

泌尿器科領域におけるCefpiromeの 基礎的および臨床的検討

荒川創一・今井敏夫・高木伸介・桑山雅行・山下貞寿男
前田浩志・松本 修・守殿貞夫
神戸大学 泌尿器科*

片岡頌雄
西脇市立西脇病院 泌尿器科

大島秀夫・永田 均
兵庫県立加古川病院 泌尿器科

原田益善
新須磨病院 泌尿器科

新セフェム系注射用抗生物質cefpirome(CPR)の体内動態および臨床的評価を行った。

1) 体内動態：

尿路結石による尿路閉塞のため片側に経皮的腎瘻が留置されている10例を対象に、本剤1g1時間点滴静注後の体内動態を検討した。

総腎機能の低下に伴い血清中濃度は遷延し、AUCは増大していた。腎瘻尿、膀胱尿ともその濃度、排泄量は分腎のCerと平行しており、一般に腎瘻側の分腎Cerは対側のそれより低いことが反映され、前者では本剤の濃度は低く、総排泄量も少なかった。総腎平均排泄率は総腎Cer20~40ml/min(n=3)で45.7%、40~60(n=3)で54.3%、>60(n=4)で60.1%となっていた。

2) 臨床成績：

複雑性尿路感染症13例を対象に、本剤1回0.5または1gを1日2回(朝、夕)5日間点滴静注した。UTI薬効評価基準合致の11例中、著効2、有効6、無効3例で、総合有効率73%であり、細菌学的効果は全体で88%(14/16)の消失率であった。

副作用として1例で顔面紅潮がみられ、臨床検査値異常としてトランスアミナーゼの軽度上昇が1例認められた。

Key words : Cefpirome, 機能障害腎, 体内動態, 複雑性尿路感染症

Cefpirome(CPR)は、ルセル・ユクラフ社、およびヘキスト社で開発された新しい注射用セフェム系抗生物質であり、グラム陽性菌および陰性菌に対し、幅広く強い抗菌活性を有する¹⁾。本剤1gを健康成人に1時間点滴静注した場合、点滴終了時の血中濃度ピーク値は59.7 μg/mlで、以後漸減し、β相血中半減時間は約1.7時間であり、12時間尿中回収率は88%と極めて良好なことが知られている²⁾。これら体内動態成績により本剤の尿路感染症に対する効果が期待されることから、著者らは本剤について基礎的および臨床的検討を加えた。ここにそれらの成績を報告する。

I. 対象および方法

1. 基礎的検討(機能障害腎におけるCPRの排泄)

片側尿管結石の嵌頓による尿路閉塞すなわち水腎症をきたし、経皮的腎瘻造設術をうけている患者9例を対象に、本剤1gを100mlの生理食塩水に溶解し、1時間点滴静注し、Fig.1に示すスケジュールにより経時的に採血を行うとともに、腎瘻尿(尿路閉塞による機能障害腎から)と膀胱尿(対側健腎から)別に採尿し、その尿中のCPR濃度を測定することにより、腎機能別の尿中抗生剤排泄について検討した。なお、血中濃度と総腎排泄については更に1例、片側腎摘後の単腎症例(Table 1)すなわ

* 〒650 神戸市中央区楠町7-5-2

ち症例1の成績も加え10例で検討した。腎機能の指標とした24時間クレアチニンクリアランス(以下Ccr)の測定は上記の濃度測定当日に施行した。

2. 臨床的検討

昭和62年12月から63年3月までの間に、表記泌尿器科に入院した患者のうち、複雑性尿路感染症を有する13例を対象とし、本剤1回0.5g、または1.0gを生理食塩液100mlに溶解し、1日2回(朝、夕)5日間20~60分で点滴静注し、投薬開始前および終了翌日の膿尿および細菌尿の結果から、その臨床効果を検討した。13例中11例では、UTI薬効評価基準第3版¹⁾(以下UTI基準)の患者条件を満たしており、同基準により効果を判定した。安全性に関しては、投与期間を通じて観察した。すなわち、自覚的副作用の有無と臨床検査値の異常変動の有無について検討した。

II. 結 果

1. 基礎的検討

以下に示す成績は、すべて平均値で表すこととする。

1) CPRの血清中濃度(Table 1)

対象の10例を、総腎機能別に3群に分け、解析した。すなわちCcr(総腎)が20~40(A群, n=3), 40~60(B群, n=3)および>60ml/min(C群, n=4)の3群がそれぞれである。その結果、3, 6, 12時間後の血清中濃度は、A, B, C群の順に高く、総腎機能の低下につれ、血清中濃度が遅延することが示された。One compartment open modelを用いシミュレートした濃度推移曲線(Fig.2)では、 β 相血中半減時間はA群4.06, B群4.90, C群2.02時間であり、AUCはA群354.8, B群283.2, C群191.3h \cdot μ g/mlであった。

2) 尿中排泄

(1)分腎尿中排泄

腎臓側の腎(以下腎臓腎とする)における分腎Ccr別に3群に分け検討した。すなわち、腎臓尿は尿路閉塞による機能障害腎での生成尿を反映することから、機能障害腎の分腎機能(Ccr)別に3群すなわち<10(A'群, n=3), 10~30(B'群, n=4), 30~40ml/min(C'群, n=2)に分け検討した。その結果(Fig.3, Table 2), 12時間尿中回収率はA'群3.6%, B'群15.4%, C'群27.4%とCcr値と平行しており、最高尿中濃度はA'群で4~6時間、B'群で2~4時間、C'群で1~2時間とCcr値が低い群で遅延

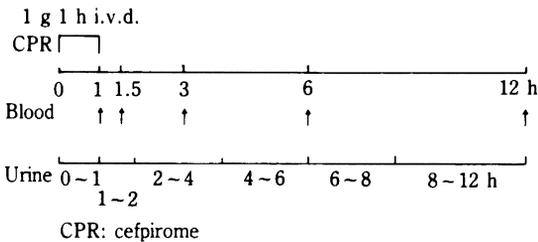


Fig. 1. Sampling schedule.

Table 1. Serum levels of cefpirome after intravenous drip infusion of 1 g classified by renal function

Group (total C _{cr} ml/min)	Case no.	Weight (kg)	C _{cr} (ml/min)			Serum levels (μ g/ml)				
			nephrostomy	bladder	total	1 h	1.5 h	3 h	6 h	12 h
Group A (20~40)	1	43.0	—	21.0	21.0	94.1	74.8	51.3	37.7	13.4
	2	63.5	13.5	20.4	33.9	76.7	62.0	46.2	22.0	7.80
	3	73.0	3.5	35.2	38.7	31.3	35.9	18.2	7.80	1.74
	average					67.4	57.6	38.6	22.5	7.64
Group B (40~60)	4	64.8	2.4	44.6	46.9	54.1	52.6	30.6	13.8	3.90
	5	37.0	13.1	45.4	58.5	102	67.3	48.3	18.8	6.71
	6	55.0	3.8	54.7	58.5	62.1	58.4	27.5	9.54	1.97
	average					72.7	59.4	35.5	14.1	4.19
Group C (>60)	7	46.0	16.0	46.5	62.5	102	79.4	39.3	15.4	3.24
	8	45.0	32.9	34.9	67.8	94.0	61.4	26.8	6.80	<0.78
	9	56.0	37.4	44.4	81.8	47.3	30.4	19.9	6.66	<0.78
	10	74.0	26.9	67.1	94.0	34.2	29.9	13.7	5.25	1.03
	average					69.4	50.3	24.9	8.52	<1.46

する傾向がみられた。これらA', B', C'各群における膀胱尿(尿路に閉塞機転のない、健側腎での生成尿)へのCPRの排泄をみると(Fig.4, Table 3), A'群(n=3)では健側分腎C_{cr}は35.2~54.7ml/minで12時間尿中回収率は51.9%, B'群(n=4)ではC_{cr}は20.4~67.1ml/minで回収率40.1%, C'群(n=2)で同じく34.9~44.4ml/minで32.1%と腎臓腎のC_{cr}値が低い群ほど、対側健腎からの排泄が高いという傾向がみられた(Fig.3, 4)。

(2) 両腎尿中排泄 (Table 4, Fig.5)

両腎あわせたC_{cr}別に3群すなわち20~40(A群, n=3), 40~60(B群, n=3), >60ml/min(C群, n=4)に分け、その尿中濃度と回収率を検討した。その結果、12時間尿中回収率はA群で45.7%, B群で54.3%, C群で60.1%であり、総腎機能と回収率は平行していた。尿中濃度については一定の傾向は認められなかった。

(3) 尿路閉塞による機能障害腎におけるCPRの尿中排泄量 (Fig.6)

分腎C_{cr}別に本剤の尿中排泄量を算定すると、C_{cr}の良好な群において明らかに早期に高濃度の排泄がみられている。

3) 症例報告 (Fig.7)

検討対象のうち、典型例の成績を示す。52歳男性で、尿管結石による尿管閉塞により、左水腎症がみられ、回腎に対し、経皮的腎臓造設術を施行。本剤1gを1時間点滴静注投与し、経時的に尿中濃度、回収率を測定した結果をFig.7に示す。分腎C_{cr}は、左腎2.4ml/min、右腎44.6ml/minであり、本剤の左腎の12時間尿中回収率は1.5%、同じく右腎は60.2%であり、最高尿中濃度は左腎で189 μg/ml、右腎で788 μg/mlであった。

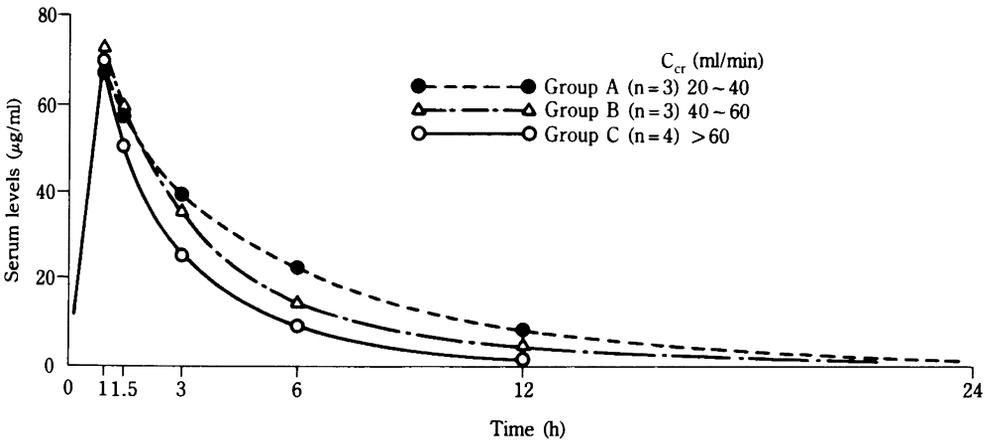
2. 臨床的検討

1) 総合臨床効果 (UTI基準合致例)

11例中 (Table 5, 6), 著効2, 有効6, 無効3例で、有効率は73%であった。UTI病態疾患群別 (Table 7) にみると、難治性の1群と6群が4例ずつと多かったが、これら両群とも4例中3例有効と優れた成績を示した。

2) 細菌学的効果 (Table 8) および投与後出現菌

投与前11例から16株が分離され、その消失率は88%であり、存続したのは *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa* 各1株であった。投与後に新たに出現した菌は YLO 4株, *Staphylococcus cohnii*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*



Group (total C _{cr} , ml/min)	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (α) (h)	T _{1/2} (β) (h)	AUC _{0-∞} (h · μg/ml)
Group A (n=3) (20~40)	67.80 ± 30.36	0.70 ± 1.16	4.06 ± 1.40	354.8 ± 215.0
Group B (n=3) (40~60)	72.44 ± 22.90	1.49 ± 0.71	4.90 ± 0.43	283.2 ± 79.7
Group C (n=4) (>60)	69.40 ± 33.65	0.47 ± 0.56	2.02 ± 3.43	191.3 ± 91.5

Fig. 2. Serum levels of cefpirome after intravenous drip infusion of 1 g classified by renal function.

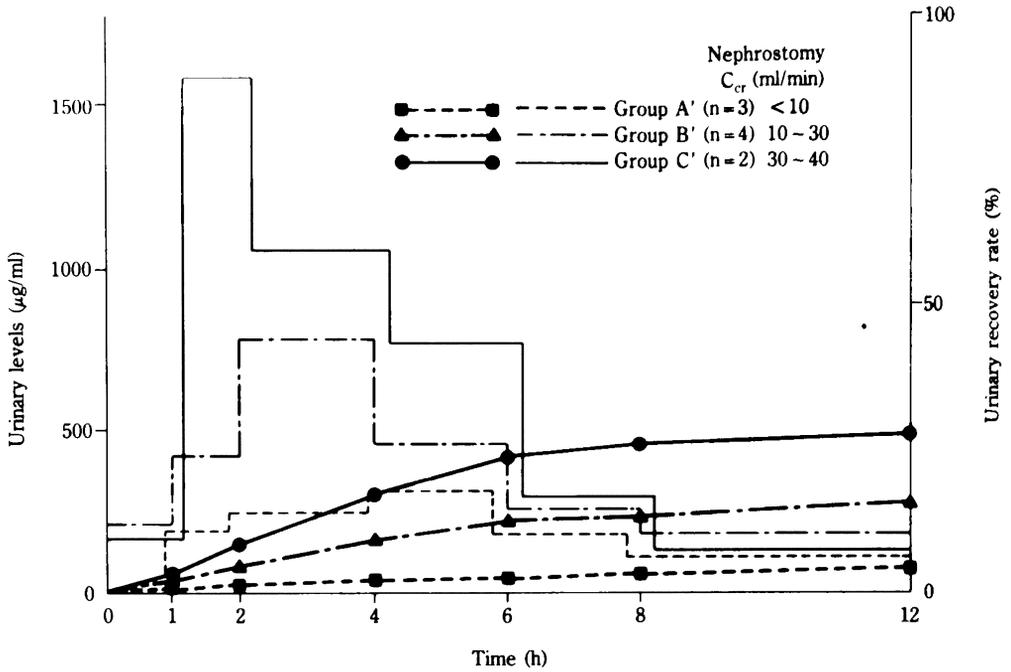


Fig. 3. Urinary excretion of ceftiofime from nephrostomy after intravenous drip infusion of 1 g classified by renal function.

Table 2. Urinary excretion of ceftiofime from nephrostomy after intravenous drip infusion of 1 g classified by renal function

Group (nephrostomy C_{cr} ml/min)	Case no.	Nephrostomy C_{cr} (ml/min)	Urinary levels ($\mu\text{g/ml}$)						Urinary recovery rate (%)					
			0~1 h	1~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	8~12 h	~1 h	~2 h	~4 h	~6 h	~8 h	~12 h
Group A' (<10)	4	2.4	11.8	143	189	160	102	56.8	0	0.2	0.7	1.0	1.2	1.5
	3	3.5	52.5	136	361	592	295	76.1	0.3	0.5	0.9	2.2	2.8	3.4
	6	3.8	95.8	301	179	162	132	180	0.1	1.2	2.0	2.7	3.9	6.1
	average	3.2	53.4	193	243	305	176	104	0.2	0.7	1.2	2.0	2.7	3.6
Group B' (10~30)	5	13.1	7.88	140	379	695	162	128	0	1.4	3.0	6.5	7.1	9.0
	2	13.5	109	734	1080	557	484	332	0.3	2.4	8.0	11.9	15.3	18.9
	7	16.0	525	419	1140	440	262	187	3.0	6.4	12.1	15.6	17.6	19.9
	10	26.9	208	382	246	106	95.9	61.5	2.6	6.1	10.8	12.4	13.6	14.4
	average	17.4	212	419	711	450	250	177	1.5	4.1	8.3	11.4	13.2	15.4
Group C' (30~40)	8	32.9	91.1	908	1150	1260	519	155	0.5	8.7	13.3	20.1	23.4	25.9
	9	37.4	253	2280	972	277	59.3	79.3	0.4	7.7	19.4	25.6	27.0	28.9
	average	35.1	172	1594	1061	769	289	117	0.5	8.2	16.4	22.8	25.2	27.4

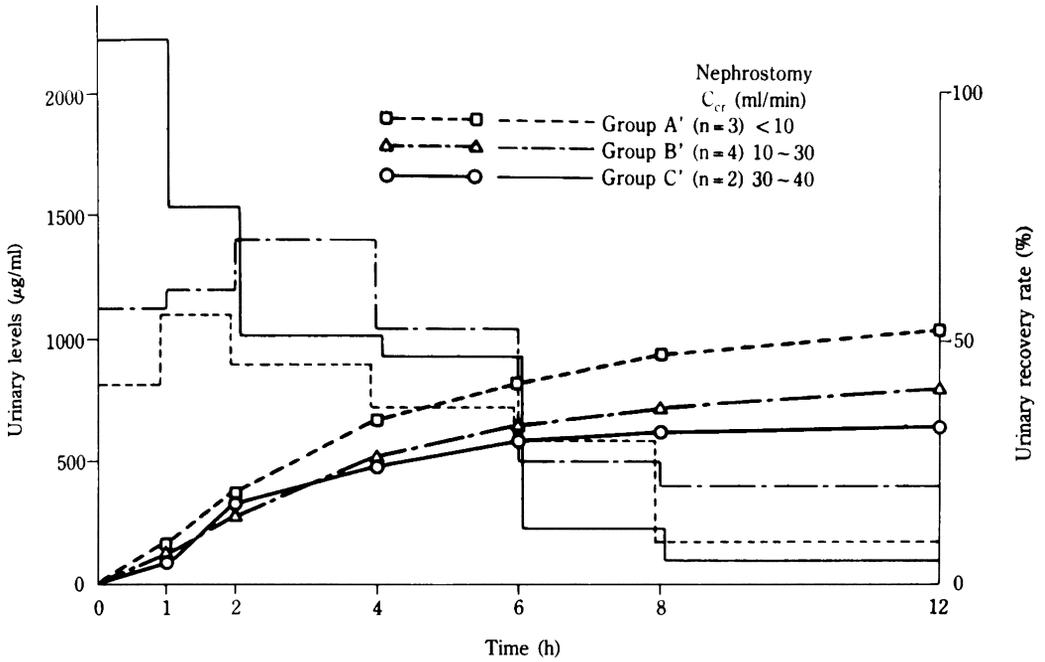


Fig. 4. Urinary excretion of cefpirome from bladder after intravenous drip infusion of 1 g classified by renal function.

Table 3. Urinary excretion of cefpirome from bladder after intravenous drip infusion of 1 g classified by renal function

Group (nephrostomy C_{cr} ml/min)	Case no.	Bladder C_{cr} (ml/min)	Urinary levels ($\mu\text{g/ml}$)						Urinary recovery rate (%)					
			0~1 h	1~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	8~12 h	~1 h	~2 h	~4 h	~6 h	~8 h	~12 h
Group A' (<10)	4	44.6	222	736	788	731	701	324	3.3	21.7	38.3	49.9	53.8	60.2
	3	35.2	349	396	1210	665	516	182	6.4	12.5	27.3	33.9	39.6	49.1
	6	54.7	1890	2170	692	781	551	34.6	11.9	21.2	34.4	38.4	45.6	46.3
	average	44.8	820	1101	897	726	589	180	7.2	18.5	33.3	40.7	46.3	51.9
Group B' (10~30)	5	45.4	449	823	1830	1040	244	228	6.7	14.1	23.3	30.2	33.2	39.6
	2	20.4	1510	3170	1630	1320	972	849	2.9	6.0	17.4	24.0	28.7	33.8
	7	46.5	1800	933	3200	1410	555	399	9.2	19.4	35.4	46.7	51.2	55.6
	10	67.1	733	682	528	402	257	130	8.4	16.5	23.8	26.3	29.1	31.5
	average	44.9	1123	1402	1797	1043	507	402	6.8	14.0	25.0	31.8	35.6	40.1
Group C' (30~40)	8	34.9	1950	1250	1640	1520	402	144	0.4	18.6	22.9	29.0	30.4	31.3
	9	44.4	2490	1800	718	333	71.6	57.9	9.0	17.2	25.0	29.2	31.1	32.8
	average	39.7	2220	1525	1179	927	237	101	4.7	17.9	24.0	29.1	30.8	32.1

Table 4. Total urinary excretion of ceftipime after intravenous drip infusion of 1 g classified by renal function

Group (total C_{cr} ml/min)	Case no.	Total C_{cr} (ml/min)	Urinary levels ($\mu\text{g/ml}$)						Urinary recovery rate (%)					
			0~1 h	1~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h	8~12 h	~1 h	~2 h	~4 h	~6 h	~8 h	~12 h
Group A (20~40)	1	21.0	237	484	854	573	533	189	5.2	10.6	19.7	26.3	29.5	32.3
	2	33.9	664	1375	1396	875	683	514	3.2	8.4	25.5	36.0	44.0	52.8
	3	38.7	280	369	1140	652	482	168	6.7	13.0	28.2	36.1	42.4	52.5
	average	31.2	394	743	1130	700	566	290	5.0	10.6	24.3	32.7	38.5	45.7
Group B (40~60)	4	46.9	191	702	726	676	514	270	3.4	21.9	40.0	50.9	55.0	61.7
	5	58.5	427	464	1168	891	224	193	6.7	15.6	26.3	36.6	40.3	43.6
	6	58.5	1545	1318	596	497	380	85.9	12.1	22.5	36.4	41.2	49.5	52.4
	average	54.6	721	828	830	688	373	183	7.4	20.0	33.9	42.9	48.3	54.3
Group C (>60)	7	62.5	1127	715	2170	925	413	286	12.2	25.8	47.5	62.3	68.7	75.5
	8	67.8	151	1120	1343	1371	476	152	0.9	27.4	36.2	49.1	53.8	57.2
	9	81.8	1864	1997	852	297	65.8	67.7	9.3	24.9	44.4	54.8	58.2	61.7
	10	94.0	459	552	365	191	170	101	10.9	22.6	34.6	38.7	42.8	45.9
	average	76.5	900	1096	1183	696	281	152	8.3	25.2	40.7	51.2	55.9	60.1

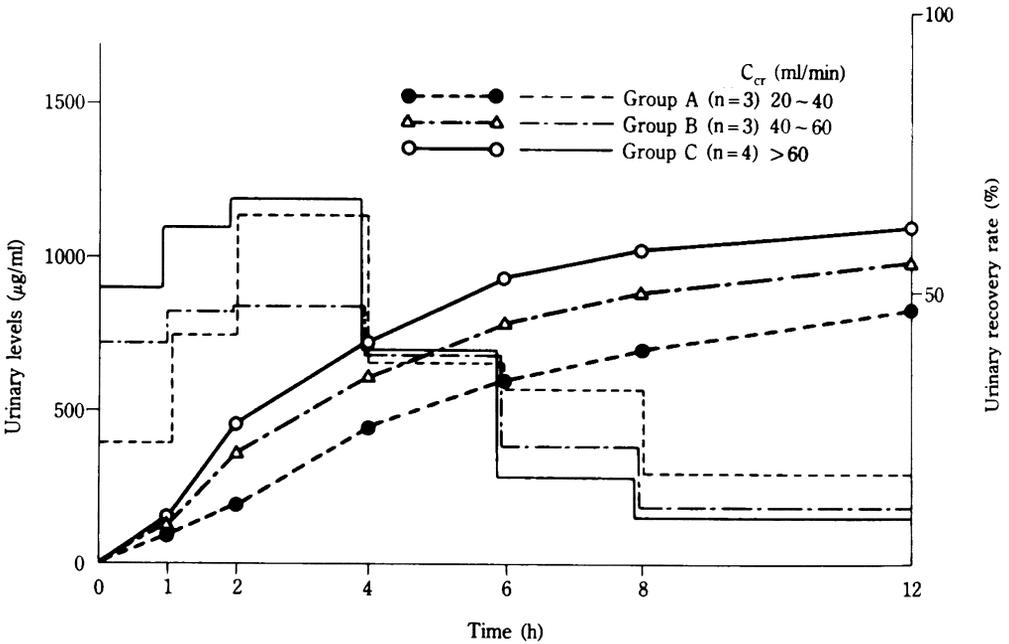


Fig. 5. Total urinary excretion of ceftipime after intravenous drip infusion of 1 g classified by renal function.

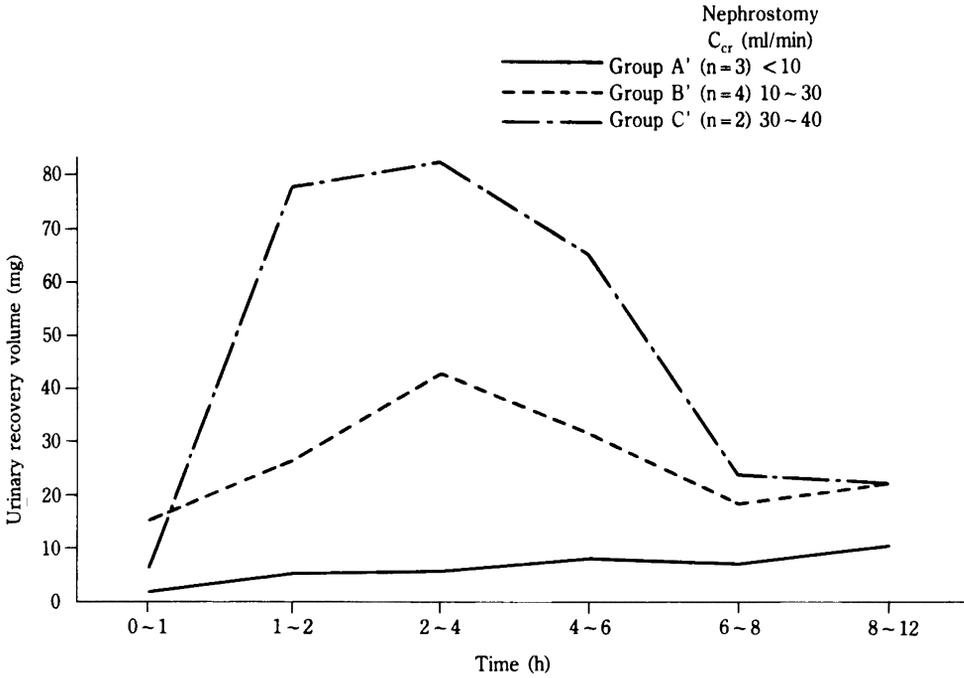


Fig. 6. Urinary recovery volume of ceftiofime from nephrostomy after intravenous drip infusion of 1 g classified by renal function.

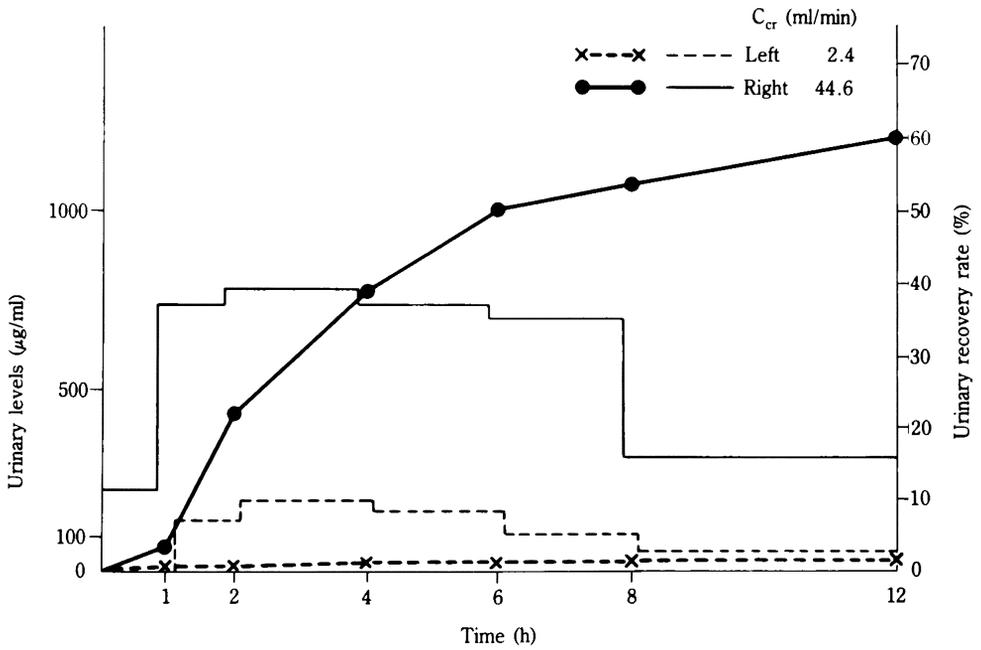


Fig. 7. Case 4, 52y.o., M, left ureteral stone, left hydronephrosis, ceftiofime, 1 g, i.v.d.

Table 5. Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefpirome

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks	
			underlying condition				dose g × /day	route	duration (day)		species	count	MIC	UTI	Dr.			
1	47	M	CCP	chronic renal failure rt-hydronephrosis	+	(rt-nephrostomy)	G-1	0.5 × 2	i.v.d.	5	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	6.25	moderate	good	-	
			++								-							
2	75	M	CCC	prostatic cancer	+	(urethra)	G-1	1.0 × 2	i.v.d.	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸	3.13	moderate	good	-	-
			±								-							
3	78	M	CCC	BPH neurogenic bladder	+	(urethra)	G-1	0.5 × 2	i.v.d.	5	±	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	1.56	moderate	good	-	-
			-								YLO	10 ⁶						
4	69	F	CCP	bladder tumor	+	(uretero-cutaneostomy)	G-1	0.5 × 2	i.v.d.	5	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	12.5	poor	poor	-	-
			±								<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶						
5	54	M	PPI	prostatic cancer post radical prostatectomy	-		G-2	1.0 × 2	i.v.d.	5	+	<i>E. faecium</i>	10 ⁷	>100	poor	poor	-	
			++								<i>E. faecium</i> <i>S. cohnii</i>	10 ⁷						
6	73	M	CCC	BPH	-		G-4	1.0 × 2	i.v.d.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤0.025	excellent	excellent	-	
			-								-							
7	80	M	CCC	BPH neurogenic bladder	+	(urethra)	G-5	0.5 × 2	i.v.d.	5	++	<i>S. warneri</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	0.39 >100	moderate	poor	-	-
			±								YLO	10 ³						
8	64	M	CCC	bladder stone	-		G-6	1.0 × 2	i.v.d.	5	++	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. lwoffii</i>	10 ⁶	12.5 ≤0.05	excellent	excellent	-	
			-								-							
9	50	M	CCP	lt-renal stone post-nephrolithotomy	-		G-6	0.5 × 2	i.v.d.	5	++	<i>S. marcescens</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷	6.25 3.13	poor	fair	-	
			++								<i>P. aeruginosa</i> YLO	10 ³						
10	46	F	CCC	neurogenic bladder	-		G-6	1.0 × 2	i.v.d.	5	++	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	0.025 6.25	moderate	poor	-	
			++								YLO <i>E. faecium</i>	<10 ³						
11	77	M	PPI	prostatic stone	-		G-6	0.5 × 2	i.v.d.	5	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	6.25 6.25	moderate	good	-	
			++								-							
12	18	F	CCP	lt-renal cyst	-			1.0 × 2	i.v.d.	2	+	<i>E. coli</i> <i>P. putida</i> YLO	10 ⁴	≤0.0125 12.5	unknown		transient hot flushes of face redness and itching of neck	
13	61	M	CCP	lt-renal tumor	+	(urethra)		1.0 × 2	i.v.d.	5	++	-			fair	-	GOT ↑ GPT ↑	
			+								YLO							

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

* before treatment
 after treatment

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

Table 6. Overall clinical efficacy of cefpirome in complicated UTI 0.5~1.0 g × 2/day, 5-days' treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		2	1	3	6 (55%)
Decreased					
Replaced		1	1	1	3 (27%)
Unchanged				2	2 (18%)
Effect on pyuria		3 (27%)	2 (18%)	6 (55%)	patient total 11
Excellent		2 (18%)		overall efficacy rate 8/11 (73%)	
Moderate		6			
Poor (including failure)		3			

Table 7. Overall clinical efficacy of cefpirome classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	4 (36%)		3	1	3/4
	group 2 (post-prostatectomy)	1 (9%)			1	0/1
	group 3 (upper UTI)					
	group 4 (lower UTI)	1 (9%)	1			1/1
	sub-total	6 (55%)	1	3	2	4/6
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1 (9%)		1		1/1
	group 6 (no indwelling catheter)	4 (36%)	1	2	1	3/4
	sub-total	5 (45%)	1	3	1	4/5
Total		11 (100%)	2	6	3	8/11 (73%)

Table 8. Relation between MIC and bacteriological response to cefpirome treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 bacteria/ml															Total	
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>S. warneri</i>					1/1											1/1	
<i>E. faecalis</i>									2/2							1/1	3/3
<i>E. faecium</i>																0/1	0/1
<i>E. coli</i>	2/2																2/2
<i>C. freundii</i>								1/1									1/1
<i>K. pneumoniae</i>		1/1															1/1
<i>S. marcescens</i>							1/1		2/2								3/3
<i>P. aeruginosa</i>								1/1	1/1	0/1							2/3
<i>A. lwoffii</i>										1/1							1/1
Total	2/2	1/1			1/1		1/1	2/2	5/5	1/2					1/2		14/16 (88%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

sa各1株計7株であった。MICと細菌学的効果との関係 (Table 8)をみると、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に12株が分布し、これらは全株除菌されていた。他に12.5 $\mu\text{g/ml}$ と、 $> 100 \mu\text{g/ml}$ に2株ずつがみられたがこれらはともに1株ずつ消失していた。

3) 主治医判定による臨床効果 (Table 5)

主治医による臨床効果判定は副作用のため2日間で中止された1例を除く12例に行われた。その結果、著効2、有効1、やや有効2、無効4例で、有効率(著効+有効)は50%であった。

4) 安全性

自他覚的副作用は、13例中1例に顔面紅潮、頸部の発赤、掻痒感がみられた。本例では、投薬を中止し、速やかに副作用症状の消失をみた。臨床検査値の異常変動は1例でGOT(31 \rightarrow 42KU)、GPT(33 \rightarrow 57KU)の軽度かつ一過性の上昇をみた。

Ⅲ. 考 察

注射用セフェム剤がいわゆる第1世代から2, 3世代へと開発されるにつれ、弱毒グラム陰性桿菌に対する抗菌性の改善とともに、グラム陽性菌への抗菌力の低下、なかでもMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)の増加などの問題をもたらした。この事態を踏まえ、グラム陽性菌特にブドウ球菌に感受性を有し、かつ、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に幅広く強い抗菌性を有する注射用セフェム剤の開発が志向されており、その一つとして分子内塩をもついわゆるペタイン構造を有するものが登場してきた。

CPRはこの分子内塩をもつほか、セファロスポリン環7位にメトキシイミノ基とアミノチアゾール基を有する広域スペクトラムの新規セフェム系注射剤である。今回著者らは本剤を基礎的および臨床的に検討する機会を得、その成績を報告した。

基礎的検討としては、結石による尿管閉塞を原因とする水腎(機能障害腎)症例を対象とし、本剤を全身投与した際の機能障害腎の抗菌剤排泄動態を検討した。その結果、分腎機能に応じ、排泄がみられることが明らかとなった。尿管レベルで尿路通過障害がある場合、複雑性の腎盂腎炎が起りやすいが、その感染に対して抗生剤を全身投与した場合、患側からの薬剤排泄が悪く、高い抗菌剤濃度を得られないというジレンマを立証するものといえる。一方、尿路閉塞のない対側健腎の尿中排泄については、患側腎の機能が低いほど、逆に高くなっていった。特にA'群(患側腎のCcr $< 10\text{ml/min}$, Table 3)では3例の平均分腎Ccr 44.8ml/minでその膀胱尿すなわち健腎からのCPR12時間尿中回収率は51.9%であるのに対し、B'群(10 $<$ 腎臓腎のCcr $< 30\text{ml/min}$, Table 3)では4例の平均

分腎Ccr 44.9ml/minとA'群と同等であるが、健腎の12時間尿中回収率は40.1%と、A'群に比し低くなっていた。

腎機能障害時の抗生剤の排泄動態については、慢性腎不全などの両側腎の機能に差がなく総腎機能が低下している場合と、今回のように一側腎機能低下時の排泄動態とに大別される。前者の検討が各種薬剤に関し広く行われているのに対し、後者の検討はきわめて少ない。本剤に関しては、前者の検討として、総腎機能がCcr 6.6, 5.2ml/minの2例での尿中排泄成績が報告されており、いずれも12時間で11.5%, 9.8%の尿中回収率である²⁾。今回の分腎別の成績では、患側腎のCcr 3.5と3.8ml/minの2例の12時間尿中回収率はそれぞれ3.4%, 6.1%と低い。Ccrが同程度であることから、この事実は対側の健常腎から早期に薬剤が排泄され、患側腎では薬剤が十分に到達せず、残された腎機能を十分に発揮しえないことに起因するものと考えられる。このことは、抗菌剤が患側腎へ十分に到達せず、高い尿中濃度が得られないことを示すものであり、腎障害時とくに患側腎機能低下時の抗菌剤投与においては、このことを十分に留意すべきである。尿路閉塞を基礎として惹起されることの多い複雑性尿路感染症の病態に鑑み、今後もさらにこのような検討が必要と考える。

臨床的検討では、1回0.5g又は1gを1日2回5日間、11例に投与し、88%の除菌率を得、総合有効率は73%であった。難治度の高いカテーテル留置の1, 5群あわせて5例のうち有効例は4例と良好な成績であった。今回の検討では、全例1日2回投与であり、1回投与量として0.5gが6例、1gが5例であり、その有効例はともに4例であった。カテーテル留置例は5例中4例が0.5g投与であり、うち3例が有効であった。このことから難治要因をもつ症例でも、起炎菌が感受性菌であれば1回0.5g投与で有効性が期待し得るものと思われる。

今回の基礎的検討である結石による片側腎機能低下に該当するのは症例1および9 (Table 5)の2例であるが、症例1では*Serratia marcescens*が消失し有効、症例9では菌交代で無効となっている。

本剤を投与された13例中、自他覚的副作用発現例および臨床検査値異常変動例がそれぞれ1例みられたが、いずれも1日1g投与例であった。

CPRはその点滴静注投与により、分腎機能に見合った尿中排泄をみる薬剤であること、難治性尿路感染症に対すぐれた効果を示し、安全性にも今回の検討では特に問題はなことが示された。

文 献

- 1) BERTRAM M A, BRUCKNER D A and YOUNG L S: In vitro activity of HR810, a new cephalosporin.

- Antimicrob. Agents Chemother. 26 277 ~ 279, 1984
- 2) 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
- 3) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)Chemotherapy 34: 408-441, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIROME IN UROLOGY

SOICHI ARAKAWA, TOSHIO IMAI, SHINSUKE TAKAGI, MASAYUKI KUWAYAMA, MASUO YAMASHITA, HIROSHI MAEDA,
OSAMU MATSUMOTO and SADA O KAMIDONO
Department of Urology, School of Medicine, Kobe University,
7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

NOBUO KATAOKA
Department of Urology, Nishiwaki City Hospital

HIDEO OSHIMA and HITOSHI NAGATA
Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital

MASUYOSHI HARADA
Department of Urology, Shinsuma Hospital

We performed pharmacokinetic and clinical studies on cefpirome (CPR), a new injectable cephem antibiotic.

1. Pharmacokinetics

CPR was administered to 10 patients with percutaneous nephrostomy in hemilateral kidney obstructed by ureteral stones. The kinetics of the drug were investigated after intravenous drip infusion of 1 g for 1 h.

With the diminution of total renal function, the blood concentration of the drug was prolonged and the AUC increased. The concentration and excretion of both nephrostomy and bladder urine were in parallel with the divided creatinine clearance (Ccr). Reflecting the fact that the Ccr of the nephrostomy was lower than that of the other side, both the concentration and the excretion of the drug in the former were low.

The mean excretion rate was 45.7% in patients with a total Ccr of 20-40 ml/min, 54.3% in 40-60 ml/min and 60.1% in > 60 ml/min.

2. Clinical evaluation

CPR was administered to 13 patients with complicated urinary tract infection at a single dose of 0.5 g or 1 g, twice daily (morning and evening) by intravenous drip infusion for 5 days. The overall clinical efficacy was excellent in 2 patients, moderate in 6 and poor in 3, and the overall efficacy rate was 73% by the criteria of the Japanese UTI Committee. The bacterial elimination rate was 88% (14/16).

As to side-effects, facial redness was observed in one patient. Slight elevation of transaminase was observed in another as an abnormal laboratory findings.