

## 尿路感染症における cefozopran の基礎的・臨床的検討

田中 紀明・廣瀬 崇興・三熊 直人・熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科学教室\*

新しい cephem 系抗生物質である cefozopran (CZOP) について基礎的・臨床的検討を行った。

基礎的検討として、教室保存の臨床分離グラム陽性球菌 4 菌種、グラム陰性桿菌 7 菌種に対する CZOP, ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON) および flomoxef (FMOX) の MIC を MIC 2000 system を用いて測定した (10<sup>8</sup>CFU/ml 接種菌量)。各菌種の CZOP に対する MIC<sub>90</sub> は、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* は 0.78 μg/ml, methicillin-resistant *S. aureus* は 3.13 μg/ml, *Staphylococcus epidermidis* は 0.78 μg/ml, *Enterococcus faecalis* は 12.5 μg/ml, *Enterococcus faecium* は 100 μg/ml, *Escherichia coli* は 0.05 μg/ml, *Klebsiella pneumoniae* は 0.1 μg/ml, *Proteus mirabilis* は 0.2 μg/ml, indole-positive *Proteus* spp. は 0.78 μg/ml, *Enterobacter* spp. と *Serratia marcescens* は 6.25 μg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* は 50 μg/ml であり、他剤と比較すると *E. faecium* を除く球菌においては、明らかに良好な抗菌力であった。また桿菌については、*E. coli*, *Enterobacter* spp., *S. marcescens* については比較薬剤よりも 1～5 段階良好で最も強い抗菌力を示していた。したがって、本薬の抗菌力は、球菌に対しては比較薬剤より明らかに強く、桿菌に対しても同等以上であった。

臨床検討として、CZOP を複雑性尿路感染症 17 例 (膀胱炎 11 例および腎盂腎炎 6 例) に投与し、臨床効果および副作用の検討を行った。投与量は 1 回 0.5 g～1 g を 1 日 1 ないし 2 回、5 日間投与した。17 例中 UTI 薬効評価基準による総合臨床効果判定可能例は 13 例であった。総合臨床効果は著効 3 例、有効 6 例、無効 4 例で、総合有効率は 69.2% であった。また、除菌率は 20 株中 80.0% であり、特に *E. faecalis* 4 株と *P. aeruginosa* 3 株は全株除菌された。本薬によると思われる副作用は認められなかった。臨床検査値異常は 1 例に GPT 上昇が認められた。

**Key words:** cefozopran, 尿路感染症, 抗菌力

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社で開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である。本薬は 3 位側鎖に imidazo[1,2-*b*]pyridazinium 基を導入しており、zwitter ion 構造を有することからグラム陰性菌の外膜透過性を高め、陽電荷を非局在化させ電荷を分散させることでグラム陽性菌の細胞壁透過性をも高めたことにより、ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陽性菌にまで既存のセフェム系抗生物質にみられない広範囲にバランスのとれた抗菌スペクトルを有し、β-lactamase に対しても極めて安定であるなどの特徴を有する薬剤である<sup>1-3)</sup>。

CZOP の安全性については、既に前臨床試験において検討されており、臨床第 1 相試験においてヒトでの体内動態と安全性も確認されている<sup>4-7)</sup>。

そこで、今回われわれは本薬の抗菌力を測定し、他剤との

比較検討をするとともに、複雑性尿路感染症患者に臨床応用したのでその成績を報告する。

### I. 対象および方法

#### 1. 抗菌力

尿路感染症患者より過去 3 年間に分離した教室保存株のうち、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* のグラム陽性球菌 4 菌種と *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, indole-positive *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* のグラム陰性桿菌 7 菌種、それぞれ 50 株について MIC 2000 system 用い、10<sup>8</sup>CFU/ml の接種菌量で最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また、本薬の比較薬剤として ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON) および flomoxef

\*〒060 札幌市中央区南一条西 16 丁目

Table 1. *In vitro* antibacterial activity of ceftiozan against clinical isolates

Test organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )														90 %			
		$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 <		50 %		
Methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (34)	CZOP		5	6	11	8	4											0.2	0.78
	FMOX	11	11	8	8	4	4											0.1	0.78
	CAZ			2	14	8	8	5										6.25	100
	CZON			1	5	2	3	2										0.78	25
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (16)	CZOP		1	1	4	2	4	2										0.39	3.13
	FMOX		2	4	2	1	4	2										0.2	12.5
	CAZ			1	2	1	2	2										25	100 <
	CZON			1	1	2	2	2										3.13	100 <
<i>S. epidermidis</i> (50)	CZOP		1	3	11	23	10	1										0.39	0.78
	FMOX			2	2	9	15	8										0.78	3.13
	CAZ				12	10	10	12	3									12.5	25
	CZON								1									0.78	3.13
<i>E. faecalis</i> (50)	CZOP							1										12.5	12.5
	FMOX							1										100	100 <
	CAZ				1			1										100 <	100 <
	CZON							2										50	100
<i>E. faecium</i> (50)	CZOP							1										100 <	100 <
	FMOX							1										100 <	100 <
	CAZ							2										50	100 <
	CZON							1										100 <	100 <
<i>E. coli</i> (50)	CZOP	11	37	2	5	1	1	1										0.05	0.05
	FMOX	4	29	9	19	3	1	1										0.05	0.2
	CAZ	1	8	16	16	1	1	1										0.1	0.39
	CZON	1	25	20	1	1	1	1										0.05	0.1
<i>K. pneumoniae</i> (50)	CZOP	10	34	4	2													0.05	0.1
	FMOX	6	31	9	2													0.05	0.1
	CAZ	4	28	11	4	2	2	1										0.1	0.39
	CZON	9	26	11	2	1	1	1										0.05	0.1
<i>P. mirabilis</i> (50)	CZOP				7	4												0.1	0.2
	FMOX				31	3												0.1	0.2
	CAZ	30	16	1	15	1		1										$\leq 0.025$	0.05
	CZON	17	25	6			1											0.05	0.1
Indole-positive <i>Proteus</i> spp. (50)	CZOP		7	21	9	5	3	1										0.1	0.78
	FMOX	6	1	4	20	6	5	4										0.2	1.56
	CAZ	24	13	3	3	1	1	1										0.05	0.78
	CZON	23	11	5	2	2	2	1										0.05	1.56
<i>Enterobacter</i> spp. (50)	CZOP	1	4	2	4			9										3.13	6.25
	FMOX				3		1	1										100 <	100 <
	CAZ			1	3	5	1	3	2									25	100 <
	CZON		1	6	3	1	5	2	3									50	100
<i>S. marcescens</i> (50)	CZOP		1	1	6	3	6	13										1.56	6.25
	FMOX			3	1	2	2	2	2									50	100 <
	CAZ			3	1	3	11	11	12									1.56	12.5
	CZON			1	2	2	3	8	10									3.13	25
<i>P. aeruginosa</i> (50)	CZOP			2	7	9	10	3	6									0.78	50
	FMOX			1	3	7	1	11	17									100 <	100 <
	CAZ				1	3	1	3	7									3.13	12.5
	CZON					1	1	1	2									50	100

Inoculum size  $10^8$  CFU/ml  
by MIC 2000 system

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

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis		UTI group	Treatment			Pyuria*			Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
		Underlying disease			Dose (g × /day)	Route	Duration	Pyuria*	Species	Count	MIC	UTI	Dr.				
1	63 F	Chronic pyelonephritis		G-1	1 × 2	I. V.	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup>	0.05	Excellent	Excellent	-			
		Bladder cancer						-		0							
2	72 M	Chronic cystitis		G-1	1 × 2	D. I.	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	12.5	Good	Good	-			
		Urethral stricture						++		0							
3	29 M	Chronic cystitis		G-1	1 × 2	I. V.	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	100	Poor	Poor	-			
		op. urethrostomy						+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	100						
4	79 M	Chronic cystitis		G-1	0.5 × 2	I. V.	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	0.78	Poor	Good	-			
		BPH						+	YLO	10 <sup>5</sup>							
5	79 M	Chronic cystitis		G-6	0.5 × 2	I. V.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	0.78	Excellent	Good	-			
		BPH						+	<i>E. faecalis</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 <sup>7</sup>	12.5 3.13						
6	73 F	Chronic cystitis		G-4	1 × 2	I. V.	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	≤0.025	Excellent	Excellent	-			
		Neurogenic bladder						-		0							
7	73 M	Chronic cystitis		G-4	1 × 2	D. I.	5	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.05	Good	Good	-			
		BPH						-	<i>E. faecalis</i> <i>S. marcescens</i> YLO	10 <sup>4</sup>	12.5 6.25						
8	60 F	Chronic cystitis		G-4	1 × 2	D. I.	5	##	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>6</sup>	0.1	Good	Good	-			
		Vesicorectal fistula						##		0							

BPH : benign prostatic hypertrophy

\* Before  
5 day's treatment  
Recurrence

\*\* 5 day's treatment  
Recurrence

Table 2-2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefozopran

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis		UTI group	Treatment			Pyuria*			Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect	Remarks
		Underlying disease			Dose (g×/day)	Route	Duration	+	±	##	Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
9	76 M	Chronic pyelonephritis		G-5	1×2	D. I.	5	##	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 0	0.2 50	Good	Good	-			
		Prostate cancer						##	-	0							
10	69 M	Chronic pyelonephritis		G-6	1×2	D. I.	7	##	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 0	0.1 1.56	Good	Good	-			
		op. bladder cancer						+	-								
11	71 M	Chronic pyelonephritis		G-5	1×2	D. I.	5	+	<i>P. vulgaris</i> <i>E. cloacae</i>	10 <sup>5</sup> 0	0.2 1.56	Good	Good	-			
		op. bladder cancer						±	-								
12	44 F	Chronic pyelonephritis		G-5	1×2	I. V.	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup> 25	50 25	Good	Good	-			
		op. bladder cancer						+	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	>100	Good	Good	-			
13	73 M	Chronic cystitis		G-5	1×2	D. I.	5	##	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 25	>100 25	Poor	Poor	-			
		Prostate cancer						##	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecium</i> YLO	10 <sup>6</sup> 25	>100	Poor	Poor	-			
(14)	55 M	Chronic cystitis			1×1	D. I.	5	##	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	12.5		Poor				
		Prostate cancer						H	<i>S. marcescens</i> YLO	10 <sup>5</sup>	12.5		Poor				
(15)	75 M	Chronic pyelonephritis			1×2	I. V.	5	##	-	0	12.5		Fair		S-GPT ↑		
		Ureteral cancer Hydronephrosis						-	-	0			Fair		S-GPT ↑		
(16)	63 M	Chronic cystitis			1×2	D. I.	5	-	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>	6.25		Poor				
		Lt. renal tumor, BPH						-	<i>P. putida</i>	10 <sup>6</sup>	>100		Poor				
(17)	77 F	Chronic cystitis			1×2	D. I.	5	+	<i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>3</sup> >	1.56 12.5		Fair				
		Bladder cancer						-	-	0			Fair				

BPH : benign prostatic hypertrophy

\* Before 5 day's treatment

\*\* 5 day's treatment

Recurrence

Table 3. Overall clinical efficacy of ceftazidime in complicated UTI after 5 day's treatment

		(0.5 g or 1 g × 2/day)		
Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	3	1	4	8 (62 %)
Decreased				0
Replaced	1		1	2 (15 %)
Unchanged			3	3 (23 %)
Effect on pyuria	4 (31 %)	1 (8 %)	8 (62 %)	Patient total 13
	Excellent	3 (23 %)	Overall efficacy rate	
	Good	6 (46 %)	9/13 (69 %)	
	Poor	4 (31 %)		

Table 4. Overall clinical efficacy of ceftazidime classified by the type of UTI after 5 days treatment

		(0.5 g or 1 g × 2/day)				
Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	Group 1 (indwelling catheter)	4 (31 %)	1	1	2	2/4
	Group 2 (post-prostatectomy)					
	Group 3 (upper UTI)					
	Group 4 (lower UTI)	3 (23 %)	1	2		3/3
	Sub Total	7 (54 %)	2	3	2	5/7
Polymicrobial infection	Group 5 (indwelling catheter)	4 (31 %)		2	2	2/4
	Group 6 (in indwelling catheter)	2 (15 %)	1	1		2/4
	Sub Total	6 (46 %)	1	3	2	4/6
Total		13 (100 %)	3	6	4	9/13(69 %)

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall efficacy rate
Yes	8 (62 %)	1	3	4	4/8
No	5 (38 %)	2	3		5/5
Total	13 (100 %)	3	6	4	9/13(69 %)

(FMOX) を用いた。

## 2. 臨床的検討

平成1年9月から平成3年6月までに札幌医科大学泌尿器科において入院加療を受けた複雑性尿路感染症患者で、試験開始にあたりあらかじめ同意の得られた

17名を対象とした。内訳は男13名、女4名で、年齢は29歳から79歳であった。

投与患者にはあらかじめ皮内反応が陰性であることを確認し、CZOPを1回0.5gあるいは1gを1日1ないし2回、5日間静注または点滴静注した。

Table 5 Bacteriological response to ceftazidime in complicated UTI after 5 day's treatment (0.5 g or 1 g × 2/day)

Isolates	No. of strains	No. of eradicated strains (Eradicated rate)	No. of persisted strains	Strains appearing after treatment
<i>E. faecalis</i>	4	4		1
<i>E. faecium</i>	1		1	
<i>E. coli</i>	2	2		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>S. marcescens</i>	4	1	3	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1		
<i>P. vulgaris</i>	1	1		
<i>E. cloacae</i>	2	2		
<i>P. aeruginosa</i>	3	3		
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1		
YLO				
Total	20	16 (80%)	4	5
			3/13 (23%) (cases)	2/13 (15%) (cases)
Percentage of persistently infected cases after treatment			5/13 (38%) (cases)	

Table 6. Relation between MIC and Bacteriological response after 5 day's ceftazidime treatment

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size $10^6$ cell/ml											Total rate (%)
	$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 <	
<i>E. faecalis</i>							1/1	2/2	1/1			4/4
<i>E. faecium</i>											0/1	0/1
<i>E. coli</i>	2/2											2/2
<i>K. pneumoniae</i>	1/1											1/1
<i>S. marcescens</i>	1/1							0/1	0/1	0/1		1/4
<i>P. mirabilis</i>	1/1											1/1
<i>P. vulgaris</i>	1/1											1/1
<i>E. cloacae</i>	1/1			1/1								2/2
<i>P. aeruginosa</i>			1/1	1/1			1/1					3/3
<i>A. calcoaceticus</i>					1/1							1/1
Total rate (%)	7/7		1/1	2/2	1/1		2/2	2/3	1/2	0/1	0/1	16/20 (80)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

臨床効果判定は膿尿、細菌尿を指標とする UTI 薬効評価基準 (第 3 版)<sup>8)</sup>に従って行い、感染菌種およびカテーテルの有無などの病態群別効果についても検討した。

細菌学的検討として起炎菌の同定を行い、その MIC 測定は日本化学療法学会標準法<sup>9)</sup>に従って行った。

安全性に関しては、自覚症状の所見と投与前後に臨床検査を行い、その変動を検討した。

## II. 成 績

### 1. 抗菌力

教室保存の尿路感染症分離菌に対する各種薬剤の抗

菌力を Table 1 にまとめた。

#### 1) *S. aureus*

保存株 50 株のうち Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) が 16 株含まれていた。CZOP の MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> 値は、Methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) では 0.2  $\mu\text{g/ml}$  と 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、MRSA では 0.39  $\mu\text{g/ml}$  と 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。その分布の最頻値はともに 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。CZOP の MIC<sub>90</sub> は MSSA では FMOX と同じであったが、CAZ、CZON よりは明らかに低値であり、MRSA では最も低値を示していた。

2) *S. epidermidis*

CZOP の MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> 値は、0.39  $\mu\text{g/ml}$  と 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり、その分布の最頻値は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  であった。CZOP の MIC<sub>90</sub> は他の 3 薬剤よりも 2 段階以上低値であった。

3) *E. faecalis*

CZOP の MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> 値はともに 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であり、若干高値を示してはいるが、他の 3 薬剤よりも明らかに低値であった。

4) *E. faecium*

CZOP の MIC は 41 株 (82%) において 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であり抗菌力は認められなかった。また他の 3 薬剤においても CZOP と同様に抗菌力は認められなかった。

5) *E. coli*

CZOP の MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> 値はともに 0.05  $\mu\text{g/ml}$  であり、他の 3 薬剤よりも 3 段階以上低値であった。

6) *K. pneumoniae*

CZOP の MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> 値は、0.05  $\mu\text{g/ml}$  と 0.1  $\mu\text{g/ml}$  であり、その分布の最頻値は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  であった。CZOP の MIC<sub>90</sub> は FMOX、CZON と同等で CAZ より低値であった。

7) *P. mirabilis*

CZOP の MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> 値は、0.1  $\mu\text{g/ml}$  と 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であり、その分布の最頻値は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。CZOP の抗菌力は FMOX と同等で CAZ、CZON よりやや劣るものであった。

8) Indole-positive *Proteus* spp.

CZOP の MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> 値は、0.1  $\mu\text{g/ml}$  と 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり、その分布の最頻値は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。CZOP の抗菌力は他の 3 薬剤と同等であった。

9) *Enterobacter* spp.

CZOP の MIC は幅広く分布し、その最頻値は 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$  であり、50  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を有する株を 1 株認めた。また、MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> 値は、3.13  $\mu\text{g/ml}$  と 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であり。CZOP の MIC<sub>90</sub> は他の 3 薬剤より 4 段階以上低値であった。

10) *S. marcescens*

CZOP の MIC は幅広く分布し、その最頻値は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。また、他剤では 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の株が認められたが、CZOP では 1 株も認められなかった。CZOP の MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> 値は、1.56  $\mu\text{g/ml}$  と 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であり。CAZ と同等で FMOX、CZON より 2 段階以上低値であった。

11) *P. aeruginosa*

CZOP の MIC は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に最頻値を示したが、

50  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を有する株を 6 株認めた。MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> 値は、0.78  $\mu\text{g/ml}$  と 50  $\mu\text{g/ml}$  であり、CZOP の抗菌力は CAZ とほぼ同等で FMOX、CZON よりは優れていた。

## 2. 臨床的検討

複雑性尿路感染症 17 症例中 UTI 薬効評価基準に合致した 13 例の背景を Table 2 に示した。UTI 薬効基準に合致しなかった 4 例は、副作用のみ検討した。

UTI 薬効評価基準に合致した 13 例について、膿尿、細菌尿に対する効果および総合臨床効果を Table 3 に示した。総合臨床効果は著効 3 例、有効 6 例、無効 4 例で総合有効率は 69.2% であった。

病態群別 (Table 4) では単独菌感染群 7 例中 5 例が、複数菌感染群 6 例中 4 例が有効以上であった。また catheter 留置の有無別では、留置群 8 例中 4 例、非留置群 5 例全例が有効以上であった。

投与前に尿中より分離された起炎菌 (Table 5) は、*S. marcescens* および *E. faecalis* がそれぞれ 4 株、*P. aeruginosa* 3 株、*E. coli* および *E. cloacae* がそれぞれ 2 株、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、*P. vulgaris*、*A. calcoaceticus*、*E. faecium* 各 1 株の計 20 株であった。このうち消失しなかった株は、*S. marcescens* 4 株中 3 株と *E. faecium* 1 株で、消失率は 80% (16/20) であった。投与後出現菌は *E. faecalis* 1 株、*S. marcescens* 1 株、YLO 3 株であった。なお、菌数にかかわらず投与後も残存菌あるいは交代菌を有する症例は 13 例中 5 例 (38%) であった。

次に起炎菌に対する MIC と菌消失率との関連性について Table 6 に示した。MIC は 0.2  $\mu\text{g/ml}$  未満から 100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布しており、*S. marcescens* を除く株では 50  $\mu\text{g/ml}$  以下のすべての細菌が消失した。

## 3. 副作用

本薬を投与した 17 例において、自他覚的副作用は認められなかった。臨床検査値異常として 1 例において、GPT (14 → 67) の軽度上昇を認めたが、その他の症例には臨床検査値の異常変動を認めなかった。

## III. 考 察

近年、各科領域においてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) あるいは緑膿菌に起因する感染症が問題となっている。MRSA による感染症の原因の一つとして、グラム陽性菌に対する抗菌力が充分でない第 3 世代セフェム系抗生物質の繁用が指摘されており、緑膿菌や *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. では第 3 世代抗生物質の耐性菌の出現が問題となっている。さらに高齢者人口の増加や医療技術の進歩に伴う重症患者の延命率の向上などにより、immunocompromised

hostも増加しており、このような患者では、これらの細菌による感染症が見られ、難治性になることが多くなっている。このようなことから、現在グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌にまで有効な、広範囲におよぶ抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有する薬剤が求められている。

本薬はブドウ球菌を含むグラム陽性球菌および緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を有し、 $\beta$ -lactamase に対して安定で、本酵素産生株に対しても強い抗菌力を示す等の特長をもっている<sup>1-3)</sup>。また、本薬の薬物動態は静脈内投与により投与量に比例した良好な血中濃度が得られ、血中半減期は約2時間で、尿中に大部分が排泄されることが確認されており<sup>7)</sup>、緑膿菌などの難治性の感染症に対しても臨床的有用性が期待されている。

今回われわれが本薬について行った基礎的・臨床的検討の結果について以下考察する。

### 1. 抗菌力

教室保存の臨床分離グラム陽性球菌4菌種、グラム陰性桿菌7菌種に対するCZOP, CAZ, CZONおよびFMOXの4薬剤のMICを比較した。

本薬のMICは、球菌に対しては比較薬剤に比べて2~3段階以上低い値を示した。また桿菌については、緑膿菌を除くすべての菌種においてMIC<sub>90</sub>が6.25  $\mu$ g/ml以下であり、*E. coli*, *Enterobacter* spp., *S. marcescens* については比較薬剤よりも1~5段階良好で最も強い抗菌力を示していた。緑膿菌に対しては、CAZと同等かやや劣る程度の抗菌力を示した。したがって、本薬の抗菌力は、グラム陽性球菌に対しては比較薬剤よりは明らかに強く、グラム陽性桿菌に対しても同等以上の抗菌力を有していると考えられた。また、今回検討した細菌については、*E. faecium*を除き、優れた臨床効果が期待された。

### 2. 臨床的検討

CZOPを複雑性尿路感染症17例(膀胱炎11例および腎盂腎炎6例)に投与し、臨床効果および副作用の検討を行った。本薬の投与量は1回0.5g~1gを1日1ないし2回の5日間投与とした。17例中UTI薬効評価基準による総合臨床効果判定可能例は13例であり、著効3例、有効6例、無効4例で、総合有効率は69.2%であった。また、除菌率は80.0%(20株中16株が消失)であり、特に*E. faecalis*の4株と*P. aeruginosa*の3株は全株除菌された。投与後出現菌と

しては*E. faecalis*, *S. marcescens*各1株、YLO3株の計5株であった。

本薬によると思われる副作用は認められなかった。臨床検査値異常変動は1例にGPT上昇が認められたが、軽度であり、投与終了後正常化していることから本薬の安全性に特に問題はないと思われた。

以上のことから本薬は既存のセフェム系抗生物質と比べて幅広く強い抗菌力を有し、特に複雑性尿路感染症の起炎菌として高頻度に分離される緑膿菌および腸球菌に対しての抗菌力が強く、また、今後も増加すると思われる opportunistic infection としての尿路感染症の治療薬として期待される薬剤と考えられた。

### 文 献

- 1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins IV\* Synthesis and antibacterial activity of 7 $\beta$ [2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2(Z)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensedheterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. J Antibiot 45 (5): 709-720, 1992
- 2) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. J Antimicrob Chemother 29: 509-518, 1992
- 3) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A, Imada A: *In vitro* and *in vivo* activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a Broad Antibacterial Spectrum. Antimicrob Agent Chemother 36 (7): 1358-1366, 1992
- 4) 神子田 武 他: SCE-2787 (HCl) のマウスおよびラットにおける急性毒性試験 薬理と治療 20, Supple. 11: 2591-2597, 1992
- 5) 茶谷文雄 他: SCE-2787 (HCl) のラットにおける4週間静脈内投与毒性試験 薬物と治療 20, Supple. 11: 2599-2614, 1992
- 6) 佐々木 啓 他: SCE-2787 (HCl) のビーグル犬における4週間静脈内投与毒性試験 薬理と治療 20, Supple. 11: 2615-2633, 1992
- 7) 山本俊夫 他: Cefozopran の臨床第1相試験. 診療と新薬 30: 281-304, 1993
- 8) 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
- 9) 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



Fundamental and clinical study of ceftazopran  
in urinary tract infections

Noriaki Tanaka, Takaoki Hirose, Naoto Mikuma and Yoshiaki Kumamoto

Department of Urology, School of Medicine, Sapporo Medical University  
291 Nishi 16, Minami 1-jo, chuo-ku Sapporo 060, Japan

Ceftazopran (CZOP), a newly developed cephem antibiotic, was assessed fundamentally and clinically. The fundamental study included determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of CZOP, ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON) and flomoxef (FMOX) against 4 species of gram-positive cocci and 7 species of gram-negative bacilli, which had been clinically isolated and stored in our laboratory, using the MIC 2000 system ( $10^5$ CFU inoculated per ml). The MIC<sub>90</sub> of CZOP was 0.78  $\mu$ g/ml for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, 3.13  $\mu$ g/ml for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 0.78  $\mu$ g/ml for *Staphylococcus epidermidis*, 12.5  $\mu$ g/ml for *Enterococcus faecalis*, 100  $\mu$ g/ml or above for *Enterococcus faecium* 0.05  $\mu$ g/ml for *Escherichia coli*, 0.1  $\mu$ g/ml for *Klebsiella pneumoniae*, 0.2  $\mu$ g/ml for *Proteus mirabilis*, 0.78  $\mu$ g/ml for indole-positive *Proteus* spp., 6.25  $\mu$ g/ml each *Enterobacter* spp. and *Serratia marcescens*, and 50  $\mu$ g/ml for *Pseudomonas aeruginosa*.

In comparison with other antibiotics, CZOP had distinctly greater antimicrobial activity against all cocci except *E. faecium*. Against bacilli, such as *E. coli* *Enterobacter* spp. and *S. marcescens*, CZOP exerted antimicrobial activity 1 to 5 times more potent than that of any of the other antibiotics compared.

The antimicrobial activity of CZOP against cocci was definitely greater than that of the others, and its activity against bacilli was equal of greater than those of the others.

In the clinical study, CZOP was administered to 17 patients with complicated urinary tract infections (11 with cystitis and 1 with pyelonephritis), and the clinical effects and side effects were investigated. CZOP was administered at a dose of 0.5-1.0 g once or twice a day for 5 days.

The general clinical effects were evaluated according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee for drug efficacy evaluation in 13 of the 17 patients.

The rate of general efficacy was 69.2 %.

The bacteria elimination rate was 80.0 % of 20 strains.

In particular, all 4 strains of *E. faecalis* and all 3 strains of *P. aeruginosa* were eliminated.

No side effects considered likely to be attributable to the drug were observed.

One patient showed a GPT elevation as an abnormal finding on the clinical tests.