

尿路、性器感染症に対する Cefapirin の臨床効果および体内動態について

大 川 光 央・島 村 正 喜
沢 木 勝・黒 田 恭 一

金沢大学医学部泌尿器科学教室

(主任：黒田恭一教授)

(昭和 53 年 9 月 12 日受付)

はじめに

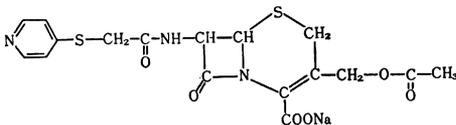
Cefapirin (CEPR) は新しいセファロスポリン系抗生剤で、Fig. 1 のような化学構造式を有する。われわれは本剤を、尿路および男子性器感染症患者に投薬し、その臨床効果を検討するとともに、尿中分離菌に対する抗菌力および点滴静注時における血中ならびに排泄動態についても検討したのでその成績を報告する。

I. 臨床効果

1. 対象

対象は金沢大学および関連病院泌尿器科 (Table 1) 入院中の尿路感染症 (以下UTI) および男子性器感染症患者 137 例である。なお、137 例の疾患別内訳は単純性 UTI 12 例、複雑性 UTI 75 例、男子性器感染症 50 例であった。

Fig. 1 Chemical structure of cefapirin sodium



単純性 UTI 12 例はすべて女子の急性単純性腎盂腎炎の症例で、年齢は 23~67 歳に分布し、平均 39.8 歳であった (Table 2)。

複雑性 UTI 75 例の疾患別内訳は急性腎盂腎炎 16 例、慢性腎盂腎炎 6 例、慢性膀胱炎 53 例で、性別は男子 59 例、女子 16 例、年齢は 26~93 歳に分布し、平均 67.0 歳であった (Table 3)。

男子性器感染症 50 例の疾患別内訳は急性前立腺炎 21 例、急性副睾丸炎 18 例、急性前立腺炎および急性副睾丸炎 11 例と全例急性症で、年齢は 16~83 歳に分布し、平均 51.5 歳であった (Table 4)。

UTI の診断基準は、UTI 薬効評価基準¹⁾に準じ、投薬前膿尿 10 コ/hpf 以上、投薬前総菌数 10⁴ コ/ml 以上存在することを条件とした。また、男子性器感染症は臨床所見から診断した。

2. 投薬量および投薬方法

投薬量は 1 日 4g、朝夕 2 回に分割し、原則として 5% ブドウ糖液 500 ml に溶解し、約 2 時間かけて点滴静注した。投薬期間は原則として 7 日間とした。

3. 効果判定

UTI の効果判定は UTI 薬効評価基準¹⁾に準じて行っ

Table 1 Collaborated urological clinics

Toyama Municipal Hospital (Dr. MASATSUNE HASEGAWA, Dr. SHIZUTO KANDA)
Toyama Prefectural Central Hospital (Dr. TAKEO NAKAMURA, Dr. YOSHIRO IWASA)
Toyama Red Cross Hospital (Dr. AKIRA SAKAI, Dr. TOSHIKI SUGATA)
Koseiren Takaoka General Hospital (Dr. IKUO MIKAWA, Dr. EINOSUKE NAKASHITA)
Takaoka Municipal Hospital (Dr. SUSUMU EJIRI, Dr. MATSUO ORITO)
Tonami Welfare Hospital (Dr. AKIRA KOJIMA)
Noto General Hospital (Dr. MICHIO OHTAKI)
Ishikawa Prefectural Central Hospital (Dr. TETSUSABURO MIYAGI, Dr. TAKAHIRO HAGINAKA)
Naruwa General Hospital (Dr. MANABU TAKANO)
Komatsu Municipal Hospital (Dr. KATSUSUKE NAITO)
Fukui Prefectural Hospital (Dr. KATSUJI FUKUSHIMA, Dr. KŌICHIRO SHIMADA)
Fukui Red Cross Hospital (Dr. CHIAKI NANGO, Dr. KATSURO TAKEMAE)

Table 2. Clinical results of CEPR in simple urinary tract infections (acute pyelonephritis)

No. of cases	Age	Sex	Daily dose, duration	Isolated organisms		Effects on bacteriuria	Effects on pyuria	Overall clinical efficacy	Side effects
				Before	After				
1	29	f	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁵ (6.25 / 100)	Eliminated	Decreased	Good	—
2	31	f	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	7 × 10 ⁵	Eliminated	Decreased	Good	—
3	30	f	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁵ (12.5 / >100)	Eliminated	Cleared	Excellent	—
4	48	f	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	>10 ⁶ (0.78 / 25)	Eliminated	Cleared	Excellent	—
5	47	f	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	>10 ⁶ (0.78 / 12.5)	Eliminated	Cleared	Excellent	—
6	32	f	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁷ (50 / >100)	Eliminated	Cleared	Excellent	—
7	67	f	2 (g) × 2 7 (days)	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶ (3.13 / 25)	Eliminated	Decreased	Good	—
8	52	f	2 (g) × 2 10 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁶ (12.5 / >100)	Eliminated	Cleared	Excellent	—
9	38	f	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁵ (6.25 / 100)	Eliminated	Cleared	Excellent	—
10	50	f	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Eliminated	Cleared	Excellent	—
11	23	f	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁴ (25 / 100)	Eliminated	Cleared	Excellent	—
12	30	f	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁵ (6.25 / 100)	Eliminated	Decreased	Good	—

Table 3. Clinical results of CEPR in complicated urinary tract infections

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose Duration	Catheter	Isolated organisms		Effects on bacteriuria	Effects on pyuria	Overall clinical efficacy	Side effects
					Counts/ml (MIC of CEPR 10^6 10^8) Before	After				
1	66 f	L. Acute pyelonephritis (Secondary bladder tumor)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>P. aeruginosa</i> 8×10^5	<i>P. aeruginosa</i> 6×10^5	Unchanged	Decreased	Poor	—
2	83 m	Chronic pyelonephritis (Bladder tumor)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>S. marcescens</i> 10^6	<i>Proteus</i>	Replaced	Unchanged	Poor	—
3	71 f	Chronic pyelonephritis (Secondary bladder tumor)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>Proteus</i> 10^4 <i>P. aeruginosa</i> 10^4	<i>P. aeruginosa</i> 10^6	Unchanged	Unchanged	Poor	—
4	49 f	Acute pyelonephritis (Bladder stone)	2 (g) × 2 7 (days)	—	<i>E. coli</i> 10^5	<i>P. aeruginosa</i> 10^6	Replaced	Unchanged	Poor	—
5	37 f	L. Acute pyelonephritis (L. Renal stone)	2 (g) × 2 7 (days)	—	<i>E. coli</i> 10^5	—	Eliminated	Cleared	Excellent	—
6	66 m	Chronic cystitis (Bladder tumor)	2 (g) × 2 7 (days)	—	<i>E. coli</i> 10^5 12.5 100	—	Eliminated	Decreased	Good	—
7	76 m	Chronic cystitis (Bladder neck contracture)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>S. faecalis</i> 10^7 (>100) >100	<i>S. faecalis</i> 10^5	Unchanged	Cleared	Poor	—
8	77 m	Chronic cystitis (Operated prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	—	<i>Acinetobacter</i> 10^7 (12.5) 100	<i>Acinetobacter</i> 10^4	Unchanged	Unchanged	Poor	—
9	74 m	Chronic cystitis (Prostatic cancer)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>E. coli</i> 10^7 (>100) >100	—	Eliminated	Cleared	Excellent	—
10	82 m	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>S. faecalis</i> 10^6 (12.5) 25	—	Eliminated	Cleared	Excellent	—
11	47 m	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>C. freundii</i> 10^9 (>100) >100	<i>C. freundii</i> 10^4	Unchanged	Unchanged	Poor	—
12	77 m	Chronic cystitis (Bladder neck contracture)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>S. viridans</i> 10^5	<i>P. aeruginosa</i> 10^7 (>100) >100 <i>S. marcescens</i> 10^7 (>100) >100	Replaced	Cleared	Good	—
13	78 m	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>S. faecalis</i> 10^7 (12.5) 25	<i>S. faecalis</i> 10^6	Unchanged	Unchanged	Poor	—
14	56 m	Acute pyelonephritis (Ureteral stricture)	2 (g) × 2 7 (days)	—	<i>E. coli</i> 10^5	—	Eliminated	Cleared	Excellent	—
15	73 m	Chronic cystitis (Bladder tumor)	2 (g) × 2 7 (days)	—	<i>Klebsiella</i> 10^6 (6.25) 25	<i>Pseudomonas</i> 10^6 (>100) >100	Replaced	Unchanged	Poor	—

No.	Sex	(Underlying disease)	Duration	ter	Counts/ml (MIC of CEPR 10^6 10^8)		bacteriuria	pyuria	clinical efficacy	side effects
					Before	After				
16	64 m	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	2 (g) × 2 8 (days)	-	<i>S. aureus</i> 10^3 (6.25 12.5)	<i>S. aureus</i> 10^3	Suppressed	Decreased	Good	-
17	67 m	Chronic cystitis (Prostatic cancer)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>Citrobacter</i> $>10^6$ (>100)	<i>P. rettgeri</i> 10^6 (>100) ²⁵	Replaced	Cleared	Good	-
18	68 m	Acute pyelonephritis (Operated prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>Klebsiella</i> $>10^4$ (>100) ²⁵	<i>Klebsiella</i> 10^3	Suppressed	Cleared	Good	-
19	70 f	Chronic cystitis (Bladder neck contracture)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>E. coli</i> $>10^6$ (>100) ⁵⁰	—	Eliminated	Cleared	Excellent	-
20	83 f	Chronic cystitis (Bladder tumor)	2 (g) × 2 8 (days)	-	<i>Serratia</i> $>10^6$ (>100)	<i>Serratia</i> 10^7	Unchanged	Cleared	Poor	-
21	56 f	R. Acute pyelonephritis (Neurogenic bladder)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>Proteus</i> 10^3 (6.25 6.25)	—	Eliminated	Decreased	Good	-
22	72 m	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	2 (g) × 2 9 (days)	+	<i>Enterobacter</i> 10^5 (>100)	<i>Enterobacter</i> $<10^3$	Suppressed	Cleared	Good	-
23	56 f	R. Acute pyelonephritis (R. Ureteral stone)	2 (g) × 2 15 (days)	-	<i>E. coli</i> 10^5 (>100) ^{12.5}	<i>E. coli</i> 10^7 (>100) ¹⁰⁰	Unchanged	Cleared	Poor	-
24	51 m	L. Acute pyelonephritis (Secondary bladder tumor)	2 (g) × 2 12 (days)	+	<i>Serratia</i> 10^5 (>100)	<i>Serratia</i> 10^4	Unchanged	Unchanged	Poor	-
25	27 f	Chronic cystitis (Urethral diverticulum)	2 (g) × 2 12 (days)	+	<i>E. coli</i> 10^5 <i>S. faecalis</i> 10^5 (25) <i>S. aureus</i> 10^5 (>100)	—	Eliminated	Decreased	Good	-
26	71 f	Chronic cystitis (Bladder tumor)	2 (g) × 2 8 (days)	+	<i>Serratia</i> 10^5	<i>Enterobacter</i> 10^7 (>100) ¹⁰⁰ <i>E. coli</i> 10^7	Replaced	Unchanged	Poor	-
27	79 m	Chronic cystitis (Prostatic cancer)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>Proteus</i> 10^7	<i>Serratia</i> 10^7 (>100) ¹⁰⁰	Replaced	Unchanged	Poor	-
28	61 m	Chronic cystitis (Bladder tumor)	2 (g) × 2 12 (days)	+	<i>Pseudomonas</i> 10^7 <i>Proteus</i> 10^7	<i>Pseudomonas</i> 10^7 <i>Serratia</i> 10^7	Unchanged	Unchanged	Poor	-
29	78 m	Chronic cystitis (Bladder tumor)	2 (g) × 2 15 (days)	+	<i>Serratia</i> 10^7 (>100) ¹⁰⁰	<i>Serratia</i> 10^7	Unchanged	Unchanged	Poor	-
30	63 m	Chronic cystitis (Operated prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 11 (days)	+	<i>E. coli</i> 10^5	<i>Serratia</i> 10^7	Replaced	Unchanged	Poor	-
31	66 f	Chronic cystitis (Bladder tumor)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>Pseudomonas</i> 10^5	<i>Enterobacter</i> 10^7 (>100) ¹⁰⁰	Replaced	Unchanged	Poor	-
32	81 m	Chronic cystitis (Operated prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>E. coli</i> 10^7 (>100) ¹⁰⁰	<i>E. cloacae</i> 5×10^4 (>100) ¹⁰⁰	Replaced	Unchanged	Poor	Elevated GPT
33	76 m	L. Chronic pyelonephritis (L. Ureteral stone)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>E. coli</i> 10^6 (3.13 100)	—	Eliminated	Cleared	Excellent	-

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose Duration	Catheter	Isolated organisms		Effects on bacteriuria	Effects on pyuria	Overall clinical efficacy	Side effects
					Counts/ml (MIC of CEPR 10^6 10^8) Before	After				
34	81 m	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>Enterobacter</i> <i>Hafnia</i>	10^4 10^4	Replaced	Unchanged	Poor	-
35	67 m	Acute pyelonephritis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 8 (days)	+	G(+) <i>coccus</i>	6×10^8	Eliminated	Unchanged	Good	-
36	75 m	Acute pyelonephritis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>P. aeruginosa</i>	10^6 (>100) >100 (>100)	Replaced	Unchanged	Poor	-
37	46 m	R. Acute pyelonephritis (R. Renal stone)	2 (g) × 2 3 (days)	-	<i>E. cloacae</i> <i>S. marcescens</i>	3×10^4 3×10^4	Unchanged	Unchanged	Poor	-
38	88 m	Acute pyelonephritis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 9 (days)	+	<i>P. mirabilis</i>	3×10^5	Replaced	Decreased	Good	-
39	77 m	Chronic cystitis (Bladder tumor)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>S. marcescens</i>	4.5×10^5 (>100) >100 (>100)	Unchanged	Decreased	Poor	-
40	77 m	Chronic pyelonephritis (Bladder stone)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i>	10^7 (>100) 10^7 (>100)	Unchanged	Unchanged	Poor	-
41	81 m	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 10 (days)	+	<i>Alcaligenes</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. rettgeri</i>	2.6×10^6 2.6×10^6 2.6×10^6	Unchanged	Unchanged	Poor	-
42	78 m	Chronic cystitis (Urethral stricture)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	2.1×10^7 (>100) 2.1×10^5 (50) 2.1×10^5 (25)	Unchanged	Unchanged	Poor	-
43	68 m	Chronic cystitis (Bladder tumor)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>Enterobacter</i> <i>Acinetobacter</i>	10^7 10^7	Unchanged	Unchanged	Poor	-
44	72 m	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>P. mirabilis</i>	10^7 (50) 50 (>100)	Replaced	Unchanged	Poor	-
45	78 m	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>Klebsiella</i>	10^7 (>100) 50 (>100)	Eliminated	Decreased	Good	-
46	53 m	Chronic cystitis (Bladder tumor)	2 (g) × 2 13 (days)	+	<i>Serratia</i>	10^4	Replaced	Unchanged	Poor	-
47	74 m	Chronic cystitis (Operated prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>E. coli</i>	10^4	Replaced	Cleared	Good	-
48	49 m	Chronic cystitis (Urethral stricture)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. cloacae</i>	10^6 (>100) 10^7 (>100) 10^7 (>100)	Unchanged	Unchanged	Poor	-

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose Duration	Catheter	Counts/ml (MIC of CEPR 10^6 10^8)		Effects on bacteriuria	Effects on pyuria	Overall clinical efficacy	Side effects
					Before	After				
49	62 m	Chronic cystitis (Secondary bladder tumor)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>Enterobacter</i> 10^7 (>100) ²⁵	<i>K. pneumoniae</i> 10^7 <i>C. freundii</i> 10^7 (>100) ²⁵	Unchanged	Cleared	Poor	-
50	78 m	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>P. aeruginosa</i> 10^6 (>100)	<i>P. aeruginosa</i> 10^6	Unchanged	Unchanged	Poor	-
51	67 m	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>Pseudomonas</i> 10^5 (>100)	<i>Pseudomonas</i> 10^5 <i>S. marcescens</i> 10^7	Unchanged	Unchanged	Poor	-
52	33 m	R. Chronic pyelonephritis (R. Urethral stricture)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>S. marcescens</i> 10^7 (>100)	<i>S. marcescens</i> 10^7	Unchanged	Decreased	Poor	-
53	60 m	Chronic cystitis (Bladder tumor)	2 (g) × 2 8 (days)	-	<i>E. coli</i> 10^7 (>100)	<i>E. coli</i> 10^4	Unchanged	Unchanged	Poor	-
54	69 m	Chronic cystitis (Prostatism)	2 (g) × 2 8 (days)	+	<i>E. coli</i> 10^7 (6.25 100)	-	Eliminated	Cleared	Excellent	-
55	68 f	Acute pyelonephritis (Secondary bladder tumor)	2 (g) × 2 8 (days)	+	<i>Acinetobacter</i> 10^5 (>100)	<i>P. aeruginosa</i> 10^5 <i>P. morganii</i> 10^5 (>100) ^{12.5}	Unchanged	Unchanged	Poor	-
56	73 m	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>K. pneumoniae</i> 9×10^6 (>100)	<i>S. marcescens</i> (>100)	Replaced	Unchanged	Poor	-
57	62 f	Chronic cystitis (Bladder tumor)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>P. mirabilis</i> 1×10^6 (12.5 >100)	<i>K. pneumoniae</i> 10^5 (>100) ^{12.5} <i>Pseudomonas</i> 10^4 (>100)	Unchanged	Unchanged	Poor	-
58	83 m	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>P. rettgeri</i> 10^7 (>100) ¹⁰⁰	<i>Pseudomonas</i> 5×10^5 (>100) ¹⁰⁰ <i>S. marcescens</i> 5×10^5 (>100) ¹⁰⁰	Replaced	Unchanged	Poor	-
59	47 m	Chronic cystitis (Prostatism)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>K. pneumoniae</i> 10^5	-	Eliminated	Cleared	Excellent	-
60	73 m	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>C. freundii</i> $>10^7$ (>100)	<i>C. freundii</i> $>10^7$	Unchanged	Unchanged	Poor	-

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose Duration	Cath-	Isolated organisms		Effects on bacteriuria	Effects on pyuria	Overall clinical efficacy	Side effects
					Counts/ml (MIC of CEPK ₁₀ ⁸) Before	After				
61	26 m	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ (>100) >100	Unchanged	Decreased	Poor	-
62	49 m	Chronic cystitis (Prostatism)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>E. coli</i>	10 ⁶ (>100) (²⁵)	Suppressed	Cleared	Good	-
63	84 m	Chronic cystitis (Prostatism)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ (>100) >100	Unchanged	Unchanged	Poor	-
64	68 m	R. Acute pyelonephritis (R. Ureteral stricture)	2 (g) × 2 3 (days)	+	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁶	Unchanged	Unchanged	Poor	-
65	83 m	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ (>100) >100	Unchanged	Unchanged	Poor	-
66	87 f	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	Replaced	Cleared	Good	-
67	44 f	R. Acute pyelonephritis (R. Ureteral stone)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Eliminated	Cleared	Excellent	-
68	47 f	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵ (²⁵) (²⁵)	Eliminated	Cleared	Excellent	-
69	79 m	L. Chronic pyelonephritis (L. Ureteral stone)	2 (g) × 2 7 (days)	-	<i>Klebsiella</i>	10 ⁷ (3,13) (50)				
70	93 m	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	Eliminated	Unchanged	Good	-
71	66 m	Chronic cystitis (Prostatic hypertrophy)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	Replaced	Unchanged	Poor	-
72	67 m	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	2 (g) × 2 7 (days)	+	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i>	10 ⁶	Eliminated	Cleared	Excellent	-
73	68 f	Chronic cystitis (Urethral stricture)	2 (g) × 2 4 (days)	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶				Stridor
74	61 f	L. Acute pyelonephritis (L. Renal stone)	2 (g) × 2 1 (days)	-	<i>E. coli</i>	10 ⁵				Skin rash
75	60 m	Chronic cystitis (Prostatic cancer)	2 (g) × 2 2 (days)	-	<i>E. coli</i> <i>P. morgani</i>	12,5 (⁵) (⁵) >100 >100				Nausea and vomiting

No. of Cases	Age	Diagnosis	Daily dose Duration	Isolated organisms				Effects on bacteriuria	Clinical efficacy	Side effects
				Counts/ml (MIC of CEPR 10^6)		Organism	After			
				Before	After					
1	69	Acute prostatitis, Bilat. Acute epididymitis	2 (g) × 2 7 (days)	8 × 10 ⁵ (3.13/25)	<i>Enterobacter</i>	—	Eliminated	Good	—	
2	58	Acute prostatitis	2 (g) × 2 7 (days)	—	—	—	—	Excellent	—	
3	83	Acute prostatitis	2 (g) × 2 7 (days)	10 ⁶ (>25)	<i>E. coli</i>	—	Eliminated	Excellent	—	
4	55	Acute prostatitis	2 (g) × 2 7 (days)	—	—	—	—	Good	—	
5	71	L. Acute epididymitis	2 (g) × 2 7 (days)	—	—	—	—	Excellent	—	
6	60	Acute prostatitis	2 (g) × 2 7 (days)	5 × 10 ³ (3.13/25)	<i>Enterobacter</i>	—	Eliminated	Good	Elevated GOT	
7	64	Acute prostatitis	2 (g) × 2 7 (days)	10 ⁸ (>100)	<i>E. coli</i>	—	Eliminated	Excellent	—	
8	44	L. Acute epididymitis	2 (g) × 2 3 (days)	—	—	—	—	Poor	—	
9	56	Acute prostatitis, L. Acute epididymitis	2 (g) × 2 4 (days)	10 ⁶	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Unchanged	Poor	—	
10	40	L. Acute epididymitis	2 (g) × 2 7 (days)	—	—	—	—	Good	—	
11	68	R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 7 (days)	10 ³ (>100)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	Unchanged	Good	—	
12	37	Acute prostatitis	2 (g) × 2 7 (days)	>10 ⁶	<i>E. coli</i>	—	Eliminated	Excellent	—	
13	52	L. Acute epididymitis	2 (g) × 2 7 (days)	>10 ⁶	<i>E. coli</i>	>10 ⁶	Unchanged	Poor	—	
14	16	R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 14 (days)	—	—	—	—	Good	—	
15	36	Acute prostatitis, R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 11 (days)	10 ⁵ (6.25/50)	<i>E. coli</i>	—	Eliminated	Excellent	—	
16	32	R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 11 (days)	—	—	—	—	Excellent	—	
17	72	Acute prostatitis, R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 7 (days)	10 ⁷ (>100)	<i>Pseudomonas</i>	10 ⁷ (>100)	Replaced	Excellent	—	

No. of Cases	Age	Diagnosis	Daily dose Duration	Isolated organisms		Effects on bacteriuria	Clinical efficacy	Side effects
				Counts/ml (MIC of CEPR 10^6) Before	After			
18	44	Acute prostatitis, R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Eliminated	Excellent	—
19	51	Acute prostatitis	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁶ ($\frac{12.5}{100}$)	Eliminated	Excellent	—
20	50	L. Acute epididymitis	2 (g) × 2 6 (days)	—	—	—	Good	—
21	49	Acute prostatitis	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁷ ($\frac{6.25}{>100}$)	Unchanged	Good	—
22	46	Acute prostatitis	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁶ ($\frac{12.5}{>100}$)	Eliminated	Good	—
23	62	Acute prostatitis, R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i>	10 ³ ($\frac{6.25}{100}$)	Eliminated	Good	—
24	46	L. Acute epididymitis	2 (g) × 2 9 (days)	—	—	—	Excellent	Elevated GPT
25	49	R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 9 (days)	—	—	—	Good	—
26	51	L. Acute epididymitis	2 (g) × 2 7 (days)	<i>Klebsiella Proteus</i>	10 ⁴ 10 ⁴	Unknown	Poor	—
27	37	Acute prostatitis	2 (g) × 2 3 (days)	—	—	—	Excellent	—
28	32	L. Acute epididymitis	2 (g) × 2 5 (days)	—	—	—	Excellent	—
29	56	Acute prostatitis	2 (g) × 2 5 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁶ ($\frac{50}{>100}$)	Eliminated	Excellent	—
30	76	Acute prostatitis, L. Acute epididymitis	2 (g) × 2 10 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁷ ($\frac{6.25}{100}$)	Replaced	Good	—
31	62	Acute prostatitis	2 (g) × 2 8 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁷ ($\frac{12.5}{100}$)	Eliminated	Excellent	—
32	50	Acute prostatitis, R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 10 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁶ ($\frac{12.5}{>100}$)	Eliminated	Good	—
33	29	Acute prostatitis, L. Acute epididymitis	2 (g) × 2 14 (days)	<i>E. coli</i>	>10 ⁷	Eliminated	Excellent	—
34	20	Acute prostatitis	2 (g) × 2 10 (days)	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Eliminated	Excellent	—
35	56	R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 7 (days)	—	—	—	Excellent	—
36	43	Acute prostatitis	2 (g) × 2 11 (days)	<i>P. aeruginosa</i>	10 ³	Eliminated	Good	—

No. of Cases	Age	Diagnosis	Daily dose Duration	Isolated organisms		Effects on bacteriuria	Clinical efficacy	Side effects
				Counts/ml (MIC of CEPR, 10^6 10^8)				
				Before	After			
37	68	L. Acute epididymitis	2 (g) × 2 10 (days)	—	—	Excellent	—	
38	41	Acute prostatitis	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i> 10 ⁶ (>100)	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ (>100)	Replaced	Poor	—
					<i>C. freundii</i> 10 ⁷ (>100)			
39	60	Acute prostatitis	2 (g) × 2 7 (days)	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶ (0.19 0.78)	<i>E. cloacae</i> 10 ⁷ (>100)	Replaced	Good	—
					<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ (>100)			
40	56	R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 7 (days)	—	—	Good	—	
41	25	R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 8 (days)	<i>E. coli</i> 10 ⁶ (3.13 100)	—	Eliminated	Poor	Elevated GOT, GPT
					—	—	Poor	—
42	18	R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 8 (days)	—	—	—	—	
43	64	Acute prostatitis, Bilat. Acute epididymitis	2 (g) × 2 7 (days)	—	—	—	Excellent	—
44	52	Acute prostatitis, R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i> 10 ⁷ (6.25 100)	—	Eliminated	Excellent	—
					<i>E. coli</i> 10 ⁴ (6.25 100)	$>10^3$	Suppressed	Good
46	80	Acute prostatitis	2 (g) × 2 7 (days)	<i>K. pneumoniae</i> 8 × 10 ⁵ (>100)	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ (>100)	Replaced	Good	—
				<i>P. mirabilis</i> 2 × 10 ⁵ (6.25 12.5)				
47	53	Acute prostatitis	2 (g) × 2 7 (days)	<i>E. coli</i> 10 ⁴ (6.25 100)	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ (>100)	Replaced	Poor	—
					<i>Pseudomonas</i> 10 ⁶ (>100)			
48	74	Acute prostatitis	2 (g) × 2 7 (days)	—	10 ⁵	Unchanged	Good	Elevated GOT, GPT
49	25	R. Acute epididymitis	2 (g) × 2 3 (days)	—	—	—	—	Nausea and itching
50	50	Acute prostatitis	2 (g) × 2 1 (day)	<i>E. coli</i> 10 ⁷ (6.25 100)	Unknown	Unknown	—	Skin rash

Fig. 2 Overall clinical efficacy in acute simple pyelonephritis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	8	4								12/12 (100%)
	Suppressed										0/12 (0%)
	Unchanged										0/12 (0%)
Efficacy on symptom		12/12	(100%)		0/12	(0%)		0/12	(0%)		Overall clinical efficacy
Efficacy on pyuria		8/12	(66.7%)		4/12	(33.3%)		0/12	(0%)	12/12 (100%)	

□ Excellent ▨ Good ▩ Poor

Table 5. Bacteriological response in acute simple pyelonephritis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	11	11 (10%)	0	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0	0
Total	12	12 (100%)	0	0

た。すなわち、急性単純性腎盂腎炎は症状、膿尿および細菌尿の3項目を指標とし、症状として客観性の高い発熱だけをとりあげた。また、複雑性UTIは膿尿および細菌尿の2項目を指標として判定した。総合臨床効果は著効(excellent)、有効(good)、無効(poor)の3段階に判定した。

男子急性性器感染症の効果判定は局所の腫脹、疼痛および発熱の3症状を指標とし、3症状とも軽快を著効(excellent)、2症状軽快を有効(good)、それ以外を無効(poor)の3段階に判定した。

4. 成績

各症例毎の投薬前後の尿中分離菌種、菌数、効果判定、副作用などを単純性UTI (Table 2)、複雑性UTI (Table 3)、男子性器感染症 (Table 4) に分け、一括して示した。

1) 単純性UTI

急性単純性腎盂腎炎に対する臨床効果をまとめるとFig. 2 のようになる。すなわち著効8例(66.7%)、有効4例(33.3%)で有効率は100%であった。

細菌学的効果の検討では、尿中から分離された*E. coli* 11株、*Proteus mirabilis* 1株の計12株は本剤投薬後すべて消失した (Table 5)。

2) 複雑性UTI

複雑性UTI 75例のうち、副作用出現のため投薬を中止した3例を除く72例に対する臨床効果をまとめるとFig. 3 のようになる。すなわち、著効11例(15.3%)、

Fig. 3 Overall clinical efficacy in complicated urinary tract infections

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	11	4	2	
	Suppressed	3	1	0	4/72 (5.6%)
	Replaced	5	1	15	21/72 (29.2%)
	Unchanged	4	4	22	30/72 (41.7%)
Efficacy on pyuria		23/72 (31.9%)	10/72 (13.9%)	39/72 (54.2%)	Overall clinical efficacy 27/72 (37.5%)

□ Excellent ▨ Good ▩ Poor

有効16例(22.2%)、無効45例(62.5%)で有効率は37.5%であった。これをUTI薬効評価基準に従った疾患病態群、すなわち第1群：単独感染、カテーテル留置症例、第2群：単独感染、カテーテル非留置で感染部位が前立腺床の症例、第3群：単独感染、カテーテル非留置で感染部位が腎の症例、第4群：単独感染、カテーテル非留置で感染部位が膀胱の症例、第5群：混合感染、カテーテル留置症例、第6群：混合感染、カテーテル非留置症例、の6群に分けての臨床効果を検討した成績をTable 6 に示した。各群における有効率は第1群35.7%、第2群33.3%、第3群66.7%、第4群50.0%、第5群20.0%、第6群0%であった。

細菌学的効果の検討では、尿中から分離された*E. coli* 16株中13株(81.3%)、*Pseudomonas* 12株中2株(16.7%)、*Serratia* 11株中3株(27.3%)、*Klebsiella* 10株中7株(70.0%)、*Proteus sp.* 5株中4株(80.0%)、indole (-) *Proteus* 3株中3株(100%)、indole (+) *Proteus* 4株中2株(50.0%)、*Enterobacter* 6株中3株(50.0%)、*Citrobacter* 4株中1株(25.0%)、その他のグラム陰性桿菌5株中4株(80.0%)、*Streptococcus faecalis* 11株中7株(63.6%)、*Staphylococcus aureus* 2株中1株(50.0%)、*Staphylococcus epidermidis* 2株中2株(100%)、その他のグラム陽性球菌3株中3株(100%)が本剤投薬後に消失した。こ

Table 6. Overall clinical efficacy classified by type of complicated urinary tract infections

	Group	No. of cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
			Type of infection	Simple or mixed				
Simple infections	1st group (Indwelling catheter)	28	51.9%		2	8	18	10/28 (35.7%)
	2nd group (Post prostatectomy)	3	5.6%		0	1	2	1/3 (33.3%)
	3rd group (Upper U.T.I.)	9	16.7%	75%	3	3	3	6/9 (66.7%)
	4th group (Lower U.T.I.)	14	25.9%		4	3	7	7/14 (50.0%)
	Sub total	54	100 %		9	15	30	24/54 (44.4%)
Mixed infections	5th group (Indwelling catheter)	15	83.3%		2	1	12	3/15 (20.0%)
	6th group (No indwelling catheter)	3	16.7%	25%	0	0	3	0/3 (0.0%)
	Sub total	18	100 %		1	2	15	3/18 (16.7%)
	Total	72		100%	11	16	45	27/72 (37.5%)

Table 7. Bacteriological response in complicated urinary tract infection

Isolated organisms	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	16	13 (81.3%)	3	3
<i>Pseudomonas</i>	12	2 (16.7%)	10	10
<i>Serratia</i>	11	3 (27.3%)	8	10
<i>Klebsiella</i>	10	7 (70.0%)	3	2
<i>Proteus</i> sp.	5	4 (80.0%)	1	1
G N B Indole(-) <i>Proteus</i>	3	3(100.0%)	0	0
Indole(+) <i>Proteus</i>	4	2(50%)	2	2
<i>Enterobacter</i>	6	3(50.0%)	3	7
<i>Citrobacter</i>	4	1(25.0%)	3	2
Other GNB	5	4(80.0%)	1	0
Sub total	76	42(55.3%)	34	37
G P C <i>S. faecalis</i>	11	7(63.6%)	4	0
<i>S. aureus</i>	2	1(50.0%)	1	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2(100.0%)	0	0
Other GPC	3	3(100.0%)	0	0
Sub total	18	13(72.2%)	5	0
Total	94	55(58.5%)	9	37

これをグラム陰性および陽性菌に分けて検討すると、グラム陰性桿菌は76株分離され、うち42株が消失し、消失率は55.3%、グラム陽性球菌は18株分離され、うち13株が消失し、消失率は72.2%であった。また、本剤投薬後に新たに出現した分離菌として *Pseudomonas* 10株、*Serratia* 10株、*Enterobacter* 7株、*E. coli* 3株、indole (+) *Proteus* 2株、*Proteus* sp. 1株、*Citrobacter* 2株、*Klebsiella* 2株の計37株が認められ、すべてグラム陰性桿菌であった (Table 7)。

3) 男子性器感染症

男子性器感染症 50 例のうち、副作用出現のため投薬を中止した 2 例を除く 48 例に対する臨床効果をまとめると Table 8 のようになる。すなわち著効 21 例 (43.8%)、有効 19 例 (39.6%)、無効 8 例 (16.7%) で有効率 83.3% であった。これを各疾患別にみると、急性前立腺炎 20 例では著効 9 例 (45.0%)、有効 9 例 (45.0%)、無効 2 例 (10.0%) で有効率 90.0%、急性副睾炎 17 例では著効 6 例 (35.3%)、有効 6 例 (35.3%)、無効 5 例 (29.4%) で有効率 70.6%、また急性前立腺炎および急性副睾炎合併 11 例では著効 6 例 (54.5%)、有効 4 例 (36.4%)、無効 1 例 (9.1%) で有効率 90.9% であった。

尿感染が認められ、尿中から菌数 10^8 コ/ml 以上分離された 32 株に対する細菌学的効果を UTI に準じた方法

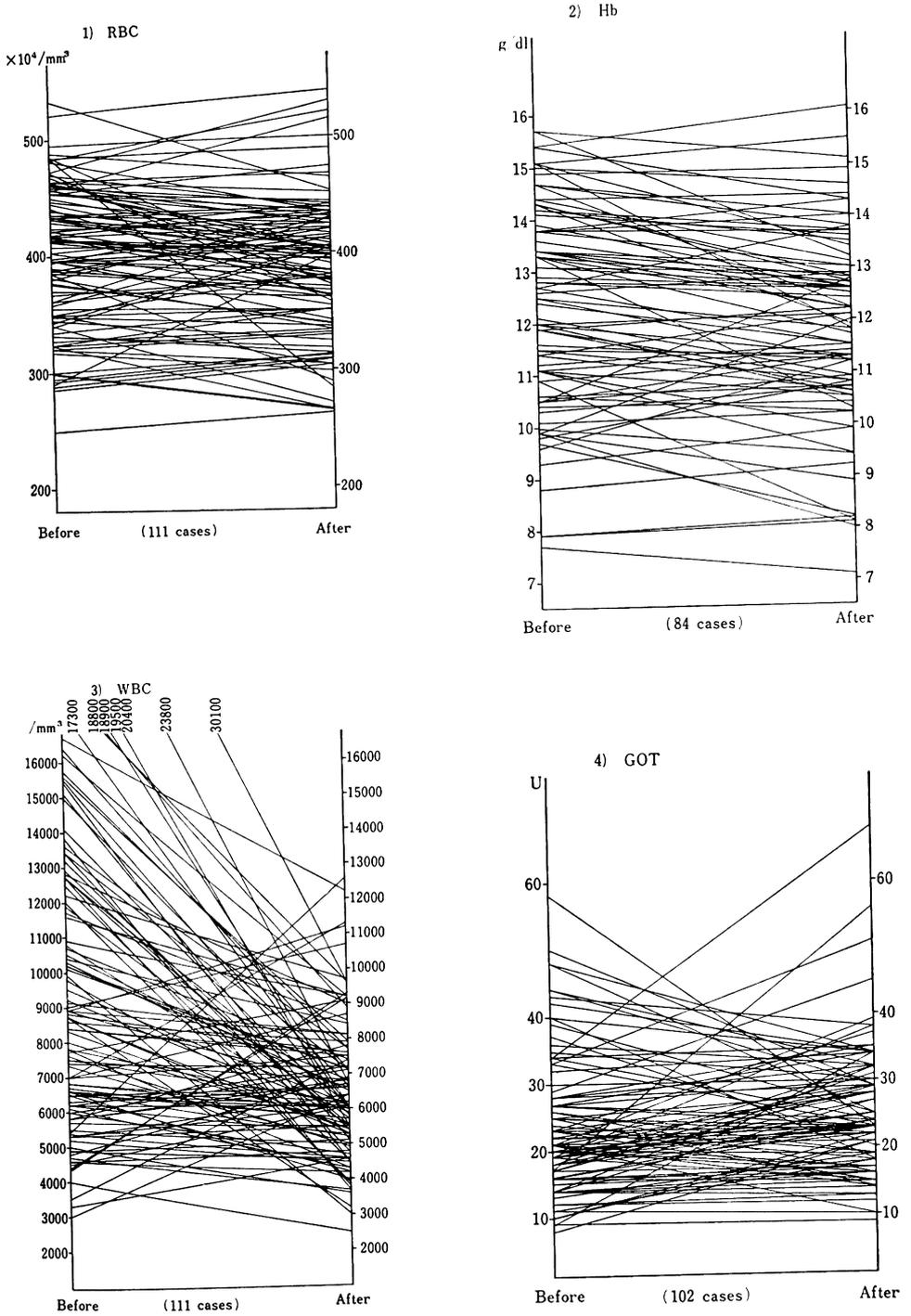
Table 9. Bacteriological response in infections of the male genital organ

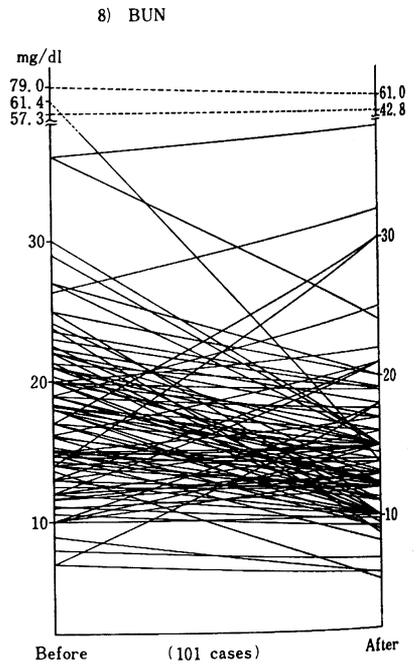
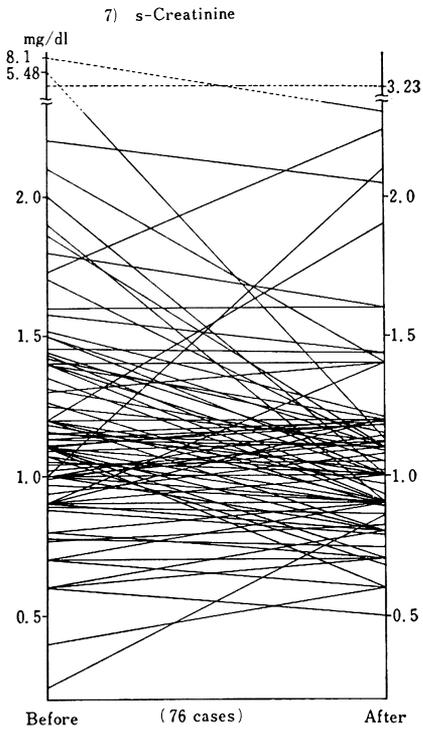
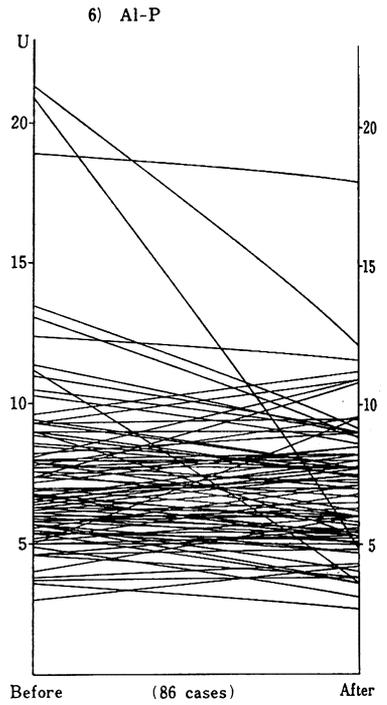
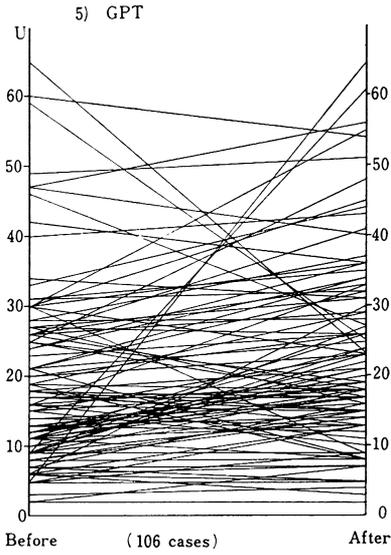
Isolated organisms	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	22	18 (81.8%)	4	0
<i>Pseudomonas</i>	4	2 (50.0%)	2	1
<i>Enterobacter</i>	2	2(100.0%)	0	1
<i>Klebsiella</i>	1	1(100.0%)	0	0
<i>Proteus</i> sp.	1	1(100.0%)	0	1
<i>S. epidermidis</i>	2	2(100.0%)	0	0
<i>Serratia</i>	—	—	—	3
<i>Citrobacter</i>	—	—	—	1
Total	32	26(81.3%)	6	7

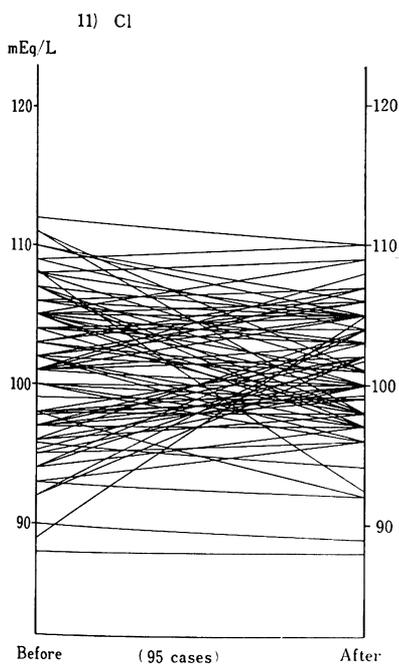
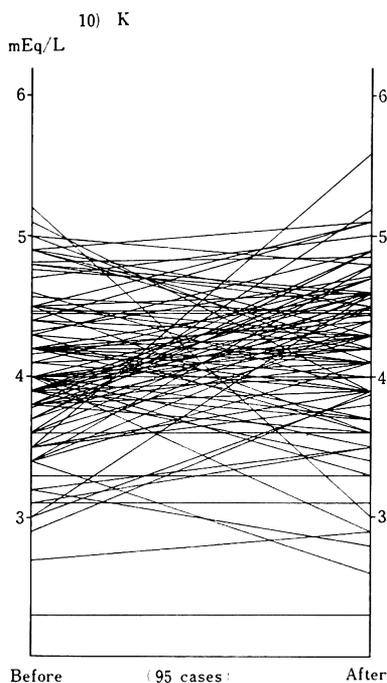
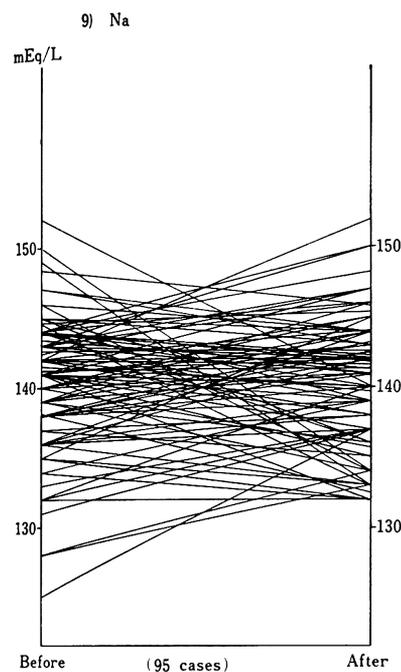
Table 8. Clinical efficacy in infections of the male genital organ

Diagnosis	No. of cases	Percentage shared	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Acute prostatitis	20	41.7%	9	9	2	18/20(90.0%)
Acute epididymitis	17	35.4%	6	6	5	12/17(70.6%)
Acute prostatitis Acute epididymitis	11	22.9%	6	4	1	10/11(90.9%)
Total	48	100.0%	21(43.8%)	19(39.6%)	8(16.7%)	40/48(83.3%)

Fig. 4 Laboratory findings before and after administration of CEPR







各1株の計7株が認められ、すべてグラム陰性桿菌であった。

5. 副作用

アレルギー反応を中心に臨床症状を観察すると同時に、本剤投与前後における赤血球数 (111例) (Fig. 4-1)), 血色素量 (84例) (Fig. 4-2)), 白血球数 (111例) (Fig. 4-3)), GOT (102例) (Fig. 4-4)), GPT (106例) (Fig. 4-5)), アルカリフォスファターゼ (86例) (Fig. 4-6)), 血清クレアチニン (76例) (Fig. 4-7)), BUN (101例) (Fig. 4-8)), Na (95例) (Fig. 4-9)), K (95例) (Fig. 4-10)), Cl (95例) (Fig. 4-11)) を測定し、比較検討した。

臨床症状については重篤なショック症状を呈した症例は認められなかったが、発疹2例、喘鳴、悪心および嘔吐、悪心および掻痒感が各1例に認められ投薬を中止したが、いずれも一過性、軽度のもので、投薬中止後軽快した。

臨床検査値のうち、赤血球数、血色素量、白血球数には本剤によると考えられる変動はみられず、一部症例での変動は悪性腫瘍、感染などの基礎疾患に由来するものと考えられた。肝機能検査で、GOTおよびGPT上昇2例、GOT上昇1例、GPT上昇2例が認められたが、アルカリフォスファターゼ上昇例は認められなかった。腎機能検査法で、血清クレアチニンおよびBUNとも上昇した症例はなく、血清クレアチニン上昇2例、BUN上昇2例が認められたが、これらの上昇は基礎疾患に由来するものと考えられた。血清電解質には有意の変動は認

とめると Table 9 のようになる。すなわち尿中から分離された *E. coli* 22 株中 18 株 (81.8%), *Pseudomonas* 4 株中 2 株 (50.0%), *Enterobacter* 2 株中 2 (100%), *Klebsiella* 1 株中 1 株 (100%), *Proteus* 1 株中 1 株 (100%), *Staphylococcus epidermidis* 4 株中 2 株 (100%) が本剤投薬後に消失した。また本剤投薬後に新たに出現した分離菌として *Serratia* 3 株, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Citrobacter*

Table 10. Sensitivity distributions

1) *E. coli* (37 strains) Inoculum size : 10^6 cells/ml

	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEPR	2	0	2	11	11	5	4	1	1
CEZ	8	19	4	3	2	0	0	0	1

Inoculum size : 10^8 cells/ml

	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEPR	0	0	0	0	1	1	1	16	18
CEZ	0	0	6	18	7	3	2	0	1

2) *S. faecalis* (9 strains)Inoculum size: 10^6 cells/ml

	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEPR	1	0	0	0	0	0	1	4	2	0	0	1
CEZ	0	1	0	0	0	0	0	1	5	1	0	1

Inoculum size: 10^8 cells/ml

	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEPR	1	0	0	0	0	0	0	1	5	1	0	1
CEZ	0	1	0	0	0	0	0	0	4	2	1	1

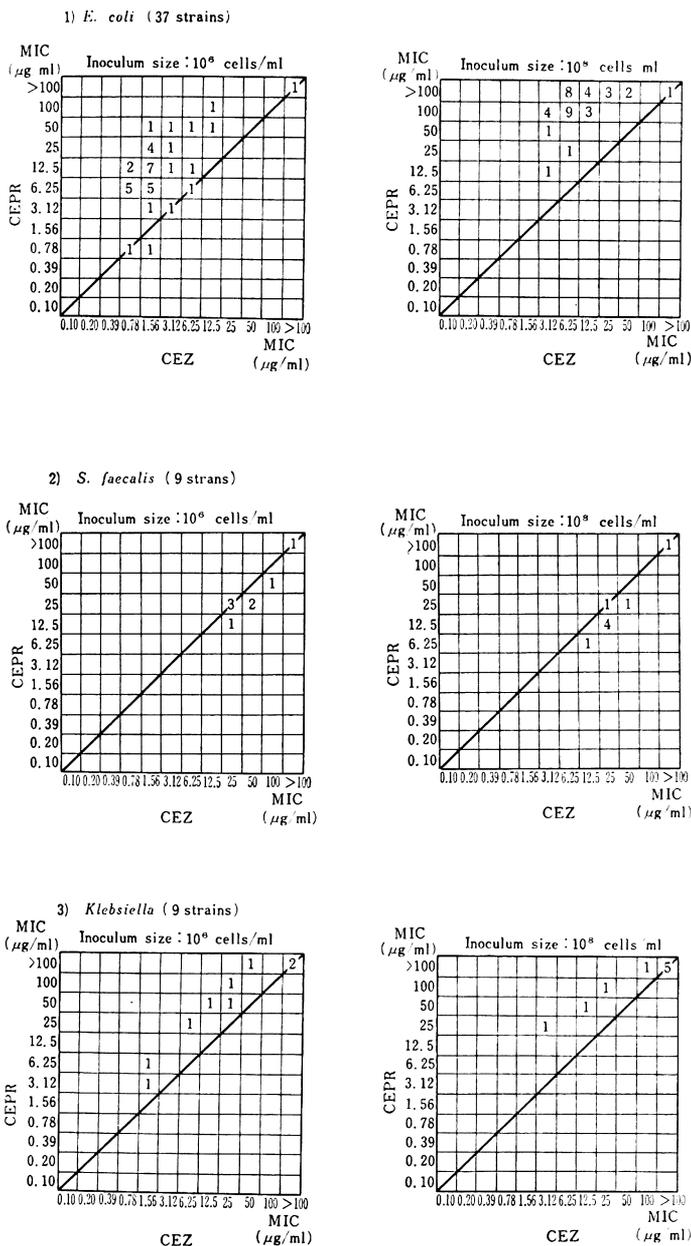
3) *Klebsiella* (9 strains)Inoculum size: 10^6 cells/ml

	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEPR	0	0	1	1	0	1	2	1	3
CEZ	0	2	0	1	1	2	1	0	2

Inoculum size : 10^8 cells/ml

	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEPR	0	0	0	0	0	1	1	1	6
CEZ	0	0	1	0	1	1	0	1	5

Fig. 5 Correlogram of CEPR to CEZ



れなかった。

II. 抗 菌 力

・ 方 法

今回の臨床検査の対象となった症例の尿中分離菌のうち一部の菌株について CEPR および Cefazolin(CEZ) 最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定は日本化学療法学会の MIC 測定改訂法²⁾に準じて行った。

2. 成 績

検討株数の多かった *E. coli* 37 株, *Streptococcus faecalis* 9 株, *Klebsiella* 9 株に対する CEPR および CEZ の MIC を接種菌量 10^8 および 10^8 cells/ml について示すと Table 10, また両薬剤の感受性相関図としてまとめると Fig. 5-1) (*E. coli*), Fig. 5-2) (*Streptococcus faecalis*), Fig. 5-3) (*Klebsiella*) のようになる。

E. coli 37 株に対する CEPR の MIC は接種菌量 10^6 cells/ml では $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ にピークを有するほぼ 1 峰性の分布を示したが、接種菌量 10^8 cells/ml では大多数の菌株に対する MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した。CEPR と CEZ との比較では全般的に CEZ の MIC が小さい傾向が認められた。

Streptococcus faecalis 9 株に対する CEPR の MIC は、接種菌量 10^6 cells/ml ではピークが $12.5 \mu\text{g/ml}$, 10^8 cells/ml では $25 \mu\text{g/ml}$ にある分布を示し、CEZ に比し CEPR の MIC がやや小さい傾向が認められた。

Klebsiella 9 株に対する CEPR の MIC は、接種菌量 10^6 cells/ml では $3.13 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布しているが、 10^8 cells/ml では過半数が $>100 \mu\text{g/ml}$ となり、CEZ に比し CEPR の MIC がやや大きい傾向が認められた。

III. 血中濃度, 尿中排泄

1. 方法

種々の腎機能を有する 18 例 (男子 13 例, 女子 5 例) を対象とした。18 例の年齢は 16~83 歳に分布し、平均 57.9 歳であった。また腎機能の指標としては内因性クレアチニンクリアランス (C_{cr}) 値を用いた。各症例の性、年齢、体重、腎機能を一括して示すと Table 11 のようになる。

方法は CEPR 2g を原則として 5%ブドウ糖液 500 ml に溶解の上、できるだけ正確に 2 時間かけて点滴静注し、点滴開始後 1, 2, 4, 6 時間目に末梢静脈血を採取し、また 18 例中 12 例には点滴開始後 0~2, 2~4, 4~6 時間の採尿を行った。血中および尿中濃度の測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするペーパーディスク法 (Whatman, 6 mm ϕ) で行い、標準希釈液の調整には、血中濃度はヒト血清、尿中濃度は 1/15 M 磷酸緩衝液 (pH 7.2) を用いて行った。

2. 成績

1) 血中濃度

対象となった 18 例を腎機能障害程度により C_{cr} 90 ml/min 以上の腎機能正常群 6 例, 90 未満 30 ml/min 以上の腎機能中等度障害群 9 例, 30 ml/min 未満の腎機能高度障害群 3 例の 3 群に分け、各群毎の血中濃度の推移を平均値でまとめ図示すると Fig. 6 のようになる。すなわち、点滴開始後 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度は、正常群ではそれぞれ 23.4 ± 3.3 (Mean \pm SE, 以下同じ), 34.4 ± 22.7 , 0.8 ± 0.6 , $0 \mu\text{g/ml}$, 中等度障害群ではそれぞれ 48.0 ± 11.7 , 65.7 ± 16.6 , 16.2 ± 9.7 , $6.5 \pm 4.6 \mu\text{g/ml}$, 高度障害群ではそれぞれ 180.3 ± 75.2 , 194.0 ± 78.1 , 107.3 ± 19.7 , $67.3 \pm 12.0 \mu\text{g/ml}$ であった。いずれの群でも 2 時間値、すなわち点滴終了時が最高濃度を示し、また腎機能の低下とともに血中濃度は高くなり、

Table 11. Characteristics of patients

No. of cases	Sex	Age	Body weight (kg)	Cr (ml/min)
1	m	32	54	113.0
2*	m	55	54	101.6
3	m	37	63	99.1
4	m	16	54	99.1
5*	m	48	56	99.1
6	m	76	49	90.0
Mean \pm SE		68.3 \pm 5.9	48.8 \pm 2.6	64.5 \pm 7.7
(Mean \pm SE excluding*)		(40.3 \pm 12.7)	(48.2 \pm 4.0)	(55.0 \pm 9.3)
7*	m	67	48	88.9
8	m	56	49	88.0
9*	f	83	50	81.9
10*	m	75	52	79.8
11	m	83	45	72.8
12	f	68	52	62.4
13	m	27	47	37.8
14	m	76	33	36.6
15	m	80	63	32.6
Mean \pm SE		68.3 \pm 5.9	48.8 \pm 2.6	64.5 \pm 7.7
(Mean \pm SE excluding*)		(65.0 \pm 8.6)	(48.2 \pm 4.0)	(55.0 \pm 9.3)
16*	f	40	33	22.0
17	f	68	49	21.6
18	f	56	48	2.88
Mean \pm SE		54.7 \pm 8.1	43.3 \pm 5.2	15.5 \pm 6.3
(Mean \pm SE excluding*)		(62)	(48.5)	(12.2)

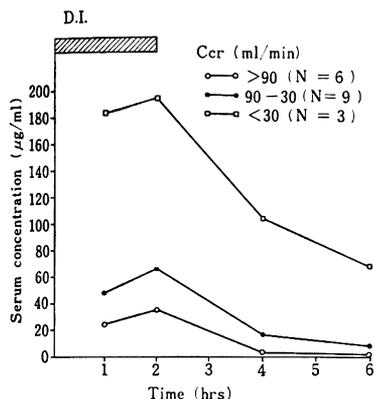
* indicates patients whose urinary recovery was not measured.

かつ遷延化する傾向がみられた。

2) 尿中排泄

対象となった 12 例を腎機能障害程度により血中濃度におけると同じ基準にて 3 群に分けると、腎機能正常群

Fig. 6 Serum levels after drip infusion of 2.0g CEPR in patients with normal and impaired renal function



列、腎機能中等度障害群 6 例、腎機能高度障害群 2 例なり、各群毎の尿中排泄量の推移を平均値でまとめ図すると Fig. 7 のようになる。すなわち、点滴開始後 0、2~4、4~6 および 0~6 時間の尿中排泄量を尿中回収率でみると、正常群ではそれぞれ 56.3±4.0、9.8±2.3、0.5±0.2 および 66.5±4.8%、中等度障害群でそれぞれ 20.2±7.8、13.4±4.7、11.2±3.2 および 27.8±8.6%、高度障害群ではそれぞれ平均 2.3、2.6、3 および 8.1% であり、腎機能低下とともに尿中排泄は低下した。

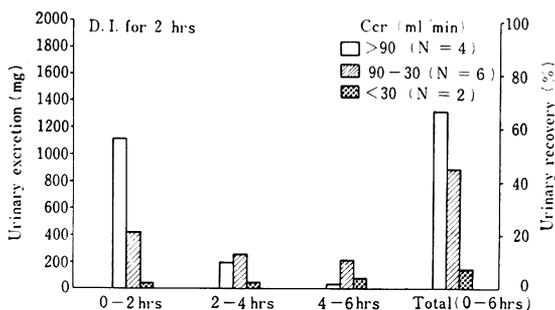
考 按

CEPR は新しいセファロスポリン系抗生剤で、本邦における泌尿器科領域での検討も数施設で試みられ報告されている⁸⁻¹⁰⁾。

今回われわれは、本剤 1 日 4g を、朝夕 2 回に分割、5%ブドウ糖 500 ml に溶解の上、原則として 7 日投薬後の本剤の臨床効果を検討し、急性単純性腎盂腎炎 12 例の有効率は 100% と極めて満足すべき成績が得られた。

一方、複雑性 UTI 72 例の有効率は 37.5% と必ずしも満足すべき成績とはいえなかった。この有効率を疾患病群別にみると、単独感染、カテーテル非留置で感染部位腎の症例群が 66.7% と最も高く、全般的にカテーテル留置症例群が低率であった。なお、カテーテル留置の無で有効率をみると、留置症例 43 例の有効率は 30.2%、非留置症例 29 例の有効率は 48.3% で差が認められる。また本剤投薬後の尿中分離菌の消失率は *E. coli*, *lebsiella*, *Proteus*, *Streptococcus faecalis*, *Enterobacter*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus idermidis* が 50% 以上を示したのに比し、*Pseudomonas*, *Serratia*, *Citrobacter* は 50% 以下であり、

Fig. 7 Urinary excretion after drip infusion of 2.0g CEPR in patients with normal and impaired renal function



既存のセファロスポリン系抗生剤とはほぼ同様の傾向が認められた。

男子性器感染症の薬効評価基準としてはいまだ統一されたものではなく、今回は臨床症状だけを指標として判定し、尿所見は参考にするにとどめた。今回の基準によって得られた男子急性性器感染症 48 例の有効率は 83.3% とほぼ満足すべき成績であった。

副作用としてはショックなどの重篤なもののみならず、臨床症状の出現したものは 5 例で、また GOT, GPT の上昇が 5 例にみられたが、いずれも一過性軽度のものであった。

NIGHTINGALE ら¹¹⁾の報告によれば、CEPR の動態は Cephalothin (CET) とかなり類似しており、ことに血中濃度半減期は CET の 0.6 時間に対して、CEPR は 0.7 時間となっている。われわれの検討でも本剤の血中からの消失は速やかであった。本剤のような血中濃度半減期の比較的短い抗生剤は、有効血中濃度をできるだけ持続させ、その抗菌力を発揮させるためにも、投薬方法としては点滴静注法のほうが、one shot 静注法や筋注法より適しているものと考えられた。腎機能障害時の本剤の血中動態に関しては、腎機能障害程度が高度になるほど血中濃度は上昇し、かつ遷延化する傾向がみられた。このように腎機能障害程度によりその動態が左右される本剤を腎機能障害患者に投薬する際、血中濃度の上昇に伴う副作用の発現を防止し、かつ有効血中濃度を持続させるための投薬方法の調節が必要であろう。

CEPR は CET と同様に Ester 結合を有するので、体内で Esterase の作用を受けて Desacetyl-CEPR となり、抗菌力の低下した代謝産物として尿中へ排泄されるといわれている。今回の尿中排泄に関する検討では、腎機能正常者の点滴開始後 6 時間までの抗菌活性を有した状態での平均尿中回収率は 66.5% で、臨床的にも十分な濃度が得られた。また腎機能の低下に伴い尿中への排

泄は低下かつ遅延する傾向がみられたが、 C_{cr} 30 ml/min 程度までの腎機能障害者における排泄低下は比較的軽度のものであった。

結 語

セファロスポリン系抗生剤である Cefapirin を尿路、性器感染症患者に対して点滴静注法により投薬し、臨床効果を検討するとともに、抗菌力ならびに血中、排泄動態についても検討した。

- 1) 急性単純性腎盂腎炎 12 例に対する臨床効果は著効 8 例、有効 4 例で有効率は 100% であった。
- 2) 複雑性尿路感染症 72 例に対する臨床効果は著効 11 例、有効 16 例、無効 45 例で有効率は 37.5% であった。
- 3) 男子性器感染症 48 例に対する臨床効果は著効 21 例、有効 19 例、無効 8 例で有効率は 83.3% であった。
- 4) 副作用としては発疹 2 例、喘鳴、悪心および嘔吐、悪心および掻痒感が各 1 例、また血清トランスアミナーゼの上昇が 5 例に認められた。
- 5) *E. coli*, *Streptococcus faecalis*, *Klebsiella* などは比較的感受性が高かったが、*Pseudomonas*, *Serratia* は耐性であった。
- 6) 血中濃度は腎機能の低下とともに上昇し、かつ遅延化する傾向がみられた。
- 7) 腎機能正常者の点滴開始後 6 時間までの尿中回収率は平均 66.5% であったが、腎機能の低下とともに尿中排泄量は低下した。

本論文の要旨は第 292 回日本泌尿器科学会北陸地方会にて発表した。

文 献

- 1) 河田幸道：尿路感染症における薬効評価について。第 25 回日本化学療法学会総会（演），岐阜，1977
- 2) 小酒井望，五島瑤智子，中沢昭三，紺野昌俊，三橋進，松本文夫，中山一誠，清水喜八郎，岡本壽子：最小発育阻止濃度（MIC）測定法改訂について。Chemotherapy 22：1126，1974
- 3) 生亀芳雄，小川秀弥：Cefapirin の臨床的研究。Chemotherapy 22：1334～1338，1974
- 4) 石神襄次，三田俊彦：尿路感染症に対する Cefapirin の使用経験。Chemotherapy 22：1339～1345，1974
- 5) 今川章夫，藤村宣夫，小川功：泌尿器科領域における Cefapirin の使用経験。Chemotherapy 22：1346～1349，1974
- 6) 田戸浩，松木暁，石部知行，仁平寛巳：Cefapirin の泌尿器科領域における使用経験。Chemotherapy 22：1350～1353，1974
- 7) 黒川一男：尿路感染症における Cefapirin, Cephaloridine の比較試験。西日泌尿 36：102～109，1974
- 8) 大井好忠，川島尚志，坂本日朗：Cefapirin の基礎的，臨床的検討。西日泌尿 36：110～114，1974
- 9) 上村計夫，樋口正士，江藤耕作：尿路感染症に対する Cefapirin の使用経験。西日泌尿 36：115～120，1974
- 10) 大越正秋 他：二重盲検法による Cefapirin と Cephaloridine の腎盂腎炎に対する有効性ならびに安全性の検討。Chemotherapy 25：1587～1603，1977
- 11) NIGHTINGALE, C. H. ; D. S. GREENE & R. QUINTILIANI : Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. J. Pharm. Sci. 64 : 1899～1927, 1975

CLINICAL AND PHARMACOKINETIC EVALUATION OF CEFAPIRIN SODIUM IN GENITOURINARY TRACT INFECTIONS

MITSUO OHKAWA, MASAYOSHI SHIMAMURA, MASARU SAWAKI and KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University (Director : Prof. K. KURODA)

Cefapirin, a new injectable semisynthetic cephalosporin, was administered by continuous infusion to 137 patients with genitourinary tract infections to evaluate therapeutic efficacy, antimicrobial activity and pharmacokinetic characteristic of the drug. The results obtained were as follows :

- 1) The clinical results of 12 patients with acute simple pyelonephritis were excellent in 8 cases (66.7%) and good in 4 cases (33.3%).
- 2) The clinical results of 72 patients with complicated urinary tract infections were excellent in 11 cases (15.3%), good in 16 cases (22.2%) and poor in 45 cases (62.5%).
- 3) The clinical results of 48 patients with infections of the male genital organ were excellent in 21 cases (43.8%), good in 19 cases (39.6%) and poor in 8 cases (16.7%).
- 4) Ten patients exhibited side effects : two with skin rash, one with stridor, one with nausea and vomiting, one with nausea and itching, and 5 with elevated serum transaminases.
- 5) Cefapirin was effective against *E.coli*, *Streptococcus faecalis* and *Klebsiella* while generally ineffective against *Pseudomonas* and *Serratia*.
- 6) The serum concentrations were higher in patients with impaired renal function.
- 7) Sixty-seven per cent of the administered dose was excreted in the urine during the first 6 hours of infusion in patients with normal renal function while the urinary excretion rate declined in patients with impaired renal function as a degree of impairment advanced.