

CS-807の尿路感染症に対する臨床的検討

鈴木恵三・堀場優樹

平塚市民病院泌尿器科

名出頼男・篠田正幸・柳岡正範・高梨勝男

藤田学園保健衛生大学医学部泌尿器科

新しい経口用セフェム系抗生物質 CS-807について以下の知見を得た。

1) ヒト前立腺液への移行：1例の慢性前立腺炎患者に本剤を200mg, 400mg投与し、1時間後に前立腺液内濃度を測定したが、いずれも限界値(0.078 μ g/ml)以下であった。

2) 臨床成績：CS-807を40例の症例(UTI39例, 淋疾1例)に投与した。1日投与量と投与期間は、急性単純性UTI(AU-UTI)は主として100~200mg(分2)を3日間, 慢性複雑性UTI(CC-UTI)では主に200~400mg(分2)を5日間, 淋疾では600mg(分3)7日間であった。臨床効果はUTI薬効評価基準で評価し得たAU-UTIでは11例中10例, 90.9%の有効率(著効6例, 有効4例)であった。

CC-UTIでは18例中14例, 77.8%(著効8例, 有効6例)の有効率を得た。淋疾の1例は著効をみた。細菌学的効果ではAU-UTIから分離した12株(主たる菌種は *E. coli*)が全て除菌された。CC-UTIからは22株が分離され, 18株(81.8%)が除菌された。このうち *E. coli* に対するMICは0.20~1.56 μ g/mlで, CS-807に強い感受性を示した。

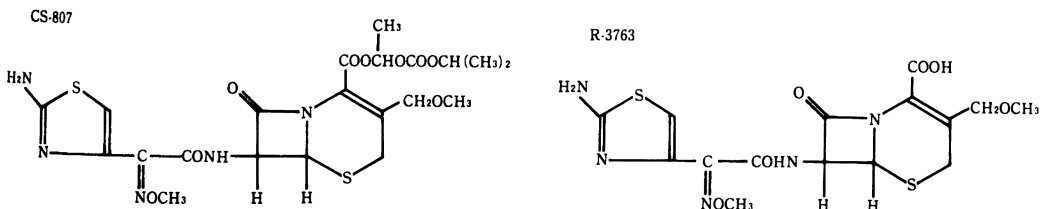
3) 安全性：自覚的副作用として1例に軽い下痢を認めたが, 治療に支障なく, 投与終了後2日以内に正常に復した(発生頻度, 2.5%)。臨床検査値ではGOT, GPT上昇1例(被検23例中1例)と好酸球増加1例(被検14例中1例)を認めたが, いずれも軽度上昇であり, 臨床的には問題とならなかった。

4) 結語：CS-807は, 既存の経口用セフェム系剤と比べて, 特に *E. coli* を主とするGNRに抗菌活性が著しく強いことが認められ, これを反映して比較的軽症の複雑性UTIと淋疾に対して, 高い有効率を得た。安全性についても, 同系剤と比べて, 特に問題となることがなく, 内服用のセフェム系抗生物質として有用性が高いと考えられた。

近年, 三共㈱で開発された新しい経口用セファロスポリン剤CS-807(Fig. 1)を尿路感染症の治療に供用し, その有効性と安全性について検討を行ったので報告する。CS-807は経口投与により腸管壁のエステラーゼに

よって加水分解され, 血中に活性なR-3763(Fig. 1)として存在する。これはグラム陽性, 陰性菌に広範囲なスペクトラムをもち, 特に既存の経口用セファロスポリン剤の抗菌活性が及ばない *Enterobacter* spp., indole posi-

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



tive *Proteus* spp., *Serratia* spp., 等の菌種にも強い抗菌活性を示すことが特徴としてあげられている。

I. 材料と方法

1. ヒト前立腺液 (prostatic fluid, PF) への移行: CS-807 を 1 例の慢性前立腺炎患者に 200mg と 400mg を経口投与し, 1 時間後の PF 内濃度を血中濃度と共に測定した。測定方法は検定菌として *M.morganii* IFO 3848 を用いた薄層ディスク法によった。

2. 臨床: 総症例数は 40 例である。対象疾患と年齢構成との関連を示したものが Table 1 である。その内容は尿路系に基礎疾患を持たない急性単純性 UTI (acute uncomplicated UTI, AU-UTI) が 14 例, 基礎疾患を有する慢性複雑性 UTI (chronic complicated UTI, CC-UTI) が 25 例である。この他に急性淋菌性尿道炎 (G.C.U.) が 1 例である。性別構成比は男性 9 例と女性 31 例で男 1 対女 3.3 であった。年齢構成は 17

Table 1 Patients treatment with CS-807

Diagnosis*	Sex	No. of case	Age (y)						
			17-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-84
A.U.C.	F	13	5	3	2	2	1		
A.U.P.	F	1		1					
C.C.C.	M	8		1	2		1	1	3
	F	9	1			2	2	3	1
C.C.P.	F	8	1	2	2	1	2		
G.C.U.	M	1	1						
Total	M	9	1	1	2		1	1	3
	F	31	7	6	4	5	5	3	1

* A.U.C.: acute uncomplicated cystitis
 A.U.P.: acute uncomplicated pyelonephritis
 C.C.C.: chronic complicated cystitis
 C.C.P.: chronic complicated pyelonephritis
 G.C.U.: gonococcal urethritis

Table 2 Administration method

Diagnosis*	No. of case	Method (mg × times/day)					Duration (days)
		50×2	100×2	200×2	200×3	100×2→200×2	
A.U.C.	13	3	10				3~14
A.U.P.	1		1				4
C.C.C.	17		8	8	1		5~35
C.C.P.	8		1	6		1	5~22
G.C.U.	1				1		7
Total	40	3	20	14	2	1	3~35

* A.U.C.: acute uncomplicated cystitis
 A.U.P.: acute uncomplicated pyelonephritis
 C.C.C.: chronic complicated cystitis
 C.C.P.: chronic complicated pyelonephritis
 G.C.U.: gonococcal urethritis

歳~84歳までにはほぼ均等に分布していた。このうち65歳以上の高齢者は13例で全体の32.5%を占めた。1日投与量, 投与期間は Table 2 に示した。AU-UTI では14例中3例が1日50mg × 2, 11例が100mg × 2であった。CC-UTI では25例中9例が100mg × 2, 14例が200mg × 2, 1例が200mg × 3, 1例が100mg × 2 から200mg × 2 に変更したものであった。投与期間は前者では3~14日(主として3日), 後者では5~35日(主として5日)であった。G.C.U.の1例では200mg × 3を7日間投与した。臨床効果判定は全例で主治医判定を行い, このうち UTI 薬効評価基準(以下 UTI 基準)に合致する例はこれに基づく判定を行った。

安全性の評価は自覚的副作用と臨床検査値との検討を併せて行った。臨床検査値は末梢血, 肝・腎機能検査について, 慢性症の症例を主体にして29例で測定を行った。

II. 成績

1. PF への濃度移行: PF へは200mg, 400mg, いずれを投与した時も1時間後では測定限界以下(0.078

Table 3 Clinical summary of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis treated with CS-807

Case no.	Name Age(y) Sex	Diagnosis*	Treatment		Day of observation	Symptom	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side-effect
			Dose (mg×times /days)	Duration (days) Total dose (g)				Species	Count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.	
1	S.H. 48 F	A.U.C.	50×2	7	0	#	#	<i>E.coli</i>	10 ⁷	≤ 0.05	Excellent	Excellent	-
					3	-	-	(-)					
				0.7	7	-	-	(-)					
2	A.N. 68 F	A.U.C.	100×2	3	0	#	#	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.20	Moderate	Good	-
				0.6	3	-	±	<i>S.haemolyticus</i>	10 ³	6.25			
3	K.F. 29 F	A.U.C.	50×2	7	0	#	#	<i>E.coli</i> <i>Candida</i>	10 ⁶ 10 ³	0.20	/	Excellent	-
					3	+	-	<i>S.hominis</i>	10 ³	100			
				0.7	7	-	-	<i>S.hominis</i>	10 ⁴	100			
4	K.K. 20 F	A.U.C.	50×2	5	0	#	#	<i>E.coli</i>	10 ⁷	6.25	Moderate	Excellent	-
					3	-	-	<i>E.faecalis</i>	10 ³	50			
				0.5	5	-	-	(-)					
5	Y.T. 23 F	A.U.C.	100×2	3	0	#	#	<i>S.saprophyticus</i>	10 ⁷	6.25	Moderate	Excellent	-
				0.6	3	-	-	<i>Candida</i>	10 ⁴				
6	T.O. 35 F	A.U.C.	100×2	3	0	#	#	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.20	Moderate	Excellent	-
				0.6	3	-	-	<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁵	> 100			
7	Y.O. 37 F	A.U.C.	100×2	3	0	#	#	<i>E.coli</i>	10 ⁵	≤ 0.05	Excellent	Excellent	-
				0.6	3	-	-	(-)					
8	N.O. 42 F	A.U.C.	100×2	3	0	#	#	<i>E.coli</i>	10 ⁵	0.20	Excellent	Excellent	-
				0.6	3	-	-	<i>E.faecalis</i>	10				
9	H.K. 38 F	A.U.C.	100×2	3	0	#	#	<i>E.coli</i> <i>P.mirabilis</i>	10 ⁶	0.20 ≤ 0.05	Excellent	Good	Diarrhea
				0.6	3	-	-	<i>E.faecalis</i>	10 ²				
10	K.H. 28 F	A.U.C.	100×2	3	0	+	#	<i>E.coli</i>	10 ⁶		Poor	Fair	-
				0.6	4	+	#	(-)					
11	K.M. 20 F	A.U.C.	100×2	3	0	#	#	GNR	< 10 ³		/	Excellent	-
				0.6	3	-	-	(-)					
12	S.M. 52 F	A.U.C.	100×2	14	0	+	#	<i>S.aureus</i> <i>E.coli</i>	10 ⁵ 10 ⁶		Excellent	Excellent	-
					4	-	-	(-)					
				2.8	14	-	-	(-)					
13	T.N. 55 F	A.U.C.	100×2	7	0	#	#	<i>E.coli</i>	10 ⁶		/	Excellent	-
				1.4	7	-	-	(-)					
14	E.A. 30 F	A.U.P.	100×2	4	0	+**	#	<i>S.saprophyticus</i>	10 ⁷	6.25	Excellent	Excellent	-
					2	-	±	(-)					
				0.9	4	-	-	(-)					

*) A.U.C.: acute uncomplicated cystitis

**) Fever

A.U.P.: acute uncomplicated pyelonephritis

Table 4 Overall clinical efficacy of CS-807 in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	6								1	7 (63.6%)
	Decreased (Replaced)	3	1								4 (36.4%)
	Unchanged										
Effect on pain on micturition		10 (90.9%)			(%)			1 (9.1%)			Patient total 11
Effect on pyuria		10 (90.9%)			(%)			1 (9.1%)			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> Excellent					6 (54.5%)			Overall efficacy rate 10/11 (90.9%)			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> Moderate					4 (36.4%)						
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px; display: inline-block;"></div> Poor					1						

μg/ml以下)の濃度であった。なお血中濃度は200mg投与時に0.59μg/ml, 400mg投与時に6.61μg/mlであった。

2. 臨床: AU-UTIに対する臨床成績の一覧は Table 3 に示した。UTI 基準に合致した11例の総合成績は Table 4 である。

総合有効率は11例中10例が有効(著効6例, 有効4例, 著効率54.5%)で有効率90.9%であった。膿尿に対する効果と症状に対する効果はいずれも11例中10例, 90.9%の有効率であった。

Table 5 は細菌学的効果, Table 6 は投与後出現菌をそれぞれ示したものである。治療前では *E. coli* 9株を始めとする4菌種12株が検出された。治療後これらは全て除菌され, 除菌率100%を得た。投与後出現菌は *E. faecalis* 3株をはじめとする4菌種6株が認められた。

Table 7 は CC-UTI 25例に対する臨床成績の一覧を示したものである。これらの症例のうち UTI 基準に合致した18例の総合有効率をまとめたものが Table 8 である。18例中14例, 77.8%の有効率を得た。その内訳は著効8例, 44.4%, 有効6例, 33.3%, 無効4例 22.2%であった。

病態疾患別効果 (Table 9) では単独菌感染症16例中13例, 81.3%の有効率であった。これに対して複数菌感染症2例では1例が有効で50%の有効率であった。

細菌学的効果 (Table 10) は8菌種, 22株が治療前に検出された。治療後除菌し得たものは18株, 81.8%であった。主な菌種についてみると *E. coli* 11株中10株,

Table 5 Bacteriological response to CS-807 in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1(100)	
<i>S. saprophyticus</i>	1	1(100)	
<i>E. coli</i>	9	9(100)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1(100)	
Total	12	12(100)	

* Regardless of bacterial count

Table 6 Strains appearing after CS-807 treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains
<i>S. haemolyticus</i>	1
<i>E. faecalis</i>	3
<i>P. aeruginosa</i>	1
<i>Candida</i>	1
Total	6

90.9%, *P. mirabilis* 3株中3株, 100%, *E. faecalis* 3株中2株, 66.7%の除菌率であった。投与後出現菌 (Table 11) は8菌種11株であった。主なものは *E. faecalis* 3株, *S. epidermidis* 2株などの GPC が主体であった。

Table 7 Clinical summary of chronic complicated UTI treated with CS-807

Case no.	Name Age(y) Sex	Diagnosis*		UTI group	Treatment		Day of obser- vation	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Remarks
		Underlying disease*	Dose (mg×times/day)		Duration(days) Total dose(g)	Species			Count (/ml)	MIC (μ g/ml) 10 ⁶	UTI	Dr.		
15	K.S. 30 M	C.C.C.	100×2	G-4	5	0	+	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	-	
		N.B.			1.0	6	-	<i>S. haemolyticus</i>	<10 ³	>100				
16	B.T. 80 M	C.C.C.	100×2	G-4	5	0	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	≤0.05	Excellent	Excellent	-	
		B.P.H.			1.0	5	-	(-)						
17	K.K. 76 F	C.C.C.	100×2	G-4	5	0	##	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	>100	Poor	Good	-	
		N.B.			1.0	6	-	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	>100				
18	T.N. 82 M	C.C.C.	100×2	G-4	5	0	##	<i>P. mirabilis</i>	≤10 ³	≤0.05	Poor	Poor	-	
		Urethral stricture			1.0	5	##	<i>P. aeruginosa</i>		10 ⁶				>100
19	K.S. 66 F	C.C.C.	100×2	G-4	5	0	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Moderate	Good	-	
		Urethral stricture			1.0	5	-	<i>S. hominis</i>	10 ⁵	≤0.05				
20	F.T. 60 F	C.C.C.	100×2	G-6	5	0	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	>100	Poor	Good	-	
		N.B.			1.0	5	-	<i>P. aeruginosa</i>		10 ⁷				>100
21	H.O. 69 M	C.C.C.	200×2	G-4	8	0	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Moderate	Excellent	-	
		Urethral stricture			5	-	<i>E. faecalis</i>	10 ³						
					3.2	8	-	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴					
22	I.T. 77 F	C.C.C.	200×2	G-4	5	0	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	-	
		Urethral stricture			2.0	5	-	(-)						
23	K.K. 70 F	C.C.C.	100×2	G-4	7	0	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Moderate	Good	-	
		N.B.			1.4	7	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶					
24	S.N. 84 F	C.C.C.	100×2	G-4	7	0	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.10	Poor	Poor	-	
		N.B.			1.4	7	##	CDC group IVC-2 <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁵	50 12.5				
25	K.M. 31 F	C.C.P.	100×2	G-6	5	0	±	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵		Excellent	Good	-	
		Contracted kidney			1.0	5	-	<i>E. coli</i>						
26	Y.Y. 49 F	C.C.P.	100×2 ↓ 200×2	G-1	0	+	+	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁶	>100	Poor	Poor	[GOT↑ GPT↑]	
					5	##	+	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁶	>100				
		6.4			11	+	+	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁶	>100				
					17	##	+	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁶	>100				
					22	+	+	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁶	>100				
27	O.F. 57 F	C.C.P.	200×2	G-3	5	0	+	<i>S. capitis</i>	<10 ³		Good	-		
		Renal stone			2.0	6	+	<i>S. hominis</i>						
28	F.H. 65 F	C.C.P.	200×2	G-3	5	0	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	-	
		Polycystic kidney			2.0	5	-	<i>S. epidermidis</i>	10 ²					
29	T.W. 44 F	C.C.P.	200×2	G-3	14	0	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	Moderate	Excellent	-	
		Contracted kidney			5.6	14	-	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴					

*C.C.C. : chronic complicated cystitis

B.P.H. : benign prostatic hyperplasia

N.B. : neurogenic bladder

C.C.P. : chronic complicated pyelonephritis

Table 7 Clinical summary of chronic complicated UTI treated with CS-807

Case no.	Name Age (y) Sex	Diagnosis* Underlying disease*	UTI group	Treatment		Day of observation	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Remarks
				Dose (mg × times/day)	Duration (days) Total dose (g)			Species	Count (/ml)	MIC (μ g/ml) 10^6	UTI	Dr.	
30	U.F. 20 F	C.C.P.	G-3	200 × 2	14	0	+	<i>E.coli</i>	10 ⁶	0.20	Excellent	Excellent	Eosino †
		V.U.R.			5	5	-	(-)					
					14	5.6	-	(-)					
31	M.T. 36 F	C.C.P.		200 × 2	7	0	+	<i>E.faecalis</i> <i>E.coli</i>	10 ³	>100 0.20	/	Poor	-
		Renal stone			5	5	-	<i>E.coli</i>	10 ⁷	≤0.05			
					7	2.8	-	(-)					
32	M.I. 69 F	C.C.P.	G-3	200 × 2	5	0	+	<i>P.mirabilis</i>	10 ⁶		Moderate	Good	-
		Renal stone			2.0	5	+	(-)					
33	F.T. 42 M	C.C.C.		200 × 2	35	0	+	<i>S.rubidaea</i>	10 ⁶		/	Good	-
		N.B.			7	7	±	<i>K.pneumoniae</i>	10 ⁷	0.78			
					14	21	-	(-)					
34	Y.K. 17 F	C.C.C.	G-4	200 × 2	14	0	+	<i>E.coli</i>	10 ⁷	1.56	Moderate	Excellent	-
		N.B.			5	5	-	<i>E.coli</i>	<10 ³	3.13			
					14	5.6	-	<i>S.haemolyticus</i>	10 ²	>100			
35	K.A. 48 M	C.C.C.	G-4	200 × 2	28	0	+	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Good	-
		B.P.H.			5	5	-	(-)					
					14	11.2	-	(-)					
36	K.H. 53 F	C.C.C.		200 × 2	21	0	+	<i>E.coli</i>	10 ⁵	0.39	/	Poor	-
		N.B.			14	14	-	<i>E.faecalis</i>	10 ⁵	>100			
					8.4	21	-	(-)					
37	K.K. 74 M	C.C.C.		200 × 2	14	0	+	<i>E.coli</i>	10 ⁷	1.56	/	Good	-
		Prostatic cancer			5.6	14	-	<i>E.faecalis</i>	10 ³				
38	S.K. 58 F	C.C.C.		200 × 3	14	0	-	<i>K.pneumoniae</i>	10 ⁶		/	Good	-
		Bladder tumor			7	7	-	(-)					
					8.4	14	-	<i>E.faecium</i>	<10 ³				
39	H.K. 81 M	C.C.C.	G-4	200 × 2	14	0	+	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	-
		B.P.H.			5.6	5	-	<i>E.faecium</i>	10 ³	>100			

*C.C.C. : chronic complicated cystitis

V.U.R. : vesico-ureteral reflux

C.C.P. : chronic complicated pyelonephritis

N.B. : neurogenic bladder

B.P.H. : benign prostatic hypertrophy

Table 8 Overall clinical efficacy of CS-807 in complicated UTI




Bacteriuria	Pyuria		Unchanged	Effect on bacteriuria
	Cleared	Decreased		
Eliminated	8		1	9 (50.0%)
Decreased	1			1 (5.6%)
Replaced	3	1	1	5 (27.8%)
Unchanged	2		1	3 (16.7%)
Effect on pyuria	14 (77.8%)	1 (5.6%)	3 (16.7%)	Patient total 18
 Excellent	8 (44.4%)		Overall efficacy rate 14/18 (77.8%)	
 Moderate	6 (33.3%)			
 Poor	4 (22.2%)			

Table 9 Overall clinical efficacy of CS-807 classified by the type of infection

Group		No. of patients (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (5.6)			1	0.0
	2nd group (Post-prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	4 (22.2)	2	2		100.0
	4th group (Lower UTI)	11 (61.1)	5	4	2	81.8
	Sub-total	16 (88.9)	7	6	3	81.3
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)	2 (11.1)	1		1	50.0
	Sub-total	2 (11.1)	1		1	50.0
Total		18(100.0)	8	6	4	77.8

Table 10 Bacteriological response to CS-807 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. faecalis</i>	3	2 (66.7)	1
<i>E. coli</i>	11	10 (90.9)	1
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100.0)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100.0)	
<i>P. mirabilis</i>	3	3 (100.0)	
<i>M. morgani</i>	1	1 (100.0)	
<i>S. liquefaciens</i>	1	(0.0)	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	(0.0)	1
Total	22	18 (81.8)	4

Table 11 Strains appearing after CS-807 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	2
<i>E. faecalis</i>	3
<i>E. faecium</i>	1
<i>S. haemolyticus</i>	1
<i>S. hominis</i>	1
<i>Staphylococcus</i> sp.	1
<i>M. morgani</i>	1
<i>Candida</i>	1
Total	11

* Regardless of bacterial count

Table 12 Relation between MIC and bacteriological response in CS-807 treatment (AU-UTI)

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size: 10^6 cells/ml)												Not done	Total
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$		
<i>S. aureus</i>													1/1	1/1
<i>E. coli</i>	2/2		5/5					1/1					3/3	11/11
<i>S. saprophyticus</i>								2/2						2/2
<i>P. mirabilis</i>	1/1													1/1
GNR													1/1	1/1
Total	3/3		5/5					3/3					5/5	16/16

Table 13 Relation between MIC and bacteriological response in CS-807 treatment (complicated UTI)

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size: 10^6 cells/ml)												Not done	Total
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$		
<i>E. faecalis</i>												1/2	1/1	2/3
<i>E. coli</i>			4/4	3/3		0/1							3/3	10/11
<i>K. oxytoca</i>			1/1											1/1
<i>K. pneumoniae</i>		1/1												1/1
<i>P. mirabilis</i>	2/2												1/1	3/3
<i>M. morgani</i>													1/1	1/1
<i>S. liquefaciens</i>												0/1		0/1
<i>P. aeruginosa</i>												0/1		0/1
Total	2/2	1/1	5/5	3/3		0/1						1/4	6/6	18/22 (81.8%)

Table 12, 13は MIC と細菌学的効果のみたものである。このうち A.U.C. の *E. coli* についてみると、被検 8 株中 8 株はいずれも除菌され、その MIC は 0.20 μ g/ml にピークがあった。8 株中 2 株は $\leq 0.05\mu$ g/ml であった。1 例の淋疾に対する成績 (Table 14) は、1 日 600mg 投与で 2 日後と 7 日目の効果判定で著効と認められた。

以上 40 症例に対する主治医による臨床効果判定を行ったものは Table 15 である。総合的に 85% の有効率を得た。

III. 安 全 性

本剤の治療前後に行った血液一般検査と血液生化学検査 (肝・腎) では、本剤に起因すると思われる異常値は GOT, GPT 上昇 1 例 (症例 26) と好酸球増加例 1 例 (症例 30) を認めたが、いずれも軽度上昇で臨床的には問題とならなかった (Table 16, 17)。自覚的副作用は 1 例に軽い下痢 (症例 9) を認めたが、特に処置せずに投与継

続可能であった。この症例以外には本剤によると思われる副作用を認めなかった (Table 18)。

IV. 考 察

CS-807 の EPS への移行は 1 例ではあるが、200mg, 400mg 投与 1 時間後に測定した結果、いずれも測定限界値以下であった。更に検討の余地があるが、一般にセフェム系抗生物質は EPS への移行が低く、同系の注射剤で 1~2 g 投与しても血中濃度の数% であるから、投与量の少ない本剤で濃度が測定出来なかったのは当然の結果かもしれない。

臨床的に AU-UTI において、UTI 基準で 11 例中 10 例、90.9% の有効率を得た。1 日投与量が 100~200 mg と少なく、こうした対象に高い有効率を得た背景には、本剤が *E. coli* をはじめとする起炎菌に強い抗菌活性を示すことと、充分な尿中排泄を裏付ける証左である。CC-UTI には 1 日 200~400mg を 5~6 日間投与で 18 例中 14 例、77.8% の有効率であった。通常こうした基

Table 14 Clinical efficacy on GCU

Case no.	Name Age (y), Sex	Treatment		Day of observation	WBC	Organism	Clinical effect	Side-effect
		Dose (mg \times times/day)	Duration (days)					
			Total dose (g)					
40	K.O. 26 M	200 \times 3	7	0	#	<i>N. gonorrhoeae</i> (#)	Excellent	-
			4.2	2	-	(-)		
				7	-	(-)		

Table 15 Clinical evaluation of CS-807 by doctor

Diagnosis*	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Moderate	Fair	Poor	
A.U.C.	13	10	2	1		92.3
A.U.P.	1	1				100.0
C.C.C.	17	6	8		3	82.4
C.C.P.	8	3	3		2	75.0
G.C.U.	1	1				100.0
Total	40	21	13	1	5	85.0

* A.U.C.: acute uncomplicated cystitis
 A.U.P.: acute uncomplicated pyelonephritis
 C.C.C.: chronic complicated cystitis
 C.C.P.: chronic complicated pyelonephritis
 G.C.U.: gonococcal urethritis

Table 16 Clinical laboratory findings

Case no.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Differential count of WBC						GOT (IU)		GPT (IU)		AI-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)				
	B	A	B	A	B	A	B	A	Baso (%)	Eosino (%)		Neutro (%)		Lympho (%)		Mono (%)		B	A	B	A	B	A	B	A		
1	417	419	12.9	13.3	38.6	39.2	6200	6200										14	17	8	9	5.4	5.4	19	21	0.6	0.6
2	429		13.4		40.0		5100		0	2		47	43		8		23				7.8		22		0.6		
12	397	388	12.4	12.0	36.3	37.7	4000	5000	0	3	3	60	32	45	5	2	13	11	8	9	32*	36*	12	12	0.8	0.7	
14	428	402	13.1	12.1	38.8	35.8	11000	5100									14	12	7	9	4.8	4.4	11	13	0.7	0.7	
15	479	491	14.4	14.9	42.9	43.9	6600	5500	1	1	1	52	45	28	1	1	13	15	12	13	4.8	4.7	11	9	1.0	0.9	
16	476	485	15.4	15.8	45.3	46.5	5400	3900	0	2	0	66	25	28	7	9	19	19	12	15	4.9	5.1	16	16	1.2	1.2	
17	424	414	12.9	12.3	38.4	36.7	4200	4200									19	19	14	6	6.6	5.8	14	11	0.6	0.6	
18	460	452	14.4	14.1	43.0	42.0	6700	5000	0	2	1	82	10	18	7	5	15	15	9	10	10.8	11.2	14	13	1.0	0.8	
19	443	435	13.4	13.4	40.4	39.7	6500	5100			2	44		49			4	15	16	8	9	9.8	9.3	13	15	0.8	0.8
21	476		14.1		41.7		5300		3	0		60		32		5	21				6.4		13		1.0		
22	463	465	13.7	13.6	41.7	42.2	7900	6600	1	2	2	63	30	33	4	10	20	18	13	10	8.6	7.9	21	18	0.9	0.8	
23	422	411	13.0	12.7	38.8	37.9	6300	6200	3	0	14	53	27	30	3	4	19	22	13	20	7.5	7.4	17	17	0.9	1.0	
24	462	420	13.0	12.0	39.0	36.0	9400	6100	2	2	1	63	49	28	6	7	14	19	6	7	7.8	6.0	14	10	0.8	0.7	
25	502	461	14.2	13.3	41.9	39.5	6900	5600									14	16	16	20	4.1	5.0	13	8	0.7	0.7	
26	370	378	11.6	11.9	34.6	35.6	5700	5600	2	6		49	39		4		90	123	84	165	13.6	13.9	24	28	1.6	1.6	

(*IU/l)

Table 16 Clinical laboratory findings

Case no.	RBC ($\times 10^4/mm^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm ³)		Differential count of WBC						GOT (IU)		GPT (IU)		ALP (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	Baso (%)	Eosino (%)	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
27	336		12.6		38.1		4100											9		12.9		11		0.8
28	415	426	11.6	12.0	36.3	37.1	4000	5100	1	0	68	74	26	19	5	6	39	47	51	8.8	21	21	21	1.0
29	433	413	12.3	11.8	36.8	35.0	8000	4800	0	0	79	72	12	20	9	5	15	9	6	5.1	5.8	8	9	0.8
30	419	415	12.7	12.0	36.7	35.7	6700	4800	0	0	71	54	23	32	6	4	8	10	8	4.5	4.4	12	14	0.8
31	478	476	14.1	14.9	41.9	42.2	4900	5100	0	0	72		21		7		17	14	10	6.0	5.5	11	14	0.8
32	425	403	12.8	12.1	39.1	36.4	9400	4500	0	0	83		16		1		15	28	37	10.1	10.0	20	16	0.8
33	401		11.8		36.6		6500		2	2	66		27	3			10		13		55		28	3.4
34	480	449	13.1	12.7	39.9	36.4	6600	7400	0	3	55	61	40	32	1	2	13	16	7	67*	53*	21	24	1.2
35	472	464	15.1	15.4	44.8	44.5	12500	11500	0	1	54		36		9		7	8	9	54*	59*			
36	329	335	10.1	9.8	30.8	30.9	3500	2300	0	1	52	31	44	66	3	2	15		7		40*		8	0.5
37	421	410	12.9	12.1	37.1	36.1	5000	5600	1	1	65	53	29	40	4	6	8	9	12	43*	45*	21	18	1.1
38	419	417	12.1	12.2	37.6	36.5	5800	6800	1	1	39	43	54	49	5	7	17	22	17	37*	43*	22	28	0.8
39	404	383	12.2	12.1	35.6	34.0	8500	10600	0	1	78		19		2		13	22	10	57*	46*	28	22	1.2
40	507		15.9		48.6		8700										14		10	6.5		16		0.8

* (IU 1)

Table 17 Abnormal laboratory findings after treatment

Case no.	Total dose (g)	Item	Relation to the drug
26	6.6	GOT 90 (IU)→123 (IU) GPT 84 (IU)→165 (IU)	Probable
30	5.6	Eosino 0 (%)→10 (%)	Possible
Rate of occurrence (no. of cases/no. of examined)			2/29(6.9%)

Table 18 Incidence of side-effects

Case no.	Type of side-effect	Severity of symptoms	Relation to the drug
9	Diarrhea	+	Definite
Total no. of cases with side-effects			1/39(2.6%)
Total no. of cases evaluated			

礎疾患をもつ UTI には、GNB に対して強い抗菌活性を示す抗菌剤でも、対象の選択は極めて重要である。

本剤は経口剤であるから中等症以下の基礎疾患に基づく UTI や、カテーテルのない軽症例の UTI に投与すべきである。この意味からすると 1 例のカテーテル例を含むものの、今回の対象はおよそ妥当であり、この選択

が 77.8% という優れた有効率に結びついたものといえる。特に分離菌 22 株のうち 11 株は本剤が強い抗菌活性を示す *E. coli* であり、この他に *Klebsiella* spp. (*K. oxytoca* と *K. pneumoniae*) が 2 株、*P. mirabilis* 3 株、*M. Morganii* 1 株等の GNB に対し、本剤が強い抗菌活性を示すことから、*in vitro* での成績が直接臨床に反映したものと思われる。*E. faecalis* に対して 3 株中 2 株の除菌をみたが、MIC からみて薬効によるものか、自然に消失したものかは定かでない。これは投与後出現菌の成績をみれば明らかのように、この中に *E. faecalis* をはじめとする GPC が多く検出されている。本剤はこうした菌種に対しては、抗菌活性が劣ることを示している。淋疾 1 例には 600mg 投与 7 日間で著効であった。本剤は淋疾に有効と思われるが更に症例を増す必要がある。

安全性については、他の類縁剤と比較して特に問題となる点はなかった。1 例に AU-UTI で下痢(症例 9)をみたが、投与継続可能であった。抗菌活性の強い抗菌剤は腸管フローラに与える影響が大なので、発現頻度が少ないとはいえ消化器系への副作用は留意する必要があるものと思われた。CS-807 は、現存する経口用セフェム剤に比べて約 1/10~1/5 の投与量で、UTI に対して、これらを凌ぐ有効率を示す有用性の高い抗菌剤であると考えられた。

CS-807, A NEW ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC, IN UROGENITAL INFECTIONS

KEIZO SUZUKI and MASAKI HORIBA

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital, Hiratsuka

YORIO NAIDE, MASAYUKI SHINODA, MASANORI YANAOKA and KATSUO TAKANASHI

Department of Urology, School of Medicine, Fujita-Gakuen University, Toyoake

The following findings were obtained on CS-807, a new oral cephem antibiotic.

1) Diffusion into prostatic fluid :

After oral administration of 200 or 400mg, the drug concentration in prostatic fluid was below assayable concentration ($>0.078\mu\text{g/ml}$).

2) Clinical results :

CS-807 was administered to 39 patients with UTI and 1 patient with gonococcal urethritis.

(i) Acute uncomplicated cystitis :

Most patients received the drug at a daily dose of 100 or 200mg in two divided doses for 3 days. Ten patients out of 11 responded well (excellent 6, moderate 4) and the efficacy rate was 90.9%, according to the criteria of the Japanese UTI Committee.

(ii) Chronic complicated urinary tract infection :

Most patients received a daily dose of 200 or 400mg in two divided doses for 5 days; 77.8% of the 18 patients responded well (excellent 8, moderate 6) according to the criteria of the Japanese UTI Committee.

(iii) Gonococcal urethritis :

Clinical effect was excellent in 1 patient receiving the drug at a daily dose of 600mg in three divided doses for 7 days.

3) Safety :

As subjective symptoms, soft stool was observed in one case (incidence 2.5%); however, it was mild and disappeared without treatment two days after completion of the therapy.

In the laboratory tests (peripheral blood tests, liver and renal function), there were two abnormal findings attributable to the drug (elevation of GOT and GPT in 1 and eosinophilia in 1) but these abnormal values were transient.

4) Overall evaluation :

We consider CS-807 to be a drug with high clinical efficacy against uncomplicated cystitis, mild chronic complicated urinary infections and gonococcal urethritis.

Its adverse effect profile is comparable to those of existing cephem antibiotics on the market, and no problem is anticipated in its safety.