

## Cefatrizine (S-640 P) による各種尿路感染症と急性淋疾の治療経験

熊沢浄一・伊藤秀明・稗田 定・武居哲朗・百瀬俊郎

九州大学泌尿器科 (主任: 百瀬俊郎教授)

原 三信・原 孝彦・南里和成・山口秋人

三信会原病院泌尿器科

米国ブリistol社研究所において開発された新合成セファロスポリン Cefatrizine を萬有製薬株式会社から提供を受けたので各種尿路感染症と急性淋疾に投与し、その臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。

Cefatrizine は Fig.1 のような構造を有しており、経口投与によりよく吸収され尿中にもかなり高度に排泄されるという<sup>6)</sup>。したがって尿路感染症の治療にも使用しうると考えられる。

## 投与対象と投与方法

昭和 50 年 4 月から 8 月までの間に九大泌尿器科および三信会原病院外来、入院患者のうち各種尿路感染症と急性淋疾を有するものに Cefatrizine を投与した。45 例に投与したが初診日以降来院せず経過を追求できなかったものを 8 例認めたので今回の検索症例は 37 例となった (Table 1, 2)。

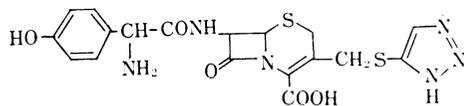
投与方法は 1 カプセルに 125mg と 250mg を含有しているものを用い、尿路感染症には 1 日 500mg を朝夕食後 250mg ずつ 2 回分服したものと 1 日 1,000mg を毎食後と就寝前 250mg ずつ 4 回分服としたものがあり、3~10 日間の連続投与を行なっている。年齢は 20 歳から 82 歳、性別は男性 8 例、女性 12 例であった。急性淋疾には 1 日 1,000mg と 2,000mg を毎食後と就寝前に 4 回分服したものと 1 日 1,500mg を毎食後 3 回分服としたものがあり 5~7 日間の連続投与を行なっている。年齢は 21 歳から 42 歳、性別は男性 16 例、女性 1 例であった。

## 観 察 項 目

下部尿路感染症では自覚症として頻尿、排尿痛、残尿感の有無・程度、他覚症として尿混濁、尿中白血球の有無・程度、尿中細菌については塗抹鏡検と培養の結果を

Fig. 1 Structure of cefatrizine

7-[D-2-amino-2-(*p*-hydroxyphenyl)-acetamido]-3-(1, 2, 3-triazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylic acid. (propylene glycol solvate)



Molecular formula : C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> · C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>

Molecular weight : 538.6

観察項目とした。上部尿路感染症では上記の他に自覚症として腰痛、他覚症として発熱の有無・程度を加えたものを観察項目とした。急性淋疾では自覚症として外尿道口からの排膿状態と排尿痛、他覚症では外尿道口部の発赤程度、尿所見では白血球の有無・程度、尿道分泌所見では白血球の程度、剥離上皮細胞の有無、グラム染色による淋菌存在の有無を観察項目とした。

なお尿路感染症例については 3 濃度ディスクによる尿分離菌の Cephalexin (CEX) に対する感受性検査と本剤投与前後の末梢血の赤血球数、白血球数、BUN、GOT、GPT についての検査も可能な限り施行した。

## 臨床効果および副作用の判定

九大泌尿器科において以前から用いてきた基準により判定した。尿路感染症については自覚症、他覚症、尿中細菌のすべてが正常化したものを著効、いずれか 2 つ以上の項目が改善あるいは消失したものを有効、その他を無効とした。急性淋疾については 2~4 日で尿道分泌物中の白血球、淋菌が消失し、自・他覚症が改善したものを著効、2~4 日で淋菌は消失したが、自・他覚症、尿中白血球がなお存続するものを有効、その他を無効とした。なお治療開始後 10~16 日に再診させた症例は症状再燃の有無を観察した。

副作用については薬剤投与開始から終了までの間、その内容と程度を観察した。

## 成 績

尿路感染症の総合臨床効果は著効 7 例、有効 6 例、無効 7 例、有効率 65% であるが、単純性の 7 例は著効 5 例、有効 2 例で有効率 100%、複雑性の 13 例は著効 2 例、有効 4 例、無効 7 例であり有効率 46% であった。急性淋疾の臨床効果は、著効 10 例、有効 7 例で無効例は認められなかった。投与開始後 10~16 日の観察が可能であったのは 17 例中 11 例であったがそのうち 2 例に再燃所見を認めた。これは先の判定基準では著効、有効と判定されたものであった (Table 3)。

尿路感染症症例の尿分離菌の推移をみると、*E. coli* 9 株のうち 8 株は消失していたが、*Serratia* 1 株、*Pseudomonas aeruginosa* 2 株はすべて存続しており、*Proteus* は 3 株のうち 2 株が存続していた (Table 4)。

副作用は、4 例に悪心を 3 例に食欲不振を合計して 7

Table 1 Urinary

No.	Case	Age	Sex	Infection	Basic disease	Cefatrizine treatment		
						mg/day	Duration	Total dose
U-1	T	27	F	Acute cystitis	(-)	500	3	1,500
U-2	I	32	F	Acute cystitis	(-)	500	3	1,500
U-3	M	36	F	Acute cystitis	(-)	500	3	1,500
U-4	S	24	F	Acute cystitis	(-)	1,000	3	3,000
U-5	K	20	F	Acute cystitis	(-)	1,000	3	3,000
U-6	E	21	F	Acute cystitis	(-)	1,000	3	3,000
U-7	K	63	F	Chronic cystitis	(-)	1,000	7	7,000
U-8	I	58	F	Chronic pyelonephritis	Lt. kidney stone	1,000	7	7,000
U-9	M	25	M	Chronic pyelonephritis	Contracted bladder	1,000	7	7,000
U-10	H	64	M	Chronic cystitis	Prostate hypertrophy	1,000	10	10,000
U-11	K	63	F	Chronic pyelonephritis	Rt. pyonephrosis	1,000	7	7,000
U-12	K	72	M	Chronic cystitis	Prostate hypertrophy	1,000	7	7,000
U-13	I	58	F	Chronic pyelonephritis	Lt. kidney stone	1,000	7	7,000
U-14	M	25	M	Chronic pyelonephritis	Lt. contracted kidney	1,000	7	7,000
U-15	K	64	M	Chronic pyelonephritis	Rt. ureter stone Rt. hydronephrosis	1,000	7	7,000
U-16	Y	31	F	Chronic pyelonephritis	Rt. ureter stone Rt. hydronephrosis	1,000	7	7,000
U-17	N	72	M	Chronic cystitis	Bladder tumor	1,000	7	7,000
U-18	Y	65	M	Chronic cystitis	Bladder tumor	1,000	7	7,000
U-19	T	60	F	Chronic cystitis	Bladder tumor	1,000	7	7,000
U-20	O	82	M	Chronic cystitis	Prostate hypertrophy	1,000	7	7,000

tract infections

Pathogens	Sensitivity to CEX	Urine findings	Symptoms	Clinical effect	Side effect
<i>E. coli</i>	(#)	(#)	(#)	Excellent	(-)
(-)		(-)	(-)		
<i>E. coli</i>	(#)	(#)	(#)	Excellent	(-)
(-)		(-)	(-)		
<i>E. coli</i>	(#)	(#)	(#)	Good	(-)
(-)		(+)	(#)		
<i>E. coli</i>	(#)	(+)	(#)	Excellent	(-)
(-)		(-)	(-)		
<i>Staph. epid.</i>	(#)	(#)	(#)	Excellent	(-)
(-)		(-)	(-)		
G. N. B.		(+)	(#)	Excellent	(-)
(-)		(-)	(-)		
<i>Prot. mir.</i>	(+)	(#)	(#)	Good	(-)
(-)		(#)	(+)		
<i>E. coli, Staph. epid.</i>	(+) (#)	(+)	(+)	Good	(-)
(-)		(+)	(+)		
<i>Staph. epid.</i>	(#)	(#)	(+)	Poor	(-)
(-)		(#)	(+)		
<i>Ps. aer.</i>	(-)	(#)	(+)	Poor	Nausea (slight)
<i>Ps. aer.</i>	(-)	(#)	(+)		
<i>Ps. aer.</i>	(-)	(#)	(+)	Poor	(-)
<i>Proteus</i>	(+)	(#)	(#)		
<i>Proteus</i>	(-)	(#)	(#)	Poor	(-)
<i>Proteus</i>	(+)	(+)	(#)		
<i>Proteus</i>	(+)	(+)	(#)	Good	(-)
<i>E. coli</i>	(#)	(+)	(+)		
(-)		(-)	(+)	Poor	(-)
<i>Ps. aer.</i>	(-)	(+)	(+)		
<i>Ps. aer.</i>	(-)	(+)	(+)	Good	(-)
<i>E. coli</i>	(#)	(+)	(#)		
(-)		(-)	(#)	Poor	(-)
<i>E. coli</i>	(+)	(#)	(#)		
<i>E. coli</i>	(+)	(#)	(#)	Excellent	(-)
<i>Staph. epid.</i>	(#)	(+)	(+)		
(-)		(-)	(-)	Good	(-)
<i>Enterococcus</i>	(#)	(+)	(+)		
(-)		(+)	(+)	Excellent	Nausea
<i>E. coli</i>	(#)	(#)	(#)		
(-)		(-)	(-)	Poor	(-)
<i>Serratia</i>	(-)	(#)	(#)		
<i>Serratia</i>	(-)	(#)	(#)		

Table 2 Acute

No.	Case	Age	Sex	Cefatrizine treatment				Urethral discharge	
				mg/day	Duration	Total dose	Examination date	Gonococcus	WBC
G-1	K	31	M	1,000	5	5,000	1st 7th 12th	(+) (-) (-) (-)	(#) (#) (+) (-)
G-2	I	21	M	1,000	7	7,000	1st 4th 8th	(+) (-) (-) (-)	(#) (#) (+) (+)
G-3	K	29	M	1,000	5	5,000	5th 11th	(+) (-) (+)	(#) (#) (+)
G-4	Y	32	M	1,500	5	7,500	4th	(+) (-)	(#) (-)
G-5	Y	21	M	1,500	5	7,500	2nd 4th	(+) (-) (-)	(#) (+) (-)
G-6	A	29	M	1,500	5	7,500	1st 3rd 9th 16th	(+) (-) (-) (-) (-)	(#) (+) (-) (-) (-)
G-7	T	34	M	1,500	5	7,500	1st 11th	(+) (-) (-)	(#) (+) (-)
G-8	S	31	M	1,500	5	7,500	1st 2nd 6th 15th	(+) (-) (-) (-) (-)	(#) (+) (+) (-) (-)
G-9	K	29	M	1,500	5	7,500	1st 3rd 15th	(+) (-) (-) (-)	(#) (+) (+) (-)
G-10	U	29	M	1,500	5	7,500	1st 3rd 6th 12th	(+) (-) (-) (-) (-)	(#) (+) (+) (-) (-)
G-11	M	33	F	1,500	5	7,500	1st 4th 7th	(+) (-) (-) (-)	(#) (+) (-) (-)
G-12	T	42	M	1,500	5	7,500	1st 2nd 10th	(+) (-) (-) (-)	(#) (+) (+) (-)
G-13	T	32	M	1,500	5	7,500	1st 2nd 12th	(+) (-) (-) (-)	(#) (+) (-) (-)
G-14	K	45	M	1,500	5	7,500	1st 2nd 6th 13th	(+) (-) (-) (-) (+)	(#) (+) (+) (+) (+)
G-15	M	36	M	2,000	5	10,000	1st 4th 9th	(+) (-) (-) (-)	(#) (+) (+) (-)
G-16	T	28	M	2,000	5	10,000	1st 6th 8th 15th	(+) (-) (-) (-) (-)	(#) (+) (+) (-) (-)
G-17	S	22	M	2,000	5	10,000	1st 2nd 4th 6th	(+) (-) (-) (-) (-)	(#) (#) (+) (+) (+)

gonorrhoea					
WBC in the urine	Subjective symptoms		Objective findings, Flare (urinarium)	Clinical effect	Side effect
	Discharge of pus	Pain on urination			
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(+) (-) (-)	(#) (+) (-)	Good	(-)
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	Good	(-)
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	Excellent (Relapse)	(-)
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(+) (-) (-)	(#) (+) (-)	Excellent	(-)
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(+) (-) (-)	(+) (-) (-)	Excellent	(-)
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	Excellent	(-)
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(+) (-) (-)	(+) (-) (-)	Excellent	(-)
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	Good	(-)
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	Excellent	(-)
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(+) (-) (-)	(#) (+) (-)	Excellent	(-)
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(+) (-) (-)	(+) (-) (-)	Excellent	Nausea
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(+) (-) (-)	(+) (-) (-)	Good	Anorexia (Slight)
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	Excellent	Nausea
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(+) (-) (-)	(+) (-) (-)	Good (Relapse)	Anorexia (Slight)
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	Excellent	Anorexia (Slight)
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(+) (-) (-)	(+) (-) (-)	Good	(-)
(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	(#) (+) (-)	Good	(-)

Table 3 Clinical effect of cefatrizine

	Excellent	Good	Poor
Simple urinary tract infections	5	2	0
Complicated urinary tract infections	2	4	7
Acute gonorrhoea	10	7	0
Total	17	13	7

Table 4 Movements of urinary pathogens on urinary tract infections

	Disappeared	Persisted	Changed
<i>E. coli</i>	8	1	
<i>Proteus</i>	1	2	
<i>Serratia</i>		1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		2	
G(-)bacillus	1		
<i>Staph. epidermidis</i>	3		
<i>Enterococcus</i>	1		1*
Total	14	6	1

\* : *Pseudomonas aeruginosa*

Fig. 3 WBC before and after cefatrizine administration

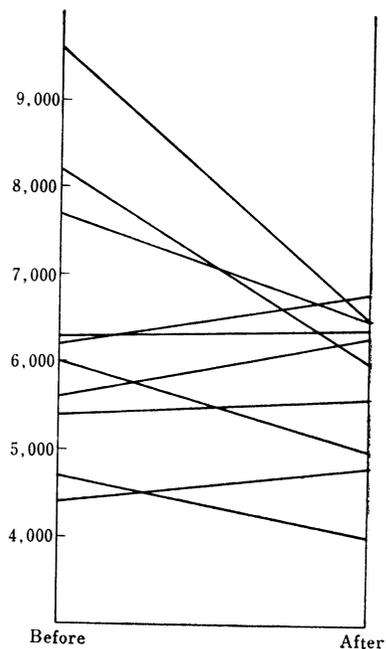


Fig. 2 RBC before and after cefatrizine administration

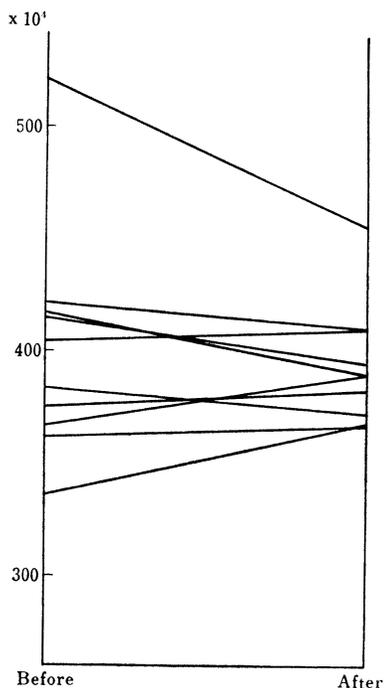


Fig. 4 BUN before and after cefatrizine administration

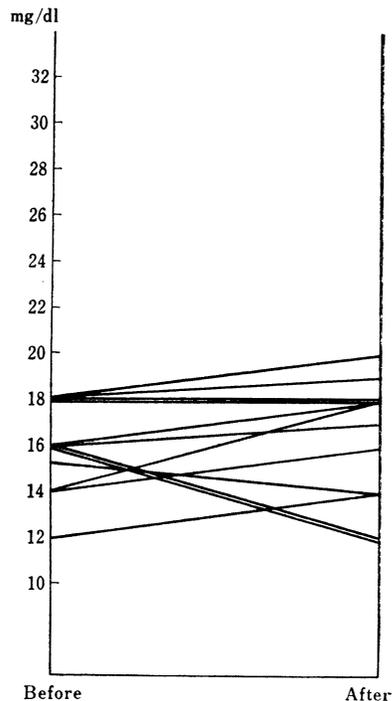


Fig. 5 GPT before and after cefatrizine administration

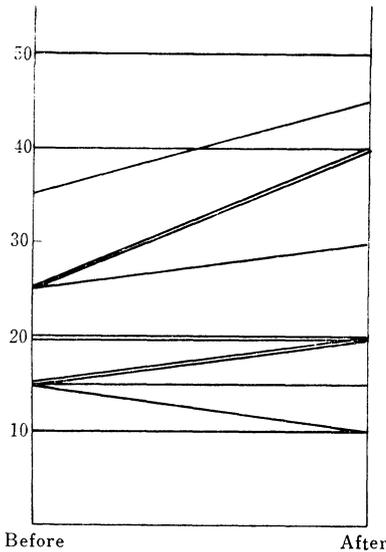
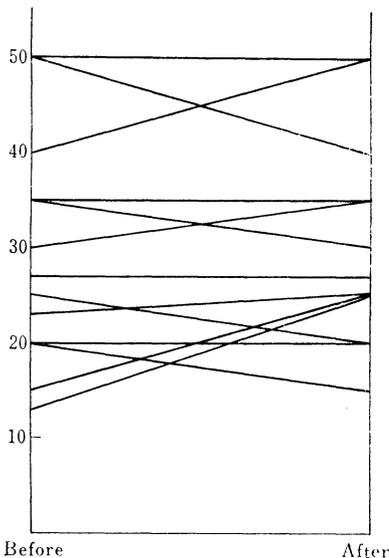


Fig. 6 GOT before and after cefatrizine administration



例に認めたが6例は投与中止していない。症例 U-19 は4日目から本剤服用毎に悪心を来し始め7日目には本剤の服用中止を申し出ている。症例 U-11, U-12, U-13, U-14, U-15, U-17, U-18, U-19, U-20 の9症例については本剤投与前後の末梢血の赤血球数, 白血球数, BUN, GOT, GPT の検査, 症例 U-16 には赤血球数, 白血球数, GOT, GPT の検査, 症例 U-8, U-9, U-10 の3症例については, BUN, GOT, GPT の検査を行なった

がすべて正常値内の変動であった (Fig. 2, 3, 4, 5, 6)。

考 按

合成セファロsporin製剤の中で経口剤としてはすでに Cephalexin, Cephaloglycin, Cephadrine などが登場してきており, われわれもすでにそれらの臨床効果を報告してきた<sup>1)3)4)</sup>。

Cefatrizine の抗菌力は *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* などにはやはり抗菌活性は弱い, 現在最も普遍化している, Cephalexin に比較すると *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae* などに対しては低い MIC を示すことが認められている<sup>5)</sup>。しかし吸収, 排泄は Cephalexin に比較するとやや低いとされている。すなわち既存の経口セファロsporin製剤とはやや性状が異なっている, それらの点に留意しながら今回の成績を検討してみた。

臨床効果は尿路感染症の総合有効率は 65% であったが単純性には 100% の有効率を認めていた。250mg 朝夕2回分服, 1日 500mg 投与した3例も有効であったことから, 急性単純性膀胱炎には比較的少量投与でも充分と考えられる。複雑性尿路感染症が難治性であることは広く知られているが, 今回も有効率は 46% であった。ただし今回は1日 1,000mg 投与だけの成績である。複雑性症例にはもう少し投与量を増量したほうがよいのではないかと思われる。複雑性尿路感染症の原因疾患の除去がなかなか容易でないものも多い。このような折に使用する抗菌剤はできるだけ副作用が少なく, 腎集中性が高く尿排泄率がよいものが望ましい。経口合成セファロsporin製剤はそのような目的に適した薬剤であり今後も多く使用されるものと思われるが, 耐性菌の問題については十分に認識しておく必要がある。

急性淋疾には 1,000mg~2,000mg/日の投与を行なったが, 全例, 投与開始翌日には淋菌は尿道分泌物内から認められなくなった。淋疾の診断, 治療で最も重要なものは尿道分泌物内の淋菌の検索である。淋疾の治療を開始して2~3日しても淋菌が認められたり, いったん淋菌が消失したと思われても短期間の間に再燃しては, その薬剤は淋疾治療には不適当である。可能な限り, 投与

Table 5 Correlation between movements of urinary pathogens and sensitivity of CEX

	Disappeared	Persisted	Changed
卅	3		
卅	8		
+	2	3	1
-		3	

開始後 10~16 日に再診させ再燃の有無を調べた。17 例中 10 例の追跡ができたが、その内 2 例に再燃を認めた。治療期間中およびその後約 1 週間の飲酒、性交は禁じていたが、再燃例の 1 例 (症例 G-3) は性交を行っていた。他の 1 例 (症例 G-14) は、尿道分泌物、尿中いずれからもかなりの白血球が続いて認められており、淋菌が潜在していたとも考えられる。いずれにしても淋疾治療に際しては、配偶者、交渉相手からの再感染が関与するので再燃率の比較検討はなかなか困難となる<sup>2)</sup>。

今回の尿路感染症例の尿分離菌の細菌学的検索では *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli* はほとんど消失しているが、*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* は全株、*Proteus* は 3 株中 2 株存続している。また *Enterococcus* 1 株は *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代していた (Table 4)。入院症例も対象となっていることから考え、院内感染の問題とも関係してくるが Cefatrizine をはじめとして合成セファロスポリン製剤に耐性の細菌が多く含まれていると推察される。

Cefatrizine については感受性検査を施行しなかったが、参考までに尿分離菌の Cephalixin に対する感受性を 3 濃度ディスク法により検討したところ、(-) の 3 株はすべて存続し、(+) の 5 株のうち 3 株が存続しているのに反し、(++) の 3 株はすべて消失し、(++) の 9 株のうち 8 株が消失していた (Table 5)。感受性検査成績と薬剤効果はかならずしも一致するものではない<sup>6)</sup>が、今回の Cephalixin 感受性と尿分離菌の推移はきわめてよく相関していた。なお菌交代を認めた 1 例は Cephalixin 感受性 (++) の *Staphylococcus epidermidis* から (-) の *Pseudomonas aeruginosa* に交代した症例 9 であり、泌尿器科的検査はこの間に何も施行していない。

最後に副作用であるが、7 例に悪心を認めたばかりであり投与を中止したのは 1 例であった。なお、その悪心は特別の治療を行なうことなく、投与中止により直ちに消失した。血液一般、肝、腎機能は本剤投与によっても異常な推移を認めなかった。

## ま と め

1) 九大泌尿器科および三信会原病院外来、入院患者のうち尿路感染症と急性淋疾を有する 45 例に Cefatrizine を投与した。8 例は脱落したので検索症例は 37 例であった。

2) 単純性尿路感染症 7 例中 3 例には、1 日 500 mg 投与をその他の尿路感染症例にはすべて 1 日 1,000 mg 投与を行なった。急性淋疾には 3 例に 1 日 1,000 mg, 11 例に 1,500 mg, 3 例に 2,000 mg 投与を行なった。

3) 単純性尿路感染症 7 例は著効 5 例、有効 2 例、有効率 100%、複雑性尿路感染症 13 例は著効 2 例、有効 4 例、無効 7 例、有効率 46% であった。急性淋疾は著効 10 例、有効 7 例であった。

4) 副作用は 7 例に悪心を認めたが投与中止したものは 1 例であった。なお悪心は投与中止により直ちに消失した。

5) 耐性菌の出現に注意する必要があるが、Cefatrizine は尿路感染症および急性淋疾に有用な経口薬剤と考える。

## 文 献

- 1) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 他: 各種尿路感染症の Cephadrine による治療経験。Chemotherapy 23: 399~408, 1975
- 2) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 原三信, 原孝彦, 南里和成: 淋疾に対する Pivampicillin の使用経験。Chemotherapy 22: 635~641, 1974
- 3) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 檜橋勝利, 日高正昭, 清原宏彦: Cephalixin による尿路感染症の治療経験。西日泌尿 31: 557~561, 1969
- 4) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 日高正昭, 清原宏彦, 檜橋勝利: 各種尿路感染症に対する Cephaloglycin の治療効果。Chemotherapy 18: 99~103, 1970
- 5) 百瀬俊郎・熊沢浄一: 尿路感染症の臨床 (3 版), p. 74~79, 金原出版, 1974
- 6) Cefatrizine 研究会報告: 第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会, 1975

CLINICAL EXPERIENCE WITH CEFATRIZINE (S-640P) IN  
PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTIONS  
AND ACUTE GONORRHEA

JYOICHI KUMAZAWA, HIDEAKI ITO, SADAMU HIEDA,

TETSURO TAKESUE and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

(Director : Prof. SHUNRO MOMOSE)

SANSHIN HARA, TAKAHIKO HARA, KAZUNARI NANRI and AKIHITO YAMAGUCHI

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

1) Cefatrizine was administered to 45 patients with urinary tract infections and acute gonorrhoea consisting of out- and in-patients of Department of Urology, Kyushu University and Sanshinkai Hara Hospital. Since 8 patients were dropouted, 37 were subject to the evaluation.

2) Three of 7 patients with simple urinary tract infections were administered 500 mg daily, and other patients with urinary tract infections were given 1,000mg daily. Out of the patients with acute gonorrhoea, 3 patients were administered 1,000mg daily, 11 were given 1,500mg daily and 3 were given 2,000mg daily.

3) Seven patients with simple urinary tract infections resulted in 2 excellent and 5 good with effectiveness rate of 100%. Thirteen patients with complicated urinary tract infections resulted in 2 excellent, 4 good and 7 poor with effectiveness rate of 46%. In acute gonorrhoea 10 patients were excellent and 7 were good.

4) Nausea was noted in 7 patients out of whom one patient was discontinued the medication, although the nausea disappeared after the discontinuation.

5) Although the resistant strains would appear in future, cefatrizine may be considered as a useful drug for the treatment of urinary tract infections and acute gonorrhoea.