

Cefozopran の尿路感染症及び男性性器感染症に対する臨床成績

鈴木 恵三・堀場 優樹・田中 利幸

平塚市民病院泌尿器科*

名出 頼男・石川 清仁

藤田保健衛生大学泌尿器科学教室

浅野 晴好

愛知県済生会病院泌尿器科

置塩 則彦

静岡赤十字病院泌尿器科

新しい注射用セフェム系抗生物質 cefozopran (CZOP) を 31 例の泌尿器科領域の感染症の治療に投与して、有効性と安全性の評価を行った。症例の内訳は、尿路感染症 (UTI) 28 例 (単純性 5 例, 複雑性 23 例) と細菌性前立腺炎 3 例 (急性 2 例, 慢性 1 例) である。

本剤の 1 日投与量と方法は、0.5~1.0 g を 1~3 回点滴で、期間は 3~15 日間である。

UTI 薬効評価基準で評価した例では、単純性 UTI 3 例中 3 例著効, 複雑性 UTI では 19 例中 16 例が有効以上で、総合有効率は 84.2% であった。前立腺炎には 3 例中 2 例が有効であった。

安全性については、全例で自覚的副作用を認めなかった。臨床検査値の変動では、S-GPT の軽度上昇, 好酸球増加, 一過性の異型リンパ球の出現がそれぞれ 1 例ずつにみられた。

Key words: cefozopran, UTI

新注射用セフェム系抗生物質 cefozopran (CZOP) は、セフェム骨格の 3 位に陽電荷を非局在化させたイミダゾピリダジニウム基を、7 位にアミノチアジアゾール基を有する構造をもつ。

本剤の特長は黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌 (gram positive cocci, GPC) から緑膿菌を含むグラム陰性菌 (gram negative rods, GNR) まで幅広い抗菌力スペクトルを示す^{1,2)}。

今回我々は、本剤を尿路・性器感染症患者に投与してその有用性の検討を行ったので報告する。

対象疾患は平成 2 年 6 月から平成 3 年 3 月までの間に表記した施設を受診し、本剤による治験参画の同意が得られた尿路感染症 (urinary tract infection, UTI) 28 例 [急性単純性腎盂腎炎; acute uncomplicated pyelonephritis (AUP) 4 例, 膀胱炎; acute uncomplicated cystitis (AUC) 1 例, 慢性複雑性; complicated UTI (C-UTI) 23 例] と前立腺炎 3 例である (Table 1)。

患者背景は男性 16 例, 女性 15 例で男女ほぼ同数であった。平均年齢は 60.1±19.7 歳であった。65 歳以上

の高齢者は 17 例で、54.8% を占めた。

本剤の投与量と方法は、1 日 0.5 又は 1.0 g を 1~3 回、生理食塩水 100 ml に溶いて 30~60 分かけて点滴投与した。投与期間は 3~15 日間で平均投与期間は 5.5±2.5 日間である。

薬効の評価は全例に主治医による判定を行った。また UTI 薬効評価基準³⁾ (第 3 版及びその追補) に合致する症例は、この基準に基づいて評価した。

単純性 UTI 5 例に対する成績は、UTI 薬効評価基準で評価し得た例は 3 例で、いずれも AUP であった。起炎菌の *Escherichia coli* (MIC はいずれも 0.025 µg/ml) は全て除菌され、全例著効であった。複雑性 UTI 23 例では UTI 薬効評価基準評価例は 19 例で、その効果は著効 10, 有効 6, 無効 3 で有効率は 84.2% であった (Table 2)。

病態群別の有効率では、単独菌感染 12 例中 7 例が著効, 3 例が有効, 複数菌感染 7 例では 3 例が著効, 3 例が有効であった。

カテーテルの有無別の効果は、留置例 8 例中 1 例が著効, 5 例が有効であった。非留置例 11 例では、9 例

*〒254 平塚市南原 1-19-1

Table 1. Clinical summary of UTI patients and bacterial prostatitis treated with cefozopran

Age (y) No	Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	UTI group	Dose (g/D)	Duration (days)	Pyuria*	Bacteria*		MIC	Evaluation**		Remarks Side effects or abnormal values
								Species	Count		UTI	Dr	
19	M	AUP	-	-	0.5 x 2	6	#	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.05	Excellent	Excellent	-
2	F	AUP	-	-	1 x 1	3	#	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.025	Excellent	Excellent	-
3	F	AUP	-	-	0.5 x 1	4	#	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.025	Excellent	Excellent	-
4	F	AUP	-	-	1 x 2	5	+	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁸	0.39		good	-
5	F	AUC	-	-	1 x 2	3	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.05		Excellent	-
6	F	CCP renal stone	-	G-3	1 x 2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.05		Excellent	-
7	F	CCP hydroureterosis	-	G-6	0.5 x 2	4	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>M. morganii</i>	>10 ⁸	1.56 6.25		Excellent	-
8	F	CCP renal stone	-	G-6	1 x 2	5	+	<i>S. sonnei</i> <i>S. capitis</i>	10 ⁸	0.39 0.39		Excellent	-
9	M	BHP	-	G-3	1 x 2	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.2		Excellent	-
10	F	CCP renal stone	-	G-6	1 x 2	5	+	<i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁸	0.2 12.5		Excellent	-
11	F	CCP hydroureterosis	+	G-5	1 x 2	5	+	<i>A. baumannii</i> sp <i>X. maltophilia</i>	10 ⁸	50 >100		Poor	-
12	F	CCP ureterocutaneous fistula	+	G-5	1 x 2	15	#	<i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁸	>100 >100 >100		Poor	-
13	F	CCP VUR	+	G-5 x 2	5	+	<i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁸	>100 >100 >100		Fair	-	
14	M	CCP neurogenic bladder	-	G-4	1 x 2	6	+	<i>F. adenatum</i> <i>E. coli</i>	10 ⁸	100 <10 ⁸		Moderate	good
15	M	CCP neurogenic bladder	+	G-4	1 x 2	6	+	<i>F. faecalis</i> <i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁸	25 >100 >100		good	-

Age (y) No	Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	UTI group	Dose (g/D)	Duration (days)	Pyuria*	Bacteria*		MIC	Evaluation**		Remarks Side effects or abnormal values
								Species	Count		UTI	Dr	
16	M	CCP neurogenic bladder	+	G-1	1 x 2	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸	3.13		Moderate	good
17	M	CCP urethral stricture	+	G-1	0.5 x 3	6	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸	3.13		Moderate	good
18	M	CCP BPH	-	G-4	1 x 2	5	+	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁸	0.05		Excellent	-
19	M	CCP neurogenic bladder	+	G-5	0.5 x 2	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁸	<10 ⁸		Moderate	good
20	M	CCP neurogenic bladder	+	G-1	0.5 x 2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸	0.39		Excellent	-
21	M	CCP prostatic cancer	+	G-1	1 x 1	5	+	<i>S. boydii</i> <i>E. faecalis</i> <i>GFR</i>	10 ⁸	6.25		Poor	good
22	F	CCP urethral stricture	-	G-4	1 x 2	6	#	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.05		Excellent	-
23	M	CCP prostatic tumour	-	-	1 x 2	5	-	<i>A. baumannii</i> <i>F. indologens</i> <i>VLD</i>	10 ⁸	100 100		Excellent	-
24	F	CCP neurogenic bladder	+	G-5	1 x 2	5	#	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁸	0.78 0.025		Moderate	good
25	M	CCP neurogenic bladder	-	G-4	1 x 2	5	#	MRSA	10 ⁸	100		Excellent	-
26	F	CCP urethral tumour	+	G-5	1 x 2	4	+	<i>E. faecium</i> <i>S. sonnei</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁸	>100 1.56 1.26		Moderate	Excellent
27	M	CCP neurogenic bladder	-	G-4	1 x 2	6	#	<i>S. aureus</i>	10 ⁸	0.78		Excellent	-
28	M	CCP BPH	-	G-2	1 x 2	5	#	MRSA <i>E. faecium</i> <i>VLD</i>	10 ⁸	25 >100		Poor	Fair
29	M	Acute prostatitis	-	-	1 x 2	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁸	0.05		Moderate	Excellent
30	M	Acute prostatitis	-	-	1 x 3	-	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁸	0.05		Moderate	good
31	M	Chronic prostatitis	-	-	1 x 2	5	+	<i>A. baumannii</i> *** <i>F. indologens</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁸	3.13 1.56 0.2		Fair	GPT 16 + 12

CCP : chronic complicated pyelonephritis
 AUC : acute uncomplicated cystitis
 AUP : acute uncomplicated pyelonephritis
 BHP : chronic complicated cystitis
 BPH : chronic complicated cystitis
 VUR : vesicoureteral reflux
 * : Before treatment
 * : After treatment
 ** : UTI : Criteria proposed by UTI committee
 ** : Dr : Dr's evaluation

Table 2. Overall clinical efficacy of ceftazidime classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	4 (21.1 %)	1	2	1	
	group 2 (post prostatectomy)	1 (5.3 %)			1	
	group 3 (upper UTI)	2 (10.5 %)	2			
	group 4 (lower UTI)	5 (26.3 %)	4	1		
	sub-total	12 (63.2 %)	7	3	2	83.3 %
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	4 (21.1 %)		3	1	
	group 6 (no indwelling catheter)	3 (15.8 %)	3			
	sub-total	7 (36.8 %)	3	3	1	
Total		19 (100 %)	10	6	3	84.2 %

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	8 (42.1 %)	1	5	2	
No	11 (57.9 %)	9	1	1	
Total	19 (100 %)	10	6	3	84.2 %

Table 3. Bacteriological response to ceftazidime in complicated UTI (judged by UTI criteria)

Isolate		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
G P C	<i>S. aureus</i>	1	1	
	MRSA	2	2	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	3	3	
	<i>S. bovis</i>	1	1	
	<i>E. faecalis</i>	2	1	1
	<i>E. faecium</i>	1	1	
	sub-total	10	9 (90.0)	1
G N R	<i>E. coli</i>	4	4	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
	<i>E. aerogenes</i>	1	1	
	<i>P. mirabilis</i>	1	1	
	<i>M. morgani</i>	1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	6	6	
	<i>X. maltophilia</i>	1		1
	<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1	
	<i>F. indologenes</i>	1	1	
	sub-total	18	17 (94.4)	1
Total		28	26 (92.9)	2

* regardless of bacterial count

GPC : gram-positive cocci

GNR : gram-negative rods

Table 5. Strains* appearing after cefozopran treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)	
<i>E. faecalis</i>	1	(20.0)
<i>E. faecium</i>	1	(20.0)
GPR (GPB)	1	(20.0)
Y.L.O	2	(40.0)
Total	5	(100)
No. of patients in whom strains appeared		3
Total no. of patients evaluated		19 (15.8%)

* regardless of bacterial count

Table 6. Clinical efficacy (Dr's evaluation) by type of disease

Type of disease	Clinical efficacy				Efficacy rating ≥ good (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	
AUP	3	1			4/ 4
AUC	1				1/ 1
CCP	4	1	1	2	5/ 8
CCC	7	7	1		14/15
prostatitis	1	1	1		2/ 3
Total	16	10	3	2	26/31 (83.9)

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis

AUC : acute uncomplicated cystitis

CCP : chronic complicated pyelonephritis

CCC : chronic complicated cystitis

が著効, 1例が有効であった。

UTI薬効評価基準により評価した複雑性UTI症例の細菌学的効果は, GPC 10株中9株, 90.0%, GNR 18株中17株, 94.4%, 全体として28株中26株, 92.9%の除菌率を得た。

特筆すべきこととしてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)2株を含む黄色ブドウ球菌3株はいずれも消失し, また緑膿菌6株も全株消失したことがあげられる(Table 3)。

CZOPの分離菌に対するMICと除菌効果はTable 4に示した。GPCはMICを測定した9例全て除菌された。MICは0.39~>100 μg/mlの幅広い領域に分布していて, break pointは不明であった。GNRでも同じような結果を示し, MICの測定されなかった2株を除くと16株中15株が除菌され, そのMIC分布は≤0.025~>100 μg/mlと広域であった。なお, 除菌されなかった1株のMICは>100であった。

投与後出現菌は4菌種5株が検出された(Table 5)。

細菌性前立腺炎3例ではUTI薬効評価基準により評価し得たのは*E. coli*による急性前立腺炎の2例で, いずれもEPS中の細菌が除菌され有効であった。

主治医判定による臨床効果は, Table 6に示すごとく単純性UTI 5例中4例が著効, 1例が有効であった。複雑性UTI 23例中11例が著効, 8例が有効であった。前立腺炎3例中1例著効, 1例が有効であった。

安全性の検討では, 本剤に基づくと思われる自覚的副作用は1例も認めなかった。本剤投与と関係が示唆されると思われた臨床検査値の変動はS-GPTの軽度上昇が2例, 好酸球の増加, 異型リンパ球の一過性出現が各1例にみられた。

臨床試験に入る前の成績では, CZOPの抗菌力は, 既存の同系剤, ceftazidimeとGNRにはほぼ同等の抗菌活性を示し, GPCに対してはより強い抗菌活性を有する。また, 80%を超える良好な尿中排泄を示すことが知られている。

今回の我々の臨床での検討成績をみると, 前臨床成

績を裏付けるものであり、総合で 83.9% (26/31) という高い有効率が得られたことがこれを立証していると思われた。

特に、複雑性 UTI において 84.2% の有効率が、得られ、このうち複数菌感染症 7 例中 6 例に効果が認められたことや、MRSA 2 株を含む黄色ブドウ球菌 3 株に対しても除菌効果が得られたこと、更に緑膿菌 6 株も全株消失したことなどが特筆すべきことである。

以上のことから本剤は尿路感染症と前立腺炎に対する抗菌剤として同系剤を上回る特徴を有し、有用性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamada 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-thiazol-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, 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: 1358~1366, 1992
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 4) 小林宏行, 他: 第 42 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I. Cefozopran (SCE-2787), 岡山, 1992

Clinical study with cefozopran in urinary tract infection and male genital infection

Keizo Suzuki, Masaki Horiba, Toshiyuki Tanaka

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital
19-1 1-chome Nanbara Hiratsuka-shi, Kanagawa 254, Japan

Yorio Naide, Kiyohito Ishikawa

Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine

Haruyoshi Asano

Department of Urology, Aichi Prefectural Saiseikai Hospital

Norihiko Okijio

Department of Urology, Shizuoka Red Cross Hospital

To evaluate the efficacy and safety of the novel injectable cephem cefozopran (CZOP), this drug was administered to 31 patients with infection in the field of urology. The subjects consisted of 28 patients with UTI (simple in 5 and complicated in 23) and 3 patients with bacterial prostatitis (acute in 2 and chronic in 1).

The drug was administered by drip infusion in doses of 0.5 to 1.0 g once to three times daily for 3 to 15 days.

According to the drug effect evaluation criteria for UTI, the response was classified as excellent in 3 of 13 patients with simple UTI and good or excellent in 16 of 19 patients with complicated UTI, the overall efficacy rate being 84.2%. The drug benefited 2 of 3 patients with prostatitis.

As for the safety of the drug, none of the patients treated had any side effects. As for the laboratory tests, a slight elevation in S-GPT was noted, and an elevation in eosinophils and the transient appearance of atypical lymphocytes were observed in 1 case each.