

高齢者における気道感染症に対する Cefpiramide (SM-1652) の使用経験

西村 みつゑ・早川 幹夫

小野田赤十字病院内科

- 1) 62歳から86歳にわたる高齢者の気道感染症患者に対し、新しい cephalosporin 系抗生物質である Cefpiramide (CPM, SM-1652) の臨床的評価を試みた。
- 2) 肺炎8例、汎細気管支炎2例、慢性気管支炎の急性増悪3例に対し、全例に優れた臨床的改善が認められた。
- 3) 細菌学的効果では起炎菌と思われる分離菌の検出された9例中、完全除菌3例、減少3例、菌交代2例、不変1例であった。
- 4) 副作用は毎投与直後の悪心1例、食欲不振1例、本剤に起因すると思われる発疹1例、肛門周囲炎が2例に認められた。
- 5) 臨床検査で1例に一過性の腎障害と思われる変化を認めた以外、特に異常と思われる変化を認めなかった。
- 6) 本剤は高齢者気道感染症に対し、一応試みるべき有用性ありと考える。

1941年にペニシリンが初めて実用化されて以来、数多くの抗生物質が臨床の場に登場し、感染症の問題は遠からず解決されるものと信じられてきた。しかし、近年抗生物質の多用や人口の高齢化、抗腫瘍剤の進歩、ステロイド剤の使用などともなっており、ペニシリン耐性菌の出現、グラム陰性桿菌感染症あるいは非発酵性菌に代表される環境汚染菌感染などの問題がクローズアップされるなど、感染症そのものも大きく変貌しつつあり、これに対応する抗生物質の研究開発にもまた目ざましいものがある。

その中で、今日、抗生物質の主流をなすものは β -lactam 系のものであり、なかでも cephem 系には優れた特性を有する誘導体が数多く開発され、注目されている。

山之内製薬および住友化学工業によって共同開発された cephem 系抗生物質、Cefpinamide (CPM, SM-1652) は 1) グラム陽性、陰性にわたる広い抗菌スペクトラムをもつばかりでなく、有効な抗菌剤の少ない緑膿菌に対し強力な抗菌活性を有している。2) 各種 β -lactam 耐性菌の産生する β -lactamase に対してかなり安定である。3) 血中濃度持続時間が長く、one shot 静注後の β -phase における $t_{1/2}$ が 4~5 時間にもおよび、1g 1 回投与で 24 時間後でもなお有効血中濃度を維持出来る、など極めてすぐれた抗生物質である¹⁾。

一方、最近増加している高齢者の気道感染症患者では、高齢による免疫力の低下、気道感染の原因となった基礎疾患や合併症のため難治性のものが多いことが知ら

れている。

われわれは今回、これら高齢者肺炎および気管支炎患者に Cefpiramide による治験をおこない、良好な結果を得たのでその成績を報告する。

I. 対象症例および用法・用量

対象症例は昭和 55 年 11 月より 56 年 3 月まで当院内科で治療を受けた患者 13 例で、男性 9 例、女性 4 例、年齢は 62 歳~86 歳に亘っている。

疾患別にみると肺炎 8 例、汎細気管支炎 2 例、慢性気管支炎の急性増悪 3 例であった。

症例 4 を除き、投与前後にマイコプラズマ CF 抗体の測定を行ったが全例陰性であった。症例 12 を除き、他はすべて気管支拡張症、その他感染誘発の原因と考えられる基礎疾患を有していた。

全例に、投与開始に先立って CPM の皮内反応テストを行い、その陰性を確認した。

CPM の投与は、1 日 1 回、1g、one shot 静注により行った。投与期間は 7 日間 4 例、13 日間 1 例、14 日間 8 例であった。

投与開始前に患者の喀痰より分離された起炎菌は、*K. pneumoniae* および *S. marcescens* 1 例、*S. aureus* 1 例、*K. pneumoniae* 2 例、*S. pneumoniae* 2 例、*E. coli* 2 例、*S. liquefaciens* 1 例であった。

II. 臨床成績 (Table 1)

臨床効果判定はレ線像、白血球数、赤沈、CRP 値の他、咳嗽、喀痰量および有熱例では熱型の推移により行った。主治医による臨床効果判定では肺炎の 8 例中、著効 3

Table 1 Clinical effect of CPM

No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dosage			Isolated organisms			Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect		
				Daily dose (g)	Days	Total dose	Route	Before	Count				After	Count
1	70 F	Interstitial pneumonia Bronchitis	Bronchiectasis	1.0 × 1	14	14	I. V	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i>	+++ +++	<i>S. marcescens</i>	++	Decreased	Excellent	None
2	81 F	Pneumonia	Bronchiectasis Bronchial asthma	1.0 × 1	14	14	I. V.	<i>S. aureus</i>		<i>K. pneumoniae</i>		Replaced	Good	BUN ↑
3	70 M	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	1.0 × 1	7	7	I. V.	N. F.		N. F.		Unknown	Good	None
4	74 M	Bronchopneumonia	Interstitial pneumonia	1.0 × 1	13	13	I. V					Unknown	Good	None
5	79 M	Panbronchiolitis	Chronic bronchitis	1.0 × 1	7	7	I. V.	<i>K. pneumoniae</i>	+++	<i>K. pneumoniae</i>	++	Decreased	Excellent	None
6	69 M	Aggravation of chronic bronchitis	Chronic bronchitis Lung tuberculosis	1.0 × 1	14	14	I. V.	<i>S. pneumoniae</i>	+++	—		Disappeared	Excellent	None
7	63 M	Acute pneumonia	Bronchiectasis	1.0 × 1	14	14	I. V	N. F.		N. F.		Unknown	Good	None
8	62 F	Chronic bronchitis Interstitial pneumonia	Cachexy	1.0 × 1	14	14	I. V	<i>E. coli</i>	+++	<i>E. coli</i>	+++	Unchanged	Good	Nausea Periproctitis
9	76 F	Diffuse panbronchiolitis	Cerebral arteriosclerosis	1.0 × 1	7	7	I. V	<i>S. liquefaciens</i>	+++	<i>S. liquefaciens</i>	+	Decreased	Good	None
10	80 M	Acute pneumonia	Bronchiectasis	1.0 × 1	14	14	I. V	<i>S. pneumoniae</i>	+++	—		Disappeared	Excellent	Anorexia Rash Periproctitis
11	66 M	Aggravation of chronic bronchitis	Diabetes mellitus	1.0 × 1	14	14	I. V	<i>K. pneumoniae</i>	++	—		Disappeared	Excellent	None
12	86 M	Acute pneumonia		1.0 × 1	14	14	I. V					Unknown	Excellent	None
13	70 M	Acute pneumonia	Lung tuberculosis	1.0 × 1	7	7	I. V.	<i>E. coli</i>	+++	<i>K. pneumoniae</i>	++	Replaced	Good	None

N.F. : Normal flora.

Table 2 Laboratory findings before and after administration of CPM

No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Ht (%)	Hb (g/dl)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	WBC differential			Pit ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (KAU)	T.Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	Urine		Coombs test	Antibody titer for <i>Mycoplasma</i> <i>penneumoniae</i>
					Eosino.	Baso.	Neutro.								Lympho.	Mono.		
1	B*	433	40.8	14,600	0	1.5	52.0	43.0	3.5	24	12	8.6	0.63	23.0	0.8	-	-	-
	A*	403	40.8	7,100	1.0	3.5	35.0	57.0	3.5	29	20	8.4	0.50	14.4	0.9	-	-	-
2	B	420	39.1	6,600	1.0	1.5	51.5	43.5	2.5	17	12	7.4	0.35	18.3	1.1	-	-	-
	A	482	43.5	4,900	0	2.0	44.0	54.0	0	19	9	8.2	0.36	34.1	1.2	-	-	-
3	B	450	44.0	10,400	0.5	1.0	57.0	35.5	6.0	11	6	6.9	0.30	14.8	0.8	-	-	-
	A	435	40.5	8,000	2.0	4.0	51.5	40.5	2.0	27	24	9.7	0.27	9.8	1.0	-	-	-
4	B	434	41.2	6,000	1.0	1.5	45.0	49.0	3.5	38	17	7.0	0.39	13.7	0.8	-	-	-
	A	438	41.2	6,800	1.0	1.5	43.0	51.5	3.0	50	23	7.1	0.39	18.5	1.1	-	-	-
5	B	442	43.0	8,900	0.5	1.5	70.5	26.0	1.5	18	6	7.2	0.50	15.4	0.8	-	-	-
	A	439	43.4	5,900	1.0	1.5	56.5	38.0	3.0	13	4	5.0	0.43	13.6	0.6	-	-	-
6	B	498	49.2	5,300	0	0.5	63.0	33.5	3.0	15	3	5.2	0.40	10.6	0.9	-	-	-
	A	524	52.9	6,200	1.0	5.5	44.0	47.0	3.0	22	4	5.7	0.61	11.4	0.9	-	-	-
7	B	422	41.9	5,900	0.5	4.5	47.0	46.0	2.0	19	12	6.9	0.41	10.6	0.9	-	-	-
	A	446	43.2	5,200	0.5	3.0	46.0	40.5	10.0	27	19	7.6	0.68	9.3	1.2	-	-	-
8	B	470	45.2	7,200	0.5	1.5	37.5	59.0	1.5	31	13	10.1	0.43	19.6	1.0	-	-	-
	A	440	44.0	7,400	0	3.5	41.5	51.5	3.5	39	20	9.3	0.34	13.5	1.0	-	-	-
9	B	459	44.2	6,700	0.5	1.5	47.5	48.5	2.0	29	16	8.0	0.55	19.0	0.8	-	-	-
	A	442	44.0	5,500	0.5	1.5	47.5	48.5	2.0	18	8	7.0	0.55	22.8	1.0	-	-	-
10	B	430	43.0	23,900	0	0	88.0	8.5	3.5	42	22	8.9	0.49	22.6	1.4	-	-	-
	A	430	41.7	6,100	0.5	6.5	77.5	14.5	1.0	41	13	8.0	0.49	19.4	1.3	-	-	-
11	B	492	42.5	9,600	0.5	0.5	65.0	29.5	3.5	17	9	8.8	0.80	9.3	1.1	+++	+	-
	A	504	44.0	7,900	1.0	2.0	65.0	29.0	3.0	18	13	6.2	0.30	12.2	0.7	+	+	-
12	B	331	30.7	7,900	1.0	0.5	20.0	74.0	4.5	21	8	7.5	0.29	12.6	0.8	-	-	-
	A	361	35.9	6,400	0.5	4.5	37.5	55.0	2.5	28	12	7.8	0.38	18.8	1.1	-	-	-
13	B	478	44.2	17,500	0	0	63	12.5	1.5	31	23	4.1	0.50	38.9	1.7	+	-	-
	A	425	40.2	13,500	0.5	3.5	66.5	25.0	4.5	17	8	3.8	0.35	30.3	1.2	+	-	-

* B : Before, A : After

例、有効5例、汎細気管支炎の2例中、著効1例、有効1例、慢性気管支炎の急性増悪3例中、著効2例、有効1例で、これを総括すると著効6例、有効7例、無効なしと、きわめて良好な成績が得られた。

レ線所見では、8例の肺炎のうち、陰影の完全または殆んど消失したものの4例、やや改善または不変4例であった。後者の4例のうち、2例は間質性肺炎であったこと、残る2例は基礎疾患として結核あるいは間質性肺炎が存在していたことなどが関係しているのではないかと思われる。また、気管支炎の5例は、レ線所見による判定は困難であった。

細菌学的効果についてみると、起炎菌と思われる分離菌の得られた9例中、陰性化3例、減少3例、菌交代2例、不変1例で、菌交代例では *S. aureus* および *E. coli* より *K. pneumoniae* へ各1例、また不変の1例は、*E. coli* 検出例で、その CPM に対する MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

本剤投与により発現したと思われる副作用の見られた症例は次の3例である。

1例は CPM 投与直後に毎回悪心を訴え、投与開始後4日目より肛門周囲炎が発現した。

1例は投与7日目より肛門周囲炎、12日目より全身に痒疹を伴う多型滲出性紅斑様発疹を生じた。これらは副腎皮質ステロイドおよび抗ヒスタミン剤の内服により5日後には消退した。なお、本例では、投与中および投与終了後に軽度の好酸球増多をみとめ、投与終了後3ヶ月目におこなった CPM 皮内反応テストは強陽性であった。

残る1例は後述の腎機能障害発現が疑われた症例2である。全例に投与前、投与終了時、一部には投与中に赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率、血小板数、S-GOT、S-GPT、Al-P、ビリルビン（総、直接）、BUN、血清クレアチニン、尿蛋白、尿酸、ウロビリノーゲン、クームス試験（直接、間接）の測定をおこなった。

主な検査項目の成績を Table 2 に示す。

前記副作用と考えられた症例2では、投与前 BUN 18.3mg/dl、PSP 15分値 16.8、2時間値 52.8% であったが、投与終了時 BUN 34.1mg/dl、PSP 15分値 0、2時間値 22% と腎障害を思わせる値となったが、投与終了後、約1ヶ月では BUN は投与前の値に復した。

この1例を除き、全例に血液像、肝機能、腎機能、その他の検査での異常は認められなかった。

III. 考 察

人口の高齢化とともに、高齢者の感染症も増加傾向にあり、感染症としての様相や、感染菌の種類も若年者と

はことなるため、その対応は早急に検討されなければならない。

われわれも、日常、諸種の基礎疾患を有する高齢者患者の再発をくり返す気道感染症に対する薬剤の選択に悩まされる場合が多い。そこで、今回、新しく開発された Cephalosporin 系抗生物質である CPM がこれら高齢者の気道感染症に対し、どのような作用をもつか、また臨床的に選択できる薬剤であるかどうかなど、その評価を目的として治験を行なった。

治療による印象は、咳嗽、喀痰量の減少、消失などの自覚症状や理学的所見の好転、白血球数、あるいは CRP など血液検査値の改善、即ち炎症所見改善には極めて優れた評価が得られたにもかかわらず、症例によってはレ線像が必ずしも検査値の改善と平行しない例が認められた。このことは発症以前から存在していたレ線所見の異常や陰影吸収の遅延など高齢者気道感染症の経過をみる上で今後更に検討を要するものと考ええる。

細菌学的効果についてみても、分離菌が得られた9例中、完全除菌例は3例のみであり、反対に菌数の減少のみ、あるいは菌交代例が5例もあるということは、再発予防に対する対策など高齢者感染症に対する本剤の投与量、投与期間などについて、更に検討する必要がある。

副作用；投与直後、悪心を訴えた1例は、過去に鎮痛剤による胃潰瘍の穿孔で胃切除を受けた既応があり、薬剤投与の影響を受けやすいものと考ええる。他の1例に一過性の食欲不振が認められたが、肺炎の部分症と區別出来なかった。

肛門周囲炎が2例に認められた。抗生物質投与時に肛門周囲炎がしばしば生ずるが、これは一般に消化管内の菌交代現象によるカンジダ増殖により好発するといわれる。高齢者に対する抗生物質投与時には、これらの点にも特に留意する必要があるだろう。

発疹の見られた1例は、投与中から軽度の好酸球増多が認められ、投与終了後、約3ヶ月後の CPM 皮内反応が陽性であったことから、本剤による薬疹と推定された。

1例をのぞき本剤投与による臨床検査値の変化は認められなかった。その1例は投与後 BUN 上昇、PSP テストの悪化が認められ、一過性の腎障害出現が疑われた。一般に高齢者では腎機能の低下が見られるので、本剤だけでなく、薬剤投与にあたっては血中への貯溜や腎障害性について十分に配慮する必要がある。

以上、高齢者の気道感染症に CPM を投与し、すみやかに自覚症状の好転や炎症所見の改善がみられ、同時に、胸部レ線所見の改善例も認められたので、これらの疾患に対して有用性の高い抗生物質であると考ええる。

文 献

シンポジウムⅡ。SM-1652, 広島, 1981

1) 第 29 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬

CLINICAL EXPERIENCE ON CEFPIRAMIDE (SM-1652) IN AGED PATIENTS WITH RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MITSUE NISHIMURA and MIKIO HAYAKAWA

Department of Internal Medicine, Onoda Red Cross Hospital

We conducted a clinical evaluation of cefpiramide (CPM, SM-1652), a new cephalosporin-type antibiotic, on aged patients ranging in ages from 62 to 86 who were suffering from respiratory tract infections.

1. Marked clinical improvements were observed in all patients including 8 cases of pneumonia, 2 cases of panbronchiolitis and 3 cases of acute aggravation of chronic bronchitis.
2. Bacteriological efficacy was examined in 9 patients and found disappeared in 3 cases, decreased in 3 cases, replaced in 2 cases and unchanged in 1 case.
3. Side effects were observed in 2 cases, including 1 case of nausea directly after each administration and periproctitis, and 1 case of anorexia, rash and periproctitis.
4. On the clinical laboratory tests, no abnormalities were observed except for one case of transient elevation of BUN.

Cefpiramide is considered to be useful in treating respiratory tract infections in aged patients.