

急性単純性膀胱炎に対する Cefixime (CFIX) の 1日1回投与法の有用性について

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 三宅弘治教授)

坂田 孝雄*, 三宅 弘治

市立岡崎病院泌尿器科 (部長: 絹川常郎)

絹川 常郎, 服部 良平

名古屋第2赤十字病院泌尿器科 (部長: 小幡浩司)

小 幡 浩 司

中部労災病院泌尿器科 (部長: 小谷俊一)

小谷 俊一, 成島 雅博, 伊藤 裕一

名鉄病院泌尿器科 (部長: 瀧田 徹)

瀧 田 徹

CLINICAL EVALUATION OF USEFULNESS OF CEFIXIME (200 MG ADMINISTERED ONCE DAILY) IN THE TREATMENT OF ACUTE UNCOMPLICATED CYSTITIS

Takao Sakata and Koji Miyake

From the Department of Urology, Nagoya University, School of Medicine

Tsuneo Kinukawa and Ryohei Hattori

From the Department of Urology, Okazaki Municipal Hospital

Koji Obata

From the Department of Urology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

Toshikazu Otani, Masahiro Narushima and Yuichi Ito

From the Department of Urology, Chubu Rosai Hospital

Tohru Takita

From the Department of Urology, Meitetsu Hospital

A comparative study of cefixime (CFIX), a new oral cephem antibiotic, was carried out at the Department of Urology, Nagoya University Hospital and its four affiliated hospitals to evaluate the clinical efficacy and safety of two dosage regimens of CFIX, given either in twice daily doses (BID group) or once daily dose (UID group), in the treatment of acute uncomplicated cystitis. Forty six female patients (BID group) were administered the daily dose of 200 mg in two divided doses for 3 days, 30 female patients (UID group) were administered 200 mg once daily for 3 days. The clinical efficacy was evaluated in 33 cases from the BID group and in 22 cases from the UID group, respectively, according to the criteria recommended by the Japan UTI Committee. In the BID group, the clinical efficacy was evaluated as excellent in 18 cases, moderate in 13 and poor in 2, with an overall clinical effectiveness rate of 94%. In the UID group, it was evaluated as excellent in 9 cases, moderate in 12 and poor in 1, with an overall clinical effectiveness rate of 96%. Safety was monitored in 71 patients, and only one case of stomatitis was seen in the UID group.

* 現: 市立四日市病院

This findings suggest that 200 mg once daily dosing regimen of cefixime is as effective as 100 mg twice daily dosing regimen in treatment of acute uncomplicated cystitis, and is well tolerated in terms of safety.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1337-1342, 1992)

Key words: Cystitis, Chemotherapy, Cefixime (CFIX), Oral cephem, Once a day

緒 言

Cefixime (CFIX) は、藤沢薬品工業(株)で開発された経口用 Cephem 剤で 7-aminocepharosanonic acid (7-ACA) の 3 位に vinyl 基を、7 位に aminothiazol 基と carboxymethoxyimino 基を有する (Fig. 1)。本剤は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、*E. coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus mirabilis* はもとより、従来の経口 β -lactam 剤が弱い抗菌力しか示しえなかった Indol 陽性 *Proteus*, *Serratia* 属などの尿路感染症原因菌として頻度の高いグラム陰性菌にも強い抗菌力を有する。またその作用は殺菌的であり各種細菌の産生する β -lactamase に対してもきわめて安定である。本剤はその血中濃度半減期が 2.5 時間とかなり長く、さらに尿中の有効濃度持続時間が長い特長を有する¹⁾。

今回、このような特長を有する本剤について、急性単純性膀胱炎に対する 1 日 1 回投与 (U.I.D.) と 1 日 2 回投与 (B.I.D.) の 2 群間の有効性および安全性の検討を名古屋大学泌尿器科ならびに関連 4 施設 (市立岡崎病院, 名古屋第二赤十字病院, 中部労災病院, 名鉄病院) の泌尿器科において臨床的検討を実施

したので報告する。

対象および方法

1. 対象

1988年12月より1989年12月までに、各施設を受診した単純性膀胱炎76例を対象とした。これらの対象患者を2群に分け、1日2回投与 (B.I.D.) 群46例、1日1回投与 (U.I.D.) 群30例に対して本剤を投与した。このうち再診なしの脱落例5例を除く71例 (B.I.D. 群43例, U.I.D. 群28例) を解析対象例とした。

うち UTI 薬効評価基準に準拠した症例は B.I.D. 群33例 U.I.D. 群22例であった。そのため有効性評価の対象例は B.I.D. 群33例, U.I.D. 群22例とし、その患者背景を Table 1 に示す。また安全性評価対象例は B.I.D. 群43例, U.I.D. 群28例で比較検討した。

2. 投与方法

投与薬剤として1カプセル中 100 mg (力価) 含有のカプセル剤を用い、

①B.I.D. 群: 1回 100 mg (力価) を1日2回経口投与する。(1日目は帰宅直後に服用, その後は朝・夕食後服用)

②U.I.D. 群: 1回 200 mg (力価) を1日1回経口投与する。(1日目は帰宅直後に服用, その後は夕食後服用) 投与期間は両群とも3日間とした (Table 2)。なお、両群投与方法の分類は封筒法により選択した。

併用薬については解熱鎮痛剤および消炎剤など、本剤の効果判定に影響を与える薬剤の併用は避け、やむをえずこれらの薬剤を併用した場合、ならびに特別な処置を行った場合は調査票に記入した。

3. 観察項目および観察期間

体温, 排尿痛, 頻尿などの自覚症状, 膿尿, 細菌尿などの尿所見を投与前および4日目に観察し, 可能な症例は7日目も経過観察することとした。

また UTI 薬効評価基準に準拠し, 排尿痛, 膿尿, 細菌尿の観察は投与前および投与4日目とした。両群の投与方法および効果判定日は Table 2 に示した。

4. 起炎菌の検索および感受性測定

尿中細菌数はウリカルト (第一化学薬品) を用いて測定し, 細菌の分離同定および薬剤感受性試験は, 三菱油化 BCL への検体を送付し, 一括して実施した。

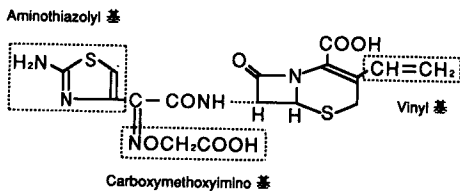


Fig. 1 化学構造

Table 1. 患者背景

年齢	1日2回投与群	1日1回投与群	合計
~ 20歳	1	3	4
~ 30歳	3	5	8
~ 40歳	9	3	12
~ 50歳	5	1	6
~ 60歳	6	3	9
61歳~	9	7	16
平均年齢	49.3±16.6	44.1±18.7	47.9±17.5

5. 副作用

副作用発現時には、その種類、程度、発現日、消失日、処置、経過などを、調査票に記入するとともに本剤との因果関係の有無について主治医のコメントを記載し、また症状は消失するまで追跡調査した。

成 績

1. B.I.D. 群 (1回 100 mg を 1日 2回投与)

Table 3. UTI 薬効評価基準による総合臨床評価 (B.I.D. 群)

排 尿 痛 膿 尿		消 失			軽 快			不 変			細菌尿に 対する効果
		正常化	改善	不変	正常化	改善	不変	正常化	改善	不変	
細菌尿	陰 性 化	18	4	2							24 (72.7%)
	減少・菌交代	2	1	1	1		1	1		1	8 (24.2%)
	不 変				1						1 (3.0%)
排尿痛に対する効果		28 (84.8%)			3 (9.1%)			2 (6.1%)			総 症 例
膿尿に対する効果		23 (69.7%)			5 (15.2%)			5 (15.2%)			
著 効		18 (54.5%)						総合有効率 31/33 (93.9%)			
有 効		13 (39.4%)									
無 効		2 (6.1%)									

Table 4. UTI 薬効評価基準による総合臨床評価 (U.I.D. 群)

排 尿 痛 膿 尿		消 失			軽 快			不 変			細菌尿に 対する効果
		正常化	改善	不変	正常化	改善	不変	正常化	改善	不変	
細菌尿	陰 性 化	9	3	1		1					14 (63.6%)
	減少・菌交代	4	1	1							6 (27.3%)
	不 変	1				1					2 (9.1%)
排尿痛に対する効果		20 (90.9%)			2 (9.1%)			0 (0%)			総 症 例
膿尿に対する効果		14 (63.6%)			6 (27.3%)			2 (9.0%)			
著 効		9 (40.9%)						総合有効率 21/22 (95.5%)			
有 効		12 (54.5%)									
無 効		1 (4.5%)									

B.I.D. 群43例中、UTI 薬効評価基準に合致したのは33例であった。排尿痛については消失28例 (85%)、軽快3例 (9%)、不変2例 (6%) であった。膿尿に対する効果は、正常化23例 (70%)、改善5例 (15%)、不変5例 (15%) であり、一方、細菌尿に対する効果は陰性化24例 (73%)、減少もしくは菌交代が8例 (24%)、不変が1例 (3%) であった。総合臨床効果は著効18例 (55%)、有効13例 (39%)、総合有効率は94%であった (Table 3)。

また主治医判定では著効23例、有効7例で有効率は91%であった (Table 9)。

細菌学的効果は33例から投与前に分離同定された33

Table 2. 投与方法および効果判定日

	初診日	1日目	2日目	3日目	4日目	効果判定日
BID 群	朝 夕	○※	○	○	○	
UID 群	夕	◎※	◎	◎		

※：帰宅直後服用、○：100 mg、◎：200 mg

株中31株 (94%) に菌消失を認めた (Table 10)。

2. U.I.D. 群 (1回 200 mg を 1日 1回投与)

U.I.D. 群28例中、UTI 薬効評価基準に合致したのは22例であった。排尿痛については消失20例 (91%)、軽快2例 (9%)、不変なしであった。膿尿に対する効果は、正常化14例 (64%)、改善6例 (28%)、不変2例 (9%) であり、一方、細菌尿に対する効果は陰性化14例 (64%)、減少もしくは菌交代が6例 (27%)、不変が2例 (9%) であった。総合臨床効果は著効9例 (41%)、有効12例 (55%)、総合有効率は96%であった (Table 4)。

また主治医判定では著効12例、有効6例で有効率は

82%であった (Table 9).

細菌学的効果は22例から投与前に分離同定された22株中19株 (86%) に菌消失を認めた (Table 10).

3. 起炎菌の感受性分布

検出された *E. coli* について, CFIX, CCL, AMPC, OFLX の4剤の MIC を測定し, その感受性分布を Fig. 2 に示した. MIC 80 値は CFIX 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり, OFLX 0.1 $\mu\text{g/ml}$ には1管劣ったものの, 優れた感受性が確認された. 一方, CCL, AMPC には高度耐性株 (MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上) がそれぞれ7%, 25%存在した.

4. 副作用

総解析対象症例71例中, U.I.D. 群に1例のみ口内炎がみられた. この症例は200 mg 1日1回投与を3日間投与後, 残尿感が残存するため継続投与したところ, 11日目に口内炎が出現した. このため他系統抗菌剤に変更したところ, 速やかに消失した.

考 察

cefixime (CFIX) は, 藤沢薬品工業(株)で開発され, 1987年に日本で上市された後, 米国, 韓国, フランス, カナダなど世界各国で広く使われている. また, 本剤は強い抗菌力に加えて, その血中濃度半減期が長いこと, 海外ではおもに1日1回で投与されている. また尿中の有効濃度持続時間も長いことから, 尿

Table 5. 排尿痛に対する効果

	1日2回 投与群	1日1回 投与群	合 計
消 失	28 (84.8%)	20 (90.9%)	47 (85.5%)
軽 快	3 (9.1%)	2 (9.1%)	6 (10.9%)
不 変	2 (6.1%)	0 (—)	2 (3.6%)
計	33	22	55

Table 6. 膿尿に対する効果

	1日2回 投与群	1日1回 投与群	合 計
正常化	23 (69.7%)	14 (63.6%)	37 (67.3%)
改 善	5 (15.2%)	6 (27.3%)	11 (20.0%)
不 変	5 (15.2%)	2 (9.1%)	7 (12.7%)
計	33	22	55

Table 7. 細菌尿に対する効果

	1日2回 投与群	1日1回 投与群	合 計
陰性化	24 (72.7%)	14 (63.6%)	38 (69.1%)
減 少	0 (—)	1 (4.5%)	1 (1.8%)
菌交代	8 (24.2%)	5 (22.8%)	13 (23.6%)
不 変	1 (3.0%)	2 (9.0%)	3 (5.5%)
計	33	22	55

Table 8. 総合臨床効果

	1日2回 投与群	1日1回 投与群	合 計
著 効	18 (54.5%)	9 (40.9%)	27 (49.1%)
有 効	13 (39.4%)	12 (54.5%)	25 (45.5%)
無 効	2 (6.1%)	1 (4.5%)	3 (5.5%)
計	33	22	55
総合有効率	31/33 (93.9%)	21/22 (95.5%)	52/55 (94.5%)

路感染症でも1日1回投与の有用性が評価され^{2,3)}, 服薬コンプライアンスの向上に役立っている.

また近年, 本邦においても急性単純性尿路感染症に対する合成抗菌剤の単回投与治療の有効性が態本らによって報告されている^{4,5)}. 今回, このような観点から, 急性単純性膀胱炎に対する本剤の1日1回投与 (U.I.D.) を本邦で承認されている1日2回投与 (B.I.D.) と比較する目的で UTI 薬効評価基準に準じて2群の有効性, 安全性の検討を実施した. B.I.D. 群33例と U.I.D. 群22例の患者背景は Table 1 の通りである.

まず総合有効率をみると, B.I.D. 群で94%, U.I.D. 群では95%であった. この成績は本剤新薬シンボジウム⁶⁾の総合有効率98%には若干劣るものの, 両群ともに十分満足のいく結果がえられた (Table 8).

つぎに, UTI 基準における効果判定のそれぞれの指標について2群間で比較してみると, 自覚症状 (排尿痛) に対する効果では消失だけの消失率は B.I.D. 群85%, U.I.D. 群91%であり, U.I.D. 群の方が率が高いものの両群とも十分な消失率を示した (Table 5).

つぎに膿尿に対する効果をみると, 正常化だけの正

常化率は B.I.D. 群70%, U.I.D. 群64%であり, ほぼ同等の値を示した (Table 6). 細菌尿に対する効果では陰性化だけの陰性化率は B.I.D. 群73%, U.I.D. 群64%で, B.I.D. 群の値が高かった (Table 7).

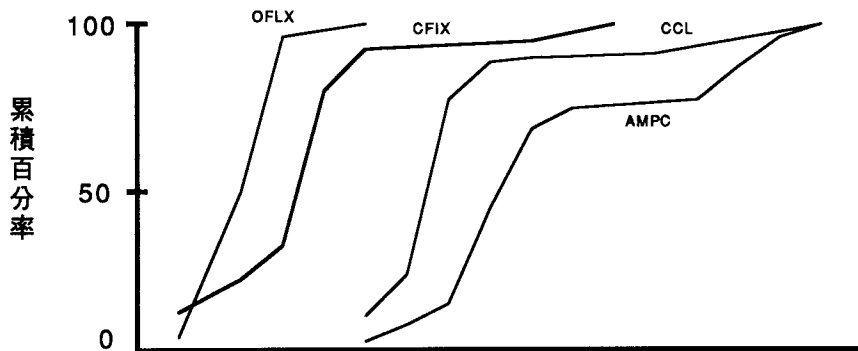
一方, 主治医による臨床効果判定では, 有効以上の有効率を両群で比較すると B.I.D. 群91%, U.I.D. 群82%であり, UTI 基準の成績とは逆に B.I.D. 群の方が高い値を示したが, 両群ともに十分満足のいく結果であった (Table 9).

Table 9. 主治医判定による効果

	1日2回 投与群	1日1回 投与群	合計
著効	23 (69.7%)	12 (54.5%)	35 (63.6%)
有効	7 (21.2%)	6 (27.3%)	13 (23.6%)
やや有効	2 (6.1%)	3 (13.6%)	5 (9.1%)
無効	1 (3.0%)	1 (4.5%)	2 (3.6%)
計	33	22	55
有効以上	30/33 (90.9%)	18/22 (81.8%)	48/55 (87.3%)

Table 10. 細菌学的効果

	1日2回投与群	1日1回投与群	計
	消失/株数	消失/株数	消失/株数
グラム陽性菌			
Staphylococcus, sp		1/1	1/1
E. coli	25/26 (96%)	14/17 (82%)	39/43 (91%)
グラム陰性菌			
K. pneumoniae	2/2		2/2
P. mirabilis	1/1	1/1	2/2
C. freundii		1/1	1/1
混合感染			
S. epidermidis + P. acidovorans	1/1		1/1
E. coli + c(-)staphylococcus	0/1		0/1
E. coli + A. lwoffii	1/1		1/1
E. coli + S. vobis	1/1		1/1
P. acidovorans + S. haemolyticus		1/1	1/1
S. aureus + E. faecalis		1/1	1/1
消失率	31/33 (94%)	19/22 (86%)	50/55 (91%)



MIC (μg/ml)	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400	株数
CFIX	8	6	14	21	7				2	2	1						61
CCL					7	7	30	7	1			1				3	56
AMPC					2	4	3	16	14	3			1	6	5	2	56
OFLX	3	34	19		2												58

Fig 2. E. coli の感受性分布 (10⁶ cells/ml)

最後に細菌学的効果の比較では Table 10 に示すごとく両群とも主要原因菌は E. coli であり, E. coli

に対する菌消失率は B.I.D. 群96%, U.I.D. 群82%で, B.I.D. 群の消失率が高かった. この成績が反映

されて、全体の菌消失率も B.I.D. 群94%、U.I.D. 群86%と B.I.D. 群の方が高かった。

また今回の検討で検出された *E. coli* について、CFIX, CCL, AMPC, OFLX の4剤の MIC を測定しその感受性分布を Fig. 2 に示した。MIC 80 値は CFIX 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で、OFLX には1管劣ったものの、優れた感受性が確認された。一方、CCL, AMPC には高度耐性株 (MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上) がそれぞれ7%、25%存在したこと (Fig. 2) から、急性単純性膀胱炎に対して十分な臨床効果が期待できないケースも考えられ、注意を要すると思われた。以上の結果から、CFIX の1日1回 200mg 投与 (U.I.D. 投与群) は1回 100mg 1日2回投与 (B.I.D. 投与群) と比較して細菌尿に対する効果、主治医による臨床効果判定、細菌学的効果で若干成績が劣ったものの、UTI 薬効評価基準の総合有効率では同等の効果があると思われた。また副作用は1例に軽度の口内炎がみられたのみで、安全性の面でも問題ないと思われた。

急性単純性膀胱炎に対する本剤の1日1回 200mg 投与は服薬コンプライアンスの向上の面からも臨床、有用な投与方法であると考えられた。

文 献

- 1) 島田 馨: Cefixime. *Jpn J Antibiot* **40**: 1537-1548, 1987
- 2) England JK, Bauernfeind A, Levenstein J, et al.: A multicentre randomised comparison of cefixime versus cotrimoxazole in uncomplicated urinary tract infections. *Proc Workshop 15th Int Congr Chemotherapy* 53-60, 1987
- 3) Iravani A, Richard GA, Johnson D, et al.: A double blind multicenter comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patients. *Am J Med* **85**: 17-23, 1988
- 4) 熊本悦朗: 尿路・性器感染症における twice a day および single dose 治療の意義について. *化学療法*の領域 **5**: 43-50, 1989
- 5) 熊本悦明: ニューキノロンと感染症尿路感染症および STD 治療における New quinolones の意義. *診断と治療* **74**: 1365-1375, 1986
- 6) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK027 横浜市, 1984

(Received on June 30, 1992)
(Accepted on July 25, 1992)

(迅速掲載)