

尿路感染症に対する  
cefopran の臨床的検討

原岡 正志・松本 哲朗・田中 正利・熊澤 浄一

九州大学医学部泌尿器科\*

道永 成・原 弘光・辻 祐治・種子田洋史

三浦 康志・大島 一寛・坂本 公孝

福岡大学医学部泌尿器科

宮崎 薫・真崎善二郎

佐賀医科大学外科学泌尿器科部門

野瀬 清孝・池井 義彦・大藤 哲郎・長田 幸夫

宮崎医科大学泌尿器科

黒住 武史・尾本 徹男

九州厚生年金病院泌尿器科

倉本 博

門司労災病院泌尿器科

伊東 健治

九州労災病院泌尿器科

尾本 和也・相戸 賢二

浜の町病院泌尿器科

吉峰 一博・森田一喜朗・平田 耕造

国立福岡中央病院泌尿器科

中牟田 誠一

福岡市民病院泌尿器科

安藤 三英・椎 教次・山口 秋人・原 三信

三信会原病院泌尿器科

宮崎 徳義・平田 弘

広島赤十字病院泌尿器科

益田 幸行・岩淵 直人・岩坪 暎二

総合せき損センター泌尿器科

河野 博巳

筑豊労災病院泌尿器科

安東 定

北九州市立医療センター泌尿器科

天 野 拓 哉

北九州市立若松病院泌尿器科

平 野 遥・永 芳 弘之

新日鉄八幡製鉄所病院泌尿器科

佐久本 操・佐藤 伸一

済生会八幡総合病院泌尿器科

坂 本 泰 樹

国立別府病院泌尿器科

蓑 田 優

宮崎県立宮崎病院泌尿器科

新しい注射用セフェム系抗生剤 cefozopran を九州大学・福岡大学・佐賀医科大学・宮崎医科大学および関連施設（16 施設）において尿路・性器感染症と診断された 91 症例に投与，臨床効果を検討し，以下の成績を得た。

1) 臨床成績：投与方法は 1 回 0.25～2 g を 1 日 2 回 3～10 日間点滴静注した。UTI 薬効評価基準で評価し得た症例は 75 例で，このうち 61 例が有効以上（著効 26 例，有効 35 例）で有効率は 81.3%であった。うちわけは複雑性尿路感染症が 73 例で 59 例が有効以上（著効 25 例，有効 34 例）で有効率 80.8%，急性単純性膀胱 1 例は有効，急性前立腺炎 1 例は著効であった。複雑性尿路感染症における病態群別では，単独菌感染群 84.0%，複数菌感染群 73.9%であり，カテーテルの有無別では，カテーテル留置例で 58.3%，非留置例で 91.8%であった。細菌学的効果は 24 菌種 100 菌株のうち，90 株が消失し，除菌率 90.0%を得た。*Enterococcus faecalis* では 15 株中 14 株の消失を見た。

2) 安全性：副作用は，下痢 3 例，嘔吐，湿疹，発疹，四肢浮腫，各 1 例の計 7 例，7.7%の出現率であった。臨床検査値異常で肝機能検査異常が 3 例，好酸球増多が 3 例の計 6 例に異常変動が認められた。

**Key words:** cefozopran, 尿路感染症, 性器感染症

Cefozopran (CZOP) は，武田薬品工業株式会社で開発された新しい注射用セファロsporin系抗生物質である。

本剤は，ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌にバランスのとれた抗菌スペクトルを有し，セファロsporinナーゼ高度産生菌である *Citrobacter freundii* および *Enterobacter cloacae* に対しても既存のセフェム剤より強い抗菌力を示す<sup>1)</sup>。

マウスを用いた実験的腎感染モデルにおいて，*in vitro* 同様の優れた治療効果が報告されている<sup>2)</sup>。また体内動態の面では，24 時間までの尿中への排泄率は，約 80%～90%で，未変化体のままで尿中に排泄される<sup>3)</sup>。

以上のことより本剤は尿路感染に有用な薬剤である

と考へ，その有用性および安全性を検討する目的で，尿路・性器感染症 91 例に本剤を投与した。

対象は平成元年 7 月より，平成 3 年 6 月までの間に，九州大学，福岡大学，佐賀医科大学，宮崎医科大学およびその関連 11 施設に入院し，本人より本試験への参加の同意が得られた患者を対象とした。UTI 薬効評価基準（第 3 版）<sup>4)</sup>により効果判定のできたのは複雑性尿路感染症 73 例，急性単純性膀胱炎の 1 例および急性前立腺炎の 1 例で，真菌尿 6 例，菌量不足 4 例，投与日数不足 3 例，膿尿不足 1 例，検査実施日の規定違反 1 例および判定日，菌種不明 1 例の計 16 例は UTI 評価は判定不能とした。

投与方法は本剤を 1 回 250 mg～2000 mg，1 日 2 回，朝，夕に 30 分以上かけて点滴静注した。投与期間

Table 1. Backgrounds of patients treated with ceftazidime

Item		Number of Patients		
		AUP AUC Prostatitis	Complicated	
			Catheter	
			indwelt	not indwelt
Age (yrs)	18~19	1	1	1
	20~29	1	1	4
	30~39	1	1	1
	40~49			4
	50~59	1	2	10
	60~69		6	16
	70~79		14	17
	80~89		5	4
Sex	Male	1	25	42
	Female	3	5	15
Diagnosis	AUP	2		
	AUC	1		
	CCP		7	14
	CCC		21	33
	PPI		2	10
	Prostatitis	1		
Underlying disease in case of chronic complicated UTI	None	4		
	BPH/postoperative		7	7
	NGB		7	11
	Urolithiasis		2	7
	Tumor		5	12
	Other single disease		3	6
	2 disease or more		6	14
Type of infection	monomicrobial infection	4	17	40
	polymicrobial infection		12	16
	No bacteriuria		1	1
Pretreatment pyuria	(-) (0~4 cells/HPF)		1	
	(+) (5~9 cells/HPF)		2	2
	(+) (10~29 cells/HPF)		7	16
	(++) (30 ≤ Less than half field)	2	7	19
	(+++) (over half field)	2	13	20

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis

BPH: benign prostatic hypertrophy

AUC: acute uncomplicated cystitis

NGB: neurogenic bladder

CCP: chronic complicated pyelonephritis

CCC: chronic complicated cystitis

PPI: post-prostatectomy infection

は原則として、5日間とした。

性別は男性 68 例, 女性 23 例, 年齢は 18 歳から 84 歳であり, 60 歳以上の患者が 68.1% (62/91) を占めていた。基礎疾患は神経因性膀胱が最も多く, 前立腺肥大症, 前立腺肥大症術後, 腎結石, 膀胱結石および前立腺癌が多くみられた。投与前膿尿は (3+) が 38.5% (35/91), (2+) が 30.8% (28/91) を占めていた (Table 1)。91 例に対して, 本剤を投与したが, 複雑性尿路感染症の UTI 薬効評価基準合致例は 73 例で, 成績は Table 2 に示したとおり, 著効 25 例, 有効 34 例, 無効 14 例, と有効率 80.8% であった。無効であった 14 例は, カテーテル留置例 10 例, 前立腺術後感染例 1 例, 両腎結石を基礎疾患とする慢性複雑性腎盂腎炎の 1 例, 尿道狭窄を基礎疾患とする慢性複雑性膀

胱炎の 1 例, 膀胱結石の基礎疾患を有する複数菌感染例 1 例であった。感染病態群別有効率は単独菌感染 84.0%, 複数菌感染 73.9% であった (Table 3)。

投与量別臨床効果については Table 4 に示したが, 高用量群では重症 (複雑性の強い) の症例が多かったため, 用量間に相違は認められなかった。

細菌学的効果の検討では, 検出された 100 菌株中 90 株が消失し, 菌消失率は 90% であった。グラム陽性菌に対しては, *E. faecalis* 1 株が残存し, 96.7% の細菌消失率であった。グラム陰性菌に対しては, *Pseudomonas aeruginosa* 4 株, *Serratia marcescens* 1 株, *Xanthomonas maltophilia* 1 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 1 株, *Alcaligenes faecalis* 1 株が残存し, 87.1% の細菌消失率であった (Table 5)。19 例から 30

Table 2. Overall clinical efficacy of ceftazidime in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated		25	6	21
Decreased			1	1	2 ( 2.7 %)
Replaced		2	3	7	12 (16.4 %)
Unchanged			1	6	7 ( 9.6 %)
Effect on pyuria		27 (37.0 %)	11 (15.1 %)	35 (47.9 %)	73
Excellent		25 (34.2 %)		Overall efficacy rate 59/73 (80.8 %)	
Moderate		34			
Poor (including failure)		14			

## Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
100	90 (90.0 %)	10

\*regardless of bacterial count

Table 3. 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)	15 (20.5 %)	5	5	5	10/15 (66.7)
	group 2 (post-prostatectomy)	7 ( 9.6 %)		6	1	6/ 7 (85.7)
	group 3 (upper UTI)	9 (12.3 %)	2	6	1	8/ 9 (88.9)
	group 4 (lower UTI)	19 (26.0 %)	12	6	1	18/19 (94.7)
	sub-total	50 (68.5 %)	19	23	8	42/50 (84.0)
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	9 (12.3 %)	1	3	5	4/ 9 (44.4)
	group 6 (no indwelling catheter)	14 (19.2 %)	5	8	1	13/14 (92.9)
	sub-total	23 (31.5 %)	6	11	6	17/23 (73.9)
Total		73 ( 100 %)	25	34	14	59/73 (80.8)

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Yes	24 (32.9 %)	6	8	10	14/24 (58.3)
No	49 (67.1 %)	19	26	4	45/49 (91.8)
Total	73 ( 100 %)	25	34	14	59/73 (80.8)

Table 4. Overall clinical efficacy classified by daily dose

Daily dose	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
CZOP 0.5 g	12	4	7	1	91.7
CZOP 1 g	29	9	13	7	75.9
CZOP 2 g	28	10	13	5	82.1
CZOP 4 g	4	2	1	1	75.0
Total	73	25	34	14	80.8

株の投与後出現菌がみられている。内訳は、*Enterococcus faecium* 3株などグラム陽性菌が6株、*X. maltophilia* 5株、*Acinetobacter xylosoxidans* 4株および *Candida*, YLO 8株であった (Table 6)。

UTI 薬効評価基準に合致した急性単純性膀胱炎は

有効、急性前立腺炎は著効であった。

主治医による独自の判定では、慢性複雑性腎盂腎炎 20例では、著効5例、有効7例、やや有効3例、無効5例で、有効率60.0%であり、慢性複雑性膀胱炎 51例では、著効23例、有効17例、やや有効4例、無効7

Table 5. Bacteriological response to cefozopran in complicated UTI

Isolate		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
GPC	<i>S. aureus</i>	3	3	
	<i>S. epidermidis</i>	3	3	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	3	3	
	<i>Streptococcus</i> spp.	1	1	
	<i>E. faecalis</i>	15	14	1
	<i>E. faecium</i>	4	4	
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	
sub-total		30	29(96.7%)	1
GNR	<i>E. coli</i>	11	11	
	<i>C. freundii</i>	3	3	
	<i>K. pneumoniae</i>	5	5	
	<i>K. oxytoca</i>	1	1	
	<i>E. cloacae</i>	7	7	
	<i>S. marcescens</i>	6	5	1
	<i>P. mirabilis</i>	1	1	
	<i>P. vulgaris</i>	2	2	
	<i>M. morganii</i>	1	1	
	<i>P. rettgeri</i>	1	1	
	<i>P. stuartii</i>	2	2	
	<i>P. aeruginosa</i>	17	13	4
	<i>Pseudomonas</i> spp.	3	2	1
	<i>X. maltophilia</i>	2	1	1
	<i>A. calcoaceticus</i>	4	3	1
<i>A. faecalis</i>	3	2	1	
<i>F. odoratum</i>	1	1		
sub-total		70	61(87.1)	9
Total		100	90(90.0)	10

\*regardless of bacterial count

G P C : gram-positive coccus

G N R : gram-negative rod

Table 6. Strains\* appearing after cefozopran treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains	
<i>S. saprophyticus</i>	1	
<i>E. faecalis</i>	1	
<i>E. faecium</i>	3	
GPC	1	
sub-total		6
<i>S. marcescens</i>	1	
<i>P. putida</i>	2	
<i>X. maltophilia</i>	5	
<i>A. dentrificans</i>	1	
<i>A. xylosoxidans</i>	4	
<i>F. indologenes</i>	2	
<i>F. odoratum</i>	1	
sub-total		16
<i>Candida</i> , YLO	8	
Total		30
No. of patients in whom strains appeared	19 73 (26.0%)	
Total no. of patients evaluated		

\*regardless of bacterial count

G P C : gram-positive coccus

Y L O : yeast like organisms

例で、有効率 78.4% であり、前立腺術後感染症では、著効 1 例、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、有効率 83.3% であった。急性単純性腎盂腎炎 2 例、急性単純性膀胱炎 1 例および急性前立腺炎 1 例は、主治医

判定でいずれも著効であった。

副作用は、投与全例の 91 例で検討され、下痢 3 例、嘔吐、湿疹、発疹、四肢浮腫、各 1 例の計 7 例 7.7% の出現率であった。臨床検査値異常は、投与前後で臨

床検査が実施された90例で検討され、肝機能検査の異常変動が3例、好酸球の増多が3例、計6例にみられた。

#### 考 按

Cefozopranは、武田薬品工業株式会社で新規開発された注射用セファロスポリン系抗生物質であり、グラム陽性菌からグラム陰性菌までの、他剤に見られない幅広い抗菌スペクトラムを有している。

複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床効果は、UTI判定で80.8%と極めて高い有効率を示した。このことはCZOPの強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトラムを反映しているものと考えられる。

細菌学的には、グラム陽性菌に対し96.7%と極めて高い菌消失率を示し、特に*E. faecalis*に93.3%、*E. faecium*に100%の除菌率を示した。グラム陰性菌に対しては87.1%とやや低い菌消失率であった。これは

*P. aeruginosa*の17株中4株に残存菌がみられたことが主因であり、本菌に対しては注意を要するものと考えられる。

以上総合すると、本剤は複雑性尿路感染症に対して臨床的有用性の期待できる薬剤であると考えられる。

#### 文 献

- 1) 原 耕平, 守殿貞夫: 第40回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。Cefozopran (CZOP, SCE-2787), 岡山, 1992
- 2) Iwahi T: *In vitro* and *in vivo* activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob. Agents Chemother* 33: 1358~1366, 1992
- 3) 山本俊夫, 足立幸彦, 長峯保太, 諏訪雅男, 南野達男: Cefozopranの臨床第1相試験。診療と新薬30: 281-304, 1993
- 4) 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

### Cefozopran in complicated urinary tract and sexital infections

Masashi Haraoka, Tetsuro Matsumoto,  
Masatoshi Tanaka, Joichi Kumazawa

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University  
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

Shigeru Michinaga, Hiromitsu Hara,  
Yuji Tsuji, Hiroshi Taneda, Yasushi Miura,  
Kazuhiro Oshima, Kimitaka Sakamoto

Department of Urology, School of Medicine, Fukuoka University

Kaoru Miyazaki, Zenjiro Masaki

Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

Kiyotaka Nose, Yoshihiko Ikei,  
Tetsuro Ofuji, Yukio Osada

Department of Urology, Miyazaki Medical School

Takeshi Kurozumi, Tetsuo Omoto

Department of Urology, Kyushu Koseinenkin Hospital

Hiroshi Kuramoto

Department of Urology, Moji Rosai Hospital

Kenji Ito

Department of Urology, Kyusyu Rosai Hospital

Kazuya Omoto, Kenji Aido

Department of Urology, Hamanomachi Hospital

Kazuhiro Yoshimine, Ichikiro Morita,  
Kouzo Hirata  
Department of Urology, Fukuoka National Central Hospital

Seiichi Nakamuta  
Department of Urology, Fukuoka City Hospital

Mitsuhide Ando, Noritsugu Shii,  
Akihito Yamaguti, Sanshin Hara  
Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

Noriyoshi Miyazaki, Hiroshi Hirata  
Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital &  
Atomic-bomb Survivors Hospital

Sachiyuki Masuda, Naoto Iwabuti,  
Eiji Iwatsubo  
Service of Urology, Spinal Injuries Center

Hiromi Kawano  
Department of Urology, Chikuho Rosai Hospital

Sadamu Ando  
Department of Urology, Kitakyushu City Medical Center

Takuya Amano  
Department of Urology, Kitakyusyu City Wakamatsu Hospital

Haruka Hirano, Hiroyuki Nagayoshi  
Department of Urology, Shinnittetsu Yahata Hospital

Misao Sakumoto, Shinichi Sato  
Department of Urology, Saiseikai Yahata Hospital

Yasuki Sakamoto  
Department of Urology, Beppu National Hospital

Masaru Minoda  
Department of Urology, Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital

Clinical effect and safety of cefozopran (CZOP), a new injectable cephalosporin, was evaluated on 91 patients with genitourinary tract infection, including 1 acute uncomplicated cystitis, 2 acute uncomplicated pyelonephritis, 87 chronic complicated cystitis or pyelonephritis and 1 acute prostatitis. CZOP was administered by intravenous drip infusion at a dose of 0.25-2.0g twice daily for 3-10 days. In 75 cases which qualified criteria of the Japanese UTI committee, excellent results was observed in 26, moderate in 35 and poor in 14 patients. One case of acute prostatitis was evaluated for excellent result judged by attending doctor. Bacteriologically, 90 of 100 strains (90.0%) were eradicated. As for side effects, diarrhea in 3 patients, vomiting in 1, eczema in 1, eruption in 1 and edema in 1 were observed. Abnormal elevation of liver enzymes occurred in 3 patients and eosinophilis in 3.