

尿路感染症における Cefpiramide (SM-1652) の基礎的・臨床的検討

川島 尚志・大井 好忠・後藤 俊弘・小島 道夫・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

阿世知節夫・坂本 日郎

鹿児島市立病院泌尿器科

永田 進一・陳 英輝

佐賀県立病院好生館泌尿器科

長沼弘三郎・川原 元司

国立都城病院泌尿器科

尿路感染症から分離された *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 各 27 株計 81 株に対する Cefpiramide (CPM, SM-1652) および Cefoperazone (CPZ) の MIC を日本化学療法学会標準法により測定した。その結果、本剤の *E. coli* に対する抗菌力は Cefoperazone より約 3 段階劣り、*K. pneumoniae* に対しても若干劣る結果であった。*P. aeruginosa* に対しては本剤は 10^8 ml 接種で $12.5 \mu\text{g/ml}$ に感受性ピークを示し、Cefoperazone より 2 段階優れ、抗緑膿菌作用が強いことを示した。

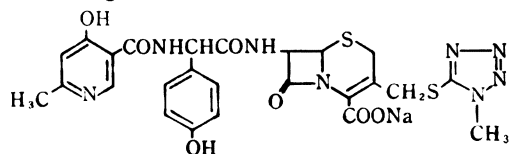
健康成人男子 3 名に本剤 500 mg を one shot 静注した際の血中濃度は 5 分後に平均 $73.3 \mu\text{g/ml}$ となり、以後極めて緩徐に減衰した。 β 相における半減期は 395.6 分 (約 6.6 時間) と著明に延長した。24 時間までの尿中回収率は 24.4% と低く、最高尿中濃度は最初の 2 時間に得られ、平均 $447 \mu\text{g/ml}$ であった。

慢性複雑性尿路感染症 23 例に対し、本剤を 1 日 1~2g, 分 1 あるいは分 2 で 5 日間投与した治療成績は著効 4 例、有効 5 例、無効 14 例であり、総合有効率は 39.1% であった。細菌学的には *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対する除菌効果が優れたが、*S. marcescens* には無効であった。自覚的副作用は認められなかった。また本剤投与に関係あると思われる臨床検査値の異常もみられなかった。

動物細胞にはみられない細胞壁をもつ細菌では、細胞壁が微生物細胞の形態ならびに硬度を保ち、浸透圧に抵抗して外界から細胞を守る役割をしている。グラム陰性桿菌の細胞壁は蛋白・リポドを含むガリボ多糖体が主であり、そのうちでもペプチドグリカンが主体である。ペプチドグリカンは細胞壁構成成分中最も硬度があり細菌の形態の確保に役立っている。 β -lactam 剤 (ペニシリン, セフェム系抗生剤) は選択的にペプチドグリカンに作用し、正常動物細胞を障害しないという選択毒性を有するため、アレルギー性反応以外に重篤な副作用の発現をみることは少ない。質的选择毒性を有すること、殺菌性に作用することから、化学療法に占める β -lactam 剤の地位は高いものとなった。一方 β -lactam 剤がペニシリン結合蛋白などの酵素と特異的に結合するかも判明し、 β -lactam 剤の作用機序が解明されてきたことも β -lactam 剤の発達の機運をかもし、開発が促進される

結果となった。いわゆる第 1 世代のセフェム系抗生剤に比べ、第 2, 3 世代のセフェム剤ではグラム陰性桿菌に対する抗菌力が飛躍的に増強されてきた反面、グラム陽性球菌に対する抗菌力は低下の傾向を示している。7-ACA の基本母核の変革、セファマイシン系抗生剤にみられる 7α 位の側鎖の改良など根本的改革が加えられているのがセフェム剤の現状であり、その結果緑膿菌に特異的に抗菌力をもつ Cefsulodin (CFS) が開発され、Latamoxef (LMOX) をはじめ第 3 世代セフェム系抗生剤では従来のセフェム剤が無効であった菌種に極めて優

Fig. 1 Chemical structure of CPM



れた抗菌力を示すにいたっている。Cefpiramide (CPM, SM-1652) は Fig. 1 のような構造式をもち、極めて長い血中半減期をもつ、従来のセフェム系抗生剤にみられない薬剤である。今回 CPM の尿路感染症分離菌に対する抗菌力、吸収・排泄、慢性複雑性尿路感染症に使用した成績について述べる。

I. 実験方法ならびに材料

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

教室保存の尿路感染症患者分離 *E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* 各 27 株計 81 株に対する CPM および Cefoperazone (CPZ) の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法で 10^8 /ml および 10^6 /ml 接種で測定した。Tryptosoya broth (栄研, pH7.0) にて一夜培養した菌液を調整して接種菌液として用いた。また Heartinfusion agar (栄研, pH7.0) を MIC 測定用培地として用いた。

2) 吸収, 排泄

健康成人男子 3 名に対し、1 週間間隔をおいて cross over して本剤および CFS 各々 500mg を 20% ブドウ糖 20cc に溶解し 3 分間かけて one shot 静注し、血中濃度および尿中排泄を測定した。血中濃度は 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間後に (CFS では 6 時間まで)、尿中排泄は 30 分, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間後に (CFS では 2, 4, 6 時間まで) 測定した。血中濃度測定にあたっては本剤は *E. coli* NIHJ を、CFS は *P. aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とする Agar well 法で、尿中濃度は両薬剤とも血中濃度測定と同じ検定菌を用いて薄層カップ法で測定した。標準曲線の作成には血中濃度の測定には consera (ニツスイ) を尿中濃度測定には PBS (pH7.0) を希釈液として用いた。

2. 臨床的検討

慢性複雑性尿路感染症 25 例に対し、本剤を 1 日 1~2g, 1 回あるいは 2 回に分割して 5 日間 one shot 静注あるいは点滴静注投与した。これらの症例のうち治療効果判定には、UTI 薬効評価基準 (第 2 版) の患者条件および治療効果判定基準に合致する 23 例を対象とした。また副作用の検討には 25 例全例が採用可能であった。

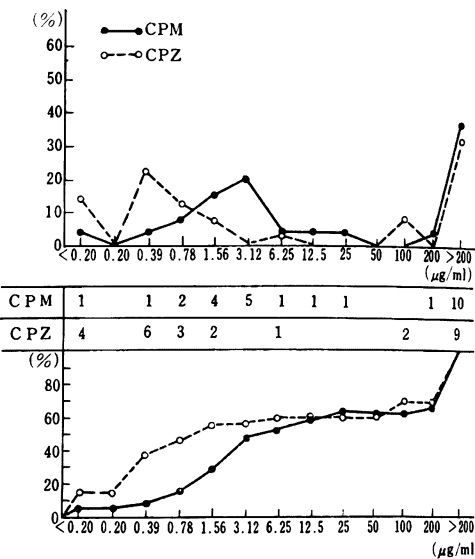
II. 成績

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

E. coli 27 株では本剤は 10^8 /ml 接種で $3.12\mu\text{g/ml}$ および $200\mu\text{g/ml}$ より高濃度にピークを有する二峰性の分布を示した。CPZ のピークは $0.39\mu\text{g/ml}$ および $200\mu\text{g/ml}$ より高濃度に二峰性に分布し、感受性域に分布する菌株における判定では CPZ が本剤より 3 段階程度

Fig. 2 Sensitivity of strains of *E. coli* isolated from UTI, 10^8 /ml



優れている。しかし $100\mu\text{g/ml}$ 以上に両剤とも 11 株 (40.7%) が分布し、耐性菌の存在が示唆された。累積分布では 10^8 /ml 接種で $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下では CPZ が優れているが、それ以上では両剤間に差がみられない (Fig. 2)。 10^6 /ml 接種では両薬剤とも若干感受性側へフトした。CPZ では $0.39\mu\text{g/ml}$ に感受性のピークが認められ、 $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下に 16 株 (59.3%) が分布したが、本剤のピークは $1.56\mu\text{g/ml}$ にみられ、 $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下から $200\mu\text{g/ml}$ より高度耐性菌株まで幅広く分布した。 $100\mu\text{g/ml}$ 以上耐性菌が本剤で 5 株、CPZ で 1 株認められた。 10^8 /ml 接種における累積百分率でも CPZ の抗菌力が本剤よりまさることが示された (Fig. 3)。*K. pneumoniae* に対する MIC は 10^8 /ml 接種では本剤、CPZ ともに $200\mu\text{g/ml}$ より高濃度にピークがみられ、耐性菌が多いことを示す。しかし $25\mu\text{g/ml}$ 以下の分布では CPZ の方がわずかながら感受性株が多く、累積百分率でも同様の結果がみられた (Fig. 4)。 10^8 /ml 接種では両薬剤とも感受性株から耐性株まで広く分布しており、本剤は $6.25\mu\text{g/ml}$ から $100\mu\text{g/ml}$ に、CPZ は $6.25\mu\text{g/ml}$ から $50\mu\text{g/ml}$ に分布する菌株が多い。累積百分率でも CPZ の方が約 1 段階優れる結果となった (Fig. 5)。*P. aeruginosa* に対する MIC は 10^8 /ml 接種では本剤は $12.5\mu\text{g/ml}$ に、CPZ は $50\mu\text{g/ml}$ にピークを示した。 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下に本剤では 9 株 (33.3%)、CPZ では 5 株 (18.5%) 分布し、本剤の抗菌力が CPZ より 2 段階優れていると思われる。しかし $100\mu\text{g/ml}$ 以上耐性菌が本剤で 12 株 (44.4%)、CPZ で 11 株 (40.7%) 認められた。累積百分率でも同様の結果であった (Fig. 6)。

Fig. 3 Sensitivity of 27 strains of *E. coli* isolated from UTI, $10^6/ml$

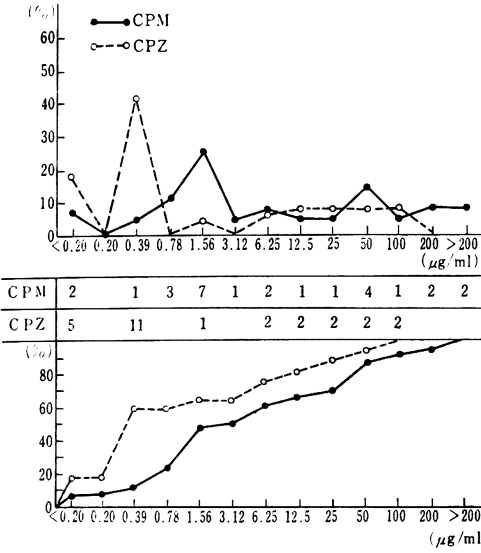


Fig. 5 Sensitivity of 27 strains of *K. pneumoniae* isolated from UTI, $10^6/ml$

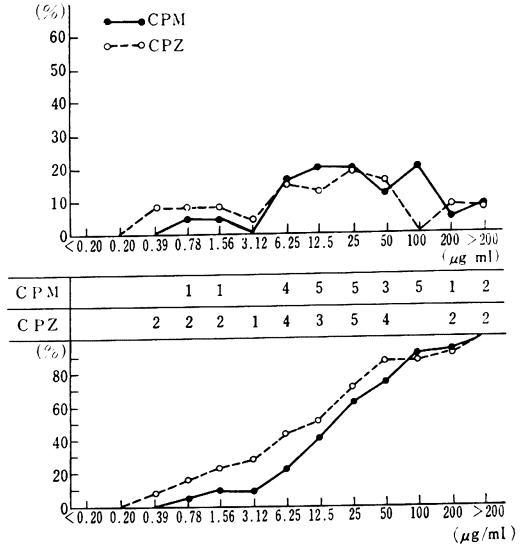


Fig. 4 Sensitivity of 27 strains of *K. pneumoniae* isolated from UTI, $10^8/ml$

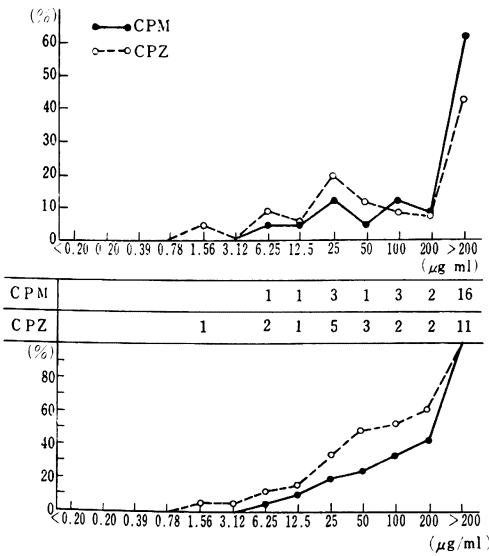
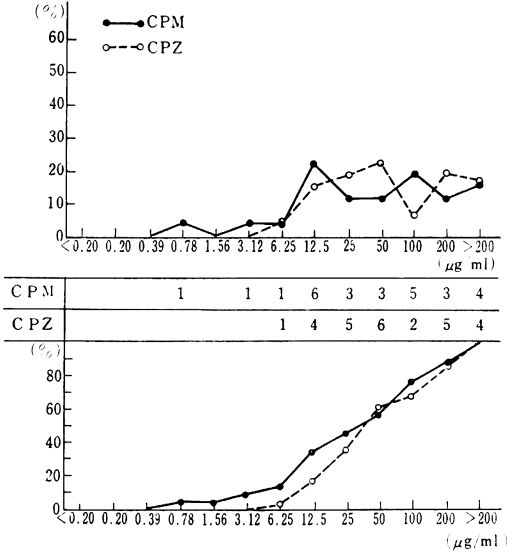


Fig. 6 Sensitivity of 27 strains of *P. aeruginosa* isolated from UTI, $10^8/ml$

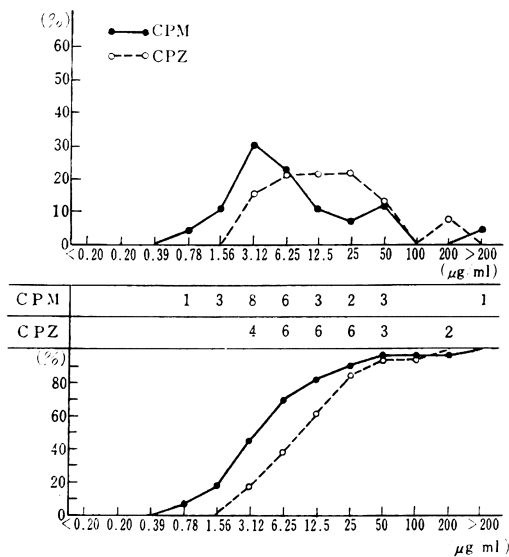


$10^6/ml$ 接種では本剤は $3.12\mu g/ml$ にピークを示し、CPZ は $6.25\sim 25\mu g/ml$ にピークを示し、本剤が 1~3 段階優れていると思われた。 $12.5\mu g/ml$ 以下に本剤では 21 株 (77.8%) 分布したが、CPZ では 16 株 (59.3%) 分布した。累積百分率でも本剤の抗菌力が CPZ より優れていることが示された (Fig. 7)。

本剤と CPZ の 3 菌種に対する感受性相関を $10^8/ml$,

$10^6/ml$ 接種で Fig. 8, 9, 10 に示した。 $10^8/ml$ 接種で両剤に $100\mu g/ml$ 以上の交叉耐性を示した菌株が *E. coli* で 9 株、*K. pneumoniae* で 11 株、*P. aeruginosa* で 5 株認められた。*E. coli* では両接種菌量において、本剤が CPZ より優れた菌株は 1 株のみであり、他の菌株では CPZ が本剤より 1~6 段階優れた抗菌力を示した。*K. pneumoniae* でも $10^8/ml$ 接種で 2 株、 $10^6/ml$ 接種で

Fig. 7 Sensitivity of 27 strains of *P. aeruginosa* isolated from UTI, $10^6/ml$



7株本剤が優れた抗菌力を示した以外は CPZ が本剤より 1~5 段階優れた抗菌力を示した。しかし *P. aeruginosa* に対しては本剤の方が 1~3 段階優れた抗菌力を示す菌株が多くみられ、 $10^6/ml$ 接種でその傾向が明白であった。

2) 吸収, 排泄

本剤 0.5g one shot 静注後の血中濃度は 3名の平均値で 5分後に 73.3 $\mu g/ml$ とピークに達し、15分後 62.5 $\mu g/ml$, 30分後 50.7 $\mu g/ml$, 1時間後 44.7 $\mu g/ml$, 2時間後 37.7 $\mu g/ml$ と維持された。以後漸減したが 8時間後になお 21.0 $\mu g/ml$ を示し、24時間にも 11.0 $\mu g/ml$

の血中濃度を示した (Fig. 11, Table 1)。排泄定数 (K_{e1}) は 0.19 hr^{-1} と小さく、 β 相における血中濃度の半減期は 395.6分 (約 6.6時間) と驚異的に長い値を示し、その結果濃度曲線下面積 (AUC) は 459.5 $hr \cdot \mu g/ml$ で極めて大となった (Table 2)。尿中排泄は最初の 30分に平均 12.1mg, 30分~2時間に 36.3mg, 2~4時間に 28.4mg, 4~6時間に 3.5mg 排泄され、24時間までの総排泄量は 121.8mg, 排泄率 24.4%であった (Fig. 12, Table 3)。最高尿中濃度は 30分~2時間に得られ、平均 447 $\mu g/ml$ と比較的高い値を示した。12時間以降 24時間までの尿中濃度も 10.1 $\mu g/ml$ 維持された (Table 3)。

一方、CFS 0.5g one shot 静注後の血中濃度は 3名平均で 5分後に 64.3 $\mu g/ml$, 15分後に 43.7 $\mu g/ml$, 30分後に 29.4 $\mu g/ml$, 1時間後に 18.2 $\mu g/ml$ を記録し、漸減ののち 6時間後には 1.4 $\mu g/ml$ となった (Fig. 13, Table 4)。 β 相における血中半減期は 77.5分 (1.29時間) であり、AUC は 68.3 $hr \cdot \mu g/ml$ であった (Table 5)。尿中へは最初の 2時間に 255mg, 2~4時間に 58.4mg, 4~6時間に 15.0mg 排泄され、6時間までの総排泄量は 328.4mg (65.7%) と良好な尿中排泄を示した。尿中最高濃度は最初の 2時間に得られ、平均 1,200 $\mu g/ml$ と高値を示した (Fig. 14, Table 6)。

2. 臨床的検討

治療効果判定の対象となった慢性複雑性尿路感染症 23例に対し、本剤を 1日 1~2g, 分 1あるいは分 2で 5日間 one shot 静注あるいは点滴静注した治療成績を UTI 薬効評価基準第 2版ならびに補遺で判定した。膿尿の消失は 6例 (26.1%) にみられたが、17例 (73.9%) は不変であった。細菌尿に対する効果は消失 7例 (30.4

Fig. 8 Correllogram between CPM and CPZ

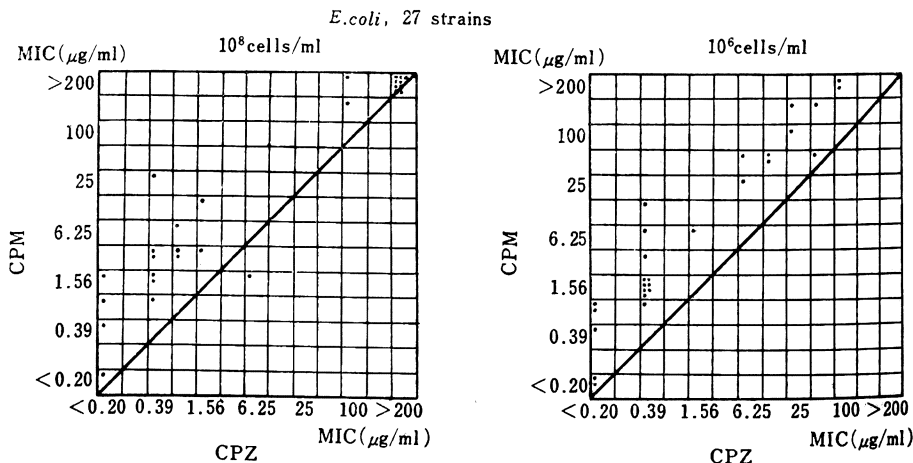


Fig. 9 Correlogram between CPM and CPZ

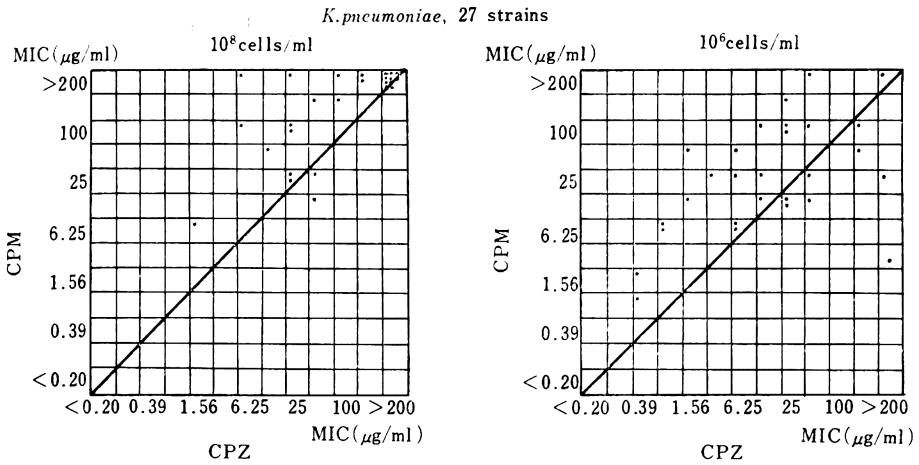


Fig. 10 Correlogram between CPM and CPZ

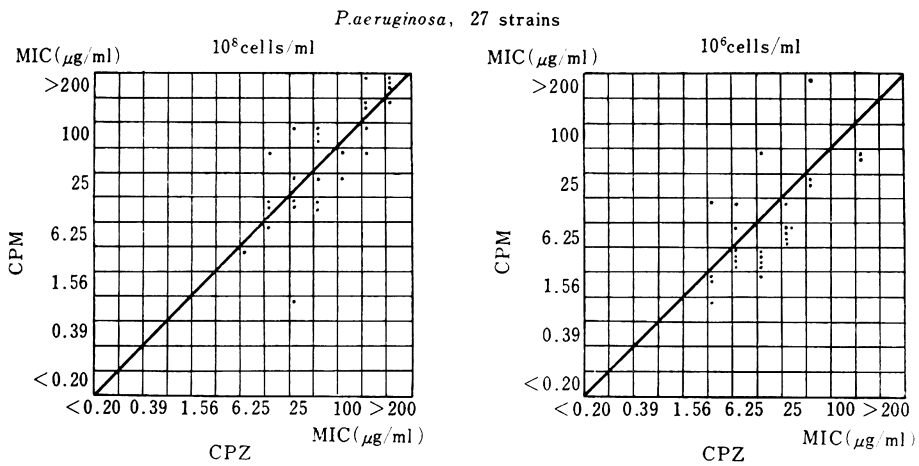


Fig. 11 Serum level of CPM 0.5 g one shot i. v. (Agar well method, *E. coli* NIHJ, n=3)

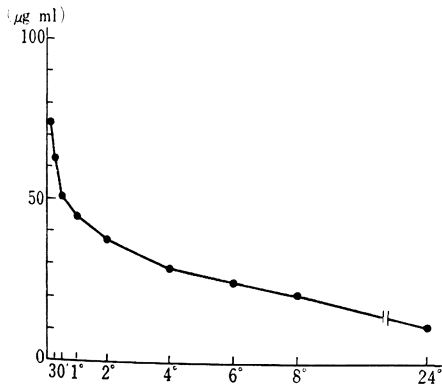


Fig. 12 Urinary excretion of CPM 0.5 g one shot i. v. (Cup method, *E. coli* NIHJ, n=3)

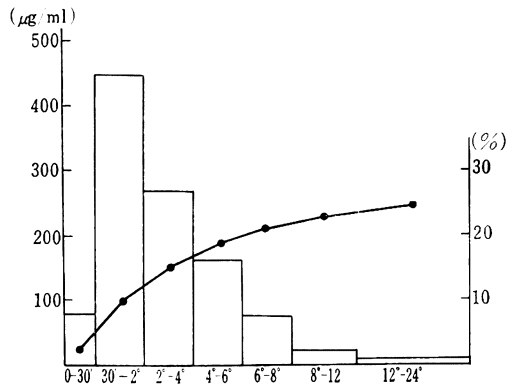


Table 1 Serum level of CPM (0.5g one shot i.v.)

Case	Age	B.W.	5'	15'	30'	1°	2°	4°	6°	8°	24°
Y.K.	38	59	73	62.5	54	50	40	33	31.2	22	12
J.Y.	38	63	74	62.5	44	40	33	27	22	19	11
T.N.	39	74	73	62.5	54	44	40	27	22	22	10
Mean	38.3	65.3	73.3	62.5	50.7	44.7	37.7	29	25.1	21	11

Table 2 Pharmacokinetic parameters of CPM (0.5g, one shot i.v.) ($\mu\text{g/ml}$)

Parameter	Mean
C at 0 $\mu\text{g/ml}$	85.0
A $\mu\text{g/ml}$	37.8
B $\mu\text{g/ml}$	47.2
α hr^{-1}	3.64
β hr^{-1}	0.11
K ₁₂ hr^{-1}	1.49
K ₂₁ hr^{-1}	2.07
K _{el} hr^{-1}	0.19
T _{1/2} (α) minutes	11.4
T _{1/2} (β) minutes	395.6
V ₁ 1 ml/kg	5.89
V ₂ 1 ml/kg	90.55
VD 1 ml/kg	4.24
AUC hr. $\mu\text{g/ml}$	65.25
Cl (Body) 1/hr ml/kg.hr	10.13
	155.80
	459.5
	1.09
	16.7

Table 3 Urinary excretion of CPM (0.5g, one shot i.v.)

Case	Age	B.W.	0-30'	30'-2°	2°-4°	4°-6°	6°-8°	8°-12°	12°-24°	Total
Y.K.	38	59	<u>20.9</u>	<u>40.3</u>	<u>24.6</u>	<u>16</u>	<u>14.4</u>	<u>10.3</u>	<u>9.8</u>	<u>136.3mg</u>
			95	310	200	160	125	25	7.4	27.3%
J.Y.	38	63	<u>2.6</u>	<u>37.5</u>	<u>32.0</u>	<u>22.5</u>	<u>7.5</u>	<u>12.5</u>	<u>11</u>	<u>125.6mg</u>
			75	250	160	125	25	25	20	25.1%
T.N.	39	74	<u>12.9</u>	<u>31.2</u>	<u>28.6</u>	<u>14.0</u>	<u>5.6</u>	<u>6.6</u>	<u>4.7</u>	<u>103.6mg</u>
			66	780	440	200	75	20	3.0	20.7%
Mean	38.3	65.3	<u>12.1</u>	<u>36.3</u>	<u>28.4</u>	<u>17.5</u>	<u>9.2</u>	<u>9.8</u>	<u>8.5</u>	<u>121.8mg</u>
			78.7	447	267	162	75	23.3	10.1	24.4%

Table 4 Serum level of CFS (0.5g one shot i.v.)

Case	Age	B.W.	5'	15'	30'	1°	2°	4°	6°
Y.K.	38	59	66	50	35	22.5	14	3.6	2.2
T.O.	35	73	61	41	27	16	9.1	2.7	1.0
T.N.	39	74	66	40	26.3	16	9.5	2.3	1.0
Mean	37.3	68.7	64.3	43.7	29.4	18.2	10.9	2.9	1.4

Table 5 Pharmacokinetic parameters of CFS (0.5g, one shot i.v.)

($\mu\text{g/ml}$)

Parameter	Mean
C at 0 $\mu\text{g/ml}$	81.4
A $\mu\text{g/ml}$	51.6
B $\mu\text{g/ml}$	29.8
α hr^{-1}	4.27
β hr^{-1}	0.54
K12 hr^{-1}	1.72
K21 hr^{-1}	1.87
Kel hr^{-1}	1.23
T1/2(α) minutes	10.2
T1/2(β) minutes	77.5
V1	6.18
ml/kg	91.88
V2	5.46
ml/kg	79.11
VD	11.63
ml/kg	171.0
AUC hr. $\mu\text{g/ml}$	68.3
Cl(Body) l/hr	7.51
ml/kg.hr	109.3

Table 6 Urinary excretion of CFS (0.5g one shot i.v.)

Case	Age	BW	0-2°	2°-4°	4°-6°	Total
Y.K.	38	59	$\frac{304}{2000}$	$\frac{74.8}{656}$	$\frac{19.5}{125}$	$\frac{398.3\text{mg}}{79.7\%}$
T.O.	35	73	$\frac{178}{538}$	$\frac{35.2}{238}$	$\frac{11.3}{56.3}$	$\frac{224.5\text{mg}}{44.9\%}$
T.N.	39	74	$\frac{282}{1063}$	$\frac{65.3}{563}$	$\frac{14.1}{62.3}$	$\frac{361.4\text{mg}}{72.3\%}$
Mean	37.3	68.7	$\frac{255}{1200}$	$\frac{58.4}{486}$	$\frac{15.0}{80.9}$	$\frac{328.4\text{mg}}{65.7\%}$

Fig. 13 Serum level of CFS 0.5g one shot i.v. (Agar well method *P. aeruginosa* NCTC 10490, n=3)

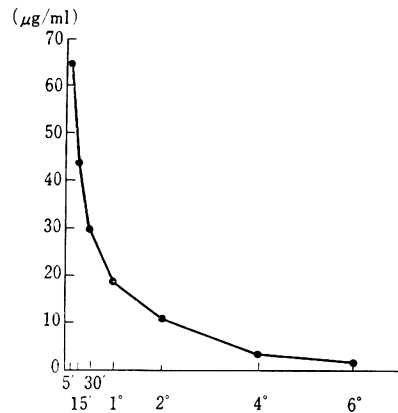


Fig. 14 Urinary excretion of CFS 0.5g one shot i.v. (Cup method, *P. aeruginosa* NCTC 10490, n=3)

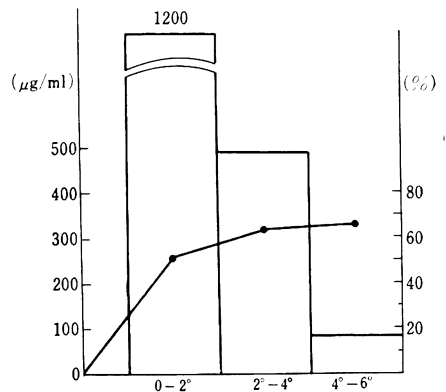


Table 7 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CPM

No.	Case	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Dosage (g×day)	Bacteria isolated	Judgement by UTI criteria			Side effect
									Symp.	Pyuria	Overall clinical efficacy	
1	R. T.	51	M	53	Left nephrostomy	G-1	0.5 × 2 × 5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁸	—	++	Poor	—
								<i>S. marcescens</i> 10 ⁷	—	++	—	
2	M. M.	29	M	57	Bilateral u-c-stomy	G-5	0.5 × 2 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	—	++	Poor	—
								<i>S. marcescens</i> 10 ⁶	—	++	—	
								<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	—	+	—	
								<i>S. marcescens</i> 10 ⁵	—	+	—	
3	H. K.	24	F	54	Uretero sigmoid stomy	G-3	0.5 × 2 × 5	<i>E. coli</i> 10 ⁴	—	+	Moderate	—
								<i>Enterobacter</i> 10 ⁶	—	—	—	
4	T. Y.	73	M	45	Bilateral u-c-stomy	G-1	0.5 × 2 × 5	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵	—	++	Poor	—
								<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵	—	+	—	
5	Z. T.	73	M	39	Bladder tumor	G-4	1.0 × 2 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	—	++	Moderate	—
								—	—	++	—	
6	S. I.	73	M	60	Bladder tumor	G-1	1.0 × 2 × 5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵	—	++	Poor	—
								<i>S. marcescens</i> 10 ⁵	—	+	—	
7	S. S.	72	M	53	B. P. H.	G-1	2.0 × 1 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	—	++	Excellent	—
								<i>Citrobacter</i> 10	—	—	—	
8	T. M.	62	M	45	Bladder tumor	G-4	1.0 × 1 × 5	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵	—	++	Poor	—
								<i>Enterobacter</i> 10 ⁶	—	++	—	
9	S. H.	65	M	64	B P H	G-5	2.0 × 1 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	—	++	Poor	—
								<i>P. coli</i> 10 ⁶	—	++	—	
								<i>E. coli</i> 10 ⁶	—	+	—	
10	T. A.	63	M	56	Bladder tumor	G-4	1.0 × 1 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	—	++	Excellent	—
								—	—	—	—	
11	S. O.	73	M	44	Renal calculus	G-6	2.0 × 1 × 5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶	—	++	Poor	—
								<i>P. vulgaris</i> 10 ⁴	—	+	—	
								<i>S. marcescens</i> 10 ⁵	—	+	—	
12	H. N.	77	M	43	B. P. H.	G-4	2.0 × 1 × 5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	—	±	Moderate	—
								—	—	—	—	

No.	Case	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Dosage (g × day)	Bacteria isolated	Judgement by UTI criteria			Side effect
									Symp.	Pyuria	Overall clinical efficacy	
13	I. H.	68	M	43	B. P. H.	G-1	2.0 × 1 × 5	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷	—	+	Moderate	—
14	G. K.	77	M	66	Bladder tumor	G-4	2.0 × 1 × 5	<i>S. faecalis</i> 10 ⁶	—	±	Excellent	—
15	T. H.	53	M	47	P. C.	G-1	2.0 × 1 × 5	<i>E. coli</i> 10 ⁷	—	+	Excellent	—
16	H. B.	69	M	51	B. P. H.	G-5	1.0 × 2 × 5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>S. epidermidis</i> 10 ²	—	++	Moderate	—
17	S. K.	41	F	48	Bladder tumor	G-1	1.0 × 2 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i> 10 ⁷	—	++	Poor	—
18	T. M.	73	M	45	Bladder tumor	G-6	1.0 × 2 × 5	<i>S. faecalis</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>S. faecalis</i> 10 ¹ <i>P. aeruginosa</i> 10 ¹	—	++	Poor	—
19	S. Y.	65	M		B. P. H.	G-1	1.0 × 2 × 5	<i>E. cloacae</i> 10 ⁷ <i>E. cloacae</i> 10 ⁶	—	++	Poor	—
20	J. T.	70	M	45	Urethral stricture	G-1	1.0 × 2 × 5	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁶ <i>S. marcescens</i> 10 ⁵	—	++	Poor	—
21	M. M.	56	M		Neurogenic bladder	G-4	1.0 × 2 × 5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i> 10 ⁵	—	++	Poor	—
22	T. S.	75	F		Contract bladder	G-1	1.0 × 2 × 5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	—	++	Poor	—
23	T. Y.	80	M	56	Neurogenic bladder	G-1	1.0 × 2 × 5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ <i>S. marcescens</i> 10 ⁷	—	++	Poor	—

Table 8 Overall clinical efficacy of chronic UTI cases treated with CPM

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4		3	7 (30.4%)
Suppressed	1			1 (4.3%)
Replaced	1		5	6 (26.1%)
Unchanged			9	9 (39.1%)
Efficacy on pyuria	6 (26.1%)		17 (73.9%)	Case total 23
<input type="checkbox"/> Excellent	4 (17.4%)		Overall effectiveness rate 9/23 (39.1%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	5 (21.7%)			
<input type="checkbox"/> Poor (or failed)	14 (60.9%)			

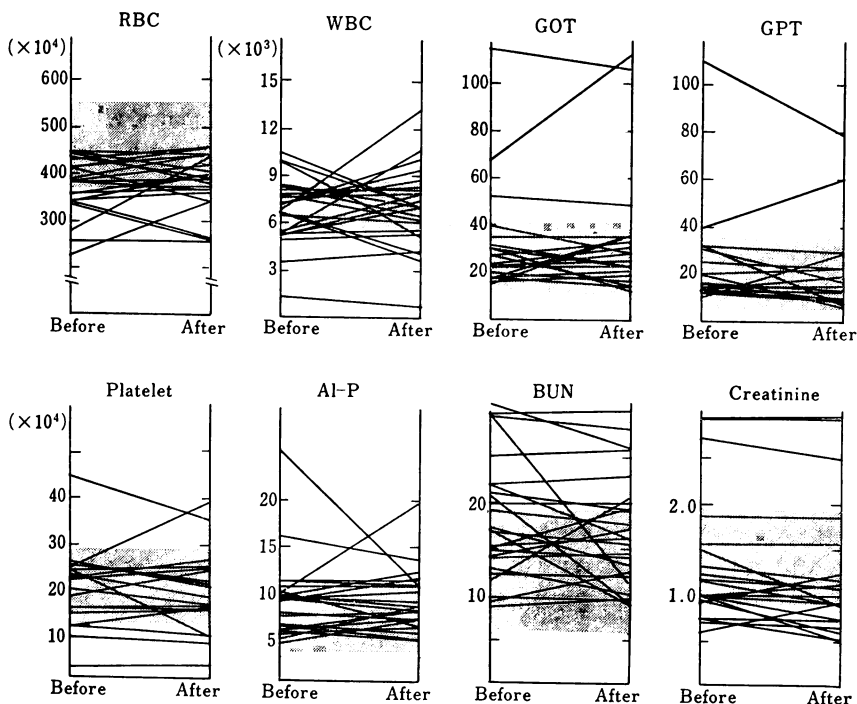
Table 9 Overall clinical efficacy of CPM classified by type of infection

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st gr (Indwelling catheter)	11	47.8%	2	1	8	27.3%
	2nd gr (Post prostatectomy)						
	3rd gr (Upper UTI)	1	4.3%		1		100 %
	4th gr (Lower UTI)	6	26.1%	2	2	2	66.7%
	Subtotal	18	78.3%	4	4	10	44.4%
Mixed infection	5th gr (Indwelling catheter)	3	13.0%		1	2	33.3%
	6th gr (No Indwelling catheter)	2	8.7%			2	0 %
	Subtotal	5	21.7%		1	4	20.0%
Total		23	100 %	4	5	14	39.1%

Table 10 Bacteriological response of CPM in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50.0%)	1	1
<i>S. faecalis</i>	2	1 (50.0%)	1	
<i>E. coli</i>	3	2 (66.7%)	1	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100 %)		
<i>E. cloacae</i>	1	0	1	2
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100 %)		
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100 %)		
<i>S. marcescens</i>	7	0	7	2
<i>P. aeruginosa</i>	8	6 (75.0%)	2	1
<i>C. freundii</i>				1
Total	28	15 (53.6%)	13	7

Fig. 15 Laboratory test before and after treatment with CPM



%, 減少1例(4.3%), 不変9例(39.1%)であるが, 6例(26.1%)に菌交代がみられた。その結果総合臨床効果は著効4例, 有効5例, 無効14例となり, 総合有効率は39.1%となった(Table 7, 8)。単独感染群, 混合感染群における治療成績は各々44.4%, 20.0%の有効率にとどまった(Table 9)。病態群別効果では第4群の下部尿路感染で66.7%の有効率が得られたが, 留置カテーテル例(第1, 5群)では14例中4例(28.6%)の有効率であった。

細菌学的効果では *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* がすべて除菌された。*P. aeruginosa* は8株中6株(75%), *E. coli* は3株中2株が除菌され, グラム陽性菌の除菌率も50%であった。したがって Table 10のように28菌株中15株(53.6%)が除菌されたが, *S. marcescens*, *Enterobacter* は除菌されず, *S. marcescens*, *Enterobacter* が交代菌として出現した。*Citrobacter* も交代菌として認められた。

副作用の検討には本剤を投与した25例全例を対象とした。自覚的副作用は1例のみみられなかった。また臨床検査値では2例に白血球の軽度減少が, 1例に血小板の軽度減少がみられたが, 白血球減少の1例(No. 11, 基礎疾患は腎結石)を除いた他はいずれも基礎疾患は膀胱腫瘍であり, 抗癌剤使用中であった。また腎結石の1

例(No. 11)でも白血球以外の血液像には異常はみられず, 本剤との関係はないものと思われた(Fig. 15)。

III. 考 察

本剤の抗菌力は *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては CPZ より劣るが, *P. aeruginosa* に対しては CPZ より優れており, CFS¹⁾ とほぼ同等と思われる。しかし本剤の *Citrobacter*, *S. marcescens*, *Enterobacter*, Indole 陽性 *Proteus* に対する抗菌力は決して良好ではないと考えられる²⁾。しかし CFS¹⁾ が緑膿菌にしか抗菌力を示さないことに比べて, 本剤は CFS と同等の抗緑膿菌作用を有し, かつ *E. coli*, *K. pneumoniae* にも cephem 系抗生物質としては平均的な抗菌力を示す。

教室における尿路感染症起炎菌の分離頻度は年次的に少しずつ変遷しており, 1976年以降は *S. marcescens* の分離頻度が増加しつつあり, 1978年には16.0%分離された。一方1978年には *E. coli* と *P. aeruginosa* の分離頻度は各々25.4%, 15.7%と横ばいであり, 両者を合わせると全体の41.1%を占めている。本剤を用いての化学療法の標的となる菌種は端的にいて *E. coli* と *P. aeruginosa* であり, *S. marcescens* の増加が如実に示されている時期に本菌に無効な本剤が治療薬剤としてその使用をある程度制限されることは止むをえないと思われる。治療対象菌種を選んで使用することが望まれ

る。本剤はいわゆる第3世代の cephem 系抗生物質と同様に PBP 1A, 3 への結合が強く、殺菌的に作用すると考えられる。

本剤は cephem 系抗生物質の中では、かなり異なった排泄態度を示す。本剤の8時間までの尿中回収率は20.8%と低く、CPZの成績(21.2%)³⁾とほぼ同等であるが、CFSの6時間までの尿中回収率(65.7%)に比べ尿中への排泄は少ない。血中半減期が著明に長いことが本剤の一つの特徴である。今回の検討では500mg one shot 静注時のβ相における血中半減期は6.6時間であり、AUCは459.5hr・μg/mlにも及んだ。同量投与でCFSは血中半減期が1.29時間、AUCが68.3hr・μg/mlであり、AUCで比較すると、本剤がCFSの6.7倍の値を示した。このように長い血中半減期をもつ薬剤を臨床に応用する場合、投与量および投与間隔が問題になる。島田⁴⁾は治療の有効血中濃度に関してSHAHおよびEAGLEの実験的検討から、宿主の抵抗力が正常な場合には起炎菌のMIC以上を1.5時間保持し、菌が再増殖を開始する6時間以内に次の有効血中濃度の山をつくれれば、良好な治療効果が得られると述べている。本剤のMICの累積百分率60%は10⁸/ml接種で、*E. coli*ではおよそ25μg/ml、*K. pneumoniae*では200μg/ml以上、*P. aeruginosa*ではおよそ50μg/mlである。本剤500mg one shot 静注によってMIC₆₀を上まわる尿中有効濃度を保持する時間は、*E. coli*、*K. pneumoniae*および*P. aeruginosa*では各々8時間、4時間、8時間となる。血清中濃度のみを指標にした場合、島田⁴⁾の予測を用いると本剤の投与間隔は*E. coli*では14時間、*K. pneumoniae*では10時間、*P. aeruginosa*では14時間になる。したがって1日1回の500mg one shot 静注では十分な治療濃度を維持できない。1回投与量を1gに増量した場合、理論的には尿中濃度は2倍になるので、投与間隔もかなり延長可能となるが、高々18時間までであり、1日1回の投与方法では十分な治療効果を与えることは無理と考えられる。

本剤の血中半減期が驚異的に長い理由の一つに、血清蛋白結合率の高いことがあげられる。しかし蛋白結合率が同等であっても血中半減期が異なる場合もみられる。Cefazolin (CEZ)、CPZの血清蛋白結合率は限界濾過法で測定して、大差はないが⁵⁾、血中半減期にはひらきがみられる⁶⁾。血清蛋白との結合の強弱にも関係すると思われる。山作⁷⁾はcephem系抗生物質の3位、7位の側鎖の性状も血中半減期を左右するのではないかと述べている。

尿路感染症の治療においては尿中濃度、尿中排泄量が重要であることは教室の研究で明らかである⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。本

剤はあたかも一般的なcephem系抗生剤を腎機能低下者に投与した時のように、緩徐に尿中へ排泄されるため、尿中排泄量はCFSより少ないが、尿中濃度の減衰は少ない、4~6時間における尿中濃度は本剤は162μg/ml、CFSは80.9μg/mlであり、尿中濃度も本剤の方が長く維持される傾向にあり、0.5g投与で6時間尿までは100μg/ml以上の濃度が維持された。

尿路感染症の治療には本剤のように尿中濃度が持続するものと、CFSのように尿中濃度は高いがあまり持続しないものとどちらが有利かは今後詳細に検討する必要がある。

慢性複雑性尿路感染症23例の治療成績は*S. marcescens*が7株も含まれていたことから、UTI薬効評価基準による総合臨床効果は39.1%と低い有効率になった。一方細菌学的効果の検討では*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa*に対する除菌率は各々66.7%、100%、75%と良好であった。

投与量別に有効率を検討すると、1日1g投与群では6例中2例(33.3%)、1日2g投与群では17例中7例(41.2%)の有効例が得られた。また1日1回投与と2回投与とで効果を比較すると、1日量1gの場合、1回投与では2例中1例(50%)、2回投与では4例中1例(25%)の有効例が得られた。1日量2gの場合、1回投与7例中5例(71.4%)、2回投与10例中2例(20%)の有効例が得られた。各群の症例数が少なく、起炎菌にもばらつきがあるので、1回投与と2回投与の優劣を比較できないが、これらの成績から1日1回2g投与の有効率が高い結果であった。本剤のように尿中濃度はあまり高値ではないが、持続性のある薬剤では1回投与量を増して、初めに高い尿中濃度をうる方が尿路感染症の治療にはよいと思われる。

本剤の血中半減期の長いことが副作用発現においてどのようなdemeritを生ずるかは大きな問題となる。もし副作用が発現した場合には、副作用の持続も懸念されるので充分な対応が必要となる。今回対象とした25症例においては本剤が原因と思われる自他覚的副作用あるいは血液生化学的異常値は観察されなかった。特に本剤投与前にBUNあるいはCreatinineの軽度上昇を示した10例においても何らの異常もみられなかった。本剤の腎毒性はCEZより少ないことが指摘されている²⁾。ただし慢性複雑性尿路感染症を有する高齢者が増加しつつある現状では、基礎疾患によるあるいは加齢に伴う腎機能低下も考慮しなければならぬ。尾前¹¹⁾は60歳以後はPSP試験、フィッシュバーグ濃縮試験ともに低下傾向を示すが、加齢による腎機能低下は機能ネフロン数の減少と考えられると述べている。このようにいくつかの要

因を考慮しつつ、特に副作用発現を極力防止するために、投与量、投与間隔、投与期間の設定には充分な注意が必要と思われる。また本剤が7ACAの3位にテトラゾール環をもつためantabuse様作用が否定できないので、本剤投与終了後1週間は禁酒が必要となろう。

文 献

- 1) 大井好忠, 後藤俊弘, 川島尚志, 岡元健一郎, 陣内謙一, 白浜 勉, 阿世知節夫, 坂本日朗: 尿路感染症における Cefsulodin (SCE-129) 基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy, 27: 393~399, 1979
- 2) 西日本化療総会新薬シンポ。1981
- 3) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 長沼弘三郎, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefoperazone (T-1551) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy, 28: 768~777, 1980
- 4) 島田 馨: Cephalothin 大量療法の適応と限界。最新医学 29: 867~887, 1974
- 5) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 林 敏雄, 高田理恵子: Cefoperazone (T-1551) の蛋白結合に関する研究。Chemotherapy 28 (S-6), 173~178, 1980
- 6) 才川 勇, 保田 隆, 渡辺泰雄, 滝 秀雄, 松原信之, 林 敏雄, 松永清美, 高田理恵子: Cefoperazone (T-1551) の吸収・分布および排泄について。Chemotherapy 28 (S-6), 163~172, 1980
- 7) 山作房之輔, 鈴木康稔: Cefazolin とセフエマイン系薬剤 (Cefmetazole, Cefoxitin) の静脈内持続注入時の吸収排泄および薬動学的性状について。29: 857~863, 1981
- 8) 角田和之: 実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究。泌尿紀要 19: 931~962, 1973
- 9) 川島尚志: 緑膿菌性腎盂腎炎に関する実験的研究。Chemotherapy 25: 2371~2386,
- 10) 坂本日朗: 腎盂腎炎の化学療法にかんする実験的研究, 大腸菌性閉塞性腎盂腎炎による検討。Chemotherapy 28: 31~47, 1980
- 11) 尾前照雄, 藤見 惺, 上田一雄, 竹下司恭: 腎機能の加齢変化, 久山町研究より。日本臨牀 34: 2825~2831, 1976
- 12) KOMATSU, T.; T. OKUDA, H. NOGUCHI, M. FUKASAWA, K. YANO, M. KATO & S. MITSUHASHI: SM-1652, a new parenterally active cephalosporin: microbiological studies. Current Chemotherapy and Infectious Disease (Proceedings of the 11th ICC and 19th ICAAC) 1: 275~278, 1980
- 13) MATSUI, H.; K. YANO, H. NAKATANI & K. MASHIMO: SM-1652, a new parenterally active cephalosporin: pharmacological studies. Current Chemotherapy and Infectious Disease (Proceedings of the 11th ICC and 19th ICAAC) 1: 278~279, 1980
- 14) NAKAGAWA, K.; M. KOYAMA, N. NAKATSURU, K. YOSHINO, H. MATSUI, C. IKEDA, K. YANO & T. NOGUCHI: Human pharmacokinetics of SM-1652, 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1980
- 15) KATO, M.; M. FUKASAWA, H. NOGUCHI, T. OKUDA, T. KOMATSU, K. YANO & S. MITSUHASHI: Comparative studies of SM-1652 with other recently developed cephalosporins. 12th International Congress of Chemotherapy, Florence, 1981
- 16) 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
- 17) FUKASAWA, M.; H. NOGUCHI, T. OKUDA, T. KOMATSU & K. YANO Microbiological studies of SM-1652, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. Antimicrob. Agents & Chemoth. 23: 195~200, 1983
- 18) MATSUI, H.; K. YANO & T. OKUDA: Pharmacokinetics of the Cephalosporin SM-1652 in Mice, Rats, Rabbits, Dogs, and Rhesus Monkeys. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 22: 213~217, 1982

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIRAMIDE (SM-1652) IN URINARY TRACT INFECTION

TAKASHI KAWABATA, YOSHITADA OHI, TOSHIHIRO GOTO

MICHIO OBATA and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

SETSUO ASECHI and NICHIRO SAKAMOTO

Division of Urology, Kagoshima City Hospital

SHINICHI NAGATA and YING FAI CHAN

Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

KOZABURO NAGANUMA and MOTOSHI KAWAHARA

Division of Urology, National Miyakonojo Hospital

MICs of both cefpiramide (CPM, SM-1652) and cefoperazon against 81 bacterial strains were measured by agar dilution method, including each 27 strains of *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*.

Cefpiramide revealed two folds weaker antibacterial activities against *E. coli* and slightly weaker activities against *K. pneumoniae* than cefoperazon. However, antibacterial activity of the drug against *P. aeruginosa* is two folds stronger than that of cefoperazon.

Sensitivity peak of the drug against *P. aeruginosa* distributed 12.5 µg/ml with inoculum size of 10⁸/ml and 3.12 µg/ml with 10⁶/ml.

Three healthy male volunteers were given 500 mg of the drug intravenously. A peak serum level of the drug was obtained 5 minutes after the administration and marked 73.3 µg/ml as a mean value.

Reduction of the serum level of the drug is slow and T_{1/2} in the β-phase is calculated 6.6 hours. The drug is thought to show the longest serum half life in comparison with cephem antibiotics commercially available.

Urinary recovery of the drug in 24 hours is 24.4% and maximum urinary level of 447 µg/ml is recorded in the urine of first two hours.

Twenty-three patients with chronic complicated UTI were given daily 1 to 2 g of the drug for 5 days.

Clinical effectiveness was evaluated by Japanese UTI committee.

Overall clinical efficacy was evaluated to be 39.1%, excellent in 4 cases, moderate in 5 cases and poor in 14 cases.

However, bacteriological response of the drug to *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* was excellent, while the response to *S. marcescens* and *E. cloacae* was poor.

No subjective adverse effect was found. Laboratory data before and after the treatment showed no abnormality.