

Cefpiramide (SM-1652) に関する基礎的・臨床的研究

伊藤 直美・福田 義昭・渡辺 講一・田中 光・藤田 紀代
重野 芳輝・泉川 欣一・那須 勝・斎藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科学教室

山口 恵三

長崎大学検査部細菌室

小江 俊行

国立東佐賀病院

後藤 純

五島中央病院

猿渡 勝彦

大分医科大学検査部

Cefpiramide (CPM, SM-1652) の臨床分離株に対する MIC はブドウ球菌では Cefoperazone より優れ, Cefmetazole より劣る成績であった。グラム陰性菌の *E. coli*, *K. aerogenes*, *P. inconstans*, *M. organii*, *S. marcescens*, *P. rettgeri* に対する MIC は Cefoperazone とほぼ同様なし, やや劣る成績で, *E. cloacae* および *E. aerogenes* に対しては Cefoperazone にはやや劣るものの, Cefmetazole に比べるとはるかに優れていた。また, *P. aeruginosa* に対しては, 従来のセファロスポリン剤に比べ, 極めて優れた抗菌力を示した。

1g 点滴投与時の最高血中濃度は点滴終了時にあり, 160~185 μ g/ml で, 尿中濃度は点滴中が最も高く 350 μ g/ml であった。

慢性気管支炎 3 例に対する本剤 1g 点滴後の喀痰内移行濃度は, 最高値が 0.16~1.4 μ g/ml で, このうち *S. pneumoniae* が起炎菌であった 1 例は 3 日目に除菌されており, 緑膿菌が 10⁸/ml 検出された 1 例では, 点滴開始後 36 時間目には 10⁵/ml に減少し, 4 日目には除菌された。

呼吸器感染症 17 例, 尿路感染症 1 例に本剤 1 日 1~2g, 5~14 日間投与した時の有効率は 72.2% であった。

副作用としては, 発疹 1 例, 好酸球増多 1 例, S-GOT, S-GPT, Al-P 値の上昇 1 例であった。

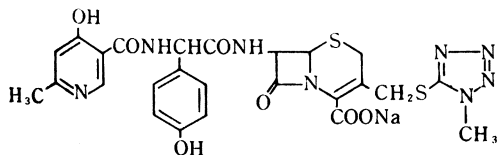
Cefpiramide (CPM, SM-1652) は住友化学工業および山之内製薬で共同開発された注射用セファロスポリン系抗生物質である¹⁾。その化学構造式は Fig. 1 に示したが, 7-ACA の 7 位側鎖に hydroxypyridine 環を有し, 3 位側鎖には Cefoperazone (CPZ), Cefotiam (CTM), Cefmenoxime (CMX), Cefmetazole (CMZ), Cefotetan (CTT), Moxalactam (LMOX) と共通して

tetrazole 環を有している²⁾。

本剤はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを有し, 特にグラム陰性菌のうち *Pseudomonas* 属に対しては, 従来のセファロスポリン剤より, はるかに優れた抗菌力を有している。また, 各種細菌産生の β -lactamase に抵抗性で, その作用は殺菌的である。静注によって高い血中濃度が得られ, しかも持続的である。胆汁への移行は優れており, 尿中への排泄率はやや低い¹⁾。

今回私達は, 本剤について, 抗菌力, ヒト血中濃度, 尿中排泄および喀痰内移行および喀痰内細菌数の消長などの基礎的研究, および呼吸器感染症や尿路感染症に使用した場合の臨床効果や副作用について検討したので報

Fig. 1 Chemical structure of CPM



5)。
K.aerogenes に対してもその MIC は 0.39 μ g/ml から 100 μ g/ml 以上と幅広く分布し、1.56 μ g/ml と 100 μ g/ml に二峰性のピークを示した (Fig. 6)。

Enterobacter では *E.cloacae* に対する MIC は 0.78

Fig. 7 Distribution of MICs of CPM and other drugs to 27 strains of clinical isolates, *E.cloacae*

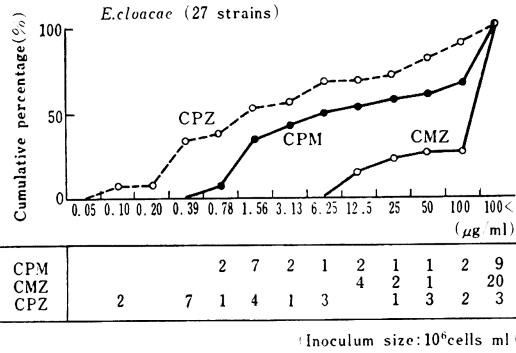


Fig. 8 Distribution of MICs of CPM and other drugs to 26 strains of clinical isolates, *E.aerogenes*

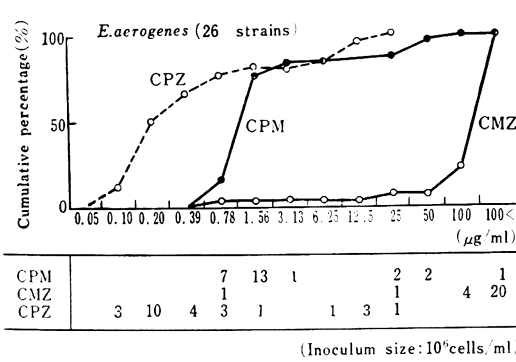
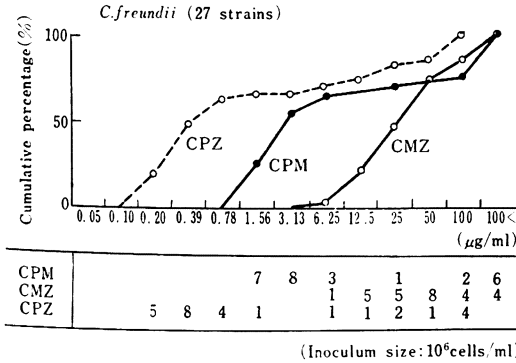


Fig. 9 Distribution of MICs of CPM and other drugs to 27 strains of clinical isolates, *C.freundii*



μ g/ml~100 μ g/ml 以上に分布し、CPZ より 1~2 管劣っており、ピーク値は 1.56 μ g/ml と 100 μ g/ml 以上の二峰性であった (Fig. 7)。*E.aerogenes* では CPZ より劣っていたが CMZ よりは優れており、ピーク値は 1.56 μ g/ml で、26 株中 21 株が 3.13 μ g/ml 以下で発育を阻止された (Fig. 8)。

C.freundii では 1.56~100 μ g/ml 以上に分布しており、CPZ と CMZ のその中間の成績で 3.13 μ g/ml と 100 μ g/ml 以上にピーク値が認められた (Fig. 9)。

P.rettgeri に対しては 3 剤とも大差はなく、*P.inconstans* では CPZ, CMZ に比べやや劣る成績で 1.56 ~100 μ g/ml 以上に分布していた (Fig. 10, 11)。

M.morganii に対する抗菌力は CPZ より劣るが、CMZ とはほぼ同様の成績であった (Fig. 12)。

S.marcescens に対しては、CPZ, CMZ のそれに比較して 1~2 管劣る成績であった (Fig. 13)。

C.diversus は全試供菌株が 1.56 μ g/ml 以下で発育を阻止された (Fig. 2)。

P.aeruginosa 12 株に対する本剤の MIC は 1.56~

Fig. 10 Distribution of MICs of CPM and other drugs to 22 strains of clinical isolates, *P.rettgeri*

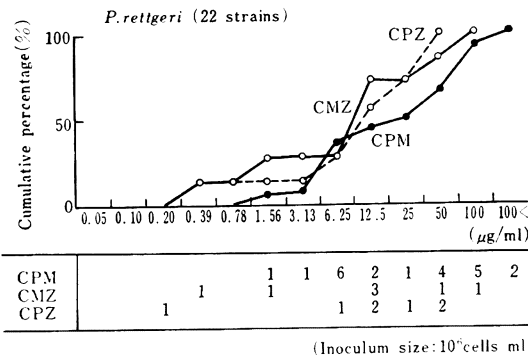


Fig. 11 Distribution of MICs of CPM and other drugs to 20 strains of clinical isolates, *P.inconstans*

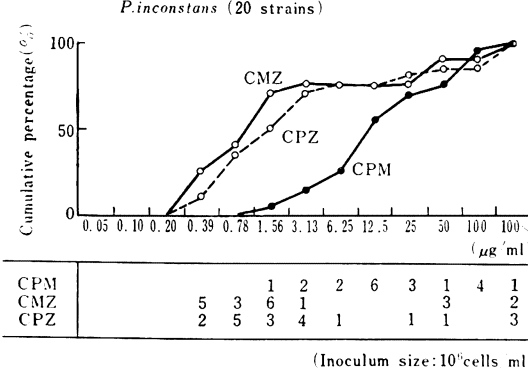


Fig. 12 Distribution of MICs of CPM and other drugs to 27 strains of clinical isolates, *M. morganii*

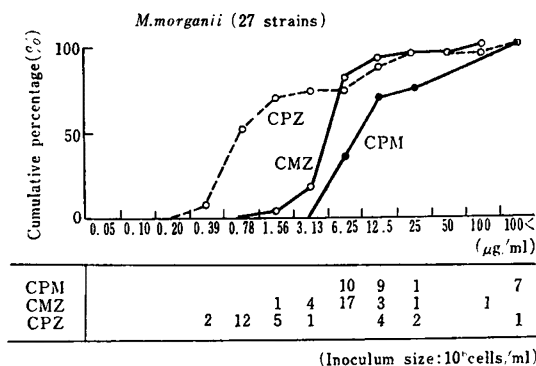
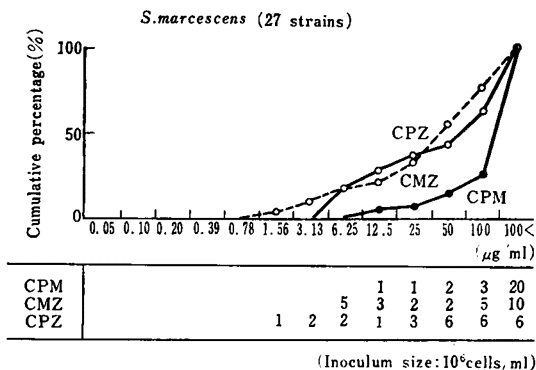


Fig. 13 Distribution of MICs of CPM and other drugs to 27 strains of clinical isolates, *S. marcescens*



100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の二峰性ピークを示した (Fig. 3)。

2. 血中濃度および尿中排泄

1) 材料と方法

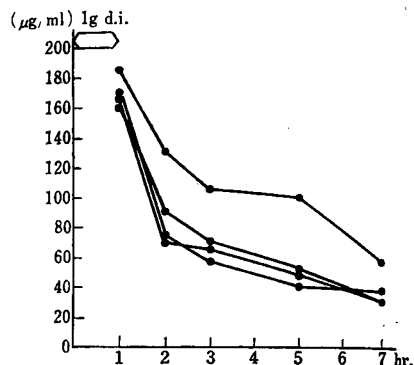
長崎大学第二内科に外来通院中および入院中の呼吸器感染症3例と, 尿路感染症1例に本剤 1.0g を 300ml の糖液にとりて1時間点滴静注し, 点滴終了時と点滴開始後の2, 3, 5および7時間目に採血を行なった。尿路感染症の1例については各期間 (点滴中, 点滴開始後1~2時間目, 2~3時間目, 3~5時間目, 5~7時間目) の尿を全量採取した。

血中濃度, 尿中濃度は薄層カップ法で測定した。指示菌として *M. luteus* ATCC 9341, 測定用培地は Muller-Hinton Agar (Difco) を使用した。標準曲線は, 血中濃度測定にはヒト血清を用い, 尿中濃度測定には 0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作製した。

2) 成績

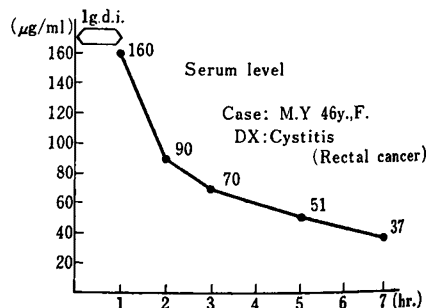
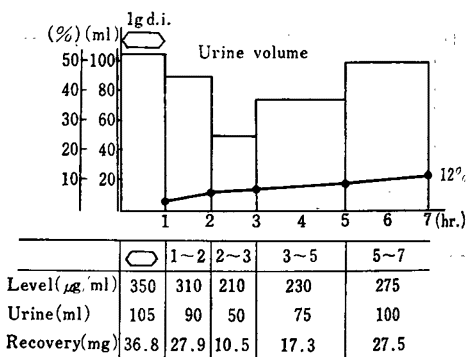
本剤 1.0g 点滴静注を行なった4症例の血中濃度推移をまとめて Fig. 14 に示した。血中濃度のピーク値は点

Fig. 14 Serum level of CPM after administration



No.	Time after infection				
	1	2	3	5	7
1	165	70	66	49	31
2 (Case 4)	170	72	57	41	37
3 (Case 9)	185	130	105	100	58
4 (Case 1)	160	90	70	51	37

Fig. 15 Urinary excretion and serum level of CPM after administration



滴終了時にあり, 160~185 $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴開始後2時間目には 70~130 $\mu\text{g/ml}$, 3時間目には 57~105 $\mu\text{g/ml}$, 5時間目は 41~100 $\mu\text{g/ml}$, 7時間目は 31~58 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度が持続する傾向がみられた。これら血中濃度

の半減期はほぼ 4.6 時間であった。

本剤 1.0g を点滴静注した場合の尿中濃度および尿中回収を Fig. 15 の上段に示した。尿中濃度は点滴中が 350 $\mu\text{g/ml}$, 点滴開始後 1~2 時間目までが 310 $\mu\text{g/ml}$, 2~3 時間目までが 210 $\mu\text{g/ml}$, 3~5 時間目までが 230 $\mu\text{g/ml}$, 5~7 時間目までが 275 $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴開始後 7 時間目で 12% が尿中に排泄された。

3. 喀痰内移行濃度と喀痰内細菌の動態

1) 材料と方法

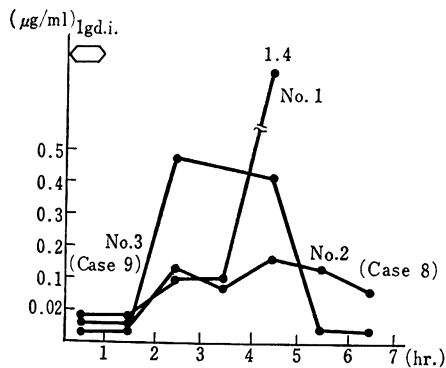
72 歳 55 kg 男子の緑膿菌感染性慢性気管支炎症例 (Case 9) と 45 歳 66 kg 男子の慢性気管支炎症例 (Case 8) および 71 歳 49 kg 女子の慢性気管支炎に本剤 1.0 g 1 時間点滴静注し, 点滴開始後 1 時間ごとに 4~6 時間目まで喀痰を採取した。喀痰内生菌数は, 喀痰採取後ただちに測定し, 一部は血清とともに -80°C に凍結して薬剤濃度測定に供した。

喀痰の水様化は N-Acetyl L-aptein を喀痰量の 1% 以下に添加しホモジナイズして行なった。生菌数測定用培地としては BTB 寒天 (栄研), 血液寒天およびチョコレート寒天培地を使用し, 生理食塩水で 10 倍希釈段階製後, その 0.01ml を接種し一夜培養を行ない, 菌数を測定した。喀痰内濃度の測定は前述の薄層カップ法で行なったが, 喀痰内濃度測定の標準曲線は尿の場合と同様, リン酸緩衝液を用いて作製した。

2) 実験成績

本剤 1.0g 1 時間点滴静注を行なった 3 症例の喀痰内移行を Fig. 16 および Fig. 17, 18, 19 の上段に示した。

Fig. 16 Sputum level of CPM after administration



No.	Time after injection							
	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~7	
1	0.02	0.02	0.1	0.1	1.4			
2	0.02	0.02	0.13	0.071	0.16	0.13	0.062	
3	0.02	0.02	0.47		0.42	0.02	0.02	
(μg/ml)								

($\mu\text{g/ml}$)

喀痰内濃度は No. 1 では点滴開始後 4~5 時間目にピーク値 1.4 $\mu\text{g/ml}$ が測定された (Fig. 16, 17)。

No. 2 (Case 8) は点滴開始後 2~3 時間目には 0.13

Fig. 17 Sputum and serum level of CPM after administration

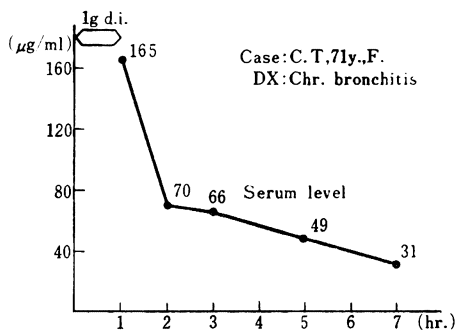
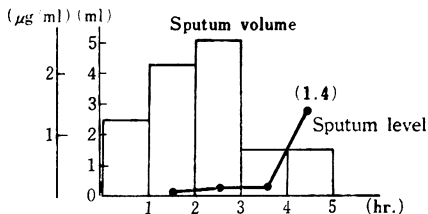


Fig. 18 Sputum and serum level of CPM after administration

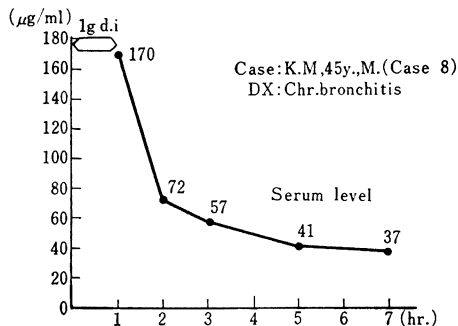
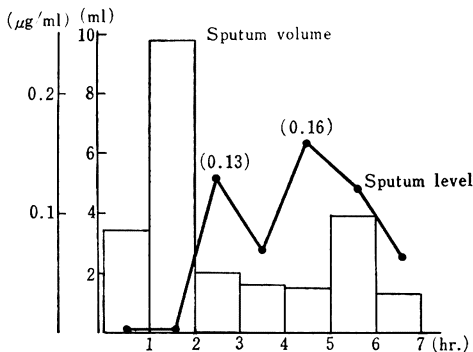
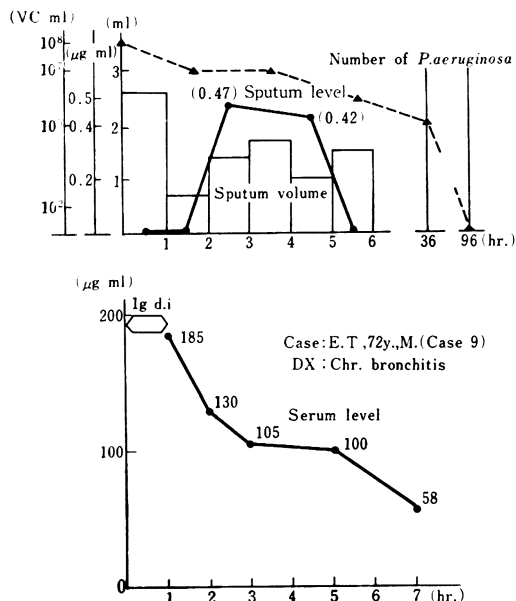


Fig. 19 Sputum and serum level of CPM after administration



μg/ml が測定され、3~4 時間目には 0.071 μg/ml と下降したものの、4~5 時間目には 0.16 μg/ml となり、5~6 時間目には 0.13 μg/ml、6~7 時間目には 0.062 μg/ml が測定された (Fig. 16, 18)。

No. 3 (Case 9) は点滴開始後 2~3 時間目で 0.47 μg/ml のピーク値を示し、4~5 時間目には 0.42 μg/ml、5~6 時間目には 0.02 μg/ml に下降した (Fig. 16, 19)。その際の喀痰内緑膿菌生菌数と本剤の移行濃度の推移を Fig. 19 に示した。本剤点滴開始時、10⁸/ml 検出されていた緑膿菌は本剤 0.47~0.042 μg/ml の喀痰内移行につれて 10⁸~10⁷/ml 台にまで減少し、1 回 1g、1 日 2 回点滴静注を続けたところ、36 時間後には 10⁵/ml 台となり、4 日目には除菌されるに至った。

II. 臨床的研究

1) 対象症例、投与方法および投与量

長崎大学第二内科および関連病院に入院した 18 例の呼吸器および尿路感染症を対象とした。対象症例の内訳は Table 1 に一括して示した。18 例中、肺炎 9、肺化膿症 1、気管支拡張症 1、慢性気管支炎 6 および膀胱炎 1 であった。

投与方法は全例点滴静注で 1 回投与量 0.5~2.0g、1 日投与回数は 1~2 回、投与期間は 5~14 日、投与総量は 7~28g であった。

2) 効果判定基準

臨床効果の判定は本剤投与前後の白血球数、CRP、血

沈値、体温などの検査所見や、呼吸器感染症では胸部レントゲン写真、咳嗽、喀痰、呼吸困難などの呼吸器症状や喀痰性状、喀痰内細菌の消長を、尿路感染症では尿回数、排泄痛などの自覚症状、尿中細菌の消長および尿沈渣所見などを参考に、総合的に著効 (卅)、有効 (卅)、やや有効 (+)、無効 (-) の 4 段階に判定した。

3) 臨床成績

各症例の総合的な臨床成績を Table 1 の右側に示し、その Summary を Table 2 に示した。肺炎 9 例中著効 3、有効 3、やや有効 2、無効 1 であり、肺化膿症は 1 例中無効 1 例、気管支拡張症 1 例中有効 1、慢性気管支炎 6 例中著効 1、有効 5 であった。膀胱炎 1 例中やや有効 1 例で、呼吸器感染症における有効率は 76.5%、尿路感染症も合わせて全体の有効率は 72.2% であった。

細菌学的効果を Table 3 に示した。*S. pneumoniae* (3 株)、*H. influenzae* (4 株)、*K. aerogenes* (2 株)、*K. oxytoca* (1 株)、*E. cloacae* (1 株)、*E. aerogenes* (1 株)、*M. morgani* (1 株)、*Serratia* (1 株) は全菌除菌され、*E. coli* は 4 株中 2 株、*P. aeruginosa* は 3 株中 1 株が除菌されなかった。

4) 副作用

Table 1 の右端に各症例の自、他覚的副作用を示した。Case 10 に発疹、Case 11 に一過性の好酸球増多 (5%→14%→2%) が認められた。Fig. 20, 21, 22 に投与前後の血液学的生化学的および腎機能検査の推移を図示した。RBC、Hb、Ht に投与前後で大きな変動は認められなかった。Case 2 (* 印) で GOT、GPT、Al-P の軽度上昇がみられたが、基礎疾患として慢性肝炎が存在していたため本薬剤との関係ははっきりしなかった。Case 14 においても GOT、GPT、Al-P の一過性上昇がみられたが、投与終了後、すみやかに正常化した。腎機能検査には異常は認められなかった。

5) 症例呈示

症例 11 74 歳女子、臨床診断 慢性気管支炎 (Fig. 23) 昭和 50 年頃感冒様症状が出現し、以後某院にて慢性気管支炎として治療を受けていた。昭和 56 年 1 月頃より発熱、体重減少、咳嗽、喀痰、呼吸困難などの自覚症状が増悪し某病院に入院した。

胸部レントゲン写真には両側中下肺野に浸潤を伴う線状、粒状影が著明にみられた。喀痰から *P. aeruginosa* 卅 が分離された。体温 38°C、CRP 1(+), 血沈 48mm/hr., 白血球数 6,300、好中球 63% で、本剤 1 回 1g、1 日 2 回点滴静注投与にて、4 日目から解熱し、喀痰量は著明に減少し、喀痰内から *P. aeruginosa* も消失した。炎症反応も CRP は 1(+)-2(+) と一時増悪した。

Table 1-1 Clinical effect of CPM

No.	Name Age Sex Wt.	Clinical Diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC	CRP	ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
1.	M. Y. 66. F. 46	Cystitis (Rectal cancer)	1g × 1 (8) 8g	<i>E. coli</i> ↓ <i>E. coli</i> <i>M. morganii</i> 10 ³ /ml 10 ³ /ml 10 ² /ml	15,900 ↓ 6,400	6(+) ↓ 1(+)	86/135 ↓ 87	Not changed	(+)	(-)
2.	T. S. 57. M. 58	Middle lobe syndrome (Nephrotic syndrome. Chr. hepatitis)	1g × 1 (7) 7g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ Normal flora	6,200 ↓ 9,100	6(+) ↓ (±)	78 ↓ 20	Remarkably improved	(++)	* (?) GOT 37→47 GPT 49→77 Al-P 211→261
3.	S. M. 68. M. 66	Chr. bronchitis	1g × 1 (7) 7g	<i>H. influenzae</i> , a few ↓ Normal flora	10,400 ↓ 5,600	5(+) ↓ 2(+)	55 ↓ 25	Not changed	(++)	(-)
4.	K. M. 45. M. 66	Chr. bronchitis	2g × 1 (7) 14g	<i>H. influenzae</i> (+) <i>S. pneumoniae</i> (+) ↓ Normal flora	5,200 ↓ 3,800	(+) ↓ (±)	38 ↓ 33	Not examined	(++)	(-)
5.	K. N. 57. M. 50	Lung abscess	1g × 2 (7) 14g	Normal flora ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	8,800 ↓ 7,600	2(+) ↓ 4(+)	90 ↓ 126	Exacerbation	(-)	(-)
6.	M. E. 57. M. 59	Chr. bronchitis	1g × 2 (14) 28g	<i>M. morganii</i> , a few <i>K. aerogenes</i> , a few ↓ No sputum	7,500 ↓ 5,000	(±) ↓ (-)	28. ↓ 32	Remarkably improved	(++)	(-)
7.	F. S. 60. M. 48	Bronchopneumonia (Nephrotic syndrome)	0.5g × 2 (7) 7g	<i>E. coli</i> , a few <i>K. oxytoca</i> , a few ↓ No sputum	5,200 ↓ 4,000	2(+) ↓ (+)	110 ↓ 130	Remarkably improved	(++)	(-)
8.	K. M. 45. M. 66	Chr. bronchitis	1g × 2 (7) 14g	<i>S. pneumoniae</i> (++) ↓ Normal flora	3,800 ↓ 3,800	2(+) ↓ (-)	27 ↓ 8	Slightly improved	(++)	(-)
9.	E. T. 72. M. 55	Chr. bronchitis	1g × 2 (7) 14g	<i>P. aeruginosa</i> (+++) ↓ <i>S. marcescens</i> , a few	6,300 ↓ 4,700	(-) ↓ (-)	5 ↓ 4	Not changed	(++)	(-)

Table 1-2 Clinical effect of CPM

No.	Name Age Sex Wt	Clinical Diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC	CRP	ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
10.	F. I. 59, F, 53	Pneumonia	2g X 1 (6) 12g	Normal flora ↓ No sputum	2,600 ↓ 5,500	(+) ↓ (+)	51 ↓ 30	Moderately improved	(+)	Eruption
11.	T. M. 74, F, 40	Chr. bronchitis	1g X 2 (7) 14g	<i>P. aeruginosa</i> (+++) ↓ Normal flora	6,300 ↓ 5,600	(+) ↓ (±)	48 ↓ 46	Slightly improved	(+++)	Eosino 5%→14→2
12.	M. S. 76, F, 37	Pneumonia	1g X 2 (12) 24g	<i>E. coli</i> (+++) <i>E. cloacae</i> , a few ↓ Normal flora	9,800 ↓ 8,100	5(+) ↓ (+)	60 ↓ 37	Moderately improved	(+++)	(-)
13.	U. H. 55, M, 43	Pneumonia	1g X 2 (9) 18g	<i>H. influenzae</i> (+++) ↓ Normal flora	12,400 ↓ 6,700	2(+) ↓ (-)	42 ↓ 24	Moderately improved	(+++)	(-)
14.	T. W. 62, F, 33	Pneumonia (Cystic bronchiectasis) (lung cancer)	1g X 2 (7) 14g	<i>E. coli</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ <i>E. coli</i> (+++) <i>P. aeruginosa</i> , a few	17,200 ↓ 17,300	5(+) ↓ 5(+)	134 ↓ 118	Not changed	(-)	GOT 26→56→42 GPT 14→39→32
15.	M. U. 78, M, 42	Pneumonia	2g X 1 (14) 28g	<i>S. pneumoniae</i> <i>Serratia</i> ↓ Normal flora	8,300 ↓ 4,200	6(+) ↓ (±)	145 ↓ 38	Remarkably improved	(+++)	(-)
16.	N. N. 72, F, 50	Pneumonia (Bronchiectasis)	1g X 2 (14) 28g	<i>Klebsiella</i> ↓ Normal flora	6,300 ↓ 3,600	(-) ↓ (-)	27 ↓ 12	Moderately improved	(++)	(-)
17.	T. S. 71, M, 49	Pneumonia (DIP)	1g X 2 (11) 21g	<i>E. aerogenes</i> , <i>H. parainfluenzae</i> , a few ↓ <i>Acinetobacter anitratus</i> , <i>K. aerogenes</i> , a few	15,900 ↓ 12,700	6(+) ↓ 3(+)	135 ↓ 80	Slightly improved	(+)	(-)
18.	S. I. 56, F, 50	Pneumonia Pleuritis	1g X 2 (5) 9 g	No sputum	21,300 ↓ 6,600	5(+) ↓ 4(+)	33 ↓ 108	Slightly improved Pleural effusion appeared	(++)	(-)

Table 2 Summary of clinical trials with CPM

Disease \ Response	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
RTI					
Pneumonia	3	3	2	1	9
Lung abscess				1	1
Bronchiectasis		1			1
Chronic bronchitis	1	5			6
UTI					
Cystitis			1		1
Total	4	9	3	2	18

Efficacy.....13/18 (72.2%)

Table 3 Bacteriological effect of CPM

Isolated organism	Eliminated	Decreased	Persistent	Total
<i>S. pneumonia</i>	3			3
<i>H. influenzae</i>	4			4
<i>E. coli</i>	2	1	1	4
<i>K. aerogenes</i>	2			2
<i>K. oxytoca</i>	1			1
<i>E. cloacae</i>	1			1
<i>E. aerogenes</i>	1			1
<i>P. aerogenes</i>	2	1		3
<i>M. morgani</i>	1			1
<i>Serratia</i>	1			1
Total	18	2	1	21

Fig. 20 Laboratory data before and after administration of CPM

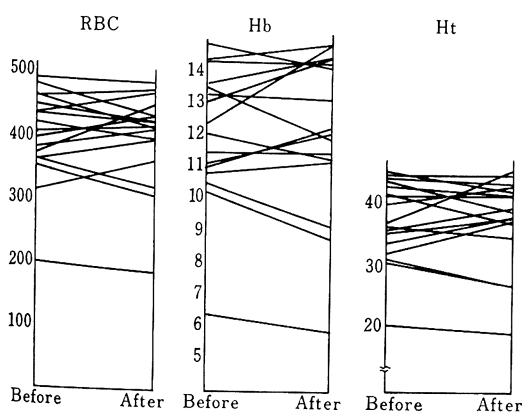
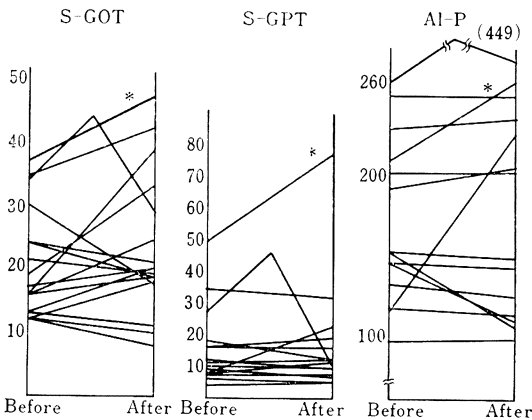


Fig. 21 Laboratory data before and after administration of CPM



(*Chronic hepatitis)

が、投与終了時には(±)に改善し、胸部レントゲン写真でも浸潤像は改善された。好酸球増多(5→14%)が認められたが総合的に著効と判定した。

症例 13 55 歳女子、臨床診断 気管支肺炎(気管支

拡張症)：(Fig. 24) 昭和 51 年に気管支拡張症の診断を受けた。昭和 56 年 3 月頃より月に 2 度膿性痰、血痰が出現していた。昭和 56 年 8 月初旬より咳嗽、喀痰など

Fig. 22 Laboratory data before and after administration of CPM

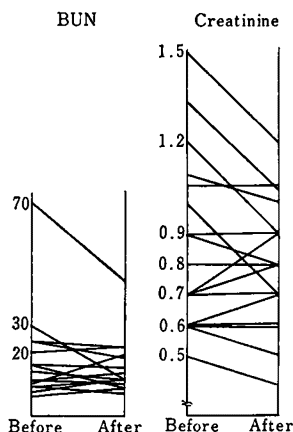
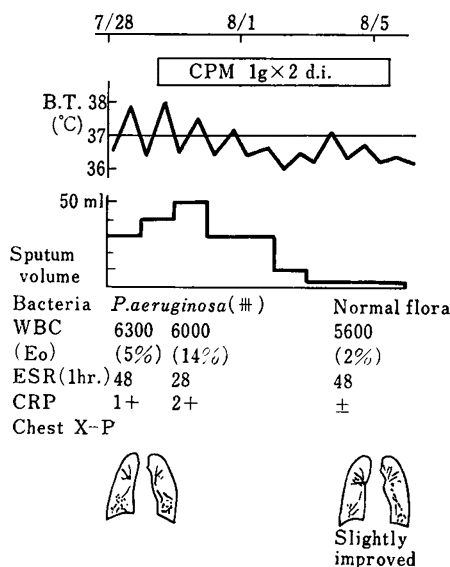
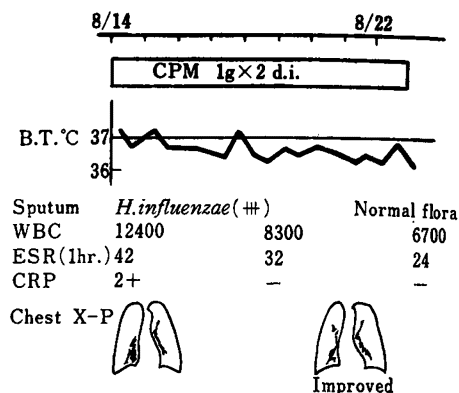


Fig. 23 Case 11, T. M., 74 y. o., F., Chronic bronchitis



の症状が悪化し、夜間の発熱も伴うようになり某病院へ入院した。体温 37.2°C, CRP 2(+), 白血球数 12,400, 好中球 70% で、胸部レントゲン写真では右下肺野に浸潤影が認められ、喀痰からは *H. influenzae* (卅) が分離された。白血球数 12,400, CRP 2(+), 血沈 1 時間値 42mm と、炎症反応も認められた。本剤 1 回 1g, 1 日 2 回点滴静注投与にて自覚症状および炎症反応は改善し、喀痰内 *H. influenzae* も除菌された。胸部レントゲン写真の浸潤影も減少した。特に副作用と思われるものは認められず、総合的に著効と判定した。

Fig. 24 Case 13, U. H., 55 y. o., M., Pneumonia



III. 考 案

住友化学工業株式会社と山之内製薬株式会社で共同開発された CPM は新しいセファロsporin 系の抗生物質で、幅広い抗菌スペクトルをもち、 β -lactamase に対しては、CEPase には安定であるが、PCase (I 型) にはやや不安定である。また、従来のセファロsporin 剤と比較して緑膿菌を含むブドウ糖非発酵性グラム陰性菌の多くに対する抗菌力が優れ、その MIC は CBPC や SBPC よりはるかに優れ、CFS のそれにほぼ匹敵するとされている。

今回、私達が検討した各種臨床分離株に対する抗菌力は *S. aureus* では CMZ より劣るものの、CPZ よりは優れており、*K. aerogenes*, *E. coli*, *S. marcescens*, *M. morganii*, *P. inconspans* では CPZ, CMZ に劣っていたが、*E. aerogenes* や *E. cloacae* では CMZ より数管ないし 8~9 管すぐれており、*P. rettgeri* では他の 2 剤とはほぼ同様の抗菌力であった。

P. aeruginosa に対する MIC は CFS にほぼ匹敵するものではあるが、100 μ g/ml 以上の高度耐性菌も存在しており、このことは注意すべきことと思われた。

ヒトにおける 1.0g 1 時間の点滴静注の場合、高い血中濃度が得られ、かつその持続は長く、ピークは点滴終了時にあり、点滴開始後 7 時間目でも 31~58 μ g/ml が測定された。本剤は従来のセファロsporin 剤より血中半減期が長いといわれる CPZ⁹⁾ や CTT¹⁾ よりさらに長くなっており、尿中排泄率が点滴開始後 7 時間で 12% と低いことや、胆中への排泄率の良好なことも、これらの推移に関連していると考えられた。

慢性気管支炎症例に 1.0g 1 時間で点滴静注した場合の喀痰内移行は 0.16~1.4 μ g/ml とばらつきがみられたが、これは対象患者の病期や喀出痰の性状などによるものと考えられた。

17 例の呼吸器感染症、1 例の尿路感染症に本剤 1 回

0.5~2g, 1日1~2回点滴静注した場合の臨床効果は, 著効4例, 有効9例, やや有効3例, 無効2例で, 有効以上の有効率は72.2%と良好な成績であった。また, 細菌学的にも *S. pneumoniae* をはじめとして, *H. influenzae*, *K. aerogenes*, *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *M. morganii*, *Serratia* 全株除菌され, *E. coli* 4株中2株と *P. aeruginosa* 3株中2株は除菌され, 細菌の除菌率は85.7%であった。

副作用としては, 発疹が1例, 好酸球増多が1例, GOT, GPT, Al-Pの上昇が1例認められたが, いずれも投与終了後には正常化した。なお antabuse 様反応は本剤投与中に alcohol の摂取を行なった例がなく確認されていない。

以上の結果より, 本剤は呼吸器感染症などの治療に優れた効果が得られ, また血中濃度持続時間の長いことよ

り, 1日1回投与法を試みても良好な効果が期待される薬剤と考えられた。

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) 真下啓明: セファロsporin系抗生剤“今日の化学療法”。上田 泰, 真下啓明編, 1980, p.275, ライフ・サイエンス
- 3) 最小発育阻止濃度(MIC)測定法, 再改訂について(1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29(1): 76~79, 1981
- 4) 中富昌夫, 那須 勝, 斎藤 厚, 原 耕平, 他: Cefoperazone (T-1551) に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 28(S-6): 527~544, 1980
- 5) 第28回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。YM 09330, 1980

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFPARAMIDE (SM-1652)

NAOMI ITO, YOSHIKI FUKUDA, KOICHI WATANABE, HIKARU TANAKA

KIYO FUJITA, YOSHITERU SHIGENO, KINICHI IZUMIKAWA

MASARU NASU, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine Nagasaki University School of Medicine

KEIZO YAMAGUCHI

Department of Clinical Laboratory Nagasaki University Hospital

TOSHIYUKI OYE

National Higashisaga Hospital

JUN GOTO

Goto Central Hospital

KATSUHIKO SAWATARI

Department of Clinical Laboratory Oita Medical College Hospital

Laboratory and clinical studies on cefpiramide (CPM, SM-1652), a newly developed broad spectrum cephalosporin antibiotic, were carried out with following results:

1) Antibacterial activity

Minimum inhibitory concentrations (MICs) against 294 clinical isolates (*S. aureus* 26, *E. coli* 27, *K. aerogenes* 27, *E. cloacae* 27, *E. aerogenes* 26, *C. freundii* 27, *C. diversus* 26, *P. rettgeri* 22, *P. inconstans* 20, *M. morganii* 27, *S. marcescens* 27, *P. aeruginosa* 12) were determined by agar plate method. MICs of cefpiramide against clinical isolates excluding *P. aeruginosa* and *C. diversus* were compared with those of cefoperazone and cefmetazole. MIC of cefpiramide against *S. aureus* was higher than that of cefmetazole, but lower than that of cefoperazone, and cefpiramide was equal or less active than cefoperazone against *E. coli*, *K. aerogenes*, *P. inconstans*, *M. morganii*, *S. marcescens*, *P. rettgeri*. Although cefpiramide was less active than cefoperazone, but more activity was observed against *E. cloacae* and *E. aerogenes*. MIC against *P. aeruginosa* was between 1.56 µg/ml and more than 100 µg/ml.

2) Serum level in human

Cefpiramide was given to four patients by intravenous drip infusion at dose of 1,000 mg. Peaks of the serum level were obtained at the end of infusion and the value was 160~185 µg/ml.

3) Urinary excretion

The peak urinary concentration was 350 µg/ml after intravenous drip infusion of 1,000 mg of cefpiramide. Urinary recovery rate of cefpiramide were 12% at 7 hours after injection.

4) Sputum level of cefpiramide and effect on bacteria in sputum.

When cefpiramide was administered to three patients with chronic bronchitis, peaks of sputum levels were 1.4 µg/ml, 0.16 µg/ml and 0.47 µg/ml. Cefpiramide was given to a patient with chronic bronchitis at a dose of one gram by drip infusion, the peak sputum level of 0.47 µg/ml was assayed at 2-3 hours, *P. aeruginosa* in sputum began to decrease in number from 10^8 to 10^5 /ml during 36-hour study. This organism was eliminated from sputum from the fourth day.

5) Clinical evaluation and adverse reaction

Cefpiramide was given to total of 18 patients, 9 with broncho-pneumonia, 6 with chronic bronchitis, each 1 with lung abscess, bronchiectasis and cystitis at doses of 1~2 gram by drip infusion for 5~14 days and efficacy rate was 72.2%. Total 3 patients showed the following adverse reactions: eruption in 1, eosinophilia in 1 and slight transient elevation of S-GOT, S-GPT and Al-P in 1.