

尿路感染症における CS-807の臨床的検討

山崎彰彦・瀬尾一史・三田憲明・世古昭三

中野 博・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

田丁貴俊・植木哲裕・米田健二・中原 満

白石恒雄

松山赤十字病院泌尿器科

新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質 CS-807の尿路感染症に対する治療効果について臨床的検討を行った。

尿路感染症41例に対して本剤を1回100～200mg内服、1日2回、5～7日間投与し、以下の結果を得た。

- 1) 急性単純性膀胱炎4例は主治医判定では全例著効であった。
- 2) 複雑性尿路感染症37例のうち、UTI薬効評価基準で判定可能であった18例において、総合臨床効果は著効8例(44%)、有効3例(17%)、無効7例(39%)で総合有効率は61%であった。
- 3) 細菌学的効果は、21株中17株が消失し消失率は81%であった。
- 4) 自・他覚的症状としては湿疹と下痢が1例ずつ認められ、本剤の副作用の可能性が示唆された。臨床検査値異常として1例に GOT, GPT の軽度上昇を認めたが、本剤との因果関係は不明であった。
- 5) 以上より本剤は尿路感染症の治療に有用であると考えられた。

CS-807は三共株式会社で開発された経口用セファロスポリン剤である。本剤は、優れた抗菌活性を示すが経口吸収されない R-3763 の第4位のカルボキシル基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 (Fig. 1)。

今回、著者らは泌尿器科領域の尿路感染症に CS-807 を投与し、その臨床効果および副作用について検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

対象となった症例は、昭和60年9月から昭和61年3月までに広島大学医学部附属病院泌尿器科および松山赤十字病院泌尿器科を受診した尿路感染症患者41例であった。年齢は29歳から85歳、性別は男性17例、女性24例であった。疾患の内訳は37例が複雑性尿路感染症で、4例が急性単純性膀胱炎であった。

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

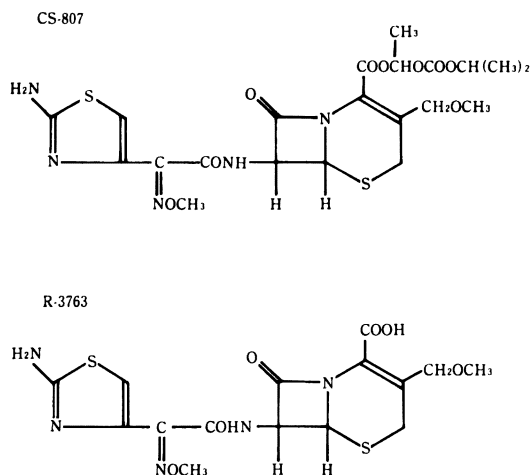


Table 1 Clinical summary of UTI cases treated with CS-807(1)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Dosage mg/day×days	Pyuria*	Bacteriuria* Species	Count	Evaluation UTI	Dr	Side-effects	Clinical disorder	Remarks
1	73	F	A.S.C.		200×5	+	<i>K.pneumoniae</i>	10 ⁸		Excellent	—	—	Examined day 7
2	61	F	A.S.C.		200×7	+	<i>E.faecalis</i>	10 ⁸		Excellent	—	—	Examined day 7
3	75	F	A.S.C.		200×8	+	<i>Streptococcus sp.</i>	10 ⁸		Excellent	—	—	Examined day 7
4	76	F	A.S.C.		200×7	+	<i>E.coli</i>	10 ⁷		Excellent	—	—	Examined day 7
5	65	M	C.C.P. Renal stone Ureteral stone	G-3	200×5	+	<i>S.marcescens</i>	10 ⁴	Poor	Poor	—	—	
						+	<i>S.marcescens</i>	10 ⁵					
6	75	F	C.C.C. Bladder stone N.V.D.	G-4	200×15	+	<i>P.vulgaris</i>	10 ⁵	Poor	Poor	—	—	
						+	<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁶					
7	77	M	C.C.C. B.P.H., post-op. N.V.D.	G-2	200×5	+	<i>E.faecalis</i>	10 ⁴	Poor	Poor	—	—	
						+	<i>Pseudomonas sp.</i>	10 ⁶					
						+	<i>E.faecalis</i>	10 ⁶					
8	84	M	C.C.C. P.C.	G-4	200×5	+	<i>Pseudomonas sp.</i>	10 ⁶	Moderate	Excellent	—	—	
						±	—						
9	55	F	C.C.C. N.V.D.	G-4	200×5	+	<i>E.cloacae</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—	—	
						—	—						
10	78	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	200×5	+	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁴	Excellent	Fair	—	—	
						—	—						
11	84	M	C.C.C. P.C.	G-5	200×5	+	<i>Achromobacter</i>	10 ⁷	Poor	Poor	—	—	
						+	<i>E.faecalis</i>						
						+	<i>Pseudomonas sp.</i>	10 ⁷					
12	73	M	C.C.C. Polycystic kidney B.P.H.	G-4	200×5	+	<i>E.coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	—	GPT, GOT ↑	
						—	—						
13	53	F	C.C.C. N.V.D.	G-4	400×5	+	<i>E.faecalis</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	—	—	
						—	—						
14	83	M	C.C.C. Urethral stricture	G-4	200×5	+	<i>E.aerogenes</i>	10 ⁸	Moderate	Moderate	—	—	
						+	—						
15	82	M	C.C.C. P.C.	G-6	200×5	+	<i>E.coli</i>	10 ⁷	Poor	Poor	—	—	
						+	<i>E.faecalis</i>	10 ³					
						+	<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁵					
						+	<i>E.faecalis</i>	10 ⁵					
16	67	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	200×5	+	<i>E.faecium</i>	10 ⁴	Moderate	Moderate	—	—	
						+	—						
17	65	F	C.C.C. N.V.D.	G-4	400×5	+	<i>E.coli</i>	10 ⁶	Poor	Moderate	—	—	
						+	<i>E.durans</i>	10 ³					
18	60	F	C.C.C. Hydronephrosis Radiation cystitis	G-4	200×6	+	<i>E.coli</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	—	—	
						—	—						
19	75	M	C.C.C. P.C.	G-6	400×6	+	<i>M.morganii</i>	10 ⁶	Poor	Poor	—	—	
						+	<i>E.faecalis</i>	10 ⁶					
						±	<i>M.morganii</i>	10 ⁶					
20	59	F	C.C.C. N.V.D.	G-4	400×5	+	<i>A.calcoaceticus</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	—	—	
						—	—						
21	29	F	C.C.C. N.V.D.	G-4	200×5	+	<i>E.coli</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	—	—	
						—	—						

A.S.C. : Acute simple cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

N.V.D. : Neurogenic bladder

P.C. : Prostatic cancer

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 1 Clinical summary of UTI cases treated with CS-807 (2)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Dosage mg/day x days	Pyuria*	Bacteriuria* Species	Count	Evaluation UTI	Dr.	Side-effects	Clinical disorder	Remarks
22	64	F	C.C.C. N.V.D.	G-4	200 x 5	# —	<i>E.coli</i> —	10 ⁷	Excellent	Excellent	—	—	
23	73	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	200 x 5	# ##	<i>E.coli</i> <i>E.coli</i>	10 ⁵ 10 ⁵		Poor	—		Examined day 7
24	69	F	C.C.C. Follicular cystitis	G-4	400 x 7	+ —	<i>E.coli</i> —	10 ⁶		Excellent	—	—	Examined day 7
25	65	F	C.C.P. Renal stone	G-3	200 x 8	# —	<i>E.coli</i> —	10 ⁷		Excellent	—	—	Examined day 7
26	64	F	C.C.C. Chronic cystitis	G-4	200 x 8	## —	<i>E.coli</i> —	10 ⁷		Excellent	—	—	Examined day 7
27	41	F	C.C.P. Ureteral stone	G-3	200 x 7	## #	<i>E.coli</i> <i>E.coli</i>	10 ⁷ 10 ³		Moderate	—	—	Examined day 7
28	74	M	C.C.C. B.P.H.	G-4	200 x 8	+ —	<i>E.faecalis</i> <i>E.faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁴		Fair	—	—	Examined day 7
29	61	F	C.C.C. Hydronephrosis N.V.D.	G-4	200 x 8	## ±	<i>Klebsiella</i> sp. <i>Klebsiella</i> sp.	10 ⁶ 10 ³		Moderate	—	—	Examined day 7
30	68	F	C.C.C. N.V.D.	G-4	400 x 7	## —	<i>C.freundii</i> —	10 ⁴		Excellent	—	—	Examined day 7
31	37	F	C.C.P. Polycystic kidney	G-3	200 x 5	+ #	<i>E.coli</i> —	10 ³		Poor	—	—	Bact.count <10 ⁴
32	85	M	C.C.C. B.P.H.		200 x 10	+ +	— —	—		Fair	Eruption	—	Bact.count <10 ⁴
33	79	F	C.C.P. Bladder tumor Radiation cystitis		400 x 5	# ##	— —	—		Poor	—	—	Bact.count <10 ⁴
34	67	M	C.C.C. B.P.H.	G-6	400 x 6	## —	<i>C.tropicalis</i> <i>E.faecalis</i> <i>E.faecium</i> <i>E.avium</i> —	10 ⁵		Excellent			Mycotic infection
35	76	M	C.C.C. B.P.H. N.V.D.	G-4	200 x 5	+ —	<i>Candida</i> sp. <i>Candida</i> sp.	10 ⁴ 10 ²		Moderate	—	—	Mycotic infection
36	84	M	C.C.C. B.P.H.	G-6	200 x 5	## ##	Yeast <i>S.epidermidis</i> <i>T.glabrata</i>	10 ⁴ 10 ⁵		Poor	—	—	Mycotic infection
37	54	M	C.C.C. P.C.	G-6	200 x 5	## ##	<i>C.albicans</i> <i>S.haemolyticus</i> NF-GNR <i>C.albicans</i>	10 ³ 10 ³		Poor			Mycotic infection
38	62	F	C.C.P. Renal stone	G-3	200 x 5	# +	<i>T.glabrata</i> —	10 ⁶		Moderate	—	—	Mycotic infection
39	70	F	C.C.C. Bladder cancer	G-4	200 x 5	## +	<i>Candida</i> sp. —	10 ⁴		Poor	—	—	Mycotic infection
40	55	F	C.C.C. N.V.D.	G-4	100 x 1	##	<i>E.coli</i> —	10 ⁶		Unevaluable	Diarrhea	—	Stopped due to side-effect
41	54	F	C.C.P. Ureteral stone	G-3	200 x 3	##	<i>K.pneumoniae</i>	10 ⁴		Unknown	—	—	Stopped due to other antibiotic given

* Before treatment

* After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of CS-807 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	8	2	1	11 (61%)
Decreased				
Replaced			3	3 (18%)
Unchanged			4	4 (22%)
Effect on pyuria	8 (44%)	2 (11%)	8 (44%)	Case total 18
 Excellent		8 (44%)	Overall efficacy rate 11/18 (61%)	
 Moderate		3 (17%)		
 Poor (including failure)		7 (39%)		

複雑性尿路感染症の基礎疾患の内訳は神経因性膀胱12例, 前立腺肥大症8例, 前立腺癌5例, 上部尿路結石5例, 慢性膀胱炎3例, 膀胱腫瘍2例, 前立腺肥大症術後1例, 尿道狭窄1例, 嚢胞腎1例であった。

2. 方法

CS-807の投与方法は, 1回100~200mg内服, 1日2回, 5日間投与を原則とした。

臨床効果の判定はUTI薬効評価基準(第3版)¹⁾に準じて行った。

II. 臨床成績

1. 臨床効果

検討した41例の臨床所見の概略を一括してTable 1に示した。

a. 急性単純性膀胱炎(症例1~4)は, 本剤投与後全例に膿尿および細菌尿の消失を認め, 主治医判定は全て著効であった。

b. 複雑性尿路感染症のうち, 症例5~22の18例がUTI薬効評価基準による判定が可能であった。膿尿に対する効果では正常化8例(44%), 改善2例(11%), 不変8例(44%)で, 細菌尿に対する効果では陰性化11例(61%), 菌交代3例(18%), 不変4例(22%)であった。総合臨床効果は著効8例(44%), 有効3例(17%), 無効7例(39%)で, 総合有効率は61%であった(Table 2)。

疾患病態群別の治療効果では, 1群は症例なし, 2群は0%, 3群は0%, 4群は85%, 5群は0%, 6群は0%で, 単独菌による下部尿路感染症に特に有効率が

高かった(Table 3)。

2. 細菌学的効果

CS-807投与前の分離菌株は21株で, 本剤投与後は17株が消失し, 消失率は81%であった。菌種別にみると細菌消失率は, *S. epidermidis*, *E. faecium*, *E. coli*, *A. calcoaceticus*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. vulgaris*, *Achromobacter*, *Pseudomonas* sp. はいずれも100%, *E. faecalis*は60%であり, *S. marcescens*, *M. morganii*の各1株は消失しなかった(Table 4)。

投与後の出現菌は5株で *E. durans* 1株(20%), *P. aeruginosa* 2株(40%), *Pseudomonas* sp. 2株(40%)であった(Table 5)。

3. 副作用

対象症例41例において本剤によると思われる自・他覚的症狀としての副作用は2例みられた。1例は会陰部の湿疹で, もう1例は下痢であったが, 両症例とも投薬中止と対症療法により症状は消失した(Table 6)。また臨床検査値異常として1例にGOT, GPTの軽度上昇をみたが, その後の経過観察がなされていないため, 投与後降下したかどうかは不明であり, CS-807との因果関係は明らかではない(Table 7)。

III. 考察

新しく開発されたセファロsporin系抗生物質であるCS-807は, R-3763の経口吸収性を向上させるため第4位のカルボキシル基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得られたもので以下の特徴を有する。

Table 3 Overall clinical efficacy of CS-807 classified the type of infection

Group		No. of cases (Percent)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	1 st group(Catheter indwelt)					
	2 nd group(Post prostatectomy)	1 (6%)			1	0%
	3 rd group(Upper UTI)	1 (6%)			1	0%
	4 th group(Lower UTI)	13(71%)	8	3	2	85%
	Sub-total	15(83%)	8	3	4	73%
Polymicrobial infection	5 th group(Catheter indwelt)	1 (6%)			1	0%
	6 th group(No catheter indwelt)	2(11%)			2	0%
	Sub-total	3(17%)			3	0%
Total		18(100%)	8	3	7	61%

Table 4 Bacteriol. response to CS-807 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>S.epidermidis</i>	1	1(100%)	2
<i>E.faecalis</i>	5	3(60%)	
<i>E.faecium</i>	1	1(100%)	
<i>E.coli</i>	6	6(100%)	
<i>A.calcoaceticus</i>	1	1(100%)	
<i>E.cloacae</i>	1	1(100%)	1
<i>E.aerogenes</i>	1	1(100%)	
<i>S.marcescens</i>	1	0(0%)	
<i>M.morganii</i>	1	0(0%)	
<i>P.vulgaris</i>	1	1(100%)	
<i>Achromobacter</i>	1	1(100%)	1
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1(100%)	
Total	21	17(81%)	4

*Persisted : Regardless of bacterial count

Table 5 Strains* appearing after CS-807 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>E.durans</i>	1 (20%)
<i>P.aeruginosa</i>	2 (40%)
<i>Pseudomonas</i> sp.	2 (40%)
Total	5(100%)

*Regardless of bacterial count

1. グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌作用を示し、その作用は殺菌的である。

2. β -lactamase, 特に cephalosporinase, penicillinase によってほとんど分解されない。また cefuroximase にはやや分解されるが, CXM や CTX よりも安定である。

3. 経口投与後はおもに腸壁のエステラーゼにより加水分解され、活性な R-3763として速やかに吸収、分布し、代謝を受けることなく約50%が尿中に排泄される(食後投与時)。

4. 食後投与時には、空腹時投与に比較して尿中回収率が約50%増加する²⁾。

以上のことをふまえて著者らは本剤を尿路感染症に使用し、その臨床的評価を行った。

臨床効果では、急性単純性膀胱炎 4例はすべて著効、複雑性尿路感染症においては18例中著効 8例、有効 3例、無効 7例で、総合有効率は61%と良好な結果であった。特に下部尿路の単独菌感染症の場合は85%と非常に高い有効率が得られた。

細菌学的効果では、細菌尿の消失はグラム陽性菌で7株中 5株(71%), グラム陰性菌では14株中12株(86%)にみられ、本剤の幅広い抗菌作用が認められた。

副作用については湿疹と下痢が1例ずつあり、本剤の副作用の可能性が示唆された。また臨床検査値異常として1例に GOT, GPT の軽度上昇がみられたが、本剤

Table 6 Incidence of clinical adverse reactions

Case No.	Symptom	Dosage (/day)	Duration (days)	Day of appearance	Severity	Relation to CS-807	Treatment	Prognosis
32	Eruption	100 mg×2	10	10 th day	■	Probable	Discontinued	Improved
40	Diarrhea	100 mg×1	1	1 st day	■	Probable	Discontinued	Improved

Table 7 Changes in laboratory test

Case No.	Item	Data	Relation to CS-807
12	S-GOT	38→45	Possible
12	S-GPT	31→43	Possible

との因果関係は明らかでなかった。その他の症例には自・他覚的副作用や臨床検査値異常は認められず、本剤はおおむね安全な薬剤と考えられた。

以上より、泌尿器科領域の尿路感染症に対し、CS-807は有用かつ安全な薬剤であると確認できた。

文 献

1) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第3版).
Chemotherapy 34: 408~441, 1986

2) 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)

CS-807 IN URINARY TRACT INFECTIONS

AKIHIKO YAMASAKI, KAZUSHI SEO, NORIAKI SANDA,

SHOZOU SEKO, HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima

TAKATOSHI TACHOU, TETSUHIRO UEKI, KENJI YONEDA,

MITSURU NAKAHARA and TSUNEO SHIRAISHI

Department of Urology, Matsuyama Red Cross Hospital, Matsuyama

Clinical studies on CS-807, a new cephalosporin antibiotic for oral use, were performed and following results were obtained.

Forty-one patients with urinary tract infection were given CS-807 at daily dose of 200mg or 400mg for 5 to 7 days.

Clinical efficacy, evaluated by the criteria of the Japanese UTI Committee, was:

- 1) In 4 case of acute uncomplicated cystitis, excellent in all the cases.
- 2) In 18 cases chronic complicated urinary tract infections, moderate or excellent in 11, and poor in 7 (efficacy rate: 61%).
- 3) Bacteriologically, 17 of 21 strains isolated were eradicated (eradication rate: 81%).
- 4) As to adverse reactions, in one case of eruption and one of diarrhea administration of CS-807 was discontinued. As to abnormal laboratory findings, slight elevation of GOT and GPT was observed in one case after treatment.
- 5) From these results, we consider CS-807 to be a useful drug in the treatment of urinary tract infections.