

泌尿器科領域における Cefepime の基礎的、臨床的検討

田中 元章・稲土 博右・松下 一男

河村 信夫・大越 正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室*

中野間 隆・山本 泰秀

川崎市立川崎病院泌尿器科

池田 直昭

池田病院泌尿器科

新しい注射用セファロsporin剤である cefepime (CFPM) を基礎的・臨床的に検討した。実験的に脱水、溢水状態のウサギを作製し、CFPM を 50 mg one-shot 静注し、血清内濃度を経時的に測定した。その結果、溢水ウサギでは脱水ウサギよりも速やかに血清内濃度が低下することが認められた。臨床的には、慢性複雑性尿路感染症 19 例、急性腎盂腎炎 3 例および急性前立腺炎 1 例の計 23 例に本薬剤を投与した。UTI 薬効評価基準では 16 例が判定可能であり、著効 7 例、有効 4 例、無効 5 例で有効率は 69 % であった。急性腎盂腎炎および急性前立腺炎では、主治医判定のみであったが、全例著効であった。自覚的副作用は認められず、臨床検査値の変動についても 1 例に GOT, GPT の軽度上昇が認められたのみであった。

Key words : Cefepime, 尿路感染症, 吸収と排泄

Cefepime (CFPM) は Bristol-Myers 研究所株式会社が創製された、新しい cephem 系注射用抗生剤で、抗菌スペクトルはグラム陽性・陰性菌に幅広く及んでいる。

我々は今回、CFPM を泌尿器科領域の基礎および臨床に使用し効果、副作用等の検討を行った。

I. 基礎的検討

1. 実験材料および方法

セファロsporin系薬剤には、溢水傾向の動物では速やかに薬剤が体外に排泄され、血清内濃度が低下するものがあるので、血清蛋白結合率が低い本剤を、脱水または溢水状態のウサギに投与したときの動態を検討した。

ウサギは約 2.5 kg の日本白色種ウサギを使用した。前処置として、溢水群は 3 日間 5% glucose 500 ml/day を点滴静注し、水分は自由摂取とした。3 日目点滴終了後、CFPM 50 mg を one-shot 静注投与した。脱水群は furosemide 10 mg を 3 日間筋注し、その間禁飲水とし、3 日目に実験に使用した。

2. 結果

Fig. 1 に示すとおり、溢水群の血清内濃度は脱水群に比べ速やかに低下していくことが分かる。その時の

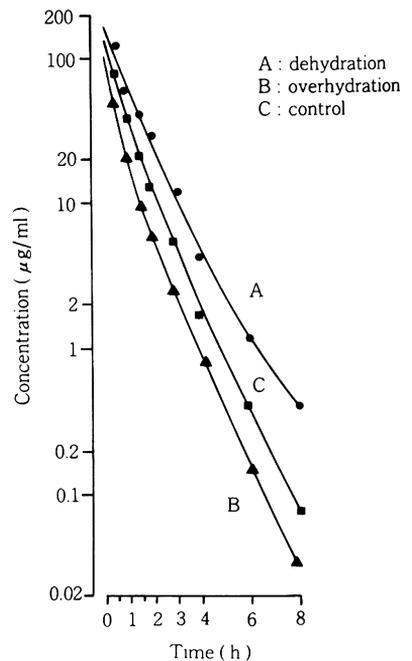


Fig. 1. Serum concentrations of cefepime in rabbits after 20mg/kg i.v. administration

*〒259-11 伊勢原市望星台

Table 1. Pharmacokinetic parameters of cefepime in rabbits after 20mg/kg i.v. administration

Rabbit	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	Kel (h^{-1})	K_{12} (h^{-1})	K_{21} (h^{-1})	$T_{1/2\beta}$ (h)	AUC ($\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$)
A	170.0	7.6	0.996	0.385	0.93	0.04	0.41	1.80	190.4
B	98.3	29.4	2.344	0.871	1.69	0.32	1.21	0.80	75.7
C	107.5	48.7	1.758	0.809	1.29	0.17	1.10	0.86	121.4
Mean	125.3	28.6	1.699	0.688	1.30	0.18	0.91	1.15	129.2
\pm SD	\pm 39.0	\pm 20.6	\pm 0.676	\pm 0.265	\pm 0.38	\pm 0.14	\pm 0.43	\pm 0.56	\pm 57.7

薬動力学定数を Table 1 に示した。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

昭和 63 年 10 月から平成元年 10 月までの間に当科および関連施設に入院した患者を対象とした。投与症例は慢性複雑性尿路感染症 19 例, 急性腎盂腎炎 3 例および急性前立腺炎 1 例であった。年齢分布は 20 歳から 90 歳に及んだ。薬剤の投与方法は, 本剤 0.5 g または 1.0 g を生理食塩水 100 ml または 500 ml に溶解し, 約 1 時間かけて 1 日 2 回点滴静注した。効果判定は UTI 薬効評価基準¹⁾によるものと, 臨床症状などの改善の有無を加味した主治医判定の双方により行った。

副作用の検討は全例に行い, 投与開始から終了までの自覚症状, 他覚所見の有無を観察し, 末梢血液検査, 生化学検査を行った。

2. 成績

複雑性尿路感染症 19 例について, 投与量, 起因菌, 膿尿, 効果判定を Table 2 に示した。このうち 16 例が UTI 薬効評価基準に適合し, 判定可能であった。その結果を Table 3 に示した。著効が 7 例, 有効が 4 例, 無効が 5 例で, 有効率は 69% であった。

複雑性尿路感染症各群別の有効率を Table 4 に示す。Group 1 で 60%, Group 5 で 50%, Group 6 で 67% と不良であったが, Group 3, Group 4 では 100% と良好であった。Catheter 留置群全体では 56% で, 非留置群全体では 86% であった。急性単純性腎盂腎炎および急性前立腺炎は主治医判定のみであったが全例著効であった (Table 5-1, 5-2)。

UTI 薬効評価基準による細菌学的効果の成績を Table 6 に示す。球菌では, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* は全株消失したが, *Enterococcus* sp. では 2 株中 2 株が存続し消失率は 82% であった。桿菌では, *Escherichia coli* をはじめとして全株消失した菌種が多かったが, *Pseudomonas aeruginosa* は

2 株中 2 株が存続した。全株消失した *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* の MIC は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが, 存続した *P. aeruginosa* 2 株の MIC はそれぞれ 12.5, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお, β -lactamase 産生は Acidimetry 法により, MIC は寒天平板法により測定した。

投与後出現菌は, *Enterococcus* sp., *P. aeruginosa*, *Alcaligenes* sp. 各 1 株と YLO (yeast like organism) 2 株であった。

本剤投与による自覚的, 他覚的副作用は認められなかったが, 臨床検査値において GOT が 23 から 68 へ, GPT が 28 から 83 と軽度上昇を認めたものが 1 例存在した。しかし, 追跡調査ができておらず本剤との関係は明らかではない。

III. 考察

本剤は血清蛋白結合率が低く, ラット, ヒト, イヌ, マウスの動物実験でのデータでは 16~29% と低い値を示したと言う。

今回, 我々の実験では溢水群に比較して脱水群の方が薬剤が体内に蓄積する傾向がみられた。これは, 以前我々が行った実験による cefpiramide に類似した排泄パターンである^{2,3)}。この検討は臨床における患者の状態, すなわち脱水状態であるか否か, あるいは長時間の持続点滴がどう影響するかを想定したものである。今回の結果から, 脱水時には CFPM の排泄の遅延がおき, このため血中濃度が予想より高くなる可能性があるため, 投与計画には充分注意が必要であるといえる。

臨床効果を見ると, 複雑性尿路感染症において著効 7 例, 有効 4 例, 無効 5 例で有効率は 69% と複雑性にしては比較的良好な結果を得た。また複雑性の各群別の効果を見ると, Group 1 で 60%, Group 5 で 50%, Group 6 で 67% と低い有効率であったが Group 3, Group 4 では 100% であった。Catheter 留置群の合計では 56% と低い有効率を示した。この結果により catheter 留置症例に対する効果に少々不安が残った。

Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefepime

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation**		Side-effects	
			Underlying condition			Dose (g×/day)	Duration (days)			Species	Count	MIC (μg/ml) 10 ⁶	β-lac-tamase	UTI	Dr		
1	65	F	CCC	-	/	0.5×2	3	+	+++	Y L O	10 ³			/	fair	-	
			neurogenic bladder					-	+	Y L O	<10 ³						
2	90	M	CCC	-	G-4	0.5×2	5	+++	+++	<i>E. faecium</i>	10 ⁶	>400	-	moderate	excellent	-	
			urethral stricture					-	+	-							
3	57	M	CCC	+	(urethra)	G-5	0.5×2	5	-	+++	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. aerogenes</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁶	0.025 12.5 50	+	moderate	good	-
			prostatic cancer						-	+	-						
4	58	F	CCC	-	G-4	1.0×2	5	-	++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	3.13	+	excellent	excellent	-	
			bladder tumor					-	-	-							
5	59	F	CCC	+	(urethra)	G-1	1.0×2	5	+	+++	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	12.5	+	excellent	excellent	-
			urethral stricture						-	-	-						
6	59	F	CCC	+	(urethra)	G-1	1.0×2	6	+++	+++	<i>E. faecium</i>	10 ⁴	>400	-	excellent	excellent	-
			urethral stricture						-	-	-						
7	60	M	CCC	+	(urethra)	G-1	1.0×2	5	+	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁴	>400	+	excellent	excellent	-
			BPH						-	-	-						
8	62	M	CCC	-	G-6	1.0×2	5	+++	++	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	0.05 25	- -	moderate	fair	-	
			bladder stone					+	++	-							
9	80	F	CCC	+	(urethra)	G-1	1.0×2	7	++	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	3.13	+	poor	fair	-
			bladder stone neurogenic bladder						-	-	<i>P. aeruginosa</i> Y L O	10 ⁴ 10 ⁴	3.13	+			

CCC : chronic complicated cystitis
BPH : benign prostatic hyperplasia
Y L O : yeast like organism

*Before treatment
After treatment

**UTI : criteria proposed by the UTI Committee
Dr : Dr's evaluation

Table 2-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefepime

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation**		Side-effects	
						Dose (g×/day)	Duration (days)			Species	Count	MIC (μg/ml) 11 ⁶	β-lac-tamase	UTI	Dr		
10	58	M	CCP	+	(uretero-stomy)	G-5	0.5×2	5	-	++	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁴	0.2	+	moderate	good	-
			bladder tumor						-	+	-	-	-	-			
11	71	M	CCP	+	(urethra)	G-5	0.5×2	5	++	+	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁶	0.39	+	poor	poor	-
			prostatic cancer						++	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.025	+			
12	73	M	CCP	-		G-6	1.0×2	5	-	+	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶			poor	good	GOT↑ GPT↑
			BPH						-	-	<i>Enterococcus</i> sp.	10 ⁶					
13	85	M	CCP	+	(urethra)	G-5	1.0×2	7	-	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	12.5	+	poor	poor	-
			BPH						-	±	<i>Enterococcus</i> sp.	10 ⁷					
14	49	M	CCP	-		G-6	1.0×2	5	+++	++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	0.05	-	excellent	excellent	-
			renal stone						-	-	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	1.56	-			
15	54	F	CCP	+	(urethra)	G-1	1.0×2	14	-	±	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	12.5	+	poor	poor	-
			renal pelvis cancer						-	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵					
16	56	M	CCP	+	(uretero-stomy)		1.0×2	5	-	+	<i>E. faecium</i>	10 ⁶	>400	-	/	fair	-
			post total cystectomy						-	±	<i>E. faecium</i>	10 ⁴	>400	-			
17	56	F	CCP	-		G-3	1.0×2	5	+++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.025	-	excellent	excellent	-
			ureteral stone						-	-	-						
18	64	F	CCP	-			1.0×2	6	+++	++	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	100	-	/	excellent	-
			renal stone						-	-	-						
19	70	M	CCP	-		G-3	1.0×2	6	+++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.025	-	excellent	excellent	-
			renal stone						-	-	-						

CCP: chronic complicated pyelonephritis

*Before treatment
After treatment**UTI: criteria proposed by the UTI Committee
Dr: Dr's evaluation

Table 3. Overall clinical efficacy of cefepime in complicated UTI
0.5g×2/day, 1.0g×2/day, 5-day treatment

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	7	2	2	11 (69%)
	Decreased				
	Replaced			2	2
	Unchanged	2	1		3
	Effect on pyuria	9	3	4	patient total 16
	Excellent	7		overall efficacy rate 11/16 (69%)	
	Moderate	4			
	Poor (including failure)	5			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
25	21 (84%)	4

* Regardless of bacterial count

Table 4. Overall clinical efficacy of cefepime classified by the type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	5	3		2	60%
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	2	2			100%
	group 4 (lower UTI)	2	1	1		100%
	sub-total	9	6	1	2	78%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	4		2	2	50%
	group 6 (no indwelling catheter)	3	1	1	1	67%
	sub-total	7	1	3	3	57%
Total		16	7	4	5	69%

Table 5 - 1. Clinical summary of acute uncomplicated UTI patients treated with cefepime

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation**		Side-effects
				Dose (g×/day)	Duration (days)			Species	Count	MIC (μg/ml)10 ⁶	β-lac-tamase	UTI	Dr	
1	20	F	AUP	0.5×2	5	++ -	+ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	<0.025 -	- -	/	excellent	-
2	38	F	AUP	1.0×2	5	+++ -	++ -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	0.025 -	+ -	/	excellent	-
3	66	F	AUP	1.0×2	5	+++ -	+++ -	<i>P. aeruginosa</i> -	10 ⁷ -	3.13 -	+ -	/	excellent	-

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis

* Before treatment
After treatment** UTI: criteria proposed by the UTI Committee
Dr: Dr's evaluation

Table 5-2. Clinical summary of acute prostatitis patients treated with cefepime

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*				Evaluation**		Side-effects
						Dose (g×/day)	Duration (days)			Species	Count	MIC (μg/ml) 10 ⁶	β-lac-tamase	UTI	Dr	
1	41	M	acute prostatitis	-	/	1.0×2	6	++	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	<0.025		/	excellent	-
								-	-	-						

*Before treatment **UTI: criteria proposed by the UTI Committee
 After treatment Dr : Dr's evaluation

Table 6. Bacteriological response to cefepime in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	3	3	
<i>E. faecium</i>	2	2	
<i>E. faecalis</i>	3	3	
<i>Enterococcus</i> sp.	2		2
Sub-total	11	9	2
<i>E. coli</i>	3	3	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
<i>E. aerogenes</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>P. vulgaris</i>	1	1	
<i>P. rettgeri</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	2		2
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1	
Sub-total	14	12	2
Total	25	21 (84%)	4

* Regardless of bacterial count

細菌学的効果を見ると、投与前に検出された25株中21株が消失(84%)、特に桿菌のみの合計では14株中12株が消失(86%)した。この存続した菌種は2株とも*P. aeruginosa*であり、そのMICはそれぞれ12.5, 3.13 μg/mlであった。

これに対して全株消失した*E. coli*, *K. pneumoniae*のMICはすべて0.05 μg/ml以下であった。これらの菌に対する強い抗菌力が証明されたが、*P. aeruginosa*に対しては若干の不安が残る結果となった。

また、β-lactamase産生菌と非産生菌との間に消失率の差は見られず、β-lactamase産生菌にも強い抗菌力を有することが認められた。

副作用は、自覚症状、他覚所見とも異常を認めた症例はなく、臨床検査値上にも重篤な異常値を認めずCFPMの安全性が確認された。

以上のようにCFPMは幅広い抗菌スペクトルを持ち、特にグラム陰性桿菌に対しては強力な抗菌力を持つ薬剤であり、高濃度で尿中に排泄されることとともに尿路感染症に対して有効な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) UTI研究会(代表:大越正秋):UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34:408~441,1986
- 2) 河村信夫,村上泰秀,早川正道,大越正秋:泌尿器科領域におけるCefamandoleの検討。Chemotherapy 27:463~468,1979

- 3) 岡田敬司, 村上泰秀, 木下英親, 川嶋敏文, 白水
幹, 河村信夫, 大越正秋: 泌尿器科領域における

Cefpiramide の基礎的・臨床的検討。Chemother-
apy 31: 516~527, 1983

EXPERIMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATION OF CEFEPIME IN UROLOGY

Motoaki Tanaka¹⁾, Hiroaki Inatsuchi¹⁾, Kazuo Matsushita¹⁾, Nobuo Kawamura¹⁾,
Masaaki Ohkoshi¹⁾, Takashi Nakanoma²⁾, Yasuhide Yamamoto²⁾, Naoaki Ikeda³⁾

¹⁾Department of Urology, School of Medicine, Tokai University,
Bouseidai, Isehara 259-11, Japan

²⁾Department of Urology, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

³⁾Department of Urology, Ikeda Hospital

Experimental and clinical investigation of cefepime (CFPM), a newly developed injectable cephem antibiotic, was performed. Experimentally the serum level was studied in rabbits undergoing dehydration and overhydration after a bolus i.v. injection of 50 mg of CFPM. Serum concentrations fell more quickly in dehydrated rabbits than in overhydrated rabbits. Clinically, 19 patients with chronic complicated urinary tract infection, 3 with acute pyelonephritis and one with acute prostatitis were treated with CFPM. Of the 16 evaluable cases, response was excellent in 7 patients, moderate in 4 patients and poor in 5 patients according to the criteria of the UTI Committee. The overall efficacy rate was 69 %. The efficacy rate was excellent in all of acute uncomplicated pyelonephritis and acute prostatitis patients according to investigator's evaluation. No side effects were noted, but a slight laboratory abnormality in GOT and GPT levels was observed in one case.