

Cefpiramide (SM-1652) の臨床効果について

三上 二郎・中 村 孝・橋本伊久雄・沢田 康夫

天使病院外科

戸次 英一・八反田 薫・斉藤美知子

天使病院内科

西代 博之・中西 昌美・葛西 洋一

北海道大学第一外科

新しく開発された cephalosporin 系抗生剤の Cefpiramide (CPM, SM-1652) を外来 12 例, 入院 25 例 (男 21 例, 女 16 例) の皮膚軟部組織感染症 10 例, 急性および亜急性胆嚢胆管炎 12 例, 急性虫垂炎その他による急性腹膜炎 10 例, 外来における手術を行なわなかった急性虫垂炎 5 例, さらに 3 例の胆管炎は術前および術後に使用して合計 40 例に検討を試みた。著効 12 例, 有効 27 例, やや有効 1 例, 無効 0 例の成績を得た。Cefpiramide は 0.5g 1 日 1 回投与が 5 例, 0.5g 1 日 2 回投与が 11 例, 1g 1 日 1 回投与が 23 例, 1g 1 日 2 回投与が 1 例である。全例静注または 1~2 時間の点滴静注によった。投与期間は 3~14 日間である。

起炎菌として *E. coli* 12 例, *S. aureus* 2 例, *P. aeruginosa* 2 例, *K. pneumoniae* 1 例, *P. mirabilis* 1 例を得たが, *P. mirabilis* 例は *E. coli* との混合感染であった。

一部の症例で手術に際し Cefpiramide の体液, 組織内濃度を測定したが, その数値は起炎菌の MIC を大きく上回っているものが多く, 臨床効果と比較して検討すると, 本剤の特徴が認められた。

副作用および臨床検査値の異常は全例において認められなかった。

最近の炎症性疾患ならびに院内感染症において, 化学療法の進歩, 普及とともに, その様相は大きく変化してきている。かつて大部分を占めていたブドウ球菌などのグラム陽性菌群による感染症は減少し, 大腸菌などのグラム陰性桿菌群による感染症が増加し, さらに今日広く使用されている Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC) などの penicillin 系抗生剤および Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cephalexin (CEX), Cefazolin (CEZ) などの cephalosporin 系抗生剤に対して耐性を有する菌による感染症の増加が指摘され, 臨床上の大きな問題となってきた。この原因は penicillinase および cephalosporinase を産生する β -lactamase 産生菌の増加であるとされている。

したがって今日の抗生剤の開発は, この β -lactamase に抵抗性を有し, しかもグラム陰性桿菌群に有効な薬剤の開発に主力がおかれ, Cefamandole (CMD), Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM) などに続いて, 抗菌力を飛躍的に高め, *Bacteroides* などの嫌気性菌にまで抗菌力を有する第 3 世代といわれる

Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Latamoxef (LMOX), Cefmenoxime (CMX) などの cephalosporin 剤が合成され, 開発に努力されている。このうち CFX, CMZ, CTM はすでに発売され penicillin 系の Piperacillin (PIPC) などとともに広く使用され, 抗生剤の主力となりつつある。

一方, 現在の抗生剤は, 特に最近開発されつつある第 3 世代の cephalosporin を含めて, Cefsulodin (CFS) を例外として, 緑膿菌に対する抗菌力はやや弱く, 大腸菌などと同様に緑膿菌にも有効な薬剤の開発が期待されていた。また現今の抗生剤の血中濃度持続時間は 4~8 時間のものが大部分であり, したがって 1 日少なくとも 2~4 回の投与を要し, 長時間有効血中濃度を維持出来る薬剤の開発も期待されていたところである。

Cefpiramide (CPM, SM-1652) は 1978 年, 住友化学工業株式会社において合成された cephalosporin 系抗生剤で, 緑膿菌に対して CFS と同程度の抗菌力を有し, 他のグラム陰性桿菌に対する抗菌力は CPZ 程度の第 3 世代のなかでは中等度であるが, グラム陽性菌に対してもよい抗菌力を有し, ブロードスペクトラムであ

り、感染病巣への浸透性が高く、 β -lactamase 抵抗性をもち、しかも持続時間（血中濃度）が長い特徴を有している薬剤である³⁾。

今回著者は、本剤を使用して若干の感染症の治療をおこない、若干の興味ある所見を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 使用薬剤

CPM は Fig. 1 に示すような化学構造式を有する cephalosporin 系の抗生剤で、化学名は Sodium (6R, 7R)-7-[(R)-2-(4-hydroxy-6-methyl-3-pyridylcarboxamido)-2-(p-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate, 分子式は $C_{25}H_{23}N_8NaO_7S_2$, 分子量 634.62, 白色ないし淡黄色の粉末で、N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、クロロホルム、アセトン、酢酸エチル、トルエンなどにはほとんど溶けない物質で、水溶液の pH は 6.0~8.0 [100 mg (力価)/ml] である³⁾。

強力でかつ幅広い抗菌スペクトラムを有し、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有し、殺菌力が強く、*in vivo* における感染防禦効果が優れており、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のどれよりも高く、持続的であり、しかも連続投与による蓄積がみられない特徴を有する³⁾。

2. 対象症例

症例は 1981 年 2 月より 10 月までの 9 か月間に天徳病院内科および外科で治療した感染症の患者中 37 例を選んで検討を行なう対象とした。うち 3 例は急性および亜急性の胆嚢、胆管炎に対して治療を行ない、T-tube 挿入による総胆管ドレナージ後、残存せる胆管炎に対する治療をあわせて行ない、検討した。したがって延べ患者数は 40 例である。年齢は 8 歳より 76 歳まで、性別では男性 21 例、女性 16 例である。

外来入院の別では、外来 12 例、入院 25 例であった。疾患別では、外来を主とした皮膚および軟部組織感染症 10 例、急性および亜急性胆嚢、胆管炎 10 例、術後の胆

管炎 5 例（うち 3 例は術前および術後投与）、急性虫垂炎その他による急性腹膜炎 10 例および外来のみで治療し、手術を行なわなかった急性虫垂炎 5 例であった。

CPM の投与方法は全例静注によったが、0.5g 1 日 1 回静注または点滴静注 5 例、0.5g 1 日 2 回静注または点滴静注 11 例、1g 1 日 1 回静注または点滴静注 23 例、1g 1 日 2 回点滴静注が 1 例である。投与期間は 3~14 日であるが、術前、術後併用を行なった胆管炎では、術前 14 日、術後 9 日計 23 日に及んだ。総投与量は 2.5~14g であるが、上述の術前術後を合計すると最大投与量は 23g となる。腹膜炎のうち 5 例は、静注および点滴静注を併用したが、主として静注投与を行なった。

3. 効果の判定

臨床効果の判定は、著効、有効、やや有効、無効の 4 区分とし、それぞれ次の基準によった。

著効 (Excellent) : 投与 3 日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効 (Good) : 4~5 日以内に症状の半数以上が消退または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失または減少著明のもの。

やや有効 (Fair) : 6~7 日以内に症状の一部が消退または軽快したもの。起炎菌の減少したもの。

無効 (Poor) : 7 日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

細菌検査は病巣より採取した材料の培養により分離されたもののうち、菌数の少ない常在菌と目されるものを除いて起炎菌とし、日本化学療法学会標準法により MIC を測定した。

II. 検討成績

皮膚および軟部組織感染症 10 例を Table 1 に、胆嚢炎、胆管炎および術後胆管炎 15 例を Table 2 に、急性腹膜炎 10 例を Table 3 に、外来における手術を行なわなかった急性虫垂炎の 5 例を Table 4 にそれぞれ示した。Table 5 は疾患別の臨床効果のまとめ、Table 6 は起炎菌別の臨床効果、Table 7 は投与方法のまとめである。また投与前後における血液一般、肝機能の臨床検査成績を Table 8 にまとめて示した。

各疾患別に臨床効果をみると、皮膚、軟部組織感染症 10 例では、著効 4 例、有効 5 例、やや有効 1 例で、有効率 90% であり、胆嚢、胆管炎および術後胆管炎 15 例では、著効 1 例、有効 14 例で有効率 100%、急性腹膜炎例は 10 例中、著効 7 例、有効 3 例で有効率 100%、外来での急性虫垂炎は 5 例全例有効で有効率 100% であった。全体として 40 例中、著効 12 例、有効 27 例、

Fig. 1 Chemical structure of CPM

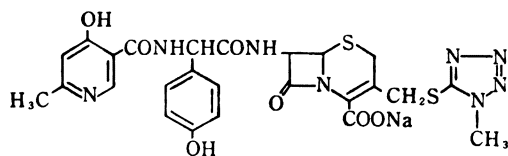


Table 1 Clinical effect of CPM after intravenous administration for patients with infectious diseases of skin and soft tissues

Case No.	Name	Age, Sex Body weight	Diagnosis (Remarks)	Daily dose, Injection method, Duration,	Organism, MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^8 , 10^6 (cells/ml)	Clinical effect	Adverse effect
1.	S.I.	22, F 47 kg	Felon of left little finger (Cold pack, No incision)	1 g (1×1) i.v. 3 days	No growth	Good	None
2.	M.M.	20, M 78 kg	Abscess of sacral region (Incision, Drainage)	1 g (0.5×2) i.v. 1 day (1×1) 10 days	No growth	Good	None
3.	S.O.	76, M 48 kg	Infected amputation wound of left upper leg, Arterio-sclerotic obstruction of left ischiadic artery	1 g (0.5×2) d.i.v. 11 days	<i>P. aeruginosa</i> 25.0 6.25 (++) → (+)	Fair	None
4.	Y.Y.	31, M 48 kg	Phlegmone of left fore arm (Cold pack, No incision)	1 g (1×1) i.v. 3 days	No growth	Good	None
5.	K.Y.	23, M 60 kg	Periproctal abscess (Incision, Drainage)	1 g (1×1) i.v. 4 days	<i>S. aureus</i> 6.25 3.13 (++) → (-)	Excellent	None
6.	A.H.	19, F 52 kg	Infected burn wound of left leg (Ointment treated)	1 g (1×1) i.v. 3 days	<i>S. aureus</i> 3.13 1.56 (+) → (-)	Good	None
7.	K.H.	39, F 53 kg	Face carbuncle (Ointment treated)	1 g (1×1) i.v. 3 days	No growth	Excellent	None
8.	K.N.	45, F 56 kg	Infected burn wound of left fore arm (Ointment treated)	1 g (1×1) i.v. 3 days	No growth	Excellent	None
9.	K.N.	34, F 48 kg	Phlegmone of left chest (Cold pack, No incision)	1 g (1×1) i.v. 3 days	No growth	Good	None
10.	N.T.	25, F 57 kg	Abscess of left thigh (Incision, Drainage)	1 g (1×1) i.v. 3 days	<i>E. coli</i> 6.25 3.13 (++) → (-)	Excellent	None

やや有効 1 例で無効例はなく、有効率は 97.5% の優れた成績を得た。

病巣より分離した起炎菌は 17 例より 18 株を得たが、1 例のみが複数菌感染で *E. coli* と *P. mirabilis* の混合感染であったが、他の 16 例は単数菌感染であった。菌別に分類すると *E. coli* が 12 例より 12 株 (うち 1 例は先述の複数菌感染)、*S. aureus* が 2 例より 2 株、*P. aeruginosa* が 2 例より 2 株、*K. pneumoniae* が 1 例より 1 株、*P. mirabilis* が 1 株 (前述の複数菌感染例) であった。起炎菌の判明した 17 例の臨床効果は、著効 9 例、有効 7 例、やや有効 1 例であった。

これらの起炎菌に対する CPM の MIC をみると *P. aeruginosa* は 10^8 cells/ml で 12.5~25.0 $\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示し、*S. aureus* は 10^8 cells/ml で 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml で 1.56~3.13

$\mu\text{g/ml}$ を示し、*K. pneumoniae* は 10^8 cells/ml で 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ をしめし、*P. mirabilis* は 10^8 cells/ml で 12.5 $\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示した。起炎菌の大部分をしめる *E. coli* は 10^8 cells/ml で 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml で 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ を認めたが、 10^6 cells/ml では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の値を示すものが多かった。

副作用については全例に特別なものは認めなかった。投与前後における血液一般、肝機能の臨床検査成績を Table 8 に示すが、本剤によると思われる異常値はなく、投与前に中等度以上の肝機能低下症例に対しても (症例 3, 12, 18, 23) 安全に投与が可能であり、これらの症例は投与後に肝機能の改善をみているといえる。

以下、皮膚軟部組織感染症例、胆嚢炎および胆管炎症例、腹膜炎症例について、興味ある一部の症例を詳述す

Table 2 Clinical effect of CPM after intravenous administration for patients with acute or subacute biliary tract infection

Case No.	Name	Age, Sex Body weight	Diagnosis (Remarks)	Daily dose, Injection method, Duration,	Organism, MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) 10^6 , 10^6 (cells/ml)	Clinical effect	Adverse effect
11.	K.O.	69, M 50 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis, complicated gastric ulcer	0.5g (0.5 $\times$ 1) d.i.v. 6 days	No growth	Good	None
12.	T.H.	71, M 45.7kg	Acute cholecyst-choolangitis with obstructive jaundice, Head of pancreatic cancer	1 g (0.5 $\times$ 2) d.i.v. 14 day	No growth	Good	None
13.	T.K.	60, F 42 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	0.5g (0.5 $\times$ 1) d.i.v. 5 days	No growth	Good	None
14.	N.K.	75, M 40 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	0.5g (0.5 $\times$ 1) d.i.v. 5 days	<i>E. coli</i> 6.25 0.78 (+++) $\rightarrow$ (+)	Good	None
15.	M.A.	58, M 51.5kg	Subacute cholecyst-choolangitis, cholelithiasis	1 g (1 $\times$ 1) d.i.v. 7 days	No growth	Good	None
16.	M.Y.	27, F 58 kg	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	1 g (0.5 $\times$ 2) d.i.v. 6 days	<i>E. coli</i> 6.25 1.56 (++) $\rightarrow$ (+)	Good	None
17.	F.S.	60, F 54 kg	Acute cholecystitis with cholelithiasis	1 g (1 $\times$ 1) d.i.v. 8 days	No growth	Good	None
18.	Y.K.	44, M 67 kg	Acute cholecyst-choolangitis with obstructive jaundice choledocholithiasis	1 g (0.5 $\times$ 2) d.i.v. 12 days	<i>E. coli</i> 3.13 0.78 (+++) $\rightarrow$ (-)	Excellent	None
19.	Y.S.	33, F 56 kg	Acute cholecystitis, No gall stone	1 g (0.5 $\times$ 2) d.i.v. 5 days	No growth	Good	None
20.	K.N.	49 M 58 kg	Acute cholecystitis No gall stone	1 g (1 $\times$ 1) d.i.v. 6 days	No growth	Good	None
21.	T.H.	71, M 45.5kg	Acute cholangitis, (Post-operative use case 12)	1 g (1 $\times$ 1) i.v. 9 days	<i>P. aeruginosa</i> 12.5 6.25 (+) $\rightarrow$ (-)	Good	None
22.	M.A.	58, M 51 kg	Subacute cholangitis, (Post-operative use case 15)	1 g (1 $\times$ 1) i.v. 6 days	No growth	Good	None
23.	Y.K.	44, M 67 kg	Acute cholangitis, (Post-operative use case 18)	1 g (1 $\times$ 1) i.v. 5 days	No growth	Good	None
24.	K.N.	42, M 55 kg	Post-operative cholangitis (T-tube drainage)	1 g (1 $\times$ 1) i.v. 7 days	No growth	Good	None
25.	A.F.	61, F 72 kg	Post-operative cholangitis (T-tube drainage)	1 g (1 $\times$ 1) i.v. 8 days	<i>E. coli</i> 6.25 1.56 (+) $\rightarrow$ (-)	Good	None

ることにする。

1. 皮膚軟部組織感染症

10 例の皮膚および軟部組織感染症に対して CPM による治療を試みた。症例 2, 3, 5 は入院患者, 他は外来患者である。Table 1 にこの結果を示す。1 例は 0.5g 1 日 2 回の点滴静注による投与を行なったが (症例 3),

他は全例静注による投与を行ない, このうち 1 例 (症例 2) は手術当日のみ 0.5g 1 日 2 回の投与を行ない, 他の日には 1g 1 日 1 回の投与とした。他は全例 1g 1 日 1 回の静注である。投与日数は 3~11 日であった。動脈硬化性下肢動脈閉塞の左大腿切断部感染の 1 例は 0.5g 1 日 2 回の点滴静注を 11 日間施行したが, やや有効の

Table 3 Clinical effect of CPM after intravenous administration for patients with acute peritonitis

Case No.	Name	Age, Sex Body weight	Diagnosis, (Remarks)	Daily dose, Injection method, Duration,	Organism, MIC (μg/ml) 10 ⁸ , 10 ⁶ (cells/ml)	Clinical effect	Adverse effect
26.	T.Y.	64, F 50 kg	Localized peritonitis with phlegmous appendicitis	1 g (0.5×2) d.i.v., i.v. 4 days	<i>E. coli</i> 6.25 0.78 (++) → (-)	Excellent	None
27.	K.I	18, F 55 kg	Localized peritonitis with phlegmous appendicitis	1 g (1×1) d.i.v., i.v. 4 days	No growth	Excellent	None
28.	M.O.	25, M 60 kg	Localized peritonitis with phlegmous appendicitis	1 g (1×1) d.i.v., i.v. 4 days	<i>E. coli</i> 3.13 1.56 (++) → (-)	Excellent	None
29.	K.T.	32, M 49 kg	Diffuse peritonitis with gangrenous perforative appendicitis	2 g (1×2) d.i.v. 6 days	<i>E. coli</i> 6.25 0.78 (++) → (-)	Excellent	None
30.	N.A.	49, M 68 kg	Localized peritonitis with phlegmous appendicitis	1 g (0.5×2) d.i.v., i.v. 5 days	<i>E. coli</i> 3.13 0.78 (++) → (-)	Good	None
31.	M.M.	45, F 60 kg	Diffuse peritonitis with intestinal obstruction	1 g (0.5×2) d.i.v. 5 days	<i>E. coli</i> 3.13 0.78 (++) → (-) <i>P. mirabilis</i> 12.5 6.25 (++) → (-)	Excellent	None
32.	M.K.	8, M 30 kg	Localized peritonitis with post-operative abscess after perforative appendicitis	0.5g (0.5×1) i.v. 6 days	<i>E. coli</i> 3.13 0.78 (++) → (-)	Excellent	None
33.	T.K.	66, M 73 kg	Localized peritonitis with post-operative abscess after rectal cancer	1 g (0.5×2) d.i.v. 7 days	<i>E. coli</i> 3.13 0.78 (++) → (-)	Good	None
34.	A.T.	40, M 58 kg	Localized peritonitis with gangrenous perforative appendicitis	1 g (0.5×2) d.i.v., i.v. 4 days	<i>K. pneumoniae</i> 6.25 3.13 (++) → (-)	Excellent	None
35.	Y.H.	35, F 58 kg	Localized peritonitis with right salpingitis	1 g (1×1) i.v. 5 days	No growth	Good	None

結果を得た。他の 9 例は著効 4 例，有効 5 例の成績であった。

若干の症例について検討すると

症例 2 嶺○昌○，20 歳，男，体重 78 kg.

入院前肝炎にて治療を受けていたが，昭和 56 年 3 月 13 日仙骨部の発赤，腫脹あり，以前より嚢腫の形成あり，切除の目的で入院する。CPM 1g 1 日 1 回の静注を 4 日間行ない，発赤，腫脹は軽快したので 3 月 17 日摘出手術を施行，手術当日のみ 0.5g 1 日 2 回の静注とした。手術翌日より 1g 1 日 1 回の静注を施行したが，4 日目にて排膿は略停止し有効と判定した。膿の培養は(－)で，起炎菌は不明であった。術前，術後を通じての投与日数は 11 日で，総投与量は 11g であった。

症例 3 小○新○，76 歳，男，体重 48 kg.

昭和 55 年 9 月頃より左下腿のチアノーゼがあり，ウロキナーゼなどの点滴静注にて一時改善せるも再び悪化し，両下肢動脈硬化性の動脈閉塞症にて 56 年 1 月 12 日入院，左下腿の壊死のため 1 月 20 日左大腿切断を施行した。術後 CET，AMK の併用を行なったが手術創が感染し，排膿が大量となり，膿より *P. aeruginosa* が大量に分離培養されたので CPM 0.5g 1 日 2 回の点滴静注に変更した。排膿は 8 日目になって減少し，起炎菌も減少したのでやや有効と判定した。2 月 26 日に CPM の投与を中止し CBPC に変更したが 3 月 5 日腎不全を合併し，8 日に死亡した。起炎菌である *P. aeruginosa* の MIC は 10⁸ cells/ml で 25.0 μg/ml，10⁶ cells/ml

Table 4 Clinical effect of CPM after intravenous administration for patients with acute appendicitis (not operated)

Case No.	Name	Age, Sex Body weight	Diagnosis, (Remarks)	Daily dose, Injection method, Duration,	Organism	Clinical effect	Adverse effect
36.	T.W.	30, M 73 kg	Acute appendicitis	1 g (1×1) i.v. 5 days	Unknown	Good	None
37.	S.U.	21, M 50 kg	Acute appendicitis	1 g (1×1) i.v. 3 days	Unknown	Good	None
38.	T.S.	10, M 33 kg	Acute appendicitis	0.5g (0.5×1) i.v. 3 days	Unknown	Good	None
39.	Y.T.	28, M 50 kg	Acute appendicitis	1 g (1×1) i.v. 4 days	Unknown	Good	None
40.	R.T.	21, F 48 kg	Acute appendicitis	1 g (1×1) i.v. 3 days	Unknown	Good	None

Table 5 Summary of clinical effect after CPM administration

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate(%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Skin and soft tissues infection	10	4	5	1	0	90.0
Cholecystitis and cholangitis	15	1	14	0	0	100.0
Acute peritonitis	10	7	3	0	0	100.0
Acute appendicitis	5	0	5	0	0	100.0
Total	40	12	27	1	0	97.5

Table 6 Correlation of clinical effects and isolated organisms

Isolated organism	No. of strains	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
<i>E. coli</i>	12	7	5	0	0
<i>S. aureus</i>	2	1	1	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	2	0	1	1	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1	0	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0	0	0
Total	18	10	7	1	0

Table 7 Correlation of clinical effects and CPM daily dose and method of intravenous administration

Daily dose Method		No. of cases	Clinical effect			
			Excellent	Good	Fair	Poor
0.5g	0.5g×1 i.v.	2	1	1	0	0
	0.5g×1 d.i.v.	3	0	3	0	0
1 g	0.5g×2 i.v.	4	2	2	0	0
	0.5g×2 d.i.v.	7	2	4	1	0
	1 g ×1 i.v.	20	6	14	0	0
	1 g ×1 d.i.v.	3	0	3	0	0
2 g	1 g ×2 d.i.v.	1	1	0	0	0
Total		40	12	27	1	0

Table 8 Laboratory findings before and after CPM intravenous administration

Case No.	Age Sex	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb (g/dl)		Ht (%)		S-GOT		S-GPT		Al-P	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1.	22 F		415	8,500	5,000		13.5		39.0		10		8		7.6
2.	20 M	455	480	8,500	5,000	13.8	14.1	38.0	39.5	55	40	75	35	7.6	5.4
3.	76 M	339	343	10,900	11,300	11.0	11.0	34.0	34.0	152	66	122	45	9.2	7.5
4.	31 F		415	8,700	5,000		13.9		38.5		10		10		7.5
5.	23 M		420	9,800	4,500		14.1		39.0		10		8		6.8
6.	19 F		385		4,500		13.6		39.0		8		7		8.1
7.	39 F	395	390	8,500	5,000	13.5	13.3	40.0	39.0		10		10		6.5
8.	45 F	385	405	7,500	4,500	13.6	13.8	38.0	39.0	10	20	15	18	5.6	5.3
9.	34 F		385	6,000	4,000		13.6		39.5		10		8		7.6
10.	25 F	395	403	9,000	4,000	13.6	14.1	39.5	38.0		10		8		7.6
11.	69 M	358	365	8,600	6,000	11.6	12.1	40.0	38.5	40	20	35	15	7.6	6.1
12.	71 M	358	378	9,900	5,200	12.5	12.9	39.0	38.5	75	58	90	55	35.5	32.8
13.	60 F	385	370	8,900	7,800	12.5	12.2	38.5	37.0	20	23	25	15	6.7	5.5
14.	75 M	385	376	8,900	7,500	12.6	12.3	39.5	37.0	45	36	35	18	9.1	8.2
15.	58 M	385	399	8,500	5,500	13.4	13.5	38.5	39.5	30	27	35	30	8.5	9.6
16.	27 F	375	378	9,500	5,600	12.7	12.5	41.0	38.5	18	18	15	10	6.8	9.6
17.	60 F	425	420	7,500	5,000	10.8	11.1	35.5	38.5	55	25	75	20	7.5	6.7
18.	44 M	425	415	12,500	5,500	12.7	12.1	40.0	37.5	250	80	155	55	23.5	12.5
19.	33 F	385	390	9,800	5,000	13.6	13.6	38.5	39.0	10	10	9	8	7.6	7.8
20.	49 M	420	435	8,500	4,500	13.6	13.6	38.5	39.0	10	10	15	8	8.5	7.5
21.	71 M	378	368	5,200	4,000	12.9	12.7	38.5	35.0	58	45	55	40	32.8	29.7
22.	58 M	399	420	5,500	5,500	13.5	13.4	39.5	39.0	27	18	30	10	9.6	6.5
23.	44 M	420	415	3,500	5,500	12.4	12.1	38.5	37.5	100	80	95	55	19.4	12.5
24.	42 M	487	503	6,700	5,600	14.9	15.1	42.5	40.0	20	15	25	10	12.3	9.6
25.	61 F	401	405	5,000	4,500	12.5	12.8	35.5	39.0	31	25	36	18	9.6	8.8
26.	64 F	367	356	13,000	6,500	12.9	12.7	42.0	38.5		10		8		8.1
27.	18 F	385	379	10,800	6,700	12.7	12.7	39.5	38.0		10		15		7.5
28.	25 M	420	415	12,800	6,000	13.2	13.2	40.0	38.5	10	18	8	10	6.8	7.5
29.	32 M	425	410	12,600	5,600	13.1	13.1	42.5	37.5	20	15	25	10	9.6	8.1
30.	49 M	425	435	11,100	7,600	13.1	13.3	41.0	38.5	15	10	10	8	7.1	6.5
31.	45 F	454	412	6,300	5,000	14.0	13.7	40.5	38.5	40	20	34	15	7.8	6.7
32.	8 M	495	460	19,500	4,500	13.9	13.6	42.5	39.5	20	10	25	15	10.5	6.8
33.	66 M	485	480	9,500	5,000	13.9	13.8	39.5	38.5	20	15	15	10	7.6	6.7
34.	40 M	385	412	15,600	5,000	12.8	13.3	38.5	37.0	15	10	10	8	7.6	5.5
35.	35 F	387	380	8,500	4,500	13.5	13.6	38.5	39.0		10		15		7.5
36.	30 M	425		11,300	5,200	13.5		40.0			10		8		6.5
37.	21 M	415	428	11,700	5,000	13.1	13.5	38.5	39.0		10		8		6.1
38.	10 M	395	385	9,500	5,000	13.3	13.1	39.5	38.5		10		15		7.5
39.	28 M	512	505	10,500	5,000	15.1	14.6	40.0	38.5	10	8	15	10	7.6	6.6
40.	21 F	385	390	10,100	5,000	13.7	13.6	38.5	39.0		10		15		7.5

で $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。この患者に対しては CPM の投与量がやや少な過ぎたのではないかと考えている。

他の 8 例は 1 回 1g の 1 日 1 回投与で、投与日数は 3～4 日であるが、軽症ないし中等症のためもあり、著効 4 例、有効 4 例の良好な成績を認めた。

2. 胆道系感染症

Table 2 にこの結果を示す。症例 11 より症例 18 の 8 例は胆石症その他による急性および亜急性の胆嚢、胆管炎の治療を CPM により行ない、軽快後に手術を行なった症例である。症例 19, 20 は、急性胆嚢炎にて入院し、CPM により治療を行ない、胆嚢造影、Echogram にて胆石が発見されず、手術を行なわなかった症例であ

る。症例 21 より 25 の 5 例は T-tube ドレナージを行なった胆管炎で、症例 21 は 12 と同一例、症例 22 は 15 と同一例、症例 23 は 18 と同一例であり、いずれも術後に使用した結果である。

CPM の投与法は 0.5g 1 日 1 回の点滴静注が 3 例、0.5g 1 日 2 回の点滴静注が 4 例、1g 1 日 1 回の点滴静注が 3 例であるが、術後の胆管炎の 5 例は全例 1 日 1 回の 1g 静注による投与をおこなった。投与日数は 5～14 日間である。

起炎菌として十二指腸ゾンデによる十二指腸液の培養、手術時の B 胆汁および T-tube よりの胆汁培養により 5 例より *P. aeruginosa* 1 株、*E. coli* 4 株を得た。その MIC は *P. aeruginosa* は 10^8 cells/ml で 12.5 μ g/ml、 10^6 cells/ml で 6.25 μ g/ml であり、*E. coli* は 10^8 cells/ml で 3.13～6.25 μ g/ml、 10^6 cells/ml で 0.78～1.56 μ g/ml であった。

臨床効果は著効 1 例、有効 14 例で、有効率 100% であった。

一部の症例について述べると、

症例 12 堀○利○, 71 歳, 男, 体重 45.7 kg.

昭和 55 年 10 月末頃より黄疸が現われ、11 月 25 日外科に入院、12 月 16 日胆嚢により外嚢を作製した。SBPC, AMK による胆嚢、胆管炎の治療を行っていたが、原病は切除不能の脾頭癌による閉塞性黄疸と判明した。56 年 1 月末頃より胆管炎が悪化し、CPM 0.5g 1 日 2 回の点滴静注を 14 日間施行したが、4 日後解熱し、胆汁の混濁も減少、症状が軽快し有効と判定した。胆汁の培養は(－)で起炎菌は不明であった。2 月 17 日総胆管空腸吻合術を行ない、総胆管ドレナージを併用した。術後胆管炎治療および感染防止のため CPM 0.5g 1 日 2 回点滴静注および静注を行ない、3 日後より 1g 1 日 1 回投与に変更した。術後の臨床効果は有効と判定され、2 月 26 日より内服剤の CEX に変更した。2 月 19 日の胆汁より *P. aeruginosa* を少量得たが 2 日後には消失していた。

症例 15.22 我○子○, 58 歳, 男, 体重 51.5 kg.

昭和 56 年 2 月 9 日、胆嚢、総胆管結石あり、内科に入院、検査および治療を行なったが、3 月 27 日外科に転科、3 月 30 日より胆嚢胆管炎の治療に CPM 1g 1 日 1 回の点滴静注による投与を行なった。4 日後に症状は軽快し有効と判定された。7 日間投与にて治療は中止し、4 月 9 日胆嚢摘出術、T-tube による総胆管ドレナージを施行した。胆管炎の治療に術後 1g 1 日 1 回静注を 6 日間施行し、胆汁の混濁が清澄となり有効と判定された。起炎菌は培養(－)のため不明である。

症例 18.23 桑○良○, 44 歳, 男, 体重 67 kg.

昭和 56 年 3 月 15 日より黄疸現われ、肝炎として治療を受けていたが 3 月 30 日当院外科に入院した。PTCD を 4 月 7 日に施行し、CET, CBPC, DKB などにて胆管炎は一時軽快せるも再発し、5 月 15 日より CPM 0.5g 1 日 2 回点滴静注を 12 日間施行、1 日にて解熱し、胆汁混濁も清澄となり著効と判定した。PTCD の胆汁より *E. coli* を得たが 3 日後には培養(－)となった。起炎菌の MIC は 10^8 cells/ml で 3.13 μ g/ml、 10^6 cells/ml で 0.78 μ g/ml であった。5 月 27 日手術を行なったが十二指腸腸頭部に嵌入せる胆石による閉塞性黄疸と判明、胆嚢摘出、結石除去後 T-tube による総胆管ドレナージを施行した。手術当日のみ CPM 0.5g 1 日 2 回の静注を行なったが、翌日より 1g 1 日 1 回の静注とした。胆汁混濁は 2 日にて清澄となり有効と判定した。

この 3 例とも原疾患のため肝機能の低下が認められたが、CPM の投与中も悪化することもなく、良好な改善を認めた。

3. 急性腹膜炎

Table 3 にこの結果を示す。8 例は限局性、2 例が汎発性の急性腹膜炎である。7 例は急性虫垂炎、1 例は右卵管炎。1 例は腸閉塞症 1 例は直腸癌の直腸切断術後の急性腹膜炎であった。急性虫垂炎術後の腹腔内膿瘍の 1 例は 8 歳の小児のため 1 日 1 回 0.5g の静注を行なったが、3 例は 1g 1 日 1 回の静注を、1 例は急性虫垂炎穿孔による汎発性腹膜炎のため、1 日 2 回各 1g の点滴静注を行なった。他の 5 例は 0.5g 1 日 2 回の静注または点滴静注を行なった。投与期間は 4～7 日間である。

起炎菌として分離された菌は腸閉塞の 1 例は *E. coli* と *P. mirabilis* の複数菌感染であったが、他は単数菌感染で 7 例より *E. coli* 6 株、*K. pneumoniae* 1 株を得た。その MIC は *P. mirabilis* は 10^8 cells/ml で 12.5 μ g/ml、 10^6 cells/ml で 6.25 μ g/ml であり、*K. pneumoniae* は 10^8 cells/ml で 6.25 μ g/ml、 10^6 cells/ml で 3.13 μ g/ml であった。*E. coli* は 10^8 で 3.13～6.25 μ g/ml、 10^6 cells/ml で 0.78～1.56 μ g/ml であるが、大部分は 0.78 μ g/ml を示した。

臨床効果は著効 7 例、有効 3 例で、有効率 100% であった。

一部の症例について述べることとする。

症例 29 竹○孝○, 32 歳, 男, 体重 49 kg.

昭和 56 年 4 月 5 日午後より腹痛があったが仕事が多忙のため放置していた。4 月 8 日腹痛が強くなり来院、右下腹部に手拳大の圧痛ある腫瘤あり、筋性防禦著明であった。開腹すると、虫垂は穿孔し大網膜に包まれた炎症性腫瘤を形成し、膿性腹水が約 1,000 ml あり汎発性

腹膜炎を合併していた。虫垂切除後、ペンローズドレージにてドレナージを施行、CPM 1g 1日2回の点滴静注を6日間行った。排膿は3日目より著明に減少し、著効と判定した。起炎菌として *E. coli* を得たがその MIC は 10^8 cells/ml で $6.25 \mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml で $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、5日後には消失した。

症例 31 宮〇み〇, 45 歳, 女, 体重 60 kg.

10 年前に帝王切開術を受けている。昭和 56 年 6 月 20 日夜より腹痛、腹部膨満があり、翌日より嘔吐をくりかえし、6 月 22 日入院した。腸閉塞症として手術を施行、小腸中央部の癒着によるイレウスにて、汎発性腹膜炎を合併していた。腸閉塞部の小腸を切除し端々吻合を施行し、ドレナージを併用した。膿性腹水の培養により *E. coli* と *P. mirabilis* を得たが *E. coli* の MIC は 10^8 cells/ml で $3.13 \mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml で $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった (*P. mirabilis* については前述のとおりである)。術後 CPM 0.5g 1日2回の点滴静注を5日間施行し、著効との判定を得た。

症例 33 児〇利〇, 66 歳, 男, 体重 73 kg.

昭和 56 年 7 月 2 日直腸癌にて直腸切断術を施行、腹腔および骨盤腔にドレナージを施行し、術後 CET 4g, DKB 120 mg の併用を行っていたが 7 月 15 日頃より排膿著明となり、高熱が続き 7 月 20 日より CPM 0.5g 1日2回の点滴静注に変更した。7 日間投与により有効と判定した。起炎菌として膿汁より *E. coli* を得たがその MIC は 10^8 cells/ml で $3.13 \mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml で $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。

4. 急性虫垂炎 (非手術例)

Table 4 にこの結果を示す。急性虫垂炎は虫垂切除術を施行するのが原則とされているが、種々の事情により手術が困難な場合には、化学療法を試みることも一法であると考えられる。5 例の急性虫垂炎患者に対して 1g の CPM を 1 日 1 回外来にて静注し、(10 歳の 1 例のみは 1 回量 0.5g) 3~5 日間の治療にて全例治癒せしめ得た。本剤のように幅広い抗菌スペクトラムと血中持続時間の長い薬剤で試み得る方法といえる。

III. 考 按

最近の感染症において、グラム陰性桿菌群による感染症が増加してきている。しかも現在、主として使用されている ABPC, CBPC, SBPC などの合成 penicillin 製剤、および CET, CER, CEZ などの cephalosporin 剤にも耐性を有しているものが増えている。この耐性の原因は β -lactamase によるとされ^{1,2)}、この酵素に抵抗性を有する CFX, CMZ, CTM などの開発が行なわれ、さらに抗菌力を増強し、幅広いスペクトラムを有する第 3 世代と呼ばれる CTX, CPZ, CZX, LMOX, CMX な

りの開発が行なわれてきた。CPM は 1978 年住友化学工業株式会社において開発された抗生剤であるが、第 3 世代に属する cephalosporin 系製剤で、CFS と同程度の緑膿菌に対する抗菌力を有し、血中濃度の持続時間が極めて長い特徴を有している³⁾。

CPM の血中濃度は 0.5g, 1g 1回 静注後 5 分で 145, 272 $\mu\text{g/ml}$ であり、24 時間後でも 2.8 および 8.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、血中半減期 (β 相) は 233 および 302 分である。また 1g, 2g 1時間点滴終了直後の血中濃度は、166 および 317 $\mu\text{g/ml}$ である。0.5g $\times$ 11 回 および 1g $\times$ 6 回静注での血中濃度曲線は、初回投与時の濃度曲線より得られた予想曲線と実測値が一致し、連続投与によっても蓄積がみられないとのことである。尿中排泄は 24 時間でその大部分が終了し、その量は投与量の 22% である。したがって本剤は胆汁移行が良好で、これも本剤の大きな特徴といえる。著者らは一部の患者で手術時に各種体液、組織の濃度測定を行なっているが⁴⁻¹⁰⁾、胆石症の手術に際して CPM 500 mg 静注 1~2 時間後の胆管胆汁内濃度は 436.0~3,250 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度に達し、その多くは 1,500 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した³⁾。胆嚢内胆汁における濃度は、胆嚢管閉塞のあるものは 4.86~12.6 $\mu\text{g/ml}$ と比較的低濃度であったが、胆嚢管閉塞のないものでは 1,570~1,770 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度を示した。胆嚢壁内濃度は 5.9~84.5 $\mu\text{g/g}$ であった。急性虫垂炎における虫垂壁内濃度は 500 mg 静注後 10 分~2 時間で 0.3~12.7 $\mu\text{g/g}$ の移行を示した。これらの濃度については別稿で詳述する。

Table 7 に CPM の投与方法と臨床効果の関係をまとめて示したが、0.5g 1日1回投与が 5 例、0.5g 1日2回投与が 11 例、1g 1日1回投与が 23 例、1g 1日2回投与が 1 例であり、1日1回投与が大部分である。有効率において1日1回投与と2回投与群に大差はなく、今後さらに検討を要するものと考えられるが、本剤はその血中濃度の持続時間より考えて、1日1回の 1g 投与で十分な効果が期待出来る薬剤といえるようである。

P. aeruginosa は 2 例より分離されたが 1 例は有効、1 例はやや有効と判定された。後者は下肢動脈閉塞の例であるために、病巣への血行が不良のためと考えられるが、投与量も増量する必要があったと考えている。他の分離菌に対しては全例有効以上の成績を認めた。

感染症の治療に当って、起炎菌を検索し、その感受性を調べて後、抗生剤を投与することは理想的ではあるが、実際の臨床では困難なことが多い。起炎菌を推定して化学療法を行なわねばならぬことは日常起りうることであり、むしろこの方が多いとさえいえる。

CPM はその抗菌力, MIC よりみて, 特にグラム陰性桿菌群による感染症が疑われる症例に使用される薬剤であるといえるが, 血中濃度, 胆汁移行, 臓器組織への移行よりみて, 腹部内臓感染症に有用であると考えられ, 中等度の感染症では1日1回1gの静注にて十分な効果が期待される。小児以外は0.5g 1日1回投与では不十分のようである。

CPM は胆汁への移行が極めて良好で, 肝排泄型の薬剤であるといえるが, 肝機能への影響が考えられる薬剤である。Table 8 にしめすように, 投与前の肝機能が不良な例でも, 特に本剤による影響はなく, 肝機能不良な患者にも積極的に投与して良いと考えられる。

以上の結果より, 本剤は内科, 外科領域の感染症に対し, 特に胆嚢炎, 胆管炎, 腹膜炎に有用であり, 1日1回1gの静注にてその大部分は効果を期待できるといえる。

〈謝辞〉 CPM の分離菌に対する MIC の測定を担当された住友化学工業株式会社医薬事業部研究部の諸氏に深謝する。

文 献

- 1) HUNTER, P. A.; C. READING & D. A. WITTING: *In vitro* and *in vivo* properties of BRL 14151, a novel β -lactam with β -lactamase inhibitory properties. Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy. Washington D. C., 478~480, 1978
- 2) PITTON, J. S.; M. HEITZ & R. LABIA: Characterization of two new β -lactamases from *Klebsiella* spp., Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy. Washington D. C., 482~484, 1978
- 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) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 26 (3) : 377~378, May 1978
- 5) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 27 (S-4) : 202~205, May 1979
- 6) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKANISHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI: Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. In Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC, American Society for Microbiology, Washington, D. C., 236~238, 1980
- 7) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE: Cefoperazone concentration in bile and gall bladder wall after intravenous administration. Antimicrob. Agents and Chemother. 18 (6) : 980~982, Dec. 1980
- 8) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘, 中西昌美, 葛西洋一: Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床効果について。Chemotherapy 29 (S-1) : 597~609, Jun. 1981
- 9) 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 阿部 弘, 平沢貞子, 戸次英一, 加藤 博, 松田繁雄: 6059-S の臨床効果について。Chemotherapy 28 (S-7) : 595~605, Nov. 1980
- [10] 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子: Cefamandole の臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-5) : 354~362, Jun. 1979

CLINICAL INVESTIGATIONS OF CEFPIRAMIDE (SM-1652) INJECTION

JIROH MIKAMI, TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO and YASUO SAWADA

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

EIICHI BEKKI, KAORU HATTANDA and MICHIKO SAITOH

Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital

HIROYUKI NISHINDAI, YOSHIMI NAKANISHI and YOICHI KASAI

First Department of Surgery, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan.

The authors treated a total of 40 patients, by employing an injectable preparation of cefpiramide (CPM, SM-1652), a new antibiotics of the cephalosporin series. Included in this investigation were 10 cases of acute infectious diseases of skin and soft tissues, 15 cases of acute or subacute cholecystitis and cholangitis, 10 cases of acute peritonitis and 5 cases of acute appendicitis. To 5 cases was given cefpiramide in a dose of 500 mg by intravenous injection or intravenous drip infusion once a day, to 11 cases was given the same dose of cefpiramide twice a day, to 23 cases was given 1 g of cefpiramide once a day and to 1 case was given 1 g of cefpiramide twice a day. The duration was 3 to 14 days.

The clinical efficacy obtained was excellent in 12 cases, good in 27 cases and fair in 1 case. In no case was cefpiramide found to be completely ineffective. Clinically, adverse effect was not recognized.

Therefore, cefpiramide will be a useful drug when used for chemotherapy of acute or subacute infectious diseases.