

## Cefpiramide (SM-1652) の基礎的・臨床的検討

沢江 義郎・岡田 薫・柳瀬 敏幸

九州大学第一内科, 医療技術短大部

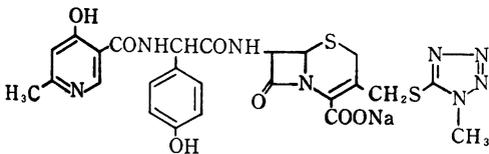
新しく開発された注射用 cephalosporin 系抗生物質である Cefpiramide (CPM, SM-1652) について, 基礎的・臨床的検討を行なった。

Cefpiramide の臨床分離菌に対する抗菌力を, 接種菌量が  $10^6$  cells/ml のときの MIC が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下のものの占める割合でみると, *S. aureus* 82%, *S. faecalis* 30%, *E. coli* 78%, *K. pneumoniae* 85%, *Enterobacter* sp. 85%, *S. marcescens* 22%, *Proteus* sp. 77%, *P. aeruginosa* 95% であった。しかも, その多くは  $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  であった。これらの成績を同時に測定した Cefazolin の MIC と比べると, *S. aureus* については劣るが, 他の菌種には同等ないし優れており, Cefmetazole とは *S. faecalis*, *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa* などで優っていた。また, Cefoperazone と比べると, *P. aeruginosa* で優っていたものの, 他の菌種ではかなり劣っていた。中等度腎不全例で Cefpiramide 0.5g, 1 時間点滴静注時の血中濃度は, 点滴終了 20 分後  $100 \mu\text{g/ml}$ , 3 時間後  $55 \mu\text{g/ml}$ , 12 時間  $22.5 \mu\text{g/ml}$  で, ピーク値は健常人と等しかったが, 排泄が遅延していた。

呼吸器感染症 5 例, 尿路感染症 6 例, 術後創感染症 1 例の合計 12 例に, Cefpiramide 1 日 1~4g, 4~41 日間使用し, 著効 2 例, 有効 7 例, やや有効 2 例, 無効 1 例であった。副作用として, 1 例にてんかん様けいれんがみられ, GOT, GPT 上昇が 1 例にみられた。

新しく開発された cephalosporin 系抗生物質である Cefpiramide (CPM, SM-1652) は Fig. 1 のような構造をしており, 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) の 7 位側鎖に hydroxypyridine 環を有し, 3 位側鎖には tetrazole 環をもったものである。そのために, 抗菌力はグラム陽性菌からグラム陰性菌までの広域性で, *Pseudomonas* 属にも優れたものをもっているといわれている<sup>1-2)</sup>。また, 注射による投与しかないが, その血中濃度の生物学的半減時間は 4~5 時間と長く, しかも胆汁排泄型のものであるといった, 従来の cephem 系にない性質をもっているといわれている<sup>1)3)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of CPM



われわれも, この CPM について, 臨床分離菌に対する抗菌力, 血中濃度, 臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無など, 基礎的, 臨床的検討を行なったので報告する。

## I. 材料および方法

## 1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の尿, 胆汁, 喀痰, 咽頭粘液, 血液などの臨床材料から, 主として昭和 54 年 4 月から昭和 56 年 3 月までの間に分離された *S. aureus* 17 株, *S. faecalis* 10 株, *E. coli* 27 株, *K. pneumoniae* 27 株, *Enterobacter* sp. 26 株 (*E. cloacae* 18 株, *E. aerogenes* 8 株), *S. marcescens* 9 株, *Proteus* sp. 26 株 (*P. mirabilis* 20 株, *P. vulgaris* 5 株, *P. morgani* 1 株), *P. aeruginosa* 20 株について, 日本化学療法学会標準法により CPM の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また, 同時に測定した Cefoperazone (CPZ), Cefmetazole (CMZ), Cefazolin (CEZ) の MIC と比較した。なお, 測定培地にはハートインフュージョン培地 (栄研) を使用し, 接種菌液はトリプトトリブイオン (栄研) による一夜増菌培養液を滅菌生理食塩液で 100 倍希釈したもの ( $10^6$  cells/ml と表示) を用いた。

## 2. 血中濃度測定

腎不全症例 (H. K., 62 歳, 主婦, BUN 43mg/dl, 血清 creatinine 4.5 mg/dl, Ccr 9.4 ml/min, PSP 15 分 2.5%, 120 分 26.0%) で, CPM 連続投与による副作用の出現が考えられたため, CPM の血中濃度を測定した。CPM 0.5g をソリタ T-3 液 200ml に溶解し, 1

時間かけて、1日朝夕の2回点滴静注したが、41日目の朝の最後の CPM 0.5g を点滴静注後 20 分、1、2、3、12 時間および 14 日後に約 5ml 採血した。血液は血清分離して CPM 濃度測定まで  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存した。

CPM の血中濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法により施行した。すなわち、感受性ディスク用寒天培地 (栄研, pH 7.4) に、*B. subtilis* の芽胞を  $1.9 \times 10^5$  cells/ml 含ませた測定培地を用い、標準曲線の作成には pH 7.0, 1/15 M リン酸緩衝液 (PBS) で 5 倍に希釈したコンセーラ (日水) を使用した。また、検査血清も同じ PBS で 5 倍に希釈して測定した。

### 3. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科および関連病院内科に入院中の呼吸器感染症 5 例 (肺炎 3 例, 気管支炎 1 例, 扁桃炎 1 例), 尿路感染症 6 例 (腎盂腎炎 1 例, 膀胱周囲膿瘍 1 例, 膀胱炎 4 例), 術後創感染症 1 例の合計 12 例に、CPM を 1 日 1.0~4.0g, 4~41 日間使用し、そのときの臨床効果と副作用の有無を検討した。

投与方法は多くの症例で点滴静注によったが、なかには静注で行なった。すなわち、CPM 0.5~1.0g をソリタ T-3 液 200ml, 2g を 500ml に溶解し、1 時間かけて朝夕の 2 回に点滴静注した。また、静注の場合は CPM 1.0g を生理食塩液 20ml に溶解し、5 分かけてゆっくり静注した。例外として 1 例で、CPM 1.0g を生理食塩液 5ml に溶解して筋注した。

臨床効果判定は、解熱などの全身状態の改善と、局所炎症所見ならびに起炎菌の消失、および検査成績の改善によった。すなわち、解熱がみられ、局所炎症所見の改善、起炎菌の消失、CRP の陰性化、白血球増多の改善、

赤沈値の正常化などの認められたものを「有効」とし、特に 1 週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。解熱などの全身状態および局所炎症所見の改善はみられたが、検査成績の完全な正常化がみられなかったときや、薬剤の中止により直ちに再燃がみられたものを「やや有効」、解熱せず臨床症状および検査成績の改善が認められなかったものを「無効」とした。また、基礎疾患のために状況の変化を明らかにつかめなかったときや、薬剤の適応を誤ったときは「判定不能」とした。

起炎菌の消長については、「菌消失」、「菌減少」、「菌消失せず」、「菌交代」といった細菌学的効果を併記した。

副作用の有無については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その変化の有無を検討した。

## II. 成績

### 1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株について、接種菌量がおおよそ  $10^6$  cells/ml のときの CPM の MIC を測定し、同時に測定した CPZ, CMZ, CEZ の MIC と比較した。

*S. aureus* 17 株では、Table 1 のように、CPM は 1.56 および  $3.13 \mu\text{g/ml}$  が 6 株ずつで、合計 12 株 (71%) と多く、次いで  $25 \mu\text{g/ml}$  が 3 株 (18%) でもう一つの小さい山を作っていたが、残りは  $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  で、 $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下は 14 株 (82%) であった。CPZ は 11 株 (65%) が  $3.13 \mu\text{g/ml}$  にあり、 $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  が 13 株 (76%) で、他は  $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  となっており、CPM の方がごくわずかに優れた抗菌力であった。CMZ は 12 株 (71%) が  $1.56 \mu\text{g/ml}$  で、4 株 (23%) が  $6.25 \mu\text{g/ml}$  残りの 1 株は  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であり、CPM がや

Table 1 Susceptibility of *S. aureus* (17 strains) to CPM, CPZ, CMZ and CEZ

Drug	Inoculum size: $10^6$ cells/ml											
	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CPM					6 (35)	6 (71)	1 (76)	1 (82)	3 (100)			
CPZ					1 (6)	11 (71)	1 (76)		2 (88)	2 (100)		
CMZ					12 (71)		4 (94)					1 (100)
CEZ			11 (65)	2 (76)		4 (100)						

( ): Cumulative percent

や劣る成績であった。CEZ は 11 株 (65%) が  $0.39\mu\text{g/ml}$ 、17 株すべてが  $3.13\mu\text{g/ml}$  以下と優れており、CPM が 2~3 段階劣っていた。

*S. faecalis* 10 株では、Table 2 のように、3 株 (30%) が  $12.5\mu\text{g/ml}$  で、残りの 7 株が  $25\mu\text{g/ml}$  であった。CPZ はすべてが  $25\sim 50\mu\text{g/ml}$  であり、CPM が 1 段階優れた成績であった。CMZ はすべて  $100\mu\text{g/ml}$  以上であり、劣っていた。CEZ は 7 株 (70%) が  $12.5\mu\text{g/ml}$  であり、2 株が  $25\mu\text{g/ml}$ 、1 株が  $100\mu\text{g/ml}$  以上で、CPM がわずかに劣るものの、高度耐性菌が認められなかった。

*E. coli* 27 株では、Table 3 のように、CPM は  $12.5\mu\text{g/ml}$  以下は 21 株 (78%) であり、 $1.56\mu\text{g/ml}$  が 9 株 (33%) と最も多く、17 株 (63%) は  $0.78\sim 3.13\mu\text{g/ml}$  であった。しかし、 $100\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性菌が 2 株 (8%) 認められた。CPZ は  $100\mu\text{g/ml}$  以上の 1 株を除いて、すべて  $12.5\mu\text{g/ml}$  以下であり、しかも  $0.39\mu\text{g/ml}$  以下が 19 株 (70%) と優れており、CPM

が 3~4 段階劣っていた。CMZ はすべて  $12.5\mu\text{g/ml}$  以下で、24 株 (89%) は  $0.39\sim 1.56\mu\text{g/ml}$  であり、CPM の方が劣っていた。CEZ は  $12.5\mu\text{g/ml}$  以下は 25 株 (93%) で、多くが  $1.56\sim 3.13\mu\text{g/ml}$  であり、CPM は MIC の 1 段階小さいものもあったが、耐性菌が多いことで劣っていた。

*K. pneumoniae* 27 株では、Table 4 のように、 $12.5\mu\text{g/ml}$  以下は 23 株 (85%) で、多くが  $1.56\sim 6.25\mu\text{g/ml}$  であった。また、 $100\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌が 2 株 (8%) 認められた。CPZ は 25 株 (93%) が  $12.5\mu\text{g/ml}$  以下で、その多くが  $0.20\sim 0.78\mu\text{g/ml}$  と優れた抗菌力であった。しかし、 $50\mu\text{g/ml}$  と  $100\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌が 1 株ずつ認められた。そこで、CPM は CPZ より 3 段階劣る抗菌力であった。CMZ は  $12.5\mu\text{g/ml}$  以下は 23 株 (85%) で、7 株 (26%) が  $0.78\mu\text{g/ml}$ 、11 株 (41%) が  $3.13\mu\text{g/ml}$  であり、CPM がやや劣っていた。CEZ は  $12.5\mu\text{g/ml}$  以下が 22 株 (81%) で、多くが  $1.56\mu\text{g/ml}$  であり、CPM とは大差のないもので

Table 2 Susceptibility of *S. faecalis* (10 strains) to CPM, CPZ, CMZ and CEZ

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CPM								3 (30)	7 (100)			
CPZ									6 (60)	4 (100)		
CMZ												10 (100)
CEZ								7 (70)	2 (90)			1 (100)

( ): Cumulative percent

Table 3 Susceptibility of *E. coli* (27 strains) to CPM, CPZ, CMZ and CEZ

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CPM		1 (4)		3 (15)	9 (48)	5 (67)	2 (74)	1 (78)	2 (85)	2 (93)		2 (100)
CPZ	7 (26)	6 (48)	6 (70)	1 (74)	2 (81)	2 (89)	1 (93)	1 (96)				1 (100)
CMZ			1 (4)	9 (37)	14 (89)		1 (93)	2 (100)				
CEZ				1 (4)	10 (52)	8 (70)	1 (74)	5 (93)	2 (100)			

( ): Cumulative percent

あった。

*Enterobacter* sp. 26 株では、Table 5 のように、CPM は 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の 4 株 (15%) を除いて 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下であり、その多くは 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。CPZ は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下が 23 株 (88%) で、その多くが 0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$  で、0.10  $\mu\text{g/ml}$  以下のものもあり、100  $\mu\text{g/ml}$  以上は 1 株にすぎず、CPM が 3~4 段階劣る抗菌力であった。CMZ, CEZ は 6.25 ないし 12.5  $\mu\text{g/ml}$  が 1 株 (4%) しかなく、大部分が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、CPM がはるかに優れていた。

*S. marcescens* 9 株では、Table 6 のように、CPM は 2 株 (22%) が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で、50~100  $\mu\text{g/ml}$  が 5 株、100  $\mu\text{g/ml}$  以上が 2 株であった。CPZ は 8 株 (89%) が 0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に広く分布しており、100  $\mu\text{g/ml}$  以上は 1 株 (11%) にすぎず、CPM が劣っていた。CMZ は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  の 1 株以外は 25  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上で、CPM とは大差がなかった。CEZ はすべて 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、CPM が優れていた。

*Proteus* sp. 26 株では、Table 7 のように、CPM は 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  が 20 株 (77%) で、25  $\mu\text{g/ml}$  が 4 株 (15%)、100  $\mu\text{g/ml}$  以上が 2 株 (8%) であった。CPZ は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下が 23 株 (88%) で、その多くは 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり、その他も 25~50  $\mu\text{g/ml}$  で、CPM が 3 段階劣る抗菌力であった。CMZ は 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  が 23 株 (88%) で、1 株が 25  $\mu\text{g/ml}$  残りは 100  $\mu\text{g/ml}$  以上で、CPM が 2 段階劣っていた。CEZ は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下が 16 株 (62%) で、100  $\mu\text{g/ml}$  以上が 8 株 (31%) と多く、CPM の方が少し優れていた。

*P. aeruginosa* 20 株では、Table 8 のように、CPM は 19 株 (95%) が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下であり、その多くが 1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  と優れており、残りの 1 株も 100  $\mu\text{g/ml}$  であった。CPZ は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下は 16 株 (80%) で、その多くは 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であり、2 株 (10%) が 25  $\mu\text{g/ml}$ 、残りは 100  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上で、CPM の方が 1 段階強優れていた。CMZ, CEZ はすべて 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、抗菌力は認められなかった。

Table 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* (27 strains) to CPM, CPZ, CMZ and CEZ

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml

Drug	M I C ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CPM	1 (4)				4 (19)	12 (63)	4 (78)	2 (85)	1 (89)	1 (93)		2 (100)
CPZ	1 (4)	4 (19)	13 (67)	4 (81)		2 (89)		1 (93)		1 (96)		1 (100)
CMZ	1 (4)			7 (30)		11 (70)	3 (81)	1 (85)			1 (89)	3 (100)
CEZ				1 (4)	14 (56)	3 (67)		4 (81)	2 (89)			3 (100)

( ): Cumulative percent

Table 5 Susceptibility of *Enterobacter* sp. (26 strains) to CPM, CPZ, CMZ and CEZ

Inoculum size:  $10^6$  cells/ml

Drug	M I C ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CPM				1 (4)	2 (12)	6 (35)	13 (85)					4 (100)
CPZ	1 (4)	1 (8)	10 (46)	9 (81)	1 (85)			1 (88)		1 (92)	1 (96)	1 (100)
CMZ							1 (4)		1 (8)	1 (12)	1 (15)	22 (100)
CEZ								1 (4)	1 (8)	1 (12)		23 (100)

( ): Cumulative percent

Table 6 Susceptibility of *S. marcescens* (9 strains) to CPM, CPZ, CMZ and CEZInoculum size:  $10^6$  cells/ml

Drug	M I C ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CPM							2 (22)			3 (56)	2 (78)	2 (100)
CPZ				1 (11)	1 (22)	2 (44)	2 (67)	2 (89)				1 (100)
CMZ								1 (11)	3 (44)	1 (67)	1 (89)	3 (100)
CEZ												9 (100)

( ): Cumulative percent

Table 7 Susceptibility of *Proteus* sp. (26 strains) to CPM, CPZ, CMZ and CEZInoculum size:  $10^6$  cells/ml

Drug	M I C ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CPM							4 (15)	16 (77)	4 (92)			2 (100)
CPZ				6 (23)	12 (69)	3 (81)	2 (88)		2 (96)	1 (100)		
CMZ					2 (8)	17 (73)	4 (88)		1 (92)			2 (100)
CEZ						1 (4)	1 (8)	14 (62)	2 (69)			8 (100)

( ): Cumulative percent

Table 8 Susceptibility of *P. aeruginosa* (20 strains) to CPM, CPZ, CMZ and CEZInoculum size:  $10^6$  cells/ml

Drug	M I C ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CPM					9 (45)	8 (85)		2 (95)			1 (100)	
CPZ						5 (25)	11 (80)		2 (90)		1 (95)	1 (100)
CMZ												20 (100)
CEZ												20 (100)

( ): Cumulative percent

## 2. 腎不全症例の血中濃度

CPM 0.5g を 1 日 2 回, 41 日間にわたり腎不全症例に連用したところ, てんかん様いれんをきたすようになったため, その最終の点滴静注時に CPM の血中濃度を測定した。このときのコンセーラを用いた標準曲線は Fig. 2 のような良好な直線が描かれた。

CPM 0.5g, 1 時間点滴静注終了時から 20 分後の血中濃度は 100  $\mu\text{g/ml}$  であり, 1 時間後 88.5, 2 時間後 71.5, 3 時間後 55.0  $\mu\text{g/ml}$  で, その間ほぼ直線的に減少した。このとき半減時間は約 3 時間であった。さらに 12 時間後は 22.5  $\mu\text{g/ml}$  であり, 急速に排泄が遅延しており, その間の半減時間は約 7.5 時間になっていた。しかし, 14 日後に採血した血清中には, CPM は残存していなかった。これらの値を図示したのが Fig. 3 である。

## 3. 臨床効果と副作用の有無

Fig. 2 Standard curve of CPM solution by bioassay method

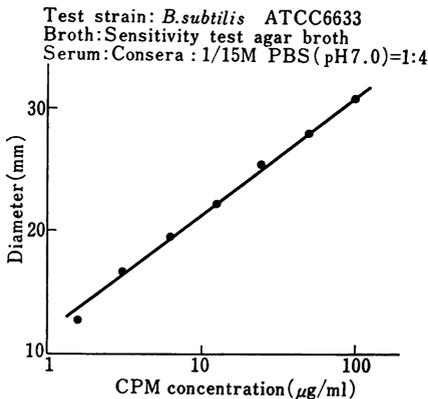
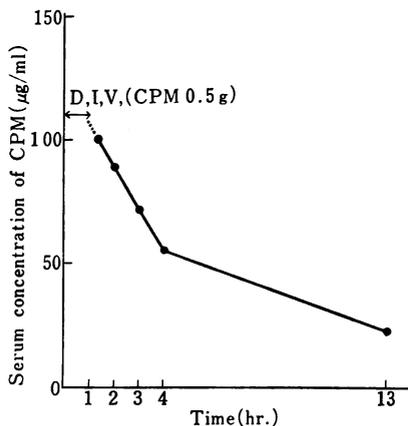


Fig. 3 Serum concentration curve of CPM in a case (H. K.)



九州大学第一内科および関連病院内科に入院中の 12 症例に CPM を使用した。

症例は Table 9 に示すように, 23 歳から 78 歳までの男子 7 名, 女子 5 名で, 50 歳以上の高齢者が大部分であった。体重は 36~70kg で, 多くは 40~50kg であった。これらは肺炎 3 例, 気管支炎 1 例, 急性扁桃炎 1 例の計 5 例の呼吸器感染症と, 腎盂腎炎 1 例, 膀胱周囲膿瘍および膀胱内癌形成 1 例, 膀胱炎 4 例の計 6 例の尿路感染症と, 1 例の胃切除術後の創感染症で, いずれの症例も何らかの基礎疾患を有するものであった。特に尿路感染症の半数は神経因性膀胱のために膀胱カテーテル留置されているもので, その他も腎結石, 尿管狭窄, 前立腺肥大などを有しており, いずれも複雑性尿路感染症であった。

起炎菌の明らかにできたものは, 呼吸器感染症では *S. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *C. neoformans*, *H. influenzae* などで, *Mycoplasma* に対する抗体の上昇がみられた例では明らかなものは検出できなかった。尿路感染症では *E. coli* が 3 例, *K. pneumoniae* が 2 例, *E. aerogenes* が 1 例に検出され, 術後感染症例も *E. coli* によるものであった。

CPM 投与前に他の化学療法剤の投与されていたものが半数の 6 例にあり, (CEZ+GM) のほかに ABPC, CEX, MINO, PPA などの内服剤が多く使用され, 無効のものであった。

CPM の使用量と投与法は, 1 日 1~4g, 4~41 日間, 朝夕 2 回に分けて, 多くは 1 時間の点滴静注によったが, 一部は静注により, 1 例は筋注によって投与された。

CPM の臨床効果は, 呼吸器感染症 5 例では著効 1 例, 有効 3 例, 無効 1 例で, 尿路感染症 6 例では有効 4 例, やや有効 2 例で, 創感染症例は著効であり, 全体の 12 例では著効 2 例, 有効 7 例, やや有効 2 例, 無効 1 例であった。そこで全体での有効率は 75%, やや有効まで入れると 92% というすぐれた値となった。

具体的に個々の症例をみると, CEX, AMPC などが無効であった急性扁桃炎 (症例 5) に CPM を使用したところ, 直ちに解熱し, 扁桃ペラークも消失し, 検査成績も改善して著効であった。*S. pneumoniae* と *C. neoformans* の検出された肺炎例 (症例 1) では, 解熱し, 喀痰中から *S. pneumoniae* は消失し, 胸部 X 線写真上で柔らかい浸潤陰影は吸収され有効であったが, *Cryptococcus* によると思われる空洞形成が残存していた。喀痰から *Enterobacter* が少数にしか検出されず, 検査成績にも炎症所見のなかったために, 後に主として心不全による変化と考えられた肺炎例 (症例 2) で

Table 9 Clinical results with CPM

Case	Age	Sex	Weight (kg)	Clinical diagnosis	Underlying disease	Causative pathogen	Preceding therapy	Dosage of CPM (g×day)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1) M. M.	63	M	43	Pneumonia	Cryptococcal meningitis	<i>S. pneumoniae</i> <i>C. neoformans</i>	—	2.0×8 (d.i.v.)	Good	Eradicated ( <i>A. hydrophila</i> )	—
2) S. D.	53	F	49	Pneumonia	Myeloma Heart failure	<i>Enterobacter</i>	—	2.0×15 (d.i.v.)	Good	Eradicated	—
3) S. I.	57	F	60	Pneumonia Candidiasis	Tuberculous meningitis	? ( <i>Candida</i> )*	CEZ 4×9 GM 0.8×4	2.0×14 (d.i.v.)	Good	Unknown	—
4) T. H.	65	M	47	Chronic bronchitis	Lung fibrosis	<i>H. influenzae</i>	MINO 0.2×7	2.0×5 (d.i.v.)	Poor	Persistent	—
5) S. N.	26	M	66	Acute tonsillitis	Chronic hepatitis	<i>H. influenzae</i>	CEX 1.0×2 AMPC 1.5×3 CVA	2.0×4 (d.i.v.)	Excellent	Eradicated	—
6) H. K.	62	F	36	Chronic pyelonephritis	Renal stone(rs) CRF	<i>E. coli</i>	—	1.0×41 (d.i.v.)	Good	Eradicated	Epilepsy
7) F. M.	23	M	51	Perinephric abscess	Crohn's dis. rs. Hydronephrosis	<i>K. pneumoniae</i>	Salazopyrin	2.0×12 (d.i.v.) 1.0×19	Fair	Eradicated	—
8) M. A.	57	M	40	Acute cystitis	Bone metastasis Urinary incontinence	<i>E. aerogenes</i>	—	4.0×9 (d.i.v.)	Good	Replaced ( <i>P. aeruginosa</i> )	—
9) G. S.	54	M	70	Acute cystitis	Liver cancer Urinary incontinence	<i>K. pneumoniae</i>	ABPC 2.0×5	2.0×5 (i.v.)	Good	Eradicated	—
10) S. I.	57	F	52	Acute cystitis	Tuberculous meningitis Urinary incontinence	<i>E. coli</i>	—	2.0×6 (i.m.)	Good	Eradicated	—
11) S. O.	78	M	52	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Prostatic hypertrophy	<i>E. coli</i>	PPA 1.5×28	2.0×6 (i.v.)	Fair	Persistent	—
12) H. T.	61	F	38	Postoperative wound infection	Gastrectomy	<i>E. coli</i>	—	1.0×4 (i.v.)	Excellent	Eradicated	—

\* *Mycoplasma* Antibody ↑

は、強心剤の併用により解熱し、肺陰影も消失した。また、*Mycoplasma* による肺炎と考えられた例（症例 3）でも、*Candida* 血症もあり、(CEZ+GM) が無効であったが、CPM 使用により 8 日目から解熱し、肺陰影の消失がみられた。この症例は結核性髄膜炎による意識障害もあり、混合感染に有効であったものと考えられた。喘息発作が頻発し、呼吸困難の著明であった肺線維症に合併した気管支炎例（症例 4）では、CRP の改善もなく無効であった。腎結石があり、慢性腎盂腎炎のために腎不全をきたしている例（症例 6）では、尿混濁が次第に改善し、CRP も陰性化して有効であった。また、右尿管狭窄があり、腎盂腎炎も考えられたクローン病に併発した膀胱周囲膿瘍の膀胱内瘻例（症例 7）では、CPM 使用により直ちに解熱し、検査成績も正常化し、尿中細菌も消失したが、経過中に原疾患による尿混濁とときどきみられ、やや有効と判定した。膀胱カテーテル留置例に合併した急性膀胱炎例（症例 8, 9, 10）では、いずれも解熱し、尿所見、CRP などの改善がみられ有効であった。しかし、前立腺肥大と糖尿病とがある慢性膀胱炎例（症例 11）では、CPM 中止により再燃しており、やや有効とした。創感染症（症例 12）では、外科的処置も加えたが、化膿薬の急速な改善があり、著効であった。

細菌学的効果としては、菌消失 8 例、菌交代 1 例、菌消失せず 2 例、不明 1 例であった。膀胱カテーテル留置例で、*P. aeruginosa* への菌交代がみられた。

副作用は 12 例中 1 例に認められた。即ち腎不全のある症例 6 で、CPM 0.5g 朝夕 2 回連用していたところ、32 日目から 3 日間にわたり 3 回のてんかん様けいれん発作をきたした。発作の持続時間は 3~5 分であった。抗てんかん剤の投与により鎮静化したが、41 日目に CPM を中止してからは全く発作を認めていないので、CPM と関係あるのではないかと考えられた。発作時および 25 日後の脳波所見は Fig. 4 のように、slow  $\alpha$  (8~9Hz) が主体で広汎性に  $\theta$  波が混入しており、3~7Hz の徐波群の出現がたびたび広汎性に認められた。また、半年後の脳波では Fig. 5 のように、広汎性の 3~7Hz 徐波群は消失しているが、slow  $\alpha$  が主体で、広汎性に  $\theta$  波の混入がみられるのは不変であった。

これらの症例の CPM 使用前後の臨床検査成績をまとめたものが Table 10 であるが、1 例に GOT, GPT の上昇がみられたが、そのほかの症例では、特に変化はみられなかった。なお、3 例で CPM 使用後の直接クームス試験を施行したが、すべて陰性であった。

### III. 考 察

新しく開発された cepharosporin 系抗生物質である

Fig. 4 EEG of case 6 (H. K.) Apr. 4, 1981

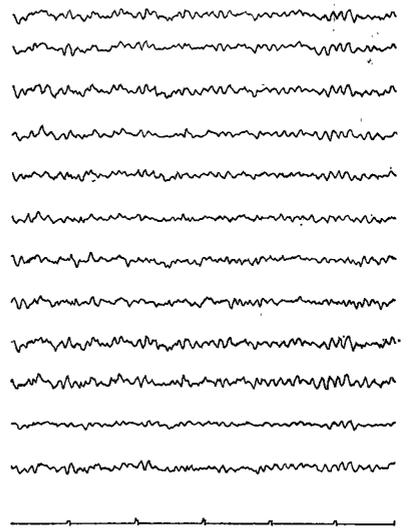
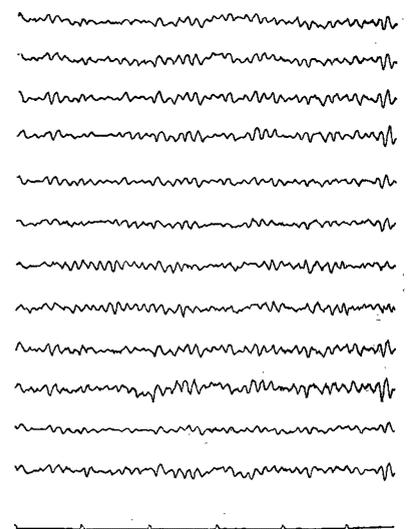


Fig. 5 EEG of case 6 (H. K.) Oct. 2, 1981



CPM は、グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌まで幅広い抗菌力をもつものであるが、特に緑膿菌に優れた抗菌力を有し、生体に投与されたときに胆汁排泄型で、しかも生物学的半減時間が 4~5 時間と、これまでの cephem 系薬剤がもっていないような特徴のある薬剤とされている<sup>1,2,8)</sup>。

われわれも臨床分離菌に対する CPM の抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じて測定し、同時に測定した、いわゆる第 1, 第 2, 第 3 世代の cephem 系薬剤の代表としての CEZ, CMZ, CPZ の MIC と比較した。CPM の接種菌量による MIC の変化は著明なものではなく、

Table 10 Laboratory findings before and after administration of CPM

Case	Age	Sex	Time*	Hemanalysis							ESR (hr.)	CRP	Liver function			Renal function			Electrolytes			Urinalysis	
				Hb (g/dl)	RBC ( $\times 10^4$ )	Ht (%)	WBC	N (%)	E (%)	Th ( $\times 10^4$ )			GOT	GPT	AlP	T. Bil.	BUN	Creat.	Na	K	Cl	Pr.	S
1) M.M.	63	M	B	10.5	349	33	14,700	76	0	28.0	57	2(+)	44	80	93	0.4	18	1.1	145	3.4	105	-	-
			A	10.7	338	32	8,900	70	2	29.0	30	(±)	25	48	98	0.4	20	1.1	136	3.8	105	-	-
2) S.D.	53	F	B	6.3	179	21	3,600	77	2			(-)	23	13	6.9	0.8	11	2.4	142	4.3	110	+++	+++
			A	6.6	194	21	3,000	68	3			(-)	18	6	6.6	0.4	11	2.1	144	3.5	112	-	-
3) S. I.**	57	F	B	9.6	331	29	7,400	79	0	7.7	10	6(+)	27	15	97	0.7	10	0.6	140	3.2	105	+	+
			A	9.1	313	27	3,900	52	0	36.0	30	1(+)#	55	66	106	0.5	9	0.6	142	3.3	101	+	+
4) T.H.	65	M	B	14.4	440	46	8,700	88	0		24	5(+)	15	14	84	0.9	16	0.9	136	4.2	96	-	-
			A	14.1	422	46	6,900	79	5		66	4(+)	23	19	92	0.6	10	0.7	133	4.6	94	-	-
5) S.N.	26	M	B	16.4	500	51	21,700	83	0	27.9		5(+)	30	52	87	0.6	9	1.0	139	4.5	101	-	-
			A	14.8	456	49	7,600	60	0		160	2(+)	34	85	71	0.5	9	1.0	141	4.6	109	-	-
6) H.K.	62	F	B	8.1	250	26	7,300	56	1		25	3(+)	12	5	8.4		43	4.5				+	+
			A	9.4	271	32	6,300	65	1		25	(-)	7	2	8.3		56	4.7	137	4.5	103	+	+
7) F.M.	23	M	B	12.7	378	39	3,800	71	1	16.6	6	2(+)	44	81	65	0.6	11	1.0	138	4.5	105	±	±
			A	11.4	425	38	11,500	72	1	22.0	1	(-)#	44	71	75	1.1	11	1.0	138	3.9	104	+	+
8) M.A.	57	M	B	16.3	474	37	5,300	86	1	14.6	37	6(+)	21	19	111	0.9	11	0.8	139	4.2	101	+	+
			A	11.6	337	34	3,300	79	3	14.5	50	(±)	20	28	107	0.4	9	0.7	142	4.2	105	-	-
9) G.S.	54	M	B	15.5	461	43	8,600	59	3		10	(+)	72	150	149	0.5	16	0.7	140	4.2	101	+	+
			A	16.1	486	46	11,600				8	(-)	74	165	153	0.8	21	0.7	137	4.2	100	±	±
10) S. I.	57	F	B	10.9	369	34	5,200	54	3	35.7	24	(-)	48	33	88	0.4	6	0.4	144	3.4	102	+	+
			A	11.6	383	34	6,800	79	3	25.0	30	(±)	39	22	84	0.4	7	0.5	146	4.4	103	±	±
11) S.O.	78	M	B	12.3	385	36	8,400	50	2	13.7	18	(-)	12	19	72	0.7	21	1.3	138	4.2	104	+	+
			A	11.6	346	35	5,600	64	3	18.0	17	(-)	13	14	71	0.8	22	1.2	141	4.0	105	+	+
12) H.T.	61	F	B	10.6	362	33	6,600	53	5	41.0	25	(-)	16	12	79	0.6	12	0.9	143	4.0	111	-	-
			A	11.4	389	37	4,500	37	5	27.0	8	(-)#	18	14	74	0.6	8	0.9	141	4.6	106	-	-

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

\*\* MphA elevation (+) (40→1280)

# Coombs test (-)

$10^6$  cells/ml と  $10^8$  cells/ml の間に 1~2 段階の差異があるのみといわれている<sup>1)</sup>。この差異は CPZ で著明であるが<sup>4)</sup>、 $10^6$  cell/ml のときのみ測定した。

グラム陽性球菌として、*S. aureus* と *S. faecalis* のみを測定したが、前者はすべて  $1.56\sim 25\ \mu\text{g/ml}$  の中にあり、多くが  $1.56\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$  で、CEZ には劣るものの、CMZ、CPZ には優るとも劣らないものであった。後者は cephem 系薬剤の無効な菌種であるが、すべて  $12.5\sim 25\ \mu\text{g/ml}$  で、CEZ と同等で、他のものより優れていた。その他の検査しなかったものとして、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae* にはほとんどが  $0.20\ \mu\text{g/ml}$  以下と優れた抗菌力である<sup>1)</sup>。

グラム陰性桿菌では、*E. coli*、*K. pneumoniae* がよく分離される菌種であるが、多くが  $0.78\sim 12.5\ \mu\text{g/ml}$  で、すでに  $15\sim 20\%$  の耐性菌、特に  $100\ \mu\text{g/ml}$  以上のものも存在することは問題となるかも知れない。そのため、CEZ とほぼ等しい抗菌力であり、CMZ よりやや劣り、CPZ にはかなり劣るものであった。しかし、*Enterobacter* sp. に対しては比較的優れた抗菌力があり、 $100\ \mu\text{g/ml}$  以上が  $15\%$  に認められるものの、多くが  $1.56\sim 6.25\ \mu\text{g/ml}$  で、CPZ には劣るものの CEZ、CMZ には、はるかにまさるものであった。また、*S. marcescens* には  $6.25\ \mu\text{g/ml}$  が  $22\%$  と抗菌力の増強が少しみられるものの、CMZ とほぼ等しく、CPZ にはかなり劣る成績であった。さらに、CTX などと比べると劣るものである<sup>1)</sup>。*Proteus* sp. でも多くが  $6.25\sim 25\ \mu\text{g/ml}$  で、CEZ に比べると耐性菌が少ないものの、CMZ、CPZ に劣るものであった。しかし、*P. aeruginosa* には優れた抗菌力があり、多くが  $1.56\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$  で、 $12.5\ \mu\text{g/ml}$  以下が  $95\%$  であった。CPZ より 1 段階優るもので、CEZ、CMZ には全く抗菌力が認められないものであった。以上のことから、*P. aeruginosa* には優れた抗菌力があるものの、他の菌種には *Enterobacter* sp. を除いて、従来のものとあまり変らない抗菌力であるといえる。むしろ、いわゆる第 3 世代の cephem 系といわれる薬剤には及ばない抗菌力であった<sup>4)</sup>。その他のしばしば検出される菌種として *H. influenzae* があるが、これには  $1.56\ \mu\text{g/ml}$  以下の優れた抗菌力である。また、*B. fragilis* には CEZ よりやや優る成績が報告されている<sup>1)</sup>。これまでのわれわれの成績は全国各地のデータの集計したものとよく一致している<sup>1)</sup>。

CPM の吸収・排泄については、われわれは 1 例についてのみ行なったにすぎないが、腎不全時の  $0.5\ \text{g}$ 、1 時間点滴静注で、点滴終了後 20 分値が  $100\ \mu\text{g/ml}$  で、ピーク値は  $108\ \mu\text{g/ml}$  程度ではないかと推定される。その後の血中濃度の減衰が比較的緩徐で、3 時間後までほぼ

直線的に減少しており、半減時間も約 3 時間と概算された。健常人の場合に点滴終了後 2 時間が  $47.3\pm 5.1\ \mu\text{g/ml}$ 、3 時間後が  $36.2\pm 6.0\ \mu\text{g/ml}$  に対して、 $71.5$ 、 $55.0\ \mu\text{g/ml}$  と高値になっている。しかも、12 時間後も  $22.5\ \mu\text{g/ml}$  と持続しており、3 時間以後の半減時間は約 7.5 時間となった。測定点が限られているため、薬力学的解析は行なっていないが、この成績は金沢大学泌尿器科の行なった腎機能障害時の血中濃度の Ccr  $30\sim 10\ \text{ml/min}$  の成績とよく一致している<sup>1)</sup>。また、長期連続投与による血中への CPM の蓄積が心配されるところであるが、CPM の健常人での尿中排泄率が 12 時間で約  $20\%$  と低値であるものの、日を重ねるにつれて尿中排泄率が増大しており、中等度腎機能障害時にも蓄積は起こらないといえる。

われわれが多く用いた CPM  $1.0\ \text{g}$  の 1 時間点滴静注および one-shot 静注によって得られる血中濃度は、健常人でピーク値がそれぞれ  $154$ 、 $264\ \mu\text{g/ml}$  であり、 $T_{1/2}$  ( $\beta$ ) が  $3.2$ 、 $4.5$  時間と報告されており<sup>1)</sup>、両者の数値の間に多少の差異があるようである。

CPM を使用した症例は何らかの基礎疾患を有する難治性のものであったが、呼吸器感染症では 5 例中 4 例が有効ないし著効で、比較的良好な成績であった。全国集計の成績でも  $71\%$  の有効率となっており、有用な薬剤と思われる。特に、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* に対して有効率が高いようである<sup>1)</sup>。尿路感染症 6 例では 4 例が有効で、有効率  $67\%$  とやや低率であったが、複雑性尿路感染症ばかりであり、やむを得ない成績かと思われる。全国集計でも内科領域で  $68\%$ 、泌尿器科領域で  $54\sim 59\%$  の有効率となっており、ほぼ満足すべきものであろう。*E. coli*、*K. pneumoniae* などに対して、特に優れた抗菌力がないことと、尿中排泄率が低いことが何らかの形で有効率に影響しているのではないかと思われる。われわれの症例でも 1 例に *E. coli* が残存し、1 例で *P. aeruginosa* への菌交代がみられている。*P. aeruginosa* に対する抗菌力が増大したとはいえ、なお問題があるかも知れない。術後創感染症の 1 例は著効であったし、他剤の無効例にもすべて有効であり、さらに症例を増やして検討する必要がある。

副作用としては、1 例にてんかん様けいれん発作がみられたにすぎなかった。これも薬剤を中止してからは全く発作はみられておらず、腎不全状態などが関係して出現したのではないかと考えている。検査成績の異常も 1 例に GOT、GPT の上昇がみられたにすぎない。全国集計での副作用出現率は全体で  $3.5\%$ 、内科領域で  $5.9\%$  と報告されており、その多くは発疹、発熱であり、けいれん発作はわれわれの症例のみであった。また、アツク

ピウス様作用も認められているのも注意しておく必要が  
あろう。検査成績の異常の主なものとして GOT, GPT  
の上昇, 好酸球増多が1%前後に報告されている<sup>1)</sup>。今  
後さらに注意して検討されるべき課題であろう。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) KOMATSU, T.; T. OKUDA, H. NOGUCHI, K. FUKA-  
SAWA, M. YANO, M. KATO & S. MITSUHASHI:  
SM-1652, a new parenterally active cepha-  
losporin: microbiological studies. Current

Chemotherapy and Infectious Disease 1 :  
275~278, 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 An-  
timicrobial Agents and Chemotherapy, New  
Orleans, 1980
- 4) 西田 実, 上村利明, 岡田直彦, 松本佳己, 峯  
靖弘, 村川武彦: 新しい Cephalosporin, Cefti-  
zoxime (CZX) の *in vitro* および *in vivo* の抗  
菌作用。Chemotherapy 28 (S-5) : 83~97, 1980

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIRAMIDE (SM-1652)

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA and TOSIYUKI YANASE

The First Department of Internal Medicine, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on cefpiramide (CPM, SM-1652), a new sem-  
isynthetic cephalosporin antibiotics, and the results were as follows.

#### 1) Antimicrobial activity

MICs of cefpiramide against various clinical isolates were determined with an inoculum size of  $10^6$   
cells/ml. Percentages of strains susceptible to 12.5  $\mu\text{g/ml}$  or less were 82% for *S. aureus*, 30% for  
*S. faecalis*, 78% for *E. coli*, 85% for *K. pneumoniae*, 85% for *Enterobacter* sp., 22% for *S. marcescens*,  
77% for *Proteus* sp., and 95% for *P. aeruginosa*. Cefpiramide is less active for *S. aureus* than  
cefazolin, and more active for *S. faecalis*, *Enterobacter* sp., and *P. aeruginosa* than cefmetazole.  
Cefpiramide is more active only for *P. aeruginosa* than cefoperazone.

#### 2) Serum concentration of cefpiramide

Serum concentrations of cefpiramide were measured in a patient with chronic renal failure, who  
was given 0.5 g of cefpiramide by drip infusion (1 hr.). They were 100  $\mu\text{g/ml}$  at 20 min. after the  
end of infusion and 55.0  $\mu\text{g/ml}$  at 3 hours, 22.5  $\mu\text{g/ml}$  at 12 hours after then.

#### 3) Clinical efficacy

Three patients with pneumonia, 1 with bronchitis, 1 with acute tonsillitis, 1 with chronic pyelone-  
phritis, 1 with perinephric abscess, 3 with acute cystitis, 1 with chronic cystitis, and 1 with wound  
infection were treated with cefpiramide in daily doses of 1~4 g for 4~41 days. Clinical response  
was excellent in 2, good in 7, fair in 2, poor in 1 patient. Bacterial effect was eradicated in 8  
patients, replaced in 1, persistent in 2 patients, and unknown in 1 patient. Colonization of *P. aeru-  
ginosa* was seen in 1 patient. As its side effect, epilepsy attack was seen in a patient, and  
GOT, GPT elevation was observed in a patient.