

女子急性単純性膀胱炎における CS-807 の基礎的・臨床的検討

広瀬崇興・熊本悦明・酒井 茂・西島紀子

札幌医科大学泌尿科教室

横山英二・林 健治

北見赤十字病院泌尿器科

本間昭雄・三宅正文

旭川赤十字病院泌尿器科

宮本慎一・田宮高宏・高塚慶次

砂川市立病院泌尿器科

青木正治・南部明民

釧路赤十字病院泌尿器科

門野雅夫・岡山 悟

小樽北生病院泌尿器科

加藤修爾・丹田 均

三樹会病院

井川欣市

陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科

江夏朝松・岩沢晶彦

苫小牧王子総合病院泌尿器科

丸田 浩・三熊直人・氏家 徹

市立室蘭総合病院泌尿器科

吉岡 琢・山口康弘

俱知安厚生病院泌尿器科

藤田征隆・山崎清仁

函館五稜郭病院泌尿器科

水戸部勝幸・西尾 彰

市立酒田病院泌尿器科

小熊恵二

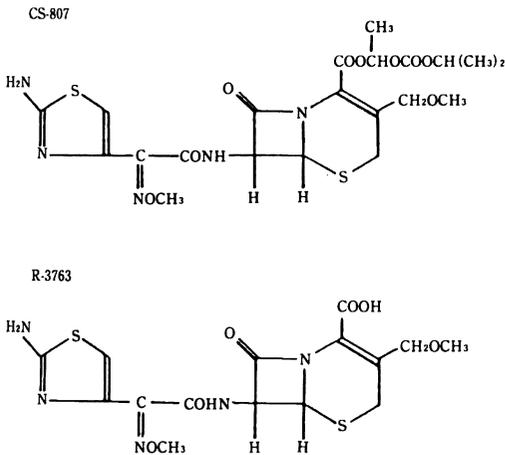
札幌医科大学微生物学教室

新しい経口セファロスポリン剤である CS-807 に対し基礎的および臨床的検討を行った。抗菌力については教室の尿路臨床分離株のうち *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole陽性 *Proteus* spp., *Citrobacter* spp., に対して CS-807 (R-3763) は良好な抗菌力を示したが *Enterobacter* spp., *S. marcescens* に対してはそれほど抗菌力が強くなく、また *P. aeruginosa*, *F. faecalis*, *E. faecium* に対してはほとんど抗菌力を有しなかった。吸収排泄については CS-807, 50 mg 食後 1 回経口投与にて、最高血中濃度は 2 時間後に平均 $0.73\mu\text{g/ml}$ に達し、AUC は平均 $3.05\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, $t_{1/2}$ は平均 1.67 hr. であった。また尿中濃度は 2~4 時間尿で平均 $49.2\mu\text{g/ml}$ と最高濃度に達した。臨床的検討については女子急性単純膀胱炎 113 例に対

し CS-807, 50 mg 朝 1 回, または 50 mg 朝夕 2 回, または 100 mg 朝 1 回の 3 種類の投与方法にて 7 日間投薬したところ, 総合有効率は 3 日目に判定し得た 109 例では 99.1% であり, 7 日目に判定し得た 85 例では 100% であった, また 7 日間休薬後に再発を判定し得た 40 例では再発を認めなかった。なお投与群間では臨床効果に差がなく, 50 mg 1 回投与群でも十分な有効性を認めた。副作用は消化器症状を中心に 2.3% (5/218), 臨床検査値異常は軽度のものを 5.7% (2/35) に認めたがいずれも重篤なものではなかった。

CS-807 は三共株式会社で開発された経口セファロスポリン剤であり, 抗菌活性を有するが経口吸収されない R-3763 の 4 位カルボン酸にイソプロポキシカルボニルオキシエチルをエステル結合させ経口吸収を高めた薬剤である。Fig. 1 に示すような構造式を有しており経口投与により腸管壁のエステラーゼにより加水分解され, R-3763 として抗菌作用を発揮する。本剤は β -lactamase に安定であり, その抗菌スペクトラはグラム陽性, 陰性菌の広範囲におよび, 特に従来の経口セファロスポリン剤には抗菌力を有しない *Enterobacter*, *Serratia*, Indole 陽性 *Proteus* にも抗菌作用を有すると言われている¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of CS-807 and R-3763



今回, 我々は本剤に対する基礎的および臨床的検討を行う機会を得たので, その結果を以下に報告する。

I. 方法および対象

1. 抗菌力

当教室において尿路感染症から分離保存されている *E. coli* (50 株), *K. pneumoniae* (50 株), *P. mirabilis* (50 株), Indole 陽性 *Proteus* spp. (50 株), *Enterobacter* spp. (50 株), *Citrobacter* spp. (20 株),

S. marcescens (50 株), *P. aeruginosa* (50 株), *S. aureus* (44 株), *S. epidermidis* (39 株), *E. faecalis* (50 株), *E. faecium* (36 株) について CS-807 (R-3763), Cefaclor (CCL), Cefuroxime (CXM), Cefixime (CFIX), Ampicillin (ABPC) の計 5 薬剤における最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を MIC 2000 システムにより 10^5 cells/ml 接種菌量にて測定した。

2. 吸収排泄

5 名の健康成人男子に CS-807, 50 mg を食後 30 分に 1 回経口させ, 30 分, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間後の血中濃度と 0-2 時間, 2-4 時間, 4-6 時間, 8-10 時間, 10-12 時間, 12-15 時間, 15-22 時間尿の尿中濃度と累積尿中排泄率を測定した。なお濃度測定は Bioassay 法 (試験菌: *M. morgani* IFO 3848) にて行った。

3. 臨床的検討

対象の症例は昭和 60 年 9 月から昭和 61 年 4 月までに札幌医科大学泌尿器科, 北見赤十字病院泌尿器科, 旭川赤十字病院泌尿器科, 砂川市立病院泌尿器科, 釧路赤十字病院泌尿器科, 小樽北生病院泌尿器科, 三樹会病院, 陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科, 苫小牧王子総合病院泌尿器科, 市立室蘭総合病院泌尿器科, 倶知安厚生病院泌尿器科, 函館五稜郭病院泌尿器科, 市立酒田病院泌尿器科に外来通院し, UTI 薬効評価基準 (第 3 版)²⁾ に合致した女子急性単純性膀胱炎 113 例および非合致例 105 例である。

薬剤投与方法は CS-807, 50 mg 錠を 1 日 1 回朝食後 1 錠投与, または 1 日 2 回朝夕食後各 1 錠投与, または 1 日 1 回朝食後 2 錠投与の 3 種類で行い, 7 日間投与した。薬剤投与方法の割り付けは封筒法によるコントロール試験とした。各投与群の UTI 薬効評価基準 (第 3 版)²⁾ に合致した症例数は 1 日 50 mg 1 回投与群 42 例, 1 日 50 mg 2 回投与群 35 例, 1 日 100 mg 1 回投与群 36 例であった。また効果判定は UTI 薬効評価基準 (第 3 版)²⁾ に準じ, 投与 3 日目と 7 日目に行い, 再発判定は

7日間投与後著効であった症例に対して、7日間休薬後に行った。なお今回の検討症例から分離された起炎菌に対するMIC測定は日本化学療法学会標準法¹⁾に従って行った。

副作用に関してはCS-807の投与終了時に自他覚的

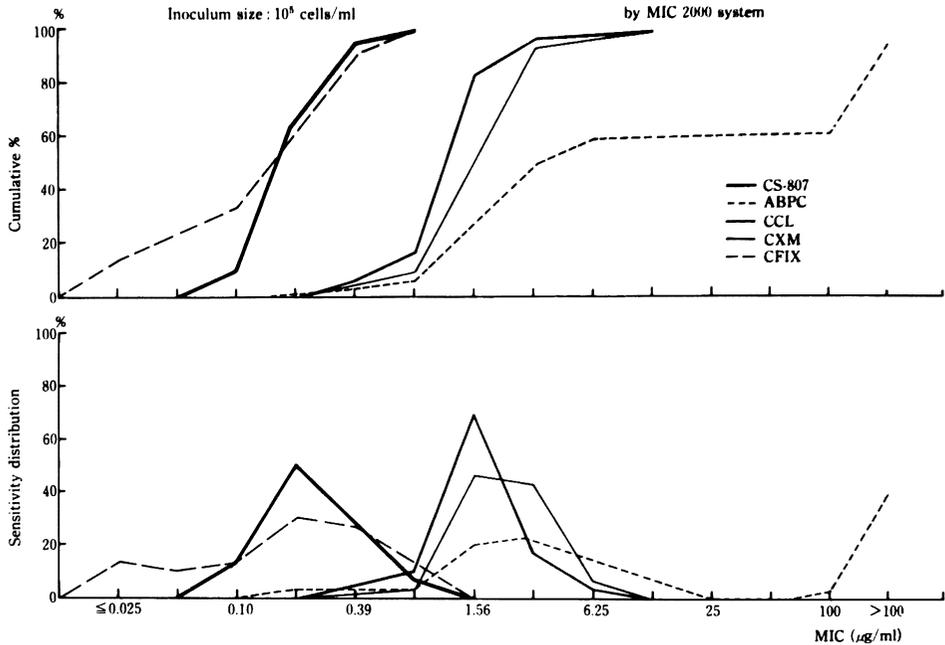
症状の有無を調査し、さらに投与前後に臨床検査として一般検血、生化学につき検討した。

II. 結 果

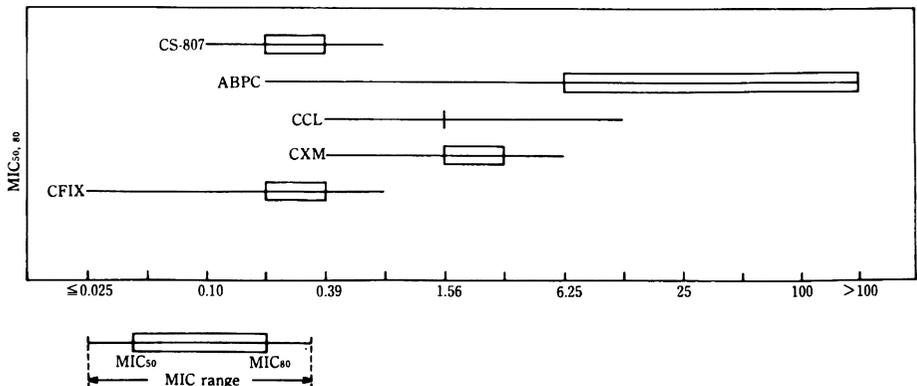
1. 基礎的検討

1) 抗菌力 (教室保存尿路臨床分離株に対するMIC)

Fig. 2 Antimicrobial activity of CS-807 (R-3763) and other antimicrobial agents against *E. coli* (50 strains)



CS-807	6	26	15	3						50	
ABPC		1		2	9	11	6	2		1	18
CCL			2	5	34	8		1			50
CXM			2	2	23	21	2				50
CFIX	7	4	6	14	13	6					50



の検討

(1) *E. coli* (50株) (Fig. 2)

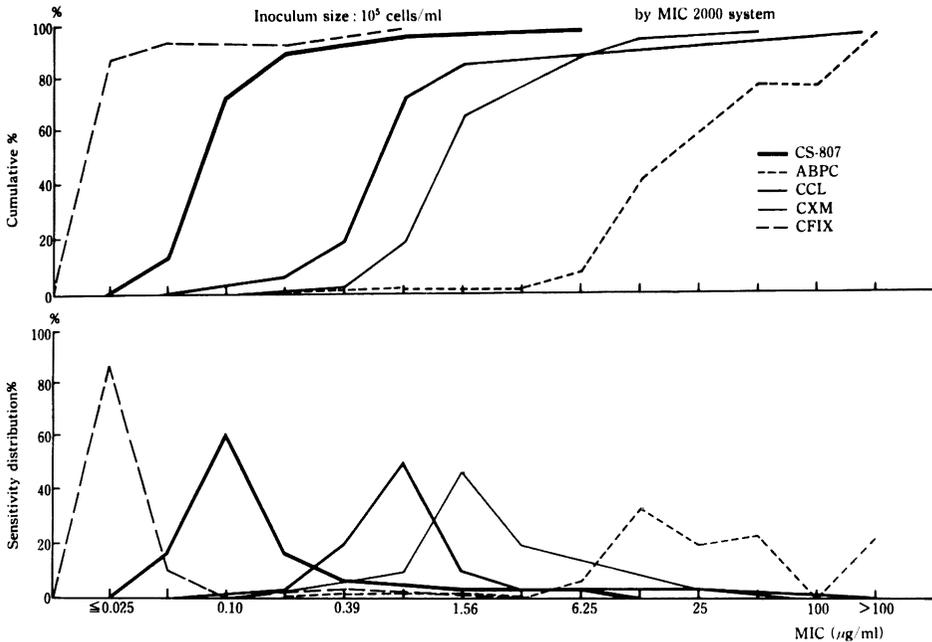
CS-807の加水分解後のR-3763のMIC値は0.2 μ g/mlにピークを認め、すべての株が0.78 μ g/ml以下であった。累積百分率ではABPC, CCL, CXMよりも抗

菌力がすぐれ、CFIXと同等の抗菌力であった。またMIC_{50,80}値はそれぞれ0.2 μ g/mlと0.39 μ g/mlであった。

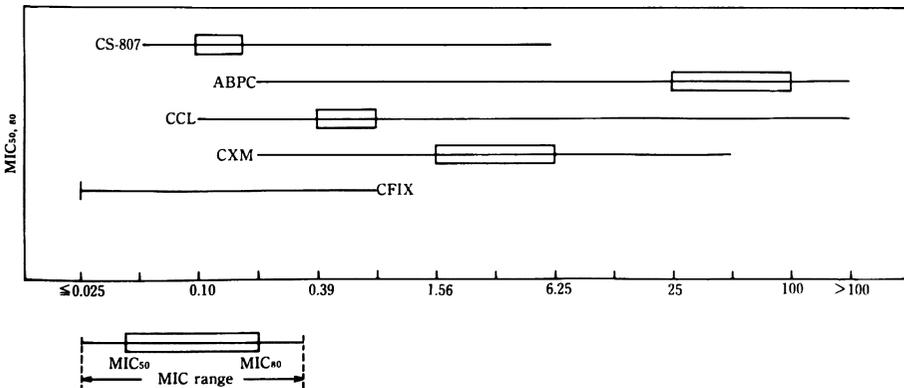
(2) *K. pneumoniae* (50株) (Fig. 3)

R-763のMIC値は0.1 μ g/mlにピークを認め、累積

Fig. 3 Antibacterial activity of CS-807 (R-3763) and other antimicrobial agents against *K. pneumoniae* (50 strains)



CS-807	7	29	8	3	2	1						50	
ABPC			1			1	3	15	9	10	1	10	50
CCL		1	2	10	24	5	2	1	2		1	1	50
CXM			1	1	6	23	8	6	3	1	1		50
CFIX	43	4		2	1								50

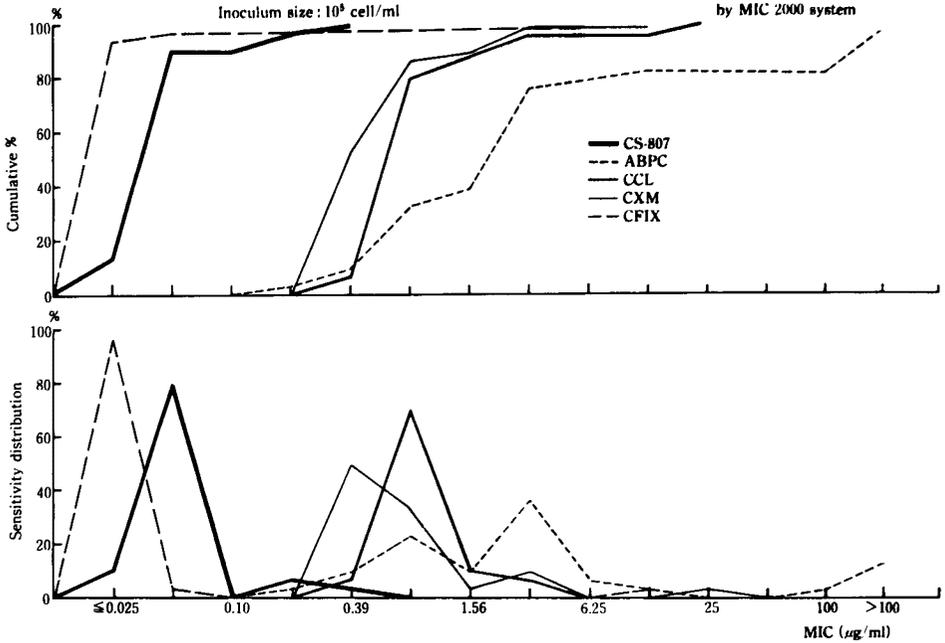


百分率では ABPC, CXM, CCL よりも抗菌力が優れていたが CFIX より抗菌力が劣っていた。また MIC_{50,80} 値はそれぞれ 0.1μg/ml と 0.2μg/ml であり強い抗菌力を有していた。

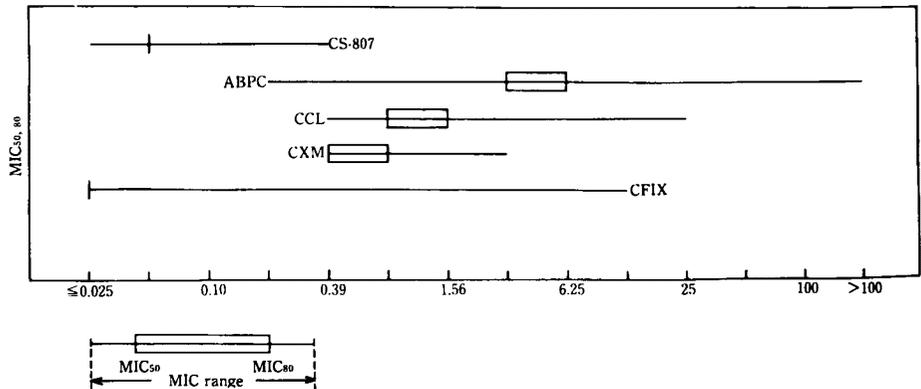
R-3763の MIC値は0.05μg/ml にピークを認め、累積百分率では ABPC, CCL, CXM よりも抗菌力が優れていたが、CFIX よりは抗菌力が劣っていた。また MIC_{50,80} 値はいずれも 0.05μg/ml であり、強い抗菌力を有していた。

(3) *P. mirabilis* (50株) (Fig. 4)

Fig. 4 Antibacterial activity of CS-807 (R-3763) and other antimicrobial agents against *P. mirabilis*. (50 strains)



CS-807	7	39	3	1							50		
ABPC			1	4	11	5	18	3	1		1	6	50
CCL				3	36	5	4			2			50
CXM				26	17	2	5						50
CFIX	48	1								1			50



(4) Indole陽性 *Proteus* spp. (50株) (Fig. 5)

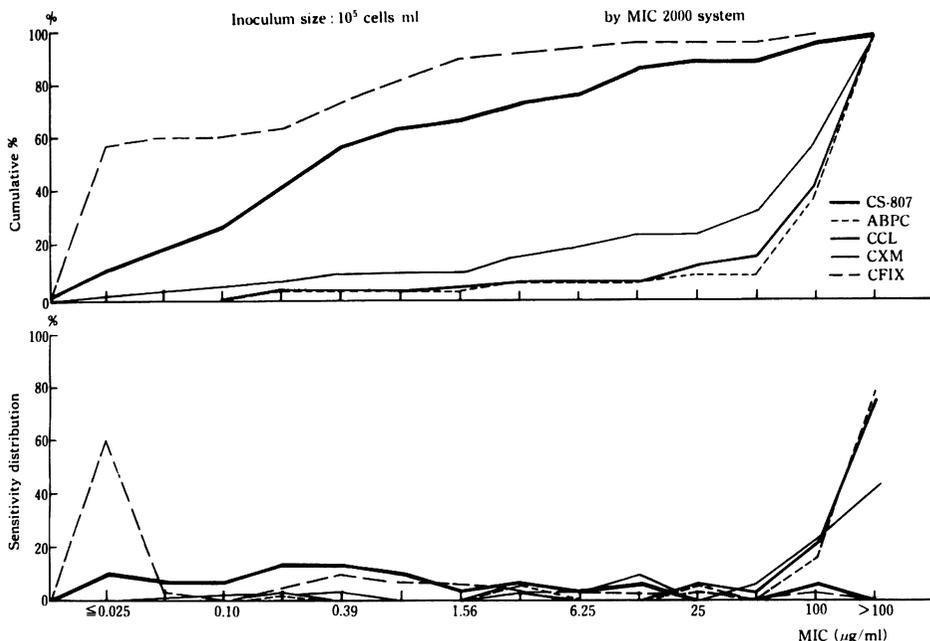
R-3763のMIC値は0.025 μ g/mlから>100 μ g/mlまで幅広く分布し、累積百分率ではABPC, CCL, CXMよりも抗菌力が優れていたが、CFIXよりは抗菌力が劣っていた。

またMIC_{0.00}値はそれぞれ0.39 μ g/mlと6.25 μ g/mlであり、比較的抗菌力が優れていた。

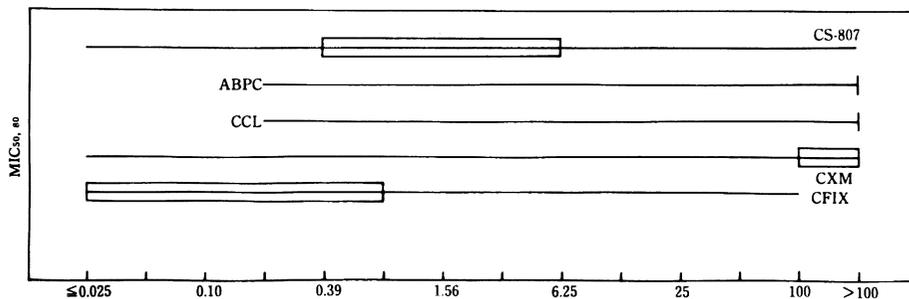
(5) *Enterobacter* spp. (50株) (Fig. 6)

R-3763のMIC値は0.1 μ g/mlから>100 μ g/mlまで幅広く分布し、累積百分率ではABPC, CXMよりも

Fig. 5 Antimicrobial activity of CS-807 (R-3763) and other antimicrobial agents against indole (+) *Proteus* spp. (50 strains)



CS-807	6	4	4	7	7	5	2	4	2	3	1	4	1	50
ABPC				1				2			2	9	36	50
CCL				1		1	1				3	1	10	33
CXM	1	1	1	1	2			3	2	4		3	11	21
CFIX	29	2		2	5	3	3	2	1	1			2	50



抗菌力は優れていたが、CCL, CFIX と同等の抗菌力であった。また MIC_{50,80} 値はそれぞれ 12.5μg/ml と 100 μg/ml であった。

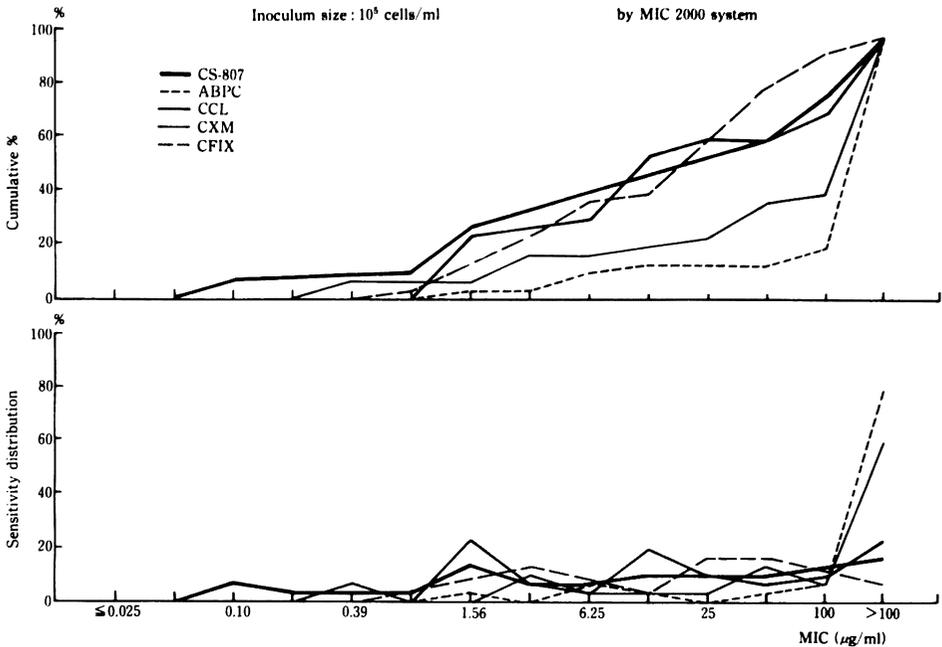
(6) *Citrobacter* spp. (20株) (Fig.7)

R-3763の MIC 値は 3.13μg/ml にピークを認めた

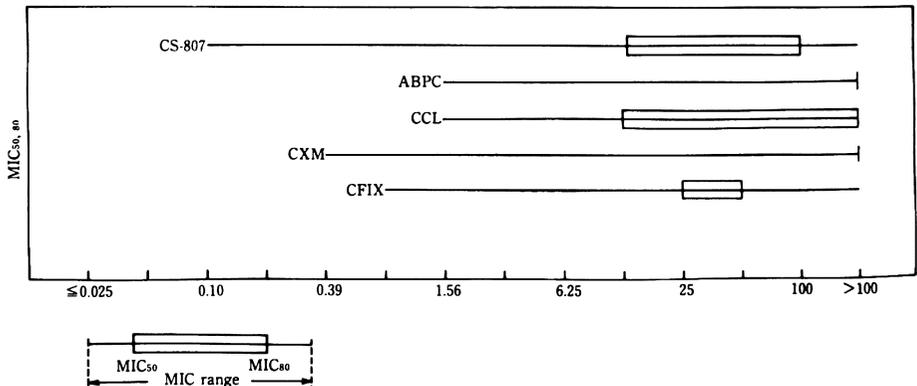
が 100μg/ml 以上の株を 3 株 (15%) 認めた。累積百分率では ABPC, CCL よりも抗菌力が優れていたが、CXM, CFIX と同等の抗菌力であった。また MIC_{50,80} 値はいずれも 3.13μg/ml であった。

(7) *S. marcescens* (50株) (Fig.8)

Fig. 6 Antibacterial activity of CS-807 (R-3763) and other antimicrobial agents against *Enterobacter* spp. (50 strains)



CS-807	3	1	1	2	7	3	3	5	5	4	7	9	50
ABPC					1		3	1		1	3	41	50
CCL					12	3	2	10	5	2	4	12	50
CXM			3				5	1	2	2	6	3	28
CFIX				2	5	7	5	3	10	9	6	3	50



R-3763のMIC値は $>100\mu\text{g/ml}$ に15株(30%)とピークを認めた。累積百分率ではABPC, CCL, CXMはほとんど抗菌力が認められなかったが, CFIXとほぼ同等の抗菌力を示し, $25\mu\text{g/ml}$ 以下が30株(60%)であった。また $\text{MIC}_{50,60}$ 値ではそれぞれ $25\mu\text{g/ml}$ であっ

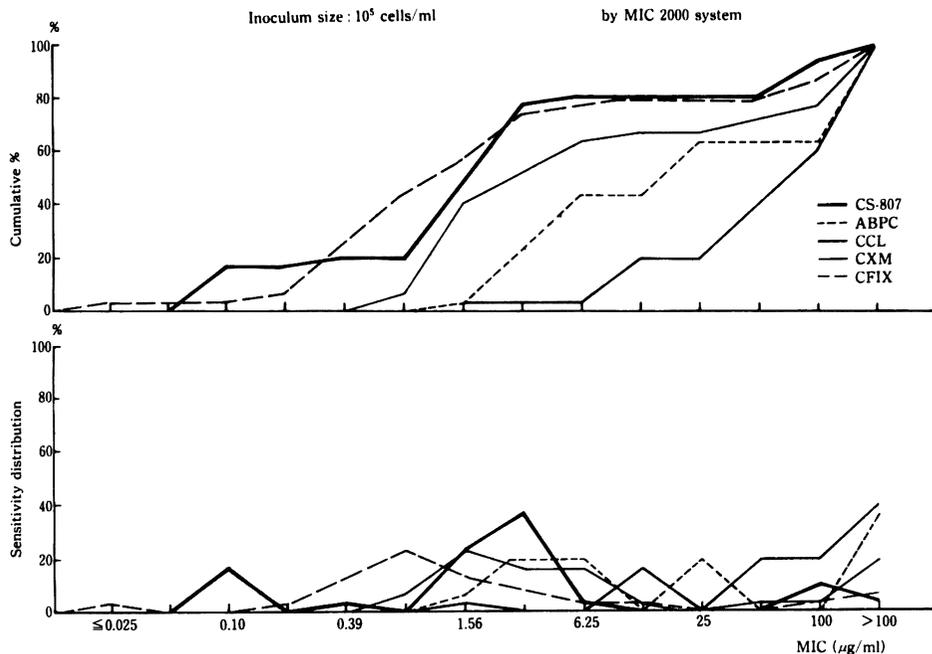
た。

(8) *P. aeruginosa* (50株) (Fig. 9)

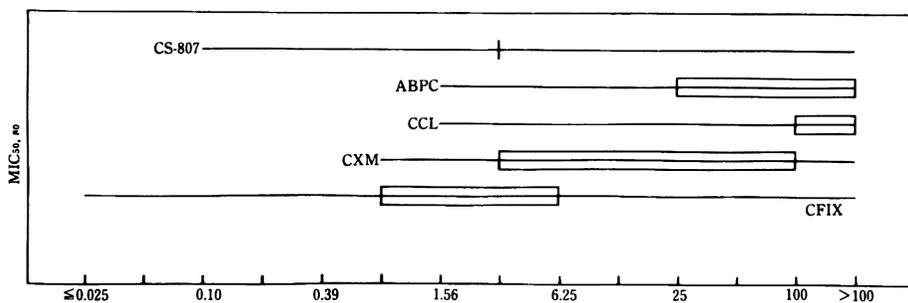
R-3763のMIC値はすべて $>100\mu\text{g/ml}$ であり, 他4薬剤と同様にほとんど抗菌力を認めなかった。

(9) *S. aureus* (44株) (Fig. 10)

Fig. 7 Antibacterial activity of CS-807 (R-3763) and other antimicrobial agents against *Citrobacter* spp. (20 strains)



CS-807	3	1	5	7	1		2	1	20			
ABPC				1	4	4	4		7	20		
CCL				1			3	4	4	8	20	
CXM			2	5	3	3	1	1	1	4	20	
CFIX	1	1	3	5	3	2	1		1	1	2	20



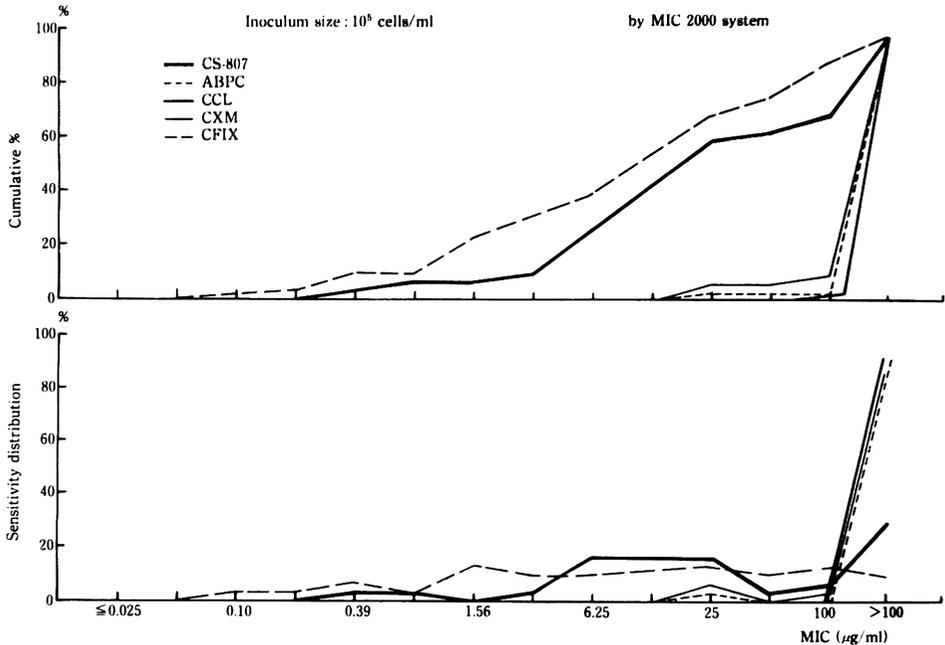
R-3763のMIC値は3.13 μ g/mlにピークを認めた。累積百分率ではCFIX, CCLよりも抗菌力は優れ、ABPC, CXMと同等であった。

またMIC_{50,80}値はそれぞれ3.13 μ g/ml, 6.25 μ g/mlであった。

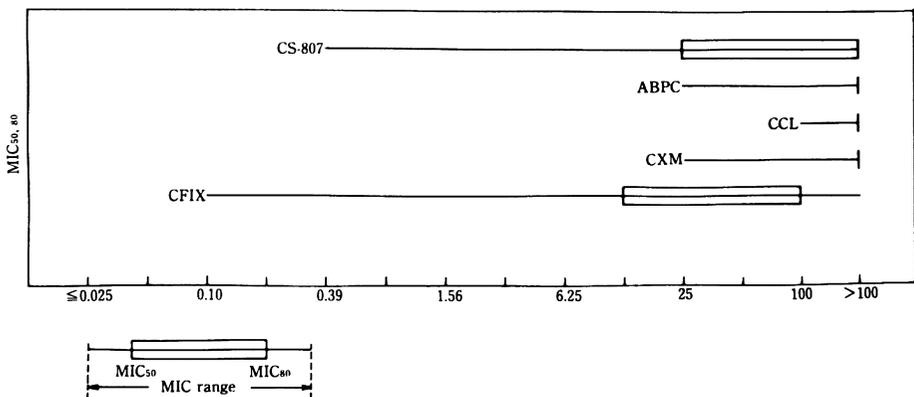
(10) *S. epidermidis* (39株) (Fig. 11)

R-3763のMIC値は0.78 μ g/mlと3.13 μ g/mlに二峰性のピークを認めた。累積百分率ではCFIX, CCLよりも抗菌力は優れ、ABPC, CXMと同等であった。またMIC_{50,80}値はそれぞれ3.13 μ g/ml, 12.5 μ g/mlで

Fig. 8 Antibacterial activity of CS-807 (R-3763) and other antimicrobial agents against *Serratia marcescens* (50 strains)



CS-807		2	2		2	8	8	8	2	3	15	50	
ABPC								2			48	50	
CCL									1		49	50	
CXM								4		1	45	50	
CFIX	1	1	3	1	6	5	5	6	7	4	7	4	50



あった。

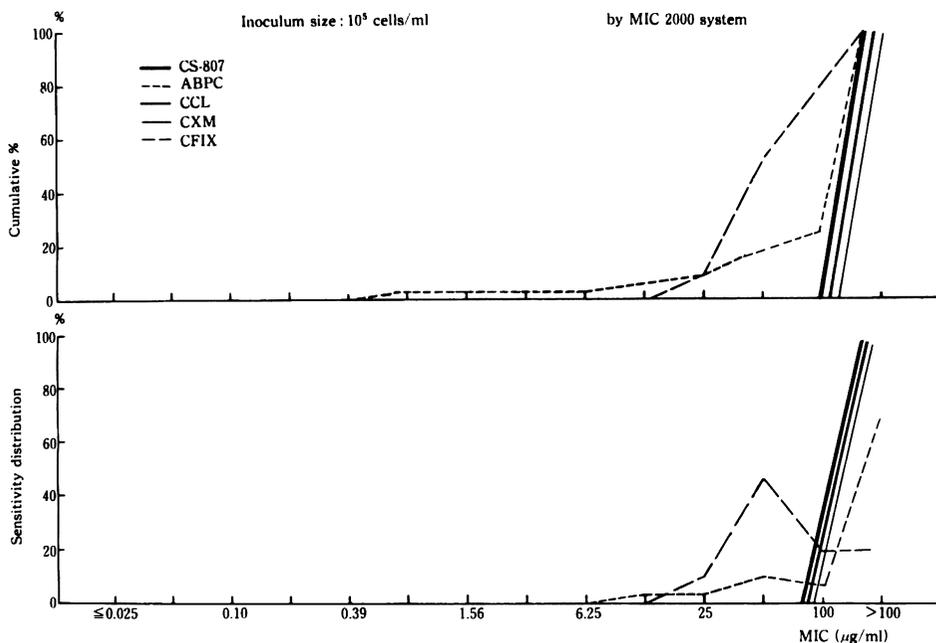
(1) *E. faecalis* (50株) (Fig. 12)

R-3763の MIC 値はほとんどが $>100\mu\text{g/ml}$ であり抗菌力を認めなかった。累積百分率では ABPC を除き、他の3薬剤もほとんど抗菌力を有しなかった。

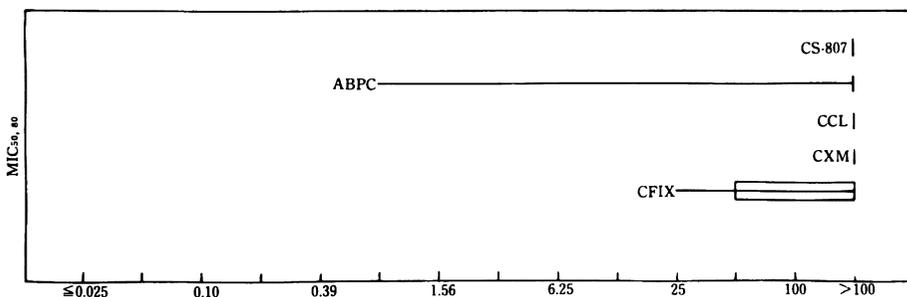
(2) *E. faecium* (36株) (Fig. 13)

R-3763の MIC 値はほとんどが $>100\mu\text{g/ml}$ であり、抗菌力を認めなかった。累積百分率では他の4薬剤ともほとんど抗菌力を有しなかった。

Fig. 9 Antibacterial activity of CS-807 (R-3763) and other antimicrobial agents against *P. aeruginosa* (50 strains)



CS-807						50	50
ABPC	1	2	2	6	4	35	50
CCL						50	50
CXM						50	50
CFIX			5	23	11	11	50



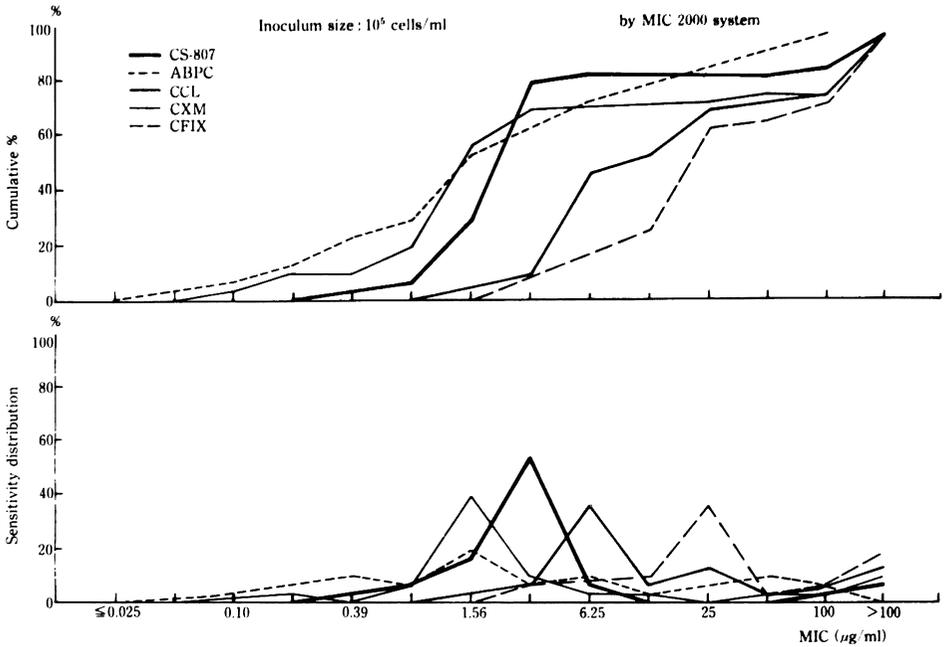
2) 吸収排泄

5名の健康成人男子にCS-807, 50mgを食後30分に1回経口投与させた後の経時的血中濃度を Fig.14に示す。最高血中濃度は、2時間後に $0.73 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm SE) を示し、8時間後には $0.05 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$

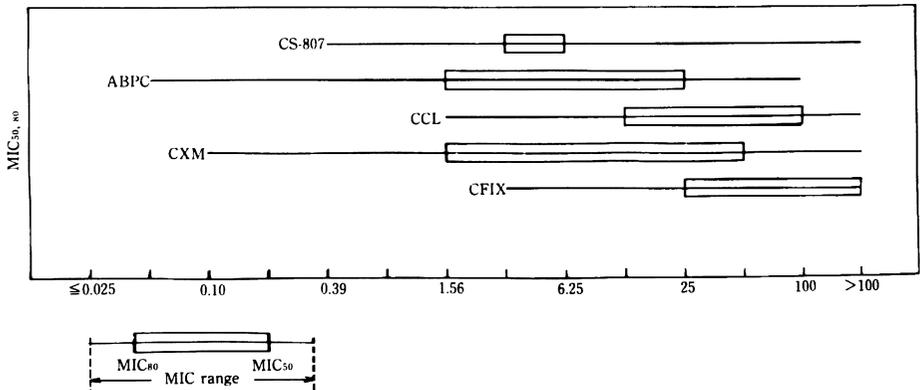
ml (mean \pm SE), 12時間後にはNDであり, AUCは $3.05 \pm 0.40 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ (mean \pm SE) であった。また $t_{1/2}$ は $1.67 \pm 0.06 \text{ hr.}$ (mean \pm S.E.) であった。

Fig. 15はその場合の尿中濃度と累積尿中濃排泄率である。最高尿中濃度は2-4時間尿で $49.2 \pm 6.6 \mu\text{g/ml}$

Fig. 10 Antibacterial activity of CS-807 (R-3763) and other antimicrobial agents against *S. aureus* (44 strains)



CS-807			1	3	8	23	3				1	5	44
ABPC	1	2	4	5	3	9	4	5	1	3	4	3	44
CCL						2	3	16	4	7	2	3	44
CXM		1	3		4	17	7	1	1		2	1	44
CFIX							4	4	5	16	1	4	44



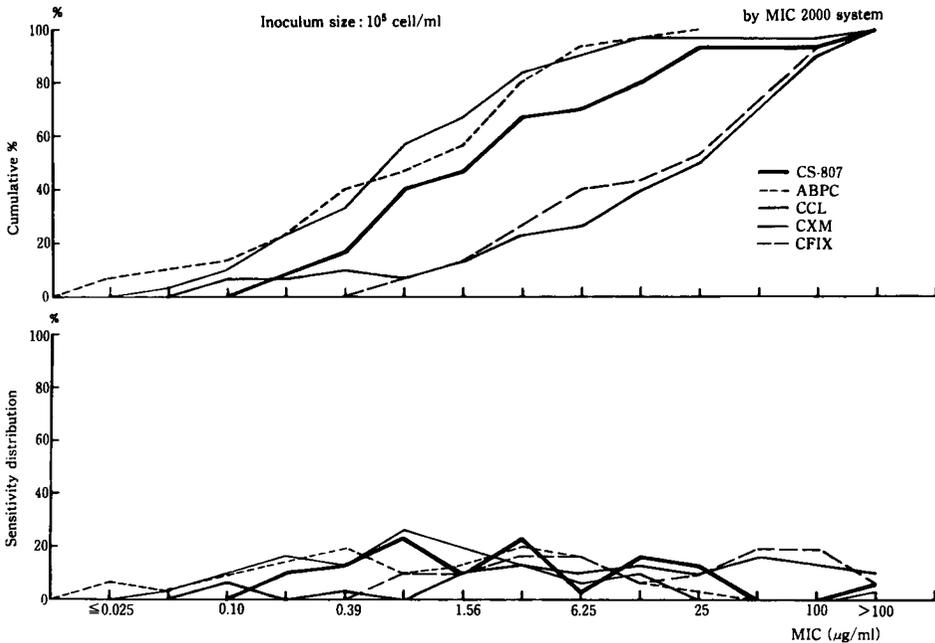
(mean ± S. E.) であり、15時間以降では、ほとんど検出されなかった。また累積尿中排泄率は33.6±2.5% (mean ± S. E.) であった。

2. 臨床的検討

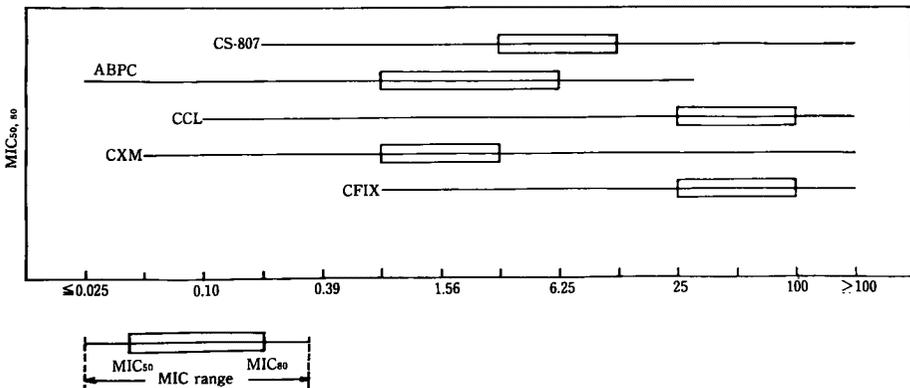
今回検討の対象とした UTI 薬効評価基準に合致した

113例の投与方法群別の臨床的背景を Table 1 に示す。年齢分布は20歳と50歳代にピークを認めたが16歳から65歳まで幅広く分布していた。発症から受診までの期間は1日以内が46例 (41.1%)、2～3日の例が38例 (33.6%) と発症から3日以内の症例が74.7%と大部分

Fig. 11 Antibacterial activity of CS-807 (R-3763) and other antimicrobial agents against *S. epidermidis* (39 strains)



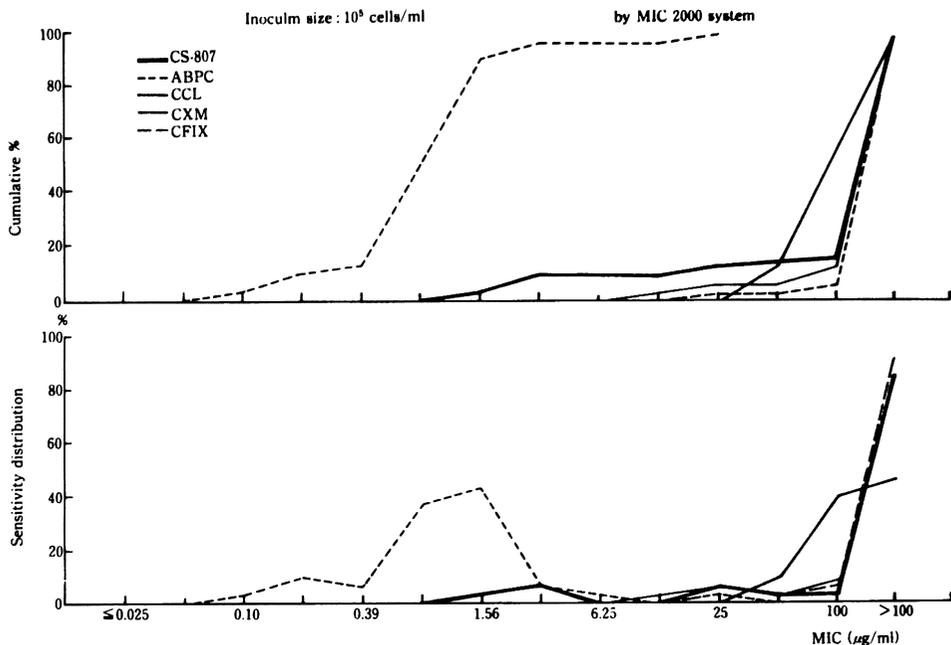
CS-807			3	4	9	3	8	1	5	4			2	39
ABPC	2	1	2	5	7	3	4	7	5	2	1			39
CCL			2		1		3	4	3	4	3	8	7	4
CXM		1	3	6	4	9	6	4	2	3				1
CFIX						3	3	5	5	2	3	8	8	2



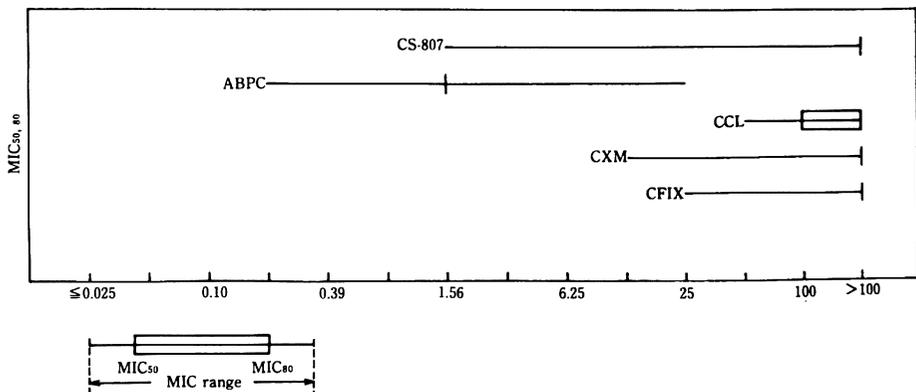
を占めた。過去1年間の膀胱炎の既往は1回以上のものが23例(20.4%)であった。頻尿は++が36例(31.9%)と多かった。残尿感は++が37例(32.7%)と多かった。

排尿不快感は-が53例(46.9%)であった。排尿痛は++が35例(31.0%), ++が50例(44.2%), +が28例(24.8%)であった。膿尿は++が56例(49.6%), ++が

Fig. 12 Antibacterial activity of CS-807 (R-3763) and other antimicrobial agents against *E. faecalis* (50 strains)



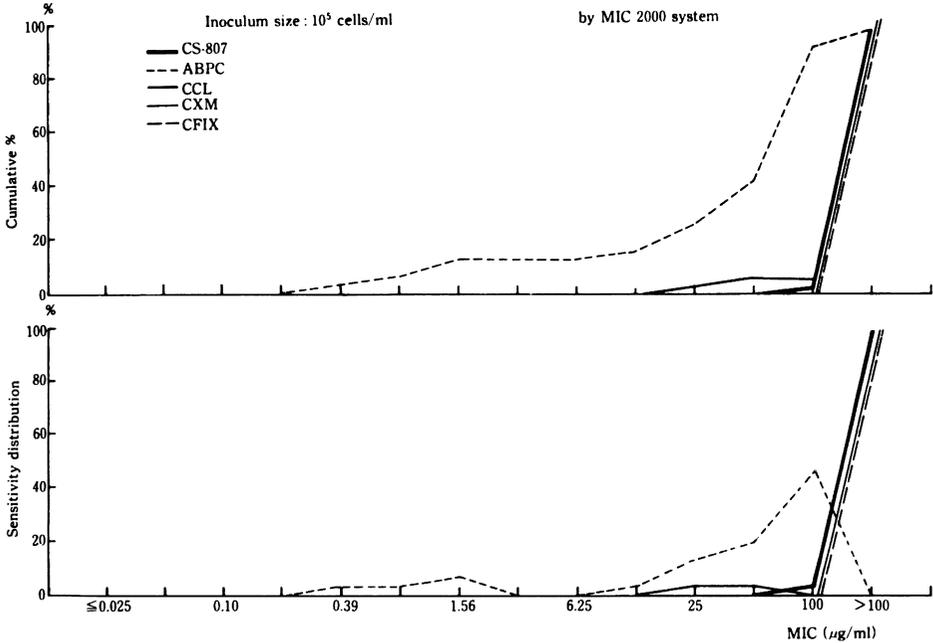
CS-807					1	3			2	1	1	42	50
ABPC	1	4	3	16	22	2	1		1				50
CCL										5	20	25	50
CXM								1	2	1	3	43	50
CFIX									1	1	2	46	50



29例 (25.7%), +が28例 (24.8%) であった。細菌尿は 10^7 CFU/ml が60例 (49.6%), 10^6 CFU/ml が18例 (15.9%), 10^5 CFU/ml が25例 (22.1%), 10^4

CFU/ml が10例 (8.8%) であった。以上のすべての項目において投与群間には差がみられなかった。次に以上の症例に対する CS-807 の総合臨床効果を検討した。

Fig. 13 Antibacterial activity of CS-807 (R-3763) and other antimicrobial agents against *E. faecium* (36 strains)



CS-807							1	35	36	
ABPC	1	1	2		1	5	7	17	2	36
CCL						1	1		34	36
CXM									36	36
CFIX									36	36

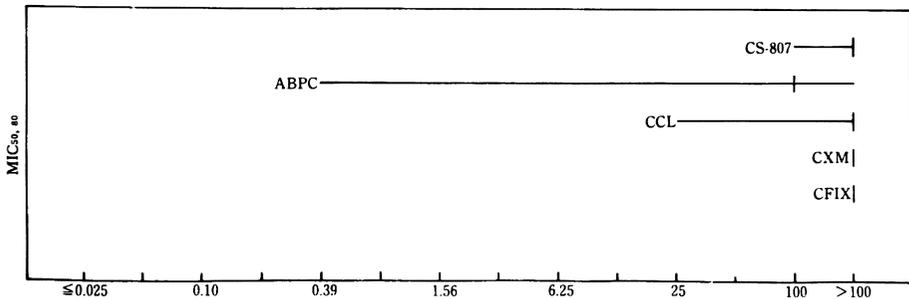
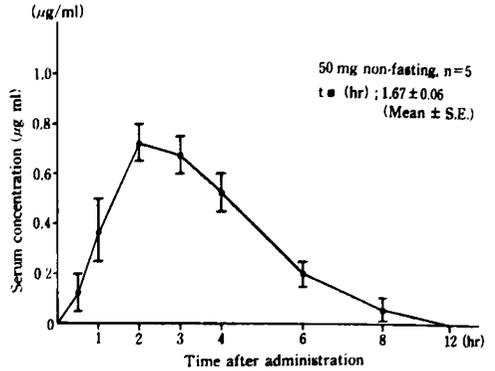


Table 2, 3, 4 は各投与群別の3日投与後の総合臨床効果である。50 mg 1回投与群では排尿痛消失率は74.4% (29/39), 膿尿正常化率は89.7% (35/39), 菌陰性化率は97.4% (27/39) であり, 総合臨床効果は著効69.2% (27/39), 有効30.8% (12/39), 総合有効率100%であった。また50 mg 2回投与群では排尿痛消失率は82.9% (29/35), 膿尿正常化率94.3% (33/35), 菌陰性化率は97.1% (34/35) であり, 総合臨床効果は著効77.1% (27/35), 有効22.8% (8/35), 総合有効率100%であった。また100 mg 1回投与群では排尿痛消失率は77.1% (27/35), 膿尿正常化率は80% (28/35), 菌陰性化率は88.6% (31/35) であり, 総合臨床効果は著効57.1% (20/35), 有効40% (14/35), 総合有効率97.1%であった。各投与群間には排尿痛消失率, 膿尿正常化率, 菌陰性化率, 総合臨床効果の著効率, 有効率, 総合有効率において有意差がなく, 50 mg 1回投与によっても, 非常に良好な臨床成績であった。

Table 5, 6, 7, は各投与群の7日投与後の総合臨床効果である。50 mg 1回投与群では排尿痛消失率は97.1% (33/34), 膿尿正常化率は94.1% (32/34), 菌陰性化率は85.3% (29/34) であり, 総合臨床効果は著効76.5% (26/34), 有効23.5% (8/34), 総合有効率100%であった。また同投与群の3日目の成績と比較すると総合有効率はどちらも100%であるが著効率は64.5%から76.5%に上昇している。50 mg 2回投与群では排尿痛消失率は100% (25/25), 膿尿正常化率は96% (24/25), 菌陰性化率は84% (21/25) であり, 総合有効率は著効84% (21/25), 有効16% (4/25), 総合有効率は100%であった。また同投与群の3日目の成績と比較すると7日投与により, 1例だけ有効例が著効化し, 著効率が80%から84%へと上昇している。また100 mg 1回投与群では排尿痛消失率92.3% (24/26), 膿尿正常化率は96.2% (25/26), 菌陰性化率は92.3% (24/26) であり, 総合臨床効果は著効80.8% (21/26), 有効19.2% (5/26), お合有効率100%であった。また同投与群の3日目の成績と比較すると3日目では菌が消失せず無効だった1例が7日投与により著効となり, 著効率は53.8%から80.8%, 総合有効率は96.2%から100%へと上昇している。また3日投与群と同様に各投与群間には総合臨床効果のうち著効率, 有効率, 総合有効率において有意差がなく, 50 ml 1回投与によっても非常に良好な臨床成績が得られた。Table 8 は7日目のものも含め総合臨床効果を投与群別にまとめた成績である。

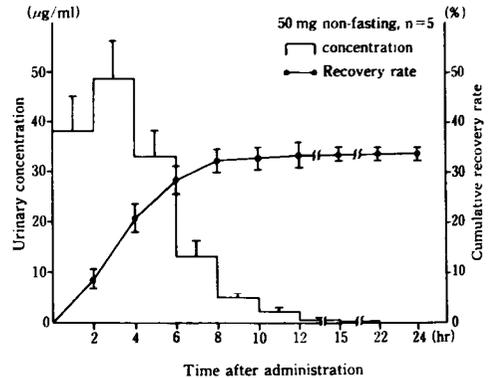
次に再発検討の成績を示す。Table 9, 10, 11は

Fig. 14 Serum levels of R-3763 (active free acid of CS807) after a single oral administration in healthy volunteers



Time after administration (hr)	0.5	1	2	3	4	6	8	12
Serum concentration (µg/ml)	0.09 ± 0.05	0.36 ± 0.06	0.73 ± 0.06	0.67 ± 0.06	0.52 ± 0.06	0.20 ± 0.05	0.05 ± 0.03	0.00

Fig. 15 Urinary excretion of R-3763 (active free acid of CS-807) after a single oral administration in healthy volunteers



Time after administration (hr)	0-2	2-4	4-6	6-8	8-10	10-12	12-15	15-22	22-24
Urinary concentration (µg/ml)	37.0 ± 6.9	49.2 ± 6.6	32.9 ± 3.8	13.7 ± 1.5	4.41 ± 0.96	2.00 ± 0.54	0.42 ± 0.19	0.042	0.00
Cumulative recovery rate (%)	8.86 ± 1.86	20.68 ± 2.46	28.56 ± 2.20	31.86 ± 2.34	32.92 ± 2.40	33.40 ± 2.46	33.54 ± 2.50	33.58 ± 2.46	33.58 ± 2.50

UTI 薬効評価基準に準じ, 各投与群別の7日間投与後著効であった症例を7日間休薬して再発を検討した結果である。それぞれの投与群において検討し得た症例数は, 50 mg 1回投与群14例, 50 mg 2回投与群, 100 mg 1回投与群13例であり, いずれの投与群においても再発率は0%であった。しかし, 50 mg 2回投与群において判定保留例が3例 (23%) に認められた。

次に細菌学的効果について述べる。Table 12は投与

Table 1 Background analysis in acute simple cystitis

Item		50 mg×1	50 mg×2	100 mg×1	Total	Statistical test
Age (yrs)	16-29	10	8	7	25	N.S.
	30-39	7	6	9	22	
	40-49	10	9	3	22	
	50-59	10	8	11	29	
	60-69	5	4	6	15	
Duration until first medication from first onset (days)	0-1	17	17	12	46	N.S.
	2-3	15	10	13	38	
	4-7	8	8	9	25	
	8-14	2	0	1	3	
	Unknown	0	0	1	1	
History (times/yr)	0	31	28	28	87	N.S.
	1	9	4	7	20	
	2	2	1	0	3	
	Unknown	0	2	1	3	
Frequency of micturition	#	13	9	10	32	N.S.
	#	13	9	14	36	
	+	7	7	9	23	
	-	9	10	3	22	
Sensation of residual urine	#	7	7	8	22	N.S.
	#	14	11	12	37	
	+	9	7	7	23	
	-	12	10	9	31	
Discomfort on urination	#	5	7	8	20	N.S.
	#	7	5	7	19	
	+	8	7	6	21	
	-	22	16	15	53	
Urinary pain	#	14	12	9	35	N.S.
	#	20	13	17	50	
	+	8	10	10	28	
Pyuria	#	18	14	24	56	N.S.
	#	11	11	7	29	
	+	13	10	5	28	
Bacteriuria	10 ⁷	23	19	18	50	N.S.
	10 ⁶	5	5	8	18	
	10 ⁵	9	8	8	25	
	10 ⁴	5	3	2	10	
Isolated organisms	<i>E.coli</i>	37	29	34	100	N.S.
	<i>K.pneumoniae</i>	2	0	0	2	
	<i>K.oxytoca</i>	0	1	0	1	
	<i>P.mirabilis</i>	2	2	0	4	
	<i>C.amalonaticus</i>	0	1	0	1	
	<i>S.warneri</i>	0	1	0	1	
	<i>S.saprophyticus</i>	1	0	1	2	
	<i>E.faecalis</i>	0	0	1	1	
	Unknown	0	1	0	1	

Table 2 Overall clinical efficacy of CS-807 in acute simple cystitis
50 mg × 1/day treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	27		1	7		3				38 (97.4%)
	Decreased (Replaced)	1									1 (2.6%)
	Unchanged										0
Efficacy on pain on urination		29 (74.4%)			10 (25.6%)			0			Case total 39
Efficacy on pyuria		35 (89.7%)			0			4 (10.3%)			
 Excellent					27 (69.2%)			Overall effectiveness rate 39/39 (100%)			
 Good					8 (22.8%)						
 Poor (or Failed)					0						

Table 3 Overall clinical efficacy of CS-807 in acute simple cystitis
50 mg × 2/day, 3 bays treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	27		1	5	1					34 (97.1%)
	Decreased (Replaced)	1									1 (2.9%)
	Unchanged										0
Efficacy on pain on urination		29 (82.9%)			6 (17.1%)			0			Case total 35
Efficacy on pyuria		33 (94.3%)			1 (2.9%)			1 (2.9%)			
 Excellent					27 (77.1%)			Overall effectiveness rate 35/35 (100%)			
 Good					8 (22.8%)						
 Poor (or Failed)					0						

Table 4 Overall clinical efficacy of CS-807 in acute simple cystitis
100 mg × 1/day, 3 days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	20	3	1	5	1		1			31 (88.6%)
	Decreased (Replaced)	2				1					3 (8.6%)
	Unchanged			1						1	1 (2.9%)
Efficacy on pain on urination		27 (77.1%)			7 (20%)			1 (2.9%)			Case total 35
Efficacy on pyuria		28 (80%)			5 (14.3%)			2 (5.7%)			
					20 (57.1%)			Overall effectiveness rate 34/35 (97.1%)			
					14 (40%)						
					1 (2.9%)						

Table 5 Overall clinical efficacy of CS-807 in acute simple cystitis
50 mg × 1/day, 7 days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	26	2		1						29 (85.3%)
	Decreased (Replaced)	5									5 (14.7%)
	Unchanged										0
Efficacy on pain on urination		33 (97.1%)			1 (2.9%)			0			Case total 34
Efficacy on pyuria		32 (94.1%)			2 (5.9%)			0			
					26 (76.5%)			Overall effectiveness rate 34/34 (100%)			
					8 (23.5%)						
					0						

3 day's overall clinical efficacy of the above 34 cases

					20 (64.5%)			Overall effectiveness rate 31/31 (100%)			
					11 (35.5%)						
					0						
		Not evaluated			3						

Table 6 Overall clinical efficacy of CS-807 in acute simple cystitis
50 mg×2/days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	21									21 (84%)
	Decreased (Replaced)	3	1								4 (16%)
	Unchanged										0
Efficacy on pain on urination		25 (100%)			0			0			Case total 25
Efficacy on pyuria		24 (96%)			1 (4%)			0			
	Excellent				21 (84%)			Overall effectiveness rate 25/25 (100%)			
	Good				4 (16%)						
	Poor (or Failed)				0						

3 day's overall clinical efficacy of the above 26 cases

	Excellent				20 (80%)			Overall effectiveness rate 25/25 (100%)		
	Good				5 (20%)					
	Poor (or Failed)				0					
Not evaluated					0					

群別, 3日投与後の細菌学的効果である。検討可能109例から起炎菌として分離された8菌種, 109株の菌消失率は99.1%であり, 前述したが100 mg 1回投与群の1例のみにおいてMICが0.1µg/mlの *E. coli* のみが消失しなかった。投与後出現菌として GPC を中心に8株出現した。

次に今回の trial で分離された細菌に対する CS-807, CDX, CXM, CCL の MIC 分布の比較について述べる。Fig. 16は *E. coli* のもので, Table 13はその他の細菌のものである。前述した3日投与後継続していた *E. coli* を除いて 100µg/ml の *E. faecalis* も含め, すべて消失している。

3. 副作用 (Table 14, 15)

副作用を検討し得た218例のうち5例 (2.3%) に副作用を認めた。内訳は50 mg 1回投与群の1例で投与2日目に上腹部不快感が出現したが, 胃腸薬併用によりそのまま継続し, 軽快した。また50 mg 2回投与群2例では, 1例は2日目に下痢が出現し, 投与を中止した

がその後受診せず不明であった。もう1例は4日目に口喝が出現したがそのまま継続投与し, 7日目には軽快していた。また100 mg 1回投与群2例では, 1例は5日目に発疹が出現し投与中止により軽快している。もう1例は2日目に肛門周囲のかゆみが出現し, 継続投与したが軽快した。また臨床検査値異常は検討し得た35例のうち2例 (5.7%) に認め, 2例とも50 mg 1回投与群で, 1例は好酸球が1%から10%に上昇し, もう1例は GOT (29→59 IU/l), GPT (59→80IU/l), Triglyceride (79→124 mg/dl) の軽度の上昇を認めた。

III. 考 察

尿路感染症に対する経口の化学療法剤としては近年, 新キノロン系抗菌剤とβ-lactamase に安定なβ-lactam系抗菌剤またはβ-lactamase inhibitorとの合剤のβ-lactam系抗菌剤の開発が盛んに行われ, 現在のところ抗菌力が非常に優れた新キノロン系抗菌剤が数種類登場し, かなり使用されるようになって来た。しかし新キノロン系抗菌剤よりは抗菌力は劣るものの副作

Table 7 Overall clinical efficacy of CS-807 in acute simple cystitis
100 mg×1/day, 7 days treatment

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	21	1		2						24 (92.3%)
	Decreased (Replaced)	2									2 (7.7%)
	Unchanged										
Efficacy on pain on urination		24 (92.3%)			2 (7.7%)			0			Case total 26
Efficacy on pyuria		25 (96.2%)			1 (3.8%)			0			
 Excellent					21 (80.8%)			Overall effectiveness rate 26/26 (100%)			
 Good					5 (19.2%)						
 Poor (or Failed)					0						

3 day's overall clinical efficacy of the above 26 cases

 Excellent		14 (53.8%)			Overall effectiveness rate 25/26 (96.2%)		
 Good		11 (42.3%)					
 Poor (or Failed)		1 (3.8%)					
Not evaluated		0					

Table 8 Comparison with clinical efficacy of each treatment group with CS-807

		Excellent	Moderate	Poor	Total	Statistical test
3 days treatment	50 mg×1	27(69.2%)	12(30.8%)	0	39	N.S.
	50 mg×2	27(77.1%)	8(22.8%)	0	35	
	100 mg×1	20(57.1%)	14(40 %)	1(2.9%)	35	
7 days treatment	50 mg×1	26(76.5%)	8(23.5%)	0	34	N.S.
	50 mg×2	21(80 %)	4(20 %)	0	25	
	100 mg×1	21(80.8%)	5(19.2%)	0	26	

Table 9 Evaluation of recurrence in acute simple cystitis
50 mg×1/day, Excellent cases in 7 days treatment

Symptoms of bladder irritability		(-)				(+)							
						Miction pain (-)				Miction pain (+)			
Pyuria		-	⊖ 1~4/hpf	± 5~9/hpf	+~# ≥10/hpf	-	⊖	±	+~#	-	⊖	±	+~#
Bacteriuria	-	7	1			3							
	<10 ³ cells/ml	1											
	10 ³ cells/ml	2											
	10 ⁴ cells/ml												
	≥10 ⁵ cells/ml												

No recurrence	14
Reserved assessment	0
Recurrence	0
Recurrence rate	0%

Table 10 Evaluation of recurrence in acute simple cystitis
50 mg×2/day, Excellent cases in 7 days treatment

Symptoms of bladder irritability		(-)				(+)							
						Miction pain (-)				Miction pain (+)			
Pyuria		-	⊖ 1~4/hpf	± 5~9/hpf	+~# ≥10/hpf	-	⊖	±	+~#	-	⊖	±	+~#
Bacteriuria	-	8				1		1					1
	<10 ³ cells/ml												
	10 ³ cells/ml												
	10 ⁴ cells/ml												
	≥10 ⁵ cells/ml	2											

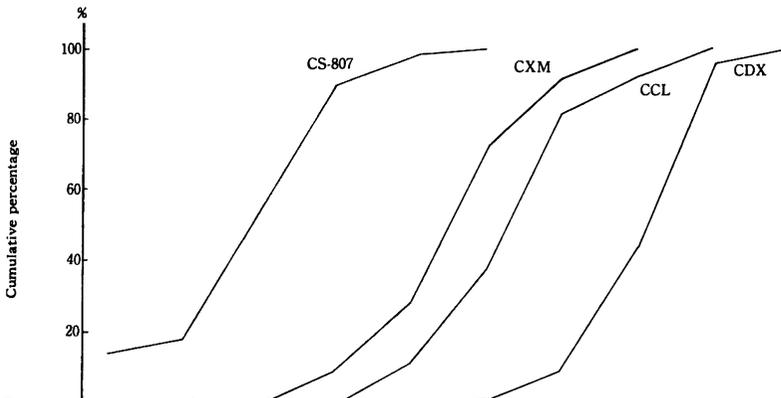
No recurrence	10
Reserved assessment	3
Recurrence	0
Recurrence rate	0%

Table 11 Evaluation of recurrence in acute simple cystitis
100 mg×1/day, Excellent cases in 7 days treatment

Symptoms of bladder irritability		(-)				(+) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <th colspan="3">Miction pain (-)</th> <th colspan="3">Miction pain (+)</th> </tr> <tr> <th>-</th> <th>±</th> <th>+~#</th> <th>-</th> <th>±</th> <th>+~#</th> <th>-</th> <th>±</th> <th>+~#</th> </tr> </table>						Miction pain (-)			Miction pain (+)			-	±	+~#	-	±	+~#	-	±	+~#
						Miction pain (-)			Miction pain (+)																	
-	±	+~#	-	±	+~#	-	±	+~#																		
Pyuria		-	1~4/hpf	±	+~#																					
		-	1~4/hpf	±	≥10/hpf	-	±	+~#	-	±	+~#															
Bacteriuria	-	13																								
	<10 ³ cells/ml																									
	10 ³ cells/ml																									
	10 ⁴ cells/ml																									
	≥10 ⁵ cells/ml																									

No recurrence	13
Reserved assessment	0
Recurrence	0
Recurrence rate	0%

Fig. 16 Antibacterial activity of CS-807 (R-3763) and other antimicrobial agents
E.coli (98 strains), 10⁶ CFU/ml



Drug	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≤
CS-807	12(12.2%)	6(18.4%)	34(53.1%)	36(89.8%)	9(99.0%)	1(100%)							
CDX						1(1.0%)	8(9.3%)	33(43.3%)	53(98%)	2(100%)			
CXM				8(8.2%)	20(28.9%)	42(72.2%)	22(94.8%)	5(100%)					
CCL					10(10.2%)	27(37.8%)	42(81.4%)	15(95.9%)	4(100%)				

Table 12 Bacteriological effect of CS-807 in acute simple cystitis

Isolated organisms	Dosage	No. of strains	Eradicated	Persisted	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	50 mg×1	34	34		
	50 mg×2	29	29		
	100 mg×1	33	32	1	
<i>K. pneumoniae</i>	50 mg×1	2	2		
	50 mg×2				
	100 mg×1				
<i>K. oxytoca</i>	50 mg×1	1	1		
	50 mg×2				
	100 mg×1				
<i>P. mirabilis</i>	50 mg×1	2	2		
	50 mg×2	2	2		
	100 mg×1				
<i>C. amalonaticus</i>	50 mg×1	1	1		
	50 mg×2				
	100 mg×1				
<i>A. lwoffii</i>	50 mg×1				1
	50 mg×2				
	100 mg×1				
<i>S. epidermidis</i>	50 mg×1				1
	50 mg×2				
	100 mg×1				
<i>S. warneri</i>	50 mg×1	1	1		
	50 mg×2				
	100 mg×1				
<i>S. saprophyticus</i>	50 mg×1	1	1		
	50 mg×2	1	1		
	100 mg×1				
<i>E. faecalis</i>	50 mg×1	1	1		
	50 mg×2				
	100 mg×1				
<i>E. faecium</i>	50 mg×1				2
	50 mg×2				
	100 mg×1				
<i>E. avium</i>	50 mg×1				1
	50 mg×2				
	100 mg×1				
GPC	50 mg×1				1
	50 mg×2				1
	100 mg×1				
<i>T. glabrata</i>	50 mg×1				1
	50 mg×2				
	100 mg×1				
Unknown	50 mg×1	1	1		
	50 mg×2				
	100 mg×1				
Total	50 mg×1	39	39		3
	50 mg×2	35	35		1
	100 mg×1	35	34	1	4

用が少なく安心して投与できる β -lactam 系経口抗生剤の臨床的有用性は依然として高く、また β -lactamase 産生株による尿路感染症に対しては優れた有用性が期待されている。

β -lactam 系抗生剤である CS-807 は経口投与の後、腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、 β -lactamase に安定な R-3763 として抗菌作用を発揮する。また R-3763 はグラム陽性菌および陰性菌に対し広範な抗菌スペクトルを有するが、特に *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対し抗菌力が強く一部のセフロキシマーゼ以外のほとんどの β -lactamase に対し安定であるが *E. faecalis* と *P. aeruginosa* にはほとんど抗菌力を持たないとされている¹⁾。

今回我々による本剤 (R-3763) の教室保存尿路感染症分離株に対する抗菌力の検討によると、グラム陽性菌では *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する MIC₉₀ 値がそれぞれ 6.25 μ g/ml, 12.5 μ g/ml であり、ABPC と同程度の強い抗菌力を有していたが、*E. faecalis* と *E. faecium* に対しては他のセファロスポリン系経口抗生剤 (CCL, CFIX, CXM) と同様にほとんど抗菌力を有しなかった。またグラム陰性菌では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対して強い抗菌力を有し、それぞれの MIC₉₀ 値は 0.39 μ g/ml, 0.2 μ g/ml, 0.05 μ g/ml で CFI と同等であり、CXM, CCL よりも優れていた。また Indole 陽性 *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. に対してはそれぞれの MIC₉₀ 値が 6.25 μ g/ml, 3.13 μ g/ml であり、CXM, CCL よりも優れており十分な臨床効果が期待できた。しかし、*Enterobacter* spp., *S. macedens* に対する MIC₉₀ 値は 100 μ g/ml, >100 μ g/ml であり、他のセファロスポリン剤と同様にあまり臨床効果が期待出来ない。さらに *P. aeruginosa* に対しては他のセファロスポリン剤と同様にほとんど抗菌力を有せず、臨床効果は期待できなかった。したがって尿路感染症起炎菌として分離される *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. に対しては、十分な臨床効果が期待できると考えられた。

次に吸収排泄についてであるが 5 名の健康成人に本剤を食後 50 mg 経口投与し、血中濃度と尿中濃度を測定したところ、血中濃度においては 2 時間後に平均 0.73 μ g/ml と最高濃度に達した。また尿中濃度においては 2-4 時間尿で最高濃度平均 49.2 μ g/ml に達し、12-15 時間尿まで平均 0.42 μ g/ml の濃度が続いたが 15 時間以

Table 13 Antibacterial activity of CS-807 (R-3763) and other antimicrobial agents

Bacteria	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$), 10^6cfu/ml												
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$
<i>S. warneri</i>	CS-807								2					
	CDX								2					
	CXM							1						
	CCL								2					
<i>S. saprophyticus</i>	CS-807								2	1				
	CDX								1					
	CXM						1	1						
	CCL								1					
<i>K. pneumoniae</i>	CS-807				2									
	CDX													
	CXM									2				
	CCL							1	1					
<i>K. oxytoca</i>	CS-807	1												
	CDX													
	CXM								1					
	CCL													
<i>P. mirabilis</i>	CS-807	3	1											
	CDX													
	CXM					1	2	1		1	3			
	CCL							3	1					
<i>C. amalonaticus</i>	CS-807								1					
	CDX													
	CXM										1	1		
	CCL												1	
<i>E. faecalis</i>	CS-807													1
	CDX													1
	CXM													1
	CCL													1

Table 14 Side effect of CS-807

Treatment (No. of cases)	50 mg \times 1 (76)	50 mg \times 2 (69)		100 mg \times 1 (73)	
		Diarrhea	Thirst, Dry feel of nose	Eruption	Itchiness of periproct
Symptom	Gastric discomfort	Diarrhea	Thirst, Dry feel of nose	Eruption	Itchiness of periproct
Period of treatment	7 days	2 days	7 days	5 days	7 days
Appearance day	2 nd day	2 nd day	4 th day	5 th day	2 nd day
Severity	+	#	#	#	+
Relation to CS-807	Difinite	Definite	Probable	Definite	Probable
Treatment	Continue Use of drug for gastrointestinal disorders	Discontinue No special treatment	Continue No special treatment	Discontinue Medication by Dermatologist	Continue No special medication
Prognosis	Improved	Unknown	Improved	Improved	Improved

Table 15 Abnormal laboratory findings of CS-807 (35 cases)

Treatment	Abnormal laboratory finding	Relation to CS-807
50 mg×1	Elevation of GOT (29→ 59) Elevation of GPT (59→ 80) Elevation of triglyceride (79→124)	Probable
50 mg×1	Elevation of Eosino (1→ 10)	Probable

降の尿中濃度はほとんど認められなかった。今回女子急性単純性膀胱炎の治療にあたり、50 mg 1回投与では15時間以降ほとんど尿中濃度が得られないが、1回投与でどの程度効果が認められるか興味のあるところであった。

そこで本剤の投与方法を1日50 mg 朝1回、50 mg 朝夕2回、100 mg 朝1回の3つの投与群に分けて臨床検討を行った。また投与期間は7日間として、著効例に対して7日間休薬し、薬剤の治療効果の一つの指標となり得る再発検討を行った。

3日および7日投与後の臨床効果では各投与群間ではその成績に有意差はなく、50 mg 1回投与群においても総合有効率は3日、7日投与後においてそれぞれ99.1%と100%であり、3日目は全国集計（投与量：50～400 mg/日、総合有効率214/216）とまったく同じ総合有効率であった。なお、いずれの投与群においても著効率において3日目より7日目の方が上昇していた。

また、再発検討においても、いずれの投与群において

も再発例はなく、女子急性単純性膀胱炎に対しては1日50 mg 1回、7日間投与にても十分満足し得る成績が得られた。

また副作用は消化器症状を2.3% (5/218) に認め、全国集計の2.0% (52/2738) と同程度であり、臨床検査値異常も5.7% (2/35) と全国集計の3%弱よりも若干高かったものの、それらの程度は軽度であった。したがってCS-807は女子急性単純性膀胱炎に対し、極めて高い有用性を有することが考えられた。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムII，CS-807，1987，（盛岡）
- 2) 大越正秋，他：UTI 薬効評価基準（第3版）。Chemotherapy 34：408～441，1986
- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改定について。Chemotherapy 29：79～119，1981

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CS-807 IN FEMALE ACUTE UNCOMPLICATED CYSTITIS

TAKAOKI HIROSE, YOSHIAKI KUMAMOTO, SHIGERU SAKAI and NORIKO NISHIJIMA
Department of Urology (Director : Prof. Y. Kumamoto), Sapporo Medical College, Sapporo

EIJI YOKOYAMA and KENJI HAYASHI

Department of Urology, Japan Red Cross Kitami Hospital, Kitami

AKIO HONMA and MASAFUMI MIYAKE

Department of Urology, Japan Red Cross Asahikawa Hospital, Asahikawa

SHINICHI MIYAMOTO, TAKAHIRO TAMIYA and KEIJI TAKATSUKA

Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital, Sunagawa

MASAHARU AOKI and AKIOMI NANBU

Department of Urology, Japan Red Cross Kushiro Hospital, Kushiro

MASAO KADONO and SATORU OKAYAMA

Department of Urology, Otaru Hokusei Hospital, Otaru

SHUJI KATO and HITOSHI TANDA

Department of Urology, Higashi Sapporo Sanjukai Hospital, Sapporo

KINICHI IKAWA

Department of Urology, Sapporo Jieitai Hospital, Sapporo

CHOSHO ENATSU and AKIHIRO IWASAWA

Department of Urology, Tomakomai Oji General Hospital, Tomakomai

HIROSHI MARUTA, NAOTO MIKUMA and TOHRU UJIE

Department of Urology, Muroran Municipal Hospital, Muroran

TAKUMA YOSHIOKA and YASUHIRO YAMAGUCHI

Department of Urology, Kuchan Kosei Hospital, Kuchan

MASATAKA FUJITA and KIYOHITO YAMAZAKI

Department of Urology, Hakodate Goryokaku Hospital, Hakodate

KATSUYUKI MITOBE and AKIRA NISHIO

Department of Urology, Sakata Municipal Hospital, Sakata

KEIJI OGUMA

Department of Microbiology, Sapporo Medical College, Sapporo

We performed basic and clinical studies on CS-807, a new oral cephem antibiotic.

1. Antibacterial activity

The *in vitro* activity of R-3763, the active free acid of CS-807, was measured against Gram-positive and -negative bacteria isolated from urinary tract infections. R-3763 had good antibacterial activities against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, indole-positive *Proteus* spp. and *Citrobacter* spp., and MIC₉₀ values were 6.25, 12.5, 0.39, 0.2, 0.05, 6.25, and 3.13 μg/ml, respectively.

Its MIC range against *Enterobacter* spp. and *S. marcescens* was broad, but it had no antibacterial activity against *P. aeruginosa*, *E. faecalis* and *E. faecium*.

2. Pharmacokinetics

A 50mg dose of CS-807 was administered orally to five healthy volunteers and the concentrations of R-3763 in serum and urine were measured. R-3763 reached a mean maximum serum concentration (0.73 μg/ml) 2h

after administration. The AUC \int^2 was $3.05\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ and $t_{1/2}$ was 1.67h. R-3763 reached a mean maximum urinary concentration ($49.2\mu\text{g}/\text{ml}$) 2~4h after administration.

3. Clinical efficacy

We compared the clinical efficacy of three doses of CS-807, $50\text{mg} \times 1/\text{day}$ (group I), $50\text{mg} \times 2/\text{day}$ (group II) and $100\text{mg} \times 1/\text{day}$ (group III) in acute uncomplicated cystitis. The 113 cases were composed of typical urinary infections, with pain on micturition, pyuria and bacteriuria, in accordance with the criteria of the Japanese UTI Committee.

Overall clinical efficacy rates evaluated on the third day were: 100%(39/39) in group I, 100%(35/35) in group II and 97.1%(34/35) in group III. Rates evaluated on the seventh day were 100% in all three groups: 34/34 in group I, 25/25 in group II and 26/26 in group III.

Recurrence of infection was examined in 40 cases, but found in none, (0/14 in group I, 0/13 in group II and 0/13 in group III).

The differences in efficacy and recurrence among the groups were not statistically significant.

4. Side-effects

Adverse reactions were observed in five cases, 2.3%(5/218), and abnormal laboratory findings in two, 5.7%(2/35).