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

大川光央・池田彰良・竹前克朗 大滝三千雄・黒田恭一 金沢大学医学部泌尿器科学教室(主任: 黒田恭一教授)

小坂、哲志・田谷

舞鶴共済病院泌尿器科(主任:小坂哲志医長)

新しい半合成経口セファロスポリン系抗生剤 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) を 尿路 感染症患者31例に使用し、臨床効果を中心に検討した。急性単純性膀胱炎24例に対する臨床効果は、著効11例、有効12例、無効1例で有効率は95.8%であった。慢性複雑性尿路感染症7例に対する臨床効果は、著効1例、有効3例、無効3例で有効率は57.1%であった。また臨床症状、臨床検査値とも本剤によると考えられる副作用は認められなかった。

はじめに

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は,新しい半合成セファロスポリン系抗生剤で経口剤である。化学的には,3位に methoxy 基を導入する (Fig. 1) ことにより従来の経口セファロスポリン系抗生剤に比しより有効かつ毒性が弱いことを目的として開発されたものである。本剤はグラム陽性菌および陰性菌に広い抗菌スペクトラムを有し,生体内でほとんど代謝されることなく活性型のまま主として尿中へ排泄されるといわれている1121。

Fig. 1 Chemical structure of CXD

われわれは、尿路感染症(以下 UTI)に対し本剤を 使用し、臨床効果を中心に検討したのでその成績を報告 する。

対象および方法

1. 対象

対象は,単純性 UTI 24例 (すべて女子の急性膀胱炎で,年齢は20~74歳,平均45.8歳) (Table 1) および複雑性 UTI 7例 (慢性膀胱炎4例,慢性腎盂腎炎3例で,性別は男子5例,女子2例,年齢は37~77歳,平均60.1歳) (Table 2)の計31例であった。なお複雑性 UTI

7 例の基礎疾患は、神経因性膀胱炎が4 例と最も多く、 ついで腎結石2 例、前立腺肥大症1 例であった。

2. 投薬量および投薬方法

急性単純性膀胱炎に対しては,本剤1回250 mg を9例には1日2回,15例には1日3回経口投薬した。慢性複維性 UTI に対しては,本剤1回250 mg を1日3回経口投薬した。投薬期間は,急性単純性膀胱炎は3日間,慢性複維性 UTI は5日間とした。

3. 効果判定

UTI の診断および効果判定は,UTI 薬効評価基準 (第二版) に基づいて行った。

成 績

1. 臨床効果

急性単純性膀胱炎24例に対する臨床効果は Table 1 に示したが、1日500 mg 投薬群および750 mg 投薬群 に分けてまとめると、500 mg 投薬群9例では著効4例、 有効4例、無効1例で総合有効率88.9% (Table 3)、 750 mg 投薬群15例では著効7例、有効8例で総合有効 率100%であった (Table 4)。両群を合わせた臨床効果 は、著効11例、有効12例、無効1例で総合有効率は95.8 %であった。これを細菌学的効果の面から検討すると、 投薬前に尿中より分離された Escherichia coli 16株中15 株、Klebsiella pneumoniae 3株中3株、Proteus mirabilis 1株中1株、Staphylococcus aureus 3株中3株、 Staphylococcus epidermidis 2株中2株、Streptococcus faecalis 2株中1株が消失した (Table 5)。また投薬後 出現菌としては、Serratia marcescens 2株、Candida

Table 1 Clinical summary of acute cystitis cases treated with CXD (1) (250 mg×2~3, 3 days P.O.)

Case	Age	Treatment	*	Pyuria*	Bacte	Evalua-	Side		
No.	Sex	Dose mg×/day	Symptoms	Pyuria	Species	Count	MIC***	tion**	effects
1	37 f	250×2	#	#	E. coli	107	12.5 6.25 —	Excellent	_
2	20 f	250×2	#	#	E. coli Candida	107	6.25 6.25 —	Moderate	_
3	32 f	250×2	+	#	S. aureus K. pneumoniae S. marcescens 10 ⁴ 10 ³		0.78 0.39 6.25 3.13 200 50	Moderate	_
4	68 f	250×2			E. coli S. faecalis E. coli S. faecalis	10 ⁶ 5×10 ⁴ 10 ⁵ 10 ⁴	12.5 6.25 50 25	Moderate	_
5	56 f	250×2	#	 	E. coli		12.5 6.25	Excellent	_
6	22 f	250×2	#	_ _	S. epidermidis	4.8×10 ⁴	₹ <u>2</u> 00	Excellent	_
7	36 f	250×2	#	+	S. faecalis		25 12.5	Excellent	
8	74 f	250×2	+	_ 	P. aeruginosa P. aeruginosa	10 ⁵	>800 >800 >800 >800 >800	Poor	
9	38 f	250×2	+	#	S. aureus	5×10 ⁵	_	Moderate	_
10	61 f	250×3	_#_	+	E. coli S. marcescens		12.5 6.25 >800 >800	Moderate	
11	61 f	250×3		<u>#</u>	E. coli P. aeruginosa	10 ⁷ 10 ³	6.25 3.13 >800 >800	Moderate	- 13 - - 3 -
12	66 f	250×3	++	+	E. coli		12.5 6.25 —	Moderate	
13	63 f	250×3	_ +	<u>#</u>	E. coli Candida		6.25 6.25	Moderate	- -

t (Table

Table 1 Clinical summary of acute cystitis cases treated with CXD (2) (250 mg \times 2 \sim 3, 3 days P.O.)

Case	Age	Treatment	*	D : #	Bacter	riuria*	The state of the s	Evalua-	Side
No.	Sex	Dose mg×/day	Symptoms	Pyuria*	Species	Count	MIC***	tion**	effects
14	56 f	250×3	_ _	- 	S. aureus –		$\begin{array}{c c} & 6.25 \\ \hline & 3.13 \\ \hline & - \\ \end{array}$		_
15	34 f	250×3	_#_	#	E. coli		25 12.5 —	Excellent	
16	29 f	250×3	_#_	+	E. coli S. faecalis		12.5 6.25 50 25	Moderate	_
17	71 f	250×3	-#-	-#-	E. coli K. pneumoniae P. mirabilis	10 ⁵ 10 ⁴ 10 ³	25 12.5 6.25 6.25 800 800	Moderate	_
18	41 f	250×3			E. coli	<u>105</u>	12.5 6.25 —	Excellent	_
19	36 f	250×3	_#	+	E. coli	<u>105</u>	12.5 6.25 —	Excellent	
20	70 f	250×3	_#_	+	E. coli		12.5 6.25 —	Excellent	_
21	28 f	250×3	+	_#_	S. epidermidis		3.13 1.56 —	Excellent	_
22	26 f	250×3			P. mirabilis E. coli Candida	10 ⁶ 10 ⁴ 10 ³	12.5 6.25 25 12.5	Moderate	_
23	36 f	250×3	-#-	+	E. coli Candida	10 ⁴ <10 ³	12.5 6.25	Excellent	
24	37 f	250×3	_#_	+	K. pneumoniae Acinetobacter anitratum	-10 ⁴ 10 ³	12.5 6.25 >800 >800	Moderate	

^{*}Before treatment After treatment

^{**} Criteria by the committee of UTI **

^{***} Inoculum size 108 cells/ml 106 cells/ml

Table 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CXD (250 mg×3/day, 5 days, P.O.)

Case	Age	Diagnosis	Catheter	U.T.I.	D	Bacter	iuria*		**	Side
No.	Sex	Underlying condition	(route)	group	Pyuria*	Species	Count	MIC***	Evaluation	effects
1	62 f	Chronic cystitis Neurogenic bladder	_	G-4		E. coli P. aeruginosa E. aerogenes	P. aeruginosa 10°		Moderate	_
2	51 m	Chronic cystitis Neurogenic bladder	_	G - 4	<u>+</u>	C. freundii P. aeruginosa	10 ⁷	50 12.5 —	Poor	_
3	77 m	Chronic cystitis Prostatic hypertrophy	_	G-4		E. coli	107	12.5 6.25 —	Excellent	_
4	37 m	Chronic cystitis Neurogenic bladder	_	G-6	_+_	P. mirabilis E. coli S. faecalis P. rettgeri	107 103	25 12.5 25 12.5 100 50 >800 800	Moderate	-
5	73 f	Chronic pyelonephritis Renal stone	_	G-6	#	E. coli K. pneumoniae E. coli	10 ⁶	-	Poor	_
6	58 f	Chronic pyelonephrilis Neurogenic bladder	+ (kidney)	G-1	+-+	S. marcescens S. marcescens	10 ⁶		Poor	_
7	63 f	Chronic pyelonephritis Renal stone	_	G-3	_ <u>#</u>	P. mirabilis	<u>10⁵</u>	_	Moderate	_

^{*} Before treatment

spp. 4株など計10株が認められた (Table 6)。

慢性複雑性 UTI 7例に対する臨床効果は、著効1例,有効3例,無効3例で総合有効率は57.1%であった (Table 2,7)。症例数は少ないがあえて UTI 薬効評価基準による疾患病態群別に検討した結果を Table 8 に示した。単独感染5例の総合有効率は60%,混合感染2例では1例有効,1例無効であった。これを細菌学的効果の面から検討すると、投薬前に尿中より分離された Escherichia coli 4株中3株, Proteus mirabilis 2株中2株, Citrobacter freundii 1株中1株, Klebsiella pneumoniae 1株中1株, Streptococcus faecalis 1株中1株が消失した (Table 9)。また投薬後出現菌としては、Pseudomonas aeruginosa 2株, Enterobacter aerogenes および Proteus rettgeri 各1株の計4株が認め

られた (Table 10)。

なお投薬前後に尿中より分離された菌株に対する本剤の MIC を,日本化学療法学会の MIC 測定改訂法に準じて測定した。測定成績は Table 1,2 の MIC 記入欄に一括して記載した。菌株数の比較的多かった Escherichia coli 19株についてみると、接種菌量 10⁸ cells/mlにおける本剤の MIC は6.25~25 μg/ml内に18株(94.7%) 存し、うち11株(57.9%)は12.5 μg/mlであった。接種菌量 10⁶ cells/mlでは 3.13~12.5 μg/ml内に18株(94.7%) 存し、うち13株(68.4%)は 6.25 μg/mlであった (Table 11)。

2. 副作用

アレルギー反応を中心に臨床症状を観察すると同時 に、効果判定不能例をも含めて本剤投薬前後における赤

^{**} Criteria by the committee of UTI

^{***} Inoculum size 10⁶ cells/ml 10⁶ cells/ml

Table 3 Overall clinical efficacy of CXD in acute simple cystitis (250 mg×2/day, 3 days, P.O.)

Sy	mptom	Resolved			ł	Improved	l		Persisted		Efficacy on
Pyuria		Cleared De- crease		Un- changed	Cleared	De- creased	Un- 'changed	Cleared	De- creased	Un- changed	bacteriuria
	Eliminated	4			1						5(55.6%)
Bacteri- uria	Decreased (Replaced)	1			1						2(22.2%)
	Unchanged	1		1							2(22.2%)
Efficacy pain	Efficacy on pain on urination		7 (77.8%)			2 (22.2%)			0 (0%) .		
Efficacy	on pyuria	8 (88.9%)			0 (0%)			1 (11.1%)			9
Excellent			4 (44.4%)								
Moderate				4 (44.4%)				Overall effectiveness rate 8/9 (88.9%)			rate
	Poor			1 (11.1%)							

Table 4 Overall clinical efficacy of CXD in acute simple cystitis (250 mg×3/day, 3 days, P.O.)

Symptom		Resolved				Improved	i	Persisted			Efficacy on	
Py	Pyuria			Un- changed	Cleared	De- creased	Un- changed	Cleared	De- creased	Un- changed	bacteriuria	
	Eliminated	7			1						8(53.3%)	
Bacteri- uria	Decreased (Replaced)	4	1		2			: 7	medially in mode states	The second	7(46.7%)	
	Unchanged										0(0%)	
Efficacy on pain on urination		12 (80 %)			3 (20%)			0 (0%)			Case total	
Efficacy	on pyuria	14 (93.3%)			1 (7%)			0 (0%)			15	
Excellent Moderate Poor						7 (46.7%) 8 (53.3%)			Overall effectiveness rate			
					0 (0%)			0 -				

Table 5 Bacteriological response to CXD in acute simple cystitis

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
E. coli	16	15(93.8%)	1
K. pneumoniae	3	3 (100%)	0
P. mirabilis	1	1 (100%)	0
P. aeruginosa	1	0 (0%)	1
S. aureus	3	3 (100%)	0
S. epidermidis	2	2 (100%)	0
S. faecalis	2	1 (50%)	1
Total	28	25(89.3%)	3

Table 6 Strains* appearing after CXD treatment in acute simple cystitis

Isolat?s	No. of strains	(%)
S. marcescens	2	(20%)
P. aeruginosa	1	(10%)
P. mirabil is	1	(10%)
A. anitratum	1	(10%)
S. faecalis	1	(10%)
Candida spp.	4	(40%)
Total	10	(100%)

^{*} Regardless of bacterial count

Table 7 Overall clinical efficacy of CXD in complicated U.T.I. (250mg×3/day, 5 days, P.O.)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria			
Eliminated	1		0	2 (28.6%)			
Decreased	0	0	0	0 (0%)			
Replaced	2	0	1	3 (42.9%)			
Unchanged	0	0	2	2 (28.6%)			
Efficacy on pyuria	3 (42.9%)	1 (14.3%)	3 (42.9%)	Case total			
Excellent	1	(14.3%)	011	•			
Moderate	3	(42.9%)	Overall effectiveness rate 4/7 (57.1%)				
Poor	3	(42.9%)					

Table 8 Overall clinical efficacy of CXD classified by type of infection

	Group		of (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
	1st group (Catheter indwelt)	1	(14.3%)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	0	(0%)				0%
Single infection	3rd group (Upper U.T.I.)	1	(14.3%)		1		100%
11110011011	4th group (Lower U.T.I.)	3	(42.8%)	1	1	1	66.7%
	Sub total	5	(71.4%)	1	2	2	60%
	5th group (Catheter indwelt)	0	(0%)				0%
Mixed infection	6th group (No catheter indwelt)	2	(28.6%)		1	1	50%
miccion	Sub total	2	(28.6%)		1	1	50%
	Total			1	3	3	57.1%

^{*} Regardless of bacterial count

Table 9 Bacteriological response to CXD in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
E. coli	4	3 (75%)	1
P. mirabilis	2	2 (100%)	0
C. freundii	1	1 (100%)	0
S. marcescens	1	0 (0%)	1
K. pneumoniae	1	1 (100%)	0
S. faecalis	1	1 (100%)	0
Total	10	8 (80%)	2

^{*} Regardless of bacterial count

Table 10 Strains appearing after CXD treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	(%)
P. aeruginosa	2	(50%)
E. aerogenes	1	(25%)
P. rettgeri	1	(25%)
Total	4	(100%)

^{*} Regardless of bacterial count

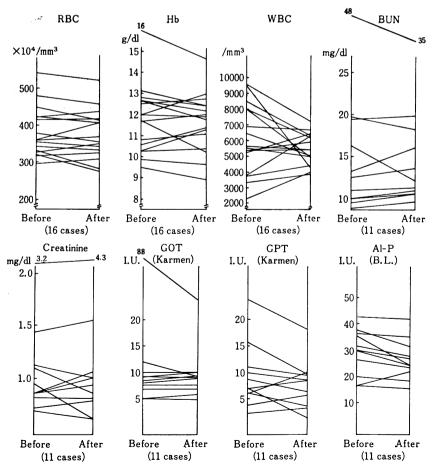
Table 11 Susceptibility of 19 strains of E. coli to CXD

	No. of		MIC $(\mu g/ml)$								
	isolates	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
E!:	19*1		3	11	4			1			
E. coli	19*2	1	13	4		1					

*1 : Inoculum size 108 cells/ml

*2 : Inoculum size 106 cells/ml

Fig. 2 Influences of CXD on laboratory examinations



血球数 (16例), 血色素量 (16例), 白血球数 (16例), BUN (11例), 血清クレアチニン (11例), GOT (11例), GPT (11例), アルカリフォスファターゼ (11例), クームス試験 (6例) などを測定し比較検討した (Fig. 2)。しかし臨床症状, 臨床検査値とも本剤によると考えられる異常所見は認められなかった。

者 按

Cefroxadine (CXD) は、Cephalexin (CEX)、Cefradine (CED) と類似の化学構造式および抗菌力を有する半合成経口セファロスポリン系抗生剤である19344。 in vitro における抗菌力は、CEX および CED とほとんど同じで、Staphylococcus spp. Escherichia coli、Klebsiella pneumoniae、Proteus mirabilis などには有効であるが、Pseudomonas spp. Enterobacter cloacae、Serratia marcescens などには抗菌力は有さないといわれている。しかし Escherichia coli などに対する殺菌作用は CEX、CED に比し強いと報告されており、また感染治療実験からみても治療効果はすぐれていると報告されている19394。一方本剤を薬動力学の面からみると、血中濃度は CEX とほぼ類似しており、速やかな吸収とともに、その大半は腎を介してほとんど活性型のまま高濃度に尿中へ排泄されるといわれている20。

今回われわれは、本剤1回:250 mg を急性単純性膀胱 炎には1日2~3回3日間、慢性複雑性 UTI には1日 3回5日間経口投薬し、UTI 薬効評価基準に基づいて 臨床効果を検討した。

急性単純性膀胱炎24例に対する本剤の総合有効率は 95.8%とほぼ満足すべき成績が得られた。唯一の無効例は Pseudomonas aeruginosa を原因菌とする症例であり、本剤の抗菌力からみて当然の結果と考えられた。なお本例は74歳と高齢であり、残尿が認められなかったことや内視鏡的に炎症所見のみであったことより単純性UTIとして取り扱った。しかし潜在性の尿路の基礎疾患の存在なども否定できなかったが、外来患者でその後来院しなかったため詳細な検査が未施行のままとなった 症例であった。投棄量に関しては、1日投業量500 mg 群と750 mg 群との間に明らかな dose response は認め られなかった。

慢性複雑性 UTI 7例に対する本剤の総合有効率は57.1%と経口剤としては比較的高い有効率が得られた。しかし症例数が少なかったこと,カテーテル留置例や混合感染例などの難治例が少なかったことなどの問題もあり、今後の更なる検討を要しよう。

細菌学的効果を本剤投薬後の尿中からの細菌の消失率でみると、Escherichia coli は単純性で93.8%、複雑性で75%と比較的良好な成績が得られた。その他の菌種については、菌株数が少なく明確な結論を得るにいたらなかった。

副作用に関しては、臨床症状、臨床検査値とも異常所 見は認められず、比較的安全性の高い薬剤であることを 示唆する成績であった。

域 文

- 1) 第27回日本化学療法学会総会:新薬シンポジゥム IV。CGP 9000, 1979
- 2) WIRZ, H.; W.A. VISCHER, J. FULLHAAS & P. R. IMHOF: Pharmacokinetics of CGP-9000, a new orally active cephalosporin, in healthy volunteers. Current chemotherapy. Proc. of the 10 th Internat. Congr. of Chemother, Zurich/Switzerland, 18~23 Sept. 1977. Ed. W. Siegenthaler, R. Luethy, Vol. II. Washington, D.C., Amer. Soc. f. Microbiol. 827~829, 1978
- 3) ZAK, O.; W. A. VISCHER, C. SCHENK, W. TOSCH, W. ZIMMERMANN, J. REGÖS, E. R. SUTER, F. KRADOLFER & J. GELZER: CGP-9000: A new orally active, broad-spectrum cephalosporin. J. Antibiotics 29:653~655, 1976
- 4) ZAK, O.; W. TOSCH, W. A. VISCHER & F. KRADOLFER: Comparative experimental studies on 3-methoxy and 3-methyl Cephems. Drugs Exptl. Clin. Res. 3:11~20, 1977

CLINICAL EVALUATION OF CEFROXADINE (CGP-9000) IN URINARY TRACT INFECTIONS

MITSUO OHKAWA, AKIYOSHI IKEDA, KATSURO TAKEMAE,
MICHIO OHTAKI and KYOICHI KURODA

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. K. KURODA)

SATOSHI KOSAKA and TADASHI TAYA

Department of Urology, Maizuru Kyosai Hospital

(Director: S. KOSAKA)

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) a new semisynthetic cephalosporin antibiotic with a broad antibacterial spectrum was administered orally 250 mg 2~3 times a day to 31 patients with urinary tract infections to evaluate therapeutic efficacy. The results obtained as follows:

- 1) The clinical effects for 24 patients with acute simple cystitis were excellent in 11 cases (45.8%), moderate in 12 cases (50%) and poor in 1 case (4.2%).
- 2) The clinical effects for 7 patients with chronic complicated urinary tract infections were excellent in 1 case (14.3%), moderate in 3 cases (42.9%) and poor in 3 cases (42.9%).
- 3) No marked side effects were observed.