

尿路・性器感染症における ceftuprenam の基礎的・臨床的検討

北川 敏博・後藤 俊弘・江田 晋一・川原 元司・西田 盛男
中目 康彦・牧之瀬信一・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)

山内 大司・萱島 恒善・林 豊秀・福田聡一郎

佐賀県立病院好生館泌尿器科

川原 和也・久保 博幸・西山 賢龍

鹿児島県立大島病院泌尿器科

川島 尚志・竹本 雅一・速見 浩士

今給黎総合病院泌尿器科

新しく開発された注射用セフェム系抗菌薬 ceftuprenam (CFLP) の抗菌力および尿路・性器感染症における臨床的有効性と安全性を検討し、以下の結果を得た。

1) 試験管内抗菌力; 尿路感染症患者由来の臨床分離株 12 菌種 (各 30 株) に対する CFLP, ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX) および imipenem (IPM) の MIC を測定した。

Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis* に対する本剤の MIC₉₀ (μg/ml) は各々 3.13, 100, 50, 50 であった。グラム陽性球菌に対しては IPM がもっとも強い抗菌力を示したが、本剤は IPM に次ぐ成績であった。一方、グラム陰性桿菌に対する本剤の MIC₉₀ (μg/ml) は *Escherichia coli*: ≤0.05, *Citrobacter freundii*: 0.78, *Klebsiella pneumoniae*: 0.10, *Enterobacter cloacae*: 6.25, *Serratia marcescens*: 50, *Proteus mirabilis*: 3.13, *Proteus vulgaris*: 1.56, *Pseudomonas aeruginosa*: 25 であり、*P. mirabilis* を除く 7 菌種において本剤は CAZ, FMOX と同等以上の優れた抗菌力を示した。

2) 臨床的検討; 急性単純性腎盂腎炎 1 例, 複雑性尿路感染症 16 例, 精巣上体炎 2 例の合計 19 例に本剤を投与し、臨床的有効性と安全性を検討した。急性単純性腎盂腎炎の 1 例は UTI 薬効評価基準には合致しなかったが、主治医判定ではやや有効であった。複雑性尿路感染症 16 例は UTI 薬効評価基準で著効 5 例, 有効 6 例, 無効 5 例で総合有効率 68.8%, 精巣上体炎の 2 例は主治医判定で著効 1 例, 有効 1 例であった。自他覚的副作用を認めた例はなかったが、γ-GTP の上昇が 1 例で認められ、本剤投与と関係があるかもしれないと判定された。

今回の我々の検討から本剤は臨床的有用性が期待される薬剤と思われる。

Key words: ceftuprenam, 抗菌力, 尿路感染症, 臨床的検討

Ceftuprenam (CFLP) はエーザイ株式会社において開発された新しい注射用セフェム系抗菌薬 (CEPs) である。本剤はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌まで幅広い抗菌スペクトルを有しており、多くの CEPs が抗菌力を示さない *Enterococcus faecalis* に対してもある程度の抗菌力を有する点や各種の β-lactamase に対し安定でかつ親和性が低い β-lactamase 産生株が多い *Citrobacter* spp. や *Enterobacter* spp. にも強い抗菌力を

示すことが特徴とされる^{1,2)}。

今回、我々は本剤に関する基礎的検討として、尿路感染症患者由来の臨床分離株に対する試験管内抗菌力を測定し、セフェム系注射薬 ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX) およびカルバペネム系注射薬 imipenem (IPM) を対照薬剤として比較した。また、臨床的検討として、19 例の尿路・性器感染症患者に本剤を投与し、臨床的有効性と安全性を検討したので報告する。

* 〒890 鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35 番 1 号

Table 1. Antibacterial activities of cefluprenam and reference compounds against urinary isolates

Organisms (number of isolates)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		range	50%	80%	90%
MSSA (30)	cefluprenam	0.39— 6.25	0.78	1.56	3.13
	ceftazidime	6.25— >100	12.5	50	50
	flomoxef	0.39— 100	0.39	3.13	6.25
	imipenem	≤ 0.05 — 1.56	≤ 0.05	0.10	0.78
MRSA (30)	cefluprenam	0.78— >100	6.25	100	100
	ceftazidime	12.5 — >100	100	>100	>100
	flomoxef	1.56— >100	12.5	100	100
	imipenem	≤ 0.05 — >100	6.25	100	100
CNS (30)	cefluprenam	0.20— 100	1.56	12.5	50
	ceftazidime	≤ 0.05 — >100	25	>100	>100
	flomoxef	≤ 0.05 — >100	1.56	50	100
	imipenem	≤ 0.05 — 100	0.10	25	50
<i>E. faecalis</i> (30)	cefluprenam	0.39— >100	6.25	25	50
	ceftazidime	12.5 — >100	>100	>100	>100
	flomoxef	50 — >100	100	>100	>100
	imipenem	0.78— 12.5	1.56	3.13	3.13
<i>E. coli</i> (30)	cefluprenam	≤ 0.05 — 0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	ceftazidime	≤ 0.05 — 1.56	0.10	0.20	0.39
	flomoxef	≤ 0.05 — 0.39	0.10	0.10	0.20
	imipenem	0.10— 0.78	0.20	0.39	0.39
<i>C. freundii</i> (30)	cefluprenam	≤ 0.05 — 12.5	≤ 0.05	0.39	0.78
	ceftazidime	0.10— >100	0.78	50	100
	flomoxef	≤ 0.05 — >100	6.25	100	100
	imipenem	0.20— 3.13	1.56	1.56	1.56
<i>K. pneumoniae</i> (30)	cefluprenam	≤ 0.05 — 0.39	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10
	ceftazidime	≤ 0.05 — 0.78	0.20	0.39	0.78
	flomoxef	≤ 0.05 — 0.78	0.10	0.10	0.10
	imipenem	0.20— 1.56	0.39	0.78	0.78
<i>E. cloacae</i> (30)	cefluprenam	≤ 0.05 — 12.5	≤ 0.05	0.39	6.25
	ceftazidime	≤ 0.05 — >100	0.39	>100	>100
	flomoxef	≤ 0.05 — >100	3.13	100	>100
	imipenem	0.10— 12.5	0.78	1.56	3.13
<i>S. marcescens</i> (30)	cefluprenam	0.10— >100	6.25	12.5	50
	ceftazidime	0.39— >100	3.13	25	100
	flomoxef	0.39— >100	>100	>100	>100
	imipenem	0.10— >100	0.78	1.56	1.56
<i>P. mirabilis</i> (30)	cefluprenam	≤ 0.05 — 6.25	≤ 0.05	0.20	3.13
	ceftazidime	≤ 0.05 — 0.78	0.20	0.39	0.78
	flomoxef	≤ 0.05 — 0.78	0.10	0.10	0.10
	imipenem	≤ 0.05 — 3.13	1.56	1.56	3.13
<i>P. vulgaris</i> (30)	cefluprenam	≤ 0.05 — 50	0.10	0.20	1.56
	ceftazidime	≤ 0.05 — 25	0.10	0.39	6.25
	flomoxef	≤ 0.05 — 25	0.20	0.39	6.25
	imipenem	0.10— 6.25	1.56	3.13	6.25
<i>P. aeruginosa</i> (30)	cefluprenam	0.39— >100	3.13	25	25
	ceftazidime	0.78— >100	3.13	25	50
	flomoxef	50 — >100	>100	>100	>100
	imipenem	0.78— 6.25	1.56	3.13	3.13

MSSA : methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

CNS : coagulase-negative Staphylococci

I. 材料と方法

1. 試験管内抗菌力

1990~91年に鹿児島大学医学部泌尿器科において尿路感染症患者から分離・保存された臨床分離株に対する

CFLPのMICをCAZ, FMOX, IPMを対照薬剤として測定した。検討した菌種は methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), coagulase-negative

Table 2. Clinical summary of uncomplicated UTI patient treated with cefluprenam

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Fever*	pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects & remarks
				dose (g×/day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	doctor	
1	37	F	AUP	1.0×2	D.I.	5	+	+	—	0	—	/	fair	—
							—	—	<i>E. avium</i>	10*	3.13			

AUP: acute uncomplicated pyelonephritis

*before treatment
after treatment**UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
doctor: doctor's evaluation

staphylococci (CNS), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* の 12 菌種各 30 株 (合計 360 株) である。測定方法は日本化学療法学会標準法 (寒天平板希釈法)³⁾ に従い, Mueller-Hinton broth (Difco) で一夜前培養した各菌株の菌液を 10^6 cfu/ml に調整し, Mueller-Hinton agar (Difco) で作成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°C , 20 時間培養後に判定した。

2. 臨床的検討

1991 年 10 月から 1993 年 2 月に鹿児島大学医学部泌尿器科および関連 3 施設に入院した尿路・性器感染症患者のなかで本剤投与に同意の得られた 19 例を対象として, 本剤の臨床的有効性と安全性を検討した。症例の内訳は男性 16 例, 女性 3 例, 年齢分布は 26~78 歳 (平均 60.9 歳), 疾患の内訳は急性単純性腎盂腎炎 1 例, 慢性複雑性尿路感染症 16 例 (膀胱炎 6 例, 腎盂腎炎 10 例), 精巣上体炎 2 例であった。本剤の用法・用量は単純性腎盂腎炎の 1 例には 1 回 1.0 g, 1 日 2 回, 5 日間, 慢性複雑性尿路感染症では 7 例には 1 回 0.5 g, 1 日 2 回, 5 日間, 9 例に 1 回 1.0 g, 1 日 2 回, 5 日間, 精巣上体炎 2 例には 1 回 1.0 g, 1 日 2 回, 7 日間で, いずれも生理食塩水 100 ml に溶解し 30 分間で点滴静注した。これら 19 症例について主治医判定および UTI 薬効評価基準 (第三版)⁴⁾ による効果判定を行い, あわせて自覚的副作用と臨床検査値を検討した。副作用・臨床検査値異常については日本化学療法学会の判定基準⁵⁾ に従って判定した。

II. 結 果

1. 試験管内抗菌力

CFLP および CAZ, FMOX, IPM の各種臨床分離株に対する抗菌力を MIC range, $\text{MIC}_{50,80,90}$ で Table 1 に示した。

MSSA 30 株に対する本剤の MIC は $0.39\sim 6.25\ \mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC_{50} は $0.78\ \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $3.13\ \mu\text{g/ml}$ であった。IPM は本剤より 4~16 倍強い抗菌力を示した。本剤は FMOX とほぼ同等で, CAZ より 16~32 倍強い抗菌力を示した。

MRSA 30 株に対する本剤の MIC_{50} は $6.25\ \mu\text{g/ml}$ であったが, MIC が $100\ \mu\text{g/ml}$ 以上に分布した株が 8 株

(26.7%) あり, $\text{MIC}_{80,90}$ はともに $100\ \mu\text{g/ml}$ であった。検討薬剤中 IPM がもっとも強い抗菌力を示したが, 本剤は FMOX と同等以上で, CAZ より 2~16 倍強い抗菌力を示した。

CNS 30 株では本剤の MIC の最頻値は $0.78\ \mu\text{g/ml}$ と $1.56\ \mu\text{g/ml}$ であったが, $0.20\sim 100\ \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し, $\text{MIC}_{50,80,90}$ はそれぞれ $1.56, 12.5, 50\ \mu\text{g/ml}$ であった。本剤の抗菌力は IPM よりは弱かったが, FMOX と同等もしくは 4 倍程度強く, CAZ より 4~16 倍強かった。いずれの薬剤も幅広い MIC 分布を示した。

E. faecalis 30 株に対する本剤の感受性分布の最頻値は $6.25\ \mu\text{g/ml}$ で, MIC_{50} が $6.25\ \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $50\ \mu\text{g/ml}$ であった。IPM は本剤より強い抗菌力を示したが, セフェム系の対照薬 CAZ, FMOX はほとんど抗菌活性を示さなかった。

E. coli に対する本剤の抗菌力は非常に強く, 30 株すべてが本剤 $0.10\ \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育が阻止された。対照薬の三剤も良好な抗菌力を示したが, 本剤の抗菌力は FMOX より 2~4 倍, CAZ より 2~8 倍, IPM より 4~8 倍程度優れていた。

C. freundii 30 株に対する本剤の MIC は $\leq 0.05\sim 12.5\ \mu\text{g/ml}$ の範囲に分布し, $\text{MIC}_{50,90}$ は各々 $\leq 0.05, 0.78\ \mu\text{g/ml}$ と, 強い抗菌力を示し, 検討薬剤中本剤がもっとも優れていた。本菌種に対して CAZ, FMOX は幅広い感受性分布となっていた。

K. pneumoniae に対しても本剤の抗菌力は強力で, 30 株中 25 株 (83.3%) が本剤 $0.05\ \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育が阻止された。 MIC_{50} が $\leq 0.05\ \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} が $0.10\ \mu\text{g/ml}$ で, 本剤の抗菌力は FMOX より 2 倍程度, CAZ より 4~8 倍, IPM より 8~16 倍強かった。

E. cloacae 30 株に対する本剤の MIC は $0.39\ \mu\text{g/ml}$ 以下に 24 株 (80%), $3.13\sim 12.5\ \mu\text{g/ml}$ に 6 株 (20%) が分布した。最頻値は $\leq 0.05\ \mu\text{g/ml}$ であり, $\text{MIC}_{50,90}$ は $\leq 0.05, 6.25\ \mu\text{g/ml}$ であった。本剤の抗菌力は IPM と比較して, MIC_{50} では 16 倍, MIC_{80} では 4 倍強かったが, MIC_{90} では IPM のほうが 2 倍強かった。一方, 本剤の抗菌力は CAZ, FMOX より明らかに優れていた。

S. marcescens 30 株の本剤への感受性は幅広い分布となり, $\text{MIC}_{50,80,90}$ はそれぞれ $6.25, 12.5, 50\ \mu\text{g/ml}$ であった。検討薬剤中 IPM がもっとも強い抗菌力を示し, CAZ は本剤と同等もしくはやや弱い程度, FMOX はほ

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

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects & remarks
			Underlying disease			dose (g×/day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	doctor	
1	70	M	CCP	+ (nephrostomy)	G-1	1.0×2	D.I.	5	-	≠	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	6.25	excellent	excellent	-
			Bladder tumor Hydronephrosis Rt. nephrostomized state						-	-	-	0	-			
2	26	M	CCC	+ (cystostomy)	G-1	1.0×2	D.I.	5	-	≠	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	>100	poor	poor	-
			Urethral injury Cystostomized state						-	+	<i>S. marcescens</i> <i>A. xyloxydans</i>	10 ⁶	>100 >100			
3	68	M	CCC	-	G-4	1.0×2	D.I.	5	≠	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	≤0.025	excellent	excellent	-
			Prostatic carcinoma						+	-	-	0				
4	62	M	CCC	-	G-4	0.5×2	D.I.	5	≠	+	<i>C. diversus</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	-
			Benign prostatic hyperplasia						-	-	-	0				
5	44	M	CCP	+ (cystostomy)	G-5	1.0×2	D.I.	5	≠	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁷	3.13 50	excellent	excellent	γ-GTP 44.4-77.4
			Neurogenic bladder Cystostomized state						-	-	-	0				
6	67	F	CCP	-	G-3	1.0×2	D.I.	5	+	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	6.25	poor	good	-
			Bladder tumor Rt. Uretero- cutaneostomized state						-	+	<i>C. albicans</i>	10 ⁶	-			
7	69	M	CCP	-	G-6	0.5×2	D.I.	5	-	≠	<i>S. epidermidis</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶	6.25 0.78	moderate	fair	-
			Retrovesical tumor Bil-Vesicoureteral reflux						-	+	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecium</i>	10 ²	3.13 >100			
8	70	M	CCC	+ (cystostomy)	G-5	0.5×2	D.I.	5	+	≠	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. rettgeri</i>	10 ⁷	1.56 6.25 >100	poor	poor	-
			Urethral stricture Cystostomized state						+	±	<i>P. rettgeri</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100 0.78			
9	54	M	CCP	+ (uretero- cutaneo- stomy)	G-5	1.0×2	D.I.	5	≠	≠	<i>A. calcoaceticus</i> CNS <i>E. faecium</i>	10 ⁷	3.13 0.78 >100	poor	good	-
			Bladder tumor Pelvicoureteral tumor Rt. Uretero- cutaneostomized state						-	±	<i>E. faecium</i>	10 ⁷	>100			
10	61	M	CCP	+ (nephrostomy)	G-5	1.0×2	D.I.	5	+	≠	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 ⁵	1.56 ≤0.025	moderate	good	-
			Bladder tumor Ileal conduit Hydronephrosis Nephrostomized state						-	+	<i>A. xyloxydans</i>	10 ²	25			
11	70	M	CCP	-	G-3	1.0×2	D.I.	5	+	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	25	moderate	good	-
			Bladder tumor Uretero-cutaneostomized state						-	+	-	0				
12	73	F	CCP	-	G-6	0.5×2	D.I.	5	≠	≠	<i>P. aeruginosa</i> GNF-GNR	10 ⁷	3.13 >100	moderate	good	-
			Neurogenic bladder						-	≠	-	0				
13	62	M	CCC	-	G-4	1.0×2	D.I.	5	≠	≠	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	12.5	poor	poor	-
			Neurogenic bladder Perivesical abscess						≠	≠	<i>S. epidermidis</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁶	12.5 -			
14	71	M	CCP	+ (Uretero- cutaneo- stomy)	G-1	0.5×2	D.I.	5	≠	≠	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	3.13	excellent	excellent	-
			Bladder tumor Ureterocutaneostomized state						-	-	-	0				
15	69	M	CCP	-	G-6	0.5×2	D.I.	5	≠	≠	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	≤0.025 100	moderate	good	-
			Prostatic tumor Neurogenic bladder						+	-	<i>E. faecium</i> <i>T. beigeltii</i>	10 ⁴	>100 -			
16	78	M	CCC	-	G-4	0.5×2	D.I.	5	-	≠	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	3.13	moderate	good	-
			Benign prostatic hyperplasia						-	+	-	0				

CCC: chronic complicated cystitis

CCP: chronic complicated pyelonephritis

CNS: coagulase-negative Staphylococci

GNF-GNR: glucose non-fermenting Gram-negative rod

*before treatment
after treatment**UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
doctor: doctor's evaluation

とんど抗菌力を示さなかった。

P. mirabilis 30株中23株(76.7%)は本剤0.10 µg/ml以下の濃度で発育が阻止された。本剤のMIC₅₀は≤0.05 µg/ml, MIC₉₀が3.13 µg/mlであった。MIC₅₀と比較すると、検討薬剤中本剤がもっとも優れていたが、MIC_{80,90}ではFMOXがもっとも強い抗菌力を示した。

P. vulgaris 30株に対する本剤のMIC_{50,90}は各々0.10, 1.56 µg/mlであった。本剤の抗菌力はCAZと同等もしくは4倍強く、FMOXより2~4倍、IPMより4~16倍強かった。

P. aeruginosa 30株に対する本剤のMICの最頻値およびMIC₅₀は3.13 µg/ml, MIC₈₀およびMIC₉₀は25 µg/mlであった。本剤の抗菌力はIPMには劣ったが、CAZとは同等もしくはやや強かった。FMOXはほとんど抗菌力を示さなかった。

2. 臨床的検討

急性単純性腎盂腎炎の1例をTable 2に示した。投与前の細菌尿が陰性であったため、UTI薬効評価基準には合致しなかったが、主治医判定では体温の平熱化が得られたためやや有効と判定された。

Table 3に複雑性尿路感染症の16例の概要を示した。主治医判定では著効5例、有効7例、やや有効1例、無効3例で、有効以上が75.0%であった。これら16例をUTI薬効評価基準に従って判定すると(Table 4)、膿尿に対する効果は正常化6例(37.5%)、改善4例(25.0%)、不変6例(37.5%)、細菌尿に対する効果が消失9例(56.3%)、減少1例(6.3%)、菌交代3例(18.8%)、不変3例(18.8%)であった。総合臨床効果は著効5例(31.3%)、有効6例(37.5%)、無効5例(31.3%)で、総合有効率68.8%となった。投与量別では、1日1.0g投与の7例で有効率85.7%、1日2.0g投与の9例では有効率55.6%であった。疾患病態群別にみると(Table 5)、単数菌感染の9例では著効4例、有効2例で有効率66.6%、複数菌感染の7例でも著効1例、有効4例で有効率71.4%であった。カテーテル留置の有無でみると、カテーテル留置症例7例では著効3例、有効1例、無効3例、カテーテル非留置症例9例では著効2例、有効5例、無効2例であった。次に細菌学的効果をTable 6に示した。16例の複雑性尿路感染症患者から本剤投与前に25株が分離されたが、このうちの20株(80.0%)は本剤投与により消失した。存続したものは、*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecium*, *S. marcescens*, *Providencia rettgeri*, *P. aeruginosa*各1株ずつの計5株であった。本剤投与後の出現菌は6例において8株みられ、それらはTable 7に示した。本剤のMICと細菌学的効果の相関をまとめてTable 8に示した。存続した5株に対する本剤のMICは、*P. aeruginosa*は1.56 µg/ml, *S. epidermidis*は6.25 µg/ml, *E. faecium*, *S. marcescens*, *P. rettgeri*の3株は>100 µg/mlであっ

た。

精巢上体炎の2例をTable 9に示した。本剤投与前に尿から、症例1では*E. faecium*と*Candida albicans*が、症例2ではCNSと*S. epidermidis*が分離されたが、いずれも本剤1回1.0g、1日2回、7日間投与で除菌された。症例1では交代菌として、γ-haemolytic *Streptococcus*が検出された。2例ともに発熱・疼痛などの自覚症状および局所の腫脹・圧痛などの他覚所見の改善が得られ、主治医判定ではそれぞれ有効、著効と判定された。

本剤を投与した19症例において自他覚的副作用は認めなかったが、本剤投与前後の臨床検査値の検討では1例においてγ-GTPの上昇(44.4→77.4)がみられ、本剤投与と関係があるかもしれないと判定された(Table 10)。

Ⅲ. 考 察

感染症は宿主と病原微生物との相互作用により規定される病態であるが、臨床の場ではそこにさらに化学療法剤という因子が加わって経過が変化してくる。各種抗菌化学療法剤のなかでもセフェム系抗菌薬(CEPs)はその優れた選択毒性のため、安全性の高い化学療法剤として、現在広く臨床に用いられている。昨今の感染症の分野における大きな問題の1つにMRSAの蔓延が挙げられるが、これには第三世代CEPsの繁用の影響が大きいとする意見がある⁶⁾。このMRSAの出現を例にとるまでもなく、感染症の変遷と抗菌薬の開発動向とは互いに関連し合ってきたと言えるが、この関係はCEPs開発の歴史と感染症の起炎菌の変遷にもっとも良くあらわれている。

本邦では、1966年にいわゆる第一世代CEPsが導入されたが、これはグラム陽性球菌と一部のグラム陰性桿菌にのみ有効であった。β-lactamaseにより安定で、グラム陰性桿菌に対する抗菌スペクトルを拡大した第二世代CEPsが1970年代に入り登場したが、その後は緑膿菌やセラチアなどのいわゆる弱毒菌による日和見感染が問題になってきた。この問題に対して、1980年代以降にはグラム陰性桿菌に対する抗菌力を強化した第三世代CEPsが開発されたが、これら第三世代CEPsのブドウ球菌や腸球菌などのグラム陽性球菌に対する抗菌力は第一、第二世代CEPsよりむしろ減弱した⁷⁾。当科における尿路感染症分離菌の年次変遷をみても、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顕著であり、ブドウ球菌および腸球菌の分離比率の合計は、1981年と1991年を比較すると、外来患者で24.2%から35.0%に増加し、入院患者では37.1%から55.5%に増加した⁸⁾。そこで、グラム陽性球菌に対する抗菌力を改善したCEPsとしてcefzonam(CZON)やflomoxef(FMOX)が近年市販されたが、緑膿菌やセラチアに対する抗菌力はやや弱い⁷⁾。よりバランスのとれた抗菌スペクトルをもつCEPsとしてcefpirome(CPR)⁹⁾が最近市販され、cefepime(CFPM)¹⁰⁾、cefozo-

Table 4. Overall clinical efficacy of cefluprenam in complicated UTI(0.5 or 1.0g×2/day, 5day treatment)

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	5	2	2	9 (56.3%)
Decreased			1	1 (6.3%)
Replaced	1		2	3 (18.8%)
Unchanged		2	1	3 (18.8%)
Efficacy on Pyuria	6 (37.5%)	4 (25.0%)	6 (37.5%)	patient total 16
	Excellent	5 (31.3%)	Overall effectiveness rate 11/16 (68.8%)	
	Moderate	6 (37.5%)		
	Poor(including failure)	5 (31.3%)		

Table 5. Overall clinical efficacy of cefluprenam classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate(%)
Monomicrobial infection	group 1 (catheter indwelt)	3 (18.8%)	2		1	2/3
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper urinary tract infection)	2 (12.5%)		1	1	1/2
	group 4 (lower urinary tract infection)	4 (25.0%)	2	1	1	3/4
	sub-total	9 (56.3%)	4	2	3	6/9
Polymicrobial infection	group 5 (catheter indwelt)	4 (25.0%)	1	1	2	2/4
	group 6 (no catheter indwelt)	3 (18.8%)		3		3/3
	sub-total	7 (43.8%)	1	4	2	5/7
Total		16 (100.0%)	5	6	5	11/16 (68.8)

Catheter indwelt	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate(%)
Yes	7 (43.8%)	3	1	3	4/7
No	9 (56.3%)	2	5	2	7/9
Total	16 (100.0%)	5	6	5	11/16 (68.8)

Table 6. Bacteriological response to cefluprenam in complicated UTI

Isolates	Number of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1		1
CNS	1	1	
<i>E. faecalis</i>	3	3	
<i>E. faecium</i>	1		1
<i>E. coli</i>	2	2	
<i>C. diversus</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	3	2	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>P. rettgeri</i>	1		1
<i>P. aeruginosa</i>	7	6	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1	
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2	
GNF-GNR	1	1	
Total	25	20 (80.0)	5

Table 7. Strains appearing after cefluprenam treatment in complicated UTI

Isolates	Number of strains*
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>E. faecium</i>	2
<i>A. xylosoxydans</i>	2
<i>C. albicans</i>	2
<i>T. beigeli</i>	1
Total	8
No. of patients in whom strains appeared	
Total no. of patients evaluated	
6/16 (37.5%)	

*regardless of bacterial count

*regardless of bacterial count

Table 8. Relationship between MIC and bacteriological response to ceftuprenam treatment in complicated UTI

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														Total
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. epidermidis</i>									0/1						0/1
CNS						1/1									1/1
<i>E. faecalis</i>									1/1	1/1			1/1		3/3
<i>E. faecium</i>														0/1	0/1
<i>E. coli</i>	2/2														2/2
<i>C. diversus</i>	1/1														1/1
<i>S. mercenscens</i>								1/1	1/1					0/1	2/3
<i>P. mirabilis</i>	1/1														1/1
<i>P. rettgeri</i>														0/1	0/1
<i>P. aeruginosa</i>							1/2	3/3	1/1		1/1				6/7
<i>Pseudomonas</i> sp.												1/1			1/1
<i>A. calcoaceticus</i>						1/1		1/1							2/2
GNF-GNR														1/1	1/1
Total (%)	4/4					2/2	1/2	5/5	3/4	1/1	1/1	1/1	1/1	1/4	20/25 (80.0)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

GNF-GNR: glucose non-fermenting Gram-negative rod

Table 9. Clinical summary of epididymitis patients treated with ceftuprenam

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter (route)	Treatment			Symptoms*	pyuria†	Bacteriuria*			Evaluation**	Side effects & remarks
					dose (g/day)	route	duration (days)			species	count	MIC		
1	73	M	Epididymitis	-	1.0×2	D.I.	7	+	#	<i>E. faecium</i>	10 ⁴	>100	good	-
			Benign prostatic hyperplasia (Post-prostatectomy)							<i>C. albicans</i>		-		
2	33	M	Epididymitis	-	1.0×2	D.I.	7	#	-	CNS	10 ³	0.39	excellent	-
			-							<i>S. epidermidis</i>		0.39		
											0			

CNS: coagulase-negative Staphylococci

* before treatment
after treatment

** doctor's evaluation

Table 10. 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	17			1	1 (5.9)			0	16 (94.1)
No. of patients with aggravated laboratory test results		1							

pran (CZOP)¹¹⁾が開発を終了している。

本剤もグラム陰性桿菌に対する優れた抗菌力を有すると同時にグラム陽性球菌に対する抗菌力も増強したCEPsと言える。本剤の抗菌力に関する今回の我々の検

討成績を、対照薬とした2つのCEPs (CAZ, FMOX)と比較してまとめると、ブドウ球菌属に対してはCAZより2~32倍強く、FMOXとは同等もしくは2倍強かった。*E. faecalis*にはCAZ, FMOXはほとんど抗菌活

性を示さなかったが、本剤はある程度の抗菌力を有している。グラム陰性桿菌では *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. vulgaris* で両剤より強い抗菌力を示した。特に、*C. freundii* および *E. cloacae* では両剤の感受性が幅広く分布したのに対し、本剤の抗菌力は卓越したものであった。*S. marcescens* と *P. aeruginosa* に対しては FMOX はほとんど抗菌力を示さなかったが、本剤は CAZ とほぼ同等の抗菌力を示した。*P. mirabilis* にも本剤の抗菌力は良好であったが、FMOX, CAZ よりわずかに劣っていた。

抗菌薬に対する細菌の耐性化も大きな問題である。細菌の抗菌薬に対する耐性獲得機序としては、penicillin binding protein の変化のような薬剤作用点の変化、細菌外膜の薬剤透過性の低下、 β -lactamase のような薬剤を不活化する酵素の産生などがあげられる。このうち β -lactamase 産生による耐性化は多くの菌種で見られるが、特にグラム陰性桿菌においては β -lactamase 産生が薬剤耐性化の大きな原因である¹²⁾。この問題を解決する手段として β -lactamase 阻害薬が開発され、これを β -lactam 剤と組み合わせた薬剤として clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), sultamicillin (SBTPC), clavulanic acid/ticarcillin (CVA/TIPC) が臨床応用され⁷⁾, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC)¹³⁾ も開発を終えている。一方、 β -lactamase による不活化を受けにくい構造の抗菌薬の開発も進められている。本剤も各種 β -lactamase による不活化を受けにくく、 β -lactamase に対する親和性が低いことが特徴であり^{11,2)}、前述した *C. freundii* および *E. cloacae* に対する本剤の優れた抗菌力は β -lactamase に対する高い安定性に由来すると考えられる。

臨床第 I 相試験における体内動態の検討結果では、本剤 1 g を 60 分間で点滴静注した場合の薬動学的パラメータは C_{max} : $63.2 \pm 4.6 \mu\text{g/ml}$, $T_{1/2\beta}$: 1.87 ± 0.13 hr, 24 時間後までの累積尿中排泄率は $90.5 \pm 6.3\%$ と報告されている。本剤は CEPs の中でも尿中排泄率の高い部類に属しており、優れた抗菌力とあいまって、尿路感染症に対する高い有用性が期待される。

今回の臨床的検討では 19 例の尿路・性器感染症に本剤を投与して、有効性と安全性を検討した。急性単純性腎盂腎炎の 1 例は UTI 薬効評価基準には合致しなかったが、主治医判定ではやや有効と判定された。複雑性尿路感染症の 16 例では UTI 薬効評価基準による総合有効率 68.8%, 菌消失率 80.0% であった。除菌されなかった 5 株のうち 3 株は本剤の MIC が $>100 \mu\text{g/ml}$ であり、*P. aeruginosa* 1 株はカテーテル留置症例から分離されており、バイオフィルムの関与が疑われる。2 例の精巣上体炎ではいずれも自他覚所見の改善が得られ、主治医判定で著効と有効であった。

本剤の有効性を論ずるには、我々の成績のみでは症例

数が不十分と思われるが、全国 18 施設および関連施設における本剤の泌尿器科領域の臨床試験の成績をみると、主治医判定での有効率は単純性腎盂腎炎 11 例で 90.9%, 複雑性尿路感染症 236 例で 77.5%, 精巣上体炎 20 例で 100%, 前立腺炎 7 例で 71.4% であった。UTI 薬効評価基準による判定では単純性腎盂腎炎 6 例で有効率 100%, 複雑性尿路感染症 205 例で有効率 79.0%, 複雑性尿路感染症例での菌消失率 89.3% と報告されており²⁾、今後臨床の場合においても尿路・性器感染症に対し有効性が期待される成績である。

本剤を投与した 19 例において自他覚的副作用は認めなかった。臨床検査では 1 例において γ -GTP の上昇を認め、本剤と関係のあるかもしれないと判定されたが、軽度のものであった。我々の検討成績からは本剤は安全性の面でも問題ない薬剤と考えられた。なお、全国の各科領域における安全性の検討成績をみると、副作用発現率は 1170 例中 54 例 (4.6%) で、その大半は発疹などのアレルギー症状と下痢などの消化器症状で、重篤な副作用は報告されていない。また、臨床検査値の異常変動は 1124 例中 118 例 (10.5%) で見られたが、トランスアミナーゼの上昇や好酸球の増加などが多くを占めていた²⁾。

IV. 結 語

CFLP の尿路感染症患者由来の臨床分離株に対する試験管内抗菌力および 19 例の尿路・性器感染症患者に対する臨床の有効性と安全性を検討した。

本剤はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌まで強い抗菌力を示し、臨床的にも有効性が高く、安全性にも問題ない薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Watanabe N, Hiruma R, Katsu K: *In Vitro* Evaluation of E 1077, a New Cephalosporin with a Broad Antibacterial Spectrum. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 589~597, 1992
- 2) 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
- 3) 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 (第三版). *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 5) 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. *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 6) 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
- 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) 江田晋一, 後藤俊弘, 北川敏博, 川原和也, 川原元司, 大井好忠: 尿路感染症におけるブドウ球菌の分離状況と薬剤感受性. *臨床と微生物* 20: 335~336, 1993
- 9) 川原元司, 後藤俊弘, 川原和也, 牧之瀬新一, 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
- 10) 川原元司, 後藤俊弘, 川原和也, 牧之瀬新一, 水間良

- 裕, 小濱康彦, 山内大司, 坂本日期, 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
- 11) 北川敏博, 他 14 名 (5 施設): 尿路感染症における cefozopran の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 41 (S-4): 319~326, 1993
- 12) 横田 健: 臨床分離菌の β -lactamase 産生率と各種薬剤に対する感受性の検討。Chemotherapy 39: 941~952, 1991
- 13) 北川敏博, 江田晋一, 山内大司, 後藤俊弘, 速見浩士, 川原元司, 大井好忠, 川原和也, 久保博幸: 尿路感染症における tazobactam/piperacillin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 42 (S-2): 559~567, 1994

In vitro antimicrobial activities of ceftuprenam and its clinical efficacy in urogenital infections

Toshihiro Kitagawa¹⁾, Toshihiro Goto¹⁾, Shinichi Eta¹⁾, Motoshi Kawahara¹⁾, Morio Nishida¹⁾, Yasuhiko Nakame¹⁾, Shinichi Makinose¹⁾, Yoshitada Ohi¹⁾, Daishi Yamauchi²⁾, Tsuneyoshi Kayajima²⁾, Toyohide Hayashi²⁾, Soichiro Fukuda²⁾, Kazuya Kawahara³⁾, Hiroyuki Kubo³⁾, Kenryu Nishiyama³⁾, Takashi Kawabata⁴⁾, Masakazu Takemoto⁴⁾ and Hiroshi Hayami⁴⁾

- 1) Department of Urology (Director: Prof. Y. Ohi), Faculty of Medicine, Kagoshima University
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima City 890, Japan
- 2) Division of Urology, Saga Prefectural Hospital
- 3) Division of Urology, Kagoshima Prefectural Ohshima Hospital
- 4) Division of Urology, Imakiire General Hospital

We studied *in vitro* antimicrobial activities and clinical efficacy of ceftuprenam (CFLP), a new parenteral cephalosporin developed in Japan, and following results were obtained.

1) *in vitro* antimicrobial activities of CFLP

The antimicrobial activities of CFLP against 360 strains isolated from patients with urinary tract infection (UTI) were measured by the agar dilution method at an inoculum size of 10^6 cfu/ml and the results were compared with those of ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX) and imipenem (IPM). The antimicrobial activities of CFLP against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci and *Enterococcus faecalis* were inferior to those of IPM, but superior to CAZ and FMOX. Although CAZ and FMOX were not active against *E. faecalis*, CFLP showed some activity. Against *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus vulgaris*, CFLP was the most active among four examined drugs. CFLP was more active than CAZ and FMOX against *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*. As for the antimicrobial activity against *Proteus mirabilis*, CFLP was highly active but a little inferior to FMOX and CAZ. Based on the resistance of CFLP to hydrolysis by various types of β -lactamase, CFLP revealed stronger activities than CAZ and FMOX against *C. freundii* and *E. cloacae*.

2) Clinical efficacy of CFLP in urogenital infections

The clinical efficacy of CFLP was evaluated in one case with uncomplicated pyelonephritis, 16 cases with complicated UTI, two cases with epididymitis. The efficacy of CFLP judged by the chief doctor in one case with uncomplicated pyelonephritis was fair. In 16 cases with complicated UTI, the efficacy according to the criteria proposed by The Japanese UTI Committee was excellent in 5, moderate in 6, poor in 5, and the overall clinical efficacy rate was 68.8%. The clinical efficacy in 2 patients with epididymitis was evaluated excellent in 1 and good in 1 by the chief doctor.

3) Adverse reaction of CFLP

No adverse reaction was observed in these 19 patients. Elevation of γ -GTP level was noted in one case, which was possibly related with administration of CFLP.

These results indicate that CFLP is one of the most useful antimicrobial drugs in the treatment of urogenital infections.