

Cefpirome の基礎的検討

東京共済病院泌尿器科 (部長: 斉藤 功)

斉藤 功, 西 古 靖*

東京共済病院微生物検査室 (室長: 横沢光博)

横沢 光博, 小野 一徳

明理会大和病院泌尿器科 (院長: 田原達雄)

田原 達雄, 細井 康男

BASIC STUDY ON CEFPIROME

Isao Saito and Yasushi Saiko

From the Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

Mitsuhiro Yokozawa and Kazunori Ono

From the Microbiology Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

Tatsuo Tahara and Yasuo Hosoi

From the Department of Urology, Yamato Hospital

The antibacterial activity of cefpirome (CPR), a new parenteral cephalosporin antibiotic having a cyclopentenopyridine group in the 3-position side chain, was evaluated against *Neisseria gonorrhoeae* and concentrations in human kidney and prostate was determined.

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of CPR against *N. gonorrhoeae* isolated clinically in our out-clinic (34 strains of non-PPNG and 20 of PPNG) were $\leq 0.003 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ in non-PPNG group and $0.006 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ in PPNG group. The 90% of MICs ($\text{MIC}_{90\%}$) was $0.1 \mu\text{g/ml}$ in the non-PPNG group and $0.05 \mu\text{g/ml}$ in the PPNG group.

The concentration in the prostate was determined in 30 cases with benign prostatic hypertrophy. The maximum values was $52.8 \mu\text{g/g}$ at 15 minutes after administration of 1 g of CPR. The levels of CPR were gradually decreased with the lapse of time. The prostatic tissue concentration was $17.9 \mu\text{g/g}$ at 60 min., $10.1 \mu\text{g/g}$ at 180 min., $7.22 \mu\text{g/g}$ at 320 min. and $2.70 \mu\text{g/g}$ at 360 min. There was a positive correlation between concentration of the prostate and plasma collected at the time of the prostate.

The concentration of CPR in human kidney, 90~100 min. after administration of 1 g to 4 cases with renal tumor, was $107 \sim 148 \mu\text{g/g}$ in the renal cortex, and $80.6 \sim 88.6 \mu\text{g/g}$ in the renal medulla. The concentration in kidney was higher than that in the plasma in all cases.

In conclusion, CPR is suggested to be a useful drug for urological infection.

(Acta Urol. Jpn. 37: 441-446, 1991)

Key words: Cefpirome, Prostatic tissue, Renal tissue, Pharmacokinetics

緒 言

Cefpirome (CPR) は独ヘキスト社と仏ルセル・ユクラフ社により合成, 開発された新しい注射用 cephem 系抗生物質である。その化学構造は7位に 2-aminothiazolylmethoxyimino 基を有するいわゆる oxime 型に属し, 3位は cyclopentenopyridine で

修飾されている (Fig. 1)。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌までの広範囲な抗菌スペクトルを有し, 特に *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌, *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示す¹⁻³⁾とともに各種 β -lactamase にきわめて安定であり, その親和性が低いと報告されている⁴⁾。本剤の静注時の血中半減期は1.7時間で, 投与8時間までに大部分尿中に排泄され, 24時間以内に

* 現: 国立小児病院泌尿器科

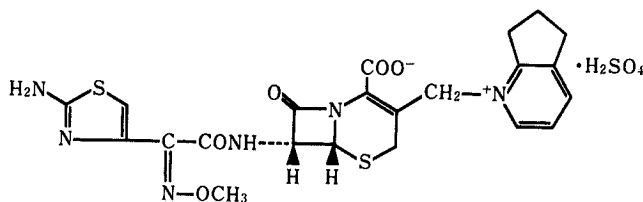


Fig. 1. Chemical structure of cefpirome (CPR)

80%が未変化体として回収されることが知られている⁵⁾。

今回、われわれは尿道炎、前立腺炎の起炎菌の1つと考えられる *Neisseria gonorrhoeae* の抗菌力と前立腺、腎臓の組織移行性について検討したので報告する。

対象と方法

1. 細菌学的検討

東京共済病院分離 *N. gonorrhoeae* 54株 (PPNG 20株, 非 PPNG 34株) について CPR, cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), ceftazidime (CAZ), amoxicillin (AMPC), minocycline (MINO), spectinomycin (SPCM) の7剤の最小発育阻止濃度を測定し比較した。MIC の測定は、日本化学療法学会標準法⁶⁾ によって行い、接種菌量は 10^6 CFU/ml とした。

2. 血中および前立腺、腎組織内濃度

1988年6月から1989年12月の期間に東京共済病院泌尿科および明理会大病院泌尿器科に入院し、前立腺肥大のために経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) を施行した患者30例、腎腫瘍のため腎摘除術を施行した4症例を対象とした。本剤投与の同意を得た後 CPR 皮内反応で陰性であることを確認し、いずれも入院時の検査成績で血清尿素窒素ならびに血清クレアチニン値が正常であった。

手術時、CPR 1g を生理食塩水 20 ml に溶解し、執刀前に one shot 静注を行った。組織の摘除と同時に肘静脈から採血し、遠心分離後血漿を -20°C に凍結保存した。各組織は生理食塩水で軽く洗浄し、付着した血液、灌流液を除去し、乾いた布またはガーゼで軽く拭き余分の水分を拭き取った。前立腺は 1.0 g を、腎は腎腫瘍における正常部位の 1 cm^3 の組織量を検体とし -20°C に凍結保存した。各組織は 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) で氷冷下ポリトロンでホモジナイズし、 4°C 12,000 r.p.m. で5分間遠心分離後上清を濃度測定に供した。CPR の濃度は *Bacillus subtilis* ATCC 6633株を検定菌とする薄層ディスク

法による bioassay 法により測定した。測定培地はクエン酸ナトリウム培地〔クエン酸三ナトリウム (関東化学) 10 g/l, ポリペプトン (和光純薬) 5 g/l, beef extract (Difco) 3 g/l, agar (日水) 10 g/l〕を用いた。標準曲線作成には CPR 標準品を 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) で溶解、 $1,000\text{ }\mu\text{g/ml}$ (力価) に調整し、0.1 M リン酸緩衝液で希釈して行った。

なお CPR の血中濃度が two compartment open model にて推移すると仮定し、CPR の血中濃度、前立腺組織内濃度実測値をもとに two compartment open model にしたがって、Gauss-Newton 法により薬動学的定数を求めた。

結 果

1. 細菌学的検討

臨床分離 *N. gonorrhoeae* 54株 (非 PPNG 34株, PPNG 20株) について CPR, CFIX, CCL, CAZ, AMPC, MINO, SPCM の7剤の MIC を Table 1, 2 に示した。

CPR の MIC は PPNG では $0.006\sim 0.1\text{ }\mu\text{g/ml}$ に、非 PPNG は $\leq 0.003\sim 0.1\text{ }\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布していた。非 PPNG の MIC 分布が $\leq 0.003\sim 0.025\text{ }\mu\text{g/ml}$ に分布する CFIX と、 $0.0125\sim 0.39\text{ }\mu\text{g/ml}$ に分布する CAZ との中間に位置した。非 PPNG に対して MIC の抗菌力の順位は $\text{CFIX} > \text{CPR} >$

Table 1. Antimicrobial activity of cefpirome and six other antibiotics against 34 isolates of *Neisseria gonorrhoeae* (Non-PPNG)

Antibiotic	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
CPR	$\leq 0.003 \sim 0.1$	0.0125	0.1
CFIX	$\leq 0.003 \sim 0.025$	≤ 0.003	0.025
CCL	0.05 $\sim$ 3.13	0.78	1.56
CAZ	0.0125 $\sim$ 0.39	0.025	0.1
AMPC	0.1 $\sim$ 1.56	0.39	1.56
MINO	0.1 $\sim$ 3.13	0.39	1.56
SPCM	6.25 $\sim$ 12.5	12.5	12.5

CPR : cefpirome, CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CAZ : ceftazidime, AMPC : amoxicillin, MINO : minocycline, SPCM : spectinomycin.

Table 2. Antimicrobial activity of cefpirome and six other antibiotics against 20 isolates of *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG)

Antibiotic	Range		MIC ₅₀	MIC ₉₀
CPR	0.006	~ 0.1	0.025	0.05
CFIX	≤0.003	~ 0.006	≤0.003	0.006
CCL	0.1	~ 1.56	0.78	1.56
CAZ	0.0125	~ 0.05	0.025	0.05
AMPC	25	~ >100	25	>100
MINO	0.39	~ 3.13	0.78	1.56
SPCM		12.5	12.5	12.5

CPR: cefpirome, CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CZA: ceftazidime, AMPC: amoxicillin, MINO: minocycline, SPCM: spectinomycin.

CAZ>AMPC=MINO>CCL>SPCM であったのに比して, PPNG に対しては CFIX>CPR=CAZ>CCL=MINO>SPCM>AMPC であった.

2. 血中および前立腺, 腎組織内濃度

本剤投与後15分から360分までについて30例検討したが, TUR-P 施行時の前立腺組織内濃度と血中濃度との関係を Table 3 および Fig. 2 に示した. CPR 投与後の血中濃度は投与30分で平均 67.6 µg/ml であり, その後漸減し, 360分で 6.56 µg/ml であり, その半減期は2.19時間, 血中濃度下面積 (AUC_{0→∞}) は 196 µg·hr/ml であった.

前立腺組織内濃度は投与後15分で 52.8 µg/g で最高値を示し以後漸減する成績が得られた. 投与後320分で 7.22 µg/g, 360分で 2.70 µg/g の濃度が得られ, 前立腺組織内濃度はほぼ血中濃度に平行していた. 前立腺組織内濃度の半減期は3.31時間, AUC_{0→∞} は 93.1 µg·hr/g, 前立腺組織/血中濃度比率は平均46.0±13.7%であった. 組織採取時の血中濃度と前立腺組織内濃度との関係は Fig. 3 に示すが, 相関係数0.887で P>0.001 の有意な正の相関が認められた.

腎組織内移行については CPR 1g 投与後40分から125分の間で4例測定した (Table 4). 腎組織/血中濃度比は1.41から3.60で, 投与後125分で腎組織内濃度は 81.6 µg/g を示し, 腎組織内濃度はいずれも血中濃度より高値であった. 腎皮質と腎髄質の検討では腎皮質内濃度の方が高値を示し, 投与後90分でそれぞれ 107 µg/g, 88.6 µg/g, 投与後100分で 148 µg/g, 80.6 µg/g であった.

考 察

尿路感染症に対して良好な抗生物質の治療効果を得るためには, 高い血中移行および尿中排泄の他に泌尿生殖臓器内へ高い組織移行が必要である. 今回 CPR

Table 3. Cefpirome concentration in the prostate

Case no.	Time (min)	CPR concentration		
		Plasma (µg/ml)	Prostate (µg/ml)	Prostate/plasma ratio (µg/ml)
1	15	64.9	52.8	81.4
2	20	67.6	28.3	41.9
3	25	52.1	20.3	39.9
4	30	62.7	31.3	49.9
5	30	69.6	39.0	56.0
6	30	60.3	32.3	53.6
7	30	76.2	32.9	43.2
8	30	69.2	34.8	50.3
(Mean±SD)		67.6±6.3	34.1±3.0	50.6±4.8
9	60	28.8	13.0	45.1
10	60	41.1	14.4	35.0
11	60	44.6	22.1	49.6
12	60	45.8	17.5	38.2
13	60	36.0	22.4	62.2
(Mean±SD)		39.3±7.0	17.9±4.3	46.0±10.7
14	75	39.9	12.1	30.3
15	120	22.6	8.31	36.8
16	120	33.7	9.00	26.7
17	120	30.5	6.96	22.8
18	120	31.2	12.0	38.5
19	120	23.2	13.4	57.8
20	120	19.5	14.1	72.3
21	120	23.5	9.55	40.6
22	120	23.3	9.46	40.6
(Mean±SD)		25.9±5.1	10.3±2.5	42.0±16.1
23	180	22.9	8.91	38.9
24	180	24.9	8.13	32.7
25	180	33.0	14.5	43.9
26	180	29.9	11.1	37.1
27	180	16.6	5.91	35.6
28	180	16.7	11.8	68.9
(Mean±SD)		24.0±6.7	10.1±3.0	43.2±14.0
29	320	11.2	7.22	64.5
30	360	6.56	2.70	41.2

1g を oneshot 静注し, 血中移行, 腎臓, 前立腺組織への移行性と淋菌に対する抗菌力を検討した.

前立腺組織への移行は投与15分で 52.8 µg/ml と最高値を示し, 以後経時的に漸減するが, 180分で平均 10.1 µg/g, 320分で 7.22 µg/g, 360分で 2.70 µg/g の濃度を保っていた. また組織採取時の血中濃度と前立腺濃度とは有意の正相関がみられ, 血中濃度に応じた組織内移行の存在が示唆された.

抗生物質の前立腺組織への良好な移行性の条件は, 従来より脂溶性の塩基で pKa が8.6以上であり, その抗菌性が pH 6.6 で最大であり蛋白結合が低いことが挙げられている^{7,8)}. CPR は水溶性, pK₁ は 2.5,

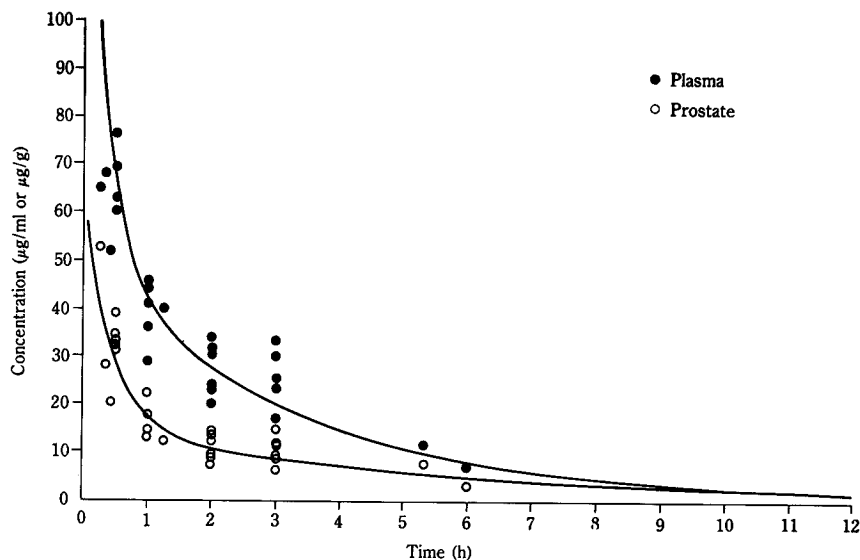


Fig. 2. Concentration of cefpirome in prostatic tissue and plasma (1 g, iv)

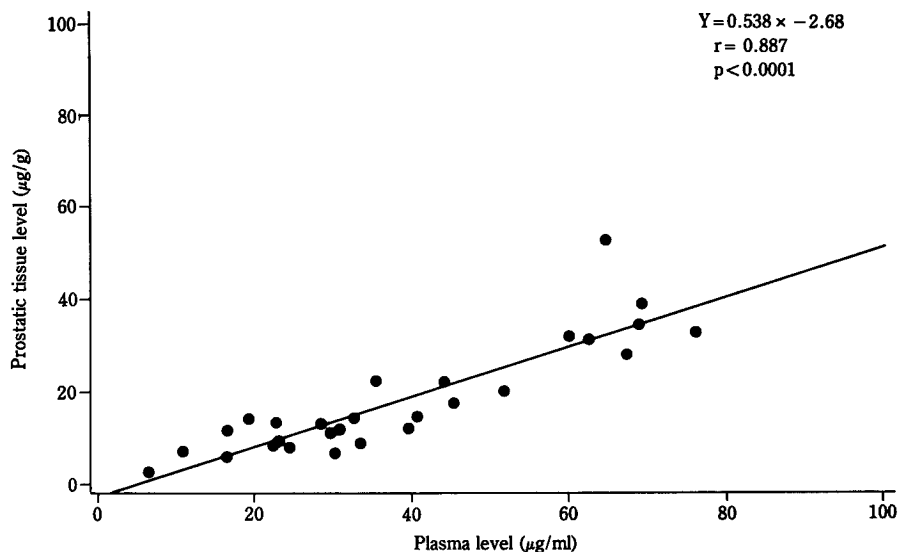


Fig. 3. Correlation between prostatic tissue level and plasma level of cefpirome

Table 4. Cefpirome concentration in the kidney

Case no.	Time (min)	Plasma (μg/ml)	Cortex (μg/g)	Medulla (μg/g)	Kidney (μg/g)	Tissue/plasma ratio
1	40	63.7			90.0	1.41
2	90	29.7	107	88.6		3.60 ^a , 3.00 ^b
3	100	55.5	148	80.6		2.67 ^a , 1.45 ^b
4	125	42.6			81.6	1.92

a : concentration ratio (cortex vs. serum), b : concentration ratio (medulla vs. serum).

pK₂は2.8, ヒト血清蛋白結合率は7%を示している⁵⁾.

前立腺組織内濃度について他剤では, cefoperazone⁹⁾ 1 g 静注時, 60分値 39.6 μg/g, 120分値 21.0 μg/g, ceftizoxime¹⁰⁾ 1 g 静注では60分値 17.9 μg/g, 120分値 21.0 μg/g, latamoxef¹¹⁾ 1 g 静注時, 60分値 14.2 μg/g, 120分値 9.86 μg/g, cefpimizole¹²⁾ 1 g 静注時, 30分値 48.2~66.6 μg/g, cefmenoxime¹³⁾ 1 g 静注時, 30分値 24.4 μg/g, 120分値 6.4 μg/g, flomoxef¹⁴⁾ 1 g 静注時, 60分値 13.4 μg/g, 120分値 7.8 μg/g,

cefuzonam¹⁵⁾ 1 g 静注時, 60分値 1.13~4.6 $\mu\text{g/g}$, 120分値 1.14 $\mu\text{g/g}$ と報告されている. 今回われわれの検討で60分値 17.9 $\mu\text{g/g}$, 120分値 10.3 $\mu\text{g/g}$ であり, 血中濃度から前立腺組織への移行率は平均46.0%を示し, 他剤に比較して前立腺組織内移行は良好である. この結果は本剤の低い蛋白結合率によるものと考えられる.

腎臓への移行は投与後40分から125分で検討したが80 $\mu\text{g/g}$ 以上の濃度を保ち, 腎組織内濃度の方が血中濃度より高値を示す結果が得られ, これは CPR が腎排泄型であることが一因と思われた. また腎皮質内濃度の方が腎髄質内濃度より高いのは, 本剤の尿中濃度が血中濃度より高いことによると考えられる. 腎組織への移行性は前立腺組織より高かった.

今回検討した臨床分離 *N. gonorrhoeae* の感受性をみると, CPR の MIC 分布は, 非 PPNG は $\leq 0.003\sim 0.1$ $\mu\text{g/ml}$, PPNG は $0.006\sim 0.1$ $\mu\text{g/ml}$ であり, 内訳は非 PPNG では $\text{MIC} \leq 0.05$ $\mu\text{g/ml}$ に88.2%位置していたのに対し, PPNG では95.0%でありいずれに対しても良好な抗菌力を有することがわかった.

尿路感染症の起炎菌としては, 約70%がグラム陰性桿菌で, *Escherichia coli* が最も多く, ついで *Pseudomonas* 属, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属であるといわれている¹⁶⁾. また急性細菌性前立腺炎の起炎菌の多くを *E. coli* が占め, 慢性細菌性前立腺炎の起炎菌の多くを *Staphylococcus epidermidis* が占めている¹⁷⁾.

一方, CPR の $\text{MIC}_{90}^{5)}$ は, *S. aureus* で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *S. epidermidis* で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *Enterococcus faecalis* で 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *E. coli* で 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *Citrobacter freundii* で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *Klebsiella pneumoniae* で 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *Enterobacter cloacae* で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *Proteus mirabilis* で 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *Proteus vulgaris* で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *Serratia marcescens* で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *P. aeruginosa* で 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *Acinetobacter calcoaceticus* で 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* を除いては各組織で長時間 (320分) 発育阻止濃度を超えていた. しかしながら CPR の $\text{MIC}_{50}^{5)}$ は, *E. faecalis* で 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* で 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *A. calcoaceticus* で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり, 各組織内濃度を超えていた. われわれの結果は CPR 1 g 投与により泌尿生殖臓器内に十分に抗菌作用の期待しうる濃度に達していることが明確である.

以上の成績より CPR 1 g を one shot 静注を行うと泌尿生殖臓器内へ速やかに移行し, 長時間経過後も前立腺組織内濃度は抗菌作用を発揮しうるのに十分な持続性を有すること, また腎組織内濃度も高いことから腎, 前立腺手術前後の感染症や感染防止に使用し十分な治療効果および予防効果が期待できると思われる.

結 語

新規注射用 cephalosporin 剤 cefpirome (CPR) の淋菌に対する抗菌力と前立腺, 腎臓の組織移行性について検討し以下の結果を得た.

1. 当科保存の *Neisseria gonorrhoeae* (非 PPNG 34株, PPNG 20株) について CPR の MIC 分布は非 PPNG で $\leq 0.003\sim 0.1$ $\mu\text{g/ml}$, PPNG で $0.006\sim 0.1$ $\mu\text{g/ml}$ で MIC_{90} はそれぞれ 0.1 $\mu\text{g/ml}$, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった.

2. CPR 1 g 静注時の血中濃度と前立腺組織内濃度を30症例につき検討した. 組織内濃度は投与後15分で 52.8 $\mu\text{g/g}$ と最高値をとり, 以後経時的に漸減し, 60分平均値 17.9 $\mu\text{g/g}$, 180分値 10.1 $\mu\text{g/g}$, 320分値 7.22 $\mu\text{g/g}$, 360分値 2.70 $\mu\text{g/g}$ であった. 組織内濃度と組織採取時の血中濃度とは正相関をもち, 前立腺組織へは血中濃度に応じた組織移行が起こると考えられる.

3. 腎組織内濃度は4例で測定し, 投与90~100分後で皮質内濃度は 107~148 $\mu\text{g/g}$, 髄質内濃度は 80.6~88.6 $\mu\text{g/g}$ といずれの症例も血中濃度を上回っていた.

以上の点より CPR は淋菌に対し優れた抗菌力を持つとともに十分な血中および組織内濃度を示し, 泌尿器感染症においても有用性が高いと考えられる.

文 献

- 1) Machka K and Braveny I: In vitro of HR-810, a new broad-spectrum cephalosporin. *Eur J Clin Microbiol* 2: 345-349, 1983
- 2) Bertram MA, Bruckner DA and Young LS: In vitro of HR810, a new cephalosporin. *Antimicrob Agent Chemother* 26: 277-279, 1984
- 3) Neu HC, Chin NX and Labthavikul P: The in vitro activity and beta-lactamase stability of cefpirome (HR810), a pyridine cephalosporin agent active against *Staphylococci*, *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection* 13: 146-155, 1985
- 4) Kobayashi S, Arai S, Hayashi S, et al.: β -lactamase stability of cefpirome (HR810), a new cephalosporin with a broad antimicro-

- bial spectrum. *Antimicrob Agent Chemother* **30**: 713-718, 1986
- 5) 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. HR 810 (Cefpirome: CPR), 長崎, 1990
 - 6) 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
 - 7) Winningham DG, Nemoy NJ and Stamey TA: Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. *Nature* **219**: 139-143, 1968
 - 8) Stamey TA, Meares EM and Winningham DG: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J Urol* **103**: 187-194, 1970
 - 9) 宮田和豊, 荒木 徹, 松村陽右, ほか: Cefoperazone の前立腺組織内移行に関する検討. 西日泌尿 **43**: 413-418, 1981
 - 10) 勝見哲郎, 村山和夫: CZX の前立腺および膀胱壁内移行に関する検討. 泌尿紀要 **30**: 259-264, 1984
 - 11) 中川修一, 藤戸 章, 大江 宏, ほか: Lata-moxef の前立腺組織内移行に関する検討. 西日泌尿 **46**: 1455-1459, 1984
 - 12) 荒川創一, 藤井 明, 小川隆義, ほか: 泌尿器科領域における AC-1370 の基礎的および臨床的検討. *Chemotherapy* **32**: 681-691, 1984
 - 13) 松本充司, 森田 勝, 清家 泰, ほか: *Chemotherapy* **32** (S-9): 151-155, 1984
 - 14) 星 宣次, 桑原正明, 折笠精一, ほか: 6315-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
 - 15) 南 祐三, 岩田信之, 桜木 勉, ほか: L-105 に関する基礎的・臨床的研究—主に血清中および前立腺組織内濃度について—. *Chemotherapy* **34** (S-3): 531-534, 1986
 - 16) 石神襄次: 細菌性膀胱炎の臨床. 臨泌(増刊)**26**: 85-90, 1972
 - 17) Drach GW: Problems in diagnosis of bacterial prostatitis. *J Urol* **111**: 630-636, 1974
- (Received on October 1, 1990)
(Accepted on October 17, 1990)
(迅速掲載)