

Cefpiromeの前立腺組織内移行および 泌尿器科領域感染症に対する有用性について

植木哲裕・藤原政治・上田光孝・福島雅之
井川幹夫・安川明広・碓井 亞
広島大学医学部泌尿器科学教室*
(主任：碓井 亞教授)

岩佐嗣夫・長岡修司・中野 博
マツダ病院泌尿器科
(主任：中野 博部長)

草浦康浩・角井 徹・広本宣彦・藤井元広
広島総合病院泌尿器科
(主任：広本宣彦部長)

北野太路
中電病院泌尿器科
(主任：北野太路部長)

新しく開発された抗生物質cefpirome(CPR)のヒト前立腺組織移行性を検討すると共に複雑性尿路感染症11例、急性前立腺炎9例を対象としてその臨床効果ならびに安全性について検討し、以下の結果を得た。

- 1) 前立腺肥大症16例における本剤の血中濃度に対する前立腺組織内濃度の比は、静注後60分に0.34であった。
- 2) 複雑性尿路感染症10例に対する本剤のUTI薬効評価基準に基づく効果の判定では有効率90%と良好であった。
- 3) 急性前立腺炎6例に対する本剤のUTI薬効評価基準に基づく効果の判定では有効率100%と極めて良好であった。
- 4) 安全性に関しては20例中、自他覚的副作用は1例も認めず、臨床検査値の異常を4例に認めたが、いずれも一過性であった。

以上の点より、本剤は複雑性尿路感染症および前立腺感染症に有用な薬剤の1つと考えられた。

Key words : Cefpirome(CPR), 前立腺組織移行, 急性前立腺炎, 複雑性尿路感染症

Cefpirome(CPR)はドイツ・ヘキスト社とフランス・ルセル社において合成、開発された注射用セフェム系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌までの広域抗菌スペクトラムと、強い抗菌力を示すとともに β -lactamaseに安定であるという特徴がある¹⁻³⁾。今回著者らは、本剤の前立腺組織内移行と複雑性尿路感染症および急性前立腺炎に対する臨床的有用性の検討を行ったので報告する。

I. 対象と方法

1. 血中および前立腺組織内濃度

広島大学医学部付属病院泌尿器科および中電病院泌尿器科において経尿道的前立腺切除術を施行した前立腺肥大症16例を対象とした。

前立腺切除開始の30分から3時間前にCPR 1gを1-2分かけて静注、前立腺切除と同時に末梢静脈血を採取し、遠心分離後血中薬剤濃度を測定するとともに、切除開始直後の前立腺組織を採取、生理食塩水で十分洗浄後凍結し、1/10Mリン酸緩衝液でホモジネートにした後、遠心してその上清中薬剤濃度を *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法による bioassay に

* 〒734 広島市南区霞1-2-3

より測定した。

2. 複雑性尿路感染症

対象は広島大学医学部付属病院泌尿器科において、昭和62年10月より昭和63年4月までの期間に複雑性尿路感染症と診断された11例、年齢は59歳から83歳まで、性別は男性10例、女性1例である。疾患の内訳は腎盂腎炎3例、膀胱炎6例、前立腺術後感染症2例で、これらの症例の尿路基礎疾患として腎結石2例、水腎症1例、前立腺肥大症4例、前立腺癌2例を有した。

投与方法はCPRを1回に症例No.1～6では0.5g、No.7～9では1g、No.10、11では2gを生理食塩水100mlに溶解、1日2回朝夕5日間1時間にて点滴静注し、臨床効果はUTI薬効評価基準¹⁾に準じて判定した。

3. 急性前立腺炎

平成元年8月より平成元年12月までに広島総合病院泌尿器科およびマツダ病院泌尿器科において急性前立腺炎と診断された34歳から68歳までの9例を対象とした。投与方法はCPRを1回1gを生理食塩水に溶解、1日2回朝夕点滴静注あるいは静注、原則として7日間の投与を行い、臨床効果はUTI薬効評価基準¹⁾に準じて判定した。

II. 成 績

1. 血中および前立腺組織内濃度 (Table 1)

CPR投与後30分より180分までに前立腺組織と同時に採血できた16例を対象として検討した。投与後の本剤前立腺組織内濃度と血中濃度および前立腺組織内濃度と血中濃度の比(P/S)をTable 1とFig. 1に示した。P/Sの

Table 1. Serum and prostatic tissue levels of cefpirome (1 g i.v.)

Case no.	Time (min)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Prostatic tissue level ($\mu\text{g/g}$)	P/S*
1	30	53.6	37.2	0.69
2	30	73.5	40.4	0.55
3	30	79.7	23.6	0.30
4	30	66.4	31.1	0.47
5	60	34.4	10.4	0.30
6	60	51.9	17.8	0.34
7	60	58.9	21.3	0.36
8	60	47.6	12.5	0.26
9	60	67.5	30.2	0.45
10	120	30.8	24.4	0.79
11	120	34.6	11.3	0.33
12	120	27.8	35.2	1.27
13	120	29.5	11.4	0.39
14	120	39.5	45.9	1.16
15	120	26.4	8.37	0.32
16	180	17.9	4.55	0.25

*P/S: prostatic tissue level/serum level

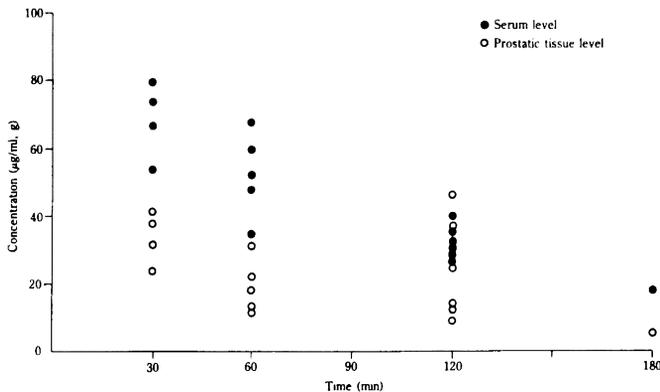


Fig. 1. Serum and prostatic tissue levels of cefpirome (1 g i.v.).

平均値は30分後0.50, 60分後0.34, 120分後0.71, 180分後0.25と、一定の傾向はみられなかったが、120分値において6例中2例で前立腺組織内濃度が高値を示したために一過性に上昇しており、全体としては漸減傾向にあるものと考えられた。

2. 複雑性尿路感染症 (Table 2)

全症例の内訳をTable 2に一括して示した。UTI薬効評価基準合致症例は10例で、1例は投与前菌量不足で除外した。

1) 総合臨床効果 (Table 3, 4)

本剤投与による膿尿改善の効果は正常化3例, 改善1例, 不変6例であった。細菌学的効果は陰性化8例, 菌交代1例, 不変1例であった。この両者を指標とした総合臨床効果は著効3例, 有効6例, 無効1例, 有効率は90%であった。

臨床病態群別に検討すると、単独菌感染群と複数菌感染群における有効率はそれぞれ87.5%と100%, またカテーテル留置群, 非留置群に分けると有効率はそれぞれ

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

Case no.	Age (y) sex	Diagnosis underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks
				dose (g × /day)	route	duration (day)		species	count	MIC	UTI	Dr.		
1	75 M	CCC	G-1	0.5 × 2	i.v.d.	5	+	<i>P. cepacia</i>	1 × 10 ⁵	1.56	poor	fair	(-)	
		±					<i>P. cepacia</i>	1 × 10 ⁷						
2	74 M	CCC	G-1	0.5 × 2	i.v.d.	5	3+	<i>C. freundii</i>	1 × 10 ⁹		excellent	excellent	(-)	
		-					(-)							
3	83 M	CCC	G-1	0.5 × 2	i.v.d.	5	2+	<i>P. aeruginosa</i>	1 × 10 ⁴		moderate	excellent	(-)	
		+					(-)							
4	73 M	CCC	G-1	0.5 × 2	i.v.d.	5	3+	<i>S. aureus</i>	1 × 10 ⁷	25	moderate	good	(-)	
		±					YLO	1 × 10 ⁴						
5	68 M	CCP		0.5 × 2	i.v.d.	5	+	<i>E. faecalis</i>	1 × 10 ²	0.78		fair	(-)	
		±					(-)		0.39					
6	64 M	PPI	G-6	0.5 × 2	i.v.d.	5	+	<i>F. meningosepticum</i>	1 × 10 ⁶		moderate	good	(-)	
		2+					(-)							
7	59 F	CCP	G-3	1 × 2	i.v.d.	5	+	<i>E. coli</i>	1 × 10 ⁴	0.012	moderate	good	(-)	
		+					(-)							
8	64 M	CCP	G-3	1 × 2	i.v.d.	5	+	<i>E. faecium</i>	1 × 10 ⁴		moderate	good	(-)	GOT (44-60-42) GPT (40-48-30)
		±					(-)							
9	66 M	CCC	G-5	1 × 2	i.v.d.	5	+	<i>E. faecalis</i>	1 × 10 ⁴	6.25	excellent	excellent	(-)	
		-					(-)							
10	59 M	PPI	G-1	2 × 2	i.v.d.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	1 × 10 ⁴	50	moderate	good	(-)	
		2+					(-)							
11	78 M	CCC	G-6	2 × 2	i.v.d.	5	2+	<i>C. freundii</i>	1 × 10 ⁵	1.56	excellent	excellent	(-)	
		-					<i>A. xylosoxidans</i>	1 × 10 ²						
		prostatic cancer												
		prostatic cancer												
		prostatic cancer												
		prostatic cancer												

BPH: benign prostatic hypertophy

CCC: chronic complicated cystitis

CCP: chronic complicated pyelonephritis

PPI: post-prostatectomy infection

* before treatment

after treatment

GPR cat (+): Gram-positive rod catalase (+)

YLO: yeast-like organisms

** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr.: Dr.'s evaluation.

83.3%, 100%といずれも高い有効率であった。

2) 細菌学的効果

本剤投与前に分離された細菌株数は11種13株で、*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*と*Citrobacter freundii*をそれぞれ2株ずつ、他は1株であった。本剤投与後*P. cepacia*1株を除きすべて消失、全体としては92%の菌消失率を示した。

3. 急性前立腺炎(Table 5)

全症例の内訳をTable 5に一括して示した。UTI薬効評価基準合致症例は6例で、除外された3例の内訳は、投与前菌陰性1例、投与終了後評価不十分2例であった。

1) 総合臨床効果

症状の消失は5例、改善1例、白血球に対する効果は正常化4例、改善1例、不変1例、また細菌学的効果は全例で細菌が消失した。これら3つを指標とする総合臨床効果判定は著効3例、有効3例と有効率100%であった。

UTI薬効評価基準で除外された3例は主治医判定で2例は著効、1例は判定不能であった。

2) 細菌学的効果

本剤投与前に分離された菌株は5種7株で、*Escherichia coli*が3株の他はすべて1株で、菌消失率は*Serratia marcescens*, *Enterococcus faecalis*を含む全菌種消失し、きわめて良好であった。

Ⅲ. 安全性

1. 自他覚的副作用

本剤投与を行った複雑性尿路感染症11例、急性前立腺炎9例、計20例で自他覚的副作用は認められなかった。

2. 臨床検査値異常

今回集積された20例に対して、投与前後の末梢血、肝機能検査、腎機能検査を行った。症例一覧表に示すごとく、複雑性尿路感染症11例では1例にGOT, GPTの軽度上昇を認めたが、投与終了後1週目に正常に復した。急性前立腺炎9例においては臨床検査値の変動はGPTのみの上昇が1例、GOT, GPTの上昇が1例、GOT, GPT, γ -GTP, LAPの上昇が1例と計3例に認められたが、いずれも一過性であった。尚末梢血の検査値異常を認めた

Table 3. Overall clinical efficacy of cefpirome in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	3		5	8 (80.0%)
Decreased				
Replaced		1		1 (10.0%)
Unchanged			1	1 (10.0%)
Effect on pyuria	3 (30.0%)	1 (10.0%)	6 (60.0%)	case total 10
Excellent	3 (30.0%)		overall efficacy rate 9/10 (90.0%)	
Moderate	6 (60.0%)			
Poor	1 (10.0%)			

Table 4. Overall clinical efficacy of cefpirome classified by type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	5 (50%)	1	3	1	80%
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	2 (20%)		2		100%
	group 4 (lower UTI)					
	sub-total	7 (70%)	1	5	1	86%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1 (10%)	1			100%
	group 6 (no indwelling catheter)	2 (20%)	1	1		100%
	sub-total	3 (30%)	2	1		100%
Total		10 (100%)	3	6	1	90%

症例はなかった。

IV. 考 察

近年のcephem系抗生物質の開発はめざましく、第三世代cephem系薬剤の弱点であるグラム陽性菌に対する抗菌力を強化した薬剤の開発が進められている。

このたび開発されたcephalosporin系薬剤であるCPRは *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して第三世代cephem系と同等ないしそれ以上の抗菌力を有し、さらに *Staphylococcus aureus*, *E. faecalis* 等のグラム陽性球菌に対しても、すぐれた抗菌力を示すことが特徴である¹⁻³⁾。

我々の臨床検討でも複雑性尿路感染症は11例と症例は少数ながら総合有効率は90%と極めて優れた成績であり、とくにカテーテル留置症例においても83%の有効率を示したことは注目され、細菌学的効果のみでも *P. cepacia* 1株が持続した他は全菌種が消失し、その菌種も *P. aeruginosa* から *S. aureus*, *E. faecalis* といったグラム陽性菌まで広範囲であり、本薬剤の基礎的検討の結果が臨床成績によく反映したものと考えられた。

急性前立腺炎に対する効果を見ても本剤投与9例のうち、UTI薬効評価基準に準じた評価が可能であった6例

は全例有効であり、除外3例も主治医判定では2例著効、無効症例は無く、臨床的にも極めて有用であった。

UTI薬効評価基準に準じた判定可能症例において、細菌学的効果を見ると *E. coli*, *S. marcescens* などのグラム陰性菌はもとよりグラム陽性菌の *E. faecalis* まで全菌種が消失しており、尿路感染症と同様に優れた抗菌力を示した。

細菌性前立腺炎に対する臨床効果は、本剤の抗菌力だけでなく前立腺組織内移行性を考慮する必要がある。我々が検討したCPRの前立腺組織内濃度は、静注後60分後において平均18.44 $\mu\text{g/g}$ 湿重量を示しており、我々の検討した臨床分離菌のMIC₉₀と比較しても、すべて0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下の *E. coli* をはじめ *S. marcescens* 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *E. faecalis* 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を上回っており、優れた臨床効果を裏付けている。前立腺組織移行性対血清比でみると平均49.6%と flomoxef (FMOX)⁹⁾, aztreonam (AZT)⁷⁾, imipenem/cilastatin (IPM/CS)⁸⁾, cefotetan (CTT)⁹⁾, ceftizoxime (CZX), cefoperazone (CPZ), cefotaxime (CTX)¹⁰⁾ といった他の抗生物質の16%~43.1%と比較しても優っており、CPRの前立腺組織移行性は良好であると考えられた。

Table 5. Clinical summary of acute prostatitis patients treated with cefpirome

No.	Age (y)	Diagnosis	Treatment			Fever*	Pain on micturition*	WBC*				Bacteria*				Evaluation**		Side-effects	Remarks	
			dose (g x / day)	route	duration (days)			BV ₁	BV ₂	EPS	VB ₃	BV ₁	BV ₂	EPS	VB ₃	species	count			MIC
1	65	acute prostatitis	1 x 2	IVD	7	+	+	+	+					<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.10	moderate	excellent	(-)	GOT (19-118-19) GPT (11-142-20) 7-GPT (46-110-35) LAP (40-94-25)
						-	+	-	-											
2	64	acute prostatitis	1 x 2	IVD	8	+	+	+	+					<i>S. marcescens</i> CNS	10 ⁴ 10 ⁴	1.56 25	moderate	excellent	(-)	
						-	-	+	+											
3	52	acute prostatitis	1 x 2	IV	7	+	+	+						<i>E. coli</i>	10 ⁶	≤ 0.025	excellent	excellent	(-)	GPT (19-74-111)
						-	-	-	-											
4	62	acute prostatitis	1 x 2	IVD	7	+	+	±		+				<i>E. aerogenes</i>	10 ⁶	0.05	excellent	excellent	(-)	
						-	-	-	-											
5	68	acute prostatitis	1 x 2	IVD	4		+	+										unknown	(-)	
						-	-	-	±											
6	51	acute prostatitis	1 x 2	IVD	5	+	+	+	+					α -streptococci	10 ⁴			excellent	(-)	
						-	-	-	-											
7	45	acute prostatitis	1 x 2	IVD	7	-	+	+						<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	12.5	moderate	excellent	(-)	
						-	-	-	+											
8	45	acute prostatitis	1 x 2	IVD	7	+	+	+	+					<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	excellent	excellent	(-)	GOT (19-43-40) GPT (32-88-92)
						-	-	-	-											
9	34	acute prostatitis	1 x 2	IVD	7	+	+	+						<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤ 0.025		excellent	(-)	
						-	-	+												

* before treatment
after treatment

** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr.: Dr's evaluation
CNS: coagulase-negative staphylococci

安全性に関しては自覚的副作用は認めず臨床検査値の変動は20例中4例に認められ, その内訳はすべて肝機能検査値異常であったが, その程度は軽く投与終了後正常値に回復した。

以上より本剤は複雑性尿路感染症および前立腺炎症疾患に対し有用な薬剤の1つと考えられた。

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) ARAI S, KOBAYASHI S, HAYASHI S, FUJIMOTO K: In vitro antimicrobial activity of Cefpirome, a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. *Jap J Antibiotics* XL-5: 969-982, 1987
- 3) NUI H C, CHIN N X, LABTHAVIKUL P: The in vitro activity and beta-lactamase stability of Cefpirome (HR 810) a pyridine cephalosporin agent active against *Staphylococci*, *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection* 13: 146-155, 1985
- 4) UTI研究会: UTI薬効評価基準(第三版) *Chemotherapy* 34: 408-441, 1986
- 5) UTI研究会: UTI薬効評価基準(第三版)追補。第37回日本化学療法学会総会, 東京, 1989
- 6) 星 寛次, 他(18施設): G315-S(Flomoxef)のヒト前立腺組織移行と尿路感染症に対する治療成績と安全性の検討。 *Chemotherapy* 35(S-1): 968-978, 1987
- 7) 藤田公生, 原 徹, 村山猛男, 新島端夫: Azthreonam(SQ26,776)の血中および前立腺組織内濃度。 *Chemotherapy* 33(S-1): 132-133, 1985
- 8) 伊藤康久, 他(4施設): カルバペネム系抗菌剤 Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/ MK-0791)のヒト腎・前立腺移行および複雑性尿路感染症に対する有用性について。 *Chemotherapy* 33(S-4): 825-833, 1985
- 9) 片山泰弘: Cefotetan(CTT)の前立腺組織内および膀胱壁内移行に関する検討。 *西日泌尿* 49: 1675-1681, 1987
- 10) 池田 滋, 石橋 晃, 小柴 健: Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX)の前立腺組織移行に関する検討。 *泌尿紀要* 30: 1135-1142, 1984

COMPARATIVE STUDY ON CEFPIROME CONCENTRATION IN SERUM AND
PROSTATIC TISSUE AND CLINICAL STUDY ON CEFPIROME
IN UROLOGICAL INFECTIONS

TETSUHIRO UEKI, MITSUTAKA UEDA, SEIJI FUJIWARA, MASAYUKI FUKUSHIMA MIKIO IGAWA,
AKIHIRO YASUKAWA and TSUGURU USUI
Department of Urology, School of Medicine, Hiroshima University
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

TSUGUO IWASA, SHUJI NAGAOKA and HIROSHI NAKANO
Department of Urology, Mazda Hospital, Hiroshima

YASUHIRO KUSAURA, TOHRU SUMII, NOBUHIKO HIROMOTO and MOTOHIRO FUJII
Department of Urology, Hiroshima General Hospital

TAJI KITANO
Department of Urology, Chuden Hospital, Hiroshima

We clinically evaluated cefpirome (CPR), a new cephem antibiotic, in patients with complicated UTI and acute prostatitis. The concentrations of CPR in human prostatic tissue and serum obtained during transurethral resection of the prostate were also determined after intravenous infusion of 1 g of CPR. The following results were obtained.

1. As to the ratio of CPR levels in the removed prostatic tissue to serum, the average at 60 min after infusion was 0.34.
2. According to the Japanese UTI Committee's criteria, the overall clinical efficacy rate in 10 patients with complicated UTI and 6 with acute bacterial prostatitis was 90% and 100%.
3. In 20 patients who were given CPR, no subjective or objective side effects were observed, but in laboratory findings transient deterioration was detected in 4 patients.

These results indicate that CPR is a useful antimicrobial agent in acute prostatitis and also in complicated UTI.