

Cefpiramide (SM-1652) に関する基礎的及び臨床的研究

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

斎藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也・山路武久

井原裕宣・北條敏夫・加地正伸・三枝幹文・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科学教室

新しいセフェム系抗生剤 Cefpiramide (CPM, SM-1652) について抗菌力, 吸収排泄, 臨床効果などを検討し, 以下の成績を得た。

1. 抗 菌 力

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus* 属に対する Cefpiramide の抗菌力は Cefazolin とほぼ同等であった。しかし, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens* に対しては Cefoperazone にやや劣るも, Cefazolin よりすぐれていた。*P. aeruginosa* に対しては Cefoperazone, Ceftizoxime より 2~3 段階すぐれ, Cefsulodin とほぼ同等の抗菌力を示した。

2. 吸 収, 排 泄

健康志願者に Cefpiramide 1.0g 1回静注した際の血中濃度は, 注射後5分で平均 202.3 μ g/ml の値が得られ, 以後血中半減時間 α -phase 0.22時間, β -phase 3.99時間をもって減少し, 24時間後は 1.8 μ g/ml であった。尿中には注射後2時間尿で平均 829 μ g/ml の濃度がえられ, 注射後24時間までの尿中回収率は 21.8% であった。また Cefpiramide 静注30分前に probenecid 1,000mg を併用しても血中濃度, 血中半減期, 尿中回収率ともに非併用時と有意差を認めなかった。

3. 臨 床 成 績

呼吸器感染症1例, 尿路感染症4例計5例に Cefpiramide を使用し, 判定不能の1例を除いた4例中有効2例, やや有効1例, 無効1例の成績をえた。

副作用としては特記するものは認めず, また本剤使用によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

Cefpiramide (CPM, SM-1652) は住友化学工業(株)と山之内製薬(株)とで開発した注射用セフェム系抗生剤である¹⁻³⁾。本剤は緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有し, 血中濃度も従来のセフェム系抗生剤より持続的であるという特徴を有している。

今回, われわれは Cefpiramide について基礎的検討を行うとともに, 内科系感染症に対する臨床的評価を試みたので, 以下その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 各50株, *P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus* 属, *E. cloacae*, *C. freundii* 各25株, *S. marcescens* 20株に対する CPM の抗菌力を化学療法学会標準法により測定した⁴⁾。すなわち, CPM の濃度 100 μ g/ml から 0.025 μ g/ml までの2倍希釈系列で作製した pH7.2 の

heart infusion agar に, bouillon に1夜培養した菌液より菌数 10⁶/ml に調製した菌液1白金耳(内径1mm)を接種し, 37°C, 24時間培養し, 各菌が完全に発育阻止された濃度をもって最小発育阻止濃度 (MIC) とした。同時に Cefazolin (CEZ), Cefoperazone (CPZ), Ceftizoxime (CZX), Latamoxef (LMOX) に対する感受性もあわせて測定し, 本剤のそれと比較検討した。

2. 成 績

E. coli 50株の CPM に対する感受性は Fig.1 の如く 0.2~100 μ g/ml に分布し, そのピークは 0.2, 1.56 μ g/ml にあり, 50株中37株(74%)は 6.25 μ g/ml またはそれ以下で発育が阻止された。本剤の *E. coli* に対する抗菌力は CPZ, CZX よりも劣る。CEZ より1段階程度すぐれた抗菌力であった。*E. coli* について CPM と CEZ および CPZ との感受性の相関を検討した成績は Fig.2 の如く, CEZ とは同等ないし1段階すぐ

れ、CPZ とは 1~2 段階劣る成績であった。

P. mirabilis に対する CPM の抗菌力は Fig. 3 のとおりである。本剤の MIC は 0.39~12.5 μ g/ml に分布し、そのピークは 1.56 μ g/ml にあり、25 株すべてが 12.5 μ g/ml またはそれ以下の濃度で発育が阻止された。しかし、本剤の *P. mirabilis* に対する抗菌力は CEZ より 1 段階、CPZ より 1~2 段階程度劣る成績であった。CPM と CEZ、CPZ との感受性の相関を検討した成績を Fig. 4 に示す。

Indole 陽性 *Proteus* 属に対する CPM の抗菌力は Fig. 5 の如くで、その MIC は 3.13~100 μ g/ml に分布し、CEZ とほぼ同等の抗菌力であった。CPM と CEZ、CPZ との感受性の相関は Fig. 6 の如くで、CEZ、CPZ 100 μ g/ml 耐性株は本剤にも 100 μ g/ml の MIC を示し、交叉耐性の傾向が認められた。

K. pneumoniae 50 株に対する CPM の抗菌力は Fig. 7 の如くで、その MIC は 0.39~100 μ g/ml に分布し、そのピークは 3.13 μ g/ml であった。50 株中 41 株 (82%) が 6.25 μ g/ml またはそれ以下で発育が阻止された。本剤の *K. pneumoniae* に対する抗菌力は CEZ と同等かやや優れていた。CPM と CEZ、CPZ との感受性の相関を Fig. 8 に示す。CEZ 及び CPZ に 50~100 μ g/ml の MIC を示す菌株に対し本剤は 3.13~12.5 μ g/ml と低い MIC を示す菌株も多く認められた。また、本剤の MIC が 3.13 μ g/ml 以上の菌株に対しては CEZ、CPZ より本剤の方が優れ、3.13 μ g/ml 以下の MIC を示す菌株に対しては CPZ の方が小さい MIC を示す傾向が認められた。

E. cloacae 25 株に対する CPM の抗菌力は Fig. 9 の如くで、MIC は 1.56~100 μ g/ml に分布し、そのピ

ークは 3.13 μ g/ml であった。25 株中 15 株 (60%) が 12.5 μ g/ml またはそれ以下で発育が阻止された。本剤の *E. cloacae* に対する抗菌力は CPZ より 2 段階程度劣るも CEZ よりすぐれた成績であった。本剤と CEZ、CPZ の感受性の相関は Fig. 10 の如くである。CEZ に 100 μ g/ml の MIC を示す 6 株に対し本剤も 100 μ g/ml の MIC を示したが、他の菌株は本剤の方が小さい MIC を示した。

また、CPZ との比較ではすべての菌株が CPZ の方が CPM より 2~3 段階小さい MIC を示した。

C. freundii 25 株に対する CPM の抗菌力は Fig. 11 の如くで、その MIC は 0.39~100 μ g/ml と巾広く二峰性に分布し、25 株中 16 株が 100 μ g/ml の MIC を示した。本剤の *C. freundii* に対する抗菌力は CEZ より優れていた。CPM と CEZ、CPZ との感受性の相関は Fig. 12 の如くである。CEZ、CPZ に 100 μ g/ml の MIC を示す 9 株は本剤にも 100 μ g/ml の MIC を

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to CPM

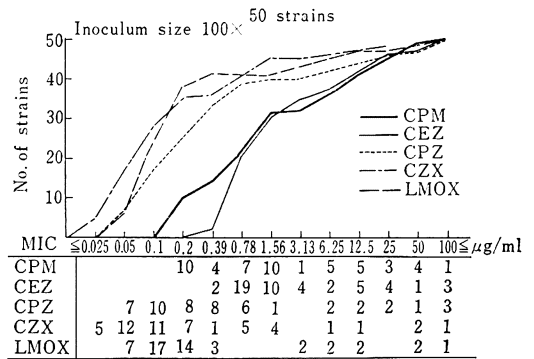


Fig. 2 Correlogram between CPM and CEZ or CPZ

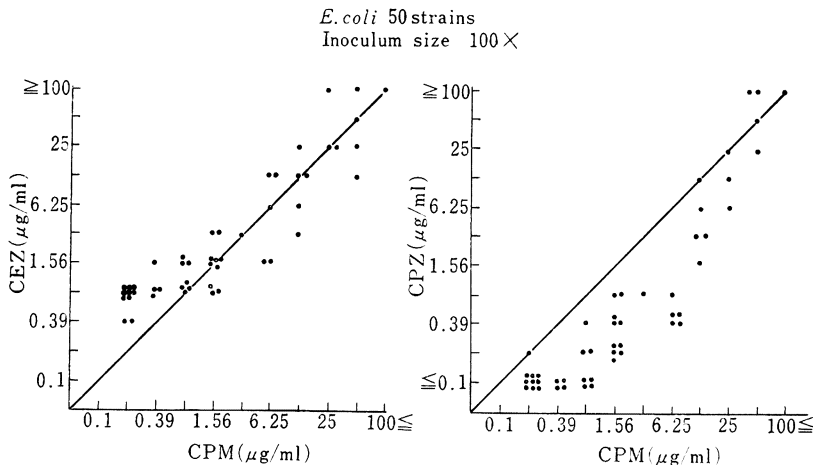


Fig. 3 Susceptibility of *P. mirabilis* to CPM

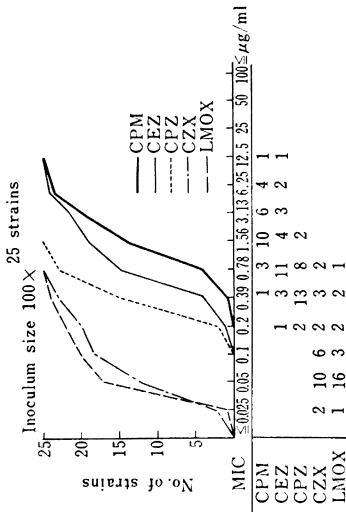


Fig. 4 Correlogram between CPM and CEZ or CPZ

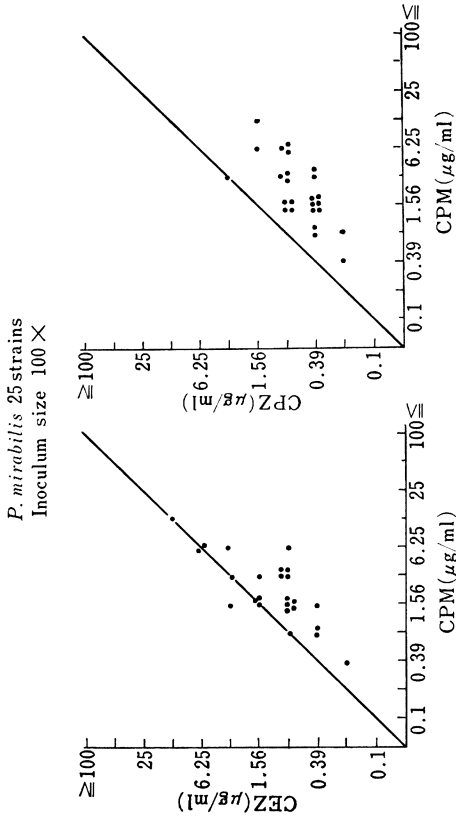


Fig. 5 Susceptibility of indole positive *Proteus* sp. to CPM

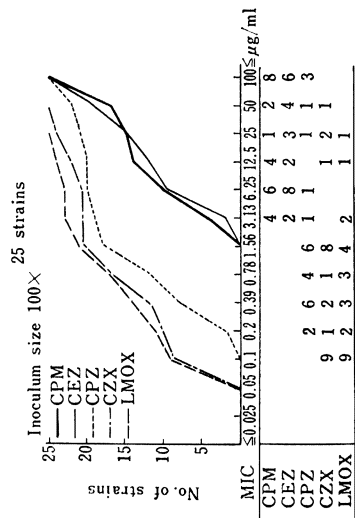


Fig. 6 Correlogram between CPM and CEZ or CPZ

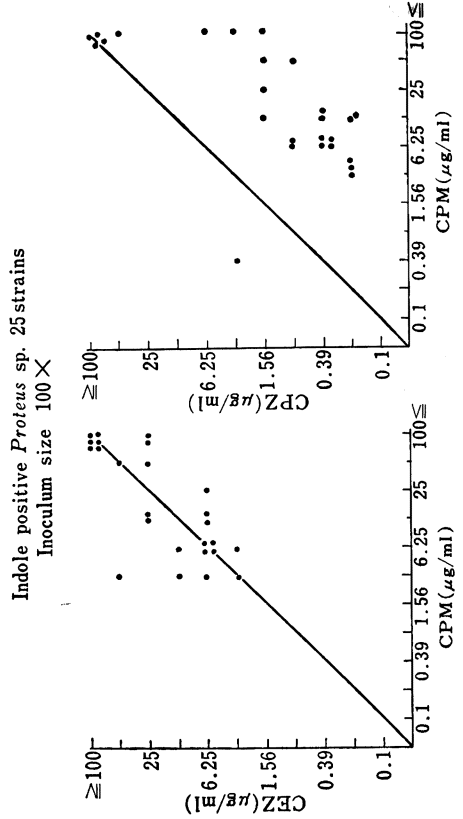


Fig. 7 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CPM

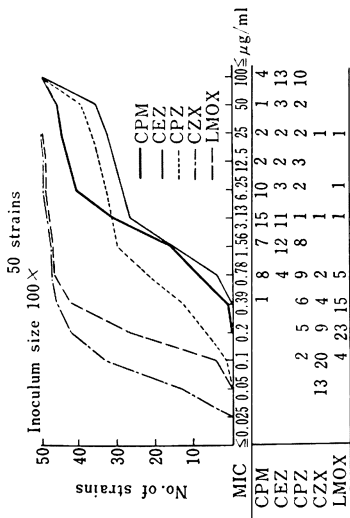


Fig. 8 Correlogram between CPM and CEZ or CPZ

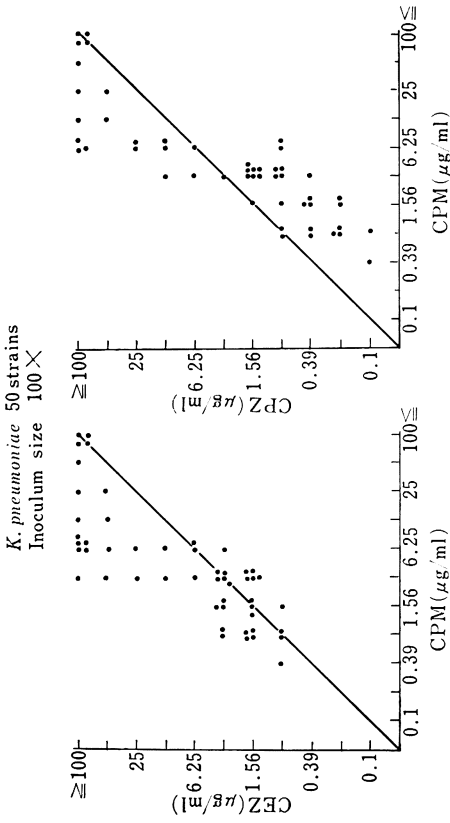


Fig. 9 Susceptibility of *E. cloacae* to CPM

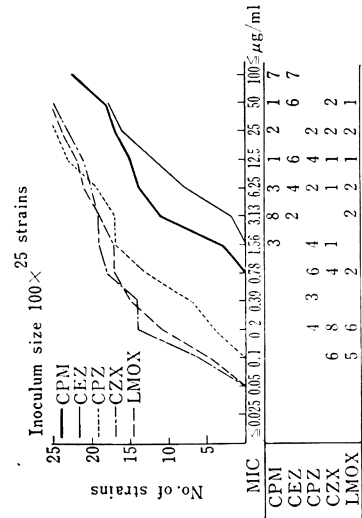
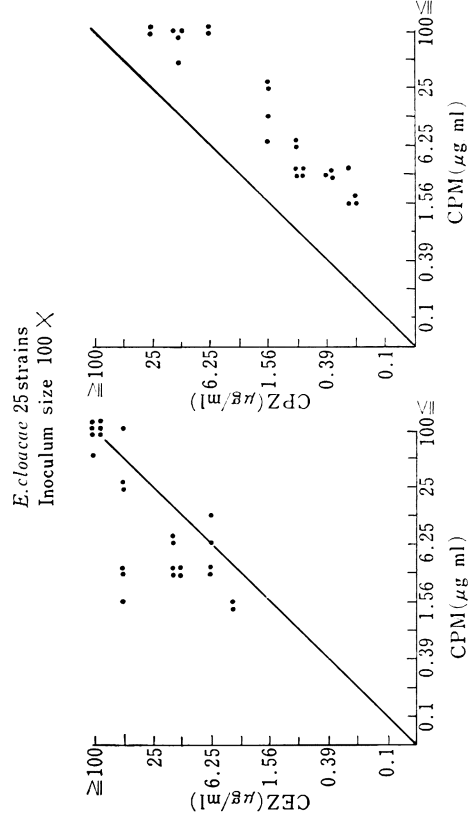


Fig. 10 Correlogram between CPM and CEZ or CPZ

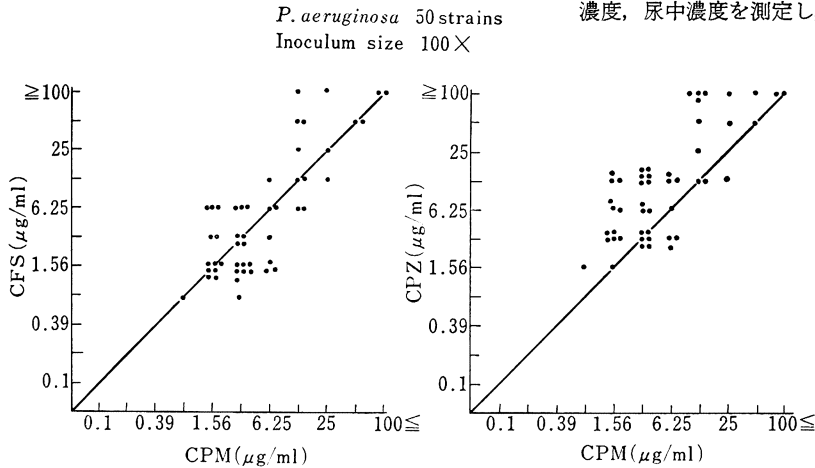


示し、CEZ に $50\sim 100\leq\mu\text{g/ml}$ の MIC を示す菌株に対し本剤が $0.39\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ の MIC を示す菌株も多く認められた。

S. marcescens 20 株に対する CPM の MIC は $6.25\sim 100\leq\mu\text{g/ml}$ に分布し (Fig. 13), CEZ が全株 $100\leq\mu\text{g/ml}$ であるのに対して, 本剤では $6.25\sim 50\mu\text{g/ml}$ の MIC を示す菌株も認められた。本剤と CPZ との感受性の相関を Fig. 14 に示す。

P. aeruginosa 50 株に対する CPM の抗菌力は Fig. 15

Fig. 16 Correlogram between CPM and CFS or CPZ



の如くである。本剤の MIC は $0.78\sim 100\leq\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは $3.13\mu\text{g/ml}$ であり, 50 株中 35 株 (70%) が $6.25\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で発育が阻止された。本剤の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は CPZ, CZX より 2~3 段階すぐれ, CFS とほぼ同等であった。CPM と CFS, CPZ との感受性の相関は Fig. 16 の如くで, CFS とほぼ同等であり, CPZ よりは 2~3 段階 MIC の小さい菌株が多く認められた。

II. 血中濃度, 尿中排泄

1. 測定方法

平均年齢 20.5 歳, 平均体重 66.3 kg の健康志願者 4 例 (Table 1) を対象に, CPM 1.0g を注射用蒸留水 20 ml に溶解し, 約 3 分間かけて静注したのち, 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 8, 12, 24 時間に採血し血中濃度を測定した。

また, 血中濃度測定にさいして, 本剤静注後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24 時間尿の尿中濃度を測定し, この値に尿量を乗じて尿中排泄量を算出し, 使用量との比から 24 時間までの尿中回収率を求めた。また本剤の血中濃度, 尿中排泄におよぼす probenecid の影響を知る目的で, 本剤 1.0g 静注前 30 分に probe-

Table 1 Summary of healthy volunteers

Case	Sex	Age (years)	Body weight (kg)
H. M.	Male	20	71.0
T. M.	Male	21	66.0
M. K.	Male	21	65.0
T. T.	Male	20	63.0
Mean \pm S.D.		20.5 \pm 0.6	66.3 \pm 3.4

necid 1,000mg を 1 回内服させ, 前記の時間帯で血中濃度, 尿中濃度を測定し, probenecid 非併用時のそれと crossover にて検討した。

なお, 濃度測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とする薄層カップ法で行い, 標準曲線は血中濃度測定時には人血清希釈を, 尿中濃度測定には pH 7.2 の phosphate buffer 液 (PBS) 希釈を用いた。尿中濃度測定に際して被検尿を pH 7.2 PBS にて 20~50 倍に希釈して測定に供した。

2. 成績

1) 血中濃度

健康志願者 4 名に CPM 1.0g を 20 ml の蒸留水に溶解, 約 3 分間かけて静注した際の血中濃度推移は Table 2, Fig. 17 の如くである。

CPM 1.0g 静注後 1/12 時間で平均 202.3 ± 20.8 ($180\sim 225$) $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度が得られ, 1 時間値 76.1 ± 13.7 ($62.7\sim 95.1$) $\mu\text{g/ml}$ までは比較的急速に低下しその後は比較的ゆるやかに低下し, 4 時間後 35.1 ± 2.8 ($31.6\sim 38.0$) $\mu\text{g/ml}$, 12 時間後 9.8 ± 1.2 ($8.3\sim 11.2$) $\mu\text{g/ml}$, 24 時間後でも 1.8 ± 0.3 ($1.4\sim 2.1$) $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度が得られた。この際の血中半減時間は平均 α -phase 0.22 ± 0.07 ($0.17\sim 0.31$), β -phase 3.99 ± 0.68 ($3.33\sim 4.62$)

Fig. 17 Plasma concentration of CPM

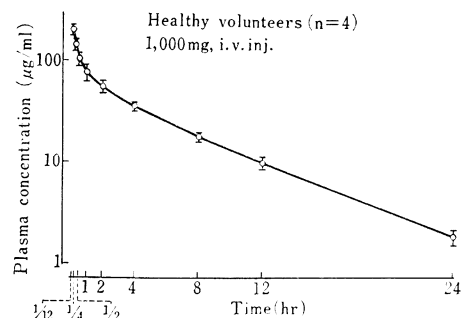


Table 2 Plasma concentration of CPM in healthy volunteers (n=4)
(1,000mg, i.v. inj.)

Case	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)								
	1/12	1/4	1/2	1	2	4	8	12	24(hr)
H. M.	214	172	114.0	71.7	47.8	31.6	17.0	9.6	2.0
T. M.	180	122	81.9	62.7	50.4	34.2	19.0	11.2	2.1
M. K.	225	144	120.6	95.1	61.4	36.4	18.2	10.0	1.8
T. T.	190	138	103.5	75.0	58.0	38.0	15.7	8.3	1.4
Mean \pm S.D.	202.3 \pm 20.8	144.0 \pm 20.8	105.0 \pm 16.9	76.1 \pm 13.7	54.4 \pm 6.4	35.1 \pm 2.8	17.5 \pm 1.4	9.8 \pm 1.2	1.8 \pm 0.3

時間であった (Table 6)。

2) 尿中排泄

前記血中濃度測定時と同時に測定した尿中濃度, 尿中回収率は Table 3, Fig. 18 の如くである。静注後 0~2 時間までの尿中濃度が最も高く, 平均 $829 \pm 209(590 \sim 1,050) \mu\text{g/ml}$ の濃度がえられ, 2~4 時間尿では $384 \pm 153(276 \sim 606) \mu\text{g/ml}$ で, 以後の時間経過とともに尿中濃度も次第に低下したが, 6 時間以後 24 時間までの各尿中濃度は $100 \sim 130 \mu\text{g/ml}$ の濃度が維持されていた。尿中回収率は 0~2 時間までに平均 $77.7 \pm 31.9(52.5 \sim 123.9) \text{mg}$, 2~4 時間で $36.7 \pm 21.3(20.3 \sim 67.6) \text{mg}$ で, 以後尿中濃度の推移と同様の傾向を示し, 静注 24 時間までの尿中回収率は $21.8 \pm 7.1(16.7 \sim 32.4) \%$ であった。

3) 血中濃度, 尿中排泄におよぼす probenecid の影響

i) 血中濃度: 健康志願者 4 名に CPM 単独および

CPM 静注 30 分前に probenecid 1,000mg を 1 回内服させた際の血中濃度推移は Table 4, Fig. 19 の如くであ

Fig. 18 Urinary excretion of CPM

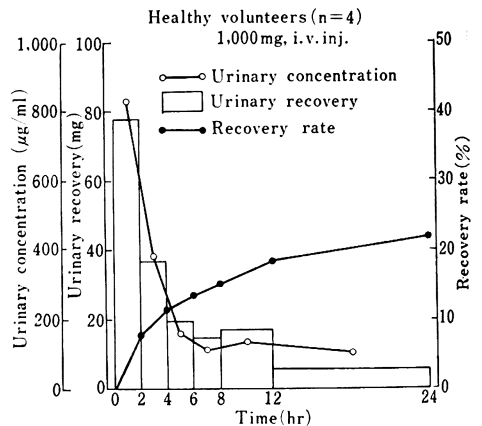
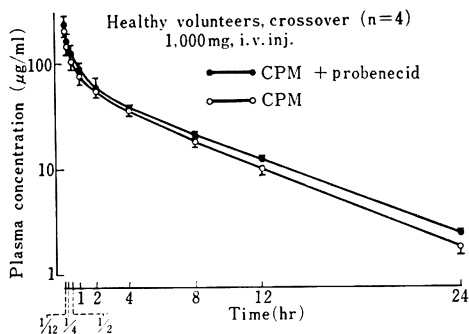


Table 3 Urinary excretion of CPM in healthy volunteers (n=4) (1,000mg, i.v. inj.)

Case	0~2		2~4		4~6		6~8		8~12		12~24		0~24(hr)	
	UC	UR	UC	UR	UC	UR	UC	UR	UC	UR	UC	UR	UR	RR
H. M.	1,050	52.5	606	33.3	196	12.7	157	11.0	139	45.7	115	41.4	196.5	20.0
T. M.	590	123.9	276	67.6	132	33.0	100	22.2	111	33.3	135	43.5	323.5	32.4
M. K.	950	61.8	364	25.5	171	17.1	77	10.4	150	33.0	57	19.2	166.9	16.7
T. T.	725	72.5	290	20.3	120	15.6	103	15.5	140	25.2	105	35.7	184.8	18.5
Mean \pm S.D.	829 \pm 209	77.7 \pm 31.9	384 \pm 153	36.7 \pm 21.3	155 \pm 35	19.6 \pm 9.1	109 \pm 34	14.8 \pm 5.4	135 \pm 17	34.3 \pm 8.5	103 \pm 33	35.0 \pm 11.0	217.9 \pm 71.4	21.8 \pm 7.1

UC: Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$) UR: Urinary recovery (mg) RR: Recovery rate (%)

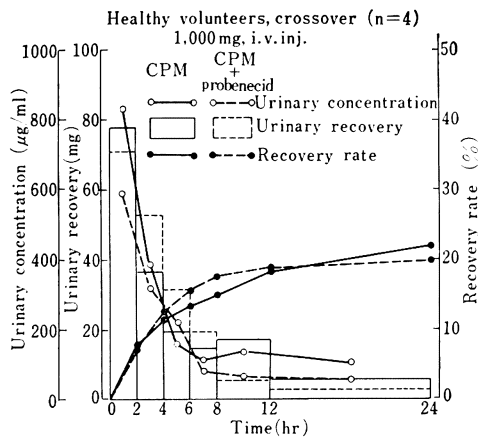
Fig.19 Plasma concentration of CPM



る。probenecid 併用時の血中濃度は 1/12 時間が最も高値を示し平均 $236 \pm 44.8(180 \sim 285) \mu\text{g/ml}$ に達し、以後比較的急速に低下し、1 時間値 $89.9 \pm 9.6(78 \sim 100.2) \mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 $37.3 \pm 2.4(34.6 \sim 40.0) \mu\text{g/ml}$ 、24 時間後でも $2.4 \pm 0.2(2.2 \sim 2.6) \mu\text{g/ml}$ の血中濃度が得られた。この際の血中半減期は α -phase $0.29 \pm 0.11(0.19 \sim 0.42)$ 時間、 β -phase $4.46 \pm 0.20(4.29 \sim 4.75)$ 時間であった (Table 6)。これらの成績は probenecid 非併用のそれよりも高値を示したが統計学上有意の差は認められなかった。

ii) 尿中排泄：probenecid 1,000mg 併用時の尿中濃度、尿中回収率は Table 5, Fig. 20 の如くである。CPM 静注 0~2 時間までの尿中濃度は平均 $588 \pm 252(270 \sim 805) \mu\text{g/ml}$ 、2~4 時間尿 $319 \pm 96(248 \sim 456) \mu\text{g/ml}$ で、以後時間の経過とともに尿中濃度も低下を示し、6 時間

Fig.20 Urinary excretion of CPM



以後の尿中濃度は $81 \sim 54 \mu\text{g/ml}$ であった。また、静注後 24 時間までの尿中回収率は probenecid 非併用時の $21.8 \pm 7.1(16.7 \sim 32.4)\%$ に対して probenecid 併用時のそれは $19.8 \sim 1.4(18.2 \sim 21.5)\%$ であった。probenecid 併用時の方が尿中回収率は低値を示したが、この値は統計学上有意の差は認めなかった。

III. 臨床成績

1. 対象

内科系諸感染症のうち慢性気管支炎 1 例、尿路感染症 4 例 (慢性膀胱炎 3 例、感染部位を決定し得なかった尿路感染症 1 例) 計 5 例に CPM を使用した。年齢分布は

Table 4 Plasma concentration of CPM in healthy volunteers, crossover (n=4) (1,000mg, i.v. inj.)

Drug	Case	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)								
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	8	12	24(hr)
CPM	H. M.	214	172	114.0	71.7	47.8	31.6	17.0	9.6	2.0
	T. M.	180	122	81.9	62.7	50.4	34.2	19.0	11.2	2.1
	M. K.	225	144	120.6	95.1	61.4	36.4	18.2	10.0	1.8
	T. T.	190	138	103.5	75.0	58.0	38.0	15.7	8.3	1.4
	Mean ±S.D.	202.3 ±20.8	144.0 ±20.8	105.0 ±16.9	76.1 ±13.7	54.4 ±6.4	35.1 ±2.8	17.5 ±1.4	9.8 ±1.2	1.8 ±0.3
CPM with probenecid	H. M.	285	204	150.3	100.2	58.0	36.0	19.0	11.3	2.3
	T. M.	225	160	135.0	94.5	63.0	34.6	21.0	12.3	2.4
	M. K.	255	160	120.0	87.0	55.0	38.6	22.0	12.0	2.2
	T. T.	180	132	93.6	78.0	60.0	40.0	21.0	13.0	2.6
	Mean ±S.D.	236.3 ±44.8	164.0 ±29.8	124.7 ±24.2	89.9 ±9.6	59.0 ±3.4	37.3 ±2.4	20.8 ±1.3	12.2 ±0.7	2.4 ±0.2

Table 5 Urinary excretion of CPM in healthy volunteers, crossover (n=4) (1,000mg, i.v. inj.)

Drug	Case	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		8 ~ 12		12 ~ 24		0 ~ 24(hr)	
		UC	UR	UC	UR	UC	UR	UC	UR	UC	UR	UC	UR	UR	RR
CPM	H. M.	1,050	52.5	606	33.3	196	12.7	157	11.0	139	45.7	115	41.4	196.5	20.0
	T. M.	590	123.9	276	67.6	132	33.0	100	22.0	111	33.3	135	43.5	323.5	32.4
	M. K.	950	61.8	364	25.5	171	17.1	77	10.4	150	33.0	57	19.2	166.9	16.7
	T. T.	725	72.5	290	20.3	120	15.6	103	15.5	140	25.2	105	35.7	184.8	18.5
	Mean ± S.D.	829 ± 209	77.7 ± 31.9	384 ± 153	36.7 ± 21.3	155 ± 35	19.6 ± 9.1	109 ± 34	14.8 ± 5.4	135 ± 17	34.3 ± 8.5	103 ± 33	35.0 ± 11.0	217.9 ± 71.4	21.8 ± 7.1
CPM with probenecid	H. M.	500	60.0	248	71.9	170	28.9	61	29.9	31	10.4	28	10.6	181.9	18.2
	T. M.	805	80.5	456	38.8	242	26.6	84	11.8	85	11.9	71	20.4	190.7	19.1
	M. K.	775	93.0	260	26.0	300	37.5	80	16.0	73	13.1	65	29.6	215.1	21.5
	T. T.	270	51.3	310	74.4	170	33.2	100	20.0	73	11.6	50	12.5	202.9	20.3
	Mean ± S.D.	588 ± 252	71.2 ± 19.0	319 ± 96	52.8 ± 24.1	221 ± 63	31.6 ± 4.8	61 ± 16	19.4 ± 7.7	66 ± 24	11.8 ± 1.0	54 ± 19	18.3 ± 8.7	197.7 ± 14.5	19.8 ± 1.4

UC : Urinary concentration ($\mu\text{g}/\text{m}\ell$) UR : Urinary recovery (mg) RR : Recovery rate (%)

Table 6 Pharmacokinetics of CPM
in healthy volunteers, crossover (n=4)

(1,000mg, i.v. inj.)

Drug	Case	T _{1/2} (α) (hr)	T _{1/2} (β) (hr)	V _d (L)	AUC (hr·μg/ml)	Cl(body) (ml/min)	Cl(renal) (ml/min)
CPM	H. M.	0.31	4.62	11.59	478.5	34.83	6.97
	T. M.	0.17	4.54	12.61	478.8	34.83	11.28
	M. K.	0.19	3.33	8.57	515.1	32.83	5.40
	T. T.	0.20	3.48	9.85	468.6	35.50	6.57
	Mean ±S.D.	0.22 ±0.07	3.99 ±0.68	10.65 ±1.80	485.3 ±20.5	34.33 ±1.33	7.55 ±2.57
CPM with probenecid	H. M.	0.35	4.44	8.98	575.6	29.00	5.28
	T. M.	0.42	4.75	10.09	570.9	29.17	5.57
	M. K.	0.21	4.29	9.75	563.8	29.50	6.35
	T. T.	0.19	4.36	10.75	548.1	30.33	6.15
	Mean ±S.D.	0.29 ±0.11	4.46 ±0.20	9.89 ±0.74	564.6 ±12.0	29.50 ±0.67	5.83 ±0.50

35~84 歳であり、男性 4 例、女性 1 例であった。

2. 使用法ならびに使用量

CPM の使用は原則として点滴静注で行った。1 日使用量は 1.0~2.0g で、1 回 0.5~1.0g を 250~500 ml の 5% 糖液に溶解し、これを 1 日 2 回 30~60 分かけて点滴静注した。

使用期間は 3~10 日間で、使用総量は 6~19g であった。

3. 成績

本剤の臨床効果の判定は CPM 使用 3 日以内に自他覚所見の改善が認められたものを著効、4~7 日以内に自他覚所見の改善が認められたものを有効、どちらか一方の改善がみられたものをやや有効とし、まったく改善のみられないか、または悪化したものを無効とした。

各症例に対する CPM の臨床効果は Table 7 のごとくである。慢性気管支炎の急性増悪例は有効の成績を得、

Table 7 Therapeutic results with CPM

No.	Case	Age / Sex	Clinical diagnosis	Isolated organisms	CPM		Response		Side effect	Remarks
					Daily dose (g)	Duration (day)	Clinical	Bacteriological		
1	H. M.	84/M	Chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i>	1.0×2 D.I.	9.5	Good	Eradicated	—	CVD
2	K. K.	75/M	Chronic cystitis	<i>E. aerogenes</i>	0.5×2 D.I.	10	Good	Eradicated	—	Gastric cancer
3	Y. T.	35/M	Chronic cystitis	<i>S. marcescens</i> <i>K. pneumoniae</i>	1.0×2 D.I.	4	Poor	Persisted Eradicated	—	Membranous lypodystrophy Indwelling catheter
4	K. W.	46/M	Chronic cystitis	<i>P. mirabilis</i>	0.5×2 D.I.	7	Fair	Persisted	—	CVD Indwelling catheter
5	A. I.	70/F	UTI	<i>E. coli</i>	1.0×2 D.I.	3	Inevaluable	Inevaluable	—	Tuberculosis of urinary tract

Table 8 Laboratory findings before and after CPM administration

No.	Case	Age / Sex		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	AI-P (BLu/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	H. M.	84/M	B	348	10.7	39.3	14	9	1.3	17.0	1.0
			A	361	10.9	41.7	16	8	1.8	18.9	1.1
2	K. K.	75/M	B	425	13.2	21.3	12	10	1.2	16.7	0.9
			A	433	13.5	18.5	10	9	1.1	15.5	0.8
3	Y. T.	35/M	B	451	12.1	40.8	14	18	1.7	15.5	0.5
			A	438	11.6	37.1	18	15	—	12.1	0.6
4	K. W.	46/M	B	427	13.3	43.8	60	138	4.1	11.5	0.5
			A	401	12.6	43.1	42	111	4.0	9.4	0.4
5	A. I.	70/F	B	440	12.5	19.7	14	8	3.3	14.4	0.9
			A	411	11.6	21.2	18	6	2.9	14.7	1.0

B: before, A: after

尿路感染症 4 例では尿路結核のため判定不能となった 1 例を除いて有効 1 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。

やや有効、無効の各症例はいずれも基礎疾患を有し、留置カテーテル使用例であり、この留置カテーテルの使用が無効の原因になったものと考えられる。

今回の臨床検討を行った 5 例では特記すべき副作用は認められなかった。また、本剤使用前後に実施した血液一般（赤血球、血小板、ヘモグロビン）、血液化学（GOT, GPT, alkaline phosphatase, BUN, 血清 creatinine）などの諸検査の結果は Table 8 に示すとおりで、本剤使用によると思われる異常値を示した症例は 1 例も認められなかった。

IV. 考 察

CPM の抗菌力、吸収排泄ならびに臨床効果を検討した結果について、以下若干の考察を試みる。

1. 抗菌力

CPM は β -lactamase に強い抵抗性を有する新しいセフェム系抗生剤であり、強力で幅広い抗菌スペクトラムを有し、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性菌の多くにも強い抗菌力を示すといわれる¹⁾。また殺菌力が強く *in vivo* における感染防禦効果も優れているといわれている。われわれの臨床分離株での検討でも CPM の抗菌力は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus* 属に対しては、CPZ, CZX よりやや劣るも、CEZ とほぼ同等の成績であった。*E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens* に対する抗菌力は CEZ より優れていた。また、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は GM に劣るも CFS, CPZ とほぼ同等ないしは優れた成績であった。

以上の成績より CPM は各種グラム陰性桿菌に対して優れた抗菌活性を有し、特に従来の同系薬剤では臨床効果を期待し得なかった Indole 陽性 *Proteus* 属, *S. marcescens* の一部や、*P. aeruginosa* にまで抗菌スペクトラムを有する点、これらの菌による感染症に対しても臨床効果が期待し得るものと考えられる。

2. 吸収排泄

健康志願者に CPM 1.0g を 1 回静注後の血中濃度は注射 5 分後に平均で 202.3 μ g/ml と高い血中濃度が得られ、以後 α -phase 0.22 時間、 β -phase 3.99 時間の血中半減時間をもって低下した。本剤の血中濃度推移は CEZ, CPZ のそれより高値を示し、また、血中半減時間も CPZ (α -phase 0.15, β -phase 2.15 時間) よりも長い成績が得られた²⁾。この成績は従来のセフェム系抗生剤と比較してもかなり長いものと思われる。これらの成績は中川らの報告³⁾ より血中濃度においてやや低値であったが、ほぼ同等の成績が得られた。

本剤の尿中排泄は静注 2 時間尿で平均 829 μ g/ml の尿中濃度が得られ、静注後 24 時間までの尿中回収率は平均 21.8% であった。

この成績は CEZ, CPZ に比較して低値であり、これは本剤の腎 clearance が他のセフェム系抗生剤に比較して小さいことに起因するものと考えられる⁴⁾。また、本剤の胆汁中移行のよいことなどと考え合せると、本剤の主排泄経路は肝、胆道系であろうと考えられる。

従来のセフェム系抗生剤の腎からの排泄機序は糸球体濾過と同等に尿細管からの分泌も知られており、probenecid を併用すると血中濃度が高く、血中半減時間も延長することが知られている。本剤の probenecid 併用時の血中濃度、血中半減時間はそれぞれ 236.3 μ g/ml, 4.46

時間で、probenecid 非併用時の 202.3 μ g/ml, 3.99 時間と比較して有意の差は認められず、また尿中回収率でも両者はほぼ等しく、両者間に有意差は認められなかった。このことは本剤の腎排泄は糸球体濾過が主で、尿管の関与が少ないことを示唆している。

3. 臨床成績

内科系一般細菌感染症のうち慢性気管支炎 1 例、尿路感染症 4 例計 5 例に本剤を 1 日 1.0~2.0g, 3~10 日間使用し、判定不能の 1 例を除き、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例の成績をえた。やや有効、無効の各 1 例はいずれも基礎疾患を有し、留置カテーテル使用例であり、これらが無効の原因になったものと考えられる。本剤は体内動態の面で胆汁中移行の良好なことが特徴の一つであるために胆道感染症にきわめて有効であると共に、尿中回収率は約 21.8% と従来のセフェム系抗生剤と比較して低値ではあるが、多くの細菌を十分発育阻止しうるだけの尿中濃度がえられるので尿路感染症に対しても有用性が高いものと推察される。

今回使用した 5 例では何等副作用は認められなかった。また、本剤使用によると思われる臨床検査値の異常変動は経験されなかった。しかし、本剤はセフェム系抗生剤であり、肝・胆道系への好移行性を勘案するならば、今後とも肝障害をはじめとして十分な検討が必要であろう。

文 献

1) KOMATSU, T.; T. OKUDA, H. NOGUCHI, M. FU-

KASAWA, 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) 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

3) 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

4) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974

5) KIRBY, W. M. M. & C. REGAMEY: Pharmacokinetics of Cefazolin compared with four other Cephalosporins. *J. Infect. Dis.* 128 (Supp.): 341~346, 1972

6) 上田 泰, 松本文夫, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕宣, 北條敏夫, 宮原 正: Cefoperazone (T-1551) に関する臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-6): 369~384, 1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFPYRIDINE (SM-1652)

YASUSHI UEDA

The Jikei University, School of Medicine

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI, KOHYA SHIBA,

TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA, TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI,

MOTOFUMI SAEGUSA and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine

The Jikei University, School of Medicine

The antibacterial activity, absorption, excretion and clinical efficacy of the new cephem-type antibiotic, cefpyridine (CPM, SM-1652) were studied and the following results were obtained:

1. Antibacterial activity

The antibacterial activity of cefpyridine against such clinical isolates as *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* or indole-positive *Proteus* was almost on the same level as that of cefazolin and its antibacterial activities against *E. cloacae*, *C. freundii* and *S. marcescens* were slightly inferior to those of cefoperazone but superior to those of cefazolin. Antibacterial activity of cefpyridine against *P. aeruginosa* was 2 to 3 tubes stronger than those of cefoperazone and ceftizoxime and equivalent to that of cefsulodin.

2. Absorption and excretion

When cefpyridine was intravenously administered to healthy volunteers, the blood concentration at 5 minutes after injection showed an average value of 202.3 $\mu\text{g/ml}$, and 1.8 $\mu\text{g/ml}$ after 24 hrs. Its half-life in blood was 0.22 hr in α -phase and 3.99 hrs in β -phase. At 2 hours after injection, an average urine concentration of 829 $\mu\text{g/ml}$ was obtained and the urinary recovery rate up to 24 hours after injection was 21.8%. Even when 1,000 mg of probenecid was administered in combination half an hour before injection of cefpyridine, the blood level, blood half-life and urinary recovery rate showed no significant differences when compared to single administration.

3. Clinical results

Cefpyridine was administered to 5 patients including 1 case of respiratory tract infection and 4 cases of urinary tract infections. Excluding 1 case which was not evaluable, out of the 4 remaining cases it proved to be good in 2, fair in 1 and poor in 1 case.

No side-effects were noted nor were any abnormalities in the clinical laboratory findings observed that could be attributed to administration of this drug.