

複雑性尿路感染症に対するCefpiromeの臨床的検討

押 正也・朝蔭裕之・阿曾佳郎
 東京大学医学部泌尿器科*

岸 洋一
 都立豊島病院泌尿器科

西村洋司・富永登志
 三井記念病院泌尿器科

齊藤 功
 東京共済病院泌尿器科

仁藤 博・原 慎
 武蔵野赤十字病院泌尿器科

小島弘敬
 日本赤十字社医療センター泌尿器科

新しい注射用セフェム系抗生物質であるcefpirome(CPR)を尿路感染症に使用し、その有用性と安全性を検討した。

複雑性尿路感染症26例(複雑性腎盂腎炎12例, 複雑性膀胱炎14例)に1日1.0~4.0g, 5日間使用した結果, 主治医判定による有効率は, 72.0%であり, UTI薬効評価基準に合致した23例で著効5例, 有効14例で有効率82.6%であった。

副作用は, 下痢を1例認めたが, 投薬中止により軽快した。臨床検査成績については1例にGPTの上昇, 2例に尿中NAGの上昇を認めた。

以上の結果よりCPRは尿路感染症に対して有効かつ安全性の高い薬剤であると考えられた。

Key words : Cefpirome, 注射用セフェム系抗生物質, 尿路感染症

Cefpirome(CPR)はドイツ・ヘキスト社, およびフランス・ルセル・ユクラフ社で開発された新しい合成セファロsporin注射剤であり, 7位側鎖に2-aminothiazoly1基を, 3位側鎖に4級アンモニウム塩である2, 3-cyclopentenopyridine基で修飾されている。本剤は, グラム陽性菌からグラム陰性菌まで広域抗菌スペクトラムを有し, 特に従来の第三世代cephem系抗生物質が弱いとされるグラム陽性菌のなかでも*Staphylococcus aureus*に対してすぐれた抗菌力を有し, 各種β-lactamaseに対しても極めて安定であり, また一部cephem系抗生物質にみられるdisulfiram様作用および血液凝固系の影響がみられない抗生物質とされている¹⁾。本剤は点滴静注により用量依存的に高い血中濃度が得られ, 血中半減期は約1.7時間で, 尿中には投与後24時間で未変化体として

80%以上回収される。今回, 我々は本剤を複雑性尿路感染症に投与し, 基礎的および臨床的検討を行ったので報告する。

I. 基礎的検討

1. 方法

回腸導管と右腎瘻をもつ73歳の患者を対象として本剤1g点滴静注(1時間)時の血中濃度, 尿中排泄を検討した。薬剤は生理食塩水100mlに溶解し, 1時間かけ肘静脈より点滴静注し, 経時的に血中および尿中濃度を測定した。採尿は回腸導管と右腎瘻から別々に行った。

薬剤濃度測定は, high-pressure liquid chromatography(HPLC法)によった¹⁾。血漿はゲルマン濾過後を, 尿は0.1Mリン酸緩衝液(pH5.5)で希釈後遠心分離した上清をHPLCに注入した。Nucleosil⁵ C₁₈を充填したカラムφ

* 〒113 東京都文京区本郷7-3-1

4.6×125mmを使用し、0.2%酢酸アンモニウム：メタノール：アセトニトリル(75:10:5)を移動相として、流速1.0ml/min、UV254nmにて検出した。クロマトパックにて得られたクロマトグラムから標準曲線に対するCPRのピーク高比を算出した。検出限界は、血漿で0.1 μg/ml、尿で5.0 μg/mlであった。

2. 成績

血中濃度は、点滴静注開始1時間後に37.9 μg/mlを示し、以後減少し、3時間後に19.4 μg/mlとなり、血中半減期は、2.12時間、血中濃度曲線下面積は、125 μg·h/mlであった。

尿中排泄は、本剤の最高尿中濃度としては0～2時間にあり、回腸導管尿で2,250 μg/ml、腎臓尿で1,990 μg/ml、で以下漸減し、3～5時間の尿中濃度はそれぞれ626 μg/ml、681 μg/mlであり、5時間尿中回収率は、回腸導管尿で27.6%、腎臓尿で33.3%、合計で60.9%を示した(Table 1)。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

昭和62年8月から昭和63年5月までに東京大学付属病院およびその関連病院泌尿器科に入院中で承諾を得られた患者を対象とした。投与症例は、32歳～84歳(平均67.5歳)の男性19例、女性7例でその内訳は、複雑性膀胱炎14例、複雑性腎盂腎炎12例であった。CPR投与前に皮内反応を実施し、陰性であることを確認した。投与方法は、静注または点滴静注で1回500mg、1gまたは2gを1日2回投与とし、投与日数は、5日間とした。効果判定は主治医判定とUTI薬効評価基準²⁾に準じて行った。なお、効果判定に影響を与える薬剤の併用は行なわなかった。

副作用に関しては、26例について投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察し、また本剤投与前後において血液一般、肝機能、腎機能について検討した。

2. 成績

CPRを投与した全例26症例の複雑性尿路感染症の臨床成績をTable 2に示した。基礎疾患としては前立腺肥大症13例、腎結石5例、前立腺癌3例、膀胱結石2例、膿

腎症2例などが主なものであった。

主治医判定による臨床効果は下痢のため中止し効果判定ができなかった1例を除いた25例で著効7例、有効11例、やや有効3例、無効4例で有効率72.0%であった。

UTI薬効評価基準に合致した23例について、投与量別に分けてUTI薬効評価判定基準に従い効果判定を行った。

1日1g投与群(0.5g×2/day)6例では著効3例、有効1例、無効2例であった。膿尿に対する効果は、正常化3例、不変3例であり、細菌尿に対する効果は陰性化が4例、菌交代が1例、不変1例であった。不変1例の起炎菌は、グラム陰性桿菌であった。

1日2g投与群(1.0g×2/day)16例では著効2例、有効12例、無効2例で有効率87.5%であった。膿尿に対する効果は、正常化3例(18.8%)、改善6例(37.5%)、不変7例(43.8%)であり、細菌尿に対する効果は、陰性化が9例(56.8%)、減少が3例(18.8%)、菌交代が2例(12.5%)、不変が2例(12.5%)であった。不変の2例はグラム陰性桿菌であった。

1日4g投与群(2.0g×2/day)の1例は膿尿に対する効果は不変であったが、細菌尿に対する効果は、陰性化であり有効であった。

以上23例をまとめた総合臨床効果をTable 3に示した。総合臨床効果判定では、著効5例(21.7%)、有効14例(60.9%)、無効4例(17.4%)で有効率82.6%であった。膿尿に対する効果は、正常化6例(26.1%)、改善6例(26.1%)、不変11例(47.8%)であり、細菌尿に対する効果は陰性化が14例(60.9%)、減少が3例(13.0%)、菌交代が3例(13.0%)、不変が3例(13.0%)であった。

複雑性尿路感染症をUTI疾患病態群別に6群に分け、臨床効果をまとめたのがTable 4である。単独菌感染群は、14例であり、その内訳は、カテーテル留置群(第1群)3例、前立腺手術後感染症(第2群)2例、上部尿路感染症(第3群)7例、下部尿路感染症(第4群)2例であった。複数菌感染群は9例であり、カテーテル留置例(第5群)4例、非留置例(第6群)5例であった。このうち単独菌感染群では著効4例、有効6例、無効4例で有効率71.4%であった。複数菌感染群の9例では著効1例、有効8例で全

Table 1. Plasma and urinary concentrations and urinary recovery of cefpirome

	Urinary concentration (μg/ml)				Urinary recovery (%)				Plasma (μg/ml)	
	0~1 h	1~2 h	2~3 h	3~5 h	0~1 h	1~2 h	2~3 h	3~5 h	1 h	3 h
Ileal conduit	2250	1170	1310	626	7.9	14.0	2.6	3.1	37.9	19.4
Rt. nephrostomy	1490	1990	562	681	8.9	13.9	2.3	8.2		

Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefpirome

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis		UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side-effects	Remarks
			underlying condition			dose (g × /day)	duration (days)		species	count	MIC	UTI	Dr.		
1	69	M	CCC	BPH	G-2	0.5 × 2	5	++	<i>C. freundii</i>	10 ⁵	3.13	excellent	excellent	-	-
			-					-	-	-					
2	83	M	CCC	BPH	G-4	0.5 × 2	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤ 0.05	poor	poor	-	-
			+					<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	-					
3	63	M	CCP	BPH	G-3	0.5 × 2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.025	excellent	excellent	-	-
			-					-	-	-					
4	73	M	CCP	rt. ureteral tumor	G-6	0.5 × 2	5	±	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	-	excellent	excellent	-	-
			-					-	-	-					
5	75	M	CCP	prostatic cancer	G-5	0.5 × 2	5	#	<i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i>	> 10 ⁶	12.5 12.5	moderate	good	-	-
			++					<i>S. aureus</i>	10 ²	-					
6	60	F	CCP	pyonephrosis renal stone	G-3	0.5 × 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	12.5	poor	poor	-	-
			++					<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	6.25					
7	56	M	CCC	BPH	G-5	1.0 × 2	5	++	<i>E. coli</i> <i>X. maltophilia</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁸	0.025 100 0.78	moderate	excellent	-	S-GPT↑ 15→47
			±					-	-	-					
8	61	M	CCC	BPH	G-2	1.0 × 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	100	moderate	excellent	-	-
			-					<i>P. aeruginosa</i>	10 ²	> 100					
9	76	M	CCC	BPH	G-1	1.0 × 2	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤ 0.05	moderate	good	-	-
			+					-	-	-					
10	66	F	CCC	bladder stone neurogenic bladder	G-1	1.0 × 2	5	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	0.78	moderate	good	-	-
			+					-	-	-					
11	78	M	CCC	prostatic tumor	G-5	1.0 × 2	5	#	<i>E. faecalis</i> <i>S. capitis</i>	> 10 ⁵	- 0.10	moderate	good	-	-
			#					-	-	-					
12	82	M	CCC	BPH	G-6	1.0 × 2	5	#	<i>P. putida</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	- 6.25	moderate	good	-	-
			±					<i>E. faecalis</i>	< 10 ³	-					
13	79	M	CCC	BPH	G-6	1.0 × 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	> 10 ⁶	- 6.25	moderate	good	-	-
			+					-	-	-					
14	68	M	CCC	BPH	G-6	1.0 × 2	5	#	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	> 10 ⁵	3.13 50	moderate	good	-	-
			++					-	-	-					
15	84	M	CCC	BPH prostatic cancer	G-5	1.0 × 2	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁸	50 50	moderate	fair	-	-
			+					YLO	10 ⁴	-					

CCC: chronic complicated cystitis CCP: chronic complicated pyelonephritis BPH: benign prostatic hypertrophy YLO: yeast-like organism

Table 2-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefpirome

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis		UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side-effects	Remarks
			underlying condition			dose (g × /day)	duration (days)		species	count	MIC	UTI	Dr.		
16	46	F	CCP	ureteral stone	G-3	1.0 × 2	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.0125	excellent	excellent	-	-
			-					-	-						
17	58	F	CCP	ureteral stricture	G-1	1.0 × 2	5	++	<i>E. aerogenes</i>	>10 ⁵	≤0.05	moderate	good	-	-
			±					<i>S. cohnii</i>	>10 ⁵	1.56					
18	79	M	CCP	BPH	G-3	1.0 × 2	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	-	moderate	good	-	-
			+					-	-						
19	76	F	CCP	rt. renal stone	G-3	1.0 × 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	6.25	moderate	fair	-	-
			++					<i>P. aeruginosa</i>	10 ²	25					
20	46	M	CCP	rt. renal stone	G-3	1.0 × 2	5	#	<i>F. meningosepticum</i>	10 ⁵	100	poor	fair	-	-
			+					<i>F. meningosepticum</i>	10 ³	100					
21	63	M	CCP	pyonephrosis	G-3	1.0 × 2	5	++	<i>S. rubidaea</i>	10 ⁴	3.13	poor	poor	-	-
			++					<i>S. rubidaea</i>	10 ⁴	3.13					
22	83	M	CCP	bladder tumor	G-6	2.0 × 2	5	+	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	- - - -	moderate	good	-	u-NAG† 9.0→24.3
			±					-	-						
23	59	F	CCC	bladder stone	G-4	1.0 × 2	4	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤0.05	excellent	excellent	-	-
			-					-	-						
24	77	M	CCC	BPH		1.0 × 2	5	++	<i>C. albicans</i>	10 ⁶	-		poor	-	-
			±					<i>C. albicans</i>	10 ⁵						
25	32	F	CCP	lt. renal stone		1.0 × 2	5	+	<i>C. albicans</i>	10 ⁴	-		good	-	u-NAG† 15.1→36.6
			-					-	-						
26	62	M	CCC	BPH		1.0 × 2	3	+	-	-	-		diarrhea	-	
			-					-	-						

CCC: chronic complicated cystitis CCP: chronic complicated pyelonephritis BPH: benign prostatic hypertrophy

Table 3. Overall clinical efficacy of cefpirome in complicated UTI 5-days treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect in bacteriuria
	Eliminated	5	2	7	14 (60.9%)
Decreased	1	1	1	3 (13.0%)	
Replaced		2	1	3 (13.0%)	
Unchanged		1	2	3 (13.0%)	
Effect in pyuria	6 (26.1%)	6 (26.1%)	11 (47.8%)	patient total 23	
	Excellent	5 (21.7%)		overall efficacy rate 19/23 (82.6%)	
	Moderate	14			
	Poor (including failure)	4			

例有効以上であった。無効4例のうち2例は、膿腎症であり長期尿路感染持続例であった。

細菌学的効果を菌種別に検討したのがTable 5である。本剤投与前に尿中より*Staphylococcus epidermidis* 2株、*Staphylococcus aureus* 2株、*Enterococcus faecalis* 6株、*Escherichia coli* 6株、*Klebsiella pneumoniae* 2株、*Pseudomonas aeruginosa* 6株など計35株が分離された。そのうち29株が除菌され除菌率82.9%であったが、*P. aeruginosa* 3株、*E. faecalis*、*Serratia rubidaea*、*Flavobacterium meningosepticum*の各1株が存続した。投与後出現菌として*S. aureus*、*Staphylococcus cohnii*、*P. aeruginosa*、YLOの4菌種4株が認められた。

副作用は26例全例について検討した。1例に本剤投与後2日目に下痢を認めたが、投与中止により消失した。臨床検査値の変動は、26例中、1例でGPT(15→47)の上昇、2例で尿中NAG(9.0→24.3、15.1→36.6)の上昇が認められたが、一過性のものであった。

Ⅲ. 考 察

近年、第三世代cephem系抗生物質のめざましい発達によりグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を有するが、その反面、グラム陽性球菌に対して抗菌力が劣る結果となり、菌交代現象や、カテーテル留置症例でグラム陽性球菌を含む複数菌感染が多くみられるようになった¹⁾。

CPRは尿路感染症の原因菌として分離頻度の高い、*E.*

Table 4. Overall clinical efficacy of ceftiofame classified by the type of infection

Group	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Group 1 (indwelling catheter)	3 (13.1%)		3		
Group 2 (post-prostatectomy)	2 (8.7%)	1	1		
Group 3 (upper UTI)	7 (30.4%)	2	2	3	
Group 4 (lower UTI)	2 (8.7%)	1		1	
Sub-total	14 (60.9%)	4	6	4	(10/14) 71.4%
Group 5 (indwelling catheter)	4 (17.4%)		4		
Group 6 (no indwelling catheter)	5 (21.7%)	1	4		
Sub-total	9 (39.1%)	1	8		
Total	23 (100 %)	5	14	4	(19/23) 82.6%

Table 5. Bacteriological response to ceftiofame in complicated UTI, 5-day treatment

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. aureus</i>	2	2	
<i>S. epidermidis</i>	2	2	
<i>S. capitis</i>	1	1	
<i>S. pyogenes</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	6	5	1
<i>E. coli</i>	6	6	
<i>C. freundii</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
<i>E. aerogenes</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	1	1	
<i>S. rubidaea</i>	1	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	6	3	3
<i>P. putida</i>	1	1	
<i>X. maltophilia</i>	1	1	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
<i>F. meningosepticum</i>	1	0	1
Total	35	29 (82.9%)	6

coli, *K. pneumoniae*等のグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を有しているのみならず, *S. aureus*, *E. faecalis*等のグラム陽性球菌に対して強い抗菌力を示していることから^{5,6)}, 本剤の臨床的有用性が期待できる。尿中濃度, 尿中回収率の検討では尿中濃度のピークは, 0~2時間 にあり, 回腸導管尿で2,250 $\mu\text{g/ml}$, 腎臓尿で1,990 $\mu\text{g/ml}$ であり, 5時間後における尿中回収率は, 合計で60.9%であったことから, 体内動態の面からも尿路感染症に対し臨床効果が期待される。

基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で本剤の投与により膿尿の正常化率26.1%, 細菌尿の陰性化率60.9%であり, 臨床総合有効率が82.6%という優れた有効率が得られた。細菌尿の陰性化率に比して膿尿の正常化率が低いのは, 基礎疾患として尿路結石例が含まれていたからであろう。1日投与量別に臨床効果をみると本剤1日1g投与群6例で有効率66.7% (4/6), 1日2g投与群16例で有効率87.5%であり, 本剤の用量依存性が認められたが, 病態においては1日1gの投与でも十分な効果が得られると思われる。疾患病態群別にみると, 第1群3例ならびに第2群2例では全例が有効以上, 第3群7例で4例が有効以上, 第4群2例で1例が著効で, また複数菌感染の第5群4例ならびに第6群5例では全例有効以上と優れた成績であった。比較的難治度が低いとされている3群, 4群で有効率が低いのは, 無効の4例中2例が膿腎症であり, 1例で本剤の非感受性菌である*F. meningosepticum*が起炎菌, また1例では本剤投与後*P. aeruginosa*が出現したためであった。カテーテル留置例7例で全例有効以上と大変優れた成績であったのは, 基礎疾患が重篤な難治性感染症の原因として分離されるブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌と複数菌感染症で分離頻度の高い*E. faecalis*等のグラム陽性球菌に対して本剤が抗菌力を有していたことに

よると思われる。臨床成績は, 本剤の抗菌スペクトラムの広さが反映された結果と考えられ, 本剤は複数菌感染症の治療により適していると思われる。

副作用に関しては, 下痢を1例に認めたが下痢という消化器症状は, cephem系抗生物質に通常認められる範囲の副作用と考えられた。臨床検査成績については, 1例にGPT上昇, 2例に尿中NAGの上昇を認めたが, いずれも軽度かつ一過性であり, 安全性については問題はないと思われた。

本剤は強い抗菌力, 幅広いスペクトラムを有し, 複雑性尿路感染症に対して, 安全で有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 小林宏行: 第38回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII。HR810, 長崎, 1990
- 2) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34 (5): 408~442, 1986
- 3) 河田幸道: 各科領域の抗生物質療法の将来, 6。泌尿器科尿路感染症治療の現状と課題。日本臨床, 42 (3): 112~117, 1984
- 4) 河村信夫: 各科における難治性感染症尿路感染症。最新医学 38 (9): 1763~1768, 1983
- 5) MACHKA K, BRAVENY I: In vitro activity of HR 810, a new broad-spectrum cephalosporin. Eur J Clin Microbiol 2 (4): 345~349, 1983
- 6) BERTRAM M A, BRUCKNER D A & YOUNG L S: In vitro activity of HR 810, a New cephalosporin. Anti-microb Agent Chemother 26 (2): 277~279, 1984

CEFPIROME IN URINARY TRACT INFECTIONS

MASAYA OSHI, YASUYUKI ASAKAGE and YOSHIH ASO

Department of Urology (Director: Prof. Y. Aso), Faculty of Medicine, University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

HIROICHI KISHI

Department of Urology, Metropolitan Toshima Hospital

YOJI NISHIMURA and TAKASHI TOMINAGA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

HIROSHI NITO and MAKOTO HARA

Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

HIROYUKI KOJIMA

Department of Urology, Japanese Red Cross Medical Center

We used cefpirome (CPR), a new injectable cephem antibiotic, in the treatment of urinary tract infection (UTI) to investigate its therapeutic efficacy and safety.

CPR was administered to 26 patients with complicated UTI in a daily dose of 1.0–4.0 g for 5 days. The overall clinical efficacy in 23 of the patients was assessed according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee.

According to the attendant doctor's evaluation, the efficacy rate was 72.2%. Clinical efficacy was excellent in 5 and moderate in 14 patients, with an overall efficacy rate of 82.6%.

The only adverse effect during treatment was transient diarrhea in one patient. Abnormal laboratory findings were observed in 3 of the 26 patients: transient elevation of GPT in one, and increase of NAG in two.

We consider CPR to be an effective and safe drug in the treatment of urinary tract infections.