

CS-807の臨床使用経験—尿路感染症に対する 効果及び薬剤の前立腺移行に関する検討

西村一男・羽瀧友則・西尾恭規・飛田収一

岡田裕作・岡田謙一郎・吉田 修

京都大学医学部泌尿器科学教室

新しい経口セファロsporin系抗生物質であるCS-807を、難治性複雑性尿路感染症11例の治療に用いた。結果はUTI判定基準では有効率50% (5/10)、主治医判定では73% (8/11) とほぼ満足のいく結果であった。

慢性前立腺炎の患者3例にCS-807を投与し、前立腺液内濃度または精液の初期分画内濃度を測定した。結果は、投与1週後で、前立腺液内濃度1.60 μ g/ml、精液の初期分画内濃度1.29, 1.09 μ g/mlと良好な移行を示し、臨床効果も有効であった。

尚投与2週後も濃度の変化は余りなく薬剤の前立腺への蓄積効果は無い様に思われた。前立腺被膜下摘除術を施行した4症例に術前CS-807投与を行い、組織内濃度を測定した。薬剤の最終服用後13-18時間後の測定で、平均0.34 μ g/gであり、やはり組織内への移行は良好であると思われた。

前立腺炎の的確な治療薬の乏しい現状から、CS-807は有効な薬剤となりうる事が予想された。

R-3763は、グラム陽性、陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し、 β -ラクタマーゼにも安定で、これまでの経口セファロsporin系薬剤が強い抗菌力を示さなかった *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* 属等にも強い抗菌力を示す。

CS-807は、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ることにより、経口吸収性を高めた薬剤である。従って、CS-807を経口投与したとき、腸管にて吸収される際腸管のエステラーゼにより加水分解され、活性なR-3763として循環血中に存在する。

こうした *in vitro* での成績を基に、今回複雑性尿路感染症の治療に使用し、その効果と安全性について検討すると共に、同薬剤の前立腺液及び前立腺組織内濃度を測定し前立腺炎治療薬剤としての可能性を検討した。

1. 対象及び方法

1. 臨床

昭和61年6月から62年3月までの間に京都大学医学部泌尿器科を受診し、CS-807の使用に同意のえられた複雑性尿路感染症11例を対象とした (Table 1)。

投与方法は、9例に1日200mg, 2例に400mg, いずれも朝夕2回に分服, 4~5日間 (症例4は4日間) 投

与した。効果判定は、UTI薬効評価基準を満たすもの10例についてはこの規定に従い、これとは別に主治医判定も行った。

2. 前立腺液への移行

既投与薬剤の wash out 後、慢性前立腺炎の患者3例に対し投与を行った (Table 2)。CS-807は、1日400mgを朝夕2回にわけ服用、2週間投与した。前立腺液の採取は、投与前、投与1週目、2週目に施行し、前立腺マッサージにより採取した1例 (Table 2, 症例1)、マッサージ後の精液の初期分画で代用したもの2例 (症例2, 3) である。最終服用時より採取迄の時間は2-3時間である。薬剤濃度の測定は、*Providencia rettgeri* を検定菌とした disc 法による bioassay によった。

3. 前立腺組織内への移行

同意の得られた手術予定の前立腺肥大症患者4例に対し術前投与を行い、摘出標本組織内の濃度測定を行った。投与方法は、1日400mg, 朝夕2回, 3日間, 更に手術前日は1日600mg, 朝夕, 眠前投与の, 計4日間投与を行った。手術当日は、投与を行わなかった。抗生物質の前立腺組織内移行の組織採取方法としては経尿道的手術は不適切であるため¹⁾, 総て恥骨後式前立腺被膜下摘除

Table 1 Clinical Summary and Results of Complicated UTI

No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter	UTI Group	Dose	Duration	Pyuria	Organism			Effect	
			Underlying disease						Specie	Count	MIC	UTI	Dr.
1	53	F	C.C.P.	(+) W-J catheter	G5	100 mg×2	5	#	<i>S.aureus</i>	10 ⁵	100	Poor	Good
			Rt. ureteral stricture Rt. hydronephrosis						<i>E.faecium</i>	≤10 ³	100		
2	64	M	C.C.C.	(-)	G4	100 mg×2	5	#	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁶	25		Good
			Radiation cystitis										
3	75	M	C.C.P.	(-)	G3	200 mg×2	5	+	<i>Citrobacter diversus</i>	10 ⁴	0.20	Excellent	Excellent
			Lt. renal stone						(-)				
4	51	F	C.C.P.	(+) Nephrostomy	G5	200 mg×2	4	#	<i>P.vulgaris</i>	10 ⁶	0.20	Moderate	Excellent
			Rt. hydronephrosis Rt. ureteral stricture						<i>E.faecalis</i>	10 ⁶	>100		
5	35	M	C.C.P.	(-)	G6	100 mg×2	5	#	<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁵	>100	Poor	Poor
			Bil. renal stone Ileal conduit						<i>S.aureus</i>	10 ⁵	50		
6	47	F	C.C.P.	(+) W-J catheter	G1	100 mg×2	5	#	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁴	>100	Poor	Good
			Rt. renal stone						+	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁵		
7	60	M	Chronic infection of Kock pouch	(-)	G4	100 mg×2	5	+	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁴	>100	Moderate	Excellent
			After total cystectomy Kock pouch op.						±	(-)			
8	58	F	C.C.P.	(-)	G6	100 mg×2	5	#	<i>S.haemolyticus</i>	10 ⁴	>100	Poor	Poor
			Rt. hydronephrosis Rt. renal stone						<i>S.epidermidis</i>	10 ⁴	0.39		
9	74	M	C.C.C.	(-)	G4	100 mg×2	5	#	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁴	25	Poor	Poor
			After total prostatectomy for prostatic cancer						#	<i>E.cloacae</i>	10 ⁵		
10	65	F	C.C.C.	(-)	G4	100 mg×2	5	#	<i>E.coli</i>	10 ⁴	0.39	Excellent	Excellent
			Neurogenic bladder Radiation cystitis						+	(-)			
11	76	M	C.C.C.	(-)	G4	100 mg×2	5 days	#	<i>E.faecalis</i>	10 ⁶	>100	Excellent	Excellent
			Benign prostate Hypertrophy						-	(-)			

C.C.C.: Chronic complicated cystitis C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

UTI: Criteria proposed by the UTI Committee
Dr.: Dr's evaluation

Table 2 Concentration of CS-807 in the prostatic fluid

Case No.	Age (yrs.)	1 week after administration ($\mu\text{g/ml}$)	2 week after administration ($\mu\text{g/ml}$)
1	56	1.60	
2	36	1.29	1.17
3	38	1.09	1.17

術を施行した症例に限った。最終薬剤服用から標本抽出までの時間は Table 3 のごとく症例 1, 2, 3 は約 13 時間、症例 4 は約 18 時間である。組織内濃度測定は、前述の bioassay 法によった。

II. 結 果

1. 臨床成績

本剤を投与した 11 例の結果は Table 1 のごとくである。この内 UTI 判定基準に合致したのは 10 例で、判定は、著効 3 例、有効 2 例、無効 5 例、有効率は 50% (5/10) であった。また主治医判定では、11 例中著効 5 例、有効 3 例、無効 3 例、有効率は 73% (8/11) であった。対象はいずれも難治性の複雑性尿路感染症であり、結果は十分満足のいくものであった。

また慢性前立腺炎 3 例に投与したがいずれも自覚所見の改善を見た。

2. 前立腺液への移行 (Table 2)

前立腺液内濃度は、1.60 $\mu\text{g/ml}$ 、精液の初期分画内濃度は、1 週目で、1.29, 1.09 $\mu\text{g/ml}$ 、2 週目で共に 1.17 $\mu\text{g/ml}$ であった。精液の初期分画内の濃度から察するに、前立腺液内濃度はこの値より若干高値を示すものと考えられる。

なお、症例 1 では同時に血中濃度も測定したが、2.48 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 前立腺組織への移行

前立腺組織内濃度は Table 3 のごとくで、0.1 $\mu\text{g/g}$ ~ 0.66 $\mu\text{g/g}$ であった。尚症例 3 は、同一標本の 2 箇所より検体を採取したところ分布にやや差がみられた。全体の平均は、0.37 $\mu\text{g/g}$ であった。

4. 安全性

複雑性尿路感染症の症例および慢性前立腺炎の症例で、投与前後に血液生化学検査を施行したが異常変動はなく、自覚的にも副作用は皆無であった。

Table 3 Concentration of CS-807 in the prostate

Case No.	Age (yrs.)	Time (hr.)	Weight of the Specimen (gr.)	Concentration ($\mu\text{g/g}$)
1	65	13	30	0.38
2	75	13	37	0.1
3	85	13	72	0.38, 0.66
4	80	18	28	0.34

III. 考 察

複雑性尿路感染症は、薬剤浸透の低下や基礎疾患による尿流停滞などの為いずれも難治性の症例であり、泌尿器科臨床でしばしば苦慮するところである。今回 CS-807 の検討対象とした 11 例も、様々な難治性因子をしており、得られた 50% の有効率は十分評価されうものである。

一方、前立腺炎ことに長期間再燃を繰り返す慢性前立腺炎の治療も、日頃泌尿器科医が悩むところで、有効治療法が乏しい。Winningham²⁾, Stamey³⁾らによると、抗生物質が前立腺液に移行する条件として、脂溶性であること、イオン化しやすいこと、血中での蛋白と結合する割合が低いことを述べており、一般に使用頻度が高いセファロスポリン系薬剤は前立腺への移行が速くしている。しかし、Meares⁴⁾らは細菌性前立腺炎起炎菌はグラム陰性桿菌が多いとしており、前立腺へ移行の良いセファロスポリン系薬剤の登場が期待されている。

最近、セファロスポリン系薬剤の前立腺液内濃度や前立腺の手術標本から組織内濃度が測定され、前立腺の移行が検討されるようになってきた。しかし注射剤についての検討が殆どで⁵⁾⁶⁾⁷⁾、経口セファロスポリン系薬剤の検討は少なく⁸⁾、その移行は決して良好なものと言えない。

CS-807 は、前立腺液内への移行は、1 $\mu\text{g/ml}$ 以上、経口セファロスポリン系薬剤としては比較的高く、慢性前立腺炎の起炎菌として頻度の高い *E. coli* に対する MIC が、0.3 $\mu\text{g/ml}$ 前後であることを考えると、十分に有効であると考えられる。また、自験例では殆どの例で血中濃度を同時測定していないが、健常者に投与した成績⁹⁾では 200mg 1 回服用後約 3 時間後の血中濃度 2.27 $\mu\text{g/ml}$ とされており、対血清比は 50% 前後と

を示す。

なお、精液の初期分画の濃度をみた2例では、投与1週目、2週目の濃度は大きな違いはなく、組織への薬剤の蓄積は無いようである。

我々の前立腺組織内濃度の検討例では、いずれも最終服用後約13-18時間と経過しているが、平均 $0.37\mu\text{g/g}$ を示した。1日400mgの連続投与5日目の、最終服用後12時間の血中濃度は $0.37\mu\text{g/ml}$ とされており⁹⁾、単純比較では組織内濃度の対血清比は100%近いと予想され、組織への移行も良好であると言えるだろう。

慢性前立腺炎の治療に苦慮する現在、CS-807は抗菌スペクトルからみて細菌性前立腺炎に対しても有効な薬剤と思われる。

文 献

- 1) 高崎登, 羅成圭, 岡田茂樹, 榑原敏彦, 栴波博, 北川慶幸, 宮崎重: 化学療法剤の前立腺組織内移行に関する研究—経尿道切除術による組織採取法の検討—。泌尿器要, 32: 969-975, 1986
- 2) Winningham, D. G.: Nemoy, N. J. & Stamey, T. A.: Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. *Nature* 219: 139-143, 1968
- 3) Stamey, T. A.; Meares, E. M. Jr. & Winningham, D. G.: Chronic bacterial prostatitis and the diffusion of drugs into prostatic fluid. *J. Urol.* 103: 187-194, 1970
- 4) Meales E. M. Jr.; & Stamey T. A.: The diagnosis and management of bacterial prostatitis. *Brit. J. Urol.* 44: 175-179, 1972
- 5) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 置塩則彦, 石黒幸一, 名出頼男, 藤田民夫, 小川忠, 柳岡正範: AC-1370のヒト前立腺液移行と尿路感染症に対する治療成績と安全性の検討。Chemotherapy 32: 638-650, 1984
- 6) 鈴木恵三, 他(5施設): Azthreonam(SQ26, 776)の尿路感染症に対する臨床的検討とヒト前立腺液の薬剤移行。Chemotherapy 33: 729-756, 1985
- 7) 藤田公生, 佐山孝, 阿部定則, 村山猛男, 杉本雅幸, 原徹: 前立腺肥大症患者における抗生物質の薬物動態。Jpn. J. Antibiot. 38: 2145-2148, 1985
- 8) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男, 藤田民夫, 小川忠, 柳岡正範: 新しい経口cephem系抗生物質Cefixime(CFIX)の尿路感染症に対する基礎と臨床的検討。Chemotherapy 33: 606-636, 1985
- 9) 第35回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム CS-807, 盛岡, 1987

EFFECT OF CS-807 ON URINARY TRACT INFECTIONS AND ITS TRANSFER INTO THE PROSTATE

KAZUO NISHIMURA, TOMONORI HABUCHI, YASUNARI NISHIO, SHUICHI HIDA,

YUSAKU OKADA, KENICHIRO OKADA and OSAMU YOSHIDA

Department of Urology, Kyoto University, School of Medicine, Kyoto

CS-807, a new oral cephalosporin antibiotic, was administered to 11 patients with intractable complicated urinary tract infection. The agent was effective in 50% of the patients(5/10) according to Japanese UTI criteria and in 73%(8/11) based on evaluation by physicians in charge.

CS-807 was administered to 3 patients with chronic prostatitis, and its concentration in the prostatic fluid or in the initial fraction of semen was measured. The concentration was $1.60\mu\text{g/ml}$ in the prostatic fluid in one patient and 1.29 and $1.09\mu\text{g/ml}$ in the initial fraction of semen in the other 2 patients, showing good transfer of the agent. CS-807 was also clinically effective. In addition, changes in the concentration were negligible after 2 weeks administration, suggesting that there was no accumulation of the agent in the prostate.

CS-807 was administered before subcapsular prostatectomy in 4 patients, and its concentration in the tissue measured. The mean concentration was $0.34\mu\text{g/g}$ 13-18 hours after the last administration, showing good transfer of the agent.

There are few appropriate agents for the treatment of prostatitis and CS-807 appears to be an effective antibiotic for this purpose.