

泌尿器科領域におけるCefpiromeの基礎的、臨床的検討

日原 徹・田中元章・増田愛一郎・稲土博石・勝岡洋治
木下英親・河村信夫・大越正秋
東海大学医学部泌尿器科学教室*

宮北英司・岡田敬司
東海大学大磯病院泌尿器科

山本泰秀
川崎市立川崎病院泌尿器科

新しい注射用抗生物質cefpirome(CPR)を基礎的、臨床的に検討した。

実験的脱水・溢水ウサギを用い血清内濃度の検討をした。CPRを40mg/kg one shot静注しその血清内濃度を測定したが、脱水傾向にあるときは、血清内濃度がやや高くなり溢水では低くなる傾向を示した。

ラットを用い腎、辜丸、副辜丸組織内濃度を検討した。CPRを40mg/kg腹腔内投与し、その腎、辜丸、副辜丸組織内濃度を測定した。腎、辜丸では8時間で検出限界以下になり、副辜丸では6時間で検出限界以下であった。

辜丸摘出予定患者に、CPR 1gを摘出20分から60分前に投与し、辜丸組織内濃度を測定したが、検体数が少なく経時的变化の推定はできなかった。

臨床的検討では急性単純性腎盂腎炎2例、複雑性尿路感染症9例、計11例にCPR 1gを点滴静注し検討した。

「UTI薬効評価基準」(第三版)判定では有効5例、無効3例で総合有効率は62.5%であった。

自他覚的副作用、臨床検査値異常を認めなかった。

Key words : Cefpirome, 泌尿器科領域, 体内動態, 精巣, 精巣上体

Cefpirome(CPR)はセファロsporin骨格の7位に、cefodizime(CDZM)と同様のaminothiazolyl基を有し、同時に3位にはcyclopentenopyridine基を有する新しい注射用セフェム系抗生物質である。いわゆる第三世代のセフェム系抗生物質と比較し、細菌のβ-ラクタマーゼに対し安定で、外膜透過性も良好であり、また血清蛋白結合率も低く、グラム陽性、グラム陰性菌にわたる幅広い抗菌スペクトラムを有している。本剤は動物実験において組織移行が良く特に腎、肝及び肺に高濃度に分布することが確認されている¹⁾。今回、我々は体内動態及び臨床的検討を行ったので報告する。

I. 基礎的検討

(1)セファロsporin系薬剤には、溢水傾向の動物で速やかに体外に排泄され、血中濃度が低下するものがある²⁻⁴⁾。ヒトで血清蛋白との結合率が10%以下と低い本剤を脱水または溢水状態のウサギ静脈内に投与した時の血清内濃度を検討した。前処置として、脱水群は

furosemide(Lasix[®])10mgを3日間静注し、その間禁水とし、3日目にCPR, 40mg/kgをone-shot静注投与した。溢水群は、3日間5% glucose 250ml/日を点滴静注し、水分は自由摂取とした。3日目、点滴終了後にCPR, 40mg/kgをone-shot静注投与した。CPRの血清濃度は高速液体クロマトグラフィー法(HPLC法)により測定した。

結果をTable 1に示すが、本剤は脱水状態にあるときは、血清中濃度がやや高くなり、溢水状態では低くなる傾向を示した。

(2) ラットを用い腎、辜丸、副辜丸組織内濃度を検討した。CPRを40mg/kg腹腔内投与し、その腎、辜丸、副辜丸組織内濃度を測定した。腎、辜丸では8時間で検出限界以下になり、副辜丸では6時間で検出限界以下であった(Table 2)。CPRのラット組織内濃度は高速液体クロマトグラフィー法(HPLC法)により測定した。

(3) 辜丸摘出予定患者に、CPR 1gを摘出20分から60分前に投与し、辜丸組織内濃度を測定したが、検体

* 〒259-11 伊勢原市望星台

Table 1. Serum levels of cefpirome after bolus i.v. injection (40mg/kg) to rabbit

Case	BW (kg)	Serum level ($\mu\text{g/ml, g}$)								
		Before	30 min	60 min	90 min	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h
Dehydrated rabbit	2.5	ND	118	65.9	45.6	33.0	18.3	11.2	5.38	2.86
Over hydrated rabbit	2.6	ND	73.2	44.6	27.2	15.2	7.69	2.95	0.88	0.39

ND: not detected ND < 0.10

Table 2. Tissue concentrations of cefpirome after intraperitoneal administration of 1.0 g to rat.

Case no.	Time (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml, g}$)		
		renal	testis	epididymis
1	0.5 h	222	—	—
2	1 h	121	—	—
3	2 h	59.6	—	—
4	3 h	15.6	2.72	—
5	4 h	12.3	—	1.23
6	6 h	1.33	—	<0.1
7	8 h	<0.1	<0.1	<0.1

Table 3. Testis tissue concentrations of cefpirome after intravenous administration of 1.0 g.

Case no.	Age (y)	BW (kg)	Time (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml, g}$)	
				rt. testis	lt. testis
1	62	61.5	23 min	15.5	—
2	76	54.0	33 min	16.4	26.1
3	85	50.0	34 min	—	52.5
4	60	61.0	35 min	—	23.8
5	81	55.8	55 min	35.4	—
			59 min	—	28.7

Table 4. Clinical summary of simple UTI cases treated with cefpirome

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side-effects
				dose (g \times times/day)	route	duration (days)			species	count	doctor	UTI	
2	81	F	AUP	1.0 \times 2	d.i.v.	5	+	+	—	—	excellent	—	

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis

数が少なく経時的变化の推定はできなかった(Table 3)。CPRは*Bacillus subtilis* ATCC6633を検定菌とし、寒天平板拡散法(Disc法)のbioassay法により組織内薬剤濃度を測定した。

II. 臨床的検討

東海大学付属病院泌尿器科, 東海大学東京病院泌尿器科, 東海大学大磯病院泌尿器科, および川崎市立川崎病院泌尿器科に昭和63年2月より, 昭和63年9月までの期間に入院した患者を対象とした。投与症例は, 26歳から84歳の男性4例, 女性7例計11例で, その内訳は急性単純性腎盂腎炎2例, 慢性複雑性膀胱炎4例, 慢性複雑性腎盂腎炎5例であった。

薬剤の投与方法は1回に, 本剤1.0gを生食100mlにて溶解し, 1日2回, 60分間で点滴静注した。投与期間は5~9日であった。

効果判定はUTI薬効評価基準⁹⁾によるものと, 臨床症状などの改善の有無を加味した主治医判定の双方より行った。また全例に対し, 投与開始から終了までの自他覚的副作用および臨床検査値の変動について検討を行った(Table 4, 5)。

急性単純性腎盂腎炎2例はUTI薬効評価基準に適合せず, 主治医の判定で著効, 有効各1例であった。このうちで投与前出現菌は*Escherichia coli* 1株で除菌されていた(Table 4)。

慢性複雑性尿路感染症のうち8例がUTI薬効評価基準に適合し, この判定で有効5例, 無効3例で, 有効率は62.5%であった(Table 5, 6)。群別に分けると1, 3, 4, 5, 6群で各々100, 100, 50, 0, 50%の有効率で, 単独菌感染は80%の有効率, 複数菌感染は33.3%の有効率であった。

複雑性尿路感染症の細菌学的効果をTable 7に示した。

本剤投与前に尿中より分離出来た8例, 8種12株では*E. coli* 3株, *Streptococcus* sp.3株, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*

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

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation		Side-effects	Remarks	
						dose (g × times/day)	route			duration (days)	species	count	MIC (μg/ml)			doctor
1	77	M	CCC	+ (urethra)	G-5	1.0 × 2	d.i.v.	8	-	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>streptococci</i>	10 ⁷ 10 ⁷	12.5	fair	poor	-
			neurogenic bladder													
2	73	F	CCC	+ (urethra)	G-1	1.0 × 2	d.i.v.	6	-	±	<i>E. coli</i>	10 ⁵		good	moderate	-
			lt. renal tumor													
3	31	F	CCP	-	G-6	1.0 × 2	d.i.v.	5	++	++	<i>E. coli</i> <i>streptococci</i>	10 ⁵ 10 ⁵	≤ 0.025	good	moderate	-
			lt. renal stone													
4	34	F	CCP	-	G-3	1.0 × 2	d.i.v.	7	++	±	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	0.025	excellent	moderate	-
			contracted bladder													
5	70	M	CCP	-	G-6	1.0 × 2	d.i.v.	5	-	+	<i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	1.56 >100 6.25	fair	poor	-
			bladder cancer													
			ileal conduit													
6	67	F	CCC	-	G-4	1.0 × 2	d.i.v.	5	++	+	<i>E. faecium</i> YLO	10 ⁵ 10 ⁷	ND	good	moderate	-
			bladder cancer													
			lt. ureteral stone													
7	58	M	CCP	-	G-3	1.0 × 2	d.i.v.	5	-	++	<i>S. aureus</i>	10 ⁵	3.13	good	moderate	-
			bladder cancer													
			lt. ureteral stone													
8	76	M	CCC	-	G-4	1.0 × 2	d.i.v.	5	-	+	<i>Enterococcus</i> sp.	10 ⁵	ND	fair	poor	-
			lt. renal tumor													
			bladder cancer													
9	84	F	CCP	+ (urethrocutaneous stomy)	G-4	1.0 × 2	d.i.v.	5	-	-	<i>S. aureus</i> <i>Enterococcus</i> sp. <i>α-streptococci</i>	10 ⁷ 10 ³ 10 ³	12.5	poor	-	-
			bladder cancer													

* before treatment **UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee CCP: chronic complicated pyelonephritis ND: not determined
 after treatment CCC: chronic complicated cystitis

Table 6. Overall clinical efficacy of cefpirome in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		2	3	5 (62.5)
Decreased				()
Replaced				()
Unchanged	1		2	3 (37.5)
Effect on pyuria	1 (12.5)	2 (25)	5 (62.5)	case total 8 (100.0)
<input type="checkbox"/> Excellent	0 ()			overall efficacy rate 5/8 (62.5)
<input type="checkbox"/> Moderate	5 (62.5)			
<input type="checkbox"/> Poor	3 (37.5)			

Table 7. Bacteriological response to cefpirome in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1 (100)	
<i>Enterococcus</i> sp.	2	1 (50)	1
<i>E. faecium</i>	1	0 (0)	1
<i>E. coli</i>	3	3 (100)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	0 (0)	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100)	
Total	12	9 (75.0)	3

* regardless of bacterial count

calcoaceticus, 各1株で, *P. aeruginosa*, *Streptococcus* sp., *E. faecium*各1株が存続し, 消失率は75.0%であった。投与後出現菌は*S. aureus*, *S. epidermidis*, α -*Streptococcus*, *Candida* sp. 各1株の3症例4株であった。また副作用では全例において, 自覚的副作用は認められなかった。

投与前後の臨床検査値の変動は, 全例において調べたが, 本剤投与によると思われる, 異常値は認められなかった。

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) 河村信夫, 村上泰秀, 早川正道, 大越正秋: 泌尿器科領域におけるCefamandoleの検討。Che-

motherapy 27(5): 463~468, 1979

- 3) 岡田敬司, 村上泰秀, 木下英親, 川嶋敏文, 白木 幹, 河村信夫, 大越正秋: 泌尿器科領域におけるCefpiramideの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31(5): 516~527, 1983
- 4) 宮北英司・田中元章・日原 徹・中島 登・谷川克己・勝岡洋治・木下英親・河村信夫・大越正秋: 泌尿器科領域におけるCefodizime (THR-221)の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36(5): 617~623, 1988
- 5) UTI研究会(代表: 大越正秋): UTI(尿路感染症)薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34(5): 408~441, 1986

EXPERIMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATION OF CEFPIROME IN UROLOGY

TOHRU HIHARA, MOTOAKI TANAKA, AIICHIROH MASUDA, HIROAKI INATSUCHI, YOJI KATSUOKA, HIDECHIKA KINOSHITA, NOBUO KAWAMURA and MASAACKI OIKOSHI

Department of Urology, School of Medicine, Tokai University,
Bouseidai, Isehara-shi 259-11, Japan

HIDESHII MIYAKITA and KEISIII OKADA

Department of Urology, Tokai University Ohiso Hospital

YASUHIIDE YAMAMOTO

Department of Urology, Kawasaki City Hospital

We experimentally and clinically investigated cefpirome (CPR) a newly developed injectable antibiotic.

The serum level was studied in dehydrated and over-hydrated rabbits after a bolus i.v. injection of 40 mg/kg of CPR. The serum level was higher in dehydrated than in overhydrated rabbit.

CPR was given intraperitoneal administration at 40 mg/kg to rat. The concentration of CPR in rat kidney and testis tissue was not detectable at 8 h, nor in epididymis tissue at 6 h.

CPR was given i.v. at 1 g to patients who were about to undergo orchiectomy before 20–60 min. We could not estimate the time-dependency of the concentration of CPR in human testis because of a few samples.

In a clinical study, 1 g of CPR was given by i.v. drip infusion for several days to two patients with acute simple pyelonephritis and nine patients with chronic complicated urinary tract infection.

Efficacy was moderate in five patients and poor in three according to the criteria of the Japanese UTI Committee. The efficacy rate was 62.5%.

No adverse reactions or objective and subjective signs occurred, nor were abnormal clinical laboratory data due to CPR observed.