

## 【原著・臨床】

## 急性単純性膀胱炎に対する cefdinir の有効性および安全性

石原 哲<sup>1)</sup>, 出口 隆<sup>1)</sup>・篠田 育男<sup>2)</sup>・根笹 信一<sup>3)</sup>・米田 尚生<sup>4)</sup>・林 秀治<sup>5)</sup>  
 藤広 茂<sup>6)</sup>・萩原 徳康<sup>7)</sup>・岡野 学<sup>8)</sup>・鄭 漢彬<sup>9)</sup>・原田 吉将<sup>9)</sup>・南館 謙<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup>岐阜大学医学部泌尿器科\*, <sup>2)</sup>高山赤十字病院泌尿器科 (現: 平野総合病院泌尿器科),

<sup>3)</sup>高山赤十字病院泌尿器科, <sup>4)</sup>郡上中央病院泌尿器科 (現: 大垣市民病院泌尿器科),

<sup>5)</sup>郡上中央病院泌尿器科, <sup>6)</sup>岐阜赤十字病院泌尿器科, <sup>7)</sup>岐阜赤十字病院泌尿器科

(現: 岐阜大学医学部泌尿器科), <sup>8)</sup>西美濃厚生病院 (旧称: 養老中央病院泌尿器科),

<sup>9)</sup>長浜赤十字病院泌尿器科

(平成 15 年 10 月 1 日受付・平成 15 年 11 月 10 日受理)

急性単純性膀胱炎は起炎菌の大半が *Escherichia coli* であり, 耐性菌も少なく, 経口セフェム系薬で十分治療できる疾患であると推察される。Cefdinir (CFDN) は *E. coli* に優れた抗菌力を有し, 開発時の治験において急性単純性膀胱炎に優れた有効性を示し現在も有用であると推定されたが, 市販後のデータが少ないため UTI 薬効評価基準 (第 4 版暫定案) に準拠した特別調査を企画した。2001 年 9 月から 2002 年 9 月の間, 急性単純性膀胱炎と診断された 16~70 歳の女性 79 例を対象とし, CFDN 100 mg, 1 日 3 回 3 日間投与を行い, 投薬前および投薬終了時 (投薬開始 3~5 日後) に自覚症状の調査, 全自動尿中有形成分分析装置による濃尿検査および尿中細菌検査を行った。投薬終了 1 週間後の検査も可能な限り実施した。投薬前の尿中細菌検査の結果, 検出された菌の 66.7% は *E. coli* であり, 次いで *Enterococcus faecalis* (13.3%), coagulase-negative staphylococci (13.3%) などが分離された。投薬終了時に評価が可能であった 60 例における有効率は 100% (著効率: 71.7%), 菌消失率は 95% であった。また, 投薬終了 1 週間後の検査が可能であった 13 例における治療率は 92.3% であった。3 例 (3.8%) に副作用が見られたが, いずれも軽度であった。CFDN 100 mg, 1 日 3 回 3 日間の経口投与は急性単純性膀胱炎に有用な治療法であり, ファーストチョイスのひとつとして推薦できると考えられた。

**Key words:** cefdinir, 急性単純性膀胱炎, 臨床効果, UTI 薬効評価基準

急性単純性膀胱炎の起炎菌は大半が *Escherichia coli* である。近年, 多剤耐性の extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生株が増加しているとはいえその比率はまだまだきわめて少なく<sup>1,2)</sup>, 経口セフェム系抗菌薬で十分治療効果が期待できる疾患であると推察される。しかし, 実際に臨床で使用される抗菌薬の約 60% はキノロン系薬が占めている。

Cefdinir (CFDN) は *E. coli* をはじめとする急性単純性膀胱炎の主要起炎菌に優れた抗菌力を有し, それらの CFDN に対する感受性は市販後 10 年以上経過した現在も開発時と大きく変わらないことから<sup>1,3)</sup>, 臨床的にも開発当初と同等の有効率が期待できると推察されている。しかし, 開発時以来調査成績がないため, 新たに UTI 薬効評価基準第 4 版暫定案 (以下, UTI 基準)<sup>4)</sup>に準拠して CFDN の急性単純性膀胱炎に対する有用性を検討した。

### I. 対象と方法

#### 1. 症例の選択基準

年齢が 16 歳以上 70 歳以下の女性外来患者で自覚症状として排尿痛・頻尿・尿意切迫感・下腹部痛のいずれ

かを有し, 投薬前の濃尿が  $\geq 10$  WBCs/mm<sup>3</sup>, 菌数が  $\geq 10^3$  CFU/mL, 発症よりの経過が 10 日以内で, 今回の発症前 4 週間以内に膀胱炎の症状のない患者を対象とした。鉄剤や他の抗菌薬の併用が必要な患者, 他の抗菌薬が本薬投与開始前 10 日以内に投与されている患者は除外した。

#### 2. 調査期間および調査施設

2001 年 9 月~2002 年 9 月の間に上記の基準により急性単純性膀胱炎と診断された女性を prospective に調査した。調査施設は高山赤十字病院, 郡上中央病院, 岐阜赤十字病院, 西美濃厚生病院 (旧称: 養老中央病院), 長浜赤十字病院の 5 施設の泌尿器科である。

#### 3. 投与量および投与方法

CFDN 1 回 100 mg を 1 日 3 回, 3 日間経口投与した。

#### 4. 調査項目

患者背景として年齢, 妊娠・閉経の有無, 膀胱炎既往歴の有無, 発症からの日数, 合併症, アレルギー既往歴などを聴取した。臨床経過として服薬状況, 自覚症状 (排

尿痛、頻尿、尿意切迫感、下腹部痛など）、尿所見（蛋白、赤血球数、白血球数）を調査した。膿尿はフローサイトメトリー（UF-100 または UF-50）<sup>5)</sup>により定量的に測定した。

細菌学的検査はウリカルト E（栄研化学株式会社）を用い尿を浸した後、各医療施設において 35～37℃ で 16～24 時間培養後、対照表にもとづいて菌数（マッコンキー培地、CLED 培地、エンテロコッカス培地）を計測し、ただちに集中検査機関（株式会社ビー・エム・エル）へ送付した。なお 10<sup>3</sup> CFU/mL 以上を細菌尿とした。集中検査機関において各施設から送付されたウリカルト E から採取した菌を同定し、薬剤感受性をドライプレート‘栄研’（栄研化学株式会社）を用いて微量液体希釈法にて測定した。被験薬は CFDN, cefixime (CFIX), cefaclor (CCL), cefcapene (CFPN), cefditoren (CDTR), amoxicillin (AMPC), norfloxacin (NFLX), levofloxacin (LVFX) である。

なお、採尿方法は施設の実状にしたがい、中間尿またはカテーテル尿で行った。また、本薬の投与後に有害事象が認められた場合には、その症状、発現日、重篤性、程度、転帰、本薬との因果関係などを調査した。

## 5. 効果判定

臨床効果は投薬終了時（早期薬効判定）および投薬終了 5～9 日後（後期薬効判定）に UTI 基準に準拠して判定した。

### 1) 投薬終了時の臨床効果（早期薬効判定）

総合臨床効果は自覚症状・膿尿・細菌尿を指標として、その推移にもとづき『著効』、『有効』、『無効』の 3 段階に判定した。細菌学的効果は細菌尿に対する効果とは別に、尿培養の成績により菌種別に『消失』、『存続』の 2 段階に判定した。

### 2) 投薬終了 5～9 日後の臨床効果（後期薬効判定）

投薬終了時の総合臨床効果が『著効』または『有効』と判定された症例を対象に、投薬終了 5～9 日後に必要な検査を実施できた 13 症例について clinical outcome, microbiological outcome および overall outcome を評価した。

## 6. 解析項目および方法

有効性（臨床効果、細菌学的効果）および安全性（副作用）を対象とした。百分率を算出する際、採用となった症例数を基準とし、データ欠落などにより症例数が異なるものおよび下位項目について、重複回答を認めるなどの理由で上位項目数と異なる場合はその症例数を明記した。臨床効果は自覚症状および膿尿のレベルをスコア化して Wilcoxon 検定を行った。細菌学的効果は細菌検査の結果にもとづき菌消失率を算出した。安全性は副作用の発現率を算出した。

## II. 結 果

### 1. 症例構成

総症例数は 79 例であったが、初診後の再来院がなかった 1 例を除く 78 例を安全性解析の対象とした。また、これらのなかで投薬前に尿中に 10<sup>3</sup> CFU/mL 以上の細菌が検出され、かつ全検査が投薬終了時に実施された 60 例を有効性解析の対象とした。

### 2. 患者背景

有効性解析の対象とした 60 例の患者背景を Table 1 に示した。年齢は 17～70 歳に分布し、平均 44.5 歳であった。発症日からの日数は 0～3 日後までのものが 61.7% と半数以上を占めた。

### 3. 臨床効果

投薬前後の自覚症状の推移および膿尿（白血球数）の変化を Table 2 に、UTI 基準にもとづく薬効の評価結果を Table 3 に示した。

早期薬効評価が可能であった 60 症例では、自覚症状の消失が 96.7%、軽快が 3.3%、膿尿の正常化が 83.3%、改善が 11.7% といずれも投薬直後には著しい改善が見られた。細菌学的効果では 95.0% の菌消失率が得られ、総合臨床効果においては著効が 71.7%、有効が 28.3% と 100% の有効率であった。

後期薬効評価が可能であった 13 例では clinical outcome, microbiological outcome, overall outcome いずれも再発した 1 症例を除く 12 例（92.3%）において治癒していた。

### 4. 細菌検査成績

Table 1. Background of patients (60 cases)

		( ): %
Age (yr)	16～19	4 (6.7)
	20～29	10 (16.7)
	30～39	11 (18.3)
	40～49	8 (13.3)
	50～59	14 (23.3)
	60～69	12 (20.0)
	≥70	1 (1.7)
	mean ± S. D.	44.5 ± 16.0
	min～max	17～70
Menopause	premenopausal	33 (55.0)
	postmenopausal	27 (45.0)
Duration until medication from onset (days)	0～1	19 (31.7)
	2～3	18 (30.0)
	4～5	11 (18.3)
	6～7	8 (13.3)
	8～10	4 (6.7)
		mean ± S. D.
	min～max	0～10
History of cystitis	no	33 (55.0)
	yes	27 (45.0)
Urinary symptom 4 weeks before onset	no	58 (96.7)
	yes	2 (3.3)
Complication	no	59 (98.3)
	yes	1 (1.7)

Table 2. Effect on subjective symptoms and pyuria

Items	Grade	Before treatment	After treatment (4~6 days)		5~9 days after treatment		
		60 cases	60 cases		13 cases		
Subjective symptoms	micturition pain	+++	5 (8.3)	0	p<0.0001	0	p=0.0010
		++	28 (46.7)	0		0	
		+	23 (38.3)	2 (3.3)		1 (7.7)	
		-	4 (6.7)	58 (96.7)		12 (92.3)	
discomfort on micturition		+++	5 (8.3)	0	p<0.0001	0	p=0.0002
		++	23 (38.3)	1 (1.7)		1 (7.7)	
		+	29 (48.3)	3 (5.0)		0	
		-	3 (5.0)	56 (93.3)		12 (92.3)	
urgency		+++	2 (3.3)	0	p<0.0001	0	p=0.0039
		++	7 (11.7)	0		1 (7.7)	
		+	26 (43.3)	1 (1.7)		0	
		-	25 (41.7)	59 (98.3)		12 (92.3)	
suprapubic pain		+++	2 (3.3)	0	p=0.0001	0	p=0.0625
		++	3 (5.0)	1 (1.7)		0	
		+	12 (20.0)	2 (3.3)		0	
		-	43 (71.7)	57 (95.0)		13 (100.0)	
Pyuria	≥100 WBCs/mm <sup>3</sup>	+++	45 (75.0)	1 (1.7)	p<0.0001	1 (7.7)	p=0.0005
	30~99 WBCs/mm <sup>3</sup>	++	11 (18.3)	1 (1.7)		0	
	10~29 WBCs/mm <sup>3</sup>	+	4 (6.7)	8 (13.3)		3 (23.1)	
	0~9 WBCs/mm <sup>3</sup>	-	0	50 (83.3)		9 (69.2)	

( ): % Test: Wilcoxon signed rank test

Table 3. Effect of cefdinir on acute uncomplicated cystitis ( ): %

After treatment (60 cases)		
Effect on subjective symptoms	cleared	58 (96.7)
	decreased	2 (3.3)
	unchanged	0
Effect on pyuria	normalized	50 (83.3)
	improved	7 (11.7)
	unchanged	3 (5.0)
Effect on bacteriuria	eliminated	54 (90.0)
	decreased	2 (3.3)
	replaced	3 (5.0)
	unchanged	1 (1.7)
Overall clinical efficacy	excellent	43 (71.7)
	moderate	17 (28.3)
	failure	0
Bacteriological response	eradicated	57 (95.0)
	continued	3 (5.0)
5~9 days after treatment (13 cases)		
Clinical outcome	cure	12 (92.3)
	failure	1 (7.7)
Microbiological outcome	eradication	12 (92.3)
	failure	1 (7.7)
	failure:	
	relapse	1
	reinfection	0
Overall outcome	cure	12 (92.3)
	failure	1 (7.7)

臨床効果を評価した60症例におけるCFDN投薬後の尿からの分離菌頻度をTable 4に示した。投薬前には*E. coli*が40株(66.7%)と最も高頻度に分離され、*Enterococcus faecalis*の8株(13.3%)が次いだ。57例(95%)で菌が消失したが、3例で存続し、9例で菌交代が見られた(Table 4)。

投薬前に分離された主要菌種の薬剤感受性分布をTable 5に示した。*Staphylococcus*属の9株はまとめて示した。*E. coli*で1株、CFDNにMIC>64 µg/mLの高度耐性株がみられたが、それ以外の株はすべて≤0.25 µg/mLの優れた感受性を示した。*Staphylococcus*属の9株はMIC 0.06~2 µg/mLに分布したが、うち6株は0.25 µg/mLであった。セフェム系薬に耐性傾向の強い*E. faecalis*もCFDNにはある程度の感受性を示す株が多かった。

投薬終了時に尿中に細菌が検出された8症例における分離菌の消長およびそれらの各種薬剤感受性をTable 6に示した。投薬終了時の分離菌の菌量はいずれも少なく、これらが分離された症例は臨床効果において有効であり、2例は著効であった。投薬前に検出されたCFDNに高度耐性を示した*E. coli*も投薬後には消失していた。

投薬前から投薬終了時まで存続した細菌は、*E. faecalis* (No.9), *E. coli* (No.16), *Staphylococcus epidermidis* (No.41)であったが、いずれも検出菌量は投薬前より減っており耐性化もなかった。このうちの2例(No.9とNo.41)での存続菌は、グラム陽性球菌

Table 4. Organisms isolated

Species	Before treatment		After treatment		Eradication rate (%)
	strains	(%)	continued	replaced	
<b>GNR</b>					
<i>E. coli</i>	40	(66.7)	1	0	97.5
<i>K. pneumoniae</i>	2	(3.3)	0	1	100
<i>P. mirabilis</i>	3	(5.0)	0	0	100
<i>P. vulgaris</i>	2	(3.3)	0	0	100
<i>P. rettgeri</i>	1	(1.7)	0	0	100
<i>M. morgani</i>	1	(1.7)	0	0	100
<i>E. cloacae</i>	1	(1.7)	0	1	100
<i>C. freundii</i>	1	(1.7)	0	0	100
<i>S. maltophilia</i>	1	(1.7)	0	0	100
<i>F. odoratum</i>	1	(1.7)	0	0	100
<i>B. pickettii</i>	1	(1.7)	0	0	100
<i>C. braakii</i>	0			1	
Total	54			3	
<b>GPC</b>					
<i>S. aureus</i>	1	(1.7)	0	0	100
<i>S. epidermidis</i>	2	(3.3)	1	1	50
<i>S. xylosus</i>	3	(5.0)	0	0	100
<i>S. saprophyticus</i>	1	(1.7)	0	0	100
<i>S. simulans</i>	1	(1.7)	0	0	100
<i>S. warneri</i>	0			1	
<i>S. auricularis</i>	0			1	
<i>Staphylococcus</i> sp. (CNS)	1	(1.7)	0	0	100
<i>S. agalactiae</i>	5	(8.3)	0	0	100
<i>E. faecalis</i>	8	(13.3)	1	0	87.5
<i>E. faecium</i>	1	(1.7)	0	0	100
<i>E. avium</i>	0			2	
<i>E. gallinarum</i>	0			1	
<i>Enterococcus</i> sp.	2	(3.3)	0	0	100
Total	25			6	
Total (60 cases)	79			9	95.0 (per cases)

で、投与前分離菌が複数菌種であり、しかも、このうちの菌量が少ない方の存続であった。No.16では菌量は減少しているものの、感性の *E. coli* が存続していた。なお、No. 41のみ1週間後の検査が実施され、投与後と同様微量の菌の存続が確認されたが、他の2株についてはその後の消長は不明であった。

### 5. 安全性

Table 7に示したように3例において副作用がみられたが、いずれも軽度であった。

### III. 考 察

起炎菌の大半が *E. coli* である急性単純性膀胱炎は経口セフェム系薬で十分治療できる疾患であると推察されるが、国内には正式なガイドラインはまだなく、2001年に日本感染症学会と日本化学療法学会が出した「抗菌薬使用の手引き」<sup>6)</sup>では、第一選択としてニューキノロン系薬の単回あるいは3日間投与を、第二選択としてST合剤の3日間投与または経口セフェム系薬の7日間投与を推奨している。ここで経口セフェム系薬が第一選択に選ばれなかった理由は、近年の有効性を示す臨床成

績がなかったことも一因ではないかと推定される。海外でも事情は似ており、ST合剤やフルオロキノロン系薬が優先されており、セフェム系薬は代替薬の扱いになっている<sup>7,8)</sup>。

経口セフェム系薬のなかでもCFDNは急性単純性膀胱炎の主要起炎菌種に優れた抗菌力を示している。本検討での治療前の尿から分離された菌は *E. coli* が66.7%、次いで *E. faecalis* (13.3%)、Coagulase-negative staphylococci (13.3%) などと、やや *E. coli* が少ない傾向であったが、当教室での検討<sup>9)</sup>を含めた既報の起炎菌頻度とおおむね一致した結果であった。これらの *E. coli* は  $\beta$ -lactamase の産生によると推定される高度耐性株が1株見られたもののいぜんCFDNに優れた感受性を有し、次いで多く分離された各種 staphylococci も大半がCFDNには  $MIC \leq 0.25 \mu\text{g/mL}$  と被験薬のなかでもっとも優れた感受性を示した。特に、CFDNはセフェム系抗菌薬でありながら *E. faecalis* に対する抗菌活性が強い<sup>1,3)</sup>。この特徴が臨床上有意義かについては今後の症例の蓄積が必要であるが、CFDNの利点のひ

Table 5. MIC distribution of main organisms isolated before therapy

Organism	Drug	≤0.03	0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
<i>E. coli</i> 40 strains	CFDN	1	5	16	17									1	0.13	0.25	
	CFIX	3	2	7	22	5					1				0.25	0.5	
	CCL				2	13	20	2	2					1	1	2	
	CFPN	1		7	27	4						1			0.25	0.5	
	CDTR	3	5	26	3	2								1	0.13	0.25	
	AMPC					2	3	11	14	1					9	4	>64
	NFLX	6	30	1		2						1			0.06	0.06	
	LVFX	24	12	1		2									≤0.03	0.06	
<i>E. faecalis</i> 8 strains	CFDN				1	4		1	1			1			0.5	32	
	CFIX						1		3	2				2	4	>64	
	CCL										2	4	1	1	32	>64	
	CFPN					1	2	3					1	1	2	>64	
	CDTR					1	5				1			1	1	>64	
	AMPC				1	6	1								0.5	1	
	NFLX							2	4	1				1	4	>64	
	LVFX						6	1			1				1	16	
Staphylococci 9 strains	CFDN		1		6	1		1							0.25	2	
	CFIX								1		1	4	3		32	64	
	CCL					1	2	5	1						2	4	
	CFPN				1	1	4	3							1	2	
	CDTR				1		6	2							1	2	
	AMPC				2	6			1						0.5	4	
	NFLX					1		6	1		1				2	16	
	LVFX					6	2		1						0.5	4	

CFDN: cefdinir, CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CFPN: cefcapene, CDTR: cefditoren, AMPC: amoxicillin, NFLX: norfloxacin, LVFX: levofloxacin

とつであろう。投薬終了時に検出された菌のなかには、*Enterococcus avium*, *Enterococcus gallinarum*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter braakii* といった CFDN に高度耐性を示した菌株もあったが、菌量は少なく治療効果も得られていたことから常在菌的意味合いが強いのではないかと推定された。投薬前からの細菌が存続した2例 (No. 9 と No. 41) では、存続菌がグラム陽性球菌で、投薬前には複数菌種の一部として分離されていることなどより、常在菌の汚染が存続した可能性が高いと推定された。No. 16 では菌量は減少しているものの、感性の *E. coli* が存続していた。本薬を規定通り服薬したことは自己申告されており、存続の理由は明確ではなかった。

急性単純性膀胱炎に対する臨床的効果については、CFDN は開発時の臨床試験において優れた有効性を示した<sup>3)</sup>。この内訳は用量が1回 50 mg 1日2回から1回 200 mg 1日3回、投与日数も3から10日間とさまざまであったが、UTI薬効評価基準 (第3版) による判定が可能であった83症例では、有効率、菌消失率ともに98.8%、著効率70.4%と高かった<sup>3)</sup>。このなかで今回の検討と同じ用量の1回 100 mg 1日3回3日間での16例の有効率は93.7% (著効率は68.7%)、菌消失率100%であった。今回の特別調査ではUTI基準に準拠して検証したが、採用した60例における有効率は100% (著効率: 71.7%)、菌消失率は95%と開発当時と同

等の臨床効果が得られた。また、投薬終了1週間後の検査は再来院が少なく13例のみで治療率は92.3%であったが、再発の検討を行うにはさらに症例の蓄積が必要である。

市販後のCFDNの急性単純性膀胱炎に限定した成績は本邦では確認されなかった。海外での成績も乏しいが、cefaclor (CCL) との比較試験のなかでCFDN 1回 100 mg 1日2回5日間の投与を行い、終了後5から9日の判定で clinical cure が90.8%, microbiological response が94.6%という数字がある<sup>10)</sup>。参考までに複雑性を含めた膀胱炎全体に対するCFDNの有効率は、開発時の集計で82.9% (271例/327例)<sup>3)</sup>、市販後6年間の調査で90.9% (1,537例/1,691例)<sup>11)</sup>と報告されている。

CFDNの急性単純性膀胱炎に対する至適用量については、根拠となる検討がない。前述したような開発時の経験、類薬からの類推やCFDNの複雑性膀胱炎での成績に頼るしかなかったのが実状であろう。一般に急性単純性膀胱炎の治療期間は5から7日間が traditional とされ、3日間が short course, さらに one-day therapy や single dose therapy が提唱されているというのが現状である<sup>7,8,12)</sup>。フルオロキノロン系薬では single dose での有効性を述べた報告が相次いでいるが、セフェム系薬では single dose の有効性は否定的であり<sup>7,12)</sup>、現時点では今回の調査のような short course での検討が必要であろう。もちろん、正当な評価のためには比較試験を

Table 6. Cases in which organisms isolated after therapy

Case no.	Age	Point of examination	Clinical efficacy	Organism	MIC: µg/mL									
					CFU/mL	CFDN	CFIX	CCL	CFPN	CDTR	AMPC	NFLX	LVFX	
9	45	B	1	<i>C. freundii</i>	10 <sup>7</sup>	0.13	0.13	1	0.13	0.13	2	0.06	≤0.03	
				<i>E. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	2	8	32	2	1	0.5	2	1	
	A	4	moderate	<i>E. faecalis</i>	<10 <sup>3</sup>	0.5	4	32	2	2	0.5	4	1	
				12	69	B	1	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>7</sup>	2	≤0.03	64	≤0.03	≤0.03
				<i>M. morgani</i>				10 <sup>7</sup>	0.25	0.13	8	0.06	0.06	64
	A	4	moderate	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>3</sup>	>64	>64	>128	32	32	>64	0.06	0.06	
13	60	B	1	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	0.5	4	32	2	1	0.5	4	1	
				A	4	excellent	<i>E. avium</i>	<10 <sup>3</sup>	>64	>64	128	>64	>64	16
		WA	10	<i>C. freundii</i>	<10 <sup>3</sup>	0.25	0.13	0.5	0.25	0.13	2	0.06	0.06	
				<i>S. aureus</i>	<10 <sup>3</sup>	8	>64	64	16	16	16	0.5	0.25	
		<i>E. faecalis</i>	10 <sup>3</sup>	0.5	8	32	2	1	0.5	4	2			
15	59	B	1	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.25	0.25	1	0.25	0.13	2	0.06	≤0.03	
				<i>Enterococcus</i> sp.	10 <sup>3</sup>	1	>64	32	32	32	0.5	32	16	
		A	6	moderate	<i>S. auricularis</i>	10 <sup>3</sup>	2	32	8	4	2	4	0.5	0.13
	WA	13	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>3</sup>	2	32	8	4	2	2	0.5	0.25		
16	17	B	1	<i>E. coli</i>	10 <sup>3</sup>	0.25	0.25	1	0.25	0.13	2	0.06	≤0.03	
				A	5	moderate	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>	0.25	0.5	1	0.25	0.13	4
				<i>E. avium</i>	10 <sup>4</sup>	16	>64	4	16	16	1	2	2	
38	60	B	1	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	>64	8	>128	32	>64	>64	0.5	0.5	
				A	6	excellent	<i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>3</sup>	2	32	4	2	2	1
		WA	13	<i>S. haemolyticus</i>	<10 <sup>3</sup>	2	32	1	2	2	1	>64	4	
				<i>E. faecalis</i>	10 <sup>3</sup>	0.5	4	32	1	1	0.5	4	1	
41	58	B	1	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	2	32	4	2	2	4	16	4	
				<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.25	0.25	0.5	0.25	0.13	4	0.06	≤0.03	
		A	5	moderate	<i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>3</sup>	4	32	4	4	2	4	16	4
					<i>Citrobacter braaki</i>	<10 <sup>3</sup>	64	64	>128	8	32	>64	0.13	0.5
		WA	11	<i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>3</sup>	2	32	4	4	2	4	16	4	
		<i>C. freundii</i>	<10 <sup>3</sup>	>64	>64	>128	64	>64	>64	0.25	0.5			
43	54	B		<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.06	≤0.03	0.25	0.13	≤0.03	0.5	≤0.03	≤0.03	
				A	5	moderate	<i>E. gallinarum</i>	10 <sup>3</sup>	>64	>64	>128	>64	>64	32
		<i>S. warneri</i>	<10 <sup>3</sup>	0.13			16	2	0.5	1	1	0.5	0.5	
		<i>K. pneumoniae</i>	<10 <sup>3</sup>	≤0.03	≤0.03	0.5	0.13	0.06	64	0.13	0.06			

B: before therapy, A: after therapy, WA: 1 week after therapy.

■: persistent strain.

CFDN: cefdinir, CFIX: cefixime, CCL: cefaclor, CFPN: cefcapene, CDTR: cefditoren, AMPC: amoxicillin, NFLX: norfloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 7. Adverse reactions

No.	Disorders	Severity	Time of occurrence	Administration of cefdinir	Treatment	Days required for recovery	Relation to cefdinir
1	stomach discomfort	mild	3 rd day	continued	absent	10	probable
2	diarrhea	mild	4 th day	continued	absent	5	possible
3	vaginal candidiasis	mild	5 th day	continued	treated	13	possible

行うべきであろうが、いままでのところセフェム系薬での比較試験は、同一薬での用量の比較検討、同一薬での投与日数の比較検討は検索し得ず、セフェム系薬間での比較試験としても先述のCCLとCFDNを比較した報告<sup>10</sup>などが散見されるのみである。

急性単純性膀胱炎においてセフェム系薬とフルオロキノロン系薬など他の系統の薬を比較した検討も論文数自体が少なく、またそれぞれも少数例の検討である。国内外のガイドラインにおいて急性単純性膀胱炎に対し、セフェム系薬は第2選択以降または代替薬と位置づけられているが<sup>6-8</sup>、さまざまな調査での有効率もしくは菌消失率の数字上の比較が論拠となっているようである。比較試験ではフルオロキノロン系薬（もしくはST合剤など）をキードラッグとすることが多いが、CFDNとこれらを比較した検討は検索し得なかった。現在、こういった比較試験を行うと仮定すると、以前ならば耐性菌がほとんど見られなかった*E. coli*での $\beta$ -ラクタマーゼ高度産生菌やキノロン耐性菌の頻度、*E. faecalis*を含むグラム陽性球菌に対するCFDNとフルオロキノロン系薬の抗菌活性の差などが試験結果に影響するものと思われる。耐性*E. coli*の増加はcommunityによっては大きな問題である。ST合剤類を繁用している欧米では、単純性尿路感染症でのST合剤耐性*E. coli*の増加が問題となり<sup>13</sup>、耐性菌が蔓延している地域では抗菌薬選択の変更が助言されているが<sup>14</sup>、わが国でもフルオロキノロン耐性*E. coli*の増加が危惧されている。有効性の差は単に抗菌薬の種類や用法用量の差で生じるのではなく、耐性菌の蔓延状態によっても左右される。これは複雑性尿路感染症で明白であるが、単純性尿路感染症でも同様であり、一元的にある系統の抗菌薬を選択すべきであると結論することが困難になってくるものと思われる<sup>14</sup>。

なお、本調査での副作用は78例中3例(3.8%)で見られたが、いずれも既知の種類で軽度であり問題となるものはなかった。発現率も承認時まで(8.7%)と市販後調査時(1.1%)の間に位置していた<sup>11</sup>。

また、本調査では膿尿をフローサイトメトリー法で測定した。UTI薬効評価基準の第3版までは遠心後の沈渣を鏡検する方法が採用されていたが、精度を高めるためと欧米のガイドラインとの整合性を保つために、第4版暫定案では非遠心尿の計算盤による直接法が標準とされてきた。今回の検討ではさらに進んだ方法を採用したわけである。一般にこのような場合には、白血球数が少ない範囲での再現性が問題とされるが、この範囲内でも計算盤法よりもフローサイトメトリー法でのCV値の方が低いこと<sup>5</sup>と、特に急性単純性膀胱炎の治療経過においては測定誤差の可能性以上に膿尿の変化がきわめて大きいことから、本検討で採用したフローサイトメトリー法による測定で妥当もしくは、より優れていると判断し

た。ただし、測定の精度上昇に伴い、今後、本検討と類似の検討が蓄積された段階で、膿尿に対する効果判定の基準なり考え方を修正する必要性はあるものと考えている。

以上、急性単純性膀胱炎の治療の有効性において、CFDNは、フルオロキノロン耐性*E. coli*の増加およびフルオロキノロンの抗菌力の弱いGPCの関与を考慮すればフルオロキノロン系薬と比較して遜色のない抗菌薬と考えられる。また、CFDNはフルオロキノロン系薬のなかで頻用されるLVFXなどに比較して薬価が安く患者の医療費負担の軽減というメリットが認められることとあいまって、CFDN 100 mg, 1日3回3日間投与は急性単純性膀胱炎に有用な治療法であり、ファーストチョイス薬として推奨できよう。

#### 文 献

- 1) 星野和夫, 小川美保, 市村禎宏, 他: Cefdinirを含む経口抗菌薬に対する2001年度臨床分離菌の感受性. *Pharma Medica* 20: 213~224, 2002
- 2) 熊本悦明, 塚本泰司, 広瀬崇興, 他: 尿路感染症分離菌に対する経口並びに注射用抗菌薬の抗菌力比較(第22報 2000年)その1. 感受性について. *J J Antibiotics* 55: 370~398, 2002
- 3) CEFIDINIR (CFDN, FK482) 論文特集号. *Chemotherapy* 37: S-2, 1989
- 4) 日本化学療法学会臨床評価法制定委員会泌尿器系委員会: UTI薬効評価基準(第4版暫定案). *日化療会誌* 45: 204~247, 1997
- 5) Okada H, Sakai Y, Kawabata G, et al: Evaluation of the Sysmex UF-50. *Am J Clin Pathol* 115: 605~610, 2001
- 6) 松本哲朗: 尿路感染症. *日本感染症学会・日本化学療法学会編, 抗菌薬使用の手引き*. p.76~82, 協和企画, 東京, 2001
- 7) Warren J W, Abrutyn E, Hebel J R, et al.: Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 29: 745~758, 1999
- 8) Naber K G, Bergman B, Bishop M C, et al.: EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Eur Urol* 40: 576~588, 2001
- 9) 兼松 稔, 林 秀治, 永井 司, 他: 女子急性単純性膀胱炎の臨床的研究. *泌尿紀要* 37: 945~951, 1991
- 10) Leigh A P, Nemeth M A, Keyserling C H, et al.: Cefdinir versus cefaclor in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clin Ther* 22: 818~825, 2000
- 11) 濱本季子, 宇都宮治, 堀田久範, 他: Cefdinirの市販後調査成績. *日化療会誌* 49: 500~514, 2001
- 12) Tice A D: Short-course therapy of acute cystitis: a brief review of therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother* 43 (Suppl. A): 85~93, 1999
- 13) Ishihara S, Yokoi S, Masue N, et al.: Urinary tract-derived *Escherichia coli* resistant to cotrimoxazole in Japan, where the drug is seldom used for acute urinary tract infections. *J Antimicrob*

Chemother 49: 879~882, 2002

J Urol 168: 2351~2358, 2002

14) Krieger J N: Urinary tract infections: What's new?

### Efficacy and safety of cefdinir against acute uncomplicated cystitis

Satoshi Ishihara<sup>1)</sup>, Takashi Deguchi<sup>1)</sup>, Ikuo Shinoda<sup>2)</sup>, Shin-ichi Nezasa<sup>3)</sup>,  
Hisao Komeda<sup>4)</sup>, Hideji Hayashi<sup>5)</sup>, Shigeru Fujihira<sup>6)</sup>, Noriyasu Hagiwara<sup>7)</sup>,  
Manabu Okano<sup>8)</sup>, Kanhin Tei<sup>9)</sup>, Yoshimasa Harada<sup>9)</sup>  
and Yuzuru Minamidate<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Urology, Gifu University School of Medicine, 40 Tsukasa-machi, Gifu, Japan

<sup>2)</sup>Department of Urology, Takayama Red Cross Hospital (Present address: Department of Urology, Hirano General Hospital)

<sup>3)</sup>Department of Urology, Takayama Red Cross Hospital

<sup>4)</sup>Department of Urology, Gujo Central Hospital (Present address: Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital)

<sup>5)</sup>Department of Urology, Gujo Central Hospital

<sup>6)</sup>Department of Urology, Gifu Red Cross Hospital

<sup>7)</sup>Department of Urology, Gifu Red Cross Hospital (Present address: Department of Urology, Gifu University School of Medicine)

<sup>8)</sup>Department of Urology, Nishimino Welfare Hospital (former name: Yohroh Central Hospital)

<sup>9)</sup>Department of Urology, Nagahama Red Cross Hospital

Acute uncomplicated cystitis is caused mainly by *Escherichia coli* and seems to be treatable with oral cephem antibiotics. Cefdinir (CFDN) has excellent activity against *E. coli* and displayed good clinical efficacy against acute uncomplicated cystitis in clinical development. However, there is little post-marketing data on the effectiveness of CFDN against cystitis, thus we conducted an investigation based on the criteria for the evaluation of the clinical efficacy of antimicrobial agents on urinary tract infection (draft fourth edition) defined by the UTI Subcommittee of the Clinical Evaluation Guidelines Committee, Japanese Society of Chemotherapy. From Sept. 2001 to Sept. 2002, 79 women aged 16 to 70 diagnosed as suffering from acute uncomplicated cystitis were treated with CFDN: 100 mg × 3/day for 3 days. Subjective symptoms, pyuria and bacteriuria were investigated before and after (3 to 5 days after the start of treatment) administration of CFDN. Investigation one week after treatment was also done where possible. Examination of bacteriuria before treatment showed 66.7% *E. coli* followed by *Enterococcus faecalis* (13.3%) and coagulase-negative staphylococci (13.3%). The effectiveness of CFDN against 60 evaluable patients was 100% (excellent: 71.7%), and bacteriuria was eradicated in 95.0% of patients. The effectiveness at 5–9 days post-treatment (13 patients evaluable) was 92.3%. Side effects observed in 3 cases were mild. Oral administration of CFDN, 100 mg × 3/day for 3 days was determined to be useful against acute uncomplicated cystitis and could be considered as a first choice antibacterial agent in empiric therapy in this indication.