

泌尿器科領域におけるCefpiromeの使用経験

松本哲朗・田中正利・尾形信雄・熊澤浄一
九州大学医学部泌尿器科学教室*

池田 稔・坂本公孝
福岡大学医学部泌尿器科学教室

吉田一博・真崎善二郎
佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

村岡敬介・永田豊春・大藤哲郎・長田幸夫
宮崎医科大学泌尿器科学教室

蓑田 優
宮崎県立宮崎病院泌尿器科

新しいセフェム系抗生物質cefpiromeを複雑性尿路感染症に使用し、その有用性、安全性を検討した。

1987年9月から1988年6月まで、九州大学、福岡大学、佐賀医科大学、宮崎医科大学および県立宮崎病院泌尿器科において、複雑性膀胱炎12例、複雑性腎盂腎炎6例、前立腺術後感染症3例に対して、本剤を1回0.5gまたは1.0g、1日2回、5日間、静注または点滴静注で投与した。

臨床効果の判定はUTI薬効評価基準(第3版)に準じ、合致した症例は複雑性尿路感染症17例で、著効3例、有効11例、無効3例で、総合有効率は82.4%であった。細菌学的には、31株中27株が消失し、菌消失率は87.1%であった。副作用は全例に認められず、臨床検査値異常も、21例中1例に、S-クレアチニンの軽度上昇が認められたのみであった。

Key words : Cefpirome, 複雑性尿路感染症

I. はじめに

Cefpirome(CPR)は、日本ルセル、ヘキストジャパン両社で共同開発された新しい注射用セフェム系抗生物質であり、セファロスポリン骨格の7位側鎖にcefotaximeと同様の2-aminothiazolylmethoxyimino基を、3位側鎖にcyclopentenopyridine基を導入した独特の構造を有する抗生物質である。

本剤の抗菌スペクトルは、グラム陽性、陰性菌の広範囲の菌種に対して、強い抗菌力を有し、特に*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*に対しても優れた抗菌作用を示す¹⁾。ペニシリン結合蛋白のPBP3に対して高い親和性を持つことにより、その抗菌作用は殺菌的である。また、 β -lactamaseに対しても優れた安定性を示すことが認められている²⁾。健常人における血中半減期は約1.7時間であり、尿中回収率は投与後24時間以内に80~90%が未変化体のまま尿中に

排泄されることが報告されている³⁾。

以上のような特徴を有する本剤について抗菌力を検討するとともに、複雑性尿路感染症に投与し、有効性、安全性および有用性について検討したので、その成績を集計し、報告する。

II. 対象と方法

1. 抗菌力

研究期間中に分離、同定された複雑性尿路感染症由来のグラム陽性菌3菌種38株とグラム陰性菌15菌種54株に対する本剤およびceftazidime(CAZ)の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。MICの測定は日本化学療法学会標準法⁴⁾に従って、接種菌量は 10^6 cfu/mlで行った。

2. 臨床的検討

対象は九州大学医学部、福岡大学医学部、佐賀医科大学、宮崎医科大学および県立宮崎病院泌尿器科における1987年9月から1988年6月までの入院症例で、複雑性尿

* 福岡市東区馬出3-1-1

路感染症と診断した21例である。症例の内訳は複雑性膀胱炎12例、複雑性腎盂腎炎6例、前立腺術後感染症3例であった。そのうち、UTI薬効評価基準合致例は17例で、Table 1にその患者背景を示す。

投与方法は原則として1回0.5gないし1.0gの朝夕2回、5日間連続投与とし、本剤を20mlの生理食塩液に溶解して静注、または100～200mlの生理食塩液あるいは維持液に溶解して、30分から60分かけて点滴静注した。

臨床効果の判定はUTI薬効評価基準(第3版)⁹⁾に準じて行った。また、自他覚的副作用の有無を観察するとともに投与後の臨床検査値に及ぼす影響も検討した。

Ⅲ. 結 果

1. 抗菌力

各種臨床分離株に対する本剤並びにCAZのMICを測定しTable 2に示した。S. aureusに対して本剤のMIC₅₀は0.78 μg/mlであり、CAZの12.5 μg/mlより優れた結果であった。

Coagulase-negative staphylococci(CNS)に対して本剤のMIC₉₀は6.25 μg/mlで、CAZのMIC₅₀の12.5 μg/mlより優れた結果であった。

E. faecalisでは本剤のMIC₅₀は、12.5 μg/mlで、CAZの>100 μg/mlより低かった。

Escherichia coliに対して本剤のMIC₉₀は0.05 μg/mlで、CAZの0.20 μg/mlより優れた結果であった。

Citrobacter freundiiでは本剤のMIC₅₀が3.13 μg/mlで、CAZの>100 μg/mlより優れた結果であった。

Klebsiella spp.では本剤、CAZ共にMIC₅₀は0.10 μg/mlであったが、MIC₉₀でCAZより劣っていた。

Enterobacter cloacaeでは本剤のMIC₅₀は12.5 μg/ml、CAZは100 μg/mlであった。

Serratia marcescensでは本剤のMIC₉₀は6.25 μg/ml、CAZは12.5 μg/mlであった。

P. aeruginosaに対して本剤のMIC₉₀は3.13 μg/mlで、CAZの0.78 μg/mlより劣っていた。

Acinetobacter spp.では本剤のMIC₉₀は12.5 μg/ml、CAZは6.25 μg/mlであった。

これ以外のグラム陰性桿菌Pseudomonas spp., Xanthomonas maltophilia及びFlavobacterium spp.ではMIC₉₀は本剤、CAZ共に>100 μg/mlであった。

2. 臨床的検査

慢性複雑性尿路感染症21例のうち、UTI薬効評価基準で臨床効果の判定できた症例は17例であり、除外した症例は尿中細菌数および尿中白血球数の不足によるものであった。複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床効果は著効3例、有効11例、無効3例で、総合有効率82.4%であった(Table 3)。

疾患病態群別の臨床効果は、第1群では、有効1例、無効2例、第4群では、著効1例、有効3例、第5群では、著効1例、有効4例、無効1例、第6群では、著効1例、有効3例であった。カテーテル有無別では、カテーテル非留置例100%、カテーテル留置例66.7%の有効率であり、単独および複数菌感染別では、単独菌感染71.4%、複数

Table 1. Patient characteristics

Item		Indwelling catheter		
		with	without	
Sex	male	6	8	
	female	3		
Age (y)	~19	1		
	20~29			
	30~39	1		
	40~49			
	50~59	1		1
	60~69			5
	70~79	6		2
Diagnosis	C.C.P.	4		
	C.C.C.	5		7
	P.P.I.			1
Type of infection	monomicrobial infection	3	4	
	polymicrobial infection	6	4	

C.C.P.: chronic complicated pyelonephritis C.C.C.: chronic complicated cystitis
P.P.I.: post-prostatectomy infection

Table 2. Antibacterial activity of cefpirome and ceftazidime against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (4)	cefpirome	0.78 ~ 5	0.78	50
	ceftazidime	12.5 ~ >100	12.5	>100
Coagulase-negative staphylococci (11)	cefpirome	0.39 ~ 100	0.78	6.25
	ceftazidime	3.13 ~ >100	12.5	25
<i>Enterococcus faecalis</i> (23)	cefpirome	0.78 ~ 100	12.5	100
	ceftazidime	6.25 ~ >100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> (10)	cefpirome	$\leq 0.025 \sim 0.1$	≤ 0.025	0.05
	ceftazidime	0.1 ~ 0.23	0.1	0.2
<i>Citrobacter freundii</i> (2)	cefpirome	3.13 ~ 50	3.13	50
	ceftazidime	>100	>100	>100
<i>Klebsiella</i> spp. (4)	cefpirome	0.05 ~ 25	0.10	25
	ceftazidime	0.10 ~ 6.25	0.10	6.25
<i>Enterobacter cloacae</i> (4)	cefpirome	1.56 ~ 50	12.5	50
	ceftazidime	25 ~ >100	100	>100
<i>Serratia marcescens</i> (16)	cefpirome	0.05 ~ 25	3.13	6.25
	ceftazidime	0.10 ~ 12.5	3.13	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3)	cefpirome	0.78 ~ 3.13	3.13	3.13
	ceftazidime	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78
<i>Pseudomonas</i> spp. (5)	cefpirome	6.25 ~ >100	100	>100
	ceftazidime	0.39 ~ >100	12.5	>100
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (4)	cefpirome	>100	>100	>100
	ceftazidime	100 ~ >100	>100	>100
<i>Flavobacterium</i> spp. (4)	cefpirome	>100	>100	>100
	ceftazidime	>100	>100	>100
<i>Acinetobacter</i> spp. (2)	cefpirome	3.13 ~ 12.5	3.13	12.5
	ceftazidime	6.25	6.25	6.25

Klebsiella spp.: *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca*

Pseudomonas spp.: *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas fluorescens* and *Pseudomonas putida*

Flavobacterium spp.: *Flavobacterium indologenes* and *Flavobacterium odoratum*

Acinetobacter spp.: *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*

Table 3. Overall clinical efficacy of cefpirome in complicated UTI (0.5 or 1 g \times 2/day, 5-days treatment)

Bacteriuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	3	4	5	12 (70.6%)
Decreased				
Replaced		2		2 (11.8%)
Unchanged			3	3 (17.6%)
Effect on pyuria	3 (17.6%)	6 (35.3%)	8 (47.1%)	patient total 17
Excellent	3 (17.6%)		overall efficacy rate 14/17 (82.4%)	
Moderate	11			
Poor (including failure)	3			

菌感染90.0%の有効率であった(Table 4)。

慢性複雑性尿路感染症における細菌学的効果を検討すると、起炎菌31株中27株が本剤投与後に消失し、消失率87.1%であった。存続した菌株は4株で、*Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas putida*各1株であった(Table 5)。

投与後出現菌は、*E. faecium* 1株, *Flavobacterium indologenes* 1株, YLO 1株が分離され、合計3株であった。

自覚的副作用は21例中1例も認められなかった。

本剤に起因すると思われる臨床検査値の異常変動として21例中1例にS-クレアチニンの上昇がみられたが、投与開始時より異常を呈していた症例であり、特に臨床上

問題とはならなかった。

V. 考 察

注射用セフェム系抗生物質が、いわゆる第一世代から第二世代、第三世代と開発されるにつれ、グラム陰性桿菌に数段の抗菌力の改善をみたが、グラム陽性菌に対する抗菌力には、また改良の必要があると思われる。このたび開発されたCPRは、グラム陽性球菌、特に*S. aureus*, *E. faecalis*に対する抗菌力が増強され従来第三世代が持つグラム陰性菌に対する強い抗菌力を、そのまま残した薬剤と思われる。

一方複雑性尿路感染症においては、単純性の場合と異なり、いわゆる弱毒菌を起炎菌とする症例が多い。特に

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

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	3		1	2	1/3
	group 2 (post-prostatectomy)	0				
	group 3 (upper UTI)	0				
	group 4 (lower UTI)	4	1	3		4/4
	sub-total	7	1	4	2	5/7
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	6	1	4	1	5/6
	group 6 (no indwelling catheter)	4	1	3		4/4
	sub-total	10	2	7	1	9/10
Total		17	3	11	3	14/17 (82.4)

Table 5. Bacteriological response to ceftiofime in complicated UTI

Isolated	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	2	2	
<i>S. hominis</i>	1	1	
<i>S. haemolyticus</i>	1	1	
<i>S. warneri</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	8	8	
<i>E. faecium</i>	3	2	1
<i>E. avium</i>	1	1	
CNS	2	2	
<i>E. coli</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	1	0	1
<i>E. cloacae</i>	2	2	
<i>S. marcescens</i>	3	2	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	
<i>P. putida</i>	1	0	1
<i>X. maltophilia</i>	2	2	
<i>A. lwoffii</i>	1	1	
Total	31	27 (87.1%)	4

*persisted: regardless of bacterial count

CNS: coagulase-negative staphylococci

カテーテル留置症例においては、*P. aeruginosa*と*E. faecalis*の混合感染が多く、本剤はこれらの治療にふさわしい薬剤と考えられた。

今回の尿路感染症由来の分離菌での抗菌力の検討でグラム陽性菌で*S. aureus*、CNSに対して良好な抗菌力を示し、CAZより優れている結果であった。グラム陰性菌では、*E. coli*、*S. marcescens*、*P. aeruginosa*に対して良好な抗菌力が得られ、CAZとほぼ同程度と考えられる結果であった。

今回我々は、21例の複雑性尿路感染症に対し、本剤を投与し、有効性および安全性を検討した。このうちUTI薬効評価基準合致症例は17例で、総合有効率は82.4%であった。また、カテーテル留置例に対しても、66.7%と高い有効率を示した。これは、前述の本剤の特徴が臨床成績にも反映されたものと思われた。全体的な細菌学的効果は、31株中27株が消失し、菌消失率は87.1%であり、満足すべき成績であった。自覚的副作用は1例もみられず、安全性の面からも、特に問題は認められなかった。

以上の結果より、慢性複雑性尿路感染症をはじめとする尿路感染症に対して、CPRは有用性の高い薬剤の一つ

であると考えられた。

文 献

- 1) BERTRAM M A ; BRUKNER D A , and YOUNG L S In vitro activity of HR810, a new cephalosporin. *Antimicrob Agents & Chemother* 26 : 277~279, 1984
- 2) KOBAYASHI S, ARAI S, HAYASHI S, and FUJIMOTO K : β -lactamase stability of cefpirome (HR810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. *Antimicrob Agents & Chemother* 30 : 713~718, 1986
- 3) 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
- 4) 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 : 76~79, 1981
- 5) UTI研究会 : UTI薬効評価基準(第3版)。 *Chemotherapy* 34 : 408~441, 1986

CEFPIROME IN URINARY TRACT INFECTIONS

TETSURO MATSUMOTO, MASATOSHI TANAKA, NOBUO OGATA and JOICHI KUMAZAWA
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University,
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

MINORU IKEDA and KIMITAKA SAKAMOTO
Department of Urology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka

KAZUHIRO YOSHIDA and ZENJIRO MASAKI
Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School, Saga

KEISUKE MURAOKA, TOYOHARU NAGATA, TETSURO OHFUJI and YUKIO OSADA
Department of Urology, Faculty of Medicine, Miyazaki Medical College, Miyazaki

MASARU MINODA
Department of Urology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital, Miyazaki

We evaluated a newly developed cephem antibiotic, cefpirome (CPR), for its clinical efficacy and safety in 12 cases of chronic complicated cystitis, 6 cases of chronic complicated pyelonephritis and 3 cases of post-prostatectomy infection.

The drug was administered i.v. or by d.i. in a daily dose of 1.0 g or 2.0 g for 5 days. Clinical efficacy, evaluated according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee (3rd ed.), was excellent in 3, moderate in 11 and poor in 3 of 17 patients with chronic complicated UTI. The overall efficacy rate was 82.4%.

Bacteriologically, 27 of 31 strains (87.1%) isolated from chronic complicated UTI were eradicated after CPR treatment.

No adverse reactions occurred in any of the cases. In laboratory examinations, abnormal values were observed in 1 of 21 cases (slight elevation of S-creatinine).