

泌尿器科領域における Cefdinir の臨床的検討

星野英章・稲土博右・岡田敬司
松下一男・河村信夫・大越正秋
東海大学医学部泌尿器科学教室*

Cefdinir はグラム陰性菌から陽性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有する経口セフェム剤である。今回、泌尿器科領域感染症を対象とし、本剤の臨床効果および安全性について検討した。

投与方法は本剤50mg または100mg を、1日3回毎食後服用とし、投与期間は原則として、急性単純性膀胱炎は3日、複雑性尿路感染症は5日とした。

急性単純性膀胱炎19例、複雑性膀胱炎10例、淋菌性尿道炎2例に対する主治医臨床効果は各々89.5%、70.0%、100%であった。UTI薬効評価基準致例では急性単純性膀胱炎12例中著効10例、有効2例で100%、複雑性膀胱炎6例中著効2例、有効2例、無効2例で66.7%の有効率を示した。

細菌学的効果は急性単純性膀胱炎では、*Escherichia coli* 11株、 α -*Streptococcus*、*Klebsiella pneumoniae* 各1株の計13株が検出され、全株消失し100%の消失率、複雑性膀胱炎では、*Staphylococcus epidermidis* 1株、*E. coli* 4株、*Pseudomonas aeruginosa* 2株の計7株が検出され *P. aeruginosa* の2株を除き5株が消失し、消失率は71.4%であった。

副作用は31例中1例に軽度の便秘が認められたが、継続投与可能であり、臨床検査を実施した3例には臨床検査の異常変動は認められなかった。

以上のことから、本剤は泌尿器科領域感染症に対して有効性の高い薬剤であることが示唆された。

Key words : Cefdinir, 臨床評価, 急性単純性膀胱炎, 複雑性尿路感染症, 淋菌性尿道炎

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された経口用セファロsporin系抗生物質で Fig.1のような構造式を有する分子量395.42の物質である。

本剤はグラム陰性菌に対する強い抗菌力に加え、既存の経口用セフェム剤では無効であった *Enterococcus faecalis* などのグラム陽性菌に対しても抗菌力を示し、広範囲な抗菌スペクトルを有している^{1,2)}。

今回、本剤を泌尿器科領域感染症31例に投与し、その臨床効果および安全性について検討したので報告する。

I. 方 法

1987年5月から1987年9月までに、東海大学医学部附属病院、附属東京病院および附属大磯病院泌尿器科を受診し、同意の得られた急性単純性膀胱炎19例、複雑性膀胱炎10例、淋菌性尿道炎2例の計31例に本剤50mg(力価)または100mg(力価)カプセルを用い、1日150mgまたは300mgを分3で3~7日間、食後に経口投与とし、投与量は体重および症状により主治医が決定した。なお、アレルギー既往歴のある症例はおらず、また、投与期間中他剤を併用したものはなかった。

これら31例についてUTI薬効評価基準³⁾に適合する

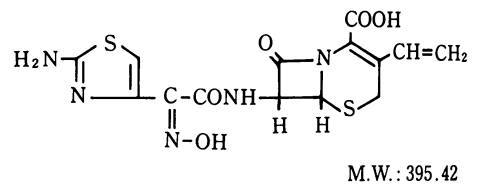


Fig. 1. Structural formula of CFDN.

症例については同基準により効果を判定し、さらに主治医判定も全症例について「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定を行った。

また、分離菌のうち一部のものは日本化学療法学会標準法⁴⁾に従ってMICを測定した。

II. 結 果

患者の疾患別年齢・性別分布をTable 1に示した。急性単純性膀胱炎では60歳未満にすべての症例が分布しているのに対して、複雑性膀胱炎では60歳以上が80%を占めていた。

Table 2~4には急性単純性膀胱炎19例、複雑性膀胱炎10例、淋菌性尿道炎2例の症例を示した。31例中症例

Table 1. Background of patients

Diagnosis	Sex	No. of patients	Age (y)							
			17~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~85
AUC	F	18	2	9	1	3	3			
	M	1			1					
CC	F	1				1				
	M	9		1				4	1	3
GU	M	2			2					
Total	F	19	2	9	1	4	3			
	M	12		1	2	1		4	1	3

AUC: acute uncomplicated cystitis

CC: complicated cystitis

GU: gonococcal urethritis

No.24を除きすべて外来症例であった。投与方法は急性単純性膀胱炎では50mg×3が大半をしめ、複雑性膀胱炎では全例100mg×3であった。

主治医判定の結果を各疾患ごとに示したのが Table 5である。急性単純性膀胱炎に対しては著効9例(47.4%)、有効8例で89.5%の有効率、複雑性膀胱炎に対しては著効3例、有効4例、やや有効2例、無効1例で70.0%、淋菌性尿道炎は2例とも有効で100%の有効率であった。全体では31例中著効14例(45.2%)、有効12例で83.9%の有効率であった。

UTI薬効評価基準に基づいて判定を行い得たものは急性単純性膀胱炎12例、複雑性膀胱炎6例であった。急性単純性膀胱炎については Table 6に示すごとく著効10例、有効2例で100%の有効率であった。複雑性膀胱炎10例中UTI薬効評価基準に合致した6例では、著効2例、有効2例、無効2例で66.7%の有効率であった (Table 7)。

それらを病態群別に分けたものが Table 8である。カテーテル留置症例、前立腺術後症例はなく単独菌感染5例で80.0%の有効率、複数菌感染1例は無効であった。培養により淋菌の確認された淋菌性尿道炎2例はいずれも本剤100mg 1日3回、3日間投与により尿道分泌物および淋菌は消失し著効であった。

UTI薬効評価基準に適合する急性単純性膀胱炎12例と複雑性膀胱炎6例に対する細菌学的効果を見たのが Table 9である。急性単純性膀胱炎では *Escherichia coli* が主体で、13株全株が消失し、消失率100%であった。複雑性膀胱炎でも *E.coli* が半数以上を占めていたが、7株中 *Pseudomonas aeruginosa* の2株を除き残り5株は消失し71.4%の消失率であった。

投与後出現菌については Table 10に示したごとく α -

Streptococcus, *Klebsiella pneumoniae*, D群 *Enterococcus* 各1株が出現した。

起炎菌に対するMICを測定したものは、急性単純性膀胱炎では15例16株であり、*E.coli* で6.25 μ g/mlを示したものを除いて0.39 μ g/ml以下のMICを示した。複雑性膀胱炎では8例9株のMICを測定し、*P.aeruginosa* で400 μ g/ml以上を示したのを除き0.39 μ g/ml以下であった。

全31例中副作用が認められたのは1例 (No.25) だけで投与開始翌日より軽度の便秘が認められ、下剤の使用により投与開始4日後には消失した。本剤との因果関係はあるかもしれないと判定したが、継続投与可能であった。

また、臨床検査値を調べたのは3例にすぎなかったが異常値を示したものはなかった (Table 11)。

III. 考 察

経口用セフェム剤の開発は近年めざましいものがあり、数多くの新規化合物、エステル体などが登場している。

しかしながら、これら経口用セフェム剤の多くはグラム陰性菌に関して非常に優れた抗菌力を有するが、一部のグラム陽性菌に対しては抗菌力が弱いという弱点を持っている^{5,6)}。

この点においてCFDNはグラム陰性菌のみならず *E.faecalis* などのグラム陽性菌に対しても抗菌力を有する特徴をもっている^{1,2)}。*E.coli* は18例より15株が検出され、いずれも消失し、優れた抗菌力を示している。また、*Staphylococcus epidermidis*, α -*Streptococcus* の消失も認められた。しかしながら、*P.aeruginosa* の2株はいずれもMIC値が400 μ g/ml以上であり消失しなかった。臨床効果は急性単純性膀胱炎の100%に対し、複雑性膀胱炎はカテーテル留置症例を含まないものの *P.aeruginosa*

Table 2-1. Clinical summary of uncomplicated urinary tract infection patients treated with CFDN

Patient No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment		Day of observation	Symptom	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effects
			dose (mg x times / day)	duration (days) total dose (g)				species	count (/ml)	UTI	Dr	
1	23 F	AUC	50 x 3	3	0	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	excellent	excellent	(-)
				0.45								
2	25 F	AUC	50 x 3	3	0	#	-	<i>E. coli</i>	> 10 ⁵	excellent	excellent	(-)
				0.45								
3	25 F	AUC	50 x 3	3	0	#	-	<i>E. coli</i>	10 ⁶	excellent	excellent	(-)
				0.45								
4	40 F	AUC	50 x 3	3	0	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	excellent	excellent	(-)
				0.45								
5	23 F	AUC	100 x 3	3	0	+	-	<i>α-Streptococcus</i>	10 ⁷	excellent	excellent	(-)
				0.9								
6	42 F	AUC	100 x 3	3	0	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	excellent	excellent	(-)
				0.9								
7	54 F	AUC	100 x 3	3	0	#	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	excellent	excellent	(-)
				0.9								
8	20 F	AUC	50 x 3	3	0	#	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	excellent	good	(-)
				0.45								
9	33 F	AUC	50 x 3	3	0	#	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	excellent	good	(-)
				0.45								
10	17 F	AUC	100 x 3	3	0	#	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	excellent	good	(-)
				0.9								

AUC: acute uncomplicated cystitis

Table 2-2. Clinical summary of uncomplicated urinary tract infection patients treated with CFDN

Patient No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment		Day of observation	Symptom	Pyuria	Bacteriuria		MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10^6	Evaluation		Side effects
			dose (mg x times /day)	duration (days) total dose (g)				species	count (/ml)		UTI	Dr	
11	50 F	AUC	50x3	3	0	#	-	<i>E. coli</i>	10^5	0.05	moderate	good	(-)
				0.45									
12	54 F	AUC	50x3	3	0	#	±	<i>E. coli</i>	10^7	0.39	moderate	fair	(-)
				0.45									
13	27 F	AUC	100x3	7	0	#	-	<i>E. coli</i>	10^7	0.2	/	excellent	(-)
				2.1									
14	20 F	AUC	50x3	7	0	#	-	<i>K. pneumoniae</i>	10^7	0.2	/	good	(-)
				1.05									
15	24 F	AUC	50x3	3	0	±	-	<i>Corynebacterium</i>	10^4	/	/	good	(-)
				0.45									
16	40 F	AUC	50x3	7	0	#	-	<i>E. coli</i>	10^7	0.2	/	good	(-)
				1.05									
17	19 F	AUC	100x3	3	0	#	-	<i>E. coli</i>	10^7	0.1	/	good	(-)
				0.9									
18	22 F	AUC	100x3	6	0	#	-	group D <i>Enterococcus</i>	10^7	6.25	/	fair	(-)
				1.8									
19	44 M	AUC	100x3	3	0	-	-	<i>E. coli</i>	10^7	0.2	/	excellent	(-)
				0.9									

AUC: acute uncomplicated cystitis

Table 3. Clinical summary of complicated urinary tract infection patients treated with CFDN

Patient No.	Age (y) Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment		Day of obser- vation	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effects
				dose (mg x times /day)	duration (days) total dose (g)			species	count (/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (10^6)	UTI	
20	74 M	CC BPH	G-4	100 x 3	5	0	#	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	/	excellent	excellent
					1.5							
21	60 M	CC BPH	G-4	100 x 3	5	0	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.1	excellent	excellent
					1.5							
22	61 M	CC epididymitis	G-4	100 x 3	5	0	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	moderate	good
					1.5							
23	40 F	CC neurogenic bladder	G-4	100 x 3	5	0	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.2	moderate	fair
					1.5							
24	84 M	CC bladder tumor	G-6	100 x 3	5	0	#	group D <i>Enterococcus</i>	10 ⁷	0.2	poor	fair
					5							
					1.5							
25	85 M	CC neurogenic bladder	G-4	100 x 3	5	0	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	>400	poor	consti- pation
					5							
					1.5							
26	20 M	CC urethral tumor	/	100 x 3	7	0	+	group D <i>Enterococcus</i>	10 ⁵	/	/	excellent
					2.1							
					7							
27	62 M	CC BPH	/	100 x 3	7	0	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	0.39	/	good
					2.1							
					6							
28	64 M	CC neurogenic bladder	/	100 x 3	7	0	#	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	0.1	/	good
					2.1							
					7							
29	81 M	CC urethral stricture	/	100 x 3	7	0	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ³	>400	/	good
					2.1							
					7							

CC: complicated cystitis

BPH: benign prostatic hypertrophy

* all other patients are out-patients except No.24

Table 4. Clinical summary of gonococcal urethritis patients treated with CFDN

Patient No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment		Day of observation	Urethral discharge	Organism	Clinical effect	Side effects
			dose (mg × times / day)	duration (days)					
				total dose (g)					
30	33 M	GU	100 × 3	3	0	+	<i>N.gonorrhoeae</i>	excellent	(-)
				0.9	4	-	(-)		
31	35 M	GU	100 × 3	3	0	+	<i>N.gonorrhoeae</i>	excellent	(-)
				0.9	4	-	(-)		

GU: gonococcal urethritis

Table 5. Clinical evaluation of CFDN by doctor

Diagnosis	No. of patients	Evaluation				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
AUC	19	9	8	2		89.5
CC	10	3	4	2	1	70.0
GU	2	2				100
Total	31	14	12	4	1	83.9

AUC: acute uncomplicated cystitis

CC: complicated cystitis

GU: gonococcal urethritis

Table 6. Overall clinical efficacy of CFDN in acute uncomplicated cystitis by Japanese UTI criteria

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	10									10 (83.3%)
	decreased (replaced)	1	1								2 (16.7%)
	unchanged										0 (0%)
Effect on urination pain		12 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			patient total 12
Effect on pyuria		11 (91.7%)			1 (8.3%)			0 (0%)			
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent					10 (83.3%)			overall efficacy rate 12/12 (100%)			
<input type="checkbox"/> Moderate					2						
<input type="checkbox"/> Poor					0						

Table 7. Overall clinical efficacy of CFDN in complicated UTI by Japanese UTI criteria

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	2			1
Decreased					0
Replaced	1				1(17%)
Unchanged			1	1	2(33%)
Effect on pyuria	3(50%)	1(17%)	2(33%)		patient total 6
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		2 (33.3%)		overall efficacy rate 4/6(66.7%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		2			
<input type="checkbox"/> Poor		2			

Table 8. Overall clinical efficacy of CFDN classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1(catheter indwelling)	0(0%)				
	group 2(post-prostatectomy)	0(0%)				
	group 3(upper UTI)	0(0%)				
	group 4(lower UTI)	5(83.3%)	2	2	1	80.0%
	sub-total	5(83.3%)	2	2	1	80.0%
Polymicrobial infection	group 5(catheter indwelling)	0(0%)				
	group 6(no catheter indwelling)	1(16.7%)			1	0%
	sub-total	1(16.7%)			1	0%
Total		6	2	2	2	66.7%

の検出された2例が無効であったため66.7%に留まっている。また、淋菌性尿道炎2例はともに著効であり優れた有効性を示している。

副作用は軽度の便秘が認められた以外特に問題となるものはなく、臨床検査値の異常がなかったことは本剤の安全性が高いものと思われる。

以上の成績により、本剤はグラム陰性菌およびグラム陽性菌に比較的幅広い抗菌スペクトルを有しており、1日150~300mgの投与量で尿路感染症に対して優れた効果が発揮でき、安全性も高く、有用性の高い薬剤であることが示唆された。

Table 9. Bacteriological response to CFDN in uncomplicated and complicated UTI

Diagnosis	Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
Uncomplicated UTI	<i>α-Streptococcus</i>	1	1(100%)	
	<i>E.coli</i>	11	11(100%)	
	<i>K.pneumoniae</i>	1	1(100%)	
	total	13	13(100%)	0
Complicated UTI	<i>S.epidermidis</i>	1	1(100%)	
	<i>E.coli</i>	4	4(100%)	
	<i>P.aeruginosa</i>	2	(0%)	2
	total	7	5(71.4%)	2

* regardless of bacterial count

Table 10. Strains appearing after treatment

Diagnosis	Isolate	No. of strains
Uncomplicated UTI	<i>α-Streptococcus</i>	1
	<i>K.pneumoniae</i>	1
	total	2
Complicated UTI	group D <i>Enterococcus</i>	1
	total	1

Table 11. Laboratory findings before and after treatment with CFDN

Patient No.		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Differential count of WBC (%)					PLTS ($\times 10^4$ /mm ³)
						baso.	eosino.	neutro.	lympho.	mono.	
21	B	535	16.0	48.0	11,600	1	0	75	18	5	52.8
	A	539	15.4	47.8	7,400	1	0	59	37	3	60.6
24	B	314	8.8	27.0	4,000	2	3	59	30	6	34.9
	A	317	8.9	28.1	4,900	1	2	72	20	5	39.4
25	B	400	12.9	39.2	5,500	0	0	63	37	0	18.2
	A	424	13.4	41.4	7,700	0	0	78	21	1	22.4

Patient No.		GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AI-P (IU/l)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
21	B	13	45	271	1.1	24.9	1.2	137	4.6	93
	A	18	44	235	0.7	13.8	1.0	136	4.5	96
24	B	16	7	127	0.2	22.4	1.8	141	4.2	104
	A	21	11	151	0.1	24.0	2.0	142	4.2	106
25	B	12	6	128	0.7	17	1.4	143	4.3	106
	A	12	5	134	0.8	16	1.6	138	4.3	99

B: before, A: after

文 献

- 1) 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
- 2) MINE Y, KAMIMURA T, WATANABE Y, TAWARA S, MATSUMOTO Y, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, TAKAYA T, KUWAHARA S: *In vitro* antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin. *J. Antibiotics* 41: 1873~1887, 1988.
- 3) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI薬効評価基準(第

3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986

- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 5) 永武 毅: 従来使用されている抗菌薬の再検討, 再評価, 2. セフェム系。日本臨床46: 123~134, 1984
- 6) 岡田敬司, 宮北英司, 川嶋敏文, 谷川克己, 長田恵弘, 勝岡洋治, 木下英親, 松下一男, 河村信夫, 大越正秋: 泌尿器科領域における Cefixime (CFIX) の臨床評価。Chemotherapy 33 (S-6): 588~605, 1985

CLINICAL STUDIES OF CEFDINIR IN THE FIELD OF UROLOGY

HIDEAKI HOSHINO, HIROAKI INATSUCHI, KEISHI OKADA,
KAZUO MATSUSHITA, NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI
Department of Urology, Tokai University, School of Medicine
Bohseidai, Isehara 259, Japan

Cefdinir (CFDN) is a new oral cephalosporin which has broad antimicrobial activity against not Gram-positive as well as Gram-negative aerobes.

CFDN was administered orally to 31 patients at 50mg or 100mg t.i.d. for 3-7 days.

Clinical efficacy by doctor's judgement was 89.5% in 19 patients with acute uncomplicated cystitis (AUC), 70.0% in 10 with complicated cystitis (CC), and 100% in 2 with gonococcal urethritis (GU).

According to the criteria of the Japanese UTI Committee, clinical efficacy in 12 patients with AUC was excellent in 10 and moderate in 2, with an efficacy rate of 100%. In 6 patients with CC, it was excellent in 2, moderate in 2, and poor in 2, the efficacy rate being 66.7%.

Bacteriologically, all 13 strains isolated from the AUC cases, including 11 strains of *Escherichia coli* were eradicated, while 7 strains from the CC cases (except 2 of *Pseudomonas aeruginosa*) were eradicated, with an eradication rate of 71.4%.

As a side effect, slight constipation was noted in one patient but medication could be continued, and there were no abnormal laboratory findings.

From these results, we consider CFDN to be useful for treating urinary tract infections.