

## 高齢者の難治性尿路感染症に対する Cefroxadine (CGP-9000) の治療経験

中内 浩二・村山 猛男

東京都養育院付属病院泌尿器科

われわれは新しい経口 Cephalosporin 系抗生物質である Cefroxadine (CGP-9000, CXD) を、17名の高齢患者の難治性尿路感染症を対象として臨床的に使用した。

総合臨床効果は著効+有効6例で有効率35%、他の11例は無効であった。

細菌学的効果をもると消失率は69%であったが、そのうち耐性菌を除外すると消失率は88%となる。このことは本剤を使用する場合、対象患者を選定するならば、非常によい効果が期待できることを意味する。

副作用に関して、胃痛および嘔吐のおのおの1名ずつあったが、いずれも投薬中止によりすみやかに回復した。なお、臨床検査値異常例で、本剤によるものと断定できる症例はなかった。

### 序 文

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は1972年にスイス CIBA-GEIGY 社により開発された新しい Cephalosporin 系抗生物質である。7 $\beta$ -[D-2-Amino-2-(1,4-cyclohexadienyl)-acetamido]-3-methoxy-ceph-3-em-4-carboxylic acid の化学名をもち、種々の検索の結果作られたもので、既存の経口セファロスポリンより、さらに有効で、かつ毒性の弱いもの<sup>1)</sup>と期待されている。

このたび CGP-9000 を難治性尿路感染症をもつ高齢者に投与することにより、その効果などを検討する機会を得たので、その成績を報告する。

### 対象と方法

当病院泌尿器科において、外来で高齢の難治性尿路感染症患者17名を選んだ。患者の内訳は男9名、女8名で最高92歳、最低63歳で平均75.2歳であり、全例が何らかの基礎疾患をもつ慢性膀胱炎と考えられ、とくにうち2名は、症状から急性腎盂腎炎の合併が考えられた。

投与方法は原則として1回量500mgを1日3回、7日間連続投与を行うこととしたが、症例により来院日の都合から14日間連続投与としたものおよび、腎機能障害を考慮して1回量250mgに半減し、1日3回7日間連続投与したもののおのおの1例ある。UTI薬効評価基準<sup>2)</sup>によると複雑性尿路感染症の検討は5日間投薬後に行うこととされているが、本院の性格上不可能であるため7日間投与を原則とした。効果判定に際しては、投与日数、投与量の差にかかわらず、一律に判定した。

薬剤の効果および副作用を調べるために、臨床的には

尿路病変に由来すると思える各種症状、副作用と考えられる諸症状の出現・変化など注意して観察し、検査は本剤の投与前・投与後に尿細菌培養検査、尿一般・沈渣検査、血液、肝機能、血清尿素窒素、クレアチニン値、CRP検査などを行った。

### 成 績

検討の対象とした17名の患者のうち3名についてはおのおの2回の治療を行ったため、総計20回の治療経験を得たことになる。除外症例は3例で、1例(Case 18)は判定日に来院できなかったもので、2例(Case 19, 20)は副作用のために投薬中止したものである。この結果、効果判定の検討対象は14症例、17回の治療経験となった。

薬剤の効果判定は原則としてUTI薬効評価基準<sup>2)</sup>に従った。

#### (A) 総合効果判定

同一症例はCase 2とCase 3, Case 4とCase 15, Case 9とCase 10である。Case 2, 3の場合、*E. coli*が起炎菌であるが、薬剤感受性が違うため独立症例とした。Case 4, 15については全く異なる菌種なので問題はない。Case 9, 10では *Klebsiella* で disc 法による薬剤感受性が同じであるため、再発の可能性はある (Table 1)。

以上の17例について薬効評価した (Table 2)。細菌尿では陰性化6, 不変11で陰性化率35%、膿尿では正常化5, 減少1, 不変11で改善率35%となり、総合臨床効果は著効4, 有効2, 無効11で有効率35%であった。

#### (B) 群別総合有効率および群構成率

(MIC : Inoculum size 10<sup>8</sup>/ml)

Table 1 Clinical results of CXD in the patients with intractable U.T.I.

No.	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Indwelling Catheter (RUV)	Dosage (0.5 × time × days)	Before treatment		After treatment		Urinalysis (WBC/h.p.f.) Before After	Clinical effects	Side effects			
						Isolated organism	cells/ml	MIC (μg/ml)	Isolated organism				cells/ml	MIC (μg/ml)	
167	1 f	Chronic cystitis (4)	B.N.C. Bladder diverticle	(50)	3 × 7	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	3.13	—	0	20~50	1~2	Excellent	—	
272	2 f	Chronic cystitis (4)	Neurogenic bladder	(>300)	3 × 7	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	200	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	10~20	20~50	Poor	—	
372	3 f	Chronic cystitis (4)	Neurogenic bladder	(>350)	3 × 7	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	200	<i>E. coli</i> α-hem. <i>Strept.</i>	>10 <sup>5</sup>	30~50	10~20	Poor	—	
78	4 f	Acute pyelonephritis Chronic cystitis (5)	Dysuria Herpes zoster	+	3 × 7	<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Micrococcus</i>	>10 <sup>5</sup>		—	0	##	3~5	Excellent	—	
69	5 f	Chronic cystitis (6)	Renal stone Neurogenic bladder	(50)	3 × 7	<i>E. coli</i> , <i>P. morganii</i> <i>α-hem. Strept.</i>	>10 <sup>5</sup>	25, 800	<i>P. morganii</i>	>10 <sup>5</sup>	##	##	Poor	—	
74	6 m	Chronic cystitis (6)	Post-op. B.P.H. Post-op. gastric Ca	(A few)	3 × 7	<i>E. coli</i> , <i>S. faecalis</i> <i>α-hem. strept.</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	(12.5)(100) (12.5) (100) (>800)	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	20~30	10~20	Poor	—	
89	7 f	Chronic cystitis (6)	Post-op. bladder Urinary incontinence	(100)	3 × 7	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup>	25	Y.L.O.	>10 <sup>5</sup>	30~50	1~2	Poor	—	
63	8 f	Chronic cystitis (6)	Bladder stone	(100)	3 × 14	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup>	25 100	<i>P. vulgaris</i> , <i>Klebsiella</i> <i>S. epidermidis</i> , <i>S. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup>	(>800) (12.5) (100) (100)	##	##	Poor	—
96	9 m	Chronic cystitis (6)	D.M. Post-op. B.P.H.	—	3 × 7	<i>Klebsiella</i> <i>S. epidermidis</i>	>10 <sup>5</sup>		—	0	20~25	2~3	Excellent	—	
106	10 m	Chronic cystitis (2)	D.M. Post-op. B.P.H.	—	3 × 7	<i>Klebsiella</i>	>10 <sup>5</sup>	25	—	0	##	1~2	Excellent	—	
92	11 m	Acute pyelonephritis Chronic cystitis (6)	Prostatic stone Urethral stricture	(30)	3 × 7	<i>Klebsiella</i> <i>α-hem. Strept.</i>	>10 <sup>5</sup>	6.25	—	0	##	30~50	Mode-rate	—	
76	12 m	Chronic cystitis (5)	B.P.H. Neurogenic bladder	+	3 × 14	<i>Klebsiella</i> <i>Serratia</i>	>10 <sup>5</sup>	12.5 >800	<i>Serratia</i>	>10 <sup>5</sup>	>800	##	30~50	Poor	—
86	13 m	Chronic cystitis (4)	B.P.H. C.V.D.	(60)	3 × 7	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>		<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	30~50	5~15	Poor	—	
71	14 f	Chronic cystitis (1)	Neurogenic bladder	+	(0.25 ×) 3 × 7	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	>800	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	>800	5~10	20~50	Poor	—
78	15 f	Acute pyelonephritis Chronic cystitis (5)	Dysuria Herpes zoster	+	3 × 7	<i>P. aeruginosa</i> <i>Micrococcus</i>	>10 <sup>5</sup>	>800	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	>800	20~50	##	Poor	—
75	16 m	Chronic cystitis (4)	B.P.H.	(0)	3 × 7	<i>S. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup>	100	—	0	##	+	Mode-rate	—	
74	17 m	Chronic cystitis (4)	B.P.H.	+	3 × 7	Y.L.O.	>10 <sup>5</sup>	>800	Y.L.O.	7.3 × 10 <sup>4</sup>	##	##	Poor	—	
68	18 m	Chronic cystitis (4)	Neurogenic bladder	(270)	3 × 7	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>		<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	10~20	30~50	Drop out	—	
81	19 m	Chronic cystitis (4)	Urethral stricture B.P.H.	(40)	3 × 3%	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	>800	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	>10 <sup>5</sup>	>800 0.2	##	30~50	Drop out	+
78	20 f	Chronic cystitis (1)	Neurogenic bladder	+	3 × 1%	<i>Klebsiella</i>	>10 <sup>5</sup>	12.5	?	?	?	?	Drop out	+	

Table 2 Overall clinical efficacy of CXD in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	4	1	
Decreased				
Replaced				
Unchanged	1		10	11(65%)
Efficacy on pyuria	5(29%)	1(6%)	11(65%)	Case total 17
Excellent		4 (24%)		Overall effectiveness rate 6/17 (35%)
Moderate		2		
Poor (or Failed)		11		

Table 3 Overall clinical efficacy of CXD classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (6)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (6)	1			100%
	3rd group (Upper U.T.I.)	0				
	4th group (Lower U.T.I.)	6 (35)	1	1	4	33%
	Sub-total	8 (47)	2	1	5	38%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (18)	1		2	33%
	6th group (No catheter indwelt)	6 (35)	1	1	4	33%
	Sub-total	9 (53)	2	1	6	33%
Total		17 (100)	4	2	11	35%

単独感染と混合感染の割合は 8 : 9 で尿道カテーテル使用例は 4 例である (Table 3)。

群別総合有効率では、第 1 群は 1 例のみで無効、第 2 群も 1 例のみで着効、第 4, 5, 6 群ともほぼ同等の有効率を示しており、Bacampicillin の治療経験<sup>3)</sup>において混合感染群における治療成績が単独感染群に比し非常に劣ったという経験と異なった。

### (C) 細菌学的効果

投与前の臨床分離株のうち  $10^4$ /ml 以上のものを選び消失、存続、再発をまとめてみた (Table 4)。この結

果、総数 32 株で消失 22 株、消失率 69%、存続 9 株、再発 5 株となった。菌種別にみると *E. coli* の消失率 71%、その他 *S. faecalis* を除く *P. mirabilis*, *Klebsiella* および各種球菌類は全て 100% の消失率であった。一方 *Ps. aeruginosa*, *P. morganii*, *Serratia* では全て消失率 0% であった。本治験のプロトコールの治験対象より除外されたもので本剤に対し明らかに耐性株のもの、例えば *Ps. aeruginosa*, *Serratia*, Indole 陽性桿菌、酵母様真菌などが含まれると考えられるが、これらの菌株を除外して消失率をみると、分離菌総数 25 株、消失 22 株で消失率

Table 4 Bacteriological response to CXD in intractable U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	7	5 (71)	2
<i>P. mirabilis</i>	3	3 (100)	
<i>P.morganii</i>	1	0 (0)	1
<i>Klebsiella</i>	4	4 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	4	0 (0)	4
<i>Serratia</i>	1	0 (0)	1
<i>S. faecalis</i>	4	3 (75)	1
<i>α-hem. Strept.</i>	3	3 (100)	
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100)	
<i>Micrococcus</i>	2	2 (100)	
Y.L.O.	1	0 (0)	1
Total	32	22 (69)	9
Total - ( <i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia</i> Indole(+)- <i>Proteus</i> Y.L.O.)	25	22 (88)	3

Table 5 Strains\* appearing after CXD treatment in intractable U.T.I.

Clinical isolates	No. of strains (%)
<i>α-hem. Strept.</i>	1 (20)
<i>S. epidermidis</i>	1 (20)
<i>Klebsiella</i>	1 (20)
<i>P. vulgaris</i>	1 (20)
<i>Yeast like organism</i>	1 (20)
Total	5 (100)

\* : Regardless of bacterial count

Table 6 Relation MIC and bacteriological response in CXD treatment

	MIC (μg/ml)				Inoculum size 10 <sup>8</sup> cells/ml					Total	
	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800		800>
<i>S. epidermidis</i>						①					①
<i>S. faecalis</i>						1/3					1/3
<i>E. coli</i>	0/1		0/1	0/2			2/2				2/6
<i>P. mirabilis</i>			0/1	0/1							0/2
<i>P.morganii</i>									1/1		1/1
<i>P. vulgaris</i>										①	①
<i>Klebsiella</i>		0/1	0+ ?/1+(1)①	0/1							0+ ?/3+(1)①
<i>Ps. aeruginosa</i>										3+(1)/3+(1)	3+(1)/3+(1)
<i>Serratia</i>									1/1		1/1
Total	0/1	0/1	0+ ?/3+(1)①	0/4		1/3①	2/2		1/1	4+(1)/4+(1)①	8+(1)+ ?/19+(2)③

88%となる (Table 4)。

再発菌株に関しては5株観察されたが、酵母様真菌を除くと納得し難い結果であった (Table 5)。

(D) 起因菌の MIC と細菌学的効果との相関関係

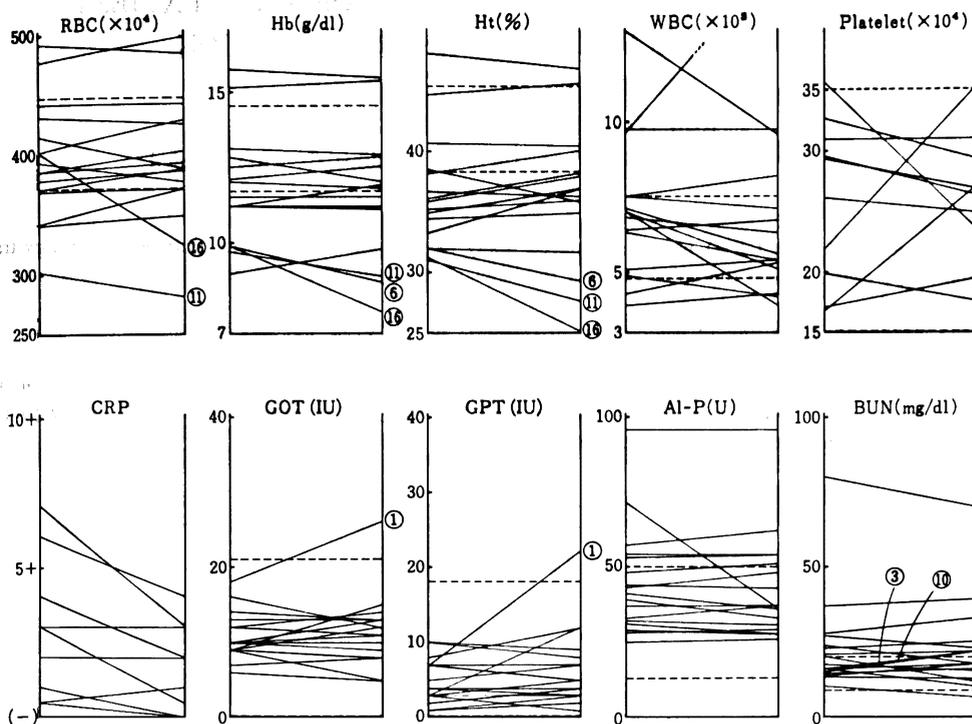
起因菌の10<sup>8</sup>/ml に対する CXD の MIC を測定し得たものにつき Table 6 に示した。表中の分母は治療前菌株数、分子は治療後の存続菌株数、○で囲んだ数字は再発菌株数、〔 〕は脱落症例数を表す。この結果、50 μg/ml を境にして消失と存続が分れており、再発に

についても25~50 μg/ml を境にして分れている。

(E) 副作用および臨床検査

副作用では、2例が消化器系の症状のために投薬中止した。Case 19では投与期間3½日で胃腹痛のため内服中止、Case 20では内服1½日で嘔気、嘔吐が強くなり服薬中止したもので、両者とも投薬中止後特別な処置なしに症状は消失した。なお、この2例とも過去に他薬剤によっても同様の症状が発現し投薬中止したことがある。

Fig. 1 Laboratory findings of CXD



臨床検査について、血液に関してはHbで低値から下降した3例があった。Case 16ではRBC (399→323), Hb (9.9→7.7), Ht (31.2→25.1)と下降が著しいが、痔核による出血がともなったためと考えられる。Case 11では92歳の前立腺結石の患者、Case 6は胃ガン術後、血清肝炎後の患者であり、薬剤の影響というよりこれらの疾患を含めた全身状態によると思われる。肝機能に関しては、Case 1でGOT, GPTとも軽度上昇しているが、この患者は薬物性肝炎に罹患しており、最近もGOT, GPTの値が不安定だったのでこのことに起因すると思われる。腎機能に関してはBUNが投与前に正常範囲にありながら投与後異常範囲へと軽度上昇したものが2例みられたが、ともに血清クレアチニン値が正常範囲内にあり、本剤による腎機能異常とは思われない (Fig. 1)。

#### 考 察

CXDは従来の経口Cephalosporin系薬剤に比し強い殺菌作用と高い安全性が期待されるという。われわれの経験では、総合効果判定で有効率35%だったが、細

菌学的効果を見ると全菌種を対象とした場合の消失率は69%であり、対象から耐性菌を除くと88%となる。Table 1の各症例をみなおしてみると、基礎実験<sup>1)</sup>で耐性菌とされた菌株の存在が総合臨床効果を下げていることがよくわかる。混合感染の多い当病院の高齢患者より感受性菌のみの症例を選ぶことは容易ではないが、症例の選択が適切であれば、かなり高い有効率が得られるものと考えられる。また再発菌株のうちで感受性ありと考えられる菌株が少なくとも $10^4$ /mlかそれ以上でみられるのは理解しがたい。副作用について、他薬剤でも胃腸障害を起こしたことのある2症例で、それぞれ胃痛、嘔吐を惹起し投薬中止により改善した以外は臨床症状、検査成績上明らかなものはみられなかった。

#### 文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウムIV, CGP-9000, 1979
- 2) UTI研究会：UTI薬効評価基準 (第2版), 1978
- 3) 中内浩二, 島田 馨：尿路感染症ないし肺炎をもつ高齢者におけるBacampicillinの治療経験, Chemotherapy 27 : 228, 1979

## CEFROXADINE (CGP-9000) THERAPY FOR AGED PATIENT WITH INTRACTABLE URINARY INFECTION

KOJI NAKAUCHI and TAKEO MURAYAMA

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) was administered orally to 17 aged patients with intractable urinary tract infection in 20 cases. These therapies resulted in excellent and moderate in 6 cases (35%) and unchanged in 11 cases.

On the otherhand, regarding to bacteriological response to this drug, the rate of eradicated pathogen was 69% and thinking only of the strains which were indicated as the object pathogens in the protocol of the clinical evaluation of CXD, the rate of eradication was 88%. This means that careful selection of the patient make the very high efficacy of the therapy with this drug. Two patients complained gastric pain or vomiting and administration was discontinued.