

急性単純性膀胱炎に対する Cefpodoxime proxetil の 有効性と安全性の検討

京都泌尿器科医会

京都第二赤十字病院泌尿器科
古澤 太郎*
三品泌尿器科医院
三品 輝男*
古玉医院
古玉 宏
伊東泌尿器科医院
伊東 三喜雄
井上外科医院
井上 進
国立京都病院泌尿器科
福山 拓夫, 東 新, 山本 雅一
京都第一赤十字病院泌尿器科
平竹 康祐

京都第二赤十字病院泌尿器科
大江 宏, 前川 幹雄
京都市立病院泌尿器科
飛田 収一
京都八幡病院泌尿器科
中川 清秀
六車医院
六車 勇二
西陣病院泌尿器科
中橋 彌光, 青木 正, 田中 稔之
相馬病院泌尿器科
相馬 隆臣
武田病院泌尿器科
伊藤 坦
桃仁会病院泌尿器科
小野 利彦

EVALUATION OF CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF CEFPODOXIME PROXETIL (CPDX-PR) IN ACUTE UNCOMPLICATED CYSTITIS

Taroh Furusawa
*From the Department of Urology, the Kyoto
2nd Red Cross Hospital*
Teruo Mishina
From the Mishina Urological Office
Hiroshi Furudama
From the Furudama Medical Office
Mikio Itoh
From the Itoh Urological Office
Susumu Inoue
From the Inoue Surgical Office
Takuo Fukuyama, Shin Higashi and
Masakazu Yamamoto
*From the Department of Urology, Kyoto
National Hospital*

Yasusuke Hiratake
*From the Department of Urology, the Kyoto
1st Red Cross Hospital*
Hiroshi Ooe and Mikio Maegawa
*From the Department of Urology, the Kyoto
2nd Red Cross Hospital*
Shuichi Hida
From the Department of Urology, Kyoto City Hospital
Kiyohide Nakagawa
*From the Department of Urology, Kyoto
Yahata Hospital*
Yuji Muguruma
From the Muguruma Medical Office

* 研究代表者

Hisamitsu Nakahashi, Tadashi Aoki and
Toshiyuki Tanaka

From the Department of Urology, Nishijin Hospital

Takaomi Soma

From the Department of Urology, Soma Hospital

From the Kyoto Urological Association

Hitoshi Itoh

From the Department of Urology, Takeda Hospital

Toshihiko Ono

From the Department of Urology, Tajinkai Hospital

One hundred and fifty female patients with acute uncomplicated cystitis were given 200 mg of CPDX-PR twice daily for 3~7 days to evaluate both its overall clinical efficacy and its adverse effects.

In 82 cases (Group I) in which it was administered for 3 days, the overall clinical efficacy, evaluated by the criteria proposed by the Japanese UTI committee, was excellent in 64 cases, moderate in 17 and poor in one, with the effective rate being 98.8%.

In 35 cases (Group II) in which it was administered for 4~7 days, the overall clinical efficacy was excellent in 18 cases, moderate in 15 and poor in 2, with the effective rate being 94.3%.

The overall clinical evaluation was not performed in another 33 cases because they were given CPDX-PR for more than 8 days or 300 mg/day.

Subjective adverse effects such as hoarseness and lingual inflammation were observed in only one of the 150 cases, but they disappeared spontaneously after the cessation of administration of CPDX-PR.

These findings suggest that CPDX-PR is one of the most effective and safe antibiotic in the treatment of acute uncomplicated cystitis.

(Acta Urol Jpn. 40: 853-860, 1994)

Key words: CPDX-PR, Acute uncomplicated cystitis

緒 言

Cefpodoxime proxetil (パナン®, 以下 CPDX-PR と略) は1986年に三共株式会社で開発され, 1989年11月24日に薬価収載された経口用セファロスポリン剤である。本剤は, Fig. 1 に示すごとくセフェム環の7位側鎖に α -methoxyimino aminothiazole 基を導入したセファロスポリン誘導体 (パナン® 活性体) の4位のカルボン酸に, isopropoxy carbonyl oxyethyl 基をエステル結合させることにより高い吸収性をめざしている。おもに腸管壁の esterase により加水分解され, 活性体 (cefpodoxime) として循環血液中に存在すると考えられている¹⁾。

パナン® 活性体はグラム陽性菌群, グラム陰性菌群に広範囲の抗菌スペクトラムを示し, 特に他の経口用 β -lactam 剤に感受性の低い, *Citrobacter*, インドール陽性 *Proteus* 属, *Enterobacter*, *Serratia* にも良好な抗菌力を示す²⁾。

本剤が臨床応用されて4年が経過するが, なおその有効性が認められている。今回, 京都泌尿器科医会で, 本剤の単純性膀胱炎に対する有効性と安全性を検討したので, その成績を報告する。

対象および方法

対象症例は1993年3月より6月までの4カ月間に表記14施設泌尿器科を受診した症例のうち, 急性単純性膀胱炎として症状, 尿所見の明確な女性170例である。年齢は16歳以上70歳未満とした。

これら症例に対し, CPDX-PR (200 mg/day, 分二) を3日間投与し, 4日目に UTI 薬効判定基準および主治医判定基準により効果判定を行うこととした。

採尿方法は, 原則として中間尿とした³⁾。

CPDX-PR 投与前および後に, 中間尿による尿培養および感受性試験 (CPDX-PR, CCL, CFIX, CFTM-PI, AMPC) も行った。

副作用の検討は問診により行った。

結 果

1. 症例

170例中20例は脱落例で, 150例が解析対象となった。

対象150例はすべて女性で, その年齢は17歳~70歳に分布し, ピークは20歳代で, 平均42.6 $\pm$ 17.6歳であった。CPDX-PR 投与期間は3日間83例, 4~7日間36例, 8日以上31例で, 平均5.6 $\pm$ 3.5日であった。

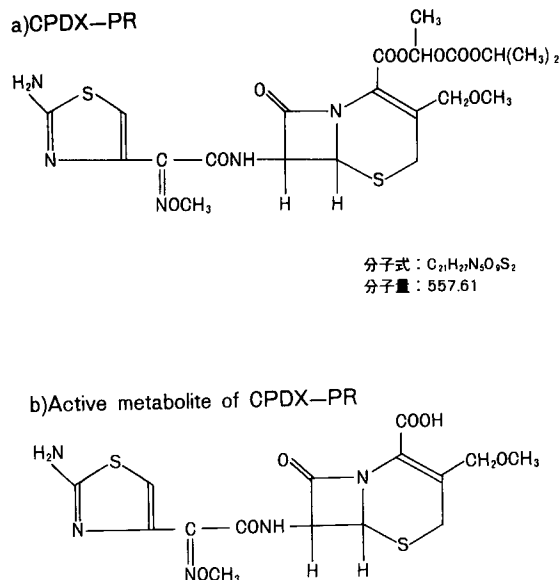


Fig. 1. Chemical structures of both CPDX-PR and its active metabolite

Table 1. Institutes and cases

施設名	薬剤投与 症例数	薬剤効果判定 可能症例数		Ⅲ群	Ⅳ群	脱落
		Ⅰ群	Ⅱ群			
古玉医院	11	9	2			
伊東泌尿器科医院	12	10				2
井上外科医院	6		3	2		1
国立京都病院	25	14	2			9
京都第一赤十字病院	11	11				
京都第二赤十字病院	19	19				
京都市立病院	7		5	2		
京都八幡病院	20	5	6	7		2
三品泌尿器科医院	34	11	8	10		5
西陣病院	4		3			1
相馬病院	9	3	5	1		
武田病院	10				10	
桃仁会病院	2		1	1		
合計	170	82	35	23	10	20

投与期間および投与量が一定でないで、投与期間、投与量別に150例を4群に分類すると、Ⅰ群: 200 mg/day, 分二, 3日間投与, 82例, Ⅱ群: 200 mg/day, 分二, 4~7日間投与, 35例, Ⅲ群: 200 mg/day, 分二, 8日間以上投与, 23例, Ⅳ群: 300 mg/day, 分三, 10例となる。

これら4群のうち、Ⅰ群のみがUTI薬効評価基準に合致しており、Ⅱ群においては薬効投与期間が4~7日間でUTI薬効評価基準よりずれてはいるが、臨床にはありうることとして、UTI薬効評価基準に準ずる群として扱った。Ⅲ群、Ⅳ群については、主治医判定のみとし、UTI薬効評価基準による薬剤効果判

Table 4. Bacteriological response to CPDX-PR in 82 cases (Group I) with acute uncomplicated cystitis

菌 種	症例数	細菌学的効果				消失率 (%)
		消失	減少	菌交代	不変	
グラム陰性桿菌	<i>E. coli</i>	57	53	3*	1	56/57
	<i>K. pneumoniae</i>	4	3	1**	1	4/ 4
	<i>P. mirabilis</i>	1	1			1/ 1
	<i>E. aerogenes</i>	1	1			1/ 1
	<i>X. maltophilia</i>	1	1			1/ 1
	GNR	7	6		1	6/ 7
小 計	71	65		4	2	69/71 (97)
グラム陽性球菌	<i>S. aureus</i>	2	2			2/ 2
	<i>S. epidermidis</i>	2	2			2/ 2
	<i>S. haemolyticus</i>	2	2			2/ 2
	<i>S. agalactiae</i>	2	2			2/ 2
	<i>E. faecalis</i>	2	2			2/ 2
	<i>S. fominis</i>	1	1			1/ 1
小 計	11	11				11/11(100)
合 計	82	76		4	2	80/82 (98)

* *E. faecalis* 1例, *Strept. bovis* 1例, *Candida albicans* 1例に菌交代** *S. epidermidis* に菌交代

Table 5. Overall clinical efficacy of CPDX-PR in 35 cases (Group II) with acute uncomplicated cystitis 100 mg×2/day, 4~7 day treatment

自 覺 症 状 (排尿痛)		消 失			軽 快			不 変			Effect on
膿 尿		正常化	改 善	不 変	正常化	改 善	不 変	正常化	改 善	不 変	bacteriuria
細 菌 尿	陰 性 化	18	1	1	2	2		1			25
	減少・菌交代	1	3				1		1		6
	不 変	3				1					4
Effect on micturition pain		27			6			2			Patient total
Effect on pyuria		25			8			2			
	Excellent	18 (51%)						Overall efficacy rate 33/35 (94%)			
	Moderate	15 (43%)									
	Poor (including Failure)	2 (6%)									

やや有用5例(6.1%), 有用とは思わない1例(1.2%), 判定不能2例(2.4%), 無回答1例(1.2%)で, 有効率92.4%であった。

3) 副作用

本群に先述の副作用の1例がみられた。安全性をみると, 安全77例(93.9%), ほぼ安全2例(2.4%), 無回答3例(3.7%)で, 安全性は97.5%といえる。

4) 再発

著効64例, 有効17例における再発は認められなかった。

4. II群35例における成績

1) UTI 薬効評価基準に準じた効果判定

CPDX-PR 投与期間が4~7日間で効果判定がなされている群であるが, 臨床効果を判定すると以下のごとくとなる (Table 5)。

① 自覚症状に対する効果

排尿痛の消失27例(77.1%), 軽快6例(17.1%), 不変2例(5.7%)で, 有効率94.3%であった。

② 膿尿に対する効果

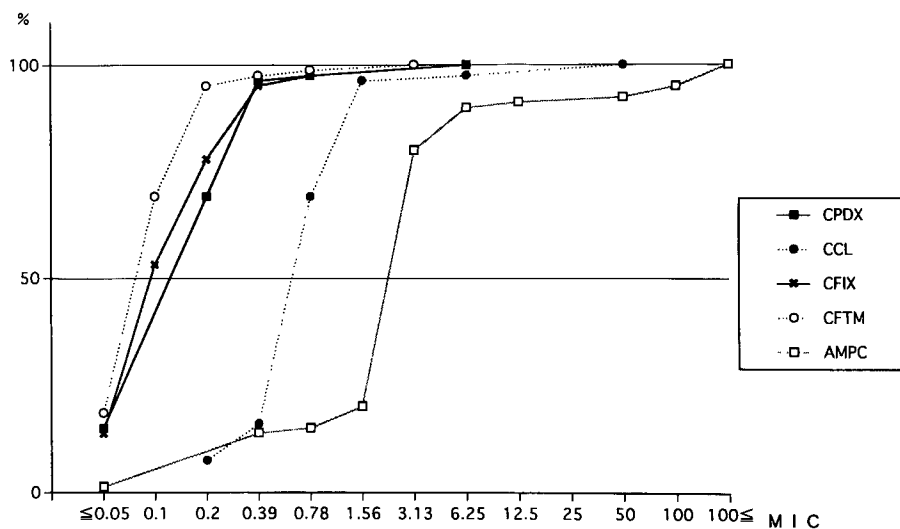
膿尿の正常化25例(71.4%), 改善8例(22.9%), 不変2例(5.7%)で, 有効率94.3%であった。

③ 細菌尿に対する効果

細菌尿の陰性化25例(71.4%), 減少2例(5.7%)・菌交代4例(11.4%), 不変4例(11.4%)で, 消

Table 6. Bacteriological response to CPDX-PR in 35 cases (Group II) with acute uncomplicated cystitis

菌 種	症例数	細菌学的効果				消失率 (%)
		消失	減少	菌交代	不変	
グラム陰性桿菌	<i>E. coli</i>	21	18	1	2*	20/21
	<i>P. mirabilis</i>	1	1			1/ 1
	GNR	5	2		1** 2	3/ 5
小 計	27	21	1	3	2	24/27 (89)
グラム陽性球菌	<i>S. aureus</i>	2	1		1***	2/ 2
	<i>S. epidermidis</i>	1	1			1/ 1
	<i>S. agalactiae</i>	1		1		0/ 1
	<i>S. saprophyticus</i>	1			1	0/ 1
	<i>S. simulans</i>	1	1			1/ 1
	<i>E. faecalis</i>	1	1			1/ 1
小 計	7	4	1	1	1	5/ 7 (71)
真菌	<i>Candida</i>	1			1	0/ 1 (0)
合 計	35	25	2	4	4	29/35 (83)

* *S. haemolyticus* 1例, *St.* 1例に菌交代** *E. coli* 1例に菌交代*** *E. faecalis* 1例に菌交代Fig. 2. Sensitivity distribution of isolated *E. coli* strains

失率82.9%であった。

グラム陰性桿菌27株中 GNR 2株および *E. coli* 1株は CPDX-PR 投与により消失しなかった。GNR 2株の MIC はいずれも 100 µg/ml と高かったが、*E. coli* の MIC は 0.20 µg/ml と低かった。しかし、CPDX-PR の引き続いての投与により7日後に *E. coli* 株は消失していた。菌交代は3例にみられ、*E. coli*

2株は、*S. haemolyticus*, *Streptococcus* 各1株に、GNR は *E. coli* に菌交代していた。

グラム陽性球菌は7株中 *S. agalactiae* 1株および *S. saprophyticus* 1株は消失しなかった。いずれの CPDX-PR に対する MIC は 100 µg/ml と高値であった。

菌交代は *S. aureus* 1株にみられ、*E. faecalis* に菌

交代していた (Table 6)。

④ 総合臨床効果

著効18例 (51.4%), 有効15例 (42.9%), 無効2例 (5.7%) で, 有効率94.3%であった。

2) 主治医判定

きわめて有用13例 (37.1%), 有用16例 (45.7%), やや有用2例 (5.7%), 有用とは思わない1例 (2.9%), 判定不能2例 (5.7%), 無回答1例 (2.9%) で, 有用率90.6%であった。

3) 副作用

副作用は1例にもみられず, 安全34例 (97.1%), ほぼ安全1例 (2.9%) で, 安全性は100%といえる。

4) 再発

著効18例, 有効15例における再発は認められなかった。

5. III群23例, IV群10例における成績

III群では投与日数が8日以上, IV群では1日 300 mg の投与量であり, 前者では UTI 薬効評価基準による判定が困難で, 後者では1日投与量が 300 mg のため, I, II群と同じように評価しにくい。これら2群についての評価は差し控える。

6. *E. coli* に対する CPDX-PR の抗菌力

150例中, CPDX-PR 投与前に分離された *E. coli* は105株 (70.0%) で, このうち81株の CPDX-PR に対する抗菌力と CCL, CFIX, CFTM-PI, AMPC に対するそれを MIC 累積百分率で比較すると, Fig. 2 のごとくとなる。CPDX-PR の *E. coli* に対する感受性は CFIX, CFTM-PI とほぼ同等で, CCL, AMPC より高いといえる。

考 察

すでに述べたごとく, グラム陽性球菌群, グラム陰性桿菌群に広範囲なスペクトラムを有し¹⁾。各種 β -lactamase に高い安定性を示す CPDX-PR^{2,4)} が薬価収載されてから4年を経過しようとしている。CPDX-PR 以後も, 多くの経口抗生物質やニューキノロン製剤が登場し, われわれ第一線の臨床泌尿器科医は UTI 症例に使用する薬剤の選択にとまどうばかりである。

この時期に, 京都泌尿器科医会では急性単純性膀胱炎に対する CPDX-PR の有効性と安全性を再評価し, 本剤の有用性について検討した。

対象症例は急性単純性膀胱炎150例であるが, そのうち UTI 薬効評価基準に合致したI群82例と, 投与日数が4~7日間のII群35例を評価対象とした。II群は臨床的に起こりうることで UTI 薬効評価基

準に準ずる群とみなした。総合臨床効果は, I群では著効64例, 有効17例, 無効1例で有効率98.8%, II群では著効18例, 有効15例, 無効2例で有効率94.3%であった。副作用はI群の1例にのみ認められたが, 一過性で休薬により自然治癒している。150例中, 副作用発現はこの1例のみなので, 安全性は99.3%といえる。

一方, CPDX-PR の開発当初の急性単純性膀胱炎に対する総合臨床効果は, 諸家の報告よりみるとそれぞれ100% (16例中著効13例, 有効3例)⁶⁾, 100% (13例中著効9例, 有効4例)⁶⁾, 90.9% (11例中著効6例, 有効4例, 無効1例)⁷⁾, 100% (40例中著効25例, 有効15例)⁸⁾ の成績である。これらの成績と比較しても, 今回の成績はI群, II群いずれも遜色はないといえる。すなわち, CPDX-PR は薬価収載後4年を経過するもなお急性単純性膀胱炎には優れた臨床効果を持ち, 安全性の高い経口抗生物質であることが実証されたのである。

つぎに CPDX-PR の急性単純性膀胱炎に対する総合臨床効果と他剤のそれと比較すると, 有効率は CCL で94.4% (118/125)⁹⁾, CFIX で93.8% (135/144)¹⁰⁾, CFTM-PI で100% (10/10)¹¹⁾, AMPC で100% (10/10)¹²⁾, OFLX で93.5% (29/31)¹³⁾ の成績である。治験施行時期, 投与量などの条件の違いがあり, 単純に今回の成績と比較することは困難であるが, CPDX-PR の急性単純性膀胱炎に対する総合臨床効果は, 現時点で臨床応用されている CCL, CFIX, CFTM-PI, AMPC, OFLX などとほぼ同等であるといえる。

さて, 急性単純性膀胱炎の起炎菌を今回の150例の尿中分離菌でみると, グラム陰性桿菌127株 (84.7%) グラム陽性球菌21株 (14.0%), 真菌2株 (1.3%) で, グラム陰性桿菌が多く分離された。中でも *E. coli* が105株と最も多く, 全体の70.0%を占めている。そこで急性単純性膀胱炎の主役である *E. coli* に対する CPDX-PR, CCL, CFIX, CFTM-PI, AMPC の抗菌力を, 今回分離された *E. coli* 105株中の81株を用いて MIC 累積百分率でみると (Fig. 2), CPDX-PR は CFIX, CFTM-PI とほとんど同等の抗菌力を有し, CCL, AMPC の抗菌力より優れていた。また今回の *E. coli* に対する抗菌力は, 開発当初の抗菌力⁶⁾と比較してほぼ同程度であった。

以上より, CPDX-PR は現在もなお急性単純性膀胱炎に対する治療に, first choice の1つとして用いうる有効性の高い安全な薬剤と考えられる。

結 語

急性単純性膀胱炎に対する CPDX-PR の有効性と安全性を150例の症例において検討し、以下の結果がえられた。

1) I 群82例 (CPDX-PR 200 mg/day, 分二, 3日間投与) の UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は、著効64例, 有効17例, 無効1例で有効率98.8%であった。

2) II 群の35例 (CPDX-PR 200 mg/day, 分二, 4~7日間投与) の総合臨床効果は、著効18例, 有効15例, 無効2例で有効率94.3%であった。

3) 150例中1例に一過性の軽度の副作用がみられ、安全性は99.3%であった。

4) 起炎菌は、グラム陰性桿菌127株 (84.7%), グラム陽性球菌21株 (14.0%), 真菌2株 (1.3%) で、*E. coli* は105株 (70.0%) を占めた。

5) *E. coli* に対する抗菌力は、開発当初と同程度で、CFIX, CFTM-PI のそれとも同程度であった。

以上より、CPDX-PR は現在もなお急性単純性膀胱炎治療に、有用な安全性の高い抗生物質の1つと考えられる。

本文作成にあたり、御尽力頂いた三共株式会社前田真人、平田英穂両氏に謝意を表する。

文 献

- 1) Komai T, Fujimoto K, Iwata M, et al.: CS-807, a new orally active cephalosporin. II. Absorption-excretion studies in experimental animals. Program Abstr. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother 26, abstr. No. 593, 1986
- 2) Sugawara S, Iwata M, Tajima M, et al.: CS-807, a new orally active cephalosporin. I. In vitro and in vivo antibacterial activities. Program Abstr. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. 26, abstr. No. 592, 1986
- 3) 大越正秋, 西浦常雄, 石神襄次, ほか: UTI 薬効評価基準 (第3版). Chemotherapy 34: 409-441, 1986
- 4) 宇津井幸男, 井上松久, 三橋 進: CS-807 に関する細菌学的評価. Chemotherapy 36 S-1: 1-15, 1988
- 5) 清田 浩, 小野寺昭一, 鈴木博雄, ほか: 尿路性器感染症に対する CS-807 の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 36 S-1: 734-743, 1988
- 6) 西沢和亮, 渡辺 順, 増田愛一郎, ほか: 尿路感染症に対する CS-807 の臨床的検討. Chemotherapy 36 S-1: 744-753, 1988
- 7) 鈴木恵三, 堀場優樹, 名出頼男, ほか: CS-807 の尿路感染症に対する臨床的検討. Chemotherapy 36 S-1: 753-765, 1988
- 8) 藤井 明, 前田浩志, 山崎 浩, ほか: 泌尿器科領域における CS-807 の臨床的検討. Chemotherapy 36 S-1: 788-801, 1988
- 9) 石神襄次, 守殿貞夫, 彦坂幸治, ほか: 急性単純性膀胱炎を対象とした Cefaclor の臨床評価—Cephalexin 複粒カプセルとの二重盲検比較成績—。基礎と臨 21: 411-431, 1987
- 10) 関場 香, 江口勝人, 長谷川俊水, ほか: 急性単純性膀胱炎に対する Cefixime (CFIX) の臨床的検討. 診療と新薬 26: 1672-1678, 1989
- 11) 柯 昭仁, 桑山雅行, 山下真寿男, ほか: 泌尿器科領域における Cefetamet pivoxil の基礎的および臨床的検討. Chemotherapy 36 S-1: 240-249, 1990
- 12) 近藤捷嘉, 大橋輝久, 二部野肇: 最近12年間に経験した急性単純性膀胱炎症例の臨床的検討—患者背景および enoxacin の臨床効果—. 医と薬学 29: 1507-1511, 1993
- 13) 後藤俊弘, 大井好忠, 川原和也, ほか: 急性単純性膀胱炎に対する抗菌薬の投与法の検討. Ofloxacin の検討成績. 泌尿器外科 4: 859-868, 1991

(Received on May 30, 1994)

(Accepted on June 10, 1994)

(迅速掲載)