

複雑性尿路感染症に対する Cefepime の使用経験

水谷 修太郎・亀岡 博・三好 進
岩尾 典夫・東本 順三¹⁾・塩田 憲三²⁾

大阪労災病院泌尿器科*

¹⁾中央検査室 ²⁾名誉院長

(院長：阿部 裕)

20例の複雑性尿路感染症に対して、1日に2回、それぞれ1.0gのcefepimeを5日間点滴静注した。単独菌感染症の6例および複数菌感染症の14例のうち、6例に著効、10例に有効、4例に無効の判定を得て、総合有効率は80%を示した。膿尿に対する効果は、消失が55%、改善が20%、そして不変が25%であった。細菌尿に対しては、消失が50%、交代が35%、そして不変が15%であった。合計42菌株中38株が消失し、4株が残存し、投与後に出現した菌株は9株を数えた。合計20例における副作用は皆無であったが、1例にGOTの上昇を認めた。

Key words : 複雑性尿路感染症, Cefepime, 使用経験

Cefepime (CFPM) は Bristol-Myers 研究所株式会社で新しく開発された cephem 系注射用抗生剤である。その特徴は、①各種 β -lactamase に対して安定であり、②ことに緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して抗菌力が強く、③一部のグラム陽性菌に対しても有効であり^{1,2)}、尿路感染症に対しては十分に効果の期待できる薬剤である。

今回我々は、同社から本剤の提供を受け、複雑性尿路感染症に対して使用したので、その結果を報告する。

I. 対象と方法

1988年9月から1989年7月までに、大阪労災病院泌尿器科で本剤を使用した複雑性尿路感染症は20例であった。その内訳は男子17名、女子3名であり、年齢分布は24歳から86歳まで、平均年齢は62.1歳であった (Table 1)。

投与方法は、本剤投与直前に皮内反応が陰性であることを確かめ、1日に2回、朝と夕とにそれぞれ1.0gを5%ブドウ糖注射液もしくは塩類補液剤に溶解し、約60分をかけて点滴静注した。投与期間も全例5日間で統一し、第5病日に効果と安全性を検討した。尿中細菌の菌数測定ならびに分離菌の同定は当院細菌検査室で施行し、MICの測定は菌株を東京総合臨床検査センター研究部に郵送して、日本化学療法学会標準法³⁾に従って実施した。郵送の対象とした菌株は、実施要綱の対象菌種から除外されている *Enterococcus* 属以外の一般細菌である。

II. 成績

投与直前の皮内反応にて異常を呈したために本剤の投与を断念したり、あるいは投与開始してから副作用のために投与を中断した症例は1件もなかった。

CFPMを投与した20例中、投与前に37℃以上の発熱を呈していた19例は、全例に解熱をみた。他の1例も自覚症状の改善を認め、したがって主治医が無効と判定した症例は1例もなかった。本剤の効果も、UTI薬効評価基準 (第3版)⁴⁾に準じて判定したところ、著効6例、有効10例および無効4例の成績を得て、総合有効率は80%であった (Table 2)。20例の膿尿に対する効果は、消失が11例、改善が4例そして不変が5例であり、他方細菌尿に対する効果は、陰性化が10例、菌交代が7例、そして残存の3例であった。第1群、第3群、ならびに第6群でいずれも100%の有効率を得たのに対して、第5群では56%にとどまった (Table 3)。

投与前に検出した菌株は42株であり、そのうちの38株 (90%) がCFPMによって消失し、残存したのはグラム陰性菌で *Pseudomonas aeruginosa* の1株と、グラム陽性菌で *Staphylococcus aureus* の1株と *Enterococcus* 属の2株、合計4株であった (Table 4)。交代して出現したのは合計9株を数え、その内訳は *Pseudomonas* 属の3株と *Enterococcus* 属の2株、ならびに *Corynebacterium* 属の1株であり、残りの3株は真菌類であった。投与前に検出した細菌のうち、

*〒591 堺市長曾根町 1179-3

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

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria (before , after)	Bacteriuria ^{(before) after}		MIC µg/ml (10 ⁶ cells/ml)						Evaluation** (UTI Dr)	Side-effects
					Dose (g/day)	Route	Duration (days)		Species	Count	CFPM	CAZ	CZON	CTX	CPZ	AZT		
1	58	M	CCP	G-1	2.0	d.i.	5	+++	<i>C. diversus</i>	>10 ⁵	0.025	0.1	0.1	<0.025	0.2	0.05	excellent	(-)
			-					(-)										
2	70	M	CCP	G-1	2.0	d.i.	5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	0.025	0.1	0.1	0.025	12.5	0.1	moderate	GOT ↑
			-					<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	6.25	6.25	>400	>400	200	6.25	good		
3	75	M	CCP	G-1	2.0	d.i.	5	++	<i>E. faecalis</i>	>10 ⁵	100	>400	50	400	50	ND	moderate	(-)
			+					(-)									good	
4	61	M	CCP	G-3	2.0	d.i.	5	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	0.025	0.2	0.1	<0.025	0.2	0.05	excellent	(-)
			-					(-)										
5	64	M	CCP	G-3	2.0	d.i.	5	+++	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	0.78	0.78	25	12.5	1.56	0.78	moderate	(-)
			+					<i>E. faecalis</i>	2×10 ⁴	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	good	
6	71	F	CCP	G-3	2.0	d.i.	5	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	0.05	0.2	0.2	0.05	50	0.05	excellent	(-)
			-					(-)										
7	80	F	CCP	G-5	2.0	d.i.	5	++	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁵	0.025 ND	0.05 ND	0.05 ND	<0.025 ND	0.2 ND	0.025 ND	poor	(-)
			+					<i>Corynebacterium</i> sp.	>10 ⁵	>400	>400	>400	>400	>400	ND	ND	fair	
8	45	M	CCP	G-5	2.0	d.i.	5	+	<i>M. morganii</i> <i>P. vulgaris</i> <i>Enterococcus</i> sp.	>10 ⁵	0.025 0.05 ND	12.5 0.05 ND	12.5 0.39 ND	12.5 0.1 ND	50 1.56 ND	0.05 0.025 ND	moderate	(-)
			++					(-)										
9	66	M	CCP	G-5	2.0	d.i.	5	+++	<i>X. maltophilia</i> <i>E. coli</i> <i>S. agalactiae</i> <i>Enterococcus</i> sp.	>10 ⁵	100 <0.025 0.05 ND	50 0.1 0.39 ND	400 0.05 0.025 ND	>400 <0.025 0.1 ND	>400 0.05 0.1 ND	>400 0.1 ND ND	poor	(-)
			-					<i>Enterococcus</i> sp.	>10 ⁵	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	good	
10	86	M	CCP	G-5	2.0	d.i.	5	+++	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>M. morganii</i> <i>Alcaligenes</i> sp.	>10 ⁵	<0.025 0.2 0.025 1.56	0.2 0.39 0.1 1.56	0.05 0.05 0.05 6.25	<0.025 0.1 0.025 0.2	0.2 0.1 1.56 0.78	0.025 0.2 0.05 50	moderate	(-)
			+					<i>C. albicans</i>	4×10 ⁴	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	good	
11	68	M	CCP	G-5	2.0	d.i.	5	+	<i>P. vulgaris</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁵	0.05 ND	0.05 ND	0.2 ND	0.025 ND	1.56 ND	0.025 ND	moderate	(-)
			+					(-)									good	
12	60	M	CCP	G-5	2.0	d.i.	5	+	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁵	>100 1.56 100	>100 0.78 100	>100 25 25	>100 25 50	>100 3.13 50	ND 0.78 ND	poor	(-)
			-					<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	>100 1.56	>100 1.56	>100 25	>100 25	>100 3.13	1.56	good		
13	86	M	CCP	G-5	2.0	d.i.	5	+++	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. reuteri</i> <i>Enterococcus</i> sp.	>10 ⁵	<0.025 0.05 ND	0.05 0.025 ND	0.05 0.05 ND	<0.025 0.2 ND	0.2 0.39 ND	<0.025 0.1 ND	poor	(-)
			+					<i>E. faecalis</i> <i>C. glabrata</i>	>10 ⁵	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND	ND ND	fair		
14	62	F	CCP	G-5	2.0	d.i.	5	+++	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁵	0.05 ND	0.39 ND	0.78 ND	0.39 ND	0.78 ND	0.1 ND	moderate	(-)
			+					<i>E. avium</i>	>10 ⁵	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	fair	
15	24	M	CCP	G-5	2.0	d.i.	5	+++	<i>E. coli</i> <i>A. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁵	0.05 12.5 ND	0.2 25 ND	0.2 200 ND	0.05 50 ND	6.25 >400 ND	0.05 ND ND	moderate	(-)
			-					<i>P. acidovorans</i> <i>P. vesicularis</i>	>10 ⁵	200 >400	6.25 >400	100 >400	25 >400	>400 >400	100 >400	good		

CCP : chronic complicated pyelonephritis CFPM : cefepime CAZ : ceftazidime CZON : ceftozonam
VUR : vesicoureteral reflux CTX : cefotaxime CPZ : cefoperazone AZT : aztreonam

*Before and after treatment

**UTI: criteria proposed by the UTI Committee

Dr : Dr's evaluation

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

Case no.	Age (y)	Sex	Diagnosis		UTI group	Treatment			Pyuria (before/after) *	Bacteriuria (before/after) *		MIC µg/ml (10 ⁶ cells/ml)						Evaluation (UTI/Dr)	Side-effects
			Underlying condition			Dose (g/day)	Route	Duration (days)		Species	Count	CFPM	CAZ	CZON	CTX	CPZ	AZT		
16	53	M	CCP	cord bladder	G-6	2.0	d.i.	5	+++	<i>C. diversus</i>	>10 ⁵	0.025	0.2	0.1	0.025	0.39	0.05	excellent	(-)
			-						(-)										
17	52	M	CCP	cord bladder	G-6	2.0	d.i.	5	+++	<i>A. calcoaceticus</i> <i>Enterococcus</i> sp.	>10 ⁵	1.56 ND	1.56 ND	50 ND	25 ND	50 ND	25 ND	excellent	(-)
			-						(-)										
18	47	M	CCP	cord bladder	G-6	2.0	d.i.	5	+++	<i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁵	0.78 ND	1.56 ND	25 ND	6.25 ND	50 ND	3.13 ND	moderate	(-)
			-						YLO	>10 ⁵	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
19	64	M	CCP	cord bladder	G-6	2.0	d.i.	5	+	<i>S. agalactiae</i> <i>E. faecium</i>	>10 ⁵	0.1 ND	0.39 ND	0.025 ND	0.05 ND	0.2 ND	ND ND	excellent	(-)
			-						(-)										
20	50	M	CCC	prostatic carcinoma	G-6	2.0	d.i.	5	++	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	>10 ⁵	0.025 ND	0.1 ND	0.05 ND	<0.025 ND	0.1 ND	0.025 ND	moderate	(-)
			+						(-)										

CCC: chronic complicated cystitis
 YLO: yeast like organism
 *Before and after treatment
 **UTI: criteria proposed by the UTI Committee
 Dr: Dr's evaluation

Table 2. Overall clinical efficacy of cefepime in 20 cases with complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria		Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Cleared				
Eliminated	6			4	10 (50%)
Decreased					
Replaced	3		3	1	7 (35%)
Unchanged	2		1		3 (15%)
Effect on pyuria	11 (55%)		4 (20%)	5 (25%)	patient total 20
	Excellent	6 (30%)		overall efficacy rate 16/20 (80%)	
	Moderate	10 (50%)			
	Poor (including failure)	4 (20%)			

グラム陰性菌の25株におけるMIC値 (Table 1) では、CFPMはcefotaxime, aztreonamと遜色の無い分布を呈し、ceftazidimeやcefuzonamよりも若干すぐれており、そしてcefoperazoneよりも明らかに良好な分布を示した (Table 5)。

自覚的副作用としては、皮疹もショック症状も無く、軽微な副反応すら1件も認めなかった。他方、臨床検査値異常変動のうち、第2例のGOT値が投与前の23 IU/lから投与後に49 IU/lに上昇し、無処置のまま、18日後には39 IU/lにまで下降した。50%以下の

可能性ながら、本剤と関係あるかもしれないと判断した。第12例の血清Cl値が104 mEq/lから110 mEq/lに上昇したのは本剤と関係なく、原疾患によるものと考えられる。

III. 考 察

今回我々が検討した複雑性尿路感染症の20例では80%の総合有効率を示した。全国集計結果⁹⁾では71%であり、我々の成績のほうが高値を呈したことになる。脊髄膀胱が10例、カテーテル留置中の患者が12例、複数菌感染症が14例など難治性因子の複合する症例

Table 3. 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)	3	1	2		3/3
	group 2 (post - prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	3	2	1		3/3
	group 4 (lower UTI)					
	sub - total	6	3	3		6/6
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	9		5	4	5/9
	group 6 (no indwelling catheter)	5	3	2		5/5
	sub - total	14	3	7	4	10/14 (71%)
	Total	20	6	10	4	16/20 (80%)

Table 4. Bacteriological response to cefepime in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Replaced
<i>E. coli</i>	7	7		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2		
<i>P. mirabilis</i>	1	1		
<i>M. morgani</i>	2	2		
<i>P. vulgaris</i>	2	2		
<i>P. rettgeri</i>	1	1		
<i>C. diversus</i>	2	2		
<i>C. freundii</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1	1
<i>X. maltophilia</i>	1	1		
<i>P. acidovorans</i>				1
<i>P. vesicularis</i>				1
<i>A. faecalis</i>	1	1		
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1		
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2		
Sub - total	25	24 (96)	1	3
<i>S. aureus</i>	2	1	1	
<i>S. agalactiae</i>	2	2		
<i>E. faecium</i>	1	1		
<i>E. faecalis</i>	8	8		1
<i>E. avium</i>				1
<i>Enterococcus</i> sp.	4	2	2	
<i>Corynebacterium</i> sp.				1
Sub - total	17	14 (82)	3	3
<i>C. albicans</i>				1
<i>C. glabrata</i>				1
Y L O				1
Total	42	38 (90)	4	9

Table 5. MIC distribution of cefepime, ceftazidime, cefuzonam, cefotaxime, cefoperazone and aztreonam against GNR (25 strains) (inoculum size 10⁶ cells/ml)

MIC ($\mu\text{g/ml}$)	<0.025	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
Cefepime	4	8	5		1		2	3			1			1	
Ceftazidime		1	4	5	5	2	2	3			1	1	1		
Cefuzonam			7	4	3	1	2			1	1	3	1		2
Cefotaxime	8	4	2	2	1	1				1	2	2	1		1
Cefoperazone			1	1	6	2	2	4	1	1	1		4		2
Aztreonam*	2	5	7	3	1		2		1			1	1		1

* Aztreonam is 24 strains without *Alcaligenes faecalis*

が多く含まれるにもかかわらず、MIC の低い細菌の感染が多数であったことが原因と考えられる。

第2例で、GOT のみが増加したのは本剤に起因するかもしれない。その後10か月間のGOT値は上昇せずに正常範囲を保っている。

主治医判定で無効と判定された症例は1件もなく、副作用は臨床検査値の異常変動で軽微な1件を認めたのみであることから、本剤はグラム陰性菌を主とした尿路感染症に対して、有効かつ安全な注射用抗生剤であると言える。

文 献

- 1) Kessler R E, Bies M, Buck R E, Chisholm D R, Pursiano T A, Tsai T H, Misiek M, Price K E, Leitner F : Comparison of a new cephalosporin,

BMY 28142, with other broad-spectrum β -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 27 : 207~216, 1985

- 2) Masuyoshi S, Hiraoka M, Inoue M, Tomatsu K, Hirano M, Mitsuhashi S : Comparison of the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cefepime (BMY-28142) with ceftazidime, cefuzonam, cefotaxime and cefmenoxime. *Drugs Expl Clin Res* 15 : 1~10, 1989
- 3) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29 : 76~79, 1981
- 4) 大越正秋 (UTI研究会代表) : UTI 薬効評価基準 (第3版)。 *Chemotherapy* 34 : 408~441, 1986
- 5) 第38回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。 Cefepime, 長崎, 1990

CLINICAL EXPERIENCE WITH CEFEPIME IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Shutaro Mizutani, Hiroshi Kameoka, Susumu Miyoshi,

Norio Iwao, Junzo Higashimoto, Kenzo Shiota

Department of Urology, Osaka Rosai Hospital,

1179-3 Nagasone-cho, Sakai 591, Japan

Twenty patients with complicated urinary tract infection were given cefepime at a daily dose of 2.0 g by intravenous drip infusion for five days, and the following results were obtained. Clinical results were excellent in 6 cases, moderate in 10 and poor in 4. The overall clinical efficacy rate was 80%. As to the bacteriological response, 38 strains were eliminated while 4 persisted out of 42. Nine new organisms appeared after treatment. During treatment the only side effect observed was a slight increase in GOT in one case out of total of 20 patients.