

Cefpiramide (SM-1652) の臨床的検討

後東俊博・上田聡一郎・田村正和・中川 勝・螺良英郎

徳島大学医学部第3内科学教室

内科領域での感染症7例に Cefpiramide (CPM, SM-1652) の経静脈内投与を行い、臨床効果、細菌学的効果および副作用と血液、肝、腎機能に及ぼす影響について検討した結果、以下の成績を得た。

- 1) 効果判定の対象となったのは投与7例中4症例であり、呼吸器感染症3例、尿路感染症1例であった。
- 2) 呼吸器感染症3例では総合効果判定で著効2例、無効1例であった。著効例のうち1例は *P. aeruginosa* による肺膿瘍例であり、Cefpiramide の本菌に対する有効性が示唆された。
- 3) 尿路感染症の1例は *E. cloacae* と *S. faecalis* の混合感染による膀胱炎例であるが本剤が著効を示した。
- 4) すなわち投与例において著効 3/4 (75%), 無効 1/4 (25%) で有効率は 75% であった。
- 5) 副作用は7症例につき検討したが、臨床的に認められたものではなく、検査上各1例に軽度の貧血と Al-P の上昇を認めたが本剤によるものとは断言できない。また本剤投与前すでに存在した肝、腎機能異常や基礎疾患に対して悪影響を及ぼすことはなく安全な薬剤と考えられた。

新しいセフェム系抗生剤 Cefpiramide (CPM, SM-1652) (Fig. 1) は、強力かつ幅広い抗菌スペクトラムに加え、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強い抗菌力を示すとされ、殺菌力が強く *in vivo* での感染防御効果も優れており、静脈内投与時の血中濃度が従来の薬剤に比し高く、かつ持続的であるが連続投与による蓄積が認められないことなどがその特徴として挙げられる¹⁻⁵⁾。内科領域における各種感染症例に対して本剤を使用した成績を報告する。

I. 対象および方法

対象はすべて徳島大学第三内科の入院患者であり感染症状、所見を有する男性4例、女性3例の計7症例である。これらを一括して Table 1 に示す。7症例のすべてに何らかの基礎疾患が認められている(ペースジェット症候群1, 肺線維症1, 汎細気管支炎1, 気管支喘息1, 肝癌を合併する肝硬変1, 皮膚筋炎1, SLE 1)。Case 6の皮膚筋炎例では本剤投与後やむをえずプレドニゾロ

ン 50 mg/日を併用, case 2, case 5 の DIPP, SLE 例でも維持量として長期にわたりプレドニゾロン(10mg/日)が投与されている。

感染症別には、呼吸器感染症4例(慢性気管支炎の急性増悪1, 気管支肺炎2, 肺化膿症1), 尿路感染症1例および高熱を発生し、感染部位は不明ながら感染症を疑い本剤を投与したものの最終的に確定診断が得られなかった症例2の計7症例である。

原因菌別には、呼吸器感染症例の喀痰からは、*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *K. oxytoca* などが検出された。尿路感染症例の尿中細菌定量培養の結果 *E. cloacae* と *S. faecalis* が $10^5/\text{ml}$ 以上検出された。

CPM の投与はすべて経静脈的に行い、1日量 1~4 g を2回に分け静注(生理食塩液 20 ml に本剤を溶解し、3分以上かけて注入)、点滴静注(200 ml の生理食塩液又は電解質溶液に溶解し約 30 分~60 分で注入)で行った。投与総量は最小 11 g から最大は 180 g に及んだ。

効果の判定は、尿路感染症例は UTI 薬効評価基準に従い著効、有効、無効の3段階で判定し、呼吸器感染症ではその総合効果を自、他覚的所見および検査所見、細菌学的効果を指標とし薬剤投与後短期日に著しい改善を認めたものを著効、1週間以内に改善がみられたものを有効、それ以外のものを無効と判定した。Table 1 に示す7症例のうち case 3 は結果的には *S. aureus* によ

Fig. 1 Chemical structure of CPM

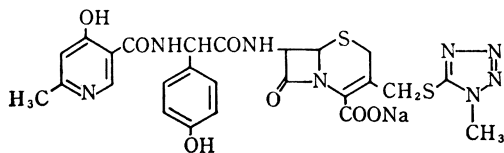


Table 1 Cases of infection treated with CPM

No.	Case	Age	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Medication	Bacteriological effect	Overall effect	Side effect
1	K.K.	71	M	60	Bronchopneumonia	BEHÇET synd.	<i>K. oxytoca</i> <i>Neisseria</i> <i>α-Streptococcus</i>	(1g×2)×17days	Disappeared	Excellent	(-)
2	K.I.	75	M	50	Chr. bronchitis	DIFP	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	(1g×2)×14days	(-)	Poor	(-)
3	H.O.	25	F	45	Bronchopneumonia	Asthma bronch.	<i>S. aureus</i>	(1g×2)×15days	?	?	(-)
4	Z.K.	30	M	56	Pul. suppuration	Bronchiolitis	<i>P. aeruginosa</i>	(2g×2)×45days	Decreased	Excellent	(-)
5	T.H.	52	F	51	Acute UTI	SLE	<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	(0.5×2)×11days	Disappeared	Excellent	(-)
6	K.O.	61	F	60	FUO	Polymyositis	?	(1g×2)×31days	?	?	(-)
7	H.N.	40	M	64	?	Liver cirrhosis Hepatoma	?	(1g×2)×9days	?	?	(-)

る気管支肺炎と診断されたが、経過中空洞化を示し、結核も疑い抗結核剤を併用したため、また、case 6, 7 は最終的に感染症の確診が得られなかったため効果判定対象から除外し結局 4 症例が効果判定の対象となった。

副作用に関しては主として造血機能、肝機能、腎機能に及ぼす影響をみた。自、他覚的症狀、所見に加うるに一般検血、血清 transaminase, BUN, creatinine などにつき可能な限り投与前後で検査し判定資料とした (Table 2)。

II. 成績

各感染症例につきその結果を以下に概略的に述べる。

Case 1, 71 歳, 男性, ページェット症候群として経過中発熱 (38~39°C), 咳嗽, 膿性痰をきたし胸部 X 線上左下葉に気管支肺炎像をみる。他科にて CET 6g/日の投与を 1 週間にわたり受けたが効果は認められず, 本剤 1g を 1 日 2 回 (2g/日) 投与した。喀痰中検出菌としては, *K. oxytoca*, *Neisseria*, *α-Streptococcus* が認められた。本剤投与 3 日目には臨床所見が著しく改善したため著効と判定した。ただし本剤では経過中、肝腫脹, 下腿浮腫等うっ血性心不全の徴候を示した。これらはジギタリス療法でよく奏効した。検査上一過性に GOT, GPT, Al-P の上昇を認めたのはこのためと考えられる。

Case 2, 75 歳, 男性, 10 年来 DIFP にて治療を受けており (維持量としてプレドニゾロン 10mg/日), 咳嗽, 喀痰 (P 痰) が増強したため来院。喀痰からは *P. aeruginosa* が検出された。本剤 1g を 1 日 2 回投与したが, 臨床所見, 検査所見の改善は全く認められず, 喀痰の *P. aeruginosa* も持続したため無効と判定した。

Case 3, 25 歳, 女性, 気管支喘息にて外来通院中高熱で発症, 胸部 X 線上右上葉に肺炎様陰影を認め, 本剤 2g/日 (2×) の投与を開始したが, 経過中の断層写真で

空洞化の傾向を認め, 抗結核療法 (SM, INH, RFP) を併用したため効果判定より除外した。結果的には本例は *S. aureus* による肺炎であった。

Case 4, 30 歳, 男性, 25 歳時頃より汎細気管支炎の診断にて退院をくり返している。今回も発熱, 膿性痰, 呼吸困難で救急入院, 入院後 CMZ 4g/日の治療を行なったが全く反応せず, 喀痰からは *P. aeruginosa* を認めた。本剤を 4g/日 (2×) 点滴静注を行った結果, 投与開始 3 日目より臨床所見, 検査所見に著しい改善がみられたため著効と判定した。ただし本例においては喀痰中の *P. aeruginosa* は以後持続的に残存した (ただし喀痰量は著しく減少した)。本例での経過を Fig. 2 にまとめた。

Case 5, 52 歳, 女性, SLE 経過中 (プレドニゾロン 10 mg/日長期維持) に, 排尿痛, 残尿感とともに膿尿を認めた。尿から定量培養にて *E. cloacae*, *S. faecalis* が 10⁵/ml 以上検出された。本剤 1g/日 (2×) を投与し, 臨床症状, 膿尿, 細菌尿のすべてが消失したため著効と判定した。

Case 6 は多発性筋炎, case 7 は肝癌を伴う肝硬変例であるが, いずれも経過中高熱をきたし感染症を疑い本剤を投与したが結果的に感染巣が不明瞭で, 確定診断が成されなかったためいずれも効果判定から除外した。

以上 7 症例に本剤を投与し効果判定の対象となった 4 症例中著効 3 例 (75%), 無効 1 例 (25%) の成績を得た。特に緑膿菌が原因と考えられる肺膿瘍例に著効を示したことから本剤の抗緑膿菌効果の優れていることが伺われた。

III. 副作用

投与に伴う自、他覚的副作用とともに、造血機能、肝、腎機能を中心に本剤投与による影響をみた (Table 2)。症状、所見上本剤によると断定しうる副作用は認められなかった。検査所見上 case 1 に本剤投与後 Al-P

Fig. 2 Case 4, 30 y. o., M. Pulmonary suppuration

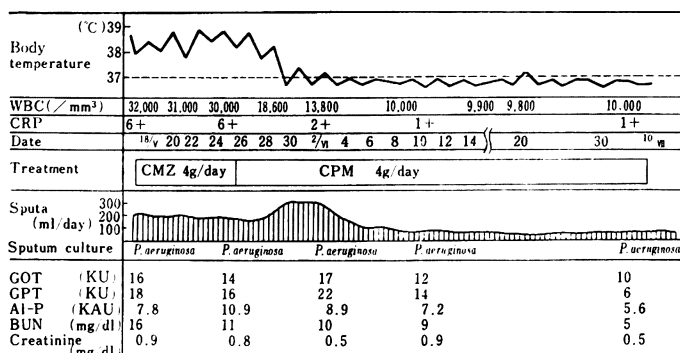


Table 2 Laboratory findings of each case before and after CPM administration

Case No.	Name		R B C ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	W B C	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Urine protein
1	K.K.	B*	350	12.0	35.5	14,600	27.4	15	12	7.2	22	1.2	±
		A**	385	12.8	37.9	9,100	35.4	22	16	14.7	14	1.0	±
2	K.I.	B	401	11.9	35.4	9,600	41.4	22	23	7.3	16	0.9	—
		A	377	11.4	32.8	8,900	36.3	21	22	6.6	14	0.8	—
3	H.O.	B	491	13.9	42.6	10,500	15.9	18	13	5.7	8	0.9	—
		A	349	10.2	29.6	6,500	22.0	20	20	6.3	8	0.8	—
4	Z.K.	B	575	12.8	43.6	32,100	29.2	16	18	7.8	16	0.9	—
		A	580	13.2	44.3	13,800	30.9	17	22	8.9	10	0.5	—
5	T.H.	B	444	13.0	37.5	7,600	8.9	71	73	14.4	13	0.6	+
		A	385	11.6	32.6	6,900	12.0	63	74	10.2	15	0.6	±
6	K.O.	B	369	11.6	34.2	8,300	31.6	70	38	12.7	25	0.7	—
		A	336	10.5	31.1	9,600	56.6	60	36	14.7	15	0.8	—
7	H.N.	B	455	14.5	46.6	5,000	8.6	80	80	26.7	25	0.7	—
		A	607	17.3	55.8	14,300	9.6	128	85	12.9	19	1.0	—

*B: Before treatment, **A: After treatment

の上昇 (7.2 KAU→14.7 KAU), case 3 に軽度の貧血が出現しているが前者では経過中心不全を合併し GOT, GPT, Al-P の軽度上昇を認めたが, 本剤は投与を続行し, 心不全の治療により GOT, GPT は正常に復し Al-P のみ軽度異常値が続いたため本剤の影響によるものとは断定し難い。後者においても来院時の高熱と脱水症状を考え, また併用薬剤 (SM, INH, RFP) も考慮すれば本剤によるものとは断言できない。本剤投与時すでに肝機能障害の存在した例が 3 例 (case 5, 6, 7) あったが, いずれにも本剤投与による増悪は認められていない。また投与全症例に何らかの基礎疾患を認めたが, 本剤の投与はこれら基礎疾患に対しても何ら悪影響を及ぼすことは

なかった。

IV. 考 察

CPM を内科領域で感染徴候を呈する 7 症例に投与し, 効果判定の対象となった 4 症例中 3 例に有効性を認め, この 3 例はいずれも著効と判定された。本剤は *in vitro* において *P. aeruginosa* に対する抗菌力が強いことが一つの特徴でもあるが, われわれの例 (case 4) でも, CMZ 無効の緑膿菌性肺膿瘍例で 4g/日 (2X) の投与で著効を呈したことから本剤の緑膿菌に対する有効性が伺われる。

副作用に関しても投与 7 症例中特に本剤によると断言しうるものは, 症状, 所見上のいずれにもなく, 検査所

見上投与前に肝機能障害を示した3症例への投与においても増悪の傾向は認められず、また投与全例に認められた基礎疾患に対しても特に悪影響を及ぼすことはなく安全な薬剤と考えられた。

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. MASIMO: 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) 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, 広島, 1981.

CLINICAL EVALUATION OF CEFPIRAMIDE (SM-1652)

TOSHIHIRO GOTOH, SOICHIRO UEDA, MASAKAZU TAMURA,

MASARU NAKAGAWA and EIRO TSUBURA

The 3rd Department of Internal Medicine,
Tokushima University, School of Medicine

Cefpiramide (CPM, SM-1652), a new parenteral cephalosporin derivative, was given to 7 adult patients. Clinical effectiveness of this drug was studied in 4 patients with various infections. These infections consisted of 3 respiratory infections and one case of acute urinary tract infection. Cefpiramide was given intravenously 1~4 g/day to each patient. The cumulative efficacy including clinical and bacteriological effects was; excellent in 3, and poor in one case. The fact that the excellent result was obtained in the patient with pulmonary suppuration caused by *P. aeruginosa* suggests that this antibiotic reveals efficacy on *Pseudomonas* infection. No side effects were observed.