

尿路性器感染症に対する cefluprenam の基礎的・臨床的検討

佐藤 隆志・渋谷 秋彦・廣瀬 崇興・熊本 悦明

札幌医科大学医学部泌尿器科学教室*

梅原 次男

旭川赤十字病院泌尿器科

門野 雅夫

済生会小樽北生病院泌尿器科

江夏 朝松・山崎 清仁

苫小牧王子総合病院泌尿器科

高木 良雄

函館五稜郭病院泌尿器科

新しい注射用セフェム系抗生物質である cefluprenam (CFLP) について基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. 基礎的検討 (抗菌力): 教室保存の尿路感染症分離菌 (12 菌種 446 株) に対する CFLP, ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX), cefuzonam (CZON), imipenem (IPM) の MIC を MIC 2000 システムを用いて測定した (10^5 CFU/ml: 接種菌量)。本薬の MIC₉₀ は, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 32 μ g/ml, *Escherichia coli* 0.032 μ g/ml, *Klebsiella pneumoniae* 0.125 μ g/ml, Indole-positive *Proteus* group 0.25 μ g/ml, *Enterobacter* spp. 1.0 μ g/ml と比較薬剤より良好な抗菌力であった。また, *Staphylococcus epidermidis* では 4.0 μ g/ml と CZON と同等, *Enterococcus faecalis* では 8.0 μ g/ml, *Pseudomonas aeruginosa* では 4.0 μ g/ml と IPM と同等, *Proteus mirabilis* では 0.063 μ g/ml と CAZ と同等であり, いずれも他の比較薬剤より優れていた。Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Serratia marcescens* に対しては, IPM に次ぐ抗菌力を示したが, *Enterococcus faecium* に対しては他薬剤と同様に弱い抗菌力であった。

2. 臨床的検討: 本薬を急性単純性腎盂腎炎 2 例, 複雑性尿路感染症 34 例, 急性精巣上体炎 1 例および急性前立腺炎 2 例に投与し, 臨床効果および安全性の検討を行った。急性単純性腎盂腎炎では 1 例が評価可能であり, 臨床効果は著効であった。複雑性尿路感染症における臨床効果は, 著効 11 例, 有効 15 例, 無効 2 例で有効率は 92.9% であった。細菌学的効果は 37 株中 *S. marcescens* 1 株, *P. aeruginosa* 2 株を除く 34 株が消失し, 消失率は 91.9% であった。また, 急性精巣上体炎 1 例に対する主治医判定は有効であり, 急性前立腺炎 2 例に対してはいずれも著効であった。

副作用に関しては 39 例中発疹が 1 例認められ, 臨床検査値異常変動は好酸球上昇 1 例および GOT, GPT, ALP 上昇 1 例を認めた。

Key words: cefluprenam, 尿路性器感染症, 抗菌力

Cefluprenam (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ァロsporin 薬である。本薬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, 特にセファロsporin 薬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示す。また各種の β -lactamase に安定で, かつ親

和性が低いため *Citrobacter* spp. や *Enterobacter* spp. などにも強い抗菌力を示すことなどが特徴である^{1,2)}。

そこで, 今回我々は本薬の抗菌力を測定し他薬剤と比較検討するとともに, 尿路・性器感染症患者 39 例に臨床応用したのでその成績を報告する。

I. 対象ならびに方法

1. 基礎的検討 (抗菌力)

尿路感染症症例の尿より分離した教室保存菌株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の測定を行った。対象とした株数は *Escherichia coli* (*E. coli*) 45 株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 35 株, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) 47 株, indole-positive *Proteus* group 46 株, *Enterobacter* spp. 40 株, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 43 株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 34 株, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 31 株, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 33 株, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) 30 株, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) 17 株, *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) 45 株の 12 菌種 446 株である。

MIC の測定はダイナミック社 MIC-2000 system により接種菌量 10⁵CFU/ml にて行った³⁾。また同時に ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX), cefuzonam (CZON), imipenem (IPM) の MIC を測定し, 本薬との比較検討を行った。

2. 臨床的検討

(1) 対象

1991 年 7 月から 1993 年 1 月に札幌医科大学医学部泌尿器科および関連 4 施設に入院した尿路・性器感染症患者のなかで, 同意の得られた 39 例を対象とした。症例の内訳は男性 33 例, 女性 6 例, 年齢分布は 19~84 歳, 疾患の内訳は急性単純性腎盂腎炎 2 例, 複雑性尿路感染症 34 例(膀胱炎 22 例, 腎盂腎炎 12 例), 急性精巣上体炎 1 例, 急性前立腺炎 2 例であった。

(2) 投与方法

本薬の用法・用量は急性単純性腎盂腎炎 2 例には, 1 回 1g, 1 日 2 回を 1 例に対しては 5 日間, もう 1 例に対しては 3 日間投与した。複雑性尿路感染症では, 9 例には 1 回 0.5g, 1 日 2 回を 5 日間, 23 例には 1 回 1.0g, 1 日 2 回を 5 日間, 2 例には 1 回 1.0g, 1 日 2 回を 4 日間投与した。急性精巣上体炎 1 例および急性前立腺炎 2 例に対しては, 1 回 1g, 1 日 2 回を 5 日間投与した。

(3) 評価

効果判定は主治医判定と UTI 薬効評価基準 (第 3 版)⁴⁾ に従って行った。安全性に関しては, 投与開始後の自覚的副作用の有無を調査し, 投与前後の血液検査, 肝機能検査, 腎機能検査等を行い, 臨床検査値の異常変

Table 1. Antimicrobial activity of cefluprenam and other antibiotics against clinical isolates (MIC 2000 system)

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μg/ml), inoculum size : 10 ⁵ CFU/ml															50%	90%	
		≤0.016	0.032	0.063	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16	32	64	128	>128			
<i>Escherichia coli</i> (45)	cefluprenam	36	9															≤0.016	0.032
	ceftazidime	1	11	20	9	2	2											0.125	0.25
	flomoxef	6	17	17	5													0.063	0.25
	cefuzonam	2	1	17	15	7	2	1										0.125	0.25
	imipenem				19	20	6											0.25	0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (35)	cefluprenam	21	7	3	2	1	1											≤0.016	0.125
	ceftazidime			4	12	12	3	1		1	2							0.25	1.0
	flomoxef		1	9	19	2	1	1	1			1						0.125	0.5
	cefuzonam			11	17	1	1	3		2								0.125	1.0
	imipenem					4	13	16	2									1.0	1.0
<i>Proteus mirabilis</i> (47)	cefluprenam	6	33	6		1												0.032	0.063
	ceftazidime		7	36	1	1		1										0.063	0.063
	flomoxef		1		2	30	12	1										0.25	0.5
	cefuzonam		9	27	7	1	1	1										0.063	0.125
	imipenem	1					1	2	3	25	8	8						4.0	16
Indole (+) <i>Proteus</i> group (46)	cefluprenam	11	23	6	1	1	2	1										0.032	0.25
	ceftazidime	2	16	15	5	1	2	2	1	1		1						0.063	1.0
	flomoxef			1	3	1	14	12	10	5								1.0	4.0
	cefuzonam		7	17	10	4	1	2	4	1								0.032	1.0
	imipenem					1	1	5	14	20	5							4.0	8.0
<i>Enterobacter</i> spp. (40)	cefluprenam	5	14	4	1	1	6	5	2									0.063	1.0
	ceftazidime			2	4	7	6					1	2					8.0	>128
	flomoxef			5	5	2	2	2	1	2	2	5	2	3	7	2		8.0	128
	cefuzonam			5	8	4	2				1	4		5	9	2		4.0	128
	imipenem			1		5	13	15	2	2	2							1.0	2.0
<i>Serratia marcescens</i> (43)	cefluprenam		3	5	8	5	2	6	8	2	1							0.5	4.0
	ceftazidime		1	2	6	4	3	10	6	4	2	1						1.0	16
	flomoxef				4	7	1	1	2	4	2	1	4	9	3			32	>128
	cefuzonam			1	7	4	5	3	2	5	4	7	1	1	2	1		2.0	32
	imipenem		2	2	3	9	3	12	10	1								1.0	2.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (34)	cefluprenam			1		3	4	8	7	9	1							1	4.0
	ceftazidime				1		1	11	10	4	4							1	8.0
	flomoxef											5	4	4	4	17		128	>128
	cefuzonam											6	13	8	5			32	128
	imipenem		1			1	5	8	14	3		1	1					2.0	4.0

Table 2. Antimicrobial activity of cefluprenam and other antibiotics against clinical isolates (MIC 2000 system)

Organism (No. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$), inoculum size : 10^5 CFU/ml																
		≤ 0.016	0.032	0.063	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16	32	64	128	>128	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (31)	cefluprenam			1	1	8	18	2				1					0.5	0.5
	ceftazidime				1	2	17	9	1	5	13	10				1	8.0	16
	floximef				1	2	17	9	1						1	0.5	1.0	
	cefuzonam			1	1	3	13	11	1							0.5	1.0	
	imipenem	2	3	16	6	4										0.063	0.25	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (33)	cefluprenam					1		5	8	4	3	4	6	1		1	4.0	32
	ceftazidime									1	2	2	3	2	7	16	128	>128
	floximef									1	2	4	4	5	4	10	64	128
	cefuzonam							1	3	5	2	3	5	3	7	4	32	>128
	imipenem			2	3	2	2	5	1	5	1	1	2	2	7	4	4.0	>128
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (30)	cefluprenam				1		7	8	9	4	1					2	1.0	4.0
	ceftazidime							1	5	11	9	1	1				8.0	32
	floximef				1		7	5	11	3	1				2	4.0	8.0	
	cefuzonam			1	1	4	7	10	3	1	2		1	1		1.0	4.0	
	imipenem	2		5	5	2	2	6	3	3	1		1	1	2	0.5	32	
<i>Enterococcus faecalis</i> (17)	cefluprenam						2	7	3	3	2					1.0	8.0	
	ceftazidime											2	3	2	10	>128	>128	
	floximef											1	3	9	4	128	>128	
	cefuzonam											4	5	1		16	32	
	imipenem			1				8	2	4	2					1.0	8.0	
<i>Enterococcus faecium</i> (45)	cefluprenam			1			2		2	1	1		4	3	30	>128	>128	
	ceftazidime				1							3	2	39	>128	>128	>128	
	floximef				1					1	1	6	3	5	28	>128	>128	
	cefuzonam				1			1	1	1	2		5	4	30	>128	>128	
	imipenem	1			1		4	8	2	4	1		1	1	18	64	128	

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

動の有無を日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告⁵⁾に従い判定した。なお、臨床検討時に分離された細菌に対するMIC測定は寒天平板希釈法による日本化学療法学会標準法⁶⁾に従って行った。

II. 結 果

1. 基礎的検討 (抗菌力)

教室保存の尿路感染症分離菌に対する各種薬剤の抗菌力をTable 1, 2にまとめた。

1) *E. coli*

本薬のMIC₉₀は0.032 $\mu\text{g/ml}$ で、最頻値は0.016 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、検討した5薬剤中もっとも強い抗菌力を示した。

2) *K. pneumoniae*

本薬のMIC₉₀は0.125 $\mu\text{g/ml}$ であり、その最頻値は、0.016 $\mu\text{g/ml}$ 以下と、他セフェム薬と比較しても優れた抗菌力を示した。

3) *P. mirabilis*

本薬のMIC₅₀, MIC₉₀は各々0.032 $\mu\text{g/ml}$, 0.063 $\mu\text{g/ml}$ であり、最頻値は0.032 $\mu\text{g/ml}$ であった。本薬の抗菌力は、CAZをはじめとした他セフェム薬より良好であった。

4) Indole-positive *Proteus* group

本薬のMIC₅₀, MIC₉₀は各々0.032 $\mu\text{g/ml}$, 0.25 $\mu\text{g/ml}$ で最頻値は0.032 $\mu\text{g/ml}$ であり他セフェム薬より良好であった。

5) *Enterobacter* spp.

本薬のMIC₅₀, MIC₉₀は各々0.063 $\mu\text{g/ml}$, 1.0 $\mu\text{g/ml}$ で最頻値は0.032 $\mu\text{g/ml}$ であり、本薬の抗菌力は他セフェム薬より優れていた。

6) *S. marcescens*

本薬のMIC₅₀, MIC₉₀は各々0.5 $\mu\text{g/ml}$, 4.0 $\mu\text{g/ml}$ でIPMとほぼ同等であり、他のセフェム薬より優れてい

Table 3. 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 \times /day)	route	duration (days)			species	count	MIC	UTI	doctor	
1	74	F	A.U.P.	1 \times 2	I.V.	5	# -	# -	<i>E. coli</i>	10 ⁵	≤ 0.025	/	excellent	-
									<i>E. faecium</i>	<10 ³	>100			
2	64	F	A.U.P.	1 \times 2	D.I.	3	# -	# -	<i>E. coli</i>	10 ⁷ 0	≤ 0.025	excellent	excellent	-

A.U.P: acute uncomplicated pyelonephritis

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

Table 4-1. 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	76	M	C.C.P. op. r-Renal cancer Neurogenic bladder	+ (urethra.)	G-1	1×2	D.I.	5	± ±	<i>E. faecium</i> —	$\frac{10^6}{0}$ —	>100	moderate	fair	—
2	65	M	C.C.C. Bladder cancer	+ (urethra.)	G-5	1×2	D.I.	5	± ±	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> —	$\frac{10^7}{0}$ —	12.5 12.5	moderate	fair	—
3	63	M	C.C.P. l-Renal pelvic cancer	—	G-3	1×2	D.I.	5	± ±	<i>B. cepacia</i> —	$\frac{10^7}{0}$ —	25	moderate	fair	—
4	74	M	C.C.C. Bladder cancer	—	/	1×2	D.I.	5	± ±	<i>S. aureus</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	$\frac{10^4}{10^2}$ —	1.56	/	fair	—
5	58	M	C.C.C. op. Renal cancer Neurogenic bladder	+ (cysto.)	G-1	1×2	D.I.	5	± +	<i>P. aeruginosa</i> —	$\frac{10^7}{0}$ —	6.25	moderate	fair	—
6	69	M	C.C.P. BPH	—	G-3	0.5×2	D.I.	5	± —	<i>E. coli</i> —	$\frac{10^7}{0}$ —	0.1	excellent	good	—
7	74	M	C.C.C. BPH	—	G-2	0.5×2	D.I.	5	+ ±	<i>P. mirabilis</i> —	$\frac{>10^7}{0}$ —	≤0.025	moderate	good	—
8	61	M	C.C.C. BPH	—	G-4	0.5×2	D.I.	5	+ —	<i>E. coli</i> —	$\frac{>10^7}{0}$ —	≤0.025	excellent	excellent	—
9	65	M	C.C.C. BPH l-Renal cancer	—	G-4	0.5×2	D.I.	5	± —	<i>E. coli</i> —	$\frac{>10^7}{0}$ —	≤0.025	excellent	excellent	—
10	43	F	C.C.P. r-Ureteral stone	—	G-3	1×2	D.I.	5	± —	<i>E. coli</i> —	$\frac{10^7}{0}$ —	≤0.025	excellent	excellent	—
11	77	F	C.C.C. Neurogenic bladder	—	G-4	1×2	D.I.	4	± —	<i>K. pneumoniae</i> —	$\frac{10^4}{0}$ —	≤0.025	excellent	excellent	—
12	80	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+ (urethra.)	/	1×2	D.I.	5	+ ±	<i>E. faecium</i> <i>Candida sp.</i> <i>E. faecium</i> <i>C. albicans</i>	$\frac{10^6}{10^7}$ —	>100 >100	/	poor	—
13	83	M	C.C.C. Prostatic cancer	—	G-4	1×2	D.I.	5	± —	<i>E. faecalis</i> —	$\frac{10^4}{0}$ —	3.13	excellent	excellent	—
14	53	M	C.C.C. op. Penile cancer	—	/	1×2	D.I.	5	— —	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> —	$\frac{10^5}{0}$ —	6.25 3.13	/	excellent	—
15	63	M	C.C.C. op. Bladder cancer	—	G-4	1×2	D.I.	5	± ±	<i>P. aeruginosa</i> —	$\frac{10^6}{0}$ —	50	moderate	good	—
16	19	M	C.C.P. bil-Ureteropelvic junction stricture bil-Hydronephrosis	+ (nepthro.)	G-1	1×2	D.I.	5	+ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^3}$ —	1.56 3.13	poor	good	Eosino. 7.8 → 16.0
17	66	M	C.C.C. op. Bladder cancer	—	G-6	1×2	D.I.	4	± ±	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> —	$\frac{10^5}{0}$ —	50 >100	moderate	good	Eruption
18	41	M	C.C.P. op. retroperitoneal cancer Ileal conduit	—	G-6	1×2	D.I.	5	+ +	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^6}{10^4}$ —	25 100 50	poor	fair	—
19	49	M	C.C.C. Bladder cancer	—	G-4	1×2	D.I.	5	± ±	<i>S. epidermidis</i> —	$\frac{10^6}{0}$ —	0.78	moderate	good	—
20	40	M	C.C.C. urethral stricture	+ (cysto.)	G-5	1×2	D.I.	5	± —	<i>E. aerogenes</i> <i>C. freundii</i> NF-GNR	$\frac{10^7}{0}$ —	0.2 ≤0.025 0.1	excellent	excellent	—

Table 4-2. 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	
21	43	F	C.C.P. Neurogenic bladder	-	G-3	1×2	I.V.	5	± -	<i>E. coli</i> -	10 ⁴ 0	≤0.025	excellent	fair	-
22	71	M	C.C.P. Prostatic cancer	+(urethra.)	/	1×2	I.V.	5	± -	- -	0 0	-	/	fair	-
23	71	M	C.C.C. BPH	+(urethra.)	/	0.5×2	I.V.	5	- -	- -	0 0	-	/	unevaluable	-
24	66	M	C.C.C. Prostatic cancer Neurogenic bladder	+(urethra.)	G-5	0.5×2	I.V.	5	+ +	<i>E. faecalis</i> <i>S. marcescens</i> -	10 ⁷ 0	12.5 0.1	moderate	good	-
25	80	M	C.C.C. Penile cancer Labile bladder	-	/	1×2	I.V.	5	± +	<i>C. tropicalis</i> -	10 ⁹ 0	-	/	good	-
26	62	M	C.C.C. Renal cancer Neurogenic bladder	+(urethra.)	G-1	1×2	I.V.	5	+ #	<i>P. rettgeri</i> -	10 ⁷ 0	≤0.025	moderate	good	-
27	83	M	C.C.C. BPH	-	G-4	1×2	I.V.	5	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵ 0	≤0.025	excellent	excellent	-
28	76	M	C.C.C. Prostatic cancer	-	G-6	1×2	I.V.	5	± -	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> -	10 ⁷ 0	1.56 ≤0.025	moderate	good	-
29	71	M	C.C.C. Neurogenic bladder	-	G-4	1×2	I.V.	5	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ 0	0.05	excellent	excellent	-
30	60	M	C.C.P. BPH	+(urethra.)	G-1	1×2	I.V.	5	# +	<i>S. aureus</i> -	10 ⁷ 0	0.78	moderate	fair	S-GOT 12-48-28 S-GPT 14-60-34 ALP 99-203-127
31	80	M	C.C.C. BPH	-	G-6	0.5×2	I.V.	5	+ +	<i>S. epidermidis</i> <i>Micrococcus sp.</i> -	10 ⁵ 0	0.39 0.05	moderate	good	-
32	76	M	C.C.P. BPH	+(urethra.)	G-1	1×2	I.V.	5	# -	<i>K. pneumoniae</i> -	10 ⁷ 0	0.05	excellent	excellent	-
33	84	M	C.C.P. BPH	-	G-6	0.5×2	I.V.	5	# ±	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecium</i>	10 ⁷ ≤10 ⁹	3.13 ≤0.025 >100	moderate	excellent	-
34	68	F	C.C.P. Contracted bladder bil-VUR	+(urethra.)	G-1	0.5×2	I.V.	5	# ±	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ <10 ⁸	1.56 25	moderate	good	-

C.C.P: chronic complicated pyelonephritis

C.C.C: chronic complicated cystitis

VUR: vesicoureteral reflux

BPH: benign prostatic hypertrophy

NF-GNR: glucose non-fermentation gram negative rod

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

た。

7) *P. aeruginosa*

本薬の MIC₅₀, MIC₉₀ は各々 2.0 μg/ml, 4.0 μg/ml で、最頻値は 4.0 μg/ml であり、CAZ, IPM とほぼ同等で、FMOX, CZON より明らかに優れていた。

8) MSSA

本薬の MIC₉₀ は、0.5 μg/ml で、その最頻値も 0.5 μg/ml であり IPM には劣るものの、他の対照薬より優れていた。

9) MRSA

本薬の MIC₅₀, MIC₉₀ は、各々 4.0 μg/ml, 32 μg/ml であり、最頻値は 2.0 μg/ml であった。本薬の抗菌力は、IPM と比べ MIC₅₀ で同等、MIC₉₀ で優れており、他セフェム薬より明らかに優れていた。

10) *S. epidermidis*

本薬の MIC₉₀ は 4.0 μg/ml で、最頻値は 2.0 μg/ml であり CZON と同等であった。

11) *E. faecalis*

本薬の MIC₉₀ は 8.0 μg/ml で、最頻値は 1.0 μg/ml であり IPM と同等で、他セフェム薬より明らかに優れ

ていた。

12) *E. faecium*

本薬の MIC₅₀, MIC₉₀ はともに 128 μg/ml 以上であり, CAZ, FMOX, CZON と同等に弱い抗菌力であった。

2. 臨床的検討

1) 急性単純性腎盂腎炎 (2例)

臨床成績を Table 3 に示した。UTI 薬効評価基準による薬効評価が可能であった症例 1 例は, 著効であり, 主治医による判定も著効であった。残る 1 例は 5 日間投与例であり, 3 日投与後の膿尿, 細菌尿検査がなされず, UTI 薬効評価基準に合致しなかったが, 主治医による判定では著効であった。

2) 複雑性尿路感染症 (34 例)

各症例の詳細と臨床成績を Table 4 に示した。複雑性尿路感染症 34 例に対する主治医判定による成績は, 著効 11 例, 有効 12 例, やや有効 9 例, 無効 1 例であり, 症例 23 は投与前の体温が平熱, 膿尿・細菌尿が陰性であったため判定不能であった。このうち, UTI 薬効評価基準による評価が可能であった症例は, 膿尿不足, 細菌尿不足, 真菌例に該当する 6 例を除いた 28 例であり, その総合臨床効果を Table 5 に示した。著効 11 例, 有効 15 例, 無効 2 例で, 総合有効率 92.9% (26/28) であった。28 例中 24 例で細菌尿が陰性化していた。病態群別にみると (Table 6), 単独菌感染症 20 例, 複数菌感染症 8 例であり, カテーテル留置でみると留置 10 例, 非留置 18 例であった。第 1 群 (単独菌感染症のカテーテル留置) で 1 例, および第 6 群 (複数菌感染症のカテーテル非留置) で 1 例が無効と判定されたのみで他は有効以上であった。

Table 5. Overall clinical efficacy of cefluprenam in complicated UTI
0.5 g, 1 g×2/day, 5 days treatment

		Pyuria			Effect on bacteriuria
		Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	11	1	12	24 (85.7%)
	Decreased		1		1 (3.6%)
Replaced			1		1 (3.6%)
	Unchanged			2	2 (7.1%)
Effect on pyuria		11 (39.3%)	3 (10.7%)	14 (50.0%)	Patient total 28
Excellent		11 (39.3%)		Overall efficacy rate 26/28 (92.9%)	
Moderate		15 (53.6%)			
Poor (including failure)		2 (7.1%)			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
37	34 (91.9%)	3

*regardless of bacterial count

次に起炎菌として分離された 15 菌種 37 株に対する細菌学的効果の成績を Table 7 に示した。起炎菌としては, *E. coli* が 9 株ともっとも多く, 次いで *E. faecalis* 7 株, *P. aeruginosa* 6 株などが検出された。*S. marcescens* 2 株中 1 株, *P. aeruginosa* 6 株中 2 株が投与後も残存し, 菌消失率は 91.9% (34/37) であった。なお, 症例別にみると, 28 例中 3 例において起炎菌が残存していた。また, 1 症例において, *E. faecium* 1 株が投与後出現菌として検出された (Table 7)。起炎菌の MIC と細菌学的効果の関係を Table 8 に示すが, 残存した *S. marcescens* 1 株の MIC は 1.56 μg/ml, *P. aeruginosa* 2 株の

Table 6. Overall clinical efficacy of cefluprenam classified by the type of infection
0.5 g, 1 g×2/day, 5 days treatment

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	7 (25.0%)	1	5	1	6/7
	group 2 (post-prostatectomy)	1 (3.6%)	0	1	0	1/1
	group 3 (upper UTI)	4 (14.3%)	3	1	0	4/4
	group 4 (lower UTI)	8 (28.6%)	6	2	0	8/8
	sub-total	20 (71.4%)	10	9	1	19/20 (95.0)
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	3 (10.7%)	1	2	0	3/3
	group 6 (no indwelling catheter)	5 (17.9%)	0	4	1	4/5
	sub-total	8 (28.6%)	1	6	1	7/8
Total		28 (100.0%)	11	15	2	26/28 (92.9)

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Yes	10 (35.7%)	2	7	1	9/10 (90.0)
No	18 (64.2%)	9	8	1	17/18 (94.4)
Total	28 (100.0%)	11	15	2	26/28 (92.8)

Table 7. Bacteriological response to cefluprenam in complicated UTI
0.5 g, 1 g×2/day, 5 days treatment

Isolate	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*	Strains appearing after treatment*
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>S. epidermidis</i>	2	2		
<i>E. faecalis</i>	7	7		
<i>E. faecium</i>	1	1		1
<i>Micrococcus</i> sp.	1	1		
sub-total	12	12(100.0)		1
<i>E. coli</i>	9	9		
<i>K. pneumoniae</i>	2	2		
<i>C. freundii</i>	1	1		
<i>E. aerogenes</i>	1	1		
<i>S. marcescens</i>	2	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1		
<i>P. rettgeri</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	6	4	2	
<i>B. cepacia</i>	1	1		
NF-GNR	1	1		
sub-total	25	22(88.0)	3	
Total	37	34(91.9)	3	1
			10.7% (3/28 patients)	3.6% (1/28 patients)
Percentage of persistently infected cases after treatment			14.3% (4/28 patients)	

*regardless of bacterial count

NF-GNR: glucose non-fermentation gram-negative rod

MICは1.56 µg/ml, 100 µg/mlであった。

また再発については、5日間投与で著効であった1例 (Table 4-1 No.20) についてのみ再発検討が可能であったが、7日間休薬後には再発が認められた。

3) 急性精巣上体炎 (1例)

臨床成績を Table 9 に示した。膿尿は不変であったが、陰嚢圧痛、細菌尿が消失し、主治医判定は有効であった。

4) 急性前立腺炎 (2例)

臨床成績を Table 10 に示した。2例とも主治医判定は著効であったが、UTI薬効評価基準には合致しなかった。

5) 副作用, 臨床検査値異常変動

副作用に関しては、39例中1例に投与開始4日目に発疹が認められたため投与中止としたが、中止後5日目には消失した。

臨床検査値異常変動は、39例中2例で認められた。1例は好酸球上昇であり、程度は軽度であった。また、もう1例はGOT, GPT, ALP上昇であり、投与終了後すみやかに回復した (Table 11)。

Ⅲ. 考 察

近年、抗菌スペクトルの広い新しいセフェム系抗生物質が開発され、その安全性から広く臨床に使用されている。しかし、既存の多くのセフェム系抗生物質はE.

Table 8. 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
<i>S. epidermidis</i>				1/1	1/1											2/2
<i>E. faecalis</i>						1/1	2/2		2/2	1/1	1/1					7/7
<i>E. faecium</i>												1/1				1/1
<i>Micrococcus</i> sp.	1/1															1/1
sub-total	1/1			1/1	2/2	1/1	2/2		2/2	1/1	1/1		1/1			12/12 (100.0)
<i>E. coli</i>	8/8	1/1														9/9
<i>K. pneumoniae</i>	2/2															2/2
<i>C. freundii</i>	1/1															1/1
<i>E. aerogenes</i>			1/1													1/1
<i>S. marcescens</i>		1/1				0/1										1/2
<i>P. mirabilis</i>	1/1															1/1
<i>P. rettgeri</i>	1/1															1/1
<i>P. aeruginosa</i>						0/1		1/1	1/1		1/1	0/1	1/1			4/6
<i>B. cepacia</i>										1/1						1/1
NF-GNR		1/1														1/1
sub-total	13/13	3/3	1/1			0/2		1/1	1/1	1/1	1/1	0/1	1/1			22/25 (88.0)
Total (%)	14/14 (100.0)	3/3	1/1	1/1	2/2	1/3	2/2	1/1	3/3	2/2	2/2	0/1	2/2			34/37 (91.9)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

NF-GNR: glucose non fermentation gram negative rod

Table 9. Clinical summary of 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	46	M	I-Acute epididymitis	-	1×2	I.V.	5	## -	+ ±	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 0	0.20 0.39	good	-

*before treatment after treatment **doctor's: evaluation

Table 10. Clinical summary of acute prostatitis patients treated with cefluprenam

Patient no.	Age	Sex	Catheter (route)	Treatment			Fever*	Pain on micturition*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects & remarks
				dose (g×/day)	route	duration (days)				species	count	MIC	UTI	doctor	
1	73	M	-	1×2	I.V.	5	+ -	+ -	## -	- -	0 0	-	/	excellent	-
2	84	M	+ (urethra.)	1×2	I.V.	5	## -	- -	## -	<i>E. faecalis</i> -	10 ⁷ 0	3.13	/	excellent	-

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

Table 11. 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 (%)			
RBC	39							1	1(2.6)	38(97.4)	
Hb.	39							1	1(2.6)	38(97.4)	
Ht.	39							1	1(2.6)	38(97.4)	
Eosio.	27			1	1(3.7)					26(96.3)	
Plt.	39							1	1(2.6)	38(97.4)	
S-GOT	39		1		1(2.6)					38(97.4)	
S-GPT	39		1		1(2.6)		1		1(2.6)	37(94.9)	
ALP	39		1		1(2.6)					38(97.4)	
Glucose	33							1	1(3.0)	32(97.0)	
K	31							1	1(3.2)	30(96.8)	
No. of patients with aggravated laboratory test results		2									

faecalis や *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. に対しては抗菌力が強いとは言えない。しかし、臨床的に compromised host などではしばしばこれらの細菌による感染症が見られ、難治性となることが少なくない。本薬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、特にセフェム系抗生物質が抗菌力を示さない *E. faecalis* に対してもある程度の抗菌力を示す他に、各種の β -lactamase に対して安定で、かつ親和性が低いため、*Citrobacter* spp. や *Enterobacter* spp. などにも強い抗菌力を示すという特徴を有している^{1),2)}。

今回、我々は本薬に関し若干の基礎的・臨床的検討を行った。

1. 抗菌力

教室保存の臨床分離株に対する抗菌力を CFLP, CAZ, FMOX, CZON, IPM の間で比較した。グラム陰性桿菌では *E. coli*, *K. pneumoniae*, indole positive *Proteus* group, *Enterobacter* spp. に対する本薬の

MIC₉₀ は 5 薬剤中最も優れていた。また、*P. mirabilis* では CAZ と同等、*P. aeruginosa* では IPM と同等で、他の 3 薬剤よりも優れていた。*S. marcescens* については IPM に次いで良好であった。

グラム陽性球菌では本薬の MIC₉₀ は MRSA では 5 薬剤中もっとも良好で、*S. epidermidis* では CZON と同等で他の 3 薬剤よりも優れていた。また、MSSA では IPM に次いで優れていた。

本薬の特徴の 1 つである *E. faecalis* に対する抗菌力については MIC₉₀ が 8.0 μ g/ml であり、他のセフェム系抗生物質である CAZ, FMOX, CZON よりも 2~4 段階以上優れ、IPM と同等であった。なお、*E. faecium* に対しては他薬剤と同様に抗菌力は弱かった。したがって、本薬は尿路起炎菌となる球菌においては既存のセフェム系抗生物質よりはかなり抗菌力が強く、カルバペネム系抗生物質に近かった。また、グラム陰性桿菌に対しては既存のセフェム系抗生物質と同等以上の抗菌力を示すた

めに、近年複雑性尿路感染の原因として増強しているグラム陽性球菌による尿路感染症に対しても有効な治療成績が期待されるわけである。

2. 臨床的検討

急性単純性腎盂腎炎では UTI 薬効評価基準による評価が可能であった 1 例は著効、残り 1 例も主治医判定では著効であった。

複雑性尿路感染症においては、UTI 薬効評価が可能であった 28 例による総合臨床効果は著効 11 例、有効 15 例、無効 2 例で総合有効率は 92.9% (26/28) と優れた成績であった。病態群別の臨床効果はカテーテル留置例は 90.0% (9/10) の総合有効率で、カテーテル非留置例では 94.4% (17/18) といずれも優れた成績を示した。また、単独菌感染の総合有効率は 95.0% (19/20) で、複数菌感染の 7/8 と同等の成績であった。細菌学的効果では起炎菌の菌消失率は 91.9% (34/37) と高い消失率を示した。特に *E. faecalis* では 7 例すべての症例で菌が消失し、基礎的検討の成績を反映した臨床成績であったと考える。投与量別の総合有効率は 0.5 g×2/日では 8/8、1.0 g×2/日では 18/20 (90.0%) とほぼ同等の成績であった (Table 12)。

また、急性精巣上体炎、急性前立腺炎に対しても主治医判定で有効以上が得られている。

したがって泌尿器科領域で遭遇する尿路性器感染症に対しては特にその広い抗菌スペクトルからも考えられるように有効性の高い注射用抗生物質と言えよう。

副作用に関しては 39 例中発疹が 1 例認められたが、投与中止によりすみやかに消失した。これは新薬シンポジウム²⁾の 4.6% (54/1170) と同等であった。臨床検査値

Table 12. Overall clinical efficacy classified by dosage in complicated UTI 5 days treatment

Daily dosage	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
0.5 g×2/day	8	3	5		8/8
1 g×2/day	20	8	10	2	18/20 (90.0)
Total	28	11	15	2	26/28 (92.9)

異常は好酸球上昇が 1 例認められたが軽度であった。また、GOT、GPT、ALP 上昇が 1 例認められたが、投与終了後すみやかに回復した。新薬シンポジウム²⁾の 10.5% (118/1124) と比較してもほぼ同等であり、安全性にも問題ないと考えられた。

以上より本薬は有効性も安全性も高く有用性に優れた注射用抗生物質と考えられた。

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) 藤井元広, 榊知果夫, 中野忠実, 畑地康助, 仁平寛巳: MIC 2000 システムと日本化学療法学会標準法による最小発育阻止濃度 (MIC) 測定値の比較検討. *Chemotherapy* 29: 1424, 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) 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

Basic and clinical studies on efficacy and safety of cefluprenam
in the management of urinary and genital tract infections

Takashi Sato, Akihiko Sibuya, Takaoki Hirose and Yoshiaki Kumamoto

Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine
Nishi 17, Minami 1 jo, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

Tsuguo Umehara

Department of Urology, Asahikawa Red Cross Hospital

Masao Kadono

Department of Urology, Saiseikai Otaru Hokusei Hospital

Chosho Enatsu and Kiyohito Yamazaki

Department of Urology, Tomakomai Oji General Hospital

Yoshio Takagi

Department of Urology, Hakodate Goryokaku Hospital

Antibacterial activities and clinical efficacy of cefluprenam (CFLP), a new injectable cephalosporin, were studied. The following results were obtained.

1. Antibacterial activities

The antibacterial activities of CFLP against 12 species of 446 clinical isolates from the urine were examined and compared to those of ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX), cefuzonam (CZON), imipenem (IPM). The antibacterial activities of CFLP against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, Indol-positive *Proteus* group and *Enterobacter* spp. were superior to those of CAZ, FMOX, CZON and IPM. Against *Enterococcus faecalis* and *Pseudomonas aeruginosa*, CFLP was as active as IPM, and superior to CAZ, FMOX and CZON. Against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and *Serratia marcescens*, CFLP was superior to CAZ, FMOX and CZON, but inferior to IPM. CFLP showed a poor activity against *Enterococcus faecium*, as same as other cephalosporins.

2. Clinical efficacy

The efficacy and safety of CFLP were studied on 2 patients with acute uncomplicated pyelonephritis, 34 patients with complicated urinary tract infections, 1 patient with acute epididymitis, and 2 patients with acute prostatitis. CFLP was administered to patients with complicated urinary tract infections in daily dose of 0.5 g to 1.0g for 5 days. In 28 cases satisfying the criteria of Japanese UTI Committee, clinical responses were excellent in 11, moderate in 15 and poor in 2 cases, with the overall efficacy rate of 92.9%. The eradication rate in bacteriological response was 91.9% in 34 out of 37 strains. As for adverse drug reactions, skin eruption was observed in 1 case. Abnormal laboratory changes were observed in 1 cases showing elevation in eosinophilia, and 1 cases showing transient elevation in GOT, GPT, ALP.