

Cefpiromeに関する研究

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部*

富沢磨須美

札幌北沢病院

(現 札幌社会保険総合病院)

中山一朗

札幌鉄道病院

佐藤 清

北海道大学医学部付属病院検査部

新しい注射用セフェム系抗生物質cefpirome(CPR)について、抗菌力、体内動態および臨床効果について検討した。

臨床分離株180株について本剤および比較薬剤のMICを測定した。*Staphylococcus aureus*ではcefuzonam(CZON)およびcefmetazole(CMZ)と同等であり、*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*に対しては強い抗菌力を示し、特に*M. morganii*においてはCZON, ceftazidime(CAZ)およびCMZに比べ優れていた。*Pseudomonas aeruginosa*ではCAZに若干劣るもののCZONおよびCMZより優れた成績であった。

CPR 1gを健常成人男子6名に静注を行い、体内動態をみた。Co 106.0 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2\beta}$ 1.7時間, AUC 137.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ で、尿中排泄率は8時間までで81.4%であった。対照のCAZはそれぞれ120.5 $\mu\text{g/ml}$, 1.6時間, 171.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, 87.1%でほぼ近似していた。

呼吸器感染症9例, 尿路感染症7例, 胆嚢炎1例の計17例に対して本剤1回1g, 1日2回の点滴静注で5~14日間投与した。臨床効果は著効8例, 有効9例となり, 有効率100%の成績であった。副作用はみられず, 臨床検査値の異常も認められなかった。

Key words : Cefpirome, 抗菌力, 体内動態, 臨床成績

Cefpirome(CPR)はルセルユクラフ社とヘキスト社の共同により開発された, 3位の側鎖にcyclopentenopyridine基を有する新しい注射用セフェム系抗生物質である。

CPRはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広い抗菌力を有し, ことに*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* および *Enterococcus faecalis*に強い抗菌作用を示すと報告されている¹⁾。また本剤は各種 β -ラクタマーゼに対して非常に安定であり, *in vivo*における感染防御効果において優れている^{2~4)}。本剤の抗菌力, 体内動態および内科的感染症に対する臨床効果について検討を行ったので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

臨床分離の*S. aureus* 27株, *Escherichia coli* 27株,

Klebsiella spp. 27株, *Serratia marcescens* 27株, *P. aeruginosa* 27株, *Morganella morganii* 27株および*Proteus mirabilis* 18株に対する本剤のMICを日本化学療法学会標準法により, 接種菌量 10^6 cells/mlで測定した。また, 対照薬剤としてcefuzonam(CZON), ceftazidime(CAZ)およびcefmetazole(CMZ)についても同様の方法でMICを測定した。なお, 菌接種はミクロプランターMIT-Pを用いた。

2. 体内動態

6名の健常成人男子年齢は20~37歳, 平均24.3歳, 身長は167~180cm, 平均174.3cm, 体重56~76kg, 平均67kg, CPR, CAZの皮内テスト陰性を確認後に本剤1gを生理食塩液20mlに溶解し, 3分間で静注し, 血中濃度と尿中排泄をみた。採血は前, 1/12, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6, 8時間に行い, 採尿は0~2, 2~4, 4~6, 6~8

* 〒060 札幌市北区北12条西5丁目

時間に行った。対照としたCAZ 1gについてもcross overで同様の方法を行った。

薬剤濃度測定は薄層平板ディスク法で行った。本剤は検定菌として*Bacillus subtilis* ATCC 6633を用い、培地はクエン酸ナトリウム培地(pH6.4)を用いた。CAZは検定菌として*P. mirabilis* ATCC 21100を用い、培地はDiagnostic Sensitivity Test Agar (オキシド)を用いた。血中濃度は血漿を用い、標準曲線はプール血漿で作成した。尿はpH6.0 phosphate bufferで10倍以上に希釈し、標準曲線作成にもこのbufferを用いた。なおCAZはpH7.0 phosphate bufferを用いた。血中濃度の解析はtwo compartment open modelにより行った。

本試験中、被験者に対する薬剤の影響を調査するためGOT, GPT, Al-p, LDH, γ -GTP, BUN, Creatinineなどを測定した。

3. 臨床成績

1988年1月から11月までに治療した内科感染症17例について、CPRの臨床効果の検討を行った。CPRの投与方法は1回1g, 1日2回の点滴静注で行い、投与期間は5~14日間であった。なお本剤の使用における患者の同意については、全例口頭にて確認を行った。効果判定の指標は細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的効果は病巣よりの検体から検出した菌の消長をみて、菌消失(eliminated), 菌減少(decreased), 菌不変(persisted), 菌交代(replaced)に分けて判定した。臨床効果の判定は自覚症状の改善などを基準として、細菌学的効果も加味した総合評価として、著効(excellent), 有効(good), やや有効(fair), 無効(poor)の4段階で判定した。本剤使用中の副作用については、薬剤によると思われる症状を嚴重に観察した。なお、本剤投与前後に血液検査(RBC, Hb, Ht, WBC, EOS, 血小板など), 肝機能検査(GOT, GPT, Al-pなど), 腎機能検査(BUN, Crなど)などの測定を行った。

II. 結 果

1. 抗菌力

S. aureus 27株, *E. coli* 27株, *Klebsiella* spp. 27株, *S. marcescens* 27株, *P. aeruginosa* 27株, *M. organii* 27株および*P. mirabilis* 18株のCPR, CZON, CAZ, CMZのMICrange, MIC₅₀およびMIC₉₀の結果をTable 1に示した。

*S. aureus*ではCPRのMIC_{50, 90}はそれぞれ1.56 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$ であり, MIC₅₀ではCAZより優れたが, CMZとは同等であり, MIC₉₀ではCZON, CAZより本剤が優れた感受性を示した。

*E. coli*ではCPRのMIC_{50, 90}はいずれも0.09 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, MIC₅₀ではCMZより優れ, CZONおよびCAZと同等の成績であったが, MIC₉₀においてはCZON, CAZ,

CMZより数段階優れた成績であった。

Klebsiella spp.および*S. marcescens*ではCMZより数段階優れた成績であったが, CZON, CAZとはほぼ同等の成績であった。

*P. aeruginosa*ではMIC₅₀において, CAZより劣ったが, CZONおよびCMZより優れた成績であった。

*M. organii*ではMIC_{50, 90}はいずれも0.09 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, MIC₉₀ではCZON, CAZ, CMZより数段階優れた成績であった。

*P. mirabilis*ではCPR, CZON, CAZのMIC_{50, 90}はいずれも0.09 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, CMZより数段階優れていた。

2. 体内動態

6名の健康成人男子に本剤およびCAZをcross overで1g静注したときの血中濃度の結果をTable 2, 3に示した。6名の平均値でみると, CPRのピーク値は投与後5分で91.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。15分で71.7 $\mu\text{g/ml}$, 30分で51.8 $\mu\text{g/ml}$, 1時間で35.8 $\mu\text{g/ml}$ と漸減し, 8時間で2.0 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。CAZの値はそれぞれ107.3, 90.7, 68.2, 47.8および2.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの成績より算出した体内動態の諸因子をTable 4, 5に示した。T_{1/2} β はCPRで1.7時間, CAZで1.6時間であった。C₀は106.0と120.5 $\mu\text{g/ml}$, AUCは137.2と171.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ と両剤の血中濃度推移は近似していた。

尿中排泄の結果はTable 6, 7に示した。尿中濃度はCPRおよびCAZとも0~2時間で高い値を示し, 平均値で1805 $\mu\text{g/ml}$ および2167 $\mu\text{g/ml}$ であった。両剤とも2時間までに大部分が排泄され, CPRは57.2%, CAZは58.1%で, 8時間までにCPRは81.4%, CAZは87.1%が排泄された。

本試験中に行った血液生化学的検査成績をTable 8, 9に示したが, 本剤によると考えられる異常は認められなかった。

3. 臨床成績

個々の症例の概要をTable 10に示した。症例は呼吸器感染症9例(慢性気管支炎7例, 肺炎2例), 尿路感染症7例(慢性膀胱炎2例, 急性膀胱炎3例, 急性腎盂腎炎2例)および急性胆嚢炎1例であった。年齢は37~85歳(平均68.8歳)と比較的高齢者が多く, 高血圧等の基礎疾患を有するものが多かった。性別は男5例, 女12例であった。本剤の投与日数は5~14日間で, 大部分が7日間で投与であった。総投与量は10g~28gに分布していた。

呼吸器感染症では慢性気管支炎7例は全例有効, 肺炎の2例は著効1例, 有効1例で, 全9例で著効1例, 有効8例となり, 有効率100%であった。尿路感染症7例(慢性膀胱炎2例, 急性膀胱炎3例, 急性腎盂腎炎2例)では全例著効で, 有効率100%であった。急性胆嚢炎の1例

Table 1. Susceptibility of clinical isolates to cefpirome and other antibiotics

Test strain (No. of isolates)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (27)	cefpirome	0.39 - 50	1.56	25
	cefuzoname	0.39 - 100	0.78	100
	ceftazidime	3.13 - 100	6.25	100
	cefmetazole	0.78 - 12.5	1.56	12.5
<i>E. coli</i> (27)	cefpirome	$\leq 0.09 - 3.13$	≤ 0.09	≤ 0.09
	cefuzoname	$\leq 0.09 - 12.5$	≤ 0.09	0.19
	ceftazidime	$\leq 0.09 - 50$	≤ 0.09	0.78
	cefmetazole	0.39 - >100	0.78	1.56
<i>Klebsiella</i> SP. (27)	cefpirome	$\leq 0.09 - 12.5$	≤ 0.09	0.78
	cefuzoname	$\leq 0.09 - 100$	≤ 0.09	0.39
	ceftazidime	$\leq 0.09 - 100$	0.19	0.39
	cefmetazole	0.19 - >100	0.78	12.5
<i>S. marcescens</i> (27)	cefpirome	$\leq 0.09 - 12.5$	0.39	6.25
	cefuzoname	$\leq 0.09 - 100$	0.78	6.25
	ceftazidime	$\leq 0.09 - 12.5$	0.78	6.25
	cefmetazole	1.56 - >100	25	>100
<i>P. aeruginosa</i> (27)	cefpirome	3.13 - >100	25	>100
	cefuzoname	25 - >100	100	>100
	ceftazidime	1.56 - 100	3.13	50
	cefmetazole	>100	>100	>100
<i>M. morgani</i> (27)	cefpirome	$\leq 0.09 - 3.13$	≤ 0.09	≤ 0.09
	cefuzoname	$\leq 0.09 - 50$	≤ 0.09	3.13
	ceftazidime	$\leq 0.09 - >100$	≤ 0.09	12.5
	cefmetazole	1.56 - >100	6.25	6.25
<i>P. mirabilis</i> (18)	cefpirome	≤ 0.09	≤ 0.09	≤ 0.09
	cefuzoname	$\leq 0.09 - 0.19$	≤ 0.09	≤ 0.09
	ceftazidime	≤ 0.09	≤ 0.09	≤ 0.09
	cefmetazole	0.78 - 3.13	1.56	1.56

Table 2. Plasma concentration of cefpirome following 1.0 g i.v. injection

Case	Age (y)	BL (cm)	BW (kg)	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)								
				before	5'	15'	30'	1°	2°	4°	6°	8°
A	37	177	76	—	78.0	64.0	46.0	30.0	17.5	7.1	4.2	2.1
B	22	180	72	—	82.0	66.0	49.0	36.0	21.0	8.4	4.1	2.0
C	22	172	69	—	92.0	68.0	50.0	32.0	18.5	7.6	3.2	1.6
D	20	170	61	—	93.0	72.0	51.0	35.0	22.0	8.6	4.3	1.9
E	21	180	68	—	98.0	78.0	53.0	38.0	23.0	8.9	4.0	2.0
F	24	167	56	—	106.0	82.0	62.0	44.0	28.0	10.5	4.9	2.3
Mean \pm SD	24.3 \pm 6.3	174.3 \pm 5.5	67 \pm 7.3	—	91.5 \pm 10.3	71.7 \pm 7.1	51.8 \pm 5.5	35.8 \pm 4.9	21.7 \pm 3.7	8.5 \pm 1.2	4.1 \pm 0.5	2.0 \pm 0.2

Table 3. Plasma concentration of ceftazidime following 1.0 g i.v. injection

Case	Age (y)	BL (cm)	BW (kg)	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)								
				before	5'	15'	30'	1°	2°	4°	6°	8°
A	37	177	76	—	99.0	86.0	64.0	43.0	26.0	10.5	4.7	2.4
B	22	180	72	—	88.0	80.0	63.0	44.0	25.0	9.2	4.0	1.9
C	22	172	69	—	105.0	88.0	62.0	46.0	27.0	8.8	3.6	1.6
D	20	170	61	—	110.0	92.0	66.0	47.0	29.0	10.0	4.5	2.0
E	21	180	68	—	112.0	96.0	73.0	51.0	30.0	10.5	4.8	2.3
F	24	167	56	—	130.0	102.0	81.0	56.0	33.0	13.5	5.8	2.8
Mean \pm SD	24.3 \pm 6.3	174.3 \pm 5.5	67 \pm 7.3	—	107.3 \pm 14.1	90.7 \pm 7.8	68.2 \pm 7.4	47.8 \pm 4.8	28.3 \pm 2.9	10.4 \pm 1.7	4.6 \pm 0.8	2.2 \pm 0.4

Table 4. Pharmacokinetic parameters of cefpirome following 1 g i.v. injection

Case	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	Kel (h^{-1})	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})	$T_{1/2\alpha}$ (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	V_1 (l)	V_2 (l)	Vdss (l)	Cl-tot (ml/min)	Cl-uri (ml/min)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
A	56.4	31.3	87.8	2.00	0.345	0.737	0.672	0.936	0.347	2.009	11.39	8.18	19.58	140.0	114.5	119.0
B	48.0	45.1	93.0	2.15	0.398	0.686	0.614	1.245	0.323	1.741	10.75	5.30	16.05	123.0	101.2	135.6
C	63.0	43.6	106.6	2.96	0.430	0.869	1.058	1.467	0.234	1.612	9.38	6.76	16.14	135.8	115.1	122.7
D	60.2	49.1	109.3	3.24	0.415	0.799	1.172	1.682	0.214	1.670	9.15	6.37	15.53	121.8	108.5	136.8
E	62.3	53.5	115.8	3.28	0.431	0.810	1.157	1.748	0.211	1.608	8.64	5.72	14.35	116.6	99.1	143.0
F	57.9	65.6	123.5	3.65	0.437	0.744	1.199	2.142	0.190	1.586	8.10	4.53	12.63	100.5	81.9	165.9
Mean \pm SD	58.0 \pm 5.5	48.0 \pm 11.4	106.0 \pm 13.5	2.88 \pm 0.66	0.409 \pm 0.035	0.774 \pm 0.065	0.979 \pm 0.265	1.537 \pm 0.420	0.253 \pm 0.065	1.704 \pm 0.159	9.57 \pm 1.26	6.14 \pm 1.27	15.71 \pm 2.31	123.0 \pm 14.2	103.4 \pm 12.4	137.2 \pm 16.7

Table 5. Pharmacokinetic parameters of ceftazidime following 1 g i.v. injection

Case	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	Kel (h^{-1})	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})	$T_{1/2\alpha}$ (h)	$T_{1/2\beta}$ (h)	V_1 (l)	V_2 (l)	Vdss (l)	Cl-tot (ml/min)	Cl-uri (ml/min)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
A	57.4	53.6	111.0	2.00	0.400	0.682	0.546	1.173	0.346	1.733	9.01	4.19	13.20	102.5	92.6	162.6
B	50.9	44.6	95.6	1.24	0.400	0.625	0.220	0.790	0.561	1.733	10.46	2.91	13.37	109.0	89.1	152.8
C	49.9	71.6	121.5	3.40	0.501	0.771	0.920	2.207	0.204	1.383	8.23	3.43	11.66	105.8	95.3	157.6
D	56.5	69.9	126.4	3.00	0.462	0.743	0.853	1.866	0.231	1.500	7.91	3.62	11.53	98.0	86.9	170.1
E	56.1	67.5	123.6	2.02	0.442	0.685	0.472	1.301	0.344	1.568	8.09	2.93	11.02	92.3	85.0	180.5
F	67.1	77.9	145.0	2.69	0.430	0.704	0.774	1.645	0.257	1.612	6.90	3.24	10.14	80.9	75.6	206.0
Mean \pm SD	56.3 \pm 6.1	64.2 \pm 12.5	120.5 \pm 16.5	2.39 \pm 0.79	0.439 \pm 0.039	0.702 \pm 0.051	0.631 \pm 0.266	1.497 \pm 0.511	0.324 \pm 0.130	1.588 \pm 0.136	8.43 \pm 1.20	3.39 \pm 0.48	11.82 \pm 1.26	98.1 \pm 10.3	87.4 \pm 6.9	171.6 \pm 19.5

Table 6. Urinary excretion of cefpirome following 1 g i.v. injection

Case	Item	Urinary excretion				
		0-2	2-4	4-6	6-8	0-8 (h)
A	concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1160	370	180	125	778.4 (77.8%)
	urine volume (ml)	445	420	385	300	
	recovery (mg)	516.2	155.4	69.3	37.5	
B	concentration ($\mu\text{g/ml}$)	3800	625	180	200	794.8 (79.5%)
	urine volume (ml)	145	235	355	165	
	recovery (mg)	551.0	146.9	63.9	33.0	
C	concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2200	440	190	260	825.4 (82.5%)
	urine volume (ml)	270	345	275	105	
	recovery (mg)	594.0	151.8	52.3	27.3	
D	concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1350	650	125	46	862.9 (86.3%)
	urine volume (ml)	465	240	455	485	
	recovery (mg)	627.8	156.0	56.9	22.3	
E	concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1150	600	180	140	826.9 (82.7%)
	urine volume (ml)	510	310	205	125	
	recovery (mg)	586.5	186.0	36.9	17.5	
F	concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1170	410	320	190	793.2 (79.3%)
	urine volume (ml)	475	365	200	125	
	recovery (mg)	555.8	149.7	64.0	23.8	
Mean \pm SD	concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1805 \pm 1057.5	515.8 \pm 122.7	195.8 \pm 65.1	160.2 \pm 73.6	813.6 \pm 30.8 (81.4%)
	urine volume (ml)	385 \pm 144.6	319.2 \pm 72.6	312.5 \pm 102.9	217.5 \pm 148.9	
	recovery (mg)	571.9 \pm 39.1	157.6 \pm 14.3	57.2 \pm 11.6	26.9 \pm 7.3	

Table 7. Urinary excretion of ceftazidime following 1 g i.v. injection

Case	Item	Urinary excretion					0-8 (h)
		0-2	2-4	4-6	6-8		
A	concentration (μg/ml)	1100	825	220	200		873.1 (87.3%)
	urine volume (ml)	555	230	240	100		
	recovery (mg)	610.5	189.8	52.8	20.0		
B	concentration (μg/ml)	4000	2400	200	160		793.4 (79.3%)
	urine volume (ml)	115	105	315	115		
	recovery (mg)	460.0	252.0	63.0	18.4		
C	concentration (μg/ml)	2600	1550	240	74		885.7 (88.6%)
	urine volume (ml)	230	140	205	290		
	recovery (mg)	598.0	217.0	49.2	21.5		
D	concentration (μg/ml)	900	450	100	45		866.9 (86.7%)
	urine volume (ml)	640	525	375	380		
	recovery (mg)	576.0	236.3	37.5	17.1		
E	concentration (μg/ml)	2800	500	170	160		898.5 (89.8%)
	urine volume (ml)	230	375	295	105		
	recovery (mg)	644.0	187.5	50.2	16.8		
F	concentration (μg/ml)	1600	350	145	160		908.3 (90.8%)
	urine volume (ml)	375	585	510	185		
	recovery (mg)	600.0	204.8	74.0	29.6		
Mean ± SD	concentration (μg/ml)	2166.7 ± 1184.3	1012.5 ± 808.4	179.2 ± 51.6	133.2 ± 59.8		871.0 ± 41.0 (87.1%)
	urine volume (ml)	357.5 ± 205.2	326.7 ± 200.9	323.3 ± 108.9	195.8 ± 115.6		
	recovery (mg)	581.4 ± 63.5	214.6 ± 25.8	54.5 ± 12.6	20.6 ± 4.8		

Table 8. Laboratory findings in 6 healthy volunteers before and after cefpirome treatment

Case	After injection	GOT (U)	GPT (U)	ALP (KAU)	LDH (WROU)	γ-GTP (mU/ml)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
A	before	17	19	7.3	252	10.3	12.8	1.5
	after	12	9	7.7	270	11.0	13.2	1.6
B	before	12	7	5.7	205	15.8	18.4	1.3
	after	10	7	5.2	226	16.1	16.1	1.3
C	before	13	13	4.5	170	13.0	13.2	1.3
	after	11	14	4.5	199	13.9	13.0	1.4
D	before	22	9	4.2	195	9.7	12.3	0.9
	after	24	10	4.2	209	9.7	10.4	0.9
E	before	26	13	6.5	303	11.2	13.4	0.9
	after	17	17	6.3	280	12.8	12.5	1.0
F	before	20	13	5.9	253	8.5	18.0	1.2
	after	24	20	5.8	247	9.5	14.5	1.3

Table 9. Laboratory findings in 6 healthy volunteers before and after ceftazidime treatment

Case	After injection	GOT (U)	GPT (U)	ALP (KAU)	LDH (WROU)	γ-GTP (mU/ml)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
A	before	12	10	4.3	172	7.2	11.2	1.1
	after	12	6	4.7	209	9.4	9.2	1.1
B	before	14	20	8.1	226	11.0	13.0	1.0
	after	13	13	8.6	239	11.5	11.8	1.2
C	before	12	8	8.2	182	9.6	13.1	1.4
	after	15	11	8.6	197	8.2	11.6	1.3
D	before	25	13	6.0	334	11.9	13.5	1.3
	after	30	23	6.2	324	9.5	14.2	1.4
E	before	32	22	6.0	277	16.8	15.1	1.2
	after	31	19	5.3	231	14.7	13.9	1.1
F	before	18	6	3.9	183	15.2	15.5	1.2
	after	24	11	4.3	210	10.4	12.8	1.1

は有効であった。全体17例の臨床効果は著効8例、有効9例となり、有効率100%の成績であった。

細菌学的効果は、呼吸器感染症では*Haemophilus influenzae*の4例全例菌消失であった。*Streptococcus pneumoniae*, *S. marcescens*, *Enterobacter cloacae*の各1株も菌消失をみた。尿路感染症では*E. coli*の5株はすべて菌消失し、複数菌感染の2例も菌消失した。菌検出をした15例すべてが菌消失した。

副作用の発生は1例もみられなかった。CPR投与前後における臨床検査成績はTable 11にまとめて示した。特に異常変動と認められるものはなかった。

Ⅲ. 考 察

CPRは3位にcyclopentenopyridine基を有する新しい注

射用セフェム系抗生物質であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に広い抗菌力を有し、ことに*S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*および*E. faecalis*に強い抗菌力を示す。また本剤は各種β-ラクタマーゼに対して非常に安定であり、*in vivo*における感染防御効果に優れることを特長としている。

本研究ではCPRの抗菌力を臨床分離の*S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *M. morgani*および*P. mirabilis*で検討し、CZON, CAZおよびCMZと比較した。*S. aureus*ではCPRのMICはCZONおよびCMZと同等であり、CAZより優れていた。*E. coli*, *Klebsiella* spp., *M. morgani*および*P. mirabilis*ではMIC₅₀が0.09 μg/mlと強い抗菌力を示し、特に*M. morgani*にお

Table 10. Summary of 17 cases treated with cefpirome

Case no.	Age (y)	Sex	BW (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism count	Administration d.i. (g × times × days)	Effect		Remarks
								bacteriological	clinical	
1	71	M	60	chronic bronchitis	diabetes mellitus	<i>S. marcescens</i>	1 × 2 × 7	eliminated	good	
2	72	M	63	chronic bronchitis	hypertension prostatic hypertrophy	<i>H. influenzae</i>	1 × 2 × 7	eliminated	good	<i>A. lwoffii</i>
3	74	F	52	chronic bronchitis	bronchial asthma hypertension	<i>S. pneumoniae</i>	1 × 2 × 7	eliminated	good	
4	71	M	64	chronic bronchitis		<i>H. influenzae</i>	1 × 2 × 10	eliminated	good	
5	46	F	64	chronic bronchitis	hypertension hyperlipidemia	<i>E. cloacae</i>	1 × 2 × 11	eliminated	good	
6	54	F	52	chronic bronchitis		<i>H. influenzae</i>	1 × 2 × 5	eliminated	good	
7	65	F	44	chronic bronchitis		<i>H. influenzae</i>	1 × 2 × 7	eliminated	good	
8	77	M	54	pneumonia	chronic bronchitis	NF	1 × 2 × 14	unknown	good	
9	69	M	45	pneumonia	hypertension	NF	1 × 2 × 8	unknown	excellent	
10	80	F	56	chronic cystitis	coronary sclerosis arrhythmia	<i>C. freundii</i> 10 ⁶ <i>P. rettgeri</i> 10 ⁶	1 × 2 × 7	eliminated	excellent	
11	75	F	54	chronic cystitis	ischemic heart disease chronic pancreatitis	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>P. vulgaris</i> 10 ⁵	1 × 2 × 8	eliminated	excellent	
12	75	F	53	acute cystitis	hypertension coronary insufficiency	<i>E. coli</i> 10 ⁶	1 × 2 × 7	eliminated	excellent	
13	69	F	47	acute cystitis	diabetes mellitus hypertension ischemic heart disease	<i>E. coli</i> 10 ⁷	1 × 2 × 7	eliminated	excellent	
14	71	F	58	acute cystitis	hypochromic anemia	<i>E. coli</i> 10 ⁵	1 × 2 × 7	eliminated	excellent	
15	37	F	42	acute pyelonephritis		<i>E. coli</i> 10 ⁶	1 × 2 × 7	eliminated	excellent	
16	79	F	51	acute pyelonephritis	ischemic heart disease	<i>E. coli</i> 10 ⁶	1 × 2 × 7	eliminated	excellent	
17	85	F	39	acute cholecystitis	cholelithiasis hypertension	blood (-)	1 × 2 × 7	unknown	good	

NF: normal flora

Table 11. Laboratory findings of 17 cases before and after cefpirome treatment

Case		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	EOS (%)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (KA or IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	before	460	15.3	43	8800	1	21.4	20	19	6.4	10.0	0.9
	after	509	16.4	48	5400	2	21.4	20	24	6.5	10.1	0.9
2	before	463	14.0	42	9900	0	22.8	15	3	5.8	20.2	1.0
	after	446	13.5	41	7300	2	23.3	19	13	6.4	16.2	0.8
3	before	380	12.8	37	9600	0	24.7	19	17	6.1	10.9	1.0
	after	383	12.7	37	6300	5	26.0	15	8	7.3	10.4	1.0
4	before	469	14.0	41	11800	1	24.0	19	14	192.0	10.8	0.9
	after	475	14.3	42	7600	2	25.6	21	16	196.0	10.3	0.9
5	before	479	14.0	44.0	12400	1	44.2	14	8	7.3	9.0	0.7
	after	428	13.0	39.0	7700	2	34.4	12	7	5.5	8.0	0.7
6	before	475	14.5	42.0	10200	1	21.5	18	14	158.0	11.3	0.9
	after	481	14.5	42.0	7800	2	19.8	24	21	162.0	11.0	0.9
7	before	428	13.6	40.0	10100	1	17.5	21	20	144.0	12.0	1.0
	after	433	13.8	40.0	7200	2	18.0	26	25	152.0	11.8	1.0
8	before	497	15.0	45.0	9300	2	31.4	15	15	8.6	16.6	1.0
	after	493	15.5	45.0	8600	2	32.0	23	30	8.8	15.0	1.0
9	before	390	12.9	37.0	15400	0	22.8	31	36	11.5	11.5	0.8
	after	417	12.8	39.0	5300	1	23.4	31	30	11.0	12.6	0.8
10	before	330	12.0	35	5400	0	16.1	23	10	8.1	14.4	0.8
	after	343	12.6	38	5200	1	18.0	24	12	8.1	10.9	0.7
11	before	354	11.8	32.0	5300	1	14.7	13	5	3.5	21.7	1.0
	after	375	12.7	34.0	5300	2	12.0	12	7	3.8	17.4	0.9
12	before	350	10.7	31	6300	2	22.0	21	15	8.5	16.5	0.9
	after	394	11.7	35	4300	2	23.3	24	17	9.7	17.5	1.0
13	before	400	12.8	37.0	4600	0	26.7	13	10	6.7	17.7	0.9
	after	384	13.2	36.0	4500	1	25.4	12	9	6.6	16.3	0.9
14	before	408	13.6	41.0	5100	4	16.5	17	12	6.8	27.8	1.2
	after	413	13.9	41.0	6000	2	16.9	31	32	6.6	23.2	1.2
15	before	436	13.2	41	10900	1	23.8	13	14	111.0	9.1	0.8
	after	447	13.6	42	7200	2	24.3	13	13	121.0	10.0	0.8
16	before	453	14.0	41.0	10800	1	18.2	21	18	152.0	11.3	0.9
	after	461	14.2	42.0	7500	3	19.5	23	19	161.0	11.0	0.9
17	before	367	12.2	33.0	15600	0	18.1	17	11	19.8	14.5	1.2
	after	369	12.0	35.0	4500	1	19.3	25	17	15.4	11.0	1.0

いてはCZON, CAZ, CMZに比べ数段階優れていた。*P. aeruginosa*ではCAZに若干劣るもののCZONおよびCMZより優れた成績であった。したがって、本剤は今回検討した臨床分離の7種の菌ではCZON, CAZ, CMZに比べて、優れた幅広い抗菌力を示すことが解った。

体内動態に関し、健康成人男子6名にCPR 1gを静注し、血中濃度および尿中排泄をみたが、血中半減時間は約1.7時間であり、尿中排泄率は8時間までで81%であり、対照としたCAZと近似の成績であった。なお本試験中に行った血液生化学的検査に異常がなく、本剤の忍容性が認められた。

この抗菌力と体内動態の成績をふまえて17例の感染症に対して本剤1回1g, 1日2回の点滴静注により臨床効果の検討を行った。著効8例, 有効9例で、有効率は100%の成績であった。細菌学的にも17症例中検出菌を認めた15例ではすべて菌消失であった。副作用、臨床検査値異常も認められなかった。

CPRについて、以上の抗菌力、体内動態、臨床効果などの検討を行った結果、本剤の有効性および安全性が認

められ、新しい抗生物質として期待されるものである。

文 献

- 1) 新井 進, 小林晋三, 林 昌亮, 藤本和己 : 新規広域スペクトルCephalosporin剤Cefpiromeの*in vitro*抗菌力。The Japanese Journal of Antibiotics 40(5) : 969~982, 1987
- 2) 松本慶蔵, 小林宏行 : 第38回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII。HR810, 長崎, 1990
- 3) 小林晋三, 新井 進, 林 昌亮, 藤本和己 : 新規広域スペクトルCephalosporin剤Cefpirome (HR810)の β -lactamaseに対する安定性。Anti-microbial Agents and Chemotherapy 30 : 713~718, 1986
- 4) ARAI S, KOBAYASHI S and HAYASHI S : Therapeutic effects of cefpirome, a new cephalosporin, on various models of infections in mice and rats. Jap. J. Antibiotics 43 : 1~8, 1990

STUDIES ON CEFPIROME

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University,
Kia-12-jo, Nishi-5-chome, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

MASUMI TOMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital
Present Address: Sapporo Shakaihoken-Sogo Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Tetsudo Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

We investigated the antibacterial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy of cefpirome (CPR, HR 810), a new parenteral cephem antibiotic, and obtained the following results.

The susceptibility to CPR of 180 clinical isolates of seven species was tested using a plate dilution method with an inoculum size of 10^6 cells/ml. CPR showed antibacterial activity greater than that of ceftazidime (CAZ) and similar to those of cefuzoname (CZON) and cefmetazole (CMZ) against 27 strains of *Staphylococcus aureus*. The antibacterial activity of CPR against *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Morganella morganii* and *Proteus mirabilis* was very strong, and against *M. morganii* it was greatly superior to those of CZON, CAZ and CMZ. Against *Pseudomonas aeruginosa* CPR was slightly inferior to CAZ, but superior to CZON and CMZ.

The pharmacokinetics of CPR in six healthy male volunteers was investigated and compared to the results using CAZ in a cross-over test.

After intravenous administration of the drug at 1 g, the mean peak plasma concentration obtained by the bioassay method was 91.5 $\mu\text{g/ml}$ for CPR and 107.3 $\mu\text{g/ml}$ for CAZ after 5 min. The mean values of $T_{1/2\beta}$ in plasma were 1.7 and 1.6 h, and the AUCs were 137 and 172 $\mu\text{g h/ml}$. The urinary excretion rates within 8 h were 81% of CPR and 87% of CAZ.

Seventeen patients with bacterial infections (9 with respiratory tract infections, 7 with urinary tract infections and 1 with cholecystitis) were treated with CPR by 1 g b.i.d. drip infusion for 5–14 days. The clinical response was excellent in 8 and good in 9 cases, the efficacy rate being 100%. No side effects or laboratory findings were observed.