

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

名出 頼男・蒔田 民夫・浅野 晴好

山越 剛・玉井 秀亀

名古屋保健衛生大学泌尿器科

長久保 一朗・森口 隆一郎

国家公務員共済組合連合会立川病院泌尿器科

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) を60例の各種尿路感染症に用いた結果を得た。

- (1) 急性単純性膀胱炎では、38例中著効35例、有効1例であった。
- (2) 男子、前立腺膀胱炎では11例中全例で有効以上の成績を得た。
- (3) 基礎疾患を有する慢性膀胱炎では4例中1例著効、1例有効であった。
- (4) 上部尿路感染症(腎盂腎炎)では単純性症4例で全例有効、基礎疾患を合併したもののでも3例中2例有効であった。
- (5) 以上臨床例の検討では60例中有効以上55例の成績であった。
- (6) 細菌学的検討では66株の分離菌中大腸菌1株(感性菌)、*Klebsiella* 2株、*P. mirabilis* 1株、*P. morganii* 1株、計6株で菌存続をみた。
- (7) 副作用としては、皮疹、消化器症状等特別な異常をみたものはなかった。

はじめに

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は経口 Cephalosporin 剤の一種として開発されたものである。特徴は、抗菌力が3位に methoxy を導入したことで、bactericidal action が強まったこと¹⁾、(そのため動物実験感染症での ED₅₀ が CEX, CED に比して小さい) その pharmacokinetics は cephalexin とほぼ同様で、生体内代謝なく、80%以上が活性のまま尿中に排泄される²⁾。

われわれも、今回この薬剤を入手する機会を得、各種の尿路感染症に用い、その臨床評価を行ったのでその結果を報告する。

材料及び方法

CXD を投与した対象患者は、急性単純性膀胱炎が38例、(女子33例、男子であって前立腺炎の合併が判然とせず、一応単純性急性症としたもの5例)であり、この疾患群の年齢は6歳より72歳までに分布した(Table 1)。また、男子にあって、前立腺炎の合併を見出し得たものは11例で、そのうち3例に前立腺肥大症または他の膀胱頸部疾患を合併した(後に示す慢性前立腺炎群と異なりいずれも急性炎症である)。この群の年齢は23歳より77歳までに分布した(Table 2)。次に急性単純性腎盂腎炎

は4例あり、女子3例、男子1例であった。基礎疾患を有する急性腎盂腎炎患者は男子1例、女子2例にみられた。基礎疾患ある慢性膀胱炎患者は4例で、男子3例、女子1例であった。後の3群の患者年齢は24歳より79歳に分布した。

薬剤の投与量は単純性膀胱炎群で1日500mg分2としたものが22例、750mg分3としたものが16例であった。また前立腺炎のあった第2群の患者では1例のみ500mg分2で他の10例は750mg分3とした。Table 3, 4に集計した11例の3群の患者では、500mg分2が2例で、他は750mg分3であった。投与期間は、37例で7日間としたが、諸種の事情によりこれより短かったものは、3日間投与4例、4日間投与2例、5日間投与13例、6日間投与3例であり、また8日間投与となったものも1例あった。

一部の起炎菌は保存され、化学療法学会標準法によりMICを測定した。

効果判定法は、急性単純性膀胱炎では、3乃至4日目に一旦UTI薬効判定に準じた方法で判定した後、さらに投与終了時にも再検し、投与期間中の再燃のないことを確認した(一部の症例では3または4日目判定後来院せぬもの、5日目に来院し以後来院せぬものなどもみられた)。前立腺炎を合併した症例も判定は、前立腺炎

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

Case No.	Age	Sex	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation	Side effect
			Dose (mg)	Duration (day)			Species	Counts	MIC		
1	10	m	250 bid	7	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	—	Excellent	None
2	21	f	"	6	+++ —	5~10 —	<i>Klebsiella</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
3	59	f	"	6	+++ —	5~15 —	<i>Klebsiella</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
4	32	f	"	7	+++ —	5~10 —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
5	23	f	"	5	++ —	+++ —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
6	29	f	"	5	++ —	++ —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
7	56	f	"	7	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
8	28	f	"	6	+++ —	+++ —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
9	44	f	"	5	++ —	+++ —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
10	20	f	"	7	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
11	51	f	"	5	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
12	55	f	"	4	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
13	47	f	"	5	+++ —	+++ —	<i>S. epidermidis</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
14	40	f	"	5	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
15	26	f	"	5	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
16	6	m	"	7	++ —	+ —	<i>S. aureus</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
17	59	m	"	5	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
18	51	f	"	7	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
19	28	f	"	7	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
20	34	m	"	7	+ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	6.25	"	"
21	35	f	"	7	++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	6.25	"	"
22	45	f	"	5	+ +	++ ++	<i>Klebsiella</i> <i>Klebsiella</i>	10 ⁵ 10 ⁵	6.25	Poor	"
23	22	f	250 tid	7	+++ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	—	Excellent	"
24	28	f	"	5	+++ —	+++ —	<i>Enterobacter</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
25	26	f	"	7	+ —	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ —	—	"	"
26	20	f	"	7	+ —	+ —	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁴ —	—	"	"
27	26	f	"	7	+ —	5~10 —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	—	"	"
28	61	f	"	7	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	—	"	"
29	40	f	"	7	++ +	+++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ —	—	Good	"

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

Case No.	Age	Sex	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation	Side effect
			Dose (mg)	Duration (day)			Species	Counts	MIC		
30	55	f	250 tid	7	—	5~10	<i>E. coli</i>	10 ⁶	—	Excellent	None
					—	—	—	—	—		
31	41	f	"	7	++	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	—	"	"
					—	—	—	—	—		
32	24	f	"	7	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	—	"	"
					—	—	—	—	—		
33	23	f	"	3	+	++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	"	"
					—	—	—	—	—		
34	35	f	"	7	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	—	"	"
					—	—	—	—	—		
35	59	f	"	7	++	++	<i>P. mirabilis</i> <i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	—	"	"
					—	—	—	—	—		
36	59	f	"	3	+	++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	—	"	"
					—	—	—	—	—		
37	10	m	"	7	++	++	<i>E. aerogenes</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁸	—	"	"
					—	—	—	—	—		
38	72	f	"	4	+	5~7	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	—	Poor	"
					—	5~10	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁸	—		

Note : Symptoms, Bacteriuria and Pyuria : $\frac{\text{Before medication}}{3 \text{ or } 4 \text{ days after starting medication}}$

Table 2 Clinical summary of bacteriae prostatitis-cystitis treated with CXD

Case No.	Age	Sex	Underlying disease	Treatment		Pyuria	Bacteriuria			Evaluation	Side effect
				Dose (mg)	Duration (day)		Species	Counts	MIC		
39	55	m	—	250 bid	7	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	—	Good	None
						5~6	—	—	—		
40	34	m	—	250 tid	7	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	Excellent	"
						—	—	—	—		
41	50	m	—	"	7	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁶	—	"	"
						—	—	—	—		
42	68	m	BPH*	"	7	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	"	"
						—	—	—	—		
43	59	m	BPH*	"	7	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	—	"	"
						—	—	—	—		
44	68	m	—	"	7	++	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	6.25	"	"
						—	—	—	—		
45	61	m	—	"	7	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	12.5	Good	"
						+	—	—	—		
46	57	m	—	"	7	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.25	"	"
						±	—	—	—		
47	77	m	BPH*	"	7	++	<i>Klebsiella</i>	10 ⁵	200	Excellent	"
						—	—	—	—		
48	23	m	—	"	7	++	<i>E. coli</i>	10 ⁵	>800	Good	"
						+	—	—	—		
49	28	m	—	"	7	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	50	"	"
						3~5	—	—	—		

* BPH : Benign prostatic hyperplasia

Table 3 Clinical summary of simple acute pyelonephritis treated with CXD

Case No.	Age	Sex	Treatment		Pyuria	Bacteriuria			Evaluation	Side effect
			Dose	Duration (day)		Species	Counts	MIC		
50	47	m	250 bid	5	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁸ —	—	Excellent	None
51	45	f	"	5	++ 5~6	<i>E. coli</i> —	10 ⁸ —	—	Good	"
52	38	f	250 tid	5	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁸ —	—	Excellent	"
53	27	f	"	7	++ —	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> —	10 ⁸ — —	6.25 — —	"	"

Table 4 Clinical summary of complicated U.T.I. treated with CXD

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Pyuria	Bacteriuria			Evaluation	Side effect
			Underlying disease	Dose (mg)	Duration (day)		Species	Counts	MIC		
54	58	f	Chronic cystitis Neurogenic bladder	250 tid	7	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁸ —	—	Excellent	None
55	66	m	Chronic cystitis BPH, Vesical calcul.	"	7	++ 4~8	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	—	Good	"
56	68	m	Chronic cystitis Bladder tumor, Vesical calcul.	"	3	++ ++	<i>S. marcescens</i> <i>Klebsiella</i> <i>S. marcescens</i> <i>Klebsiella</i>	10 ⁸ 10 ⁸ 10 ⁸ 10 ⁸	—	Poor	"
57	79	m	Chronic cystitis BPH	"	3	++ +	<i>E. coli</i> <i>P.morganii</i> <i>P.morganii</i>	10 ⁸ 10 ⁴ 10 ⁴	—	"	"
58	52	f	Acute pyelonephritis Renal dysfunction	"	8	++ —	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁸ —	6.25	Excellent	"
59	42	m	Acute pyelonephritis Renal stone	"	7	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁸ —	6.25	"	"
60	24	f	Acute pyelonephritis Renal stone	"	7	++ +	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁸ 10 ⁴	6.25	Poor	"

の症状の軽快または消失と尿路感染所見の変化によってなされ、使用前後の前立腺分泌液中の細菌の消長は、使用前の細菌尿の存在と使用後の分泌液中菌消失のため、判然とした判定をなし得なかった。急性腎盂腎炎にあっては、何れも熱型と尿路感染所見の変化を併せ判定を行った。慢性膀胱炎患者での判定は、細菌尿、膿尿の消失改善を指標として判定し、ほぼ UTI 薬効評価基準第2版に準じて行われた。副作用については主観的なものの問診に止め、血液学的及び生化学的検査は行わなかった。

結 果

急性単純性膀胱炎38例、膀胱前立腺炎11例、急性単純性腎盂腎炎4例、急性で基礎疾患を有する腎盂腎炎3例、慢性膀胱炎4例、計60例における著効、有効、無効をそれぞれまとめたものが Table 5 となる。下部尿路

感染症は、急性膀胱炎38例中有効以上36例、急性単純性膀胱前立腺炎8例および前立腺肥大症に合併したもの3例がすべて有効以上、慢性で基礎疾患のある膀胱炎では4例中著効有効各1例であった。上部尿路感染症では、単純な急性腎盂腎炎では4例中著効3、有効1、基礎疾患（結石2、腎機能低下1）が加わったものでも急性発症をしたものは3例中2例著効であった。以上合計すると、60例中47例著効、8例有効、5例無効となり著効率78.3%、有効のみの率13.3%、計91.7%となった。うち、基礎疾患のあるものでは10例中7例（急性前立腺膀胱炎の3症例を含む）70.0%に有効であった。

細菌学的見地より集計すると、Table 6 の如く起炎菌は66株となり、大部分(38株)は *E. coli* で、次いで *Klebsiella* 7株、*Proteus mirabilis* 5株、*Enterobacter* 2株、それに *Proteus vulgaris*、*Proteusmorganii*、*Ser-*

Table 5 Summary of clinical results

	Total	Excellent	Good	Poor
Acute simple cystitis	38	35 (92.1%)	1 (2.6%)	2 (5.3%)
Acute prostatocystitis (3 cases had BPH)*	11	6 (54.5%)	5 (45.5%)	0
Chronic cystitis	4	1	1	2
Acute simple pyelonephritis	4	3	1	0
Acute complicated pyelonephritis	3	2	0	1
Total	60	47 (78.3%)	8 (13.3%)	5 (8.3%)

* BPH: Benign prostatic hyperplasia

ratia marcescens 各1株, 計55株が Gram 陰性桿菌であり, Gram 陽性球菌は *S. epidermidis* 6株 (すべて単独感染), *S. faecalis* 4株 (単独感染2株), *S. aureus* 1株 (単独感染), 計11株であった。そのうち, 治療開始後消失したものは60株90.9%, 存続6株9.1%であった。ちなみに MIC を測定したものは大腸菌8株, *Klebsiella* 2株, *Proteus mirabilis* 1株, *S. faecalis* 1株で, 大部分は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示したが, *S. faecalis* は 50 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* 1株は 800 $\mu\text{g/ml}$ 以上, *Klebsiella* の1株は 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。しかしこの後述した3株はいずれも治療開始後菌消失をみている。副作用として皮疹, 消化器症状等特別な愁訴を見たものはなかった。

考 按

Cephalosporin 系薬剤としてわが国で経口投与による充分な吸収量が得られ実用に供されたものの最初は cephaloglycine (体内代謝率高く今日ではあまり用いられてはいない), 次いで cephalixin であった。その後これに匹敵あるいは凌駕するものはなかなか現われなかったが, ここ2, 3年で幾つかのものが次々と登場して来て, 基礎的, 臨床的検討の対象となり, 臨床治験が行われて来ている。この薬剤もその一つである。

このような薬剤の臨床的な価値は, やはり外来治療患者または入院中であっても感染症としては比較的全身状態のよい患者の慢性感染症および, 比較的激烈な症状を示す急性症での有効率であり, 女子の単純性急性膀胱炎は, 適応疾患ではあるが, 一応薬剤が臨床に用い得るこ

Table 6 Bacteriological response to CXD

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	38	37(97)	1
<i>Klebsiella</i>	7	5(71)	2
<i>P. mirabilis</i>	5	4(80)	1
<i>Enterobacter</i>	2	2	
<i>P. vulgaris</i>	1	1	
<i>P. morganii</i>	1		1
<i>S. marcescens</i>	1		1
<i>S. aureus</i>	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	6	6	
<i>S. faecalis</i>	4	4	
Total	66	60(91)	6(9)

とを示す最低線を越えたことの指標に過ぎない。この薬剤はまずその点では問題ないものといえた。次いでわれわれの臨床治験症例中このような疾患群は60例中22例を数えた (男子の前立腺感染を伴う膀胱炎の多くは女子に比しやや薬剤に対し反応悪く, 経口 penicillin 剤では, 尿の感染はとれても前立腺内感染は消失し難く, 再発が早期にみられることが多い。従って女子単純性症とは一線を画すべき疾患と考えられるし, また前立腺症の他の疾患を合併症として有することも少なくない。今回の症例でも3例は前立腺肥大症を合併していた)。そのなかでの著効は12例54.5%, 有効7例31.8%, 合計86.3%とまずまずの成績であったと考える。

特に, 慢性膀胱炎4例中2例50%, 急性でも基礎疾患ある腎盂腎炎3例中2例67%有効という結果は症例数は少なく, 多施設からの例を併せ考えなければこれのみで薬効を云々することは出来ないにしろ, 一応の線は越えた薬剤と考えられる。副作用としては, 胃腸障害, 皮疹などはわれわれの症例にはみられなかった。投与期間, 毎日投与量については偏り多く, 特に dose-response について考察する成績ではなかった。細菌学的見地からすると, *E. coli* は38例中1株を除き消失, 残存1株は MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の株ながらも MIC 800 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した菌が1株あったが幸い消失した。これは自然治癒傾向の強かったものか, 分離, MIC 測定上の手順にどこか問題があって耐性株選択があったのか不明である。また *Proteus mirabilis* の1株は何かの理由で菌消失がやや遅れた感のある症例で高齢の女子でもあり微妙な基礎疾患の存在も疑われた。*Klebsiella* の株では5株消失,

2株残存したが、1株は急性単純性膀胱炎での起炎菌でMICも6.25 µg/mlでありCXD無効の原因は究明し得ていない。また他の1株は基礎疾患ある慢性症で、*Serratia marcescens*との混合感染であった。他の株のうち残存したの*Serratia marcescens* 1株のみであった。*Enterobacter* 2株で菌消失をみたことも含め、一応臨床的には合格点を与えられる薬剤である。

文 献

- 1) ZAK, O. et al. : CGP-9000, a new orally active broad spectrum cephalosporin. J. Antibiotics 29 : 653, 1976
- 2) WIRZ, H. et al. : Pharmacokinetics of CGP-9000, a new orally active cephalosporin, in healthy volunteers. Amer. S. Microbiol. 829, 1978

CLINICAL STUDY OF CEFROXADINE (CGP-9000) ON URINARY TRACT INFECTION

YORIO NAIDE, TAMIO MAKITA, HARUYOSHI ASANO,

TSUYOSHI YAMAGOSHI and HIDEKI TAMAI

Department of Urology, School of Medicine, Nagoya Hoken Eisei University

ICHIRO NAGAKUBO and RYUICHIRO MORIGUCHI

Department of Urology, Kyosai-rengokai Tachikawa Hospital

Sixty patients suffering from UTI were treated with Cefroxadine (CGP-9000, CXD) a new orally active cephalosporin. The results are as follows.

- 1) Of 38 acute cystitis cases, excellent response was seen in 35 and good in 1.
- 2) All of 11 prostatocystitis cases, responded excellently to CXD. (including 2 cases having benign prostatic hypoplasia)
- 3) Of 4 chronic complicated cystitis cases one excellent and one good responses were observed.
- 4) In upper urinary tract infection (pyelonephritis), good response was seen in all 4 acute simple infections and 2 of 3 complicated infections.
- 5) As a total, 55 of 60 cases responded favorably to CXD.
- 6) 66 strains were isolated from these 60 cases. Of them 6 strains were persistently cultured during CXD administration. 2 *Klebsiella* strains, 1 *Proteus mirabilis*, 1 *Proteus morgani*, 1 *Serratia marcescens* were the strains persisted.
- 7) No untoward reaction or abnormal laboratory data was observed in any case.