尿路感染症における cefozopran の基礎的・臨床的検討

北川 敏博・後藤 俊弘・山内 大司・小濱 康彦 児玉 光博・大井 好忠 鹿児島大学医学部泌尿器科学教室\*(主任:大井好忠教授)

牧 之 瀬 信 一国立指宿病院泌尿器科

川原 和也·江田 晋一·久保 博幸 鹿児島県立大島病院泌尿器科

島 田 剛・水間 良裕・生駒 道明 国立都城病院泌尿器科

> 川島 尚志·西田 盛男 今給黎総合病院泌尿器科

新たに開発された注射用セフェム系抗生物質である cefozopran (CZOP, 以下本剤) の臨床分離株に対する抗菌力と尿路・性器感染症に対する臨床効果および安全性を検討した。

尿路感染症患者由来の臨床分離株 11 菌種各 30 株に対する本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、ceftazidime(CAZ)、flomoxef(FMOX)、imipenem(IPM)、piperacillin(PIPC) および ofloxacin(OFLX)と比較した。グラム陽性球菌に対する本剤の抗菌力は、methicillin resistant Staphylococcus aureus(MRSA)に対しては IPM より劣ったが FMOX とほぼ同等で、coagulase-negative Staphylococci(CNS)に対しては IPM、FMOX に次ぐ抗菌力であった。Enterococcus faecalis には IPM、PIPC より数段階弱い抗菌力であったが、CAZ、FMOX は抗菌力を示さなかった。グラム陰性桿菌には良好な抗菌力を示し、特に、Escherichia coli、Citrobacter freundii、Klebsiella pneumoniae、Enterobacter cloacae、Proteus mirabilis には強い抗菌力を示した。Proteus vulgaris にも良好な抗菌力を示したが、CAZ、FMOX、IPM に比べるとやや劣っていた。Serratia marcescens、Pseudomonas aeruginosa に対しては CAZ と同程度の抗菌活性を示した。

複雑性尿路感染症 19 例に本剤 1 回 0.5 g または 1.0 g を 1 日 2 回 5 日間,急性前立腺炎 1 例には 1 回 1.0 g を 1 日 2 回 11 日間投与し,有効性と安全性を検討した。UTI 薬効評価基準に合致した複雑性尿路感染症 18 例の総合臨床効果は著効 7 例,有効 7 例,無効 4 例で,総合有効率は 77.8 %であった。急性前立腺炎の 1 例も主治医判定,UTI 薬効評価基準とも著効であった。全例に自他覚的副作用は認めず,臨床検査値の異常変動はトランスアミナーゼの軽度上昇と好酸球の軽度増多を各 1 例に認めたが,軽微であった。

Key words: cefozopran, MIC, 尿路感染症, 臨床的検討

Cefozopran (CZOP, 以下本剤) は武田薬品工業株式会社で新規に開発された注射用セフェム系抗生物質である。本剤の特徴として、従来の第三世代セフェム系抗生物質に比べグラム陽性球菌に対する抗菌力が強化されており、グラ

ム陽性菌からグラム陰性菌までバランスのとれた抗菌スペクトラムを有していること、 $\beta$ -lactamase に対して極めて安定で、 $\beta$ -lactamase 高度産生菌である Citrobacter freundii や Enterobacter cloacae に対しても既存のセフェム剤

<sup>•〒890</sup> 鹿児島市桜ケ丘 8-35-1

より強い抗菌力を有していること1,2)があげられる。

今回,我々は尿路感染症由来の臨床分離株に対する本剤の抗菌力を測定しceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX), imipenem (IPM), piperacillin (PIPC) および ofloxacin (OFLX) と比較検討し, さらに尿路性器感染症に対する有効性・安全性を検討したので報告する。

## I. 材料と方法

#### 1. 試験管内抗菌力

鹿児島大学泌尿器科で 1990 年から 1991 年に尿路感染症患者から分離された methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), coagulase-negative staphylococci (CNS), Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa の計 11 菌種各 30 株 (合計 330 株) に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、前述した対照薬剤 5 剤の MIC と比較検討した。

測定法は日本化学療法学会標準法30に従い平板希釈法で行った。Mueller-Hinton broth (Difco)を使用し37℃で一夜前培養した各菌株の菌液を10℃FU/mlに調整後に、Mueller-Hinton agar (Difco)で作製した各薬剤の平板希釈系列にマイクロプランター(佐久間製作所)で接種し、37℃・20時間培養後に判定した。

#### 2. 臨床的検討

1990 年 9 月から 1991 年 5 月までに鹿児島大学泌尿器科および関連 4 施設に入院した尿路・性器感染症患者で本剤による治療に同意の得られた 20 例を対象とし、本剤の臨床効果、安全性、有用性を検討した。対象症例の内訳は複雑性尿路感染症 19 例(男性 11 例、女性 8 例、平均 67.8 歳)と急性前立腺炎 1 例(54 歳)で、複雑性尿路感染症は複雑性膀胱炎 11 例、複雑性腎盂腎炎 8 例であった。

本剤を複雑性尿路感染症例に1回0.5gまたは1.0g,1日2回,5日間,急性前立腺炎例には1回1.0g,1日2回,11日間点滴静注し,主治医判定およびUTI薬効評価基準(第3版)4,同(第3版)追補いによる効果判定を行った。

#### II. 結果

### 1. 抗菌力

本剤および対照薬剤の各菌種に対する抗菌活性を Table 1 に示した。

MRSA 30 株に対する本剤の MIC $_{50}$ は 6.25  $\mu$ g/ml, MIC $_{90}$ は 100  $\mu$ g/ml で, IPM より劣ったが, FMOX と同等で CAZ より優れていた。

CNS 30 株中の 25 株 (83.3 %) が本剤 1.56 µg/ml

以下の濃度で発育を阻止された。本剤の抗菌力は IPM、FMOX に次ぎ、CAZ より優れていた。

E. faecalis に対する本剤の抗菌力は十分とは言えず、 $MIC_{50}$ が  $12.5~\mu g/ml$  で IPM、PIPC に劣ったが、セフェム系の対照薬剤 CAZ、FMOX はほとんど抗菌活性を示さなかった。

E.~coli に対しては本剤は極めて強い抗菌力をもち、 $0.20~\mu g/ml$  以下で 30~株すべての発育を阻止した。これは検討薬剤中 FMOX と並んで最も優れた成績であった。

C. freundii 30 株に対しては、本剤は 15 株(50.0%) の発育を  $0.10\,\mu g/ml$  以下の濃度で阻止し、良好な抗菌活性を示した。IPM よりは 1 段階弱かったが、CAZ、FMOX より数段階強い抗菌力を示した。CAZ、FMOX には MIC  $100\,\mu g/ml$  以上の株が  $20.0\,\%$ ずったた。たた、

K. pneumoniae 30 株に対する本剤の MIC<sub>50</sub>および MIC<sub>90</sub>はともに  $0.10 \mu g/ml$  以下で,CAZ,FMOX,IPM と同等以上の極めて強い抗菌力を示した。

 $E.\ cloacae$  に対しても、本剤は良好な抗菌力を示し、30 株中 24 株 (80.0 %) は  $0.20\ \mu g/ml$  以下で発育を阻止された。しかし、MIC が  $3.13\sim50.0\ \mu g/ml$  の株もあり、MIC $_{90}$  は  $6.25\ \mu g/ml$  であった。CAZ、FMOXでは MIC  $100\ \mu g/ml$  以上の耐性株が各 6 株 (20.0 %)、8 株 (26.7 %) 存在した。

S. marcescens に対しては本剤はやや抗菌力が弱く、 $MIC_{50}$ が  $12.5~\mu g/ml$ , $MIC_{90}$ は  $50~\mu g/ml$  で,30 株中 12 株(40.0 %)の MIC は  $50~\mu g/ml$  以上であった。 IPM が最も良好で,本剤は CAZ よりわずかに劣る成績であった。一方,FMOX,PIPC は十分な抗菌力を示さなかった。

P. mirabilis 30 株に対する本剤の MIC のピークは 0.20 μg/ml で, IPM より強い抗菌力を示したが, CAZ, OFLX よりは1段階弱く, FMOX と同等であった。

P. vulgaris 30 株に対する本剤の  $MIC_{50}$ は 0.39  $\mu g/ml$ ,  $MIC_{90}$ は 12.5  $\mu g/ml$  で,比較的良好な抗菌力であった。本菌種には OFLX が最も強い抗菌力を示した。

P. aeruginosa 30 株に対する本剤の MIC のピークは  $3.13 \, \mu g/ml$  で, 抗菌活性は IPM より  $1 \sim 2$  段階劣っていたが, CAZ とほぼ同程度であった。一方, FMOX には全株が MIC  $100 \, \mu g/ml$  以上であった。

### 2. 臨床成績

本剤の複雑性尿路感染症 19 例に対する治療成績を Table 2 に示した。主治医による臨床効果判定では著 効 8 例 (42.1 %), 有効 8 例 (42.1 %), やや有効 3 例

Table 1. Antibacterial activities of cefozopran and reference agents against urinary isolates

	Dr	MIC(µg/ml)*									
Organisms (number of isolates)	Drugs	Range	50 %	90 %							
methicillin-resistant Staphylococcus aureus (30)	Cefozopran Ceftazidime Flomoxef Imipenem Piperacillin Ofloxacin	$\begin{array}{c} 0.78 \sim 100 \\ 3.13 \sim > 100 \\ 0.39 \sim > 100 \\ \leq 0.10 \sim > 100 \\ 3.13 \sim > 100 \\ 0.39 \sim 50 \end{array}$	6.25 50 6.25 0.20 100 25	100 >100 100 50 >100 50							
coagulase-negative Staphylococci (30)	Cefozopran Ceftazidime Flomoxef Imipenem Piperacillin Ofloxacin	$\begin{array}{ccc} 0.39 \sim > 100 \\ 3.13 \sim & 50 \\ \leq 0.10 \sim & 100 \\ \leq 0.10 \sim & 100 \\ 0.78 \sim > 100 \\ 0.20 \sim & 50 \end{array}$	$\begin{array}{c} 1.56 \\ 6.25 \\ 0.20 \\ \leq 0.10 \\ 3.13 \\ 0.78 \end{array}$	3.13 12.5 3.13 6.25 50 25							
Enterococcus faecalis(30)	Cefozopran Ceftazidime Flomoxef Imipenem Piperacillin Ofloxacin	$\begin{array}{ccc} 6.25 \sim & 100 \\ 50 & \sim > 100 \\ 3.13 \sim > 100 \\ 0.39 \sim & 3.13 \\ 3.13 \sim & 12.5 \\ 0.78 \sim & 50 \end{array}$	12.5 > 100 100 1.56 3.13 3.13	50 >100 >100 3.13 6.25 25							
Escherichia coli(30)	Cefozopran Ceftazidime Flomoxef Imipenem Piperacillin Ofloxacin	$\begin{array}{lll} \leqq 0.10 \sim & 0.20 \\ \leqq 0.10 \sim & 0.39 \\ \leqq 0.10 \sim & 0.20 \\ \leqq 0.10 \sim & 0.39 \\ 0.78 \sim & 25 \\ \leqq 0.10 \sim & 0.78 \end{array}$	$\leq 0.10$ $\leq 0.10$ $\leq 0.10$ $\leq 0.10$ 1.56 $\leq 0.10$	$\leq 0.10$ $0.20$ $\leq 0.10$ $0.20$ $3.13$ $0.39$							
Citorbacter freundii(30)	Cefozopran Ceftazidime Flomoxef Imipenem Piperacillin Ofloxacin	$\begin{array}{l} \leq 0.10 \sim & 6.25 \\ \leq 0.10 \sim > 100 \\ \leq 0.10 \sim > 100 \\ \leq 0.10 \sim & 0.78 \\ 1.56 \sim > 100 \\ \leq 0.10 \sim & 100 \end{array}$	$\leq 0.10$ 0.39 0.78 0.20 25 0.78	1.56 100 >100 0.78 >100 6.25							
Klebsiela pneumoniae(30)	Cefozopran Ceftazidime Flomoxef Imipenem Piperacillin Ofloxacin	$\begin{array}{lll} \leq 0.10 \sim & 0.20 \\ \leq 0.10 \sim & 0.39 \\ \leq 0.10 \sim & 0.20 \\ \leq 0.10 \sim & 0.20 \\ \leq 0.10 \sim & 0.20 \\ 1.56 \sim > 100 \\ \leq 0.10 \sim & 0.78 \end{array}$	$\leq 0.10$ $\leq 0.10$ $\leq 0.10$ $\leq 0.10$ $\leq 0.10$ $\leq 0.10$ $\leq 0.25$	≤0.10 0.20 0.20 0.20 >100 0.39							
Enterobacter cloacae(30)	Cefozopran Ceftazidime Flomoxef Imipenem Piperacillin Ofloxacin	$\begin{array}{l} \leq 0.10 \sim 50 \\ \leq 0.10 \sim > 100 \\ \leq 0.10 \sim > 100 \\ \leq 0.10 \sim 6.25 \\ 1.56 \sim > 100 \\ \leq 0.10 \sim 50 \end{array}$	≤0.10 0.39 6.25 0.20 25 $≤0.10$	6.25 100 >100 1.56 >100 3.13							
Serratia marcescens(30)	Cefozopran Ceftazidime Flomoxef Imipenem Piperacillin Ofloxacin	$\begin{array}{l} \leq 0.10 \sim > 100 \\ 3.13 \sim > 100 \\ 0.20 \sim > 100 \end{array}$	12.5 3.13 >100 0.39 >100 12.5	50 50 >100 3.13 >100 >100							
Proteus mirabilis(30)	Cefozopran Ceftazidime Flomoxef Imipenem Piperacillin Ofloxacin	$\begin{array}{l} \leq 0.10 \sim & 3.13 \\ \leq 0.10 \sim & 0.78 \\ \leq 0.10 \sim & 0.78 \\ 0.20 \sim & 6.25 \\ 0.39 \sim > 100 \\ \leq 0.10 \sim & 1.56 \end{array}$	$\begin{array}{c} 0.20 \\ \leqq 0.10 \\ 0.20 \\ 1.56 \\ 0.78 \\ \leqq 0.10 \end{array}$	0.39 0.20 0.39 3.13 6.25 0.20							
Proteus vulgaris(30)	Cefozopran Ceftazidime Flomoxef Imipenem Piperacillin Ofloxacin	$\begin{array}{lll} \leq 0.10 \sim & 50 \\ \leq 0.10 \sim & 50 \\ \leq 0.10 \sim & 25 \\ 0.20 \sim & 6.25 \\ 0.39 \sim & 100 \\ \leq 0.10 \sim & 1.56 \end{array}$	$\begin{array}{c} 0.39 \\ \leq 0.10 \\ 0.20 \\ 0.78 \\ 12.5 \\ \leq 0.10 \end{array}$	12.5 1.56 3.13 3.13 25 0.39							
Pseudomonas aeruginosa(30)	Cefozopran Ceftazidime Flomoxef Imipenem Piperacillin Ofloxacin	$\begin{array}{ccc} 0.78 \sim & 50 \\ 0.39 \sim & 50 \\ 100 & \sim > 100 \\ 0.39 \sim & 6.25 \\ 3.13 \sim > 100 \\ 0.39 \sim > 100 \end{array}$	$\begin{array}{c} 3.13 \\ 1.56 \\ > 100 \\ 1.56 \\ 50 \\ 6.25 \end{array}$	12.5 12.5 >100 3.13 >100 >100							

<sup>\*</sup>MICs were determined with serial twofold dilutions of agents in Mueller-Hinton agar. Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 10° cfu/ml and incubated for 20 hrs at 37°C.

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

		Table 2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefozopran													
Di	4	Dii-	C 11 1	LITI	Treat				Bacteri	uria*		Evalua	ation**	Side	
Pt. No.		Diagnosis Underlying disease	Catheter (route)	group	Dose (gx/day)	Duration (days)	Symptoms*	Pyuria*	Species	Count	MIC	UTI	Dr.	effects	Remarks
1	61 M	CCP bladder tumor ileal conduit	_	G-3	1.0×2	5		+	S. marcescens	_107_	12.5	excellent	excellent		-
2	68 F	CCP urethral tumor ileal conduit	_	G-3	1.0×2	5		<u>+</u> ±	A. calcoaceticus YLO	$\frac{>10^7}{<10^3}$	3.13 NE	moderate	good		-
3	76 M	CCP vesical stone	+ urethra	G-1	1.0×2	5		+	P. rettgeri S. marcescens	10° 10°	$\frac{\leq 0.10}{100}$	moderate	good	_	
4	66 M	CCC neurogenic bladder	+ urethra	G-1	1.0×2	5		-	P. aeruginosa P.aeruginosa YLO	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	1.56 >100 NE	poor	fair	_	
5	80 F	CCC neurogenic bladder	+ urethra	G-1	0.5×2	5	-	#	E. coli P.aeruginosa	104	$\frac{\leq 0.10}{>100}$	moderate	good	_	
6	56 F	CCC ureterocele	-	G-4	1.0×2	5		#	P. aeruginosa P.aeruginosa	$\frac{10^7}{10^2}$		moderate	fair	_	
7	83 F	CCP neurogenic bladder vesicoureteral reflux	+ urethra		1.0×2	5	<del></del>		E. faecalis YLO	10 <sup>3</sup>	NE NE		good	-	
8	49 M	CCC neurogenic bladder diabetes mellitus	+ urethra	G-1	1.0×2	5		#_	C. freundii YLO	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	NE NE	poor	excellent	-	-
9	70 F	CCP bladder tumor ureterocutaneostomy	+ uretero- cutaneo- stomy	G-1	1.0×2	5	<del></del>	<u>#</u>	E. coli GNF-GNR	10 <sup>6</sup> 10 <sup>2</sup>	<u>≤0.10</u> >100	excellent	excellent	-	
10	57 F	rt. ureter stone	_	G-3	0.5×2	5	+	+	E. coli	107	<u>≤0.10</u>	excellent	excellent	-	
11	82 F	rt. hydronephrosis	-	G-3	0.5×2	5		_ <del>   </del> _	E. faecalis E. faecalis	10 <sup>7</sup> 10 <sup>5</sup>	NE >100	poor	good		GOT25 → 43 GPT21 → 43
12	82 M	CCC post-prostatectomy	-	G-2	0.5×2	5	+-	#	GNF-GNR -	_106_	25	moderate	good	-	
13	57 M	CCC vesical stone		G-4	1.0×2	5		<u>+</u>	E. coli	_107_	<u>≤0.10</u>	excellent	excellent	-	
14	76 M	CCC benign prostatic hyperplasia	-	G-4	1.0×2	5	<u>##</u>	<u>++</u> -	E. coli	_107_	0.20	excellent	excellent	-	
15	71 F	CCC vesicovaginal fistula		G-6	1.0×2	5	#	+	GNF-GNR CNS -	10 <sup>6</sup> 10 <sup>4</sup>	100 0.78	excellent	excellent	-	
16	79 <b>M</b>	CCC post-prostatectomy		G-2	1.0×2	5	#	#	E. faecalis E. faecalis	$\frac{10^6}{10^2}$	>100 >100	moderate	good	-	-
17	57 <b>M</b>	CCC benign prostatic hyperplasia		G-4	1.0×2	5	#		E. coli	_107_	<u>≤0.10</u>	excellent	excellent	_	-
18	53 M	CCP benign prostatic hyperplasia		G-3	1.0×2	5	_ <u>#</u> _	#	GNF-GNR -	_107	>100	moderate	good	_	-
19	66 M	CCP benign prostatic hyperplasia diabetes mellitus		G-3	0.5×2	5	# +	<u>±</u> +	E. faecalis GNF-GNR	107	12.5 >100	poor	fair		-

CCC: chronic complicated cystitis
CCP: chronic complicated pyelonephritis
NE: not examined
YLO: yeast-like organism
GNF-GNR: glucose-nonfermenting Gram-negative rods
CNS: coagulase-nagative staphylococci

before treatment after treatment

\*\*UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee Dr. : chief doctor's evaluation

Table 3.	Overall clinical efficac	of cefozopran in complicated UTI (0.5 or	1.0g×2/day 5 days treatment)
----------	--------------------------	--	------------------------------

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria		
Eliminated	7	1	2	10(55.6 %)		
Decreased			2	2(11.1%)		
Replaced	1	1	2	4(22.2%)		
Unchanged	2			2(11.1%)		
Efficacy on pyuria	10(55.6%)	2(11.1%)	6(33.3%)	patient total 18		
Exc	cellent	7(38.9%)				
Mo	derate	7(38.9%)	Overall effectiveness rate 14/18(77.8%)			
Poor (inclu	uding failure)	4(22.2%)				

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

	Group	No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
	Group 1 (Catheter indwelt)	5(27.8%)	1	2	2	60.0 %
	Group 2 (Post-prostatectomy)	2(11.1%)		2		100 %
Monomicrobial infection	Group 3 (Upper UTI)	6(33.3%)	2	2	2	66.6 %
micetion	Group 4 (Lower UTI)	4(22.2%)	3	1		100 %
	Sub total	17( 94.4 %)	6	7	4	76.5 %
	Group 5 (Catheter indwelt)	0( 0 %)				
Polymicrobial infection	Group 6 (No Catheter indwelt)	1( 5.6%)	1			100 %
	Sub total	1( 5.6%)	1			100 %
	Total	18(100 %)	7	7	4	77.8 %

Catheter indwelt	No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate		
Yes	5(27.8%)	1	2	2	60.0 %		
No	13(82.2%)	6	5	2	84.6 %		
Total	18(100 %)	7	7	4	77.8 %		

(15.8%), 無効はなく、有効率は84.2%であった。

UTI 薬効評価基準に合致した複雑性尿路感染症 18 例に対する臨床効果をまとめると,膿尿に対する効果 は正常化10例(55.6%), 改善2例(11.1%), 不変 6例(33.3%),細菌尿に対する効果が消失10例(55.6 %),減少2例(11.1%),菌交代4例(22.2%),不 変2例(11.1%)であり、総合臨床効果では著効7例 (38.9%), 有効7例(38.9%), 無効4例(22.2%) で,有効率 77.8 %であった(Table 3)。疾患病態群別 にみると、単数菌感染群 17 例では著効 6 例、有効 7 例,無効4例で有効率76.5%,複数菌感染の1例は著 効であった。カテーテル留置の有無で分けると、カテ ーテル留置群5例では著効1例,有効2例,無効2例 で有効率 60.0%, 非留置群 13 例では著効 6 例, 有効 5例,無効2例で有効率 84.6 %であった(Table 4)。 細菌学的効果は Table 5 に示したが,投与前に分離さ れた19株中15株 (78.9%) が本剤投与後消失した。 存続したものは E. faecalis 3 株中 2 株と P. aeruginosa 2 株中 2 株であった。存続した菌株に対する本剤の MIC をみると,E. faecalis の 1 株は  $100~\mu g/ml$  であり,他の 1 株は MIC が測定されていなかった。P. aeruginosa では 1 株は MIC が  $1.56~\mu g/ml$  であったが除菌されず,他の 1 株は  $50~\mu g/ml$  であった。本剤投与後の出現菌としては,8 例から S. marcescens,P. aeruginosa 各 1 株,glucose-nonfermenting Gram-negative rods (GNF-GNR) 2 株,yeast-like organism (YLO) 4 株の計 8 株が分離された。

急性前立腺炎の1例の成績はTable 6に示した。主 治医判定,UTI薬効評価基準による判定ともに著効 で,本剤投与前に分離された E. coli は消失した。

本剤を投与した 20 例において自他覚的副作用は認めなかった。投与前後での臨床検査値の異常変動として, $GOT \cdot GPT$  上昇( $GOT \cdot 25 \rightarrow 43$  Ka. U, $GPT \cdot 21 \rightarrow 43$  Ka. U) 1 例と好酸球数増加( $0.7\% \rightarrow 6.3\%$ )

Table 5. Bacteriological response to cefozopran in complicated UTI

Isolates	Number of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Strains appearing after treatment*
CNS	1	1 (100 %)		
E. faecalis	3	1 ( 33.3 %)	2	
E. coli	6	6 (100 %)		
C. freundii	1	1 (100 %)		
P. rettgeri	1	1 (100 %)		
S. marcescens	1	1 (100 %)		1
P. aeruginosa	2		2	1
A. calcoaceticus	1	1 (100 %)		
GNF-GNR	3	3 (100 %)		2
YLO				4
Total	19	15 ( 78.9 %)	4	8

CNS: coagulase-negative staphylococci

\*regardless of bacterial count

GNF-GNR: glucose-nonfermenting Gram-negative rods

YLO: yeast-like organism

Table 6. Clinical summary of acute prostatitis patient treated with cefozopran

D4			tment		Dain		WE							acteria*			Evalua	tion**	6:1-	
Pt. No.		Dose (gx/day)	Duration (days)	Fever*	Pain on micturition*	VB1	VB2	EPS	VB3	VB1	VB2	EPS	VB3	Species	Count (CFU/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.	Side effects	Remarks
1	54	1.0×2	11	#	-#	_	#	_	_	_	010	_	0	E. coli		NE_	excellent	excellent		eosino- philia (0.7 %→ 6.3 %)

NE: not examined

before treatment

\*\*UTI: criteria proposed by the Japanese UTI committee Dr.: chief doctor's evaluation

after treatment Dr.: chief doctor's e

1例があり、本剤と関係あるかもしれないと判定した。 しかし、いずれも軽度の変動であり、これらを、日本 化学療法学会副作用判定基準検討委員会が発表した判 定基準(案)のに沿って判定すると、いずれも臨床検査 値異常の範囲には入らなかった。

## III. 考 察

セフェム系抗生物質はその優れた選択毒性から極め て安全性の高い化学療法剤として, 各種抗生物質のな かで今日最も広く使用されている。注射用セフェム系 抗生物質 (CEPs) の開発の歴史をふりかえると, 1966 年にいわゆる第一世代 CEPs が本邦に導入され, 1970 年代に入ると、 $\beta$ -lactamase に対してより安定な第二 世代 CEPs が登場し、広く臨床で用いられるようにな った。しかし、一方ではブドウ糖非発酵グラム陰性桿 菌群が分離される頻度が増加し、緑膿菌やセラチアに よる日和見感染や院内感染が問題になってきた。これ に対し、1980年代以降グラム陰性桿菌への抗菌力を増 強した第三世代 CEPs が開発されてきた"が、ブドウ 球菌、腸球菌などのグラム陽性球菌に対する抗菌力は むしろ減弱した8)9)。緑膿菌やセラチアによる難治性感 染症に対しても有効な薬剤として第三世代 CEPs が広 範囲に普及したことに伴い, 最近ではグラム陽性球菌

による感染症が大きな問題になってきた。当科におけ る UTI 分離菌の年次変遷でも,近年グラム陽性球菌の 分離頻度の増加がみられる。特に入院患者においてそ の傾向が強く, 1982年にはブドウ球菌と腸球菌を合せ て 37.1%であったが, 1991年には両者で 55.7%に増 加してきた10)。このように抗生物質開発の動向と感染 症の起炎菌の変遷は互いに関連しあっているが、今日 感染症の分野で大きな問題になっている MRSA 蔓延 の原因の1つとしても、このような CEPs の繁用の影 響が考えられているい。その後,グラム陽性球菌に対す る 抗 菌 力 を 改 善 し た CEPs と し て cefuzonam (CZON) 12), flomoxef (FMOX) 13)が登場し、現在臨 床応用されているが、緑膿菌やセラチアに対する抗菌 力はやや弱い。さらに、より広範囲でバランスのとれ た抗菌スペクトラムを目指して cefpirome (CPR) 19, cefepime (CFPM) 15)が最近開発された。

本剤も、グラム陰性桿菌に対する抗菌力を維持したままでグラム陽性球菌に対する抗菌力を改善する目的で開発されたセフェム剤であり、β-lactamase に対して極めて安定であることも特徴である<sup>1),2)</sup>。本剤の抗菌力に関する今回の成績を対照薬剤中の 2 つのセフェム系注射薬(CAZ、FMOX)との比較でまとめてみる

と、MRSA、CNS に対しては CAZ を凌ぎ FMOX とほぼ同程度、E. faecalis には必ずしも十分ではないものの両者よりも強い抗菌力を示した。グラム陰性桿菌では C. freundii、E. cloacae には両剤より数段階強い抗菌力をもち、他のグラム陰性桿菌にもほぼ CAZ と同等レベルの抗菌力であると言える。

臨床的検討では,UTI 薬効評価基準に合致した 18 例の複雑性尿路感染症に対する臨床成績は,有効率 77.8 %,菌消失率 78.9 %の良好な成績であった。E. faecalis 2 株と P. aeruginosa 2 株は除菌されなかったが,全国 64 施設における泌尿器科領域一般臨床試験 の集計結果では,E. faecalis および P. aeruginosa の菌消失率はそれぞれ 86.0 %,80.6 %と報告されてお  $9^{2}$ ,良好な成績であった。

本剤を投与した20例では自他覚的副作用は認められず、臨床検査値異常が2例でみられたが、いずれも軽度で、本剤は安全性の高い薬剤と思われた。

#### IV. 結 語

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 cefozopran について基礎的・臨床的に検討した。本剤はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌まで広く良好な抗菌スペクトラムをもち、また安全性も高く、有用性が期待される薬剤と考えられた。

# 文 献

- Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A, Imai A: In vitro and in vivo activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. Antimicrob Agents Chemother 36: 1358 ~1366, 1992
- 原 耕平,守殿貞夫: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 (SCE-2787)。岡山, 1992
- 日本化学療法学会:最小発育阻止濃度 (MIC) 測定 法再改定について。Chemotherapy 29:76~79, 1981
- 4) UTI 研究会(代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準

- (第 3 版)。Chemotherapy 34:408~411, 1986
- 5) UTI 研究会(代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)追補。Chemotherapy 39:894~932, 1991
- 6) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会:抗菌薬による治験症例における副作用・臨床検査値異常の判定基準(案)。Chemotherapy 39:687~689, 1991
- 7) 大井好忠:新しい UTI 抗菌・抗生剤開発の動向。日本臨床 44:2582~2588,1986
- 8) 川畠尚志,大井好忠,小畠道夫,後藤俊弘,長沼弘三郎,岡元健一郎:尿路感染症における Cefoperazone の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 28(S-6):768~778,1980
- 9) 後藤俊弘, 他 (4 施設): 尿路感染症における Ceftazidime の 基礎 的・臨 床 的 検 討。 Chemotherapy 31(S-3): 614~632, 1983
- 10) 後藤俊弘,江田晋一,北川敏博,川原元司,大井好 忠:尿路感染症分離グラム陽性球菌の薬剤感受性。 第40回日本化学療法学会西日本支部総会講演抄録, 64,1992
- 11) 横田 健:メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球 菌(MRSA)。医学のあゆみ,131,951~956,1984
- 12) 後藤俊弘,島田 剛,川畠尚志,坂本日朗,大井好 忠,永田進一,簗瀬一郎,花房明憲,川原和也:尿 路感染症に対する L-105 の基礎的・臨床的検討。 Chemotherapy 34(S-3):535~542, 1986
- 13) 後藤俊弘,島田 剛,川原元司,川島尚志,坂本日 朗,大井好忠,加治木邦彦,阿世知節夫:尿路感染 症における 6315-S (Flomoxef) の基礎的・臨床的検 討。Chemotherapy 35(S-1):1130~1137, 1987
- 14) 川原元司,後藤俊弘,川原和也,牧之瀬信一,水間 良裕,小濱康彦,山内大司,坂本日朗,大井好忠: 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
- 15) 川原元司、後藤俊弘、川原和也、牧之瀬信一、水間 良裕、小濱康彦、山内大司、坂本日朗、大井好忠: 尿路感染症における Cefepime の基礎的・臨床的検 討。Chemotherapy 39(S-2): 259~264, 1991

Antimicrobial activities and clinical study of cefozopran in urinary tract infections

Toshihiro Kitagawa, Toshihiro Goto, Daishi Yamauchi, Yasuhiko Obama, Mitsuhiro Kodama, Yoshitada Ohi Department of Urology (Director: Prof. Y. Ohi), Faculty of Medicine, Kagoshima University

Shinichi Makinose

Division of Urology, National Ibusuki Hospital
Kazuya Kawahara, Shinichi Eta, Hiroyuki Kubo
Division of Urology, Kagoshima Prefectural Oshima Hospital
Takeshi Shimada, Yoshihiro Mizuma, Michiaki Ikoma
Division of Urology, National Miyakonojo Hospital
Takashi Kawabata and Morio Nishida
Division of Urology, Imakyure Hospital

We studied the antimicrobial activities and clinical efficacy of cefozopran (CZOP), a new parenteral cephem developed in Japan.

The antimicrobial activities of CZOP against 330 strains isolated from patients with urinary tract infection (UTI) were measured by the agar dilution method at an inoculum size of 106 CFU/ml and compared with those of ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX), imipenem (IPM), piperacillin (PIPC) and ofloxacin (OFLX). The antimicrobial activities of CZOP were less than IPM but almost equal to FMOX against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), next to IPM and FMOX against coagulase-negative staphylococci. Though CAZ and FMOX were not active against *Enterococcus faecalis*, CZOP showed some activity. CZOP was highly active against *Escherichia coli*, *Citrobacter fruendii*, *Klebsiela pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* and *Proteus mirabilis*, moderately active against *Proteus vulgaris*. The antimicrobial activities of CZOP against *Serratia marcescens* and *Psuedomonas aeruginosa* was less than IPM but comparable to CAZ.

CZOP was given to 19 patients with complicated UTIs by drip infusion at a dose of 1.0 or 2.0 g per day for five days. The overall clinical efficacy of 19 complicated UTI patients evaluated by doctors was 84.2%, and that of 18 patients with complicated UTI according to the criteria proposed by the Japanese UTI committee was 77.8%. CZOP was also given to one case of acute prostatitis, and the response was evaluated excellent both by a doctor and according to the criteria proposed by the Japanese UTI committee. Adverse reaction was not noticed. Slight elevation of GOT and GPT, and eosinophilia were observed in each one case.