

尿路性器感染症に対する cefluprenam の臨床的検討

斑目 旬・町田 豊平・小野寺昭一・清田 浩・後藤 博一
川原 元・五十嵐 宏・遠藤 勝久・細部 高英

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室*, (主任: 町田豊平教授)

斎藤 賢一・三谷比呂志

国立大蔵病院泌尿器科

尿路性器感染症に対する cefluprenam (CFLP) の有用性を明らかにする目的で、慢性複雑性膀胱炎 5 例、慢性複雑性腎盂腎炎 4 例、前立腺術後感染症 6 例、急性単純性腎盂腎炎 2 例、および急性精巣上体炎 3 例に対し本剤を投与し、本剤の有効性と安全性を検討した。投与方法は、本剤 1 g (慢性複雑性腎盂腎炎と前立腺術後尿路感染症、および急性単純性腎盂腎炎の各 1 例は 0.5 g) を 1 日 2 回 5 日間 (慢性複雑性膀胱炎、急性単純性腎盂腎炎、精巣上体炎の各 1 例に対しては 3 日間、急性単純性腎盂腎炎の 1 例は 4 日間) 投与した。その結果、慢性複雑性尿路感染症のうち、UTI 薬効評価基準 (第三版) による薬効評価基準を満たした 14 例に対する本剤の臨床効果は、著効 2 例、有効 8 例、無効 4 例で、総合有効率は 71.4% であった。また、主治医判定では著効 6 例、有効 3 例、やや有効 4 例、無効 1 例で、有効率は 64.3% であった。急性単純性腎盂腎炎、精巣上体炎は主治医判定でいずれも著効であった。UTI 薬効評価基準を満たした症例の尿より分離された 17 菌種 23 株に対する細菌学的効果の検討では、*Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* の各 1 株を除き全株除菌され、除菌率は 91.3% であった。本剤による自他覚的副作用としては 1 例に 38℃ 台の発熱を認めたが、本剤投与によると思われる臨床検査値の異常化変動は認められなかった。以上より、本剤は尿路性器感染症に対し有用な治療薬であると考えられた。

Key words: cefluprenam, 尿路感染症, 臨床効果

Cefluprenam (CFLP) はエーザイ株式会社で開発された新しい注射用セファロsporin 剤である。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、各種 β -ラクタマーゼに安定である¹⁾。そして、そのほとんどが未変化体のまま尿中に排泄されることから¹⁾、尿路性器感染症の優れた治療薬となることが期待されている。そこで今回我々は、尿路性器感染症に対する本剤の有用性を明らかにする目的で、本剤を尿路性器感染症症例に投与し、その有効性と安全性を検討した。

I 対象と方法

対象症例は 1992 年 6 月から 12 月までの間に東京慈恵会医科大学泌尿器科、および国立大蔵病院泌尿器科に入院し、治験の参加に同意の得られた慢性複雑性膀胱炎 5 例、慢性複雑性腎盂腎炎 4 例、前立腺術後感染症 6 例、急性単純性腎盂腎炎 2 例、急性精巣上体炎 3 例の計 20 例である (Tables 1~3)。慢性複雑性尿路感染症の基礎疾患の内訳は、前立腺肥大症 5 例、膀胱腫瘍 3 例、腎結石 2 例、前立腺癌 3 例、神経因性膀胱および腎不全が各 1 例である。複雑性尿路感染症に対しては原則的に、本剤

1 g ないし 0.5 g を 100 ml の生理食塩水に溶解し 1 日 2 回 5 日間点滴静注した。また、急性単純性腎盂腎炎および急性精巣上体炎に対しては、本剤 1 g ないし 0.5 g を、3 日ないし 4 日間点滴静注した。そして投与前後の自他覚症状、膿尿、細菌尿、血液生化学検査を検討項目とした。慢性複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床効果は、主治医および UTI 薬効評価基準 (第三版)²⁾ にもとづいて評価し、急性精巣上体炎に対する臨床効果は、本剤投与による臨床症状、膿尿および細菌尿の消長をもとに主治医による判定を行った。また本剤投与中の自他覚的副作用および臨床検査値異常の有無を調査した。また尿より分離し得た細菌に対する CFLP の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) を日本化学療法学会の定めた標準法³⁾ により測定した。

II. 結 果

対象となった慢性複雑性尿路感染症 15 例 (Table 1) のうち、UTI 薬効評価基準 (第三版)²⁾ を満たした症例は 14 例であった。

UTI 薬効評価基準 (第三版)²⁾ にもとづいた総合臨床効果は、Table 4 に示すごとく著効 2 例、有効 8 例、無効

Table 1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefluprenam

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects & remarks
			Underlying condition			dose (g×/day)	route	duration (days)		species	count	MIC	UTI	doctor	
1	45	M	C.C.P.	+ (nephro.)	G-1	1×2	D.I.	5	≡	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	>100	poor	poor	—
			l-Renal stone						±	<i>S. marcescens</i>	10 ³	>100			
2	57	M	C.C.P.	+ (nephro.)	G-1	1×2	D.I.	5	≡	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	50	poor	fair	—
			r-Renal stone						±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ³	100			
3	73	M	P.P.I	+ (urethra.)	G-1	1×2	D.I.	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.05	moderate	excellent	—
			BPH						+	—	0	—			
4	65	M	P.P.I	—	G-2	1×2	D.I.	5	+	CNS	10 ⁷	3.13	moderate	excellent	—
			BPH						≡	—	0	—			
5	62	M	P.P.I	—	G-2	1×2	D.I.	5	≡	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷	25	excellent	excellent	—
			BPH						—	—	0	—			
6	64	M	C.C.C.	—	G-4	1×2	D.I.	5	≡	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁷	6.25	moderate	good	—
			Bladder tumor						±	—	0	—			
7	75	M	C.C.C.	—	G-4	1×2	D.I.	5	≡	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	moderate	fair	—
			Bladder tumor						±	<i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁴	>100 50			
8	64	F	C.C.C.	—	G-4	1×2	D.I.	5	≡	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>100	excellent	excellent	—
			Incontinence Neurogenic bladder						—	—	0	—			
9	67	M	C.C.P.	+ (nephro.)	G-5	1×2	D.I.	5	≡	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Alcaligenes</i> sp. NF-GNR	10 ⁷	100 12.5 50 50	moderate	excellent	—
			Prostatic cancer Bladder infiltration						+	—	0	—			
10	57	M	C.C.P.	+ (nephro.)	G-5	0.5×2	D.I.	5	+	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	100 25	poor	fair	—
			Renal failure						+	<i>A. xylosoxydans</i> NF-GNR	10 ⁶	>100 >100			
11	60	M	C.C.C.	—	G-6	1×2	D.I.	5	≡	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	3.13 3.13	moderate	excellent	—
			Prostatic cancer						≡	—	0	—			
12	63	M	P.P.I	—	G-6	1×2	D.I.	5	+	<i>S. epidermidis</i> CNS	10 ⁶	0.78 25	moderate	good	—
			Prostatic tumor						≡	—	0	—			
13	65	M	P.P.I	—	G-6	0.5×2	D.I.	5	+	<i>P. rettgeri</i> <i>P. putida</i>	10 ⁶	0.2 3.13	poor	fair	—
			BPH						≡	<i>E. faecium</i> <i>F. odoratum</i> NF-GNR	10 ⁶	>100 >100 3.13			
14	65	M	P.P.I	—	G-6	1×2	D.I.	5	≡	<i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>X. maltophilia</i>	10 ⁶	0.78 — —	moderate	good	—
			BPH						≡	—	0	—			
15	59	M	C.C.C.	—	/	1×2	D.I.	3	≡	<i>Serratia</i> sp.	10 ⁷	—	/	unevaluable	fever
			Bladder tumor						≡	—	10 ⁴	—			

C.C.P. : chronic complicated pyelonephritis

C.C.C. : chronic complicated cystitis

P.P.I : post-prostatectomy infection

BPH : benign prostatic hyperplasia

CNS : coagulase negative Staphylococcus

NF-GNR : glucose non-fermentation gram negative rods

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

Table 2. Clinical summary of acute uncomplicated UTI cases 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	24	F	A.U.P.	0.5×2	D.I.	3	+	≡	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁷	3.13		excellent	—
							—	—	—	0	—			
2	25	F	A.U.P.	1×2	D.I.	4	≡	≡	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025		excellent	—
							+	—	—	0	—			

A.U.P. : acute uncomplicated pyelonephritis

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

Table 3. Clinical summary of acute epididymitis treated with cefluprenam

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	Treatment			Symptoms*	pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**	Side effects & remarks
			Underlying disease		dose (g×/day)	route	duration (days)			species	count	MIC		
1	47	M	I-Acute epididymitis	—	1×2	D.I.	5	≡	≡	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	—
			—					+	—	—	0	—		
2	25	M	I-Acute epididymitis	—	1×2	D.I.	3	+	+	—	0	—	excellent	—
			—					—	≡	—	0	—		
3	21	M	r-Acute epididymitis	—	1×2	D.I.	5	≡	+	—	0	—	excellent	—
			—					+	≡	—	0	—		

*before treatment
after treatment

**doctor's evaluation

Table 4. Overall clinical efficacy of cefluprenam in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Effect on bacteriuria			Effect on pyuria	Patient total
	Cleared	Decreased	Unchanged		
Eliminated	2	2	5	9 (64.3%)	14
Decreased					
Replaced		1	2	3 (21.4%)	
Unchanged		2		2 (14.3%)	
Effect on pyuria	2 (14.3%)	5 (35.7%)	7 (50.0%)		
Excellent		2 (14.3%)	Overall efficacy rate 10/14 (71.4%)		
Moderate		8 (57.1%)			
Poor (including failure)		4 (28.6%)			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
23	21 (91.3%)	2

*regardless of bacterial count

4例で、総合有効率は71.4%であった。また主治医による判定では著効6例、有効3例、やや有効4例、無効1例で有効率は64.3%であった (Table 1)。1例は3日目にて本剤投与を中止し、4日目以降は他剤使用となったため評価不能と判断した。

複雑性尿路感染症を病態群別に分類すると、Table 5のごとく、単独菌感染症は、第1群 (カテーテル留置群) 3例、第2群 (前立腺術後感染症) 2例、第4群 (その他の下部尿路感染症) 3例であった。これら8例のうち6例については有効以上であったが、第1群で2例の無効例が認められた。一方、複数菌感染症は第5群 (カテーテル留置群) 2例、第6群 (カテーテル非留置群) 4例であり、これら6例のうち4例が有効であったが、各群に1例ずつ無効例を認めた。

UTI薬効評価基準を満たした症例の尿から分離された細菌は17菌種23株であった。*Serratia marcescens*の1株と、*Pseudomonas aeruginosa* 5株のうちの1株を除く21株が除菌され、除菌率は91.3%であった (Table 6)。除菌されなかった2株のMICはそれぞれ、50 µg/ml, 100 µg/ml以上であったが、これ以外のMICが50 µg/ml以上を示した5株については除菌された (Table 7)。本剤投与後出現菌は、Table 8に示す8株であったが、菌種に関して特定の傾向は認められなかった。

急性単純性腎盂腎炎の2例と急性精巣上体炎の3例は、臨床症状の軽快より、いずれも主治医により著効と判断

Table 5. Overall clinical efficacy of cefluprenam 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)	3 (21.4%)		1	2	1/3
	group 2 (post-prostatectomy)	2 (14.3%)	1	1		2/2
	group 3 (upper UTI)					
	group 4 (lower UTI)	3 (21.4%)	1	2		3/3
	sub-total	8 (57.1%)	2	4	2	6/8
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	2 (14.3%)		1	1	1/2
	group 6 (no indwelling catheter)	4 (28.6%)		3	1	3/4
	sub-total	6 (42.9%)		4	2	4/6
Total		14 (100 %)	2	8	4	10/14 (71.4)

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate(%)
Yes	5 (35.7%)		2	3	2/5
No	9 (64.3%)	2	6	1	8/9
Total	14 (100 %)	2	8	4	10/14 (71.4)

Table 6. Bacteriological response to cefluprenam in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	2	2	
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
CNS	2	2	
<i>E. faecalis</i>	1	1	
sub-total	6	6	
<i>E. coli</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>K. oxytoca</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	1	0	1
<i>P. rettgeri</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	5	4	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1	
<i>P. putida</i>	1	1	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
<i>X. maltophilia</i>	1	1	
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1	
NF-GNR	1	1	
sub-total	17	15 (88.2)	2
Total	23	21 (91.3)	2

*regardless of bacterial count

された (Tables 2, 3)。

本剤投与による自他覚的副作用は、1例について本剤投与のたびに1時間後に38℃台の発熱が認められた。本剤による副作用を疑い投与4日目以降は他剤使用となった。本剤投与によると思われる臨床検査値の異常化変動は認められなかった (Table 9)。

Ⅲ. 考 察

CFLPはエーザイ株式会社が開発した新しい注射用セファロスポリン剤で、その抗菌スペクトラムはグラム陽性菌、グラム陰性菌に対してきわめて幅広く、強い抗菌力を有する¹⁾。In vitroで*P. aeruginosa*や、*Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp.などに対しても強い抗菌活性を有することが確認されており、また*Enterococcus faecalis*に対しては既存のセファロスポリン剤の中でもっとも強い抗菌力(MIC₅₀が1.56 µg/ml, MIC₉₀が12.5 µg/ml)を有する¹⁾。さらに、各種β-ラクタマーゼに対して安定であるのが特徴である¹⁾。また、本剤はそのほとんどが未変化体のまま高濃度で尿中に排泄される¹⁾ことから、尿路感染症の治療薬としての有効性が期待される。そこで、今回我々は、尿路感染症症例に対して本剤を投与し、その有効性と安全性について検討した。その結果、UTI薬効評価基準(第三版)²⁾を満足した慢性複雑性尿路感染14例に対し本剤は、著効2例(14.3%)、有効8例(57.1%)、総合有効率71.4%という成績を示した。慢性複雑性尿路感染症での無効例は4例あったが、うち3例は腎臓留置症例であり、原因菌は高いMIC値を示した。

慢性複雑性尿路感染症から分離された菌株の除菌率は91.3%と良好な結果を得た。さらに、除菌効果とMICとの関係から求めたbreak pointは、株数は少ないものの25 µg/mlと考えられた。

本剤投与によると思われる臨床検査値の異常化変動は全例で認められず、安全な投与しやすい抗菌薬といえる。

以上より本剤は尿路性器感染症の治療薬として有用であると考えられた。

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

Isolate	MIC (μg/ml) Inoculum size 10 ⁶ bacteria/ml													Not done	Total
	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>S. aureus</i>					1/1							1/1			2/2
<i>S. epidermidis</i>					1/1										1/1
CNS							1/1			1/1					2/2
<i>E. faecalis</i>							1/1								1/1
<i>E. coli</i>	1/1														1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1/1														1/1
<i>K. oxytoca</i>								1/1							1/1
<i>E. cloacae</i>												1/1			1/1
<i>S. marcescens</i>													0/1		0/1
<i>P. rettgeri</i>			1/1												1/1
<i>P. aeruginosa</i>							1/1		1/1	1/1	0/1		1/1		4/5
<i>Pseudomonas</i> sp.														1/1	1/1
<i>P. putida</i>							1/1								1/1
<i>A. calcoaceticus</i>										1/1					1/1
<i>X. maltophilia</i>														1/1	1/1
<i>Alcaligenes</i> sp.											1/1				1/1
NF-GNR											1/1				1/1
Total (%)	2/2		1/1		2/2		4/4	1/1	1/1	3/3	2/3	2/2	1/2	2/2	21/23 (91.3)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

Table 8. Strains appearing after cefluprenam treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains* (%)
<i>E. faecium</i>	2
<i>P. aeruginosa</i>	1
<i>A. xylosoxydans</i>	1
<i>F. odoratum</i>	1
NF-GNR	2
<i>Candida</i> sp.	1
Total	8
No. of patients in whom strains appeared	
Total no. of patients evaluated	
3/14 (21.4)	

*regardless of bacterial count

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 (%)	
Eosino.	11						1	1 (9.1)	10 (90.9)
No. of patients with aggravated laboratory test results		0							

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. Mar., 589~597, 1992
- 2) 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
- 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

Clinical study of cefluprenam in genitourinary tract infections

Jun Madarame, Toyohi Machida, Shoichi Onodera, Hiroshi Kiyota, Hirokazu Gotoh,
Motoshi Kawahara, Hiroshi Igarashi, Katsuhisa Endoh, Takahide Hosobe

Department of Urology, the Jikei University, School of Medicine
3-25-8, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Kenichi Saitoh, Hiroshi Mitani

Department of Urology, National Ohkura Hospital

We investigated the clinical efficacy and safety of cefluprenam (CFLP) in genitourinary tract infections in order to clarify the usefulness of this agent for such infections. CFLP was intravenously administered to 15 patients with chronic complicated urinary tract infections for five days at daily dose of 2g, to 2 patients with acute uncomplicated urinary tract infections for 3 or 4 days at daily dose of 1 or 2g, and to 3 patients with acute epididymitis for 3 or 5 days at daily dose of 2g. The clinical efficacy and safety of CFLP was evaluated by determining symptoms, pyuria, bacteriuria and blood test results before and after the administration of CFLP. Of 15 patients with chronic complicated urinary tract infections, 14 patients were evaluable according to the criteria of the Japanese UTI Committee, and overall efficacy was 71.4% (excellent; 14.3%, moderate; 57.1%, poor; 28.6%). In addition, 14 patients were evaluated by the doctors, and effectiveness rate was 64.3% (excellent; 42.9%, good; 21.4%, fair; 28.6%, poor; 7.1%). Twenty-three strains of 17 species were isolated from the patients, and 21 strains were eliminated. A strain of *Serratia marcescens* and a strain of *Pseudomonas aeruginosa* persisted. All of 5 patients with acute uncomplicated urinary tract infections or epididymitis were evaluated as excellent by the doctors. As for adverse drug reactions, drug fever was observed in 1 case. No abnormal laboratory findings were caused by CFLP. These results indicate that CFLP is useful for genitourinary tract infections.