

## 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<sup>1)</sup>・塩田 憲三<sup>2)</sup>

大阪労災病院泌尿器科\*

<sup>1)</sup>中央検査室 <sup>2)</sup>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 1.0 g 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  $\beta$ -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<sup>1,2)</sup>、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 1.0 g 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<sup>3)</sup>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°C 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)<sup>4)</sup>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 <sup>(before) after</sup>		MIC µg/ml (10 <sup>6</sup> 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 <sup>5</sup>	0.025	0.1	0.1	<0.025	0.2	0.05	excellent	(-)
			VUR, cord bladder					-	(-)									
2	70	M	CCP	G-1	2.0	d.i.	5	+	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	0.025	0.1	0.1	0.025	12.5	0.1	moderate	GOT †
			ureterocutaneostomy					-	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	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 <sup>5</sup>	100	>400	50	400	50	ND	moderate	(-)
			ureterocutaneostomy					+	(-)								good	
4	61	M	CCP	G-3	2.0	d.i.	5	+++	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	0.025	0.2	0.1	<0.025	0.2	0.05	excellent	(-)
			post nephrolithotomy cord bladder					-	(-)								excellent	
5	64	M	CCP	G-3	2.0	d.i.	5	+++	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	0.78	0.78	25	12.5	1.56	0.78	moderate	(-)
			cord bladder					+	<i>E. faecalis</i>	2×10 <sup>4</sup>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	good	
6	71	F	CCP	G-3	2.0	d.i.	5	+++	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	0.05	0.2	0.2	0.05	50	0.05	excellent	(-)
			ureterocutaneostomy neurogenic bladder					-	(-)								excellent	
7	80	F	CCP	G-5	2.0	d.i.	5	++	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup>	0.025 ND	0.05 ND	0.05 ND	<0.025 ND	0.2 ND	0.025 ND	poor	(-)
			ureterocutaneostomy					+	<i>Corynebacterium</i> sp.	>10 <sup>5</sup>	>400	>400	>400	>400	>400	ND	fair	
8	45	M	CCP	G-5	2.0	d.i.	5	+	<i>M. morgani</i> <i>P. vulgaris</i> <i>Enterococcus</i> sp.	>10 <sup>5</sup>	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	(-)
			cord bladder					++	(-)								good	
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 <sup>5</sup>	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	(-)
			cord bladder					-	<i>Enterococcus</i> sp.	>10 <sup>5</sup>	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. morgani</i> <i>Alcaligenes</i> sp.	>10 <sup>5</sup>	<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	(-)
			ureterocutaneostomy					+	<i>C. albicans</i>	4×10 <sup>4</sup>	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 <sup>5</sup>	0.05 ND	0.05 ND	0.2 ND	0.025 ND	1.56 ND	0.025 ND	moderate	(-)
			ureteral stricture					+	(-)								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 <sup>5</sup>	>100 1.56 100	>100 0.78 100	>100 25 25	>100 25 50	>100 3.13 50	ND 0.78 ND	poor	(-)
			colovesical fistula					-	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	>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 <sup>5</sup>	<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	(-)
			ureterocutaneostomy					+	<i>E. faecalis</i> <i>C. glabrata</i>	>10 <sup>5</sup>	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 <sup>5</sup>	0.05 ND	0.39 ND	0.78 ND	0.39 ND	0.78 ND	0.1 ND	moderate	(-)
			ureterocutaneostomy					+	<i>E. avium</i>	>10 <sup>5</sup>	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 <sup>5</sup>	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	(-)
			cord bladder					-	<i>P. acidovorans</i> <i>P. vesicularis</i>	>10 <sup>5</sup>	200 >400	6.25 >400	100 >400	25 >400	>400 >400	100 >400	good	

CCP : chronic complicated pyelonephritis    CFPM : cefepime    CAZ : ceftazidime    CZON : cefuzonam  
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 <sup>6</sup> 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 <sup>5</sup>	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 <sup>5</sup>	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 <sup>5</sup>	0.78 ND	1.56 ND	25 ND	6.25 ND	50 ND	3.13 ND	moderate	(-)
			-						YLO	>10 <sup>5</sup>	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 <sup>5</sup>	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 <sup>5</sup>	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<sup>9)</sup>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  $10^6$  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  $\beta$ -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.