

新注射用セフェム系抗生物質cefclidinの尿路感染症に対する臨床成績

鈴木恵三, 堀場優樹
平塚市民病院 泌尿器科*

名出頼男, 日比秀夫
藤田学園保健衛生大学 泌尿器科学教室

置塩則彦
静岡赤十字病院 泌尿器科

長久保一郎, 石黒幸一
国家公務員等共済組合連合会立川病院 泌尿器科

新注射用セフェム系抗生物質cefclidinを1例の急性単純性腎盂腎炎と38例の複雑性尿路感染症に投与して, 以下の成績を得た。

急性腎盂腎炎: 1日1g, 3日間投与で著効を示した。慢性複雑性UTI: 1日, 0.5g×2, 1g×1, 1g×2等の投与量で5日間治療した。UTI薬効評価基準で評価し得た症例は24例であった。成績は著効5例, 有効12例, 無効7例で総合有効率は71%であった。特に顕著であったことは*Pseudomonas aeruginosa* 9株中7株が除菌されたことであった。安全性: 自覚的副作用は全例に認めなかった。臨検値の変動は1例にBUN, S-Crの軽度上昇, 1例にS-GOT, S-GPTの軽度の一過性上昇をみた。

Key words : Cefclidin, UTI

1. 対象と成績

尿路感染症39例(単純性1例, 複雑性38例)の膿尿と細菌尿に対する臨床効果は, Table 1にUTI判定と主治医判定と共に示した。急性腎盂腎炎の60歳の女性にcefclidin(CFCL) 1gを輸液300mlに溶解し 外来で点滴投与(d.i.)で3日間治療した。UTI基準で著効を示した。

慢性複雑性UTIの症例は38例である。年齢構成は20~85歳までで平均65.6±15.5歳であった。性別は男性25例, 女性13例であった。65歳以上の高齢者は27例で全体の約71%を占めた。治療方法は1日1回投与例では外来通院で行い, 1日2回投与例では入院で行った。投与方法の大半はCFCLを輸液100~500mlに溶解してd.i.によったが, 1例は20mlに溶解して3~4分かけて静注した。投与期間は3~8日間である。38例のカテーテル留置の有無についてみると, 留置症例は16例, 非留置症例は22例であった。治療前に尿中から

カンジダを検出した例が8例あった。効果判定については, 菌数が10⁴CFU/mlに満たない症例や, 判定日のずれがあった症例等は, カンジダ検出例と共にUTI薬効評価基準の評価から除外した。その結果38例中UTI薬効評価基準¹⁾で評価し得た症例は24例であった。

総合効果判定は著効5, 有効12, 無効7で総合有効率は71%であった (Table 2)。病態群別有効率では, 単独菌感染群が8例中7例が有効以上であったのに対して, 複数菌感染群では16例中10例, 63%で, 後者の有効率が若干低かった。カテーテル留置の有無別有効率は「有」が11例中6例有効で55%, 「無」が13例中11例で85%の有効率で, 「無」の有効率が優った (Table 3)。細菌学的効果ではgram positive coccus(GPC)26株とgram negative rods(GNR)24株, 計50株が検出された。このうちGPCは17株, 65.4%, GNRは19株79.2%が除菌された。菌種別にみるとGPCでは, *Enterococcus faecalis*には若干効果が劣り, *Enterococcus*

*〒254 神奈川県平塚市南原1-19-1

Table 1. Clinical summary of UTI cases treated with cefclidin

| Case (No) Age Sex | Pyuria* | Bacteriuria* | | | Evaluation** | |
|-------------------------|---------|--|------------------------------------|---|------------------------|--|
| | | Species | Count | MIC (μ g/ml) | UTI### Dr. | |
| (1) 60 F | ± - | <i>E. coli</i> - | 10 ⁶ - | - | excellent excellent | |
| (2) 85 M | ± - | <i>S. aureus</i> - | 10 ⁶ - | 6.25 | excellent excellent | |
| (3) 55 F | + - | <i>E. faecalis</i> <i>S. warneri</i> <i>S. hominis</i> - | 10 ⁶ - | 100 3.13 12.5 | excellent excellent | |
| (4) 85 M | + ± | <i>E. aerogenes</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> - | 10 ⁶ - | 0.1 3.13 100 | moderate excellent | |
| (5) 47 M | ± + | NF-GNR <i>Staphylococcus</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp. <i>Staphylococcus</i> sp. <i>C. parapsilosis</i> <i>T. pullulans</i> | 10 ⁷ 10 ⁴ | 3.13 3.13 0.1 12.5 | poor good | |
| (6) 67 F | ± + | <i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>M. morgani</i> <i>A. faecalis</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecium</i> | 10 ⁷ 10 ² | 12.5 50 0.2 0.05 1.56 0.39 >100 | moderate good | |
| (7) 65 F | ± + | <i>E. coli</i> <i>Lactobacillus</i> sp. | 10 ⁷ 10 ² | N.D. N.D. | moderate good | |
| (8) 73 M | + - | <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i> <i>C. parapsilosis</i> | 10 ⁷ 10 ² | 3.13 >100 >100 | moderate good | |
| (9) 20 F | + ± | <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. equine</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> | 10 ⁴ 10 ⁴ | 0.78 1.56 >100 0.78 6.25 100 | poor fair | |

| Case(No) Age Sex | Pyuria* | Bacteriuria* | | | Evaluation** | |
|------------------------|---------|--|------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|--|
| | | Species | Count | MIC (μ g/ml) | UTI### Dr. | |
| (10) 67 M | + ± | <i>S. haemolyticus</i> <i>C. tropicalis</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>C. tropicalis</i> | 10 ⁷ 10 ⁶ | >100 100 >100 | excluded ¹⁾ poor | |
| (11) 67 F | ± - | <i>E. coli</i> - | 10 ⁷ - | 0.05 | excellent excellent | |
| (12) 79 M | ± - | <i>P. fluorescens</i> <i>C. parapsilosis</i> - | 10 ⁶ - | N.D. | excluded ¹⁾ excellent | |
| (13) 67 M | + - | <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i> <i>Staphylococcus</i> sp. <i>E. faecium</i> <i>C. albicans</i> | 10 ⁷ 10 ⁶ | 0.78 >100 3.13 >100 | poor good | |
| (14) 72 M | + - | <i>P. aeruginosa</i> <i>P. putida</i> <i>P. aeruginosa</i> | 10 ⁶ 10 ² | 3.13 6.25 | moderate good | |
| (15) 71 F | ± - | <i>P. aureus</i> <i>X. maltophilia</i> - | 10 ⁷ - | 25 | excellent excellent | |
| (16) 74 M | ± ± | <i>E. faecalis</i> <i>C. albicans</i> <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> | 10 ⁵ 10 ³ | >100 >100 >100 | excluded ¹⁾ poor | |
| (17) 46 M | ± ± | <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i> | 10 ⁷ 10 ² | 1.56 >100 | moderate good | |
| (18) 78 M | ± - | <i>S. haemolyticus</i> <i>E. faecium</i> | 10 ⁴ 10 ³ | 3.13 >100 | moderate good | |
| (19) 79 M | ± ± | <i>E. faecium</i> <i>E. faecium</i> | 10 ⁸ 10 ⁸ | >100 >100 | poor fair | |

| Case(No) Age Sex | Pyuria * | Bacteriuria * | | | Evaluation** | |
|------------------------|----------|-------------------------|-----------------|----------------------|------------------------|------|
| | | Species | Count | MIC (μ g/ml) | UTI### Dr. | Dr. |
| (20) 60 F | # # | <i>K. pneumoniae</i> | 10 ⁷ | 0.1 | excluded ¹⁾ | poor |
| | | <i>C. freundii</i> | | 0.05 | | |
| | | <i>S. marcescens</i> | | 12.5 | | |
| | | <i>S. epidermidis</i> | | 6.25 | | |
| | | <i>E. avium</i> | | >100 | | |
| | | <i>T. beigelii</i> | | >100 | | |
| (21) 77 M | # - | <i>P. rettgeri</i> | 10 ⁷ | 0.05 | poor | poor |
| | | <i>A. faecalis</i> | | 3.13 | | |
| | | <i>S. marcescens</i> | | 25 | | |
| | | <i>P. rettgeri</i> | | 0.05 | | |
| (22) 75 M | # + | <i>S. epidermidis</i> | 10 ³ | N.D. | excluded ²⁾ | fair |
| | | <i>Enterococcus</i> sp. | | N.D. | | |
| | | <i>S. epidermidis</i> | | N.D. | | |
| (23) 69 F | # # | <i>C. glabrata</i> | 10 ⁴ | >100 | excluded ¹⁾ | fair |
| | | <i>E. avium</i> | | >100 | | |
| | | <i>C. glabrata</i> | | >100 | | |
| (24) 69 M | + + | <i>A. denitrificans</i> | 10 ⁴ | 0.39 | excluded ¹⁾ | fair |
| | | <i>S. marcescens</i> | | 3.13 | | |
| | | <i>E. faecalis</i> | | 100 | | |
| | | <i>E. faecium</i> | | >100 | | |
| | | <i>A. faecalis</i> | | 6.25 | | |
| | | <i>NF-GNR</i> | | 0.78 | | |
| (25) 80 M | - ± | <i>S. epidermidis</i> | 10 ⁴ | 6.25 | excluded ³⁾ | good |
| | | <i>S. haemolyticus</i> | | 100 | | |
| | | <i>S. simulans</i> | | 6.25 | | |
| | | <i>E. faecium</i> | | >100 | | |
| (26) 75 F | ± ± | <i>Enterococcus</i> sp. | 10 ⁶ | N.D. | moderate | good |
| | | - | | - | | |
| (27) 75 M | # - | <i>T. beigelii</i> | 10 ⁵ | - | excluded ¹⁾ | good |
| | | <i>T. beigelii</i> | | 10 ² | | |
| (28) 42 F | # # | <i>P. aeruginosa</i> | 10 ⁷ | 3.13 | moderare | good |
| | | <i>E. faecalis</i> | | 50 | | |
| | | - | | - | | |
| (29) 78 M | # # | <i>E. faecalis</i> | 10 ⁷ | >100 | excluded ⁴⁾ | good |
| | | - | | - | | |

#(1) : acute uncomplicated pyelonephritis

(2)-(39) : chronic complicated UTI

N.D. : not done

NF-GNR : non-fermenting gram negative rod

* before treatment
after treatment

**UTI : criteria proposed by the UTI committee

Dr. : Dr 's evaluation

##

Daily dose(g \times /day)/duration(days)0.5 \times 2/4 in case No. 20 ; 0.5 \times 2/5 in case No. 2, 3, 18, 19, 21, 280.5 \times 2/6-8 in case No. 4, 27, 29, 30, 31, 39 ; 1.0 \times 1/3 in case No. 1, 36, 381.0 \times 1/5 in case No. 5-15, 35 ; 1.0 \times 2/5 in case No. 16, 17, 22, 23, 24, 25, 32, 33, 372.0 \times 1/5 in case No. 34 ; 0.5 \times 1/3-0.5 \times 2/2 in case No.26

###

1) : excluded by fungi infection

2) : excluded by bacteriuria less than 10⁴ CFU/ml

3) : excluded by pyuria less than 5 cells/hpf

4) : excluded by evaluation on day 7

5) : excluded by evaluation on day 3

| Case(No) Age Sex | Pyuria * | Bacteriuria * | | | Evaluation** | |
|------------------------|----------|----------------------------|-----------------|----------------------|------------------------|-----------|
| | | Species | Count | MIC (μ g/ml) | UTI### Dr. | Dr. |
| (30) 78 M | # # | <i>Pseudomonas</i> sp. | 10 ⁶ | 0.39 | excluded ⁴⁾ | good |
| | | <i>S. aureus</i> | | 25 | | |
| (31) 23 M | - - | <i>E. faecalis</i> | 10 ⁵ | >100 | excluded ¹⁾ | good |
| | | <i>C. albicans</i> | | >100 | | |
| | | <i>A. faecalis</i> | | 3.13 | | |
| | | <i>S. haemolyticus</i> | | 3.13 | | |
| (32) 60 M | # + | <i>E. faecalis</i> | 10 ⁸ | 0.05 | moderate | good |
| | | <i>Corynebacterium</i> sp. | | 10 ² | | |
| | | - | | (-) | | |
| (33) 73 M | + - | <i>S. haemolyticus</i> | 10 ⁴ | 12.5 | moderate | good |
| | | <i>S. haemolyticus</i> | | 10 ² | | |
| | | <i>E. avium</i> | | >100 | | |
| (34) 70 M | # # | <i>P. aeruginosa</i> | 10 ⁷ | 0.78 | moderate | good |
| | | <i>E. avium</i> | | >100 | | |
| | | - | | 0 | | |
| (35) 76 F | # - | <i>P. aeruginosa</i> | 10 ⁶ | 3.13 | excellent | excellent |
| | | <i>S. epidermidis</i> | | >100 | | |
| | | - | | 0 | | |
| (36) 39 F | # - | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | 0.1 | excluded ⁵⁾ | good |
| | | <i>E. faecalis</i> | | 10 ³ | | |
| (37) 71 F | # # | <i>K. pneumoniae</i> | 10 ⁷ | 0.2 | poor | good |
| | | <i>E. faecalis</i> | | >100 | | |
| | | <i>E. faecalis</i> | | 10 ⁵ | | |
| | | <i>C. tropicalis</i> | | >100 | | |
| (38) 48 M | + # | <i>K. pneumoniae</i> | 10 ⁶ | 0.05 | excluded ⁵⁾ | poor |
| | | <i>S. haemolyticus</i> | | 12.5 | | |
| | | <i>E. faecalis</i> | | >100 | | |
| | | <i>S. marcescens</i> | | N.D. | | |
| (39) 56 M | # - | <i>S. haemolyticus</i> | 10 ⁶ | N.D. | poor | poor |
| | | <i>Flavobacterium</i> sp. | | N.D. | | |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | | 0.78 | | |
| (39) 56 M | # - | <i>E. faecalis</i> | 10 ⁶ | >100 | poor | poor |
| | | <i>E. faecium</i> | | >100 | | |
| | | <i>E. faecalis</i> | | >100 | | |

Table 2. Overall clinical efficacy of cefclidin in complicated UTI

| Bacteriuria | Pyuria | Cleared | Decreased | Unchanged | Effect on bacteriuria |
|---|--------|-----------|-----------|--------------------------------------|-----------------------|
| Eliminated | | 5 | 4 | 3 | 12 (50%) |
| Decreased | | 3 | | 1 | 4 (17%) |
| Replaced | | 1 | | | 1 (4%) |
| Unchanged | | 2 | 2 | 3 | 7 (29%) |
| Effect on pyuria | | 11 (46%) | 6 (25%) | 7 (29%) | Patient total 24 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Excellent | | 5 (21%) | | Overall efficacy rate 17/24 (71%) | |
| <input type="checkbox"/> Moderate | | 12 (50%) | | | |
| <input type="checkbox"/> Poor (including failure) | | 7 (29%) | | | |

Table 3. Overall clinical efficacy of cefclidin classified by the type of infection

| Group | | No. of patients (percent of total) | Exce- llent | Moder- ate | poor | Overall efficacy rate(%) |
|----------------------------|----------------------------------|--|----------------|---------------|------|--------------------------------|
| Monomicrobial infection | group 1 (indwelling catheter) | 2(8%) | | 1 | 1 | 1/2 |
| | group 2 (post-prostatectomy) | | | | | |
| | group 3 (upper UTI) | 2(8%) | | 2 | | 2/2 |
| | group 4 (lower UTI) | 4(17%) | 2 | 2 | | 4/4 |
| | sub-total | 8(33%) | 2 | 5 | 1 | 7/8 |
| Polymicrobial infection | group 5 (indwelling catheter) | 9(38%) | 1 | 4 | 4 | 5/9 |
| | group 6 (no indwelling catheter) | 7(29%) | 2 | 3 | 2 | 5/7 |
| | sub-total | 16(67%) | 3 | 7 | 6 | 10/16(63) |
| Total | | 24 (100%) | 5 | 12 | 7 | 17/24(71) |

| Indwelling catheter | | No. of patients (percent of total) | Exce- llent | Moder- ate | poor | Overall efficacy rate(%) |
|---------------------|--|--|----------------|---------------|------|--------------------------------|
| Yes | | 11 (46%) | 1 | 5 | 5 | 6/11(55) |
| No | | 13 (54%) | 4 | 7 | 2 | 11/13(85) |
| Total | | 24 (100%) | 5 | 12 | 7 | 17/24(71) |

*faecium*には効果をみなかった。その他の菌種は総じて、満足すべき効果を得た。GNRはGPCに比べて、全体として除菌率が高く79.2%であった。特に、*Pseudomonas aeruginosa*では9株中7株、7/9が除菌された。この成績を含めて、CFCLはGNRに対する除菌効果はGPCに比べて高いことを示していた。特に*P. aeruginosa*に対する高い除菌率は、特筆すべき成績であった (Table 4)。投与後出現菌は12株認められたが、主な菌種は*E. faecium*と真菌であった。

UTI基準で除外した症例を含めた38例全症例での主治医判定では、著効7例、有効21例、やや有効5例、無効5例で、有効率は74%であった。

安全性について、CFCLで治療を行った39例全例に

自他覚的副作用をみとめなかった。

臨床検査値で1例にBUN 21→31 S-Cr 1.1→1.7 (mg/dl)と一過性の上昇をみた。この他1例にS-GOTが21→36, S-GPTが18→29 (KAU)と僅かに上昇した例がみられた。

II. 考 察

CFCLは*in vitro*の成績でも明らかのように、GNRのうち特に*P. aeruginosa*に強い抗菌活性を示すことが特長である²⁾。その成績が今回の臨床でもよく示されており、*P. aeruginosa*の9株中7株、7/9の除菌率の成績は高く評価できた。今回の治療対象は、Table 3に示したように、留置カテーテル症例が11例と全体の約46%を占め、かつ複数菌感染例が16例で全体の約67%を

Table 4. Bacteriological response to cefclidin in complicated UTI

| Isolate | No. of strains | Eradicated (%) | Persisted* | Appeared |
|----------------------------|----------------|----------------|------------|----------|
| <i>S. aureus</i> | 3 | 3 | | |
| <i>S. epidermidis</i> | 3 | 2 | 1 | |
| <i>S. haemolyticus</i> | 2 | 1 | 1 | |
| <i>S. hominis</i> | 1 | 1 | | |
| <i>S. warneri</i> | 1 | 1 | | |
| <i>E. faecalis</i> | 7 | 4 | 3 | 1 |
| <i>E. avium</i> | 1 | 1 | | 1 |
| <i>E. faecium</i> | 3 | 0 | 3 | 3 |
| <i>E. equinas</i> | 1 | 1 | | |
| <i>Enterococcus</i> sp. | 1 | 1 | | |
| <i>Corynebacterium</i> sp. | 1 | 1 | | 1 |
| others | 2 | 1 | 1 | 1 |
| sub-total | 26 | 17 (65.4%) | 9 | 7 |
| <i>E. coli</i> | 3 | 3 | | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 1 | 1 | | |
| <i>E. aerogenes</i> | 1 | 1 | | |
| <i>S. marcescens</i> | 1 | 0 | 1 | |
| <i>P. mirabilis</i> | 1 | 1 | | |
| <i>M. morgani</i> | 1 | 1 | | |
| <i>P. rettgeri</i> | 1 | 0 | 1 | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 9 | 7 | 2 | |
| <i>P. putida</i> | 1 | 1 | | |
| <i>X. maltophilia</i> | 1 | 1 | | |
| <i>A. faecalis</i> | 2 | 1 | 1 | |
| <i>A. calcoaceticus</i> | 1 | 1 | | |
| others | 1 | 1 | | |
| sub-total | 24 | 19 (79.2%) | 5 | 0 |
| Fungi | | | | 5 |
| Total | 50 | 36 (72.0%) | 14 | 12 |

* regardless of bacterial count

占めていた。こうした対象はUTIの中でももっとも難治性であり、化学療法で高い有効率を期待することは困難なことが多い。しかしながら、本剤は抗菌活性、抗菌スペクトルからみて敢てこうした症例を治験対象として多く選んだ。その結果、UTI薬効評価基準で総合有効率が、71%と高い有効率を示した。この臨床成績は高い除菌率(72%)と一致するものであり、CFCLの強い抗菌活性を反映したものと考えられた。また安全性についても本剤に基づくと思われる特記すべき問題を認めなかった。

以上の成績をみるとCFCLは既存の同系剤のうち ceftazidime³⁾と同等か、これを凌ぐ注射用セフェム系

抗生物質であると考えられた。

文 献

- 1) 大越正秋, 他 (UTI研究会) : UTI薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34 : 408-441, 1986
- 2) Neu H C, Chin N, and Novelli A : *In vitro* activity of E1040, a novel cephalosporin with potent activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agent Chemother 32 : 1666~1675, 1988
- 3) 鈴木恵三, 玉井秀亀, 名出頼男他 : 新しい注射用Cephem剤, Ceftazidimeの泌尿器科領域疾患に対する長期投与の臨床成績と安全性の評価。泌尿紀要30 : 1711-1735, 1984

CLINICAL STUDY OF CEFCLIDIN, A NEW INJECTABLE CEPHEM ON URINARY TRACT INFECTION

Keizo Suzuki and Masaki Horiba

Department of Urology Hiratsuka Municipal Hospital
1-19-1 Minamihara, Hiratsuka 254, Japan

Yorio Naide and Hideo Hibi

Department of Urology Fujita Gakuen University

Norihiko Okishio

Department of Urology Shizuoka Red Cross Hospital

Ichiro Nagakubo and Kooichi Ishiguro

Department of Urology Tachikawa Kyosai Hospital

Cefclidin (CFCL), a new derivative of injectable cephalosporins, was administered in the treatment of 39 patients with UTI, including 1 acute uncomplicated pyelonephritis (AUP) and 38 chronic complicated cystitis or pyelonephritis (CC-UTI). The results obtained were as follows.

For one AUP caused by *Escherichia coli*, 1g a day of CFCL was given for 3 days, and the efficacy was evaluated as excellent. CC-UTI patients were treated with several dosages such as 0.5g×2, 1g×1, 1g×2, a day for a 5 day course.

The overall efficacy was evaluated as excellent in 5, moderate in 12, and poor in 7, with the rate of efficacy 71% by Japanese UTI criteria. In the bacteriological study, it was notable that 7 strains of *Pseudomonas aeruginosa* out of 9 were eradicated after the treatment. As for a safety profile, there were no side effects encountered. In laboratory tests there were transient and mild abnormal values which included an elevation of BUN, serum creatinine in one case, and that of S-GOT, S-GPT in another case, however they returned to normal after the discontinuance of the drug. CFCL was considered specially useful in the treatment of UTI caused by stubborn gram negative bacteria, including *P.aeruginosa*.