

尿路感染症における Cefpiramide (SM-1652) の臨床的検討

宮本 慎一¹⁾・田宮 高宏¹⁾・高塚 慶次¹⁾・熊本 悦明²⁾¹⁾ 砂川市立病院泌尿器科²⁾ 札幌医科大学泌尿器科学教室

セフェム系新規抗生物質である Cefpiramide (CPM, SM-1652) を複雑性尿路感染症患者 26 名に投与した。効果判定を行ない得たのは 25 例で、臨床的效果は著効 3 例、有効 9 例、無効 13 例で有効率は 48% であった。

細菌学的には 25 例中 15 例 (60%) にて原因菌の消失がみられた。

本剤の投与によって GOT, GPT, Al-P が上昇したもの 1 例と、GOT が上昇したもの 1 例を経験した。

Cefpiramide (CPM, SM-1652) は住友化学工業 (株) と山之内製薬 (株) で開発されたセフェム系新規抗生物質である。著者らは本剤の尿路感染症に対する有効性を検討したので、その成績を報告する。

I. 対象と方法

当科入院患者で、尿路に基礎疾患を有する、いわゆる複雑性尿路感染症患者で、起炎菌が 10^4 /ml 以上、尿中白血球が 400 倍視野にて毎視野 10 個以上みられた症例に CPM を投与した。

投与方法は、CPM を 20% ブドウ糖溶液 20 ml に溶解し、ゆっくりと静脈内投与した。投与量は CPM 500 mg を 1 日 2 回、あるいは CPM 1,000 mg を 1 日 1 回、5 日間投与した。あわせて CPM の投与前後での検血、血液生化学の変化をみた。

臨床的效果は UTI 研究会の薬効評価基準¹⁾ にて判定した。起炎菌の MIC は、日本化学療法学会標準法²⁾ にて、感受性測定用培地 (栄研) を用い、 10^8 /ml 菌液接種にて測定した。

II. 結 果

対象患者の年齢は 21~89 歳、男 20 名、女 6 名であった。CPM の投与量別では、500 mg 1 日 2 回投与 8 例、1,000 mg 1 日 1 回投与 18 例であった。起炎菌は *E. coli*, *Serratia* 各 6 例、*S. epidermidis* 3 例、*K. ozaenae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* 各 2 例、*E. aerogenes*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. putida*, *S. faecalis* 各 1 例であった。各症例を一括して Table 1 に示す。このうち、投与前の菌数が 10^3 /ml であった症例 26 を除く 25 例が効果判定可能であった。

CPM の細菌学的効果は、25 例中原因菌の消失は 15 例 (60%) であった (Table 2)。原因菌の消長と、MIC、カテーテル留置の有無との関係を検討した。カテーテル

留置例でも MIC が低値の場合、原因菌が消失した症例もあるが、逆にカテーテル非留置例で、MIC が低値にもかかわらず原因菌が消失しない場合もあり、本剤での複雑性尿路感染症の治療では、カテーテル留置、MIC、原因菌の消長の間に一定の傾向は見出せなかった (Table 3)。

UTI 研究会の薬効評価基準により分類した複雑性尿路感染症の群別臨床効果をみると、カテーテル留置例では 9 例中著効 1 例、有効 3 例、無効 5 例、有効率 44%、以下、前立腺術後群では有効率 33%、上部尿路感染群の有効率 67%、下部尿路感染群での有効率 50% であった (Table 4)。

CPM の投与量別の効果では CPM 500 mg 1 日 2 回投与の有効率 50%、CPM 1,000 mg 1 日 1 回投与の有効率 47%、全体では著効 3 例、有効 9 例、無効 13 例、有効率 48% であった (Table 5)。

CPM を 5 日間投与した 26 例のうち、2 例に検査値の異常変動がみられた。症例 11 では GOT, GPT, Al-P の上昇がみられ、GOT, GPT は CPM 投与終了後 13 日目に正常に復したが、Al-P は高値であった。症例 22 では GOT の上昇がみられ、CPM 投与終了後 25 日で正常に復した (Table 6)。

III. 考 察

CPM の臨床分離株に対する抗菌力は、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* などでは、Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM), Cefotaxime (CTX) と比較し同程度か若干劣るようであり、一方、*P. aeruginosa* に対しては、Cefoperazone (CPZ), CTX, CTM, CMZ より優れた抗菌力を示し³⁾、Cefsulodin (CFS) とは同程度の抗菌力のようである^{4,5)}。

CPM の血中濃度は 0.5 g 静注で約 150 μ g/ml, 1g

Table 1 Clinical results of CPM treatment in the complicated urinary tract infections

Case No. Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Cath-eter Dose	Before administration		After administration		Result	Side effect
				Bacteria	Pyuria	Bacteria	Pyuria		
1 71 M	Acute pyelonephritis	Hypertrophy of prostate	C ₂ A ₁	<i>E. coli</i> (1.56)10 ⁷ /ml	+	Sterile	0	Excellent	Free
2 21 F	Acute pyelonephritis	Op-vesicoureteral reflux	C ₂ A ₁	<i>E. coli</i> (1.56)10 ⁷ /ml	+	Sterile	0	Excellent	Free
3 42 M	Cystitis	Neurogenic bladder	C ₂ A ₁	<i>P. putida</i> (3.13)10 ⁷ /ml	##	Sterile	##	Good	Free
4 67 F	Cystitis	Renal bleeding	C ₂ A ₁	<i>E. coli</i> (6.25)10 ⁷ /ml	+	Sterile	±	Good	Free
5 73 M	Cystitis	Hypertrophy of prostate	C ₁ A ₁	<i>E. coli</i> (6.25)10 ⁷ /ml	##	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml	+	Poor	Free
6 73 M	Cystitis	Cancer of prostate	C ₂ A ₁	<i>K. ozaenae</i> (12.5)10 ⁷ /ml	##	<i>K. ozaenae</i> 10 ⁷ /ml	+	Poor	Free
7 80 M	Cystitis	Hypertrophy of prostate	C ₂ A ₁	<i>E. aerogenes</i> (6.25)10 ⁷ /ml	+	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁷ /ml	+	Poor	Free
8 71 F	Cystitis	Cancer of bladder	C ₂ A ₁	<i>Serratia</i> (100) 10 ⁷ /ml	+	<i>Serratia</i> 10 ⁷ /ml	0	Poor	Free
9 76 M	Acute pyelonephritis	Hypertrophy of prostate	C ₁ A ₂	<i>P. mirabilis</i> (6.25)10 ⁷ /ml	+	Sterile	0	Excellent	Free
10 76 M	Acute pyelonephritis	Hypertrophy of prostate	C ₁ A ₂	<i>P. rettgeri</i> (25) 10 ⁷ /ml	+	Sterile	+	Good	Free
11 76 M	Cystitis	Hypertrophy of prostate	C ₁ A ₂	<i>Serratia</i> (50) 10 ⁷ /ml	+	Sterile	+	Good	Elevation of GOT, GPT, AL-P
12 65 M	Cystitis	Urethral stricture	C ₂ A ₂	<i>Serratia</i> (12.5)10 ⁴ /ml	+	Sterile	+	Good	Free
13 75 M	Cystitis	Cancer of prostate	C ₂ A ₂	<i>Serratia</i> (25) 10 ⁶ /ml	##	Sterile	##	Good	Free
14 70 M	Cystitis	Hypertrophy of prostate	C ₁ A ₂	<i>P. aeruginosa</i> (1.56)10 ⁷ /ml	+	Sterile	+	Good	Free
15 75 M	Cystitis	Urinary incontinence	C ₂ A ₂	<i>S. faecalis</i> (25) 10 ⁵ /ml	±	Sterile	±	Good	Free
16 60 M	Cystitis	Cancer of bladder	C ₂ A ₂	<i>S. epidermidis</i> (1.56)10 ⁵ /ml	+	Sterile	+	Good	Free
17 89 M	Cystitis	Hypertrophy of prostate	C ₁ A ₂	<i>P. mirabilis</i> (12.5)10 ⁴ /ml	+	<i>P. putida</i>	+	Poor	Free
18 83 F	Cystitis	Cancer of bladder	C ₁ A ₂	<i>E. coli</i> (3.13)10 ⁷ /ml	+	<i>E. cloacae</i> 10 ⁷ /ml	+	Poor	Free
19 60 M	Cystitis	Cancer of prostate	C ₂ A ₂	<i>K. ozaenae</i> (3.13)10 ⁷ /ml	+	<i>E. cloacae</i> 10 ⁷ /ml	+	Poor	Free
20 78 M	Cystitis	Hypertrophy of prostate	C ₁ A ₂	<i>Serratia</i> (100) 10 ⁷ /ml	+	<i>Serratia</i> 10 ⁷ /ml	+	Poor	Free
21 85 F	Cystitis	Cancer of l. ureter	C ₂ A ₂	<i>P.morganii</i> (50) 10 ⁷ /ml	+	<i>P.morganii</i> 10 ⁷ /ml	+	Poor	Free
22 84 M	Cystitis	Cancer of prostate	C ₂ A ₂	<i>S. epidermidis</i> (3.13)10 ⁵ /ml	+	<i>S. epidermidis</i> 10 ³ /ml	+	Poor	Elevation of GOT
23 51 F	Acute pyelonephritis	Cyst of kidney	C ₂ A ₂	<i>E. coli</i> (6.25)10 ⁷ /ml	##	<i>E. coli</i> 10 ³ /ml	±	Poor	Free
24 79 M	Cystitis	Cancer of prostate	C ₂ A ₂	<i>Serratia</i> (50) 10 ⁵ /ml	##	<i>Serratia</i> 10 ⁴ /ml	##	Poor	Free
25 67 M	Cystitis	Urethral stricture	C ₁ A ₂	<i>P. aeruginosa</i> (12.5)10 ⁷ /ml	##	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	##	Poor	Free
26 59 M	Cystitis	Cancer of prostate	C ₂ A ₂	<i>S. epidermidis</i> (6.25)10 ³ /ml	##	<i>S. epidermidis</i> 10 ³ /ml	±	Unknown	Free

M: male, F: female, C₁: case with catheter in the urinary tract, C₂: case without catheter, A₁: CPM 500 mg twice a day for 5 days, A₂: CPM 1,000 mg once a day for 5 days, numbers in parentheses indicate MIC values against the bacteria

Table 2 Bacteriological effect of CPM in the complicated urinary tract infections

Microorganism	No. of isolates	No. of eradicated
<i>E. coli</i>	6	4
<i>S. marcescens</i>	6	3
<i>K. ozaenae</i>	2	1
<i>E. aerogenes</i>	1	0
<i>P. mirabilis</i>	2	2
<i>P.morganii</i>	1	0
<i>P. rettgeri</i>	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	1
<i>P. putida</i>	1	1
<i>S. epidermidis</i>	2	1
<i>S. faecalis</i>	1	1
Total	25	15

Table 3 MICs and bacteriological response

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Eradicated	Persisted
1.56	● ○ ○ ○	
3.13	● ○ ○	○
6.25	● ○	● ○ ○
12.5	● ○	● ○
25	● ○ ○	
50	●	○ ○
100		● ○

● Case with catheter in the urinary tract
○ Case without catheter in the urinary tract

Table 4 Overall clinical efficacy of CPM classified by type of infection and dose in the complicated urinary tract infections

Type of infection	Dose	Excellent	Good	Poor
Indwelling catheter	A ₁			1
	A ₂	1	3	4
Post prostatectomy	A ₁			1
	A ₂		1	1
Upper urinary tract	A ₁	2		
	A ₂			1
Lower urinary tract	A ₁		2	2
	A ₂		3	3

A₁: CPM 500 mg twice a day for 5 days
A₂: CPM 1,000 mg once a day for 5 days

Table 5 Overall clinical efficacy of CPM in the complicated urinary tract infections

Dose	Excellent	Good	Poor
A ₁	2	2	4
A ₂	1	7	9
Total	3	9	13

A₁: CPM 500 mg twice a day for 5 days
A₂: CPM 1,000 mg once a day for 5 days

静注で約 300 $\mu\text{g/ml}$ に達し、本剤の血中半減期は静注、点滴静注とも 4～5 時間と長く、有効血中濃度が比較的長時間持続されるが、尿中排泄は 24 時間で約 25% である⁵⁾。

これらの報告に基づいて複雑性尿路感染症における臨床効果を検討したが、全体としては 25 例中、著効 3 例、有効 9 例、有効率 48%、細菌学的効果では起炎菌に対する効果は 60% という結果が得られた。これは CMZ の成績⁶⁾ より若干低く、CMZ との抗菌力と尿中排泄量の差が反映されたものと考えられる。本剤の治療効果を

Table 6 Laboratory findings (before/after)

Case No.	RBC ($\times 10^3$ mm ³)	Hb (g/dl)	WBC (mm ³)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (u)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)
1	461/374	14.7/12.4	20,800/7,800	18/30	10/10	5.7/ 5.0	42.6/14.2	3.8/2.3	130/142	3.9/3.9
2	371/384	11.0/11.1	6,900/7,400	20/31	14/24	4.3/ 4.2	8.0/11.2	1.1/1.1	136/137	3.9/4.3
3	426/434	12.8/13.6	6,600/5,400	32/38	30/26	5.7/ 6.1	16.8/10.9	3.2/1.5	137/140	3.9/4.0
4	472/446	13.3/12.9	5,800/6,300	23/24	12/ 9	5.5/ 5.4	13.4/13.4	1.6/1.6	140/141	4.0/4.0
5	340/306	9.5/ 8.9	8,900/5,000	7/16	7/ 7	8.9/ 7.5	20.3/22.2	2.2/1.9	142/141	4.2/4.6
6	314/291	9.7/ 9.1	10,600/9,300	11/16	3/ 7	5.0/ 4.4	14.2/14.0	1.5/1.1	134/134	4.4/3.9
7	420/408	12.3/11.8	5,200/6,900	18/17	12/ 6	5.7/ 5.8	13.8/16.0	1.8/1.8	135/139	4.7/5.2
8	370/339	11.9/11.1	5,800/7,000	29/24	20/14	5.3/ 5.7	24.1/26.8	1.5/1.4	140/140	4.7/4.8
9	455/409	12.6/11.4	16,800/6,500	24/29	17/48	9.9/ 8.3	23.0/20.1	1.6/1.2	141/148	4.1/3.9
10	383/428	11.6/12.4	12,100/7,600	30/33	14/17	5.9/ 7.6	14.5/ 8.7	1.5/1.3	132/136	5.0/5.0
11	521/462	15.4/13.8	10,900/13,000	37/66	27/77	7.9/ 19.2	31.0/24.8	1.9/1.9	143/143	3.8/4.3
				/195*	/198*	/31.8*				
				/36**	/34**	/16.5**				
12	386/408	12.0/13.1	5,400/4,600	18/28	8/20	4.6/ 5.5	18.6/18.5	1.5/1.5	142/142	4.3/4.7
13	367/391	10.9/12.0	10,400/11,900	31/22	39/16	7.9/ 9.9	26.3/28.7	2.3/2.1	149/141	5.2/4.6
14	509/503	13.6/13.9	14,100/13,100	22/18	17/10	9.9/ 8.7	15.7/13.8	1.4/1.5	138/135	4.1/4.9
15	540/451	15.5/13.3	4,100/3,500	18/18	9/ 8	7.3/ 5.4	15.5/15.7	1.5/1.6	145/145	3.8/4.0
16	471/428	14.2/13.1	6,400/5,600	33/27	26/23	9.9/ 12.0	20.4/17.7	2.0/1.5	141/136	4.2/5.1
17	338/323	10.9/11.0	7,100/5,500	22/22	12/ 9	3.3/ 3.2	18.1/20.0	2.3/2.0	142/138	4.6/4.7
18	469/459	14.1/13.5	6,100/6,300	27/21	7/ 7	3.8/ 3.8	18.5/18.0	1.5/1.6	146/141	3.8/4.3
19	388/394	11.2/11.4	7,100/7,100	17/29	4/13	90.5/107.9	12.7/12.3	1.6/1.4	137/135	4.8/5.1
20	355/370	10.7/11.5	10,200/8,200	29/11	22/16	6.0/ 6.3	19.2/24.9	1.4/1.5	142/139	3.9/3.9
21	379/388	11.4/11.9	2,400/2,300	15/41	12/30	6.1/ 7.1	18.7/21.4	1.6/1.8	142/143	4.4/4.2
22	356/328	10.8/ 9.9	6,300/5,000	42/125	14/11	77.7/116.6	21.8/15.0	1.7/1.8	136/139	3.9/5.1
				/78 //						
				/45 //						
23	360/359	10.5/10.7	12,600/9,200	13/15	7/ 7	4.0/ 3.6	23.1/13.7	3.0/2.7	132/143	3.8/3.4
24	442/430	12.6/12.7	7,600/6,600	27/21	21/17	4.3/ 6.0	9.8/ 9.5	1.4/1.5	143/142	4.1/3.8
25	384/382	12.0/11.7	5,400/6,800	18/18	14/10	7.6/ 8.0	20.4/20.1	1.7/1.8	136/147	4.3/4.7
26	594/554	15.0/15.0	7,400/10,000	54/33	38/31	7.4/ 7.2	16.0/ 8.4	1.5/1.3	133/138	5.7/4.6

* Three days after the termination of CPM treatment

** Thirteen days after the termination of CPM treatment

// Fifteen days after the termination of CPM treatment

// // Twenty-five days after the termination of CPM treatment

さらにあげるためには、今回検討した投与量よりさらに増量する必要がある。

P.aeruginosa 感染症については、今回は僅か 2 例のみの経験であったが、このうち 1 例で細菌学的効果がみられており、aminoglycoside 系抗生物質の投与が困難な症例や、*P.aeruginosa* を含む混合感染症例に対して CPM は選択されるべき治療薬であろう。

CPM 投与に伴う副作用は今回の検討ではみられなか

った。臨床検査値の異常変動は 26 例中 2 例 (8%) にみられ、1 例は GOT, GPT, Al-P の上昇、他の 1 例は GOT の上昇であった。国井³⁾の集計でも検査値の異常変動をみた症例の中では transaminase, Al-P の変動が多いようである。使用に際しては本剤による全身的影響に注意しなければならない。

文 献

1) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。

- Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 2) MIC 測定法改訂委員会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22 : 1126~1128, 1974
- 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, 広島, 1981
- 4) 宮本慎一, 西尾 彰, 熊本悦明 : Cefsulodin (SCE-129) の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 27(S-2) : 274~282, 1979
- 5) NAKAGAWA, K., M. KOYAMA, N. NAKATSURU, K. YOSHINAGA, H. MATSUI, C. IKEDA, K. YANO & T. NOGUCHI : Human pharmacokinetics of SM-1652. 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1980
- 6) 宮本慎一, 西尾 彰, 熊本悦明 : CS-1170 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26(S-5) : 435~445, 1978

CLINICAL EVALUATION OF CEFPIRAMIDE (SM-1652) IN URINARY TRACT INFECTIONS

SHIN-ICHI MIYAMOTO¹⁾, TAKAHIRO TAMIYA¹⁾, KEIJI TAKATSUKA¹⁾
and YOSHIKI KUMAMOTO²⁾

¹⁾ Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital

²⁾ Department of Urology, Sapporo Medical College

In 25 hospitalized patients with complicated urinary tract infections, a favorable clinical response was observed in 48% of the patients treated with a dose of cefpiramide (CPM, SM-1652) 500 mg twice a day or 1,000 mg once a day, for 5 days.

The initial infecting organisms were eradicated in 15 patients. In the present study we observed a case with elevation of GOT, GPT and alkaline phosphatase, and a case with elevation of GOT, following administration of cefpiramide.