

泌尿器科領域における Cefdinir の基礎的、臨床的検討

前田浩志・中西建夫・高木伸介・柯 昭仁

荒川創一・松本 修・守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室*

片岡陳正

神戸大学医療技術短期大学部

桑山雅行・藤井 明・富岡 収

姫路赤十字病院泌尿器科

新しい経口セフェム系抗生物質 cefdinir の基礎的臨床的検討を行い以下の知見を得た。

1) 抗菌力：当教室分離保存11菌種382株に対する本剤の MIC を cefixime, cefteram, cefaclor および cefadroxil のそれと比較した結果、本剤は *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* に対しては明らかに他剤より優れ、他菌種に対しても他剤と同等またはそれ以上の抗菌力を示した。

2) 吸収排泄：6名の健常志願者に本剤200mg と cefaclor (CCL) 500mg を cross-over 法にて単回投与し、血中および尿中濃度を比較した。最高平均血中濃度は本剤で $1.35\mu\text{g}/\text{ml}$ (投与後3.70時間) で、CCL で $8.50\mu\text{g}/\text{ml}$ (同0.86時間) であった。最高平均尿中濃度は前者で $181.6\mu\text{g}/\text{ml}$ (同2~4時間)、後者で $2,902\mu\text{g}/\text{ml}$ (同1~2時間) であった。

3) 尿中抗菌価：上記の尿検体を用いて、本剤および CCL の *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* に対する尿中抗菌価を測定した結果、本剤では CCL と比較してそのピーク値についてはほぼ同等であったが、2時間以降では明らかに勝っていた。

4) 臨床成績：急性単純性膀胱炎 (AUC) 3例、複雑性尿路感染症 (C-UTI) 29例に本剤150~600mg、分2~3、3~10日間投与した。UTI 薬効評価基準合致症例では、AUC 3例での有効率は100% であり、起炎菌は総て除菌されていた。C-UTI では同じく UTI 基準に合致した27例中有効率85% であり、菌消失率は87% であった。副作用は1例で軽度のふらつき感が見られた。

Key words : Cefdinir, 抗菌力, 吸収・排泄, 尿中抗菌価, 臨床検討

Cefdinir (CFDN) (Fig. 1) は藤沢薬品工業によって開発された新しい経口セフェム系抗生物質であり、従来のものと比較してグラム陰性菌のみならず、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* および *Enterococcus faecalis*などのグラム陽性菌に対しても比較的良好な感受性を有するとされる。今回、著者らは本剤の基礎的および臨床的検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

当教室保存菌株 (1986年~1987年複雑性尿路感染症患者より分離) に対する本剤の MIC 分布を、cefixime

(CFIX), cefaclor (CCL), cefadroxil (CDX) および cefteram (CFTM) のそれと比較検討した。被検菌種は *S. epidermidis* (58株), *E. faecalis* (60株), *Escherichia coli* (60株), *Klebsiella pneumoniae* (35株), *Enterobacter cloacae* (11株), *Enterobacter aerogenes* (12株), *Serratia marcescens* (51株), *Proteus mirabilis* (15株), *Citrobacter*

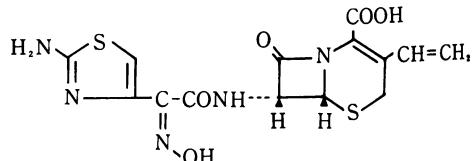


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

freundii (16株), *Proteus vulgaris* (9株) および *Pseudomonas aeruginosa* (55株) の11菌種382株である。接種菌量は 10^6 /ml で、MIC 測定は日本化学療法学会標準法によった。

2) 体内動態および尿中抗菌価

1988年2月に、健常成人男子6名 (Table 1) を対象として、本剤200mg (100mg [力価] カプセル2カプセル) もしくはCCL 500mg (250mg [力価] カプセル2カプセル) をcross-over法で空腹時に単回投与し、血中および尿中濃度を経時的に、bioassay法で測定した。検定菌はCFDNでは *Providencia stuartii* ATCC 43664、CCLでは *Micrococcus luteus* ATCC 9341を用いた。

Table 1. Background of 6 healthy male volunteers

	Age (yrs)	Body weight (kg)
A	25	69
B	21	58
C	23	78
D	24	64
E	23	59
F	25	70

上記志願者より得た尿検体について臨床分離株5菌種各1株に対する本剤およびCCLの尿中抗菌価を比較した。すなわち、通常人工尿を用いて、各時間帯毎の採取尿の倍々希釈による希釈系列を作成し、液体培地希釈法 (接種菌量 10^6 cells) によって、前述の菌の発育が阻止される最大希釈点を測定し、これを尿中抗菌価 (Antimicrobial Activity in Urine, 以下AAUとする)とした。用いた菌種は、*S.epidermidis*, *E.faecalis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis* であり、菌株はMICがその菌種のMIC₅₀を示すものを選定し用いた。なお、被験者にはあらかじめ本試験の内容を正確に説明し趣旨の理解を得て、本人の自由意志で参加する旨の文書による同意を得た。

2. 臨床的検討

1987年3月から翌年2月までの間に、表記泌尿器科を受診した急性単純性膀胱炎 (以下、AUC) 3例、複雑性尿路感染症 (以下、C-UTI) 患者29例を対象に本剤150~600mg、分2~3、3~10日間経口投与し、その臨床効果および安全性を検討した。薬剤は150mg/日投与例でCFDN 50mg (力価) 含有カプセルを用いたほかはす

べてCFDN 100mg (力価) 含有カプセルを使用した。AUC 3例全例、C-UTI 29例中27例でUTI薬効評価基準 (第3版)¹¹ (以下、UTI基準とする) による判定が行われた。

臨床的検討においても被験者にはあらかじめ同意を得て実施した。

II. 結 果

1. 基礎的検討

1) 抗菌力 (() 内はMIC₅₀)

① *S.epidermidis* (Fig. 2) : 本剤 (0.2) ではCCL (1.56), CDX (3.13), CFTM (3.13) より3~4管勝り、CFIX (12.5) よりほぼ6管勝っていた。

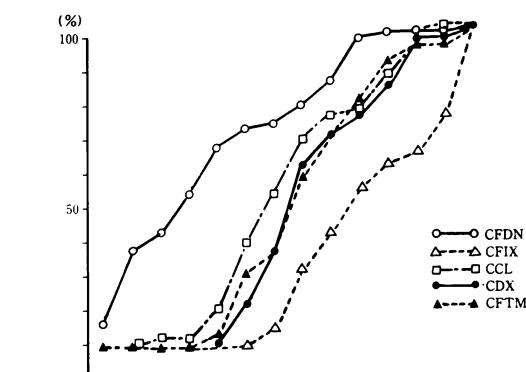
② *E.faecalis* (Fig. 3) : 本剤 (12.5) はCCL (100), CDX (100) より3管良好な抗菌力を示したが、CFIX, CFTMでは、100 μ g/mlでも90%以上の株で発育は阻止されなかった。

③ *E.coli* (Fig. 4) : 本剤 (0.39) はCCL (3.13), CDX (6.25) に比し、3~4管優れており、CFIX (0.39), CFTM (0.39) と同等の抗菌力を示した。

④ *K.pneumoniae* (Fig. 5) : 本剤 (0.2) はCFTM (0.2) と同等であり、CCL (1.56), CDX (6.25) より3~5管優れていたが、CFIX (0.1) より1管劣っていた。

⑤ *E.cloacae* (Fig. 6) : 本剤、CFIX, CFTMで一部中等度感受性株を認めたが、半数以上の株で全薬剤に対し

Staphylococcus epidermidis, 58 strains



CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CDX : cefadroxil, CFTM : ceferam

Fig. 2. Sensitivity distribution of organisms isolated from patient with complicated UTI.

て耐性であった。

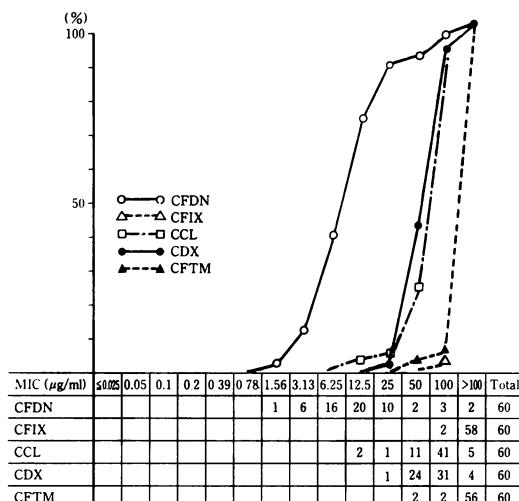
⑥ *E. aerogenes* (Fig. 7) : 本剤では100 μ g/ml以上の耐性株が多く CFTM(25)より劣り, CCL, CDX, CFIX とほぼ同等であった。

⑦ *S. marcescens* (Fig. 8) : 本剤では約80%の菌株が

100 μ g/mlを越える耐性を示し, CCL, CDXより若干良好であるが, CFIX(25), CFTM(50)に比べると劣っていた。

⑧ *P. mirabilis* (Fig. 9) : 本剤(0.1)は CFIX(≤ 0.025)には劣ったが, CFTM(0.1)と同等であり, CCL

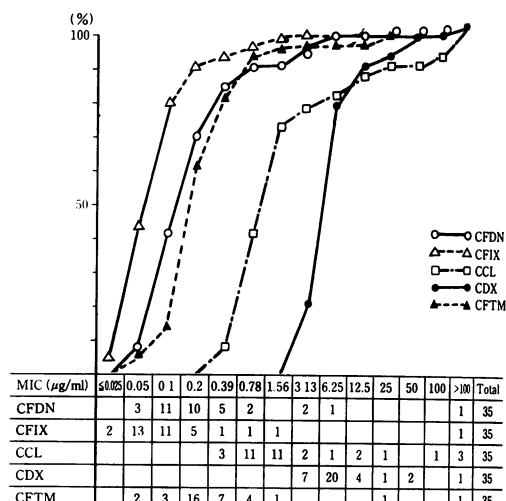
Enterococcus faecalis, 60 strains



CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CDX : cefadroxil, CFTM : ceferam

Fig. 3. Sensitivity distribution of organisms isolated from patient with complicated UTI.

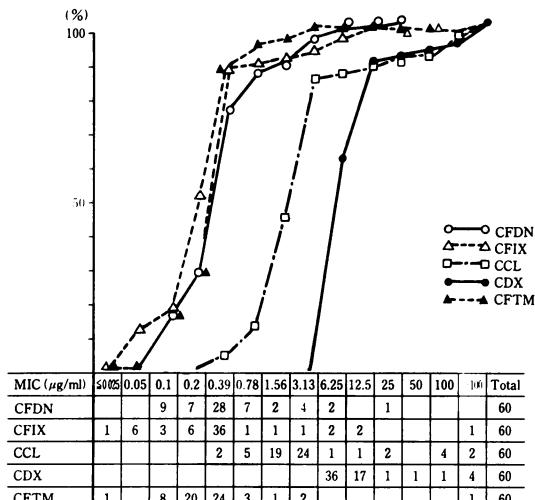
Klebsiella pneumoniae, 35 strains



CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CDX : cefadroxil, CFTM : ceferam

Fig. 5. Sensitivity distribution of organisms isolated from patient with complicated UTI.

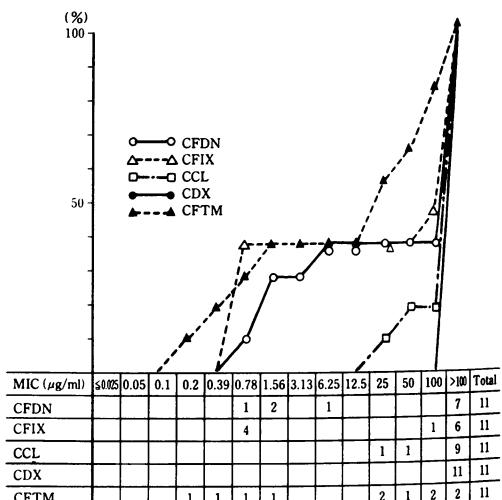
Escherichia coli, 60 strains



CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CDX : cefadroxil, CFTM : ceferam

Fig. 4. Sensitivity distribution of organisms isolated from patient with complicated UTI.

Enterobacter cloacae, 11 strains



CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CDX : cefadroxil, CFTM : ceferam

Fig. 6. Sensitivity distribution of organisms isolated from patient with complicated UTI.

(0.78), CDX (12.5) より 3~7 管優れていた。

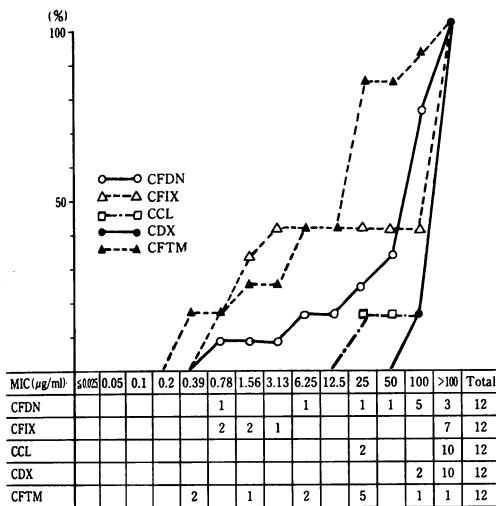
⑨ *C.freundii* (Fig.10) : 本剤は16株中11株で100 μ g/ml 以上の MIC であり, CFIX, CFTM とはほぼ同等であり, CCL, CDX よりやや優れていた。

⑩ *P.vulgaris* (Fig.11) : 本剤 (0.39) は CFIX (≤

0.025), CFTM (0.05) より 3~4 管劣ったが, CCL (100), CDX (100) より 8 管優れていた。

⑪ *P.aeruginosa* (Fig.12) : 本剤には55株中52株が100 μ g/ml を越える耐性を示し, 他の 4 剤と同等の結果であった。

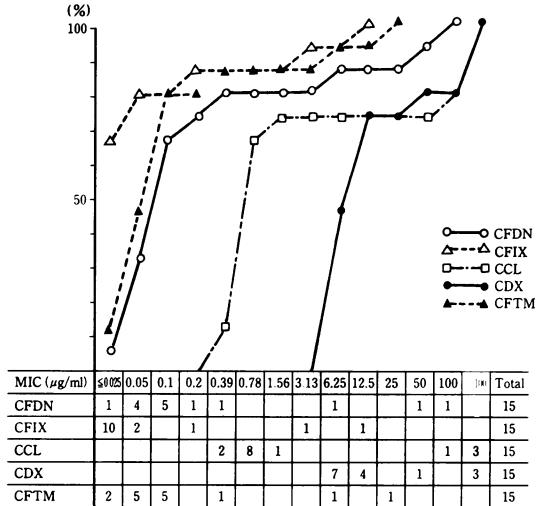
Enterobacter aerogenes, 12 strains



CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CDX : cefadroxil, CFTM : ceftetan

Fig. 7. Sensitivity distribution of organisms isolated from patient with complicated UTI.

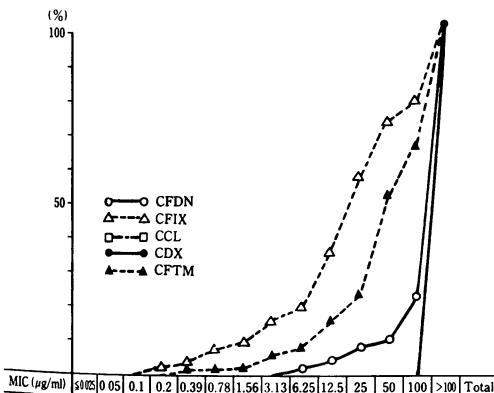
Proteus mirabilis, 15 strains



CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CDX : cefadroxil, CFTM : ceftetan

Fig. 9. Sensitivity distribution of organisms isolated from patient with complicated UTI.

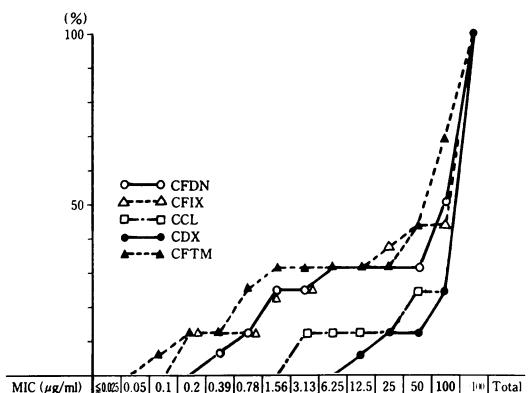
Serratia marcescens, 51 strains



CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CDX : cefadroxil, CFTM : ceftetan

Fig. 8. Sensitivity distribution of organisms isolated from patient with complicated UTI.

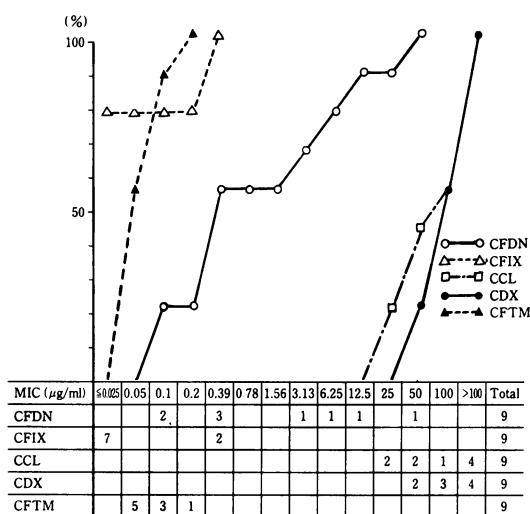
Citrobacter freundii, 16 strains



CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CDX : cefadroxil, CFTM : ceftetan

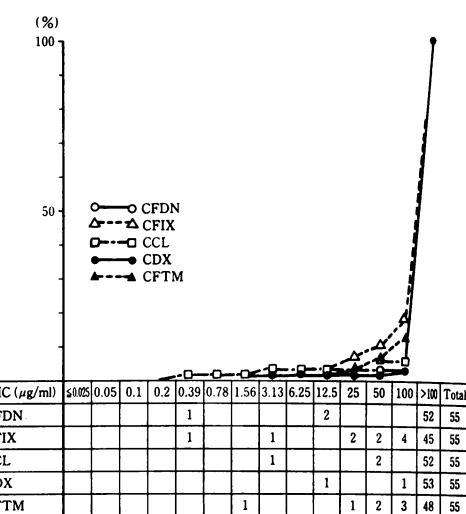
Fig. 10. Sensitivity distribution of organisms isolated from patient with complicated UTI.

Proteus vulgaris, 9 strains



CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CDX : cefadroxil, CFTM : ceferam

Pseudomonas aeruginosa, 55 strains



CFIX : cefixime, CCL : cefaclor, CDX : cefadroxil, CFTM : ceferam

Fig. 11. Sensitivity distribution of organisms isolated from patient with complicated UTI.

Fig. 12. Sensitivity distribution of organisms isolated from patient with complicated UTI.

Table 2. Serum levels of CFDN and cefaclor after a single oral administration without food in healthy male volunteers (cross-over method)

	Volun- teer	Time after administration (h)										T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
		1/2	3/4	1	1.5	2	3	4	5	6	8					
CFDN	A			0.41		1.09	1.37	1.48	1.08	0.73	0.37	0.18	0.08	3.19	1.17	1.38
	B			0.24		0.58	1.22	1.42	1.71	1.26	0.83	0.34	0.13	4.18	1.20	1.45
	C			0.17		0.69	1.19	1.16	1.04	0.71	0.36	0.17	0.08	3.56	1.18	1.16
	D			0.48		0.90	1.17	1.22	1.17	0.98	0.83	0.39	0.17	3.87	1.56	1.24
	E			0.29		0.81	1.27	1.41	1.68	1.11	0.50	0.17	0.05	4.17	1.31	1.44
	F			0.31		0.85	1.51	1.14	0.78	0.41	0.17	0.06	0.03	3.22	1.07	1.41
	mean			0.32		0.82	1.29	1.31	1.24	0.87	0.51	0.22	0.09	3.70	1.25	1.35
CCL	mean			0.11		0.18	0.13	0.15	0.37	0.31	0.27	0.12	0.05	0.45	0.17	0.12
	A	3.51	5.52	5.32	4.87	3.78	1.41	0.55		ND				1.02	0.53	5.66
	B	9.53	11.4	11.2	6.51	3.97	1.18	0.31		ND				0.75	0.43	11.27
	C	3.03	7.29	8.95	8.11	3.19	1.13	0.45		ND				0.99	0.39	8.80
	D	1.32	3.26	6.67	4.56	3.31	1.50	0.46		ND				1.15	0.50	5.22
	E	11.7	9.95	7.71	3.41	0.93	0.43	0.18		ND				0.49	0.33	11.60
	F	5.90	8.93	7.99	3.17	1.65	0.45	0.14		ND				0.75	0.35	8.42
	mean	5.83	7.73	7.97	5.11	2.81	1.02	0.35		—				0.86	0.42	8.50
	±SD	4.04	3.00	2.01	1.90	1.22	0.46	0.16		—				0.24	0.08	2.69

ND : < 0.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Table 3. Urinary excretion of cefdinir and cefaclor after a single oral administration without food in healthy male volunteers (cross-over method)

Volun- teer	Time after administration (h)																	
	0	-	2	-	4	-	6	-	8	-	10	-	12	0	-	12		
μg/ml*	mg**	%***	μg/ml*	mg**	%***	μg/ml*	mg**	%***	μg/ml*	mg**	%***	μg/ml*	mg**	%***	μg/ml*	mg**	%***	
CFDN 200mg	A	34.1	6.14	3.1	67.2	24.19	12.1	136	13.60	6.8	43.2	7.99	4.0	2.20	0.99	0.5	8.14	2.12
	B	61.7	4.32	2.2	193	13.51	6.8	99.4	15.90	8.0	88.4	14.59	7.3	26.9	7.26	3.6	12.8	2.56
	C	22.2	3.55	1.8	108	16.74	8.4	121	15.13	7.6	69.6	8.00	4.0	27.9	3.91	2.0	4.16	1.27
	D	57.0	5.42	2.7	91.6	15.39	7.7	136	20.40	10.2	70.1	15.07	7.5	19.6	5.49	2.7	19.1	3.15
	E	61.7	4.32	2.2	252	21.42	10.7	249	26.15	13.1	118	10.62	5.3	40.2	3.82	1.9	8.41	1.26
	F	86.5	4.33	2.2	378	21.55	10.8	167	16.03	8.0	44.1	5.73	2.9	11.8	1.72	0.9	5.51	0.63
mean	53.9	4.68	2.4	181.6	18.80	9.4	151.4	17.87	9.0	72.2	10.33	5.2	21.4	3.87	1.9	9.7	1.83	0.9
±SD	22.8	0.93	0.5	118.5	4.18	2.1	52.7	4.65	2.3	28.3	3.81	1.9	13.3	2.33	1.1	5.5	0.94	0.5
	0	-	1	1	-	2	2	-	3	3	-	4	4	-	6	0	-	6
CCL 500mg	A	238	57.12	11.4	393	43.23	8.6	268	93.80	18.8	249	82.17	16.4	77.2	14.67	2.9	290.99	58.2
	B	3180	159.00	31.8	4970	198.80	39.8	1330	53.20	10.6	426	14.91	3.0	112	8.40	1.7	434.31	86.9
	C	784	70.56	14.1	1950	195.00	39.0	322	56.35	11.3	203	15.23	3.0	68.5	7.88	1.6	345.02	69.0
	D	1420	85.20	17.0	3190	159.50	31.9	1100	82.50	16.5	474	22.75	4.6	91.2	9.12	1.8	359.07	71.8
	E	5810	232.40	46.5	2550	89.25	17.9	343	13.72	2.7	177	5.31	1.1	29.8	2.38	0.5	343.06	68.6
	F	3450	158.70	31.7	4360	109.00	21.8	825	20.63	4.1	161	5.64	1.1	24.5	2.77	0.6	296.74	59.3
mean	2480	127.16	25.4	2902	132.46	26.5	698	53.37	10.7	282	24.34	4.9	67.2	7.54	1.5	344.87	69.0	
±SD	2076	67.76	13.6	1662	62.33	12.5	454	32.05	6.4	135	29.09	5.8	34.4	4.55	0.9	48.68	9.8	

* Urinary level ** Urinary recovery *** Urinary recovery rate

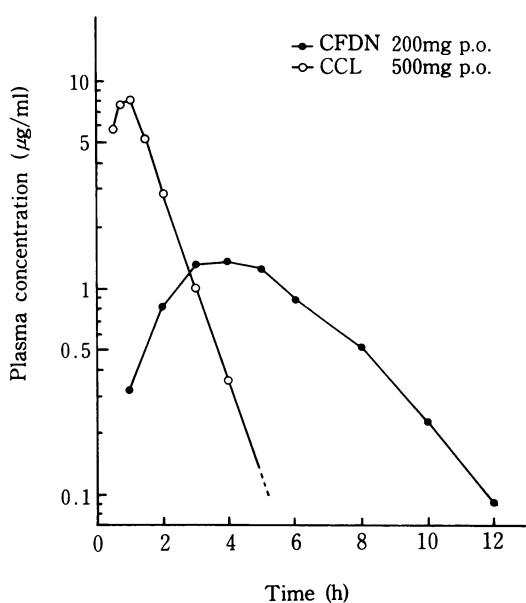


Fig. 13. Plasma concentration of CFDN and CCL in healthy volunteers (n=6).

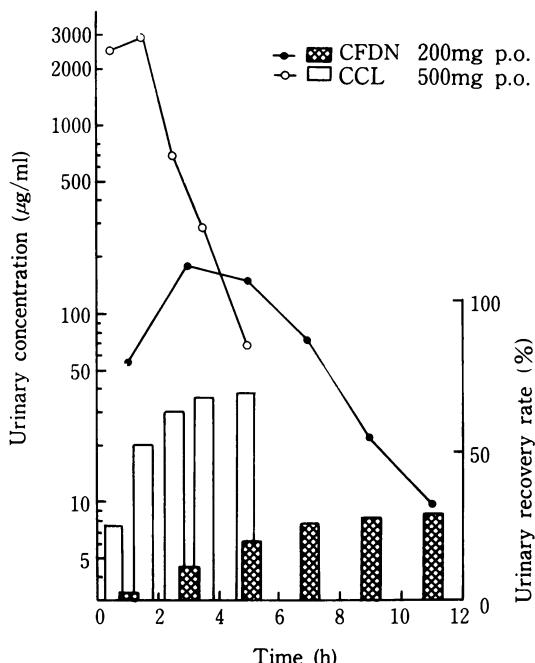


Fig. 14. Urinary excretion of CFDN and CCL in healthy volunteers (n=6).

2) 体内動態および尿中抗菌価

血中濃度の推移を Table 2 に示す。最高血中濃度は本剤で $1.35\mu\text{g}/\text{ml}$ (投与後 3.70 時間), CCL で $8.50\mu\text{g}/\text{ml}$ (投与後 0.86 時間) であった。 β 相半減期は本剤では 1.25 時間, CCL では 0.42 時間であり, CCL が速やかに血中より消失し, 投与後 6 時間後で, 測定限界 ($0.13\mu\text{g}/\text{ml}$) 以下になるに対して, CFDN は投与後 6 時間で $0.87\mu\text{g}/\text{ml}$, 12 時間後でも, $0.09\mu\text{g}/\text{ml}$ が検出された (Fig.13)。

尿中排泄 (Table 3) に関しては, 平均最高尿中濃度が本剤では投与後 2 ~ 4 時間にあり, その濃度が $181.6\mu\text{g}/\text{ml}$ であるのに対して, CCL では 1 ~ 2 時間にあり $2,902\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。本剤においては, 6 ~ 8 時間後の平均尿中濃度は $72.2\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, CCL の 4 ~ 6 時間後の平均尿中濃度が $67.2\mu\text{g}/\text{ml}$ であるのに比し持続性であった (Fig. 14)。

尿中回収率は CCL の 0 ~ 6 時間 69.0% に対して, CFDN では 0 ~ 12 時間で 28.7% と低かった。

AAU (Fig. 15~19) に関しては, そのピークは本剤ではいずれの菌株でも 2 ~ 4 時間にあり, CCL では 0 ~ 2 時間と, 尿中濃度のピークに一致していた。それらの最

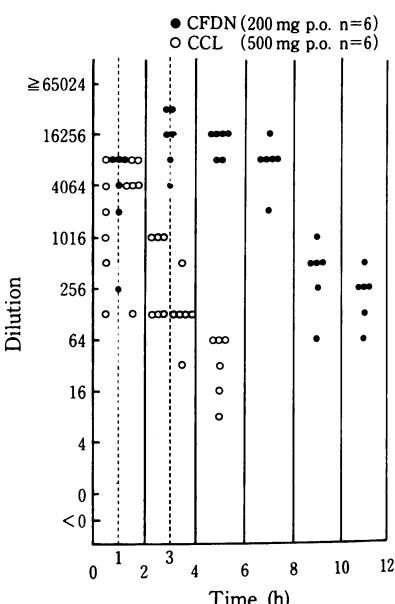


Fig. 15. Antimicrobial activity of CFDN and CCL excreted in urine against *Proteus mirabilis*.
 $(\text{MIC}_{50} \text{ CFDN} : 0.1 \mu\text{g}/\text{ml} (10^6/\text{ml})$
 $\text{MIC}_{50} \text{ CCL} : 0.78\mu\text{g}/\text{ml})$

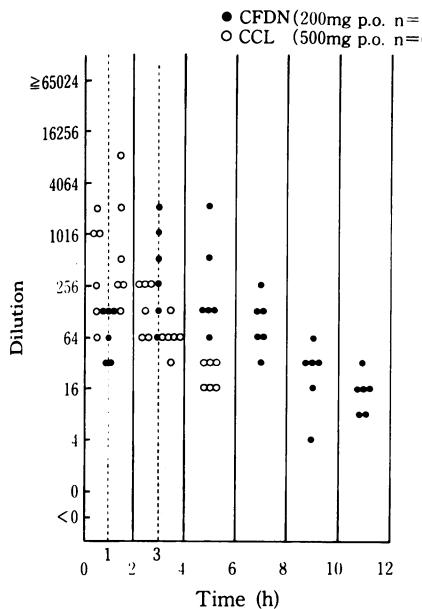


Fig. 16. Antimicrobial activity of CFDN and CCL excreted in urine against *Escherichia coli*.

$$\left(\text{MIC}_{50} \text{ CFDN} : 0.39 \mu\text{g/ml} (10^6/\text{ml}) \right. \\ \left. \text{CCL} : 3.13 \mu\text{g/ml} \right)$$

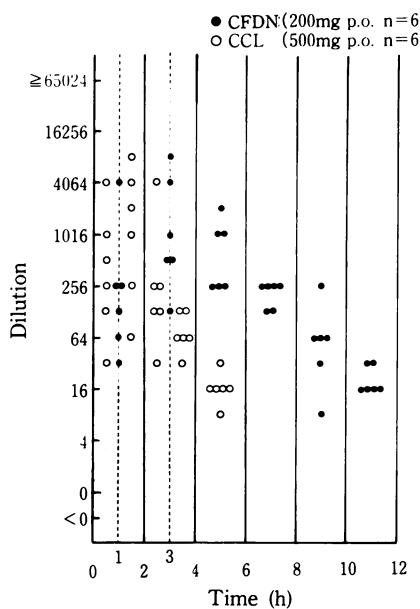


Fig. 18. Antimicrobial activity of CFDN and CCL excreted in urine against *Klebsiella pneumoniae*.

$$\left(\text{MIC}_{50} \text{ CFDN} : 0.2 \mu\text{g/ml} (10^6/\text{ml}) \right. \\ \left. \text{CCL} : 1.56 \mu\text{g/ml} \right)$$

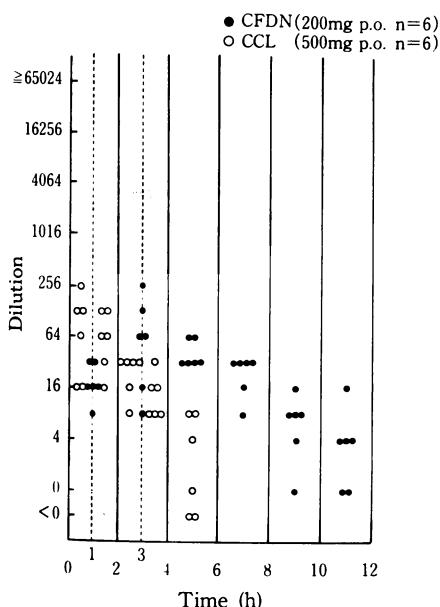


Fig. 17. Antimicrobial activity of CFDN and CCL excreted in urine against *Enterococcus faecalis*.

$$\left(\text{MIC}_{50} \text{ CFDN} : 12.5 \mu\text{g/ml} (10^6/\text{ml}) \right. \\ \left. \text{CCL} : 100 \mu\text{g/ml} \right)$$

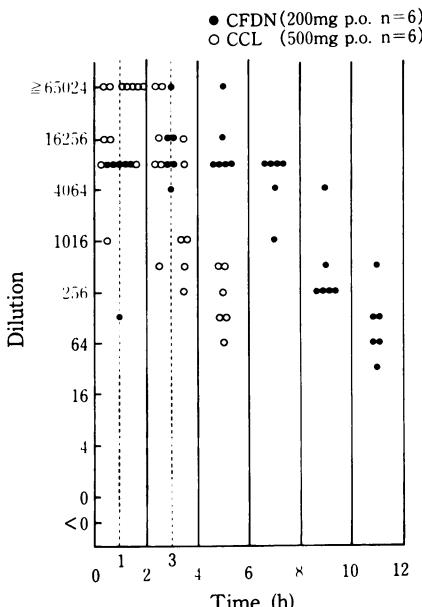


Fig. 19. Antimicrobial activity of CFDN and CCL excreted in urine against *Staphylococcus epidermidis*.

$$\left(\text{MIC}_{50} \text{ CFDN} : 0.39 \mu\text{g/ml} (10^6/\text{ml}) \right. \\ \left. \text{CCL} : 3.13 \mu\text{g/ml} \right)$$

Table 4. Clinical summary of acute uncomplicated cystitis patients treated with CFDN

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*	Evaluation**			Remarks
				dose (mg×/day)	route	duration (day)			MIC	UTI	Dr	
1	66	F	AUC	50×3	p.o.	3	+	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ 0	0.39	excellent	—
2	42	F	AUC	50×3	p.o.	3	+	<i>E. coli</i> —	10 ⁵ 0	0.20	excellent	—
3	59	F	AUC	100×3	p.o.	3	++ +	<i>E. coli</i> —	10 ⁶ 0	0.39	moderate	excellent

AUC : acute uncomplicated cystitis

* before treatment
** after 3-day treatment

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

Table 5-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with CFDN

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter group (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*		Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects Remarks	
						dose (mg×/day)	route	duration (day)	species	count	MIC	UTI	Dr		
1	55	M	CCP bil-renal stone	—	G-3	100×3	p.o.	5	<u>++</u>	<u>E.coli</u> 0	<u>0.78</u>	moderate	good	—	
2	75	M	CCC BPH prostatic stone	—	G-4	100×3	p.o.	5	<u>+</u>	<u>P.mirabilis</u> <u>P.fluorescens</u> 0	<u>10⁵</u> <u>10⁴</u>	<u>0.10</u> <u>>100</u>	moderate	excellent	—
3	78	M	CCC BPH prostatic stone	—	G-4	100×3	p.o.	5	<u>++</u>	<u>S.epidermidis</u> 0	<u>10⁶</u> 0	<u>0.05</u>	excellent	excellent	—
4	55	F	bladder tumor r-non functioning kidney	—	G-4	100×3	p.o.	5	<u>+</u>	<u>E.coli</u> —	<u>10⁷</u> 0	<u>0.20</u>	excellent	excellent	—
5	77	F	CCC neurogenic bladder	—	G-4	100×3	p.o.	5	<u>++</u>	<u>E.coli</u> <u>M.morganii</u> —	<u>10⁷</u> <u>12.5</u>	<u>0.10</u> <u>12.5</u>	excellent	good	—
6	66	M	CCC prostatic cancer	—	G-4	100×3	p.o.	5	<u>+</u>	<u>E.coli</u> —	<u>10⁷</u> 0	<u>0.10</u>	excellent	excellent	—
7	74	F	CCC bladder tumor r-hydronephrosis	—	G-4	100×3	p.o.	5	<u>++</u>	<u>E.coli</u> —	<u>10⁷</u> 0	<u>25</u>	excellent	good	—
8	71	M	CCC BPH prostatic stone urethral stricture	—	G-4	100×3	p.o.	5	<u>++</u>	<u>E.coli</u> —	<u>10⁴</u> 0	<u>>100</u>	moderate	good	—
9	78	M	CCC BPH	—	G-4	100×3	p.o.	5	<u>+</u>	<u>E.coli</u> —	<u>10⁷</u> 0	<u>1.56</u>	excellent	excellent	GPT 38→55 →51→39

CCP: chronic complicated pyelonephritis
 CCC: chronic complicated cystitis
 BPH: benign prostatic hypertrophy

* before treatment
 ** after 5-day treatment

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

Table 5-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with CFDN

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*		Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
						dose (mg X/day)	route	duration (day)	species	count	MIC	UTI	Dr		
10	45	F	CCC r-ectopic ureterocele r-megalo ureter	—	G-4	100 X 3	p.o.	10	++	<i>E. faecalis</i>	10^6 0	100	moderate	fair	—
11	73	M	CCC prostatic cancer	—	G-4	100 X 2	p.o.	5	++ —	<i>K. pneumoniae</i>	10^7 0	6.25	excellent	excellent	mild light-headedness
12	72	F	CCP bil-renal stone	—	G-3	100 X 2	p.o.	5	++ ++	<i>E. coli</i>	10^4 0	0.20	moderate	good	—
13	50	M	CCP neurogenic bladder	—	G-3	100 X 3	p.o.	5	++ —	<i>E. coli</i>	10^5 0	0.20	excellent	excellent	—
14	69	F	CCP r-VUR neurogenic bladder	—	G-3	100 X 3	p.o.	5	++ —	<i>E. coli</i>	10^4 0	0.20	excellent	excellent	—
15	66	F	CCP l-renal stone	—	G-3	100 X 3	p.o.	5	++ ±	<i>E. faecalis</i> <i>Pseudomonas</i> sp. yeast	10^4 10^2	>100	moderate	good	—
16	61	F	CCP r-imcomplete double pelvis and ureters	—	G-3	100 X 3	p.o.	5	++ ++	<i>E. coli</i>	10^7 0	0.10	moderate	fair	—
17	77	M	CCP r-contracted kidney	—	G-3	100 X 3	p.o.	5	++ ±	<i>E. coli</i>	10^4 0	0.39	moderate	excellent	GOT 31→47 →35
18	61	M	CCC BPH	—	G-2	100 X 3	p.o.	5	++ +	<i>E. faecalis</i>	10^6 0	6.25	moderate	good	—

CCP: chronic complicated pyelonephritis

CCC: chronic complicated cystitis

BPH: benign prostatic hypertrophy

VUR: vesicoureteral reflux

* before treatment
** after 5-day treatment** UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
Dr: Dr's evaluation

Table 5-3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with CFDN

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter group	UTI group	dose (mg x/day)	route	duration (day)	Pyuria*		Bacteruria*	Evaluation**	Side effects	Remarks		
									species	count						
19*	75	F	CCC neurogenic bladder	—	G-4	100×3	p.o.	5	++	++	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10^7 10^7	>100 >100	poor poor	—	
20*	68	M	CCC neurogenic bladder BPH	—	G-4	100×3	p.o.	5	+	—	<i>S. epidermidis</i>	10^7 0	100 —	excellent excellent	—	
21*	67	F	CCC neurogenic bladder	—	G-4	100×3	p.o.	5	+	—	<i>K. pneumoniae</i>	10^7 0	0.2 —	excellent excellent	—	
22*	76	M	CCC prostatic cancer	—	G-4	100×3	p.o.	5	+++	+++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10^7 10^7	>100 >100	poor poor	—	
23*	63	M	CCC neurogenic bladder BPH	—	G-4	200×3	p.o.	5	±	—	NF-GNR	10^7 0	0.78 —	moderate excellent	—	
24*	77	F	CCC urethral stricture	—	G-4	200×3	p.o.	5	+++	—	<i>E. coli</i>	10^7 0	0.1 —	excellent excellent	—	
25*	66	F	CCC neurogenic bladder	—	—	200×3	p.o.	5	++	—	—	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —
26*	48	M	CCP ureteral stricture renal insufficiency	—	G-6	100×3	p.o.	5	++	++	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10^6 10^7	3.13 0.1 >100	poor poor	—	
27*	35	F	CCP r-renal stone	—	G-6	100×3	p.o.	5	++	±	<i>A. calcoaceticus</i> <i>S. faecalis</i>	10^5 0	1.56 0.1	moderate good	—	
28*	50	M	CCP bil-renal stone renal insufficiency	—	—	—	—	—	—	—	<i>P. aeruginosa</i>	10^4	>100	— —	— —	
29*	71	M	CCP r-renal pelvis tumor	—	G-3	200×3	p.o.	5	++	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> yeast	10^7 10^5	>100 >100	poor good	— —	

CCP: chronic complicated pyelonephritis
CCC: chronic complicated cystitis

BPH: benign prostatic hypertrophy

: patient in "Dose Finding Study"
*: before treatment
: after 5-day treatment UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee
** Dr : Dr's evaluation

高値は *P. mirabilis* では本剤が勝り、 *E. coli*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae* では同等であり、 *S. epidermidis* では CCL が勝っていたが、 同時間帯の AAU は 2 時間以降ではいずれの菌種に対しても本剤が勝っていた。

2. 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎 (AUC, Table 4)

主治医判定では、 3 例全例が著効で、 有効率 (有効以上) 100% であり、 UTI 基準でも著効 2 例、 有効 1 例で有効率 100% であった。起炎菌は 3 例とも *E. coli* で、 3 日間の投与によりすべて除菌されていた。

2) 複雑性尿路感染症 (C-UTI, Table 5)

主治医判定では、 29 例中著効 14 例、 有効 9 例、 やや有効 2 例、 無効 3 例、 評価不能 1 例で、 有効率 82% であった。UTI 基準により総合臨床効果 (Table 6) は、 著効 12 例、 有効 11 例、 無効 4 例で有効率 85% であった。疾患病態群別 (Table 7) にみると、 3, 4 群が 27 例中 24 例と大部分を占め、 有効率は 3 群、 4 群ともに 88% であった。これらの投薬前尿中分離菌に対する細菌学的効果 (Table 8) をみると、 全体では 31 例中 27 例 87% の除菌率であり、 *P. aeruginosa* 2 例、 *S. marcescens*、 *E. cloacae* 各 1 例が存続したが、 その他 9 菌種はすべて消失した。細菌学的効果と MIC の関係 (Table 9) をみると、 MIC が $\geq 100\mu\text{g}/\text{ml}$ までの 26 例では全株消失していた。MIC が

100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の 5 例では *E. coli* 1 例は消失したが、 残り 4 例は存続した。投与後出現菌は 4 菌種計 5 例であった (Table 10)。

3) 安全性

自他覚的副作用としては、 1 例に軽度の「ふらつき感」の出現を投与 2 日目にみたが、 服薬を中止することなく、 服薬終了翌日には消失した。臨床検査値は 19 例に実施し、 1 例に GOT、 1 例に GPT の上昇を認めたが、 極く軽度なものでありいずれも本剤の投与終了に伴い正常値に復した。

III. 考 察

近年の経口セフェム剤の開発には目ざましいものがある。特に、 cephalexin²⁾ (CEX), cefatrizine³⁾ (CFT), cefroxadine⁴⁾ (CXD), cefaclor⁵⁾ (CCL), cefadroxil⁶⁾ (CDX) などいわゆる第一世代注射薬に相当するグループに対し、 cefixime⁷⁾ (CFIX), cefteram pivoxil⁸⁾ (CFTM-PI), cefpodoxime proxetil⁹⁾ (CPDX-PR) などグラム陰性弱毒菌にも抗菌力を持つものが最近次々と開発、 市販されつつある。これら新しい世代の経口セフェム剤は注射薬でいう第三世代のものに類似した抗菌スペクトルを示すものの、 グラム陽性菌には従来のものよりむしろ抗菌性が劣るという問題点を有している。

Table 6. Overall clinical efficacy of CFDN in complicated UTI
100, 200mg \times 2~3/day, 5-day treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	12	4	6	22 (81%)
Decreased				
Replaced	1			1 (4%)
Unchanged		1	3	4 (15%)
Effect on pyuria	13 (48%)	5 (19%)	9 (33%)	patient total 27
Excellent	12 (44%)			overall efficacy rate 23/27 (85%)
Moderate	11			
Poor (including failure)	4			

Table 7. Overall clinical efficacy of CFDN classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excel- lent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Mono- microbial infection	group 1 (indwelling catheter)					
	group 2 (post-prostatectomy)	1 (4%)		1		100%
	group 3 (upper UTI)	8 (30%)	2	5	1	88%
	group 4 (lower UTI)	16 (59%)	10	4	2	88%
	sub-total	25 (93%)	12	10	3	88%
Poly- microbial infection	group 5 (indwelling catheter)					
	group 6 (no indwelling catheter)	2 (7%)		1	1	50%
	sub-total	2 (7%)		1	1	50%
Total		27 (100%)	12	11	4	85%

Table 8. Bacteriological response to CFDN in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. haemolyticus</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. faecalis</i>	4	4 (100%)	0
<i>E. coli</i>	12	12 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. cloacae</i>	2	1 (50%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	0 (0%)	2
NF-GNR	1	1 (100%)	0
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100%)	0
Total	31	27 (87%)	4

* regardless of bacterial count

NF-GNR : nonfermenting Gram-negative rods

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response to CFDDN treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			Inoculum size 10^6 cells/ml						Total				
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	> 100	
<i>S. aureus</i>		1/1			1/1									2/2
<i>S. epidermidis</i>	1/1													2/2
<i>S. haemolyticus</i>	1/1													1/1
<i>E. faecalis</i>						1/1	2/2					1/1		4/4
<i>E. coli</i>	4/4	4/4	1/1	1/1					1/1			1/1		12/12
<i>K. pneumoniae</i>		1/1						1/1						2/2
<i>S. marcescens</i>												0/1		0/1
<i>E. cloacae</i>							1/1					0/1		1/2
<i>P. mirabilis</i>														1/1
<i>P. aeruginosa</i>												0/2		0/2
NF-GNR							1/1							1/1
<i>A. calcoaceticus</i>							1/1							1/1
Total	1/1 (100%)	7/7 (100%)	5/5 (100%)	1/1 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	2/2 (100%)	1/5 (20%)	27/31 (87%)		

No. of strains eradicated/no. of strains isolated
NF-GNR : nonfermenting Gram-negative rods

Table 10. Strains * appearing after CFDN treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
<i>M. morganii</i>	1 (20%)
<i>P. fluorescens</i>	1 (20%)
<i>Pseudomonas</i> sp.	1 (20%)
yeast	2 (40%)
Total	5 (100%)

* regardless of bacterial count

る。これらに対しCFDNはグラム陽性菌、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、その抗菌力はとくにメチシリン感性 *S.aureus* (MSSA), *S.epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*などのグラム陽性菌に強力であり、メチシリン耐性 *S.aureus* (MRSA), *E.faecalis*にも中等度の抗菌力を示し、*Neisseria gonorrhoeae*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*などのグラム陰性菌にはCFIXと同等の強い抗菌力をを持つとされている。今回の我々の *in vitro* における基礎的検討はこれを裏付けるものであり、*S.epidermidis*, *E.coli*に対する抗菌力は他剤に比し、2~3管以上勝っていた。しかしながら、本剤の *S.marcescens*に対する抗菌力はCFIX, CFTMよりも劣り、また、*P.aeruginosa*では殆どの株が本剤に対して耐性を示した。

本剤200mg 単回経口投与後の体内動態をみると、血中濃度はCCL 500mg 単回経口投与時のそれに比し、最高濃度に至る時間が長く、しかも β 相半減期も長いことから持続性が特徴と思われた。尿中排泄についてはCCLで4~6時間後の濃度が67.2 μ g/ml であるのに対して、本剤では6~8時間後でなお72.2 μ g/ml が得られ、その尿中濃度も持続性という特徴が示された。

尿中最高濃度は前述した通り、本剤200mg 単回投与ではCCL 500mg 単回投与時に比べて低いが、本剤の尿中抗菌価 (AAU) 最高値は *E.faecalis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*においてCCLと同等もしくはそれ以上であり、投与後2時間以降の同時間帯のAAUの比較ではすべて本剤が勝ることより、尿路感染症に対して本剤200mg 投与により、CCL 500mg 投与と同等またはそれ以上の臨床効果が期待できると考えられた。臨床においては急性単純性膀胱炎 (AUC) 3例、複雑性尿路感染症 (C-UTI) 29例に投与し、その有効性、安全性が検討されたが、主治医判定における有効率は前者で100%，後者において82%であり、UTI基準による判

定も、前者で100%，後者で85%と、他の経口セフェム剤^{7~9)}と比較しても満足し得る成績と考えられた。

菌種と除菌率の関係および投与後出現菌を見ると、*S.aureus* (2/2), *S.epidermidis* (2/2), *E.faecalis* (4/4) が100%除菌されており、また、これらグラム陽性菌は投与後出現菌としても分離されていない。これは、本剤の抗菌力、スペクトルを反映した結果と考えられる。MICとの相関をみると、MICが比較的高い菌株でも除菌されており、これは本剤の良好なAAUおよび長い尿中濃度持続によるものと考えられた。

用量別にみると、AUCに2例が150mg 分3、1例が300mg 分3で用いられており、今後さらに症例の蓄積と検討が必要と考えられるが、前者でUTI基準上2例に著効が得られていることから、150mg 分3でも十分に有用であることが示唆された。C-UTIにおける投与量内訳 (() 内はUTI薬効評価基準に基づく評価可能症例数) では、200mg 分2が2(2)例、300mg 分3が22(22)例、600mg 分3が5(3)例であり、300mg 分3で86%の有効率が得られている。先のAAUの結果を考慮すると、C-UTIにおいては300mg~600mg 分3が標準用量と考えられている。

本治験中に副作用、臨床検査値に特別な問題点を認めなかつた。

以上の成績をまとめると、CFDNは単純性および複雑性尿路感染症に有用な薬剤であり、グラム陰性菌にはもちろんのこと、*E.faecalis*, *S.epidermidis*, *S.aureus*等のグラム陽性菌感染にも有効な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) 石神襄次, 谷風三郎, 片岡頌雄, 山口欽也, 三田俊彦: 尿路感染症に対するS-6436の基礎的臨床的研究。感染症学誌51(6): 335~342, 1977
- 3) 三田俊彦, 杉本正行, 石神襄次: 泌尿器科領域におけるCefatrizineの基礎と臨床。Chemotherapy 24(9): 1904~1914, 1976
- 4) 伊藤 登, 高田健一, 三田俊彦, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域におけるCefroxadine(CGP-9000)の使用経験。Chemotherapy 28(S-7): 592~607, 1979
- 5) 大野三太郎, 富岡 収, 黒田泰二, 三田俊彦, 石神襄次: 泌尿器科領域におけるCefaclorの基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 27(S-7): 592~607, 1979
- 6) 彦坂幸治, 浜見 学, 山中 望, 黒田泰二, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域におけるCefadroxilの基礎と臨床。Chemotherapy 28(S-2): 352~363, 1980

- 7) 荒川創一, 武市佳純, 中筋徹也, 藤井 明, 原田益善, 片岡陳正, 守殿貞夫, 石神襄次: 泌尿器科領域における Cefixime (CFIX) の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 33 (S-6) : 704~734, 1985
- 8) 藤井 明, 前田浩志, 山崎 浩, 松本 修, 片岡陳正, 守殿貞夫, 川端 岳, 荒川創一, 石神襄次, 三田俊彦, 寺杣一徳: 泌尿器科領域における T-2588の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-2) : 753~763, 1986
- 9) 藤井 明, 前田浩志, 山崎 浩, 荒川創一, 守殿貞夫, 石神襄次, 梅津敬一, 川端 岳, 三田俊彦, 寺杣一徳, 片岡陳正: 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFIDINIR IN UROLOGY

HIROSHI MAEDA, TATEO NAKANISHI, SHINSUKE TAKAGI,
SHOJIN KA, SOICHI ARAKAWA, OSAMU MATSUMOTO and SADAQ KAMIDONO

Department of Urology, School of Medicine, Kobe University
7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

NOBUMASA KATAOKA

School of Allied Medical Science, Kobe University, Kobe

MASAYUKI KUWAYAMA, AKIRA FUJII and OSAMU TOMIOKA
Department of Urology, Himeji Red Cross Hospital, Himeji

We performed basic and clinical studies on cefdinir (CFDN), a new oral cephem antibiotic, and obtained the following results.

1. The *in vitro* antimicrobial activity of CFDN against 382 clinically isolated strains (11 species) was assessed and compared with those of cefixime, cefteram, cefaclor (CCL) and cefadroxil. Of these, CFDN was the most effective against *Staphylococcus epidermidis* and *Enterococcus faecalis*, and almost equal or superior to the other drugs against other species.

2. 200mg of CFDN or 500mg of CCL was administered at a single dose by the cross-over method to 6 adult healthy male volunteers and blood and urine concentrations were investigated. The mean peak blood level of CFDN and CCL was 1.35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 3.70h, and 8.50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 0.86h after administration. The mean peak urinary levels were 181.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (2-4h) for CFDN and 2,902 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1-2h) for CCL.

3. The antimicrobial activity in urine (AAU) of CFDN and CCL was assessed with the following bacteria: *S.epidermidis*, *E.faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*. CFDN showed higher AAU than CCL in each species from 2 hours after administration.

4. Three patients with acute uncomplicated cystitis (AUC) and 29 with complicated urinary tract infection (C-UTI) were treated with CFDN for 3-10 days (150-600mg daily in 2-3 divided portions) and assessed according to the Japanese UTI committee's criteria. Clinical efficacy rates were 100% in AUC and 85% in C-UTI. Bacterial eradication rates were 100% in AUC and 87% in C-UTI.

As to side-effects, only one patient complained of light-headedness.