

## 【原著・臨床】

*Enterococcus faecalis* による複雑性尿路感染症に対する  
ceftiofime の臨床的検討

松本 哲朗<sup>1)a)b)</sup>・高橋 康一<sup>1)b)</sup>・村谷 哲郎<sup>1)</sup>・熊澤 淨一<sup>2)b)</sup>・名出 頼男<sup>3)b)</sup>・堀場 優樹<sup>3)b)</sup>  
 内藤 誠二<sup>4)</sup>・田中 正利<sup>4)</sup>・深津 英捷<sup>5)</sup>・山田 芳章<sup>6)</sup>・有吉 朝美<sup>6)</sup>・真崎善次郎<sup>7)</sup>  
 魚住 二郎<sup>7)</sup>・西村 和重<sup>7)</sup>・長田 幸夫<sup>8)</sup>・濱砂 良一<sup>8)</sup>・古武 敏彦<sup>9)</sup>・細木 茂<sup>9)</sup>  
 山口 秋人<sup>10)</sup>・濱野 克彦<sup>11)</sup>・後藤 健<sup>11)</sup>・天野 拓也<sup>12)</sup>・安東 定<sup>13)</sup>・倉本 博<sup>14)</sup>  
 坂本 泰樹<sup>15)</sup>・平野 達<sup>16)</sup>・鈴木由美子<sup>17)c)</sup>

<sup>1)</sup>産業医科大学医学部泌尿器科教室\*, <sup>2)</sup>国立病院九州医療センター

<sup>3)</sup>藤田保健衛生大学泌尿器科教室, <sup>4)</sup>九州大学泌尿器科教室, <sup>5)</sup>愛知医科大学泌尿器科教室,

<sup>6)</sup>福岡大学泌尿器科教室, <sup>7)</sup>佐賀医科大学泌尿器科教室, <sup>8)</sup>宮崎医科大学泌尿器科教室,

<sup>9)</sup>大阪府立成人病センター泌尿器科, <sup>10)</sup>原三信病院泌尿器科, <sup>11)</sup>九州中央病院泌尿器科,

<sup>12)</sup>北九州市立若松病院泌尿器科, <sup>13)</sup>北九州市立医療センター泌尿器科,

<sup>14)</sup>門司労災病院泌尿器科, <sup>15)</sup>JR 九州病院泌尿器科, <sup>16)</sup>新日鉄八幡製鉄所病院泌尿器科,

<sup>17)</sup>東京総合臨床検査センター研究部

<sup>a)</sup>論文執筆者, <sup>b)</sup>症例検討委員, <sup>c)</sup>細菌学的検討担当者

(平成 12 年 7 月 3 日受付・平成 12 年 7 月 10 日受理)

*Enterococcus faecalis* による複雑性尿路感染症に対する ceftiofime (CPR) の有効性, 細菌学的効果および耐性化傾向の有無を検討する目的で, 1994~1998 年の 5 年間にわたり臨床試験を行った。臨床効果解析可能 129 例中 68 例 (52.7%) において *E. faecalis* が分離され, その内訳は単独菌感染 33.8% (23/68), 複数菌感染 66.2% (45/68) であった。*E. faecalis* 分離例における臨床効果は, 著効 21 例, 有効 36 例, 無効 11 例で有効率は 83.8% であった。単独菌感染例および複数菌感染例における有効率はそれぞれ 87.0% および 82.2%, カテーテル留置の有無別有効率は留置例 73.7%, 非留置例 87.8% であり, いずれも良好な成績であった。*E. faecalis* が検出されなかった症例における CPR の有効率は 82.0% であり, *E. faecalis* 分離例と同等であった。また自他覚的副作用に関しても特に問題となるものは認められなかった。分離年代別の *E. faecalis* に対する CPR の MIC 分布は, MIC<sub>50</sub> は 6.25 または 12.5 μg/mL, MIC<sub>90</sub> は 25 または 50 μg/mL であり, 1985~1988 年に分離された株の値と同様であった。MIC<sub>100</sub> についても, 1990 年以前の 200 μg/mL がもっとも高い値であり, 耐性化傾向は認められなかった。CPR は cephem 系でははじめての *E. faecalis* を適応菌種として取得した薬剤であるが, 現在のところ有効率の低下や耐性化などの問題はなく, 有用な薬剤であると考えられた。

**Key words:** 複雑性尿路感染症, ceftiofime, *Enterococcus faecalis*

Ceftiofime (CPR) はブドウ球菌から緑膿菌まで広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有するいわゆる第 4 世代注射用セフェム薬として, 1993 年に上市された。CPR の広い抗菌スペクトルと強い抗菌力は, 各種 β-lactamase に対する高い安定性と低い親和性が関与している<sup>1,2)</sup>。

CPR 点滴静中時の T<sub>1/2</sub> は約 1.7 時間であり, 投与後 24 時間以内に 80~95% が未変化体のまま尿中に排泄されることが報告されており<sup>3)</sup>, 尿路感染症治療において有用な薬剤と考えられる。複雑性尿路感染症を対象として行われた臨床第 III 相比較試験<sup>4)</sup>における有効率は CPR 1g および 2g について行われ, それぞれ 80.1 および 76.5% であり, 特に *Enterococcus faecalis* の除菌率は 95.3 および 82.9% と優れた値を

示し, その抗菌力も従来のセフェム系薬剤より強い。これらを背景に CPR は, セフェム系の薬剤としてはじめて *E. faecalis* を承認菌種として取得した。*E. faecalis* は複雑性尿路感染症における分離頻度が高いために菌種の 1 つであり<sup>5)</sup>, CPR が臨床使用されるとともに, その有効性, 耐性化, 細菌学的効果に変化が認められるかどうかを検討することを目的として, *E. faecalis* による複雑性尿路感染症に対する CPR の臨床効果および細菌学的効果を多施設共同研究により行った。なお本試験は GPMSP を遵守して行われた。

## I. 対象および方法

## 1. 参加施設および実施期間

九州大学, 藤田保健衛生大学, 愛知医科大学, 福岡大

学, 佐賀医科大学, 宮崎医科大学, 大阪府立成人病センター, 原三信病院, 九州中央病院, 北九州市立若松病院, 北九州市立医療センター, 門司労災病院, JR九州病院, 新日鉄八幡製鉄所病棟の11施設の多施設共同試験として, 1994年5月から1998年12月まで実施した。

## 2. 対象疾患と患者条件

本試験はUTI薬効評価基準(第3版)<sup>6)</sup>(以下UTI基準)にしたがって実施した。対象は*E. faecalis*が分離されているか, 分離される可能性の高い複雑性尿路感染症患者とし, さらに, 投与開始日前日にdip-slide法(ウリカルトE<sup>®</sup>: 第一化学薬品)にて菌検査を行い投与前生菌数 $10^4$ CFU/mL以上かつ投与前膿尿5コ/hpf以上が確認され, かつ感染症としての症状・所見が明確な患者とした。また原則として入院患者とし, 年齢性別は問わないこととした。ただし, 悪性腫瘍などによりきわめて重篤な患者, CPR皮内反応陽性の患者,  $\beta$ -lactam系抗生物質に過敏症の既往歴のある患者, 投与前分離菌がCPRに耐性であることが明らかな患者(真菌など), 重篤な肝障害または腎障害を有する患者, およびその他主治医が不適当と判断した患者は除外することとした。さらに他の抗菌薬を併用した患者などは原則として対象から除外した。

## 3. 投与量および投与方法

用法・用量は1日1~2g(力価)を2回に分けて静脈内に投与するか, 難治性または重症感染症に対しては1日4g(力価)まで増量し, 2~4回に分割し投与することとした。投与期間は5日間とし, 症例の推移により主治医が適宜投与期間を延長できるとした。

## 4. 臨床効果の判定

除外・脱落などの症例の取り扱いおよび臨床効果については, 症例検討委員会においてUTI基準にしたがって判定を行った。

また, UTI基準による判定とは別に主治医が自覚的・症状および所見, 尿所見, 尿中細菌数の推移などを指標として, 各自の基準で臨床効果を著効, 有効, やや有効, 不変, 悪化の5段階または判定不能に判定した。

## 5. 分離菌の同定およびMICの測定

尿中分離菌はdip-slide法あるいは各施設の検査室で行われている定量法によって菌数を測定した後, 速やかに東京総合臨床検査センターに送付することとした。菌種の同定およびMICの測定は, 東京総合臨床検査センターにて実施した。

MICの測定は日本化学療法学会標準法<sup>7)</sup>にしたがって, 寒天平板希釈法にてCPR, ceftazidime (CAZ), piperacillin (PIPC), cefpiramide (CPM), ofloxacin (OFLX)について行い, *Enterococcus*属については, これらの薬剤に加えてampicillin (ABPC)とvancomycin (VCM)についても行った。

## 6. 安全性の検討

安全性については随伴症状または臨床検査値の異常変動について主治医がUTI基準に準拠して判定した。随伴症状に関する対象症例は臨床効果の判定から除外された症例を含め, 1回以上CPRが投与された症例とした。臨床検査値の異常変動に関する対象症例は投与前後(それぞれ3日以内)に臨床検査が実施されたすべての症例とした。

## II. 結 果

### 1. 臨床効果

#### 1) 検討症例数および患者背景

CPRが投与された177例のうち, 有効性を検討できた症例は除外および脱落48例を除く, 129例であった。除外・脱落の理由をTable 1に示す。除外理由は投与前真菌分離7例, 併用薬違反5例, 対象外疾患8例, 投与前尿中細菌数不足8例, 投与前膿尿不足9例であり, 脱落理由は副作用のため投与期間不足3例, 投与前後のいずれかにおいて所定の検査未実施8例であった。

有効性検討症例の患者背景をTable 2に示す。慢性複雑性腎盂腎炎47例, 慢性複雑性膀胱炎82例であり, *E. faecalis*が検出された症例は68例(52.7%)であった。

#### 2) 総合臨床効果

*E. faecalis*検出68例の病態群別臨床効果をTable 3に示す。著効21例, 有効36例, 無効11例で有効率は83.8%であった。単独菌感染例および複数菌感染例における有効率はそれぞれ87.0および82.2%であった。カテーテル留置の有無別有効率は留置例73.7%, 非留置例87.8%であった。

主治医による判定では*E. faecalis*検出例の有効率は単独菌の場合は87.0%, 複数菌では82.2%とUTI基準による評価と同じであった。

*E. faecalis*が検出されなかった61例の病態群別総合臨床効果をTable 4に示す。著効21例, 有効29例, 無効11例であり, 有効率は82.0%であった。単独菌

Table 1. Reasons for exclusions and dropouts

Reason	Cases
<b>Exclusion</b>	
Fungal infection	7
Administration with other antibiotic	5
Disease out of scope	8
Bacteriuria less than $10^4$ cells/mL	8
Pyuria less than 5 WBCs/hpf	9
Subtotal	37
<b>Dropouts</b>	
Discontinuation	3
No urinalysis	8
Subtotal	11
Total	48

Table 2. Patient profiles (evaluated)

	Parameters	Cases
Gender	male	92
	female	37
Age (y)	under 19	3
	20-29	4
	30-39	4
	40-49	11
	50-59	10
	60-69	31
	over 70	66
Diagnosis	chronic complicated pyelonephritis	47
	chronic complicated cystitis	82
Severity of infection	mild	33
	moderate	92
	severe	3
	unknown	1
Catheter	indwelling	38
	not indwelling	91
Classification of UTI	monomicrobial infection	
	group 1	18
	group 2	6
	group 3	16
	group 4	24
	polymicrobial infection	
	group 5	20
group 6	45	
Grade of pyuria (pretreatment)	± (5-9/hpf)	8
	+ (10-29/hpf)	25
	2+	30
	3+	66
Grade of bacteriuria (pretreatment)	10 <sup>4</sup> CFU/mL	16
	10 <sup>5</sup> CFU/mL	13
	10 <sup>6</sup> CFU/mL	23
	10 <sup>7</sup> CFU/mL	57
	over 10 <sup>7</sup> CFU/mL	20
Complication other than urinary disease	present	56
	absent	73
Urinary disorders	present	24
	absent	105
Hepatic disorders	present	16
	absent	113

感染群では有効率は 82.9%，複数菌感染群では有効率 80.0% であった。カテーテル留置の有無別有効率は、留置例では 73.3%，非留置例では 85.7% であり、いずれの場合とも *E. faecalis* 分離例とほぼ同様の成績を示した。

### 3) 細菌学的効果

臨床効果採用 129 例から分離された 226 株に対する細菌学的効果を Table 5 に示す。全体の除菌率は 88.9% (201/226) であった。グラム陽性菌は 106 株分離され、その除菌率は 88.7% (94/106) であり、そのうち *E. faecalis* の除菌率は 83.8% (57/68) であった。グラ

ム陰性菌は 120 株分離され、その除菌率は 89.2% (107/120) であった。*Escherichia coli* を中心とした *Enterobacteriaceae* の除菌率は 98.7% (76/77)，*Pseudomonas aeruginosa* では 61.1% (11/18) であった。

5 株以上分離された菌種に対する MIC と除菌率との関係を Table 6 に示す。*E. faecalis* の除菌率は MIC 3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下では 85.7% (6/7)，MIC 6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  では 83.3% (15/18)，12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  では 79.1% (19/24)，MIC 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上では 88.9% (16/18) と MIC と除菌率との間に一定の傾向は認められなかった。その他 10 菌種の除菌率は MIC 6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下では 100% (62/

Table 3. Overall clinical efficacy of cefpirome by infection: infection by *Enterococcus faecalis*

UTI		Patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	6	1	3	2	4/6
	group 2 (postprostatectomy)	4	2	2		4/4
	group 3 (upper UTI)	1		1		1/1
	group 4 (lower UTI)	12	4	7	1	11/12
Subtotal		23	7	13	3	20/23 (87.0%)
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	13	3	7	3	10/13
	group 6 (no indwelling catheter)	32	11	16	5	27/32
	Subtotal	45	14	23	8	37/45 (82.2%)
Total		68	21	36	11	57/68 (83.8%)

  

Indwelling catheter	Patients (Percentage of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy
Yes	19 (27.9%)	4	10	5	14/19 (73.7%)
No	49 (72.1%)	17	26	6	43/49 (87.8%)
Total	68 (100%)	21	36	11	57/68 (83.8%)

Table 4. Overall clinical efficacy of cefpirome by infection: infection by bacteria other than *Enterococcus faecalis*

UTI		Patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	12	8	2	2	10/12
	group 2 (postprostatectomy)	2		1	1	1/2
	group 3 (upper UTI)	15	4	9	2	13/15
	group 4 (lower UTI)	12	4	6	2	10/12
Subtotal		41	16	18	7	34/41 (82.9%)
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	7	3	1	3	4/7
	group 6 (no indwelling catheter)	13	2	10	1	12/13
	Subtotal	20	5	11	4	16/20 (80.0%)
Total		61	21	29	11	50/61 (82.0%)

  

Indwelling catheter	Patients (Percentage of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy
Yes	19 (31.1%)	11	3	5	14/19 (73.7%)
No	42 (68.9%)	10	26	6	36/42 (85.7%)
Total	61 (100%)	21	29	11	50/61 (82.0%)

Table 5. Bacteriological response

Isolated bacteria	Strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
<b>Gram-positive</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	6		100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	14		100
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	5		100
MR-CNS	3	3		100
<i>Streptococcus bovis</i>	1	1		100
<i>Streptococcus oralis</i>	2	2		100
<i>Streptococcus sp.</i>	1	1		100
<i>Enterococcus faecalis</i>	68	57	11	83.8
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1	1	50.0
<i>Enterococcus avium</i>	3	3		100
<i>Corynebacterium spp.</i>	1	1		100
Subtotal (gram-positive)	106	94	12	88.7
<b>Gram-negative</b>				
<i>Escherichia coli</i>	34	34		100
<i>Citrobacter freundii</i>	6	6		100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	9		100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1		100
<i>Enterobacter cloacae</i>	8	7	1	87.5
<i>Enterobacter gergoviae</i>	1	1		100
<i>Serratia marcescens</i>	5	5		100
<i>Proteus mirabilis</i>	6	6		100
<i>Proteus vulgaris</i>	2	2		100
<i>Morganella morganii</i>	3	3		100
<i>Providencia rettgeri</i>	2	2		100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	11	7	61.1
<i>Pseudomonas putida</i>	2	2		100
<i>Burkholderia cepacia</i>	1		1	0
<i>Comamonas acidovorans</i>	3	2	1	66.7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	2		100
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2	2		100
<i>Alcaligenes xylosoxydans</i> subsp. <i>denitrificans</i>	1		1	0
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	1	1		100
<i>Flavobacterium odoratum</i>	1	1		100
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	3	2	1	66.7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	3		100
<i>Acinetobacter sp.</i>	1	1		100
<i>Moraxella (M) lacunata</i>	1	1		100
Gram-negative rod	4	3	1	75.0
Subtotal (gram-negative)	120	107	13	89.2
Total	226	201	25	88.9

62), MIC 12.5 µg/mL では 77.7% (7/9), MIC 25 µg/mL 以上では 58.3% (7/12) であり, MIC が高くなるほど除菌率が低くなっていた。

## 2. 安全性の検討

自他覚的副作用は, 登録された全 177 例について検討を行った。CPR の投与により認められた随伴症状は 5 例 (2.8%) に顔面紅潮・掻痒感, 全身皮膚掻痒感, 嘔気, 発疹・手掌浮腫, 下痢が各 1 例ずつ認められた (Table 7)。いずれも中等症以下であり, 投与中止または投与方法の変更 (one shot 静注→点滴静注) により 4 日以内に消失し, 問題となるものは認められなかった。

臨床検査値についても, 登録された全 177 例について投与前後の検査が行われ, 異常変動は 23 例 (13.0

%), 41 件認められた (Table 8)。いずれも中等症以下であり, 臨床問題となるものはなかった。また臨床検査値異常変動の認められた 23 例のうち 15 例は投与終了後の追跡調査が行われ, 正常に復していることが確認されている。

## 3. 基礎的検討

CPR 投与前に分離された *E. faecalis* 82 株 (臨床効果採用 68 例および臨床効果除外 14 例から分離された株) および 1985 年より 1988 年の間に分離された 101 株<sup>8-15)</sup> (CPR の臨床第 II 相試験において分離された株) に対する CPR の MIC 分布を年代別に Table 9 に示す。MIC<sub>50</sub> は 6.25 または 12.5 µg/mL, MIC<sub>90</sub> は 25 または 50 µg/mL であり, 分離時期による変化は認めら

Table 6. Relationship between MIC and bacteriological response to ceftiofime treatment in uncomplicated UTI

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) (Inoculum size $10^8$ CFU/mL)																Total (%)	
	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	400<		N.D.
<i>E. faecalis</i>						1/1	1/2	4/4	15/18	19/24	10/12	5/5	1/1				1/1	57/68 (83.8)
<i>S. aureus</i>				2/2				1/1	1/1				1/1	1/1				6/6
<i>S. epidermidis</i>			1/1	2/2	1/1	2/2	2/2	4/4		1/1		1/1						14/14 (100)
<i>S. haemolyticus</i>					1/1	1/1	3/3											5/5
<i>E. coli</i>	17/17	8/8	6/6	2/2		1/1												34/34 (100)
<i>C. freundii</i>	1/1	1/1		1/1	1/1	1/1	1/1											6/6
<i>K. pneumoniae</i>	5/5		3/3	1/1														9/9
<i>E. cloacae</i>		1/1							2/2	1/1	0/1	2/2	1/1					7/8
<i>S. marcescens</i>		1/1		1/1	1/1		1/1				1/1							5/5
<i>P. mirabilis</i>	4/4					2/2												6/6
<i>P. aeruginosa</i>							1/1	1/1	4/4	5/7	0/2	0/2				0/1		11/18 (61.1)
Total	27/27	11/11	10/10	9/9	4/4	8/8	9/10	10/10	22/25	26/33	11/16	8/10	3/3	1/1		0/1	1/1	159/179

Table 7. Side effects

Reaction	Age (yr)	Day of appearance	Administration	Treatment	Day of disappearance	Severity of reaction	Relationship to ceftiofime
Hot flushes	44	5	withdrawn	None	11	Mild	Possible
Itching		5			11	Mild	Possible
Pruritus	87	1	withdrawn	None	2	Mild	Possible
Nausea	43	Starting	continued	administration changed*	0	Mild	Possible
Rash		2			5	Moderate	Probably related
Palmar edema	67	2	withdrawn	None	5	Moderate	Probably related
Diarrhea	53	Starting	withdrawn	None	3	Moderate	Possible

The incidence of side effects caused by ceftiofime administration was 2.8% (5/177).

\*One-shot intravenously injection was changed to intravenous drip.

Note: All subjects were male.

れなかった。MIC<sub>100</sub>についても、1990年以前の200  $\mu\text{g/mL}$ がもっとも高い値であり、耐性化傾向は認められない。

本試験時に分離された *E. faecalis* 82株に対する比較薬剤の抗菌力を Table 10 に示す。CAZ は MIC<sub>50</sub> は 400  $\mu\text{g/mL}$ 、MIC<sub>90</sub> は >400  $\mu\text{g/mL}$  と高い値を示した。Cephem系薬剤のなかでは強い抗菌力を有する CPM は、MIC<sub>50</sub> 25  $\mu\text{g/mL}$ 、MIC<sub>90</sub> 100  $\mu\text{g/mL}$  であり、CPR

より2倍劣っていた。ABPC および VCM は優れた抗菌力を示し、1.56  $\mu\text{g/mL}$  ですべての株の発育を阻止した。PIPC はこれらの薬剤より劣るものの 12.5  $\mu\text{g/mL}$  ですべての株の発育を阻止した。OFLX は二峰性の分布を示しており、MIC 100  $\mu\text{g/mL}$  以上を示す高度耐性株が、47.6% 存在した。

### III. 考 察

本臨床試験は1993年にCPRが製造承認を受けた際

Table 8. Abnormal laboratory findings

Parameter	Patients
Erythrocytopenia	1
Erythrocytopenia, decreased hematocrit and hemoglobin	1
Erythrocytopenia, neutropenia, decreased total serum protein	1
Decreased hemoglobin	1
Monocytosis, increased creatinine blood	1
Eosinophilia	2
Eosinophilia, increased platelets	1
Eosinophilia, increased ALP	1
Basophilia	1
Thrombocytopenia	1
Thrombocytopenia, increased LDH, ALP, and creatinine blood	1
Increased GOT and GPT	3
Increased GOT	2
Increased GPT	2
Increased GOT, GPT and $\gamma$ -GTP	1
Increased GOT and GPT, and bilirubinemia	1
Increased creatinine blood	1
Increased atypical lymphocytes	1
Total	23

The incidence of adverse laboratory reactions caused by cefpirome administration was 13.0% (23/177).

Table 9. MIC distribution of cefpirome against *Enterococcus faecalis* isolated at different durations

Isolated duration (year)	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )													Total			
	50% <sup>a)</sup>	90% <sup>b)</sup>	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		200	400	>400
1985-1988 <sup>c)</sup>	12.5	50			1	1	4	8	22	37	17	6	2	3			101
1994	-	-						1	3	3	1						8
1995	12.5	25							8	10	4	2					24
1996	12.5	50							5	9	1	4	1				20
1997	12.5	50						1	5	2	5	3					16
1998	6.25	25				2	1	3	2	2	4						14

<sup>a)</sup>MIC for 50% of isolates tested. <sup>b)</sup>MIC for 90% of isolates tested. <sup>c)</sup>See references 8) ~ 15).

Table 10. MIC distribution of cefpirome and other reference agents against *Enterococcus faecalis* isolated from 1994 to 1998

Agents	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )															Total	
	50% <sup>a)</sup>	90% <sup>b)</sup>	$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400		>400
Cefpirome	12.5	50				2	1	5	23	26	15	9	1				82
Ceftazidime	400	400<								4	1	12	11	10	6	38	82
Cefpiramide	25	100					4	2	4	14	20	23	9	3	3		82
Ampicillin	0.39	0.78		5	46	29	2										82
Piperacillin	3.13	6.25			1	4	29	35	12	1							82
Ofloxacin	6.25	400<					28	11	4			1	3	5	30		82
Vancomycin	0.78	1.56			8	43	31										82

<sup>a)</sup>MIC for 50% of isolates tested. <sup>b)</sup>MIC for 90% of isolates tested.

に厚生省より与えられた「*E. faecalis* について承認後に有効性、細菌学的効果、耐性化傾向の有無を含めた症例報告を行うこと」という付帯事項に答えるために CPR の特別調査 I として実施されたものである。われわれは本試験実施にあたり名古屋・九州尿路感染症研究会を組織し、*E. faecalis* による複雑性尿路感染症に対する CPR の有効性、細菌学的効果、耐性化傾向について 4 年 8 か月におよぶ検討を行った。

*E. faecalis* は *E. coli* および *P. aeruginosa* とともに複雑性尿路感染症の分離菌のなかでもっとも分離頻度が高い菌種の 1 つであり、その頻度は約 20% である<sup>5)</sup>。起炎菌に特に制限のない複雑性尿路感染症を対象とした臨床治験においても 18.4~25.6% と報告されている<sup>16-19)</sup>。本試験では、*E. faecalis* の分離率を上げるために投与前の dip-slide 法による菌検査を必須項目とし、対象疾患も *E. faecalis* が分離されているか、分離される可能性の高い複雑性尿路感染症患者とした。その結果 *E. faecalis* の分離頻度は他の臨床試験では見られない 52.7% (68/129) という高い値を示した。

*E. faecalis* の分離された 68 例に関する有効率は、83.8% (57/68) と高く、*E. faecalis* 単独菌感染では 87.0% (20/23)、複数菌感染では 82.2% (37/45) であり、高い有効性が認められた。CPR の *E. faecalis* に対する除菌率は、臨床第Ⅲ相比較試験<sup>4)</sup>では CPR 1g および 2g について行われ、それぞれ 95.3% (41/43) および 82.9% (29/35) であり、今回のデータはやや低い値を示したが、変化がないものと考えられた。

*E. faecalis* の分離年代ごとの CPR の MIC 分布は MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> とも変化は認められず MIC<sub>100</sub> についても、臨床治験時の 200 μg/mL がもっとも高い値であり、耐性化傾向は認められず、CPR の臨床使用により耐性株が増加するという傾向はまったく認められなかった。

日本化学療法学会は抗菌薬の breakpoint MIC を 80% 以上の有効率が期待される値として、複雑性尿路感染症についても定義しており、CPR の breakpoint MIC は複雑性膀胱炎 32 μg/mL、複雑性腎盂腎炎 16 μg/mL としている<sup>19)</sup>。今回の試験においては CPR の起炎菌に対する MIC と除菌率の関係より考えると、*E. faecalis* 以外の菌種では MIC 12.5 μg/mL 以上の菌に対する除菌率は 80% 未満であり、breakpoint MIC は 6.25 μg/mL と考えられるが、*E. faecalis* 分離例に関しては除菌率が 80% 未満を示す MIC は 12.5 μg/mL の 79.2% (19/24) だけであり、MIC 25 μg/mL 以上の *E. faecalis* も CPR の投与により 88.9% (16/18) が除菌されている。比較試験実施時の対照薬である CAZ は、*E. faecalis* に対する抗菌力は弱く除菌率も 66.7% (30/45) と低い<sup>4)</sup> ことより、抗菌活性も関係しているものと考えられるが、複雑性尿路感染症における *E. faecalis* 除菌には

MIC 以外のなんらかの factor も関与しているのかもしれない。なお、β-lactam 剤の *E. faecalis* に対する MIC は、報告によりばらつきが認められ、今回の CPR、CAZ および ABPC の *E. faecalis* に対する MIC は、寒天平板希釈法で行われた他の報告よりも 4 倍程度低い値となっているが<sup>4,20)</sup>、今回の感受性試験は、いずれの検討も東京総合臨床検査センターにて同一条件にて実施されており、少なくとも年次推移 (Table 9) および他剤との比較 (Table 10) を論ずることに関しては、問題がないものと考えられる。

*E. faecalis* を承認菌種として取得している β-lactam 剤はペニシリン系の ABPC, amoxicillin, PIPC などと carbapenem 系の imipenem, panipenem, meropenem, ベネム系の faropenem であり、cephem 系では CPR とその後に上市された cefozopran だけである。特に ABPC は抗菌活性がもっとも強いだけでなく、国内では耐性菌の報告がなく、今回分離された菌に対しても 1.56 μg/mL ですべての株の発育を阻止した。したがって、ペニシリンアレルギーなどの問題のない *E. faecalis* による単独感染がわかっている症例では ABPC を使用すべきであろう。

CPR は *E. faecalis* に対して *in vitro* では MIC の高い菌が存在するものの除菌率、臨床効果とも優れていた。また自覚的副作用に関しても特に問題となるものは認められなかった。さらに市販後 5 年間に分離された *E. faecalis* に対して MIC の変化は認められず、*E. faecalis* 以外の菌種に対しても優れた臨床効果および除菌率を示した。以上の結果より、CPR は cephem 系でははじめての *E. faecalis* を承認菌種として取得した薬剤であるが、現在のところ有効率の低下や耐性化などの問題はなく、注射剤を必要とする尿路感染症の第一選択薬の 1 つとして、さらには *E. faecalis* による尿路感染症、特に ABPC が無効である菌種との複数菌感染例に対して有用な薬剤であると考えられた。

#### 謝 辞

本臨床試験に参加された施設および主治医の方々に謝意を表します。また、データの集計および解析などにご尽力いただきましたアベンティスファーマ株式会社ならびに中外製薬株式会社の関係者の方々に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Arai S, Kobayashi S, Hayashi S, et al.: In vitro antimicrobial activity of cefpirome, a new cephalosporin with abroad antimicrobial spectrum. *Jpn J Antibiot* 40: 969~981, 1987
- 2) Kobayashi S, Arai S, Hayashi S, et al.: β-lactamase stability of cefpirome (HR 810), a new cephalosporin with a broad antimicrobial spectrum. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 713~718, 1986
- 3) Nakayama I, Akieda Y, Yamaji Y, et al.: Single and

- Multiple dose Pharmacokinetics of Intravenous Cefpirome (HR-810) to healthy volunteers. J. Clinical pharmacology 32: 256~266, 1992
- 4) 名出頼男, 守殿貞夫, 荒川創一, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefpirome と Ceftazidime の比較検討。泌尿器科紀要 37: 447~464, 1991
  - 5) 村谷哲郎, 松本哲朗: 経口セフェム薬の有効性と限界 3) 泌尿器科領域。感染と抗菌薬 Vol.2 (1): 79~83, 1999
  - 6) 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
  - 7) 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
  - 8) 吉岡 琢, 広瀬崇興, 熊本悦明, 他: 尿路感染症に対する Cefpirome の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-1): 243~252, 1991
  - 9) 荒川創一, 今井敏夫, 高木伸介, 他: 泌尿器科領域における Cefpirome の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-1): 271~281, 1991
  - 10) 山田大介, 宇埜 智, 西谷嘉夫, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefpirome の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-1): 282~291, 1991
  - 11) 川原元司, 後藤俊弘, 川原和也, 他: 尿路感染症における Cefpirome の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-1): 305~310, 1991
  - 12) 西沢 理, 土田正義, 佐々木秀平, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefpirome の臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-1): 564~567, 1991
  - 13) 鈴木裕志, 清水保夫, 岡田謙一郎: 複雑性尿路感染症に対する Cefpirome の臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-1): 581~584, 1991
  - 14) 植田省吾, 江藤耕作: 慢性複雑性尿路感染症に対する Cefpirome の臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-1): 589~592, 1991
  - 15) 松本哲朗, 田中正利, 尾形信雄, 他: 泌尿器科領域における Cefpirome の使用経験。Chemotherapy 39 (S-1): 299~304, 1991
  - 16) 河田幸道, 坂 義人, 熊本悦明, 他: 複雑性尿路感染症に対する gatifloxacin と levofloxacin の比較検討。日本化学療法学会雑誌 47: 662~679, 1999
  - 17) 藤田和彦, 藤目 真, 川地義雄, 他: 複雑性尿路感染症に対する levofloxacin の臨床効果。日本化学療法学会雑誌 48: 68~74, 2000
  - 18) 河田幸道, 出口 隆, 塚本泰司, 他: 複雑性尿路感染症に対する biapenem と imipenem/cilastatin の比較検討。日本化学療法学会雑誌 48: 218~231, 2000
  - 19) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会: 尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイント。日本化学療法学会雑誌 43: 711~728, 1997
  - 20) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—その1 1996年分離グラム陽性球菌について—。日本化学療法学会雑誌 44: 324~341, 1998

## Clinical study of cefpirome in treating complicated urinary tract infection caused by *Enterococcus faecalis*

Tetsuro Matsumoto<sup>1)</sup>, Koichi Takahashi<sup>1)</sup>, Tetsuro Muratani<sup>1)</sup>, Joichi Kumazawa<sup>2)</sup>,  
Yorio Naide<sup>3)</sup>, Masaki Horiba<sup>3)</sup>, Seiji Naito<sup>4)</sup>, Masatoshi Tanaka<sup>4)</sup>,  
Hidetoshi Fukatsu<sup>5)</sup>, Yoshiaki Yamada<sup>5)</sup>, Asami Ariyoshi<sup>6)</sup>, Zenjiro Masaki<sup>7)</sup>,  
Jiro Uozumi<sup>7)</sup>, Kazushige Nishimura<sup>7)</sup>, Yukio Osada<sup>8)</sup>, Ryouichi Hamasuna<sup>8)</sup>,  
Toshihiko Kotake<sup>9)</sup>, Shigeru Saiki<sup>9)</sup>, Akito Yamaguchi<sup>10)</sup>, Katsuhiko Hamano<sup>11)</sup>,  
Ken Goto<sup>11)</sup>, Takuya Amano<sup>12)</sup>, Sadamu Ando<sup>13)</sup>, Hiroshi Kuramoto<sup>14)</sup>,  
Yasuki Sakamoto<sup>15)</sup>, Haruka Hirano<sup>16)</sup> and Yumiko Suzuki<sup>17)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Urology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health,  
1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

<sup>2)</sup>National Kyushu Center Hospital

<sup>3)</sup>Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine

<sup>4)</sup>Department of Urology, Faculty of Medical, Kyushu University

<sup>5)</sup>Department of Urology, Aichi Medical School

<sup>6)</sup>Department of Urology, Faculty of Medical, Fukuoka University

<sup>7)</sup>Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

<sup>8)</sup>Department of Urology, Faculty of Medical, Miyazaki Medical College

<sup>9)</sup>Department of Urology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

<sup>10)</sup>Department of Urology, Hara Sanshin Hospital

<sup>11)</sup>Department of Urology, Kyushu Central Hospital

<sup>12)</sup>Department of Urology, Kitakyushu City Wakamatsu Hospital

<sup>13)</sup>Department of Urology, Kitakyushu City Medical Center

<sup>14)</sup>Department of Urology, Moji Rosai Hospital

<sup>15)</sup>Department of Urology, JR Kyushu Hospital

<sup>16)</sup>Department of Urology, Shinnittetsu Yahata Hospital

<sup>17)</sup>Tokyo Clinical Research Center

We studied the bacteriological effect and resistances to cefpirome (CPR) in the treatment of complicated urinary tract infection caused by *Enterococcus faecalis* over the 5 years from 1994 to 1998. *E. faecalis* was isolated in 68 of 129 subjects (52.7%) in whom clinical efficacy was analyzable. Monomicrobial infection accounted for 33.8% (23/68) and polymicrobial infection for 66.2% (45/68). In terms of clinical efficacy in *E. faecalis*-isolated subjects, cefpirome was markedly effective in 21 subjects, effective in 36, and no response or ineffective in 11. Efficacy was 83.8%. Efficacy in monomicrobial infection was 87.0% and that in polymicrobial infection was 82.2%. Efficacy related catheter was 73.7% with use and 87.8% without, indicating a favorable outcome in either case. The efficacy of CPR in subjects in whom *E. faecalis* was not detected was 82.0%, comparable to *E. faecalis*-isolated subjects. No particular problem was seen in adverse subjective or objective adverse effects. In the MIC distribution of CPR against *E. faecalis* by isolation chronology, MIC<sub>50</sub> was 6.25 or 12.5 µg/mL whereas MIC<sub>90</sub> was 25 or 50 µg/mL findings similar to those for strains isolated during from 1985 to 1988. For MIC<sub>100</sub>, 200 µg/mL was the highest recorded before 1990, indicating no trend toward resistance. CPR is the first cephem medicinal product approval for use against *E. faecalis*, which has thus far shown no problem such as decreased efficacy or the development of resistance, demonstrating its usefulness.