

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

中牟田誠一・熊沢浄一・百瀬俊郎

九州大学泌尿器科

小嶺信一郎・相戸賢二・江本侃一

浜の町病院泌尿器科

合谷信行・宮崎良春・山口秋人・南里和成・原孝彦・原三信

三信会原病院泌尿器科

中洲 肇・黒田憲行・八木弘朗・尾本徹男

九州厚生年金病院泌尿器科

伊東健治・井口厚司・中山 健

県立宮崎病院泌尿器科

1) 九大泌尿器科および4関連病院外来, 入院患者で尿路感染症と診断された46例に Cefroxadine (CGP-9000, CXD) を投与した。8例は除外したので効果判定症例は38例であった。

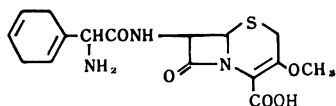
2) 単純性尿路感染症11例中, 著効5例, 有効5例, 無効1例で有効率は90.9%であった。複雑性尿路感染症27例中, 著効3例, 有効9例, 無効15例で有効率は44.4%であった。

3) 副作用は自覚的なものはなかった。GOT および GPT が上昇した1例と BUN, クレアチニン上昇した1例づつがみられたが, 重篤な腎・肝障害は認めなかった。

はじめに

近年 CIBA-GEIGY 社によって開発された経口セファロスポリン系抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000, CXD) は, 3位にメトキシ基を導入したことにより既存の経口セファロスポリンよりさらに有効かつ毒性の弱いものと報告されている (Fig. 1)。本剤の抗菌スペクトラムは, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に広く, その抗菌力は CEX より強く, とくに短時間で強い殺菌力, 溶菌作用を示している。本剤の経口投与後の血中濃度のピー

Fig. 1 Structure of CXD



7-(D-2-Amino-2-(1,4-cyclohexadienyl)-acetamido)-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylic acid

クはほぼ1時間で達し, その値は CEX とほぼ同等で, 半減期は約45分である。また各種の毒性試験によりきわ

めて高い安全性を有することが認められている⁷⁾。

このたび, われわれは, 尿路感染症に対する本剤の臨床的検討を行ったので報告する。

投与対象と投与方法

投与対象は昭和53年8月より昭和54年1月まで, 九州大学泌尿器科および4関連病院の泌尿器科外来, 入院患者で尿路感染症と診断された46例である (Table 1, 2)。

投与方法は, 原則として1日750 mg (分3) とし, 期間は3~5日間としたが, 1日1,000 mg 投与が7例, 2,250 mg 投与が2例にあった。

成績

臨床効果の判定は, U.T.I. 薬効評価基準 (第二版)⁸⁾ に準じて行い単純性尿路感染症と複雑性尿路感染症に分けて検討した。

単純性尿路感染症 (Table 1) は, 16例に投与したが投与前の尿細菌培養陰性1例, 膿尿が認められなかった1例, 投与後に来院しなかった2例および腎盂腎炎の1例を効果判定から除外し, 急性単純性膀胱炎11例につい

Table 1 Clinical summary of simple U.T.I. cases treated with CXD

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose mg/day	Duration day	Symptoms	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation	Side effect
1	23	f	A.C.	750	5	++ +	++ +	- -	/	-
2	67	f	A.C.	750	3	+++ -	+++ +	<i>E. coli</i> 10 ⁶ <i>Ent. cloacae</i> <10 ³	Good	-
3	43	f	A.C.	750	4	++ -	+++ -	<i>E. coli</i> 10 ⁴ -	Excellent	-
4	26	f	A.C.	750	7	++ -	+++ -	? 10 ⁴ -	Excellent	-
5	48	f	A.C.	750	6	+ -	+++ -	<i>E. coli</i> 10 ⁵ -	Excellent	-
6	20	f	A.C.	1000	4	+++ -	+++ ?	<i>E. coli</i> 10 ⁷ ?	/	/
7	22	f	A.C.	1000	4	+++ -	+++ ?	<i>E. coli</i> 10 ⁷ ?	/	/
8	42	f	A.C.	1000	4	+++ -	+++ -	<i>E. coli</i> 10 ⁷ ? 10 ³	Good	-
9	56	f	A.C.	1000	3	+++ -	- -	? <10 ³ ? <10 ³	/	-
10	55	f	A.C.	1000	3	+++ -	+ -	<i>E. coli</i> 10 ⁵ ? <10 ³	Good	-
11	43	f	A.C.	1000	5	++ -	+++ -	<i>E. coli</i> 10 ⁶ ? <10 ³	Good	-
12	25	f	A.C.	1000	3	+++ -	+ -	<i>E. coli</i> 10 ⁶ ? <10 ³	Good	-
13	44	f	A.C.	750	3	++ -	+++ -	<i>E. coli</i> 10 ⁷ -	Excellent	-
14	61	f	A.C.	750	3	++ -	+ -	<i>E. coli</i> 10 ⁵ -	Excellent	-
15	18	f	A.C.	750	3	++ -	++ +	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶ <i>Klebsiella</i> <i>Ps. putida</i> } 10 ³	Poor	-
16	56	f	A.P.	500	4	+ -	+++ -	<i>E. coli</i> 10 ⁶ -	/	-

A.C. : Acute cystitis
A.P. : Acute pyelonephritis

Before treatment
After treatment

て臨床効果を検討した。

総合臨床効果は、著効5例、有効5例、無効1例で有効率は90.9%であった。自覚症状（排尿痛）に対する効果は消失11例であり、膿尿では正常化9例、改善2例で、細菌尿では、陰性化6例、菌種不明のため減少・菌交代と考えられるのが3例、不変2例であった。分離同定出来た起炎菌は、*E. coli* 9株、*Klebsiella* 1株、不明

1株であり、投与後残存した菌は、*Klebsiella* 1株で、菌交代として *Ps. putida* 1株を認めた。

複雑性尿路感染症（Table 2）には30例に投与したが、投与前の尿細菌培養が10⁴未満の2例と、*Candida* の1例を効果判定から除外し、慢性複雑性膀胱炎18例と慢性複雑性腎盂腎炎9例について臨床効果を検討した。慢性複雑性膀胱炎の総合臨床効果は、著効2例、有効5例、

Table 2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CXD

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	U.T.I. group	Dose mg/day	Duration day	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation	Side effect
17	68	f	C.C.	G-4	750	4	##	<i>Ent. cloacae</i> 10 ⁸	Poor	-
							##	?		
18	69	m	C.C.	G-4	750	3	##	<i>E. coli</i> 10 ⁸	Poor	-
							##	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁷		
19	82	m	C.C.	G-1	750	5	##	<i>P. morganii</i> 10 ⁷	Poor	-
							##	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁸		
20	74	m	C.C.	G-1	750	5	##	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	Poor	-
							##	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁸		
21	71	m	C.C.	G-5	750	5	##	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁷	Poor	-
							##	<i>St. faecalis</i> 10 ⁸		
22	62	m	C.C.	G-1	750	5	##	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	Good	-
							-	<i>E. coli</i> 10 ⁸		
23	79	m	C.C.	G-4	750	5	##	<i>E. coli</i> 10 ⁷	Excellent	-
							-	-		
24	86	m	C.C.	G-1	750	5	##	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁸	Poor	-
							##	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁷		
25	72	m	C.C.	G-4	750	5	##	<i>St. epid.</i> 10 ⁷	Excellent	-
							-	-		
26	74	m	C.C.	G-1	750	5	##	<i>St. faecalis</i> 10 ⁸	/	-
							-	<i>Fungus</i> 10 ⁸		
27	63	m	C.C.	G-5	750	5	##	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁷	Good	-
							-	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷		
28	56	f	C.C.	G-4	750	5	##	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁸	Good	-
							-	<i>E. coli</i> 10 ⁸		
29	55	f	C.C.	G-4	750	5	##	<i>E. coli</i> 10 ⁸	Poor	-
							-	<i>E. coli</i> 10 ⁸		
30	19	f	C.C.	G-6	750	5	+	<i>St. faecalis</i> 10 ⁸	Good	-
							##	<i>St. epid.</i> 10 ⁸		
31	78	m	C.C.	G-4	750	5	##	<i>E. coli</i> 10 ⁷	Poor	-
							-	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁷		
32	75	m	C.C.	G-4	750	5	##	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁸	Poor	-
							±	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁵		
33	74	f	C.C.	G-4	750	5	##	<i>Candida</i> 10 ⁸	/	-
							##	<i>Candida</i> 10 ⁸		
34	64	m	C.C.	G-4	750	7	##	<i>Serratia</i> 10 ⁸	Poor	-
							##	<i>Serratia</i> 10 ⁸		
35	62	m	C.C.	G-4	2250	5	##	<i>Al. faecalis</i> 10 ⁸	Good	-
							##	-		
36	56	m	C.C.	G-4	2250	5	##	<i>E. coli</i> 10 ⁸	Poor	-
							##	<i>E. coli</i> 10 ⁸		
37	60	f	C.P.	G-3	750	5	##	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	Poor	-
							##	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁸		
38	48	f	C.P.	G-1	750	5	##	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	Good	-
							+	-		
39	64	f	C.P.	G-3	750	5	##	<i>E. coli</i> 10 ⁸	Excellent	-
							-	-		
40	50	m	C.P.	G-3	750	7	##	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁷	Good	-
							+	-		
41	38	f	C.P.	G-6	750	5	##	<i>P. morganii</i> 10 ⁸	Good	-
							+	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷		
42	55	m	C.P.	G-3	750	5	##	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷	Poor	-
							##	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁷		
43	59	f	C.P.	G-3	750	5	##	<i>Klebsiella</i> 10 ⁸	Poor	-
							-	<i>Klebsiella</i> 10 ⁸		
44	43	f	C.P.	G-3	750	5	+	<i>P. morganii</i> 10 ⁸	/	-
							+	<i>E. coli</i> 10 ⁸		
45	40	f	C.P.	G-3	750	5	##	<i>Ps. aer.</i> <10 ⁸	Good	-
							##	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁸		
46	58	f	C.P.	G-6	750	5	##	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁸	Poor	-
							##	<i>Klebsella</i> 10 ⁸		
							##	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵		

C.C. : Chronic cytitis

C.P. : Chronic pyelonephritis

Before treatment

After treatment

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

Type of infection		No. of cases	Excellent	Good	Poor
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	5	0	2	3
	2nd group (Post prostatectomy)	0	0	0	0
	3rd group (Upper U.T.I.)	6	1	2	3
	4th group (Lower U.T.I.)	11	2	2	7
	Sub total	22	3	6	13
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2	0	1	1
	6th group (No catheter indwelt)	3	0	2	1
	Sub total	5	0	3	2
Total		27	3	9	15

Overall effectiveness rate : 44.4%

Fig. 2 Influences of CXD on the laboratory findings (1)

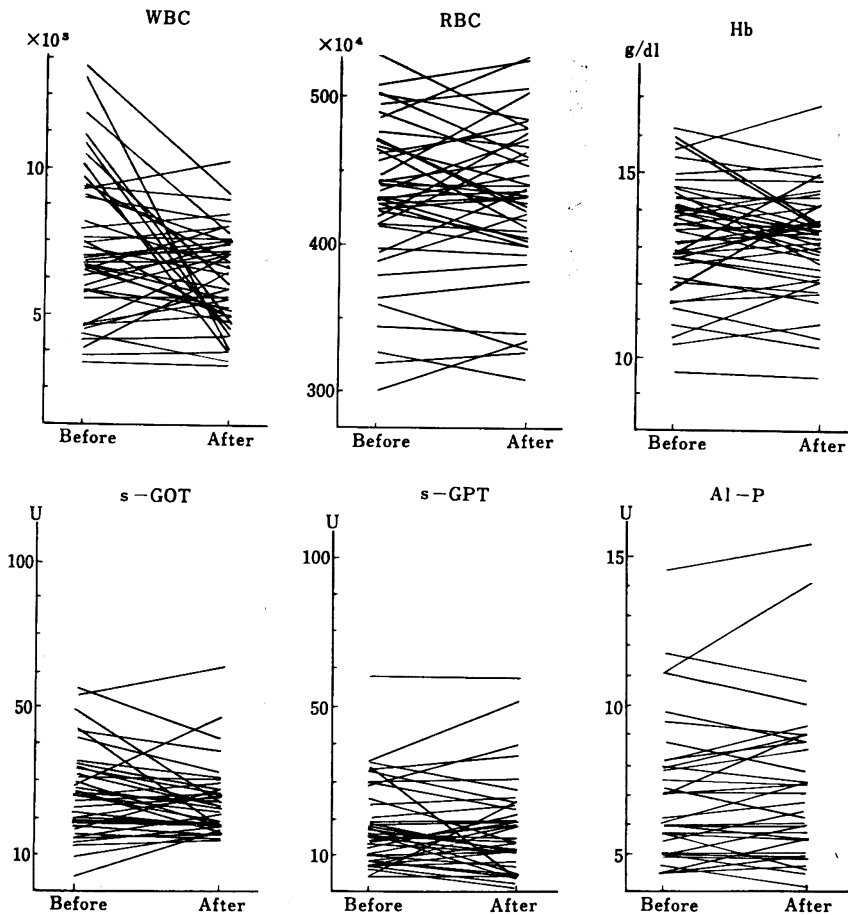
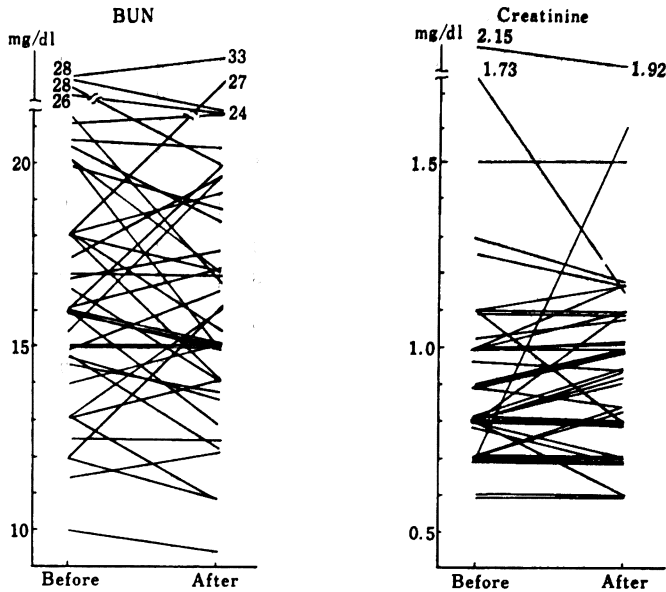


Fig. 2 Influences of CXD on the laboratory findings (2)



無効11例で有効率は38.9%であり、腎盂腎炎では、著効1例、有効4例、無効4例であった。U.T.I.薬効評価基準の疾患病態群別は Table 3 のごとく、第1群は5例で、有効2例、無効3例、第3群は6例で、著効1例、有効2例、無効3例、第4群は11例で、著効2例、有効2例、無効7例、第5群は2例で、有効1例、無効1例、第6群は3例で、有効2例、無効1例であった。

以上、複雑性尿路感染症をまとめると総合臨床効果は、著効3例、有効9例、無効15例で有効率は44.4%であった。膿尿に対する効果は、正常化10例、改善2例、不変15例であり、細菌尿では、陰性化7例、不変10例、菌交代10例であった。分離同定出来た起炎菌は、*Klebsiella* 8株、*E. coli* 7株、*Ps. aeruginosa* 5株、*P. mirabilis*、*P. morganii*、*St. faecalis* 各2株、*S. epidermidis*、*P. rettgeri*、*Ent. cloacae*、*Serratia*、*Al. faecalis* おおの1株であった。投与後残存した菌は、*Ps. aeruginosa* 4株、*E. coli*、*Klebsiella* 各2株、*Serratia*、*P. mirabilis* 各1株であり、菌交代として、*Ps. aeruginosa* 8株、*S. epidermidis*、*E. coli*、*P. mirabilis*、*P. morganii* おおの1株を認めた。

副作用については投与後来院しなかった2例を除く、44例について検討した。臨床検査は43例に、末梢血は白血球、赤血球、ヘモグロビン、血清化学は GOT、GPT、Al-P および BUN、クレアチンを投与前後に施行し比較した。自他覚的な副作用は、全例にみられなかった。臨床検査成績では、末梢血には投与後異常値への変動は

認めなかった。症例38で、GOT が28 U から47 U へ、GPT が35 U から51 U へと上昇したが、主治医は本剤との関連は不明であるとしている。症例27で BUN が18 mg/dl から27 mg/dl へ、症例26でクレアチニンが0.7 mg/dl から1.6 mg/dl へ上昇した例がみられたが、重篤な肝および腎機能障害はなかった。

考 按

セファロsporin系抗生物質のなかで経口剤としては Cephalexin, Cephaloglycin, Cefradine, Cefatrizine については、それらの臨床効果を報告して来た^{1)~4)}。今回は、Cefroxadine (CXD) について検討を加えた。本剤は、グラム陰性および陽性菌における MIC は CEX, CED とほとんど同様であるが、*Klebsiella pneumoniae* および *E. coli* に対する殺菌作用はすぐれている⁵⁾。一方、九大泌尿器科外来で、1975年~1976年の主な尿路感染分離菌は、*Proteus* 25.1%、*Ps. aeruginosa* 21.5%、*E. coli* 16.0%であり、薬剤感受性では *Proteus* で ABPC 22%、CER 20%、*E. coli* で ABPC 57%、CER 90%と *Klebsiella* で ABPC 4%、CER 52%であり⁶⁾、セファロsporin系薬剤の臨床効果は期待できた。実際に CXD を投与してみると、急性単純性膀胱炎の有効率は90.9%とまた慢性尿路感染症では44.4%と満足すべき結果であった。急性症の起炎菌はほとんどが *E. coli* であり、本剤投与後に残存した菌は *Klebsiella* であった。慢性症の主な起炎菌は *Klebsiella*、*E. coli*、*Ps. aeruginosa*

であり、投与後残存した菌と菌交代として出現したもののほとんどが *Ps. aeruginosa* であった。

副作用に関しては44例について検討したが、自他覚的症狀は全例に認めなかったが、1例に GOT, GPT の上昇が、また1例づつに BUN, クレアチニンの上昇例がみられ、発現頻度は非常にまれではあったが、用いるに当たって注意を払う必要がある現象と考えられた。

以上本剤は経口剤である特長を生かし、尿路感染症には急性症で特に有効であり、慢性症にも起炎菌を検索しつつ投与すれば、臨床で充分に使用出来ると考えた。

参 考 文 献

- 1) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 檜橋勝利, 日高正昭, 清原宏彦: Cephalexin による尿路感染症の治療経験. 西日泌尿 31 : 557~561, 1969
- 2) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 日高正昭, 清原宏彦, 檜橋勝利: 各種尿路感染症に対する Cephaloglycin の

治療効果. Chemotherapy 18 : 99~103, 1970

- 3) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 他: 各種尿路感染症の Cephadrine による治療経験. Chemotherapy 23 : 399~408, 1975
- 4) 熊沢浄一, 伊藤秀明, 稗田 定, 武居哲郎, 百瀬俊郎, 他: Cefatrizine による各種尿路感染症と急性淋疾の治療経験. Chemotherapy 24 : 1925~1933, 1976
- 5) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 中牟田誠一: 尿路感染症の臨床 (第4版), 金原出版 1976
- 6) UTI 薬効評価基準 (第2版) 1978
- 7) 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
- 8) ZAK, O.; W. A. VICHER, C. SCHENK, 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

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

SEIICHI NAKAMUTA, JYOICHI KUMAZAWA and SHUNRO MOMOSE
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

SHINICHIRO KOMINE, KENJI AITO and KANICHI EMOTO
Department of Urology, Hamanomachi Hospital

NOBUYUKI GOYA, YOSHIHARU MIYAZAKI, AKITO YAMAGUCHI,
KAZUNARI NANRI, TAKAHIKO HARA and SANSHIN HARA
Department of Urology, Sanshin-kai Hara Hospital

HAJIME NAKASU, NORIYUKI KURODA, HIROO YAGI and TETUO OMOTO
Department of Urology, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital

KENJI ITO, KATUSHI IGUCHI and KEN NAKAYAMA
Department of Urology, Miyazaki Prefectural Hospital

- 1) Cefroxadine (CGP-9000, CXD) (750~2,250 mg/day) was administrated to 46 patients with urinary tract infections.
- 2) In 11 cases of acute simple cystitis, excellent results were observed in 5 cases, good in 5 and poor in 1. Overall effectiveness rate in acute cases was 90.0%.
- 3) In 27 cases of chronic complicated infection, excellent results were observed in 3 cases, good in 9 and poor in 15. Overall effectiveness rate in chronic cases was 44.4%.
- 4) As to side effects, no cases with subjective symptoms were noticed, but in each one case, transaminase, BUN and creatinine was mild abnormal changed after administration of the drug.