Cefozopran の泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討

畠 和 宏・渡辺 豊彦・竹 中 皇・林 俊 秀 小野 憲昭・公文 裕巳・大森 弘之 岡山大学医学部泌尿器科学教室*

近藤捷嘉 岡山赤十字病院泌尿器科

難 波 克 一 岡山市民病院泌尿器科

赤 枝 輝 明 津山中央病院

赤 澤 信 幸" 尾道市民病院泌尿器科 ("現:岡山済生会病院泌尿器科)

> 片 山 泰 弘 玉野市民病院泌尿器科

Cefozopran の抗菌力ならびに尿路性器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 206 株に対する cefozopran の MIC を測定し、imipenem (IPM)、ceftazidime (CAZ)、latamoxef (LMOX) および cefoperazone (CPZ) と比較した。本剤の抗菌力は、IPM より 1 管程度劣っているものの全菌種でおしなべて高い抗菌力を示し、CAZ とほぼ同等、LMOX、CPZ に比し $1\sim 2$ 管程度優れていた。
- 2) 複雑性尿路感染症 59 例,急性前立腺炎 2 例を対象に,本剤を 1 回 250 mg,500 mg,1000 mg または 2000 mg(力価),1 日 1 回または 2 回,4~10 日間連続点滴静注し臨床的有用性を検討した。

UTI 薬効評価基準により評価可能であった複雑性尿路感染症 47 例の総合臨床効果は著効 10 例,有効 27 例,無効 10 例で,有効率は 78.7 %であった。細菌学的効果では 47 株中,消失 41 株,存続 6 株で消失率 87.2 %であった。急性前立腺炎で UTI 薬効評価基準により評価可能 2 例の総合臨床効果は有効 2 例であり,2 例ともに菌は陰性化した。自・他覚的副作用は 1 例も認めなかった。臨床検査値異常として GOT,GPT の上昇を 2 例,好酸球増多を 1 例,血清クレアチニンの上昇を 1 例に認めた。

以上の成績より、本剤の複雑性尿路感染症ならびに急性細菌性前立腺炎に対する有用性が示唆された。

Key words: cefozopran, 尿路感染症, 急性細菌性前立腺炎

Cefozopran は、武田薬品工業株式会社で開発された cephalosporin 系 β -lactam 剤で、グラム陽性菌および、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広くバランスのとれた抗菌スペクトルを示すい。今回我々は、cefozopran の抗菌力ならびに複雑性尿路感染症および急性前立腺炎における臨床上

の有用性について検討を行ったので報告する。

I. 抗 菌 カ

1. 対象および方法

標準株 3 株 (Escherichia coli 2 株, Proteus mirabilis 1 株) および最近の尿路感染症患者よりの分離

^{*〒700} 岡山市鹿田町 2-5-1

株206株(グラム陽性菌23株, グラム陰性菌183株) について cefozopran 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 10⁶cells/ml で測定した。また imipenem (IPM), 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

Staphylococcus epidermidis (10 株) では本剤の MIC は $0.39\sim50~\mu g/ml$ の間に分布し,MICso は $1.56~\mu g/ml$, MICso は $50~\mu g/ml$ と IPM には $4\sim5$ 管劣っているものの,CAZ,LMOX より $3\sim4$ 管,CPZ より $2\sim3$ 管優れた抗菌力を示した。

Enterococcus faecalis (13 株) では本剤の MIC は $0.025\sim50~\mu g/ml$ の間に分布し、MIC₅₀は $12.5~\mu g/ml$, MIC₅₀は $50~\mu g/ml$ で IPM とほぼ同等、CAZ、LMOX より $2\sim3$ 管、CPZ より $1\sim2$ 管程度優れた抗菌力を示した。

 $E.\ coli$ (30 株) では本剤の MIC は $0.10\sim12.5\ \mu g/$ ml の間に分布し、MIC $_{50}$ は $0.10\ \mu g/$ ml,MIC $_{90}$ は $6.25\ \mu g/$ ml で、IPM には $3\sim4$ 管劣るものの CAZ、CPZ より $2\sim3$ 管、LMOX より 4 管程度優れていた。

 $Klebsiella\ pneumoniae\ (20 株)$, $Klebsiella\ oxytoca$ (10 株) 共に本剤の MIC_{50} は $0.10\ \mu g/ml$, MIC_{90} は $1.56\ \mu g/ml$ と IPM とほぼ同等,他の対照薬剤に比し $2\sim 3$ 管優れた抗菌力を示した。

Enterobacter spp. $(20 \, \text{株})$ のうち、Enterobacter cloacae $(10 \, \text{ᡮ})$ に対する MIC_{50} は $0.39 \, \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $6.25 \, \mu\text{g/ml}$,Enterobacter aerogenes $(10 \, \text{ᡮ})$ に対する MIC_{50} は $0.10 \, \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $6.25 \, \mu\text{g/ml}$ と良好であり、IPM にはやや劣るものの CAZ、CPZ に比し $3 \sim 4$ 管優れ,LMOX とほぼ同等の抗菌力を示した。

Citrobacter freundii (15 株) では本剤の MIC は $0.05\sim12.5~\mu g/ml$ の間に分布し,MICsoは $0.20~\mu g/ml$, MIC9oは $3.13~\mu g/ml$ と,IPM より 1 管劣るものの,他の対照薬に比し $5\sim6$ 管程度優れた抗菌力を示した。

Proteus spp. については MIC₅₀は P. mirabilis (19 株), Proteus vulgaris (10 株) 共に $0.20~\mu g/ml$ となっており CAZ, LMOX より $1\sim 2$ 管劣るものの, IPM, CPZ よりは $2\sim 3$ 管優れた抗菌力を示した。

Morganella morganii (10 株) では本剤の MIC は $0.05\sim0.78~\mu g/ml$ の間に分布し、LMOX には $1\sim2$ 管劣るものの、CAZ、IPM より $2\sim3$ 管、CPZ より $4\sim5$ 管優れていた。

Serratia marcescens (20株) では、本剤の MIC は

 $0.20\sim50~\mu g/ml$ の間に分布していた。 MIC_{so} は $3.13~\mu g/ml$, MIC_{so} は $25~\mu g/ml$ と IPM,CAZには $2\sim3$ 管劣るものの CPZ,LMOX に比し $4\sim5$ 管優れた抗菌力を示した。

 $Pseudomonas\ aeruginosa$ (21 株) では本剤の MIC は $0.025\sim50\ \mu g/ml$ の間に分布していた。 MIC $_{50}$ は $6.25\ \mu g/ml$, MIC $_{90}$ は $25\ \mu g/ml$ と IPM より $2\sim3$ 管务るものの CAZ と同等,CPZ,LMOX より $2\sim3$ 管優れた抗菌力を示した。

Pseudomonas putida (8 株) では本剤のMICは $0.39\sim25~\mu g/ml$ の間に分布し、MICsoは $12.5~\mu g/ml$, MICsoは $25~\mu g/ml$ と IPM より 1 管, CAZ より 2 管劣っていたが CPZ, LMOX より $2\sim3$ 管優れた抗菌力を示した(Table 1)。

II. 臨 床 成 績

1. 対象および方法

対象は、平成元年6月より平成2年5月までの期間において岡山大学泌尿器科および関連施設に入院中で、臨床試験参加の同意が得られた複雑性尿路感染症患者59例(慢性複雑性腎盂腎炎14例,慢性複雑性膀胱炎34例,前立腺術後尿路感染症11例),急性細菌性前立腺炎2例であった。基礎疾患は、膀胱腫瘍15例,前立腺癌12例,前立腺肥大症10例,神経因性膀胱4例,膀胱結石2例,その他5例であった(Table 2)。

投与方法は、複雑性尿路感染症では、本剤 250 mg, 500 mg, 1000 mg または 2000 mg (力価)を生理食塩水 100 ml に溶解し 1 日 1 ~ 2 回(1 日 投与量 500 mg, 1000 mg, 2000 mg あるいは 4000 mg), 4 ~ 10 日間連続点滴静注した。急性前立腺炎の 2 例では 1 回 1000 mgを 1 日 1 回,1 日間および 1 日間投与した。臨床効果判定は主治医判定および UTI 薬効評価基準 (第 1 3 版) に準じて行ない,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 複雑性尿路感染症

主治医判定では著効 10 例, 有効 38 例, やや有効 4 例, 無効 7 例で有効率 81.4 % (48/59) であった。

UTI 薬効評価基準に準じて行なった総合臨床効果判定では著効 10 例, 有効 27 例, 無効 10 例で有効率 78.7 % (37/47) であった (Table 3)。投与量別効果では 1 日 500 mg 投与群では著効 1 例, 有効 8 例, 無効 1 例で有効率 90 %(9/10), 1000 mg 投与群では著効 4 例, 有効 5 例, 無効 7 例で有効率 56.3 %(9/16), 2000 mg 投与群では著効 4 例, 有効 13 例, 無効 2 例で有効率 89.5 %(17/19), また 4000 mg 群では著効 1 例, 有効 1 例となっていた。

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

Inoculum size: 10°CFU/ml

			Inoculum	size: 10°CFU/	ml
Test organis	sm	Antibiotic	MIC	(µg/ml)	
(No. of strain	ns)	Antibiotic	Range	MIC_{50}	MIC ₉₀
S. epidermidis	(10)	Cefozopran Ceftazidime Imipenem Cefoperazone Latamoxef	$\begin{array}{c} 0.39 \sim 50 \\ 3.13 \sim > 100 \\ 0.025 \sim 1.56 \\ 0.78 \sim 100 \\ 1.56 \sim > 100 \end{array}$	1.56 25 0.20 12.5 50	50 >100 0.78 50 >100
E. faecalis	(13)	Cefozopran Ceftazidime Imipenem Cefoperazone Latamoxef	$\begin{array}{c} 0.025 \sim 50 \\ 25 \sim > 100 \\ 0.78 \sim 100 \\ 0.78 \sim > 100 \\ > 100 \sim > 100 \end{array}$	12.5 >100 1.56 25 >100	50 >100 50 >100 >100
E. coli	(30)	Cefozopran Ceftazidime Imipenem Cefoperazone Latamoxef	$\begin{array}{c} 0.10 \sim 12.5 \\ 0.05 \sim 25 \\ 0.10 \sim 1.56 \\ 0.025 \sim 50 \\ 0.05 \sim > 100 \end{array}$	0.10 0.20 0.20 0.20 0.10	6.25 25 0.78 50 >100
K. pneumoniae	(20)	Cefozopran Ceftazidime Imipenem Cefoperazone Latamoxef	$\begin{array}{c} 0.025 \sim 12.5 \\ 0.05 \sim 100 \\ 0.20 \sim 3.13 \\ 0.05 \sim 50 \\ 0.05 \sim 100 \end{array}$	0.10 0.10 0.20 0.39 0.10	1.56 6.25 0.78 25 6.25
K. oxytoca	(10)	Cefozopran Ceftazidime Imipenem Cefoperazone Latamoxef	$\begin{array}{c} 0.05 \sim 1.56 \\ 0.05 \sim 3.13 \\ 0.20 \sim 0.78 \\ 0.10 \sim > 100 \\ 0.05 \sim 0.78 \end{array}$	0.10 0.10 0.20 0.39 0.20	1.56 0.78 0.78 1.56 0.20
E. cloacae	(10)	Cefozopran Ceftazidime Imipenem Cefoperazone Latamoxef	$\begin{array}{c} 0.10 \sim 6.25 \\ 0.20 \sim 50 \\ 0.20 \sim 0.78 \\ 0.20 \sim 100 \\ 0.05 \sim 50 \end{array}$	0.39 12.5 0.20 25 3.13	6.25 50 0.39 50 6.25
E. aerogenes	(10)	Cefozopran Ceftazidime Imipenem Cefoperazone Latamoxef	$\begin{array}{c} 0.10 \sim 12.5 \\ 0.10 \sim 50 \\ 0.10 \sim 1.56 \\ 0.20 \sim 50 \\ 0.05 \sim > 100 \end{array}$	0.10 0.20 0.78 0.78 0.10	6.25 25 1.56 25 6.25
C. freundii	(15)	Cefozopran Ceftazidime Imipenem Cefoperazone Latamoxef	$\begin{array}{c} 0.05 \sim 12.5 \\ 0.20 \sim 100 \\ 0.20 \sim 100 \\ 0.20 \sim 100 \\ 0.20 \sim > 100 \\ 0.05 \sim > 100 \end{array}$	0.20 6.25 0.39 12.5 3.13	3.13 100 1.56 100 >100
P. mirabilis	(19)	Cefozopran Ceftazidime Imipenem Cefoperazone Latamoxef	$\begin{array}{c} 0.05 \sim 0.78 \\ 0.025 \sim 0.39 \\ 0.20 \sim 6.25 \\ 0.20 \sim 50 \\ 0.05 \sim 3.13 \end{array}$	0.20 0.05 0.39 1.56 0.10	0.78 0.20 3.13 6.25 0.39
P. vulgaris	(10)	Cefozopran Ceftazidime Imipenem Cefoperazone Latamoxef	$0.05 \sim 3.13$ $0.05 \sim 1.56$ $0.39 \sim 3.13$ $0.39 \sim 6.25$ $0.025 \sim 0.39$	0.20 0.10 1.56 0.78 0.10	0.78 0.20 1.56 3.13 0.20
M. morganii	(10)	Cefozopran Ceftazidime Imipenem Cefoperazone Latamoxef	$0.05 \sim 0.78$ $0.05 \sim 3.13$ $0.39 \sim 3.13$ $0.39 \sim 12.5$ $0.05 \sim 0.10$	0.20 0.78 1.56 3.13 0.10	0.39 3.13 3.13 12.5 0.10

			moculum	1 3120 - 10 01 0	, IIII
Test organi	ism	Antibiotic	MI	C (µg/ml)	
(No. of stra	ins)	Antibiotic	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
S. marcescens	(20)	Cefozopran Ceftazidime Imipenem Cefoperazone Latamoxef	$0.20 \sim 50$ $0.20 \sim 25$ $0.10 \sim 6.25$ $3.13 \sim >100$ $0.20 \sim >100$	3.13 0.78 1.56 50 >100	25 3.13 3.13 >100 >100
P. aeruginosa	(21)	Cefozopran Ceftazidime Imipenem Cefoperazone Latamoxef	$0.025 \sim 50$ $0.025 \sim 25$ $0.78 \sim 3.13$ $1.56 \sim 100$ $3.13 \sim > 100$	6.25 6.25 1.56 50	25 25 3.13 100 >100
P. putida	(8)	Cefozopran Ceftazidime Imipenem Cefoperazone Latamoxef	$0.39 \sim 25$ $1.56 \sim 12.5$ $0.78 \sim 6.25$ $12.5 \sim > 100$ $6.25 \sim > 100$	12.5 6.25 3.13 >100 >100	25 12.5 6.25 >100 >100

Table 1-2. In vitro antibacterial activity of cefozopran against clinical isolates

Inoculum size: 10°CFU/ml

細菌尿に対する効果は陰性化34例(72.3%),菌交代7例(14.9%),不変6例(12.8%)であった。膿尿に対する効果は正常化13例(27.7%),改善6例(12.8%),不変28例(59.6%)であった(Table 3)。

UTI 疾患病態群別効果をみると,単数菌感染群 35 例では,著効 8 例,有効 20 例,無効 7 例で有効率 80.0 %,複数菌感染群 12 例では,著効 2 例,有効 7 例,無効 3 例で有効率 75.0 %であった。カテーテル留置症例では,19 症例中著効 2 例,有効 9 例,無効 8 例で有効率 57.9 %であった (Table 4)。

細菌学的効果では、本剤投与前に尿中より分離された 61 株中 55 株が消失し、除菌率は 90.2 %であった (Table 5)。グラム陽性菌では、S. aureus、E. faecalis、E. faecium がそれぞれ 1 株ずつ存続しており除菌率は 88.0 % (22/25)であった。グラム陰性菌に対する除菌率は 91.7 % (33/36)であり存続した株は S. marcescens 1 株、Alcaligenes spp. 2 株であった。存続した株の MIC は S. aureus、E. faecium ともに 100 μ g/ml 以上、S. marcescens 1 株は 0.39 μ g/ml であった。また投与後存続した Alcaligenes spp. の 2 株はそれぞれ 12.5 μ g/ml,100 μ g/ml 以上となっており、除菌された 2 株 (3.13 μ g/ml,50 μ g/ml)を含めて比較的高い MIC 値を示していた(Table 6)。

投与後出現菌としては、E. faecium が 4 株, P. ce-pacia, P alcaligenes, X. maltophilia, A. radiobacter, NF-GNR が各々 1 株ずつとなっていた (Table 7)。

② 細菌性前立腺炎

急性細菌性前立腺炎の2例には1回1000mg1日2回投与を5日間ならびに7日間行ない主治医判定では著効1例,有効1例,UTI薬効評価基準合致例では有効1例であった。

細菌学的効果では各症例の P aeruginosa, E coli が除菌されており各々の MIC は $3.13~\mu g/ml$, $0.025~\mu g/ml$ と本剤に感受性を示していた。

自・他覚的副作用は1例も認めなかった。臨床検査 値異常としてGOT, GPT の上昇を2例, 好酸球増多 を1例, 血清クレアチニンの上昇を1例に認めたが, いずれも軽度の一過性の上昇であった。

III. 考 察

Cefozopran は、新規セファロスポリン系 β ーラクタム剤である。本剤はセファロスポリナーゼに安定で P. aeruginosa を含むグラム陰性菌からグラム陽性菌までバランスのとれた抗菌力を有する 11 。

今回,我々の行なった尿路感染症分離株に対する抗菌力の検討でも全菌種において MIC の range が 50 μ g/ml を越えるものはなく対照薬と比べてもそのバランスの良さは特徴的である。 E. faecalis に対する MIC も IPM には劣るもののセフェム系の対照薬と比較すると最も優れていた。 S. epidermidis に対しても、 MIC $_{50}$ は 1.56 μ g/ml と優れた抗菌力を有しており、グラム陽性菌に対する本剤の有用性が示唆された。しかし、新薬シンポジウムの報告によれば、 MRSA に対しては他のセフェム系薬剤と同様耐性側に傾いている。 グラム陰性菌に関しても E. cloacae, C. freundii では IPM より優れた抗菌力を示し、また P. aeruginosa に

Remarks (Side effects)

s-Cr 1.2 → 1.6

(-)

(-)

(-)

(-)

(-) (-)

(-)

(-)

GOT *
31 ~ 44 ~ 42
GPT *
38 ~ 72 ~ 44

(-)

(-)

(-)

(-)

(-)

(-)

(-)

(-)

(-)

(-)

(-)

(-)

(-)

(-)

(-)

Table 2. Clinical summary of complicated UTI or acute prostatitis patients treated with cefozopran

_	Age	Diagnosis	Ī	Evalu	ation*			Age	Diagnosis		Evalu	ation*
No.	(yr)	Underlying	UTI group			Remarks (Side effects)	No.	(yr)	Underlying	UTI group	UTI	
	Sex	disease		011	Dr			Sex 78	disease		011	Dr
1	75 F	Bladder tumor	G – 1	Moderate	Good	(-)	32	M	Prostatic cancer	G-1	Moderate	Good
2	63 M	CCP Vesicoureteral stricture	G-3	Moderate	Excellent	(-)	33	64 M	CCC Prostatic cancer	G – 4	Excellent	Excellent
3	73 M	CCP Pyeloureteral stricture	G-3	Excellent	Good	(-)	34	72 M	CCC Neurogenic bladder	G-1	Poor	Good
4	76	Renal pelvic tumor CCP	G-1	Moderate	Good	(-)	35	69 M	CCC Urethral stricture	G-6	Moderate	Good
	M 75	Bladder cancer CCP	G-5		Good	GOT : 25 - 38 - 27	36	78 M	CCC BPH	G – 1	Excellent	Good
	M 62	Bladder cancer CCP				8 → 60 → 22	37	60 M	CCC BPH	G – 4	Excellent	Excellent
-6	M 68	Bladder cancer CCP	G-5		Good	(-)	38	79 M	CCC BPH post-op.	G-6	Moderate	Good
7	M	BPH CCC	G-1	Excellent	Fair	(-)	39	76 M	CCC BPH post-op.	G-6	Moderate	Good
8	58 M	Bladder tumor	G-4	Moderate	Fair	(-)	40	75	CCC	G-2	Moderate	Good
9	82 M	Prostatic cancer	G-4	Moderate	Good	(-)	41	M 68	BPH post-op.	G-6	Excellent	Excellent
10	65 M	CCC Bladder tumor	G-5	Poor	Poor	(-)	42	M 78	BPH post-op.	G=2	Moderate	Good
11	71 M	CCC Bladder tumor	G – 4	Moderate	Good	(-)	43	70	BPH post-op.		Moderate	Good
12	77 M	CCC BNC, Neurogenic bladder	G-4	Excellent	Excellent	(-)	_	M 79	BPH post-op.			
13	78 M	CCP Bladder cancer	G – 4	Moderate	Good	(-)	44	M	BPH post-op.	G-2	Moderate	Good
14	80 M	CCC Bladder cancer	G-4	Moderate	Good	(-)	45	69 M	CCC BPH post-op.	G-2	Poor	Poor
15	80 M	CCC Prostatic cancer	G-4	Poor	Poor	(-)	46	66 M	CCC BPH post-op.	G-2	Moderate	Good
16	86	CCC	G-1	Poor	Poor	(-)	47	78 M	CCC BPH post-op.	G-2	Moderate	Good
17	M 82	Bladder stone	G-1	Poor	Good	(-)	48	59 M	CCP Bladder tumor			Fair
18	M 86	Bladder stone CCC	G-1		Good	(-)	49	18 M	CCP Pyeloureteral stricture			Excellent
19	73	Neurogenic bladder		Moderate	Good	eosinophilia	50	63 M	CCP Bladder tumor			Good
20	F 76	BPH CCC				· ·	51	72 M	CCP Bladder tumor			Good
	M 76	BPH CCC		Moderate	Good	(-)	52	51	CCP			Poor
21	M	BPH	G-6	Excellent	Excellent	(-)	 53	M 81	Neurogenic bladder CCP			Poor
22	80 M	CCC Prostatic cancer	G-5	Moderate	Good	(-)		70	Prostatic cancer CCP	-		
23	72 M	CCC Prostatic cancer	G-4	Excellent	Good	(-)	54 ——	M 73	Prostatic cancer CCC	/		Good
24	78 M	CCC Prostatic cancer	G-5	Moderate	Good	(-)	55 ——	F	Fracture	4		Good
25	64 M	CCC Prostatic cancer	G – 4	Excellent	Good	(-)	56	81 M	Bladder stone Prostatic cancer			Good
26	85 M	CCC Prostatic cancer	G-5	Moderate	Excellent	(-)	57	78 M	CCC BPH			Good
27	65 M	CCC BPH	G-1	Poor	Excellent	(-)	58	74	CCC			Fair
28	78 M	CCC BPH	G-5	Moderate	Good	(-)	 59	72 M	Bladder tumor	//		Good
29	79 F	CCC Bladder cancer	 	Moderate	Good	(-)	60	74	BPH post-op.			Poor
30	82 M	CCC BPH	<u> </u>	Moderate	Good	(-)	61	M 23	BPH post-op. Acute prostatitis	//		Excellent
31	79	CCC	-	Moderate	Good	(-)	62	M 58	(-) Acute prostatitis	//	Moderate	
cc	F C:chre	Bladder tumor onic complicated cystitis						M	(-)	<u> </u>		sed by the UT

 $CCC: chronic \ complicated \ cystitis \quad CCP: chronic \ complicated \ pyelonephritis \quad BPH: benign \ prostatic \ hypertrophy$

 $\begin{tabular}{ll} $\tt UTI: Criteria proposed by the UTI Committee \\ \begin{tabular}{ll} $\tt Tr: Dr's evaluation \end{tabular}$

	Table 3. Overall clinical	Table 3. Overall clinical efficacy of cefozopran in complicated UTI	omplicated UTI	
Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	10	5	19	34(72.3%)
Decreased				(%)
Replaced	2	1	4	7(14.9%)
Unchanged	1		2	6(12.8%)
Effect on pyuria	13(27.7%)	6(12.8%)	28(59.6%)	47
Excellent		10(21.3%)	10000	
Moderate		27	Overall efficacy rate	icacy rate
Poor (including failure)		10	1) 14/10	5.1 /0)

Bacteriological response

Persisted*	9	
Eradicated	55 (90.2 %)	
Total no. of strains	61	

* regardless of bacterial count

Table 4. Overall clinical efficacy of cefozopran classified by the type of infection

	Group	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
	group 1 (indwelling catheter)	12 (25.5%)	2	5	5	7/12 (58.3)
	group 2 (post-prostatectomy)	8 (17.0%)		7	1	7/ 8
Monomicrobial infection	group 3 (upper UTI)	2 (4.3 %)	1	1		2/ 2
	group 4 (lower UTI)	13 (27.7%)	5	7	1	12/13 (92.3)
	sub total	35 (74.5%)	8	20	7	28/35 (80.0)
	group 5 (indwelling catheter)	7 (14.9%)		4	3	4/ 7
Polymicrobial infection	group 6 (no indwelling catheter)	5 (10.6%)	2	3		5/ 5
mection	sub total	12 (25.5%)	2	7	3	9/12 (75.0)
	Total	47 (100 %)	10	27	10	37/47 (78.7)

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Yes	19 (40.4%)	2	9	8	11/19 (57.9)
No	28 (59.6%)	8	18	2	26/28 (92.9)
Total	47 (100 %)	10	27	10	37/47 (78.7)

Table 5. Bacteriological response to cefozopran in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
S. aureus	4	3	1
S. epidermidis	6	6	
Staphylococcus spp.	4	4	
E. faecalis	8	7	1
E. faecium	3	2	1
sub total	25	22 (88.0%)	3
E. coli	5	5	
C. freundii	2	2	
K. pneumoniae	2	2	
E. cloacae	1	1	
E. aerogenes	1	1	
S. marcescens	3	2	1
Serratia sp.	1	1	
M. morganii	1	1	
P. rettgeri	3	3	
P. aeruginosa	9	9	
Pseudomonas sp.	1	1	
X. maltophilia	2	2	
Alcaligenes spp.	4	2	2
Flavobacterium sp.	1	1	
sub total	36	33 (91.7%)	3
Total	61	55 (90.2 %)	6

^{*}regardless of bacterial count

		i anie o.		Kelation between MIC and bacteriological response to cerozopran in complicated U 11	I MIC all	u pacteri	ological i	esponse 1	lo cerozol	oran in c	omplicate	ea 0.11				
Isolate					MIC	(m/gm)	lnoculu.	MIC $(\mu g/ml)$ Inoculum size 10^6 bacteria/ml	bacteria bacteria	/ml					Not	1.51.5
isolate	<0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	22	20	100	>100	done	I otai
S. aureus						1/1	1/1							1/2		3/4
S. epidermidis				1/1		2/2	1/1		1/1					1/1		9/9
Staphylococcus spp.					1/1		1/1	1/1	1/1							4/4
E. faecalis									1/1	4/4	2/2				0/1	8/2
E. faecium														2/3		2/3
sub total				1/1	1/1	3/3	3/3	1/1	3/3	4/4	2/2			4/6	0/1	22/25
E. coli		3/3	2/2													5/2
C. freundii				1/1					1/1							2/2
K. pneumoniae		1/1		1/1												2/2
E. cloacae										1/1						1/1
E. aerogenes							1/1									1/1
S. marcescens					0/1			1/1	1/1		-					2/3
Serratia sp.									-						1/1	1/1
M. morganii		-						1/1								1/1
P. rettgeri	1/1						1/1								1/1	3/3
P. aeruginosa					1/1	1/1		4/4	1/1	2/2						6/6
Pseudomonas sp.									1/1							1/1
X. maltophilia											1/1			1/1		2/2
Alcaligenes spp.								1/1		0/1		1/1		0/1		2/4
Flavobacterium sp.															1/1	1/1
sub total	1/1	4/4	2/2	2/2	1/2	1/1	2/2	1/7	4/4	3/4	1/1	1/1		1/2	3/3	33/36
Total	1/1	4/4	2/2	3/3	2/3	4/4	2/2	8/8	1/7	8/2	3/3	1/1		2/8	3/4	55/61

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 7. Strains* appearing after cefozopran treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
E. faecium	4
P. cepacia	1
P. alcaligenes	1
X. maltophilia	1
A. radiobacter	1
GNF-GNR	1
sub total	9
Candida, YLO	5
Total	14

No. of patients in whom strains appeared	12	(25.5 %)
Total no. of patients evaluated	47	(23.3 /0)

^{*}regardless of bacterial count

YLO: yeast like organisms

対しても IPM とほぼ同等の抗菌力を有していた。他のグラム陰性桿菌に対しても CAZ とほぼ同等で、CPZ, LMOX に比しおしなべて優れた抗菌力を示していた。

今回の臨床成績において除菌されなかった株の MIC をみると $0.39~\mu g/ml$ の S. marcescens 1 株を除き中等度~高度耐性株であり宿主側の要因に左右されにくいことが示唆された。実際にカテーテル留置感染症において 57.9~% 、複数菌感染症において 675.0~% と良好な有効率を示しており 6.5 、本剤がより複雑な病態を持つ尿路感染症に有用であることが示唆される。

また、当教室で検討した体内動態の成績のによれば、 Ccr 30 ml/min 以上の患者群において 1000 mg 投与後 24 時間の尿中回収率はほぼ 70 %となっている。本剤 が薬動力学的パラメーターからも腎排泄型の薬剤であ ることから、腎機能障害時にはそれに応じた投与設計が必要になると思われる⁶。正常腎機能患者においては、臨床成績と抗菌力から見ても1回1000 mg 1日2回投与が軽症~中等度の複雑性尿路感染症における至適投与量と考えられる。

自・他覚的副作用は1例も認めず、臨床検査値異常 としてGOT、GPTの上昇を2例、好酸球増多を1 例、血清クレアチニンの上昇を1例に認めたがいずれ も軽度であり重篤なものはなかった。

以上より、本剤は尿路性器感染症に対し有用な薬剤 であると考えられた。

文 献

- 第40回日本化学療法学会西日本支部総会,新薬シンポジウム。Cefozopran(CZOP, SCE-2787), 1992(岡山)
- 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 (改定)。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 34:409~441, 1986
- 4) 岸 幹雄, 水野全裕, 宮田和豊, 公文裕巳, 大森弘之, 近藤捷嘉, 近藤 淳, 難波克一, 片山泰弘, 赤枝輝明, 吉本 純, 友近健一, 金政泰弘:複雑性尿路感染症における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-4):852~865, 1985
- 5) 赤澤信幸,沖宗正明,宮田和豊,石戸則孝,公文裕 巳,松村陽右,大森弘之,近藤 淳,難波克一,白 神健志,片山泰弘,赤枝輝明:複雑性尿路感染症に おける Ceftazidime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31 (S-3):570~582,1983
- 6) 竹中 皇,渡辺豊彦,林 俊秀,畠 和宏,小野憲昭,公文裕巳,大森弘之:腎機能障害時における cefozopran 点滴静注時の薬物体内動態および投与設 計について。Chemotherapy 41 (S-4):147~153, 1993

Basic and clinical studies of cefozopran in the urological field

Kazuhiro Hata, Toyohiko Watanabe, Tadasu Takenaka, Toshihide Hayashi,
Noriaki Ono, Hiromi Kumon and Hiroyuki Ohmori
Department of Urology, Okayama University
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Katsuyoshi Kondo

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

Katsuichi Nanba

Department of Urology, Okayama City Hospital

Teruaki Akaeda

Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

Nobuyuki Akazawa #

Department of Urology, Onomichi City Hospital

* Present address: Department of Urology, Okayama Saiseikai Hospital

Yasuhiro Katayama

Department of Urology, Tamano City Hospital

We studied the antibacterial activity and clinical efficacy of cefozopran (CZOP), a new cephalosporin antibiotic, in the urological field.

1) Antibacterial activity: We measured MICs of CZOP against clinical isolates (206 strains of 14 species) from urinary tract infections, and compared them with those of imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), latamoxef, and cefoperazone.

In general, the antibacterial activities of CZOP were almost equal to those of CAZ but superior to those of other control cephems, and slightly inferior to those of IPM.

2) Clinical efficacy: According to the criteria of the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy rate was 78.7 % (37/47) for chronic complicated UTI.

Bacteriologically, 41 of 47 strains (87.2 %) were eradicated. As regards 2 cases of acute bacterial prostatitis, overall clinical efficacy was moderate and strains were eradicated in both cases.

3) Side effects: No clinical side effects were observed. Concerning laboratory findings, transient elevation of GOT and GPT were noted in two cases, eosinophilia in one case and a transient elevation of s-Cr in one case.