

尿路感染症に対する Cefodizime(THR-221)の基礎的・臨床的検討

高木良雄・熊本悦明・広瀬崇興
大村清隆・田仲紀明・西島紀子
札幌医科大学泌尿器科学教室
(主任:熊本悦明教授)

江夏朝松

苫小牧王子総合病院泌尿器科

新しいセフェム系抗生物質である Cefodizime(THR-221)について基礎的、臨床的検討を行った。

1. 抗菌力:教室保存の臨床分離グラム陰性桿菌6菌種(各50株)に対する THR-221, LMOX, CMZ, PIPC, OFLX, DKB 6 薬剤の MIC を MIC 2000 システムを用いて測定した(10^5 cfu/ml 接種菌量)。THR-221 の MIC は *E. coli* に対して全株が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下, *K. pneumoniae* に対しても全株が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下, また *P. mirabilis* に対しても全株に対して $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し, この3菌種においては全株に対して THR-221 は強い抗菌力を示した。Indole(+) *Proteus* spp. に対しても, THR-221 の MIC は50株中48株(96%)が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 未満であった。*S. marcescens* に対する MIC 分布は $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の株が50株中21株(42%)で, LMOX の50株中29株(58%)よりは低い MIC 分布を示した。一方, *P. aeruginosa* に対しては全株 $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。

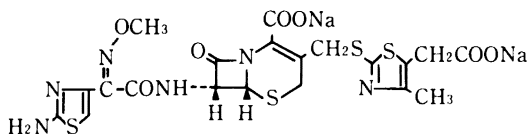
2. 臨床的検討: THR-221 を複雑性尿路感染症18例に投与し, 臨床効果および副作用の検討を行った。投与量は1回1gを1日2回, 5日間あるいは10日間投与した。18例中 UTI 薬効評価基準により臨床効果判定可能であったものは11例で, 他の7例は主治医判定および副作用のみ検討した。投与5日目の UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は, 著効2例, 有効2例, 無効7例で総合有効率は36%であった。留置カテーテルの有無との関係では, カテーテル留置例(7例)では29%, カテーテル非留置例(4例)では50%と, カテーテル非留置例でより高い有効率が得られた。投与10日目で臨床効果判定できた9例では, 総合有効率は44%であった。細菌学的効果では, 菌消失率は5日目で52.9%であった。

なお, 自覚的副作用は全例に認められず, 臨床検査値の異常は1例(5.6%)に GOT, GPT の軽度上昇が認められたが, 投与終了後9日目で正常化した。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社(西独), ルセル社(仏)で合成, 開発された新しいセフェム系抗生物質である。THR-221の構造式は Fig. 1 に示す。本剤は各種細菌が産生する β -lactamase に対してきわめて安定であり, 好気性, 嫌気性のグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムを有する¹⁾。また, 各種の実験で生体防御能の増強作用も示唆されている²⁾。

今回, 我々は本剤に対する基礎的, 臨床的検討を行ったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



1. 対象および方法

1. 抗菌力

尿路感染症患者より分離した教室保存株のうち *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole(+) *Proteus* spp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 各々50株ずつについて MIC 2000 システムを用い, 10^5 cfu/ml の接種菌量で THR-221 の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。また THR-221 の比較薬剤として, Latamoxef(LMOX), Cefmetazole(CMZ), Piperacillin(PIPC), Ofloxacin(OFLX)および Dibekacin(DKB)の MIC も測定した。

2. 臨床的検討

昭和60年12月から昭和61年8月までの期間に札幌医科大学泌尿器科および苫小牧王子総合病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症を有する18例に THR-221 を投与し, 治療成績を検討した。性別は全例男性で, 年齢は48

~89歳であった。投与量および投与方法は、THR-221を1回1g1日2回朝夕5日間または10日間、静脈注射あるいは点滴静注にて投与した。臨床効果判定はUTI薬効評価基準第3版²⁾に従って投与5日目に行い、また投与10日目にも同基準を準用して治療効果を検討した。投与5日目にUTI薬効評価基準により治療効果を判定できた症例は、本剤を投与した18例中11例であった。

副作用については自覚症状の所見のほか、投与前後に一般臨床検査を施行し、投与前後における臨床検査値の変動を検討した。

II. 成 績

1. 抗菌力

1) *E. coli* (Fig. 2)

THR-221の*E. coli*に対するMICは0.10 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認め、全株0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。MIC₅₀は0.10 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₈₀は0.20 $\mu\text{g/ml}$ で、OFLXより抗菌力はやや劣るもののLMOXと同程度の抗菌力で、CMZ、PIPC、DKBよりも優れた抗菌力を示した。

2) *K. pneumoniae* (Fig. 3)

THR-221の*K. pneumoniae*に対するMICは0.10 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。MIC₅₀は0.10 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₈₀は0.20 $\mu\text{g/ml}$ で、抗菌力はOFLXよりやや劣るものの、その他の抗菌剤よりも優れた抗菌力を示した。

3) *P. mirabilis* (Fig. 4)

THR-221の*P. mirabilis*に対するMICは50株全株が0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示し、比較薬剤と比べて明らかに優れた抗菌力を示した。

4) Indole(+) *Proteus* spp. (Fig. 5)

THR-221のIndole(+) *Proteus* spp.に対するMICは0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下にピークを示したが比較的幅広く分布し、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを有する株は2株であった。累積百分率ではOFLX、LMOXと同程度で、CMZ、PIPC、DKBより優れた抗菌力を示した。

5) *S. marcescens* (Fig. 6)

THR-221の*S. marcescens*に対するMICは3.13 $\mu\text{g/ml}$ と100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にピークを有する二峰性の分布を示した。MIC₅₀は12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、OFLXより劣るもののその他の抗菌剤より優れていた。MIC₈₀は100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し、OFLX、LMOX、DKBより劣っていた。

6) *P. aeruginosa* (Fig. 7)

THR-221の*P. aeruginosa*に対するMICは全株が25 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、DKB、OFLX、PIPC、LMOXより明らかに抗菌力は劣っていた。

2. 臨床的検討

慢性複雑性尿路感染症例についての詳細をTable 1

に示した。全例1回1gを1日2回静注あるいは点滴静注にて投与したが、11例で5日目の、また9例で10日目の総合臨床効果を検討することができた。

Table 2は5日目に判定のできた11例の総合臨床効果であるが、著効2例、有効2例、無効7例で総合有効率は36%であった。

Table 3は10日間の長期投与症例9例の総合臨床効果である。著効2例、有効2例、無効5例で総合有効率は44%であった。その同症例における5日目の総合臨床効果を右下に示したが、総合有効率は33%で10日間投与のほうがやや有効率が上昇していた。

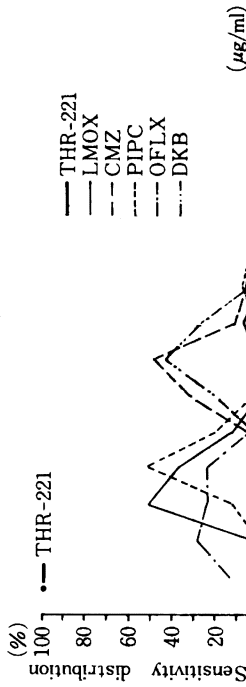
Table 4はUTI病態群別にみた5日目の総合臨床効果である。G-1群に対しては3例中著効1例、無効2例で総合有効率は33%、G-2群は1例であったがその1例は著効(総合有効率100%)、G-3群では2例中有効1例、無効1例で総合有効率50%、G-5群では4例中有効1例、無効3例で総合有効率は25%、G-6群は1例であったがこの症例は無効であった。したがって、単独菌感染症全体では6例中著効2例、有効1例、無効3例で総合有効率は50%であるのに対し、複数菌感染症では有効1例、無効4例で総合有効率20%と低値を示した。また、カテーテル留置の有無による総合有効率の違いを下段に示したが、カテーテル非留置例では著効1例、有効1例、無効2例で総合有効率50%なのに対し、カテーテル留置例では著効1例、有効1例、無効5例で総合有効率は29%と低値を示した。

また、主治医判定について検討できた18例については著効2例、有効6例、やや有効6例、無効4例で有効以上の有効率は44.4%であった。

Table 5は病態群別による10日間の長期投与後の判定である。G-1群に対しては3例中有効1例、無効2例で総合有効率は33%であった。また、G-2群では1例でその1例は著効であった。G-3群では2例中有効1例、無効1例で総合有効率は50%であった。G-5群では2例中著効1例、無効1例で総合有効率は50%であった。G-6群は1例であったがその1例は無効であった。したがって、10日間投与において単独菌感染症では6例中著効1例、有効2例、無効3例で総合有効率は50%、複数菌感染症では3例中著効1例、無効2例で総合有効率は33%であった。また、カテーテル非留置例では4例中著効1例、有効1例、無効2例で総合有効率は50%、カテーテル留置例では5例中著効1例、有効1例、無効3例で総合有効率は40%であり、5日間投与の結果と同様に、カテーテル留置例で総合有効率は低値を示した。

Table 6は複雑性尿路感染症症例から起炎菌として分離された9菌種17株に対する細菌学的効果である。起炎

Fig. 4 Sensitivity distribution of isolates of *P. mirabilis*
Inoculum size: 10⁵ cfu/ml by MIC2000 system



| Drug | MIC | ≤0.025 | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Total |
|---------|-----|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| THR-221 | | 50 | | | | | | | | | | | | | | 50 |
| LMOX | | 1 | 25 | 18 | 6 | | | | | | | | | | | 50 |
| CMZ | | | 1 | 2 | 15 | 24 | 5 | 2 | 1 | | | | | | | 50 |
| PIPC | | 6 | 26 | 10 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | | | | | | | 50 |
| OFLX | | 7 | 14 | 12 | 2 | 2 | 3 | | | | | | | | | 50 |
| DKB | | 2 | 1 | 10 | 21 | 12 | 2 | 2 | | | | | | | | 50 |

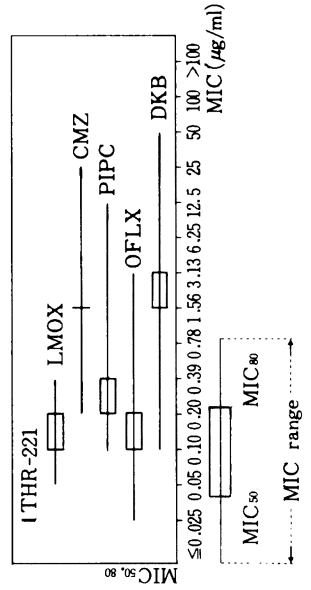


Fig. 5 Sensitivity distribution of isolates of Indole (+) *Proteus* spp.
Inoculum size: 10⁵ cfu/ml by MIC2000 system



| Drug | MIC | ≤0.025 | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | Total |
|---------|-----|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------|
| THR-221 | | 24 | 3 | 3 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 50 |
| LMOX | | 4 | 16 | 14 | 12 | 1 | 2 | | | | | | | | | 50 |
| CMZ | | | 3 | 7 | 13 | 9 | 12 | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | | 50 |
| PIPC | | 3 | 4 | 4 | 11 | 4 | 3 | 1 | 8 | 4 | 4 | 1 | | | | 50 |
| OFLX | | 8 | 16 | 8 | 10 | 1 | 3 | 3 | 1 | | | | | | | 50 |
| DKB | | 3 | 4 | 6 | 14 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 | | | | | 50 |

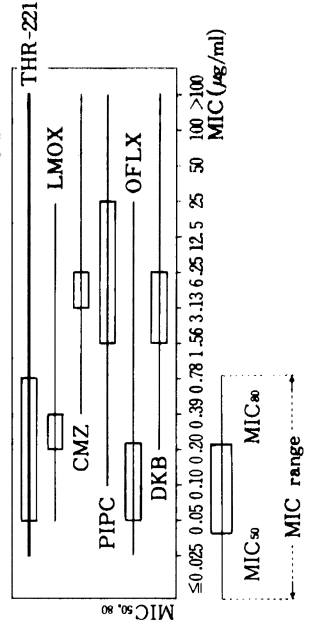


Fig. 6 Sensitivity distribution of isolates of *S. marcescens*
Inoculum size: 10^5 cfu/ml by MIC2000 system

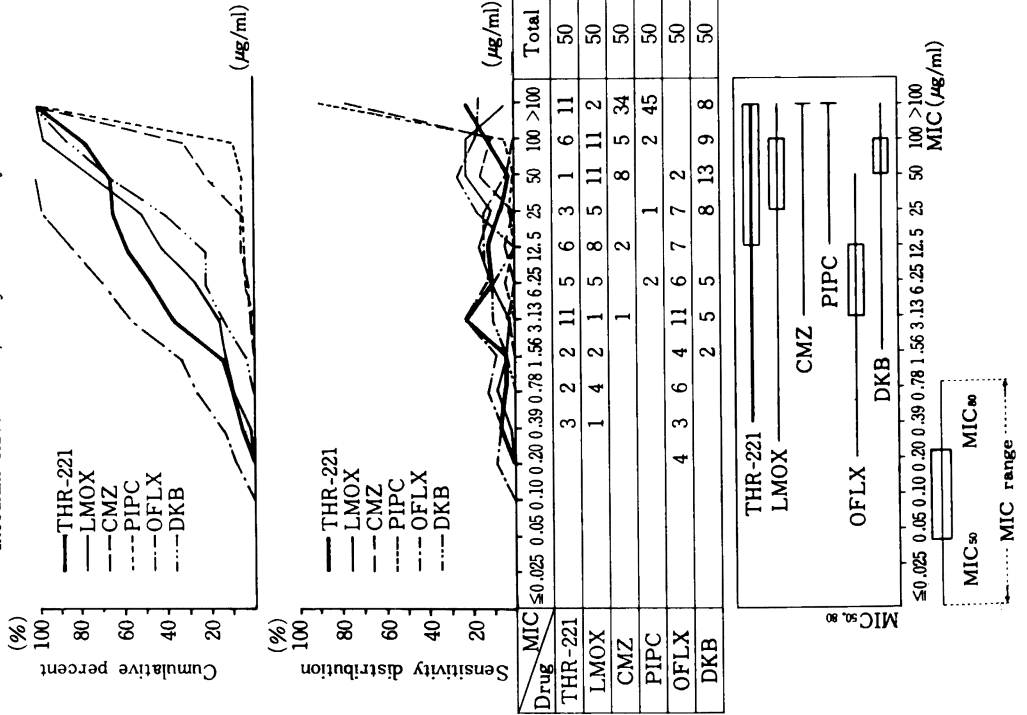


Fig. 7 Sensitivity distribution of isolates of *P. aeruginosa*
Inoculum size: 10^5 cfu/ml by MIC2000 system

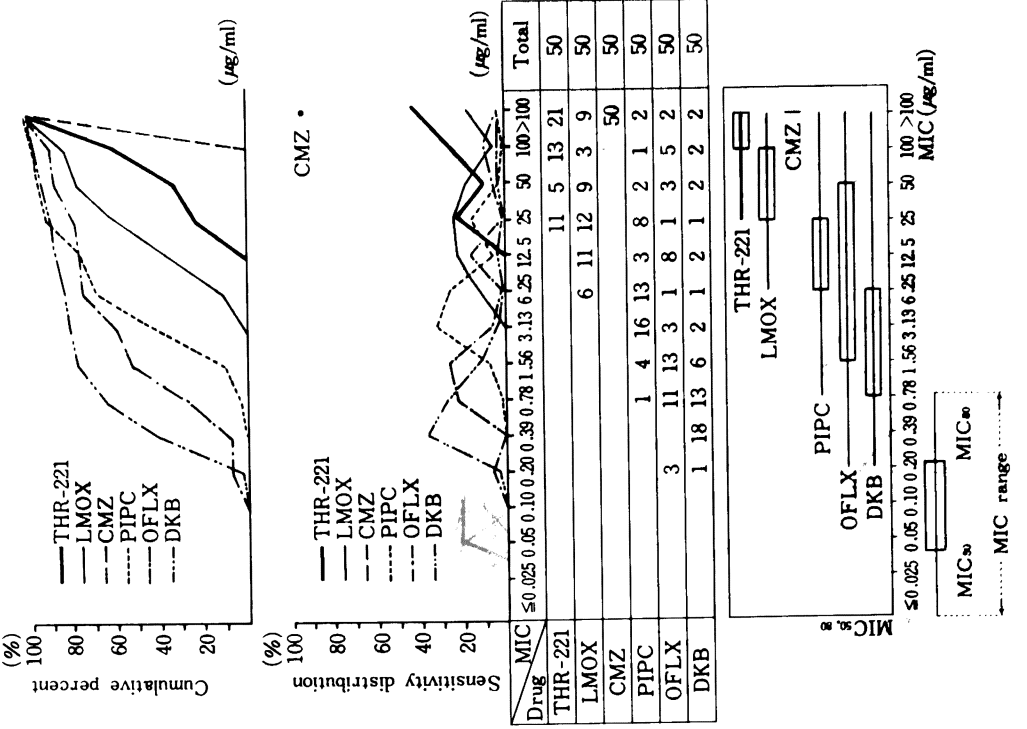


Table 1-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with THR-221

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis | Catheter (Route) | U.T.I. group | Treatment | | | Symptoms* | Pyuria* | Bacteriuria* | | | | Evaluation** | | Side-effects |
|----------|-----|-----|---------------------|------------------|--------------|----------------|-------|------|-----------|---------|-----------------|-------|------|-----------------|-----------------|--------|--------------|
| | | | | | | Dose (gXt/day) | Route | Days | | | Species | Count | MIC | 10 ⁶ | 10 ⁶ | U.T.I. | |
| 1 | 70 | M | Chr. cystitis | + | G-1 | | | 10 | - | - | 10 ⁵ | >100 | 100 | Excellent | Excellent | (-) | |
| | | | Prostatic cancer | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 77 | M | Chr. cystitis | + | G-1 | | i.v. | 10 | - | - | 10 ⁴ | | | Poor | Fair | (-) | |
| | | | BPH | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 82 | M | Chr. cystitis | + | G-1 | | d.i. | 10 | - | ± | 10 ⁷ | >100 | 100 | Poor | Fair | (-) | |
| | | | BPH | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 74 | M | Chr. cystitis | - | G-2 | | d.i. | 10 | - | - | 10 ⁶ | 100 | 100 | Excellent | Excellent | (-) | |
| | | | Post TUR-P | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 48 | M | Chr. pyelonephritis | - | G-3 | | d.i. | 10 | + | + | 10 ⁴ | 1.56 | 0.78 | Moderate | Good | (-) | |
| | | | Neurogenic bladder | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 70 | M | Chr. pyelonephritis | - | G-3 | | d.i. | 10 | - | + | 10 ⁷ | 100 | 25 | Poor | Poor | (-) | |
| | | | BPH | | | | | | | | | | | | | | |

* Before 5 days' treatment / 10 days' treatment
 ** UTI: Criteria proposed by the UTI Committee (5 days' treatment) / 10 days' treatment
 Dr. : Doctor's evaluation

Table 1-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with THR-221

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis Underlying disease | Catheter (Route) | U.T.I. group | Treatment | | Symptoms* | Pyuria* | Bacteriuria* | | | Evaluation** | | Side-effects | |
|----------|-----|-----|---------------------------------|---------------------|-----------------|---------------------|---------------|-----------|---------|-----------------|---|---------------------|--------------------|----------|--------------|-----|
| | | | | | | Dose (g × t/day) | Route Days | | | Count | Species | MIC | U.T.I. | Dr. | | |
| 7 | 78 | M | Chr. cystitis | + | G-5 | 1 × 2 | i.v. | 5 | ± | 10 ⁷ | E. faecalis X. maltophilia | 100 >100 | 3.13 >100 | Moderate | Good | (—) |
| | | | BPH | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 88 | M | Chr. cystitis | + | G-5 | 1 × 2 | d.i. | 10 | + | 10 ⁷ | E. faecalis E. cloacae P. aeruginosa | 100 1.56 >100 | 50 3.13 >100 | Poor | Good | (—) |
| | | | Prostatic cancer | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 70 | M | Chr. cystitis | + | G-5 | 1 × 2 | i.v. | 10 | - | 10 ⁶ | S. marcescens E. faecalis | >100 50 | 50 3.13 | Poor | Fair | (—) |
| | | | Prostatic cancer | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 82 | M | Chr. cystitis | + | G-5 | 1 × 2 | i.v. | 5 | ± | 10 ⁵ | S. marcescens E. faecalis C. tropicalis | >100 50 >400 | 50 6.25 >400 | Poor | Poor | (—) |
| | | | BPH | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | 89 | M | Chr. cystitis | - | G-6 | 1 × 2 | d.i. | 10 | # | 10 ⁴ | E. faecalis P. aeruginosa | 50 >100 | 3.13 >100 | Poor | Poor | (—) |
| | | | Post TUR-P | | | | | | | | | | | | | |

* Before
5 days' treatment
10 days' treatment

** U.T.I. : Criteria proposed by the UTI Committee (5 days' treatment / 10 days' treatment)
Dr. : Doctor's evaluation

Table 1-3 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with THR-221

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis | Catheter (Route) | U.T.I. group | Treatment | | Symptoms* | Pyuria* | Bacteriuria* | | | Evaluation** | | Side-effects |
|----------|-----|-----|--------------------------|------------------|--------------|------------------|-------|-----------|---------|------------------|--------------|-----------------|--------------|--------|------------------------------------|
| | | | | | | Dose (g X t/day) | Route | | | Days | Count | Species | MIC | U.T.I. | |
| 12 | 76 | M | Chr. cystitis | + (Urethra) | | 1 X 2 | i.v. | - | ± | 10 ⁷ | >400 1.56 | 10 ⁶ | - | Good | (-) |
| | | | Underlying disease | | | | | | | | | | | | |
| 13 | 79 | M | Chr. cystitis | + (Urethra) | | 1 X 2 | i.v. | - | # | 10 ⁷ | >400 | >400 | - | Good | (-) |
| | | | BPH | | | | | | | | | | | | |
| 14 | 80 | M | Chr. cystitis | + (Urethra) | | 1 X 2 | i.v. | - | - | >10 ⁷ | >400 | 25 | - | Good | GOT 28-77-19 GPT 39-88-33 |
| | | | Urethrocutaneous fistula | | | | | | | | | | | | |
| 15 | 78 | M | Chr. cystitis | + (Urethra) | | 1 X 2 | i.v. | - | ± | 10 ³ | 12.5 | 12.5 | - | Fair | (-) |
| | | | BPH | | | | | | | | | | | | |
| 16 | 74 | M | Chr. cystitis | + (Urethra) | | 1 X 2 | i.v. | - | ± | 10 ³ | 6.25 | 6.25 | - | Fair | (-) |
| | | | BPH | | | | | | | | | | | | |
| 17 | 76 | M | Chr. cystitis | + (Urethra) | | 1 X 2 | i.v. | - | ± | 10 ⁶ | >100 | 50 | - | Fair | (-) |
| | | | BPH | | | | | | | | | | | | |
| 18 | 62 | M | Chr. cystitis | + (Cystostomy) | | 1 X 2 | i.v. | - | # | 10 ⁴ | 50 | >400 | - | Poor | (-) |
| | | | Urethral stricture | | | | | | | | | | | | |

* Before
 $\frac{5 \text{ days' treatment}}{10 \text{ days' treatment}}$
 ** UTI: Criteria proposed by the UTI Committee $\left(\frac{5 \text{ days' treatment}}{10 \text{ days' treatment}} \right)$
 Dr.: Doctor's evaluation

菌種では *S. marcescens* と *E. faecalis* が 4 株と最も多く、次に *P. aeruginosa* の 3 株, *E. coli*, *E. cloacae*, *X. maltophilia*, *A. calcoaceticus*, *E. faecium*, *S. epidermidis* がそれぞれ 1 株であった。それらの菌消失率は 52.9% であった。一方、5 日間投与後の出現菌は *E. faecalis* 2 株, *S. marcescens* 1 株, *X. maltophilia* 1 株, *E. faecium* 1 株, *S. epidermidis* 1 株, *P. putida* 1 株, *C. tropicalis* 1 株, Y.L.O. 1 株の計 9 株であった。なお、投与後も残存菌あるいは交代菌を有する症例は 11 例中 8 例 (72.7%) であった。

Table 7 は起炎菌に対する MIC と菌消失率との関連性を示したものである。グラム陰性桿菌では MIC が 0.78 から >100 $\mu\text{g/ml}$ まで広く分布し、菌消失率は 11 株中 7 株 63.6% であった。グラム陽性球菌では菌消失率は 6 株中 2 株 (33.3%) であった。

3. 副作用

本剤投与による副作用を検討できた 18 例中、本剤によると思われる自他覚的症候は全例に認められなかった。

次に、各種臨床検査に対する影響を Fig. 8, 9 に示

Table 2 Overall clinical efficacy of THR-221 in complicated U.T.I.

1g x 2/day, 5 days' treatment

| Pyuria \ Bacteriuria | Cleared | Decreased | Unchanged | Efficacy on bacteriuria |
|----------------------|---------|-----------|-------------------------------------|-------------------------|
| Eliminated | 2 | | 1 | 3 (27%) |
| Decreased | | | | |
| Replaced | 1 | | | 1 (9%) |
| Unchanged | 2 | 2 | 3 | 7 (64%) |
| Efficacy on pyuria | 5 (45%) | 2 (18%) | 4 (36%) | Case total 11 |
| Excellent | 2 (18%) | | Overall efficacy rate 4/11 (36%) | |
| Moderate | 2 (18%) | | | |
| Poor | 7 (64%) | | | |

Table 3 Overall clinical efficacy of THR-221 in complicated U.T.I.

1g x 2/day, 10 days' treatment

| Pyuria \ Bacteriuria | Cleared | Decreased | Unchanged | Efficacy on bacteriuria | | |
|----------------------|---------|-----------|------------------------------------|-------------------------|-----------|------------------------------------|
| Eliminated | 2 | | | 2 (22%) | | |
| Decreased | | | | (%) | | |
| Replaced | 2 | | | 2 (22%) | | |
| Unchanged | 1 | 2 | 2 | 5 (56%) | | |
| Efficacy on pyuria | 5 (56%) | 2 (22%) | 2 (22%) | Case total 9 | | |
| Excellent | 2 (22%) | | Overall efficacy rate 4/9 (44%) | Excellent | 2/9 (22%) | Overall efficacy rate 3/9 (33%) |
| Moderate | 2 (22%) | | | Moderate | 1/9 (11%) | |
| Poor | 5 (56%) | | | Poor | 6/9 (67%) | |

5 days' results of the same cases

Table 4 Overall clinical efficacy of THR-221 classified by type of infection

1g × 2/day, 5 days' treatment

| Group | | No. of cases (Percent of total) | Excellent | Moderate | Poor | Overall efficacy rate (%) |
|------------------------|-----------|------------------------------------|-----------|----------|------|------------------------------|
| Single infection | G-1 | 3 (27) | 1 | | 2 | 33 |
| | G-2 | 1 (9) | 1 | | | 100 |
| | G-3 | 2 (18) | | 1 | 1 | 50 |
| | G-4 | | | | | |
| | Sub total | 6 (55) | 2 | 1 | 3 | 50 |
| Mixed infection | G-5 | 4 (36) | | 1 | 3 | 25 |
| | G-6 | 1 (9) | | | 1 | 0 |
| | Sub total | 5 (45) | | 1 | 4 | 20 |
| Total | | 11 (100) | 2 | 2 | 7 | 36 |
| No indwelling catheter | | 4 (36) | 1 | 1 | 2 | 50 |
| Indwelling catheter | | 7 (64) | 1 | 1 | 5 | 29 |

Table 5 Overall clinical efficacy of THR-221 classified by type of infection

1g × 2/day, 10 days' treatment

| Group | | No. of cases (Percent of total) | Excellent | Moderate | Poor | Overall efficacy rate (%) |
|------------------------|-----------|------------------------------------|-----------|----------|------|------------------------------|
| Single infection | G-1 | 3 (33) | | 1 | 2 | 33 |
| | G-2 | 1 (11) | 1 | | | 100 |
| | G-3 | 2 (22) | | 1 | 1 | 50 |
| | G-4 | | | | | |
| | Sub total | 6 (67) | 1 | 2 | 3 | 50 |
| Mixed infection | G-5 | 2 (22) | 1 | | 1 | 50 |
| | G-6 | 1 (11) | | | 1 | 0 |
| | Sub total | 3 (33) | 1 | | 2 | 33 |
| Total | | 9 (100) | 2 | 2 | 5 | 44 |
| No indwelling catheter | | 4 (44) | 1 | 1 | 2 | 50 |
| Indwelling catheter | | 5 (56) | 1 | 1 | 3 | 40 |

Table 6 Bacteriological response to THR-221 in complicated U.T.I.

1g × 2/day, 5 days' treatment (11 cases)

| Isolate | No. of strains | Eradicated (%) | Persisted (%) | Strain appearing after treatment |
|-------------------------|----------------|----------------|---------------|----------------------------------|
| <i>S. marcescens</i> | 4 | 2 (50) | 2 (50) | 1 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 3 | 2 (67) | 1 (33) | |
| <i>E. coli</i> | 1 | 1 (100) | | |
| <i>E. cloacae</i> | 1 | 1 (100) | | |
| <i>X. maltophilia</i> | 1 | 1 (100) | | 1 |
| <i>A. calcoaceticus</i> | 1 | | 1 (100) | |
| <i>E. faecalis</i> | 4 | 1 (25) | 3 (75) | 2 |
| <i>E. faecium</i> | 1 | 1 (100) | | 1 |
| <i>S. epidermidis</i> | 1 | | 1 (100) | 1 |
| <i>P. putida</i> | | | | 1 |
| <i>C. tropicalis</i> | | | | 1 |
| Y.L.O. | | | | 1 |
| Total | 17 | 9 (52.9) | 8 (47.1) | 9 |
| | | | 63.6% (7/11) | 36.4% (4/11) |

Percentage of cases still infected after treatment

72.7% (8/11 cases)

Table 7 Bacteriological response to THR-221 in complicated U.T.I.

| Isolate | MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size : 10^6 cells/ml) | | | | | | | | | | Not done | Total (%) |
|-------------------------|--|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|--------|----------|-----------|
| | ≤ 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | | |
| <i>S. marcescens</i> | | | | | | | | 0/1 | 2/3 | | | 2/4 (50) |
| <i>P. aeruginosa</i> | | | | | | | 0/1 | | | 2/2 | | 2/3 (67) |
| <i>E. coli</i> | | 1/1 | | | | | | | | | | 1/1 (100) |
| <i>E. cloacae</i> | | | 1/1 | | | | | | | | | 1/1 (100) |
| <i>X. maltophilia</i> | | | | | | | | | | 1/1 | | 1/1 (100) |
| <i>A. calcoaceticus</i> | | | | | | | | 0/1 | | | | 0/1 (0) |
| <i>E. faecalis</i> | | | | 1/3 | | | | 0/1 | | | | 1/4 (25) |
| <i>E. faecium</i> | | | | | | | | | | 1/1 | | 1/1 (100) |
| <i>S. epidermidis</i> | | | | | | | | | | | 0/1 | |
| Total | | 1/1 | 1/1 | 1/3 | | | 0/1 | 0/3 | 2/3 | 4/4 | | 9/16 (56) |

す。末梢血液検査(赤血球, Ht, Hb, 白血球, 血小板)では本剤によると思われる異常は認められなかった。肝機能検査(GOT, GPT, Al-P, 総 Bilirubin)においては, 1例で GOT が28から77, GPT が39から88へ上昇し, 本剤投与による因果関係が疑われた。なお, 本剤投与終了後9日目には GOT 19, GPT 33と正常化した。

また他の1例で GPT が33から69へ上昇したが, この症例は投与前より慢性肝炎を合併しており, 慢性肝炎による変動と思われ本剤との因果関係はないと考えられた。腎機能検査(BUN, S-Creatinine)においては, 1例で

BUN 値が18から23に上昇したが, これは基礎疾患によるもので本剤との因果関係はないと考えられた。

Ⅲ. 考 案

近年, cephem 系抗生剤は抗菌スペクトラムの広さと安全性に優れていることより, 広く臨床に使用されている。本剤は cephalosporinase 型の一部を除き, ほとんどの β -lactamase に安定であり, また, 既存の第三世代抗生物質と同等の抗菌力が認められると報告されている¹⁾。さらに, 本剤は生体防御能の増強作用が示唆されてい

Fig. 8 Influence of THR-221 on clinical laboratory examination

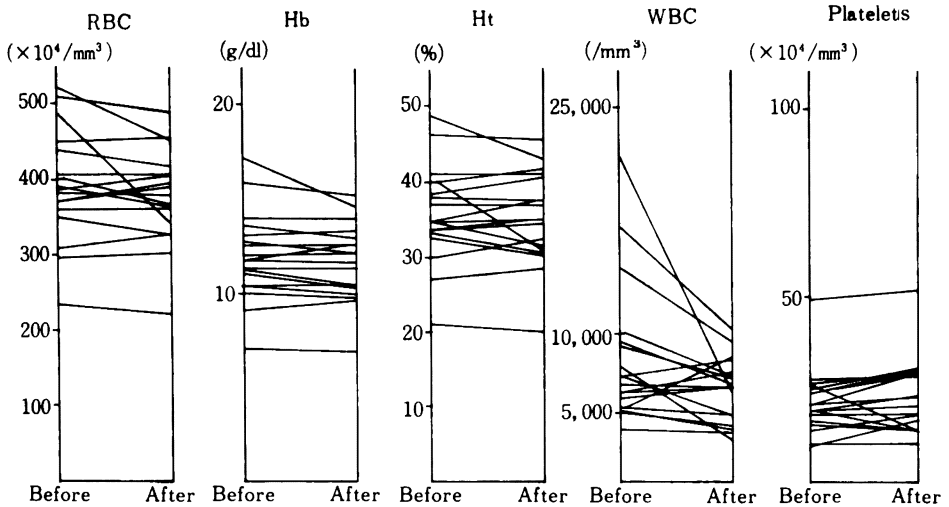
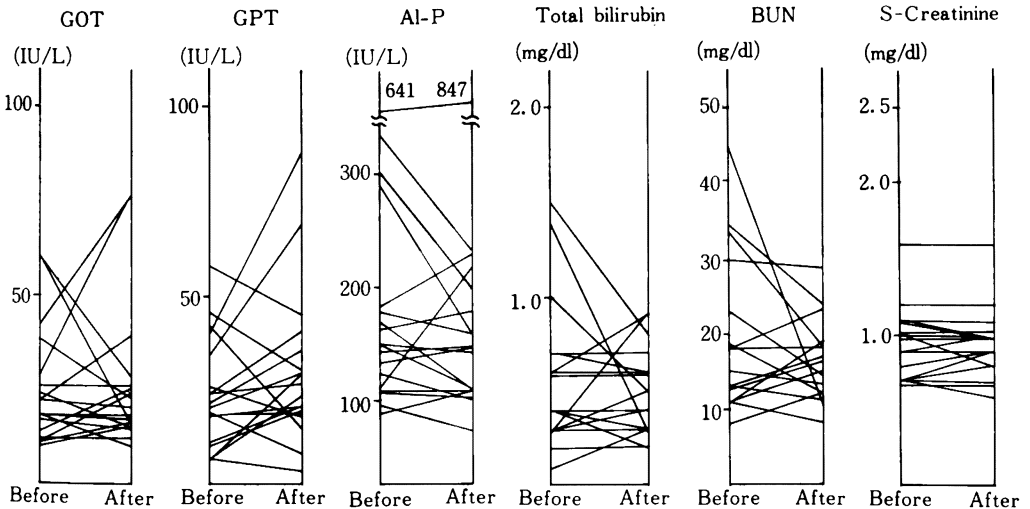


Fig. 9 Influence of THR-221 on clinical laboratory examination



る¹⁾。今回、我々は本剤に関し若干の基礎的、臨床的検討を行ったので考案を加えたい。

1. 抗菌力

本剤は好気性、嫌気性グラム陽性菌からグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムをもつとされている¹⁾。

我々は特にグラム陰性菌に着目し、MICの測定を行った。今回のMICの測定はMIC 2000システムで行ったが、角井ら³⁾が 10^5 cfu/mlの接種菌量で、日本化学療法学会標準法の 10^6 cfu/mlの接種菌量の結果と高い一致率が認められると報告しており、当施設では 10^5 cfu/mlの接種菌量で、MIC 2000システムを用いてMICの測定を行っている。我々の検討の結果では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, Indole(+) *Proteus* spp. でLMOXと同程度かそれ以上の強い抗菌力を示し、臨床的にもその効果が十分に期待できると考えられた。しかし、*P. aeruginosa*ではMIC₅₀は100 µg/mlと高く、あまり有効ではないと思われた。

2. 臨床的検討

今回の複雑性尿路感染症において、5日目判定では著効2例、有効2例、無効7例で総合臨床効果は36%とやや低値であった。カテーテル留置の有無により比較すると、カテーテル非留置例では50%の総合有効率なのに対し、カテーテル留置例では29%の総合有効率であり、今回はカテーテル留置例が11例中7例(64%)と多く、このことが総合有効率に影響を与えていることが考えられた。また、細菌学的効果では、起炎菌のうちグラム陰性桿菌の11株中7株(63.6%)が消失し、グラム陽性球菌の6株中2株(33.3%)の消失率と比べると、本剤は特にグラム陰性桿菌に効果が期待できると考えられた。

今回の検討ではさらに尿路感染症治療における抗生剤の投与期間についての検討として、10日間の長期投与後の臨床効果を見た。これは実際の臨床治療において5日間投与を延長し、それ以上長く投与される場合が比較的多く、5日間投与と10日間投与の薬効の比較を行い、長期投与における本剤の効果を検討するためである。10日間投与の成績では著効2例、有効2例、無効5例で総合有効率は44%であった。10日間投与を行った9例の5日目判定では著効2例、有効1例、無効6例で総合有効率は33%であり、10日間投与のほうがやや臨床的に総合有効率が高くなる可能性が示唆された。

副作用に関しては自他覚症状で全く異常を認めず、また本剤によると思われる臨床検査値異常として、1例(5.6%)にGOT、GPTの軽度の上昇が出現したのみで既存薬剤と変わりなく、本剤は安全に投与できる薬剤と思われた。

以上より、本剤は特にグラム陰性桿菌が起炎菌の複雑性尿路感染症に対し、有用かつ安全に投与できる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムV。THR-221、盛岡、1987
- 2) 大越正秋、他：UTI薬効評価基準(第3版) *Chemotherapy* 34: 408-441, 1986
- 3) 角井 徹、中野 博、世古昭三、榎知果夫、畑地康助、仁平寛巳：MIC 2000システムによるMIC測定法の検討：日本化学療法学会標準法によるMIC測定との比較。 *Chemotherapy* 33: 537-543, 1985

CEFODIZIME(THR-221) IN URINARY TRACT INFECTION(UTI)

YOSHIO TAKAGI, YOSHIAKI KUMAMOTO, YATAOKI HIROSE, KIYOTAKA OMURA,
NORIAKI TANAKA and NORIKO NISHIJIMA

Department of Urology(Director : Prof. Y. KUMAMOTO), Sapporo Medical College

CHOSHO ENATSU

Department of Urology, Oji Hospital

Experimental and clinical studies were carried out on a new cephem antibiotic, cefodizime(THR-221).

1. Antibacterial activity

MICs of THR-221, LMOX, CMZ, PIPC, OFLX and DKB were determined for 6 clinically isolated Gram-negative bacilli (50 strains each) by the MIC-2000 system(inoculated volume : 10^5 cfu/ml).

All strains of the following organisms showed a high susceptibility to THR-221 : *E. coli* (MIC ≤ 0.39 $\mu\text{g/ml}$), *K. pneumoniae* (MIC ≤ 3.13 $\mu\text{g/ml}$) and *P. mirabilis* (MIC ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$).

The susceptibility of indole(+) *Proteus* spp. was also highly favorable to THR-221, with an MIC < 12.5 $\mu\text{g/ml}$ in 48/50 (96%) strains.

S. marcescens showed low sensitivity to THR-221, with MICs ≥ 25 $\mu\text{g/ml}$ in 21/50 strains(42%). The results for LMOX were 29/50 strains(58%).

All strains of *P. aeruginosa* showed low sensitivity to THR-221, with MICs ≥ 25 $\mu\text{g/ml}$.

2. Clinical trial

Eighteen patients with complicated UTI received THR-221, 2 g b.i.d. for 5 or 10 days. Eleven patients were evaluable according to the Criteria for Evaluation(CE) of the UTI Committee, and 7 other patients were evaluated by the physician in charge as to clinical outcome and adverse effects.

The overall clinical response on day 5 was excellent in 2, good in 2 and poor in 7 patients, and the efficacy rate was 36% by CE.

Clinical response was more favorable in non-catheterized patients(2 of 4 patients) than in patients with indwelling catheter(2 of 7 patients).

The overall efficacy rate was 44% in 9 patients who were evaluable on day 10. No subjective or objective adverse reactions were observed.

A slight increase in GOT and GPT occurred in one patients, but had normalized at 9 days after completion of dosing.