

泌尿器科領域におけるCefpiromeの基礎的・臨床的検討

高見澤重教・小野寺昭一・清田 浩・後藤博一・川原 元
五十嵐 宏・遠藤勝久・細部高英・町田豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室*

新注射用セフェム剤cefpirome(CPR)の泌尿器科領域における有用性と安全性について、基礎的・臨床的検討を行った。

1) 基礎的検討

臨床分離株300株(*Enterococcus faecalis* 55株, *Escherichia coli* 85株, *Enterobacter* 22株, *Citrobacter freundii* 20株, *Serratia marcescens* 67株, *Pseudomonas aeruginosa* 51株)に対する本剤のMICを、cefotaxime(CTX), ceftazidime(CAZ), cefoperazone(CPZ)を対照薬として測定した。*Enterobacter*に対してはMIC₉₀が25 µg/ml, *C. freundii*に対しては1.56 µg/ml, *S. marcescens*に対しては25 µg/mlであり本剤が最も良い抗菌力を示した。*E. faecalis*に対してはMIC₉₀が50 µg/mlでCPZとほぼ同程度で、CTX, CAZより優れていた。*P. aeruginosa*に対してはCAZよりその抗菌力は劣り他の2剤と同程度であった。*E. coli*に対しては4剤とも強い抗菌力を示した。

2) 臨床的検討

対象とした疾患は、慢性複雑性膀胱炎4例、慢性複雑性腎盂腎炎4例の計8症例であった。

投与方法は、本剤1回0.5または1gを1日2回5日間点滴静注とした。UTI薬効評価基準による総合臨床効果は、著効1例、有効4例、無効3例、有効率は63%であった。無効例3例は、*S. marcescens*が起炎菌で、いずれも腎瘻留置症例であった。自覚的副作用は認めなかったが、臨床検査値異常としては、1例に白血球数、血小板数、Al-p, γ-GTP, LAP値の上昇を他の1例ではGOT, GPT値の軽度上昇がみられた。

Key words : Cefpirome, 抗菌力, 複雑性尿路感染症

Cefpirome(CPR)はヘキスト社とルセルユクラフ社で開発された新しい注射用セフェム剤で、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)を含むグラム陽性菌および*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*を含むグラム陰性菌に対する強い抗菌力を有するとされている。血中濃度半減時間は1.7時間で、尿中排泄率は80~90%であり代謝されないという特徴を有しており、尿路感染症の治療薬としての有用性が期待されている^{1,2)}。

今回われわれはCPRについて基礎的検討として、入院患者の尿より分離された臨床分離株に対する本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、cefotaxime(CTX), ceftazidime(CAZ), cefoperazone(CPZ)と比較した。また臨床的検討として本剤を複雑性尿路感染症8例に使用し、その臨床効果および副作用について検討を行った。

I. 対象と方法

1. 基礎的検討

細菌学的検討として、1985年1月から1987年12月までに東京慈恵会医科大学に入院した患者の尿より分離された臨床分離株300株、(*Enterococcus faecalis* 55株、

Escherichia coli 85株, *Enterobacter* 22株, *Citrobacter freundii* 20株, *Serratia marcescens* 67株, *Pseudomonas aeruginosa* 51株)のMICを、CTX, CAZ, CPZを対照薬として測定した。

MICの測定は、日本化学療法学会標準法³⁾に準じ、各薬剤の倍数希釈系列をMueller Hinton培地を用いて作成し、接種菌量は10⁶CFU/mlとした。

2. 臨床的検討

1) 対象症例

対象は1988年3月より12月までに東京慈恵会医科大学泌尿器科に入院した慢性複雑性尿路感染症の患者計8例である。年齢は33歳から84歳までで男性8例であった。その内訳は、慢性複雑性膀胱炎4例、慢性複雑性腎盂腎炎4例の計8例であった。

2) 投与方法

投与方法は、本剤1回0.5gまたは1gを生理食塩水100mlに溶解し、1日2回点滴静注で30分かけて投与し、投与期間は5日間とした。

3) 効果判定

* 〒105 東京都港区西新橋3-25-8

効果の判定は、UTI薬効評価基準第3版¹⁾に従って行い、合わせて主治医判定も行った。また副作用に関しては、投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察し、さらに投与前後の血液一般、肝機能、腎機能について検討した。

II. 成 績

1. 基礎的検討

CPR, CTX, CAZ, CPZの臨床分離株300株に対する抗菌力をTable 1に示す。*E. faecalis* 55株に対するCPRのMIC₅₀は25 µg/ml, MIC₉₀は50 µg/mlと比較的高い値を示した。CPZと比較して同等ないし1管ほど優れた抗菌力を示し、CTX, CAZより強い抗菌力を有していた。

E. coli 85株に対しては、CPR, CTXのMIC₉₀は0.1 µg/ml, CAZのMIC₉₀は0.2 µg/ml, CPZのMIC₉₀は1.56 µg/mlであり、4剤とも強い抗菌力を示したが、CPRの抗菌力が最も強かった。

Enterobacter 22株に対しては、CPRのMIC₅₀は3.13 µg/ml, MIC₉₀は25 µg/mlで他剤より優れており、CAZのMIC₅₀は25 µg/ml, MIC₉₀は200 µg/mlで、CTX, CPZの抗菌力はさらに弱いものであった。

C. freundii 20株に対しては、CPRのMIC₅₀は0.39 µg/ml, MIC₉₀は1.56 µg/mlで、CTXのMIC₅₀は1.56 µg/ml, MIC₉₀は100 µg/mlであった。CAZのMIC₅₀は3.13 µg/ml, MIC₉₀は50 µg/mlで、CPZのMIC₅₀は25 µg/ml, MIC₉₀は>200 µg/mlであり、CPRが最も優れていた。

S. marcescens 67株に対しては、CPRのMIC₅₀は0.78 µg/ml, MIC₉₀は25 µg/mlで、CAZのMIC₅₀は1.56 µg/ml, MIC₉₀は200 µg/mlであった。またCTXのMIC₅₀は3.13 µg/ml, MIC₉₀は100 µg/mlで、CPZのMIC₅₀は100 µg/ml, MIC₉₀は>200 µg/mlであり、CPRが最も優れ、ついでCAZ, CTX, CPZの順であった。

Table 1. Antibacterial activity of cefpirome and other cephalosporins against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotics	MIC (µg/ml)		
		range	50%	90%
<i>E. faecalis</i> (55)	cefpirome	<0.13 ~ >200	25	50
	cefotaxime	0.05 ~ >200	>200	>200
	ceftazidime	0.39 ~ >200	>200	>200
	cefoperazone	6.25 ~ >200	50	50
<i>E. coli</i> (85)	cefpirome	0.013 ~ 100	0.025	0.1
	cefotaxime	0.013 ~ 200	0.05	0.1
	ceftazidime	0.013 ~ >200	0.1	0.2
	cefoperazone	0.013 ~ >200	0.2	1.56
<i>S. marcescens</i> (67)	cefpirome	0.025 ~ 50	0.78	25
	cefotaxime	0.025 ~ >200	3.13	100
	ceftazidime	0.1 ~ >200	1.56	200
	cefoperazone	0.2 ~ >200	100	>200
<i>P. aeruginosa</i> (51)	cefpirome	12.5 ~ >200	50	100
	cefotaxime	25.0 ~ >200	200	>200
	ceftazidime	0.1 ~ 200	6.25	50
	cefoperazone	0.1 ~ >200	50	200
<i>Enterobacter</i> (22)	cefpirome	0.05 ~ >200	3.13	25
	cefotaxime	0.39 ~ >200	50	>200
	ceftazidime	0.2 ~ 200	25	200
	cefoperazone	0.78 ~ >200	100	>200
<i>C. freundii</i> (20)	cefpirome	<0.013 ~ 100	0.39	1.56
	cefotaxime	0.1 ~ 100	1.56	100
	ceftazidime	0.78 ~ >200	3.13	50
	cefoperazone	0.2 ~ >200	25	>200

Inoculum size: 10⁶ CFU/ml.

P. aeruginosa 51株に対しては、CPRのMIC₅₀は50 µg/ml、MIC₉₀は100 µg/mlで、抗菌力はCAZより劣り、CPZとはほぼ同等であり、CTXの抗菌力は弱いものであった。

2. 臨床的検討

対象となった慢性複雑性尿路感染症8例の患者の背景因子をTable 2に示し、これらをUTI薬効評価基準の病態群別に分けた臨床効果をTable 3に示す。単独感染は6例で、その内訳はカテーテル留置症例(第1群)4例、下部尿路感染症(第4群)2例であった。複数菌感染は2例で、

その内訳はカテーテル留置症例(第5群)1例、非留置症例(第6群)1例であった。単独感染では著効1例、有効3例、無効2例であり、複数菌感染では有効1例、無効1例であった。またTable 4はUTI薬効評価基準に従って慢性複雑性尿路感染症の総合臨床効果を示したものであるが、膿尿が正常化したものが1例(13%)、減少したものが4例(50%)、不変が3例(37%)で、細菌尿が陰性化したものが4例(50%)、菌交代したものが1例(13%)、不変が3例(37%)で、総合有効率は63%であった。

主治医判定では、著効1例(13%)、有効4例(50%)、

Table 2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefpirome

Case no.	Sex Age (y)	Diagnosis underlying disease	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks
					dose (g/day)	route	duration (days)		species	count	MIC	UTI	Dr.		
1	M 42	CCP	+ (nephrostomy)	G-1	2.0	d.i.	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	>400	poor	fair	-	-
		+						<i>S. marcescens</i>	10 ⁷						
2	M 89	CCC	-	G-4	1.0	d.i.	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	12.5	moderate	excellent	-	-
		+						-	0						
3	M 45	CCC	-	G-4	2.0	d.i.	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	100	moderate	good	-	-
		#						-	0						
4	M 33	CCP	+ (nephrostomy)	G-5	2.0	d.i.	5	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	>100	poor	fair	-	-
		+						<i>S. marcescens</i>	10 ⁵						
5	M 76	CCC	+ (urethra-indwelling)	G-1	2.0	d.i.	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	6.25	moderate	good	-	-
		+						<i>Candida</i> sp.	10 ⁴						
6	M 84	CCC	-	G-6	2.0	d.i.	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	6.25	moderate	good	-	-
		#						<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2					
7	M 63	CCP	+ (nephrostomy)	G-1	2.0	d.i.	5	#	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁵		excellent	good	-	-
		-						-	0						
8	M 47	CCP	+ (nephrostomy)	G-1	2.0	d.i.	5	#	<i>Serratia</i> sp.	10 ⁶	>400	poor	poor	-	-
		#						<i>Serratia</i> sp.	10 ⁷						

CCC: chronic complicated cystitis CCP: chronic complicated pyelonephritis

** UTI: criteria of the Japanese UTI Committee Dr.: Dr's evaluation

* before treatment
after treatment

やや有効2例(25%)、無効1例(13%)で、主治医判定による有効率は63%であった。

本剤の細菌学的効果を菌種別にTable 5に示す。10株分離同定されたうち、*P. aeruginosa* 2株、*E. coli* 1株、*S. epidermidis* 1株、*E. faecalis* 1株、*Klebsiella oxytoca* 1株はすべて消失し、*S. marcescens* 3株中1株が消失した。しかし*Serratia* sp. 1株は存続し、除菌率は70%という成績であった。なお*P. aeruginosa*が分離された1症例に、本剤投与後*Candida* sp. への菌交代が認められた。

3. 副作用

本剤投与に関連した自他覚的副作用は全く認められなかった。臨床検査において、症例1では白血球数(8400→13200/mm³)、血小板(13.6→48.9×10³/mm³)の増多

を認め、AL-P(1.9→8.2Blu/l)、 γ -GTP(23→78mU/ml)、LAP(187→431mU/ml)の上昇がみられた。本剤投与終了後10日目に再検査を行なったが、白血球数11800/mm³、血小板56.6×10³/mm³、AL-P 5.2Blu/l、 γ -GTP 48mU/ml、LAP 317mU/mlと γ -GTPを除いて依然高値であった。また症例6ではGOT(18→34mU/ml)、GPT(32→52mU/ml)値に軽度の上昇が認められた。この2例とも、本剤の投与終了後外来での経過観察において問題となる異常は見られなかった。これら2例に認められた臨床検査値異常は原疾患との関連が考えにくく、本剤による可能性が示唆された。

Ⅲ. 考 察

新しい注射用セフェム剤であるCPRはグラム陽性、陰

Table 3. Overall clinical efficacy of cefpirome in complicated UTI classified by type of infection

Group		No. of cases (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Single infection	G-1	4 (66.7)	1	1	2	2 (50.0)
	G-2	()				()
	G-3	()				()
	G-4	2 (33.3)		2		2 (100.0)
sub-total		6 (100.0)	1	3	2	4 (66.7)
Mixed infection	G-5	1 (50.0)			1	0 (0)
	G-6	1 (50.0)		1		1 (100)
	sub-total	2 (100.0)		1	1	1 (50.0)
Total		8 (100.0)	1	4	3	5 (62.5)

Table 4. Overall clinical efficacy of cefpirome in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria (%)
Eliminated	1	1	2	4 (50.0)
Decreased				()
Replaced		1		1 (12.5)
Unchanged		2	1	3 (37.5)
Efficacy in pyuria (%)	1 (12.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	case total 8 (100.0)
	Excellent	1 (12.5)		overall efficacy rate (%) 5/8 (62.5)
	Moderate	4 (50.0)		
	Poor	3 (37.5)		

Table 5. Bacteriological response to ceftirome in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100.0)	0
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100.0)	0
<i>E. coli</i>	1	1 (100.0)	0
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100.0)	0
<i>S. marcescens</i>	3	1 (33.3)	2
<i>Serratia sp.</i>	1	0 (—)	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100.0)	0
Total	10	7 (70.0%)	3

* regardless of bacterial count

性菌に強い抗菌力を持つとされている。また *E. faecalis* に対しても優れた抗菌活性を示し、*P. aeruginosa* に対しても抗緑膿菌作用の強い cefoperazone と同等の抗菌力を示すと報告されている^{1,2)}。今回基礎的検討として臨床分離株に対する MIC を測定し、他の注射用セフェム剤 CTX, CAZ, CPZ との比較を行なった。CPR は *E. coli* に対して CTX, CAZ, CPZ と同等の低い濃度で発育を阻止し、また *E. faecalis*, *Enterobacter*, *C. freundii*, *S. marcescens* に対しては他の 3 剤に比較して、優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対してはその抗菌力は CAZ より劣り、CPZ と同程度であった。臨床例での細菌学的効果では、10 株分離同定されたうち、*P. aeruginosa* 2 株、*E. coli* 1 株、*S. epidermidis* 1 株、*E. faecalis* 1 株、*K. oxytoca* 1 株はすべて消失し、基礎的検討を裏付ける成績であったが、*S. marcescens* については 3 株中 1 株だけが消失し、*Serratia sp.* 1 株は存続した。

複雑性尿路感染症に対して本剤を投与した 8 症例について、UTI 薬効評価基準第 3 版¹⁾に従い効果判定を行った結果、著効 1 例、有効 4 例、無効 3 例、総合有効率 63% と、当教室で行った他の第 3 世代セフェム剤と同程度の成績であった⁵⁻⁹⁾。無効例 3 例は腎嚢留置症例であり、そのうちの 2 例に *S. marcescens* が、1 例に *Serratia sp.* が分離され、本剤投与後も存続した。この無効例 3 例は尿路結石に対して PNL を施行後腎嚢が留置されている難治症例であり、MIC からみても効果が期待できなかった。また今回症例 2 より分離された *P. aeruginosa*、症例 6 より分離された *E. faecalis* と *E. coli* の混合感染に対して本剤は有効であった。

以上より本剤は *P. aeruginosa* や *E. faecalis* を含む混合感染に対しても有効性を示し、複雑性尿路感染症に対し有用であると考えられた。自覚的副作用は全例に認められなかったが、臨床検査値の異常を 2 例に認め今後さらに症例をかさねて検討する必要があると思われた。

文 献

- 1) KOBAYASHI S, ARAI S, HAYASHI S and FUJIMOTO K: β -Lactamase stability of ceftirome (HR810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*: 713~718, 1986
- 2) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S and FUJIMOTO K: *In vitro* antimicrobial activity of ceftirome, a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. *The Japanese Journal of Antibiotics* 40(5): 969~982, 1986
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29(1): 76~79, 1981
- 4) UTI 研究会(代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準(第 3 版)。 *Chemotherapy* 34(5): 408~441, 1986
- 5) 清田 浩, 町田豊平, 小野寺昭一, 鈴木博雄, 岸本幸一, 後藤博一: 複雑性尿路感染症に対する L-105 の臨床的検討。 *Chemotherapy* 34(S-3): 421~426, 1986
- 6) 岸本幸一, 小野寺昭一, 鈴木博雄, 清田 浩, 町田豊平: 泌尿器科領域における Ceftazidime の臨床的検討。 *Chemotherapy* 31(S-3): 485~489, 1983
- 7) 後藤博一, 小野寺昭一, 岸本幸一, 鈴木博雄, 清田 浩, 町田豊平: 尿路感染症に対する Carumonam の臨床的検討。 *Chemotherapy* 35(S-2): 632~638, 1987
- 8) 清田 浩, 小野寺昭一, 岸本幸一, 鈴木博雄, 後藤博一, 町田豊平, 齊藤賢一, 上田正山: 複雑性尿路感染症に対する Aztreonam の臨床的検討。 *Prog. Med.* 5(supple 2): 2051~2056, 1985

- 9) 小野寺昭一, 町田豊平, 寺本 完, 岡崎武二郎, zone(T-1551)の臨床的応用。Chemotherapy 28
高坂 哲: 複雑性尿路感染症に対するCefopera- (S-6): 661~667, 1980

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIROME IN URINARY TRACT INFECTIONS

SHIGENORI TAKAMIZAWA, SHOICHI ONODERA, HIROSHI KIYOTA, HIROKAZU GOTO, MOTOSHI KAWAHARA, HIROSHI IGARASHI,
KATSUHISA ENDO, TAKAHIIDE HOSOBÉ and TOYOHEI MACHIDA
Department of Urology, School of Medicine, Jikei University,
3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Cefpirome (CPR), a new injectable cephalosporin antibiotic, was studied for its antibacterial activity against 300 clinical isolates. Clinical efficacy was also investigated in patients with complicated urinary tract infections.

Antibacterial activity

The MICs of CPR were evaluated in comparison with those of CTX, CAZ and CPZ. Against *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens*. CPR was the strongest of the drugs tested. Against *Escherichia coli*, all four drugs were equally effective. CPR was lower than CAZ and equal to CPZ against *Pseudomonas aeruginosa*.

Clinical effect

We evaluated the clinical efficacy of CPR in eight patients with complicated urinary tract infections for 5 days at a daily dose of 1.0 g or 2.0 g by intravenous drip infusion. The overall clinical efficacy was excellent in 1 patient out of 8, good in 4, and poor in 3, with an efficacy rate of 62.5%. In laboratory findings, elevations of WBC, platelets, Al-P, γ -GTP and LAP were noted in one case, and S-GOT and S-GPT in another. No side effects were observed.