

第三世代セフェム系薬剤の治験において UTI 薬効評価基準 判定上無効とされた症例の検討

北原 研・金子裕憲・富永登志・岸 洋一・新島端夫
東京大学医学部泌尿器科学教室

(昭和 59 年 4 月 17 日受付)

355 例の複雑性尿路感染症を対象として、第三世代セフェム系抗生物質 (12 薬剤) による治験を行ない、UTI 薬効評価基準により無効と判定された症例 (126 例) を、著効例・有効例と比較検討し、以下の結果を得た。

1. 年齢別に比較すると、全 355 例において高齢者 (61 歳以上) は 66% を占めるが、無効例群のみでは 75% に達し、著効例・有効例群の 61% に比し高率であった。
2. 無効例の基礎疾患では、前立腺肥大症、膀胱腫瘍、前立腺癌などの下部尿路疾患が多数を占めた。
3. UTI 疾患病態群別では、無効例は Group 1, 5, 6 に多く、またカテーテル非留置例と留置例、単独感染例と混合感染例との間で総合有効率に有意差が認められ、それぞれ前者が高率であった。
4. 無効例群の起炎菌としては、*P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *Serratia* が多かった。*P. aeruginosa* では薬剤間で有効率に大きな差がみられた。
5. 単独感染例の起炎菌の MIC をみると無効例では MIC の高いもの (100 $\mu\text{g/ml}$ 以上) が大多数を占めたが、低い MIC (25 $\mu\text{g/ml}$ 以下) にもかかわらず、無効と判定された症例にはカテーテル留置例が多かった。

最近の第三世代セフェム系抗生物質の開発の進歩はめざましいものがある。抗菌活性は極めて強く、抗菌スペクトラムは拡大し、体内動態も良好であり、多くの β -lactamase に抵抗性をもつために、第一世代、第二世代セフェム系抗生剤と比較して各種細菌感染症に対する有効率は上昇した。しかし複雑性尿路感染症に対する有効率は、薬剤によって多少の差がみられるが、60~70% であり、およそ 1/3 は無効症例である。

そこでわれわれは臨床治療試験によって集積された第三世代セフェム系抗生物質を用いた複雑性尿路感染症症例の解析を行ない、無効例を著効例および有効例と比較検討した。

I. 対象および方法

対象とした症例は東京大学医学部付属病院およびその関連病院の泌尿器科で経験した、尿路に基礎疾患を有する、UTI 薬効評価基準⁹⁾に合致した複雑性尿路感染症とし、性別は問わず、年齢は 16 歳以上の成人とした。総症例数は 355 例であり、無効例 126 例、著効例 67 例、有効例 162 例である。使用薬剤は第三世代セフェム系抗生物質 12 剤で、その内訳²⁻¹⁰⁾と各々の薬剤の総合有効率を Table 1 に示した。投与方法は 1 日 1.0~2.0 gr を

筋肉内または静脈内投与とし、原則として 5 日間連続投与を行なった。

各々の薬剤での総合臨床効果および疾患病態分類は UTI 研究会の基準⁹⁾に従い、各薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) は化学療法学会標準法¹¹⁾に従って測定した。なお、ここでは 10^6 個/ml の菌液を接種して測定した MIC 値を採用した。

データの解析は Ridit analysis¹²⁾ により行ない、危険率 5% 以下を有意とした。

II. 結 果

1. 年齢構成

全症例を 10 歳ごとに分けて、その結果を Fig. 1 に示した。複雑性尿路感染症は 61 歳以上の高齢者が高い割合を占め、355 例中 234 例 (65.9%) であった。これを無効例でみると、著効例・有効例 (229 例中 139 例で 60.7%) と比較し、更に高齢者に多く偏在した (126 例中 95 例で 75.4%)。

2. 基礎疾患

複雑性尿路感染症 355 例の尿路の基礎疾患の主だったものをあげ、その総合有効率を示した (Table 2)。前立腺肥大症、膀胱腫瘍、前立腺癌などの下部尿路疾患が

Table 1 Overall clinical efficacy of the new cepheims of the third generation

Cepheims	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall* effectiveness (%) rate
1. Cefoperazone	19	4	11	4	78.9
2. Cefotaxime	52	15	26	11	78.8
3. Latamoxef	9	2	5	2	77.8
4. Cefmenoxime	30	0	15	15	50.0
5. Ceftizoxime	23	9	6	8	65.2
6. Cefpiramide	39	9	16	14	64.1
7. Cefbuperazone	16	1	11	4	75.0
8. Ceftazidime	33	4	20	9	72.7
9. Cefotetan	45	5	20	20	55.6
10. Ceftriaxone	26	7	10	9	65.4
11. AC-1370	33	3	15	15	54.5
12. MT-141	30	8	7	15	50.0
Total	355	67	162	126	64.5%

$$* \text{Overall effectiveness rate (\%)} = \frac{\text{Excellent} + \text{Moderate}}{\text{No. of cases}} \times 100$$

Table 2 Overall clinical efficacy and underlying conditions

Disease		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness (%) rate
Lower urinary tract infection	B. P. H.	133	23	68	42	68.4
	Bladder tumor	78	13	31	34	56.4
	Neurogenic bladder	17	3	6	8	52.9
	Urethral stricture	18	4	7	7	61.1
	Prostatic cancer	25	3	9	13	48.0
Upper UTI	Renal stone	19	7	10	2	89.5
	Ureteral stone	9	3	5	1	88.9

大多数を占め、腎結石、尿管結石などの上部尿路疾患は少数であった。無効例は下部尿路に基礎疾患を有するものに一層多かった。上部尿路に基礎疾患を有する尿路感染症は症例数が少ないが、その有効率はおよそ 90% と高かった。

3. UTI 疾患病態群

全症例を UTI 薬効評価基準に従い、Group 1~6 に分け、各々の有効率を Fig. 2 に示した。無効例はカテーテル留置群の Group 1 (単独感染)、Group 5 (混合感染) とカテーテル非留置の混合感染 Group 6 で高い割合を占め、特に Group 5 では無効率が 64% と最も高かった。しかし単独感染でカテーテル非留置例では、無効率が 25% 以下と低率であった。そこでカテーテルの影響を調べるために、全症例を Fig. 3 に示すようにカテーテル非留置例と留置例とに分けて比較した。両者の差は

顕著であり、非留置例の有効率 79% と留置例の有効率 49% との間に有意の差 ($P < 0.01$) がみられた。さらに全症例を Fig. 4 に示すように単独感染例と混合感染例に分けて比較すると、単独感染 (274 例) の有効率は 70% と高く、混合感染 (81 例) の有効率 46% との間に有意の差 ($P < 0.01$) がみられた。

4. 起炎菌

全症例の起炎菌の主だったものを単独感染、混合感染別に Table 3 に示した。起炎菌としては腸内細菌群、*P. aeruginosa*、グラム陽性球菌が多数を占めた。グラム陽性球菌のうち *S. epidermidis*、*S. aureus* では高い有効率を示したが、*S. faecalis* では低い有効率であった。腸内細菌群に対しては高い有効率を示しており、*Serratia* に対しても単独感染で有効率 66.7% と良好であった。*P. aeruginosa* は有効率が単独感染で 56.9%、混合感染

Fig. 1 Distribution of age

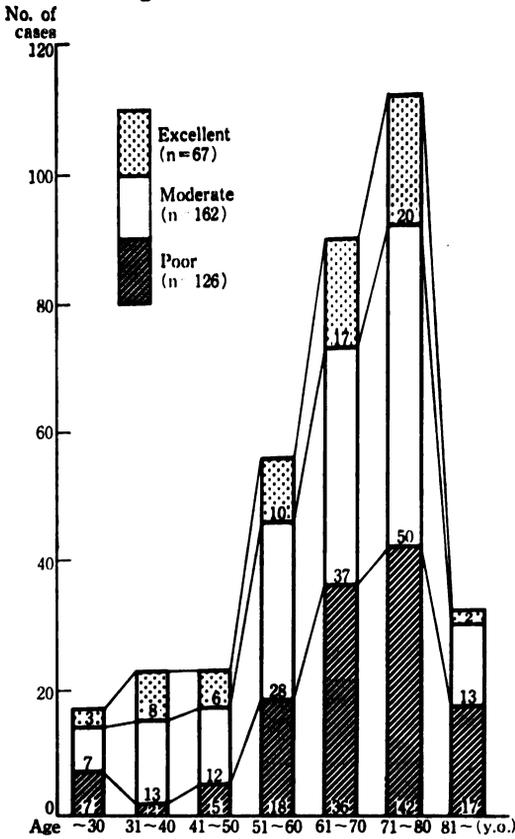


Fig. 3 Overall clinical efficacy on the groups with or without catheter

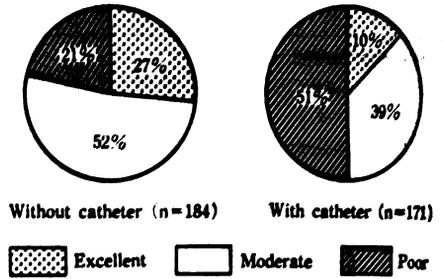


Fig. 4 Overall clinical efficacy on single or mixed infection

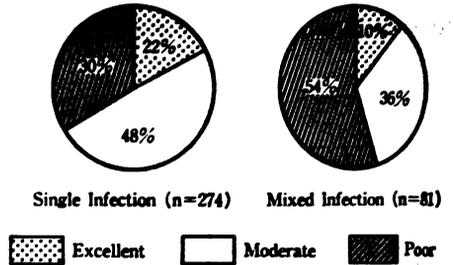
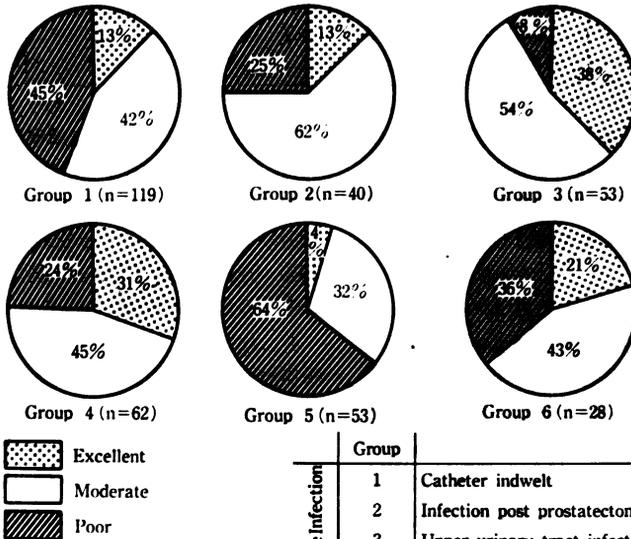


Fig. 2 Overall clinical efficacy classified by type of infection (UTI committee)



	Group	
Single Infection	1	Catheter indwelt
	2	Infection post prostatectomy
	3	Upper urinary tract infection
	4	Lower urinary tract infection
Mixed Infection	5	Catheter indwelt
	6	No catheter indwelt

Table 3 Isolated organisms and clinical efficacy

	Isolates	No. of strains	Excellent	Moderate	Poor	Overall* effectiveness (%) rate
Single infection	<i>S. epidermidis</i>	9	5	3	1	88.9
	<i>S. aureus</i>	2	1	1	0	100.0
	<i>S. faecalis</i>	23	0	12	11	52.2
	<i>E. coli</i>	56	17	36	3	74.6
	<i>Citrobacter</i>	7	0	5	2	71.4
	<i>Klebsiella</i>	19	6	8	5	73.7
	<i>Serratia</i>	45	9	21	15	66.7
	<i>P. mirabilis</i>	6	2	4	0	100.0
	<i>P. aeruginosa</i>	58	8	25	25	56.9
	Others	49	11	18	20	59.2
	Total	274	59	133	82	70.1
Mixed infection	<i>P. aeruginosa</i> +etc.	42	1	12	29	31.0
	<i>Serratia</i> +etc.	5	0	2	3	40.0
	<i>Klebsiella</i> +ecc.	5	1	2	2	60.0
	<i>E. coli</i> +etc.	7	1	4	2	71.4
	Others	22	5	9	8	63.4
	Total	81	8	29	44	45.7

$$* \text{Overall effectiveness rate (\%)} = \frac{\text{Excellent} + \text{Moderate}}{\text{No. of cases}} \times 100$$

Table 4 Clinical efficacy of the new cepheids against *P.aeruginosa* infection

	Cepheids	Excellent ± Moderate		Overall (%) effectiveness rate
		Excellent	Moderate	
<i>P.aeruginosa</i> MIC ₈₀ 25μg/ml ≥	1. Cefotaxime	6	6	50
	2. Latamoxef	1	1	50
	3. Cefmenoxime	3	7	30
	4. Ceftizoxime	1	1	50
	5. Cefbuperazone	0	0	
	6. Cefotetan	3	8	27
	7. Ceftriaxone	3	4	43
	8. MT-141	0	3	0
	Total	17	30	36.2%
<i>P.aeruginosa</i> MIC ₈₀ 25μg/ml <	1. Cefoperazone	9	1	90
	2. Cefpiramide	8	5	62
	3. Ceftazidime	15	8	65
	4. AC-1370	4	7	36
	Total	36	21	63.2%

では 31.0% と低かった。

そこで *P.aeruginosa* に対する各薬剤別の有効率を調べた。Table 4 に示すように 12 薬剤をこれまでに日本化学療法学会新薬シンポジウムなどで報告されたデー

タ^{2-10), 13-15)}により, *P.aeruginosa* に対する MIC₈₀ が 25 μg/ml 以上の 8 薬剤 (1. Cefotaxime, 2. Latamoxef, 3. Cefmenoxime, 4. Ceftizoxime, 5. Cefbuperazone, 6. Cefotetan, 7. Ceftriaxone, 8. MT-141) と 25 μg/

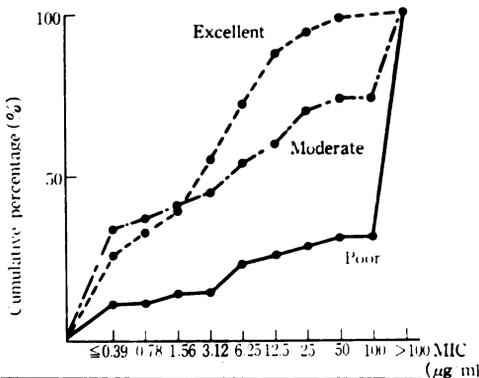
Table 5. Clinical summary of evaluated "Poor" cases having low MICs ($\leq 25 \mu\text{g/ml}$) before the treatment

Case No.	Used cephem.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Pyuria*	Bacteriuria*		
						Species	Count.	MIC($\mu\text{g/ml}$)
1	Cefotaxime	69 M	C.C.C. B.P.H.	G1	#	<i>C. freundii</i>	3×10^7	0.1
						<i>C. freundii</i>	7×10^8	0.1
2	Cefoperazone	70 M	C.C.C. Prostatic Ca.	G1	+	<i>Enterobacter</i>	$>10^7$	1.56
						<i>Enterobacter</i>	10^8	20.0
3	Cefpiramide	40 M	C.C.C. Neurogenic bladder	G1	+	<i>P. maltophilia</i>	10^6	1.56
						<i>E. coli</i>	10^3	NT.
4	Cefpiramide	55 M	A.C.P. Bladder Ca.	G1	+	<i>Serratia</i>	$>10^5$	6.25
						<i>P. aeruginosa</i>	$>10^6$	12.5
5	Cefpiramide	59 M	C.C.P. Bladder Ca.	G1	+	<i>P. aeruginosa</i>	10^7	6.25
						<i>P. aeruginosa</i>	10^7	6.25
6	Cefpiramide	75 M	C.C.P. Bladder Ca.	G1	+	<i>P. aeruginosa</i>	10^6	6.25
						<i>S. faecalis</i>	10^6	800
7	Cefbuperazone	67 M	C.C.P. Bladder Ca.	G1	+	<i>Serratia</i>	10^5	0.39
						<i>F. meningosepticum</i>	10^7	NT.
8	Cefotetan	32 M	C.C.P. Renal stone	G1	+	<i>Klebsiella</i>	10^6	25
						Y.L.O.	10^4	>800
9	MT-141	78 M	C.C.C. Prostatic Ca.	G1	+	<i>P. vulgaris</i>	$>10^7$	0.20
						<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	$>10^5$	>100 >100
10	MT-141	74 M	C.C.C. B.P.H.	G1	+	<i>P. morgani</i>	10^4	0.20
						<i>P. aeruginosa</i>	10^4	NT.

* Before treatment
After treatment

A.C.P.: acute complicated pyelonephritis
C.C.P.: chronic complicated pyelonephritis
C.C.C.: chronic complicated cystitis
NT.: not tested

Fig. 5 Overall clinical efficacy and MIC of the used cephem



Excellent cases	8	2	2	5	5	5	2	1	0	1
Moderate cases	24	2	3	3	6	4	7	2	0	19
Poor cases	4	0	1	0	3	1	1	1	0	24

ml 未満の 4 薬剤 (1. Cefoperazone, 2. Cefpiramide, 3. Ceftazidime, 4. AC-1370) の 2 群に分け、その有効率を比較した (単独感染例+混合感染例)。MIC₉₀ 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の群の有効率は 36.2% であるが、MIC₉₀ 25 $\mu\text{g/ml}$ 未満の群の有効率は 63.2% であり、両者の間に明らかに有意差 ($P < 0.01$) がみられた。

5. MIC

単独感染症例である Group 1~4 のうち測定し得た起炎菌に対する投与薬剤の MIC の分布を Fig. 5 に示し、総合臨床効果別に比較した。無効例では MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものが 2/3 を占め、著効例・有効例では大部分が MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。しかし無効例のうちで投与前の MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示すものが 10 株認められ、その臨床症例を Table 5 に記した。10 例は全員男性で、カテーテル留置例の Group 1 が 8 例と多数を占めた。その起炎菌別では、*Proteus* 3 例、*P. aerugi-*

nosa 2 例, *Serratia* 2 例, *Klebsiella*, *C. freundii*, *Enterobacter* が各々 1 例ずつであった。起炎菌の投与前後での推移をみると菌交代を起こしたものの 7 例, 起炎菌は存続し MIC 値に変化のないもの 2 例, 菌が存続し, なおかつ MIC 値が上昇し耐性化したもの 1 例 (Case2) であった。またこの 10 例の膿尿に対する効果は, 改善 4 例, 不変 5 例, 増悪 1 例であった。

III. 考 察

第三世代セフェム系薬剤による複雑性尿路感染症治療における無効例の特徴をみると, 高齢者になるほど, 無効例となる割合が高くなる。これは加齢による免疫能の低下, 薬剤の体内動態の変化などが考えられる。また無効例では, 基礎疾患として前立腺肥大症, 膀胱腫瘍, 前立腺癌などの下部尿路疾患の占める割合が高いが, これらはいずれも高齢者に多い疾患であり, さらにカテーテルを留置する必要も多いため, これらの因子が総合的に組み合わせられ無効例を増加させていると考えられた。

UTI 疾患形態別でみると無効例は, カテーテル留置の Group 1 (単独感染), 5 (混合感染) とカテーテル非留置の混合感染 Group 6 で高い割合を占めた。全例をカテーテル非留置群と留置群とに分けると, 両者の間の有効率に明らかに有意の差がみられた。複雑性尿路感染症に対する薬剤の臨床評価をする上で, UTI 薬効評価基準¹⁾ ではカテーテル留置例を別に細分して評価しているが, これは理にかなったことであり, ある薬剤の総合有効率を評価する際, カテーテル留置例が全体に占める割合に留意しなければならない。

また単独感染群と混合感染群の有効率に有意の差がみられた。 β -lactamase 剤投与の場合, 混合感染では一方の菌が β -lactamase 高度産生菌であると, 抗生剤による誘導や菌体の破壊によって増加した β -lactamase によってその抗生剤は不活性化され, その抗生剤の濃度が下がり, 共存した他の感性菌も存続することになる。しかし第二世代以降のセフェム系薬剤は多くの β -lactamase に抵抗性であるためにそのような現象がなくなり, 混合感染に対して有効率が上昇することになる。しかし UTI 薬効評価基準では混合感染の場合, 1 菌種でも耐性菌があり, その菌数が投与後 10^3 個/ml 以上存続すれば, 細菌尿に対する効果は不変となり, 総合臨床効果は無効と判定される。したがって混合感染で有効率が 50% 以下であることは, 第三世代セフェム系薬剤の抗菌スペクトラムが幅広くなったとはいえ, まだ不完全ということもできる。

起炎菌としては腸内細菌群, グラム陽性球菌, *P. aeruginosa* が多く, 無効例の起炎菌としては特に *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *Serratia* が多くみられた。特に

P. aeruginosa は抗菌力を反映して, 薬剤の MIC₅₀ 25 μ g/ml を境にして 2 群に分けると, 有効率に有意差がみられた。このことは第三世代セフェム系薬剤は, 抗菌スペクトラムが拡大したとはいえ, *P. aeruginosa* に対して比較的活性のあるものとならないものの 2 群に分けて選択する必要があると思われる。特に複雑性尿路感染症では起炎菌として *P. aeruginosa* が高い割合を占めるので, 一律に第三世代セフェム各薬剤を総合有効率で比較することは適当でないと思われる。

単独感染例の Group 1~4 の無効例の起炎菌の MIC は 100 μ g/ml 以上のものが 2/3 以上を占めたが, 25 μ g/ml 以下のものは 10 株 (29%) であった。起炎菌が感受性菌でありながら, 無効となった症例の特徴としては, カテーテル留置の Group 1 が多く, その起炎菌としては *Proteus*, *Serratia*, *P. aeruginosa* が多くみられた。また菌交代を起こして無効とされたものが多く, MIC 値が上昇して菌が耐性化したものは少なかった。投与後, MIC 値が不変で, そのまま存続した症例は, 更に投与を継続すれば有効以上の結果になる可能性はある。

今回の検討は注射薬を中心としており, 5 日間投与での無効例の解析を行なった。5 日間投与は膿尿, 細菌尿の経日的推移からみて, 薬効評価をする上で適切と考えられている¹⁷⁾。しかし実際の臨床面で治療を中心とした場合, その患者の重症度, その臨床経過によって, 投与量, 投与期間が決定されるわけで, 当然有効率にも差が出ると思われる。

また複雑性尿路感染症では, 根底にある基礎疾患に対する治療も並行して行なわねばならない。基礎疾患の経過, 予後によって尿路感染症の転帰が左右されることも明らかであるので, 無効例の解析にあたっては, 基礎疾患の状態を把握することも重要である。

稿を終るにあたり, 臨床治験に御協力いただいた関連病院の各位に感謝いたします。

なお本論文の要旨は, 第 30 回日本化学療法学会東日本支部総会 (1983 年東京) において発表した。

文 献

- 1) 大越正秋, 河村信夫: UTI(尿路感染症)薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 325~341, 1980
- 2) 富永登志, 他: 複雑性尿路感染症における Cefoperazone (T-1551) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28(S-6): 669~679, 1980
- 3) 岸 洋一, 他: 泌尿器科領域における Cefotaxime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28(S-1): 688~707, 1980
- 4) 富永登志, 他: 泌尿器科領域における 6059-S の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28(S-7): 717~727, 1980

- 5) 塚田 修, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床的検討。Chemotherapy 29(S-1): 719~726, 1981
- 6) 岸 洋一, 他: 尿路感染症における Cefprozime (CZX) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28(S-5): 585~599, 1980
- 7) 岸 洋一, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefpiramide (SM 1652) の臨床的検討。Chemotherapy 31(S-1): 488~495, 1983
- 8) 押 正也, 他: 尿路感染症に対する T-1982 の臨床的検討。Chemotherapy 30(S-3): 721~727, 1982
- 9) 岸 洋一, 他: 尿路感染症に対する Cefazidime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31(S-3): 472~479, 1983
- 10) 塚田 修, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefotetan (YM 09330) の臨床的検討。Chemotherapy 30(S-1): 628~638, 1982
- 11) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 12) 奥付 寛: ridit 法による定量解析。医学のあゆみ 111: 668~670, 1979
- 13) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会(仙台), 新薬シンポジウム。Ceftriaxone (Ro-13-9964) 資料, 1982
- 14) 第31回日本化学療法学会総会(大阪), 新薬シンポジウムII。AC-1370 資料, 1983
- 15) 第31回日本化学療法学会総会(大阪), 新薬シンポジウムI。MT-141 資料, 1983
- 16) 西浦常雄: セフェム系(第三世代)抗生物質の進歩。臨泌 36: 803~813, 1982
- 17) 河田章道, 西浦常雄: 尿路感染症における化学療法剤の薬効評価法について 第2報 複雑性尿路感染症における薬効評価基準。日泌尿会誌 70: 534~545, 1979

STUDY OF THE "POOR" CASES EVALUATED BY THE CRITERIA OF UTI COMMITTEE ON THE TREATMENT WITH NEW CEPHEMS OF THE THIRD GENERATION

KEN KITAHARA, HIRONORI KANEKO, TAKASHI TOMINAGA

HIROICHI KISHI and TADAO NIJIMA

(Director: Prof. T. NIJIMA)

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

A total of 355 patients on complicated urinary tract infections were treated with new cepheems of the third generation and the clinical efficacy was evaluated by the criteria of UTI committee.

The clinical and bacteriological studies of the "Poor" cases (126 cases) were performed in comparison with those of "Excellent" and "Moderate" and the following results were obtained.

1. Seventy-five per cent of the "Poor" cases were over 61 years of age.
2. Underlying conditions of the "Poor" cases were diseases or disorders of lower urinary tract much more than those of upper urinary tract.
3. In the "Poor" cases, patients with indwelling catheter and/or polymicrobial infection were frequently found.
4. The majority of isolates from those patients were *P. aeruginosa*, *S. faecalis* and *Serratia* and there was remarkable difference of efficacy rate against *P. aeruginosa* infection among these new cepheems.
5. The most of the MICs against the above strains were more than 100 µg/ml, but low MICs (less than 25 µg/ml) were found in isolates from few "Poor" cases who had indwelling catheters.