複雑性尿路感染症に対する cefclidin の臨床的検討

斉藤 功

東京共済病院 泌尿器科*

新しい注射用セファロスポリン系抗生物質 cefclidin について、複雑性尿路感染症に対する臨床効果を検討した。

複雑性尿路感染症16例に主として1回1g, 1日2回を5日間投与した。UTI薬効評価基準による判定可能症例15例の総合臨床効果は著効6例, 有効6例で、有効率は80%であった。

細菌学的には23株中22株が消失し、95.7%の菌消失率であった。

自他覚的副作用は認めず、臨床検査値で16例中1例にS-GOT, S-GPT, ALP, γ -GTPおよびLAPの上昇を認めたが軽度であり一過性であった。

Key words : Cefclidin, 複雑性尿路感染症

Cefclidin (CFCL) はエーザイ株式会社において開発された新しい半合成注射用セファロスポリン剤である。

本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し、各種細菌産性の β -lactamase に対し安定で^{1,2)}、未変化体のまま高濃度で尿中に排泄される³⁾。今回、本剤を複雑性尿路感染症に投与し、その有用性を検討したので報告する。

1988年2月より1988年12月までの期間に東京共済病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症患者16例を対象とした。疾患の内訳は慢性複雑性腎盂腎炎2例、慢性複雑性膀胱炎14例であった。

投与方法は1回CFCL 0.5gないし1gを朝・夕2回生理食塩水に溶解し、5日間連続投与した。但し、6日間および15日間投与した症例がそれぞれ1例あった。

臨床効果は主治医およびUTI薬効評価基準(第3版)⁴⁾ならびに同追補に準じて判定を行った。安全性については自他覚的副作用および末梢血一般検査、生化学検査により検討した。

対象症例の内訳はTable 1に示した。

主治医判定では著効6例, 有効5例, やや有効4例, 無効1例で有効率は68.8%であった。

UTI薬効評価基準による判定可能であった症例は15例であり、その成績はTable 2に示した。

膿尿に対する効果は正常化7例(46.7%), 不変8例(53.3%)であり、細菌尿に対する効果は陰性化11例(73.3%), 不変1例(6.7%), 菌交代3例(20.0%)であった。両者を加味した総合臨床効果は著効6例(40.0%), 有効6例(40.0%), 無効3例(20.0%)であり総合臨床効果の有効率は80%であった。

一方、UTI疾患病態群別に臨床効果をみるとTable 3に示すごとく単数菌感染症での有効率は8例全例有効であったが、複数菌感染症では7例中著効および有効は各2例であった。

カテーテル留置の有無別の臨床効果を比較すると、留置症例は7例中6例が有効以上で、非留置例の8例中6例有効以上という成績よりやや優れていたが、その差は僅かであり、本剤はカテーテルの有無にかかわらず好成績をあげた。

細菌学的効果をTable 4に示した。本剤投与前に尿中より分離された細菌株は、グラム陽性球菌8株およびグラム陰性桿菌15株の計23株で、存続したものは *Pseudomonas aeruginosa* 6株中1株のみで、他はすべて消失し、全体としては、95.7%の良好な菌消失率であった。

投与後出現菌は15例中4例(26.7%)から計6株分離されたが、その内訳はTable 5に示すごとく *Pseudomonas* sp., *Alcaligenes* sp., *Enterococcus* sp., GPR各1株と *Candida* 2株であった。

MICと細菌学的効果の関連性についてTable 6に示した。本剤治療による菌消失率との関連を検討するとMIC $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示した *Streptococcus* sp., *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* の3株はいずれも消失したが、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ のMICを示した *P. aeruginosa* 1株が存続した。

CFCLを使用した16例における自他覚的副作用は1例も認められなかった。臨床検査値に関しては1例にS-GOT, S-GPT, γ -GTPおよびLAP値が僅かに上昇、ALP値の中程度高値を示した症例があったが投与中

Table 1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with cefclidin

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
			Underlying condition				dose (g×/day)	route	duration (days)			species	count	MIC (μg/ml)	UTI	Dr.		
1 M. M.	83	M	CCP bladder tumor	-	-	G-6	1.0×2	D. I.	5	- -	+ ±	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i> <i>Enterococcus</i> sp.	104 >100 106	0.1	poor	fair	(-)	
2 M. K.	64	M	CCC BPH	+	-	G-1	1.0×2	D. I.	5	- -	+ -	<i>S. agalactiae</i> (-)	104 0	0.1	excellent	excellent	(-)	
3 I. U.	85	M	CCC bladder tumor	-	-	G-4	1.0×2	D. I.	5	- -	+ -	<i>S. haemolyticus</i> (-)	105 0	3.13	excellent	excellent	(-)	
4 T. Y.	85	M	CCC BPH	-	-	G-6	1.0×2	D. I.	5	- -	# -	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	105 0	25 3.13	excellent	excellent	(-)	
5 Y. T.	86	M	CCC BPH	+	-	G-5	1.0×2	D. I.	15	- -	# -	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. acidovorans</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Candida</i> sp.	105 104	0.1 3.13 3.13	moderate	fair	(-)	
6 T. Y.	32	M	CCC urethral stricture	+	-	G-1	1.0×2	D. I.	5	- -	# -	<i>P. aeruginosa</i> (-)	104 0	1.56	excellent	excellent	(-)	
7 N. M.	82	M	CCC BPH	+	-	G-1	1.0×2	D. I.	5	- -	+ -	<i>E. coli</i> (-)	104 0	0.1	excellent	excellent	(-)	
8 K. K.	83	M	CCC BPH	+	-	G-1	1.0×2	D. I.	5	- -	+ ±	<i>P. aeruginosa</i> (-)	104 0		moderate	good	(-)	
a) 9 F. T.	88	M	CCC BPH	-	-	G-3	0.5×2	D. I.	5	- -	+ +	<i>E. coli</i> (-)	105 0	0.1	moderate	fair	(-)	S-GOT γ-GTP 33→43→22 40→82→64 S-GPT LAP 14→40→28 50→96→77 ALP 245→408 →516
a) 10 H. S.	87	M	CCC BPH	+	-	G-1	1.0×2	D. I.	6	- -	+ +	<i>P. aeruginosa</i> (-)	104 0	1.56	moderate	good	(-)	
a) 11 S. T.	81	F	CCC neurogenic bladder	-	-		1.0×2	D. I.	5	- -	# ±	(-) (-)	0 0		exclusion	good	(-)	
a) 12 Y. T.	84	M	CCC BPH neurogenic bladder	-	-	G-6	0.5×2	D. I.	5	+ +	+ -	<i>Enterococcus</i> sp. <i>E. coli</i> (-)	106 0	0.1	excellent	excellent	(-)	
a) 13 Y. S.	76	M	CCC BPH	+	-	G-5	0.5×2	D. I.	5	- -	# +	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Streptococcus</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> GPR <i>Alcaligenes</i> sp.	106 106 106 106 106	100 0.39 100 0.78 100 0.39	poor	poor	(-)	
a) 14 T. W.	81	M	CCC BPH	-	-	G-6	1.0×2	D. I.	5	- -	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> (-)	106 0	0.78	moderate	good	(-)	
a) 15 T. H.	89	F	CCC bladder tumor	-	-	G-4	1.0×2	D. I.	5	- -	# #	<i>S. bovis</i> (-)	106 0	0.39	moderate	fair	(-)	
a) 16 M. Y.	67	M	CCP bladder tumor	-	-	G-6	0.5×2	D. I.	5	- -	+ +	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> YLO	106 104		poor	good	(-)	

a) : well controlled dose finding study

CCC : chronic complicated cystitis
CCP : chronic complicated pyelonephritis
BPH : benign prostatic hypertrophy
GPR : gram-positive rod
YLO : yeast like organism

* before treatment
after treatment
** UTI : criteria proposed by the UTI Committee
Dr. : Dr's evaluation

Table 2. Overall clinical efficacy of cefclidin in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	6		5	11 (73.3%)
Decreased				
Replaced	1		2	3 (20.0%)
Unchanged			1	1 (6.7%)
Effect on pyuria	7 (46.7%)		8 (53.3%)	patient total 15
☐ Excellent	6 (40.0%)		Overall efficacy rate 12/15 (80.0%)	
☐ Moderate	6 (40.0%)			
☐ Poor (including failure)	3 (20.0%)			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
23	22 (95.7%)	1

*regardless of bacterial count

Table 3. Overall clinical efficacy of cefclidin 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)	5 (33.3%)	3	2		5/5
	group 2 (post-prostatectomy)					
	group 3 (upper UTI)	1 (6.7%)		1		1/1
	group 4 (lower UTI)	2 (13.3%)	1	1		2/2
	sub-total	8 (53.3%)	4	4		8/8
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	2 (13.3%)		1	1	1/2
	group 6 (no indwelling catheter)	5 (33.3%)	2	1	2	3/5
	sub-total	7 (46.7%)	2	2	3	4/7
Total		15 (100.0%)	6	6	3	12/15 (80.0)

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Yes	7 (46.7%)	3	3	1	6/7
No	8 (53.3%)	3	3	2	6/8
Total	15 (100.0%)	6	6	3	12/15 (80.0)

Table 4. Bacteriological response to cefclidin in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. agalactiae</i>	1	1	
<i>S. bovis</i>	1	1	
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>S. haemolyticus</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	1	1	
<i>E. faecium</i>	1	1	
<i>Enterococcus</i> sp.	1	1	
sub-total	8	8	
<i>E. coli</i>	5	5	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
<i>S. marcescens</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	6	5	1
<i>P. acidovorans</i>	1	1	
sub-total	15	14 (93.3%)	1
Total	23	22 (95.7%)	1

*regardless of bacterial count

Table 5. Strains* appearing after cefclidin treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>Enterococcus</i> sp.	1
GPR	1
sub-total	2
<i>Pseudomonas</i> sp.	1
<i>Alcaligenes</i> sp.	1
sub-total	2
<i>Candida</i> , YLO	2
Total	6

No. of patients in whom strains appeared	4/15 (26.7%)
Total no. patients evaluated	

* regardless of bacterial count

GPR : gram-positive rod

YLO : yeast like organism

止後7日目の検査では、ほぼ正常化した。

CFCLは新規開発された半合成注射用セファロsporin系抗生剤であり、その抗菌力はすでに発売されている第3世代セフェム系薬剤中グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に最もバランスのとれた抗菌力を持つ ceftazidime (CAZ) と比べ、グラム陽性球菌ではその抗菌力はほぼ同等であるが、*P.aeruginosa* をはじめとするグラム陰性桿菌に対してはより優れた抗菌力を持つとされている^{1,2)}。また、体内においてはそのほとんどが未変化体のまま高濃度で尿中に排泄される³⁾。このような特徴を有する本剤は尿路感染症に対し期待出来る薬剤であると考えられた。

今回検討した症例はすべて複雑性尿路感染症であり、且つ、カテーテル留置例が16例中7例、また、複数菌感染症7例と、病態としても比較的条件の悪い症例であったにもかかわらず、総合有効率は80%と高い有効率を示した。その一因として、細菌学的効果において、グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌のいずれに対しても良好な成績を示し、特に難治性の代表菌種である *P.aeruginosa* に対しても6株中5株が陰性化したためと考えられた。

本剤で臨床効果の不十分であった3症例はいずれも *E.faecium*, *E.faecalis* および *P.aeruginosa* を検出した複数菌感染症例であり、その基礎疾患も膀胱腫瘍2例(うち1例は83歳)および前立腺肥大症(BPH)であり、そのBPHの症例はそのうえカテーテルを留置した症例であった。このようにいずれも複雑性尿路感染症

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to ceftidid treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Inoculum size 10^6 bacteria/ml	Not done	Total	
	≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100				>100
<i>S. agalactiae</i>		1/1														1/1
<i>S. bovis</i>				1/1												1/1
<i>Streptococcus</i> sp.												1/1				1/1
<i>S. epidermidis</i>							1/1									1/1
<i>S. haemolyticus</i>							1/1									1/1
<i>E. faecalis</i>												1/1				1/1
<i>E. faecium</i>													1/1			1/1
<i>Enterococcus</i> sp.		1/1														1/1
<i>E. coli</i>		3/3													2/2	5/5
<i>K. pneumoniae</i>		1/1													1/1	2/2
<i>S. marcescens</i>										1/1						1/1
<i>P. aeruginosa</i>				0/1	1/1	2/2									2/2	5/6
<i>P. acidovorans</i>							1/1									1/1
Total		6/6		1/2	1/1	2/2	3/3			1/1		2/2	1/1	5/5		22/23 (95.7%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

を起こす上で最も重篤な病態を有する症例であった。

副作用に関しては自他覚的症狀は1例も認められず、臨床検査値の異常についても1例にS-GOT, S-GPT, ALP, γ -GTPおよびLAP値の軽度上昇が認められたのみであった。

以上のことから、本剤は安全性が高い薬剤で、複雑性尿路感染症の治療に対しても充分効果が期待出来る薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) Watanabe N, Katsu K, Moriyama M, and Kitoh K : *In vitro* evaluation of E1040, a new cephalosporin with potent antipseudomonal activity.

Antimicrob Agent Chemother 32 : 693-701, 1988

- 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) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Ueno K, Setoyama T, Tomono Y, Ohno T, Okano K, and Morishita N : Phase I study of E1040, a new parenteral cephem antibiotic. J Clin Pharmacol 29 : 144-150, 1989

- 4) 大越正秋, 他 (UTI研究会) : UTI薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34 : 408-441, 1986

CEFCLIDIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Isao Saito

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital
2-3-8, Nakameguro, Meguro-ku Tokyo 153, Japan

The clinical efficacy and safety of ceftidid, a new injectable cephalosporin drug, was evaluated in 16 patients with complicated urinary tract infections. In 15 patients which satisfied the criteria of the Japanese UTI Committee, excellent results were observed in 6, moderate in 6 and poor in 3 patients, with an overall clinical efficacy rate of 80.0%. The eradication rate in bacteriological response was 95.7%, 22 out of 23 strains were eradicated. No objective and subjective adverse reactions were observed. Slight and transient abnormal laboratory findings were observed in one case.