

複雑性尿路感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の使用経験

林 睦雄・藤井元広・中野 博・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛巳教授)

中津 博・福重 満

県立広島病院泌尿器科

(主任医長：福重 満博士)

複雑性尿路感染症21例に対し、cefoperazone (CPZ, T-1551)を Group 1では1回1g, 1日2回, Group 2では1回2g, 1日2回, いずれも5日間の静脈内投与を行ない, UTI薬効評価基準より以下の結果を得た。

1) Group 1では有効6例, 無効4例で有効率60%, Group 2では著効1例, 有効4例, 無効6例で有効率45.5%であり, 疾患病態群別では単独感染のカテーテル留置群以外は, いずれも50%以上の有効率であった。

2) 細菌学的効果では *Proteus* 群が全例有効であったが, *Serratia* および *Pseudomonas* 群も50%以上に効果が認められた。

3) 起炎菌に対する CPZ の MIC は *Proteus* 群の4株を除きすべて 200 µg/ml 以上であった。

4) 副作用としては臨床上問題となるものは認められなかった。

尿路に基礎的疾患を有するか, あるいはカテーテル留置を受けているような複雑性尿路感染症では, その起炎菌の多くはグラム陰性桿菌でしかも高度耐性のものが多い。近年数多くの抗菌剤の開発がなされ, これら複雑性尿路感染症に対する治療が行なわれているが, その治療成績はいまだ十分とはいえない^{1,2)}。

今回われわれは慢性複雑性尿路感染症患者に対してグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広範囲抗菌スペクトラムを有し, とくに *Pseudomonas*, *Enterobacter*, indole 陽性の *Proteus* に有効とされる新合成抗生物質である cefoperazone (CPZ, T-1551) を使用する機会を得たので, その臨床治療成績について報告する。CPZ は β-lactamase に対し強い抵抗性を示し, 筋注, 静注により高い血中濃度が得られ, ほとんど代謝されずに尿中および胆汁中に排泄され, 殺菌的作用を発揮するものである。

I. 研究対象ならびに方法

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科および県立広島病院泌尿器科における入院患者で, 30歳から84歳までの男子20例, 女子1例, 計21例のいずれも尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者である。男子は中間尿, 女子はカテーテル尿を採取し, その定量培養法によって細菌数が 10⁴ cells/ml 以上を認めたものである。投与量によって2群に分け, Group 1は30歳から84歳(平均64.5歳)の男子9例, 女子1例, 計10例で, CPZを1

回1g, 1日2回, 20%ブドウ糖液20mlに混じ, 5日間静脈内投与を行ない, Group 2は58歳から81歳(平均71.5歳)の男子11例で, 1回2g, 1日2回を同様に5日間静脈内投与を行なった。投与前後で尿検査, 尿中細菌定量培養および薬剤感受性試験を行ない, 副作用については CPZ 静注にもとづくと思われるアレルギー様症状に留意するとともに, 治療に伴う末梢血液像(白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値), 肝機能(GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ)および腎機能(BUN, 血清クレアチニン)の変動をみた。

臨床効果は UTI 研究会の複雑性尿路感染症における薬効評価基準により判定した。

また一部の症例では CPZ 1~2g 静注後4時間までの尿を30分ごとに採取し, CPZ の尿中濃度を測定し治療効果との関係について検討した。測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし, 標準曲線の作成には CPZ (力価 940 µg/mg) を pH 7.0 の 1/15M リン酸緩衝液で希釈したものをを用いた。

最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会の方法³⁾にしたがって測定した。

II. 成績

複雑性尿路感染症患者に対する CPZ 使用による治療成績を Table 1 に一括表示した。

1) 膿尿および細菌尿に対する効果 (Table 2, 3) :

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CPZ

Case No.	Age	Sex	Diagnosis UTI Grouping	Pyuria*	Bacteriuria*		MIC** ($\mu\text{g/ml}$)	Evaluation UTI-C	Side effect
					Species	Count			
(Group 1)									
1.	74	M	Urethrocystitis G-2	+++ +	<i>Serratia</i> <i>Candida</i>	10^4 10^8	>400	Good	(-)
2.	72	M	Cystitis G-6	++ ++	<i>Serratia</i> <i>P. cepacia</i> <i>Serratia</i> <i>P. cepacia</i>	10^4 10^8	>400 >400 >400 >400	Poor	(-)
3.	44	M	Pyelonephritis G-1	++ ++	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10^6 10^6	>400 >400	Poor	(-)
4.	30	F	Pyelonephritis G-3	++ \pm	<i>P. vulgaris</i> (-)	10^4	0.78	Good	(-)
5.	82	M	Pyelonephritis G-1	++ ++	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10^4 10^8	>400 >400	Poor	(-)
6.	82	M	Cystitis G-6	+++ +	<i>Serratia</i> <i>P. rettgeri</i> (-)	10^4	>400 0.39	Good	(-)
7.	75	M	Cystitis G-1	\pm -	<i>Serratia</i> (-)	10^4	200	Good	(-)
8.	84	M	Pyelonephritis G-1	+++ +++	<i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia</i>	10^6 10^4	>400	Poor	(-)
9.	39	M	Pyelonephritis G-5	+ +	<i>Citrobacter</i> <i>P. vulgaris</i> (-)	10^6	>400 400	Good	(-)
10.	63	M	Cystitis G-5	+++ +	<i>P. vulgaris</i> <i>Serratia</i> (-)	10^4	100 >400	Good	(-)
(Group 2)									
11.	73	M	Cystitis G-2	++ ++	<i>Serratia</i> (-)	10^6		Good	(-)
12.	81	M	Cystitis G-6	++ \pm	<i>Serratia</i> <i>P. morganii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. rettgeri</i>	10^4 10^8	>400 25	Good	(-)
13.	70	M	Cystitis G-5	+++ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia</i> (-)	10^5	>400 >400	Good	(-)
14.	74	M	Cystitis G-1	+ ++	<i>Serratia</i> <i>P. aeruginosa</i>	10^5 10^6	>400 400	Poor	(-)
15.	60	M	Pyelonephritis G-3	+++ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$>10^5$ $>10^5$	>400 >400	Poor	(-)
16.	74	M	Urethrocystitis G-2	+++ ++	<i>Serratia</i> <i>P. morganii</i>	10^5 10^8	>400 >400	Poor	(-)
17.	58	M	Cystitis G-2	+ -	<i>P. cepacia</i> (-)	10^4	400	Excellent	(-)
18.	75	M	Cystitis G-4	++ -	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. cepacia</i>	10^4 10^8	>400	Good	(-)
19.	79	M	Cystitis G-5	++ +	<i>P. maltophilia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>P. maltophilia</i> <i>Acinetobacter</i>	$>10^5$ 10^4	>400 400	Poor	(-)

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis UTI Grouping	Pyuria*	Bacteriuria*		MIC** ($\mu\text{g/ml}$)	Evaluation UTI-C	Side effect
					Species	Count			
20	80	M	Cystitis G-6	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	>10 ⁵	Poor	(—)	
						<i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia</i>			10 ³
21	62	M	Pyelonephritis G-1	## ##	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	>400	Poor	(—)

* Before treatment
After treatment

** Inoculum size: 10⁸ cells/ml

Table 2 Overall clinical efficacy of CPZ in Group 1
1g \times 2/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	0	3	2	5 (50.0%)
Suppressed	0	0	0	0
Replaced	0	1	1	2 (20.0%)
Unchanged	0	0	3	3 (30.0%)
Efficacy on pyuria	0	4 (40.0%)	6 (60.0%)	Case total 10
Excellent	0	Overall effectiveness rate 6/10 (60.0%)		
Good	6 (60.0%)			
Poor	4 (40.0%)			

Table 3 Overall clinical efficacy of CPZ in Group 2
2g \times 2/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1	0	2	3 (27.3%)
Suppressed	0	0	0	0
Replaced	1	1	2	4 (36.4%)
Unchanged	0	0	4	4 (36.4%)
Efficacy on pyuria	2 (18.2%)	1 (9.1%)	8 (72.7%)	Case total 11
Excellent	1 (9.1%)	Overall effectiveness rate 5/11 (45.5%)		
Good	4 (36.4%)			
Poor	6 (54.5%)			

Group 1 では膿尿の正常化例はなく、改善4例(40%)、不変6例(60%)であった。細菌尿では5例(50%)に菌の陰性化が認められ、減少例はなく菌交代2例(20%)、不変3例(30%)であった。Group 2 では膿尿の正常化例は2例(18.2%)に認められ、改善1例(9.1%)、不

変8例(72.7%)であった。細菌尿では3例(27.3%)にのみ菌の陰性化が認められ、減少例はなく菌交代4例(36.4%)、不変4例(36.4%)であった。

2) 総合臨床効果について: Group 1 では著効は1例もなく、有効6例、無効4例で有効率は60%であった。

Table 4 Overall clinical efficacy of CPZ classified by type of infection in Group 1
1 g×2/day, 5 days treatment

Group		No. of cases	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	G-1	4	0	1	3	25.0%
	G-2	1	0	1	0	100.0%
	G-3	1	0	1	0	100.0%
	Subtotal	6	0	3	3	50.0%
Mixed infection	G-5	2	0	2	0	100.0%
	G-6	2	0	1	1	50.0%
	Subtotal	4	0	3	1	75.0%
Total		10	0	6	4	60.0%

Table 5 Overall clinical efficacy of CPZ classified by type of infection in Group 2
2 g×2/day, 5 days treatment

Group		No. of cases	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	G-1	2	0	0	2	0%
	G-2	3	1	1	1	66.7%
	G-3	1	0	0	1	0%
	G-4	1	0	1	0	100.0%
	Subtotal	7	1	2	4	42.9%
Mixed infection	G-5	2	0	1	1	50.0%
	G-6	2	0	1	1	50.0%
	Subtotal	4	0	2	2	50.0%
Total		11	1	4	6	45.5%

Table 6 Bacteriological response to CPZ in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>Serratia</i>	13	9 (69.2)	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	3	2
<i>cepacia</i>	2	1	1
<i>maltophilia</i>	1	0	1
<i>Proteus vulgaris</i>	3	3	0
<i>morganii</i>	1	1	0
<i>rettgeri</i>	1	1	0
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100.0)	0
<i>Acinetobacter</i>	1	0 (0)	1
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100.0)	0
Total	29	20	9

* Persisted : Included suppressed strains

Group 2 では著効1例、有効4例、無効6例で有効率は45.5%であった。

3) UTI薬効評価基準による疾患病態群別治療効果について (Table 4, 5) : 疾患病態群別にみた総合有効率は Group 1 の単独感染では6例中3例(50%)、混合感染では4例中3例(75%)といずれも良好であった。Group 2でも単独感染は7例中3例(42.9%)、混合感染は4例中2例(50%)と良好な有効率であった。各Groupをさらに小さく群別して検討すると症例数が少ないので、両Groupを合わせ総合有効率を検討すると、単独感染のカテーテル留置群は6例中1例(16.7%)と不良な治療成績であったが、その他の群はいずれも50%以上の良好な有効率であった。

4) 細菌学的効果について (Table 6, 7, 8) : 治療前に分離し得た起炎菌は両群合わせて29株で *Serratia* が13株

Table 7 Strains* appeared after treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains	(%)
<i>Serratia</i>	2	(25.0)
<i>P. aeruginosa</i>	2	(25.0)
<i>P. cepacia</i>	1	(12.5)
<i>P. rettgeri</i>	1	(12.5)
<i>P. morgani</i>	1	(12.5)
<i>Candida</i>	1	(12.5)
Total	8	(100.0)

* : Regardless of their bacterial count

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response (No. of strain eradicated/No. of strain isolated)

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)*			Not done	Total
	≤ 100	200~400	>400		
<i>Serratia</i>	0	1/1	7/11	1/1	9/13
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	3/4	0/1	3/5
<i>P. cepacia</i>	0	1/1	0/1	0	1/2
<i>P. maltophilia</i>	0	0	0/1	0	0/1
<i>P. vulgaris</i>	2/2	1/1	0	0	3/3
<i>P. morgani</i>	1/1	0	0	0	1/1
<i>P. rettgeri</i>	1/1	0	0	0	1/1
<i>Citrobacter</i>	0	0	1/1	0	1/1
<i>Acinetobacter</i>	0	0/1	0	0	0/1

* Inoculum size 10^8 cells/ml

Table 9 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	No. of cases with changes in laboratory test results*					Deterioration attributed to drug
		A	B	C	D	E	
WBC	20 (100%)	13 (65%)	4 (20%)	2 (10%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
RBC	20 (100)	3 (15)	1 (5)	15 (75)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Hb	20 (100)	3 (15)	0 (0)	16 (80)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Ht	20 (100)	4 (20)	1 (5)	15 (75)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GOT	20 (100)	13 (65)	3 (15)	4 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
GPT	20 (100)	13 (65)	1 (5)	6 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Al-P	19 (100)	11 (57.9)	1 (5.3)	7 (36.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BUN	21 (100)	13 (61.9)	2 (9.5)	6 (28.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
S-Cr	21 (100)	10 (47.6)	3 (14.3)	8 (38.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*A: Within normal range

B: Improved

C: Abnormal value (no deterioration)

D: Abnormal value (deterioration)

E: Deterioration from normal range

と最も多くそのうち9株 (69.2%) が治療後に消失し、4株は存続した。次いで *Pseudomonas* 群が8株認められ、4株 (50%) が消失した。*Proteus* 群は5株みられ、いずれも消失し、その他 *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* が各1株ずつ認められ、*Acinetobacter* は存続したが他の2株は消失した (Table 6)。

CPZ 投薬後出現細菌としては *Serratia* が2株、*P. aeruginosa* 2株、*P. cepacia*, *P. rettgeri*, *P. morgani* および *Candida* が各1株ずつ、計8株みられた (Table 7)。

これら治療前に分離した起炎菌の MIC を測定した症例において、MIC と細菌学的効果との関係を見ると、

Proteus 群は MIC が低値であったためか全例細菌の消失がみられたが、その他の *Serratia* や *Pseudomonas* 群は MIC がいずれも 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌であったにもかかわらず50%以上の菌の消失が認められた (Table 8)。

5) 副作用について (Table 9) : 本剤投与にもとづくと思われるアレルギー症状、胃腸症状、その他の自・他覚的症候は全く認められなかった。また臨床検査成績でも本剤によると思われる変動は認められなかった。

III. 考 案

尿路感染症の起炎菌は一般にグラム陰性桿菌の占める割合が高く、尿路に基礎的疾患をもつ複雑性尿路感染症ではその傾向はさらに顕著である。これらの複雑性尿路感染症の起炎菌としてのグラム陰性桿菌は、近年 *Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia* などの増加による分離菌の多様化が認められ⁴⁾、また各種薬剤に耐性を示すものが多くなっている⁵⁾。その中でとくに多剤耐性菌といわれている *Serratia* の増加が、最近臨床問題となってきた^{6,7)}。今回複雑性尿路感染症患者に対する CPZ の薬効について検討を行なったが、その治療前に得られた臨床分離菌は29株すべてグラム陰性桿菌で、*Serratia*, *Pseudomonas* および *Proteus* がその大半を占めていた。これらの起炎菌は *Proteus* の4株を除いてすべて 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し、とくに最も多く認められた *Serratia* はそのほとんどが 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌であった。しかし、このような耐性菌にもかかわらず、CPZ を1日2~4g、5日間の静脈内投与によって50%以上の総合有効率が認められた。これは複雑性尿路感染症の治療成績としては、アミノ配糖体系抗生物質のそれにはおよばないが^{8,9)}、他のペニシリンおよびセファロスポリン系薬剤²⁾ と同等あるいはそれ以上の効果と考えられる。自験例では症例の半数以上が尿路の手術後であり、かつ、カテーテル留置例が多く含まれていたためか、膿尿に対する効果は不良であった。しかし、この比較的良好な成績は CPZ に感受性の認められた *Proteus* のみならず、MIC が高値を示した *Serratia* や *Pseudomonas* においても50%以上の細菌学的効果を認めたためと考えられる。このことは薬剤の効果とともに、1つには尿路の手術による尿路疾患の改善、尿流の改善、さらには全身状態の改善による生体の防禦機構による良好な影響も考えられる。またこの良好な治療成績の原因として、高い尿中濃度が考えられ、今回の一部の症例に対し、CPZ 1~2g 初回投与後より4時間まで30分ごとに採尿して尿中濃度をみたが、その60%以上に1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上の最高尿中濃度が認められた。今回の治療成績では、CPZ の投与量の多い Group 2 の方が治療成績が劣っていたが、これは

腎機能 (内因性クレアチンクリアランス) 低下例が多く、尿中濃度の低いものが多く含まれていたためと思われる。すなわち、最高尿中濃度が起炎菌の1MIC以上であった8例中6例が有効であったのに対し、1MICを下まわったものでは6例中1例のみ有効であった。またクレアチンクリアランスを50ml/min以上と以下で分けると、前者は5例中4例が有効で、後者は5例中2例が有効と明らかに前者の方が尿中濃度が高く治療成績も良好であった。したがって腎機能別に検討すれば、投与量の多いものが尿中濃度が高く、投与量と治療成績はほぼ比例関係が認められた。

副作用に関しては、本剤投与による副作用と思われる自・他覚的症候は全く認められなかった。また臨床検査値にも本剤によると思われる影響は認められなかった。

以上、複雑性尿路感染症患者に対して CPZ を使用した成績より、本剤は尿路感染症に有効かつ安全な薬剤といえる結果であった。

文 献

- 1) 井上四郎, 鈴木茂章: 複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid (PPA) の使用経験。泌尿紀要 23: 91~94, 1977
- 2) 百瀬俊郎, 他: 慢性複雑性尿路感染症に対する CS-1170 (Cefmetazole) と Cefazolin の二重盲検法による比較試験。西日泌尿 41: 173~200, 1979
- 3) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 4) 藤井元広, 中野 博, 仁平寛巳, 坪倉篤雄: 尿路感染症に関する臨床的検討 第1篇 過去3年間の尿路分離菌に関する検討。西日泌尿 41: 329~335, 1979
- 5) 大川光央, 他: 尿路性器感染症患者尿中分離菌の薬剤感受性の最近の動向。泌尿紀要 23: 493~507, 1977
- 6) DAVIS, J. T.; E. FOLTZ & W. S. BAKEMORE: *Serratia marcescens*, a pathogen of increasing clinical significance. J. Amer. Med. Assoc. 214: 2190~2192, 1970
- 7) 清水昌寿, 石神襄次, 三橋 進: 臨床材料から分離された *Serratia marcescens* の抗生物質感受性。Chemotherapy 26: 753~755, 1978
- 8) 平田耕造, 日高正昭: 難治性尿路感染症に対する Gentamicin の使用経験。西日泌尿 34: 247~252, 1972
- 9) 坂本日朗, 大井好忠, 角田和之, 中山 健, 川島尚志: 尿路感染症に対する Gentamicin の検討。西日泌尿 34: 446~451, 1972
- 10) 石神襄次, 片岡頌雄, 黒田恭二: Apalcillin の複雑性尿路感染症に対する臨床評価 —— Envelope method による Sulbenicillin との比較対照試験 ——。Chemotherapy 26: 794~818, 1978

CLINICAL EXPERIENCE WITH CEFOPERAZONE (T-1551) AGAINST COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

MUTSUO HAYASHI, MOTOHIRO FUJII, HIROSHI NAKANO
and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, School of Medicine, Hiroshima University
(Director: Prof. HIROMI NIHIRA)

HIROSHI NAKATSU and MITSURU FUKUSHIGE

Urological Clinic, Hiroshima Prefectural Hospital
(Chief: Dr. MITSURU FUKUSHIGE)

Twenty-one patients with complicated urinary tract infection were treated with cefoperazone (CPZ, T-1551) by intravenous injection for 5 days. The patients were classified into 2 groups by the daily dose. To Group 1 patients, 1 gram of CPZ was administered twice a day. Two grams of CPZ was administered to Group 2 twice a day. In accordance with "UTI criteria for clinical evaluation of antimicrobial agents", the following results were obtained:

1) Clinical result in Group 1 was good in 6, poor in 4 cases. The effective rate was 60%. The result in Group 2 was excellent in 1, good in 4, poor in 6 cases. The effective rate was 45.5%. Overall clinical efficacy of CPZ classified by type of infection was more than 50%, except for the cases of single infection with indwelling catheter.

2) On bacteriological evaluation, all strains of *Proteus* were eradicated with CPZ. Against *Serratia* and *Pseudomonas*, CPZ was effective more than 50%.

3) Minimal inhibitory concentrations of CPZ against 26 strains of causative organisms were more than 200 $\mu\text{g/ml}$ except for 4 strains of *Proteus*.

4) No side effects were observed in these cases.