

複雑性尿路感染症に対する cefbuperazone の長期使用経験

土田正義・大矢 晃・西沢 理・森田 隆

秋田大学医学部泌尿器科教室

(主任：土田正義教授)

松 尾 重 樹

市立秋田総合病院泌尿器科

(科長：松尾重樹)

(昭和 59 年 5 月 23 日受付)

新しく開発された半合成 cephamycin 系抗生物質 cefbuperazone を慢性複雑性尿路感染症 24 例に使用し、臨床効果と安全性を検討した。投薬方法は、本剤 0.5g を 1 日 2 回計 1g を one shot 静注あるいは点滴静注し、5 日後および投薬終了時 (13~15 日後) に効果を判定した。

1. 5 日後判定では 19 例が UTI 判定基準に合致し、著効 1 例、有効 8 例、無効 10 例で有効率は 47.4% であった。細菌学的効果では分離した 21 株中 14 株が消失した。

2. 終了時判定では 17 例が UTI 判定基準に合致し、著効 3 例、有効 8 例、無効 6 例で有効率は 64.7% であった。細菌学的効果では分離した 19 株中 12 株が消失した。

3. 24 例中副作用と思われる自覚的徴候は 1 例も認められなかった。検査所見について 5 日後では好酸球増多が 1 例、終了時では S-GOT, S-GPT の上昇、好酸球増多などが 4 例にみられたが、いずれも一過性と考えられた。

Cefbuperazone (CBPZ) は、本邦で開発された半合成 cephamycin 系抗生物質であり、各種細菌の産生する β -lactamase に安定で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有している。特に *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* などに強い抗菌力を示し、かつ *in vitro* より *in vivo* の効果が優れている。静注、筋注により高い血中濃度が得られ、主として尿中に排泄されるが、従来の cephamycin 系抗生物質に比べ腎毒性が少ないのが特徴であるといわれている^{1,2)}。

本剤の臨床効果については、すでに河田ら³⁾により cefmetazole (CMZ) を対照薬として複雑性尿路感染症に対する二重盲検比較試験が実施され、本剤が複雑性尿路感染症の治療に有用な薬剤であることが客観的に評価されている。

一方、従来の抗生剤の複雑性尿路感染症に対する臨床評価は、主に UTI 薬効評価基準より 5 日間投薬で判定しているが、これは薬効の評価であって、必ずしも治癒の判定ではないと思われる。そこで今回、私達は慢性複雑性尿路感染症 24 例に本剤を投与し、5 日後および 5 日以上 (主に 14 日後) での臨床効果ならびに安全性について検討したので報告する。

1. 投与対象および投与方法

1982 年 5 月より 1983 年 7 月までの間に秋田大学泌尿器科およびその関連病院に入院中の慢性複雑性尿路感染症の患者 24 例を対象とした。年齢は 39 歳~83 歳で、性別は男性 21 例、女性 3 例であった。疾患別内訳は慢性腎盂腎炎 4 例、慢性膀胱炎 20 例であった。

CBPZ の投与は 1 回量 0.5g を朝夕 2 回 (計 1.0g/日)、生理食塩水 20ml に溶解してゆっくり静注、あるいは生理食塩水 100ml または 5% ブドウ糖液 250ml に溶解し、30 分~60 分で点滴静注した。

投与期間は当初 14 日間を目標としたが、結果的には 2 例が 7 日間、1 例が 13 日間、20 例が 14 日間、1 例が 15 日間投与であった。

臨床効果判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版)⁴⁾ およびその補遺⁵⁾ に準じて行ない、24 例中 5 日後 (5 days after) では 19 例、13~15 日後の終了時 (after treatment) では 17 例が UTI 薬効判定基準に合致した。なお、5 日後および終了時の判定は各々投与前を基準として行なった。

副作用の検討は投与期間中の自覚的副作用の有無の観察および臨床検査値の推移をもとに 24 例全例について行なった。

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefbuperazone

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	U.T.I. group	Treatment		Symptoms before treatment	Pyuria before treatment	Bacteriuria before treatment			Evaluation		Side effects	
					Dose (g X / day)	Route			Duration (days)	Species	Count	MIC	U.T.I.		Doctor
1	53 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.5 X 2	I.V.	15	-	##	Acinetobacter Enterococcus S. marcescens	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁴	0.1 >400 >400	Moderate Moderate	Good Fair	-
2	75 M	C.C.C. B P H	-	G-6	0.5 X 2	I.V.	14	Polakiuria Pain on urination + + + -	##	Trichosporon sp. Enterococcus P. putida P. putida	10 ³ 10 ³ 10 ⁴ 10 ⁴	400 >400 >400		Fair Fair	-
3	78 M	C.C.C. Urethral injury	-	G-4	0.5 X 2	I.V.	13	Pain on urination + -	+	C. freundii Enterococcus Enterococcus	10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁷	100 >400 >400	Moderate Moderate	Fair Fair	-
4	59 M	C.C.P. Bladder tumor	+	G-1	0.5 X 2	I.V.	14	-	±	P. aeruginosa P. aeruginosa P. aeruginosa	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	50 50 400	Poor Poor	Poor Poor	-
5	54 M	C.C.P. Renal stone	-	G-3	0.5 X 2	I.V.	14	-	±	S. marcescens S. marcescens S. marcescens	10 ⁷ <10 ³ <10 ³	0.1 0.1 100	Moderate Moderate	Good Good	-
6	61 M	C.C.C. B P H	-	G-2	0.5 X 2	I.V.	14	Polakiuria + -	##	S. marcescens P. maltophilia S. marcescens	10 ⁷ 10 ³ 10 ⁷	50 200 50	Poor Poor	Good Good	-
7	81 M	C.C.C. Prostatic tumor Neurogenic bladder	-	G-4	0.5 X 2	I.V.	14	-	##	E. aerogenes Enterococcus Enterococcus	10 ⁷ <10 ³ <10 ³	0.1 400 400	Moderate Excellent	Poor Good	-
8	76 M	C.C.C. B P H	+	G-1	0.5 X 2	I.V.	14	-	##	E. coli P. aeruginosa P. aeruginosa	10 ⁷ 10 ³ 10 ³	0.1 400 >400	Poor Moderate	Good Good	-

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefbuperazone

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment		Symptoms before treatment	Pyuria before treatment	Bacteriuria before treatment		Evaluation		Side effects		
					Dose (g X /day)	Route			Duration (days)	Species	Count	MIC		U.T.I. 5 days after treatment	Doctor 5 days after treatment
9	65 F	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.5 X 2	I.V.	14	—	—	K. pneumoniae Enterococcus Enterococcus	10 ⁷ 10 ⁴ 10 ³	>400 >400	Poor Moderate	Fair Good	s-GOT Eosinophils ↑
10	61 M	C.C.C. B P H	-	G-2	0.5 X 2	I.V.	7	Pollakiuria +	+	S. marcescens Enterococcus Enterococcus	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	>400 >400 >400	Poor (Poor)	Fair (Fair)	—
11	45 F	C.C.C. Renal stone	+	G-5	0.5 X 2	I.V.	14	—	—	P. aeruginosa Candida P. aeruginosa Candida P. aeruginosa Candida	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	>400 — — — >400	Poor Poor	Fair Fair	—
12	65 M	C.C.C. B P H	-	G-2	0.5 X 2	I.V.	14	—	—	P. aeruginosa P. aeruginosa P. aeruginosa	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	>400 — —	Poor Poor	Fair Fair	—
13	76 F	C.C.C. Bladder tumor	+	G-1	0.5 X 2	I.V.	14	—	—	Flavobacterium P. putida P. putida	10 ⁷ 10 ³ 10 ⁷	>400 >400 >400	Poor Poor	Fair Fair	—
14	83 M	C.C.C. B P H	+	G-1	0.5 X 2	I.V.	14	—	—	E. cloacae Enterococcus Enterococcus	<10 ³ 10 ³ 10 ⁴	313 400 400	— — —	Good Good	—
15	66 M	C.C.C. B P H	-	G-2	0.5 X 2	I.V.	7	—	—	S. marcescens S. marcescens	10 ³ 10 ³	156 50	Poor	Poor (Poor)	—
16	74 M	C.C.C. B P H Neurogenic bladder	+	G-1	0.5 X 2	I.V.	14	—	—	P. putida	0 0 10 ³	0 0 200	—	Good Excellent	—
17	39 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.5 X 2	I.V.	14	—	—	K. pneumoniae P. multophila	10 ⁷ 10 ⁵	0.1 200	Moderate Excellent	Good Good	s-GOT ↑ s-GPT ↓

Table 1-3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefbuperazone

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	U.T.I. group	Treatment		Symptoms before treatment 5days after treatment	Ryuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
					Dose (g X /day)	Route			Duration (days)	Species before treatment 5days after treatment	Count before treatment 5days after treatment	MIC	U.T.I. 5days after treatment	
18	44 M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	0.5 X 2	I.V.	14	± - - - -	S. marcescens Enterococcus	10 ⁷ <10 ³	0.78 >400	Excellent Excellent	Excellent Excellent	-
19	75 M	C.C.C. B P H	+	G-2	0.5 X 2	O.I.	14	## ## +	K. pneumoniae P. aeruginosa Candida P. aeruginosa	10 ⁷ <10 ³ <10 ³ 10 ⁴	0.1 >400 200	Moderate Moderate	Fair Fair	Eosinophil ↑
20	81 M	C.C.C. B P H Neurogenic bladder	-	G-2	0.5 X 2	O.I.	14	## ## ##	Alcaligenes sp. Enterococcus S. epidermidis Candida Enterococcus	10 ⁷ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁴	0.78 >400 25 >400	Poor Poor	Fair Poor	Platelet ↓
21	74 M	C.C.C. Prostatic tumor Neurogenic bladder	+	G-1	0.5 X 2	O.I.	14	## + ±	E. cloacae Enterococcus Enterococcus Candida	10 ³ 10 ⁶ 10 ⁵	12.5 >400 >400	- -	Fair Good	-
22	47 M	C.C.P. Ureteral stone	-	G-6	0.5 X 2	I.V.	14	## - - -	S. epidermidis E. faecium Enterococcus E. faecium P. aeruginosa Candida P. aeruginosa	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁵	200 >400 >400 >400 400	Moderate Moderate	Fair Poor	-
23	67 M	C.C.C. Neurogenic bladder	+	G-1	0.5 X 2	I.V.	14	+ ± ± ##	Enterococcus Enterococcus Enterococcus	10 ³ 10 ⁵ 10 ⁷	400 >400 >400	- -	Good Poor	-
24	62 M	C.C.C. Neurogenic bladder	+	G-5	0.5 X 2	I.V.	14	## + ±	Acinetobacter Candida Candida E. faecium Candida Enterococcus	10 ⁷ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	50 >400 >400 >400	Moderate Moderate	Excellent Good	-

また、UTI 薬効判定基準に合致した症例から分離した各種菌株について最小発育阻止濃度（以下 MIC）を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従い、接種菌量は 10^6 cells/ml の一白金耳とした。

II. 成績

1) 臨床効果

検討症例 24 例の臨床成績を Table 1 に示した。当初 14 日間を目標として投薬を開始したが、24 例中 2 例が 7 日間で投薬を中止した。症例 10 は本人の強い希望により 7 日間で退院した例であり、歯交代と膿尿の悪化はみられるが、頻尿は改善していた。また、症例 15 は併発していた右副睾丸炎の増悪がみられたため、7 日間で CBPZ の投薬を中止し、piperacillin および硫酸 amikacin に変更して効果が認められた例で、CBPZ 投薬中は膿尿および細菌学的効果は不変であった。

24 例中 UTI 薬効評価基準に合致した症例は 5 日後で

19 例、終了時の 13~15 日後で 17 例であり、これらの症例の膿尿と細菌尿に対する本剤の効果について検討した成績は、Table 2, 3 に示したとおりである。5 日後判定では著効、有効をあわせた有効率は 47.4% にすぎなかったが、終了時判定では有効率は 64.7% となり 5 日後判定時と比較して有効率が 17.3% 上昇した。これは 5 日後から終了時までの間の膿尿改善効果が主な原因と思われた。

また、UTI 薬効評価基準の群別に従って分類し、総合臨床効果をまとめたのが Table 4, 5 である。5 日後判定では単独感染 16 例、混合感染 3 例でそれぞれの有効率は 43.8% および 66.7% であった。群別では第 2 群前立腺術後感染症および第 4 群その他の下部尿路感染症が各々 6 例と多く、それぞれの有効率は、16.7% および 83.3% であった。次に終了時判定では単独感染 14 例、混合感染 3 例でそれぞれの有効率は 64.3% および

Table 2 Overall clinical efficacy of cefbuperazone in complicated UTI (0.5 g x 2/day, 5 days after)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1	1	1	3 (15.8%)
Decreased			1	1 (5.3%)
Replaced	3	2	6	11 (57.9%)
Unchanged			4	4 (21.0%)
Efficacy on pyuria	4 (21.0%)	3 (15.8%)	12 (63.2%)	Case total 19
Excellent	1 (5.3%)		Overall effectiveness rate 9/19 (47.4%)	
Moderate	8			
Poor (or Failed)	10			

Table 3 Overall clinical efficacy of cefbuperazone in complicated UTI (0.5 g x 2/day, after treatment)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3			3 (17.6%)
Decreased			1	1 (5.9%)
Replaced	2	5	2	9 (53.0%)
Unchanged			4	4 (23.5%)
Efficacy on pyuria	5 (29.4%)	5 (29.4%)	7 (41.2%)	Case total 17
Excellent	3 (17.6%)		Overall effectiveness rate 11/17 (64.7%)	
Moderate	8			
Poor (or Failed)	6			

Table 4 Overall clinical efficacy of cefbuperazone classified by type of infection (5 days after)

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (15.7%)			3	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	6 (31.6%)		1	5	16.7%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (5.3%)		1		100%
	4th group (Lower U.T.I.)	6 (31.6%)	1	4	1	83.3%
	Sub total	16 (84.2%)				43.8%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (10.5%)		1	1	50%
	6th group (No catheter indwelt)	1 (5.3%)		1		100%
	Sub total	3 (15.8%)				66.7%
Total		19 (100%)	1	8	10	47.4%

Table 5 Overall clinical efficacy of cefbuperazone classified by type of infection (after treatment)

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (17.7%)		1	2	33.3%
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (23.4%)		1	3	25 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (5.9%)		1		100 %
	4th group (Lower U.T.I.)	6 (35.3%)	3	3		100 %
	Sub total	14 (82.3%)				64.3%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (11.8%)		1	1	50 %
	6th group (No catheter indwelt)	1 (5.9%)		1		100 %
	Sub total	3 (17.7%)				66.7%
Total		17 (100 %)	3	8	6	64.7%

Table 6 Bacteriological response to cefbuperazone in complicated UTI (5 days after)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. marcescens</i>	5	3 (60%)	2
<i>P. aeruginosa</i>	3	0 (0%)	3
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)	0
<i>Acinetobacter</i>	2	2 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	0
<i>Flavobacterium</i>	1	1 (100%)	0
<i>Alcaligenes</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>Candida</i>	2	0 (0%)	2
Total	21	14 (66.7%)	7

*Persisted: regardless of bacterial count

66.7%であった。群別では第4群が6例で最も多く、5日後判定に比較して有効率は83.3%から100%に向上した。7日間で脱落した2症例はいずれも第2群の無効例(5日後判定)であった。混合感染3例については5日後および終了時で変化なかったが、単独感染では第1群カテーテル留置症例および第4群で膿尿改善による無効から有効への変化がみられた。

2) 細菌学的効果

UTI薬効評価基準に合致した症例でCBPZ投薬前に尿から分離した菌は5日後判定時では21株、終了時判

Table 7 Bacteriological response to cefbuperazone in complicated UTI (after treatment)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. marcescens</i>	3	1 (33.3%)	2
<i>P. aeruginosa</i>	3	0 (0%)	3
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)	0
<i>Acinetobacter</i>	2	2 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	0
<i>Flavobacterium</i>	1	1 (100%)	0
<i>Alcaligenes</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>Candida</i>	2	0 (0%)	2
Total	19	12 (63.2%)	7

*Persisted: regardless of bacterial count

定時では19株であり、その細菌学的効果はTable 6, 7に示すとおりである。5日後判定では*S. marcescens*が21株中5株と最も多く、次いで*P. aeruginosa* 3株、*K. pneumoniae* 3株であり、消失率は全体で66.7%であったが、本剤に感受性を示さない*P. aeruginosa*のみ3株とも消失しなかった。終了時判定でも同様な傾向が認められ、7日間投与で脱落した2症例(いずれも*S. marcescens*)を除いた19株での消失率は63.2%であったが、*P. aeruginosa*, *S. marcescens*に対する除菌効果は良くなかった。

Table 8 Strains appearing after cefbuperazone treatment in complicated UTI (5 days after)

Isolates	No. of strains (%)
Enterococcus (E. faecalis + E. faecium)	9 (47.3%)
P. aeruginosa	3 (15.8%)
P. maltophilia	2 (10.5%)
P. putida	1 (5.3%)
S. epidermidis	1 (5.3%)
Candida	3 (15.8%)
Total	19 (100 %)

Table 9 Strains appearing after cefbuperazone treatment in complicated UTI (after treatment)

Isolates	No. of strains (%)
Enterococcus (E. faecalis + E. faecium)	6 (50 %)
P. aeruginosa	3 (25 %)
P. putida	1 (8.3%)
S. marcescens	1 (8.3%)
Candida	1 (8.3%)
Total	12 (100 %)

Table 10 Relation between MIC and bacteriological response in cefbuperazone treatment (5 days after)

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					Inoculum size 10^6cells/ml					Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
S. marcescens	0/1	1/1	0/1					1/1	1/1				3/5
P. aeruginosa								0/1		0/2			0/3
K. pneumoniae	2/2										1/1		3/3
Acinetobacter	1/1							1/1					2/2
C. freundii									1/1				1/1
E. aerogenes	1/1												1/1
E. coli	1/1												1/1
Flavobacterium										1/1			1/1
Alcaligenes		1/1											1/1
S. epidermidis										1/1			1/1
Candida											0/2		0/2
Total	5/6 (83.3)	2/2 (100)	0/1 (0)					2/3 (66.6)	2/2 (100)	2/4 (50)	1/3 (33.3)		14/21 (66.7%)

Table 11 Relation between MIC and bacteriological response in cefbuperazone treatment (after treatment)

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					Inoculum size 10^6cells/ml					Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
S. marcescens	0/1							0/1	1/1				1/3
P. aeruginosa								0/1		0/2			0/3
K. pneumoniae	2/2										1/1		3/3
Acinetobacter	1/1							1/1					2/2
C. freundii									1/1				1/1
E. aerogenes	1/1												1/1
E. coli	1/1												1/1
Flavobacterium										1/1			1/1
Alcaligenes		1/1											1/1
S. epidermidis										1/1			1/1
Candida											0/2		0/2
Total	5/6 (83.3)	1/1 (100)						1/3 (33.3)	2/2 (100)	2/4 (50)	1/3 (33.3)		12/19 (63.2%)

また、投与後出現菌はほとんどの症例にみられその内容は Table 8, 9 に示すように、Enterococcus が約 50% と最も多く、次いで P. aeruginosa であった。

3) 抗菌力

CBPZ 投与前に分離した各種細菌株の MIC を測定した成績と細菌学的効果との関係についてまとめた結果を

Table 12-1 Laboratory findings

Case No.	RBC (x 10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Platelet (x 10 ⁴)	s-GOT (U/l)	s-GPT (U/l)	Al-Pase (U/l, *K.A.)	s-BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)
1	342	11.0	32.3	4900	23.8	28	21	259	11	1.0	142	4.4
	350	11.0	32.3	5400	35.3	26	19	251	9	1.0	141	4.5
	352	11.4	33.9	8700	26.0	19	14	250	9	1.0	143	4.5
2	344	11.1	33.6	4100	19.7	28	19	164	17	1.0	146	4.4
	394	12.8	39.1	5800	24.1	23	14	187	14	1.2	140	4.2
	362	12.1	35.3	3600	22.6	27	15	192	17	1.3	140	4.2
3	415	12.2	36.9	6900	34.8	28	17	308	18	1.8	143	4.7
	499	14.4	37.6	4900	33.2	20	15	333	21	1.6	143	4.2
	443	12.3	37.4	6700	25.5	22	14	320	18	1.6	143	4.4
4	308	9.0	29.1	8300	42.0	12	15	396	15	1.4	142	4.2
	293	8.7	27.1	7800	36.4	12	16	351	14	1.3	140	4.0
	289	8.4	26.2	8700	35.6	10	8	413	14	1.4	141	3.7
5	389	10.0	32.0	5000	29.1	18	10	183	24	2.2	146	4.5
	394	10.1	31.2	5400	30.7	21	12	189	23	2.2	144	4.6
	377	9.6	29.0	5800	22.0	20	14	184	29	2.1	144	4.4
6	488	13.8	40.4	7000	49.5	27	19	207	13	1.1	142	4.7
	459	13.3	39.6	5000	42.3	31	25	264	17	1.2	145	4.4
	467	13.9	40.9	4100	25.5	27	29	234	13	1.1	145	4.4
7	327	11.9	34.0	5900	22.5	26	13	18.3*	14	1.0	141	4.5
	376	13.1	39.0	6100	20.6	25	16	15.6*	15	1.5	139	4.3
	342	12.2	36.0	5600	31.7	21	9	12.4*	12	0.8	138	4.4
8	355	12.6	34.0	9800	4.2	35	20	5.6*	83	2.7	131	3.3
	375	13.1	37.0	8500	3.8	38	16	12.7*	47	1.9	140	3.6
	290	10.6	29.0	5100	12.2	33	16	4.6*	18	1.5	136	3.8

Table 12-2 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	s-GOT (U/l)	s-GPT (U/l)	Al-Pase (U/l, %K.A.)	s-BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)
9	388	12.6	37.0	5300	28.0	24	13	11.4*	16	1.4	143	4.0
	376	12.1	36.0	4700	28.0	32	30	11.9*	20	1.1	143	5.2
	361	12.0	35.0	4700	25.9	51	30	9.7*	21	1.5	135	4.0
10	408	12.8	37.5	11000	33.1	24	43	180	19	1.7	146	3.9
	430	14.4	43.0	10300	43.2	33	69	116	31	1.8	142	4.0
11	354	10.6	32.5	5500	31.4	17	9	157	42	2.4	143	3.5
	409	12.3	37.0	6600	28.8	24	9	187	30	2.8	144	2.9
	385	12.0	33.9	7600	22.1	36	15	150	32	3.1	135	2.6
12	364	11.0	33.5	8500	—	24	32	346	13	1.1	143	3.5
	375	11.7	35.8	5500	—	31	42	315	15	1.2	143	2.9
	365	10.9	34.9	4400	—	39	62	281	15	0.9	141	2.6
13	316	10.8	32.6	4600	12.3	41	28	343	46	1.3	140	3.0
	340	11.2	34.1	5500	12.3	38	24	309	25	1.4	139	3.3
	378	12.6	37.4	5400	13.8	16	26	303	46	2.1	138	1.9
14	397	11.8	36.8	12200	32.4	17	10	162	15	1.4	147	4.6
	394	11.4	34.5	8000	41.7	23	26	132	19	1.4	142	4.2
	402	11.8	36.8	8100	28.5	23	22	145	15	1.4	144	4.2
15	446	13.7	41.0	9000	41.5	13	12	195	14	1.1	143	4.3
	455	13.4	42.4	11000	—	—	17	167	13	1.1	148	4.2
16	390	10.9	32.8	7800	32.4	16	10	195	15	1.2	141	4.4
	415	11.8	34.9	8600	31.8	15	12	236	15	1.1	139	4.8
	438	12.3	36.2	6400	33.3	22	13	228	12	1.2	146	5.1
17	413	11.7	35.5	6600	29.7	18	19	154	12	1.0	143	3.7
	404	12.0	34.6	4400	28.6	38	36	168	11	1.0	146	3.9
	426	12.4	38.2	4600	28.7	57	70	181	10	1.1	142	3.9

Table 12-3 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	s-GOT (U/l)	s-GPT (U/l)	Al-Pase (U/l, K.A.)	s-BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)
18	502	14.5	46.3	10100	35.4	15	11	157	14	1.0	142	4.2
	449	13.4	41.0	8200	37.6				15	1.2	146	4.1
	458	13.0	41.3	6400	31.4	15	17	148	16	1.2	147	3.7
19	402	10.8	34.3	10100	46.7	25	16	3.3*	10	0.8	137	4.4
	383	10.8	32.3	6000	37.2	21	11	3.1*	10	0.7	138	3.7
	419	11.2	35.1	5000	30.1	29	17	2.5*	6	0.7	135	3.8
20	425	14.3	41.0	5000	13.4	11	10	8.3*	13	1.2	141	4.6
	424	14.1	40.8	6200	15.7	14	13	9.0*	16	1.1	141	4.3
	437	14.2	41.6	4800	7.8	12	12	11.2*	15	1.0	141	3.8
21	349	10.3	31.6	5600	45.5	11	5	7.2*	9	0.7	141	3.4
	306	9.1	28.1	6100	48.4	9	4	7.3*	7	0.9	139	4.2
	317	9.3	28.9	7200	51.3	10	7	10.7*	10	0.8	139	4.4
22	436	13.7	40.7	4200	14.7	13	10	6.1*	12	1.0	142	3.4
	417	12.4	38.4	4100	22.2	18	17	6.9*	12	1.2	144	3.7
	424	13.3	38.6	4400	20.4	17	19	6.5*	14	1.0	143	3.5
23	424	14.2	41.2	5100	15.1	17	13	5.4*	12	1.2	142	3.5
	428	13.8	41.6	8100	17.9	17	15	5.8*	10	1.1	144	4.0
	427	13.9	40.5	7300	20.9	29	30	5.6*	12	0.9	140	3.7
24	398	11.8	36.5	7300	23.5	13	7	17.8	11	1.5	137	3.9
	416	12.2	38.1	8100	29.4	31	29	20.5	15	1.5	141	4.2
	427	12.7	39.2	6800	29.3	25	27	20.1	14	1.4	143	4.0

Table 13 Changes in laboratory test results (5 days after)

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)							Un-changed	Improved
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Subtotal		
Eosinophil	1 (100%)			1	1 (100%)					
s-GPT	2 (100%)					2		2 (100%)		1
s-BUN	1 (100%)					1		1 (100%)		
s-Cr	1 (100%)					1		1 (100%)		
No. of cases with deteriorated laboratory test results		1				4				

Table 14 Changes in laboratory test results (after treatment)

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)							Un-changed	Improved
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not	Subtotal		
Eosinophil	2 (100%)		1	1	2 (100%)					1
Platelet	1 (100%)			1	1 (100%)					
s-GOT	2 (100%)		2		2 (100%)					1
s-GPT	2 (100%)		1		1 (50%)	1		1 (50%)		1
s-Cr	1 (100%)					1		1 (100%)		
K	1 (100%)					1		1 (100%)		
No. of cases with deteriorated laboratory test results		6				3				

Table 10, 11 に示した。5日後および終了時で消失しなかった *P. aeruginosa* の MIC はすべて 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったが、*P. aeruginosa* 以外のグラム陰性桿菌では測定した MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上でもすべて消失した。MIC が低いにもかかわらず消失しなかった *S. marcescens* の症例 2 例のうち、症例 5 は 5 日後判定で菌量が 10^7 個/ml から 10^3 個/ml 未満に減少し、さらに終了時では MIC の高い *S. marcescens* (MIC:100 $\mu\text{g/ml}$) に交代していた。症例 15 は投与前検出菌に対する MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であったが、5 日後判定時に検出された *S. marcescens* に対する MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4) 副作用

CBPZ を投与した 24 例のうち、副作用と思われる自覚的症候は 1 例も認められなかった。

本剤投与前後の臨床検査所見 (末梢血, 血液像, 肝機能, 腎機能, 血清電解質) を Table 12 に示した。それらのうち、主治医により本剤投与後に臨床検査値異常を

生じたと判断された項目について Table 13, 14 に示した。5 日後では 4 例 (5 件) で、そのうち本剤との関係が疑われたものは 1 例 (1 件) のみであったが、終了時では 7 例 (9 件) で、そのうち本剤との関係が疑われたものは 4 例 (6 件) と異常値の出現頻度が増加した。

III. 考 案

各種抗菌剤の評価方法については、各科領域別にそれぞれ統一的、普遍的、客観的臨床評価が得られる方法の検索に多くの試みがなされている。その中で、特に泌尿器科領域では、UTI 研究会 (代表、東海大学 大越正秋教授) により精力的に検討が進められ、昭和 52 年 6 月には UTI 薬効評価基準第 1 版が、昭和 53 年 6 月には第 1 版を修正した第 2 版⁹⁾が出版され、さらに昭和 55 年 6 月には第 2 版の補遺¹⁰⁾が追加されている。

今回、私達が対象とした複雑性尿路感染症については、UTI 薬効評価基準では投薬 5 日後の効果判定となっているが、さらに投薬を継続した場合、投薬終了時点

(主に 14 日後)での薬剤の臨床効果と安全性が菌交代の問題も含めてどうなるかは、大いに関心の持たれるところである。用いた薬剤は cephamycin 系新抗生物質 cefbuperazone (CBPZ) であるが、本剤はその構造上 β -lactamase に極めて安定で、幅広い抗菌スペクトラムを有し、しかも腎排泄型で静注、筋注により高い尿中濃度が得られることが明らかにされている¹⁾。しかしながら、本剤はグラム陰性菌の中では *P. aeruginosa*, グラム陽性菌の中では *Enterococcus* (*E. faecalis*+*E. faecium*) にほとんど感受性を示さない。したがって、今回の臨床成績では 5 日後判定で有効率 47.4%, 終了時判定では有効率 64.7% であったが、投与前検出菌として本剤が感受性を示さない *P. aeruginosa* の症例 3 例はいずれも UTI 薬効評価基準では無効であって、これらを除外すると 5 日後判定では有効率 56.3% (16 例中 9 例), 終了時判定では有効率 78.6% (14 例中 11 例) と良好な臨床効果となっている。

次に、Table 2, 3 にみるように 5 日後、終了時ともに半分以上の症例で菌交代現象をおこしており、投与後出現菌の多くは Table 8, 9 にみるように *Enterococcus* および *P. aeruginosa* であり、本剤の抗菌スペクトラムの特性を良く反映している。細菌学的に 5 日後と終了時点とを比較すると、この間で菌交代を示したのは 2 例のみで、いずれも終了時点では *S. marcescens* が検出されているが、これらに対する本剤の MIC は $>400 \mu\text{g/ml}$, $50 \mu\text{g/ml}$ であり、感受性を示していない。従来、本剤は *S. marcescens* に強い抗菌力を有することが特徴とされ、今回の細菌学的効果と矛盾するようであるが検討症例がわずかなため何ともいえない。

UTI 薬効評価基準による有効率を 5 日後と終了時と

を比較すると、47.4% から 64.7% に上昇しているが、内容的には Table 2, 3 からわかるように主に膿尿の改善効果が寄与している。5 日後と終了時との間で膿尿改善効果のみられた症例の多くは *Enterococcus* へ菌交代した症例であり、投薬 5 日後以降交代菌として *Enterococcus* が検出されても膿尿の悪化はあまりみられず、投薬前起炎菌 (CBPZ 感受性菌) の消失または減少に伴い膿尿が改善されていく傾向が認められる。

副作用としては 24 例中自他覚的症状は全く認められず、本剤投与が関与すると疑われた臨床検査値の異常は 5 日後には 1 例 (好酸球 0%→20%) のみであったが、終了時には若干増加し 4 例 (好酸球増加 0%→12%, 血小板数減少 $13.4 \times 10^4 \rightarrow 7.8 \times 10^4$, S-GOT 24 U→51 U, 18 U→57 U, S-GPT 19 U→70 U) となったがそれらの程度は軽度であり、その後の経過を追求し得た症例ではいずれも前値に復しており、一過性の変化であろうと考えられ、本剤の 14 日間投与は治療上特に問題はないものと思われた。

以上より CBPZ は尿路感染症治療剤として有用であり、かつ長期投与にても副作用は軽微であり、今後期待できる cephamycin 系抗生物質と考えられた。

文 献

- 1) 第 29 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I. T-1982 抄録集, 1981
- 2) T-1982 (Cefbuperazone) 論文特集号. Chemotherapy 30(S-3), 1982
- 3) 河田幸道, 他: 感染症学雑誌 57: 470~486, 1983
- 4) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版). Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 5) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (補遺). Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980

CLINICAL LONG-TERM STUDIES ON CEFBUPERAZONE IN PATIENTS WITH CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SEIGI TSUCHIDA, AKIRA OYA

OSAMU NISHIZAWA and TAKASHI MORITA

Department of Urology, Akita University, School of Medicine
(Director : Prof. S. TSUCHIDA)

SHIGEKI MATSUO

Department of Urology, Akita City Hospital
(Director : S. MATSUO)

Cefbuperazone, a new semisynthetic cephamycin antibiotic, was administered intravenously at a dose of 500 mg twice a day for about two weeks to 24 patients with complicated urinary tract infections to evaluate the therapeutic efficacy of the drug and safety.

The results obtained were as follows.

1. After five days, clinical results were excellent in 1, moderate in 8 and poor in 10 cases. The overall effectiveness rate was 47.4%. In bacteriological results of 21 isolated strains, 14 strains were eradicated and 7 strains persisted.

2. After treatment, clinical results were excellent in 3, moderate in 8 and poor in 6 cases. The overall effectiveness was 64.7%. In bacteriological results of 19 isolated strains, 12 strains were eradicated and 7 strains persisted.

3. As side effects, subjective and objective abnormalities were not noted in any cases. Increase of eosinophil was observed in 1 case after five days. Increase of eosinophil, S-GOT and S-GPT and decrease of platelet were observed in 4 cases at the termination of treatment.