

泌尿器科領域における Cefepime の基礎的・臨床的検討

西谷 嘉夫・宇 埜 智・山田 大介¹⁾・早田 俊司²⁾

津川 昌也・公文 裕巳・大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室*

(主任：大森弘之教授)

¹⁾現 香川県立中央病院泌尿器科²⁾現 鳥取市民病院泌尿器科

難 波 克 一

岡山市立市民病院泌尿器科

近 藤 捷 嘉

岡山赤十字病院泌尿器科

片 山 泰 弘

玉野市立玉野市民病院泌尿器科

赤 枝 輝 明

津山中央病院泌尿器科

赤 澤 信 幸

尾道市立市民病院泌尿器科

新規注射用セファロsporin系抗生物質 cefepime の抗菌力、体内動態ならびに尿路感染症に対する有用性について検討を行った。

1) 尿路感染症分離株 14 菌種 209 株に対する本剤の MIC を測定し、ceftazidime (CAZ), latamoxef (LMOX), cefoperazone (CPZ) と比較した。全菌株では、本剤はいずれの対照薬剤よりも優れた抗菌力を有していた。菌種別では *Enterococcus faecalis* 10 株では本剤の抗菌力は弱いものの対照薬剤と同程度であった。*Serratia marcescens* 19 株では、本剤は対照薬剤に比し最も優れた抗菌力を示した。*Pseudomonas aeruginosa* 23 株では、本剤は CAZ とほぼ同等であり、LMOX, CPZ より優れた抗菌力を示した。

2) 健常成人 4 名、腎機能障害患者 7 名に本剤 1.0 g を点滴投与し薬動学的検討を加えた。腎機能低下に伴い血中濃度の遷延、 $T_{1/2}$ および AUC の増大ならびに尿中回収率の低下傾向を認めた。

3) 急性単純性腎盂腎炎 (AUP) 2 例ならびに複雑性尿路感染症 30 例を対象に、本剤 0.5 g ないし、1.0 g を 1 日 2 回連続 5 日間点滴投与し、臨床効果を検討した。AUP の 2 例は著効 1 例、有効 1 例であった。UTI 薬効評価基準合致の複雑性尿路感染症 26 例における総合臨床効果は著効 5 例、有効 14 例、無効 7 例で、有効率は 73.1% であった。細菌学的効果では 32 株中 30 株、93.8% と高い除菌率を示した。なお、自・他覚的副作用は 1 例も認めなかった。7 例において臨床検査値の異常変動を認めたが、いずれも軽度かつ一過性であった。

Key words : 尿路感染症, Cefepime, 抗菌力, 体内動態, 臨床的検討

Cefepime (CFPM) は、ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社に開発された新規注射用セファロsporin

系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌および陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し、また各種細菌の産

生する β -lactamase に極めて安定である¹⁾。今回我々は、本剤の抗菌力、体内動態ならびに尿路感染症における臨床上的有用性について検討を行ったので報告する。

I. 抗菌力 (Table 1)

1. 対象および方法

標準株 4 株 (*Escherichia coli* 3 株, *Proteus mirabilis* 1 株) および尿路感染症由来の教室保存株 209 株 (グラム陽性菌 19 株, グラム陰性菌 190 株) について CFPM の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法²⁾に準じ、接種菌量 10^6 cfu/ml で測定した。また、同系薬剤である ceftazidime (CAZ), latamoxef (LMOX) および cefoperazone (CPZ) についても併せて MIC を測定し、本剤と比較検討した。

2. 結果

標準株における MIC は *E. coli* KP, *E. coli* NIHJ JC-2, *E. coli* ATCC27166, *P. mirabilis* TH-4 の 4

株とも ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床分離株全菌株についてみると本剤の MIC は $\leq 0.025 \sim > 100$ $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、MIC₅₀ は 0.20 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と、いずれの対照薬剤よりも優れた成績であった。

菌種別にみると、*Staphylococcus epidermidis* (9 株) では本剤の MIC は 0.78 $\sim > 100$ $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、MIC₅₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は > 100 $\mu\text{g/ml}$ と中等度ながらも対照薬剤に比べると優れた抗菌力が認められた。

Enterococcus faecalis (10 株) では本剤の MIC は 12.5 $\sim > 100$ $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、MIC₅₀ は 50 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は > 100 $\mu\text{g/ml}$ と抗菌力は弱かったが、対照薬剤とはほぼ同等であった。

E. coli (30 株), *Klebsiella pneumoniae* (20 株), *Klebsiella oxytoca* (10 株) における本剤の MIC₉₀ はそれぞれ 0.10 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と良好

Table 1-1. Comparative *in vitro* activity of cefepime and other cephalosporins

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>S. epidermidis</i> (9)	Cefepime	0.78 $\sim > 100$	3.13	> 100
	Ceftazidime	1.56 $\sim > 100$	6.25	> 100
	Latamoxef	6.25 $\sim > 100$	12.5	> 100
	Cefoperazone	0.78 ~ 50	1.56	50
<i>E. faecalis</i> (10)	Cefepime	12.5 $\sim > 100$	50	> 100
	Ceftazidime	12.5 $\sim > 100$	> 100	> 100
	Latamoxef	100 $\sim > 100$	> 100	> 100
	Cefoperazone	6.25 $\sim > 100$	25	> 100
<i>E. coli</i> (30)	Cefepime	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.025	0.10
	Ceftazidime	0.05 $\sim > 100$	0.20	0.39
	Latamoxef	0.05 $\sim > 100$	0.10	0.20
	Cefoperazone	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.20	0.78
<i>K. pneumoniae</i> (20)	Cefepime	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.05	0.39
	Ceftazidime	0.10 ~ 100	0.20	3.13
	Latamoxef	0.05 ~ 100	0.10	12.5
	Cefoperazone	0.05 ~ 25	0.39	6.25
<i>K. oxytoca</i> (10)	Cefepime	$\leq 0.025 \sim 0.05$	0.025	0.05
	Ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.10	0.39
	Latamoxef	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	Cefoperazone	0.10 ~ 1.56	0.39	0.78
<i>P. mirabilis</i> (20)	Cefepime	0.05 ~ 0.20	0.05	0.10
	Ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.05	0.20
	Latamoxef	0.05 ~ 0.39	0.20	0.20
	Cefoperazone	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
<i>P. vulgaris</i> (10)	Cefepime	$\leq 0.025 \sim 0.20$	0.10	0.10
	Ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.05	0.78
	Latamoxef	0.10 ~ 0.20	0.20	0.20
	Cefoperazone	0.39 ~ 6.25	0.78	3.13
<i>M. morgani</i> (10)	Cefepime	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.10	0.39
	Ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 3.13$	1.56	3.13
	Latamoxef	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	Cefoperazone	0.78 ~ 12.5	3.13	12.5

Inoculum size 10^6 cfu/ml

Table 1-2. Comparative *in vitro* activity of cefepime and other cephalosporins

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>C. freundii</i> (19)	Cefepime	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.39	25
	Ceftazidime	0.20 $\sim > 100$	6.25	> 100
	Latamoxef	0.05 $\sim > 100$	3.13	> 100
	Cefoperazone	0.39 $\sim > 100$	3.13	100
<i>E. cloacae</i> (13)	Cefepime	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.39	12.5
	Ceftazidime	0.20 ~ 100	25	50
	Latamoxef	0.05 $\sim > 100$	6.25	25
	Cefoperazone	0.10 ~ 50	25	50
<i>E. aerogenes</i> (6)	Cefepime	0.05 ~ 12.5	0.10	12.5
	Ceftazidime	0.39 ~ 50	1.56	50
	Latamoxef	0.10 $\sim > 100$	0.78	> 100
	Cefoperazone	0.20 ~ 25	6.25	25
<i>S. marcescens</i> (19)	Cefepime	0.10 ~ 50	1.56	12.5
	Ceftazidime	0.39 ~ 100	1.56	50
	Latamoxef	0.20 $\sim > 100$	> 100	> 100
	Cefoperazone	1.56 $\sim > 100$	50	> 100
<i>P. aeruginosa</i> (23)	Cefepime	1.56 ~ 50	12.5	12.5
	Ceftazidime	0.78 $\sim > 100$	3.13	25
	Latamoxef	$\leq 0.025 \sim > 100$	50	> 100
	Cefoperazone	1.56 ~ 100	12.5	100
<i>P. putida</i> (10)	Cefepime	$\leq 0.025 \sim 25$	3.13	25
	Ceftazidime	0.10 ~ 6.25	3.13	6.25
	Latamoxef	0.05 $\sim > 100$	50	> 100
	Cefoperazone	0.10 $\sim > 100$	12.5	> 100
Total (209)	Cefepime	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.20	12.5
	Ceftazidime	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.78	50
	Latamoxef	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.20	> 100
	Cefoperazone	$\leq 0.025 \sim > 100$	3.13	50

Inoculum size 10^6 cfu/ml

であり、いずれも対照薬剤に比し最も優れた抗菌力を示した。

Proteus spp. については、*P. mirabilis* (20 株) に対する MIC_{90} は $0.10 \mu\text{g/ml}$ 、*Proteus vulgaris* (10 株) に対する MIC_{90} は $0.10 \mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示し、共に対照薬剤に比して最も優れた成績であった。

Morganella morganii (10 株) では本剤の MIC は $\leq 0.025 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し、 MIC_{50} は $0.10 \mu\text{g/ml}$ 、 MIC_{90} は $0.39 \mu\text{g/ml}$ と LMOX とほぼ同等、CAZ、CPZ と比較すると優れた成績であった。

Citrobacter freundii (19 株) では本剤の MIC は $\leq 0.025 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し、 MIC_{50} は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、 MIC_{90} は $25 \mu\text{g/ml}$ と対照薬剤に比して優れた抗菌力であった。

Enterobacter spp. (19 株) については、*Enterobacter cloacae* (13 株) に対する MIC_{50} は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、 MIC_{90} は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter aerogenes* (6 株) に対する MIC_{50} は $0.10 \mu\text{g/ml}$ 、 MIC_{90} は $12.5 \mu\text{g/ml}$ と良好であり、いずれも対照薬剤に比し最も優れていた。

Serratia marcescens (19 株) では本剤の MIC は 0.10

$\sim 50 \mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。 MIC_{90} は $12.5 \mu\text{g/ml}$ と良好であり、いずれの対照薬剤よりも優れた抗菌力を示した。

Pseudomonas aeruginosa (23 株) では本剤の MIC は $1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。 MIC_{50} 、 MIC_{90} ともに $12.5 \mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示し、CAZ とほぼ同等、LMOX、CPZ よりも優れていた。

Pseudomonas putida (10 株) では本剤の MIC は $\leq 0.025 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し、 MIC_{50} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、 MIC_{90} は $25 \mu\text{g/ml}$ と CAZ よりやや劣るものの LMOX、CPZ より優れていた。

II. 体内動態

1. 対象および方法

昭和 63 年 11 月から平成元年 9 月までの期間に岡山大学泌尿器科ならびに関連施設において本試験実施に対する同意を得られた健常成人 4 名および種々の程度の腎機能障害を有する患者 7 名を対象とし、それぞれを腎機能障害の程度により、creatinine clearance (Ccr) を指標として 4 群に分類した。すなわち I 群は健常成人群として healthy volunteer 4 例、II 群は Ccr

が50~69 ml/minの患者2例, III群はCcrが30~49 ml/minの患者4例, IV群はCcrが30 ml/min未満の患者1例であった。本剤1.0 gを30分間点滴静注し, 血中濃度は本剤点滴開始前, 点滴終了直後, 終了後0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12時間, さらにIII群, IV群については終了後24時間の血清について, 尿中濃度は, 本剤投与前, 投与開始後0~2, 2~4, 4~8, 8~12時間, さらにIII群, IV群については12~24時間の各時間帯の

尿について, それぞれHPLC法により測定した。薬動学的解析は非線形回帰分析を用い, Two-compartment open modelに従って行った。また, 各薬動学的定数についてStudentのt-検定により各群間の有意差を検定した。

2. 結果

1) 血中濃度および薬動学的定数

健康成人における平均血中濃度は点滴終了直後で

Table 2. Serum concentration of cefepime (by HPLC) after single intravenous drip infusion of 1.0g

Group (N)	Ccr (ml/min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Mean \pm SD								
		Time (h)								
		0	0.25	0.5	1	2	4	8	12	24
I (N=4)	≥ 70	84.6 ± 14.5	55.8 ± 8.59	42.2 ± 4.17	29.4 ± 4.19	18.1 ± 3.50	7.82 ± 2.32	1.72 ± 0.86	—	/
II (N=2)	$< 70 \sim \geq 50$	98.4 ± 0.0	73.5 ± 0.42	61.4 ± 1.41	46.7 ± 0.64	32.7 —	20.3 ± 3.11	6.60 ± 1.07	3.20 ± 0.85	/
III (N=4)	$< 50 \sim \geq 30$	93.3 ± 34.1	75.6 ± 19.4	59.0 ± 10.8	51.7 ± 8.66	41.6 ± 4.78	29.9 ± 12.2	13.2 ± 4.69	7.48 ± 3.72	1.43 ± 1.06
IV (N=1)	$< 30 \sim \geq 11$	99.4	81.6	79.1	76.4	66.1	/	35.8	/	9.60

—: $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$

/: not done

Table 3. Pharmacokinetic parameters of cefepime by HPLC

Mean \pm SD

Group (N)	Ccr (ml/min)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	CL_T (ml/min)
I (N=4)	≥ 70	1.76 ± 0.29	138.6 ± 25.7	123.9 ± 26.1
II (N=2)	$< 70 \sim \geq 50$	2.93 ± 0.25	260.1 ± 20.5	64.3 ± 5.07
III (N=4)	$< 50 \sim \geq 30$	4.58 ± 1.42	388.4 ± 75.6	44.3 ± 9.63
IV (N=1)	$< 30 \sim \geq 11$	8.25	899.6	18.5
t-test		I < II** I < III**	I < II** I < III**	I > II* I > III**

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

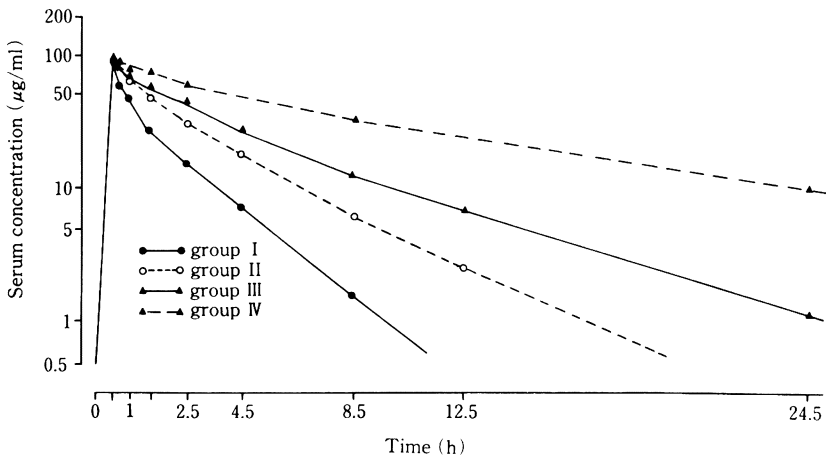


Fig. 1. Serum concentration of cefepime (by HPLC) after single intravenous drip infusion of 1.0g

84.6 $\mu\text{g/ml}$ とピークとなり、終了後 0.5 時間で 42.2 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 18.1 $\mu\text{g/ml}$ と減少、8 時間では 1.72 $\mu\text{g/ml}$ まで低下し、12 時間では 1 例を除き検出不能となった。0~12 時間の AUC は 138.6 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり、 $T_{1/2}$ は 1.76 h であった。一方、腎機能障害群においては、腎機能 (Ccr) の低下に伴い、AUC の上昇、 $T_{1/2}$ の延長ならびに CL_T の低下が認められ、AUC および $T_{1/2}$ に関しては I 群と II 群ならびに I 群と III 群との間に有意差が認められた ($P < 0.01$)。平均血中濃度も投与後 8 時間において、II 群で 6.60 $\mu\text{g/ml}$ 、III 群で 13.2 $\mu\text{g/ml}$ 、IV 群で 35.8 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示し、血中からの消失の遅延が認められた (Tables 2, 3, Fig. 1)。

2) 尿中排泄

健常成人における 12 時間後までの累積尿中回収率は 75.4 % であった。腎機能障害群では II 群における 12 時間後までの累積尿中回収率は 68.8 %、III 群では 12

時間で 53.9 %、24 時間で 62.2 %、IV 群では 12 時間で 31.0 %、24 時間で 32.4 % と Ccr の低下に伴い排泄の遅延が認められた。尿中回収率に関しては I 群と III 群の間に有意差 ($p < 0.05$) が認められた (Table 4, Fig. 2)。

III. 臨床成績

1. 対象および方法

対象は、昭和 63 年 11 月より平成元年 3 月までの期間において岡山大学泌尿器科ないし関連施設を受診し、臨床試験に対する同意を得られた尿路感染症患者 32 例であり、疾患の内訳は急性単純性腎盂腎炎 2 例、複雑性尿路感染症 30 例 (複雑性腎盂腎炎 6 例、複雑性膀胱炎 24 例) であった。なお、慢性複雑性尿路感染症の基礎疾患は、前立腺肥大症 8 例、膀胱腫瘍 7 例、前立腺癌 6 例、神経因性膀胱 2 例、その他 7 例であった (Tables 5, 6)。

Table 4. Urinary excretion of cefepime (by HPLC) after single intravenous drip infusion of 1.0g

Group (N)	Item Mean \pm SD	Time (h)				
		0~2	2~4	4~8	8~12	12~24
I (N=4)	concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2809 \pm 531.9	1165 \pm 484.7	377 \pm 207.5	102 \pm 49.0	/
	recovery rate (%)	52.8 \pm 6.09	12.9 \pm 1.09	7.8 \pm 1.52	1.8 \pm 0.81	
	[cumulative recovery (%)]		[65.7 \pm 6.64]	[73.5 \pm 6.77]	[75.4 \pm 6.81]*	
II (N=2)	concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2074 \pm 1669.5	1083 \pm 479.4	426 \pm 79.1	142 \pm 63.9	/
	recovery rate (%)	33.8 \pm 7.40	17.6 \pm 2.52	13.4 \pm 2.21	4.0 \pm 1.28	
	[cumulative recovery (%)]		[51.4 \pm 4.89]	[64.8 \pm 2.67]	[68.8 \pm 3.95]	
III (N=4)	concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1767 \pm 1586.1	1005 \pm 319.1	688 \pm 514.0	214 \pm 56.8	81.7 \pm 43.9
	recovery rate (%)	23.4 \pm 8.12	8.1 \pm 5.83	15.5 \pm 7.43	6.9 \pm 4.18	7.4 \pm 3.9
	[cumulative recovery (%)]		[31.5 \pm 13.70]	[47.0 \pm 7.30]	[53.9]	[62.2 \pm 5.49]*
IV (N=1)	concentration ($\mu\text{g/ml}$)	263	399	319	127	12.5
	recovery rate (%)	8.4	7.2	9.4	6.0	1.4
	[cumulative recovery (%)]		[15.6]	[25.0]	[31.0]	[32.4]

/ : not done

* I > III ($p < 0.05$, t-test)

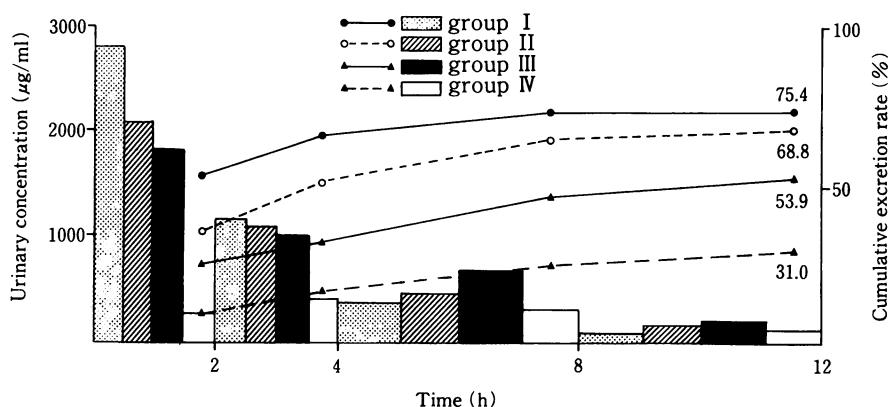


Fig. 2. Urinary excretion of cefepime (by HPLC) after single intravenous drip infusion of 1.0g

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

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks
				Dose (g×/day)	Duration (days)			Species	Count (cfu/ml)	MIC (10 ⁶) (μg/ml)	UTI	Dr		
1	41	M	AUP	0.5×2	5	$\frac{++}{-}$	$\frac{+++}{\pm}$	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.025	/	good	—	—
								<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	3.13				
2	57	M	AUP	1.0×2	5	$\frac{+++}{-}$	$\frac{+++}{\pm}$	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.025	/	excellent	—	—
								—	—	—				

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis * Before treatment/after treatment ** UTI : criteria proposed by the UTI Committee
Dr : Dr's evaluation

Table 6-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefepime

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks
						Dose (g×/day)	Duration (days)		Species	Count (cfu/ml)	MIC (10 ⁶) (μg/ml)	UTI	Dr		
1	72	F	CCC urethral cancer	+	G-1	1.0×2	5	$\frac{+++}{+++}$	<i>P. aeruginosa</i> YLO	$\frac{10^6}{10^6}$	$\frac{12.5}{-}$	poor	poor	—	—
2	49	M	CCC NGB	+	G-1	0.5×2	5	$\frac{+++}{+}$	<i>P. aeruginosa</i> —	$\frac{10^6}{-}$	$\frac{6.25}{-}$	moderate	good	—	—
3	80	M	CCC BPH	+	G-1	1.0×2	5	$\frac{+}{-}$	<i>E. faecalis</i> —	$\frac{10^6}{-}$	$\frac{200}{-}$	excellent	excellent	—	T-Bil 0.6→1.3 →0.5
4	72	M	CCC bladder tumor	+	G-1	1.0×2	5	$\frac{+}{+}$	GPB —	$\frac{10^5}{-}$	$\frac{-}{-}$	moderate	good	—	—
5	67	M	CCC BPH NGB	+	G-1	1.0×2	5	$\frac{+++}{\pm}$	<i>Serratia sp.</i> —	$\frac{10^8}{-}$	$\frac{-}{-}$	moderate	excellent	—	eosinophil 3→9
6	59	M	CCC prostatic cancer	+	G-1	1.0×2	5	$\frac{\pm}{-}$	<i>P. aeruginosa</i> —	$\frac{10^7}{-}$	$\frac{6.25}{-}$	excellent	excellent	—	—
7	71	M	CCC BPH	+	G-1	1.0×2	5	$\frac{++}{+}$	<i>S. marcescens</i> —	$\frac{10^8}{-}$	$\frac{12.5}{-}$	moderate	good	—	—
8	79	M	CCP BPH renal stone	+	G-1	1.0×2	5	$\frac{++}{+}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	$\frac{10^6}{10^2}$	$\frac{-}{-}$	moderate	good	—	—
9	43	M	CCC prostatic calculus	—	G-2	1.0×2	5	$\frac{++}{+}$	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecium</i>	$\frac{10^5}{10^4}$	$\frac{1.56}{>400}$	poor	poor	—	—
10	79	M	CCC BPH	—	G-2	0.5×2	5	$\frac{++}{++}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	$\frac{10^8}{10^6}$	$\frac{1.56}{>400}$	poor	poor	—	—
11	65	M	CCC BPH	—	G-2	0.5×2	5	$\frac{+}{+}$	<i>P. putida</i> —	$\frac{10^7}{-}$	$\frac{12.5}{-}$	moderate	good	—	S-GOT 21→64→22 S-GPT 22→66→34
12	66	M	CCP bladder tumor	—	G-3	1.0×2	5	$\frac{+}{-}$	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	$\frac{10^7}{10^3}$	$\frac{0.78}{>400}$	moderate	good	—	γ-GTP 26→48→37 S-K 4.9→ →5.5→4.7
13	65	F	CCP bladder tumor	—	G-3	1.0×2	5	$\frac{++}{-}$	<i>S. epidermidis</i> YLO	$\frac{10^7}{10^3}$	$\frac{6.25}{-}$	moderate	excellent	—	S-GPT 9→38→12

CCC : chronic complicated cystitis
CCP : chronic complicated pyelonephritis
NGB : neurogenic bladder
BPH : benign prostatic hypertrophy

* Before treatment/after treatment
GPB : Gram-positive bacilli
YLO : yeast-like organism

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

Table 6-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefepime

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks
						Dose (g×/day)	Duration (days)		Species	Count (cfu/ml)	MIC(10 ⁶) (μg/ml)	UTI	Dr		
14	33	M	CCC NGB, urethral stricture	—	G-4	0.5×2	5	≡ +	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁴ —	1.56 —	moderate	excellent	—	—
15	70	M	CCC prostatic cancer	—	G-4	0.5×2	5	≡ ≡	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁵	1.56 1.56	poor	poor	—	—
16	74	M	CCC prostatic cancer	—	G-4	1.0×2	5	+ +	<i>P. diminuta</i> YLO	10 ⁴ 10 ⁵	100 —	poor	poor	—	—
17	74	M	CCC BPH	—	G-4	1.0×2	5	≡ —	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁶ 10 ⁷	0.025 >400	excellent	excellent	—	—
18	80	M	CCC bladder tumor	—	G-4	0.5×2	5	≡ ±	<i>E. faecalis</i> —	10 ⁶ —	100 —	moderate	good	—	—
19	60	M	CCC prostatic cancer	—	G-4	1.0×2	5	+ ±	<i>S. pyogenes</i> YLO	10 ⁵ 10 ⁴	— —	poor	good	—	S-GOT 52-73-44
20	68	M	CCC prostatic cancer	—	G-4	0.5×2	5	≡ ≡	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁷ —	25 —	moderate	good	—	—
21	78	M	CCP renal stone	+	G-5	1.0×2	5	≡ ≡	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i> <i>P. mendocina</i>	10 ⁶ 10 ⁷	200 3.13 >400 >400	moderate	good	—	—
22	67	F	CCC NGB	—	G-6	1.0×2	5	≡ —	<i>E. coli</i> <i>Alcaligenes</i> sp. YLO	10 ⁷ 10 ⁷	0.025 25 —	excellent	good	—	—
23	79	M	CCC BPH	—	G-6	1.0×2	5	≡ —	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i> —	10 ⁷ —	<0.025 50 —	excellent	excellent	—	—
24	76	F	CCC bladder tumor	—	G-6	0.5×2	5	+ ±	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> YLO	10 ⁶ — 10 ⁵	50 0.05 50 —	poor	poor	—	—
25	61	M	CCC prostatic cancer	—	G-6	1.0×2	5	+ —	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> YLO	10 ⁶ 10 ⁵	<0.025 <0.025 —	moderate	excellent	—	—
26	64	M	CCC BPH	—	G-6	1.0×2	5	≡ ≡	<i>S. epidermidis</i> <i>Acinetobacter</i> sp. —	10 ⁴ —	— —	moderate	good	—	—
27	63	M	CCC BPH	—	/	1.0×2	5	≡ +	<i>E. faecalis</i> —	10 ⁵ —	50 —	/	good	—	—
28	72	M	CCC bladder tumor	—	/	1.0×2	5	≡ +	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁵ —	0.78 —	/	good	—	—
29	85	F	CCP bladder tumor	+	/	1.0×2	5	+ ≡	<i>P. aeruginosa</i> YLO	10 ⁵ 10 ⁷	6.25 —	/	poor	—	—
30	65	F	CCP ureteral stricture	—	/	1.0×2	5	≡ —	— —	— —	— —	/	good	—	LDH 328→588 →389

* Before treatment/after treatment

**UTI : criteria proposed by the UTI Committee

Dr : Dr's evaluation

Table 7. Overall clinical efficacy of cefepime in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		5	4	7	16 (61.5%)
Decreased					
Replaced		3		5	8 (30.8%)
Unchanged				2	2 (7.7%)
Effect on pyuria		8 (30.8%)	4 (15.4%)	14 (53.8%)	patient total 26
Excellent			5 (19.2%)		overall efficacy rate 19/26 (73.1%)
Moderate			14		
Poor (including failure)			7		

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
32	30 (93.8%)	2

* Regardless of bacterial count

投与方法は、本剤 0.5 g ないし 1.0 g を生食 100 ml に溶解し、30 分かけて 1 日 2 回、5 日間連続点滴静注した。

臨床効果判定は主治医判定および UTI 薬効評価基準 (第 3 版)³⁾ に準じて行い、全例について自・他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

2. 結果

1) 急性単純性腎盂腎炎 (Table 5)

主治医判定では著効 1 例、有効 1 例で、有効率 100% (2/2) であった。UTI 薬効評価基準による評価は 2 例とも検査日ずれのため施行できなかった。

2) 複雑性尿路感染症 (Table 6)

主治医判定では著効 8 例、有効 15 例、無効 7 例で有効率 76.7% (23/30) であった。

UTI 薬効評価基準に準じて行った臨床効果判定では著効 5 例、有効 14 例、無効 7 例で有効率 73.1% (19/26) であった。

細菌尿に対する効果は陰性化 16 例 (61.5%)、菌交代 8 例 (30.8%)、不変 2 例 (7.7%)、膿尿は正常化 8 例 (30.8%)、改善 4 例 (15.4%)、不変 14 例 (53.8%) であり、膿尿に対する効果は細菌尿効果に比し劣っていた (Table 7)。

用量別にみると、1 回 1.0 g 投与例が 26 例中 18 例と多くを占めていた。1 回 0.5 g 投与群での総合臨床効果は著効 0、有効 5 例、無効 3 例で有効率 62.5% (5/8) であった。一方、1 回 1.0 g 投与群では著効 5 例、有効 9 例、無効 4 例で、有効率 77.8% (14/18) と 1 回 0.5

g 投与群に比べ高い有効率が認められ、dose dependency が示唆された。

UTI 疾患病態群別効果をみると、単数菌感染群 20 例では、著効 3 例、有効 11 例、無効 6 例で有効率 70.0% であり、複数菌感染群 6 例では著効 2 例、有効 3 例、無効 1 例で有効率 83.3% であった。カテーテル留置症例では、9 症例中著効 2 例、有効 6 例、無効 1 例で有効率 88.9% (8/9) と優れた成績であった (Table 8)。

細菌学的効果では、本剤投与前の尿中より分離された 32 株中 *E. faecalis* および *P. aeruginosa* 各 1 株を除く 30 株が消失し、除菌率は 93.8% (30/32) と優れた成績であった (Table 9)。存続菌の MIC は *E. faecalis* が 50 μg/ml、*P. aeruginosa* が 1.56 μg/ml であった。

投与後出現菌としては *E. faecalis* が 1 株、*Enterococcus faecium* 5 株、*Pseudomonas mendocina* が 1 株、YLO が 7 株それぞれ認められた。

3) 副作用、臨床検査値の異常変動

自・他覚的副作用については本剤を投与した 32 例中 1 例も認めなかった。臨床検査に関しても全例について本剤投与前後に実施されており、異常変動として S-GPT の上昇、S-GOT の上昇、T-Bil の上昇、LDH の上昇、S-GOT および S-GPT の上昇、γ-GTP および S-K の上昇、eosinophil の増多を各 1 例ずつ計 7 例に認めたが、いずれも軽度かつ一過性であった。

III. 考 察

近年 *P. aeruginosa* や *S. marcescens* といった弱毒

Table 8. 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)	8	2	5	1	7/8
	group 2 (post-prostatectomy)	3		1	2	1/3
	group 3 (upper UTI)	2		2		2/2
	group 4 (lower UTI)	7	1	3	3	4/7
	sub-total	20	3	11	6	14/20 (70.0%)
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1		1		1/1
	group 6 (no indwelling catheter)	5	2	2	1	4/5
	sub-total	6	2	3	1	5/6
Total		26	5	14	7	19/26 (73.1%)

Indwelling catheter	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	9	2	6	1	8/9
No	17	3	8	6	11/17 (64.7%)
Total	26	5	14	7	19/26 (73.1%)

Table 9. Bacteriological response to cefepime in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. pyogenes</i>	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	4	4	
GPB	1	1	
<i>E. faecalis</i>	5	4	1
<i>E. coli</i>	3	3	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	2	2	
<i>S. marcescens</i>	1	1	
<i>Serratia</i> sp.	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	9	8	1
<i>P. putida</i>	1	1	
<i>P. diminuta</i>	1	1	
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1	
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1	
Total	32	30	2

*Regardless of bacterial count

グラム陰性桿菌に対し強い抗菌活性を持った第3世代セフェム剤が次々と開発されている。本剤も、その広範囲な抗菌スペクトル、強い抗菌力ならびに β -lactamaseに対する安定性により優れた臨床効果が期待される。今回行った教室保存株に対する抗菌力の検討では *P. aeruginosa*, *S. marcescens* を含め、本剤はグラム陰性菌に対し CAZ と同等ないしそれをしのぐ強い抗菌力を持つ事が確認された。グラム陽性菌に対しては、*S. epidermidis* に対する抗菌力は CAZ, LMOX をしのぐものの *E. faecalis* に対する抗菌力は従来のセフェム剤同様低いものであった。

体内動態に関しては健常成人における平均血中濃度は本剤 1.0 g を 30 分間点滴終了直後で 84.6 μ g/ml と高く、 $T_{1/2}$ に関しては 1.76 h と CPZ の 2.67 h (1.0 g 1 時間点滴) に比してやや短いものの LMOX の 1.8 h (1.0 g 1 時間点滴) と同等、CAZ の 1.52 h (1.0 g 1 時間点滴) より長いという結果であった⁴⁻⁶⁾。健常成人における尿中排泄に関しては点滴開始後 12 h までの平均尿中回収率は 75.4%、8~12 h までの平均尿中濃度は 102 μ g/ml と高い尿中濃度が認められ、本剤は 1 回 1.0 g 1 日 2 回投与で十分な臨床効果が期待できる薬剤と考えられた。一方、腎機能障害患者における体内動

態をみると、腎機能の低下に伴い AUC の上昇、 $T_{1/2}$ の延長、尿中排泄の遅延が認められ、特に Ccr が 30 ml/min 以下の患者では健常成人群に比し AUC は約 6.5 倍、 $T_{1/2}$ は約 4.7 倍と著明な排泄遅延が認められた。以上より本剤を腎機能患者に使用する場合、投与量ならびに投与間隔に充分注意する必要があると考えられた。

臨床成績に関しては UTI 薬効評価基準に準じて行った臨床効果判定において有効率 73.1% (19/26) と良好であり、本剤の強い抗菌力と良好な体内動態を反映しているものと考えられる。細菌学的効果では、93.8% という非常に高い除菌率が認められたが、臨床効果における膿尿に対する効果をみると 53.8% が不変というやや矛盾した結果が認められた。膿尿不変群における背景因子としては、基礎疾患、疾患病態群、1 回投与量とも特に偏りは認められなかったが、その半数は本剤投与後細菌尿不変ないし菌交代を起こした症例であった。この膿尿効果が低かった原因に関しては今後さらに多数症例での解析が必要と思われる。

自・他覚的副作用および臨床検査に関しては本剤を

投与した 32 例全例に対し調査し、その結果副作用は 1 例も認めなかった。臨床検査値異常を呈した症例は 7 例 (21.9%) と頻度は高かったが、いずれも軽度かつ一過性であった。

以上より本剤はその有効性ならびに安全性より尿路感染症に対し有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 日本化学療法学会 MIC 小委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 3) 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
- 4) 第 27 回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。T-1551，福岡，1979
- 5) 第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム。6059-S，大阪，1979
- 6) 第 30 回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。SN 401，東京，1982

BACTERIOLOGICAL, PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFEPIME IN UROLOGY

Yoshio Nishitani¹⁾, Satoshi Uno¹⁾, Daisuke Yamada^{1)*}, Syunji Hayata^{1)**}, Masaya Tsugawa¹⁾,
Hiromi Kumon¹⁾, Hiroyuki Ohmori¹⁾, Katsuichi Nanba²⁾, Katsuyoshi Kondo³⁾,
Yasuhiro Katayama⁴⁾, Teruaki Akaeda⁵⁾, Nobuyuki Akazawa⁶⁾

¹⁾Department of Urology (Director : Prof. H. Ohmori),
Medical School, Okayama University,

2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

* Department of Urology, Kagawa Prefectural Central Hospital

** Department of Urology, Tottori Municipal Hospital

²⁾Department of Urology, Okayama Municipal Hospital

³⁾Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

⁴⁾Department of Urology, Tamano Municipal Hospital

⁵⁾Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

⁶⁾Department of Urology, Onomichi Municipal Hospital

The antibacterial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy of cefepime (CFPM), a new cephalosporin antibiotic were studied in the urological field. The results were as follows.

1) Antibacterial activity : The MICs of CFPM against clinical isolates (209 strains of 14 species) from urinary tract infections were determined and compared with those of ceftazidime (CAZ), latamoxef (LMOX) and cefoperazone (CPZ). The overall antibacterial activities of CFPM were excellent and superior to those of other control antibiotics.

2) Pharmacokinetics : The pharmacokinetics were studied using 4 healthy volunteers and 7 patients with impaired renal function. The mean peak serum level and mean serum half-life of CFPM in healthy volunteers were 84.6 $\mu\text{g/ml}$ and 1.76 h, respectively. The serum half-lives and urinary excretion rates of CFPM tended to be prolonged in parallel with lower decrease in creatinine clearance.

3) Clinical efficacy : In chronic complicated urinary tract infection, the overall clinical efficacy rate was 73.1 % according to the criteria of the Japanese UTI Committee. Bacteriologically 30 of 32 strains (93.8 %) were eradicated. Side effects : No symptoms or signs related to side effects were noted. Abnormal laboratory findings were observed in 7 patients, but all of them were mild and transient.