

産婦人科領域における Cefpiramide (SM-1652) の基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・藤原道久・河本義之・瀬戸真理子・白藤博子

川崎医科大学産婦人科学教室

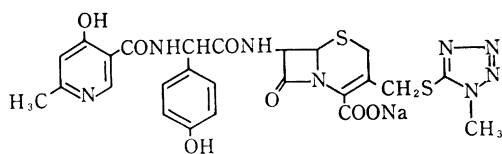
新合成セフェム系抗生物質 Cefpiramide (CPM, SM-1652) の抗菌力, 各種移行濃度, および臨床について検討した。

抗菌力については教室保存の各種臨床分離株, *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対する MIC を日本化学療法学会標準法により測定した結果, 10^6 cells/ml 接種で, それぞれ $1.56 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml}$, $12.5 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \mu\text{g/ml}$ に peak 値が得られた。

本剤 1g を母体に投与し, 母体血清中濃度, 臍帯血清中濃度, 羊水中濃度, さらに新生児の血清中濃度を測定し胎盤通過性について検討した。その結果, 母体血清中濃度は 17 分後に $136 \sim 210 \mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示し, 21 時間後においても $12 \mu\text{g/ml}$ の濃度を認めた。臍帯血清中濃度は 17 分～21 時間にわたり $6.6 \sim 55 \mu\text{g/ml}$ とかなり高い移行を示した。羊水移行については 17 分後において $22.3 \mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。新生児移行については 3 時間後において $1.5 \sim 8.5 \mu\text{g/ml}$, 6 時間後において $2.2 \sim 8.4 \mu\text{g/ml}$, さらに 24 時間後においても $3.1 \sim 6.2 \mu\text{g/ml}$ と比較的高い濃度を示した。

Cefpiramide (CPM, SM-1652) は住友化学工業株式会社と山之内製薬株式会社の共同開発による新しい注射用 cephalosporin 剤であり, Fig. 1 に示す構造式を有している。本剤はグラム陽性菌および陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し, 特に *P. aeruginosa*¹⁾ に対し優れた抗菌力をもっている。今回本剤について産婦人科領域での基礎的, 臨床的検討を試みる機会を得たので, その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CPM



I. 方法並びに対象

1. 抗菌力

当教室保存の臨床分離株 *S. aureus* 50 株, *E. coli* 50 株, *Klebsiella* 50 株, *P. mirabilis* 50 株, *P. vulgaris* 25 株, *S. marcescens* 50 株についての CPM の抗菌力を Cefotaxime (CTX), Cefoperazone (CPZ) と, さらに *P. aeruginosa* 50 株については Cefsulodin (CFS) を対照として比較検討した。MIC の測定法は日本化学療法学会標準法^{2,3)} に準じ, 寒天平板希釈法にて行ない, 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml の両方の接種菌量を試みた。

2. 各種移行濃度 (胎盤通過性など)

本剤 1g を分娩前の母体に one-shot 静注し, その母体血清, 臍帯血清, 羊水中濃度および新生児血清中濃度を測定し胎盤通過性について検討し, さらに母乳中濃度についても測定した。濃度測定には *E. coli* NIHJ を検定菌として薄層カップ法により行ない, 標準曲線の作製には pH 7.0, 1/15 M phosphate buffer を用いた。

3. 臨床的検討

腎盂腎炎 3 例, 外陰部膿瘍, 子宮付属器炎, 子宮内膜炎, および子宮内膜炎+骨盤腹膜炎各 1 例の合計 7 例を対象とし臨床的検討を試みた。年齢は 27～73 才に分布し, 投与法は本剤 1 回 0.5～1g を 1 日 1～2 回, one-shot 静注または点滴静注にて投与した。投与量は 1 日 1～2g, 投与日数は 5～13 日, 総投与量は 5～26g であった。

臨床効果の判定については次の基準に従った。

著効: 主要自他覚症状が 3 日以内にいちじるしく改善, 治癒した場合。

有効: 主要自他覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示しその後治癒した場合。

無効: 主要自他覚症状が 3 日経過しても改善されない場合。

ただし著効の判定の中でも, 手術, 切開等外科的処置を施行したものはすべて有効とする。

II. 成績

1. 抗菌力

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

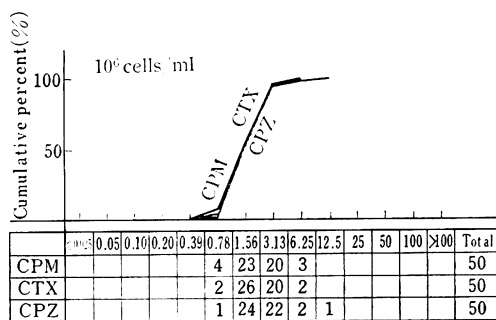
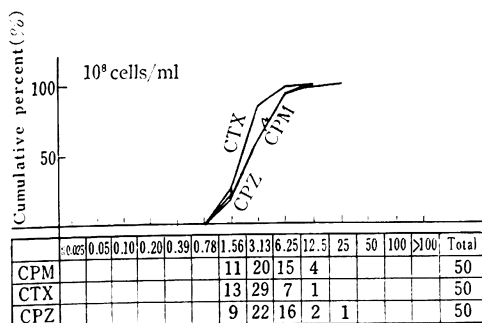
S. aureus (50 strains)

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

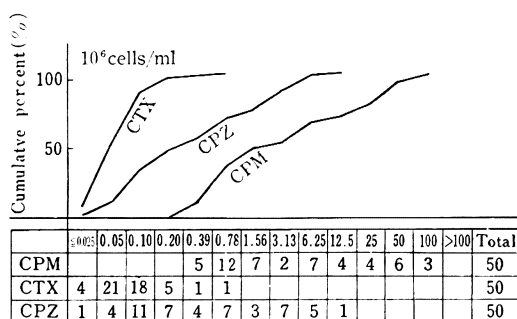
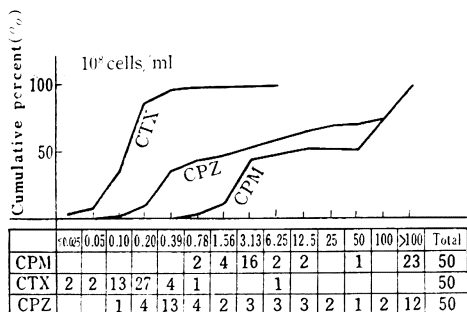
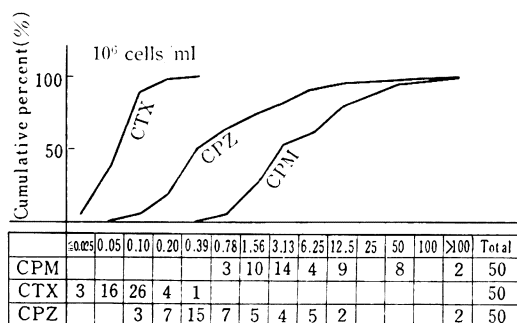
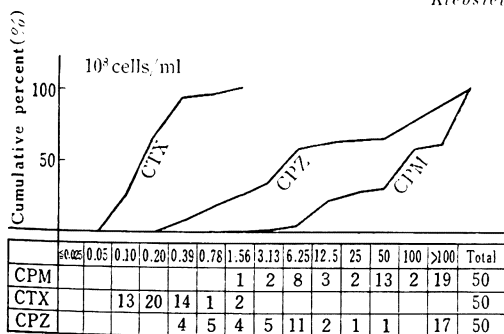
E. coli (50 strains)

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

Klebsiella (50 strains)

S. aureus に対する本剤の感受性分布は 10^8 cells/ml 接種で $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, その peak 値は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, 10^6 cells/ml 接種においては $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し $1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak を認め, CTX, CPZ とほぼ同等の結果であった (Fig. 2)。

E. coli については, 10^8 cells/ml 接種時において $0.78 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, 10^6 cells/ml 接種時の場合

$0.39 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ でその peak は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であったが, CTX, および CPZ の peak 値はそれぞれ $0.05 \mu\text{g/ml}$, $0.10 \mu\text{g/ml}$ であり, 明らかに CTX, CPZ の方が優れていた (Fig. 3)。

Klebsiella については 10^8 cells/ml 接種時において本剤が $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布しているのに対し CTX は $0.10 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に, CPZ は $0.39 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

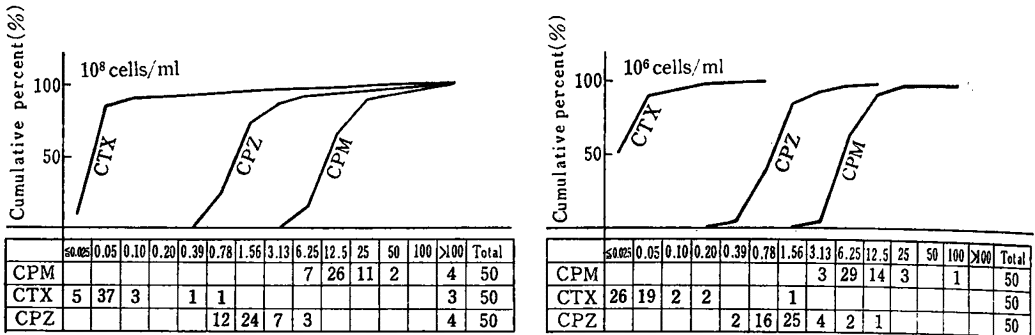
P. mirabilis (50 strains)

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

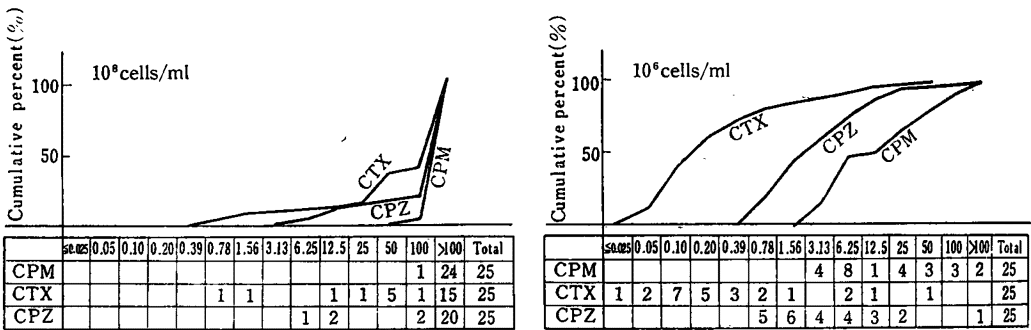
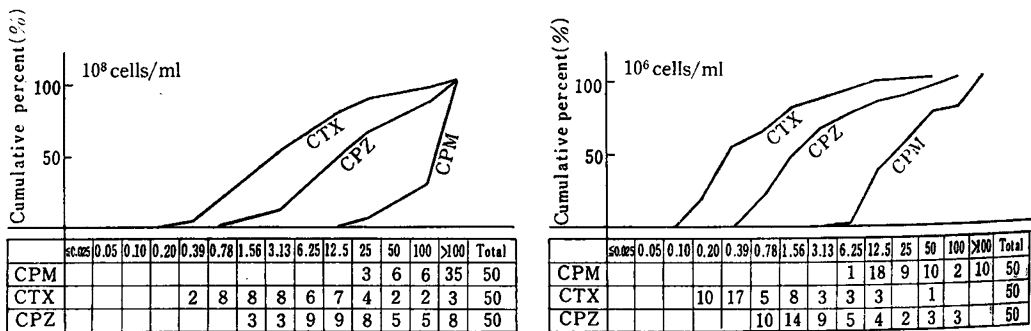
P. vulgaris (25 strains)

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

S. marcescens (50 strains)

それぞれ分布した。10⁶cells/ml 接種においても本剤が 0.78~>100μg/ml に分布し peak 値が 3.13μg/ml であるのに対し CTX は分布が ≤0.025~0.39μg/ml, peak 値が 0.10μg/ml であり, CPZ は分布が 0.10~>100 μg/ml で peak 値 0.39μg/ml と感受性は CTX, CPZ, CPM の順であった (Fig. 4)。

P. mirabilis では 10⁸cells/ml 接種時において、本剤

が 6.25~>100μg/ml に分布し, 12.5 μg/ml に peak を示したのに対し, CTX は ≤0.025~>100μg/ml に分布し, その peak 値が 0.05μg/ml と優れた感受性を示し, CPZ においても 0.78~>100μg/ml に分布し, 1.56μg/ml に peak 値を認めた。10⁶cells/ml 接種では各薬剤とも >100μg/ml の株がなくなったが感受性の順については変わりなかった (Fig. 5)。

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. aeruginosa (50 strains)

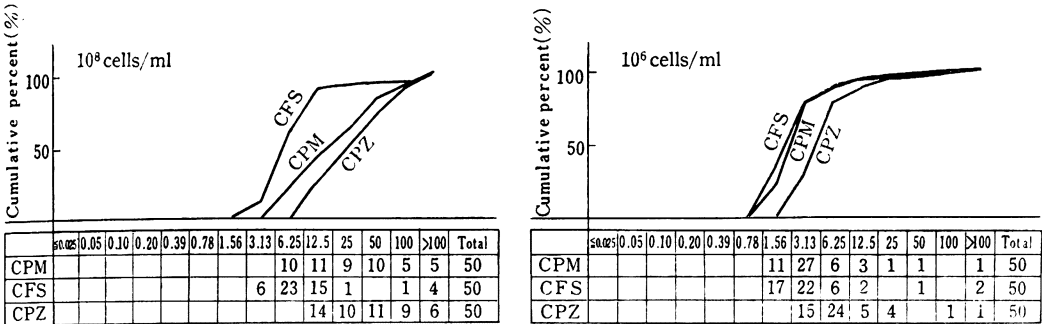
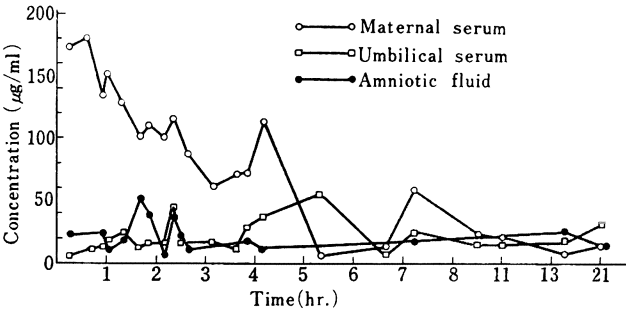


Fig. 9 Concentration of CPM in maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid (1g. i. v.)



P. vulgaris では 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種との間に感受性にかなり差があり, 10^8 cells/ml の場合, 本剤では 25 株中 24 株が $>100 \mu\text{g/ml}$ であり, CTX, CPZ についてもそれぞれ 15 株, 20 株が $>100 \mu\text{g/ml}$ と全体に低感受性を示したが, 10^6 cells/ml においては本剤が $3.13 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布, $6.25 \mu\text{g/ml}$ の peak であったのに対し, CTX, CPZ はそれぞれ $\leq 0.025 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, peak $0.10 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, peak $1.56 \mu\text{g/ml}$ を示し, 接種菌量により感受性にかんりの差が認められた (Fig. 6)。

S. marcescens においては 10^8 cells/ml 接種時, 本剤は $25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, CTX は $0.39 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CPZ は $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ にそれぞれ分布した。 10^6 cells/ml 接種時での感受性分布および peak 値は本剤 $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, $12.5 \mu\text{g/ml}$, CTX $0.20 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, $0.39 \mu\text{g/ml}$, CPZ $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$, $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり各薬剤ともに感受性分布に広がり認められた (Fig. 7)。

P. aeruginosa については CFS および CPZ を対照としたが, 10^8 cells/ml 接種においては本剤は $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CFS $3.13 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CPZ $12.5 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ にそれぞれ分布し若干 CFS が優れ, 次いで CPM, CPZ という傾向を示したが, 10^6 cells/ml 接種において

は本剤および CFS がほぼ同等の感受性を示し, CPZ は 1 管程度劣った (Fig. 8)。

2. 各種移行濃度 (胎盤通過性など)

1g one-shot 静注後 17 分～21 時間 40 分までの 31 例について検討した結果を Table 1 に示した。また個人差によるものか各時間における数値にはバラツキがみられるので, 類似時間帯において平均値をとり, グラフ化したものが Fig. 9 である。母体血清中濃度は 17 分後において $136 \sim 210 \mu\text{g/ml}$ とかなり高い濃度を示し, 1 時間後約 $150 \mu\text{g/ml}$, 2 時間後約 $100 \mu\text{g/ml}$ と以後漸減しているが, 21 時間後においても $12 \mu\text{g/ml}$ の濃度を認め, 本剤の持続時間の長さを示している。

臍帯血清中濃度は 17 分後に $6.6 \mu\text{g/ml}$ の移行がみられ以後若干のバラツキはみられるが 1～21 時間にわたり $10 \sim 55 \mu\text{g/ml}$ と高い移行を示し, 13 時間以後は母体血清中濃度よりも高くなる傾向が見られた。

羊水中移行については 17 分後において $22.3 \mu\text{g/ml}$ (平均値) の濃度が得られ 21 時間後においても $12 \mu\text{g/ml}$ の値を示した。

娩出後の新生児血清中濃度は Table 2 に示すとおりで, 3, 6, 9, 12, 24 時間にわたり測定した結果, 3 時間後において $1.5 \sim 8.5 \mu\text{g/ml}$, 6 時間後 $2.2 \sim 8.4 \mu\text{g/ml}$

Table 1 Concentration of CPM in maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid (lg, i.v.)

Time	Maternal serum		Umbilical serum		Amniotic fluid	
	Conc.	Mean	Conc.	Mean	Conc.	Mean
17'	210	173	6.8	6.6	12.5	22.3
17'	136		6.3		32	
36'	128		12.5			
40'	230	179	9.7	11.1		
52'	134		11.5		23	
54'	132		14.5		22.5	
58'	168	151	19.5	17.8		22.8
1' 2'	134		16		10.5	
17'	145		27		19.5	
23'	114	129.5	22	24.5		
40'	100		13		50	
48'	110		17.5		39	
2' 7'	100	86	16	11.3	7.3	12.2
20'	116		42		39	
29'	115		17		22	
35'	100		11		2.6	
37'	44		7.5		19.5	
40'	114		15.5		14.5	
3' 7'	60	71.3	16.5	24.2		16.8
37'	70		11			
47'	90		49		14	
48'	54		12.5		19.5	
4' 14'	115		36		10.5	
5' 20'	3.1		55			
6' 40'	12.5		7.8			
7' 19'	54	58	19.5	22.3	6.2	16.6
19'	62		25		27	
8' 28'	21.5		14			
11' 0'	19.5		15.5			
13' 14'	7.7		17		25	
21' 40'	12		31		12	

ml, 9 時間後 1.75~9.0 $\mu\text{g/ml}$, 12 時間後 1.75~7.9 $\mu\text{g/ml}$, そして 24 時間後では 3.1~6.2 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が認められた。

5 例について母乳中移行を検討した。3, 4, 5, 6, 12 および 24 時間後の母乳中濃度は Table 3 に示すとおりで、その平均では 5 時間後に peak 値 9.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し、その後漸減して 24 時間後においては 2.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 臨床的検討

本剤を投与した 7 例についての臨床成績は Table 4, 5 に示すとおりで、著効 1 例、有効 6 例と全例有効であった。これら 7 例のうち起炎菌が分離出来た症例は 4 例で、*E. coli*+*Klebsiella* の 1 例、*Klebsiella*, *E. coli*, *S. aureus* がそれぞれ 1 例であり *E. coli*+*Klebsiella*

Table 2 Serum levels of CPM in neonatus after administration of lg, i.v. to mother

Time	Umbilical serum	Plasma levels of neonatus				
		3'	6'	9'	12'	24'
36'	12.5	4.7	4.7	4.3	4.3	3.1
2' 7'	16	8.5	6.8	5.8	5.4	3.8
2' 40'	15.5		4.6	4.8	4.0	3.1
6' 40'	7.8	1.5	2.2	1.75	1.75	—
21' 40'	31	7.5	8.4	9.0	7.9	6.2

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

Table 3 Concentration of CPM in mothers' milk after administration of lg, i.v.

Case	3'	4'	5'	6'	12'	24'
1	9.1	8.4	7.9	7.9	3.3	1.85
2	12.0	9.1	12.0	8.4	3.5	0.7
3	6.8	6.8	9.1	7.3	4.4	1.56
4	7.9	12.0	10.5	14.0	9.1	5.1
5	6.2	5.5	7.5	5.5	5.1	1.2
Mean	8.4	8.4	9.4	8.6	5.1	2.1

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

の混合感染例はカテーテル留置例でもあり菌量の減少をみたが消失せず、他の 3 例はいずれも消失した。

III. 考 按

CPM は β -lactamase に対し安定であり、グラム陽性菌および陰性菌と広範囲な抗菌スペクトラムを有しており、特にグラム陰性菌のうち *P. aeruginosa* に対して CFS と同等の高い感受性を示した。産婦人科領域感染症における主要な原因菌である *E. coli* に対する MIC は 10^6 cells/ml 接種時において 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは対照とした CTX, CPZ と比べて劣ってはいたが、本剤が従来のセフェム系薬剤のいかなるものより高い血中濃度を示し、かつ長い持続時間を有することと特徴としていることからいえば、臨床的には充分有用であると考えられる。

母体に 1g one-shot 静注した時の胎盤通過性、および乳汁移行については、臍帯血清が 17 分~21 時間にわたり 6.55~55 $\mu\text{g/ml}$ とかなり高い移行を示したのをはじめ羊水、新生児血中および母乳中においても高い移行を認めた。

臨床では 7 例に使用し全例に有効以上であった。

副作用については GOT, GPT の軽度上昇例が 1 例認められただけで、他に特筆すべき副作用はみられなかった。

Table 4 Clinical effects of CPM

Case No.	Age	Diagnosis	Organisms	Sensitivity	Dosage				Clinical effect	Side effect	Notes
					Daily dose	Route	Duration (days)	Total (g)			
1	69	Pyelonephritis (Post-op. cervic cancer)	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	CEZ(+), ABPC(-) KM(+), TC(-) CEZ(-), ABPC(-) KM(+), TC(-)	g 1 × 2	d. i.	13	26	Good	(-)	10 ⁵ /ml → 5 × 10 ⁴ /ml Diabetes indwelling catheter
2	73	Pyelonephritis (Cervic cancer, Radio therapy)	<i>Klebsiella</i>	CEZ(+), ABPC(+) KM(+), TC(+)	0.5 × 2	i. v.	5	5	Excellent	(-)	10 ⁵ /ml → 0
3	70	Pyelonephritis (Uterine cancer, Radio therapy)	<i>E. coli</i>	SBPC(+), CEZ(+) ABPC(+), GM(+)	1 × 1	d. i.	5	5	Good	(-)	> 10 ⁵ /ml → 0
4	27	Adnexitis	—	—	1 × 2	i. v.	5.5	11	Good	(-)	
5	28	Endometritis	<i>S. aureus</i>	CEZ(+), TC(+) ABPC(+), GM(+)	1 × 2	i. v.	4.5	9	Good	(-)	
6	28	Endometritis Pelvio peritonitis	—	—	1 × 2	d. i.	8	16	Good	(+)	GOT 12 → 23 GPT 12 → 33
7	37	Vulvar abscess	—	—	1 × 1	i. v.	5	5	Good	(-)	

Table 5 Laboratory findings before and after CPM administration

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plat ($\times 10^4$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (ml/dl)	S-Cr (ml/dl)
1	Before	330	9.7	53.5	9	6	94	13	1.2
	After	378	11.7	27	9	9	66	17	0.7
2	Before	382	11.2	34.9	16	11	58	10	0.6
	After	368	10.9	24.7	11	7	52	12	0.7
3	Before	404	11.5	21.3	12	6	26	13	1.0
	After	412	12.1	20.3					
4	Before	422	13.0	37.1	9	7	44	14	0.6
	After	419	13.3	34	10	12	43	11	0.7
5	Before	374	10.8	19	9	6	37	12	0.6
	After	400	12.0	31	11	10	41	12	0.7
6	Before	434	13.7	34.3	12	12	47	9	0.7
	After	402	12.5	42	24	38	67	14	0.7
7	Before	420	11.3		7	3	45	12	
	After								

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) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の標準化について。Chemo-therapy 16 : 98~99, 1968
- 3) 日本化学療法学会 MIC 改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemo-therapy 22 : 1126~1128, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFPIRAMIDE (SM-1652) IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, MICHIHISA FUJIWARA, YOSHIYUKI KOMOTO

MARIKO SETO and HIROKO SHIRAFUJI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

Fundamental and clinical investigation on cefpiramide (CPM, SM-1652), a new semisynthetic cephalosporin, was carried out in the field of obstetrics and gynecology. The results were obtained as follows:

1) The antibacterial activity of cefpiramide against various organism of clinical isolates were compared with that of cefotaxime, cefoperazone and cefsulodin. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of cefpiramide were inferior to those of cefotaxime and cefoperazone against *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *S. marcescens*. However, cefpiramide showed the strong antibacterial activity against *P. aeruginosa*, it was almost similar to that of cefsulodin.

2) Maternal serum levels of cefpiramide after an intravenous injection of 1 g to pregnant women were 151 $\mu\text{g/ml}$ after 60 minutes, 100 $\mu\text{g/ml}$ after 120 minutes, 12 $\mu\text{g/ml}$ after 21 hours, respectively. The peak concentration in umbilical serum was 55 $\mu\text{g/ml}$ after 320 minutes.

3) Cefpiramide was administered by drip infusion or one-shot intravenous injection at daily dose of 1~2 g to 7 patients with various type of infections in the field of obstetrics and gynecology such as pyelonephritis and genital infections. The results obtained were excellent in 1 case and good in 6 cases. No serious side effect or adverse reaction was noted except one case with slight elevation of GOT and GPT.