

泌尿器科領域における Cefepime の臨床的検討

上 間 健 造・香 川 征

徳島大学医学部泌尿器科学教室*

(主任：香川 征教授)

小 川 功・松 本 尚・横 田 欣也

阿南医師会中央病院泌尿器科

今 川 章 夫

高松赤十字病院泌尿器科

慢性複雑性尿路感染症 26 例，急性前立腺炎 3 例に対して，cefepime を 1 日量 1~2 g で 5 日間点滴静注し，次の成績を得た。

1) UTI 薬効評価基準判定による慢性複雑性尿路感染症 23 例に対する総合有効率は 48 % (著効 3 例，有効 8 例，無効 12 例)，菌消失率は 68 % であった。

2) 急性前立腺炎 3 例の主治医判定は著効 1 例，有効 2 例であった。

3) 自他覚的副作用は 1 例も認めなかった。臨床検査値では GOT, GPT の軽度の上昇が 1 例に認められた。

Key words : Cefepime, 複雑性尿路感染症

Cefepime (CFPM) は，ブドウ球菌等のグラム陽性菌から *Pseudomonas aeruginosa* を含む各種グラム陰性菌まで広範囲の菌に対して優れた抗菌作用を示す。本剤は β -lactamase に安定で，血中では大部分が遊離体として存在し，代謝を受けることなく大部分が活性体として尿中に排泄される¹⁾。今回われわれは，泌尿器科領域の複雑性尿路感染症と急性前立腺炎に本剤を投与して，臨床効果および副作用を検討したので報告する。

対象患者は，1988 年 12 月から 1989 年 6 月までに徳島大学医学部附属病院泌尿器科および当科関連施設で治療を受け，治験の同意の得られた 29 例(慢性複雑性尿路感染症 26 例，急性前立腺炎 3 例；56 歳~88 歳，平均年齢 73 歳)とした。主たる基礎疾患は，前立腺肥大症 14 例(術後症例 10 例を含む)，前立腺癌 6 例(術後症例 3 例を含む)，膀胱腫瘍 3 例，神経因性膀胱 3 例，その他が 3 例であった。本剤の投与方法は，本剤 0.5 g または 1 g (力価) を 1 日 2 回点滴静注(生理食塩液 100 ml に溶解し 30 分で注入)で 5 日間とした。本剤の薬効に影響を与える他の薬剤や処置の併用は行わなかった。UTI 薬効評価基準(第 3 版)²⁾に合致する慢性複雑性尿路感染症症例は本基準に従い判定した。また自他覚的症狀，膿尿，細菌尿の推移から，著効，

有効，やや有効，無効の 4 段階評価による主治医独自の判定も併せて行った。安全性については，本剤投与中および投与後の自他覚的副作用と投与前後の臨床検査値(末梢血，肝機能，腎機能等)の異常変動により検討を行った。

慢性複雑性尿路感染症 26 例の臨床成績を Table 1 に示した。主治医判定では著効 4 例，有効 9 例，やや有効 9 例，無効 4 例で有効率は 50 % であった。本剤投与直前に yeast like organism (YLO) の検出された 3 例は，UTI 薬効評価基準判定から除外した。UTI 薬効評価基準判定による総合有効率は 48 % (著効 3 例，有効 8 例，無効 12 例)であった(Table 2)。単独感染群では著効 2 例，有効 2 例，無効 4 例，複数菌感染群では著効 1 例，有効 6 例，無効 8 例であった。カテーテル留置の有無別総合臨床効果は，非留置群では著効 3 例，有効 7 例，無効 9 例，留置群では有効 1 例，無効 3 例であった(Table 3)。UTI 薬効評価基準に合致した慢性複雑性尿路感染症 23 例での菌消失率は 68 % であった。グラム陽性菌では 50 % (6 株/12 株)，グラム陰性菌では 77 % (20 株/26 株)の菌消失率であった。菌種別の細菌学的効果は，*Enterococcus faecium* で 8 株中 3 株，*P. aeruginosa* で 6 株中 4 株，*Escherichia coli* で 5 株中 5 株が消失した。*P. aeruginosa* を除いた

*〒770 徳島市蔵本町 2-50-1

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

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks	
			Underlying condition				Dose (g × /day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC (µg/ml)	UTI	Dr			
1	77	M	CCC	BPH post op.	-	6	1 × 2	5	≠	<i>E. faecalis</i> <i>M. morgani</i>	10 ⁶	100 0.05	moderate	fair	-	-	
			-						<i>E. faecium</i> YLO	10 ⁴	>400						
2	72	M	CCC	BPH post op.	-	6	1 × 2	5	+	<i>A. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁶	25 >400	poor	poor	-	-	
			≠						<i>E. faecium</i>	10 ³	>400						
3	80	M	CCC	BPH post op.	-	6	1 × 2	5	≠	<i>A. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁴	12.5 >400	poor	good	-	-	
			+						<i>E. faecium</i> YLO	10 ³	>400						
4	83	M	CCC	BPH post op.	-	6	0.5 × 2	5	≠	<i>Alcaligenes</i> sp. <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	>400 400	poor	poor	-	GOT (48-63) GPT (64-87)	
			≠						<i>Alcaligenes</i> sp. <i>E. faecalis</i> YLO	10 ⁶	>400 400						
5	85	M	CCC	BPH post op.	-	6	1 × 2	5	+	<i>Alcaligenes</i> sp. <i>E. faecium</i>	10 ⁵	50 400	poor	fair	-	-	
			±						<i>Alcaligenes</i> sp. <i>E. faecium</i>	10 ⁵	50 400						
6	71	M	CCC	prostatic cancer	+	(cysto- stomy)	5	1 × 2	5	≠	<i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	400 50	poor	poor	-	-
			≠							<i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	400 50					
7	73	F	CCC	neurogenic bladder	-	4	1 × 2	5	≠	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.025	excellent	excellent	-	-	
			-						-								
8	78	M	CCC	prostatic cancer	-	6	1 × 2	5	≠	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁵	25 >400	moderate	good	-	-	
			≠						-								
9	65	M	CCC	BPH post op.	-	6	1 × 2	5	≠	<i>F. breve</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁶	50 1.56	poor	good	-	-	
			≠						<i>F. breve</i>	10 ⁴	50						

CCC : chronic complicated cystitis
 BPH : benign prostatic hypertrophy
 YLO : yeast like organism
 op. : operation

*Before treatment
 After treatment

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

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

Patient no.	Age (y)	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks	
			Underlying condition				Dose (g×/day)	Duration (days)		Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr			
10	66	M	CCC	prostatic cancer	-	4	1×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	0.39	poor	good	-	-	
			+						YLO	10 ⁴							
11	64	F	CCP	ureteral stone	-	3	1×2	5	≡	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.025	excellent	excellent	-	-	
			-						-								
12	88	F	CCP	bladder tumor	+	(nephrostomy)	1	1×2	5	≡	<i>P. rettgeri</i>	10 ⁶	200	poor	fair	-	-
			+							<i>P. rettgeri</i>	10 ⁴	200					
13	78	M	CCP	neurogenic bladder	+	(urethra)	1	1×2	5	≡	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	100	poor	fair	-	-
			+							<i>P. aeruginosa</i> YLO	10 ⁶	100					
14	57	F	CCP	ileal conduit	-		6	1×2	5	≡	<i>K. pneumoniae</i> <i>M. morgani</i>	10 ⁵	<0.025 <0.025	moderate	good	-	-
			+							<i>F. meningosepticum</i>	10 ⁴	25					
15	58	F	CCP	VUR	-		6	1×2	5	≡	<i>E. coli</i> * <i>E. coli</i> **	10 ⁶	0.025 <0.025	excellent	excellent	-	-
			-							-							
16	88	M	CCP	BPH	+	(urethra)	1	1×2	5	≡	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	moderate	excellent	-	-
			-							<i>E. faecium</i> YLO	10 ⁴	>400					
17	74	M	CCP	bladder tumor	-		6	1×2	5	+	<i>C. freundii</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁶	3.12 >400	poor	good	-	-
			-							<i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	>400 50					
18	70	M	CCP	neurogenic bladder	+	(urethra)	/	1×2	5	≡	<i>P. aeruginosa</i> YLO	10 ⁶	100	/	good	-	-
			+							<i>P. aeruginosa</i> YLO	10 ⁵	100					

CCP : chronic complicated pyelonephritis

VUR : vesicoureteral reflux

*E. coli** : lactose resolution(+)*E. coli*** : lactose resolution(-)*Before treatment
After treatment**UTI : criteria proposed by the UTI Committee
Dr : Dr's evaluation

Table 1-3. 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 (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr		
19	76	M	CCP	-	6	1×2	5	+	<i>P. vulgaris</i> <i>S. aureus</i>	10 ⁵	0.05 1.56	poor	good	-	-
			bladder tumor					+	YLO	10 ⁵					
20	75	M	CCC	-	6	1×2	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁶	1.56 >400	moderate	fair	-	-
			prostatic cancer post TUR-P					+	-						
21	73	M	CCC	-	/	1×2	5	-	<i>E. faecium</i> YLO	10 ⁵	>400	/	fair	-	-
			prostatic cancer post TUR-P					+	<i>E. faecium</i>	10 ⁴	>400				
22	71	M	CCC	-	2	1×2	5	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	1.56	poor	fair	-	-
			BPH post op.					±	<i>P. diminuta</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁵	25 >400				
23	76	M	CCC	-	2	1×2	5	+	<i>X. maltophilia</i>	10 ⁵	ND	moderate	fair	-	-
			BPH post op. urethral stricture					+	-						
24	81	M	CCC	-	6	1×2	5	##	<i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	50 50	moderate	good	-	-
			prostatic cancer post op.					+	-						
25	73	M	CCC	-	6	1×2	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁶	3.12 >400	moderate	fair	-	-
			BPH post op.					##	-						
26	73	M	CCC	-	/	1×2	5	+	<i>F. indologenes</i> YLO	10 ⁴	12.5	/	poor	-	-
			BPH post op.					+	<i>E. faecium</i> YLO	10 ⁴	>400				

TUR-P : transurethral resection of the prostate
 ND : not done

*Before treatment
 After treatment

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

Table 2. Overall clinical efficacy of cefepime in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	3		5	8 (35%)
Decreased				
Replaced	2	1	3	6 (26%)
Unchanged	1	3	5	9 (39%)
Effect on pyuria	6 (26%)	4 (17%)	13 (57%)	patient total 23
Excellent	3 (13%)		overall efficacy rate 11/23 (48%)	
Moderate	8			
Poor (including failure)	12			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
38	26 (68%)	12

* Regardless of bacterial count

Table 3. Overall clinical efficacy of cefepime classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate(%)
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	3		1	2	1/3
	group 2 (post-prostatectomy)	2		1	1	1/2
	group 3 (upper UTI)	1	1			1/1
	group 4 (lower UTI)	2	1		1	1/2
	sub-total	8 (35%)	2	2	4	4/8
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1			1	0/1
	group 6 (no indwelling catheter)	14	1	6	7	7/14 (50%)
	sub-total	15 (65%)	1	6	8	7/15 (47%)
Total		23 (100%)	3	8	12	11/23 (48%)

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	4 (17%)		1	3	1/4
No	19 (83%)	3	7	9	10/19 (53%)
Total	23 (100%)	3	8	12	11/23 (48%)

Table 4. Relation between MIC and bacteriological response to cefepime treatment in complicated UTI

Isolate	MIC (μ g/ml) Inoculum size 10^6 bacteria/ml										Not done	Total	
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>S. aureus</i>			1/1										1/1
<i>E. faecalis</i>								1/1	1/1	0/1			2/3
<i>E. faecium</i>										3/8			3/8
<i>E. coli</i>	5/5												5/5
<i>K. pneumoniae</i>	1/1												1/1
<i>P. vulgaris</i>	1/1												1/1
<i>P. rettgeri</i>										0/1			0/1
<i>M. morgani</i>	2/2												2/2
<i>C. freundii</i>				1/1									1/1
<i>S. marcescens</i>			1/1										1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1/1		1/1	1/1			1/1	0/1	0/1				4/6
<i>P. cepacia</i>			1/1										1/1
<i>X. maltophilia</i>											1/1		1/1
<i>A. calcoaceticus</i>								1/1					1/1
<i>A. faecalis</i>						1/1	1/1						2/2
<i>Alcaligenes</i> sp.								0/1		0/1			0/2
<i>F. breve</i>								0/1					0/1
Total	10/10		4/4	2/2		1/1	2/2	2/5	1/2	3/11	1/1		26/38 (68%)

No. of strains eradicated / no. of strains isolated

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

Patient no.	Age (y)	Treatment			Fever*	Pain on micturition*	WBC*				Bacteria*					Evaluation**		Side-effects	Remarks	
		Dose (g x/day)	Route	Duration (days)			VB ₁	VB ₂	EPS	VB ₃	VB ₁	VB ₂	EPS	VB ₃	Species	Count (/ml)	MIC (μ g/ml)			UTI
27	56	1x2	d.i.	5	+ -	+ -	- -	++ -	- -	- -	- -	○ ○	- -	- -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	0.025 -	excellent	-	-
28	71	1x2	d.i.	5	+ -	- -	++ -	- -	- -	- -	- -	○ ○	- -	- -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵ -	0.025 -	good	-	-
29	64	1x2	d.i.	5	+ -	++ -	++ ++	- -	- -	- -	- -	○ ○	- -	- -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	<0.025 -	good	-	-

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

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌では8株中5株が消失した(Table 4)。投与後出現菌は5菌種13株が認められたが、YLOが7株と最も多く、*E. faecium*が3株、*P. aeruginosa*、*Pseudomonas diminuta*、*Flavobacterium meningosepticum*が各1株であった。MICは*Xanthomonas maltophilia*の1株を除き測定できた。UTI薬効評価基準合致の慢性複雑性尿路感染症例では、25 µg/ml以下の19菌株は全株が消失した。50 µg/ml以上の18菌株(*E. faecium* 8株、*Enterococcus faecalis* 3株、*P. aeruginosa*と*Alcaligenes*が各2株、*Providencia rettgeri*、*Acinetobacter calcoaceticus*、*Flavobacterium breve*がそれぞれ1株)では6株(33%)のみが消失した(Table 4)。YLOを除く投与後出現菌のMICは、全株が25 µg/ml以上であった。UTI薬効評価基準判定で無効と判定された12例中5例でMIC値が400 µg/ml以上の高度耐性菌である*E. faecium*が存続し、また1例で投与後に出現していた。このように今回のシリーズでは耐性株が多かったこと

が総合有効率に影響したものと思われた。急性前立腺炎3例の起炎菌は*E. coli*で、本剤投与後に全株が消失し解熱したため、主治医判定では著効1例、有効2例と判定された(Table 5)。本剤投与中および投与後の自覚的副作用は、全例に認められなかった。本剤投与後の臨床検査値の異常変動は、GOT(48→63 IU/l)、GPT(64→87 IU/l)の軽度の上昇が1例(症例4)に認められたが、臨床的には問題にはならなかった。

以上の成績から、本剤は慢性複雑性尿路感染症および急性前立腺炎の治療に有用な薬剤と考えられた。しかし、*E. faecium*は本剤に高度耐性であるので症例の選択時には十分な注意が必要と思われた。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 原 耕平: 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) UTI研究会(代表: 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 409~441, 1986

CLINICAL STUDIES ON CEFEPIME IN UROLOGY

Kenzo Uema¹⁾, Susumu Kagawa¹⁾, Isao Ogawa²⁾,
Takashi Matsumoto²⁾, Kinya Yokota²⁾, Akio Imagawa³⁾

¹⁾Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University,
2-50-1 Kuramoto-cho, Tokushima 770, Japan

²⁾Department of Urology, Central Hospital of Anan Medical Association

³⁾Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital

Cefepime was administered to 26 patients with chronic complicated urinary tract infection (UTI) and 3 patients with acute prostatitis at a dose of 1~2 g b.i.d. for 5 days, and its clinical efficacy and safety were evaluated.

1) Clinical efficacy was evaluated according to the criteria of the UTI Committee. The clinical response in 23 patients with chronic complicated UTI was excellent in 3, moderate in 8 and poor in 12, the overall efficacy rate being 48%. Bacteriologically, 26 (68%) of 38 strains were eradicated.

2) In 3 patients with acute prostatitis, the doctor's evaluation was excellent in 1 and good in 2.

3) No symptomatic side effects were observed. Laboratory studies revealed mild elevation of GOT and GPT in one patient.