

複雑性尿路感染症に対するCefpiromeの基礎的・臨床的検討

山田大介・宇笠 智・西谷嘉夫・早田俊司・津川昌也

公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科教室*

(主任：大森弘之教授)

近藤捷嘉

岡山日赤病院泌尿器科

難波克一

岡山市立市民病院泌尿器科

片山泰弘

玉野市立市民病院泌尿器科

赤枝輝明

津山中央病院泌尿器科

複雑性尿路感染症に対するcefpirome(CPR)の有用性を基礎的並びに臨床的に検討した。

1. 尿路感染症由来の教室保存株14菌種213株に対する本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、同系薬剤であるcefoperazone(CPZ), latamoxef(LMOX), ceftadizime(CAZ)と比較検討した。本剤は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* に対しては強い抗菌力を示した。また, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては若干抗菌力が劣るものの, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* には比較的良好的な抗菌力を有していた。

2. 健常成人4名を対象として本剤0.5 gまたは1 gを60分にて単回点滴静注し、本剤の体内動態、尿中濃度および尿中回収率をCAZを対照に検討した。その結果、本剤0.5g, 1.0g及びCAZ 1.0gのC_{max}はそれぞれ24.3 μg/ml, 53.0 μg/ml, 53.7 μg/ml, T_{1/2}は1.69h, 1.69h, 1.71hであった。また、9時間までの尿中回収率は69.1%, 63.3%, 76.8%であり、本剤は投与開始より9時間まで充分高い血中濃度および尿中濃度を示した。

3. 複雑性尿路感染症29例を対象に、本剤を1回1gまたは0.5g、朝夕2回点滴静注で、5日間連続投与した。UTI薬効評価基準に合致せず除外した8例を除いた21例についてUTI薬効評価基準にしたがい効果判定した結果、有効率は76.2%であった。細菌学的効果を見ると、32株中28株が消失(87.5%)し、良好な除菌効果を示した。又、自覚的副作用は1例も認めなかった。臨床検査値異常としては、投与中にGOT, GPTの上昇を1例に認めたのみで臨床問題となるものはなかった。

Key words : Cefpirome, 抗菌力, 体内動態, 臨床的検討

新しく開発されたcephalosporinの注射用抗生物質であるcefpirome(CPR)はcephem系抗生物質の中でも抗菌スペクトルがグラム陽性、グラム陰性菌にわたり広域であり、なかでも *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* に対する抗菌力が強く、腸内細菌群やブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対しても、強

い抗菌力を示すとされている。またヒト静脈内投与により高い血中濃度が得られ、その半減期は90~100分であり、体内で代謝を受けることなく未変化のまま大部分が尿中に排泄されることが特徴である¹⁾。

今回、我々は本剤を複雑性尿路感染症に対して使用する機会を得たので若干の基礎的検討と併せて、その臨床

* 〒700 岡山市鹿田町2-5-1

成績を報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 対象と方法

尿路感染症由来の教室保存株 *S. epidermidis* 9株, *E. faecalis* 10株, *Escherichia coli* 30株, *Klebsiella pneumoniae* 20株, *Enterobacter aerogenes* 6株, *Klebsiella oxytoca* 10株, *Enterobacter cloacae* 13株, *Citrobacter freundii* 19株, *Proteus mirabilis* 20株, *Proteus vulgaris* 10株, *Morganella morganii* 10株, *Serratia marcescens* 19株, *Pseudomonas aeruginosa* 23株, *Pseudomonas putida* 10株 および標準株 *E. coli* KP, *E. coli* ATCC 27166, *E. coli* NIHJIC-2, *P. mirabilis* TH-4の14菌種213株に対する本剤およびceftadizime (CAZ), latamoxef (LMOX), cefoperazone (CPZ)の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、比較検討した。MICの測定は日本化学療法学会標準法に従い、培地にModified Mueller Hinton Ager(ニッスイ)を用いた寒天平板希釈法²⁾で行ない、接種菌量は 10^6 cells/mlとした。

2) 結果

Table 1に本剤及び比較薬剤の各種細菌に対するMICのrange, MIC₅₀, MIC₉₀を示した。グラム陽性菌のうち *S. epidermidis* 9株では、本剤のMIC₅₀, MIC₉₀値は、それぞれ0.78 μ g/ml, 25 μ g/mlであり比較薬剤の中で最も優れた抗菌力を示した。*E. faecalis* 10株でも、他のcephem系薬剤よりも強い抗菌力を示した。*E. coli* 30株ではMIC₉₀は0.1 μ g/ml以下であり、比較薬剤中最も優れた抗菌力を示した。*C. freundii* 19株ではMIC₉₀が3.13 μ g/mlと他剤のMIC₉₀が100 μ g/mlか、それ以上なのに比べ優れた抗菌力を示した。*K. oxytoca* 10株では、本剤に対するMICは全株0.1 μ g/ml以下に存在し、比較薬剤に比べても、最も優れた抗菌力を示した。*K. pneumoniae* 20株では、全株12.5 μ g/ml以下で阻止され、MIC₉₀は0.78 μ g/mlであり比較薬剤よりも優れた抗菌力を示した。*E. cloacae* 13株では3.13 μ g/ml以下で全株阻止され、比較薬剤より優れた抗菌力を示した。*E. aerogenes* 6株ではMIC₅₀, MIC₉₀値はそれぞれ0.20 μ g/ml, 12.5 μ g/mlと比較薬剤より優れていた。*S. marcescens* 19株では、MIC₅₀は、1.56 μ g/mlでCAZとほぼ同等であり、MIC₉₀は6.25 μ g/mlと比較薬剤のなかで最も優れていた。*P. mirabilis* 20株では、本剤に対するMICは全株0.2 μ g/mlに存在し優れた抗菌力を示した。*P. vulgaris* 10株では、MIC₉₀は0.39 μ g/mlを示し、LMOXには若干劣るものの、CPZ, CAZより優れていた。

M. morganii 10株では0.78 μ g/ml以下で全株発育が阻止され、MIC₉₀は0.39 μ g/mlでLMOXには若干劣るものの、

他の比較薬剤に比べ優れていた。*P. putida* 10株では、本剤はCAZとほぼ同等、他剤に比してはより優れた抗菌力を有していた。*P. aeruginosa* 20株では、1.56~100 μ g/mlに幅広く分布しそのMIC₅₀は12.5 μ g/mlで、CAZに比べ劣るものの、CPZとほぼ同等であり、LMOXよりは優れていた。

2. 体内動態

1) 対象と方法

自由意志により参加し、事前の検診にて臨床検査値等に異常を認めなかった成人男子4名を対象とした。試験方法は本剤0.5g, 1.0gおよびCAZ 1.0gを同一被検者に1週間おきに60分単回点滴静注し、本剤の体内動態をCAZと比較検討した。血中濃度は投与前、投与終了後、0, 15分, 30分, 1, 2, 4, 6, 8時間後に採血し、血液を-20℃で保存し濃度測定に供した。尿中濃度は、点滴開始~点滴終了時、点滴終了後0~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~8時間に採尿し、その尿量を測定の上、一部を-20℃に保存し濃度測定に供した。濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とするbioassay(ディスク法)にて行ない、また、同一検体を指定の前処理および条件によりHPLC法でも測定した¹⁾。測定結果をもとにtwo compartment modelを用いて、Pharmacokinetic parameterを算出した。

2) 結果

以下、HPLC法の測定結果を中心に述べる。

(1) 血中濃度およびPharmacokinetic parameter

各薬剤群での血中濃度の平均値をTable 2-1, 血中濃度推移をFig. 1-1に、また、これらの結果をもとに算出したPharmacokinetic parameterをTable 2-2に示した。

血中濃度半減期($T_{1/2}$)は、本剤1.0g投与の場合、1.69時間、0.5g投与の場合、1.69時間であった。また、CAZ 1.0g投与では1.71時間であった。最高血中濃度(C_{max})はそれぞれ53.0 μ g/ml, 24.3 μ g/ml, 53.7 μ g/ml, また、AUCはそれぞれ111 μ g·h/ml, 50.3 μ g·h/ml, 110 μ g·h/mlであった。以上の成績より、本剤の血清中濃度半減期($T_{1/2}$), C_{max} , AUCはCAZの場合とほぼ同等と考えられた。

(2) 尿中排泄

被験薬投与後の尿中濃度と尿中回収率をTable 2-3, Fig. 1-2に示す。本剤1.0g, 0.5g, およびCAZ 1.0gの投与開始後9時間の尿中回収率はそれぞれ63.3%, 69.1%, 76.8%であり、本剤1.0gに比べCAZは有意($P < 0.05$)に高かった。また、尿中濃度は投与1~2時間値が最も高く、その後漸減したが7~9時間値においてもそれぞれ171.5 μ g/ml, 187.8 μ g/ml, 256.8 μ g/mlと高い尿中濃度が認められた。

Table 1. *In vitro* antibacterial activity of cefpirome against clinical isolates

Test organism (no. of strains)	Anti- biotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>S. epidermidis</i> (9)	CPR	0.2 - 25	0.78	25
	CAZ	1.56 - >100	6.25	>100
	LMOX	6.25 - >100	12.5	>100
	CPZ	0.78 - 50	1.56	50
<i>E. faecalis</i> (10)	CPR	3.13 - >100	12.5	>100
	CAZ	12.5 - >100	>100	>100
	LMOX	100 - >100	>100	>100
	CPZ	6.25 - >100	25	>100
<i>E. coli</i> (30)	CPR	0.025 - 25	≤ 0.10	≤ 0.1
	CAZ	0.05 - >100	0.20	0.39
	LMOX	0.05 - >100	≤ 0.10	0.20
	CPZ	0.025 - 12.5	0.20	0.78
<i>C. freundii</i> (19)	CPR	0.025 - >100	0.39	3.13
	CAZ	0.20 - >100	6.25	>100
	LMOX	0.05 - >100	3.13	>100
	CPZ	0.39 - >100	3.13	100
<i>K. oxytoca</i> (10)	CPR	0.025 - 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
	CAZ	0.025 - 0.39	≤ 0.10	0.39
	LMOX	0.05 - 0.20	0.10	0.20
	CPZ	0.10 - 1.56	0.39	0.78
<i>K. pneumoniae</i> (20)	CPR	0.025 - 12.5	≤ 0.10	0.78
	CAZ	0.10 - 100	0.20	3.13
	LMOX	0.05 - 100	0.10	12.5
	CPZ	0.05 - 25	0.39	6.25
<i>E. cloacae</i> (13)	CPR	0.05 - 3.13	0.39	3.13
	CAZ	0.20 - 100	25	50
	LMOX	0.05 - >100	6.25	25
	CPZ	0.1 - 50	25	50
<i>E. aerogenes</i> (6)	CPR	0.05 - 12.5	0.20	12.5
	CAZ	0.39 - 50	1.56	50
	LMOX	0.10 - >100	0.78	>100
	CPZ	0.20 - 25	6.25	25
<i>S. marcescens</i> (19)	CPR	0.1 - 25	1.56	6.25
	CAZ	0.39 - 100	1.56	50
	LMOX	0.2 - >100	>100	>100
	CPZ	1.56 - >100	50	>100
<i>P. mirabilis</i> (20)	CPR	0.05 - 0.2	≤ 0.10	≤ 0.10
	CAZ	0.025 - 12.5	≤ 0.10	0.20
	LMOX	0.05 - 0.39	0.20	0.20
	CPZ	0.39 - 3.13	0.78	1.56
<i>P. vulgaris</i> (10)	CPR	0.025 - 0.78	0.20	0.39
	CAZ	0.025 - 3.13	≤ 0.10	0.78
	LMOX	0.1 - 0.2	0.20	0.20
	CPZ	0.39 - 6.25	0.78	3.13
<i>M. morgani</i> (10)	CPR	0.05 - 0.78	0.20	0.39
	CAZ	0.025 - 3.13	1.56	3.13
	LMOX	0.05 - 0.2	≤ 0.10	0.20
	CPZ	0.78 - 12.5	3.13	12.5
<i>P. putida</i> (10)	CPR	0.025 - 25	1.56	12.5
	CAZ	0.10 - 6.25	3.13	6.25
	LMOX	0.05 - >100	50	>100
	CPZ	0.10 - >100	12.5	50
<i>P. aeruginosa</i> (23)	CPR	1.56 - 100	12.5	50
	CAZ	0.78 - >100	3.13	25
	LMOX	0.025 - >100	50	>100
	CPZ	1.56 - 100	12.5	>100

CPR: cefpirome, CAZ: ceftazidime, LMOX: latamoxef, CPZ: cefoperazone, inoculum size: 10^6 CFU/ml

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

対象は昭和62年9月から昭和63年3月までに、岡山大学医学部泌尿器科及びその関連病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症29例で、男27名、女2名、年齢は17~88歳、平均66.0歳であった。なお、各症例の詳細はTable 3-1, 3-2に示した。

本剤の投与方法は1回1g又は0.5gを100~500mlに溶解し、1日2回朝夕、30~60分で点滴静注した。投与期間は5日間連続とした。

臨床効果の判定は主治医及びUTI薬効評価基準²⁾により行なったが、後者に関しては脱落例、除外例が8例あり29例中21例を対象とした。

2. 臨床成績

投薬症例29例についての、主治医による判定では著効4例、有効18例、やや有効2例、無効5例で有効率(有効以上)は75.9%であった。UTI薬効基準に合致した21症例での総合臨床効果判定は著効4例(19.0%)、有効12例(57.2%)、無効5例(23.8%)で有効率は76.2%(16/21)であった(Table 3-3)。

疾患病態群別にみると、単独感染群13例では著効3例、有効6例、無効4例で有効率69.2%であり、複数菌感染群8例では著効1例、有効6例、無効1例で、有効率87.5%であった。また、カテーテル留置群10例の有効率は、70.0%、カテーテル非留置群11例の有効率は81.8%であった(Table 3-4)。

Table 2-1. Blood levels of cefpirome and ceftazidime (n=4, CPR 0.5 g, 1.0 g, CAZ 1.0 g i.d. 60 min)

Drug	Dosage	Blood level (μg/ml)									T1/2 (β) (h)
		B*	1	1+1/4	1+1/2	2	3	5	7	9 (h)	
CPR	0.5 g	0	24.3 ± 3.1	15.8 ± 0.6	13.5 ± 0.5	9.6 ± 0.9	5.7 ± 0.3	2.1 ± 0.6	1.3 ± 0.3	0.7 ± 0.2	1.69 ± 0.15
	1.0 g	0	53.0 ± 2.9	37.9 ± 4.1	30.7 ± 3.3	22.5 ± 1.2	12.4 ± 0.8	5.2 ± 0.8	2.4 ± 0.5	1.2 ± 0.3	1.69 ± 0.10
CAZ	1.0 g	0	53.7 ± 10.0	37.3 ± 5.8	28.6 ± 4.8	19.8 ± 2.8	12.2 ± 0.8	5.7 ± 0.7	2.3 ± 0.6	1.1 ± 0.4	1.71 ± 0.19

CPR: cefpirome CAZ: ceftazidime *before (Mean ± SD)

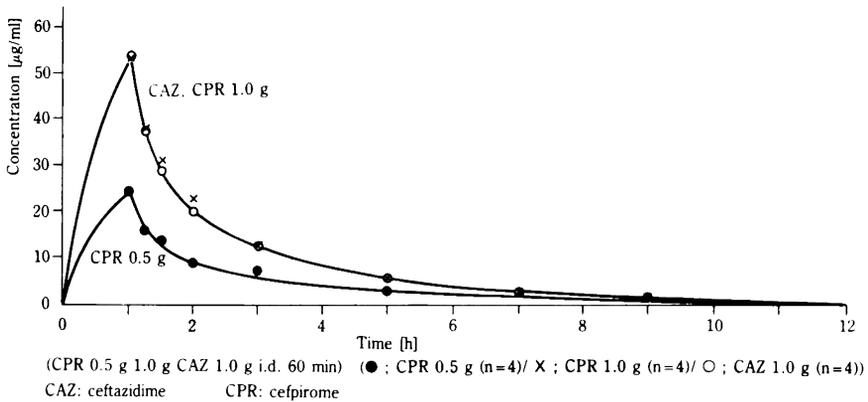


Fig. 1-1. Blood levels of cefpirome and ceftazidime.

Table 2-2. Pharmacokinetic parameters of cefpirome and ceftazidime (n=4 CPR 0.5 g 1.0 g CAZ 1.0 g i.d. 60 min)

Drug	Dosage	C _{max} (μg/ml)	T1/2 (h)	AUC _{0-∞} (μg · h/ml)
CPR	0.5 g	24.3 ± 3.1	1.69 ± 0.15	50.3 ± 5.0
	1.0 g	53.0 ± 2.9	1.69 ± 0.10	111.4 ± 6.6
CAZ	1.0 g	53.7 ± 10.0	1.71 ± 0.19	110.0 ± 14.4

(Mean ± SD)

3. 細菌学的効果

本剤投与前に尿中より分離された菌株は32株であり、グラム陽性菌11株、グラム陰性菌21株であった(Table 3-5)。

本剤投与にて、グラム陽性菌では*S. aureus* 1株、*Enterococcus faecium* 1株が存続したが、*Staphylococcus haemolyticus* 1株、*Staphylococcus simulans* 1株、*E. faecalis* 6株、*Aerococcus viridans* 1株はすべて消失した。

グラム陰性菌では*P. aeruginosa* 3株中2株が存続したが、*E. coli* 4株、*E. cloacae* 1株、*K. pneumoniae* 1株、*S. marcescens* 3株、*P. mirabilis* 1株、*Pseudomonas cepacia* 1株、*Acinetobacter calcoaceticus* 3株、*Alcaligenes* 1株、*Alcaligenes faecalis* 1株、*Flavobacterium indologenes* 1株、その他のNF-GNR 1株はすべて消失した。

グラム陽性菌での消失率は81.8% (9/11)、グラム陰性菌では90.5% (19/21)であり、全体では87.5%

(28/32)の消失率であった。

細菌学的効果とCPRのMICとの関連性について、接種菌量 10^8 cells/mlの場合をTable 3-5に示したが、除菌効果が高いためか明らかな相関は認めなかった。なお、今回は示さなかったが接種菌量を 10^6 cells/mlとした場合も同様の結果であった。

投与後出現菌は、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*E. faecium*、*E. faecalis*の各1株、およびYLO 3株の計7株であった。

4. 副作用

本剤投与による自覚的副作用は認められなかった。

臨床検査値の異常としては症例28において本剤投与後にGOT、GPTがそれぞれ27から45、32から57と上昇し、本剤との因果関係は「あり」としたが、軽度であり特に臨床問題となるものでは無かった。

Ⅲ. 考 察

CPRはヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成、開発

Table 2-3. Urinary excretion of ceftiprome and ceftazidime (n=4 CPR 0.5 g, 1.0 g CAZ 1.0 g i.d. 60 min)

Drug	Urinary concentration (μg/ml)						Urinary recovery rate 0-9 h (%)
	0-1	1-2	2-3	3-5	5-7	7-9 (h)	
CPR 0.5 g	1457.0 ± 692.5	1947.5 ± 635.8	903.8 ± 313.7	566.3 ± 155.3	323.0 ± 136.2	187.8 ± 50.8	69.1 ± 7.3
CPR 1.0 g	3832.5 ± 1962.9	4965.0 ± 1407.8	2810.0 ± 995.9	1646.8 ± 863.0	756.5 ± 716.5	171.5 ± 97.9	63.3 ± 6.8
CAZ 1.0 g	4435.0 ± 1340.0	4447.5 ± 2786.7	2396.3 ± 1551.0	112.8 ± 754.3	739.5 ± 280.9	256.8 ± 238.0	76.8 ± 3.1

CPR: ceftiprome CAZ: ceftazidime *P<0.05

(Mean ±SD)

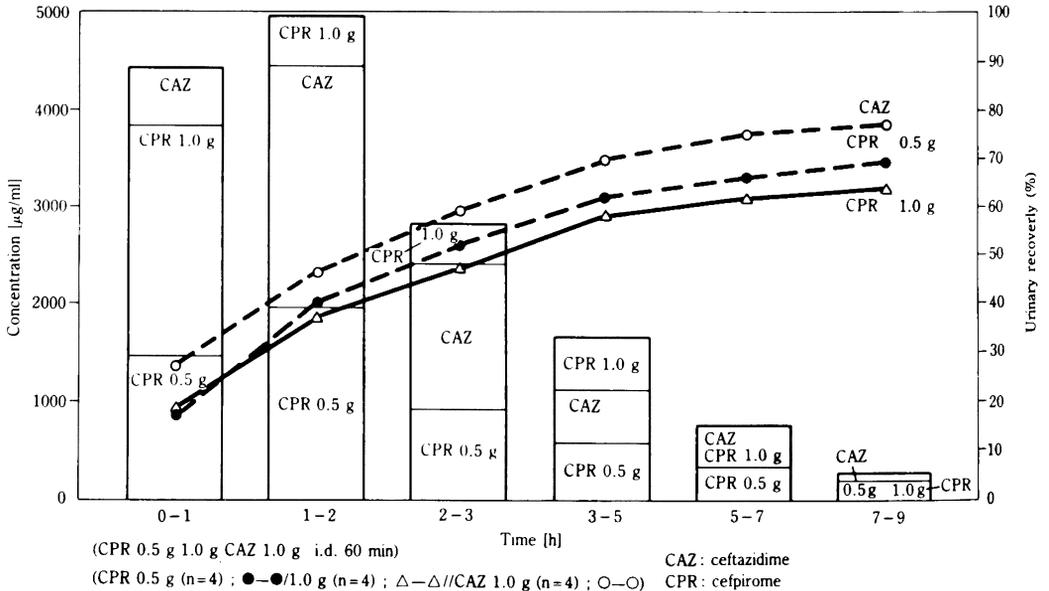


Fig. 1-2. Urinary excretion of ceftiprome and ceftazidime.

Table 3-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefpirome

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis		Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria*		MIC*		Evaluation**		Advance reactive
			underlying disease				dose (g × /days)	duration (days)		species	count	10 ⁶	10 ⁸	UTI	Dr.	
1	72	M	CCP	bladder tumor (cystectomy & ureterocutaneostomy)	+	G-1	1.0 g × 2	5	##	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	6.25	12.5	moderate	good	(—)
			—						YLO	10 ⁴						
2	69	M	CCC	BPH	+	G-1	1.0 g × 2	5	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵			moderate	good	(—)
			+						—	—						
3	79	M	CCC	BPH	+	G-1	1.0 g × 2	7	##	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	3.13	12.5	excellent	excellent	(—)
			—						—	—						
4	74	M	CCC	BPH	+	G-1	0.5 g × 2	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	0.2	poor	fair	(—)
			##						YLO	10 ⁶						
5	75	M	CCC	bladder stone.	+	G-1	1.0 g × 2	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	25	50	poor	good	(—)
			++						<i>P. aeruginosa</i>	10 ³						
6	65	M	CCC	(post-prostatectomy)	—	G-2	1.0 g × 2	5	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	≤ 0.025	0.05	moderate	good	(—)
			±						—	—						
7	66	M	CCC	BPH (post-prostatectomy)	—	G-2	0.5 g × 2	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	3.13	12.5	excellent	excellent	(—)
			—						—	—						
8	74	M	CCP	bil. renal stones	—	G-3	1.0 g × 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	6.25	25	moderate	good	(—)
			+						—	—						
9	17	F	CCP	rt-hydronephrosis (rt-ureterovesicostomy)	—	G-3	1.0 g × 2	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.05	≤ 0.05	moderate	good	(—)
			##						—	—						
10	76	M	CCC	neurogenic bladder (TUR-BN)	—	G-4	0.5 g × 2	5	++	<i>E. faecium</i>	10 ⁵	>100	>100	poor	poor	(—)
			++						<i>E. faecium</i>	10 ⁵						
11	57	M	CCC	urethral stricture	—	G-4	1.0 g × 2	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.025	0.05	moderate	good	(—)
			±						<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ³ 10 ³ 10 ³						
12	88	M	CCC	prostatic cancer	—	G-4	0.5 g × 2	5	++	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁵	1.56	1.56	poor	poor	(—)
			+						<i>E. faecium</i> YLO	10 ⁶ 10 ⁶						
13	71	M	CCC	BPH	—	G-4	1.0 g × 2	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤ 0.025	≤ 0.025	excellent	excellent	(—)
			—						—	—						
14	76	M	CCC	bladder stone (vesicolithotomy)	+	G-5	0.5 g × 2	5	++	<i>A. faecalis</i> <i>S. marcescens</i> <i>Alcaligenes</i> spp. unidentified NF-GNR	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	25 3.13 25 25	50 3.13 50 25	moderate	good	(—)
			+						—							
15	72	M	CCP	neurogenic bladder & bil. VUR	+	G-5	0.5 g × 2	5	##	<i>P. cepacia</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁵ 10 ⁵	1.56	3.13	moderate	good	(—)
			±						<i>S. aureus</i>	10 ²						

* before treatment after treatment ** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee Dr.: Dr's evaluation CCC: chronic complicated cystitis
 BPH: benign prostatic hypertrophy CCP: chronic complicated pyelonephritis
 YLO: yeast-like organisms TUR-P: transurethral resection of the prostate
 TUR-BN: transurethral resection of the bladder neck VUR: vesicoureteral reflux
 NF-GNR: glucose non-fermentative Gram-negative rods

Table 3-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefpirome

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis		Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		MIC*		Evaluation**		Advance reactive
			underlying disease				dose (g × /days)	duration days		species	count	10 ⁶	10 ⁸	UTI	Dr.	
16	51	M	CCP	bil. renal stone (Rt-PNL)	+	G-5	1.0 g × 2	6	++	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	25 3.13	50 6.25	poor	poor	(-)
			++						<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷						
17	67	M	CCC	bladder tumor	+	G-5	1.0 g × 2	5	++	<i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	3.13 0.10	12.5	moderate	good	(-)
			+						—	—						
18	66	M	CCC	BPH (post-prostatectomy)	—	G-6	0.5 g × 2	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>A. viridans</i>	10 ⁷ 10 ⁷	1.56 0.78	6.25	moderate	good	(-)
			±						—	—						
19	79	M	CCC	BPH (post-prostatectomy)	+	G-5	0.5 g × 2	6	++	<i>E. faecalis</i> <i>S. simulans</i>	10 ⁸ 10 ⁵	1.56 100	12.5 100<	moderate	good	(-)
			#						—							
20	66	M	CCC	BPH (post-prostatectomy)	—	G-6	0.5 g × 2	5	++	<i>E. faecalis</i> <i>F. indologenes</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	6.25 100 6.25	12.5 >100 25	moderate	good	(-)
			++						—							
21	66	M	CCC	BPH	—	G-6	1.0 g × 2	6	#	<i>S. haemolyticus</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.39 0.78	0.39 1.56	excellent	excellent	(-)
			—						—							
22	78	M	CCC	bladder tumor	—		1.0 g × 2	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>Staphylococcus</i> spp	10 ² 10 ⁹				good	(-)
			±						—							
23	69	M	CCC	bladder tumor	—		0.5 g × 2	5	±						fair	(-)
			±													
24	73	M	CCC	(post-prostatectomy)	+		0.5 g × 2	5	++	<i>E. faecalis</i>	—				poor	(-)
			++						<i>S. epidermidis</i>	—						
25	39	M	CCC	bladder tumor	—		1.0 g × 2	6	++	<i>S. epidermidis</i>	—				good	(-)
			+						<i>C. albicans</i>	—						
26	76	M	CCC	bladder tumor	+		1.0 g × 2	5	—	<i>S. haemolyticus</i>	<10 ³	100<	100<		good	(-)
			++						—							
27	59	M	CCC	BPH	+		1.0 g × 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ²				poor	(-)
			++						<i>P. aeruginosa</i>	10 ³						
28	64	M	CCC	BPH (post-prostatectomy)	—		1.0 g × 2	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ² 10 ²				good	GOT (27-45) GPT (32-57)
			±						—							
29	38	F	CCP	renal & ureteri stone	+		1.0 g × 2	5	+	—	—				good	(-)
			—						<i>E. faecalis</i>	—						

* before treatment
after treatment

** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
BPH: benign prostatic hypertrophy
PNL: percutaneous nephrolithotripsy
TUR-P: transurethral resection of the prostate
TUR-BT: transurethral resection of the bladder tumor

Dr.: Dr's evaluation
CCC: chronic complicated cystitis
CCP: chronic complicated pyelonephritis

された新規の注射用cephalosporin系の抗生物質である。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌にまで及ぶ広い抗菌スペクトルを有し、*Pseudomonas*属を始めとするブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、ならびに*Serratia*に対し強い抗菌力を示すとともに、いわゆる第二世代、第三世代に属するcephem系薬剤の抗菌力が一般的に弱いとされる、*E. faecalis*, *Staphylococcus*などグラム陽性菌にも強い抗菌力を有する¹⁾。従って、複雑性尿路感染症において、近年主として分離される⁴⁾これらの菌種に対し、優れた抗菌力を持つとされる本剤は、尿路感染症の治療に際し高い有用性が期待される。

今回行った教室保存株に対する抗菌力の検討では、*P. aeruginosa* 23株でもMIC₅₀は12.5 µg/mlであり、100 µg/ml以上の耐性を示した株は1株のみであった。*S. marcescens* 19株のMIC₅₀は1.56 µg/ml、MIC₉₀でも6.25 µg/mlと優れた抗菌力を示した。*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*属のMIC₉₀は、0.1~0.78 µg/mlと良好な抗菌力を示した。*E. faecalis*ではMIC₅₀は12.5 µg/mlであったが、3株(30.0%)は100 µg/ml以上の耐性株であった。*S.*

*epidermidis*においては9株中8株が0.78 µg/ml以下に分布し、1株のみ25 µg/mlを示した。この様に今回の検討で、本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで広く優れた抗菌力を有する事が確認された。

また、健康成人を対象とした本剤0.5g及び1.0g投与時の体内動態の検討にて、高い血中濃度および十分な尿中濃度が得られる事も確認された。従って、先の抗菌力の検討結果と合せ、本剤1回0.5g~1.0g、朝夕2回の点滴静注で複雑性尿路感染症に対し十分な臨床効果が期待できると考えられた。

臨床成績では、本剤の抗菌力の強さを反映して、総合有効率は76.2%(16/21)と同一基準で効果判定を行なった従来の薬剤に比して、CAZ⁵⁾の80.0%(36/45)には若干劣るものの、CTX⁶⁾の63.3%(19/30)、LMOX⁷⁾の75.0%(21/25)、CDZM⁸⁾の70.4%(19/27)等に比べ若干優れる成績であった。CAZに比べ成績が劣ったのは1回0.5g、1日2回投与症例が総症例の42.9%(9/21)を占め、投与量がCAZより少量であった事も一因と思われる。しかしいずれにせよ、複雑性尿路感染症を対象とした検

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

Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy in bacteriuria
Eliminated		4	1	8	13 (61.9%)
Decreased			1		1 (4.8%)
Replaced		1	1	2	4 (19.0%)
Unchanged				3	3 (14.3%)
Efficacy in pyuria		5 (23.8)	3 (14.3)	13 (61.9)	patient total 21
	Excellent		4	overall efficacy rate 16/21 (76.2%)	
	Moderate		12		
	Poor (including failure)		5		

Table 3-4. 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 (no indwelling catheter)	5 (23.8%)	1	2	2	60.0%
	group 2 (post-prostatectomy)	2 (9.5%)	1	1		100.0%
	group 3 (upper UTI)	2 (9.5%)		2		100.0%
	group 4 (lower UTI)	4 (19.1%)	1	1	2	50.0%
	sub-total	13 (61.9%)	3	6	4	69.2%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	5 (23.8%)		4	1	80.0%
	group 6 (no indwelling catheter)	3 (14.3%)	1	2		100.0%
	sub-total	8 (38.1%)	1	6	1	87.5%
Total		21 (100.0%)	4	12	5	76.2%

Table 3-5. Relation between MIC and bacteriological response in cefpirome treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 Cell/ml												Total
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 \geq	Not done	
<i>S. aureus</i>					0/1								0/1
<i>S. haemoliticus</i>			1/1										1/1
<i>S. simulans</i>											1/1		1/1
<i>E. faecalis</i>					2/2	3/3	1/1						6/6
<i>E. faecium</i>											0/1		0/1
<i>E. coli</i>	4/4												4/4
<i>E. cloacae</i>							1/1						1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1/1												1/1
<i>S. marcescens</i>						1/1			1/1			1/1	3/3
<i>P. mirabilis</i>	1/1												1/1
<i>P. cepacia</i>												1/1	1/1
<i>P. aeruginosa</i>						0/1	1/1		0/1				1/3
<i>A. calcoaceticus</i>				1/1	1/1		1/1						3/3
<i>A. faecalis</i>									1/1				1/1
<i>Alcaligenes</i> spp.									1/1				1/1
<i>A. viridans</i>				1/1									1/1
<i>F. indologenes</i>											1/1		1/1
NF-GNR									1/1				1/1
Total (%)	6/6 (100)		1/1 (100)	2/2 (100)	3/4 (75)	4/5 (80.0)	4/4 (100)		4/5 (80.0)		2/3 (66.7)	2/2 (100)	28/32 (87.5)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated NF-GNR: glucose non-fermentative Gram-negative rods

討としては十分に満足すべき成績といえる。

疾患病態群別でも従来成績の悪かったカテーテル留置群の単独感染(G-1)で60.0%, 複数菌感染(G-5)で80.0%と良好な成績を示した。

細菌学的効果でも, 32株中28株消失(87.5%)を示し, CAZ⁵⁾の88.5%(54/61)とは同等で良好な成績であった。また, 従来cephalosporin系薬剤に耐性を示したブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌をはじめ, *E. faecalis*などのグラム陽性菌にも高い除菌率を示していた。

自覚的副作用は, 本剤投与症例においては1例にも認められなかった。臨床検査値異常としては本剤投与により1例にGOT, GPTの上昇を認めたが, 軽度であり臨床問題となるものはなかった。

以上, 複雑性尿路感染症にCPRを使用した結果, 本薬の有効性, 安全性が確認され, 非常に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) 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 34: 408~441, 1986
- 3) UTI研究会: UTI薬効評価基準(第三版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 4) 那須良次, 山田大介, 小沢秀夫, 西村元一, 林 俊秀, 牧 佳男, 藤本博志, 西谷嘉夫, 榎本耕司, 津川昌也, 岸 幹雄, 水野全裕, 公文裕巳, 大森弘之: 尿路感染症の年次的変遷と化学療法剤の関連性について。西日泌尿50(12): 557~566, 1988
- 5) 赤沢信幸, 沖宗正明, 宮田和豊, 石戸則孝, 公文裕巳, 松村陽右, 大森弘之, 近藤 淳, 難波克一, 白神健志, 片山泰弘, 赤枝輝明: 複雑性尿路感染症に対するCeftazidime 基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 31(S-3): 570~582, 1983
- 6) 鎌田日出男, 石戸則孝, 宮田和豊, 高木 均, 平野 学, 近藤捷嘉, 荒木 徹, 大森弘之, 近藤 淳, 難波克一, 白神健志, 片山泰弘, 赤枝輝明: 泌尿器領域におけるCefotaximeの臨床的検討。Chemotherapy 28(S-1): 769~781, 1980
- 7) 石戸則孝, 宮田和豊, 平野 学, 高木 均, 荒木 徹, 大森弘之: 複雑性尿路感染症に対する6059-Sの基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy

28(S-7) : 827~839, 1980

- 8) 津川昌也, 山田大介, 那須良次, 岸 幹雄, 水野全裕, 公文裕巳, 大森弘之, 難波克一, 片山泰弘, 近藤捷嘉, 赤枝輝明, 高木 均: 複雑性

尿路感染症に対するCefodizime(THR-221)の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 36(S-5) : 677~690, 1988

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFPIROME IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

DAISUKE YAMADA, SATOSHI UNO, YOSHIO NISHITANI, SHUNJI HAYATA, MASAYA TSUGAWA, HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology (Director: Prof. H. OHMORI), Medical School, Okayama University,
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

KATSUYUKI KONDO

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital

YASUHIRO KATAYAMA

Department of Urology, Tamano City Hospital

TERUAKI AKAEDA

Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

We studied the antibacterial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy of cefpirome (CPR), a new injectable cephalosporin, in the urological field. The results were as follows.

1. Antibacterial activity

We determined the MICs of CPR against clinical isolates (213 strains of 14 species) from urinary tract infections, and compared them with those of cefoperazone (CPZ), latamoxef (LMOX) and ceftazidime (CAZ).

CPR had strong antibacterial activity against *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* and *Morganella morganii*. Although the activity of CPR against *Pseudomonas aeruginosa* was not strong, CPR had stronger activity against *Staphylococcus epidermidis* and *Enterococcus faecalis* than did CPZ, LMOX and CAZ.

2. Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of CPR were studied in four healthy volunteers. After three single administrations of CPR 1 g, CPR 0.5 g and CAZ 1.0 g, the peak blood concentrations were 53.0 $\mu\text{g/ml}$, 24.3 $\mu\text{g/ml}$ and 53.7 $\mu\text{g/ml}$.

The serum half-lives were 1.69 h, 1.69 h, 1.71 h and the urinary recovery rates up to 9 h were 63.3%, 69.1%, 76.8%.

3. Clinical efficacy

Of 29 cases of complicated urinary tract infection, 21 were evaluated according to the criteria of the Japanese UTI Committee.

The overall clinical efficacy rate was 76.2% and 28/32 (87.5%) strains were eradicated bacteriologically.

No side effects were observed, but mild elevation of transaminase was noted in one case.