

複雑性尿路感染症における Cefoperazone (T-1551) の臨床的検討

藤村宣夫・小倉邦博・黒川一男

徳島大学泌尿器科学教室

(主任：黒川一男教授)

新規合成セファロスポリン製剤 cefoperazone (CPZ, T-1551) を徳島大学泌尿器科入院中の複雑性尿路感染症患者に使用し、つぎの成績が得られた。

1) 臨床成績は28例中、著効6例、有効13例、無効9例で67.9%の有効率を得た。疾患別では慢性複雑性膀胱炎71.4%、前立腺床炎80%、慢性複雑性腎盂腎炎62.5%であった。

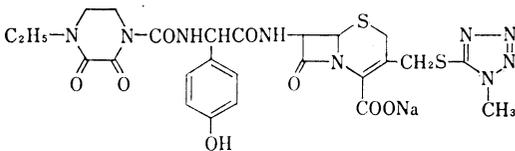
2) 細菌学的効果は33株中、陰性化15株(45.5%)、減少7株(21.2%)、不変8株(24.2%)、菌交代3株(9.1%)であった。

3) 副作用は2例に s-GOT, s-GPT の一過性の上昇がみられたが、その他には何ら憂慮すべきものは認められなかった。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は富山化学工業株式会社総合研究所で発見された新規合成セファロスポリン剤で、広範囲の抗菌スペクトラムを有するとともに、 β -lactamase 産生菌に対して強い抵抗を示し、*Pseudomonas*, *Enterobacter*, indole positive *Proteus* にも既存のセファロスポリン剤より優っている¹⁾ため、泌尿器科領域の尿路感染症における有用性が大いに期待される。

そこで、著者らは尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者に本剤を投与し、有用性と安全性の検討を行った。

化学構造式はつぎの通りである



I. 対象患者および投与方法

対象は昭和53年6月から11月までの間に徳島大学泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症患者28例で、疾患の内訳は慢性複雑性膀胱炎7例、前立腺摘出術後の前立腺床炎5例、慢性複雑性腎盂腎炎16例である。

年齢は18歳から79歳(平均55.5歳)までで、性別は男子19例、女子9例であった。

投与方法は1回1,000mgまたは2,000mgを200mlか500ml(電解質液、糖液、生理食塩液)に溶解し、朝夕2回点滴静注とし、投与日数は全例5日間とした。

II. 効果判定基準

効果判定はUTI薬効評価判定基準に従って行なった。

III. 臨床成績

慢性複雑性膀胱炎：7例中、著効1例、有効4例、無効2例で有効率は71.4%であった (Table 1)。

基礎疾患は術前6例(前立腺肥大症2例、膀胱腫瘍2例、神経因性膀胱2例)、術後1例(膀胱腫瘍：膀胱部分切除術)で、留置カテーテル症例は2例みられたが有効と無効がおのおの1例であった。

投与量別では2,000mg/日群は4例のうち、有効2例、無効2例、4,000mg/日群は3例のうち、著効1例、有効2例で無効例はみられなかった。

前立腺摘出術後前立腺床炎：5例中、著効1例、有効3例、無効1例で有効率は80%であった。

投与量別では2,000mg/日群の2例は有効と無効、4,000mg/日群は3例中、著効1例、有効2例であった (Table 1)。

慢性複雑性腎盂腎炎：16例中、著効4例、有効6例、無効6例で有効率は62.5%であった (Table 2)。基礎疾患についてみると術前5例(腎結石4例、尿管狭窄1例)、術後11例(腎・腎盂・尿管切石術5例、腎瘻造設術3例、尿管形成術1例、前立腺摘出術1例、膀胱腫瘍：経尿道的切除術1例)で、留置カテーテルの4例では著効1例、有効2例、無効1例であった。

投与量別では2,000mg/日群は3例で著効2例、無効1例、4,000mg/日群は13例中、著効2例、有効6例、無効5例であった (Table 2)。

以上、全体では28例中、著効6例(21.4%)、有効13例(46.4%)、無効9例(32.2%)で有効率は67.9%であった (Table 3)。

Table 1 Clinical results in complicated lower UTI

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Indwelling catheter	Daily dose (mg) Duration (day)	UTI group	Organism		Urinary finding WBC/HPF		Bladder symptom		Disc sensitivity	Clinical effect	Side effect	Chemotherapy before treatment of CPZ
								Before	After	Before	After	Before	After				
1	79	♂	Chronic cystitis	Bladder tumor	+	2000 5	G. 1	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	20~40	10~15	—	+	##	Good	—	—
2	74	♂	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy, Residual urine 30ml	—	2000 5	G. 4	<i>S. aureus</i> 10 ⁶	—	>100	10~15	+	+	##	Good	—	CEX 1.5g/day Poor
3	38	♂	Chronic cystitis	Neurogenic bladder, Residual urine 40ml	—	2000 5	G. 4	<i>Serratia</i> 10 ⁷	<i>Serratia</i> 10 ⁵	50~60	30~40	—	—	—	Poor	—	—
4	18	♂	Chronic cystitis	Neurogenic bladder	+	2000 5	G. 1	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	10~20	4~5	—	##	—	Poor	—	—
5	52	♀	Chronic cystitis	Bladder tumor	—	4000 5	G. 4	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶	—	15~20	0~1	+	+	##	Excellent	—	—
6	58	♂	Chronic cystitis	Post op. Bladder tumor	—	4000 5	G. 4	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	—	30~40	5~6	+	—	—	Good	—	ABPC 1.5g/day Poor
7	59	♂	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy, Residual urine 60ml	—	4000 5	G. 4	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	<i>P. aeruginosa</i> <10 ³	40~50	7~8	+	—	—	Good	—	—
8	68	♂	Urethrocystitis after prostaticostectomy	Post op. Prostatic hypertrophy	—	2000 5	G. 2	<i>Serratia</i> 10 ⁷	<i>Serratia</i> <10 ³	>100	15~20	+	—	—	Good	—	CEX 2g/day Poor
9	60	♂	Urethrocystitis after prostaticostectomy	Post op. Prostatic hypertrophy	—	2000 5	G. 2	<i>E. cloacae</i> 10 ⁷	<i>E. cloacae</i> 10 ⁵	60~70	40~50	+	+	—	Poor	—	ABPC 2g/day Poor
10	76	♂	Urethrocystitis after prostaticostectomy	Post op. Prostatic hypertrophy	—	4000 5	G. 2	<i>Serratia</i> 10 ⁵	—	30~40	2~4	+	—	—	Excellent	—	ABPC 1.5g/day Poor
11	72	♂	Urethrocystitis after prostaticostectomy	Post op. Prostatic hypertrophy	—	4000 5	G. 2	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	<i>P. aeruginosa</i> 10 ²	>100	5~7	+	—	—	Good	—	CED 1.5g/day Poor
12	68	♂	Urethrocystitis after prostaticostectomy	Post op. Prostatic hypertrophy	—	4000 5	G. 2	<i>P. morganii</i> 10 ⁶	<i>P. morganii</i> <10 ³	40~50	4~5	+	—	—	Good	—	ABPC 2g/day Poor

Table 2 Clinical results in complicated pyelonephritis

Case No.	Age	Sex	Underlying disease	Indwelling catheter	Daily dose (mg) Duration (day)	UTI group	Organism		Urinary finding WBC/HPF		Fever	Disc sensitivity CBPC CEZ	Clinical effect	Side effect	Chemotherapy before treatment of CPZ
							Before	After	Before	After					
13	49	♀	r-Renal stone	-	2000 5	G. 3	<i>E. coli</i> 10 ⁶	-	>100	2~4	-	-	Excell-	-	-
14	57	♂	Post op. l-Ureteral stone	-	2000 5	G. 6	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶ <i>E. cloacae</i> 10 ⁵	-	25~40	2~3	-	+	Excell-	-	CET 4g/day Poor
15	56	♀	After nephrostomy Bladder tumor	+	2000 5	G. 1	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>Serratia</i> 10 ⁷	-	>100	50~60	+	+	Poor	-	-
16	46	♂	Post op. l-Ureteral stone	-	4000 5	G. 3	<i>E. cloacae</i> 10 ⁵	-	50	0~4	+	-	Excell-	s-GOT ↑ s-GPT ↑	ABPC 1.5g/day Poor
17	48	♀	After nephrostomy Cervical cancer	+	4000 5	G. 1	<i>Serratia</i> 10 ⁷	-	20~30	3~4	+	-	Excell-	-	CBPC 8g/day Poor
18	50	♂	Post op. l-Renal stone	-	4000 5	G. 6	<i>Serratia</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	-	>100	10~20	+	-	Good	s-GOT ↑ s-GPT ↑	SBPC 10g/day Poor
19	48	♀	After nephrostomy Cervical cancer	+	4000 5	G. 1	<i>Serratia</i> 10 ⁷	-	>100	10~15	+	-	Good	-	NA 3g/day Poor
20	64	♀	Post op. r-Renal stone	-	4000 5	G. 6	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁶ <i>Klebsiella</i> 10 ⁴	<10 ³	>100	5~10	+	-	Good	-	ABPC 1.5g/day Poor
21	70	♂	Post op. Prostatic hypertrophy	-	4000 5	G. 3	<i>E. cloacae</i> 10 ⁷	<10 ³	>100	10~20	+	-	Good	-	CET 4g/day Poor
22	73	♂	After TUR, Bladder tumor	+	4000 5	G. 1	<i>Acinetobacter</i> 10 ⁵ <i>bacter</i> <10 ³	<10 ³	30	3~5	+	+	Good	-	-
23	55	♀	r-Ureteral stenosis r-Hydronephrosis	-	4000 5	G. 3	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>P. putida</i> 10 ⁴	<10 ³	>100	20	+	-	Good	-	-
24	47	♀	l-Renal stone	-	4000 5	G. 3	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ <i>P. aerugi-</i> 10 ⁶ <i>nosa</i> 10 ⁶	<10 ³	40~50	10~20	+	+	Poor	-	-
25	50	♀	Post op. r-Renal stone	-	4000 5	G. 3	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>P. aerugi-</i> 10 ⁶ <i>nosa</i> 10 ⁶	<10 ³	>100	60	-	-	Poor	-	CET 4g/day Poor
26	50	♂	r-Renal stone	-	4000 5	G. 3	<i>P. putida</i> 10 ⁵ <i>P. putida</i> 10 ⁴	<10 ³	>100	50	-	-	Poor	-	ABPC 4g/ day Poor
27	51	♂	r-Renal stone	-	4000 5	G. 3	<i>P. putida</i> 10 ⁵ <i>P. cepacia</i> 10 ⁴	<10 ³	>100	60	-	-	Poor	-	-
28	18	♂	Post op. l-Ureteral stenosis	-	4000 5	G. 6	<i>E. cloacae</i> 10 ⁶ <i>Serratia</i> 10 ⁶ <i>Klebsiella</i> 10 ⁴	<10 ³	>100	>100	+	-	Poor	-	CBPC 4g/day Poor

Table 3 Clinical results in complicated UTI

	Number of cases	Excellent	Good	Poor	Effective rate
Chronic cystitis	7	1	4	2	71.4%
Urethro-cystitis after prostatectomy	5	1	3	1	80.0%
Chronic pyelonephritis	16	4	6	6	62.5%
Total (%)	28	6 (21.4)	13 (46.4)	9 (32.1)	67.9%

Table 4 Bacteriological results

	Number of strains	Eradicated	Decreased	Unchanged	Colonized
<i>P. aeruginosa</i>	9	2	2	3	2
<i>Serratia</i>	7	4	1	2	
<i>E. cloacae</i>	5	2	1	2	
<i>Klebsiella</i>	4	3	1		
<i>E. coli</i>	2	2			
<i>P. putida</i>	2			1	1
<i>S. aureus</i>	1	1			
<i>P. vulgaris</i>	1	1			
<i>P. morganii</i>	1		1		
<i>Acinetobacter</i>	1		1		
Total (%)	33	15 (45.5)	7 (21.2)	8 (24.2)	3 (9.1)

IV. 細菌学的効果

28症例から分離された全33株中、陰性化15株 (45.5%)、減少7株 (21.2%)、不変8株 (24.2%)、菌交代3株 (9.1%)であった。

菌種別では *Pseudomonas aeruginosa* は9株中、陰性化2、減少2、不変3、菌交代2、*Serratia marcescens* は7株中、陰性化4、減少1、不変2、*Enterobacter cloacae* は5株中、陰性化2、減少1、不変2、*Klebsiella pneumoniae* は4株中、陰性化3、減少1、*E. coli* の2株はいずれも陰性化し、*Pseudomonas putida* の2株は不変と菌交代、*Staphylococcus aureus* と *Proteus vulgaris* の各1株はともに陰性化、*Proteus morganii* と *Acinetobacter* の各1株はともに減少にとどまった (Table 4)。

つぎに、菌種別の有効率をみると *Pseudomonas aeruginosa* は55.6%、*Serratia marcescens* は71.4%、*Enterobacter cloacae* は60%、*Klebsiella pneumoniae* は75%で、*E. coli* の2例は著効と有効、*Pseudomonas putida* の2例はともに無効、*Staphylococcus aureus*、*Proteus vulgaris*、*Proteus morganii*、*Acinetobacter* の各1例はいずれも有効であった (Table 5)。

Table 5 Correlation between isolated organisms and clinical results

	Excellent	Good	Poor	Effective rate
<i>P. aeruginosa</i>		5	4	55.6%
<i>Serratia</i>	2	3	2	71.4%
<i>E. cloacae</i>	2	1	2	60.0%
<i>Klebsiella</i>	2	1	1	75.0%
<i>E. coli</i>	1	1		2/2
<i>P. putida</i>			2	0/2
<i>S. aureus</i>		1		1/1
<i>P. vulgaris</i>		1		1/1
<i>P. morganii</i>		1		1/1
<i>Acinetobacter</i>		1		1/1
Total (%)	7	15	11	66.7%

V 副作用

副作用では2例 (症例16, 18) に s-GOT, s-GPT の異常上昇がみられ、臨床経過からも本剤の影響と考えられたが、投与終了後の両検査 (10日目, 13日目) では2例とも正常値に復していた。

なお、症例1で RBC の著明な減少がみられたが、本例は膀胱腫瘍からの出血による貧血であり本剤とは無関係であった。

その他では RBC, WBC, s-GOT, s-GPT, AL-P, BUN に関しては異常変動はみられなかった (Table 6)。

VI. かんがえ

当科入院患者の尿路から分離される *Serratia marcescens*、*Pseudomonas aeruginosa*、indole positive *Proteus* はいずれも分離頻度で上位を占め、しかも複雑性尿路感染症ではこれらの菌種が高率に起炎菌となっている。

したがって、グラム陰性桿菌に対して広域で、しかも強力な抗菌力を有し、かつ、安全性の高い薬剤の登場が待たれる。

CPZ は基礎的実験の成績からみても前述の期待も満たしうる可能性のある薬剤と考えられるため、入院中の複雑性尿路感染症に使用してみた。

Table 6 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		s-GOT		s-GPT		AL-P		BUN	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	405	278	10,600	8,000	27	23	8	12	7.6	6.8	22.5	17.2
2	339	329	8,900	9,900	18	20	12	9	8.4	7.4	27.5	21.2
3	452	428	6,200	5,900	21	18	19	10	6.0	5.9	16.5	14.2
4	477	469	5,600	6,200	10	25	17	10	34.3	24.0	14.9	12.4
5	398	379	7,200	7,000	17	21	12	9	5.4	5.9	11.2	12.1
6	403	421	8,900	8,200	29	18	21	16	8.2	9.6	16.2	12.3
7	439	442	4,900	5,100	39	38	26	20	10.2	9.3	18.6	19.3
8	382	397	9,600	6,400	26	30	19	16	6.9	5.7	20.3	18.2
9	444	433	9,200	10,500	12	8	9	14	6.1	6.2	12.0	11.7
10	369	391	8,700	6,300	28	31	22	19	5.8	7.3	16.2	14.3
11	429	438	6,900	7,000	12	13	16	14	5.2	6.0	12.2	13.6
12	420	418	8,600	7,900	18	12	9	8	5.2	6.1	16.9	15.2
13	439	426	7,800	8,100	16	26	6	10	5.0	4.2	12.5	12.0
14	419	432	7,400	6,300	24	20	19	12	8.1	6.2	11.7	11.8
15	301	291	14,300	8,600	30	19	12	13	7.0	6.5	13.7	10.1
16	483	455	19,400	9,500	26	41	20	47	5.9	5.8	17.5	21.5
17	445	429	11,200	10,900	41	34	26	16	23.1	23.3	10.4	11.1
18	429	436	18,900	8,700	30	66	16	91	10.5	11.6	17.4	21.3
19		386		9,600	21	23	12	12	14.7	17.8	11.0	7.0
20	352	346	12,000	9,600	14	19	13	12	7.1	6.2	15.9	15.0
21	428	407	13,000	7,600	12	8	6	13	8.7	7.5	15.1	10.4
22	407	396	11,100	8,500	16	12	12	8	6.9	8.1	16.4	15.3
23	298	337	15,800	9,400	21	30	7	13	5.7	6.5	21.9	13.0
24	423	384	10,200	10,400	21	18	9	12	6.1	6.3	13.9	9.6
25	473	497	13,900	7,500	13	14	8	16	6.2	5.6	20.6	15.5
26	443	452	10,700	12,600	34	38	42	13	46.9	20.6	78.7	72.4
27	440	429	6,500	6,300	20	19	16	15	7.3	7.4	29.2	26.8
28	510	480	7,400	6,300	17	16	30	21	5.9	5.6	13.3	12.1
※	♂ 430~550 ♀ 380~490 ($\times 10^4$)		4,000~8,000		9.1~31.5K U		1.5~27.5K U		2.7~11.0K A		6~17mg/dl	

※ Nomal value B : Before administration A : After administration

臨床成績は全体の有効率で28例中、著効6例、有効13例、無効9例の67.9%の結果が得られ、まずまずの成績であった。

投与量別の有効率では、2,000mg/日群は55.6%、4,000mg/日群は73.7%と両群に明らかに差がみられ dose response が認められた。

菌種別の有効率を主要菌種についてみると、*Pseudomonas aeruginosa* では55.6%、*Serratia marcescens* では71.4%、*Enterobacter cloacae* では60%、*Klebsiella pneumoniae* では75%、*Proteus sp.* では100%で *Serratia marcescens*、*Klebsiella pneumoniae*、*Proteus sp.* で高い有効率

が得られたが、症例数が少ないためこの成績からだけでは明確な解答は示せなかった。

Pseudomonas aeruginosa 症例についてみると、9例中、2,000mg/日群の2例はともに無効であったが、4,000mg/日群は7例のうち有効5例、無効2例であり著効例はみられなかったものの71.4%の有効率が得られ、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては1日4,000mgもしくはそれ以上の投与が可能であれば十分に奏効するものと推察される。

Serratia marcescens 症例についても *Pseudomonas aeruginosa* と同様の結果がみられ、2,000mg/日群の2例

は有効と無効であったが、4,000mg/日群では5例のうち、著効2例、有効2例、無効1例と80%の有効率が得られている。

以上のごとく、1日4,000mg投与症例で高い有効率を認め、また、本治験の対象となった複雑性尿路感染症は当科では最も一般的にみられるgradeの尿路感染症であることと考え併せてみても本剤の投与量は1日4,000mgが適正と考えられる。

しかし、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては1日4,000mgではやや切れ味の悪さを感じ、4,000mg以上の投与が必要であるため、今後、増量の上、検討する値打ちは充分にあると考える。

また、症例17, 18はCBPC 8g, SBPC 10gにて無効

例(*Serratia, Serratia* と *Pseudomonas*)であったが、本剤に著効と有効を示し、CPZの有用性を示唆する症例であった。

副作用は4,000mg/日群の2例にs-GOT, s-GPTの一過性の上昇がみられたが他剤に比して特に高率とは考えがたいが、今後とも充分に注意して検討する必要がある。

おわりに、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症28例にCPZを使用し、本剤の有用性と安全性が確認され、満足すべき成績であった。

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

CLINICAL STUDIES ON CEFOPERAZONE (T-1551) IN
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

NOBUO FUJIMURA, KUNIHIRO OGURA and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine,
Tokushima University
(Director: Prof. K. KUROKAWA)

Twenty-eight patients with complicated urinary tract infection were given cefoperazone (CPZ, T-1551) at a daily dose of 2 g or 4 g by intravenous drip infusion for 5 days, and following results were obtained.

Clinical results were excellent in 6 (21.4%), good in 13 (46.4%) and poor in 9 (32.1%). The effective rate was 67.9%.

In bacteriological results, there were eradication of organisms in 15 (45.5%), decrease in 7 (21.2%), unchange in 8 (24.2%) and colonization in 3 (9.1%) out of 33 strains.

As the side-effect, serum GOT and GPT were slightly elevated in 2 cases, though these were soon reverted to the normal level after the administration of CPZ was finished.