

尿路感染症に対する Cefroxadine (CGP-9000) の臨床的検討

岸 洋一・富永登志・河辺香月・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科

西村 洋司

三井記念病院泌尿器科

塚田 修・宮下 厚

三楽病院泌尿器科

細井 康男

東京都立大塚病院泌尿器科

仁藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

宮村 隆三

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

弓削 順二

東京都職員共済青山病院泌尿器科

島野 栄一郎

青梅市立総合病院泌尿器科

斉藤 功

東京共済病院泌尿器科

浅野 美智雄

東京都立豊島病院泌尿器科

松村 敏之

関東労災病院泌尿器科

各種尿路感染症に対し、新経口用セファロスポリン系薬剤 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) を投与し、臨床的検討を行った。急性単純性膀胱炎83例に本剤を1日500 mg または750 mg 3日間投与した。500 mg 投与群、750 mg 投与群ともに有効率は100%であったが、著効率はそれぞれ70%、93.2%であり、差がみられた。これは膿尿の正常化の差によるものであった。

慢性複雑性尿路感染症5例（膀胱炎2例、腎盂腎炎3例）に対し、1日750 mg を7日～28日間投与した。著効2例、有効1例、無効2例で、有効率は60%であった。

副作用として2例（2.1%）に熱感が認められたが、一過性であり、継続投与可能であった。

序 文

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は CIBA-GEIGY 社で新しく開発された経口セファロスポリン系抗生物質で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を有し、広域スペクトラムを示し、その抗菌力は Cephalexin

(CEX) より優れており、*in vivo* における感染防禦効果は CEX より著しく高い¹⁾。

今回、われわれは本剤の提供を受け、尿路感染症に使用する機会を得て、臨床効果を検討し、若干の知見を得たので報告する。

Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis with CXD (1)

No.	Age	Sex	Treatment mg × time × day	Symptoms before after	Pyuria before after	Bacteriuria before after	Response	Side effects
1	30	f	250 × 2 × 3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁴ —	Excellent	—
2	19	f	"	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁴ —	"	—
3	37	f	"	++ —	+ —	<i>S. faecalis</i> 10 ⁶ —	"	—
4	53	f	"	++ —	++ ±	<i>E. coli</i> 10 ⁴ —	Moderate	—
5	23	f	"	++ —	+ ±	<i>E. coli</i> 10 ⁴ —	"	—
6	55	f	"	+ —	+ —	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵ —	Excellent	—
7	35	f	"	++ —	+ ±	<i>E. coli</i> 10 ⁴ —	Moderate	—
8	39	f	"	++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁴ —	Excellent	—
9	53	f	"	++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	"	—
10	17	f	"	+++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	"	—
11	45	f	250 × 3 × 3	+ —	++ ±	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	Moderate	—
12	30	f	"	+ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	Excellent	—
13	28	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	"	—
14	21	f	"	++ —	+++ ±	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	Moderate	Hot Flashes
15	42	f	"	++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	Excellent	—
16	57	f	"	+++ —	+++ ±	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	Moderate	—
17	51	f	"	++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	Excellent	—
18	44	f	"	++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	"	—
19	35	f	"	++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	"	—
20	18	f	"	++ —	++ —	<i>S. aureus</i> 10 ⁵ —	"	—
21	23	f	"	++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	"	—
22	42	f	"	++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	"	—
23	48	f	"	++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	"	—
24	59	f	"	+++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	"	—
25	33	f	"	+ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	"	Hot Flashes
26	54	f	"	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	"	—
27	56	f	"	+ —	+++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	"	—
28	45	f	"	+ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	"	—
29	25	f	"	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	"	—
30	29	f	"	+ —	+++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	"	—

Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis with CXD (2)

No.	Age	Sex	Treatment mg × time × day	Symptoms before after	Pyuria before after	Bacteriuria before after	Response	Side effects
31	66	f	250 × 3 × 3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	Excellent	—
32	36	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ < —	"	—
33	29	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—
34	39	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ < —	"	—
35	26	f	"	++ —	++ —	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁸ < —	"	—
36	69	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—
37	57	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ < —	"	—
38	63	f	"	++ —	++ ±	<i>E. coli</i> 10 ⁸ < —	Moderate	—
39	54	f	"	++ —	++ +	<i>E. coli</i> 10 ⁸ < —	Excellent	—
40	56	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—
41	30	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—
42	30	f	"	++ —	++ +	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—
43	34	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—
44	60	f	"	++ —	++ +	<i>Klebsiella</i> 10 ⁸ —	"	—
45	57	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—
46	60	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—
47	21	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—
48	41	f	"	++ —	++ +	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—
49	58	f	"	++ —	++ +	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁸ < —	"	—
50	19	f	"	++ +	++ +	<i>E. coli</i> 10 ⁸ < —	"	—
51	50	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—
52	45	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—
53	45	f	"	++ —	++ —	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁸ < —	"	—
54	52	f	"	++ —	++ —	<i>Klebsiella</i> 10 ⁸ < —	"	—
55	29	f	"	++ —	++ —	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁸ < —	"	—
56	51	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ < —	"	—
57	30	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ < —	"	—
58	41	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—
59	36	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—
60	29	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁸ —	"	—

Table 1 Clinical summary of acute simple cystitis with CXD (3)

No.	Age	Sex	Treatment mg×time×day	Symptoms before after	Pyuria before after	Bacteriuria before after	Response	Side effects
61	40	f	250×3×3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁶ —	Excellent	—
62	29	f	"	++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁶ —	"	—
63	30	f	"	+ —	+ —	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁸ —	"	—
64	30	f	"	+ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁶ < —	"	—
65	49	f	"	+ —	+++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁶ < —	"	—
66	23	f	"	+ —	+++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁶ < —	"	—
67	24	f	"	+ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁶ < —	"	—
68	30	f	"	+++ —	+++ —	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ < —	"	—
69	58	f	"	+++ —	++ —	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵ < —	"	—
70	26	f	"	+++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁶ < —	"	—
71	54	f	"	+++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	"	—
72	27	f	"	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁶ < —	"	—
73	36	f	"	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	"	—
74	38	f	"	+++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	"	—
75	32	f	"	+++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	"	—
76	28	f	"	+++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	"	—
77	53	f	"	+++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	"	—
78	28	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ < —	"	—
79	35	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	"	—
80	61	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	"	—
81	35	f	"	+ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>E. coli S. faecalis</i> 10 ⁴	Moderate	—
82	70	f	"	++ —	++ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	Excellent	—
83	28	f	"	++ —	+ —	<i>E. coli</i> 10 ⁵ —	"	—
84	21	f	"	+ —	++ —	— —	—	—
85	48	f	"	+++ —	+++ —	— —	—	—
86	51	f	"	++ —	+++ —	— —	—	—
87	30	f	"	++ —	+++ —	<i>Candida</i> 10 ³ —	—	—
88	46	f	"	++ —	+ —	— —	—	—
89	57	f	"	++ —	+ —	<i>Streptococcus</i> 10 ² —	—	—

No. 84~89 : Drop out Case

Table 2 Overall clinical efficacy of CXD in acute simple cystitis 0.25g x 2/day 3 days treatment

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Pyuria	7	1	2							10 (100%)
Bacteriuria										0
										0
Efficacy on pain on urination	10 (100%)				(%)			(%)		Case total 10
Efficacy on pyuria	7 (70%)				1 (10%)			2 (20%)		
Excellent				7 (70%)			Overall effectiveness rate			
Moderate				3			10/10 (100%)			
Poor (or Failed)				0						

Table 3 Overall clinical efficacy of CXD in acute simple cystitis 0.25g x 3/day, 3 days treatment

Symptom	Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Pyuria	68	4								72 (98.6%)
Bacteriuria										0 (%)
	1									1 (1.4%)
Efficacy on pain on urination	73 (100%)				(%)			(%)		Case total 73
Efficacy on pyuria	69 (94.5%)				4 (5.5%)			(%)		
Excellent				68 (93.2%)			Overall effectiveness rate			
Moderate				5			73/73 (100%)			
Poor (or Failed)				0						

対象と方法

1978年8月から12月までに、東京大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に受診した尿路感染症患者を対象とした。対象症例は94例であり、その内訳は急性単純性膀胱炎89例、慢性複雑性尿路感染症5例であった。

1) 急性単純性膀胱炎

投与前の生菌数が 10^4 cells/ml 未満であった6例を除外し、83例について臨床効果を検討した。

全例女子で、年齢分布は17才から70才で、平均39.6才であった。

投与方法としては1日500 mg が10例、1日750 mg が73例で、両者とも3日間連続投与した。

2) 慢性複雑性尿路感染症

臨床効果を検討した症例の内訳は膀胱炎2例、腎盂腎炎3例であった。男子2例、女子3例であり年齢分布は24才から70才で、平均50.2才であった。

投与方法としては1日750 mg で、7日から最長28日間投与した。

急性症、慢性症ともに総合臨床効果判定は UTI 研究会の薬効評価基準(第2版)²⁾に従って行った。

なお成績の推計学的解析は χ^2 検定法を用いて行った。

3) 副作用

副作用の検討は急性単純性膀胱炎89例、慢性複雑性尿路感染症5例、計94例について行った。投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察し、血液検査の可能であった症例については、血液一般、肝機能、腎機能

の推移を検討した。

成績

1) 急性単純性膀胱炎

急性単純性膀胱炎83例の臨床成績を Table 1 に示した。症例1から10までが1日500 mg (分2) 投与例で症例11から83までが1日750 mg (分3) 投与例である。

細菌尿、膿尿、症状として排尿痛の3項目を指標として臨床効果をまとめた。1日500 mg 投与群 (Table 2) と750 mg 投与群 (Table 3) とに分け、比較検討した。

500 mg 投与群における細菌尿の陰性化は10例中10例(100%)であり、750 mg 投与群では73例中72例(98.6%)で両者とも陰性化率は極めて良好であった。膿尿についてみると、500 mg 投与群では正常化は10例中7例(70%)にみられたのに対し、750 mg 投与群では73例中69例(94.5%)であった。両群間には症例数の差がみられるが、750 mg 投与群の正常化率は500 mg 投与群に比較して有意に高かった ($\chi^2=4.04$, $P<0.05$)。症状としての排尿痛は両群ともに全例消失した。両群とも有効率は100%であったが、著効率をみると、500 mg 投与群では70%であり、750 mg 投与群では93.2%であり、差がみられたが、推計学的には有意差は認められなかった ($\chi^2=3.16$, N.S.)。

2) 慢性複雑性尿路感染症

慢性複雑性尿路感染症5例の臨床成績を Table 4 に示した。

基礎疾患は膀胱炎では前立腺肥大症、前立腺結石が各1例ずつ、腎盂腎炎では神経因性膀胱1例、水腎症2例

Table 4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CXD

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI Group	Treatment mg × time × day	Pyuria before after	Bacteriuria before after	Response	Side effects
90	70	m	Chronic cystitis Prostatitis, Prostatic stone	G-4	250 × 3 × 28	+++ —	<i>E. coli</i> $10^5 <$ —	Excellent	—
91	55	m	Chronic cystitis BPH	G-4	250 × 3 × 14	++ ++	<i>E. coli</i> $10^5 <$ —	Moderate	—
92	32	f	Chronic pyelonephritis Hydronephrosis	G-3	250 × 3 × 17	+++ —	<i>E. coli</i> $10^5 <$ —	Excellent	—
93	70	f	Chronic pyelonephritis Neurogenic bladder	G-3	250 × 3 × 7	++ ++	<i>P. vulgaris</i> 10^4 <i>P. vulgaris</i> 10^4	Poor	—
94	24	m	Chronic pyelonephritis Hydronephrosis	G-3	250 × 3 × 14	+ ±	<i>Citrobacter</i> 10^5 <i>Klebsiella</i> 10^5	Poor	—

Table 5 Bacteriological Response to CXD

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	74	73 (98.6%)	1
<i>Klebsiella</i>	5	5 (100.0%)	
<i>S. epidermidis</i>	4	4 (100.0%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100.0%)	
<i>P. vulgaris</i>	1		1
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100.0%)	
<i>S. aureus</i>	1	1 (100.0%)	
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100.0%)	
	88	86 (97.7%)	2

Table 6 Strain appearing after CXD treatment

Isolates	No. of strains
<i>Klebsiella</i>	1
<i>S. faecalis</i>	1

であった。原因菌は膀胱炎では2例とも *E. coli* で、腎盂腎炎では *E. coli*, *P. vulgaris*, *Citrobacter* 1株ずつで、*E. coli* のみ消失した。膿尿は2例のみ正常化した。慢性複雑性尿路感染症の総合臨床効果は著効2例、有効1例、無効2例で、有効率は60%であった。

急性単純性膀胱炎および慢性複雑性尿路感染症を含めた上記症例よりの原因菌について本剤の細菌学的効果を示したのが Table 5 である。原因菌は88株であり、*E. coli* が74株と大部分を占め、次いで *Klebsiella* 5株、*S. epidermidis* 4株と続いた。*E. coli* 1株、*P. vulgaris* 1株が存続し、86株 (97.7%) は消失した。投与後出現した細菌は *Klebsiella* 1株、*S. faecalis* 1株であった (Table 6)。

3) 副作用

総投与症例94例について検討したが、自覚的副作用としては2例 (2.1%) に投与開始日の夜に熱感を訴えたが、翌日にはその熱感は消失し、投与を中止することもなかった。

また血液検査可能であった症例のうち、投与後血液一般、血液生化学検査で異常を認めた症例はなかった。

考 察

今回、著者らは急性単純性膀胱炎、および慢性複雑性尿路感染症に対し、本剤を使用し、有効率が前者では100%、後者では60%であり、好成績が得られた。一般に女子の急性単純性膀胱炎は抗生剤に対して、極めて感受性がよい。著者らの急性単純性膀胱炎での成績を分析すると、1日500 mg 投与群と750 mg 投与群では有効率において、前者が70%、後者が93.2%であり、差がみられた。これは膿尿の正常化率の差によるものであった。従って1日投与量は500 mg より750 mg の方が、3日間投与で、十分な効果があげられると思われる。

急性単純性膀胱炎における CEX 1.0 g 3日間投与の西村ら⁹⁾の成績では有効率97.8%、著効率は72.8%であった。本剤では1日750 mg 投与で有効率が93.2%で、CEX 1.0 g 投与と比較して有効率が優れているのが特徴であった。これは本剤の殺菌作用が CEX より優れていることもその理由の一つであろう。

慢性複雑性尿路感染症の症例は5例と少なく、これだけでは評価は困難であるが、有効率は60%で、経口剤としてはまずまずの成績であった。経口剤は下部尿路感染症に対し、使用頻度が高いので、下部尿路感染症における臨床効果と長期投与に対する安全性について今後さらに検討する必要がある。

副作用としては2例 (2.1%) に熱感を訴えたが、実際に本人は体温測定をしていないのはっきりしないし、投与開始日の夜だけであり、継続投与可能であったので、本剤との因果関係は薄いものと思われる。経口剤によくみられる消化器症状は著者らの検討ではみられなかった。

文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム CGP-9000, 1979
- 2) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第2版)、第26回日本化学療法学会総会、東京、1978
- 3) 西村洋司、岸 洋一、高安久雄: 二重盲検法による尿路感染症に対する化学療法剤の臨床的評価—Cefatrizine と Cephalexin について—。I. 急性膀胱炎 *Chemotherapy* 24: 1880~1888, 1976

CLINICAL INVESTIGATION ON CEFROXADINE (CGP-9000)
IN URINARY TRACT INFECTION

HIROICHI KISHI, TAKASHI TOMINAGA,
KAZUKI KAWABE and TADAO NIIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

OSAMU TSUKADA and ATSUSHI MIYASHITA

Department of Urology, Sanraku Hospital

YASUO HOSOI

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Otsuka Hospital

HIROSHI NITO

Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

RYUZO MIYAMURA

Department of Urology, Saitama Chuo Hospital of Social Health Insurance

JUNJI YUGE

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Aoyama Hospital

EICHIRO SHIMANO

Department of Urology, Ohme City General Hospital

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

MICHIO ASANO

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

TOSHIYUKI MATSUMURA

Department of Urology, Kanto Rosai Hospital

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) a new oral cephalosporin, was administered at a daily dose of 500 mg or 750 mg for 3 days to 83 female patients suffering from acute simple cystitis. The ratio of excellent response was 70% in CXD 500 mg group and 93.2% in 750 mg group, showing no significant difference. The ratio of pyuria cleared was significant difference between the both groups.

Five cases with complicated urinary tract infection (2 cases of cystitis and 3 cases of pyelonephritis) were treated at a daily dose of 750 mg for 7 days and more.

Excellent response was seen in 2 cases, moderate in 1 case, and poor in 2 cases.

As for the side effect, transient hot flushes were observed in 2 cases, but administration was continued in these cases.