

尿路感染症に対する Cefdinir の基礎的・臨床的検討

田仲紀明・廣瀬崇興・西島紀子・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科*

宮本慎一
砂川市立病院泌尿器科

新経口セフェム系抗生剤である cefdinir (CFDN) について基礎的・臨床的検討を行った。

1. 抗菌力

教室保存の尿路感染症分離菌 (11菌種各約50株) に対する CFDN, ampicillin (ABPC), cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM) の MIC を MIC2000 システムを用いて測定した (10⁸CFU/ml: 接種菌量)。CFDN の MIC は, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* においてはそれぞれ 0.78 μg/ml, 0.1 μg/ml にピークを示し他剤より優れていた。*Enterococcus faecalis* においては ABPC が 1.56 μg/ml にピークを示し, 本剤より 3 管優れていた。*Enterococcus faecium* に対しては全薬剤とも耐性であった。グラム陰性菌においては, 本剤のピーク MIC は *Escherichia coli* 0.20 μg/ml, *Klebsiella pneumoniae* 0.1 μg/ml, *Proteus mirabilis* 0.1 μg/ml, Indole-positive *Proteus* 1.56 μg/ml と優れた抗菌力を示した。

しかし, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対するピーク MIC は 100 μg/ml 以上とこれらの細菌には耐性を示した。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎 6 例および複雑性尿路感染症 28 例の計 34 例において検討を行った。投与量は, 急性単純性膀胱炎では 50mg × 2/日を 5~7 日間投与, 複雑性尿路感染症では 100~200mg × 3/日を 5~10 日間投与を行った。UTI 薬効評価基準により評価し得た症例は, 急性単純性膀胱炎 5 例, 複雑性尿路感染症 21 例の計 26 例であった。UTI 総合臨床効果は, 急性単純性膀胱炎では 3 日目 5 例中著効 3 例, 有効 2 例で総合有効率は 100%, 7 日目では 4 例中著効 3 例, 有効 1 例であった。複雑性尿路感染症では, 5 日目 21 例中著効 10 例, 有効 6 例, 無効 5 例で総合有効率は 76.2% であり, 病態群別臨床効果は G-4 9/11, G-6 4/7, G-2 2/2, G-1 1/1 の総合有効率であった。細菌学的効果に関しては, 急性単純性膀胱炎 6 株では 100%, 複雑性尿路感染症 34 株では 85.3% の菌消失率で, 投与後出現菌は *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lentus*, *E. faecium*, *Pseudomonas cepacia*, *Xanthomonas maltophilia* 各 1 株の計 5 株が認められた。

安全性判定は 34 例中, 不来院 1 例を除く 33 例で検討したが, 副作用は 1 例も認められず, 臨床検査値にて軽度の GOT (24→51), GPT (25→54) 上昇が 1 例において認められた。

Key words: Cefdinir, 新経口セファロスポリン剤, 尿路感染症, MIC2000, 臨床的検討

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された新経口用セファロスポリン剤である。CFDN の構造式を Fig. 1 に示す。本剤は好気性および嫌気性のグラム陽性菌, グラム陰性菌に広範なスペクトラムを有する¹⁾。特に臨床分離株の *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* を含む各種グラム陽性球菌に極めて強い抗菌力を有し, かつ主なグラム陰性桿菌にも強い抗菌力を示すとされる¹⁾。

今回, 我々は本剤に対する基礎的, 臨床的検討を行ったので報告する。

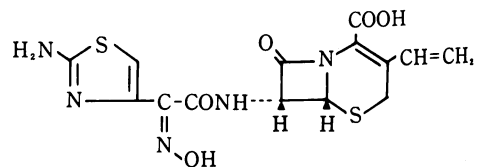


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

I. 対象および方法

1. 抗菌力

尿路感染症患者より分離した教室保存株（分離年度1985年～1987年）のうち、*Escherichia coli* (50株), *Klebsiella pneumoniae* (50株), *Proteus mirabilis* (50株), Indole-positive *Proteus* spp. (50株), *Enterobacter* spp. (50株), *Serratia marcescens* (50株), *Pseudomonas aeruginosa* (50株), *S.aureus* (47株), *Staphylococcus epidermidis* (50株), *E.faecalis* (50株), *Enterococcus faecium* (45株) について MIC2000システムを用い、 10^5 CFU/mlの接種菌量で本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また、本剤の比較薬剤として ampicillin (ABPC), cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM) を用いた。

2. 臨床的検討

1987年4月から1988年2月までの期間に札幌医科大学泌尿器科および砂川市立病院泌尿器科を受診し、試験の同意の得られた急性単純性膀胱炎6例、複雑性尿路感染症28例の計34例においてCFDNを経口投与し、その治療成績を検討した。投与に先立ちセフェム系、ペニシリン系薬剤にアレルギーの既往歴がないことを問診にて確認した。CFDNは、50mg (力価) カプセルあるいは100mg (力価) カプセルを用いた。投与量は急性単純性膀胱炎では50mg×2回/日を5～7日間食後投与、複雑性尿路感染症では100mg～200mg×3回/日を5～10日間食後投与を行った。また、抗菌剤を併用した症例はなかった。

効果判定はUTI薬効評価基準第3版²⁾に従い、急性単純性膀胱炎では3日目に、複雑性尿路感染症では5日目に行った。また、可能な症例では、急性単純性膀胱炎では7日目に、複雑性尿路感染症では10日目にも同基準を準用して効果判定を行った。

II. 成績

1. 抗菌力

1) *E.coli* (Fig. 2)

CFDNの*E.coli*に対するMICは0.20μg/mlにピークを認めた。またMIC_{50,80}はそれぞれ0.20μg/mlと0.39μg/mlでCFIXと同等であり、ABPC, CCL, CXMよりも抗菌力は優れていた。

2) *K.pneumoniae* (Fig. 3)

CFDNの*K.pneumoniae*に対するMICは0.10μg/mlにピークを認めた。またMIC_{50,80}はそれぞれ0.10μg/mlと0.20μg/mlであり、CFIXより劣るものの、ABPC, CCL, CXMよりも抗菌力は優れていた。

3) *P.mirabilis* (Fig. 4)

CFDNの*P.mirabilis*に対するMICは0.10μg/mlにピークを認めた。またMIC_{50,80}はいずれも0.10μg/mlで

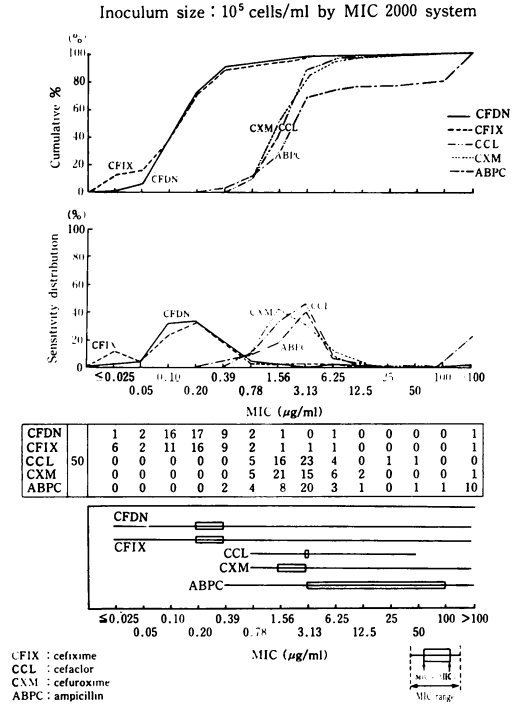


Fig. 2. Antibacterial activity of CFDN and other antibacterial agents against *Escherichia coli* (50 strains).

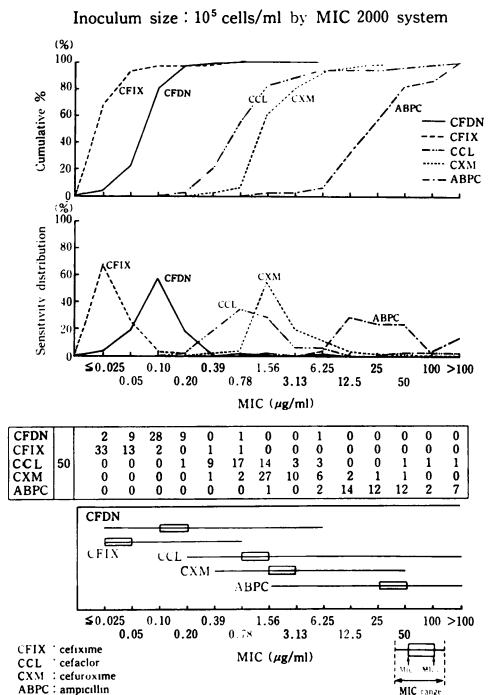


Fig. 3. Antibacterial activity of CFDN and other antibacterial agents against *Klebsiella pneumoniae* (50 strains).

あり、CFIX より劣るものの、ABPC、CCL、CXM よりも抗菌力は優れていた。

4) Indole-positive *Proteus* spp. (Fig. 5)

CFDNの Indole-positive *Proteus* spp. に対するMICは幅広く分布し、そのピークは1.56μg/mlであった。またMIC_{50,80}はそれぞれ1.56μg/mlと3.13μg/mlであり、CFIXより劣るもののCXMよりやや優れ、ABPC、CCLより明らかに優れた抗菌力を示した。

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

CFDNの *Enterobacter* spp. に対するMICは幅広く分布し、そのピークは>100μg/mlであった。MIC₅₀は25μg/mlでCFIXと同等で、ABPC、CCL、CXMよりも優れた抗菌力を示した。

6) *S.marcescens* (Fig. 7)

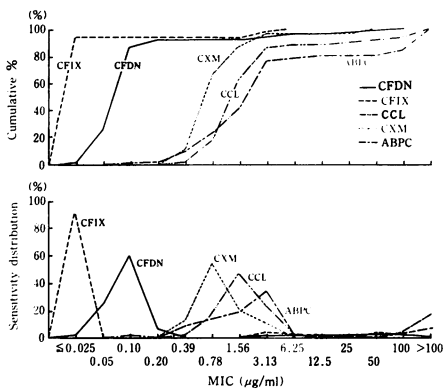
CFDNの *S.marcescens* に対するMICはMIC_{50,80}共に>100μg/mlと耐性であり、ABPC、CCL、CXMと同程度であったが、CFIXには劣る抗菌力であった。

7) *P.aeruginosa* (Fig. 8)

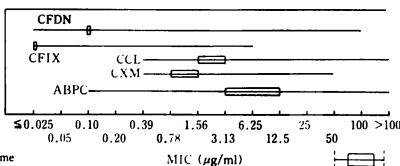
CFDNの *P.aeruginosa* に対するMICはMIC_{50,80}共に>100μg/mlと耐性であり、ABPC、CFIXよりやや劣り、CCL、CXMと同等の抗菌力を示した。

8) *S.aureus* (Fig. 9)

Inoculum size : 10⁵ cells/ml by MIC 2000 system



CFDN		1	12	30	3	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0
CFIX	50	47	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
CCL		0	0	0	1	8	23	11	1	0	1	1	1	3		
CXM		0	0	0	6	27	10	5	0	0	0	2	0	0		
ABPC		0	0	1	0	4	7	9	17	1	1	0	0	2	8	

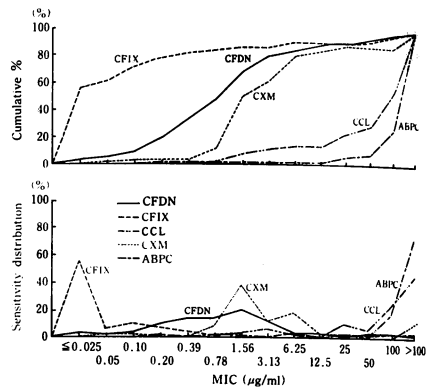


CFIX : cefixime
CCL : cefaclor
CXM : cefuroxime
ABPC : ampicillin

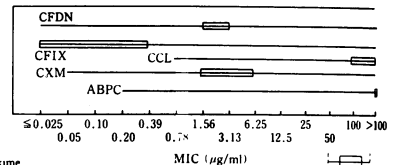
MIC range

Fig. 4. Antibacterial activity of CFDN and other antibacterial agents against *Proteus mirabilis* (50 strains).

Inoculum size : 10⁵ cells/ml by MIC 2000 system



CFDN		2	1	2	5	7	7	10	6	2	2	1	2	2	1
CFIX	50	28	3	5	3	2	1	1	0	2	0	0	1	2	2
CCL		0	0	0	0	1	2	3	1	0	5	3	12	2	
CXM		0	1	1	0	0	4	19	6	9	2	2	0	0	6
ABPC		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	1	9	37

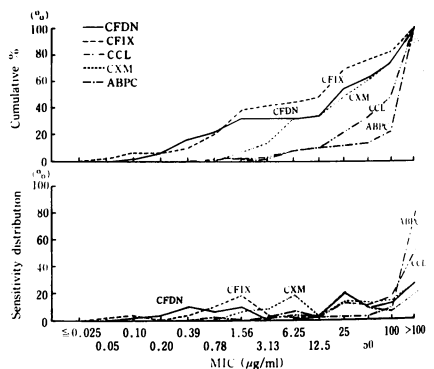


CFIX : cefixime
CCL : cefaclor
CXM : cefuroxime
ABPC : ampicillin

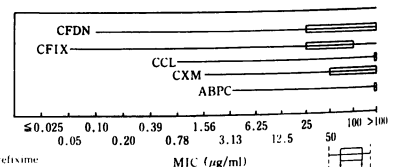
MIC range

Fig. 5. Antibacterial activity of CFDN and other antibacterial agents against Indole-positive *Proteus* spp. (50 strains).

Inoculum size : 10⁵ cells/ml by MIC 2000 system



CFDN		0	0	1	2	5	3	5	0	0	1	10	4	6	13
CFIX	50	0	1	2	0	2	5	9	2	1	2	10	4	3	9
CCL		0	0	0	0	0	1	0	1	2	1	6	5	8	26
CXM		0	0	0	0	0	3	4	9	1	7	6	7	13	
ABPC		0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	1	1	4	49



CFIX : cefixime
CCL : cefaclor
CXM : cefuroxime
ABPC : ampicillin

MIC range

Fig. 6. Antibacterial activity of CFDN and other antibacterial agents against *Enterobacter* spp. (50 strains).

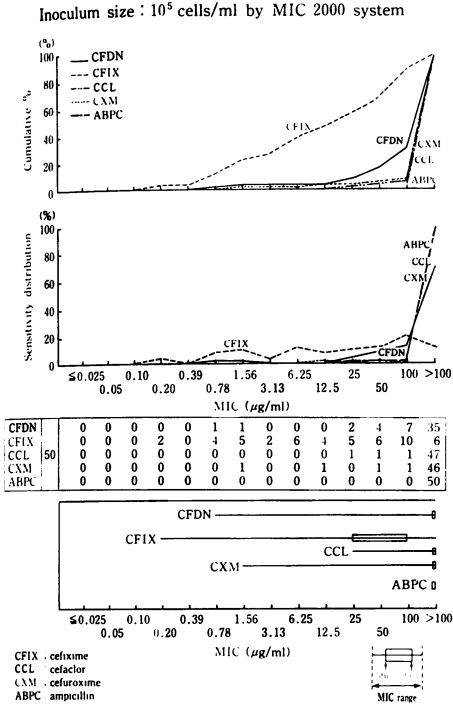


Fig. 7. Antibacterial activity of CFDN and other antibacterial agents against *Serratia marcescens* (50 strains).

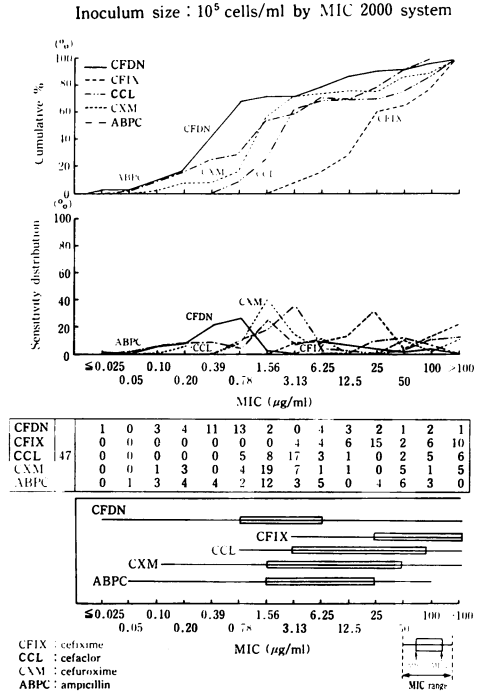


Fig. 9. Antibacterial activity of CFDN and other antibacterial agents against *Staphylococcus aureus* (47 strains).

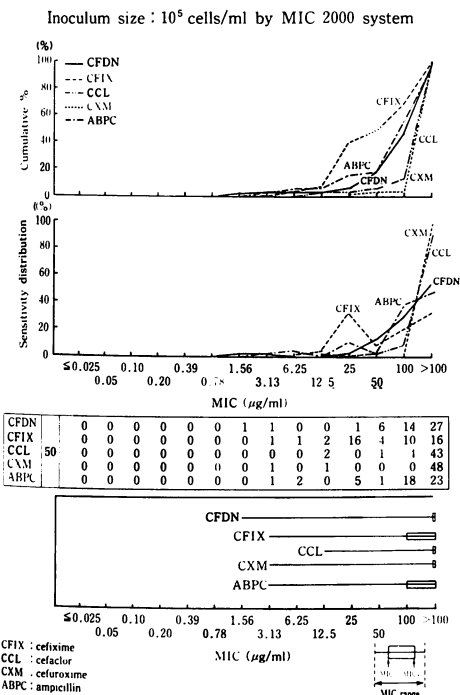


Fig. 8. Antibacterial activity of CFDN and other antibacterial agents against *Pseudomonas aeruginosa* (50 strains).

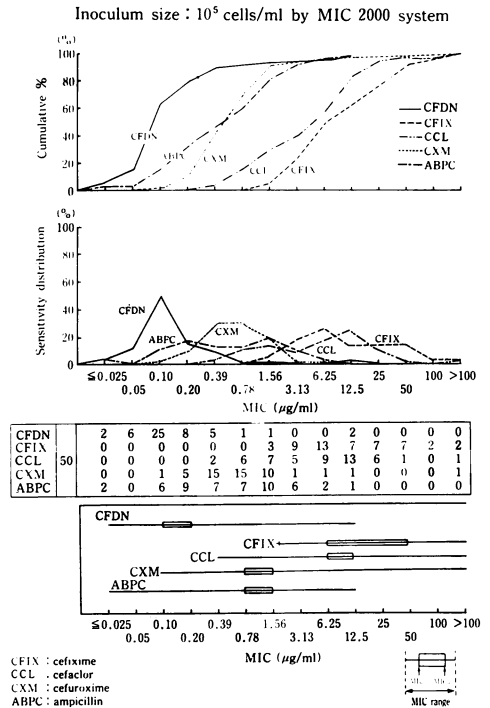


Fig. 10. Antibacterial activity of CFDN and other antibacterial agents against *Staphylococcus epidermidis* (50 strains).

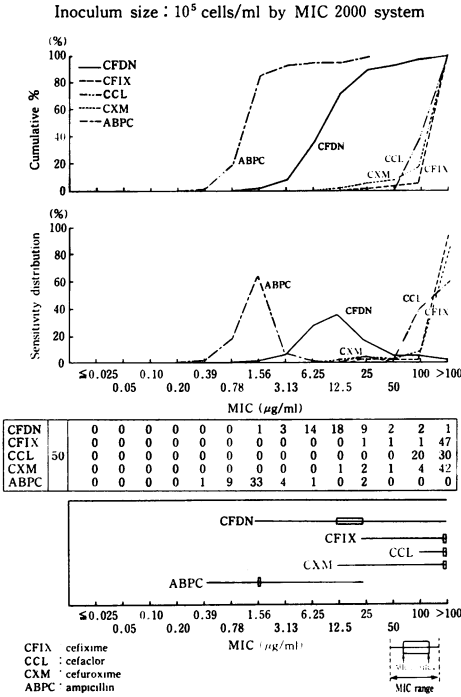


Fig. 11. Antibacterial activity of CFDN and other antibacterial agents against *Enterococcus faecalis* (50 strains).

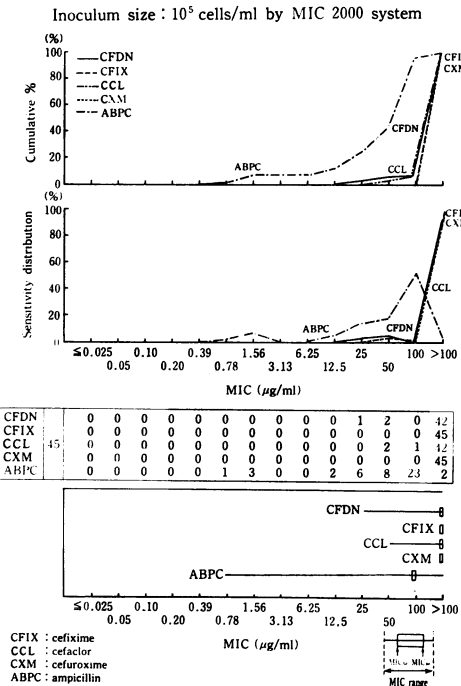


Fig. 12. Antibacterial activity of CFDN and other antibacterial agents against *Enterococcus faecium* (45 strains).

CFDNの *S.aureus* に対する MIC のピークは $0.78\mu\text{g/ml}$ であった。MIC₉₀は $6.25\mu\text{g/ml}$ であり、ABPC, CFIX, CCL, CXM より抗菌力が優れていた。

9) *S.epidermidis* (Fig.10)

CFDNの *S.epidermidis* に対する MIC は $0.10\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。MIC₉₀は $0.20\mu\text{g/ml}$ で、ABPC, CFIX, CCL, CXM より抗菌力が優れていた。

10) *E.faecalis* (Fig.11)

CFDNの *E.faecalis* に対する MIC は $12.5\mu\text{g/ml}$ にピークを認め、ABPCのピーク MIC の $1.56\mu\text{g/ml}$ に比べ3段階劣っていた。しかし MIC₉₀では $25\mu\text{g/ml}$ で、ABPC より劣るものの CFIX, CCL, CXM よりも優れた抗菌力を示した。

11) *E.faecium* (Fig.12)

CFDNの *E.faecium* に対する MIC は $>100\mu\text{g/ml}$ がピークで、耐性であった。ABPCは $100\mu\text{g/ml}$ がピークで本剤よりやや優れていたが、CFIX, CXM, CCL は本剤と同等であった。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎 6 例の症例一覧および臨床効果を Table 1 に示した。6 例中 UTI 薬効評価基準に従って判定できたのは 5 例であった。総合臨床効果は 3 日目で 5 例中著効 3 例、有効 2 例で総合有効率 100%、7 日目は 4 例中著効 3 例、有効 1 例であった。起炎菌は *E.coli* 4 株、*S.aureus* 1 株、*E.faecalis* 1 株であり、本剤 3 日間投与で 100% の菌消失率であった。またこれらの菌株の本剤に対する MIC は *E.faecalis* が $12.5\mu\text{g/ml}$ であった以外は $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

複雑性尿路感染症 28 例の症例一覧および臨床効果を Table 2 に示した。症例 28~34 の 7 例は UTI 薬効評価基準に合致せず副作用のみ検討した。但し、症例 34 は用量検討試験の症例であり、初診日以降来院せず、電話連絡するも連絡がとれず安全性の確認が出来なかった。UTI 薬効評価基準に合致した 21 例の 5 日間投与による総合臨床効果を Table 3 に示したが、著効 10 例 (47.6%)、有効 6 例 (28.6%) で総合有効率 76.2% であった。次に 10 日間投与を行い判定可能であった 4 例の総合臨床効果は著効 2 例、有効 2 例で有効率 100% であった (Table 4)。同一症例における 5 日目での総合臨床効果を Table 4 の右下に示したが、10 日目で 1 例細菌が再燃して著効が有効となった。

Table 5 は UTI 病態群別にみた 5 日目の総合臨床効果である。単独菌感染ではカテーテル留置例の G-1 群は 1 例で、この症例は有効であり、G-2 群は 2 例中 2 例有効で 100% の総合有効率であった。また G-4 群は 11 例中著効 7 例、有効 2 例で 81.8% の総合有効率で、単独菌感

Table 1. Clinical summary of uncomplicated urinary tract infection (UTI) cases treated with CFDN

Patient No.	Age (y.o.) Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms	*	Pyuria	Bacteriuria*		MIC	Evaluation**		Side effects
			dose (mg x /day)	route				duration (days)	species		count	UTI***	
1	65 F	acute cystitis	50mg x 2	p.o.	7	+	+	<i>S.aureus</i> <i>E.faecalis</i>	10 ⁷	0.05 12.5	excellent	excellent	-
2	65 F	acute cystitis	50mg x 2	p.o.	6	+	+	<i>Septidermidis</i> <i>E.coli</i>	10 ⁷	0.1	excellent	excellent	-
3	69 F	acute cystitis	50mg x 2	p.o.	7	+	##	<i>E.coli</i> <i>E.cloacae</i> <i>E.faecalis</i>	10 ⁷	0.05 0.78 6.25	excellent	excellent	-
4	25 F	acute cystitis	50mg x 2	p.o.	7	+	+	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.1	good	good	-
5	22 F	acute cystitis	50mg x 2	p.o.	7	+	+	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.2	good	excellent	-
6	20 F	acute cystitis	50mg x 2	p.o.	5	+	+	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.2	excellent	good	-

* before treatment

** 3 days treatment

*** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr : Dr's evaluation

7 days treatment

14 days

Table 2-1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with CFDN

Patient No.	Age (y.o.) Sex	Diagnosis		UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
		underlying disease			dose (mg x/day)	route	duration (days)		species	count	MIC	UTI***		Dr***
7	41 M	chronic cystitis	renal cancer	G-1	100mg x 3	p.o.	8	# # # (8)	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁶	0.1	good	good	-
		<i>S.epidermidis</i>							<10 ⁴	0.1				
8	74 M	chronic cystitis	prostatic cancer	G-2	100mg x 3	p.o.	10	# # #	<i>E.faecalis</i>	10 ⁴	1.56	good	good	-
		-							-	-	good			
9	76 M	chronic cystitis	BPH	G-2	100mg x 3	p.o.	5	# #	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁴	0.1	good	good	-
		<i>E.faecium</i> <i>S.tenentis</i>							<10 ³	100< 100<				
10	72 M	chronic cystitis	prostatic cancer	G-4	100mg x 3	p.o.	9	+ - -	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁶	0.1	excellent	excellent	-
		-							-	-	excellent			
11	73 M	chronic cystitis	prostatic cancer	G-4	100mg x 3	p.o.	9	+ - -	<i>E.faecalis</i>	10 ⁵	25	excellent	excellent	-
		-							-	-	excellent			
12*	64 F	chronic cystitis	neurogenic bladder	G-4	200mg x 3	p.o.	5	# - -	<i>E.coli</i>	10 ⁶	0.1	excellent	excellent	-
		-							-	-	excellent			
13*	55 F	chronic cystitis	neurogenic bladder	G-4	200mg x 3	p.o.	5	± - -	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.2	excellent	excellent	-
		-							-	-	excellent			
14*	76 M	chronic cystitis	BPH prostatic stone	G-4	200mg x 3	p.o.	5	+ - -	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	-
		-							-	-	excellent			
15*	67 F	chronic cystitis	neurogenic bladder	G-4	200mg x 3	p.o.	5	+ - -	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.2	excellent	excellent	-
		-							-	-	excellent			
16*	60 M	chronic cystitis	neurogenic bladder	G-4	100mg x 3	p.o.	5	± - -	<i>E.coli</i>	10 ⁶	0.2	excellent	excellent	-
		-							-	-	excellent			

* Patients in dose-finding study
BPH : benign prostatic hypertrophy* before treatment
5 days treatment
10 days treatment** 5 days treatment
10 days treatment***UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr : Dr's evaluation

Table 2-2. Clinical summary of complicated UTI cases treated with CFDN

Patient No.	Age (y.o.) Sex	Diagnosis		UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*		MIC	Evaluation**		Side effects	
		underlying disease			dose (mg X/day)	route	duration (days)		species	count		UTI***	Dr***		
17	64 M	chronic cystitis		G-4	100mg X 3	p.o.	5	#	—	—	0.1	good	good	—	
		bladder cancer													
18	72 M	chronic cystitis		G-4	100mg X 3	p.o.	7	#	±	—	100<	poor	poor	fair	—
		prostatic cancer													
19*	55 M	chronic cystitis		G-4	200mg X 3	p.o.	5	+	+	—	0.39	good	good	good	—
		neurogenic bladder													
20*	76 M	chronic cystitis		G-4	100mg X 3	p.o.	5	+	+	—	>100	poor	poor	poor	—
		neurogenic bladder													
21	70 M	chronic cystitis		G-6	100mg X 3	p.o.	5	#	—	—	0.1, 6.25, 6.25	excellent	excellent	excellent	—
		prostatic cancer													
22*	76 M	chronic cystitis		G-6	100mg X 3	p.o.	5	+	—	—	25, 0.39, 25, 6.25	excellent	excellent	excellent	—
		BPH													
23	57 F	chronic cystitis		G-6	100mg X 3	p.o.	10	#	—	—	0.05, 0.2	excellent	excellent	excellent	—
		bladder cancer													
24	72 M	chronic cystitis		G-6	100mg X 3	p.o.	10	#	+	—	1.56, 12.5, 100<	good	good	good	—
		BPH, urethral stricture													
25	63 M	chronic cystitis		G-6	100mg X 3	p.o.	5	#	#	—	100<, 0.39	poor	poor	poor	—
		BPH													
26*	74 M	chronic cystitis		G-6	100mg X 3	p.o.	5	+	+	—	25, 0.05, —	poor	poor	poor	—
		prostatic cancer													

* Patients in dose-finding study
BPH : benign prostatic hypertrophy

before treatment
5 days treatment
10 days treatment

** 5 days treatment
10 days treatment

***UTI : criteria proposed by the UTI Committee
Dr : Dr's evaluation

Table 2-3. Clinical summary of complicated UTI cases treated with CFDN

Patient No.	Age (y.o.) Sex	Diagnosis underlying disease	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects		
				dose (mgx/day)	route		duration (days)	species	count	MIC		UTI***	Dr***
27*	73 M	chronic cystitis	G-6	100mg x 3	p.o.	5	—	—	10 ⁶	6.25, 313, 3.13	poor	poor	—
		BPH											
28	73 M	chronic cystitis	/	100mg x 3	p.o.	10	—	—	10 ³	6.25	fair	fair	—
		bladder cancer											
29	44 M	chronic cystitis	/	100mg x 3	p.o.	10	—	—	—	—	fair	fair	—
		bladder cancer											
30	77 M	chronic cystitis	/	100mg x 3	p.o.	5	—	—	—	—	poor	poor	—
		bladder cancer											
31	69 M	chronic cystitis	/	100mg x 3	p.o.	5	—	—	10 ³	—	poor	poor	GOT↑ GPT↑
		BPH											
32*	71 M	chronic pyelonephritis	/	200mg x 3	p.o.	5	—	—	10 ⁷	12.5, 6.25, —	poor	poor	—
		hydronephrosis											
33	50 M	chronic pyelonephritis	/	100mg x 3	p.o.	5	—	—	—	—	unknown	unknown	—
		lithonephria											
34*	56 M	chronic cystitis	/	100mg x 3	p.o.	—	—	—	10 ⁶	6.25, 0.2, 0.39	unknown	unknown	unknown
		urethral stricture											

* Patients in dose-finding study
BPH : benign prostatic hypertrophy

before treatment
5 days treatment
10 days treatment

** 5 days treatment
10 days treatment

*** UTI : criteria proposed by the UTI Committee
Dr : Dr's evaluation

Table 3. Overall clinical efficacy of CFDN in complicated UTI
100mg, 200mg×3/day, 5days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	10		5	15(71.4%)
Decreased			1	1(4.8%)
Replaced			1	1(4.8%)
Unchanged		1	3	4(19.0%)
Effect on pyuria	10(47.6%)	1(4.8%)	10(47.6%)	patient total 21
Excellent	10(47.6%)		overall efficacy rate 16/21(76.2%)	
Good	6(28.6%)			
Poor	5(23.8%)			

Table 4. Overall clinical efficacy of CFDN in complicated UTI
100mg×3/day, 10days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	2		1	3(75%)
Decreased				0(0%)
Replaced	1			1(25%)
Unchanged				0(0%)
Effect on pyuria	3(75%)	0(0%)	1(25%)	patient total 4
Excellent	2(50%)		overall efficacy rate 4/4(100%)	
Good	2(50%)			
Poor	0(0%)			
5 days result in the same cases				
Excellent	3(75%)		overall efficacy rate 4/4(100%)	
Good	1(25%)			
Poor	0(0%)			

染全体の総合有効率は85.7%であった。複数菌感染では、G-6群が7例中著効3例、有効1例で総合有効率57.1%であった。

次に5日目判定を行った21例から起炎菌として分離された15菌種34株に対する細菌学的効果の成績をTable 6に示した。起炎菌では *S.epidermidis* が8株と最も多く、次いで *E.coli* の6株、*E.faecalis* の4株、*Pseudomonas cepacia* の3株、*Proteus vulgaris* と *Acinetobacter calcoaceticus* の2株であり、他は各1株で

あった。それらに対する菌消失率は85.3%であった。一方、5日間投与後の出現菌は *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lentus*, *E.faecium*, *P.cepacia*, *Xanthomonas maltophilia* 各1株の計5株であった。なお、菌数にかかわらず投与後の残存菌あるいは交代菌を有する症例は21例中8例(38.1%)であった。Table 7は起炎菌に対するMICと菌消失率との関連性を示したものである。MICは ≤ 0.025 から $>100\mu\text{g/ml}$ まで広く分布し、菌消失率はグラム陽性球菌では93.3%

Table 5. Overall clinical efficacy of CFDN classified by type of infection
100mg, 200mg×3/day, 5 days treatment

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1		1		100%
	group 2 (post-prostatectomy)	2		2		100%
	group 3 (upper UTI)					
	group 4 (lower UTI)	11	7	2	2	81.8%
	sub-total	14	7	5	2	85.7%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)	7	3	1	3	57.1%
	sub-total	7	3	1	3	57.1%
Total		21 (100%)	10	6	5	76.2%

Table 6. Bacteriological response to CFDN in complicated UTI
100mg, 200mg×3/day, 5days treatment (21 cases)

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Strains appearing* after treatment
<i>S.aureus</i>	1	1 (100%)		
<i>S.epidermidis</i>	8	7 (87.5%)	1	
<i>S.haemolyticus</i>	1	1 (100%)		1
<i>S.hominis</i>	1	1 (100%)		
<i>S.lentus</i>				1
<i>E.faecalis</i>	4	4 (100%)		
<i>E.faecium</i>				1
<i>E.coli</i>	6	6 (100%)		
<i>C.freundii</i>	1	1 (100%)		
<i>E.cloacae</i>	1	0 (0%)	1	
<i>S.marcescens</i>	1	0 (0%)	1	
<i>P.vulgaris</i>	2	2 (100%)		
<i>M.morganii</i>	1	1 (100%)		
<i>P.aeruginosa</i>	1	0 (0%)	1	
<i>P.cepacia</i>	3	2 (66.7%)	1	1
<i>X.maltophilia</i>				1
<i>Moraxella</i> sp.	1	1 (100%)		
<i>A.calcoaceticus</i>	2	2 (100%)		
Total	34	29 (85.3%)	5 (14.7%)	5
* regardless of bacterial count			23.8% (5/21 patients)	14.3% (3/21 patients)
percentage of persistently infected cases even after treatment			38.1% (8/21 patients)	

Table 7. Relation between MIC and bacteriological response to CFDN treatment in complicated UTI, 5 days treatment

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size 10^6 cells/ml)										Total	Not done					
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5			25	50	100	> 100	
<i>S.aureus</i>					1/1											1/1	
<i>S.epidermidis</i>	1/1	2/2	3/4								1/1					7/8	
<i>S.haemolyticus</i>														1/1		1/1	
<i>S.hominis</i>				1/1												1/1	
<i>E.faecalis</i>						1/1	1/1	1/1		1/1						4/4	
<i>E.coli</i>			2/2	3/3	1/1											6/6	
<i>C.freundii</i>					1/1											1/1	
<i>E.cloacae</i>														0/1		0/1	
<i>S.marcescens</i>														0/1		0/1	
<i>P.vulgaris</i>								2/2								2/2	
<i>M.morganii</i>									1/1							1/1	
<i>P.aeruginosa</i>														0/1		0/1	
<i>P.cepacia</i>						1/1					1/2					2/3	
<i>Moraxella</i> sp.																1/1	
<i>A.calcoaceticus</i>							1/1	1/1								2/2	
Total	1/1 (100%)	2/2 (100%)	5/6 (83.3%)	4/4 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	4/4 (100%)	1/1 (100%)	3/4 (75.0%)	1/1 (100%)			1/4 (25.0%)	1/1 (100%)	29/34 (84.4%)	

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 8. Overall clinical efficacy classified by dosage
5 days treatment

Daily dosage	No. of patients	Excellent	Good	Poor	Overall efficacy rate
100mg × 3/day	16	6	5	5	68.8%
200mg × 3/day	5	4	1		100%
Total	21	10	6	5	76.2%

(15株中14株消失), グラム陰性桿菌では78.9%(19株中15株消失)であった。

MIC12.5 μ g/ml以下の菌株では96.0%(25株中24株消失)の菌消失率であった。

一方, 25 μ g/ml以上の菌株では55.6%(9株中5株消失)の菌消失率であった。

投与量別の総合臨床効果をTable 8に示したが, 100mg × 3/日投与では著効6例, 有効5例で総合有効率68.8%であったが, 200mg × 3/日投与では著効4例, 有効1例で総合有効率100%であった。

3. 副作用

本剤投与を行った計34例中, 不来院1例を除く33例で, 本剤によると思われる自・他覚的症候は全例に認められなかった。本剤投与前後に末梢血液(RBC, Hb, Ht, WBC, Plat.), 肝機能(GOT, GPT, Al-P., Bili-rubin), 腎機能(BUN, S-Cr.), 尿所見などの臨床検査を23例において実施した。23例中1例においてGOT(24→51), GPT(25→54)が投与5日目に軽度の上昇を認めたが, それ以外には異常変動を認めなかった。

III. 考 案

CFDNの尿路感染症に関する基礎的・臨床的検討を行った。

1. 抗菌力

本剤は好気性および嫌気性のグラム陽性, 陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有するとされている。

教室保存臨床分離株に対する抗菌力をCFDN, ABPC, CFIX, CCL, CXMの間で比較検討した。グラム陽性球菌に対しては, まず *S.aureus*, *S.epidermidis* においてはそれぞれ0.78 μ g/ml, 0.10 μ g/mlにMICのピークを示し他剤より明らかに優れ, 臨床的にもその効果が期待できると考えられた。*E.faecalis*においては, ABPCのピークMIC(1.56 μ g/ml)と比べ本剤は12.5 μ g/mlで劣るものの, 対照とした他のcephem系薬剤(>100 μ g/ml)よりも抗菌力が優れており, 臨床的にも

その効果が期待された。グラム陰性桿菌に対しては, 本剤のピークMICは *E.coli* 0.20 μ g/ml, *K.pneumoniae* 0.10 μ g/ml, *P.mirabilis* 0.10 μ g/ml, Indole-positive *Proteus* spp. 1.56 μ g/ml と優れており, これらの菌種に対しては, CFIX と同等かやや劣る抗菌力であるが, 他のABPC, CCL, CXMよりも明らかに強い抗菌力を示した。また, *Enterobacter* spp., *S.marcescens*, *P.aeruginosa* においては100 μ g/ml以上と耐性で, 他の対照薬剤と同様に抗菌力は弱かった。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎に対しては5例中100%の総合有効率が得られ満足すべき結果であった。また3日目判定では著効率は60%であったが7日目判定では75%と上昇しており, 急性単純性膀胱炎では1回50mg 1日2回投与で十分な臨床効果が期待できると思われる。

複雑性尿路感染症においては, 総合臨床効果を5日目で判定すると著効10例, 有効6例, 無効5例で総合有効率76.2%であった。この成績は全国集計⁹⁾の複雑性尿路感染症での総合有効率75.4%と比較して同等の結果であった。UTI病態群別の臨床効果はカテーテル留置例(G-1群1例)の1例は有効であり, カテーテル非留置例(G-2群2例, G-4群11例, G-6群7例)で75%であったが, カテーテル留置例が1例と少なく, カテーテル留置の有無別の差については言及できない。また, 単独菌感染の総合有効率は85.7%(12/14), 複数菌感染では57.1%(4/7)の成績であり, 複数菌感染時有効率が低下していた。細菌学的効果では, 起炎菌の菌消失率は85.3%で全国集計⁹⁾の79.6%に比し良好な成績であった。投与量別の総合臨床効果は100mg × 3/日では68.8%, 200mg × 3/日では100%であったが, 全国集計⁹⁾では, それぞれ73.8%, 77.3%であり, 我々の成績では200mg × 3/日投与の成績が良好であった。

副作用に関しては検討し得た33例で, 本剤によると思われる自・他覚的症候は1例も認められなかった。また本剤によると思われる臨床検査値の異常変動として, 検

討し得た23例中1例(4.3%)にGOT, GPTの軽度の上昇が出現したのみであった。

以上より本剤は、近年、尿路感染症の起炎菌として増加してきたグラム陽性球菌に対し良好な抗菌力を有し、また実際に臨床的にも単純性および複雑性尿路感染症に対し有用性が高く、今後の尿路感染の治療に対し期待もてる薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) MINE Y, KAMIMURA T, WATANABE Y, TAWARA S, MATUMOTO Y, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, TAKAYA T, KUWAHARA S. : *In vitro* antibacterial activity of FK 482, a new orally active cephalosporin. *J. Antibiotics* 41 : 1873~1887, 1988
- 2) 大越正秋, 他 : UTI薬効評価基準(第3版) *Chemotherapy* 34 : 408~441, 1986
- 3) 第36回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. FK482, 高知, 1988

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR IN URINARY TRACT INFECTIONS

NORIAKI TANAKA, TAKAOKI HIROSE,

NORIKO NISHIJIMA and YOSHIKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

Nishi-16, Minami-1, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

SHINICHI MIYAMOTO

Department of Urology, Sunagawa Municipal hospital, Sunagawa

We carried out the basic and clinical studies on cefdinir (CFDN), a new oral cephem antibiotics.

1. Antibacterial activity

The *in vitro* activity of CFDN, ampicillin (ABPC), cefixime, cefaclor and cefuroxime was determined by the MIC 2000 system (10^5 inoculum size) against organisms clinically isolated from urinary tract infections.

The peak MIC of CFDN against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* was $0.78\mu\text{g/ml}$ and $0.10\mu\text{g/ml}$, and was superior to that of the other drugs tested.

The peak MIC of ABPC against *Enterococcus faecalis* was $1.56\mu\text{g/ml}$ and superior to that of CFDN by three dilution steps. was resistant to all the drugs tested.

Against Gram-negative bacteria, the peak MIC of CFDN against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and Indole-positive was $0.20\mu\text{g/ml}$, $0.10\mu\text{g/ml}$, $0.10\mu\text{g/ml}$ and $1.56\mu\text{g/m}$, respectively. However, CFDN had no antibacterial activity against *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* with peak MICs of $\leq 100\mu\text{g/ml}$.

2. Clinical efficacy

CFDN was given to 34 patients with urinary tract infections: 6 with acute uncomplicated cystitis (AUC) and 28 with complicated urinary tract infections (C-UTI). A dose of 50 mg b.i.d. was administered orally to patients with AUC for 5 - 7 days. A dose of 100 mg or 200 mg t.i.d. was administered orally to patients with C-UTI for 5 - 10 days. Twenty-six cases, 5 with AUC and 21 with C-UTI, were evaluable by the criteria of the Japanese UTI Committee.

In the AUC cases, overall clinical efficacy was excellent in 3 and good in 2, with an efficacy rate of 100%.

In the C-UTI cases, overall clinical efficacy was excellent in 10, good in 6, and poor in 5, with an efficacy rate of 76.2%. The overall clinical efficacy rate classified by the type of infection was 9/11 in group 4, 4/7 in group 6, 2/2 in group 2 and 1/1 in group 1, respectively.

As to bacteriological response, all of 6 strains isolated from patients with AUC and 27 of 32 strains isolated from patients with C-UTI were eradicated, the eradication rate being 84.4%.

Five strains appeared after CFDN treatment: one each of *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lentus*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas cepacia* and *Xanthomonas maltophilia*.

3. Side effects

No adverse reactions were noted in any of the patients. In laboratory findings, a slight elevation of GOT, GPT due to CFDN was observed in one case.