

尿路感染症に対する Cefdinir の基礎的、臨床的検討

篠田育男・石原 哲・林 秀治・山羽正義
高橋義人・竹内敏視・栗山 学・大坪亨子
兼松 稔・坂 義人・河田幸道
岐阜大学医学部泌尿器科学教室*

武田明久・土井達朗
岐阜市民病院泌尿器科

岩田英樹・鄭 漢彬
長浜赤十字病院泌尿器科

新しく開発された経口 cephem 剤である cefdinir (CFDN) の、尿路感染症に対する有用性を検討する目的で基礎的ならびに臨床的検討を行った。

1. 各種標準株に対する抗菌力は *Pseudomonas aeruginosa* を除きグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌全般に対して良好であった。

2. 複雑性尿路感染症患者由来の *Staphylococcus aureus* 11株, *Staphylococcus epidermidis* 21株, *Escherichia coli* 59株, *Citrobacter freundii* 8 株, *Klebsiella pneumoniae* 29株, *Enterobacter cloacae* 22株, *Serratia marcescens* 20株に対する本剤の抗菌力を, cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), ampicillin (ABPC) を対照薬として比較したところ, CFDNの抗菌力はグラム陽性菌に対しては ABPC と同等で, グラム陰性菌に対しては CFIX と同等かやや劣るものの, CCL と比較した場合はグラム陽性菌, グラム陰性菌ともに CFDNの方が優れていた。

3. 急性単純性膀胱炎を対象に本剤を原則として 1回50mg, 1日3回, 3日間投与したところ, UTI 薬効評価基準に合致する13例は全例著効で, 有効率100%であった。

4. 複雑性尿路感染症を対象に本剤を原則として 1回100mg, 1日3回, 5日間投与したところ, UTI 薬効評価基準に合致する21例に対する臨床効果は著効13例, 有効2例で有効率は71%であった。

5. 副作用として1例に心窩部痛と下痢を認めた。血液生化学的検査値の異常は2例に GOT および GPT の上昇, 1例に GPT の上昇を認めた。

6. 本剤は尿路感染症の原因菌に対して広い抗菌スペクトラムを持ち, 臨床効果が高く, 特に重篤な副作用を認めないことから, 尿路感染症に対する有用性が期待できると考えられる。

Key words : Cefdinir, 尿路感染症

Cefdinir (CFDN) は, 藤沢薬品工業株式会社で開発された新しい経口用 cephem 系抗菌剤であり, その化学構造式は Fig. 1のごとくである。本剤は従来の経口 cephem 系抗菌剤に比し, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有し, β -lactamase に対して高い安定性を示す¹⁾。尿中濃度は必ずしも高いとは言えないがその持続性が優れている²⁾ため, 複雑性尿路感染症に対する有効性が期待される。そこでわれわれは尿路感染症に対する本剤の有用性を評価する目的で, 基礎的ならびに臨床的検討を行った。

I. 方 法

1. 抗菌力

当教室保存の reference strain 12株と, 1985年から 1987年の間に分離された複雑性尿路感染症由来の *Sta-*

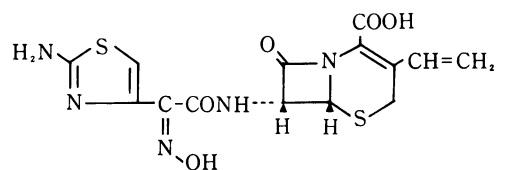


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

*phyllococcus aureus*11株, *Staphylococcus epidermidis*21株, *Escherichia coli* 59 株, *Citrobacter freundii* 8株, *Klebsiella pneumoniae*29株, *Enterobacter cloacae*22株, *Serratia marcescens*20株に対する, CFDNの抗菌力を検討するため, 日本化学療法学会標準法³⁾により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌量は 10^6 CFU/mlとし, 培地は増菌用に Mueller Hinton Broth (Difco) を, 感受性測定用には Mueller Hinton Agar (Difco) を使用した。また, 対照薬として cefixime (CFIX, 藤沢薬品), cefaclor (CCL, 塩野義製薬) ならびに ampicillin (ABPC, 明治製薬) を用いた。

2. 臨床的検討

対象は, 1987年4月から1988年2月までに岐阜大学医学部附属病院, 岐阜市民病院および長浜赤十字病院の各泌尿器科の外来を受診し, 試験参加の同意の得られた尿路感染症を有する57例で, その内訳は急性単純性膀胱炎21例, 急性単純性腎盂腎炎1例および複雑性尿路感染症35例である。

試験薬剤はCFDN 50mg(力価)カプセルあるいは100mg(力価)カプセルを使用した。

薬剤の投与量, 投与方法は, 急性単純性尿路感染症に対しては1回50mgを1日3回で3日間, 複雑性尿路感染症に対しては1回100mgを1日3回で5日間食後投与を原則とし, 臨床効果は主治医による判定とUTI薬効評価基準(第3版)⁴⁾に従った判定とを行った。また投与前後の血液生化学的検査値の推移と自覚的副作用の有無も検討した。

II. 成 績

1. 基礎的検討

1) 抗菌スペクトラム (Table 1)

Reference strainのうち, グラム陽性球菌に対しては, ABPCと同等の優れた抗菌力を示した。またグラム陰性桿菌に対しては, *Pseudomonas aeruginosa*には抗菌力を示さないものの, CFIXとはほぼ同等で, CCLより優れた抗菌力を示した。したがって本剤は*P. aeruginosa*を除き, 尿路感染症から分離されるグラム陽性, 陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有していると考えられた。

2) 臨床分離株に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する本剤並びに対照薬のMIC分布をFig. 2に示した。

S. aureus 11株に対しては, 本剤のMIC分布は $0.39\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, $0.20\mu\text{g/ml}$ にピークを示すABPCより1管劣るものの, CCLより2管ほど優れた抗菌力を示した (Fig. 2A)。

S. epidermidis 21株に対する各薬剤のMIC分布はいずれも2峰性を示した。MIC累積分布は各薬剤とも比較的なだらかな曲線を示したが, 本菌種の中には本剤に対しABPCに対してと同様に, きわめて高い感受性を示す株も見られた (Fig. 2B)。

E. coli 59株に対しては, 本剤はCFIXと同様にきわめて強い抗菌力を示した (Fig. 2C)。

C. freundii 8株に対しては, 本剤はその半数に1.56

Table 1. Antibacterial spectrum of CFDN against reference strains

Reference strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	CFDN	CFIX	CCL	ABPC
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	≤ 0.05	12.5	0.39	≤ 0.05
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296	≤ 0.05	12.5	0.39	≤ 0.05
<i>Enterococcus faecalis</i> IFO 12580	1.56	12.5	100	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.20	0.20	1.56	6.25
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	3.13	1.56	25	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	≤ 0.05	≤ 0.05	0.78	12.5
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	6.25	1.56	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	0.78	≤ 0.05	100	25
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	≤ 0.05	≤ 0.05	0.78	0.20
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3045	0.1	≤ 0.05	0.78	0.78
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501	≤ 0.05	≤ 0.05	0.78	0.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	3.13	>100	>100

CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, ABPC : ampicillin
Inoculum size : 10^6 CFU/ml

μg/ml以下のMIC値を示したが、残りの半数に対しては50μg/ml以上の高い値を示し、CFIX とほぼ同一のMIC分布であった (Fig. 2D)。

K.pneumoniae 29株に対しては、本剤はCFIXより1管劣るものの優れた抗菌力を示した (Fig. 2E)。

E.cloacae 22株, *S.marcescens* 20株に対しては、本剤のMIC分布は他剤と同様に耐性側に偏位していた。*S.marcescens* の中には、本剤に対して高い感受性を示す株も数株見られたが、CFIXのMICの方が比較的感受性側に分布していた (Fig. 2F,G)。

2. 臨床的検討

1) 単純性尿路感染症

症例の一覧をTable 2に示した。急性単純性膀胱炎21例については、投与終了時の主治医による臨床効果判定で著効13例、有効8例であり有効率は100%であった。また、UTI薬効評価基準により効果判定が可能であった13例は全例が著効で、有効率は同じく100%であった。投与前に分離された13株中、11株が*E.coli*、1株が*Staphylococcus hominis*、1株が*E. cloacae*であったが、投与後には全株消失し投与後出現菌は1株も認められなかった。また、急性単純性腎盂腎炎1例に1回100mg、1日3回、9日間投与し、投与終了時の主治医による判定

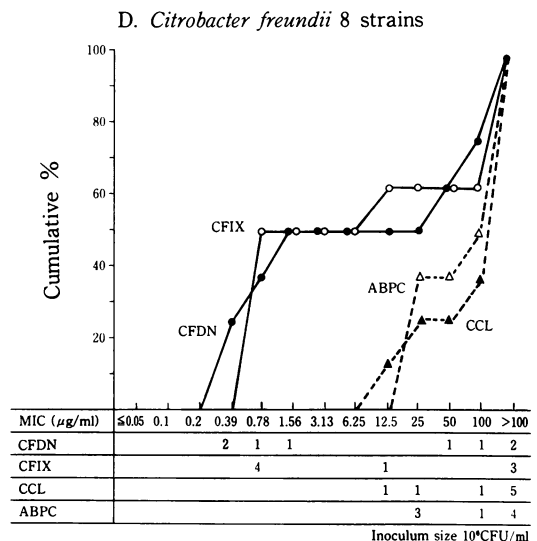
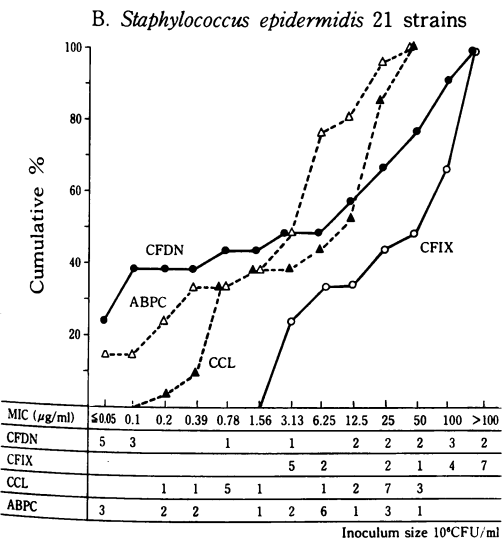
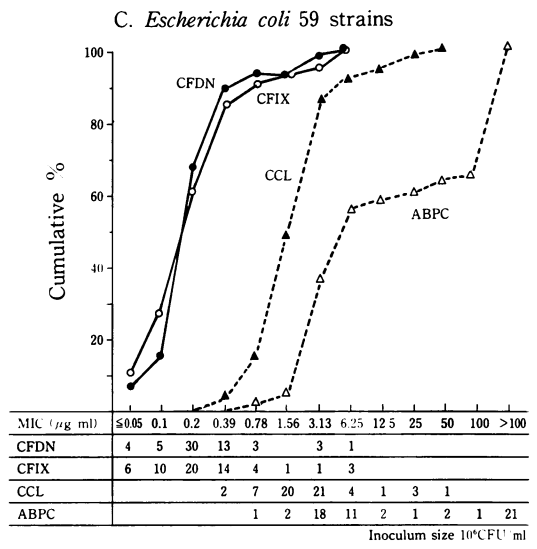
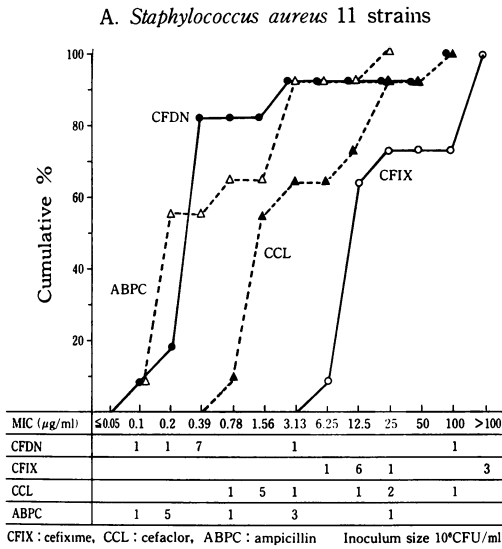
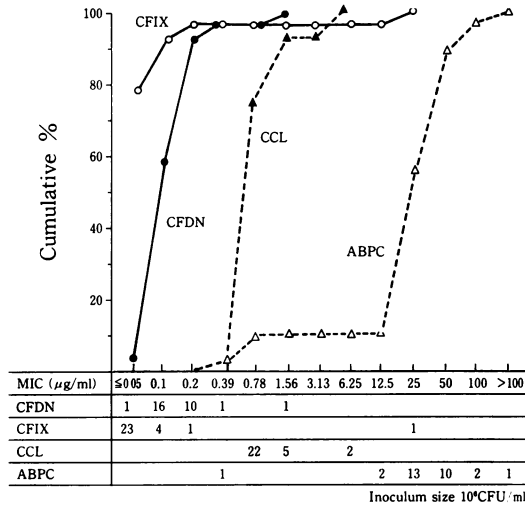
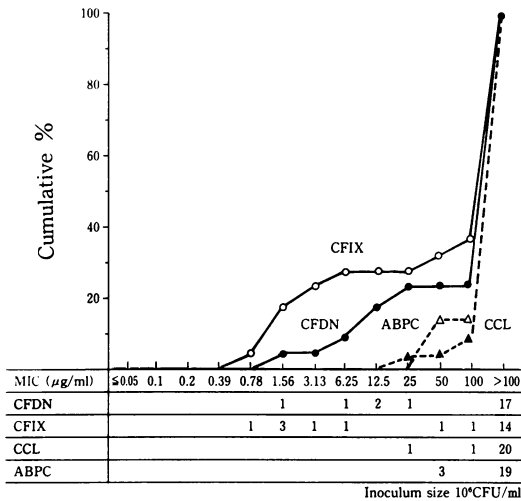


Fig. 2-1. Sensitivity distribution of clinical isolates.

E. *Klebsiella Pneumoniae* 29 strains



F. *Enterobacter cloacae* 22 strains



G. *Serratia marcescens* 20 strains

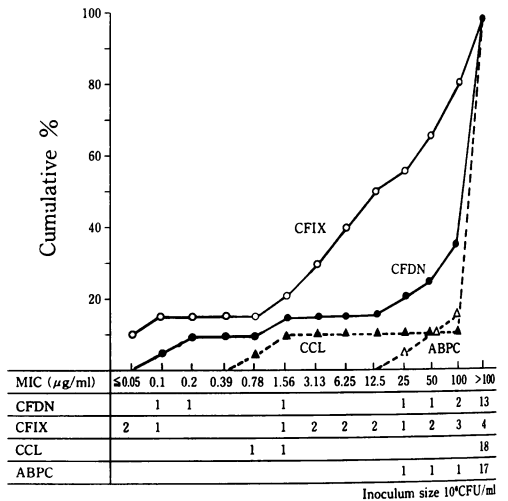


Fig. 2-2. Sensitivity distribution of clinical isolates.

では著効であった。

2) 複雑性尿路感染症

症例の一覧を Table 3 に示した。主治医による臨床効果の判定は、複雑性膀胱炎23例、複雑性腎盂腎炎6例の計29例に行った。複雑性膀胱炎では、著効9例、有効8例、やや有効4例、無効2例であり、有効率は74%であった。一方、複雑性腎盂腎炎では、著効4例、有効1例、やや有効1例で、有効率は83%となり、複雑性尿路感染症全体では76%の有効率であった。UTI薬効評価基準により効果判定が可能であった21例についてみると総合臨床効果は著効13例(62%)、有効2例(10%)、無効6例

(29%)で、総合有効率は71%であった (Table 4)。

疾患病態群別にみると単数菌感染症13例、複数菌感染症8例で、その有効率は各々77%、63%であった (Table 5)。群構成比率では第4群が11例と約半数を占めていたが、同群での有効率は73%であった。また、今回の検討では第1群、第5群のカテーテル留置例は1例もなかった。

複雑性尿路感染症における細菌学的効果を Table 6 に示した。分離菌は13菌種、31株であり、*Enterococcus faecalis* (7株)、*E. coli* (6株)、*K. pneumoniae* (4株)が比較的多く分離された。細菌消失率は、グラム陽性菌

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				dose (mgX/day)	duration (days)			species	count	MIC (10 ⁶ /ml)	UTI	Dr	
1	19	F	AUC	50×3	3	++ —	25-30 0	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.10	excellent	excellent	—
2	22	F	AUC	50×3	3	+ —	++ 1-3	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.10	excellent	excellent	—
3	67	F	AUC	50×3	3	++ —	++ 0	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	6.25	excellent	excellent	—
4	21	F	AUC	50×3	3	++ —	++ 0-1	<i>E. coli</i> —	10 ⁵	0.20	excellent	excellent	—
5	20	F	AUC	50×3	3	++ —	++ 0	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	—
6	30	F	AUC	50×3	3	++ —	10-15 0	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.78	excellent	excellent	—
7	38	F	AUC	100×3	3	++ —	++ 0	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.20	excellent	excellent	—
8	32	F	AUC	50×3	3	++ —	++ 0	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	—
9	32	F	AUC	50×3	3	++ —	++ 0	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.20	excellent	excellent	—
10	57	F	AUC	50×3	3	++ —	10-15 2-3	<i>E. cloacae</i> —	10 ⁷	0.78	excellent	good	—
11	34	F	AUC	50×3	3	++ —	++ 0	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.10	excellent	good	—

AUC : acute uncomplicated cystitis

* before treatment
after treatment

**UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr : Dr's evaluation

Table 2-2. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with CFDN

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				dose (mg x /day)	duration (days)			species	count	MIC (10 ⁶ /ml)	UTI	Dr	
12	36	F	AUC	50×3	3	## —	## 0	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	excellent	good	—
13	18	F	AUC	50×3	3	## —	## 0	<i>S. hominis</i>	10 ⁷	—	excellent	good	—
14	54	F	AUC	50×3	3	## —	8-10 2-3	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	/	excellent	—
15	61	F	AUC	50×3	3	— —	## 0	<i>S. liquefaciens</i> NF-GNR	10 ⁷	—	/	excellent	—
16	76	F	AUC	50×3	3	— —	## 0-1	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	/	excellent	—
17	73	F	AUC	50×3	2	## —	10-20 0	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	0.10	/	excellent	—
18	44	F	AUP	100×3	9	## —	## 5-10	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	/	excellent	—
19	74	F	AUC	50×3	3	## —	10-20 0	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	/	good	—
20	36	F	AUC	50×3	3	## —	6-8 0	<i>α-Streptococcus</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>K. oxytoca</i>	10 ³	0.05	/	good	—
21	46	F	AUC	50×3	3	## —	## 0	—	—	—	/	good	—
22	68	F	AUC	100×3	5	## —	## +	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	/	good	—

AUC : acute uncomplicated cystitis

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis

* before treatment
after treatment

**UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr : Dr's evaluation

Table 3-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with CFDN

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	
					dose (mg×/day)	duration (days)			species	count	MIC (10 ⁶ /ml)	UTI	Dr		
1	61	F	C C P l-ureteral stricture	G-6	100×3	5	+	+	+	NF-GNR <i>S.aureus</i>	10 ⁷	0.78	excellent	excellent	—
2	76	F	C C C neurogenic bladder	G-4	100×3	5	+	+	+	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.20	excellent	excellent	—
3	69	F	C C P r-ureteral stone	G-6	100×3	5	+	+	+	<i>E.coli</i> <i>K.pneumoniae</i>	10 ⁷	0.39 0.10	excellent	excellent	—
4	79	M	C C C B P H bladder tumor	G-4	100×3	5	—	—	—	<i>P.cepacia</i> <i>Candida</i>	10 ⁵ <10 ³	6.25	excellent	excellent	—
5	70	M	C C C B P H	G-4	100×3	5	+	+	+	<i>K.pneumoniae</i>	10 ⁷	—	excellent	excellent	—
6	58	F	C C C neurogenic bladder	G-4	100×3	5	+	+	+	β - <i>Streptococcus</i>	10 ⁷	—	excellent	excellent	—
7***	33	F	C C P l-renal stone	G-3	200×3	5	+	+	+	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.20	excellent	excellent	—
8***	65	M	C C C B P H	G-4	100×3	5	+	+	+	<i>E.faecalis</i>	10 ⁷	3.13	excellent	excellent	—
9***	63	M	C C C B P H	G-6	100×3	5	+	+	+	<i>S.epidemicus</i> <i>S.haemolyticus</i>	10 ⁷	0.10 0.78	excellent	excellent	—

C C P : chronic complicated pyelonephritis * before treatment ** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee *** patient in dose-finding study

C C C : chronic complicated cystitis after treatment Dr : Dr's evaluation

B P H : benign prostatic hypertrophy

NF-GNR : glucose-nonfermenting Gram-negative rod

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

Patient No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				dose (mg x/day)	duration (days)			species	count	MIC (10 ⁶ /ml)	UTI	Dr	
10***	58 F	C C P 1-ureteral stricture	G-3	200 x 3	5	— —	## 0	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.20	excellent	excellent	—
11***	77 M	C C C prostatic cancer	G-6	200 x 3	5	## —	## 0	<i>E. faecalis</i> <i>S. haemolyticus</i>	10 ⁷	—	excellent	excellent	—
12***	75 M	C C C prostatic cancer	G-4	100 x 3	5	## —	30 0	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.10	excellent	excellent	—
13	76 F	C C C neurogenic bladder	G-6	50 x 3	5	## —	## 0	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷ <10 ⁵	0.10 25	excellent	good	—
14	62 M	C C C 1-renal stone	G-4	100 x 3	5	+ —	15-20 3-4	<i>P. aeruginosa</i> NF-GNR	10 ⁵ 10 ⁵	>100	moderate	good	GOT ↑ GPT ↑
15	63 M	C C C B P H neurogenic bladder	G-4	100 x 3	5	— —	+ 10-11	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.20	moderate	good	—
16	62 M	C C C B P H neurogenic bladder	G-6	100 x 3	5	— —	5-10 10-11	<i>E. faecalis</i> NF-GNR <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	25 25	poor	good	—
17	62 M	C C C B P H	G-4	100 x 3	5	## —	## 0	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁴	0.20 0.20	poor	fair	—
18	76 M	C C C prostatic cancer	G-4	100 x 3	5	— —	## 10-20	<i>E. faecalis</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁷ 10 ⁷	—	poor	fair	—

C C P : chronic complicated pyelonephritis ** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee *** patient in dose-finding study

C C C : chronic complicated cystitis

B P H : benign prostatic hypertrophy

NF-GNR : glucose-nonfermenting Gram-negative rod

* before treatment after treatment Dr : Dr's evaluation

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

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
					dose (mg X/day)	duration (days)			species	count	MIC (10 ⁷ /ml)	UTI	Dr	
19***	53	M	C C C neurogenic bladder	G-6	100 X 3	5	— —	## ##	<i>E. faecalis</i> <i>Corynebacterium</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>E. faecalis</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷ 10 ⁷	3.13 3.13 1.56 0.39 3.13	poor	fair	—
20***	77	M	C C C prostatic cancer	G-6	200 X 3	5	+ +	## ##	<i>P. cepacia</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁷ 10 ⁷	50 3.13 >100	poor	poor	—
21***	58	F	C C C neurogenic bladder	G-4	200 X 3	5	+ +	## ##	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷ 10 ⁷	100 >100	poor	poor	—
22	70	F	C C C neurogenic bladder		100 X 3	5	## —	## 0	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	3.13		excellent	GOT ↑ GPT ↑
23	22	F	C C C neurogenic bladder		100 X 3	4	— —	## 10-12	<i>C. freundii</i>	10 ⁷	0.78		good	—
24	64	F	C C C neurogenic bladder		100 X 3	5	## +	+ 5-6	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10		good	GPT ↑
25	61	F	C C C neurogenic bladder		100 X 3	2	## —	## 5-6	<i>P. mirabilis</i> not done	10 ⁷	0.20		good	epigastralgia diarrhea
26***	42	F	C C P bil renal stone		100 X 3	5	## —	10-15 0	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i>	10 ³	1.56 0.39 0.20		good	—

C C P : chronic complicated pyelonephritis
 C C C : chronic complicated cystitis
 B P H : benign prostatic hypertrophy

* before treatment ** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee *** patient in dose-finding study
 after treatment Dr : Dr's evaluation

Table 3-4. Clinical summary of complicated UTI patients treated with CFDN

Patient No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				dose (mg ×/day)	duration (days)			species	count	MIC (10 ⁶ /ml)	UTI	Dr	
27***	44 M	C C C prostatitis		200 × 3	5	++ —	++ 0	— —	— —	— —	/	good	—
28	57 M	C C C B P H		50 × 3	5	+++ —	+ 4-5	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ³	100 50	/	fair	—
29	43 M	C C P r-renal stone		100 × 3	5	++ —	++ —	NF-GNR NF-GNR	10 ⁷ 10 ⁴	— —	/	fair	—
30	77 M	C C C bladder tumor		100 × 3	5	++ —	++ +	— <i>S. epidermidis</i>	< 10 ³	0.10	/	unknown	—
31	76 F	C C C urethral stricture		100 × 3	5	++ +	++ ++	— —	— —	— —	/	unknown	—
32	77 M	C C C B P H		100 × 3	5	++ —	++ 0-1	not done —	< 10 ³	—	/	unknown	—
33	73 M	C C C B P H		100 × 3	5	— —	++ ++	not done not done	< 10 ³ < 10 ³	— —	/	unknown	—
34	63 M	C C C B P H		100 × 3	5	— —	++ 10-11	— —	— —	— —	/	unknown	—
35***	70 M	C C C B P H bladder stone		100 × 3	1	++ ++	++ —	<i>P. cepacia</i>	10 ⁵	25	/	unknown	—

C C P : chronic complicated pyelonephritis
 C C C : chronic complicated cystitis
 B P H : benign prostatic hypertrophy
 NF-GNR : glucose-nonfermenting Gram-negative rod

* before treatment ** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee *** patient in dose-finding study
 after treatment Dr : Dr's evaluation

で86%, グラム陰性菌で76%, 全体で81%と両者に幅広く有効であった。なかでも *E. faecalis* は7株中5株が消失した。また投与後出現菌は, 21例中4例(19%)から4菌種, 4株が分離された (Table 7)。

MICと細菌学的効果との関係を見ると, 除菌効果は菌株のMIC値をよく反映しており, 6.25μg/ml以下の細菌消失率が85%であるのに対し, 25μg/ml以上の細菌消失率は50%と低かった (Table 8)。

3) 副作用

本剤による自覚的副作用としては薬剤投与症例57例中1例(1.8%)に中等度の心窩部痛と下痢が投与開始2日後に認められた。薬剤投与を中止し, 心窩部痛に対処療法を施行したところ, 両症状とも薬剤投与中止3日後に消失した。試験期間中他の併用薬剤がないことより, 本剤との因果関係は多分ありと判定した。

薬剤投与前後の血液生化学的検査値の変化を Table 9に示した。検討症例数39例中2例(5.1%)にGOT, GPT値の上昇, 1例(2.6%)にGPT値の上昇を認めた。1例はGOT29→44 IU/l, GPT25→38 IU/lと軽度上昇し, 投与終了2カ月後にはGOT23, GPT15と正常値となっていた。1例はGOT58→108, GPT43→74と異常値内で上昇を示した。投与終了3カ月後にはGOT48, GPT47と投与前値に復していた。1例はGPT27→39と軽度上昇を示していたが, その後の値については来院せず調査できていない。なお, 臨床検査値異常の発現した3例とも, これら上昇を惹起する他の要因が考えられないことより, 本剤との因果関係は関係あるかもしれないと判定した。

III. 考 察

Table 4. Overall clinical efficacy of CFDN in complicated UTI, 5-day treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated		13		1	14 (67%)
Decreased					
Replaced		1		1	2 (10%)
Unchanged		1		4	5 (24%)
Effect on pyuria		15 (71%)		6 (29%)	patient total 21
<input type="checkbox"/> Excellent		13 (62%)		overall efficacy rate 15 / 21 (71%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		2			
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		6			

Table 5. Overall clinical efficacy of CFDN classified by type of infection

Group		No.of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)					
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	2 (10%)	2			100%
	group 4 (lower UTI)	11 (52%)	6	2	3	73%
	sub-total	13 (62%)	8	2	3	77%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)	8 (38%)	5		3	63%
	sub-total	8 (38%)	5		3	63%
Total		21 (100%)	13	2	6	71%

Table 6. Bacteriological response to CFDN in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S.aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S.epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>S.haemolyticus</i>	3	3 (100%)	
β - <i>Streptococcus</i>	1	1 (100%)	
<i>E.faecalis</i>	7	5 (71%)	2
<i>E.coli</i>	6	5 (83%)	1
<i>C.freundii</i>	1	0 (0%)	1
<i>K.pneumoniae</i>	4	4 (100%)	
<i>P.aeruginosa</i>	1	1 (100%)	
<i>P.cepacia</i>	2	1 (50%)	1
<i>A.calcoaceticus</i>	1	0 (0%)	1
NF-GNR**	2	2 (100%)	
<i>Corynebacterium</i>	1	1 (100%)	
Total	31	25 (81%)	6

* regardless of bacterial count

** NF-GNR: glucose-nonfermenting Gram-negative rod

Table 7. Strains* appearing after CFDN treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>C. freundii</i>	1 (25%)
<i>P. cepacia</i>	1 (25%)
NF-GNR**	1 (25%)
<i>Candida</i>	1 (25%)
Total	4 (100%)

* regardless of bacterial count

** NF-GNR: glucose-nonfermenting Gram-negative rod

Cephalosporin 系抗生物質は、各種の感染症に対して優れた臨床効果を示し、重篤な副作用も少ない薬剤であるので広く使用されている。今回新たに開発されたCFDNは、今回のわれわれの reference strain を用いた検討でも、CFIX と同様に *Pseudomonas* 属を除くグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示すとともに、グラム陽性球菌に対しても幅広い抗菌力を示した。また、従来の cephalosporin 系抗生物質が十分な抗菌力を示さなかった *E.faecalis* に対しても 1.56 μ g/ml と優れた MIC 値

を示した。

臨床分離株を用いた検討については、*S.aureus* に対して ABPC と同程度の抗菌力を示し、CCL に比べ2管ほど優れた結果であった。一方、*S.epidermidis* の中には本剤に対し高度耐性株も少なからず認められ、ABPC、CCL と同程度の MIC 分布を示した。*E.coli*、*C.freundii*、*K.pneumoniae* に対しては CFIX に比べ同程度か1管劣る程度の良好な抗菌力を示し、CCL と比較し3管以上優れた結果であった。*E.cloacae*、*S.marcescens* では、高度耐性株が多く認められ CFIX と CCL の中間の MIC 分布を示した。以上 *in vitro* の検討では、CFDN はグラム陽性菌に対しては ABPC と同程度、グラム陰性桿菌に対しては CFIX と同程度かやや劣るといった幅広い抗菌力を示し、CCL よりかなり優れた抗菌力を有していると考えられた。また臨床症例での細菌学的検討では、*E.faecalis* の細菌消失率が71%であり、第3世代 cephem 剤の登場で臨床症例からの分離頻度の増加が問題化している *E. faecalis* に対する抗菌力の強さも本剤の特長と考えられる。

本剤の体内動態を CCL と比較すると、最高血中濃度 (Cmax) が低く Cmax に到る時間 (Tmax) も遅いが、血中半減期 (T_{1/2}) が長く血中持続時間も長いのが特長とされる^{2,3)}。このため本剤200mg 投与時の最高尿中濃度

Table 8. Relation between MIC and bacteriological response to CFDN treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size: 10^6 bacteria/ml												Not done	Total	
	≤ 0.10	0.20	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														1/1
<i>S. haemolyticus</i>			1/1	1/1									1/1		3/3
β - <i>Streptococcus</i>														1/1	1/1
<i>E. faecalis</i>						2/3	1/1		1/2					1/1	5/7
<i>E. coli</i>	1/1	3/4	1/1												5/6
<i>C. freundii</i>											0/1				0/1
<i>K. pneumoniae</i>	2/2	1/1												1/1	4/4
<i>P. aeruginosa</i>													1/1		1/1
<i>P. cepacia</i>							1/1			0/1					1/2
<i>A. calcoaceticus</i>					0/1										0/1
NF-GNR*														2/2	2/2
<i>Corynebacterium</i>						1/1									1/1
Total	4/4 (100%)	4/5 (80%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)	0/1 (0%)	3/4 (75%)	2/2 (100%)		1/2 (50%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	2/2 (100%)	5/5 (100%)	25/31 (81%)	

No. of strains eradicated / no. of strains isolated

*NF-GNR : glucose-nonfermenting Gram-negative rod

はCCL500mg投与時のそれに比べて低いものの、投与後4~6時間での尿中濃度は逆にCCLより2倍以上高くなっており²⁾、本剤は尿中有効濃度の持続性という点で優れていると思われる。この点と良好な抗菌力とを重ね合わせると、尿路感染症に対する十分な効果が期待できると考えられる。

臨床成績のうち急性単純性膀胱炎に対する効果をみると、主治医判定、UTI判定ともに有効率100%と優れた成績を示した。これは原因菌に対する本剤のMICがすべて6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったことも大いに関係があると思われる。今回、われわれは原則として1日投与量を150mgとしたが、急性単純性膀胱炎に対してはこの投与量で十分な効果が期待できると考えられる。

複雑性尿路感染症に対する有効率も、UTI判定で71%と優れた結果を得た。UTI判定で無効であった6例は、第4群と第6群に各々3例見られ、第4群では、*E. coli*感染1例、*C. freundii*感染1例、*E. faecalis*の交代菌として*Pseudomonas cepacia*の出現した1例の計3例であり、第6群では、*E. faecalis*とブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌(NF-GNR)感染1例、*E. faecalis*、*Staphylococcus haemolyticus*、*Corynebacterium*、*Acinetobacter calcoaceticus*感染1例、*E. faecalis*、*P. cepacia*感染1例の計3例であった。全国集計での複雑性尿路感染症症例138

例に対するUTI薬効評価基準による成績⁹⁾をみると、著効52例(37.7%)、有効52例(37.7%)、無効34例(24.6%)であり、総合有効率は75.4%とわれわれの成績とほぼ同様の結果であった。この成績は、単純には比較できないものの、CCLの総合有効率57.3%⁷⁾と比較してかなり優れた結果である。前述のように、本剤200mg投与による最高尿中濃度がCCLなどの他剤に比べ低いと報告されているものの、尿中の有効濃度の持続はCCLよりも長く、臨床効果の上では最高尿中濃度の低さも大きな問題とならなかったと考えられる。ただしわれわれの臨床的検討では、複雑性尿路感染症における細菌学的効果は分離菌のMIC値が25 $\mu\text{g/ml}$ を境として大きな差がみられた。MIC値が6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の細菌消失率が85%であるのに対して、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の消失率は50%と低い結果であった。今回の検討では複雑性尿路感染症に対しては投与量を原則として1回100mgとしたが、急性単純性膀胱炎と異なり起炎菌が多岐にわたる複雑性尿路感染症に対しては、より高い尿中濃度を得るとともにMIC値の高い細菌の消失を期待する目的で、1回投与量を200mgに増量することも場合によっては必要かと考えられる。

副作用の検討では、検討可能症例57例中、自覚的副作用を認めたものは、心窩部痛、下痢を認めた1例のみで、発現頻度は1.8%であり、全国集計での下痢、軟便の発現

Table 9. Changes in laboratory test results

Item	Total no. of patients evaluated	Dr's evaluation							
		aggravated (relation to the drug)						unchanged	improved
		definite	probable	possible	sub-total	unlikely	definitely not		
RBC	37 (100%)							37 (100%)	
Hb	37 (100%)							36 (97%)	1 (3%)
Ht	37 (100%)							37 (100%)	
WBC	37 (100%)							33 (89%)	4 (11%)
Platelets	36 (100%)					1 (3%)		33 (92%)	2 (6%)
GOT	39 (100%)			2 (5%)	2 (5%)			35 (90%)	2 (5%)
GPT	39 (100%)			3 (8%)	3 (8%)			33 (85%)	3 (8%)
Al-Pase	36 (100%)							35 (97%)	1 (3%)
Total bilirubin	34 (100%)							31 (91%)	3 (9%)
BUN	39 (100%)					3 (8%)	1 (3%)	4 (10%)	1 (3%)
Creatinine	39 (100%)					1 (3%)		1 (3%)	
Na	36 (100%)							36 (100%)	
K	36 (100%)							35 (97%)	1 (3%)
Cl	36 (100%)							36 (100%)	
No. of patients with aggravated laboratory test results		3			3				

頻度1.2%と同程度であった⁹⁾。この頻度はCCLの0.5%⁹⁾と比較して若干高いが、最近開発された経口セフェム剤であるCFIXの0.7%¹⁰⁾、cefpodoxime proxetilの0.9%¹¹⁾、cefteram pivoxilの1.0%¹²⁾とほぼ同程度であると考えられた。血液生化学的検査の異常で本剤との因果関係が疑われたのは、GOT、GPTの上昇した3例(7.7%)であった。いずれも全国集計での頻度と同程度であった⁹⁾。

以上より本剤は、幅広い抗菌スペクトラムと抗菌力とを有し臨床効果も優れており、特に重篤な副作用を認めなかったことから、尿路感染症に対する有用性が十分期待できるものと考えられる。

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 (抗菌力：五島達智子)，高知，1988
- 2) 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 (吸収・分布・代謝・排泄：柴 孝也)，高知，1988
- 3) 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
- 4) UTI研究会 (代表：大越正秋)：UTI (尿路感染症) 薬

効評価基準 (第3版)。Chemotherapy, 34: 408~441, 1986

- 5) 第25回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム。Cefaclor (吸収・排泄・分布・代謝：清水喜八郎)，東京，1978
- 6) 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 (臨床，泌尿器科・産婦人科：河田幸道)，高知，1988
- 7) 第25回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム。Cefaclor (泌尿器科領域：石神襄次)，東京，1978
- 8) 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 (臨床，副作用：那須 勝)，高知，1988
- 9) 第25回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム。Cefaclor (臨床，副作用：清水喜八郎)，東京，1978
- 10) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム。FK027 (臨床，副作用：稲松孝思)，横浜，1984
- 11) 第35回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。CS-807 (臨床，副作用：熊澤浄一)，盛岡，1987
- 12) 第33回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。T-2588 (臨床，副作用：小林宏行)，東京，1985

STUDIES ON ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CLINICAL EFFICACY OF CEFDINIR

IKUO SHINODA, SATOSHI ISHIHARA, HIDEJI HAYASHI,
MASAYOSHI YAMAHA, YOSHITO TAKAHASHI, TOSHIMI TAKEUCHI,
MANABU KURIYAMA, KYOUKO OHTSUBO, MINORU KANEMATSU,
YOSHIHITO BAN and YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Gifu university School of Medicine
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

AKIHISA TAKEDA and TATSUO DOI
Department of Urology, Gifu City Hospital, Gifu

HIDEKI IWATA and KANHIN TEI
Department of Urology, Nagahama Red Cross Hospital, Nagahama

We evaluated cefdinir (CFDN), a new oral cephem antibiotic, bacteriologically and clinically in urinary tract infections (UTI), and obtained the following results.

1. The broad antibacterial spectrum of CFDN against both Gram-positive and -negative bacteria, except for *Pseudomonas aeruginosa* was confirmed by the MIC determination against 12 reference strains.

2. The antibacterial activity of CFDN was examined against *Staphylococcus aureus* (11 strains), *Staphylococcus epidermidis* (21), *Escherichia coli* (59), *Citrobacter freundii* (8), *Klebsiella pneumoniae* (29), *Enterobacter cloacae* (22), and *Serratia marcescens* (20), all of which were isolated from the chronic complicated UTI patients. Although the antibacterial activity of CFDN against *E. cloacae* and *S. marcescens* was not so high in comparison with cefixime (CFIX), CFDN showed equally high antibacterial activity against other species as that of CFIX.

3. In principle, patients with acute uncomplicated cystitis were treated with a daily dose of 150 mg of CFDN. According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, excellent response was obtained in all thirteen cases. Patients with complicated UTI were treated with a daily dose of 300 mg of CFDN in principle, and the overall efficacy rate was 71%.

4. Epigastric pain and diarrhea were noted in one patient after administration of the drug, but these disappeared when administration ceased. In laboratory data, elevation of GOT and/or GPT were observed in 3 patients.

These results indicate that CFDN is an effective and safe antibiotic in the treatment of UTI.