

Cefpiramide (SM-1652) による複雑性尿路感染症の治療経験

中内浩二・秋間秀一・篠原 充

東京都養育院付属病院泌尿器科

複雑性尿路感染症をもつ、高齢者を主体とした 11 症例に対し、Cefpiramide (CPM, SM-1652) による治療を行った。この結果、8 症例において臨床効果の判定が可能であり、膿尿に対しては、正常化 2, 減少 2, 不変 4 で改善率 50% であり、細菌尿に対しては、陰性化 3, 減少 1, 不変 4 で改善率 50%, 総合臨床効果は著効 2, 有効 2, 無効 4 で有効率は 50% であった。起因菌の消失率は 60% で、*S. marcescens* が 2 株とも存続した。

今回は Cefpiramide 1.0g を 1 日 1 回、5~6 日間投与したのであるが、無効例には 1 日 2g 投与を行えば効果はさらに上がることが期待される。

副作用としては、11 例中で、好酸球軽度増多が 4 例にみられた。生理的動揺以上の変化と断定することは困難であるが、一応要注意と考えられた。

Cefpiramide (CPM, SM-1652) は、7 位側鎖に hydroxypyridine 環を有し、3 位側鎖には tetrazole 環を持つセフェム系の新規抗生物質であり、住友化学工業(株)と山之内製薬(株)とで共同開発されたものである。本剤は静脈内投与により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、生物学的半減期は 4~5 時間であり、連続投与による蓄積性はみられないと言われており、一方、尿中排泄率は 20~30% と低いが、胆汁中への移行がすぐれているという特徴を持っている¹⁾。

此度、本剤を高齢者を主体とした複雑性尿路感染症に使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 対象

東京都養育院付属病院泌尿器科の入院患者のうち複雑性尿路感染症をもつ 11 名の患者を治験の対象とした。対象は当院の性格上、高齢者が主体で、45 歳の腎結石に伴う腎盂腎炎の男性を除くと、最高 93 歳、最低 66 歳で全員が男性である。基礎疾患は前立腺肥大症が、術前・術後を併せて 8 例のうち 1 例は神経因性膀胱を伴うものであり、他に前立腺癌、膀胱癌が各 1 例であった。尿道カテーテル留置症例は 5 例であったが、このうち 3 例は後述の理由により、残念ながら脱落例となった。感染症は 9 例が慢性膀胱炎、1 例が慢性腎盂腎炎、1 例が急性腎盂腎炎と考えられたが、2 例の膀胱炎と 1 例の急性腎盂腎炎症例は患者条件に不適となり脱落例とした。尚、副作用の検討は全 11 例についてなされた。

II. 投与方法及び効果判定

CPM 1.0g を 1 日 1 回とし、6 日間の 1 例を除いて連続 5 日間、合計 5.0g 投与した。

投与経路は点滴静注によった 1 例を除く 10 例すべて

静注 one shot で行った。

治療効果の判定は UTI 薬効評価基準第 2 版に従い、投薬前後に行った膿尿と細菌尿の検査の比較から判定した。

副作用に関しては、臨床的に経過を観察ないし聴取すると共に、血液検査、生化学検査、CRP 検査を投薬の前後に行って判断した。

III. 成績

11 症例に関する諸データ、治療成績の一覧を Table 1 に示した。症例 5, 6, 9 の 3 例は投薬は予定通り完了したにも拘らず、条件不十分で脱落例とした。即ち、2 症例は膿尿に関しては患者条件を満たしながら、症例 5 は手術上の失敗から、症例 6 は菌数不足から脱落としたものであり、症例 9 は入院時発熱と軽度の膿尿を認め CET 投与に拘らず解熱しないため CPM に切り換えた後 2 日目に解熱したものであるが、後に細菌尿は元々陰性であることが判明したもので、尿路以外の感染症に効果があった可能性の考えられるものである。尚、これら 3 症例は副作用観察の対象のうちに含まれている。

この結果、本剤の効果判定は 8 症例において、また、副作用の検討は 11 症例において行うことになった。

1) 総合効果判定 (Table 2)

細菌尿に関しての効果は、陰性化 3, 減少 1, 不変 4 で陰性化率は 37.5%, 減少を含めた改善率とすると 50% となる。一方、膿尿に関する効果は正常化 2, 減少 2, 不変 4 で正常化率は 25% だが、改善率は細菌尿に対するのと等しく 50% であった。これらを組合せての総合臨床効果は著効 2, 有効 2, 無効 4 で、有効率は

Table 1 Clinical results of CPM in the patients with complicated UTI

Case No	Age Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Type of infection (Residual urine volume)	Dosage (g X time X days)	Before treatment		After treatment		Urinalysis (WBC/h.p.f.)		Clinical effect	Side effect	Remarks	
						Organisms isolated	Cells/ml ¹	MIC* (μ g/ml ¹)	Organisms isolated	Cells/ml ¹	MIC (μ g/ml ¹)				Before
1	67M	C.C.	B.P.H.	G-5	1.0 X 1 X 5 (i.v.)	<i>Klebsiella Enterococcus</i>	>10 ⁵	3.13/200 25/25	(-)		50-100	1-2	Excellent	(-)	
2	93M	C.C.	B.P.H. Post-op. 26 days	G-2	1.0 X 1 X 5 (i.v.)	<i>Y. hem. Streptococcus</i>	4.8 X 10 ⁴	12.5/25	<i>S. epidermidis</i>	<10 ³	50-100	(#)	Moderate	(-)	
3	80M	C.C.	B.P.H. Post-op. 37 days	G-2	1.0 X 1 X 5 (i.v.)	<i>Enterococcus</i>	>10 ⁵	25/25	<i>Enterococcus</i>	3 X 10 ³	30-50	5-10	Poor	(-)	
4	45M	C.P.N.	L.t. renal stone	G-6	1.0 X 1 X 5 (d.i.p.)	<i>Klebsiella Y. L. O.</i>	3.3 X 10 ⁴		Y. L. O.	1 X 10 ¹	20-50	20-50	Poor	(-)	fever 38°C WNL
5	70M	C.C.	B.P.H.		1.0 X 1 X 5 (i.v.)	(not cultured)			<i>S. epidermidis</i>	3 X 10 ¹	30-50	30-50	Drop out	(-)	
6	76M	C.C.	B.P.H.		1.0 X 1 X 5 (i.v.)	<i>S. epidermidis</i>	7 X 10 ⁴		(-)		20-30	30-50	Drop out	(-)	
7	75M	C.C.	B.P.H. Neurogenic bladder	G-1	1.0 X 1 X 5	<i>Enterobacter</i>	>10 ⁵		(-)		50-100	50-100	Moderate	(-)	
8	70M	C.C.	B.P.H.	G-4 (50ml)	1.0 X 1 X 5 (i.v.)	<i>S. epidermidis</i>	>10 ⁵		(-)		10-20	(-)	Excellent	(-)	
9	80M	A.P.N.?	Prostatic ca.		1.0 X 1 X 5 (i.v.)	(-)			(-)		(-)	(-)	Drop out	(-)	fever >38°C WNL
10	73M	C.C.	Bladder ca.	G-4 (a few)	1.0 X 1 X 6 (i.v.)	<i>S. marcescense</i>	>10 ⁵		<i>S. marcescense</i>	6 X 10 ¹	(#)	(#)	Poor	(-)	
11	66M	C.C.	B.P.H. Post-op. 1 month	G-2 (30ml)	1.0 X 1 X 5 (i.v.)	<i>S. marcescense</i>	10 ⁴		<i>S. marcescense Enterococcus S. epidermidis</i>	10 ³	10-20	(#)	Poor	(-)	

* Inoculum size: 10⁸ cells/ml / 10⁸ cells/ml¹

C.C. = Chronic cystitis B.P.H. = Benign prostatic hyperplasia

C.P.N. = Chronic pyelonephritis Y. L. O. = Yeast like organism

A.P.N. = Acute pyelonephritis

Table 2 Overall clinical efficacy of CPM in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria		Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased		
Eliminated	2	1		3 (37.5%)
Decreased			1	1 (12.5%)
Replaced				
Unchanged		1	3	4 (50%)
Efficacy on pyuria	2 (25%)	2 (25%)	4 (50%)	Case total 8
<input type="checkbox"/> Excellent		2 (25%)		Overall effectiveness rate 4/8 (50%)
<input type="checkbox"/> Moderate		2 (25%)		
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		4 (50%)		

Table 3 Overall clinical efficacy of CPM classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (12.5%)		1		100%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (37.5%)		1	2	33.3%
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	2 (25%)	1		1	50%
Sub total		6 (75%)	1	2	3	50%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (12.5%)	1			100%
	6th group (No catheter indwelt)	1 (12.5%)			1	0%
	Sub total	2 (25%)	1	0	1	50%
Total		8 (100%)	2	2	4	50%

50% である。

2) 疾患病態群別の効果判定 (Table 3)

感染症の病態及び主たる感染部位によって群別し、各群別の総合効果をだしてみたが、症例数が少なく、しかも、各群に散在したため、傾向を言うには不適なので表を示すのみに止める。

3) 細菌学的効果の評価 (Table 4, 5)

治療終了時における起因菌の消失率をみた。S. marcescens が2株とも、Enterococcus が2株のうち1株、そして、Y. L. O. 1株の計4株が存続した以外はすべて消失しており、消失率は60%であった。尚、存続した4株は、有意と言えるか否かは別として、すべてにおいて僅かながら菌数の減少をみている。

治療終了後に新たに出現した菌株は、S. epidermidis 2株と Enterococcus 1株であるが、すべて 10^3 /ml 位かないしはそれ以下であり、汚染の可能性も否定は出来な

Table 4 Bacteriological response to CPM in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>Klebsiella</i>	2	2 (100%)	
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	2	0 (0%)	2
<i>Enterococcus</i>	2	1 (50%)	1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>γ-hem.Streptococcus</i>	1	1 (100%)	
Y. L. O.	1	0 (0%)	1
	10	6 (60%)	4

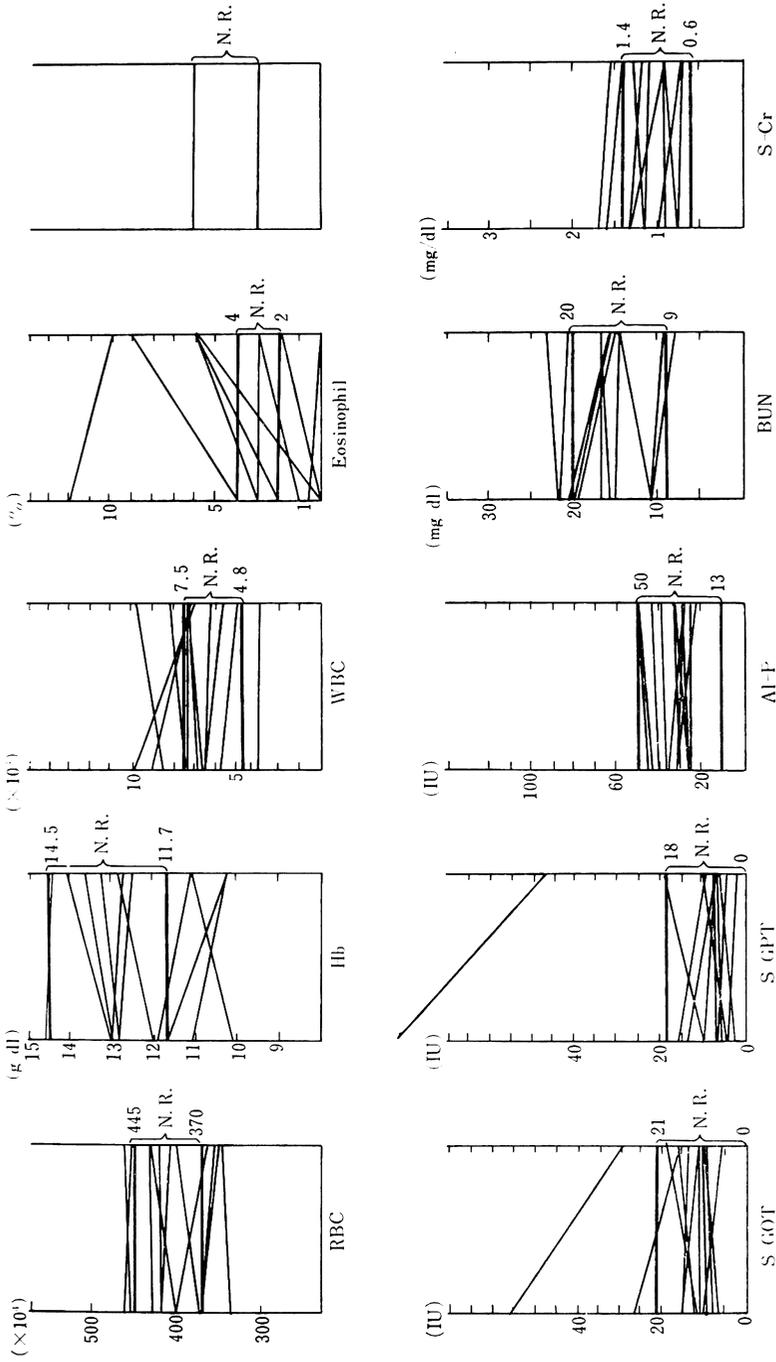
Table 5 Strain appearing after CPM treatment

S. epidermidis ($<10^3$ /ml)

Enterococcus = 10^3 /ml

S. epidermidis = 10^3 /ml

Fig. 1 Laboratory findings of CPM treatment



N. R. : Normal range

い。

4) 最小発育阻止濃度 (MIC)

起因菌の MIC は、手違いから 3 症例において測定したのみであるので、Table 1 に示したに止めた。接種菌量 10^6 cells/ml で $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、 10^8 cells/ml では $200 \mu\text{g/ml}$ の *Klebsiella* が陰性化されており、一方、 10^6 cells/ml、 10^8 cells/ml 共に $25 \mu\text{g/ml}$ の *Enterococcus* の 2 株は 1 株のみが陰性化されている。

5) 副作用

副作用は 11 症例すべてにおいて観察することが出来た。臨床症状に関しては、問題とすべき症状を示したものは皆無であった。

各種検査のうち主たるものの成績を Fig. 1 に示したが、これらを含めた血液検査、生化学検査、CRP 検査において、好酸球軽度増多を除いては異常は認められなかった。

好酸球増多は 4 例において正常値から 6 ないし 9% まで上昇をみている。これら症例は 4 例とも臨床的にはアレルギー反応を示すような症状を示しておらず、生理的動揺範囲内の変化であるのかも知れないが、しかし、アレルギーの関与を全く無視することも出来ないと考え

る。生物質のどれよりも高く、また、半減期が長いという特長を持つとされているところから、1日1gの1回静注法をとったのであるが、これにより膿尿改善率、細菌尿改善率、有効率のいずれも 50% というかなりの好成績をあげることができた。

この他、残存した起因菌すべてに僅かながら菌数減少がみられた点および、症例 4 では無効の判定ながら解熱した点などを考えると、有用性は 50% 以上としてもよいと考え得る。また、1日2g 1回静注としておれば、有効率が更に上昇した可能性も考えられた。細菌学的効果から起因菌を菌種別にみると *S. marcescens* と *Enterococcus* の一部に効果が悪かったようである。

副作用としては、軽度ながら好酸球の増多の可能性の考えられる症例が 4 例あるのみであった。この好酸球増多に関しては、当院における正常範囲が 2~4% であるため異常と判定したものであるが、臨床的には何らの問題もなく、また、文献²⁾によっては生理的動揺範囲の上限を日本人では 6.8%、ヨーロッパ人で 10% とするものもあり、必ずしも異常と判断し難いが、しかし、今後もこの点に関し注意して観察していく必要があるものと考え

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、広島、1981
- 2) 野村武夫：正常値 (第 2 版) p.75、医学書院、東京、1973。

VI. 考 案

CPM を高齢者を主体とした複雑性尿路感染症の患者に投与して、その効果及び副作用につき調べた。症例数が少ないが以下の傾向があることが考えられた。本剤は 1 回の静注により、その血中濃度は既存のセフェム系抗

TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS WITH CEFPIRAMIDE (SM-1652)

KOJI NAKAUCHI, SHUICHI AKIMA and MITSURU SHINOHARA

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Cefpiramide (CPM, SM-1652) was administered to 11 aged patients with complicated urinary tract infections. The results in the 8 cases that were clinically evaluable are as follows. Pyuria was cleared in 2 cases, decreased in 2 cases and remained unchanged in 4 cases showing an improvement rate of 50%. Bacteriuria was eliminated in 3 cases, decreased in 1 case and remained unchanged in 4 cases showing an improvement rate of 50%. The overall clinical efficacy was evaluated as excellent in 2 cases, moderate in 2 cases and poor in 4 cases so that the effectiveness rate was 50%. The pathogen elimination rate was 60% but it should be noted that both two strains of *S. marcescens* were remained unchanged. During this trial we administered cefpiramide at a dose of 1.0 g once a day over a 5 or 6 day period without exception even though we thought that increasing the daily dose up to 2g may improve efficacy in the ineffective cases.

There were slight increases of eosinophil in 4 out of the 11 patients. Although these changes were so minor that they could be considered only with difficulty to fall outside normal physiological fluctuations, still they should be carefully monitored.