

複雑性尿路感染症に対する cefdinir の臨床的検討

— 2 週間投与の有効性, 安全性に関する検討 —

河 川 幸 道

岐阜大学泌尿器科*

鄭 漢 彬

長浜赤十字病院泌尿器科

斉 藤 功

東京共済病院泌尿器科

藤 村 宣 夫

藤村診療所

(平成 2 年 2 月 8 日受付・平成 2 年 3 月 12 日受理)

複雑性尿路感染症に対する新経口セフェム剤 cefdinir (CFDN) 2 週間投与の有効性, 安全性を評価する目的で, 臨床的検討を行った。CFDN は 1 回 200 mg 1 日 3 回投与し, 5 ~ 7 日間の初期治療と, それに引き続く 7 ~ 9 日間の維持療法を行った。

試験に組み入れられた 36 例のうち UTI 薬効評価基準の対象条件に合致する 2 週間投与症例は 31 例であった。これらの維持療法終了時の総合臨床効果は, 著効 20 例, 有効 8 例, 無効 3 例で有効率は 90.3 % であった。初期治療後ならびに維持療法終了後ともに観察し得た 27 例における有効率は各々 85.2 %, 88.9 % とほぼ同等であったが, 著効率は各々 55.6 %, 66.7 % と維持療法終了後のほうが高かった。

維持療法終了時における細菌学的効果は, グラム陽性球菌 10 株はいずれも消失, グラム陰性桿菌 26 株では 24 株が消失し, 全体での消失率は 94.4 % であった。

主治医による再発判定は 9 例で検討されたが, 8 例で再発なし, 1 例で再発の疑いありであった。

本剤投与による副作用は 36 例中 1 例も認められず, また臨床検査値異常は検討された 34 例中 1 例 (2.9 %) で軽度の GOT, GPT の上昇が認められたのみであった。

以上より, 基礎疾患の軽微な複雑性尿路感染症に対する CFDN の 2 週間投与は, 有用な治療法と考えられた。

Key words : Cefdinir, 複雑性尿路感染症, 2 週間投与, 臨床的検討

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された新しい経口セフェム剤で, その構造式は Fig. 1 に示したとおりである。

本剤のグラム陰性菌に対する抗菌力は cefixime (CFIX) とほぼ同等であるが, 従来のセフェム剤に対しては感受性の低かった *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌にも抗菌力を有する点が特徴とされる¹⁾。

本剤は, 複雑性尿路感染症に対する二重盲検比較試験の結果 1 日 600 mg 5 日間投与で cefaclor (CCL) 1 日 1,500

mg 5 日間投与と同等の有用性を有することが確認された²⁾。複雑性尿路感染症に対する薬効評価は 5 日間投与で充

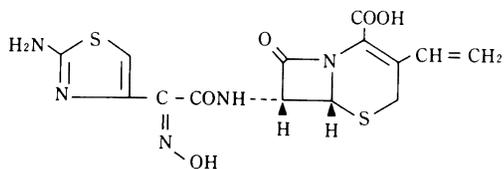


Fig. 1. Chemical structure of cefdinir

*岐阜県岐阜市司町40

分と考えられている³⁾が、一般診療の場においては再発防止あるいは治癒を期待して2週間程度投与されることが多い。そこで今回我々は、本剤の複雑性尿路感染症に対する2週間投与の有効性ならびに安全性を検討したので報告する。

I. 試験方法

1. 対象および患者条件

対象は、1989年7月から同年9月までの3か月間に長浜赤十字病院、東京共済病院および藤村診療所の外来を受診し、試験参加の同意の得られた尿路に基礎疾

Table 1. Overall clinical efficacy of 14 day treatment with cefdinir

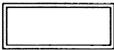
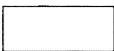
Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	20	2	3	25 (80.6%)
Decreased				
Replaced	2	1	1	4 (12.9%)
Unchanged			2	2 (6.5%)
Effect on pyuria	22 (71.0%)	3 (9.7%)	6 (19.4%)	patient total 31
 Excellent	20 (64.5%)		overall efficacy rate 28/31 (90.3%)	
 Moderate	8			
 Poor (including failure)	3			

Table 2. Overall clinical efficacy of cefdinir classified by type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	0 (0%)				
	group 2 (post-prostatectomy)	1 (3.2%)	1			100 %
	group 3 (upper UTI)	7 (22.6%)	3	4		100 %
	group 4 (lower UTI)	18 (58.1%)	16	1	1	94.4%
	sub-total	26 (83.9%)	20	5	1	96.2%
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	0 (0%)				
	group 6 (no indwelling catheter)	5 (16.1%)		3	2	60.0%
	sub-total	5 (16.1%)		3	2	60.0%
Total		31 (100 %)	20	8	3	90.3%

患を有する複雑性尿路感染症とした。患者条件は UTI 薬効評価基準第 3 版⁹⁾に従い、膿尿 5 コ/HPF 以上、細菌尿 10⁴CFU/ml 以上の 16 歳以上の症例とした。なお本剤は経口剤であるためカテーテル非留置症例であることも条件に加えた。

2. 投与方法および投与期間

CFDN 100 mg (力価) カプセルを、1 回 2 カプセル 1 日 3 回経口投与した。投与期間は原則として 5~7 日間 (初期治療) とし、投与後の薬効判定の結果、主治医が継続投与が妥当と判断した症例についてはさらに、7~9 日間 (維持療法) の合計 14 日間投与とした。

3. 検査および経過観察

UTI 薬効評価基準に準拠し、尿検査および尿細菌培養検査などを原則として投与開始日、初期治療後ならびに維持療法終了後に行った。臨床検査としては、血液、肝機能、腎機能検査などを投与前・後に実施し、試験期間中の自・他覚的副作用の有無についても観察を行った。

4. 効果判定

1) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準に準拠し、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果ならびに総合臨床効果を、初期治療後および維持療法終了後に判定した。すなわち、膿尿は「正常化」、「改善」、「不変」の 3 段階に、細菌尿は「陰性化」、「減少」、「菌交代」、「不変」の 4 段階に判定し、それらの組合せにより総合臨床効果を「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階に判定した。

また、細菌学的効果は維持療法終了時に、分離菌株ごとに「消失」、「存続」の 2 段階に判定し、投与後新たに認められた菌株を投与後出現菌とした。

2) 主治医判定

自他覚症状および尿所見の改善度を指標とし、主治医の判断により投与終了時に著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に臨床効果を判定した。

5. 再発判定

維持療法終了後の再発に関する判定は、休薬後の自他覚症状および尿所見の推移を指標とし、主治医の判断で「再発なし」、「再発疑」、「再発あり」、「検討せず・判定不能」、「不明」の 5 段階に判定した。

II. 結 果

1. 解析対象症例数

試験に組み入れられた 36 例のうち、3 例では維持療法終了時の検査未実施、2 例では投与前菌数不足のため、これらを除いた 31 例を総合臨床効果、細菌学的効果、投与後出現菌の検討の主解析対象とした。

Table 3. Relation of effect on pyuria, effect on bacteriuria and overall clinical efficacy between initial and suppressive treatment

1) Effect on pyuria		2) Effect on bacteriuria				3) Overall clinical efficacy				
I / II	Cleared	Decreased	Unchanged	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	Excellent	Moderate	Poor
I	Cleared	15	4	1	18	1	1	12	5	1
II	Decreased	1	1					3	3	
	Unchanged	1	1	3	3		1			3
							2			

I : initial treatment
II : suppressive treatment

なお、主治医臨床効果は、維持療法終了時の検査が実施されている33例を主解析対象とした。

2 臨床効果

1) 総合臨床効果

維持療法終了時におけるUTI総合臨床効果はTable 1に示したように、31例中著効20例、有効8例、無効3例で、有効率は90.3%であった。なお、膿尿に対する効果で正常化は22例(71.0%)、細菌尿に対する効果で陰性化は25例(80.6%)に認められた。

UTI疾患病態群別にみると、単数菌感染26例では著効20例、有効5例、無効1例で、有効率は96.2%、複数菌感染5例では有効3例、無効2例で、有効率は60.0%であった(Table 2)。

初期治療後ならびに維持療法終了後ともに観察し得た27例における、各々の時点での膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果、総合臨床効果の関係をTable 3

に示した。

初期治療後と維持療法終了後における膿尿に対する効果で正常化が認められたのは各々17例(63.0%)、20例(74.1%)、細菌尿に対する効果で陰性化が認められたのはともに21例(77.8%)であった。総合臨床効果では、有効以上の症例は各々23例(85.2%)、24例(88.9%)とほぼ同等であったが、著効と判定された症例は各々15例(55.6%)、18例(66.7%)と、維持療法終了後における膿尿に対する効果の正常化率の上昇に伴う著効率の上昇が認められた。

初期治療後と維持療法終了時における一致率は、膿尿に対する効果で70.4%、細菌尿に対する効果では74.1%、総合臨床効果は66.7%であった。初期治療後より維持療法終了時における効果の方が優れるものは膿尿では5例(18.5%)、細菌尿では4例(14.8%)、総合臨床効果では6例(22.2%)、逆に初期治療後にお

Table 4. Clinical efficacy of 14 day treatment assessed by doctor in charge

Total no. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
33	20 (60.6%)	6 (18.2%)	3	4	78.8%

Table 5. Bacteriological response to 14-day treatment with cefdinir

Isolate		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
GPC	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	2	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	3	
	<i>Staphylococcus spp.</i>	2	2	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	3	3	
	sub-total	10	10 (100 %)	
GNR	<i>Escherichia coli</i>	13	13 (100 %)	2
	<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	
	<i>Klebsiella spp.</i>	7	7 (100 %)	
	<i>Enterobacter spp.</i>	3	1	
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	
	<i>Morganella morganii</i>	1	1	
sub-total		26	24 (92.3%)	2
Total		36	34 (94.4%)	2

* : regardless of bacterial count

ける効果の方が優れるものはいずれも 3 例 (11.1%) であった。

なお、初期治療後のみの検討しか行われていない 3 例の総合臨床効果はいずれも著効であり、この 3 例を含めた 34 例における総合有効率は 91.2% であった。

2) 主治医臨床効果

主治医が判定した臨床効果は 33 例中著効 20 例 (60.6%) 有効 6 例 (18.2%)、やや有効 3 例 (9.1%)、無効 4 例 (12.1%) で有効率は 78.8% であった (Table 4)。主治医臨床効果は、UTI 有効評価基準に準拠して判定した総合臨床効果に比し、約 10% 劣ったが、これは投与前菌数不足のため総合臨床効果の判定から除外された 2 例 (主治医判定はやや有効、無効各 1 例) と、UTI 判定では有効と判定されたが、細菌尿の陰性化にもかかわらず膿尿が不変であった 1 例と、膿尿は改善したが菌交代の認められた 1 例が主治医判定でやや有効、無効と判定されたことによる相違であった。

なお、初期治療後のみの検討しか行われていない 3

例の主治医臨床効果はいずれも著効であり、この 3 例を含めた 36 例における有効率は 80.6% であった。

3. 細菌学的効果

投与前尿中より分離された細菌は、グラム陽性球菌 (GPC) 10 株 (27.8%)、グラム陰性桿菌 26 株 (72.2%) の計 36 株であった (Table 5)。これらのうち頻度が高く分離されたのは、GPC では *Staphylococcus*

Table 6. Relation of bacteriological response between initial and suppressive treatment

I \ II	Eradicated	Persisted*
Eradicated	26	3
Persisted*		2

I : initial treatment

II : suppressive treatment

* : regardless of bacterial count

Table 7. Strains* appearing after treatment

Isolate		After initial treatment No. of strains (%)	After suppressive treatment No. of strains (%)
GPC	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (14.3)	
	<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (14.3)	
	<i>Streptococcus milleri</i>	1 (14.3)	
	<i>Enterococcus faecalis</i>		1 (12.5)
	<i>Enterococcus faecium</i>	1 (14.3)	1 (12.5)
sub-total		4 (57.1)	2 (25.0)
GNR	<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (28.6)	2 (25.0)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1 (12.5)
	<i>Flavobacterium indologenes</i>		1 (12.5)
sub-total		2 (28.6)	4 (50.0)
YLO		1 (14.3)	2 (25.0)
Total		7 (100)	8 (100)
No. of patients in whom strains appeared			
Total no. of patients		6/27 (22.2%)	6/31 (19.4%)

* : regardless of bacterial count

Table 8-1. Evaluation of recurrence

Patient no.	Diagnosis Underlying disease	Day of observation	Sediment			Bacteriuria			Evaluation		
			WBC (pyuria)	bacilli	cocci	species	count	MIC	UTI 14th day)	Dr	recurrence
6	complicated cystitis BPH	0	+	-	-	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.1	excellent	excellent	no recurrence
		14	-	-	-	negative	0				
		28 (14 days after treatment)	-	-	-	<i>S. epidermidis</i>	<10 ³	not done			
10	complicated cystitis BPH	0	+	-	+	<i>S. hominis</i>	10 ⁴	≤0.025	excellent	excellent	no recurrence
		14	-	-	-	negative	0				
		39 (24 days after treatment)	-	-	-	not done	not done	not done			
16	complicated cystitis BPH	0	+	-	-	<i>E. faecialis</i>	10 ⁷	6.25	excellent	excellent	no recurrence
		14	-	-	-	negative	0				
		42 (28 days after treatment)	-	-	-	not done	not done	not done			
20	complicated cystitis BPH	0	+	-	#	<i>S. aureus</i>	10 ⁶	0.05	excellent	excellent	no recurrence
		14	-	-	-	negative	0				
		28 (14 days after treatment)	-	-	-	<i>E. agglomerans</i>	<10 ³	not done			
23	complicated cystitis BPH	0	20-29	+	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	doubtful
		14	0-1	-	-	negative	0				
		42 (28 days after treatment)	0	-	-	<i>F. coli</i>	<10 ³	not done			

E. coli : *Escherichia coli*, *S. epidermidis* : *Staphylococcus epidermidis*, *S. hominis* : *Staphylococcus hominis*, *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*,
S. aureus : *Staphylococcus aureus*, *E. agglomerans* : *Enterobacter agglomerans*

Table 8-2. Evaluation of recurrence

Patient no.	Diagnosis	Day of observation	Sediment			Bacteriuria			Evaluation		
			WBC (pyuria)	bacilli	cocci	species	count	MIC	UTI (14th day)	Dr	recurrence
29	Underlying disease complicated cystitis BPH	0	#	#	-	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05			
		14	2-3	-	-	negative	0				
		21 (7 days after treatment)	0-1	-	-	negative	0			excellent	no recurrence
30	complicated cystitis BPH	0	#	+	-	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	not done			
		14	0-2	-	-	negative	0				
		21 (7 days after treatment)	1-3	-	-	negative	0			excellent	no recurrence
31	complicated cystitis BPH bladder stone	0	20-25	+	-	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.2			
		14	0	-	-	negative	0				
		22 (8 days after treatment)	0	-	-	negative	0			excellent	no recurrence
33	complicated cystitis BPH bladder stone	0	#	#	-	<i>M. morgani</i>	10 ⁶	200			
		15	0-1	-	-	negative	0				
		21 (7 days after treatment)	0	-	-	not done	not done			excellent	no recurrence

E. coli : *Escherichia coli*, *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*, *M. morgani* : *Morganella morgani*

Table 9-1. Laboratory findings

Patient no.	Sex	Age (y.o.)	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-p (IU)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	M	20	498	467	7,100	6,500	22.5	19.9	17	24	16	17	232	229	17.7	14.9	0.90	0.90
2	F	64	461	468	4,700	5,800	20.6	22.3	17	19	8	10	224	235	12.7	10.9	0.70	0.70
3	F	71	438	403	8,300	5,300	16.2	17.6	16	18	9	13	330	348	13.8	15.7	0.70	0.70
4	F	52	485	465	9,500	5,800	24.9	20.8	14	16	9	11	209	221	13.9	12.9	0.70	0.70
5	F	48	461	465	5,900	6,400	22.7	26.3	13	13	9	8	322	310	15.0	14.4	0.80	0.90
6	M	52	536	511	7,700	6,800	19.7	19.1	19	28	15	19	168	183	7.5	9.2	1.10	1.00
7	M	55	430	424	5,200	5,800	22.0	20.9	26	43	15	25	229	292	14.4	16.0	0.90	1.00
8	M	64	436	488	10,800	5,100	20.8	13.1	14	28	12	25	188	210	20.1	9.7	0.90	1.10
9	M	45	496	452	3,600	4,200	15.1	16.0	28	30	34	36	205	212	12.6	18.3	1.00	1.40
10	M	75	419	476	6,500	6,600	19.0	18.0	12	19	7	8	180	225	20.4	17.8	1.00	1.00
11	M	55	463	443	4,100	5,900	15.4	18.1	16	18	9	12	153	169	26.3	22.0	1.20	1.10
12	M	57	430	463	6,400	7,300	21.9	25.4	14	18	7	9	364	351	13.3	12.0	1.00	1.00
13	M	77	507	467	7,800	6,000	18.4	21.5	17	20	12	19	198	177	16.5	19.1	0.80	0.80
15	F	72	396	377	6,100	5,100	20.4	22.5	29	24	15	12	6.5*	5.9*	21.6	17.2	1.52	1.15
16	M	79	367	371	3,000	3,500	5.1	5.6	80	73	48	37	17.1*	14.7*	20.0	21.6	1.19	1.20
17	M	62	393	402	6,500	5,600	27.8	27.7	18	26	11	14	9.2*	9.2*	21.4	19.3	1.27	1.42
18	M	56	422	466	9,500	5,800	23.6	30.7	18	22	12	14	8.7*	10.1*	9.9	11.8	0.63	0.65

*: KAU

Table 9-2. Laboratory findings

Patient no.	Sex	Age (y.o.)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (IU)		GPT (IU)		Al-P (IU)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
19	M	65	435	419	7,900	3,900	24.0	20.2	18	20	11	17	11.0*	7.2*	16.3	17.8	1.30	1.41
20	M	70	338	367	6,900	8,500	21.4	22.4	22	27	22	23	5.6*	7.8*	16.2	18.4	0.97	1.15
21	F	45	435	389	4,200	4,500	30.4	41.4	258	117	192	91	29.4*	20.9*	16.6	14.8	1.76	1.27
22	F	78	372	370	3,700	3,200	15.7	16.2	23	25	7	9	6.5*	4.8*	16.0	16.7	1.07	1.06
23	M	70	386	421	5,400	5,400	15.8	27.4	21	19	14	17	5.5*	6.0*	18.1	17.7	0.96	0.97
24	F	37	419	427	6,700	5,900	19.7	18.6	59	59	101	102	7.2*	5.8*	14.3	10.4	1.01	0.99
25	F	74	428	441	5,900	5,900	26.6	29.8		15		8		5.6*		11.4		0.96
26	F	66	402	431	6,900	5,800	20.5	21.6	26	38	33	42	9.6*	9.4*	16.4	17.5	0.68	0.80
27	M	74	335	329	9,700	7,900	28.3	16.1	19	19	10	11	5.7*	5.3*	21.0	17.5	1.02	1.00
29	M	57	402	416	6,500	6,200	19.3	20.1	12	16	7	9	149	168	16.0	14.0	0.90	0.90
30	M	81	326	349	5,200	6,900	21.3	20.6	37	32	28	22	132	145	20.0	19.0	1.40	1.20
31	M	79	409	421	4,300	6,200	14.2	19.6	23	20	12	16	119	129	14.0	16.0	0.90	1.00
32	F	72	377	369	6,200	4,900	20.1	23.6	19	21	12	13	124	164	17.0	16.0	0.60	0.90
33	M	75	423	392	8,500	5,500	20.3	18.2	37	49	30	43	406	384	37.0	39.0	2.40	1.90
34	M	79	339	341	5,400	4,900	18.1	26.3	35	29	21	23	194	201	16.0	17.0	0.80	0.90
35	M	80	475	468	7,300	6,100	21.8	19.6	16	19	8	12	143	161	24.0	25.0	1.20	1.30
36	M	75	446	441	6,900	6,000	26.8	22.4	22	23	16	16	176	142	16.0	18.0	1.40	1.30

*: KAU

epidermidis, *E. faecalis*, GNR では *Escherichia coli*, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属などであった。維持療法終了後における細菌学的効果は, GPC では 10 株全株消失し, 消失率 100%, GNR では 26 株中 *Enterobacter* 属の 2 株が持続したのみで, 24 株が消失し消失率 92.3%, 全体では 36 株中 34 株が消失, 消失率 94.4% であった。

初期治療後ならびに維持療法終了後ともに観察し得た 27 例 31 株の, 初期治療後と維持療法終了後における細菌学的効果の関係を Table 6 に示した。

初期治療後と維持療法終了後における細菌学的効果の一致は 31 株中 28 株 (90.3%) に認められた。残りの 3 株は, 維持療法期において菌の消失を認めた *E. coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae* 各 1 株であった。

なお, 初期治療後のみの検討しか行われていない 3 例から分離された 4 株 (*Streptococcus* spp. 2 株, *E. coli* 1 株, *Providencia rettgeri* 1 株) はいずれも初期治療後に消失し, これら 4 株を含めた 40 株における細菌学的効果は 95.0% であった。

4 投与後出現菌

投与後出現菌を認めた症例は Table 7 に示したように, 初期治療後には 27 例中 6 例 (22.2%) から 7 株, 維持療法終了後には 31 例中 6 例 (19.4%) から 8 株であった。投与後出現菌を認めた症例は初期治療後, 維持療法終了後ともに 6 例であったが, うち 4 例では, いずれの時点においても投与後出現菌が認められた。また 2 例では, 初期治療後は菌陰性であったが維持療法終了後には投与後出現菌が認められ, 逆に初期治療後に投与後出現菌として *S. epidermidis* が 10^3 CFU/ml 未満認められた 1 例と, *Streptococcus milleri* と *Enterobacter cloacae* が 10^5 CFU/ml 認められた 1 例の計 2 例では, これらは維持療法終了後には消失した。

なお, 初期治療後のみの検討しか行われていない 3 例中 1 例で *S. epidermidis* が投与後出現しており, これを含めると初期治療後には 30 例中 7 例 (23.3%) に投与後出現菌が認められた。

5. 再発判定

主治医による再発判定が検討された 9 例の一覧を Table 8 に示す。全例複雑性膀胱炎であり, 基礎疾患は前立腺肥大症 (2 例では膀胱結石も合併) であった。なお, いずれの症例も維持療法終了後の UTI 薬効評価基準に準拠した判定ならびに主治医臨床効果は著効の症例であった。これらの症例における再発判定は, 本剤投与終了 7~28 日 (平均 15.2 日) 後に行われた。

再発が検討された 9 例における主治医再発判定は 8

例 (88.9%) で再発なし, 1 例で再発の疑いありであった。

再発判定時に鏡検と尿培養検査が施行された 6 例における再発判定時の検査所見は, 膿尿は正常化が継続され, 鏡検にて桿菌, 球菌のいずれも認めなかった。しかし, 細菌尿は 3 例では認められなかったが, 残りの 3 例においては 10^3 CFU/ml 未満の菌数で *S. epidermidis*, *E. coli* あるいは *Enterobacter agglomerans* が 1 例ずつ出現していた。なお, この 6 例における主治医再発判定は, *E. coli* が再発判定時再度出現した 1 例で再発の疑いありとされた以外は, 全例再発なしであった。再発判定時に鏡検のみが施行された 3 例では, いずれも投与前と比較して膿尿は正常化, 鏡検にて桿菌, 球菌は認められず, 主治医再発判定は 3 例とも再発なしであった。

6. 安全性

1) 副作用

本剤に起因すると考えられる副作用は, 薬剤投与症例 36 例中 1 例も認められなかった。

2) 臨床検査値異常

本剤投与症例 36 例中 34 例で投与前・後に臨床検査を実施した (Table 9)。34 例中 1 例 (2.9%) で GOT, GPT の軽度上昇が認められた以外には本剤に起因すると思われる異常変動は認められなかった。なお, 軽度の GOT, GPT の上昇を認めた症例 (症例 No. 33) は GOT (正常範囲: 8~40 IU/l) 37→49 IU/l, GPT (正常範囲: 5~35 IU/l) 30→43 IU/l と変動した。本症例は以前にも無投薬状態で GOT 45 IU/l, GPT 35 IU/l と異常あるいは正常値上限の値を示したこともあり, 数年来軽度の肝機能障害のある症例である。今回の変動も自然変動内と考えられたが, 併用薬がないことおよび本剤投与後異常値を示したため本剤との関係があるかもしれないと判定した。

III. 考 察

尿路感染症の原因菌は, 急性単純性尿路感染症においては, 現在もなお大部分が *E. coli* であるが, 複雑性尿路感染症では, 各種の環境因子によりその大きな変遷が認められている。グラム陽性菌と陰性菌の 2 つに大別すると, その主体はグラム陰性菌であるが, 最近ではグラム陽性菌の占める割合が増加しつつある⁹⁾。近年, 第三世代セフェム系注射剤なみの抗菌力を有する優れた経口セフェム剤が開発され臨床に應用されているが, これらは尿路感染症からの分離頻度が増加しつつあるグラム陽性菌, 特に *E. faecalis* に対する抗菌力, 抗菌スペクトラムが充分でないことが, 尿路感染症からの分離菌の変遷をきたしている一因とも考えら

れる。

今回、我々が検討した CFDN は CFIX の 7 位側鎖の carboxymethoxyimino 基を hydroxyimino 基に置換した構造式を有し、CFIX の持つグラム陰性菌に対する強い抗菌力に加え、*E. faecalis* を含むグラム陽性菌に対しても抗菌スペクトラムが拡大された特徴を有する。一般臨床試験の際の複雑性尿路感染症患者からの分離菌に対する細菌学的効果は、*E. faecalis* に対しては 33 株中 28 株が消失し消失率 84.8%、グラム陽性菌合計では 84 株中 73 株が消失し消失率 86.9%、グラム陰性菌に対しては *Pseudomonas* 属 19 株を含む 126 株中 97 株が消失 (消失率 77.0%) し、全体では 210 株中 170 株 (81.0%) の消失が認められ⁶⁾、*in vitro* における本剤の特徴が臨床においても確認されている。また、複雑性尿路感染症に対する二重盲検比較試験結果より、本剤 1 回 200 mg 1 日 3 回と、CCL 1 回 500 mg 1 日 3 回各々 5 日間の投与における有用性は同等であることがすでに確認されている²⁾。さらに、各科領域にて実施された一般臨床試験における副作用の出現率は 1,474 例中 45 例、3.1% であり、これらの内訳は軽度の下痢・軟便を中心とする消化器症状であった。また、臨床検査値異常は軽度の GOT (3.8%)、GPT (4.3%) 上昇が主なものであったことより、本剤は従来のセフェム剤と同様高い忍容性を有することがすでに確認されている⁶⁾。

上述のごとく本剤の複雑性尿路感染症に対する有用性、また多数例での検討にて本剤の安全性は確認されているが、複雑性尿路感染症に対する検討では、UTI 薬効評価基準に従って検討されている症例が多いためその投与期間は大部分の症例で 5 日間となっている。一般に複雑性尿路感染症の場合、尿路の基礎疾患を除去しない限り感染を根絶することは困難な症例が多いが、経口剤の対象となる主に外来症例の中には治癒の期待できる症例も少なくない。このような症例には一般診療の場では再発防止あるいは治癒を期待して 2 週間程度投与することも多いため、今回我々は、本剤 200 mg 1 日 3 回 2 週間投与時における有効性、安全性等について検討した。

その結果、維持療法終了時の総合臨床効果は 31 例中著効 20 例、有効 8 例で有効率 90.3% と非常に満足のゆく成績であった。また結果には示していないが、初期治療後の総合臨床効果は 30 例中著効 18 例、有効 8 例で有効率は 86.7% と、今回対象とした症例の原因菌の中で *E. coli* の占める割合が高いことを反映し、初期治療においても優れた有効率が得られた。

初期治療後と維持療法終了後のいずれも観察し得た

のは 27 例であったが、これらにおける膿尿、細菌尿、総合臨床効果の一致率は高く、UTI 薬効評価基準にあるごとく、抗菌剤の薬効を検討する上では 5 日間程度の投薬で充分であると思われた。しかし初期治療後に比し、維持療法終了後においては膿尿の正常化率の上昇に伴う著効率の上昇が認められた。一般に膿尿の正常化は生体側の細菌感染に対する反応の終結を示すと考えられること、また急性単純性膀胱炎では、細菌尿陰性化例においても投与終了時の膿尿が正常化した症例で再発率がより低く⁷⁾、複雑性尿路感染症においても同様であると考えられることより、本剤の 2 週間投与は、治癒あるいは再発防止を期待する上で有益であると思われた。今回再発が検討された 9 例における投与終了 7~28 日後の主治医による再発判定は、8 例で再発なし、1 例で再発疑いありであった。これらの判定をすでに荒川らが検討している基準⁸⁾に合わせて行くと、9 例中 6 例で再発判定可能であり、これらはいずれも再発なしと判定される。したがって、これら 6 例はこの時点においては治癒と考えて良いのかもしれない。しかしこのうちの 3 例では、再発判定時に 10^3 未満であるが細菌尿が検出されていることより、さらに無投薬状態を継続した時点において再度、再発判定をすべきかもしれない。

本剤投与により消失しなかった菌は *Enterobacter* 属の 2 株のみであり、GPC の消失率 100%、GNR では 92.3% と、*in vitro* における成績と同様、グラム陽性菌からグラム陰性菌にわたる幅広い抗菌力を裏付ける成績が得られた。

投与後出現菌は、初期治療後には 27 例中 6 例 (22.2%)、維持療法終了後には 31 例中 6 例 (19.4%) 認められたが、維持療法終了後に投与後出現菌がみられた 6 例中 4 例では初期治療後においてすでに投与後出現菌が認められていた。また、2 例では初期治療後は菌陰性であったが維持療法終了後には、 10^2 あるいは 10^7 CFU/ml の投与後出現菌が認められたが、逆に 2 例では 10^3 未満あるいは 10^5 CFU/ml の菌量で初期治療後にみられた投与後出現菌が維持療法終了後には消失したことより、本剤を長期服用することによっても菌交代症はあまり問題とはならないと考えられた。

安全性の面からは、副作用が 1 例も認められていないこと、臨床検査値の異常変動は GOT および GPT の軽度上昇が認められた 1 例のみであることより、本剤の 1 日 600 mg の 2 週間投与に関しては問題がないことが確認された。

以上より、本剤の複雑性尿路感染症に対する 2 週間投与は、菌交代症の問題もなく、基礎疾患が軽微な症

例では、その後の再発を防止することも期待できる有用な治療法と考えられた。

文 献

- 1) MINE Y, KAMIMURA T, WATANABE Y, TAWARA S, MATSUMOTO Y, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, TAKAYA T, KUWAHARA S: *In vitro* antibacterial activity of FK 482, a new orally active cephalosporin. *J. Antibiotics* 41: 1873~1887, 1988
- 2) 河田幸道, 他 (21 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する cefdinir と cefaclor の比較検討. *Chemotherapy* 37 (S-2): 893~914, 1989
- 3) 河田幸道, 他 (19 施設): 複雑性尿路感染症に対する維持療法の意義と治療後の経過に関する検討 (cinoxacin を用いた検討). *Chemotherapy* 32: 633~646, 1984
- 4) 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
- 5) 田中正利, 尾形信雄, 松本哲朗, 江藤正俊, 熊澤浄一: 尿路感染症の年次的変遷 (第 13 報). *西日泌尿* 49: 1109~1119, 1987
- 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. FK 482, 高知, 1988
- 7) 三田俊彦: 第 25 回日本化学療法学会西日本支部総会, シンポジウム, 化学療法はいつ打切るべきか (尿路感染症)。
- 8) 荒川新一, 他 (6 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する cefixime と cephalexin 複粒の二重盲検法による比較試験. *西日泌尿* 48: 645~674, 1986

CLINICAL INVESTIGATION OF CEFDINIR IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION : EFFICACY AND SAFETY OF TWO-WEEK TREATMENT

YUKIMICHI KAWADA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine, 40 Tsukasa-cho, Gifu 500, Japan

KANHIN TEI

Department of Urology, Nagahama Red Cross Hospital

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

NOBUO FUJIMURA

Fujimura Urological Clinic

We studied the clinical efficacy and safety of two-week treatment with cefdinir (CFDN), a new oral cephem, in complicated urinary tract infection. Patients received 200 mg of CFDN three times a day for two weeks. Overall clinical efficacy was evaluated after 5—7 days' treatment (initial treatment) and after 14 days' treatment (suppressive treatment).

Of the 36 patients enrolled in this study, 31 who met the inclusion criteria proposed by the Japanese UTI Committee were evaluated. The overall clinical efficacy of the treatment was excellent in 20, moderate in 8 and poor in 3 patients, with an efficacy rate of 90.3%. The efficacy rate in 27 patients evaluated after initial and suppressive treatment was 85.2% and 88.9%, respectively. The "excellent" rate was higher after suppressive (66.7%) than after initial treatment (55.6%).

Bacteriologically, all 10 strains of Gram-positive cocci and 24 of the 26 strains of Gram-negative bacilli were eradicated after treatment, with an overall eradication rate of 94.4%.

Recurrence within 7—28 days after completion of the treatment was evaluated in 9 patients. There was no recurrence in 8, and suspected recurrence in one patient.

No side effects ascribable to the drug were encountered in any of the 36 patients. In laboratory data, a slight elevation of GOT and GPT was observed in 1 (2.9%) of the 34 patients.

We conclude that, two-week treatment with CFDN in complicated UTI, associated with mild underlying disease, is a useful therapeutic technique.