

細菌性前立腺炎に対する cefclidin の臨床的検討

平塚市民病院泌尿器科 (部長: 鈴木恵三)

鈴木 恵三, 堀場 優樹

藤田学園保健衛生大学泌尿器科学教室 (主任: 名出頼男教授)

名出 頼男, 日比 秀夫

CLINICAL STUDY OF CEFCLIDIN ON BACTERIAL PROSTATITIS

Keizo Suzuki and Masaki Horiba

From the Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Yorio Naide and Hideo Hibi

From the Department of Urology, Fujita Gakuen University

Cefclidin (CFCL), a new injectable cephem antibiotic, was used in the treatment of bacterial prostatitis. Concentration in prostatic fluid (PF): One hour after the i.v. administration of 1 g of CFCL the concentration of PF was $0.84 \pm 0.72 \mu\text{g/ml}$ ($n=4$), the ratio of PF/serum being 2.24%. CFCL was administered at a dose of 1~2 g a day for 6.5 days on average. In acute bacterial prostatitis, the efficacy was evaluated as excellent or moderate in all 7 cases (100%), but in chronic cases, the effectiveness rate was as low as one out of 4 cases (25%). In safety profile, transient skin eruption was seen in one patient, but did not require further treatment. Besides this case, no side reactions or abnormal clinical values were encountered. In conclusion, CFCL was evaluated to be very useful in the treatment of acute bacterial prostatitis, caused by gram negative rods. (Acta Urol. Jpn. 38; 507-510, 1992)

Key words: Bacterial prostatitis, Penetration of antibiotics, Cefclidin, Parenteral cephem

緒 言

Cefclidin (以下 CFCL) はエーザイ株式会社で最近開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である。本剤の *in vitro* での特長は既存または既開発の同系剤と比べて、グラム陰性桿菌 (gram negative bacteria, GNB) に対して抗菌活性が強いことである¹⁾。特に *Pseudomonas aeruginosa* には抗菌活性が優れ、他剤に耐性の株にも有効ことが知られている²⁾。

われわれはこうした特長をもつ CFCL を細菌性前立腺炎の治療に用い、その有効性と安全性に対する評価を行った。

材 料 と 方 法

1. CFCL のヒト前立腺液 (human prostatic fluid, PF)^注 への移行濃度の検討

本剤 1 g を生理食塩水 1 ml に溶解して、4 名の慢性前立腺炎患者に約 60 分かけて静注投与 (i.v.) した。

1 時間後に前立腺マッサージにより PF を採取し、血清とともに濃度測定を行った³⁾。測定方法は *E. coli* EO1174 を検定菌とする bioassay 法で行った。

2. 前立腺炎患者の治療対象

尿路系に基礎疾患のない細菌性前立腺炎 (bacterial prostatitis, BP) と診断した 12 例を治療の対象とした。病型別では急性 8 例、慢性 4 例であった。急性はいずれも入院で、慢性症は外来でそれぞれ治療を行った。年齢は 35~79 歳までで平均 51.7 ± 12.4 歳であった。

1 日投与量は 0.5 g $\times$ 2 が 3 例、1 g $\times$ 1 が 3 例、1 g $\times$ 2 が 4 例、2 g $\times$ 1 が 2 例であった。投与方法はすべて 100~500 ml の輸液に CFCL を 0.5 g または 1 g を溶解し、点滴静注 (d.i.) した。投与期間は 3~10 日間であった。

細菌学的検査は前立腺圧出液 (expressed prostatic secretion, EPS)^注 のシードスワブ法⁴⁾による定量培養で、SRL に依頼して行った。この他に EPS 中の白血球の動向を鏡検で観察した。症状は頻尿、排尿痛、

発熱等 UTI 薬効評価基準 (追補)⁵⁾ に示されているもののうち、主要なものを1つとりあげて効果判定のパラメーターとした。効果判定は全例主治医判定で行った。

(注)本文では PF と EPS とを分けて述べているが、検体はいずれも同じ手法によってえられるヒト前立腺液の一部である。一般的に移行濃度を表現する時には、PF として述べられることが多い。これに対して EPS は細菌学、白血球等の検査を行う場合に用いられることが多い。これは特にはっきりと炎症を対象にしているからで、PF と区別した方が理解し易いからである。

成 績

1. PF への移行濃度

4 例の PF への移行は $0.26 \sim 2.07 \mu\text{g/ml}$ (平均 $0.84 \pm 0.72 \mu\text{g/ml}$) であった。血中濃度との比でみると 2.24% が PF へ移行している結果をえた (Table

1)。

2. 臨床成績 (Table 2)

急性症 8 例のうち 1 例 (症例 No. 7) では EPS から細菌を検出しなかった。他の 7 例のうち 5 例から E.coli 5 株 (うち 2 例が複数菌感染) が $10^4 \sim 10^7/\text{ml}$ 検出された。あとの 2 例は、GPC 3 種の複数菌 1 例と CNS による 1 例ずつの感染であった。治療後の除菌効果は、E. coli を検出した 5 例では E. co-

Table 1. Diffusion of CFCL into human prostatic fluid.
—1 g, iv, 1 hour—

Sample	Prostatic fluid ($\mu\text{g/ml}$)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	*PF/Serum (%)
1	2.07	37.5	5.52
2	0.41	38.7	1.07
3	0.26	41.0	0.63
4	0.63	36.1	1.74
Mean $\pm$ S.D.	0.84 ± 0.72	38.3 ± 1.80	2.24 ± 1.93

* Prostatic fluid

Table 2. Clinical efficacy of CFCL on acute bacterial prostatitis

No.	Case (Age)	Treatment			Symptoms	EPS			Bacteriological response	Clinical efficacy	Adverse reaction
		Dose (g $\times$ Day)	Route	Duration (days)		WBC	Bacteria (/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
1	T.T (35)	1 $\times$ 2	d.i.	7	+	##	E. coli 10^7 E. faecalis 10^7 E. faecalis 10^4	0.05 >100 100	decreased	good	(-)
2	M.K (43)	1 $\times$ 2	d.i.	6	+	##	Corynebacterium sp. 10^3 S. haemolyticus 10^3 P. magnus 10^3	25 12.5 12.5	eradicated	good	(-)
3	T.T (60)	1 $\times$ 2	d.i.	7	+	##	E.coli 10^7	0.1	eradicated	good	(-)
4	S.H. (56)	0.5 $\times$ 2	d.i.	4	+	##	E. coli* 10^4 E. faecium 10^4 YLO	—	replaced	excellent	(-)
5	M.K. (45)	0.5 $\times$ 2	d.i.	9	+	##	Micrococcus sp 10^6 E. coli 10^6 Corynebacterium sp. 10^3 Staphylococcus coagulase (-)	—	replaced	excellent	(-)
6	H.K. (61)	1 $\times$ 2	d.i.	5	+	ND	Staphylococcus coagulase (-) 10^3 —*	—	eradicated	good	(-)
7	N.N. (79)	0.5 $\times$ 2	d.i.	10	+	+	— E. faecium 10^2	0 >100	not evaluable	unknown	skin rash
8	K.U. (43)	1 $\times$ 1	d.i.	5	+	##	E. coli 10^6	0.1	eradicated	good	(-)
9	S.T. (47)	1 $\times$ 1	d.i.	7	+	##	E. faecalis 10^4 S. cohnii 10^4 P. acnes 10^4 S. sanguis 10^7 S. mitis 10^7 Neisseria sp. 10^7	100 12.5 12.5 1.56 0.2 1.56	replaced	fair	(-)
10	M.O. (67)	2 $\times$ 1	d.i.	6	+	##	Corynebacterium sp. 10^4 S. capitis 10^4	25 25	replaced	fair	(-)
11	S.H. (42)	1 $\times$ 1	d.i.	3	+	##	S. haemolyticus 10^3 Alkaligenes sp. 10^3 S. haemolyticus 10^3	12.5 12.5 12.5	unchanged	fair	(-)
12	T.M. (42)	2 $\times$ 1	d.i.	7	+	##	S. aureus 10^5	100	eradicated	good	(-)

ND : not done, * cultured by VB₃

Table 3. Clinical efficacy on prostatitis evaluated by doctor/UTI criteria

Diagnosis	Efficacy				Overall efficacy rate
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute prostatitis*	2	5			$\frac{7}{7}$ (100)
Chronic prostatitis*		1	3		$\frac{1}{4}$ (25) $\frac{8}{11}$ (72.7)
Acute prostatitis**		3		1	$\frac{3}{4}$ (75)

* Dr's evaluation, ** UTI evaluation proposed by the UTI committee

Table 4. Bacteriological response on EPS with prostatitis

Isolate		No.	Eradicated (%)	Persisted
Aerobic bacteria	GPC			
	<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	
	<i>S. haemolyticus</i>	2	1 (50)	1
	<i>S. cohnii</i>	1	1 (100)	
	CNS	1	1 (100)	
	<i>Micrococcus</i> sp.	1	1 (100)	
	<i>E. faecalis</i>	2	1 (50)	1
	GPR			
	<i>Corynebacterium</i> sp.	2	2 (100)	
	Subtotal	10	8 (80.0)	2
GNR				
	<i>E. coli</i>	5	5 (100)	
	<i>Alkaligenes</i> sp.	1	1 (100)	
	Subtotal	6	6 (100)	
Anaerobic bacteria				
	<i>P. acnes</i>	1	1 (100)	
	<i>P. magnus</i>	1	1 (100)	
	Subtotal	2	2 (100)	
Total		18	16 (88.9)	2

li はすべて除菌された。他の菌種では、*E. faecalis* の存続した1例と *E. faecium* と YLO, *Corynebacterium* sp. と CNS にそれぞれ菌交代を示したものが1例ずつ認められた。GPC による2例の感染では、いずれも治療後除菌された。症状については、8例中7例が正常化、1例が改善をみた。EPS 中の白血球では、正常化1例、改善2例、不変4例、不明1例であった (Table 2)。主治医の効果判定では著効2例、有効5例で有効率100%を示した。なお UTI 基準では評価可能症例は4例であり、その有効率は75%であった (Table 3)。

慢性症4例は GPC の単独菌感染2例と複数菌感染2例 (このうち1例は嫌気性菌を含むもの、他の1例は、GNR と GPC の複数菌感染の1例) であった (Table 2)。治療成績は、菌の消失1例、存続または菌交代3例であった。EPS 中の膿球には全例効果をみなかった。症状には3例が消失、1例が不変で

あった。主治医判定では有効1例、やや有効3例と判定され有効率50%であった (Table 3)。

細菌学的効果を総括してみると、GPC 8株中6株、75%が除菌された。GNR では6株中6株、100%が除菌された。なお2株の嫌気性菌 (*P. acnes*, *P. magnus*) が検出されたがいずれも除菌された (Table 4)。

安全性の検討のうち、臨床検査値の変動は全症例で「本剤によると思われる異常」以上のものを認めなかった。自覚的副作用では急性症の1例で皮疹を生じた。

考 察

CFCL の PF への移行は 1g, i.v. 後平均で $0.84 \pm 0.72 \mu\text{g/ml}$ で、血清比では $2.24 \pm 1.93\%$ であった。この値は既存の同系の注射用セフェム剤と比較すると平均的な値であると思われる⁴⁾。一般にセフェム系薬

剤は、水溶性のため前立腺を包む脂肪膜を透過して、組織内に移行する率は低いとされている^{4,6)}。本剤もこうしたセフェム剤に共通した薬剤動態をとるものと考えられた。移行濃度の絶対値でみると、急性前立腺炎の主たる起炎菌である *E. coli* には、本剤の MIC は $0.25 \mu\text{g/ml}$ と報告されており¹⁾、これを十分に上回る濃度を示していた。

今回の臨床成績をみると *in vitro* の抗菌活性をよく反映したものと思われ、急性症の *E. coli* 5株は、すべて除菌されていた。今回の治療例では、*E. coli* のうち3株の MIC 値を測定したが、1株が 0.05 、2株が $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。総合除菌効果をみると、GNR の6株すべてが除菌され、CFCL が特に、GNR に対して強い抗菌活性を示し、治療に十分な移行濃度がえられていることを裏付けられた成績であった。病型別では、急性症にはすべて有効以上で、100%の有効率をえた。こうした症例が、ほとんど GNR によることを考慮すると、本剤の *in vitro* の抗菌活性からみて妥当な成績であった。一方、GPC についてみると、2例が本剤の抗菌活性が GNR に比べると低い GPC によるものが含まれていた。本来こうした細菌が、起炎菌として認定できるかどうかははまだ異論が多いところである。今回の治療では、いずれも除菌されて、臨床的にも有効であった。BP は組織内感染であり、膀胱炎のような管腔内感染とは異なっており、sub MIC でもかなり除菌効果が期待できることがある。こうした症例の中にもこれに該当するものがあるかも知れない。

膿球に対する効果はあまり優れたものでなく、評価した7例中3例だけが正常化または改善した。このことは、BP が急性期の離脱後、さらに長期にわたる治療を要する疾患であることを意味しており、一般的に BP に共通の現象である。

慢性症には、4例に対して治療を試みた。本剤は注射剤であり、かつ対象が GPC 中心の炎症と考えられるので必ずしも適当な治療とはいえなかった。これらの菌株には CFCL に対して MIC が比較的高い菌種の GPC が多く、これを反映して除菌効果も急性症ほどでなかった。本来こうした慢性症にはニューキノロン剤を主とする経口抗菌剤を第1選択とした治療が適当であると思われる⁴⁾。本剤のような注射剤は慢性症の急性増悪、特に GNR が関与した症例に用いられるべきであると考えられた。

なお最近では慢性症では、*Chlamydia trachoma-*

tis による前立腺炎もかなり多く報告されており、こうした例には本剤は適当ではない。今回の検討では血清中に抗 *C. trachomatis* 抗体価の上昇を認めた例はなかった。

安全性については1例に一過性の発疹を認めたのみで、治療終了後14日以内に正常に復した。その他全例で臨床検査値に異常なく、総体的に安全性に問題はないと思われた。

結 語

CFCL の PF への濃度移行を測定し、臨床的には細菌性前立腺炎の治療に用いて以下の成績をえた。

1. PF への濃度移行は、1g, i.v. 後1時間で平均 $0.84 \pm 0.72 \mu\text{g/ml}$ で対血清比は2.24%であった。
2. 細菌性前立腺炎に対して CFCL を1日1g ~2g を平均6.5日投与した。急性には7例中7例が有効以上で100%の有効率を、慢性には4例中1例で25%の有効率をえた。
3. 副作用では1例に一過期の発疹を認めた。臨検値の異常は、全例に認めなかった。
4. CFCL は細菌性前立腺炎のうち、GNR による急性症には有用性の高い注射用セフェム剤であると評価できた。

文 献

- 1) Naoaki W, Katsu K, Moritama M, et al.: In vitro evaluation of E1040, a new cephalosporin with potent antipseudomonal activity. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 693-701, 1988
- 2) Neu HC, Chin N and Novelli A. In vitro activity of E1040, a novel Cephalosporin with potent activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1666-1675, 1988
- 3) 鈴木恵三: 各種感染症における起炎菌、前立腺炎、化学療法領域 6: 104-111, 1990
- 4) 前立腺炎シンポジウム組織委員会編: 前立腺炎診療マニュアル, 83-97, 1990, 1金原出版
- 5) UTI 研究会(代表: 大越正秋): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準補遺. *Chemotherapy* 28: 1351-1358, 1980
- 6) Stamey TA: *Urinary Infections*, 161-212, Williams & Wilkins Co, 1972

(Received on November 13, 1991)

(Accepted on November 22, 1991)

(迅速掲載)