

成績：Table 1 に示すとおり、*S. pneumoniae*, *Klebsiella*, *Enterobacter* のそれぞれの数株については、他剤と比較して、ほぼ同等の優れた抗菌力を示した。*E. coli* と *Serratia* については他剤よりむしろ劣っていた。しかし、*Pseudomonas* では、他剤耐性のもも本剤に感受性を示し、優れた抗菌力を示した。

## II. 血 漿 中 濃 度

臨床治験例 4 例について、本剤の血漿中濃度を測定した。検定菌は *E. coli* NIHJ、検定方法は Agar well

法、希釈液としてヒト対象血漿を用いた。Fig. 2～5 に示すとおり、いずれも CPM 1g を約 2 時間で点滴静注し、経時的に測定し得た実測値と予測値を記録した。Fig. 2, 3, 4 の 3 例については、半減期は 2.5～3.9 時間であり、1 回投与で高い血中濃度が得られた。また 7～8 日間の連続投与によっても蓄積は認められなかった。Fig. 5 は 67 歳の肺炎例で基礎疾患に胆道癌と腎不全の合併があり、本剤の血漿中濃度は、投与前値・ピーク値ともに、投与日数が増すごとに上昇し、明らかに蓄積傾向を示している。この例での半減期は平均 5.0 時間であり、前述の 3 例より長かった。

## III. 臨 床 的 検 討

## 1) 対象

昭和 55 年 9 月から昭和 56 年 9 月までに国立霞ヶ浦病院に入院した 17 例(男 8 例・女 9 例)、年齢は 26 歳から 80 歳(平均 59 歳)について検討した。疾患内訳は肺炎 10 例、気管支拡張症 2 例、ビマン性汎細気管支炎 1 例と尿路感染症 4 例であった。基礎疾患および合併症としては、尿路感染症 2 例に糖尿病がみられ、肺炎例は気管支喘息や肺気腫の基礎疾患をもつもの、あるいは脳血管疾患に合併したものが多かった。薬剤アレルギーの既往があるものはなかった。

## 2) 投与方法および投与量

本剤を 1 回 0.5～1g、1 日 1～2 回、5% 糖 500 ml (糖尿病例は 5% キンリトール 300 ml) に溶解し、全例点滴静注とした。投与期間は 5～13 日間で総投与量は 7～26g であった。

Fig. 1 Chemical structure of CPM

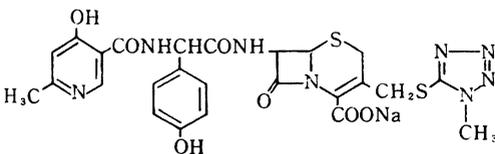


Table 1 Antibacterial activity of CPM against clinically isolated strains

| Organisms                 | Inoculum size | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |              |              |      |
|---------------------------|---------------|--------------------------|------|--------------|--------------|------|
|                           |               | CPM                      | CMZ  | CTX          | CPZ          | CEZ  |
| <i>S. pneumoniae</i> (I)  | $10^8$        | $\leq 0.025$             | 0.39 | $\leq 0.025$ | $\leq 0.025$ | 0.10 |
|                           | $10^6$        | $\leq 0.025$             | 0.39 | $\leq 0.025$ | $\leq 0.025$ | 0.10 |
| <i>S. pneumoniae</i> (II) | $10^8$        | $\leq 0.025$             | 0.39 | 0.05         | 0.05         | 0.10 |
|                           | $10^6$        | $\leq 0.025$             | 0.39 | 0.05         | 0.05         | 0.10 |
| <i>Klebsiella</i> (I)     | $10^8$        | 1.56                     | 0.78 | 0.10         | 0.39         | 1.56 |
|                           | $10^6$        | 1.56                     | 0.78 | 0.10         | 0.39         | 1.56 |
| <i>Klebsiella</i> (II)    | $10^8$        | 1.56                     | 0.39 | $\leq 0.025$ | 0.20         | 1.56 |
|                           | $10^6$        | 0.78                     | 0.39 | $\leq 0.025$ | 0.20         | 1.56 |
| <i>Pseudomonas</i> (I)    | $10^8$        | 3.12                     | >100 | 25           | 6.25         | >100 |
|                           | $10^6$        | 3.12                     | >100 | 12.5         | 6.25         | >100 |
| <i>Pseudomonas</i> (II)   | $10^8$        | 6.25                     | >100 | 25           | 12.5         | >100 |
|                           | $10^6$        | 1.56                     | >100 | 12.5         | 3.12         | >100 |
| <i>Pseudomonas</i> (III)  | $10^8$        | 1.56                     | >100 | 12.5         | 6.25         | >100 |
|                           | $10^6$        | 1.56                     | >100 | 12.5         | 3.12         | >100 |
| <i>Enterobacter</i> (I)   | $10^8$        | 1.56                     | 100  | 0.10         | 0.20         | 12.5 |
|                           | $10^6$        | 1.56                     | 50   | 0.10         | 0.20         | 1.56 |
| <i>Enterobacter</i> (II)  | $10^8$        | 1.56                     | >100 | 0.20         | 0.10         | 100  |
|                           | $10^6$        | 1.56                     | >100 | 0.20         | 0.10         | 50   |
| <i>Enterobacter</i> (III) | $10^8$        | 0.78                     | >100 | 0.20         | 0.10         | 100  |
|                           | $10^6$        | 0.78                     | >100 | 0.20         | 0.10         | 50   |
| <i>E. coli</i> (I)        | $10^8$        | >100                     | 1.56 | 0.20         | >100         | >100 |
|                           | $10^6$        | >100                     | 1.56 | 0.20         | 25           | >100 |
| <i>E. coli</i> (II)       | $10^8$        | 25                       | 0.39 | $\leq 0.025$ | 0.39         | 3.12 |
|                           | $10^6$        | 6.25                     | 0.39 | $\leq 0.025$ | 0.39         | 1.56 |
| <i>E. coli</i> (III)      | $10^8$        | 12.5                     | 0.39 | 0.05         | 1.56         | 1.56 |
|                           | $10^6$        | 6.25                     | 0.39 | 0.05         | 0.39         | 1.56 |
| <i>Serratia</i> (I)       | $10^8$        | >100                     | 25   | 0.39         | >100         | >100 |
|                           | $10^6$        | >100                     | 25   | 0.39         | 50           | >100 |
| <i>Serratia</i> (II)      | $10^8$        | 50                       | 6.25 | 0.78         | 1.56         | >100 |
|                           | $10^6$        | 25                       | 6.25 | 0.78         | 1.56         | >100 |
| <i>Serratia</i> (III)     | $10^8$        | >100                     | 25   | 0.78         | 100          | >100 |
|                           | $10^6$        | >100                     | 12.5 | 0.78         | 25           | >100 |

## 3) 効果判定方法

臨床症状とともに、呼吸器感染症では、胸部写真を重視し、尿路感染症では、尿所見・起炎菌の消長により、著効・有効・やや有効・無効と判定した。副作用については、アレルギー症状、消化管症状に留意し、肝機能 (GOT, GPT, AI-P)、腎機能 (BUN, クレアチニン値)、末梢血液像について検討した。

## 4) 臨床成績

Table 2 に示すように、呼吸器感染症 13 例では、著効 1 例 (気管支拡張症)、有効 8 例 (汎細気管支炎 1, 気

管支拡張症 1, 肺炎 6)、やや有効 1 例 (肺炎)、無効 3 例 (いずれも肺炎) であった。起炎菌は殆んど不明であった。症例 6 の気管支拡張症の有効例は、*E. coli* と *H. parainfluenzae* が検出されたが、*E. coli* は消失をみなかった。症例 12 の肺炎例では、*F. meningosepticum* が *Klebsiella* に菌交代した。

尿路感染症 4 例では、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。起炎菌別では、*S. aureus* の 1 例および *Klebsiella* の 1 例は菌消失をみた。*P. aeruginosa* は消失したが、同一例での *Serratia* は消失しなかった。

Fig. 2 Serum levels of CPM 1 g, d.i. (M.H., 30 y, F, 41 kg)

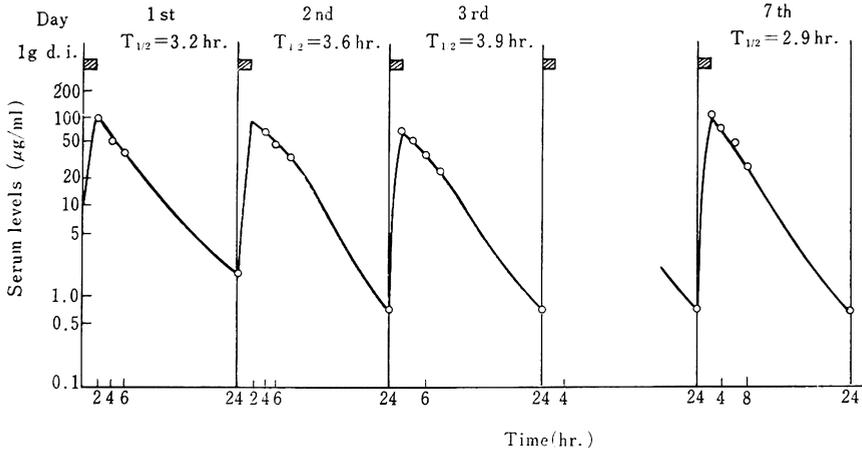


Fig. 3 Serum levels of CPM 1 g, d.i. (N.S., 79 y, M, 63.5 kg)

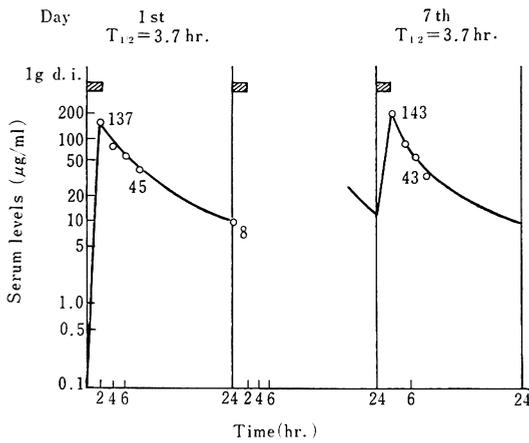


Fig. 4 Serum levels of CPM 1 g, d.i. (A.M., 75 y, F, 44 kg)

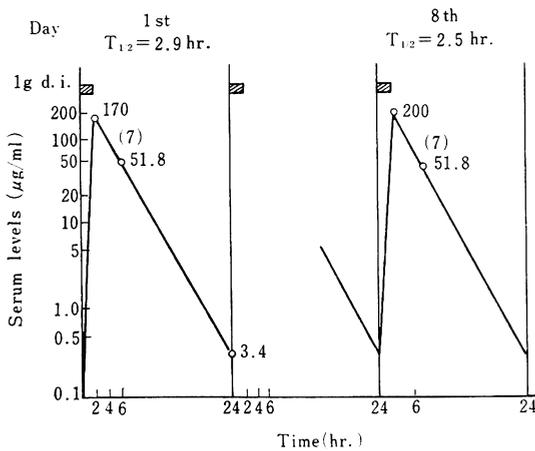


Fig. 5 Serum levels of CPM 1 g, d.i. (S.O., 67 y, M, 43 kg)

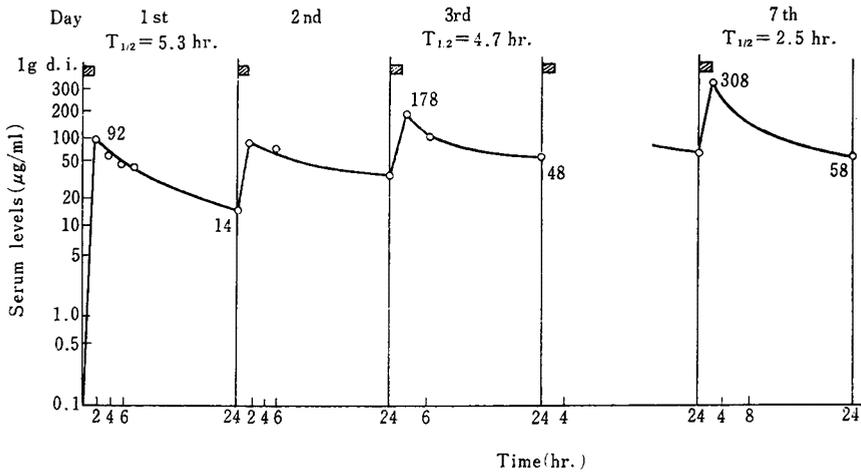


Fig. 6 Case 4 M.H. 26 y, F, Bronchiectasia

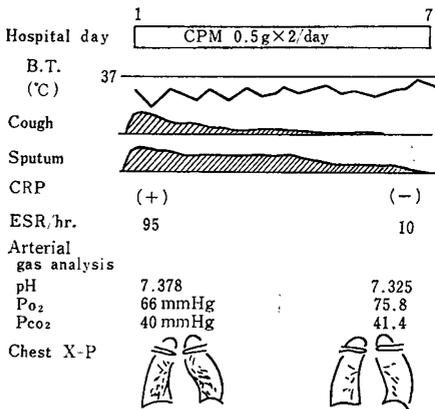
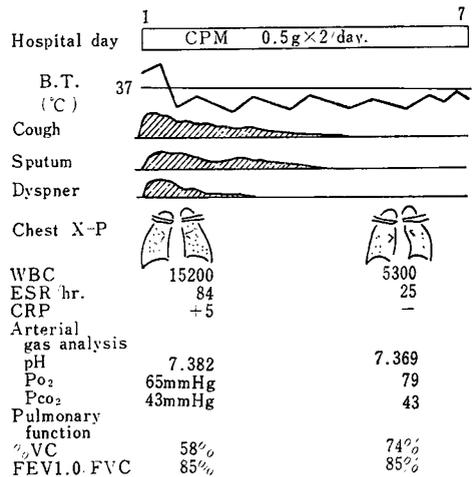


Fig. 7 Case 5 I.A. 52 y, M, Diffuse panbronchiolitis



*P. mirabilis* は *E. cloacae* に菌交代をみた。

#### 5) 症例報告

症例 4, M.H. 26 歳, 女, 気管支拡張症。咳嗽・喀痰が著明になり入院した。CPM 0.5g, 1日2回, 7日間投与により, 痰量減少し, 胸部X線上改善をみた (Fig. 6)。

症例 5. I.A. 52 歳, 男, ビマン性汎細気管支炎。発熱・咳嗽・喀痰・呼吸困難が漸次増強して入院した。CPM 0.5g, 1日2回, 7日間投与で, 発熱し, 症状軽快, 胸部X線上も改善がみられた (Fig. 7)。

#### 6) 副作用

明らかな臨床的副作用は皆無であった。腎不全に合併した肺炎例 (症例 9) で腎機能の悪化がみられ, 本剤の影響を否定できなかった。その他, 臨床検査では, Table 3 のとおり症例 1 の GPT, 症例 8 の肝・腎機能異常, 症例 14 の汎血球減少症及び肝・腎機能異常がみられた

が, いずれも基礎疾患によるものであり, 本剤投与が原因と考えられるものはみられなかった。

#### IV. 考 案

CPM は広い抗菌スペクトラムを有し, 緑膿菌に良好な抗菌力を示すと報告されている<sup>1)</sup>。われわれの成績では, 菌株数が少なすぎるため結論めいたものは何もいえない。しかし緑膿菌に対する感受性は他剤に比べてかなり良く三橋らの報告と一致するところである<sup>3)</sup>。また, 本剤は半減期が長く蓄積性がないといわれている<sup>4)</sup>。われわれが本剤の血漿中濃度を測定したところでは半減期は3~4時間と長く, 蓄積性も少なかった。また1g1回投与で高い血中濃度が持続的に得られ, 少量投与あるいは1回投与も示唆される結果であった。しかし, 前述のように, 腎不全の一例で明らかに蓄積傾向を示したこ

Table 2 Clinical effect of CPM

| Case No. | Age Sex | Diagnosis                | Underlying diseases                           | Administration of CPM |       |                |                | Organisms  | Clinical effect | Side effect | Remarks |
|----------|---------|--------------------------|---|-----------------------|-------|----------------|----------------|--|-----------------|-------------|---------|
|          |         |                          |   | g× times              | Route | Duration (day) | Total dose (g) |  |                 |             |         |
| 1        | 36 M    | Pneumonia                | Chronic hepatitis                             | 1.0×1                 | D.I.  | 7              | 7              | <i>H. parainfluenzae</i>   | Good            | (-)         |         |
| 2        | 42 F    | Pneumonia                |   | 0.5×2                 | D.I.  | 7              | 7              | n.d.   | Good            | (-)         |         |
| 3        | 69 M    | Pneumonia                | Cerebral infarction                           | 0.5×2                 | D.I.  | 7              | 7              | n.d.   | Poor            | (-)         |         |
| 4        | 26 F    | Bronchiectasia           |   | 0.5×2                 | D.I.  | 7              | 7              | n.d.   | Excellent       | (-)         |         |
| 5        | 52 M    | Diffuse panbronchiolitis |   | 0.5×2                 | D.I.  | 7              | 7              | n.d.   | Good            | (-)         |         |
| 6        | 30 F    | Bronchiectasia           |   | 1.0×1                 | D.I.  | 10             | 10             | <i>E. coli</i> → <i>E. coli</i><br><i>H. parainfluenzae</i><br>→ (-)   | Good            | (-)         |         |
| 7        | 71 M    | Pneumonia                | Bronchial asthma                              | 0.5×2                 | D.I.  | 13             | 13             | <i>H. parainfluenzae</i><br>↓<br>(-)   | Good            | (-)         |         |
| 8        | 67 M    | Pneumonia                | Cerebral arteriosclerosis<br>Ca. of choleduct | 1.0×1                 | D.I.  | 7              | 7              | n.d.   | Good            | (-)         |         |
| 9        | 77 M    | Pneumonia                | Chronic renal failure                         | 1.0×1                 | D.I.  | 12             | 12             | <i>Serratia</i>  | Poor            | (-)         |         |
| 10       | 75 F    | Pneumonia                | Emphysema                                     | 1.0×2                 | D.I.  | 5              | 10             | n.d.   | Poor            | (-)         |         |
| 11       | 70 M    | Pneumonia                | Old pleuritis                                 | 1.0×2                 | D.I.  | 13             | 26             | <i>S. pneumoniae</i>   | Good            | (-)         |         |
| 12       | 52 F    | Pneumonia                | Bronchial asthma                              | 1.0×1                 | D.I.  | 12             | 12             | <i>F. meningosepticum</i><br>→ <i>Klebsiella</i>   | Fair            | (-)         |         |
| 13       | 80 F    | Pneumonia                | Cerebral arteriosclerosis                     | 1.0×2                 | D.I.  | 11             | 22             | n.d.   | Good            | (-)         |         |
| 14       | 40 F    | Chronic UTI              | D.M.  | 0.5×2                 | D.I.  | 7              | 7              | <i>S. aureus</i> 10 <sup>6</sup> /ml<br>→ (-)  | Good            | (-)         |         |
| 15       | 79 M    | Chronic UTI              | Prostatic hypertrophy<br>(Catheter)           | 1.0×1                 | D.I.  | 7              | 7              | <i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>8</sup> /ml → (-)<br><i>Serratia</i> 10 <sup>6</sup> /ml<br>→ <i>Serratia</i> 10 <sup>8</sup> /ml | Fair            | (-)         |         |
| 16       | 70 F    | Chronic UTI              | D.M.  | 1.0×1                 | D.I.  | 7              | 7              | <i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> /ml<br>→ (-)   | Good            | (-)         |         |
| 17       | 75 F    | Acute cystitis           | Herpes zoster<br>(Catheter)                   | 1.0×1                 | D.I.  | 8              | 8              | <i>P. mirabilis</i> 10 <sup>8</sup> /ml<br>↓<br><i>E. cloacae</i> 10 <sup>8</sup> /ml  | Poor            | (-)         |         |

n.d.: not detected

Table 3 Laboratory findings before and after the administration of CPM

| No. |   | WBC    | RBC<br>( $\times 10^4$ ) | Hb<br>(g dl) | Pl.<br>( $\times 10^4$ ) | GOT | GPT | Al-P<br>( $\sim 120$ ) | BUN | Cr. |
|-----|---|--------|--------------------------|--------------|--------------------------|-----|-----|------------------------|-----|-----|
| 1   | B | 6,800  | 491                      | 15.7         | 21.9                     | 47  | 72  | 90                     | 16  | 0.4 |
|     | A | 9,000  | 509                      | 15.6         | 30.9                     | 32  | 113 | 81                     | 18  | 1.4 |
| 2   | B | 8,600  | 410                      | 13.1         | 15.9                     | 45  | 61  | 86                     | 5   | 0.9 |
|     | A | 6,100  | 433                      | 12.7         | 29.5                     | 26  | 48  | 84                     | 6   | 0.9 |
| 3   | B | 8,600  | 373                      | 12.4         | 27.8                     | 28  | 49  | 194                    | 7   | 0.4 |
|     | A | 7,900  | 749                      | 11.5         | 28.6                     | —   | —   | —                      | —   | —   |
| 4   | B | 4,900  | 461                      | 11.8         | 21.7                     | 18  | 7   | 70                     | 5   | 0.8 |
|     | A | 5,200  | 392                      | 9.8          | 17.5                     | 26  | 13  | 58                     | 7   | 0.7 |
| 5   | B | 15,200 | 452                      | 13.8         | 35.7                     | 37  | 18  | 122                    | 8   | 0.9 |
|     | A | 5,300  | 438                      | 13.5         | 30.3                     | 21  | 32  | 77                     | 10  | 0.7 |
| 6   | B | 5,300  | 459                      | 10.2         | 15.8                     | 41  | 25  | 71                     | 6   | 0.6 |
|     | A | 4,490  | 418                      | 9.6          | 28.8                     | 34  | 13  | 56                     | 6   | 0.7 |
| 7   | B | 8,000  | 449                      | 13.5         | 35.4                     | 18  | 4   | 63                     | 11  | 1.1 |
|     | A | 3,200  | 399                      | 12.8         | 22.8                     | 23  | 13  | 54                     | 13  | 0.7 |
| 8   | B | 11,500 | 327                      | 9.1          | 24.6                     | 102 | 48  | 383                    | 28  | 1.8 |
|     | A | 14,800 | 244                      | 6.4          | 35.2                     | 98  | 58  | 384                    | 32  | 1.5 |
| 9   | B | 7,700  | 311                      | 9.3          | 24.9                     | 55  | 7   | 194                    | 26  | 2.9 |
|     | A | 6,600  | 324                      | 9.5          | 24.4                     | 17  | 6   | 52                     | 60  | 4.2 |
| 10  | B | 3,900  | 279                      | 6.5          | 12.8                     | 122 | 6   | 146                    | 27  | 1.2 |
|     | A | 2,900  | 269                      | 6.0          | 7.7                      | 81  | 9   | 107                    | 13  | 1.0 |
| 11  | B | 8,700  | 410                      | 10.4         | 22.3                     | 26  | 17  | 88                     | 4   | 1.0 |
|     | A | 4,900  | 440                      | 12.2         | 24.0                     | 17  | 10  | 65                     | 7   | 0.7 |
| 12  | B | 4,900  | 460                      | 12.9         | 27.5                     | 20  | 13  | 72                     | 14  | 0.9 |
|     | A | 3,900  | 407                      | 11.6         | 21.8                     | 22  | 27  | 61                     | 7   | 1.0 |
| 13  | B | 9,400  | 470                      | 14.2         | 19.2                     | 42  | 26  | 105                    | 21  | 1.5 |
|     | A | 4,900  | 466                      | 13.7         | 42.3                     | 36  | 18  | 83                     | 15  | 1.1 |
| 14  | B | 8,700  | 558                      | 16.5         | 25.9                     | 23  | 24  | 61                     | 17  | 0.7 |
|     | A | 5,800  | 456                      | 13.9         | 24.9                     | 17  | 15  | 49                     | 13  | 0.8 |
| 15  | B | 6,900  | 345                      | 11.5         | 12.2                     | 22  | 21  | 74                     | 11  | 0.9 |
|     | A | 4,800  | 341                      | 11.5         | 17.3                     | 28  | 24  | 83                     | 10  | 1.1 |
| 16  | B | 4,800  | 378                      | 10.9         | 17.6                     | 26  | 19  | 72                     | 18  | 1.0 |
|     | A | 3,800  | 371                      | 10.7         | 16.7                     | 25  | 22  | 66                     | 29  | 0.9 |
| 17  | B | 6,000  | 349                      | 11.6         | 21.0                     | 27  | 19  | 65                     | 13  | 0.7 |
|     | A | 7,300  | 379                      | 11.7         | 30.7                     | 25  | 19  | 61                     | 15  | 0.6 |

とは特記すべきであらう。

臨床検討では、17例のうち著効1例、有効10例、やや有効2例、無効4例で、全体の有効率は65%にとどまった。無効例は、いずれも脳硬塞、腎不全、肺気腫などの難治性の合併症を有していた。

以上、本剤は、副作用は軽微で、半減期が長いところから、少量で1日1回ないし2回投与で充分臨床的に有用な薬剤として期待できると結論づけられる。

#### 文 献

- 1) 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, 広島
- 2) MIC測定委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法。CHEMOTHERAPY 29: 76~79, 1981
- 3) KOMATSU, T.; T. OKUDA, H. NOGUCHI, M. FUKASAWA, K. YANO, M. KATO & S. MITSUHASHI: SM-1652, a new parenterally active cephalosporin: microbiological studies. Cur-

rent Chemotherapy and Infectious Disease (Proceedings of the 11th ICC and 19th ICA-AC) 1: 275~278, 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

## BASIC AND CLINICAL STUDY WITH CEFPIRAMIDE (SM-1652)

KUNIO IMATAKA, YUMIKO MURAYAMA, REIKO KANZAKI, MASAKATSU HATAKAWA,  
MASANORI ADACHI, MIEKO KAWAI, MASATO NAKANO, HISASHI TAKIZUKA,  
KENICHI OKAYAMA and MASATAKA KATSU

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

Cefpiramide (CPM, SM-1652) was examined on its *in vitro* bacteriological activity against clinically isolated strains. Cefpiramide was found to be more active against strains of *Pseudomonas* than cefmetazole, cefotaxime, cefoperazone and cefazolin.

The determination of serum levels of cefpiramide following the administration of 1 g for 7~8 days intravenously by drip infusion did not show accumulation in three cases, but showed in one case with chronic renal failure.

Cefpiramide was given to 17 patients; 13 with respiratory tract infections, 4 with urinary tract infections. The drug was administered intravenously by drip infusion at total dose of 7~26 g.

1) Efficacy rate was counted 69% in respiratory tract infections and 50% in urinary tract infections. The overall efficacy rate was 65%.

2) Bacteriologically, the elimination of each strain of *S. aureus*, *Klebsiella* and *P. aeruginosa* was observed.

3) One case of chronic renal failure was worsened, and no other clinical side effect and no abnormality of laboratory findings were observed.