

尿路感染症に対する cefozopran の臨床的検討

押 正 也・阿曾 佳郎

東京大学医学部泌尿器科学教室*

西村 洋司・富永 登志・狩野 宗英

三井記念病院泌尿器科

岸 洋 一

東京都立豊島病院泌尿器科

河村 毅・富田 京一・藤城 徹幸

同愛記念病院泌尿器科

尿路・性器感染症 23 例に対し cefozopran を投与し、その臨床効果および副作用について検討した。

複雑性尿路感染症 18 例での有効率は 62.5 % であり、そのうち UTI 薬効評価基準に合致した 10 例の有効率は 90.0 % であった。その他急性単純性腎盂腎炎 2 例、急性前立腺炎 2 例および副睪丸炎 1 例はすべて著効であった。

自他覚的副作用は 1 例も認められなかった。臨床検査値の異常変動は軽度の GPT 上昇 1 例、好塩基球増多 1 例の計 2 例に認められた。

本剤は、尿路・性器感染症に対して有用な薬剤であると思われた。

Key Words: cefozopran, 尿路・性器感染症

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社で合成された新規の cephem 系抗生物質で 3 位側鎖に imidazopyridinium 基を導入することで、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く強い抗菌スペクトルを有し、また β -lactamase に対して安定であることから、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た薬剤である¹⁻³⁾。

また、臨床第 I 相試験においてヒトでの体内動態が検討されており、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、尿中に大部分が排泄されることが確認されている⁴⁾。

そこで、今回われわれは CZOP を複雑性尿路感染症、急性単純性腎盂腎炎、急性前立腺炎および副睪丸炎の患者に投与し、その臨床効果ならびに副作用について検討した。

1989 年 9 月から 1991 年 3 月までに、東京大学医学部附属病院泌尿器科ならびにその関連病院泌尿器科に入院した尿路・性器感染症患者で、本治験へ参加の同意の得られた患者を対象とした。投与症例は男性 13 例、女性 10 例の計 23 例で、年齢は 34 歳から 77 歳(平

均 55.5 歳)であった。感染症の内訳は、急性単純性腎盂腎炎 2 例、慢性複雑性膀胱炎 7 例、慢性複雑性腎盂腎炎 11 例、急性前立腺炎 2 例、副睪丸炎 1 例であった。慢性複雑性尿路感染症の基礎疾患としては、腎結石 10 例、膀胱癌 3 例、尿管結石 2 例、前立腺肥大症 2 例、腎盂尿管移行部狭窄症、膀胱尿管逆流症、前立腺癌各 1 例であった。本剤の投与方法は慢性複雑性尿路感染症には 1 回 0.5 g または 1 g を 1 日 2 回点滴静注し、5 日間投与が 15 例、6 日間投与が 2 例、4 日間投与が 1 例であった。急性単純性腎盂腎炎には 1 回 0.5 g を 1 日 2 回、6 日間投与、急性前立腺炎には 1 回 0.5 g または 1 g を 1 日 2 回、5 ないし 7 日間投与、副睪丸炎には 1 回 0.5 g を 1 日 2 回、6 日間投与した。効果判定は主治医判定と UTI 薬効評価基準(第 3 版)⁵⁾同(第 3 版)追補⁶⁾に準じて行った。副作用に関しては、投与開始から終了まで自他覚的副作用の有無を観察した。また、投与前後には臨床検査として、血液一般、肝機能、腎機能、等の各種臨床検査を実施し、異常変動の有無を検討した。

対象症例の臨床成績を Table 1 に示した。急性単純

*〒 113 東京都文京区本郷 7-3-1

性腎盂腎炎の2例は、本剤投与により解熱、細菌尿の陰性化が認められ、主治医判定ではともに著効であった。急性前立腺炎の2例は、解熱、排尿痛の消失、膿尿、細菌尿の消失が認められ主治医判定、UTI判定ともに著効であった。副睾丸炎の1例は、解熱、細菌尿の陰性化、膿尿の改善が認められ著効であった。複雑性尿路感染症18例の主治医判定による成績は、著効3例、有効7例、やや有効4例、無効2例、判定不能2例で有効率は62.5%であった。

UTI薬効評価基準に合致した10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 2に示した。本剤の投与により膿尿は正常化2例(20%)、改善3例、不変5例であり、細菌尿は陰性化6例(60%)、減少1例、菌交代3例であった。総合臨床効果は著効1例、有効8例、無効1例で総合有効率は90.0%であった。病態群別にみると、単独菌感染症7例はすべてカテーテル非留置例であり、有効6例、無効1例であった。一方、複数菌感染症3例は1例がカテーテル留置例であったが、著効1例、有効2例と3例すべて有効以上であった(Table 3)。

細菌学的効果をTable 4に示した。本剤投与前に尿中より分離された起炎菌は、*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*)、*Escherichia coli* (*E. coli*)、および *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) がそれぞれ3株、*Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) が2株、*Staphylococcus sp.*、*Streptococcus sp.*、*Klebsiella sp.*、*Serratia marcescens* (*S. marcescens*) がそれぞれ1株の計15株であった。このうち消失しなかった株は、*E. faecalis* の3株中1株で消失率は93.3%であった。投与後出現菌は *Corynebacterium sp.*、*Alcaligenes xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*)、*Candida albicans* (*C. albicans*) の3株であった。

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 5に示した。MICは0.2 μg/ml未滿から25 μg/mlに分布しており、12.5 μg/ml以下の株ではすべての細菌が消失した。

本剤が投与された23例において自覚的副作用は1例も認められなかった。臨床検査値の異常変動はGPT上昇(36→47)1例、好塩基球増多(0→4)1例の計2例に認められたが、いずれの変動も極めて軽度であり、本剤投与終了後速やかに正常化しているため、特に問題とはならないと考えられた(Table 1)。

以上より、本剤は *in vitro* での成績^{2,3)}を反映した強い抗菌力と優れた臨床効果を示しており、尿路・生殖器感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

Table 1-1. Clinical summary uncomplicated UTI cases treated with cefozopran

Case No.	Age (y) and Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect	Remarks
			Dose (g×/day)	Duration (days)	Total dose (g)			Species	Count	UTI	Dr.		
1	34 F	AUP	0.5×2	6	5	++ —	# —	<i>E. coli</i> (—)	10 ⁷ 0	Excellent	Dr.	(—)	(—)
2	38 F	AUP	0.5×2	6	5	— —	— —	<i>E. coli</i> (—)	>10 ⁵ 0	Excellent	Excellent	(—)	(—)

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis
* Before treatment / After treatment
** UTI : criteria proposed by the UTI Committee
* : Dr.'s evaluation

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

Case No.	Age (y) and Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter (route)	UTI group	Treatment			pyuria	Bacteriuria*		Evaluation**		Remarks
					Dose (g×/day)	Duration (days)	Total dose (g)		Species	Count	UTI	Dr.	
3	59 M	CCP Nephrolithiasis Ureterolithiasis	-	G-6	0.5×2	5	5	## ±	<i>S. haemolyticus</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁴ 0	Moderate	Excellent	(-)
4	35 M	CCP Nephrolithiasis Ureteropelvic junction stricture	-	G-3	1×2	5	10	++ +	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁷ 0	Moderate	Fair	(-) S-GPT 36→47→33
5	37 M	CCP Nephrolithiasis	-		1×2	5	10	++ ++	<i>E. faecalis</i> GPC <i>E. faecalis</i> GPC	## ++		Poor	(-)
6	71 F	CCP Vesicoureteral reflux	+ WJ stent	G-5	0.5×2	4	4	## ±	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>K. oxyloca</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁵ 10 ³	Moderate	Excellent	(-) Baso 0→4→0
7	50 F	CCP Nephrolithiasis	-		1×2	5	10	++ ±	<i>E. coli</i> YLO YLO	10 ³ 10 ⁵		Fair	(-)
8	40 F	CCP Nephrolithiasis	-	G-3	0.5×2	5	5	## ++	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁵ 0	Moderate	Good	(-)
9	48 F	CCP Nephrolithiasis	-	G-6	1×2	5	10	++ -	<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> (-)	10 ⁸ 0	Excellent	Excellent	(-)
10	65 F	CCP Nephrolithiasis	-	G-3	1×2	5	10	++ ++	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁸ 10 ²	Moderate	Good	(-)

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis * Before treatment * UTI : criteria proposed by the UTI Committee
 ** Dr. : Dr's evaluation

Table 1-2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefozopran (continued)

Case No.	Age (y) and Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter (route)	UTI group	Treatment			pyuria	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effect	Remarks
					Dose (g × /day)	Duration (days)	Total dose (g)		Species	Count	UTI	Dr.		
11	62 F	CCP Nephrolithiasis	—		1 × 2	5	10	+	(-) (-)	0 0		Fair	(-)	(-)
12	44 F	CCP Nephrolithiasis	—		0.5 × 2	5	5	++ ++	(-) (-)	0 0		Good	(-)	(-)
13	67 F	CCP Ureterolithiasis	—	G-3	0.5 × 2	5	5	++ ++	<i>E. faecalis</i> (-)	10 ⁵ 0	Moderate	Good	(-)	(-)
14	54 M	CCC Bladder tumor	—		1 × 2	5	10	± ±	(-) (-)	0 0		Unknown	(-)	(-)
15	70 M	CCC BPH	+ Urethra		1 × 2	5	10	++ ++	YLO YLO	10 ⁶ 10 ³		Poor	(-)	(-)
16	77 M	CCC Bladder tumor	—		1 × 2	5	10	++ ++	(-) (-)	0 0		Fair	(-)	(-)
17	40 F	CCC Nephrolithiasis	—		0.5 × 2	5	5					Unknown	(-)	(-)
18	77 M	CCC Bladder tumor	—	G-4	0.5 × 2	5	5	+ -	<i>E. coli</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	10 ⁵ 10 ⁵	Moderate	Good	(-)	(-)
19	64 M	CCC BPH	—	G-4	0.5 × 2	6	5	++ -	<i>S. marcescens</i> (-)	>10 ⁵ 0	Moderate	Good	(-)	(-)
20	76 M	CCC Prostatic cancer	—	G-4	0.5 × 2	6	5	++ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. xylosoxidans</i>	>10 ⁵ 10 ³	Poor	Good	(-)	(-)

CCP : chronic complicated pyelonephritis

CCC : chronic complicated cystitis

BPH : benign prostatic hypertrophy

* Before treatment

* After treatment

UTI : criteria proposed by the UTI Committee

** Dr. : Dr's evaluation

Table 1-3. Clinical summary of acute prostatitis cases treated with cefozopran

Case No.	Age (y) and Sex	Treatment			Fever*	Pain on micturition*	WBC*				Bacteriuria*				Evaluation**		Side effect	Remarks
		Dose (g × /day)	Route	Duration (days)			VB ₁	VB ₂	EPS	VB ₃	VB ₁	VB ₂	VB ₃	Species	Count	UTI		
21	59 M	1 × 2	D. I.	5	## —	+	—	—	—	—	○	○	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ 0	Excellent	Excellent	(-)	(-)
22	61 M	0.5 × 2	D. I.	7	## —	+	—	—	+	—	—	—	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ 0	Excellent	Excellent	(-)	(-)

* Before treatment
* After treatment
** UTI : criteria proposed by the UTI Committee
** Dr. : Dr's evaluation

Table 1-4. Clinical summary of epididymitis treated with cefozopran

Case No.	Age (y) and Sex	Treatment			Fever*	Clinical signs			Bacteriuria*		Side effect	Remarks		
		Dose (g × /day)	Duration (days)	Total dose (g)		Pyuria*	Species	Count	Epididymis*				UTI	Dr.
									Pain	Swelling				
23	49 M	0.5 × 2	6	5	## —	—	—	—	## —	<i>E. coli</i> (-)	>10 ⁵ 0	Excellent	(-)	(-)

* Before treatment
* After treatment
** UTI : criteria proposed by the UTI Committee
** Dr. : Dr's evaluation

Table 2. Overall clinical efficacy of ceftazidime in complicated UTI

(0.5 g or 1 g×2/day)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect bacteriuria
Eliminated	1	2	3	6 (60 %)
Decreased			1	1 (10 %)
Replaced	1	1	1	3 (30 %)
Unchanged				0 ()
Effect on pyuria	2 (20 %)	3 (30 %)	5 (50 %)	Patient total
				10
Excellent	1 (10 %)		Overall efficacy rate 9/10 (90 %)	
Moderate	8 (80 %)			
Poor (including failure)	1 (10 %)			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
15	14 (93 %)	1

*regardless of bacterial count

Table 3. Overall clinical efficacy of ceftazidime classified by the type of infection

(0.5 g or 1 g×2/day)

Group		No. of Patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	Group 1 (indwelling catheter)					
	Group 2 (post-prostatectomy)					
	Group 3 (upper UTI)	4 (40 %)		4		4/4
	Group 4 (lower UTI)	3 (30 %)		2	1	2/3
	Sub-total	7 (70 %)		6	1	6/7
Polymicrobial infection	Group 5 (indwelling catheter)	1 (10 %)		1		1/1
	Group 6 (no indwelling catheter)	2 (20 %)	1	1		2/2
	Sub-total	3 (30 %)	1	2		3/3
Total		10 (100 %)	1	8	1	9/10 (90 %)

indwelling catheter	No. of Patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	1 (10 %)		1		1/1
No	9 (90 %)	1	7	1	8/9
Total	10 (100 %)	1	8	1	9/10 (90 %)

Table 4. Bacteriological response to ceftazidime in complicated UTI

(0.5 g or 1 g × 2/day)

Isolate	No. of strains	No. of eradicated (Eradicated rate)	No. of persisted strains	Strains appearing after treatment
<i>S. epidermidis</i>	2	2		
<i>S. haemolyticus</i>	1	1		
<i>S. agalactiae</i>	1	1		
<i>E. faecalis</i>	3	2	1	
<i>E. coli</i>	3	3		
<i>K. oxytoca</i>	1	1		
<i>S. marcescens</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	3	3		
<i>Corynebacterium</i> sp.				1
<i>A. xyloxydans</i>				1
<i>C. albicans</i>				1
Total	15	14 (93%)	1	3
			1/10 (10%) (cases)	3/10 (30%) (cases)
Percentage of persistently infected cases after treatment			4/10 (40%) (cases)	

Table 5. Relation between MIC and bacteriological response in response in 5 day's ceftazidime treatment

Isolate	MIC (µg/ml) Inoculum size 10 ⁵ cell/ml											Total rate (%)	
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		Unknown
<i>S. epidermidis</i>		1/1		1/1									2/2
<i>S. haemolyticus</i>					1/1								1/1
<i>S. agalactiae</i>												1/1	1/1
<i>E. faecalis</i>							1/1	0/1					1/1
<i>E. coli</i>													3/3
<i>K. oxytoca</i>													1/1
<i>S. marcescens</i>	1/1												1/1
<i>P. aeruginosa</i>			2/2										1/1
Total rate (%)	1/1	1/1	2/2	1/1	1/1		1/1	0/1					7/7
													14/15 (93.3)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

文 献

- Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A : Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins IV* Synthesis and antibacterial activity of 7β[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2(z)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. J Antibiot 45 (5) : 709-720, 1992
- Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T : Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. J Antimicrob Chemother 29 : 509-518, 1992
- 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. 36 (7) : 1358-1366, 1992
- 大森弘之, 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。Ceftazidime (SCE-2787), 岡山, 1992
- 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
- UTI 研究会 (代表 大越正秋) UTI 薬効評価基準 (第 3 版) 追補。Chemotherapy 39 : 687-689, 1991

Clinical study on cefozopran in genitourinary tract infections

Masaya Oshi and Yoshio Aso

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113. Japan

Yoji Nishimura, Takashi Tominaga and Munehide Kanou

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

Hiroichi Kishi

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

Takeshi Kawamura, Kyoichi Tomita and Tetsuyuki Fujishiro

Department of Urology, Doai Memorial Hospital

Cefozopran (CZOP) was administered in the treatment of genitourinary tract infections to investigate its therapeutic effect and safety. Of 18 patients with complicated urinary tract infection (UTI), 10 were evaluated according to the criteria of Japanese UTI Committee. The overall clinical efficacy rate was 90%, and 14/15 (93%) strains were eradicated bacteriologically. Excellent clinical effects were observed in 2 patients with acute uncomplicated pyelonephritis and 2 with acute prostatitis and one with epididymitis.

No side effects were observed during treatment in 23 patients. Abnormal laboratory findings were observed in 2 of 23 patients.

We concluded that CZOP was a useful drug in the treatment of genitourinary tract infections.