Cefpiramide (SM-1652) の基礎的・臨床的検討

西本幸男・山木戸道郎
広島大学医学部内科学第2講座
渡辺　隆・築山文昭
広島大学医学部細菌学教室

新セフェム系抗生剤，Cefpiramide (CPM, SM-1652) の臨床分離株に対する抗菌力，吸収，排泄および臨床効果について検討した。

臨床分離株5菌種92株の本剤に対する MIC を Cefazolin のそれと比較した。*Enterobacter*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しては Cefazolin より優れた抗菌力を示したが，*E. coli*, *Klebsiella* に対しては Cefazolin よりやや劣っていた。

慢性気管支炎3例および気管支拡張症1例について本剤 1g を1時間で点滴静注した際の血中濃度は，点滴終了時がピークで 66.7～337 μg/ml であり，点滴終了後2時間でも 41.2～144 μg/ml の高値が得られた。喀痰中濃度は点滴終了後5時間まで測定し，そのピーク値は 0.53～0.81 μg/ml であった。また点滴終了後3時間までの尿中回収率はいずれも 10% 以下であった。

臨床への応用は，呼吸器感染症23例について検討した。本剤を1日 1～2g，4～22日間投与し，その最大投与量は 40g であった。対象症例の内訳は，肺炎 13 例，慢性気管支炎の急性増悪5例，感染を伴った気管支拡張症3例および急性気管支炎2例であった。有効率は 56.5% で，起炎菌を推定し得た11症例の有効率は，*S. pneumoniae* 4例中3例，*P. aeruginosa* 3例中1例，*K. pneumoniae* 2例中1例および *Citrobacter* 1例中1例で，*P. mirabilis* では無効であった。

副作用としては，血管痛，好酸球増多，Al-P 上昇が各1例に認められた。

Cefpiramide (CPM, SM-1652) は住友化学工業と山之内製薬とで共同開発された新しい注射用のセフェム系抗生物質であり，グラム陽性菌のみならずグラム陰性菌にも高い抗菌力を有し，特に *Pseudomonas* 属には優れた抗菌力を示すとされている。また，本剤を静脈投与した場合の血中濃度は既存のセフェム系抗生物質よりも高く，生物学的半減期は4～5時間と長く，しかも連続投与による蓄積性は認められない。また尿中排泄率は低いが，胆汁中への移行は優れているといった特徴を有している[1~3]。

I. 抗　菌　力

1) 供試菌ならびに方法

主に喀痰から分離され，本学細菌学教室に保存中の5菌種92株について，CPM および Cefazolin (CEZ) の薬剤感受性を検討した。最小発育阻止濃度 (MIC) 測定方法は，日本化学療法学会標準法[4]に従い，検定菌として *E. coli* NIHJ JC-2 を用いた。

2) 成　績

臨床分離株5菌種 92 株に対する CPM および CEZ の感受性分布を Fig. 1～5 に示した。

E. coli 14 株に対する CPM の MIC は 1.56 μg/ml と 25 μg/ml に2峰性のピークを有し，耐性株も認められ，CEZ の 3.13 μg/ml に比し抗菌力は劣っていた。*Klebsiella* 26 株に対しても，CPM の MIC ピークは 3.13 μg/ml と比較的良好ではあるものの，CEZ の 1.56 μg/ml に比べると1段階劣っていた。しかし，*Enterobacter* 17 株についてみると，CPM は CEZ に比べ強い抗菌力を示し，その MIC のピークは 6.25 μg/ml で，分離株の 82% の発育を 12.5 μg/ml で阻止することができた。*S. marcescens* 20 株に対する CPM の MIC も CEZ より優れてはいたが，70% の株の発育を阻止する MIC は 25 μg/ml と大きい値を示した。*P. aeruginosa* 15 株では，CPM の MIC のピークは 3.13 μg/ml であり，50 μg/ml 以上の MIC を有する耐性株が2株認められるものの，CEZ に比べてはるかに優れた抗菌力を示した。

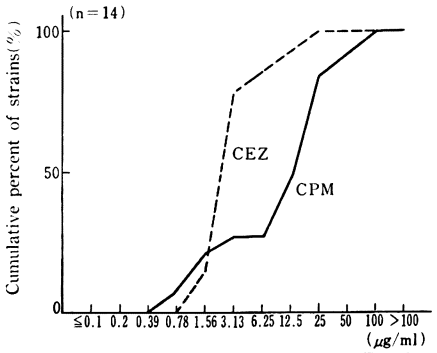
II. 吸収・排泄

1) 対象ならびに方法

慢性気管支炎3例および気管支拡張症1例の計4例（男性3例．女性1例，22～71 歳，すべて腎機能は正常）を対象とした。

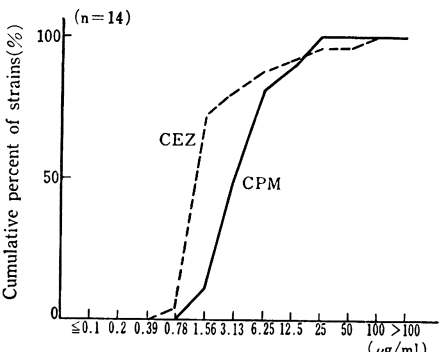
全例について，CPM 1g を5%ブドウ糖 250 ml に溶

Fig. 1 Sensitivity distribution of *E. coli* (10^6 cells/ml)



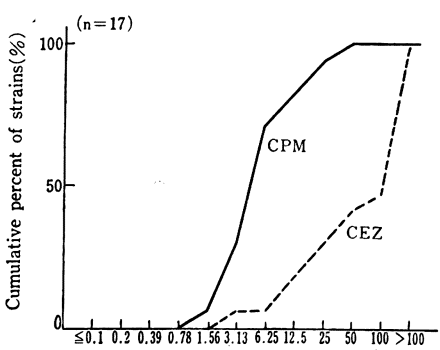
CPM	1	2	1	0	3	5	1	1
CEZ		2	9	1	1	1		

Fig. 2 Sensitivity distribution of *Klebsiella* (10^6 cells/ml)



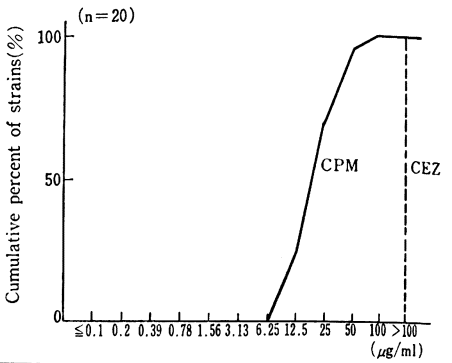
CPM			3	10	8	2	3		
CEZ	1	18	2	2	1	1		1	

Fig. 3 Sensitivity distribution of *Enterobacter* (10^6 cells/ml)



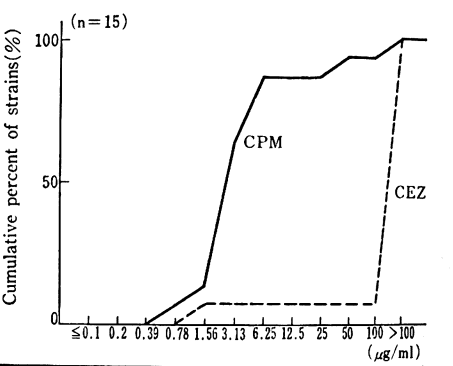
CPM			1	4	7	2	2	1	
CEZ				1	0	2	2	2	1	9

Fig. 4 Sensitivity distribution of *S. marcescens* (10^6 cells/ml)



CPM						5	9	5	1
CEZ									20

Fig. 5 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* (10^6 cells/ml)



CPM				1	1	9	2	1	1
CEZ					1				14

解後，1時間で点滴静注を行なった。点滴開始後，0.5，1，1.5，2および3時間後の本剤の血清中濃度と，3～4時間後までの尿中回収率を測定した。また，点滴開始6時間後までの喀痰中濃度も併せて測定した。すなわち，点滴開始後 0～1，1～2，2～3，3～4，4～5および5～6時間に採取した喀痰に等量の滅菌1%パンクレアチン溶液を加えて均一化した後，3,500rpm，15分遠心分離後，その上清を濃度測定用検体として供試した。なお，本剤の測定は，ペーパーディスク法により行なった。

2) 成　績

被検者に CPM 1g を1時間で点滴静注した際の血中濃度の推移は Fig. 6 および Table 1 に示したとおり，点滴終了時に 66.7～337 μg/ml にピークを認め，以後漸減し，点滴終了後2時間でも 41.2～144 μg/ml の高値が得

Fig. 6 Serum levels and urinary recovery of CPM

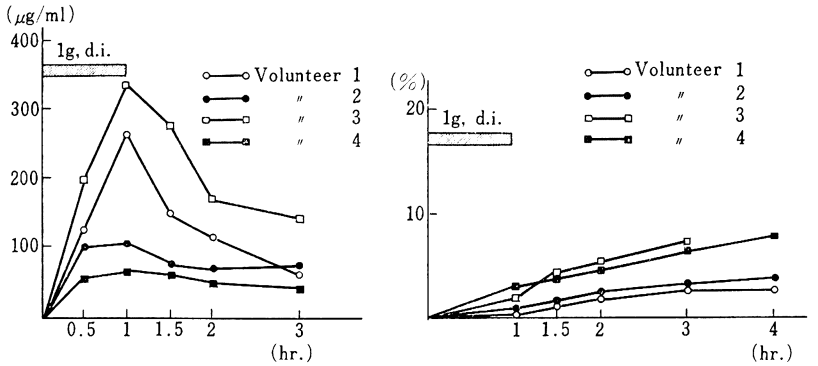


Table 1 Serum levels (μg/ml) and urinary excretions (mg) of CPM

(1g, 1hr. drip infusion)

Volunteer	B.W. (kg)	BUN (mg/dl)	S-Creat. (mg/dl)	Time after the start of d. i. (hr.)				
				0.5	1	1.5	2	3
1	56	21.3	1.55	126	263	148	116	62
2	65	15.4	1.50	104	107	79.2	73	67.3
3	52	13.3	1.44	200	337	278	170	144
4	59	17.1	1.30	56.3	66.7	65.1	49.9	41.2

Volunteer	Time after the start of d. i. (hr.)					Total (mg)	Recovery (%)
	0～1	1～1.5	1.5～2	2～3	3～4		
1	3.8	6.7	9.1	6.6	2.0	28.2	2.82
2	6.2	10.9	4.3	8.4	4.9	34.7	3.47
3	18.1	23.8	13.1	18.0		73.0	7.30
4	29.8	8.4	9.9	15.4	14.4	77.9	7.79

Table 2 Sputum levels (μg/ml) of CPM

(1g, 1 hr. drip infusion)

Volunteer	WBC (/mm³)	BSR (mm/hr.)	CRP	Peak of serum level	Time after the start of d. i. (hr.)					
					0～1	1～2	2～3	3～4	4～5	5～6
1	9,200		2(+)	263	<0.22	<0.22	0.46	<0.22	0.79	0.48
2	7,800	68	2(+)	107	0.48	0.44	0.41	0.66	0.34	0.57
3	6,200		(−)	337	<0.22	<0.22	<0.44	0.53	0.41	0.81
4	6,700	4	(−)	66.7	<0.44	0.46	0.53	0.35	<0.22	<0.22

られた。尿中濃度の推移も同時に示したが，点滴終了後3時間までの尿中回収率はいずれも 10% 以下であった。

喀痰中濃度の推移を Table 2 に示した。4例とも比較的低値であり，各々のピーク値は，0.53～0.81 μg/ml であった。

III. 呼吸器感染症への応用

1) 対象ならびに方法

入院中の呼吸器感染症23症例に CPM を投与した。その内訳は Table 3 に示したように急性肺炎 13 例，慢性気管支炎の増悪期5例，肺感染症を伴った気管支拡張症3例および急性気管支炎2例であった。年齢分布は，20～87 歳で，男性 17 名および女性6名であった。

Table 3 Clinical results of CPM

Case	Name	Sex	Age (y.)	B.W. (kg.)	Diagnosis / Underlying disease	Daily dose(g) / Duration(day)	Causative organism	Clinical effect	Side effect
1	F. H.	F	48	50	Acute bronchitis / —	1 × 1 / 5	Unknown	Fair	—
2	J. Y.	M	83	51	Pneumonia / Multiple myeloma	1 × 2 / 11	*K. pneumoniae* (MIC:6.25 μg/ml)	Fair	—
3	Y. O.	M	59	50	Pneumonia / Bronchial asthma	1 × 1 / 5	Unknown	Good	—
4	Y. K.	M	20	40	Pneumonia / —	1 × 1 / 10	Unknown	Good	Angialgia
5	T. O.	M	22	59	Bronchiectasis / —	1 × 1 / 5	Unknown	Poor	—
6	M. K.	M	47	47	Chronic bronchitis / —	1 × 1 / 4	Unknown	Fair	—
7	S. M.	M	53	66	Pneumonia / Mediastinal tumor	1 × 1 / 7	Unknown	Fair	Elevated GOT
8	C. Y.	F	40	45	Pneumonia / —	1 × 1 / 7	Unknown	Good	—
9	S. H.	F	70	41	Bronchiectasis / Old pul. Tb.	1 × 2 / 14	*P. aeruginosa* (MIC:3.13 μg/ml)	Poor	—
10	H. S.	F	68	50	Pneumonia / Anemia, Mediastinal tumor	1 × 1 / 8	*P. aeruginosa* (MIC:3.13 μg/ml)	Fair	—
11	M. T.	M	35	58	Acute bronchitis / Bronchial asthma	1 × 1 / 8	Unknown	Good	—
12	M. I.	M	36	50	Pneumonia / —	1 × 1 / 13	Unknown	Excellent	—
13	K. A.	F	26	55	Pneumonia / —	1×1 / 2 + 1×2 / 19	*S. pneumoniae*	Fair	—
14	U. Y.	M	81	40	Pneumonia / Lung fibrosis, Anemia	1 × 2 / 11	*P. aeruginosa* (MIC:0.39 μg/ml)	Good	—
15	S. N.	F	63	35	Pneumonia / Angina pectoris	1 × 2 / 11	*S. pneumoniae*	Excellent	—
16	T. H.	M	56	58	Bronchiectasis / —	1 × 1 / 9	*Citrobacter*	Excellent	—
17	S. H.	M	67	45	Chronic bronchitis / Renal failure, Old pul. Tb.	1 × 1 / 18	Unknown	Fair	Elevated Al-P
18	K. S.	M	87	47	Chronic bronchitis / Essential hypertension	1 × 1 / 11	Unknown	Good	Eosinophilia
19	K. F.	M	72	48	Chronic bronchitis / Renal failure	1 × 1 / 13	Unknown	Good	—
20	A. O.	M	61	38	Chronic bronchitis / Gastric ulcer	1 × 1 / 22	*P. mirabilis* (MIC:1.56 μg/ml)	Poor	—
21	A. Y.	M	73	37	Pneumonia / Anemia, Chronic bronchitis	1 × 1 / 11	*K. pneumoniae*	Good	—
22	J. K.	M	23	61	Pneumonia / —	2 × 1 / 6	*S. pneumoniae*	Excellent	—
23	T. O.	M	43	45	Pneumonia / —	2 × 1 / 8	*S. pneumoniae*	Good	—

投与量は，1回1～2g，1日1～2回で，投与期間は4～22日間であった。最大総投与日数は，Case 13の40g（1日1g，2日間，引き続き1日2g，19日間投与）であり，最少のそれはCase 6の4g（1日1g，4日間投与）であった。投与方法は，Case 1，10で20%ブドウ糖液20 mlにて溶解後，one shot静注した他はすべて点滴静注であり，5%ブドウ糖液200～500 mlに本剤を混じたのち30～90分間で投与した。

治療効果は，臨床的に自他覚症状ならびに赤沈，CRP，白血球数，胸部レ線所見などの改善度および細菌学的効果，特に喀痰定量培養法[5,6]による起炎菌の量的変動の二面から総合判断し，Excellent（著効），Good（有効），Fair（やや有効）およびPoor（無効）の4段階に区分した[7]。

2) 成績

23症例に本剤を1日1～2g，4～22日間投与した結果，著効4例，有効9例，やや有効7例および無効3例で，その有効率は56.5%であった。

疾患別に本剤の有効性をみると，急性の呼吸器感染症（急性気管支炎2例および急性肺炎13例）での有効率（66.7%）は，慢性のそれ（慢性気管支炎の増悪期5例，肺感染症を伴った気管支拡張症3例）の有効率（37.5%）よりは優れていた。起炎菌を推定し得た11症例中，*S. pneumoniae*については4例中3例が著効ないし有効，*P. aeruginose*は3例中1例が有効，*K. pneumoniae*は2例中1例が有効および*Citrobacter*1例は著効であったが，*P. mirabilis*の1例は無効と判定された。Case 2，9，10，14および20の起炎菌について本剤に対するMICを測定したところ，それぞれ，6.25 μg/ml，3.13 μg/ml，3.13 μg/ml，0.39 μg/mlおよび1.56 μg/mlであった。このうち，*P. aeruginosa*症例では最も低いMIC（0.39 μg/ml）を有したCase 14が有効であった以外は，やや有効あるいは無効の成績を示した。また，Case 20の*P. mirabilis*は，そのMICが1.56 μg/mlと比較的良好にもかかわらず臨床的には無効であった。

3) 副作用

CPMによる副作用をみるために，本剤投与直前および投与終了直後に血液学的検査，肝機能および腎機能検査などを施行した。同時に，胃腸障害や皮疹などの発見にもつとめた。

検査成績のうち，赤血球数（正常値：360～530万/mm³），白血球（正常値：5,000～8,000/mm³），血小板数（正常値：9～45万/mm³），血清GOT（Reitman-Frankel変法，正常値：8～45単位），血清GPT（Reitman-Frankel変法，正常値：5～40単位），血清Al-P（Kind-King法，正常値：3～13 KA単位），BUN（Urease-indophenol法，正常値：8～23 mg/dl）およびCreatinine（Folin法，正常値：0.7～1.7 mg/dl）の測定値をTable 4に示した。

本剤投与後の副作用と思われる白血球減少はみられなかった。Case 18は，投与中に好酸球増多（11%）を認めたが，投与終了時には9%と正常値に復した。肝機能検査のうちCase 7は縦隔腫瘍の骨転移のために，本剤投与前からAl-Pの高値を示した症例であるが，投与後のGOT軽度上昇は同時に行なったMETT療法による可能性が最も考えられた。しかし本症例では，その後の追跡が不能であったために，CPMとの関連性については不明であった。Case 17ではAl-Pが9.1 KA-Uから本剤投与後25.2 KA-Uへと上昇したが，本症例も追跡不能であったために本剤との因果関係は不明であった。なおCase 23の血清GOT値は本剤投与前に異常値を示していたが，投与後には正常値になった。腎臓への影響は，検尿においても，また表示したBUNおよびCreatinine値でも認められなかった。

自覚的副作用では，Case 4で，点滴静注時に穿刺部の血管痛がみられたが，点滴静注終了後は消失し，本剤を中止するまでにはいたらなかった。

IV. 考察

近年のセフェム系抗生物質の開発はめざましく，主として7-aminocephalosporanic acid（7-ACA）の3位あるいは7位の側鎖を置換することにより，より秀でたものが開発されてきた。今回検討を加えたCPMも，3位側鎖にはtetrazole環をもち，7位側鎖にはhydroxypyridine環を有する注射用のセフェム系抗生物質として開発された。本剤の抗菌力は，現在までの諸施設よりの報告では，グラム陽性菌に対しては，CEZより劣り，Cefoperazone（CPZ）と同程度である。しかしながら，グラム陰性菌についてはCEZより優れ，特に*Pseudomonas*属に対して良好な抗菌力を示している。さらに本剤は，ヒトに静脈内投与した場合の血中濃度は既存のセフェム系抗生物質よりも高く，そのうえ生物学的半減期は4～5時間と長く，しかも連続投与による蓄積性はみられないという特徴を有する[1~3]。

今回，著者らは4例を対象に，1g 1時間点滴静注時における本剤の血清中濃度および尿中回収率を測定するとともに，喀痰移行濃度をも検討した。血清中濃度は，点滴開始後3時間においても41.2～144 μg/mlと高値を示したが，個人による血清中濃度のバラツキの原因は不明であった。また，尿中回収率は，4時間までがいずれも10%以下で，明らかに胆汁排泄型であることを示した。喀痰中濃度は投与開始6時間まで測定したがいずれ

Table 4 Clinical laboratory findings before and after administration of CPM

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KA-U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B*	398	4,000	28.0	21	9	5.4	11.0	1.0
	A								
2	B	335	5,400	9.1	26	14	7.1	33.2	1.0
	A								
3	B	465	12,600	32.6	17	14	7.3	17.2	0.9
	A	486	9,600	48.6	21	19	8.0	18.0	0.9
4	B	389	8,000	26.2	26	9	7.1	13.7	0.7
	A	427	5,400	29.9	30	19	6.2	8.8	0.9
5	B	483	6,900	39.5	27	23	10.8	14.3	1.1
	A	477	15,800	30.0	30	28	9.7		
6	B	520	8,900	12.2	17	14	9.1	15.4	1.5
	A	502	11,300	25.1	17	7	6.9	16.7	1.6
7	B	402	9,700	31.4	33	24	17.6	21.6	1.0
	A	441	7,800	44.8	54	36	17.1	20.6	1.1
8	B	436	8,700		23	19	5.8	15.0	1.0
	A	409	7,700	26.6	21	14	5.4		
9	B	494	7,400	22.0	18	10	4.0	22.0	0.6
	A	480	7,300	23.0	20	10	3.7	17.0	0.8
10	B	298	11,800	29.2	33	20	10.3	17	1.3
	A	347	10,100	34.4	29	9	6.7	12	1.1
11	B	530	9,100	40.3	19	9	6.4	15	1.0
	A	479	4,600	41.1	24	10	6.2	12	1.1
12	B	390	11,400		28	15	5.1	11	1.1
	A	370	6,900	28.4	18	21	6.3	20	
13	B	546	14,700	34.7	12	6	14.9	11	0.7
	A	466	7,800	43.8	22	19	12.5	10	1.1
14	B	271	11,200	37.4	22	14	8.0	18	1.2
	A	326	7,200	34.7	28	11	7.7	11	1.0
15	B	402	16,300	30.2	23	15	7.2	10	0.8
	A	362	6,600	21.0	38	16	6.3	10	1.1
16	B	512	7,600	38.9	33	27	6.2	16	0.9
	A	483	4,100	28.5	31	18	6.5	14	1.2
17	B	405	8,600		29	26	9.1	42.2	2.0
	A	405	6,800		35	32	25.2	22.9	1.6
18	B	360	9,500		29	20	15.3	20.0	1.4
	A	370	5,500		29	27	12.7	18.1	1.2
19	B	390	8,100		35	32	12.1	32.3	1.8
	A		,		34	30	9.9	27.8	1.4
20	B	425	5,600		45	35	6.1	8.5	0.9
	A	445	6,200						
21	B	271	7,600	22.0	17	6	7.4	15	1.1
	A	229	5,500	18.1	24	10	11.4	9	1.2
22	B	510	9,200	52.4	16	14	3.2	18	1.0
	A	476	8,300	49.9	27	26	5.3	14	0.7
23	B	460	25,000	34.5	80	19	3.8	15	0.9
	A	410	7,200	30.3	23	14	3.5	15	0.8

* B: Before, A: After

も 1 μg/ml 以下の低値で，血中濃度あるいは炎症所見との相関も認められなかった。この理由はさだかではないが，症例が安定期の慢性気管支炎あるいは気管支拡張症を対象としたため，供試喀痰が少量で，かつ唾液の混入がより多かったためではないかと考えられた。

23 例の呼吸器感染症に本剤の投与を行ない，56.5% の有効率を得た。また副作用として，肝機能異常，好酸球増多および血管痛がみられた。肝機能異常例はその後の追跡をしていないので本剤との関連は不明であるが，好酸球増多および血管痛は，本剤の投与後に消失した。

最近，第3世代のセフェム系抗生物質を中心として種々の検討が進み，すでに，新しく Cefoperazone, Cefotaxime, Ceftizoxime および Latamoxef[7]の4種の第3世代セフェム剤が臨床に供されている。これらの抗生剤の臨床成績と比較して，今回の著者らの検討ではあまり高い臨床有効率は得られなかった。しかし，本剤が緑膿菌に対して強い抗菌力をもち，血中濃度が高く，血中持続時間も長いということを考えあわせれば，特に緑膿菌感染症に対して有用性が期待できるのではないかと推察される。

文　献

1) KOMATSU, T.; T. OKUDA, H. NOGUCHI, M. FUKASAWA, K. YANO, M. KATO & S. MITSUHASI: 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) 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
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 29: 76～79, 1981
5) 松本慶蔵，宇塚良夫，永武　毅，野口行雄，鈴木寛：喀痰内細菌叢定量培養法——≧10^7/ml の意義——日胸疾会誌 16: 77～89, 1978
6) 西岡きよ：喀痰定量培養とその簡易化。衛生検査 26: 452～456, 1977
7) 西本幸男，山木戸道郎，桑原正雄，渡辺　隆：呼吸器感染症における 6059-S の臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-7): 523～529, 1980

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEFPIRAMIDE (SM-1652)

YUKIO NISHIMOTO and MICHIO YAMAKIDO
The Second Department of Internal Medicine,
Hiroshima University, School of Medicine

TAKASHI WATANABE and FUMIAKI TSUKIYAMA
Department of Bacteriology,
Hiroshima University, School of Medicine

In laboratory and clinical studies of cefpiramide (CPM, SM-1652), a new developed injectable antibiotics, the following results were obtained.

1) Antibacterial activities

Against *Enterobacter* sp., *S. marcescens* and *P. aeruginosa*, cefpiramide had more dominant antibacterial activity than cefazolin. But against *E. coli* and *Klebsiella* sp., cefpiramide had somewhat less activity than cefazolin.

2) Serum levels and urinary excretions

Serum concentrations of cefpiramide were measured in 4 patients, given 1 g of cefpiramide by an one-hour d. i. v. infusion. The peak level was 66.7～337 μg/ml at the end of the infusion, thereafter the level declined slowly. Urinary excretion rates were less than 10% during 4 hours after the beginning of the injection.

3) Concentration in sputa

The concentrations of cefpiramide in sputa were measured during 6 hours in 4 patients, given 1 g of cefpiramide by an one-hour d. i. v. infusion. The peak levels were 0.53～0.81 μg/ml.

4) Clinical results on respiratory tract infections

Cefpiramide was administered intravenously for 4～22 days at a daily dose of 1～2 g to 23 cases with respiratory tract infections. Excellent results were obtained in 4 cases, good in 9 cases, fair in 7 cases and poor in 3 cases. As side effect, angialgia was noted in one. As abnormal clinical laboratory data, slight abnormal hepatic functions in 2 cases and slight eosinophilia in one case were noted.