

## 泌尿器科領域における Cefdinir の基礎的・臨床的検討

西谷嘉夫・山田大介・早田俊司  
津川昌也・公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室\*

主任：大森弘之教授

難波克一

岡山市立市民病院泌尿器科

近藤捷嘉

岡山赤十字病院泌尿器科

城仙泰一郎・那須保友  
社会保険広島市民病院泌尿器科

赤澤信幸

尾道市立市民病院泌尿器科

赤枝輝明

津山中央病院泌尿器科

石戸則孝

落合病院泌尿器科

宮田和豊

笠岡市立市民病院泌尿器科

新規経口セフェム剤 cefdinir について抗菌力、体内動態および臨床効果の検討を行った。

1) 尿路感染症分離株12菌種185株に対する本剤の MIC を測定し, cefaclor, ampicillin のそれと比較した。本剤はグラム陽性菌, およびグラム陰性菌に対し, 全般的に対照薬剤よりも強い抗菌力を示した。*Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* に対し, 本剤は強い抗菌力を示し, *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* 等では中等度の抗菌力であった。

2) 健常成人 3 名, 腎機能障害患者 6 名に本剤100mg を単回経口投与し, 薬動学的検討を加えた。腎機能低下に伴い, 血中半減期の延長傾向を認め, また尿中排泄についても排泄時間の遅延が認められた。

3) 単純性尿路感染症13例, 複雑性尿路感染症41例, その他 1 例を対象に本剤を経口投与し, 臨床効果を検討した。UTI 薬効評価基準に基づく総合臨床効果は, 単純性尿路感染症10例中, 著効 5 例, 有効 5 例で有効率100%。また, 複雑性尿路感染症34例での総合臨床効果は, 著効12例, 有効15 例, 無効 7 例で有効率79.4%であった。なお, 自・他覚的副作用として下痢 3 例, 軟便 1 例を認めたが, いずれも軽度で投与中止後に消失した。また, 臨床検査値の異常変動は認められなかった。

**Key words** : 尿路感染症, Cefdinir, 抗菌力, 体内動態, 臨床的検討

Cefdinir (CFDN) は, 藤沢薬品工業株式会社で開発された新規経口セフェム剤である (Fig.1)。本剤は  $\beta$ -lactamase に対し安定であり, グラム陽性菌および陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し, 特に既存の経口セフェム剤において抗菌力が弱

かった *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* に対しても, その有効性が期待できる<sup>1)</sup>。

今回われわれは, 本剤について抗菌力, 体内動態, 各種尿路感染症における臨床効果ならびに安全性の検討を行ったので



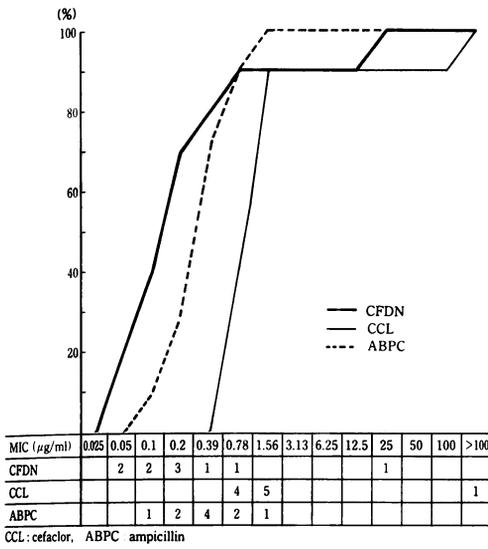


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* (10<sup>6</sup>CFU/ml) 10 strains.

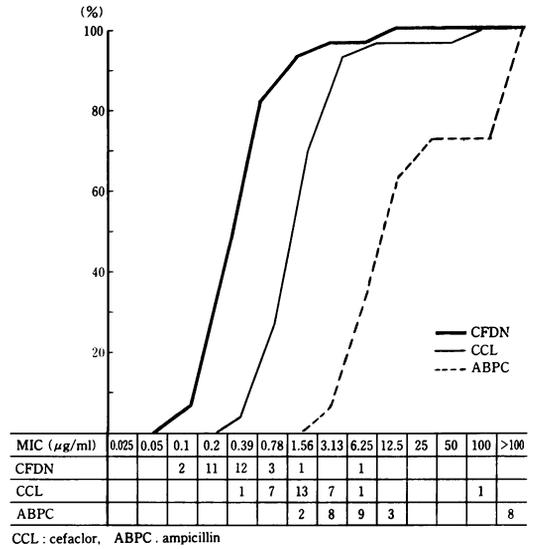


Fig. 4. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Escherichia coli* (10<sup>6</sup>CFU/ml) 30 strains.

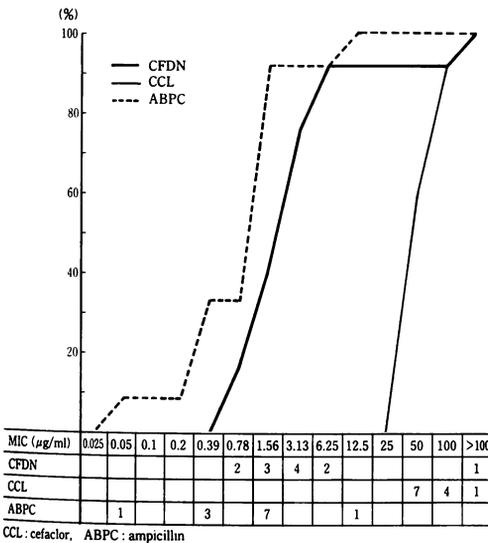


Fig. 3. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterococcus faecalis* (10<sup>6</sup>CFU/ml) 12 strains.

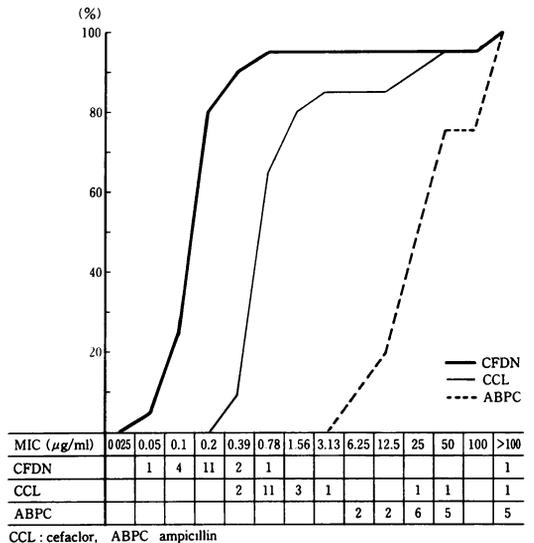


Fig. 5. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* (10<sup>6</sup>CFU/ml) 20 strains.

し3管優れていた。しかしながら1株は100μg/ml以上のMICを示した (Fig.5)。

*Enterobacter* spp.については *Enterobacter aerogenes* では本剤は他剤に比し抗菌力は優れており、6株中4株が1.56μg/ml以下のMICを示した (Fig.6)。一方、*Enterobacter cloacae* においても同様に他剤に比しその抗菌力は優れていたが、13株中10株は12.5μg/ml以上のMICを示した (Fig.7)。 *Citrobacter freundii* については

他剤に比しやや抗菌力は優れていたが、19株中9株は25μg/ml以上のMICを示した (Fig.8)。

*Serratia marcescens* では本剤のMICは全て25μg/ml以上と高値を示し、他剤よりはやや優るものの、その抗菌力は弱かった (Fig.9)。

*Proteus vulgaris*, *P.mirabilis*, *Morganella morganii* ではいずれも他剤に比し優れた抗菌力を示し、特に *P.mirabilis* 20株では本剤のMIC<sub>90</sub>は0.1μg/mlと低い

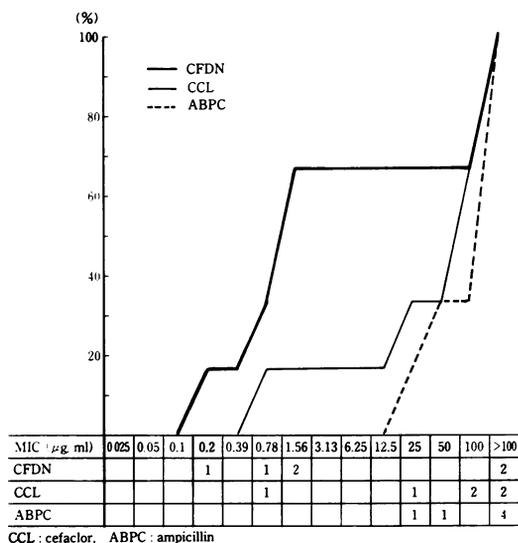


Fig. 6. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterobacter aerogenes* ( $10^6$ CFU/ml) 6 strains.

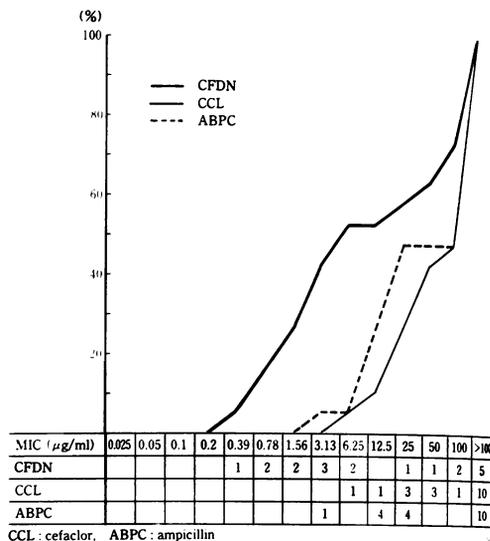


Fig. 8. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Citrobacter freundii* ( $10^6$ CFU/ml) 19 strains.

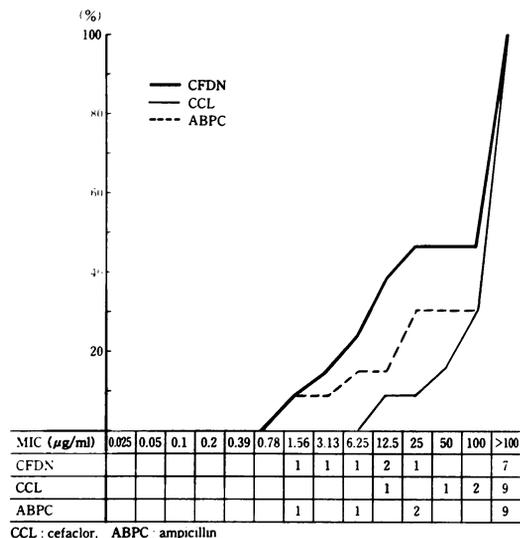


Fig. 7. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Enterobacter cloacae* ( $10^6$ CFU/ml) 13 strains.

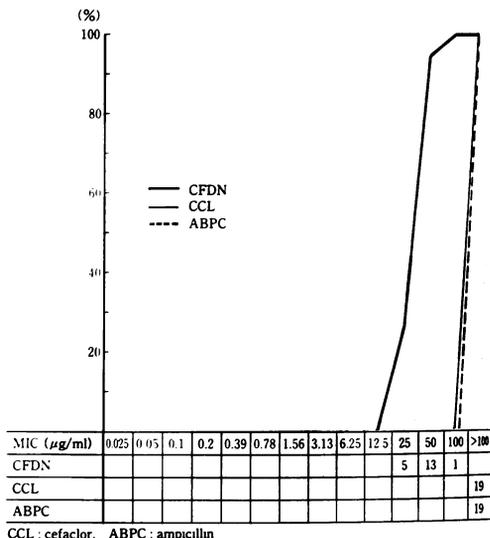


Fig. 9. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Serratia marcescens* ( $10^6$ CFU/ml) 19 strains.

MICを示し、他剤より4~5管優れていた (Fig.10)。また、*P. vulgaris* 10株中5株のMICは $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、2株は $25\mu\text{g/ml}$ のMICを示した (Fig.11)。

*M. morgani* 10株については *P. vulgaris* と同様に6株が $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、2株は $25\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した (Fig.12)。

*Pseudomonas aeruginosa* 16株に対してはいずれの薬剤もほとんど抗菌力を示さなかった (Fig.13)。

## II. 体内動態

### 1. 対象および方法

1988年3月から1989年1月までの期間に岡山大学泌尿器科および岡山市立市民病院泌尿器科において、本試験実施に対する同意を得られた健康成人3名、および種々の程度の腎機能障害を有する患者6名を対象とし、それぞれを腎機能障害の程度により、creatinine clearance (Ccr) を指標として4群に分類した。すなわちI群は健

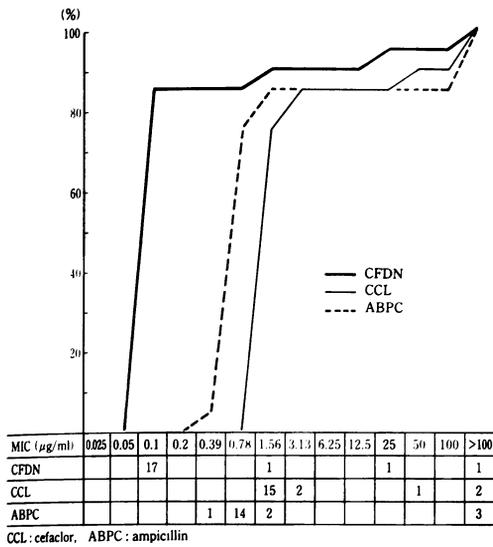


Fig. 10. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus mirabilis* ( $10^6$ CFU/ml) 20 strains.

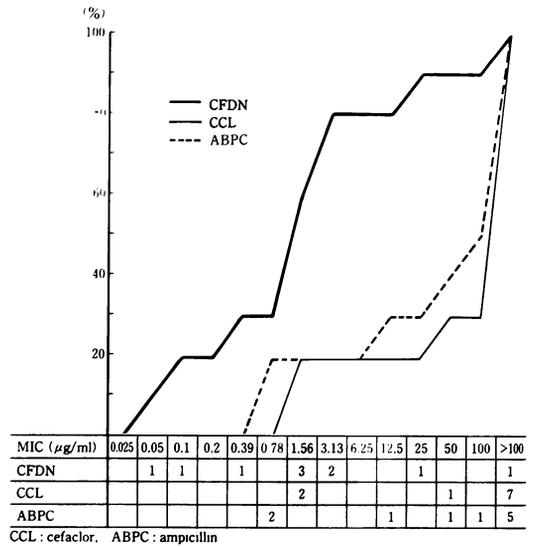


Fig. 12. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Morganella morganii* ( $10^6$ CFU/ml) 10 strains.

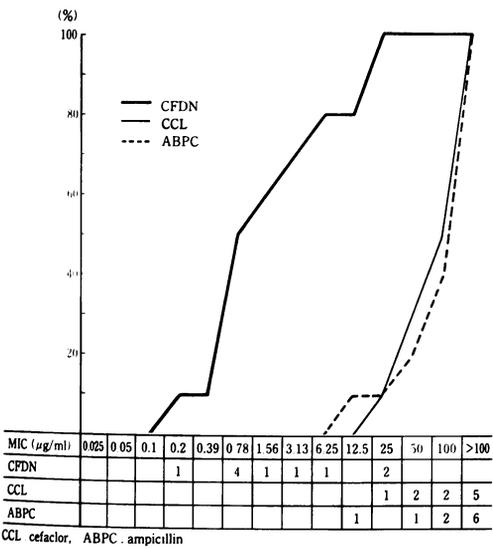


Fig. 11. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus vulgaris* ( $10^6$ CFU/ml) 10 strains.

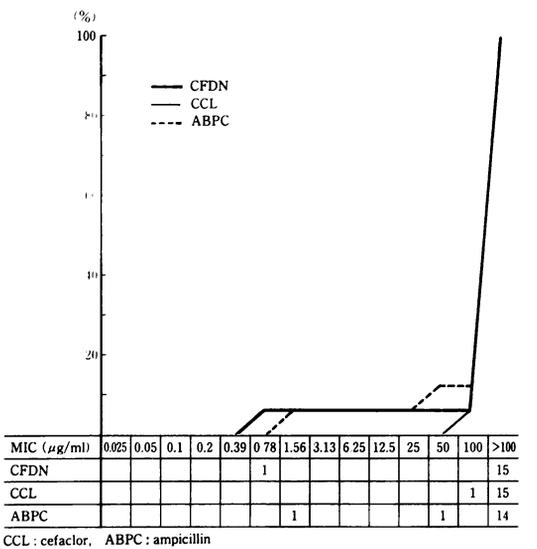


Fig. 13. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* ( $10^6$ CFU/ml) 16 strains.

常人として healthy volunteer 3例, II群は Ccrが 51~70ml/minの患者 1例, III群は Ccrが 31~50ml/minの患者 3例, IV群は Ccrが30ml/min以下の患者 2例から構成されている。空腹時に本剤100mgを1回経口投与し, 血中濃度は本剤投与前, 投与後 2, 4, 6, 8, 12, 24時間の血漿について, 尿中濃度は本剤投与前, 投与後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24時間の各時間帯の尿について, それぞれ Bioassay 法に

より測定した。薬動学的解析は one compartment open model に従い行った。

2. 結果

1) 血中濃度および pharmacokinetic parameter

健康成人における平均血中濃度は投与後 2 時間で 0.49µg/ml, 4 時間で 0.47µg/ml, 6 時間で 0.24µg/ml を示し, 8 時間では 0.09µg/ml まで低下した。0~24 時間の AUC は 2.76µg · hr/ml であり, T<sub>1/2</sub> は 1.66hr で

Table 2. Plasma levels and pharmacokinetic parameters of CFDN after oral administration (100mg)

Group	C cr (ml/min)	Time after administration (h)						T 1/2 (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/ml)
		2	4	6	8	12	24		
I	≥100 [healthy volunteers]	0.49 ±0.08	0.47 ±0.08	0.24 ±0.09	0.09 ±0.04			1.66 ±0.26	2.76 ±0.68
II	51-70	1.49	1.25	1.12	0.64	0.20		2.41	10.74
III	31-50	0.49 ±0.25	0.73 ±0.31	0.65 ±0.25	0.55 ±0.23	0.26 ±0.14		2.92 ±0.53	7.48 ±3.44
IV	≤30	0.36 ±0.23	0.97 ±0.35	1.55 ±0.11	1.59	0.73 ±0.09	0.10 ±0.04	4.06 ±0.55	16.94 ±0.94

(μg/ml, mean ± SE)

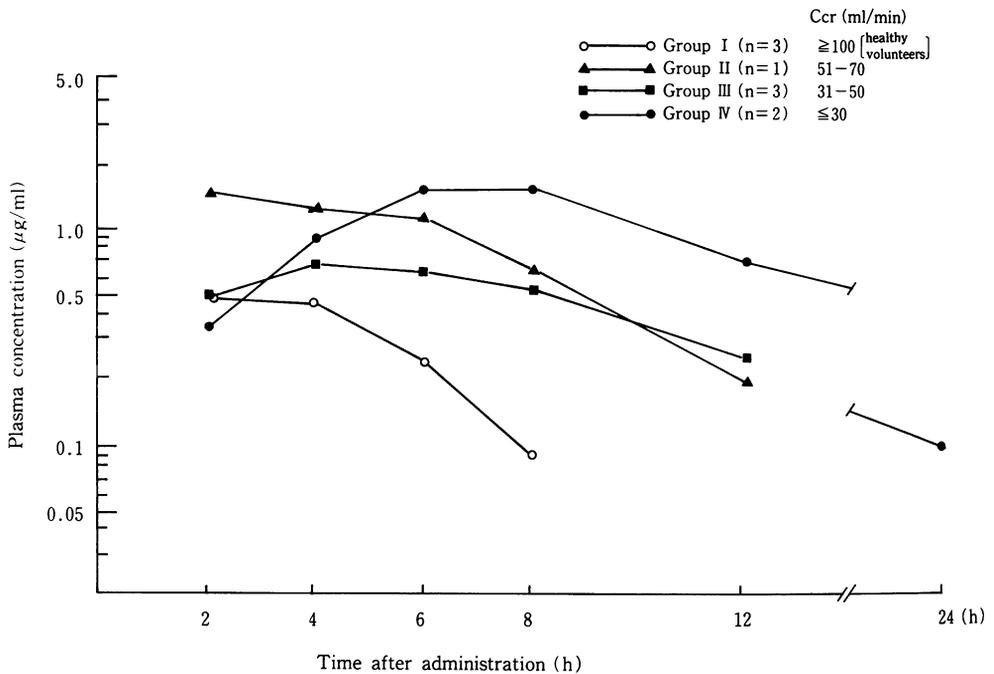


Fig. 14. Plasma levels of CFDN after oral administration (100mg)

あった。一方、腎機能障害例においては、腎機能 (Ccr) の低下に伴い、AUCの上昇、T<sub>1/2</sub>の延長傾向がみられ、平均血中濃度も投与後8時間において、Ccr 51~70ml/minで0.64μg/ml、Ccr 31~50ml/minで0.55μg/mlおよびCcr ≤30ml/minで1.59μg/mlと高濃度を示し、血中からの消失の遅延が認められた (Table 2, Fig.14)。

## 2) 尿中排泄

尿中排泄については健康成人では2~4時間をピーク

に0~24時間全排泄量の82.9%が6時間までに排泄されたが、腎機能障害例では、0~24時間全排泄量に対し、6時間までに排泄された割合はCcr 51~70ml/minで57.7%、Ccr 31~50ml/minで53.2%およびCcr ≤30ml/minで42.9%とCcrの低下に伴い排泄の遅延が認められた (Table 3, Fig.15)。内服後24時間までの尿中回収率は、I群17.70%、II群28.95%、III群10.93%、IV群24.25%であり、Ccrとの間には明確な関連性は見い出せ

Table 3. Urinary concentration and recovery rate of CFDN after oral administration (100mg)

Group	C cr (ml/min)		Time (h)						0-24
			0-2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24	
I	≥100 [healthy volunteers]	U.Conc.* (μg/ml)	9.24 ±2.34	58.20 ±12.34	60.60 ±42.25	23.57 ±15.47	3.83 ±0.28	0.25 ±0.03	17.70 ±4.35
		U.Rec.** (%)	1.87 ±0.82	8.77 ±1.64	4.03 ±0.79	1.93 ±0.93	0.93 ±0.34	0.17 ±0.07	
II	51-70	U.Conc.* (μg/ml)	20.80	138.00	298.00	131.00	39.20	4.07	28.95
		U.Rec.** (%)	3.64	8.28	4.77	6.55	4.90	0.81	
III	31-50	U.Conc.* (μg/ml)	8.18 ±3.97	23.26 ±9.06	22.93 ±9.08	17.66 ±10.96	11.47 ±7.34	1.61 ±0.63	10.93 ±2.29
		U.Rec.** (%)	0.51 ±0.24	2.67 ±0.63	2.63 ±0.28	2.07 ±0.50	1.87 ±0.62	1.20 ±0.72	
IV	≤30	U.Conc.* (μg/ml)	3.94	9.32 ±5.49	21.70 ±11.70	9.93 ±1.89	10.75 ±0.45	4.73 ±1.46	24.25 ±3.45
		U.Rec.** (%)	1.05	1.95 ±1.05	7.40 ±3.00	4.00 ±0.80	5.45 ±0.95	4.40 ±1.50	

\* U. Conc. : urinary concentration

mean ± SE

\*\* U. Rec. : urinary recovery

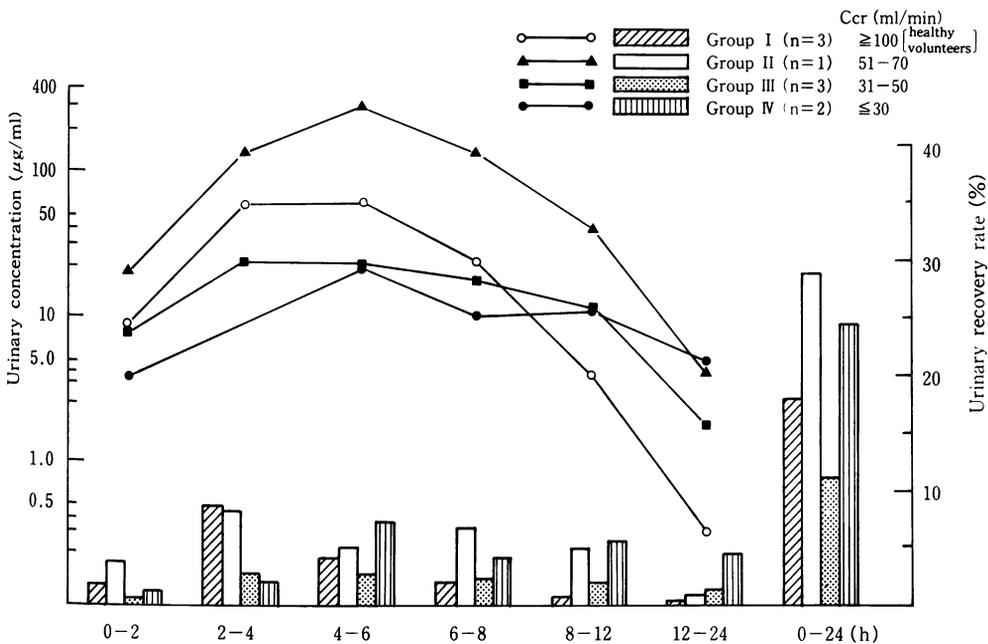


Fig. 15. Urinary concentration and recovery rate of CFDN after oral administration (100mg)

なかった。

### III. 臨床効果

#### 1. 対象および方法

対象は、1987年5月より1988年2月までの期間における標記研究参加機関の泌尿器科外来および入院患者のうち、臨床試験に対する同意を得られたカテーテル非留置の尿路感染症患者55例であり、疾患別内訳は急性単純性膀胱炎13例、複雑性尿路感染症41例（複雑性腎盂腎炎9例、複雑性膀胱炎32例）、淋菌性尿道炎1例であった。慢性複雑性尿路感染症の基礎疾患は、神経因性膀胱13例、前立腺肥大症4例、腎結石5例、膀胱結石1例、膀胱腫瘍5例、前立腺肥大+膀胱腫瘍2例、前立腺肥大+神経因性膀胱1例、前立腺術後3例、前立腺術後+神経因性膀胱3例、その他4例であった（Table 4, 5, 6）。

投与方法は、急性単純性膀胱炎に対しては、本剤50mgを1日3回3～4日間、複雑性尿路感染症に対しては100mgないし200mgを1日3回4～11日間、淋菌性尿道炎の場合は100mgを1日3回11日間それぞれ経口投与した。臨床効果判定は主治医判定およびUTI薬効評価基準（第3版）<sup>9)</sup>に準じて行ない、全例につき自・他覚的副作用の有無を、また、検査可能であった症例については臨床検査値の異常変動の有無を検討した。なお、上記複雑性尿路感染症症例中21例は本剤の臨床用量検討試験において標記研究参加機関で検討された症例である。

#### 2. 結果

##### 1) 急性単純性膀胱炎

主治医判定では著効6例、有効6例、やや有効1例で、有効率92.3%（12/13）であった（Table 4）。このうちUTI薬効評価基準をみたらす10例では、総合効果判定は著効5例、有効5例で有効率100%であった。

症状に対する効果は消失8例（80.0%）、改善2例（20.0%）、膿尿は正常化6例（60.0%）、減少3例（30.0%）、不変1例（10.0%）、細菌尿は陰性化9例（90.0%）、菌交代1例（10.0%）であった（Table 7）。細菌学的効果では、本剤投与前に分離された菌株12株（グラム陽性菌5株、陰性菌7株）は全株消失した（Table 8）。投与後出現菌としては *Staphylococcus saprophyticus* 1株が認められたのみであった。

##### 2) 複雑性尿路感染症

主治医判定では著効12例、有効18例、やや有効3例、無効7例、効果不明1例で有効率75%（30/40）であった（Table 5）。

UTI薬効評価基準合致例は、41例中投与前菌陰性または菌量不足であった3例、投与前に yeast を検出した1例、投与日数不足の1例および5日間投与後に所定の検

査が行われなかった2例を除く34例であり、臨床効果判定は著効12例、有効15例、無効7例で有効率79.4%（27/34）であった。

1日投与量別にみると、1日300mg投与群では著効9例、有効9例、無効4例で、有効率81.8%（18/22）であり、一方、1日600mg投与群では著効3例、有効6例、無効3例で、有効率75.0%（9/12）と2用量間に差はみられなかった。

細菌尿に対する効果は陰性化25例（73.5%）、菌交代2例（5.9%）、不変7例（20.6%）、膿尿は正常化15例（44.1%）、改善5例（14.7%）、不変14例（41.2%）であり膿尿に対する効果は細菌尿に対する効果に比しやや劣っていた（Table 9）。

UTI疾患病態群別効果をみると、単数菌感染群24例では、著効8例、有効12例、無効4例で有効率83.3%であり、複数菌感染群10例では著効4例、有効3例、無効3例で有効率70.0%であった（Table 10）。

細菌学的効果では、本剤投与前に尿中より分離された46株中37株が消失し、除菌率は80.4%であった。主な菌種に対する除菌効果をみると、*S.epidermidis* 100%（8/8）、*E.faecalis* 90.0%（9/10）、*E.coli* 100%（9/9）と高い除菌率を示したが、本剤の抗菌力の弱い菌種では、*S.marcescens* 50.0%（1/2）、*P.aeruginosa* 0.0%（0/3）と除菌率は低かった。その他の菌種は1株づつであったが、*Staphylococcus hominis*、*E.aerogenes* および *Pseudomonas cepacia* 等が存続し、その他の菌種はすべて消失した（Table 11）。また、存続した菌株のうちMICを測定した8株中、5株までがMICが100 $\mu$ g/ml以上の高度耐性菌であった。

投与後出現菌としては、*E.faecalis*、*Enterococcus faecium*、*E.coli*、*E.aerogenes* および *Acinetobacter calcoaceticus* が認められた（Table 12）。

##### 3) 淋菌性尿道炎

1例に使用した結果では、投与終了時、尿道分泌物、smear 中白血球、双球菌いずれも消失し著効であった（Table 6）。

##### 4) 副作用、臨床検査値の異常変動

副作用については本剤を投与した55例全例について調査し、3例に下痢、1例に軟便がみられ、1例は投薬を中止したが、3例は継続投与とした。いずれも症状は軽度で、なんら処置することなく消失した（Table 4, 5, 6）。下痢のみられた2例、軟便の1例については試験終了または投与中止後いずれも2日以内に消失した。また下痢のみられた別の1例は試験終了後、他の抗菌剤を使用したか、本剤の投与終了11日後に消失した。これらの症状は、いずれも本剤投与開始後に発現し、投与終

Table 4. Clinical summary of acute uncomplicated cystitis patients

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
				dose (mg×/day)	duration (days)			species	count	UTI	Dr		
1	21	F	AUC	50×3	4	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	excellent	excellent	—	
2	28	F	AUC	50×3	3	++ —	+ ±	<i>E. coli</i> <i>S. xylosum</i> <i>S. saprophyticus</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	moderate	good	—	
3	37	F	AUC	100×3	3	++ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	excellent	excellent	—	
4	42	F	AUC	50×3	3	++ +	++ —	<i>E. faecalis</i> <i>S. simulans</i> —	10 <sup>5</sup> —	moderate	good	—	
5	46	F	AUC	50×3	3	++ —	++ —	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> —	10 <sup>3</sup> —		excellent	—	
6	47	F	AUC	50×3	3	++ —	++ +	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>		fair	—	
7	49	F	AUC	50×3	3	++ —	++ ±	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> —	moderate	good	—	
8	51	F	AUC	50×3	3	++ —	++ —	<i>P. mirabilis</i> —	10 <sup>5</sup> —	excellent	excellent	—	
9	53	F	AUC	50×3	4	++ —	++ —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup> —	excellent	excellent	—	
10	57	F	AUC	50×3	3	++ —	++ ±	<i>S. haemolyticus</i> —	10 <sup>7</sup> —	moderate	good	—	
11	59	F	AUC	50×3	3	++ —	++ —	<i>S. warneri</i> —	10 <sup>6</sup> —	excellent	excellent	—	
12	63	F	AUC	50×3	3	++ +	++ +	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	moderate	good	—	
13	71	F	AUC	50×3	4	++ —	++ ±	<i>E. coli</i> —	10 <sup>6</sup> —		good	—	

\* before treatment UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee

\*\* after treatment \*\* Dr : Dr's evaluation

AUC : acute uncomplicated cystitis

Table 5-1. Clinical summary of complicated UTI patients

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria**	Bacteriuria**		Evaluation***		Side effects	Remarks
						dose (mg×/day)	duration (days)		species	count	UTI	Dr		
1	70	M	CCC post prostatectomy	—	G-2	100×3	5	## #	<i>S. marcescens</i> —	10 <sup>5</sup> —	>100 —	moderate good	—	—
2	78	M	CCC neurogenic bladder post TUR-P	—	G-2	100×3	7	# #	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 <sup>1</sup> 10 <sup>1</sup> 10 <sup>1</sup>	>100 >100 12.5	— poor	—	—
3	78	M	CCC post TUR-P	—	G-2	100×3	5	## #	<i>S. epidermidis</i> —	10 <sup>1</sup> —	0.05 —	moderate good	—	—
4*	42	F	CCP ureteral stricture renal stone	—	G-3	100×3	5	# —	<i>E. coli</i> ND	10 <sup>5</sup> ND	0.1 —	— unknown	—	—
5*	45	F	CCP renal stone	—	G-3	100×3	5	# ±	<i>S. haemolyticus</i> —	10 <sup>7</sup> —	>100 —	moderate good	—	—
6*	57	F	CCP contracted kidney	—	G-3	200×3	5	# —	<i>S. epidermidis</i> —	10 <sup>1</sup> —	>100 —	excellent good	—	—
7*	63	M	CCP polycystic kidney	—	G-3	200×3	5	## —	<i>E. faecalis</i> —	10 <sup>6</sup> —	3.13 —	excellent excellent	—	—
8*	64	M	CCP renal stone	—	G-3	200×3	5	# #	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> —	10 <sup>5</sup> 10 <sup>6</sup> —	3.13 >100	poor excellent	poor excellent	—
9*	48	F	CCC neurogenic bladder	—	G-4	100×3	5	± —	<i>E. coli</i> —	10 <sup>7</sup> —	0.2 —	excellent excellent	—	—
10	54	F	CCC neurogenic bladder	—	G-4	100×3	5	# —	<i>E. faecalis</i> —	10 <sup>5</sup> —	25 —	excellent excellent	—	—

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

CCC : chronic complicated cystitis

CCP : chronic complicated pyelonephritis

TUR-P : transurethral resection of the prostate

TUR-Bt: transurethral resection of the bladder tumor

BPH: benign prostatic hypertrophy

VUR: vesico ureteral reflux

GNB: Gram-negative bacteria

ND : not done

Table 5-2. Clinical summary of complicated UTI patients

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria**	Bacteriuria**		Evaluation***		Side effects	Remarks
						dose (mg X day)	duration (days)		species	count	UTI	Dr		
11*	56	F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	100 X 3	5	++ -	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 <sup>6</sup> <10 <sup>3</sup>	0.2 12.5 1.56	excellent excellent	excellent	-
12*	57	M	CCC bladder tumor BPH	-	G-4	200 X 3	5	++ +	<i>Staphylococcus</i> -	10 <sup>4</sup> -	0.05 -	moderate	good	-
13	60	F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	100 X 3	7	+ -	<i>S. cohnii</i> -	10 <sup>6</sup> -	0.2 -	excellent	excellent	-
14*	61	M	CCC BPH	-	G-4	100 X 3	5	++ ++	<i>E. coli</i> -	10 <sup>6</sup> -	0.1 -	moderate	good	-
15	62	F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	100 X 3	7	++ -	<i>K. pneumoniae</i> -	10 <sup>5</sup> -	0.1 -	excellent	excellent	-
16	65	M	CCC bladder tumor	-	G-4	100 X 3	7	++ +	<i>E. faecalis</i> -	10 <sup>7</sup> -	12.5 -	moderate	good	-
17*	69	F	CCC bladder tumor	-	G-4	100 X 3	5	++ +	<i>P. cepacia</i> -	10 <sup>3</sup> -	100 -		good	-
18*	70	F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	100 X 3	5	+ -	<i>E. coli</i> -	10 <sup>4</sup> -	0.2 -	excellent	excellent	-
19*	74	F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	100 X 3	5	++ -	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>3</sup>	≤0.025 1.56 0.2	excellent moderate	excellent	soft stool
20*	74	M	CCC neurogenic bladder	-	G-4	100 X 3	5	++ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	>100 >100	poor	poor	-

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

CCC : Chronic complicated cystitis  
CCP : Chronic complicated pyelonephritis  
TUR-P : transurethral resection of the prostate  
TUR-Bt: transurethral resection of the bladder tumor  
BPH: benign prostatic hypertrophy  
VUR: vesico ureteral reflux  
GNB: Gram-negative bacteria  
ND : not done

Table 5-3. Clinical summary of complicated UTI patients

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria**	Bacteriuria**			Evaluation***		Side effects	Remarks
						dose (mg×/day)	duration (days)		species	count	MIC	UTI	Dr		
21*	74	F	CCC neurogenic bladder	—	G-4	200×3	5	++ ++	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup> —	0.05 —	moderate	fair	—	
22	74	M	CCC BPH	—	G-4	200×3	5	+ +	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> —	0.2 —	moderate	good	—	
23	75	M	CCC neurogenic bladder	—	G-4	100×3	5	++ +	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup> —	0.39 —	moderate	good	—	
24*	76	M	CCC bladder tumor BPH	—	G-4	200×3	5	++ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	>100 >100	poor	fair	—	
25	78	M	CCC bladder tumor	—	G-4	100×3	5	++ ++	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	6.25 ND	poor	poor	—	
26	82	F	CCC neurogenic bladder	—	G-4	100×3	5	++ +	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup> —	0.2 —	moderate	good	—	
27	87	M	CCC bladder stone	—	G-4	200×3	5	++ +	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> —	50 —	moderate	good	—	
28*	40	F	CCP VUR	—	G-6	100×3	5	++ —	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup> —	3.13 0.2	excellent	excellent	diarrhea	
29*	47	M	CCC neurogenic bladder	—	G-6	200×3	4	+ —	<i>S. haemolyticus</i> <i>S. aureus</i> yeast	10 <sup>4</sup> —	0.39 0.1	—	good	diarrhea	
30*	52	F	CCP renal stone	—	G-6	100×3	5	++ —	<i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	6.25 0.2	moderate	good	—	
31	57	M	CCC neurogenic bladder BPH	—	G-6	100×3	7	++ —	<i>E. faecalis</i> <i>A. calcoaceticus</i>	10 <sup>7</sup> —	12.5 3.13	excellent	excellent	—	
32*	60	M	CCP renal stone	—	G-6	200×3	5	++ ++	<i>E. aerogenes</i> GNB <i>E. aerogenes</i> GNB	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	50 ND	poor	poor	diarrhea	

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

CCC : chronic complicated cystitis  
 CCP : chronic complicated pyelonephritis  
 TUR-P : transurethral resection of the prostate  
 TUR-Bt: transurethral resection of the bladder tumor  
 BPH: benign prostatic hypertrophy  
 VUR: vesico ureteral reflux  
 GNB: Gram-negative bacteria  
 ND : not done

Table 5-4. Clinical summary of complicated UTI patients

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria**	Bacteriuria**			Evaluation***		Side effects	Remarks
						dose (mg X/day)	duration (days)		species	count	MIC	UTI	Dr		
33	65	M	CCC BPH	-	G-6	100 X 3	5	## -	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> -	0.39 12.5 -	excellent	excellent	-	
34*	72	M	CCC bladder tumor	-	G-6	200 X 3	5	+ ±	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>4</sup> -	0.1 12.5 -	moderate	good	-	
35	73	M	CCC post-prostatectomy	-	G-6	100 X 3	5	## #	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>E. faecium</i> <i>X. maltophilia</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	>100 >100 >100 >100 >100	poor	poor	-	
36	75	M	CCC bladder tumor TUR-Bt	-	G-6	200 X 3	5	## ##	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup> -	0.1 12.5 -	moderate	good	-	
37*	76	M	CCC BPH	-	G-6	200 X 3	5	## -	<i>S. epidermidis</i> <i>K. oxytoca</i>	10 <sup>4</sup> -	0.2 0.05 -	excellent	excellent	-	
38	79	M	CCP renal stone	-	G-6	100 X 3	7	# -	<i>S. hominis</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. hominis</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>3</sup>	>100 50 >100 50	poor	fair	-	
39	86	M	CCC neurogenic bladder post-prostatectomy	-	G-6	200 X 3	11	# #	<i>S. hominis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. hominis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>2</sup>	>100 0.1 >100		good	-	
40	36	F	CCC neurogenic bladder	-		200 X 3	5	# #	<i>Candida</i> <i>Candida</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>			good	-	
41	74	M	CCC neurogenic bladder post-TUR-P	-		200 X 3	5	+ ##	<i>P. aeruginosa</i>	- 10 <sup>6</sup>	>100		poor	-	

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

CCC : chronic complicated cystitis  
 CCP : chronic complicated pyelonephritis  
 TUR-P : transurethral resection of the prostate  
 TUR-Bt: transurethral resection of the bladder tumor  
 BPH: benign prostatic hypertrophy  
 VUR: vesico ureteral reflux  
 GNB: Gram-negative bacteria  
 ND : not done

Table 6. Clinical summary of gonococcal urethritis patient

Age	Sex	Treatment		Urethral* Discharge	WBC in smear*	Organism*	Clinical effect	Side effects	Remarks
		dose (mg × day)	duration (days)						
18	M	100 × 3	11	$\frac{+}{-}$	$\frac{++}{-}$	<u>diplococcus</u> -	excellent	-	

\* before treatment  
\* after treatment

Table 7. Overall clinical efficacy of CFDN in acute uncomplicated cystitis

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		clear- ed	decre- ased	uncha- nged	clear- ed	decre- ased	uncha- nged	clear- ed	decre- ased	uncha- nged	
Bacteriuria	eliminated	5	2		1	1					9 (90.0%)
	decreased (replaced)			1							1 (10.0%)
	unchanged										( %)
Effect on pain on micturition		8 (80.0%)			2 (20.0%)			( %)			patient total 10
Effect on pyuria		6 (60.0%)			3 (30.0%)			1 (10.0%)			
<input type="checkbox"/> Excellent		5 (50.0%)			overall efficacy rate 10/10 (100%)						
<input type="checkbox"/> Moderate		5 (50.0%)									
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)											

Table 8. Bacteriological response to CFDN in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. xyloso</i>	1	1 (100%)	
<i>S. warneri</i>	1	1 (100%)	
<i>S. haemolyticus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. simulans</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
Total	12	12 (100%)	

\* regardless of bacterial count

Table 9. Overall clinical efficacy of CFDN in complicated UTI

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	12	4	9	25 (73.5%)
Decreased				( %)
Replaced	2			2 ( 5.9%)
Unchanged	1	1	5	7 (20.6%)
Effect on pyuria	15 (44.1%)	5 (14.7%)	14 (41.2%)	patient total 34
Excellent		12 (35.3%)	overall efficacy rate 27/34 (79.4%)	
Moderate		15 (44.1%)		
Poor (including failure)		7 (20.6%)		

Table 10. 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 (indwelling catheter)	( %)				%
	group 2 (post-prostatectomy)	2 ( 5.9%)		2		100%
	group 3 (upper UTI)	4 (11.8%)	2	1	1	75.0%
	group 4 (lower UTI)	18 (52.9%)	6	9	3	83.3%
	sub-total	24 (70.6%)	8	12	4	83.3%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	( %)				%
	group 6 (no indwelling catheter)	10 (29.4%)	4	3	3	70.0%
	sub-total	10 (29.4%)	4	3	3	70.0%
Total		34 ( 100%)	12	15	7	79.4%

Table 11. Bacteriological response to CFDN in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 ( 100%)	
<i>S. epidermidis</i>	8	8 ( 100%)	
<i>Staphylococcus</i>	1	1 ( 100%)	
<i>S. haemolyticus</i>	2	2 ( 100%)	
<i>S. cohnii</i>	1	1 ( 100%)	
<i>S. hominis</i>	1		1
<i>E. faecalis</i>	10	9 (90.0%)	1
<i>E. faecium</i>	1	1 ( 100%)	
<i>E. coli</i>	9	9 ( 100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 ( 100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 ( 100%)	
<i>E. aerogenes</i>	1		1
<i>S. marcescens</i>	2	1 ( 50%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	3		3
<i>P. cepacia</i>	1		1
<i>X. maltophilia</i>	1	1 ( 100%)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 ( 100%)	
other GNB	1		1
Total	46	37 (80.4%)	9

\* regardless of bacterial count

Table 12. Strains\* appearing after CFDN treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>E. faecalis</i>	1 ( 20%)
<i>E. faecium</i>	1 ( 20%)
<i>E. coli</i>	1 ( 20%)
<i>E. aerogenes</i>	1 ( 20%)
<i>A. calcoaceticus</i>	1 ( 20%)
Total	5 (100%)

\* regardless of bacterial count

了後に消失していることから本剤との関連性が示唆された。臨床検査については38例について投与前後に実施したが、本剤に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。

#### IV. 考 察

CFDNは、藤沢薬品が開発した新規経口セフェム剤である。本剤は、従来の経口セフェムに対し低感受性であったグラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を有することが特徴とされている。

当施設において、本剤の抗菌力をCCLおよびABPCと比較検討した。*S.epidermidis* に対しては他の2剤より優れていた。*E.faecalis* に対してはABPCより1~2管劣るもののMIC<sub>90</sub>が6.25 $\mu$ g/mlと中等度の抗菌力を有しており、本剤の健康人における尿中濃度から推察すると、*E.faecalis* による尿路感染症に対しても十分臨床効果が期待できるものと考えられた。事実、今回の複雑性尿路感染症分離の*E.faecalis* においても10株中9株が除菌されていた。グラム陰性菌に関しては*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus* spp.に対し、他の2剤に比して優れた抗菌力を示した。*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. に対しては、本剤の抗菌力は中等度であったが、他の2剤と比較するとやや優れていた。*S.marcescens* に対する抗菌力は弱く、*P.aeruginosa* に対しては他の経口セフェム剤同様抗菌力を示さなかった。以上の通り、今回の当施設における抗菌力測定の結果、本剤はグラム陰性菌および陽性菌に対し広範なスペクトラムを有しており、前述した本剤の特徴が裏付けられたと言える。

本剤の体内動態に関しても検討を行ったが、その結果では、健康成人に本剤を経口投与した場合、血中濃度は投与後約2~4時間でピークに達し、その半減期は約1.7時間であった。一方、本剤100mg経口投与後の尿中濃度推移をみると、その尿中濃度は6~8時間目まで有効濃度域にあり、本剤の優れた抗菌力を勘案すると、満足すべき吸収排泄動態であると考えられた。また、今回腎機能障害患者における本剤の体内動態についても併せて検討を行ったが、腎機能の低下に伴い血中濃度半減期の遷延化、AUCの増加および尿中排泄の遅延傾向が認められた。従って、腎機能障害患者に本剤を投与する場合には投与量、投与間隔の設定を慎重に行う必要があると考

えられた。

カテーテル非留置の尿路感染症患者に本剤を投与し、その臨床効果についても検討した。UTI薬効評価基準に基づく臨床効果判定の結果、急性単純性膀胱炎では10例中著効5例、有効5例で有効率100%と優れた成績であった。細菌学的効果を見ると、*E.coli* 6株をはじめとした計12株のうち全株が消失し、除菌率は100%であった。

複雑性尿路感染症では34例中著効12例、有効15例で、有効率は79.4%と良好な成績を示した。疾患病態群別では、単数菌感染群で有効率83.3%、また複数菌感染群でも有効率70.0%と優れた成績であった。細菌学的効果を見ると、本剤の除菌率は全体で80.4% (37/46) と高い値を示した。菌種別では*P.aeruginosa*, *S.marcescens* 等本剤に対する感受性が低いとされる菌種以外はおおむね良好であり、*E.coli* (9/9), *S.epidermidis* (8/8) では100%の除菌率が得られた他、*E.faecalis* の除菌率も90% (9/10) と高く、これらの高い除菌率が本剤が優れた臨床効果を示す要因と考えられた。

複雑性尿路感染症に対する本剤の至適用量検討を目的に、用量別臨床効果に対する検討を行った。1日300mg投与群と、1日600mg投与群との間に臨床効果の差は認められなかったが、症例数が未だ少ないため、至適用量に関する結論は今後の多数症例の集積結果を待たねばならないと考えられた。

自・他覚的副作用としては、全55例中3例に下痢、1例に軟便が認められたがいずれも軽度で、投与中止または投与終了後短期間に消失した。また、臨床検査値については38例について施行されたが、本剤投与に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。

以上より、本剤は単純性、および複雑性尿路感染症に対し、有用な薬剤であると考えられた。

#### 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) UTI研究会 (代表: 大越正秋): UTI薬効評価基準 (第3版). *Chemotherapy* 34: 409~441, 1986

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFDINIR IN UROLOGY

YOSHIO NISHITANI, DAISUKE YAMADA, SYUNJI HAYATA,  
MASAYA TSUGAWA, HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology (Director : Prof. H.OHMORI),  
Medical School, Okayama University  
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

KATSUICHI NANBA

Department of urology, Okayama Municipal Hospital

KATSUYOSHI KONDO

Department of urology, Okayama Red Cross Hospital

TAICHIRO JOSEN and YASUTOMO NASU

Department of urology, Social Insurance  
Hiroshima Municipal Hospital

NOBUYUKI AKAZAWA

Department of urology, Onomichi Municipal Hospital

TERUAKI AKAEDA

Department of urology, Tsuyama Central Hospital

NORITAKA ISHIDO

Department of urology, Ochiai Hospital

KAZUTOYO MIYATA

Department of urology, Kasaoka Municipal Hospital

We studied the antibacterial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy of cefdinir (CFDN), a new oral cephalosporin, in the urological field. The results were as follows.

1) Antibacterial activity: We determined the MICs of CFDN against clinical isolates (185 strains of 12 species) from urinary tract infection, and compared them with those of cefaclor (CCL) and ampicillin (ABPC). Against Gram-positive and negative organisms, the overall antibacterial activity of CFDN was superior to those of other antibiotics. CFDN had strong antibacterial activity against *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis*, and moderate activity against *Enterococcus faecalis*, *Proteus vulgaris* and *Morganella morganii*.

2) Pharmacokinetics: The pharmacokinetics was studied using 3 healthy volunteers and 6 patients with impaired renal function. The plasma half-life and urinary excretion of CFDN tended to be prolonged parallel with the decrease in creatinine clearance.

3) Clinical efficacy: In 10 cases of acute uncomplicated cystitis, the overall clinical efficacy rate according to the criteria of the Japanese UTI Committee was 100% and all 12 strains were eradicated bacteriologically. In chronic complicated urinary tract infections, the overall clinical efficacy rate was 79.4% according to the same criteria. Bacteriologically, 37 of 46 strains (80.4%) were eradicated.

4) Side effects: Diarrhea was noted in three patients and soft stool in one, but all cases were mild and transient. No abnormal laboratory findings were observed.