

複雑性尿路感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の臨床的応用

小野寺昭一・町田豊平・寺元 完

岡崎武二郎・高坂 哲

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

注射用半合成セファロsporin剤 cefoperazone (CPZ, T-1551) を20名の複雑性尿路感染症患者に使用し、その臨床効果について検討した。

疾患の内訳は、慢性複雑性膀胱炎16例、急性複雑性腎盂腎炎1例、慢性複雑性腎盂腎炎3例であった。尿路感染症の基礎疾患としては、膀胱腫瘍が8例と最も多く、次いで前立腺肥大症5例、前立腺癌2例で、その他、腎結石、腎盂腫瘍、尿道腫瘍、尿道狭窄、尿道結石がそれぞれ1例であった。

投与方法は、1回0.5~2gを1日1ないし2回、筋注、one shot 静注または点滴静注で行ない、投与期間は1例のみが6日間、他の19例は全例5日間投与であった。

この結果、慢性複雑性膀胱炎に対する臨床効果は、著効1例、有効9例、無効6例、複雑性腎盂腎炎に対しては、有効2例、無効2例で、以上を総合した有効率は60%であった。

主な分離起炎菌の細菌学的効果は、*Serratia* 7株中5株に有効、*Klebsiella* は7株中3株有効、*Pseudomonas* 5株中4株に有効で、グラム陰性桿菌全般に良好な成績が得られ、総合した細菌学的効果は66.7%であった。

副作用は、CPZ 投与後に GOT の上昇したものが1例、Al-Pの上昇したものが1例あったが、薬剤の投与中止とともに正常に復した。その他、自、他覚的に問題となる副作用は認められなかった。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は、新しく開発された注射用半合成セファロsporin系製剤で、7-aminocephalosporanic acid の7位の amino 基を、 α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl) acetic acid で acyl 化し、さらに3位に methylthiotetrazole 基を導入したもので、下記に示すような構造式を有している (Fig. 1)。

従来のセファロsporin系製剤に比べ、各種細菌産生の β -lactamase に強い抵抗性を示し、また、本来セファロsporin剤に対し耐性であった *P. aeruginosa*, *Serratia* をはじめ、*Enterobacter*, および indole 陽性 *Proteus* などに対しても優れた抗菌力を示すといわれている¹⁾。

薬剤の吸収排泄の面でも、筋注または静注によってすみやかに吸収され、肝、腎に良く移行するが、血中濃度半減期が CEZ 以上に長いという特徴を有するとされている¹⁾。

今回、われわれは CPZ を複雑性尿路感染症に使用する機会を得たので、その臨床効果について検討し、報告する。

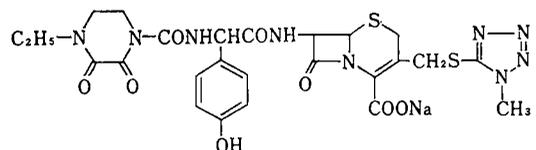
I. 対象および投与方法

対象とした症例は、慈恵医大附属病院泌尿器科の入院患者計20名で、男子15名、女子5名であった。年齢分布は28歳から84歳までで、平均年齢は60.6歳である。

疾患の内訳は、慢性複雑性膀胱炎16例、急性複雑性腎盂腎炎1例、慢性複雑性腎盂腎炎3例である。尿路感染症の基礎疾患としては、膀胱腫瘍が8例と最も多く、次いで前立腺肥大症5例、前立腺癌2例で、その他、腎結石、腎盂腫瘍、尿道腫瘍、尿道狭窄、尿道結石がそれぞれ1例であった。

投与方法は、1回0.5~2gを1日1ないし2回、筋注、one shot 静注または点滴静注で行ない、投与期間

Fig. 1 Chemical structure of CPZ



Molecular formula: $C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$

Molecular weight: 667.65

Table 1. Clinical results of complicated cystitis treated with CPZ (16 cases)

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Basal disease	Catheter	Operation	Organism		Dosage	Result	Side effect	Pre-treatment (Effect)
							Before	After				
1	K. E.	82 M	Chronic cystitis	BT*1	-	TUR-BT	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷ <i>Streptococcus</i>	1.0g × 2 5 days im	Poor	-	CBPC (Poor)
2	Y. S.	54 F	Chronic cystitis	BT	+	Partial cystectomy	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> 10 ⁶ <i>Morganella</i>	<i>Morganella</i> 10 ² <i>Candida</i>	1.0g × 1 6 days iv	Good	-	AMPC (Poor)
3	A. H.	64 M	Chronic cystitis	BT	-	TUR-BT	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	2.0g × 1 5 days iv	Poor	-	CET (Unknown)
4	S. H.	58 M	Chronic cystitis	BT	-	-	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵	-	1.0g × 2 5 days di	Good	-	-
5	E. S.	44 F	Chronic cystitis	BT	+	Partial cystectomy	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i>	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷ <i>Pseudomonas</i>	1.5g × 2 5 days di	Poor	-	CBPC (Poor)
6	K. O.	47 M	Chronic cystitis	BT	+	TUR-BT	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	GNB 10 ⁵	1.0g × 2 5 days di	Good	-	CEX (Unknown)
7	I. K.	67 M	Chronic cystitis	BPH**	-	Prostatectomy	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	-	0.5g × 2 5 days im	Good	-	ABPC (Poor)
8	H. O.	79 M	Chronic cystitis	BPH	+	TUR-P	<i>Serratia</i> <i>Enterobacter</i> 10 ⁷ <i>Citrobacter</i>	<i>Enterobacter</i> <i>Staphylococcus</i> 10 ⁴	1.5g × 2 5 days di	Poor	-	DKB CBPC (Unknown)
9	Y. O.	62 M	Chronic cystitis	BPH	+	Prostatectomy	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ GNB	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	1.0g × 2 5 days di	Poor	-	CET (Unknown)
10	M. N.	80 M	Chronic cystitis	BPH	+	-	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷ <i>Citrobacter</i>	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶ <i>Citrobacter</i>	1.0g × 2 5 days di	Poor	-	Netilmicin (Poor)
11	S. W.	64 M	Chronic cystitis	BPH	+	TUR-P	<i>Klebsiella</i> 10 ⁴ <i>S. epidermidis</i>	-	1.0g × 2 5 days di	Good	-	NA (Poor)

No.	B. M.	Age	Sex	Chronic cystitis	PCa**	Catheter	TUR-P	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10^7	—	0.5g × 2 im 5 days	Good	—	—
12	B. M.	84	M	Chronic cystitis	PCa**	+	TUR-P	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10^7	—	0.5g × 2 im 5 days	Good	—	—
13	I. T.	69	F	Chronic cystitis	Pelvic tumor	+	Nephrectomy Ureterotomy Partial cystectomy	<i>Serratia</i>	10^6	—	0.5g × 2 im 5 days	Good	—	ABPC (Poor)
14	M. M.	38	M	Chronic cystitis	Urethral calculus	+	TUR	<i>P. aeruginosa</i>	10^7	—	1.0g × 1 iv 5 days	Good	GOT ↑	CET (Poor)
15	K. K.	28	M	Chronic cystitis	Urethral stricture	+	Urethrotomy	<i>Serratia</i>	10^7	<i>Serratia</i>	1.0g × 1 iv 5 days	Good	—	CET (Unknown)
16	T. K.	61	F	Chronic cystitis	Urethral tumor	—	—	<i>P. aeruginosa</i>	10^6	—	1.0g × 2 di 5 days	Excellent	—	Netilmicin (Poor)

**BT = Bladder tumor ** PCa = Prostatic cancer

**BPH = Benign prostatic hypertrophy

Table 2 Clinical results of complicated pyelonephritis treated with CPZ (4 cases)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Basal disease	Catheter	Operation	Organism		Dosage	Result	Side effect	Pre-treatment (Effect)	
								Before	After					
17	S. H.	58	M	Acute pyelonephritis	BT	—	—	<i>Serratia</i> <i>Morganella</i>	10^7	<i>Serratia</i> <i>Morganella</i> <i>Retigerella</i>	1.0g × 2 iv 5 days	Poor	Al-P ↑	CBPC (Poor)
18	U. I.	62	F	Chronic pyelonephritis	BT	+	—	<i>Serratia</i>	10^7	<i>Serratia</i>	1.5g × 2 iv 5 days	Good	—	CET (Poor)
19	K. K.	49	M	Chronic pyelonephritis	Renal calculus	+	Nephrolithotomy	<i>Serratia</i>	10^7	<i>Serratia</i>	1.0g × 2 di 5 days	Poor	—	DKB CBPC (Unknown)
20	Y. K.	61	M	Chronic pyelonephritis	PCa	+	—	<i>Serratia</i>	10^7	GNB	1.0g × 2 di 5 days	Good	—	GM CET (Poor)

Table 3 Bacteriological results (30 strains)

Organism	Number of strains	Eliminated	Decreased	Persisted	Effective rate
<i>Serratia</i>	7	3	2	2	5/7
<i>Klebsiella</i>	7	3		4	3/7
<i>Pseudomonas</i>	5	4		1	4/5
<i>Proteus</i> sp.	2		1	1	1/2
<i>E. coli</i>	2	2			2/2
<i>Citrobacter</i>	2	1		1	1/2
<i>Enterobacter</i>	1			1	0/1
<i>S. epidermidis</i>	2	2			2/2
<i>S. faecalis</i>	1	1			1/1
GNB	1	1			1/1
Total (%)	30	17(56.7%)	3(10%)	10(33.3%)	20/30(66.7%)

Table 4 The correlation between clinical effects and MICs for causative organisms on CPZ treatment

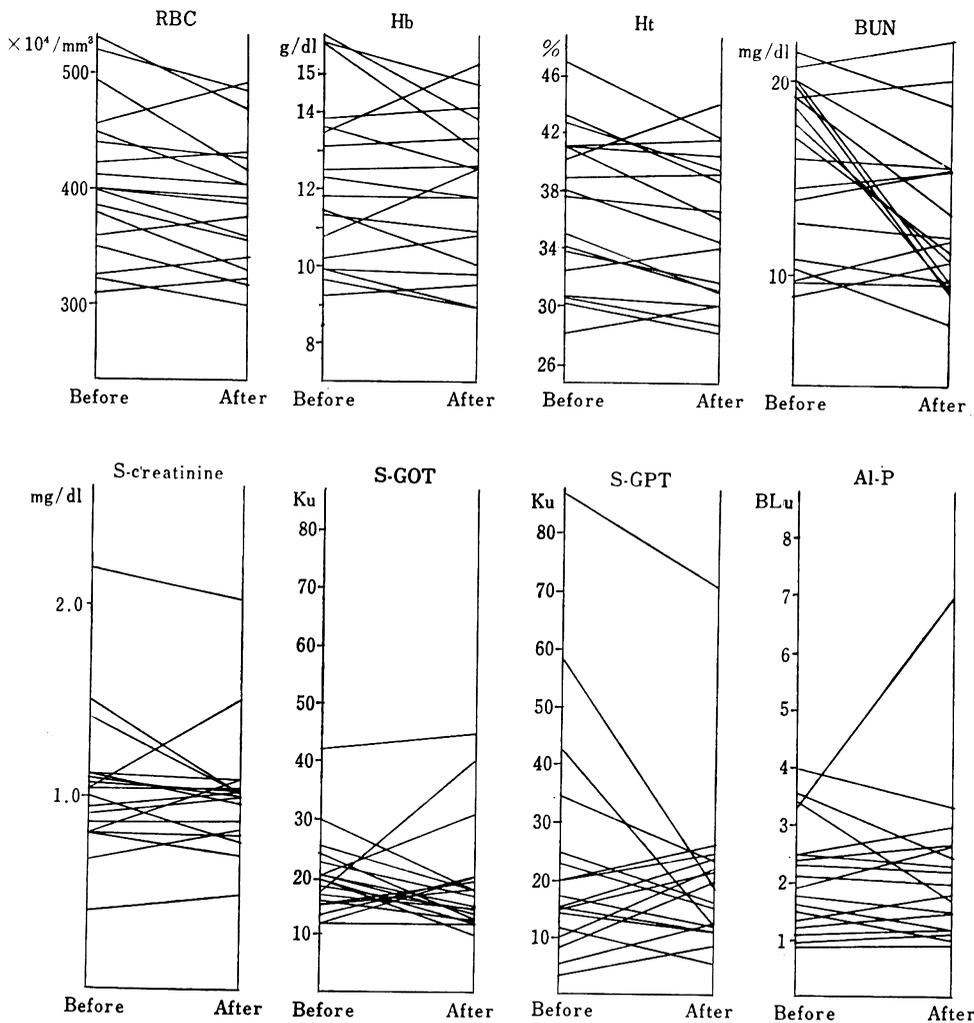
No.	Case	Daily dose	Clinical effect	Organism	Count (cells/ml)	Organism MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Antibiotics before CPZ treatment (Effect)
						10 ^{8*}	10 ^{6*}	
3	A. H.	2.0g \times 1	Poor	<i>Klebsiella</i>	10 ⁷	>200	>200	CET 2g /day (Unknown)
4	S. H.	1.0g \times 2	Good	<i>Klebsiella</i>	10 ⁵	12.5	0.78	—
5	E. S.	1.5g \times 2	Poor	<i>Klebsiella</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	12.5 >200	3.13 25	CBPC 5g /day (Poor)
6	K. O.	1.0g \times 2	Good	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	6.25	3.13	CEX 1.5g /day (Unknown)
8	H. O.	1.5g \times 2	Poor	<i>Serratia</i> <i>Enterobacter</i> <i>Citrobacter</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	>200 >200 >200	>200 >200 >200	{DKB 200mg/day CBPC 10g /day (Unknown)
9	Y. O.	1.0g \times 2	Poor	<i>P. aeruginosa</i> GNB	10 ⁷ 10 ⁸	6.25 >200	6.25 6.25	CET 2g /day (Unknown)
10	M. N.	1.0g \times 2	Poor	<i>Klebsiella</i> <i>Citrobacter</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>200 >200	100 200	Netilmicin 150mg/day (Poor)
11	S. W.	1.0g \times 2	Good	<i>Klebsiella</i>	10 ⁴	>200	>200	NA 1,500mg/day (Poor)
12	B. M.	0.5g \times 2	Good	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁴	0.2 50	0.2 25	—
15	K. K.	1.0g \times 1	Good	<i>Serratia</i>	10 ⁷	>200	>200	CET 4g /day (Unknown)
16	T. K.	1.0g \times 2	Excellent	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸	100	50	Netilmicin 150mg/day (Poor)
17	S. H.	1.0g \times 2	Poor	<i>Serratia</i> <i>Morganella</i>	10 ⁷ 10 ⁵	>200 >200	>200 >200	CBPC 5g /day (Poor)
18	U. I.	1.5g \times 2	Good	<i>Serratia</i>	10 ⁷	>200	>200	CET 2g /day (Poor)

Table 4 (Continued)

No.	Case	Daily dose	Clinical effect	Organism	Count (cells/ml)	Organism MIC(μ g/ml)		Antibiotics before CPZ treatment (Effect)
						10 ⁸ *	10 ⁶ *	
19	K. K.	1.0g \times 2	Poor	<i>Serratia</i>	10 ⁷	>200	>200	{DKB 100mg/day {CBPC 8g/day (Unknown)
20	Y. K.	1.0g \times 2	Good	<i>Serratia</i>	10 ⁷	>200	>200	{GM 40mg/day {CET 4g/day (Poor)

* Inoculum size: cells/ml

Fig. 2 Laboratory data before and after administration of CPZ



は、1例のみが6日間で、他の19例は全例5日間投与であった。

II. 効果判定

効果の判定は、UTI薬効評価基準(第二版)に従い、膿尿と細菌尿を指標として、その推移に基づき、著効(excellent)、有効(good)、無効(poor)の3段階に分け

て判定した。

III. MICの測定法

感受性測定用培地は heart infusion agar (栄研)、増菌用培地には tripto soy broth (栄研)を用い、日本化学療法学会標準法に従ってCPZのMICを測定した。

IV. 成 績

A. 臨床効果

各症例に対する臨床成績は Table 1, 2 に示した。症例 1 から 16 までは慢性複雑性膀胱炎症例、症例 17 から 20 までが複雑性腎盂腎炎の症例である。いずれも尿路に何らかの基礎疾患を有しており、20 例中 14 例が術後の尿路感染症例であった。また、カテーテル留置症例も多く、70% は、膀胱留置カテーテル、腎瘻、尿管皮膚瘻などの留置カテーテルを有していた。単独感染例は 12 例、混合感染例は 8 例で、殆どがグラム陰性桿菌による尿路感染症であった。

臨床効果を各疾患群別に見ると、慢性複雑性膀胱炎に対しては、著効 1 例、有効 9 例、無効 6 例で有効率 62.5%、慢性複雑性腎盂腎炎に対しては、有効 2 例、無効 1 例で有効率 66.7%、急性複雑性腎盂腎炎の 1 例に対しては無効で、以上を総合した有効率は 60% であった。

B. 細菌学的効果

今回の治験症例の起炎菌として分離された細菌は 10 種 30 株で、それら細菌に対する CPZ の細菌学的効果は Table 3 に示した。起炎菌として *Serratia*, *Klebsiella* がそれぞれ 7 株と多く、*P. aeruginosa* が 5 株とこれに続き、他は *Proteus* sp., *E. coli*, *Citrobacter*, *S. epidermidis* がそれぞれ 2 株で、*Enterobacter*, *S. faecalis*, 同定不能の GNB が 1 株という内訳であった。

この中で良好な細菌学的効果が得られたものは、*E. coli*, *Pseudomonas*, *S. epidermidis*, *S. faecalis* などであり、*Serratia* に対しても、7 株中 5 株に消失または減少と比較的良好な効果が得られたが、*Klebsiella*, *Proteus* sp., *Citrobacter* に対する細菌学的効果は 50% 以下という成績であった。

以上をまとめると、30 株中消失が 17 株 (56.7%)、減少が 3 株 (10%)、存続 10 株 (33.3%) で、細菌学的効果は 66.7% であった。

C. 臨床効果と分離起炎菌の MIC 値との関連について

Table 4 は、分離起炎菌の CPZ に対する MIC 値を測定し得た症例を選び、その臨床効果と投与量、投与前抗生剤との関係を示したものである。

当然の事ながら、MIC 値の低いものに対しては良い臨床成績が得られ、MIC 値の高いものは、臨床効果も無効である症例が多かったが、臨床効果と MIC 値が一致しない症例もいくつか見られた。特に *Serratia* による感染症の場合にこの傾向は強く、分離された 7 株の *Serratia* が殆ど全て $>200 \mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示したにもかかわらず、臨床的には 4 例に有効という成績が得られ、MIC

値から臨床効果を推定する事の困難さを示しているものと思われた。

投与量と臨床効果の間には相関性は見られず、今回対象とした症例に限っては、明らかな dose response は認められなかった。

むしろ、投与前の抗生剤使用の有無、あるいは投与前使用した抗生剤の種類や量が薬効に大きな影響を及ぼす事が認められた。

V. 副 作 用

本剤の投与前後に行なった末梢血液検査 (赤血球数, Hb, Ht), 腎機能検査 (BUN, 血清クレアチニン), 肝機能検査 (GOT, GPT AI-P) の結果を Fig. 2 に示した。

末梢血液検査、腎機能検査において、CPZ による影響と思われる変化は認められなかったが、症例 14 において、投与終了翌日に GOT (18→39) が、また症例 17 では、AI-P (3.4→7.0) が本剤投与終了日に一過性に上昇した。

いずれも、本剤の投与終了とともに正常範囲内に復したが、2 例とも、他に肝機能に影響を与える原因は見られないことから、これは本剤による影響と考えられた。

他に消化器症状、あるいは発疹等の副作用が見られた症例はなかった。

VI. 考 察

周知の様に、セファロsporin系抗生物質は、その作用機序が細菌細胞壁合成阻害であり、生体には理論的に作用点が存在しない事により、その抗菌力の強さ、副作用の少なさと相伴って高い評価を受けてきた。しかし、近年グラム陰性桿菌感染症が増加し、かつ従来弱毒菌と言われていた *P. aeruginosa*, *Serratia* などのセファロsporin剤に自然耐性を示す細菌による感染症が増加するに至って、セファロsporin剤の使用に際して、多少の不満を感じざるを得ない状態になってきている。

特に、泌尿器科領域においてその印象は強く感じられ、むしろ逆にセファロsporin剤、合成ペニシリン剤等の広域抗生物質の使用が、既に述べた様な *P. aeruginosa*, *Serratia* 等の出現を促すという傾向さえ見られている³⁾。

CPZ はこうした意味で、その基礎的検討から泌尿器科領域における複雑性の尿路感染症に対しても、分離起炎菌の菌種を選ばずに投与可能な薬剤として期待された。

今回、われわれが治験の対象とした症例は、いずれも基礎疾患を有する治療困難な複雑性尿路感染症症例であったが、本剤の総合有効率は 60% と満足できる成績が得られた。細菌学的効果から見ても、分離起炎菌が *Serratia*, *Pseudomonas*, indole 陽性 *Proteus* 等、従来のセ

ファロスポリン剤では効果がほとんど期待できない菌株が多かったにもかかわらず、全株とも50%以上の効果が得られ、総合した細菌学的効果は、66.7%と良好な成績であった。類似した抗菌スペクトラムを持つCBPCの複雑性尿路感染症に対する有効率が、30%ないしは40%にとどまっているという報告もあり^{4,5)}、CPZがCBPCほどの大量投与を必要としない事を考え合わせれば、評価され得る成績と言えよう。

臨床効果とMIC値との関連については、各薬剤の吸収、排泄の動態、あるいは臓器移行性の違いにより、一概に論じる事は困難であろうが、臨床医にとって、薬効評価を推定するための最も手短かな方法として、MIC値の測定が必要な事は論を待たない。

今回、われわれが行なった、本剤の臨床効果とMIC値との相関についての検討では、必ずしも基礎データと臨床効果とが一致しない成績であった。特に *Serratia* においてその傾向が強く、いずれもMIC値が $>200 \mu\text{g/ml}$ という耐性株でありながら、約60%の臨床効果が得られた。このような *Serratia* による尿路感染症に関しては、すでにわれわれが報告しているように³⁾、患者側の諸因

子あるいは尿路障害の存在、カテーテル操作の有無などがかなりの影響を及ぼしていると思われ、今後更に詳細な検討が必要となろう。

副作用については、一過性にGOTの上昇とAl-Pの上昇がみられたものが、それぞれ1例あったが、いずれも軽度で重篤な状態には至らなかった。

文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム I, T-1551 抄録集, 1979
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23(8)：1~2, 1975
- 3) 岡崎武二郎、町田豊平、小野寺昭一、寺本 完、高坂 哲：セラチアによる尿路感染症の統計的観察。第27回日本化学療法学会総会抄録集, 1979
- 4) 大越正秋、名出頼男、川村 猛、鈴木恵三、川上隆、長久保一朗：尿路感染症における Carbenicillin (α -carboxybenzyl penicillin) の応用。Chemotherapy 17：1231~1237, 1969
- 5) 石神襄次、原 信二、福田泰久、速見晴朗：尿路感染症に対する Carbenicillin の応用。Chemotherapy 17：1238~1243, 1969

CLINICAL TRIAL OF CEFOPERAZONE (T-1551) IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

SHOICHI ONODERA, TOYOHEI MACHIDA, KATASHI TERAMOTO,
TAKEJIRO OKAZAKI and SATOSHI TAKASAKA

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine

Clinical effect of cefoperazone (CPZ, T-1551), a newly developed synthetic cephalosporin, was studied in 20 patients with complicated urinary tract infections. CPZ was administered at a dose of 0.5–2.0 g by one shot iv injection or drip infusion 1–2 times a day for a period of 5 days to 19 patients and 6 days to 1 patient, respectively.

CPZ was found excellent in 1 case, good in 9 cases and poor in 6 cases in chronic complicated cystitis group, and good in 2 cases and poor in 2 cases in complicated pyelonephritis group. Thus, the overall efficacy rate in chronic complicated urinary tract infections was 60%.

Bacteriological effects were as follows. Five out of 7 strains of *Serratia*, 3 out of 7 strains of *Klebsiella* and 4 out of 5 strains of *Pseudomonas* were effective. Thus, the bacteriological efficacy was 66.7%.

During the treatment with CPZ, S-GOT increased in 1 case and Al-P also increased in another case, but they returned to normal range after cessation of therapy. No other side effect was observed subjectively or objectively.