

## 慢性尿路感染症（外来患者）における Cefroxadine (CGP-9000) の臨床的検討

藤村 宣夫・黒川 一 男  
徳島大学泌尿器科（主任：黒川一男教授）

新規経口用セファロsporin剤 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) を泌尿器科領域の尿路感染症患者（外来患者）29例に投与（750 mg または1,500 mg/日, 分3, 5日間）し, つぎの成績を得た。

- 1) 29例中, 著効15例 (51.7%), 有効6例 (20.7%), 無効8例 (27.6%) で72.4%の有効率を得た。疾患群別有効率は単純性尿路感染症（反復性膀胱炎）では84.6%, 複雑性尿路感染症（慢性膀胱炎, 慢性腎盂腎炎）では62.5%であった。
- 2) 細菌学的効果は29株中, 陰性化19株 (65.5%), 減少2株 (6.9%), 不変8株 (27.6%) であった。
- 3) 副作用は2例に食欲不振がみられたがいずれも本剤の服用を中止するには至らなかった。

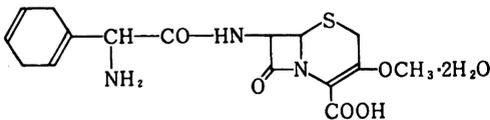
## はじめに

Cefroxadine (CGP-9000, CXD) はスイス CIBA-GEIGY 社で研究, 開発された新規経口用セファロsporin系抗生物質<sup>1)</sup>で, 既存のセファロsporin剤と同様に広い抗菌スペクトラムを有し, その作用は殺菌的に働き, 抗菌力は CEX と比べると同程度かもしくはややすぐれている<sup>2)3)</sup>。

なかでも, *E. coli* に対する抗菌力は CEX より明らかにすぐれているため, *E. coli* が高頻度に分離される外来受診の尿路感染症患者に対する有用性が期待される。

このたび, 著者らは日本チバガイギー株式会社より本剤の提供を受け臨床的評価を行ったのでその成績を報告する。

化学構造式は下記の通りである。



## 対象患者および投与法

対象患者は昭和53年6月から11月までに徳島大学泌尿器科外来を受診した慢性尿路感染症患者29例で, 疾患の内訳は単純性反復性膀胱炎13例, 慢性複雑性膀胱炎9例, 慢性複雑性腎盂腎炎7例である。

年齢は18歳から74歳（平均48歳）までで, 性別は男子9例, 女子20例である。

投与法はカプセル剤（250 mg 含有）として1日 750

mg または 1,500 mg を毎食後分服させ, 投与日数は全例5日間とした。

## 判定基準

単純性反復性膀胱炎は病態としては急性単純性膀胱炎に類似していると考えられることから UTI 薬効評価基準の急性症判定基準に準じて行い, 慢性複雑性膀胱炎と慢性複雑性腎盂腎炎は慢性症判定基準に従って行った。

## 臨床成績

単純性反復性膀胱炎: 13例中, 著効11例, 無効2例で有効率は84.6%であった。

投与量別では1日 750 mg 投与群の2例に無効例がみられたが, 1日1,500 mg 投与群の3例はいずれも著効を示した。

起炎菌は *E. coli* 8例, *Proteus mirabilis* 2例, *Klebsiella pneumoniae* 2例, *Proteus vulgaris* 1例であったが無効の2例（症例9, 10）は *E. coli* と *Proteus vulgaris* でともに CEX, ABPC に耐性の株であった（Table 1）。

慢性複雑性膀胱炎: 9例中, 著効4例, 有効2例, 無効3例で66.7%の有効率を得た。基礎疾患は神経因性膀胱が3例, 尿道狭窄が3例, 膀胱憩室, 前立腺肥大症, 膀胱腫瘍（経尿道的切除術後）がおのおの1例で, 全例留置カテーテルは施されていない。

投与量別では1日 750 mg 群に3例の無効例がみられたが, 1日1,500 mg 群の4例は著効2例, 有効2例であった。

Table 1 Clinical results in simple cystitis

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose (mg)   Duration days		Organism		Urinary finding WBC/HF		Bladder symptom		Disc sensitivity		Clinical effect	Side effect
				x time/day	days	Before	After	Before	After	Before	After	CEX	ABPC		
1	34	f	Recurrent cystitis	250 x 3	5	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup>	—	10	0	+	—	+	—	Excellent	—
2	58	f	"	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	—	20	3	+	—	+	+	"	—
3	31	f	"	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	—	>100	3~4	+	—	+	##	"	—
4	34	f	"	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	—	25	0~1	+	—	+	##	"	—
5	42	f	"	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	—	50	0	+	—	+	##	"	—
6	61	f	"	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	—	40	0~1	+	—	+	##	"	—
7	26	f	"	"	"	<i>Prot. mirabilis</i> 10 <sup>6</sup>	—	>100	0	+	—	+	##	"	—
8	29	f	"	"	"	<i>Kleb. pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup>	—	20	0~2	+	—	+	—	"	—
9	59	f	"	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	<i>E. coli</i> 10 <sup>3</sup>	15	10	+	—	+	—	Poor	—
10	68	m	"	"	"	<i>Prot. vulgaris</i> 10 <sup>5</sup>	<i>Prot. vulgaris</i> 10 <sup>3</sup>	35	15	+	—	+	—	"	—
11	46	f	"	"	500 x 3	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	—	35	0~1	+	—	+	##	Excellent	—
12	26	f	"	"	"	<i>Prot. mirabilis</i> 10 <sup>6</sup>	—	>100	0~1	+	—	+	##	"	—
13	56	m	"	"	"	<i>Kleb. pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup>	—	50	2~3	+	—	+	—	"	Ano- rexia

Table 2 Clinical results in complicated UTI

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dose (mg) x time/day	Duration (days)	Organism		Urinary finding WBC/HF		Subjective symptom		Disc sensitivity		Clinical effect	Side effect
							Before	After	Before	After	Before	After	CEX	ABPC		
14	41	f	Chronic cystitis	Neurogenic bladder	250 x 3	5	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	—	>100	0	##	—	##	—	Excellent	—
15	67	f	"	After TUR (bladder Ca)	"	"	<i>Prot. morgani</i> 10 <sup>4</sup>	—	20	1~2	+	—	+	—	"	—
16	49	m	"	Bladder diverticulum	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup>	60	50	+	—	##	##	Poor	—
17	52	f	"	Neurogenic bladder	"	"	<i>Kleb. pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup>	<i>Kleb. pneumoniae</i> 10 <sup>4</sup>	20	15	##	+	##	—	"	—
18	66	m	"	Urethral stenosis	"	"	<i>Prot. vulgaris</i> 10 <sup>6</sup>	<i>Prot. vulgaris</i> 10 <sup>4</sup>	45	20	##	##	—	—	"	—
19	36	m	"	Urethral stenosis	500 x 3	"	<i>Kleb. pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup>	—	20	0	##	—	##	—	Excellent	—
20	63	f	"	Urethral stenosis	"	"	<i>Kleb. pneumoniae</i> 10 <sup>6</sup>	—	>100	0~2	##	—	##	—	"	—
21	74	m	"	Prostatic hypertrophy	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	<i>E. coli</i> <10 <sup>3</sup>	60	5~6	+	+	+	+	Moderate	—
22	62	f	"	Neurogenic bladder	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	—	20	5~6	+	—	##	—	"	—
23	62	f	Chronic pyelonephritis	L-renal stone	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	—	40	8	—	—	##	—	"	—
24	46	m	"	R-renal stone	"	"	<i>Prot. mirabilis</i> 10 <sup>6</sup>	—	30	7	—	—	##	+	"	Anorexia
25	48	m	"	L-renal stone	"	"	<i>Prot. mirabilis</i> 10 <sup>6</sup>	<i>Prot. mirabilis</i> <10 <sup>3</sup>	>100	20	—	—	##	##	"	—
26	32	f	"	L-renal stone	"	"	<i>Citrobacter</i> 10 <sup>7</sup>	—	>100	5~6	—	—	##	—	"	—
27	49	f	"	R-renal stone	"	"	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup>	40	30	—	—	—	—	Poor	—
28	59	f	"	L-renal stone	"	"	<i>Ent. cloacae</i> 10 <sup>4</sup>	<i>Ent. cloacae</i> 10 <sup>4</sup>	30	25	—	—	##	##	"	—
29	18	m	"	R-renal stone	"	"	<i>Ent. cloacae</i> 10 <sup>5</sup>	<i>Ent. cloacae</i> 10 <sup>4</sup>	>100	30	—	—	—	—	"	—

Table 3 Clinical results on CXD

		Number of cases	Excellent	Moderate	Poor	Effective rate
Simple UTI	Recurrent cystitis	13	11		2	84.6%
Complicated UTI	Chronic cystitis	9	4	2	3	66.7%
	Chronic pyelonephritis	7		4	3	57.1%
Total		29	15 (51.7%)	6 (20.7%)	8 (27.6%)	72.4%

Table 4 Bacteriological results

	Number of strains	Eradicated	Decreased	Unchanged
<i>E. coli</i>	14	10	1	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	4		1
<i>Proteus mirabilis</i>	4	3	1	
<i>Proteus vulgaris</i>	2			2
<i>Enterobacter cloacae</i>	2			2
<i>Proteus morgani</i>	1	1		
<i>Citrobacter</i>	1	1		
	29	19 (65.5%)	2 (6.9%)	8 (27.6%)

Table 5 Laboratory findings

Case No.	GOT		GPT		Al-P		BUN		Leucocytes		Erythrocytes ( $\times 10^4$ )	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
8	18	19	12	13	5.2	6.1	13.2	10.3	5900	5300	412	408
12	13	12	8	11	6.0	5.2	11.2	9.5	6200	6600	452	450
16	32	27	20	21	8.3	9.2	9.9	11.1	7600	6900	458	467
21	29	33	19	22	8.2	7.6	13.9	14.1	4100	4800	403	396
22	21	16	9	10	5.2	5.9	9.0	10.2	5300	5200	402	409
24	22	24	13	12	5.6	5.2	10.3	11.7	5300	4900	451	466

B : Before A : After

無効3例(症例16, 17, 18)の起炎菌は *E. coli* (CEX Ⅲ, ABPC Ⅲ), *Klebsiella pneumoniae* (CEX Ⅲ, ABPC -), *Proteus vulgaris* (CEX -, ABPC -)であった。

慢性複雑性腎盂腎炎: 7例中, 有効4例, 無効3例で著効例はみられず, 有効率は57.1%であった。

基礎疾患は全て腎結石で, 無効3例(症例27, 28, 29)の起炎菌は *E. coli* (CEX -, ABPC -), *Enterobacter cloacae* (CEX Ⅲ, ABPC Ⅲ), *Enterobacter cloacae* (CEX -, ABPC -)であった (Table 2)。

以上をまとめると, UTI 群別有効率は単純性尿路感染症84.6%, 複雑性尿路感染症62.5%, 全体では29例中, 著効15例(51.7%), 有効6例(20.7%), 無効8例(27.6%)で72.4%の有効率を得た (Table 3)。

## 細菌学的効果

29株中, *E. coli* が14株で陰性化10, 減少1, 不変3(陰性化率71.4%), *Klebsiella pneumoniae* は5株中, 陰性化4, 不変1(陰性化率80%), *Proteus mirabilis* は4株中, 陰性化3, 減少1(陰性化率75%)で, *Pro-*

Table 6 Correlation between clinical results and CEX sensitivity

CEX sensitivity	Excellent	Moderate	Poor
卅	5	2	
十	7	3	3
+	3	1	
-			5

*teus vulgaris* と *Enterobacter cloacae* の各2株はいずれも不変, *Proteus morganii* と *Citrobacter* の各1株はともに陰性化した。

全体では, 29株中, 陰性化19株 (65.5%), 減少2株 (6.9%), 不変8株 (27.6%) であった (Table 4)。

#### 副作用

1日1,500 mg を投与した2例に食欲不振がみられたが5日間の服用を中止するには至らなかった。本剤投与前後の血液生化学的検査は6例にしか施行しえなかったが, いずれも異常な変動は認められなかった (Table 5)。

#### 考 按

泌尿器科外来患者の尿路から高頻度に分離される *E. coli* においてもこのところ ABPC 耐性株の増加が著しく, とりわけ複雑性尿路感染症由来株では大半が ABPC に抵抗性であるといっても過言ではなく, それらの治療に際してセファロスポリン剤に頼るところが大きい。

しかも, 近年, 多くの経口用セファロスポリン剤が開発されつつあり, その有用性と安全性が確認されて, つぎつぎと臨床の場に供されている。

CXD は *in vitro* の抗菌力は CEX とほぼ同等であるが, 殺菌力が強いので *in vivo* では CEX より優れた効果が期待されている。

そこで, 著者らはこれらの点に注目して本剤の臨床的評価を行ってみた。

対象は慢性尿路感染症を有する外来患者とし, しかも, 経口剤としての本剤の有用性を検討するのに最も適した単純性反復性膀胱炎および基礎疾患が尿路感染症におよぼす影響が比較的軽度の慢性複雑性膀胱炎と慢性複雑性腎盂腎炎に限定した。

投与量は単純性反復性膀胱炎と慢性複雑性膀胱炎には1日750 mg もしくは1,500 mg, 慢性複雑性腎盂腎炎には1,500 mg とした。

投与量別の有効率についてみると750 mg 投与群では75%で, 疾患別では単純性反復性膀胱炎は80%, 慢性複雑性膀胱炎は40%, 1,500 mg 投与群では78.5%で, 単純性反復性膀胱炎は100%, 慢性複雑性膀胱炎は100%,

慢性複雑性腎盂腎炎は57.1%であった。

以上の結果から疾患群別の適正な投与量は単純性反復性膀胱炎には750~1,000 mg/日, 慢性複雑性膀胱炎には1,000~1,500 mg/日, 慢性複雑性腎盂腎炎には1,500 mg/日以上であると推察される。

つぎに, 起炎菌の CEX に対する感受性 (3濃度ディスク法) と CXD の臨床効果との相関の有無についてみると CEX (十) で無効だったもの3例, CEX (+) で著効だったもの3例と多少のばらつきはみられるが, CEX (卅), (十) で著効または有効例が17例, CEX (-) で無効例が5例と両者に相関が認められた (Table 6)。

また, ABPC に対する感受性に関しては, 29株中, ABPC (-) 株は16株で, このうち著効は7例, 有効は3例, 無効は6例であったが, 無効6例のうち5例は CEX (-) 株であり, したがって CEX 感受性で ABPC 耐性の菌種では11例中, 著効7例, 有効3例, 無効1例 (有効率91%) となり, しかも無効の1例も750 mg/日投与例であることを考えあわせるならば既存の経口用セファロスポリン剤と比して勝るとも劣らない成績であった。

しかし, 細菌学的な効果を *E. coli* についてみると, 単純性反復性膀胱炎では8株中, 7株が陰性化 (87.5%) したのに対して, 慢性複雑性膀胱炎と慢性複雑性腎盂腎炎では6株中, 3株が陰性化 (50%) したにとどまり, 複雑性尿路感染症における経口用セファロスポリン剤の限界がうかがわれた。

副作用に関しては1日1,500 mg 投与の2例に食欲不振がみられたが服用を中止するには至らず, 以上の結果から CXD の泌尿器科領域における有用性と安全性が確認された。

#### 文 献

- 1) CASTAÑER, J. & A. C. PLAYLE: CGP-9000. *Drugs of the Future* 2: 574~578, 1977
- 2) 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
- 3) VISCHER, W. A.; O. ZAK, E. A. KONOPKA, H. FEHLMANN, J. REGÖS & W. TOSCH: Experimental evaluation of CGP-9000, a new orally active cephalosporin. *Current chemotherapy. Proc. of the 10th Internat. Congr. of Chemother., Zurich/Switzerland, 18~23 Sept. 1977.* Ed. W. Siegenthaler, R. Luethy, Vol. II. Washington, D.C., Amer. Soc. f. Microbiol. 825~827, 1978

## CLINICAL INVESTIGATION OF CEFROXADINE (CGP-9000) IN CHRONIC URINARY TRACT INFECTION

NOBUO FUJIMURA and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

A new oral cephalosporin Cefroxadine (CGP-9000, CXD) was administered in 29 out-patients with urinary tract infections in a daily dose of 750 mg and 1,500 mg t.i.d. for 5 days and the following results were obtained :

- (1) A clinical response of 72.4% was obtained, with 15 cases of 29 (51.7%) showing excellent response, 6 (20.7%) good response and 8 (27.6%) poor result. The response rates according to the type of infections were 84.6% in (simple U.T.I.s (recurrent cystitis) and 62.5% in complicated U.T.I.s (chronic cystitis, chronic pyelonephritis).
- (2) As for bacteriological effects, 19 of 29 clinical isolates (65.5%) were eliminated, 2 (6.9%) suppressed and 8 (27.6%) unchanged.
- (3) The side effect observed was anorexia in 2 cases but it was not so severe as to discontinue the drug.