

泌尿器科領域における cefozopran の基礎的および臨床的検討

荒川 創一・山下真寿男・守殿 貞夫

神戸大学医学部泌尿器科*

広 岡 九兵衛

関西労災病院泌尿器科

山 崎 浩・濱 見 学

兵庫県立尼崎病院泌尿器科

稲葉 洋子・梅津 敬一

国立神戸病院泌尿器科

岡本 恭行・伊 藤 登

社会保険神戸中央病院泌尿器科

丸 山 聡・片岡 頌雄

西脇市立西脇病院泌尿器科

近藤 兼安・岡 田 弘

三木市立市民病院泌尿器科

大 部 亨

明石市立市民病院泌尿器科

岩本 孝弘・佐久間孝雄・松下 全巳・小川 隆義

兵庫県立柏原病院泌尿器科

岡本 雅之・安野 博彦・井 谷 淳

兵庫県立淡路病院泌尿器科

三 田 俊 彦

三田・寺嶋泌尿器科

片 岡 陳 正

神戸大学医療技術短期大学部

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 cefozopran (CZOP) について尿路並びに性器感染症に対する臨床的有用性を検討すると共に、本試験の中での基礎的検討として尿路感染症に対する抗菌薬の薬効評価に広く使用されている dip slide 法に関して、細菌数算定に及ぼす尿中残存抗菌薬の影響をみる目的で、本剤投与後の尿中細菌の経日の推移を原尿 (CZOP 含有状態) と遠心洗浄処理尿 (CZOP 除去状態) の両者で比較し、以下の結果を得た。

1) Dip slide 法における細菌数算定に及ぼす尿中抗菌薬の影響

複雑性尿路感染症 5 例に本剤を 1 回 0.5~1 g, 1 日 2 回, 5 日間投与し, 1 日目から 5 日目まで連日早朝に採尿し, 原尿と遠心洗浄処理尿について dip slide 法を用いた尿中細菌数算定と分離培養を行い, 原尿において, 尿中残存抗菌薬の影響によるいわゆる「見かけ上の菌消失」が起こっていないかどうかを検討した。

その結果, 分離菌が CZOP に高度感性 (MIC: 0.05~1.56 $\mu\text{g/ml}$) の場合は, 原尿と処理尿

*〒650 神戸市中央区楠町 7 丁目 5-1

の成績はよく一致し、両者いずれでも投与1日目ですでに菌は消失していた。中等度感性菌(MIC: 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$)では、投与初期(1~3日目)において原尿では検出出来ない菌が、処理尿で認められる場合(原尿での見かけ上の消失)があった。

しかし、UTI薬効評価基準の判定日である5日目においては、原尿と処理尿での成績は5例とも一致していた。

この結果から、遠心洗浄処理法による検討からみた場合には、dip slide培養により細菌学的効果を評価する際、投与5日目では特に尿を前処理しないで(すなわち、従来の方法で)、UTI薬効評価基準による判定に使用して差し支えないものと考えられた。

2) 臨床成績

急性単純性腎盂腎炎3例、複雑性尿路感染症56例、急性前立腺炎および精巣上体炎各1例、計61例に本剤1回0.25~1 gを、1日2回、3~11日間点滴静注した。UTI薬効評価基準による判定では、急性単純性腎盂腎炎3例はいずれも有効以上、複雑性尿路感染症の有効率は78%(35/45)、急性前立腺炎1例は著効であった。細菌学的効果(除菌率)は、全体で83%(59/71)であった。

精巣上体炎の1例は主治医判定でやや有効であった。

副作用は発赤・水疱を1例に、臨床検査値異常変動はGOT、GPT上昇などを9例に認めた。

Key words: 尿路・性器感染症, cefozopran, 尿中抗菌薬の遠心洗浄, 尿中細菌の経日的推移

Cefozopran (以下 CZOP) は武田薬品研究所で創製された注射用セフェム系抗生物質であり、cefsulodin (CFS), ceftazidime (CAZ) と同様 zwitter ion 構造を有し、強い抗緑膿菌作用を示す。さらに、いわゆる第三世代セフェム系抗生物質の弱点であるグラム陽性菌に対する抗菌力についても、3位側鎖に imidazo[1,2-b]pyridazinium 導入により、強い抗菌作用を示すとされている^{1,2)}。

本剤に関する前臨床試験、臨床第1相試験の成績から、尿路・性器感染症に対する有効性が期待されたので、平成元年7月から平成4年3月まで神戸大学並びにその協力施設において、泌尿器科領域の各種感染症を対象に臨床試験を実施した。

今回、その臨床成績を集計、要約したので報告する。

また、関連する基礎的検討として、尿路感染症の薬効評価に広く使用されている dip slide 法による尿培養に関して、細菌数算定に及ぼす尿中残存抗菌薬の影響(いわゆる見かけ上の消失の問題)を検討する目的で、本剤投与後の尿中細菌の経日的推移を原尿(抗菌薬含有状態)と遠心洗浄液(抗菌薬除去状態)について比較したのでその結果も併せて報告する。

I. 方 法

1. Dip slide 法における細菌数算定に及ぼす尿中抗菌薬の影響に関する基礎的検討

1) ヒト尿における CZOP の添加、遠心後の回収試験

未治療の尿路感染症(UTI)患者5名の尿に CZOP

を高濃度(800 $\mu\text{g/ml}$ 程度)または低濃度(100 $\mu\text{g/ml}$ 程度)に添加し、Fig. 1 の手順で 1500 rpm, 10 分間遠心分離し、生理食塩水(以下、生食水)で洗浄する過程で、上清中および生食水中の CZOP 濃度を *Escherichia coli* NIHJ を検定菌とする bioassay 法で測定した。両者の濃度を比較し、CZOP の尿中からの回収(除去)率を算出した。

2) 原尿(抗菌薬含有状態)と遠心洗浄処理尿(抗菌薬除去状態)における尿中細菌数の比較

複雑性尿路感染症5例に CZOP 1回0.5~1 g, 1日2回、5日間点滴静注する臨床試験の間、1日目から5日目まで連日、早朝に採尿し、原尿と遠心洗浄処理した尿について、dip slide 法(ウリカルト E[®])を用いた尿中細菌数算定と分離培養を行い、尿中細菌数の比較を行った。

なお、遠心洗浄処理(尿中 CZOP の除去)は上記基礎実験と同様、Fig. 1 の手順で行った。

また、分離した細菌の MIC は、日本化学療法学会標準法³⁾(寒天平板希釈法)に従い、10⁶CFU/ml 接種で測定した。

2. 臨床的検討

平成元年7月から平成4年3月に表記施設泌尿器科の共同研究として臨床試験を行った。すなわちこれら施設に入院中の患者のうち、本検討に関する十分な説明を行い、治験実施の同意が得られた尿路感染症並びに性器感染症患者61例を対象とした。

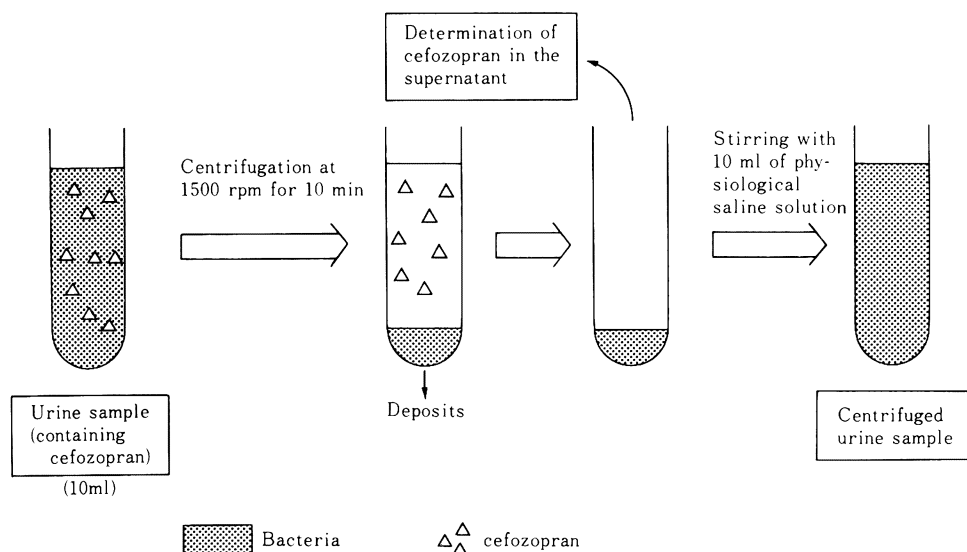


Fig. 1. Procedure used to remove cefozopran from urine

症例の採択基準等は, UTI 薬効評価基準⁴⁾(第3版および第3版追補, 以下 UTI 基準) に準拠した。

投与量および投与方法は, 原則として1回0.25 g, 0.5 g 又は1 g を1日朝・夕2回点滴静注とした。難治性感染症と考えられた2例においては, 1回量を2 g とした。

投与期間は, 原則として UTI 基準に準拠し, 尿路感染症では単純性は3日間, 複雑性は5日間, 前立腺炎では急性は7日間, 慢性は14日間としたが, 尿路感染症の一部の症例では10日間以上の長期投与についても検討した。

臨床効果, 細菌学的効果などの有効性に関する評価は, UTI 基準合致例については同基準による判定を行い, これとは別に主治医による判定もおこなった。

尿中細菌に関しては, 各研究施設からウリカルトを用い採取した検体を集中測定期間(東京総合臨床検査センター)に送付し, 同定された成績を優先して採用した。

また, 菌数については各施設で測定されたウリカルト菌数を優先した。

安全性については, 検討された全例で自他覚的副作用および臨床検査値異常変動の有無につき検討を加えた。

II. 成 績

1. Dip slide 法における細菌数算定に及ぼす尿中抗菌薬の影響に関する基礎的検討

1) ヒト尿における CZOP の添加, 回収試験

UTI 患者5名 (Case No. a~e) の原尿9 ml に濃度約10000 $\mu\text{g/ml}$ に調整した CZOP 溶液を1 ml 添加したものを高濃度 (H) 検体とし, 同じく濃度約1000 $\mu\text{g/ml}$ 液を添加したものを低濃度 (L) 検体とした。

結果的に尿中濃度として H 検体は800 $\mu\text{g/ml}$ 程度, L 検体は100 $\mu\text{g/ml}$ 程度となった。

これらの検体を Fig. 1 の手順で遠心分離し, 上清中の CZOP 濃度を A, 生食水中の濃度を B とし, 下記の式から回収率を求めた。

$$\text{回収率} = \frac{A-B}{A} \times 100\%$$

その結果は, Table 1 に示すように, 高濃度で $96.8 \pm 0.4\%$, 低濃度で $97.2 \pm 0.4\%$ の CZOP が上清中より回収された。このことより Fig. 1 の手順で遠心洗浄した場合, 尿中の CZOP のうち約97%が除去されることが示された。

2) 原尿と遠心洗浄処理尿における尿中細菌数の比較

複雑性尿路感染症5例における原尿と処理尿について, dip slide 法を用いた経日的な尿中細菌数算定と分離培養の成績を Table 2 に示した。

その結果, 分離菌が高度感性 (MIC: 0.05~1.56 $\mu\text{g/ml}$; Case No. ①, ②) では, 原尿と処理尿の成績はよく一致し, 投与1日目ではいずれの菌も両方で除菌されていた。

中等度感性菌 (MIC: 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$; Case No. ③~⑤) では, 投与初期 (1~3日目) において原尿

Table 1. Addition and recovery of cefozopran in human urine
—Comparison between before and after centrifugation—

Case	High concentration	Low concentration
a	$\frac{810-31}{810} \times 100 = 96 \%$	$\frac{90-2.35}{90} \times 100 = 97 \%$
b	$\frac{810-26}{810} \times 100 = 97 \%$	$\frac{110-3.0}{110} \times 100 = 97 \%$
c	$\frac{800-27}{800} \times 100 = 97 \%$	$\frac{110-3.6}{110} \times 100 = 97 \%$
d	$\frac{810-24}{810} \times 100 = 97 \%$	$\frac{110-2.45}{110} \times 100 = 98 \%$
e	$\frac{810-25}{810} \times 100 = 97 \%$	$\frac{82-2.15}{82} \times 100 = 97 \%$
Mean±SD	96.8±0.4 %	97.2±0.4 %

Recovery rate = $\frac{A-B}{A} \times 100 \%$

A : cefozopran concentration before centrifugation
B : cefozopran concentration after centrifugation

Table 2. Daily changes in bacteria in urine
—Comparison between non-treated urine (containing cefozopran) and centrifuged and washed urine (from which cefozopran was removed) — (complicated UTI, cefozopran administered at a daily of 1 g twice a day for 5 days)

Case	Isolates (MIC : µg/ml)		No. of bacteria (CFU/ml)						
			day 0	1	2	3	4	5	7
① 75 y M	non-treated urine	<i>S. epidermidis</i> (1.56)	10 ⁶	0	0	0	0	0	0
	centrifuged urine	<i>S. epidermidis</i> (1.56)	10 ⁶	0	0	0	0	0	0
② 78 y M	non-treated urine	<i>E. coli</i> (0.05)	10 ⁷	0	0	0	0	0	0
	centrifuged urine	<i>E. coli</i> (0.05)	10 ⁷	0	0	0	0	0	0
③ 82 y M	non-treated urine	<i>S. aureus</i> (50)	10 ⁴	0	0	0	0	0	0
	centrifuged urine	<i>S. aureus</i> (100)	10 ⁴	10 ³	10 ³	<10 ³	0	0	0
④ 71 y M	non-treated urine	<i>S. epidermidis</i> (3.13)	10 ⁵	0	0	0	0	0	≤10 ³
	centrifuged urine	<i>S. epidermidis</i> (3.13)	10 ⁵	0	0	0	0	0	≤10 ³
⑤ 72 y M	non-treated urine	<i>P. aeruginosa</i> (6.25)	10 ⁵	2 CFU	4 CFU	0	0	0	0
		<i>E. faecalis</i> (50)	10 ⁵	0	0	0	0	0	0
	centrifuged urine	<i>P. aeruginosa</i> (6.25)	10 ⁵	0	0	0	0	0	0
		<i>E. faecalis</i> (50)	10 ⁵	0	0	0	0	0	0

Table 3-1. Clinical summary of UTI patients and bacterial prostatitis treated with cefazopran

No.	Age (yr) Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		MIC (μ g/ml)	Evaluation**		Remarks Side-effects or abnormal values
					Dose (g/D)	Duration (days)		Species	Count		UTI	Dr	
1	23 F	AUP —	—	/	0.5×2	3	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵	0.05	Moderate	Excellent	Monocyte ↑ 5%→15%
2	56 F	AUP —	—	/	0.25×2	4	± —	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁷ <10 ³	0.05 >100	Moderate	Excellent	—
3	51 M	AUP —	—	/	0.5×2	5	± —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.025	Excellent	Excellent	GOT ↑ 17→44→29 GPT ↑ 24→81→43 γ-GTP ↑ 83→170→53
4	68 M	CCP Ileal conduit diversion	—	G-3	1×2	5	# +	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.1	Moderate	Good	—
5	64 M	CCP BPH Neurogenic bladder	+	/	0.5×2	5	± —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ³	1.56	/	Excellent	—
6	54 M	CCP Pyeloureteral tumor Hydronephrosis	+	G-5	0.25×2	5	± —	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i> YLO	10 ⁶ 10 ⁶	0.39 >100 0.39 >100	Poor	Poor	—
7	74 F	CCP Bladder tumor	+	/	0.25×2	5	± —	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	0.025 0.05 0.78	/	Good	ALP ↑ 9.1→14.5
8	69 M	CCP Bladder tumor	+	/	0.5×2	6	± —	<i>S. marcescens</i> YLO <i>S. marcescens</i> YLO	10 ⁶ 10 ⁶	25 25	/	Fair	—
9	84 M	CCP BPH	—	G-3	1×2	6	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	0.1	Excellent	Excellent	—
10	55 M	CCP BPH	—	G-3	1×2	5	# +	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.05	Moderate	Good	—

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis
CCP : chronic complicated pyelonephritis
BPH : benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria proposed by UTI committee
Dr : Dr's evaluation

Table 3-2. Clinical summary of UTI patients and bacterial prostatitis treated with cefazopran

No.	Age (yr) Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Evaluation**		Remarks Side effects or abnormal values
					Dose (g/D)	Duration (days)		Species	Count		UTI	Dr	
11	59 F	CCP Neurogenic bladder	—	G-3	1×2	6	## ±	<i>P. vulgaris</i> —	>10 ⁵	0.39	Moderate	Excellent	—
12	83 M	CCP Hydronephrosis	—	G-3	0.5×2	7	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵	0.05	Excellent	Excellent	—
13	71 M	CCP Hydronephrosis	—	/	1×2	5	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ³	0.025	/	Excellent	GOT ↑ 16 → 123 → 17 GPT ↑ 10 → 72 → 11 ALP ↑ 153 → 343 → 189
14	19 F	CCP VUR	—	G-3	0.5×2	5	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	0.025	Excellent	Excellent	—
15	69 M	CCC Bladder tumor	—	/	1×1	3	## ##	YLO /	/	/	/	/	—
16	72 M	CCC Renal pelvic tumor	—	G-4	0.5×2	4	## ±	<i>C. freundii</i> —	10 ⁵	25	Moderate	Good	Flush Bulla
17	73 M	CCC Bladder tumor	—	G-4	0.5×2	5	## +	<i>E. faecalis</i> —	10 ⁶	12.5	Moderate	Good	—
18	47 M	CCC Bladder tumor	—	G-4	0.25×2	6	## —	<i>S. warneri</i> <i>S. warneri</i>	10 ⁶ 10 ³	0.78 0.78	Poor	Good	—
19	66 M	CCC Neurogenic bladder VUR	—	G-6	0.25×2	5	## —	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	0.025 6.25	Excellent	Excellent	—
20	56 F	CCC Neurogenic bladder	—	G-6	0.25×2	5	## —	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>M. morganii</i>	10 ⁶	1.56 0.05 3.13	Excellent	Excellent	—
21	78 M	CCC Neurogenic bladder	—	G-4	1×2	5	## —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	—
22	62 M	CCC Diverticulum of the bladder BPH post-op.	—	G-6	1×2	5	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> —	10 ⁶	25 12.5	Moderate	Fair	—

CCP : chronic complicated pyelonephritis
 CCC : chronic complicated cystitis
 VUR : vesicoureteral reflux
 BPH : benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
 After treatment

** UTI : Criteria proposed by UTI committee

Dr : Dr's evaluation

Table 3-3. Clinical summary of UTI patients and bacterial prostatitis treated with cefazopran

No.	Age (yr) Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		MIC (μ g/ml)	Evaluation**		Remarks Side-effects or abnormal values
					Dose (g/D)	Duration (days)		Species	Count		UTI	Dr	
23	80 M	CCC BPH	-	G-4	0.5 $\times$ 2	5	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	12.5	Moderate	Good	-
							-	<i>X. maltophilia</i> YLO	10 ³	>100			
24	75 M	CCC BPH	-	G-4	0.5 $\times$ 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	0.78	Moderate	Good	-
							-	<i>E. faecium</i>	10 ⁴	>100			
25	66 M	CCC Bladder tumor	-	G-4	0.5 $\times$ 2	5	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	0.05	Excellent	Excellent	-
							-	-	-	-			
26	78 M	CCC BPH Prostatic stone	-	G-4	0.25 $\times$ 2	3	++	<i>P. aeruginosa</i>	$\geq 10^7$	0.39	/	Fair	-
							+	YLO	$\geq 10^7$	-			
27	69 M	CCC Bladder cancer	-	G-6	1 $\times$ 2	5	##	<i>C. diversus</i> <i>E. durans</i>	10 ⁷	0.025 6.25	Excellent	Excellent	-
							-	-	-	-			
28	67 M	CCC Prostatic stone	-	G-4	1 $\times$ 2	5	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	6.25	Moderate	Good	-
							±	-	-	-			
29	68 M	CCC Ureteral stricture BPH	-	G-4	2 $\times$ 2	5	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	6.25	Excellent	Excellent	-
							-	-	-	-			
30	79 F	CCC Bladder cancer	-	G-6	0.5 $\times$ 2	5	++	<i>E. cloacae</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39 0.025	Poor	Fair	-
							+	<i>E. faecium</i> YLO	10 ⁷	>100			
31	74 M	CCC BPH	+	G-4	0.5 $\times$ 2	7	++	<i>E. coli</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷	0.1 0.78	/	Good	-
							±	YLO	10 ³	-			
32	79 M	CCC BPH Bladder stone	-	G-6	0.5 $\times$ 2	5	±	<i>X. maltophilia</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶	25 1.56	Excellent	Excellent	Platelet ↓ 19.6 → 7.6 → 20.1
							-	-	-	-			

CCC : chronic complicated cystitis
BPH : benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
After treatment
** UTI : Criteria proposed by UTI committee
Dr : Dr's evaluation

Table 3-4. Clinical summary of UTI patients and bacterial prostatitis treated with cefozopran

No.	Age (yr) Sex	Diagnosis _____ Underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		MIC (μ g/ml)	Evaluation**		Remarks Side-effects or abnormal values
					Dose (g/D)	Duration (days)		Species	Count		UTI	Dr	
33	79 M	CCC Prostatic cancer	+	G-1	0.25 $\times$ 2	6	-	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁶	0.1	Poor	Poor	-
								<i>E. aerogenes</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Alcaligenes</i> sp. YLO	10 ⁶	0.1 >100 100			
34	78 M	CCC Bladder tumor	-	G-6	0.25 $\times$ 2	5	++	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	12.5 25	Moderate	Good	-
							+	-					
35	79 M	CCC Prostatic cancer	+	/	0.25 $\times$ 2	5	##	<i>P. vulgaris</i> <i>P. mirabilis</i> YLO	10 ⁶	0.1 0.05	/	Poor	-
							##	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	0.1			
							++	YLO YLO	10 ⁶ 10 ³				
36	73 M	CCC BPH	-	/	1 $\times$ 2	5	##				/		-
37	72 M	CCC BPH Neurogenic bladder	-	G-6	1 $\times$ 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	6.25 50	Moderate	Fair	-
							++	-					
38	76 M	CCC BPH	-	G-6	2 $\times$ 2	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁷	12.5 >100	Moderate	Fair	-
							+	-					
39	81 M	CCC BPH	-	G-4	1 $\times$ 2	10	##	<i>P. aeruginosa</i> -	10 ⁷	3.13	Excellent	Excellent	-
							-						
40	40 F	CCC Bladder tumor	-	G-6	1 $\times$ 2	5	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	0.05 12.5	Moderate	Good	-
							$\pm$	-					
41	76 M	CCC BPH post-op.	-	G-6	0.5 $\times$ 2	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵	0.39 6.25 12.5	Excellent	Excellent	-
							-	-					
42	73 M	CCC BPH post-op.	-	G-2	1 $\times$ 2	5	## +	<i>S. marcescens</i> -	10 ⁷	12.5	Moderate	Good	-

CCC : chronic complicated cystitis
BPH : benign prostatic hypertrophy

* Before treatment

After treatment

** UTI : Criteria proposed by UTI committee

Dr : Dr's evaluation

Table 3-5. Clinical summary of UTI patients and bacterial prostatitis treated with cefazopran

No.	Age (yr) Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		MIC (μg/ml)	Evaluation**		Remarks Side-effects or abnormal values
					Dose (g/D)	Duration (days)		Species	Count		UTI	Dr	
43	78 M	CCC BPH post-op.	—	G-2	1×2	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	25	Moderate	Good	—
							+	—					
44	83 M	CCC BPH post-op.	—	G-6	0.5×2	6	#	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.025	Moderate	Good	—
							#	<i>K. pneumoniae</i>		0.025			
45	72 M	CCC Bladder neck contracture post-op. Urethral stricture	—	G-6	0.5×2	6	#	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	12.5	Moderate	Excellent	GOT ↑ 36→67→54
							#	<i>A. calcoaceticus</i>		3.13			
46	66 M	CCC BPH post-op.	—	/	0.5×2	5	#	<i>E. faecium</i> YLO	10 ⁷	>100	/	Fair	—
							#	<i>E. faecium</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶	>100 >100			
47	63 M	CCC BPH post-op.	—	G-2	2×2	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	100	Poor	Good	—
							+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	100			
48	71 M	CCC Prostatic cancer post op.	—	G-6	0.5×2	5	#	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	3.13	Moderate	Fair	—
							+	<i>C. freundii</i>		3.13			
49	69 M	CCC BPH post op.	—	G-6	0.5×2	5	#	<i>E. aerogenes</i> YLO	<10 ³	3.13	Moderate	Good	—
							+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	0.78			
50	73 M	CCC BPH post op.	—	G-6	0.5×2	5	#	<i>C. freundii</i>		25	Poor	Excellent	—
							±	<i>C. freundii</i>	<10 ³	25			
51	79 M	CCC Prostatic cancer post op.	—	G-6	0.5×2	5	#	<i>A. xylosoxidans</i>	10 ⁷	6.25	Moderate	Fair	—
							+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	3.13			
							#	<i>E. coli</i>		0.05			
							+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. durans</i> YLO	10 ⁵	0.78 6.25			

CCC : chronic complicated cystitis
BPH : benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria proposed by UTI committee
Dr : Dr's evaluation

Table 3-6. Clinical summary of UTI patients and bacterial prostatitis treated with cefozopran

No.	Age (yr) Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Evaluation**		Remarks Side-effects or abnormal values
					Dose (g/D)	Duration (days)		Species	Count		UTI	Dr	
52	73 M	CCC BPH post-op.	—	G-2	0.5×2	5	## ++	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> YLO	10 ⁷ <10 ²	100 >100	Moderate	Good	—
53	69 M	CCC BPH post-op.	—	G-2	0.5×2	10	## ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ³	12.5 12.5	Poor	Good	—
54	65 M	CCC BPH post-op.	—	G-6	1×2	10	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. aerogenes</i> <i>P. aeruginosa</i> YLO	10 ⁷ 10 ⁶	25 0.1 25	Poor	Fair	Eosinophil ↑ 1% → 13% → 1% WBC ↓ 6200 → 3000 → 3600
55	66 M	CCC BPH post-op.	—	G-2	0.5×2	10	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ³	12.5 12.5	Poor	Fair	GOT ↑ 22 → 95 → 35 GPT ↑ 25 → 133 → 53 LDH ↑ 317 → 470
56	61 M	CCC BPH post-op. Bladder stone	—	G-2	1×2	10	## +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> YLO	10 ⁷ 10 ³	25 25	Poor	Fair	—
57	67 M	CCC BPH post-op.	—	G-2	1×2	10	## +	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁷	6.25	Moderate	Good	—
58	82 M	CCC BPH post-op.	—	G-2	1×2	11	## ++	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁷	12.5	Moderate	Good	—
59	81 M	CCC Bladder neck contracture post-op.	—	/	1×2	5	± —	<i>S. aureus</i> YLO —	10 ⁴	1.56	/	Good	—
60	30 M	Acute prostatitis —	—	/	0.5×2	7	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.05	Excellent	Good	GPT ↑ 13 → 45
61	64 M	Epididymitis Neurogenic bladder	—	/	0.25×2	4	++ +	<i>E. coli</i> —	10 ⁵	0.025	/	Fair	—

CCC : chronic complicated cystitis
BPH : benign prostatic hypertrophy

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria proposed by UTI committee
Dr : Dr's evaluation

Table 4. Background of patients treated with cefozopran

Age(yr)	Sex	Male	Female	Total
19			1	1
20～29			1	1
30～39	1			1
40～49	1	1		2
50～59	3	3		6
60～69	19			19
70～79	22	2		24
80～84	7			7
Total		53	8	61

では検出できない菌が、処理尿で認められ、前者は尿中抗菌薬の影響による見かけ上の菌消失がおこっているものと考えられた。

しかし、UTI 基準の複雑性尿路感染症における判定日である 5 日目の成績は、全例、原尿と処理尿で一致していた。

この結果から、今回の遠心洗浄処理法による検討からは、dip slide 培養で尿中細菌の消長を判定する場合に、投与 5 日目すなわち UTI 基準の判定日には、特に尿を前処理しない、従来の方法で問題はないものと考えられた。

2. 臨床的検討

症例一覧を Table 3 に示し、性別、年齢分布を Table 4 に示した。

Table 5. Clinical efficacy (Dr's evaluation) by type of disease

Type of disease	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	
AUP	3				3/ 3
CCP	6	3	1	1	9/11 (82)
CCC	11	19	12	1	30/43 (70)
Acute prostatitis		1			1/ 1
Epididymitis			1		0/ 1
Total	20	23	14	2	43/59 (73)

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis
CCP : chronic complicated pyelonephritis
CCC : chronic complicated cystitis

$$\frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{Total}}$$

Table 6. Overall clinical efficacy of cefozopran in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		12	9	9	30 (67 %)
Decreased			2		2 (4 %)
Replaced		2	1	1	4 (9 %)
Unchanged		2	3	4	9 (20 %)
Effect on pyuria		16 (36 %)	15 (33 %)	14 (31 %)	Patient total 45
	Excellent	12 (27 %)	Overall efficacy rate		35/45 (78 %)
	Moderate	23 (51 %)			
	Poor (including failure)	10 (22 %)			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
67	55 (82 %)	12

*regardless of bacterial count

Table 7. Overall clinical efficacy of cefozopran classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Over efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1 (2 %)			1	
	group 2 (post prostatectomy)	9 (20 %)		5	4	
	group 3 (upper UTI)	6 (13 %)	3	3		
	group 4 (lower UTI)	10 (22 %)	4	5	1	90 %
	sub-total	26 (58 %)	7	13	6	77 %
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1 (2 %)			1	
	group 6 (no indwelling catheter)	18 (40 %)	5	10	3	83 %
	sub-total	19 (42 %)	5	10	4	79 %
Total		45 (100 %)	12	23	10	78 %

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	2 (4 %)			2	
No	43 (96 %)	12	23	8	81 %
Total	45 (100 %)	12	23	10	78 %

Table 8. Bacteriological response to cefozopran in complicated UTI (judged by UTI criteria)

Isolate		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
G P C	<i>Staphylococcus</i> spp.	2	1	1
	<i>E. faecalis</i>	9	9	
	<i>E. faecium</i>	2	1	1
	<i>Enterococcus</i> spp.	2	2	
	sub-total	15	13 (87)	2
G N R	<i>E. coli</i>	9	9	
	<i>Citrobacter</i> spp.	6	5	1
	<i>K. pneumoniae</i>	5	5	
	<i>Enterobacter</i> spp.	5	3	2
	<i>S. marcescens</i>	7	6	1
	<i>P. vulgaris</i>	1	1	
	<i>M. morganii</i>	1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	15	9	6
	<i>X. maltophilia</i>	1	1	
	<i>A. calcoaceticus</i>	2	2	
sub-total		52	42 (81)	10
Total		67	55 (82)	12

*regardless of bacterial count
GPC : gram-positive cocci
GNR : gram-negative rod

Table 9. Strains* appearing after cefazopran treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)	
<i>E. faecalis</i>	1	(6)
<i>E. faecium</i>	3	(18)
<i>P. aeruginosa</i>	1	(6)
<i>X. maltophilia</i>	1	(6)
<i>Alcaligenes</i> spp.	2	(12)
Y. L. O	9	(53)
Total	17	(100)

No. of patients in whom strains appeared	12	(27 %)
Total no. of patients evaluated	45	

*regardless of bacterial count

男性が 53 例 (86.9 %), 女性が 8 例 (13.1 %) と男性が多かった。

女性では各年齢層にほぼ均等に分布していたが, 男性では高齢者に偏っており, 60 歳台 (35.8 %) と 70 歳台 (41.5 %) が多くを占めてした。

なお, 最小年齢は 19 歳, 最高年齢は 84 歳であった。

1) 臨床効果

(1) 急性単純性腎盂腎炎

急性単純性腎盂腎炎は 3 例で, 主治医判定による臨床効果は 3 例共著効であった (Table 5)。

うち UTI 基準合致例は 2 例で, 同基準による判定で著効 1 例, 有効 1 例であった。

検出菌はいずれも *E. coli* で, とともに消失をみている。

(2) 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症は全体で 56 例であり, そのうち主治医による判定がなされたのは 54 例で, その内訳は腎盂腎炎 11 例, 膀胱炎 43 例であった。

主治医判定による臨床効果は, 腎盂腎炎では著効 6 例, 有効 3 例で有効率は 82 % (9/11), 膀胱炎では著効 11 例, 有効 19 例で有効率は 70 % (30/43) であった (Table 5)。

UTI 基準により, 5 日間の投与後に臨床効果の判定が可能であった症例は 45 例であった。その効果 (Table 6) は, 膿尿の正常化率が 36 % (16/45), 細菌尿の陰性化率が 67 % (30/45) で, 総合有効率 78 % (35/45) であった。

UTI 疾患群別に有効率をみると (Table 7), 単数菌感染のうち第 1 群 (カテーテル留置症例) は 1 例で無効, 第 2 群 (前立腺術後感染症) は 9 例中, 有効 5 例,

無効 4 例, 第 3 群 (その他の上部尿路感染症) は 6 例中, 著効 3 例, 有効 3 例, 第 4 群 (その他の下部尿路感染症) は 10 例中, 著効 4 例, 有効 5 例で有効率 90 % であった。

一方, 複数菌感染では, 第 5 群 (カテーテル留置症例) の 1 例は無効, 第 6 群 (カテーテル非留置症例) は 18 例中, 著効 5 例, 有効 10 例で有効率 83 % であった。

単数菌感染症全体での有効率は 77 % (20/26), 複数菌感染症全体での有効率は 79 % (15/19) であった。

UTI 基準による複雑性尿路感染症における細菌学的効果を Table 8 に示した。

検出菌は, *Pseudomonas aeruginosa* が 15 株と最も多く, 次いで *E. coli* と *Enterococcus faecalis* が各 9 株であった。

全体で 67 株中, 菌消失率は 82 % (55/67) であった。*P. aeruginosa* の消失率は 60 % (9/15) であった。また, これまでのセフェム系抗生物質では効力の及ばなかった *E. faecalis* に対しては, 9 株全株が消失していた。

本剤投与後に新たな出現菌 (Table 9) のみられた例は全体の 27 % (12/45) で, 17 株中 YLO が 9 株と最も多かった。

(3) 急性前立腺炎および精巣上体炎

急性前立腺炎は 1 例で, 主治医判定で有効, UTI 基準判定では著効であった。

精巣上体炎の 1 例は, 主治医によりやや有効と判定された。

検出菌はいずれも *E. coli* で, 本剤投与により消失が得られた。

4) 安全性

自・他覚的副作用は Table 3 に示すように, 総投与症例 61 例中 1 例 (1.6 %) に発赤・水疱が認められたが, 本剤の中止により速やかに消失した。

臨床検査値の異常変動は, 61 例中 9 例 (14.7 %) に 16 件認められた。

その内容は肝機能異常が主なもので 12 件あり, GOT, GPT の上昇が各 4 件, ALP の上昇が 2 件, LDH, γ -GTP の上昇が各 1 件に認められた。

その他, 血液系の異常として血小板, 白血球の減少, 単球, 好酸球の増加が各 1 件認められた。

これらの変動は, いずれも軽度で, 追跡し得たものについてはすべて一過性であった。

III. 考察

いわゆる第 3 世代注射用セフェム薬が多く使用されてきた時期と一致して MRSA の増加が問題視されるようになったことを教訓として, ブドウ球菌と緑膿菌の両者に十分な抗菌力を有する新しい抗生物質の開発

が望まれるようになった。

従来のセフェム系抗生物質の内、緑膿菌に強い抗菌活性を有する CFS 及び CAZ はいずれも zwitter ion 構造を有し、これらの強い抗緑膿菌作用は 3 位に導入されているピリジニウム基の窒素原子上の陽電荷がポーリンチャンネルの薬物透過性に寄与することによるものと考えられているが、反面グラム陽性菌に対しては、この陽電荷がペプチドグリカン細胞壁の薬物透過性を抑制するため抗菌力が弱いとされている。

新しく武田薬品研究所で合成された CZOP は、橋頭位に窒素原子をもつ縮合アゾリウムである imidazo [1,2-b]pyridazinium を 3 位側鎖に導入することにより、zwitter ion 型の構造を残しながら窒素原子上の陽電荷を非局在化させ、強い抗緑膿菌活性を保持すると共にグラム陽性菌細胞壁の通過性を高めたものである^{1,2)}。

加えて本剤は、複雑性尿路感染症において緑膿菌と同様分離頻度が高く従来のセフェム系抗生物質の効力が及ばなかった腸球菌に対して、中等度の抗菌力を示すことをその特徴の一つとしている。

このような点から、本剤は広く泌尿器領域感染症に対する効果が期待される。

今回の臨床的検討の結果、これら基礎的特性を裏付ける満足すべき成績が得られた。

まず、単純性の腎盂腎炎においては、全例に有効以上の臨床効果が得られ、複雑性尿路感染症に対しても、UTI 判定で 45 例中、著効 12 例、有効 23 例と高い有効率が示された。

複雑性尿路感染症において特筆すべきことは、比較的難治度が高いとされる UTI 第 6 群（複数菌感染・カテーテル非留置）でも 83 % (15/18) と高い有効率が得られたことである。

これは、今回の細菌学的効果 (Table 8) すなわち、グラム陽性菌に対する除菌率 87 % (13/15)、グラム陰性菌に対する除菌率 81 % (42/52) とグラム陽性・陰性菌双方に平均して高い除菌率を示したこと、特に分離頻度が高く、複数菌感染菌としても高率に分離される腸球菌属にも高い除菌率を示したことなどがその背景にあるものと考えられる。言い換えれば、本剤の構造的特性が細菌学的効果に反映し、更に臨床効果にも及んだものといえる。

また、本剤の安全性については、総投与症例 61 例中 1 例 (1.6 %) に発赤・水疱を認め、臨床検査値異常変動 (GOT, GPT 上昇など) を 9 例に認めたが、いずれも他のセフェム系抗生物質でも一般的にみられるもので、本剤に特異的なものは認められず、特別問題とな

るものではなかった。

以上から CZOP は、ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌並びに緑膿菌を含むグラム陰性菌に幅広く強い抗菌作用を有し、特に複雑性の尿路感染症からの分離頻度が高く従来のセフェム系抗生物質では効力の及ばなかった腸球菌にも有効などの優れた特長を有し、尿路感染症、性器感染症などの泌尿器科領域感染症全般に有用な薬剤と考えられた。

また今回、基礎的検討として UTI 基準による評価に広く使用されている dip slide 法による細菌数算定時における尿中抗菌薬の影響（いわゆる見かけ上の菌消失の問題）を検討する目的で、本剤投与後の尿中細菌の経日的推移を原尿 (CZOP 含有状態) と遠心洗浄処理尿 (CZOP 除去状態) について比較した結果、中等度感性菌 (MIC: 3.13~100 μ g/ml) では、投与初期 (1~3 日目) において原尿では検出できないが、処理尿では認められる場合がみられた。しかし、UTI 基準の判定日である 5 日目では、原尿と処理尿での成績はよく一致していた。

この結果から、遠心洗浄処理法を用いた検討でみた限りでは、dip slide 法を用いた場合、従来の方法で UTI 基準判定に用いて差し支えないものと考えられたが、今回基礎的検討から、遠心洗浄処理法で CZOP では 97 % が除去されるが、3 % は残存しているということになり、この残存抗菌薬が培養結果に影響を与えている可能性は否定出来ない。

尿中抗菌薬の培養成績に対する影響に関する問題については、今後更に、他の抗菌薬除去法での実験などにより、より多くの検討がなされるべきと考えられる。

文 献

- 1) Miyake A, Yosimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed -heterocyclic azolium cephalosporins IV. Synthesis and antibacterial activity of 7 β -[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2(Z)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. J Antibiot 45, 709-720. 1992
- 2) Iwahi T, Okonogi K, Yanazaki 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: 1358-1366, 1992
- 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, 他: UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408-441, 1986

Fundamental and clinical studies on cefozopran in the field of urology

Soichi Arakawa, Masuo Yamashita and Sadao Kamidono

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

Kuhei Hirooka

Department of Urology, Kansai Rosai Hospital

Hiroshi Yamazaki and Gaku Hamami

Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

Yoko Inaba and Keiichi Umezu

Department of Urology, Kobe National Hospital

Yasuyuki Okamoto and Noboru Itoh

Department of Urology, Kobe Shakai Hoken Central Hospital

Satoshi Maruyama and Nobuo Kataoka

Department of Urology, Nishiwaki Municipal Nishiwaki Hospital

Kaneyasu Kondo and Hiroshi Okada

Department of Urology, Miki Municipal Hospital

Satoshi Ohbe

Department of Urology, Akashi Municipal Hospital

Takahiro Iwamoto, Takao Sakuma, Masami Matsushita and Takayoshi Ogawa

Department of Urology, Hyogo Prefectural Kaibara Hospital

Masayuki Okamoto, Hirohiko Yasuno and Atsushi Itani

Department of Urology, Hyogo Prefectural Awaji Hospital

Toshihiko Mita

Mita & Terasoma Urological Clinic

Nobumasa Kataoka

School of Allied Medical Science, Kobe University

The clinical utility of the newly developed injectable cephem antibiotic cefozopran (CZOP) was evaluated in patients with urogenital infections, and using the dip slide method which is widely employed in the evaluation of antibiotics in urinary tract infections (UTI), the bacterial counts of unprocessed urine (containing CZOP) and processed, that is, centrifuged urine (CZOP-free) were obtained at various times so as to determine the effect of residual drug in the urine on bacterial counts. The results of this investigation may be summarized as follows.

1) Effect of Residual CZOP in the Urine on Bacterial Counts

CZOP was administered to 5 patients with complicated UTI in doses of 0.5 to 1g twice daily for 5 days. Urine was collected early in the morning everyday from first through the fifth day of treatment. The bacterial counts of urine specimens were obtained by the dip slide method, and clinical isolates were cultured to determine so-called "apparent eradication of bacteria" due to the effect of residual drug in the unprocessed

urine.

When isolates were highly sensitive to CZOP (MIC : 0.05 to 1.56 μ g/ml) , the test results were in good agreement between unprocessed and processed urine specimens. Bacteria were considered to have been eradicated in both urine specimens on day 1 of treatment. With moderately sensitive isolates (MIC : 3.13 to 100 μ g/ml) , there were cases where bacteria that were not detected in the unprocessed specimens in the early course of treatment (days 1 to 3) were present in the processed specimens.

However, the test results were in good agreement between unprocessed and processed urine specimens at day 5 of treatment, Which is the day of evaluation according to the drug effect evaluation criteria for UTI.

Based on the results of this study, it may be said that when bacteriological effects of antibiotics are to be evaluated, using dip slide cultures, urine specimens may be used without preprocessing (i. e., as usual) when evaluations are made at day of 5 of treatment in accordance with the drug effect evaluation criteria for UTI.

2) Clinical Results

CZOP was administered by intravenous drip infusion to 3 patients with acute uncomplicated pyelonephritis, 56 patients with complicated UTI, and 1 patient each with acute prostatitis and epididymitis, totaling 61 patients in all, in doses of 0.25 to 1g twice daily for 3 to 11days. According to the drug effect evaluation criteria for UTI the response was good or excellent in 3 patients with acute uncomplicated pyelonephritis, and the rate of effectiveness in patients with complicated UTI was 78 % (35/45) The response in 1 case of acute prostatitis was excellent.

The rate of bacterial eradication in the whole population was 83 % (59/71) The response in 1 case of epididymitis was fair as judged by the caring physician.

The adverse drug reactions consisted of flush and bulla in 1 case and abnormal laboratory tests such as elevated GOT and GPT in 9 cases.