

Cefpiramide(SM-1652) の呼吸器感染症に対する臨床的研究

前川 暢夫・中西 通泰・藤本 憲弘

武藤 信真・桜井 信男・村山 尚子

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第1

稲葉 宣雄・小田 芳郎・内平 文章

大阪赤十字病院呼吸器科

網谷 良一

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

Cefpiramide (CPM, SM-1652) を急性あるいは慢性の呼吸器感染症の 15 例に単独使用し、著効 4 例、有効 4 例、無効 2 例、除外 5 例の成績を得、有効率(著効+有効)は 80% であった。

無効 2 例のうち 1 例は広範な気管支拡張症で、数年前から緑膿菌を持続的に排菌し、既存の抗緑膿菌剤のすべてが無効で、呼吸不全に陥っている患者で、他の 1 例は肺癌に伴った肺膿瘍の症例であった。

副作用および本剤投与に起因する臨床検査値の異常変動は無かった。

以上のことから、本剤は呼吸器感染症の治療に優れた効果を示し、有用性のあることが認められた。

新しく住友化学工業(株)と山之内製薬(株)とで共同開発された注射用 cephem 系の抗生物質である Cefpiramide (CPM, SM-1652) は、従来の cephem 系剤に類をみない側鎖構造を有し、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に広範な抗菌力を有し、特に *Pseudomonas* 属にも優れた抗菌力を有している¹⁻⁴⁾。

今回、私共は呼吸器感染症の 15 例に本剤を使用し、その治療効果および副作用を検討する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 対象, 方法

細菌性肺炎、慢性気道感染症、肺癌に二次的に伴った急性感染症などの呼吸器感染症を対象とし、グラム陽性菌および緑膿菌を含めたグラム陰性菌が分離された症例、およびこれらの細菌による感染が疑われた患者 15 例に本剤を投与した。

対象はすべて成人(平均年齢 65 歳)で、男 10 例、女 5 例、全例入院患者である。極めて重篤な症例、腎あるいは肝の機能障害の強い症例、Furosemide などの利尿剤を使用している症例などは対象から除外した。

投与方法は、中等症以下の症例には本剤の 0.5g を 1 日 2 回、または 1g を 1 日 1 回、重症には 1g を 1 日 2 回、いずれも 5%ブドウ糖液 250 ml に溶解し、約 1 時間かけて点滴静注した。投与期間は 7 日から 18 日に及んだ。

感染症の種類では、気管支肺炎 4 例、マイコプラズマ肺炎 1 例、肺炎 3 例、膿胸 1 例、肺膿瘍 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、不明熱 1 例、気管支肺炎の疑 2 例、気管支拡張症の再発 1 例であった。また対象 15 例のうち、12 例までが何らかの基礎疾患または合併症を有した。

II. 成績

効果判定は、X線経過、症状改善度、検査成績値などの臨床効果と、原因菌に対する細菌学的効果をもとに総合判定し、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定し、Table 1 ではこれらを卍, 卅, +, - で示した。細菌学的効果は、原因菌の消失、減少、不変、菌交代、判定不能の 5 段階で判定し、同じく Table 1 ではこれを卍, 卅, +, *, ? で示した。

副作用の発現には注意し、また Table 2 に示したように、投与の前後に諸検査を行なった。

総合効果は、除外の 5 例(症例 No. 2, 6, 10, 13, 14)を除いて 10 例のうち、著効 4 例、有効 4 例、無効 2 例(症例 No. 4, 8)となり、有効率(著効+有効)は 80% となった。

原因菌が分離された症例は 9 例で、*H. influenzae* 5 例、*P. aeruginosa* 2 例、*H. influenzae*+*P. aeruginosa* 1 例、*K. pneumoniae* 1 例であった。本剤投与により、消失 3 例(*H. influenzae* 3 例)、減少 2 例(*H. influen-*

Table 1 Results of clinical trials with CPM

Case	Sex	Age	B.W. (kg)	Respiratory infection (severity)	Underlying disease Complication (severity)	Isolated organism	CPM dose			Effect		Side effect
							Daily (g×time)	Days	Total (g)	Bacterio- logical	Total	
1, K. S.	F	41	50	Pneumonia (mod.)	—		0.5×2	13	12	?	++	—
2, Y. S.	M	63	50	Pneumonia (mod.)	Lung cancer (mod.)		0.5×2	11	11	?		—
3, K. T.	M	56	38	Bronchopneumonia (mod.)	Bronchiectasis (far adv.) Chr. nasal sinusitis	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	1×2	14	26	++	+++	—
4, N. U.	F	52	37	Bronchopneumonia (far adv.)	Bronchiectasis (far adv.) Chr. nasal sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	1×2	13	25	+	—	—
5, H. T.	M	71	59	Bronchopneumonia (mod.)	—	<i>K. pneumoniae</i>	1×2	18	18	+	+++	—
6, F. A.	F	54	50	<i>M. pneumoniae</i> pneumonia	—	<i>α-Streptococcus</i>	1×1	7	7	+		—
7, S. Y.	F	73	49	Empyema (far adv.)	Hypertension Anemia (mod.)		1×2	15	29	?	++	—
8, K. M.	M	75	49	Lung abscess (far adv.)	Emphysema Lung cancer (far adv.)	<i>H. influenzae</i>	1×2	18	34	?	—	—
9, K. M.	M	66	56	D P B (far adv.)	Nasal polyp (op.)	<i>P. aeruginosa</i>	1×2	12	24	++	+++	—
10, K. I.	M	70	45	Unknown (far adv.)	Lung cancer (far adv.)		1×2	12	23	?		—
11, S. M.	M	68	44	Pneumonia (mod.)	Lung cancer (mod.)	<i>H. influenzae</i>	1×1	9	9	*	+++	—
12, S. I.	F	73	37	Bronchopneumonia (mod.)	Bronchiectasis (mod.)	<i>H. influenzae</i>	1×1	7	7	+++	+	—
13, K. W.	M	71	44	s/o Bronchopneumonia	Lung cancer (far adv.)	<i>H. influenzae</i>	1×2	14	28	++		—
14, K. N.	M	73	43	s/o Bronchopneumonia	Lung cancer (far adv.)		1×2	13	26	?		—
15, T. Y.	M	66	48	Exacerbation of accompanied infection	Bronchiectasis (far adv.)	<i>H. influenzae</i>	1×2	15	28	++	+	—

Table 2 Laboratory findings before and after CPM therapy

Case	RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	ESR (mm/1h.)	CRP	GOT	GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Mycoplasma CF CHA
1	B 384	11.9	36.5	61	19.1	68	+++	11 *	13 *	4.0 *	12.8	0.8	16
	A 403	12.1	37.5	50	22.3	15	+	21	30	4.0			
2	B 436	13.1	40.5	116	33.9	76	++	21 *	15 *	7.2 *	17.7	1.0	16
	A 391	12.1	37.0	95	33.2		+	19	17	7.8	17.7	1.0	
3	B 496	15.5	45	94	23.4	25	++	14	4	21	13		
	A 485	15.2	45	69	29.4	10	-	12	10	20	12		
4	B 389	11.2	35	88	10.4	86	-	21	9	40	7		
	A 299	10.4	29	111	17.4		+	19	10	36	7		
5	B 446	13.9	42.5	112	27.6	130	+++	30 *	28 *	7.0 *	20.4	1.2	16
	A 416	13.0	39.0	52	13.9	24	+	20	15	6.4	13.	1.2	
6	B 436	13.8	41.0	128	22.6	32	+++	21 *	18 *	7.4 *	15.7	0.9	128
	A 395	12.6	38.0	57	37.1	68		23	24	8.2	17.3	0.9	256
7	B 264	7.7	25	116	19.2	164	+++	15	10	38	17		8
	A 300	8.9	30	61	18	60	++	16	12	38	12		
8	B 438	14.4	41	122	34.4	85	++	11	12	27	16	1.0	16
	A 418	13.1	39	115	24.8	62	+++	17	11	31	12	0.9	
9	B 410	14	41	102	20.4	25	+++	19	16	42	19		8
	A 368	13	37	73	15.8	13	\pm	19	13	44	9		
10	B 230	7.1	22	54	13.8	47	+++	11	11	59	12		
	A 392	11.9	36	38	15.6		+++	21	9	53	10		
11	B 340	9.9	30.5	208	27.3	75	+++	15 *	12 *	8.7 *	9.4	0.8	16
	A 323	9.1	28.0	53	24.3	45	+++	25	17	10.3	8.3	0.6	16
12	B 364	11.3	34	83	14.8	151	+	19	8	39	18	0.9	
	A 375	11.6	35	67	19.0	116	-	17	8	38	16	0.9	
13	B 384	12.5	37	89	36.2	110	++	16	15	44	12	0.9	16
	A 353	11.3	34	72	18.6		-	8	10	36	7	0.9	8
14	B 393	11.3	35	78	17.0		+	17	11	29	14	0.8	16
	A 381	11.0	33	54	43.8		+	16	11	32	14	0.9	32
15	B 452	13.9	40.9	67	14.8		+++	9 *	11 *	1.7 *	23.8		
	A 465	14.2	42.9	74	20.1		-	31	25	2.2	13.1		

B : Before, A : After

5 ~ 19	4 ~ 25	20 ~ 48	8 ~ 19
0 ~ 29 *	0 ~ 34 *	3 ~ 13	

Normal range

zae+*P. aeruginosa* 1例, *P. aeruginosa* 1例), 不変2例 (*K. pneumoniae* 1例, *P. aeruginosa* 1例), 不明1例 (*H. influenzae*), 菌交代1例 (*H. influenzae*→*P. aeruginosa*) の成績を得た。

副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常変動はなかった。

なお、投与前の皮内反応が陽性に出たため、対象から除外した症例も無かった。

III. 症 例

症例の一覧を Table 1 に、使用前後の臨床検査値を Table 2 に示したが、次に各症例の経過を略述する。

症例 1. 41 才, 女。

喀痰, 咳, 発熱, CRP (卅), 両下肺野の肺炎陰影で発病したが, 0.5g を1日2回の投与で3日目に平熱になるとともに, X線陰影も漸次減少し, 諸症状も消失した。去痰のために Bisolvon を併用した。

症例 2. 63 才, 男。

左下肺野に肺癌を有する患者で, 陰影増大, 微熱, 白血球増多, CRP 陽性, 赤沈促進などがみられ, 感染合併を疑い本剤を投与したが, 症状, 所見のいずれにも影響なく, 治療後の経過からみても左下野の陰影増大は, 癌浸潤のものによると判断された。効果判定から除外した。

症例 3. 56 才, 男。

膿性痰, 咳, 血痰, 呼吸困難を有する。両側性の広汎な気管支拡張症で, しばしば高熱を伴う感染増悪をくり返し, その都度抗生剤投与を必要とした。原因菌は主としてインフルエンザ菌であったが, 緑膿菌への菌交代が始まりつつあった。

今回の増悪では 38.9°C の熱, 1日約 200 ml の膿性痰, 咳, 呼吸困難をきたした。1日 2g の投与を開始したところ, 3日目には平熱となり, 喀痰性状は漸次膿性から粘性へと移行し, 2週間後には喀痰量は 60 ml となった。X線的には著変なかったが, 諸症状は著明に改善された。癌中のインフルエンザ菌は治療により減少し, 緑膿菌は消失した。

症例 4. 52 才, 女。

既往の右肺結核 (人工気胸術) による強い肋膜肥厚, 癒着があり, これに両側の気管支拡張が加わり, 昭和 47 年頃から呼吸不全と感染増悪のために入院治療をくり返している。

喀痰からはムコイド型の緑膿菌のみが数年前から検出され, 喀痰量は 1日約 500 ml に達し, 昭和 55 年 7 月の入院時には気管切開を行なっている。GM, CPZ, CFS, FOM などを今までに使用しているが, いずれもおおむね無効であった。

今回の入院では, 人工呼吸下に本剤を使用した, 経過および細菌学的に全く影響がみられず, 無効と判定された。

症例 5. 71 才, 男。

咳, 痰, 全身倦怠著明, 胸部 X線写真で右上, 中肺野の肺炎陰影, 白血球増多などで入院した。投与開始後の経過は極めてよく, 症状, 検査値ともに急速に改善した。喀痰から分離された *K. pneumoniae* は, CEZ, GM に高感受性であった。

症例 6. 54 才, 女。

39°C の熱, 咳, 痰, 右下肺野の陰影, 白血球増多 ($128 \times 10^3/\text{mm}^3$), 強い全身倦怠感で入院した。本剤を 7 日間使用したが, 37.6°C の熱が持続, X線所見, 自, 他覚的症狀にも改善がみられなかった。寒冷凝集反応は 64 倍から 256 倍へ, マイコプラズマ C F 抗体は 64 倍から 128 倍へと上昇し, マイコプラズマ肺炎と診断されたので, 効果判定から除外した。

症例 7. 73 才, 女。

昭和 54 年 12 月, 右下肺野に肺炎陰影と発熱を来とし, 抗生剤治療で軽快した。その 1 年後にも同様のことがあったが詳細不明である。56 年 1 月再び右下肺野に広範な陰影の出現と, 白血球増多, CRP (卅), 発熱があり, CEA 8.3 ng/ml であったので精査のため入院した。

本剤を投与して 4 日目には平熱となり, 15 日間の投与で治療目的を達した。その後の経過からも悪性所見は認めなかった。

症例 8. 75 才, 男。

右下肺野の扁平上皮癌で, 白血球増多, 微熱, CRP (卅), 赤沈促進をきたし, X線写真では右下野に液面像を有する鶏卵大の空洞像を認めた。1日 2g, 18 日間の本剤投与で, X線, CRP, 白血球数, 熱のいずれも改善されず, 無効と判定した。治療開始前の喀痰からは, ABPC GM, MINO に感受性を有するインフルエンザ菌が分離されたが, 以後の経過は不明。治療終了のあと 1 か月余で, 心臓転移で死亡した。

症例 9. 66 才, 男。

昭和 50 年頃びまん性汎細気管支炎を発病, 咳, 痰, 呼吸困難はしだいに増強し, 55 年 11 月から喀痰中に緑膿菌が出現し, 呼吸困難はさらに強くなった。

56 年 1 月, 急性増悪で喀痰量増加, 呼吸困難増強, PaO_2 29 mmHg, PaCO_2 82 mmHg で意識なく, 緊急入院した。

人工呼吸下に本剤 1日 2g を使用し, 全身状態, 喀痰量, 血液ガス, 白血球数など著明に改善した。緑膿菌は僅かに減少したのみであった。

症例 10. 70 才, 男。

昭和 55 年 7 月頃から労作時呼吸困難が始まり, 9 月には著明な右胸痛あり, X線所見から肺癌を疑われ 11 月 7 日入院した。検査の結果, 他臓器に多くの転移を有する肺癌(未分化腺癌)と判明した。抗癌剤(AD-RM, ACNU), プレドニンを投与されたが, 56 年 1 月 5 日から 38°C の熱と CRP(卅)を認め, 本剤を投与した。

ニューモチスティスカリニ肺炎を疑い S T 合剤を, 緑膿菌感染の疑いに TOB を併用したが, 全く解熱せず, 熱の原因不明のまま, 衰弱強く投与終了後 1 週で死亡した。本剤の効果判定には不適当な症例と考え, 効果判定からは除外した。

症例 11. 68 才, 男。

肺癌に併発した肺炎で, 38.9°C の熱, 白血球数 $208 \times 10^3/\text{mm}^3$ であったが, 1 日 1g, 9 日間の本剤投与で臨床的に著明改善をみた。治療開始前の喀痰からは *H. influenzae* が分離されたが, 投与後には *P. aeruginosa* が検出された。

症例 12. 73 才, 女。

気管支拡張症の患者で, 発熱, 全身倦怠, 体重減少を来し, 緑膿菌が喀痰より分離されたので CFS 1 日 2g, 14 日間投与された。

これにより緑膿菌は消失したが, なお咳, 痰が残り, 白血球数 $83 \times 10^3/\text{mm}^3$, 血沈促進があり, 喀痰中に *H. influenzae* が証明されたので本剤を投与した。諸症状の改善とともに, *H. influenzae* も消失した。

症例 13. 71 才, 男。

肺癌患者で, 白血球増多, CRP 陽性, 白血球促進があり, 気管支肺炎を疑い本剤を投与したが, これらの症状ならびに X線所見に変動なく, 肺癌によるものか, 感染に起因するものか不明であった。発熱は終始なかった。約 1 ヶ月後肺癌のため死亡した。除外例とした。

症例 14. 73 才, 男。

昭和 56 年 1 月より咳, 胸痛, 労作時呼吸困難, 倦怠感があり, 肺結核を疑われ SM, INH の治療を開始した。しかし微熱が持続し, 血沈促進があり精査のため入院した。本剤投与をこころみだが, 感染の症状, 所見に乏しかったので効果判定から除外した。その後, 気管支鏡下生検により肺癌と診断された。

症例 15. 69 才, 男。

37.8°C の熱, 膿性痰増加, CRP(卅)などから気管支拡張症に伴う感染の増悪と考え, 本剤を投与した。始め検出された *H. influenzae* の消失とともに CRP 陰性化し, 自覚症状もほとんど消失した。

IV. 考 案

本剤に関する新薬シンポジウム⁵⁾では, 呼吸器感染症の 350 例に対する本剤の成績がまとめられ, 全体の有効率は 71.7%, そのうち肺炎では 80.7%, 慢性の気道感染症では 62% であり, 投与量でみると, 1 日 1g と 1 日 2g が略々同数で, 全体の 90% を占めている。

私共の成績もほぼこれと同様で, 対象の 15 例中 12 例までが, 肺癌, 気管支拡張症などの基礎疾患を有し, かつ高齢者が多かったが, 有効率は, 感染の存在が明らかでない除外例を除くと, 80% という優れた成績を得た。投与量が 1 日 1g でも, 感染の重症度が中等症のものでは充分有効であった。

治療開始前に緑膿菌が検出された 3 例のうち 2 例に, 消失あるいは減少がみられ, 総合効果は 2 例で著効となった。

副作用については, 新薬シンポジウムのまとめでは, 総症例数 1,436 例のうち, 本剤に関連ありとするものは 26 例 (2.8%), 疑のあるものは 35 例 (3.5%) であった。本剤は構造上, 3 位側鎖に tetrazole 環をもつため, アンタビュース様作用を認めた例が 3 例報告されている。私共の症例では, 副作用は全く経験せず, 本剤使用に起因すると思われる臨床検査値の異常もみられなかった。

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) 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: 279~279, 1980
- 3) NAKAGAWA, K.; M. KOYAMA N. KATATSURU, 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) 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
- 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

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

NOBUO MAEKAWA, MICHIASU NAKANISHI, NORIHIRO FUJIMOTO

MAKOTO MUTO, NOBUO SAKURAI and TAKAKO MURAYAMA

First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University.

NOBUO INADA, YOSHIRO ODA and FUMIAKI UCHIHARA

Osaka Red Cross Hospital

RYOICHI AMITANI

Tenri Hospital

Cefpiramide (CPM, SM-1652), a new cephem antibiotic, was applied for the treatment of fifteen patients with respiratory infections.

The drug administered intravenously, 1~2 g/day, divided into two doses, or 1 g/day in single dose, for the period of seven to eighteen days.

The results were as follows; excellent in four cases, good in four cases, ineffective in two cases. Remaining five cases were excluded due to unsuitability for the trial.

Effectiveness rate was 80%. No side effects were observed.