

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

藤村 宣夫・湯浅 健司・大森 正志・黒川 一男

徳島大学泌尿器科

泌尿器科領域の複雑性尿路感染症 20 例に Cefpiramide (CPM, SM-1652) を使用し、次のような成績を得た。

- 1) 投与方法は 1,000mg または 2,000mg を 1 日 1 回点滴投与し、投与日数は 5 日間とした。
- 2) 臨床成績は 20 例中、著効 4 例、有効 9 例、無効 7 例で有効率 65% はであった。
投与量別有効率は 1 日 1,000mg 群は 42.9%, 1 日 2,000mg 群は 76.9% であった。
- 3) 細菌学的効果は 29 株中、消失 15 株 (52%), 減少 3 株、不変 11 株であったが、*P. aeruginosa* は 6 株中 5 株 (83%) の消失をみた。
- 4) 副作用は何ら認められなかった。

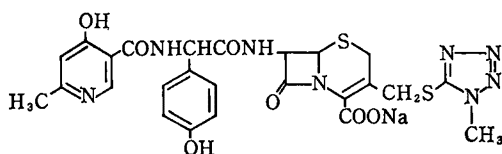
以上の結果より、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に対する本剤の有効性と安全性が確認された。

Cefpiramide (CPM, SM-1652) は 7-ACA の基本骨核の 7 位側鎖に hydroxypyridine 環、3 位側鎖に tetrazol 環をもつ新規の cephem 系抗生物質で、本剤の特徴はグラム陽性菌とグラム陰性菌に幅広い抗菌力を有し、しかも *Pseudomonas* 属に優れていること¹⁾、静注投与された場合、血中濃度が既存の cephem 系抗生物質中最高、しかも半減期が 4~5 時間と長いことである²⁾。

尿中排泄は 20~30% と低い、1,000mg 点滴投与にて最高 500 µg/ml の尿中濃度が得られ、12 時間以降も 50 µg/ml を示すことから、この生物学的排泄動態が臨床成績にどのように反映されるかという期待のもとに、住友化学工業(株)から薬剤の提供を受け、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に使用した。

CPM の化学構造式は次のとおりである (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of CPM



I. 対象患者および投与方法

対象患者は昭和 56 年 2 月から昭和 56 年 9 月までの間に徳島大学医学部付属病院泌尿器科に入院していた複雑性尿路感染症を有する 20 例で、疾患の内訳は慢性腎盂腎炎 8 例、慢性下部尿路感染症 12 例 (膀胱炎 8 例、前立腺床炎 4 例) である。

基礎疾患についてみると、慢性腎盂腎炎 8 例では腎結石 4 例、膀胱腫瘍 3 例、尿管狭窄 1 例、慢性下部尿路感染症 12 例では前立腺肥大症 8 例、膀胱腫瘍 3 例、尿道外傷 1 例であった。

性別は男子 15 例、女子 5 例で、年齢は 39 歳から 79 歳 (平均 59.7 歳) であった。

投与方法は 1 日 1 回 1,000mg を点滴静注したものが 7 例、1 日 1 回 2,000mg を点滴静注したものが 13 例で、全例 5 日間投与した。

II. 臨床成績

1. 症 例

1) 慢性腎盂腎炎 (Table 1)

8 例中、著効 3 例、有効 3 例、無効 2 例で、有効率は 75% であった。無効の 2 例は、いずれも UTI 疾患病態群別の 5 群 (混合感染、カテーテル留置例) に属する症例であった。

投与量別では、1 日 1,000mg 投与群の 2 例は有効と無効、1 日 2,000mg 投与群の 6 例では著効 3 例、有効 2 例、無効 1 例であった。

2) 慢性下部尿路感染症 (Table 2)

12 例中、著効 1 例、有効 6 例、無効 5 例で有効率は 58.3% であった。無効の 5 例は前立腺摘出術後の前立腺床炎が 2 例、混合感染例の 5・6 群が 2 例、カテーテル留置例の 1 群が 1 例で、3 群と 4 群の症例は含まれていなかった。

投与量別では、1 日 1,000mg 投与群の 5 例では有効 2 例、無効 3 例 (有効率 40%), 1 日 2,000mg 投与群の 7 例では著効 1 例、有効 4 例、無効 2 例 (有効率 71.4%),

Table 1 Clinical summary with CPM : Chronic complicated pyelonephritis

Case No.	Age Sex	Underlying disease	Daily dose (mg×time) Duration (day) Route	Causative organisms		Urinary finding WBC counts / HF		Symptom		Clinical response	Side effect	Chemotherapy before treatment of CPM	UTI group
				Before	After	Before	After	Before	After				
1	49 ♀	R-renal stone	1,000 × 1 5 d. i.	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷ /ml <i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	<i>E. coli</i> 10 ³ /ml	100	5—6	—	—	Moderate	—	—	6
2	79 ♀	Vesical tumor Bilateral uretero- cutaneostomy	1,000 × 1 5 d. i.	<i>A. anitbatus</i> 10 ⁶ /ml <i>S. marcescens</i> 10 ⁵ /ml	<i>A. anitbatus</i> 10 ⁶ /ml <i>S. marcescens</i> 10 ⁷ /ml	15—20	30—50	—	—	Poor	—	CEX 1.5g/day × 7days Not effective	5
3	49 ♀	R-renal stone	2,000 × 1 5 d. i.	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵ /ml	—	20—30	2—3	—	—	Excellent	—	—	3
4	39 ♀	Uretenal stenosis	2,000 × 1 5 d. i.	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	—	25—29	0—1	—	—	Excellent	—	—	3
5	41 ♀	R-renal stone	2,000 × 1 5 d. i.	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵ /ml	—	30—40	0—3	—	—	Excellent	—	—	3
6	68 ♂	Vesical tumor R-nephrostomy	2,000 × 1 5 d. i.	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁶ /ml <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	—	30—40	5—8	—	—	Moderate	—	PPA 1.5g/day × 6days Not effective	5
7	42 ♂	L-renal stone Pyelolithotomy	2,000 × 1 5 d. i.	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵ /ml	—	30—40	15—20	Fever + —		Moderate	—	CMZ 3g/day × 6days Not effective	3
8	73 ♂	Vesical tumor Nephrostomy	2,000 × 1 5 d. i.	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml <i>S. faecalis</i> 10 ⁴ /ml	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml <i>S. faecalis</i> 10 ⁴ /ml	100	30—40	Fever + —		Poor	—	AMPC 1.5g/day × 7days Not effective	5

Table 2 Clinical summary with CPM : Chronic complicated lower UTI

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Daily dose (mg × time) Duration (day) Route	Causative organisms		Urinary finding WBC counts / HPF		Symptom		Clinical response	Side effect	Chemotherapy before treatment of CPM	UTI group
				Before	After	Before	After	Before	After				
9	44 ♂	Cystitis After TUR for vesical tumor	1,000 × 1 5 d. i.	<i>P. alkaligenes</i> 10 ⁴ /ml	—	35—40	10—15	—	—	Moderate	—	CET 4g/day × 7days Not effective	1
10	67 ♂	Cystitis B P H	1,000 × 1 5 d. i.	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml <i>S. faecalis</i> 10 ⁶ /ml	—	30—40	5—9	—	—	Moderate	—	—	5
11	71 ♂	Infection on prostatic bed After prostatectomy	1,000 × 1 5 d. i.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ /ml	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ /ml <i>P. mirabilis</i> 10 ⁴ /ml <i>E. coli</i> 10 ⁴ /ml <i>K. pneumoniae</i> 10 ³ /ml	40—50	5—9	mict. pain ++	—	Poor	—	CMZ 4g/day × 6days Not effective	2
12	71 ♂	Infection on prostatic bed After prostatectomy	1,000 × 1 5 d. i.	<i>E. coli</i> 10 ³ /ml	<i>E. coli</i> 10 ⁴ /ml	>100	40—50	pollakisuria ++	—	Poor	—	CMZ 4g/day × 6days Not effective	2
13	73 ♂	Cystitis After prostatectomy	1,000 × 1 5 d. i.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ /ml	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ /ml	30—40	10—20	—	—	Poor	—	SBPC 8g/day × 5days Not effective	1
14	62 ♂	Cystitis Vesical tumor	2,000 × 1 5 d. i.	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	—	50—60	1—2	mict. pain +	—	Excellent	—	—	4
15	62 ♂	Cystitis B P H	2,000 × 1 5 d. i.	<i>E. cloacae</i> 10 ⁶ /ml	—	40—50	4—8	mict. pain +	—	Moderate	—	—	4
16	39 ♂	Cystitis Urethrol ruptur	2,000 × 1 5 d. i.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ /ml <i>P. mirabilis</i> 10 ⁵ /ml	<i>S. marcescens</i> < 10 ³ /ml	30—40	5—8	—	—	Moderate	—	CET 4g/day × 5days Not effective	5

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Daily dose (mg × time) Duration (day) Route	Causative organisms		Urinary finding WBC counts / HF		Symptom		Clinical response	Side effect	Chemotherapy before treatment of CPM	UTI group
				Before	After	Before	After	Before	After				
17	69 ♂	Infection on prostatic bed After prostatectomy	2,000 × 1 5 d. i.	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ /ml <i>S. marcescens</i> 10 ⁴ /ml	<i>S. marcescens</i> < 10 ³ /ml	50-60	5-8	mict. pain +	—	Moderate	—	CMZ 4g/day × 9days Not effective	6
18	62 ♂	Cystitis Vesical tumor	2,000 × 1 5 d. i.	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ /ml	—	30-40	10-15	mict. pain ++	+	Moderate	—	—	4
19	62 ♂	Cystitis After prostatectomy	2,000 × 1 5 d. i.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ /ml <i>S. faecalis</i> 10 ⁵ /ml	<i>S. marcescens</i> 10 ⁴ /ml <i>S. faecalis</i> 10 ⁴ /ml	>100	40-50	—	—	Poor	—	CFX 4g/day × 5days Not effective	5
20	72 ♂	Infection on prostatic bed After prostatectomy	2,000 × 1 5 d. i.	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶ /ml <i>S. faecalis</i> 10 ⁵ /ml	<i>S. marcescens</i> 10 ⁴ /ml <i>S. faecalis</i> 10 ⁴ /ml	30-40	20-25	mict. pain +	—	Poor	—	CEX 2g/day × 7days Not effective	6

Table 3 Overall clinical efficacy of CPM in complicated UTI

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated	4	4	6		10 (50%)
Decreased			3		3 (15%)
Replaced					0 (0%)
Unchanged			1	6	7 (35%)
Efficacy on pyuria		4 (20%)	10(50%)	6 (30%)	Case total 20
Excellent	4 (20%)		Overall effectiveness rate 13/20 (65%)		
Moderate	9				
Poor	7				

Table 4 Overall clinical efficacy of CPM classified by type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1—G Catheter indwelt.	2		1	1	50 %
	2—G Post prostatectomy	2			2	0 %
	3—G Upper UTI	4	3	1		100 %
	4—G Lower UTI	3	1	2		100 %
	Sub total	11	4	4	3	72.7%
Polymicrobial infection	5—G Catheter indwelt.	6		3	3	50 %
	6—G No cath. indwelt.	3		2	1	67 %
	Sub total	9	0	5	4	55.6%
Total		20	4	9	7	65 %

Table 5 Clinical efficacy of CPM classified by dosage

	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Clinical effectiveness rate
1,000 mg/day	7		3	4	42.9%
2,000 mg/day	13	4	6	3	76.9%
Total	20	4	9	7	65.0%

Table 6 Bacteriological response

	Eradicated (%)	Decreased	Unchanged
<i>S. marcescens</i>	0 (0)	2	5
<i>P. aeruginosa</i>	5 (83.3)		1
<i>S. faecalis</i>	1 (25.0)		3
<i>E. coli</i>	1 (33.3)	1	1
<i>P. mirabilis</i>	3 (100.0)		
<i>P. morgani</i>	1 (100.0)		
<i>E. cloacae</i>	1 (100.0)		
<i>E. aerogenes</i>	1 (100.0)		
<i>K. pneumoniae</i>	1 (100.0)		
<i>P. alcaligenes</i>	1 (100.0)		
<i>A. anitratus</i>	0 (0)		1
Total	15 (51.7)	3	11

Table 7 Laboratory findings

No.	RBC ($\hat{\Delta}$ 430-550) ($\hat{\circ}$ 380-490)		WBC (4,000-9,000)		GOT (0~40)		GPT (0~40)		Al-P (2.7~10.0)		BUN (8~20)		Creatinine (0.7~1.4)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	452	450	9,600	6,200	46	40	96	72	10.1	9.2	21	16	1.2	1.1
2	329	316	10,200	7,000	24	42	33	45	6.2	7.9	25	18	1.1	0.9
3	420	421	6,400	7,100	26	22	20	20	4.6	4.9	13	15	0.9	1.0
4	382	368	9,300	8,700	32	34	19	23	6.8	7.1	18	17	1.1	1.0
5	396	401	6,200	7,000	21	19	23	38	7.2	8.3	13	10	0.7	0.7
6	321	340	9,300	8,200	49	50	39	42	8.6	7.3	23	24	1.4	1.8
7	365	332	8,200	6,000	40	31	29	36	6.2	6.9	21	23	1.8	2.0
8	339	360	11,000	10,000	29	26	19	23	8.6	6.0	26	29	1.8	2.1
9	362	373	8,600	9,000	17	22	19	31	9.1	6.3	11	14	9.1	6.3
10	421	430	6,200	8,100	26	27	19	28	9.3	6.2	16	12	1.0	0.8
11	402	416	10,200	6,200	18	20	16	14	9.0	8.1	11	8	0.8	0.7
12	362	370	10,000	8,000	17	20	16	8	6.9	8.2	11	8	0.8	0.9
13	324	316	8,100	9,100	18	18	21	16			13	11	0.9	0.7
14	399	403	6,600	5,300	21	19	12	8	6.3	6.9	13	11	0.8	0.7
15	413	409	4,200	5,100	21	18	8	7	8.2	6.1	12	11	0.9	0.9
16	482	462	6,000	7,100	62	60	39	42	10.1	9.3	18	13	1.1	0.9
17	386	392	9,300	6,900	32	36	23	20	6.3	8.0	24	20	1.8	1.6
18	414	404	6,200	7,200	36	29	32	33	6.0	4.0	18	19	1.1	1.1
19	382	369	10,200	6,300	44	39	49	48	10.3	11.2	16	17	1.0	1.1
20	381	390	7,660	8,000	32	29	18	21	6.6	8.1	14	13	0.7	0.8

であった。

以上、全体では 20 例中、著効 4 例、有効 9 例、無効 7 例で総合有効率は 65% であった (Table 3)。

次に、UTI 疾患病態群別の有効率は単独感染群では 11 例中、著効 4 例、有効 4 例、無効 3 例で 72.7%、混合感染群では 9 例中、著効例はなく、有効 5 例、無効 4 例で 55.6% であった (Table 4)。

また、投与量別の有効率は 1 日 1,000 mg 投与群では 7 例中、著効例はなく、有効 3 例、無効 4 例で 42.9%、1 日 2,000 mg 投与群では 13 例中、著効 4 例、有効 6 例、無効 3 例で 76.9% であった (Table 5)。

2. 細菌学的効果 (Table 6)

CPM 投与前に分離された 29 株中、消失 15 株 (51.7%)、減少 3 株、不変 11 株であった。

菌種別では *S. marcescens* が 7 株と最も多かったが、減少 2 株、不変 5 株であった。

次いで、*P. aeruginosa* の 6 株では消失 5 株、不変 1 株、*S. faecalis* の 4 株は消失 1 株、不変 3 株、*E. coli* の 3 株は消失 1 株、減少 1 株、不変 1 株であった。

以下、*P. mirabilis* の 3 株、*Enterobacter* sp. の 2 株、*P. morganii*、*K. pneumoniae*、*P. alcaligenes* の各 1 株はいずれも消失したが、*A. anitratus* の 1 株は不変であった。

また、CPM 投与後に新たに出現した菌は、*K. pneumoniae*、*E. coli*、*P. mirabilis* の各 1 株であった (Table 6)。

III. 副作用

副作用については、自、他覚症状の出現したものは 1 例もなく、臨床検査値においても血液像、肝、腎機能検査で本剤の影響と考える異常値は全く認められなかった (Table 7)。

IV. 考 案

CPM の特徴は *P. aeruginosa* に対して強い抗菌力を有すること、血中半減期が 4~5 時間と長いこと²⁾から、1 日 1 回投与でも臨床効果が充分期待されることである。

今回、われわれは、本剤の特徴を臨床的に検討するために、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に対して 1 日 1 回投与法を試みた。

投与方法は、この study の前半期には 1 日 1,000 mg、後半期には 2,000 mg を投与することによって dose response に対する検討も併せて行なった。

総合臨床効果は 20 例中、著効 4 例、有効 9 例、無効

7 例で、有効率は 65% であった。

はじめに、投与量別の有効率についてみると、1,000 mg 投与群は 7 例中、著効例はなく、有効 3 例、無効 4 例で 42.9% の有効率であったのに対して、2,000 mg 投与群では 13 例中、著効 4 例、有効 6 例、無効 3 例で 76.9% と高い有効率が得られ、明らかに dose response が認められた。

次に、投与量と UTI 疾患病態群別の効果との関係についてみると、1,000 mg 投与群は全例 1, 2, 5, 6 群の重症度の高い疾患に投与されており、2,000 mg 投与群では重症度の低い 3, 4 群の疾患 7 例では 100% の有効率を示し、5・6 群でも 6 例中、3 例に有効例がみられることから、留置カテーテル症例および混合感染症例には 1 日 2,000 mg 以上、その他の単独感染症には 1 日 1,000 mg 以上の投与が必要と推察される。

また、菌種別の有効率では、*P. aeruginosa* 症例で 6 例中著効 1 例、有効 4 例、無効 1 例と 83.3% の高い有効率が得られたことは、本剤の *P. aeruginosa* に対する抗菌力の強さを立証するに十分な成績であった。しかし、*S. marcescens* に対する抗菌力は必ずしも、十分なものではなかったが、その結果を反映して、7 例中、著効例はなく、有効 2 例、無効 5 例 (有効率 28.5%) と不満足な成績であった。しかし、有効の 2 例は、ともに 1 日 2,000 mg 投与例であったことからみて、さらに投与量、投与間隔などの検討によって *S. marcescens* の症例に対する本剤の有用性が期待される。

また、この study 20 例中、*S. marcescens* 症例が 7 例も含まれていたが、ちなみに、これらを除いた有効率は 84.6% (著効 4 例、有効 7 例、無効 2 例) と高く、以上のことから、投与症例の適正な選択ならびに投与量の十分な設定によって有効性をさらにたかめることが可能と考えられる。

副作用については、憂慮すべきことは何ら認められなかった。

以上、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に CPM を使用し、本剤の有効性、安全性、有用性を確認することができた。

文 献

- 1) 三橋 進：細菌学的検討，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) 斎藤 玲：吸収・排泄・分布・代謝，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

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

NOBUO FUJIMURA, KENJI YUASA, MASASHI OHMORI

and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima

1) Cefpiramide (CPM, SM-1652) was administrated to 20 cases diagnosed as complicated urinary tract infection. All patients received drip infusion of 1,000 mg or 2,000 mg (once a day) for 5 days.

2) Clinical results were excellent in 4 cases, moderate in 9 cases and poor in 7 cases resulting in totally 65% of overall effectiveness rate.

3) In bacteriological response, eradication of organisms resulted in 15 (51.7%) and persistence in 14 out of 29 strains.

4) No side-effect was in this series.