

複雑性尿路感染症に対する cefluprenam の基礎的・臨床的検討

櫻本 耕司・藤田 竜二・渡辺 豊彦・竹中 皇・門田 晃一・林 俊秀
 畠 和宏・小野 憲昭・那須 良次・津川 昌也・公文 裕巳・大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室*, (主任: 大森弘之教授)

難波 克一

岡山市民病院泌尿器科

片山 泰弘

玉野市民病院泌尿器科

赤枝 輝明

津山中央病院泌尿器科

複雑性尿路感染症に対する cefluprenam (CFLP) の有用性を基礎的・臨床的に検討した。

1. 抗菌力: 尿路感染症由来の教室保存株 14 菌種 210 株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, 同系薬剤である ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), latamoxef (LMOX) および imipenem (IPM) と比較検討した。グラム陽性菌に対しては IPM にはやや劣るものの, その他の対照薬より優れた抗菌力を示した。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* に対しては, 本剤の MIC₉₀ がそれぞれ, $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, $0.39 \mu\text{g/ml}$, $0.20 \mu\text{g/ml}$ と最も優れた成績であった。また, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては, IPM には若干劣るものの, CAZ と同等の抗菌力を示した。

2. 臨床効果: 複雑性尿路感染症 14 例を対象に, 本剤を 1 回 0.5 g ないし 1.0 g, 1 日 1 回ないし 2 回, 原則として 5 日間連続点滴静注した。

UTI 薬効評価基準 (第 3 版) により評価可能であった 12 例の総合臨床効果は著効 2 例, 有効 6 例, 無効 4 例で, 有効率は 66.7% であった。この 12 例の細菌学的効果では分離菌 9 菌種 20 株中 17 株が消失し, 除菌率は 85.0% であった。自・他覚的副作用および本剤に起因する臨床検査値の異常変動は 1 例も認められなかった。

以上より, 本剤は複雑性尿路感染症に対し有用性の高い薬剤と考えられた。

Key words: 尿路感染症, cefluprenam

Cefluprenam (CFLP) はエーザイ株式会社で開発された新規注射用 cephalosporin 剤で, グラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し, 殺菌的に作用する¹⁾。

第三世代セフェム剤に高度耐性を示す *Enterobacter* spp. および *Citrobacter* spp. に優れた抗菌力を示し, さらに *Enterococcus faecalis* に対しては piperacillin (PIPC) と同程度の強い活性を示す¹⁾。したがって, 本剤は尿路感染症治療薬として期待できるため, 本剤の抗菌力ならびに複雑性尿路感染症における臨床的有用性について検討を行った。

I. 抗 菌 力

1. 対象および方法

尿路感染症由来の教室保存株 210 株 (グラム陽性菌 26 株, グラム陰性菌 184 株) ならびに標準株 (*Escherichia coli* KP, *Escherichia coli* NIHJ JC-2, *Escherichia coli* ATCC 27166, *Proteus mirabilis* TH-4) に対する本剤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 10^6cells/ml で測定した。また, 同系薬剤である ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), latamoxef (LMOX) および imipenem (IPM) 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

標準株における MIC は, *E. coli* KP, *E. coli* NIHJ JC-2 および *P. mirabilis* TH-4 において $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ であり, *E. coli* ATCC 27166 では $1.56 \mu\text{g/ml}$ であ

* 〒700 岡山市鹿田町 2-5-1

Table 1. *In vitro* antibacterial activity of ceftuprenam against reference strains

Test organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of ceftuprenam
<i>E. coli</i> KP	0.025
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.025
<i>E. coli</i> ATCC 27166	1.56
<i>P. mirabilis</i> TH-4	0.025

Inoculum size: 10^6 CFU/ml

った (Table 1)。

Table 2 に本剤および対照薬の各種細菌に対する MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀ を示した。

菌種別にみると, *Staphylococcus epidermidis* (10 株) では本剤の MIC は 0.05~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し, MIC₅₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と IPM には劣っているものの, CPZ と同程度, CAZ より 1~2 管, LMOX より 3~4 管優れた抗菌力を示した。

E. faecalis (16 株) では本剤の, MIC₅₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は >400 $\mu\text{g/ml}$ で IPM には 2~3 管程度劣っているが, CAZ より 5~6 管, CPZ より 3 管程度優れた抗菌力を示した。

E. coli (30 株) では本剤の MIC₅₀ と MIC₉₀ はいずれも ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であり, 比較薬剤中もっとも優れた抗菌力を示した。

Klebsiella spp. (30 株) については, *Klebsiella pneumoniae* (20 株) に対する MIC₅₀ は 0.05 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり, CAZ, IPM, LMOX より 1~2 管程度, CPZ より 3~4 管程度と, もっとも優れた抗菌力を示した。*Klebsiella oxytoca* (10 株) においても MIC₅₀ は ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ で, CAZ, IPM と同等ないし, それ以上の優れた抗菌力を示した。

Enterobacter spp. (20 株) については, *Enterobacter aerogenes* (10 株) に対する MIC₅₀ は 0.20 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Enterobacter cloacae* (10 株) に対する MIC₅₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり, IPM にやや劣るものの, CAZ, CPZ, LMOX より優れた抗菌力を示した。

Citrobacter freundii (15 株) では本剤の MIC は ≤ 0.025 ~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し, MIC₅₀ は 0.39 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と, IPM より 2~3 管劣るものの, CAZ, CPZ, LMOX より 5~6 管優れた抗菌力を示した。

Proteus spp. (29 株) では, *P. mirabilis* (20 株) に対する MIC₅₀ は 0.05 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ と, その抗菌力は優れており CAZ と同等, LMOX より 1~2 管, CPZ, IPM より 4~5 管優れた抗菌力を示した。*Proteus vulgaris* (9 株) に対する MIC₅₀ は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であり, CAZ, LMOX と同等の優れた成績であった。

Morganella morganii (10 株) では本剤の MIC は \leq

0.025~0.20 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し, MIC₅₀ は 0.05 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であり, 抗菌力は対照薬に比しもっとも優れた成績であった。

Serratia marcescens (20 株) では, 本剤の MIC₅₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 50 $\mu\text{g/ml}$ であり, CAZ, IPM とほぼ同等, CPZ, LMOX より数管優れた抗菌力を示した。

Pseudomonas aeruginosa (20 株) では本剤の MIC は 0.20~50 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。MIC₅₀ は 12.5 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 50 $\mu\text{g/ml}$ と IPM には 3~4 管劣るものの, CAZ より 1 管程度, CPZ より 2~3 管, LMOX より 4~5 管優れた抗菌力を示した。

Pseudomonas putida (10 株) では本剤の MIC₅₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 25 $\mu\text{g/ml}$ と IPM より 2~3 管劣るものの, CAZ と同等, CPZ, LMOX より 4 管程度優れた抗菌力を示した。

II. 臨床成績

1. 対象および方法

対象は, 平成 3 年 9 月より平成 5 年 1 月までの期間において岡山大学泌尿器科ないし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 14 例 (慢性複雑性腎盂腎炎 6 例, 慢性複雑性膀胱炎 6 例, 前立腺術後感染症 2 例) であった。基礎疾患は, 膀胱腫瘍 5 例 (うち 1 例は右膀胱尿管逆流症および左水腎症合併), 前立腺肥大症 3 例, 前立腺癌 1 例, 両側水腎症 2 例, 尿管結石 1 例, 尿道狭窄 1 例, 膀胱結石 1 例であった (Table 3)。

投与方法は, 本剤を 1 回 0.5 g あるいは 1.0 g を生理食塩水 100 ml に溶解し, 1 日 1 ないし 2 回 (1 日投与量 1.0 g ないし 2.0 g), 5~9 日間連続点滴静注した。

臨床効果判定は, 本剤投与後 5 日目に主治医判定および UTI 薬効評価基準 (第 3 版)³⁾ に準じて行い, 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

主治医判定では著効 3 例, 有効 9 例, 無効 2 例で有効率 85.7% (12/14) であった。このうち, UTI 薬効評価基準合致例は 12 例であり, Table 4 に示すように総合臨床効果では著効 2 例, 有効 6 例, 無効 4 例で有効率は 66.7% (8/12) であった。また, 投与量別効果では 1 日 1.0 g 投与群で著効 1 例, 有効 1 例, 無効 2 例であり, 1 日 2.0 g 投与群では著効 1 例, 有効 5 例, 無効 2 例であった (Table 3)。

疾患病態群別効果をみると, 単数菌感染 5 例では, 著効 1 例, 有効 2 例, 無効 2 例であり, 複数菌感染 7 例では, 著効 1 例, 有効 4 例, 無効 2 例であった (Table 5)。

細菌学的効果では, 本剤投与前に尿中より分離された 20 株中 17 株が消失し, 除菌率は 85.0% であった。存続

Table 2. *In vitro* antibacterial activity of cefluprenam against clinical isolates

Test organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (10)	cefluprenam	0.05—12.5	3.13	12.5
	ceftazidime	≤ 0.025 —50	12.5	25
	imipenem	≤ 0.025 —50	0.05	25
	cefoperazone	0.10—12.5	3.13	12.5
	latamoxef	1.56—>400	25	>400
<i>Enterococcus faecalis</i> (16)	cefluprenam	0.78—>400	3.13	>400
	ceftazidime	6.25—>400	100	>400
	imipenem	0.39—400	0.78	200
	cefoperazone	12.5—>400	25	>400
	latamoxef	>400	>400	>400
<i>Escherichia coli</i> (30)	cefluprenam	≤ 0.025 —0.05	≤ 0.025	≤ 0.025
	ceftazidime	≤ 0.025 —0.78	0.10	0.20
	imipenem	0.05—0.39	0.10	0.20
	cefoperazone	≤ 0.025 —3.13	0.10	0.39
	latamoxef	0.05—0.39	0.10	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	cefluprenam	≤ 0.025 —6.25	0.05	0.39
	ceftazidime	≤ 0.025 —200	0.10	0.78
	imipenem	0.10—1.56	0.20	0.39
	cefoperazone	0.10—25	0.39	12.5
	latamoxef	0.05—100	0.20	0.39
<i>Klebsiella oxytoca</i> (10)	cefluprenam	≤ 0.025 —3.13	≤ 0.025	1.56
	ceftazidime	0.05—0.78	0.10	0.78
	imipenem	0.10—0.78	0.20	0.78
	cefoperazone	0.10—>400	0.39	3.13
	latamoxef	0.10—1.56	0.10	0.20
<i>Enterobacter aerogenes</i> (10)	cefluprenam	≤ 0.025 —1.56	0.20	1.56
	ceftazidime	0.05—100	0.39	50
	imipenem	0.10—1.56	0.20	0.78
	cefoperazone	0.20—25	0.39	12.5
	latamoxef	0.10—>400	0.20	12.5
<i>Enterobacter cloacae</i> (10)	cefluprenam	≤ 0.025 —1.56	0.78	1.56
	ceftazidime	0.20—100	12.5	100
	imipenem	0.10—0.39	0.20	0.39
	cefoperazone	0.39—400	25	200
	latamoxef	0.10—25	6.25	12.5
<i>Citrobacter freundii</i> (15)	cefluprenam	≤ 0.025 —1.56	0.39	1.56
	ceftazidime	0.78—400	50	400
	imipenem	0.05—0.78	0.20	0.20
	cefoperazone	0.10—100	12.5	100
	latamoxef	0.05—>400	6.25	50
<i>Proteus mirabilis</i> (20)	cefluprenam	≤ 0.025 —12.5	0.05	0.20
	ceftazidime	≤ 0.025 —1.56	0.05	0.20
	imipenem	≤ 0.025 —3.13	1.56	3.13
	cefoperazone	0.39—6.25	0.78	3.13
	latamoxef	≤ 0.025 —0.78	0.20	0.20
<i>Proteus vulgaris</i> (9)*	cefluprenam	≤ 0.025 —200	0.05	6.25
	ceftazidime	0.05—3.13	0.20	3.13
	imipenem	0.78—3.13	1.56	3.13
	cefoperazone	0.78—50	3.13	50
	latamoxef	≤ 0.025 —0.39	0.20	0.39
<i>Morganella morganii</i> (10)	cefluprenam	≤ 0.025 —0.20	0.05	0.10
	ceftazidime	0.05—3.13	1.56	3.13
	imipenem	0.39—3.13	1.56	3.13
	cefoperazone	0.78—12.5	3.13	12.5
	latamoxef	≤ 0.025 —0.20	0.10	0.20
<i>Serratia marcescens</i> (20)	cefluprenam	0.10—50	0.78	50
	ceftazidime	0.10—100	1.56	25
	imipenem	0.20—3.13	1.56	3.13
	cefoperazone	1.56—200	25	200
	latamoxef	0.20—>400	50	>400
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	cefluprenam	0.20—50	12.5	50
	ceftazidime	0.78—100	25	25
	imipenem	0.78—25	1.56	3.13
	cefoperazone	0.78—>400	100	100
	latamoxef	6.25—>400	400	>400
<i>Pseudomonas putida</i> (10)	cefluprenam	0.78—50	1.56	25
	ceftazidime	1.56—50	1.56	25
	imipenem	0.39—3.13	0.39	3.13
	cefoperazone	12.5—400	25	400
	latamoxef	25—>400	25	400

*Cefluprenam (10 strains)

Inoculum size: 10^6 CFU/ml

Table 3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefluprenam

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects & remarks
						dose (g×/day)	route	duration (days)		species	count	MIC	UTI	doctor	
1	63	M	C.C.P.	-	G-6	1×2	D.I.	9	-	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	3.13	moderate	good	-
			bil-Hydronephrosis Ureterocutaneostomy							<i>C. freundii</i>		0.39			
2	72	M	C.C.P.	+	G-5	1×2	D.I.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	12.5	moderate	good	-
			Bladder tumor							<i>E. faecalis</i>		1.56			
3	65	M	C.C.C.	-	G-6	1×2	D.I.	5	-	<i>E. faecalis</i>	10 ⁸	0.39	excellent	excellent	-
			Bladder cancer							<i>E. cloacae</i>		1.56			
4	80	M	C.C.P.	+	G-1	1×2	D.I.	5	+	<i>P. putida</i>	10 ⁶	6.25	moderate	good	-
			Bladder cancer r-VUR l-Hydronephrosis							NF-GNR		>100			
5	71	M	C.C.P.	-	G-3	0.5×2	D.I.	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	1.56	excellent	excellent	-
			r-Ureteral stone							-		0			
6	60	M	C.C.P.	+	G-5	1×2	D.I.	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	1.56	poor	poor	-
			bil-Hydronephrosis (Sigmoid colon cancer)							<i>S. marcescens</i>		≤0.025			
7	80	M	C.C.C.	-	G-4	1×2	D.I.	5	+	<i>X. maltophilia</i>	10 ⁴	>100	poor	good	-
			Urethral stricture							<i>S. marcescens</i>		0.39			
8	77	F	C.C.C.	-	G-6	0.5×2	D.I.	5	+	<i>E. faecium</i>	10 ³	>100	poor	good	-
			Bladder tumor							<i>X. maltophilia</i>		>100			
9	58	M	C.C.C.	-	G-6	0.5×2	D.I.	5	-	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	6.25	poor	good	-
			Bladder tumor							<i>E. cloacae</i>		0.1			
10	75	M	P.P.I	-	G-6	1×2	D.I.	5	+	<i>Corynebacterium sp.</i>	10 ³	>100	moderate	good	-
			BPH Prostatic cancer							<i>A. faecalis</i>		3.13			
11	76	M	C.C.C.	-	G-6	0.5×2	D.I.	5	-	<i>NF-GNR</i>	10 ³	3.13	moderate	good	-
			BPH							<i>K. pneumoniae</i>		≤0.025			
12	77	M	P.P.I	-	G-2	1×2	D.I.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	12.5	moderate	good	-
			BPH							<i>P. aeruginosa</i>		25			
13	79	M	C.C.C.	-	G-6	0.5×2	D.I.	5	-	<i>P. aeruginosa</i>	10 ³	25	poor	good	-
			Bladder stone							<i>P. aeruginosa</i>		25			
14	66	M	C.C.P.	+	G-1	1×1	D.I.	5	-	<i>E. faecalis</i>	10 ⁸	1.56	moderate	good	-
			BPH							<i>P. aeruginosa</i>		12.5			
11	76	M	C.C.C.	-	G-6	0.5×2	D.I.	5	-	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	6.25	excellent	excellent	-
			BPH							<i>E. faecalis</i>		6.25			
12	77	M	P.P.I	-	G-2	1×2	D.I.	5	+	<i>C. glabrata</i>	10 ⁵	0	moderate	good	-
			BPH							-		0			
13	79	M	C.C.C.	-	G-6	0.5×2	D.I.	5	-	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	12.5	moderate	good	-
			Bladder stone							<i>C. tropicalis</i>		10 ²			
14	66	M	C.C.P.	+	G-1	1×1	D.I.	5	-	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	3.13	poor	poor	-
			BPH							<i>Candida sp.</i>		0			
14	66	M	C.C.P.	+	G-1	1×1	D.I.	5	-	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	-	poor	poor	-
			BPH							<i>P. aeruginosa</i>		10 ⁶			

C.C.P: chronic complicated pyelonephritis

C.C.C: chronic complicated cystitis

P.P.I: post-prostatectomy infection

VUR: vesicoureteral reflux

BPH: benign prostatic hyperplasia

NF-GNR: glucose non-fermentation gram negative rods

*before treatment

after treatment

**UTI: criteria proposed by the UTI Committee
doctor: doctor's evaluation

した株は *P. aeruginosa* 2 株, および *Xanthomonas maltophilia* 1 株の計 3 株であったが *E. faecalis* を中心とするグラム陽性菌はすべて除菌されていた (Table 6)。なお, 存続した株に対する本剤の MIC は 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示していた (Table 7)。

投与後出現菌としては, *Candida*, *Enterococcus faecium* およびブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌をはじめとする 7 菌種 11 株が 5 症例に認められた (Table 8)。

自・他覚的副作用および本剤に起因する臨床検査値の異常変動は 1 例も認められなかった (Table 9)。

Ⅲ. 考 察

CFLP はエーザイ株式会社で開発された新規注射用 cephalosporin 剤で, グラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し, 第三世代セフェム剤に高度耐性を示す *Enterobacter* spp. および *Citrobacter* spp. に優れた抗菌力を示し, さらに *E. faecalis* に対しては PIPC と同程度の強い活性を示すと報告されている¹⁾。また, 各種 β -lactamase に対し安定であり, 血清蛋白結合率は 11.8% と低く, そのほとんどが

未変化体のまま投与後 24 時間以内に 90% 以上尿中排泄される^{1,4)}。

今回, 我々の行った尿路感染分離株に対する抗菌力の検討にて, *S. epidermidis* に対する本剤の MIC は 0.05 ~ 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間に分布し, MIC₅₀ は 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$, MIC₉₀ は 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と IPM には劣っているものの, CAZ, CPZ, LMOX に比べ同等ないし, それ以上の抗菌力を示した。また, *E. faecalis* に対する MIC も同様に, IPM には若干劣るものの, CAZ, CPZ, LMOX より明らかに強い抗菌力を示した。今回, MRSA に対する検討は行っていないが, 文献的には, 本剤の MRSA に対する抗菌力は弱いながらも CAZ の 2 倍以上の抗菌活性を有すると報告されている⁵⁾。従って, グラム陽性菌による尿路感染症に対する本剤の治療効果が期待できる。事実, 今回の臨床的検討でも, *S. epidermidis*, *E. faecalis* はすべて除菌されていた。

グラム陰性菌に関しては, *P. aeruginosa*, *P. putida*, *E. cloacae* において IPM にはやや劣るものの, 尿路感染症の代表的な起炎菌である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* に対しては IPM, CAZ, CPZ および LMOX と比し同等ないし, それ以上の抗菌

Table 4. Overall clinical efficacy of ceftuprenam in complicated UTI




Bacteriuria	Pyuria			Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	2	1	3	6 (50.0%)
Decreased				
Replaced	2		1	3 (25.0%)
Unchanged		1	2	3 (25.0%)
Effect on pyuria	4 (33.3%)	2 (16.7%)	6 (50.0%)	Patient total 12
 Excellent	2 (16.7%)		Overall efficacy rate 8/12 (66.7%)	
 Moderate	6 (50.0%)			
 Poor (including failure)	4 (33.3%)			

Table 6. Bacteriological response to ceftuprenam in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	7	7	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>C. freundii</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	2	2	
<i>S. marcescens</i>	2	2	
<i>P. aeruginosa</i>	4	2	2
<i>P. putida</i>	1	1	
<i>X. maltophilia</i>	1		1
Total	20	17 (85.0)	3

*regardless of bacterial count

Table 5. Overall clinical efficacy of ceftuprenam 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)	2 (16.7%)		1	1	1/2
	group 2 (post-prostatectomy)	1 (8.3%)		1		1/1
	group 3 (upper UTI)	1 (8.3%)	1			1/1
	group 4 (lower UTI)	1 (8.3%)			1	0/1
	sub-total	5 (41.7%)	1	2	2	3/5
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	2 (16.7%)		1	1	1/2
	group 6 (no indwelling catheter)	5 (41.7%)	1	3	1	4/5
	sub-total	7 (58.3%)	1	4	2	5/7
Total		12 (100.0%)	2	6	4	8/12 (66.7)

Table 7. Relation between MIC and bacteriological response to ceftuprenam treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Inoculum size 10^6 bacteria/ml	Not done	Total
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>S. epidermidis</i>									1/1							1/1
<i>E. faecalis</i>				1/1		4/4	1/1	1/1								7/7
<i>K. pneumoniae</i>	1/1															1/1
<i>C. freundii</i>				1/1												1/1
<i>E. cloacae</i>		1/1				1/1										2/2
<i>S. marcescens</i>	1/1			1/1												2/2
<i>P. aeruginosa</i>									2/2	0/1					0/1	2/4
<i>P. putida</i>								1/1								1/1
<i>X. maltophilia</i>													0/1			0/1
Total (%)	2/2	1/1		3/3		5/5	1/1	2/2	3/3	0/1			0/1	0/1	17/20 (85.0)	

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 8. Strains appearing after ceftuprenam treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains* (%)
<i>E. faecium</i>	2 (18.2)
<i>Corynebacterium</i> sp.	1 (9.1)
sub-total	3 (27.3)
<i>E. aerogenes</i>	1 (9.1)
<i>X. maltophilia</i>	1 (9.1)
<i>A. faecalis</i>	1 (9.1)
NF-GNR	2 (18.2)
sub-total	5 (45.5)
<i>Candida</i>	3 (27.3)
Total	11 (100)
No. of patients in whom strains appeared	5/12 (41.7)
Total no. of patients evaluated	

*regardless of bacterial count

NF-GNR: glucose non-fermentation gram negative rod

力を示した。

複雑性尿路感染症における臨床効果の検討では、有効率は66.7% (8/12)であった。これは、以前当科にて同一基準で効果判定を行ったCAZの80.0% (36/45)⁶⁾、IPMの76% (22/29)⁷⁾には若干劣るものの、cefotaxime (CTX)の63.3% (19/30)⁸⁾、cefclidin (CFCL)の53.6% (15/28)⁹⁾などに比べ優れた成績であった。今回の基礎的検討の結果、本剤の抗菌力はCAZに劣るものではないと考えられたが、今回の臨床的検討では一般に難治症例と考えられるカテーテル留置症例(第1群, 第5群), および前立腺術後感染症症例(第2群)が41.7% (5/12)と高率に含まれていたため、CAZより若干劣る臨床成績になったものと考えられる。

細菌学的効果では、20株中17株が消失し、除菌率は85.0%を示し、CAZの88.5% (54/61)⁶⁾とほぼ同等で良好な成績であった。存続した3株は*P. aeruginosa* 2株、および*X. maltophilia* 1株であり、この3株のうち*P. aeruginosa* 1株はMIC 25 $\mu\text{g/ml}$ であり、*X. maltophilia*はMIC >100 $\mu\text{g/ml}$ の高度耐性株であった (Table 7)。*E. faecalis*については7株全株消失しており良好な成績であった (Table 6)。

副作用および本剤に起因する臨床検査値異常変動は14例中1例も認めておらず、本剤の安全性は高いと考え

Table 9. Changes in laboratory test results

Item	Total no. of patients evaluated	Aggravated (relation to the drug)							Unchanged (%)
		definite	probable	possible	sub-total	unlikely	definitely not	sub-total	
γ -GTP	4						1	1	3
BUN	14						2	2 (14.3)	12 (85.7)
Glucose	13						1	1 (7.7)	12 (92.3)
No. of patients with aggravated laboratory test results		0							

られた (Table 9)。

以上の結果より、本剤は複雑性尿路感染症に対して有効かつ安全な薬剤であり、尿路感染症の治療において有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 島田 馨: 第 42 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。E 1077, 福岡, 1994
- 2) 日本化学療法学会抗菌剤感受性測定法検討委員会: 微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法) — 日本化学療法学会標準法一。Chemotherapy 38: 103~105, 1990
- 3) 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
- 4) Nakashima M, Uematsu T, Nagashima S, Inaba H, Hirasawa T, Tomono Y, Ohno T, Okano K, Morishita N: Phase I Study of E1077, a Novel Parenteral Cephem Antibiotic. J. Clin. Pharmacol. (in press)
- 5) Watanabe N, Hiruma R, Katsu K: *In vitro* evaluation of E 1077, a new cephalosporin with a broad antibacterial spectrum, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 36, 589~597, 1992
- 6) 赤澤信幸, 他: 複雑性尿路感染症に対する ceftazidime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31 (S-3): 570~582, 1983
- 7) 岸 幹雄, 他: 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
- 8) 鎌田日出男, 他: 泌尿器科領域における cefotaxime の臨床的検討。Chemotherapy 28(S-1): 769~781, 1980
- 9) 山田大介, 他: 複雑性尿路感染症に対する cefclidin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-4): 432~439, 1992

Basic and clinical studies on cefluprenam in urinary tract infections

Koushi Sakuramoto, Ryuji Fujita, Toyohiko Watanabe, Tadasu Takenaka, Kouichi Monden, Toshihide Hayashi, Kazuhiro Hata, Noriaki Ono, Yoshitsugu Nasu, Masaya Tsugawa, Hiromi Kumon, and Hiroyuki Ohmori

Department of Urology (Director; Prof H. Ohmori), Okayama University Medical School,
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Katsuichi Nanba

Department of Urology, Okayama City Hospital

Yasuhiro Katayama

Department of Urology, Tamano City Hospital

Teruaki Akaeda

Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

We studied the antibacterial activity and clinical efficacy of cefluprenam (CFLP), a new injectable cephalosporin antibiotic, in urinary tract infections.

1) Antibacterial activity: The MICs of CFLP were measured against 210 clinical isolates of 14 species from urinary tract infections and compared with those of ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), latamoxef (LMOX) and imipenem (IPM). In general, the antibacterial activity of CFLP was superior to those of other compared cepheems except for IPM, but slightly inferior to that of IPM.

2) Clinical efficacy: Fourteen patients with complicated urinary tract infection were treated once or twice a day with 0.5g or 1.0g of CFLP. Out of 14, 12 cases were evaluated according to the criteria of the Japanese UTI Committee. The overall clinical efficacy rate was 66.7% (8/12). Bacteriologically, 17 of 20 strains (85%) were eradicated.

3) Side effect: No clinical side effects and no abnormal laboratory changes were observed in any cases.