

泌尿器科領域における Cefodizime(THR-221)の臨床的検討

太田信隆・山口安三・中野 優
牛山知己・田島 博・阿曾佳郎*

浜松医科大学泌尿器科学教室

(主任:阿曾佳郎教授)

*現東京大学医学部泌尿器科学教室

畑 昌宏・塚田 隆

榛原総合病院泌尿器科

(医長:畑 昌宏)

丸山正明

国立静岡病院泌尿器科

(医長:丸山正明)

新しいセフェム系抗生物質 Cefodizime(THR-221)を急性単純性腎盂腎炎2例, 急性単純性膀胱炎1例, 複雑性尿路感染症14例に投与し, その効果を検討した。UTI 薬効評価基準による総合有効率は, 複雑性尿路感染症では評価可能14例中10例が有効以上で, 総合有効率71.4%であった。副作用に関しては自他覚的なものはなく, 臨床検査値については17例中1例にGPTの上昇, 1例にGPT, LDHの上昇を認めたが軽度であり, 投薬中止後正常化した。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成, 開発された注射用セフェム系抗生物質であり, Fig. 1に示す化学構造を有している。本剤は広域抗菌スペクトルを有し, *Enterobacteriaceae* の他, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対して強い抗菌力を示している。本剤は点滴静注により用量依存的に高い血中濃度が得られ, その半減期は2~2.5時間で, 尿中には投与後24時間で未変化体のまま70~80%が回収される。

今回, われわれはTHR-221を臨床的に投与する機会を得, 急性単純性腎盂腎炎, 急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症に使用し, その安全性と有効性について検討したので報告する。

I. 検討方法

1. 対象

浜松医科大学泌尿器科およびその関連施設に入院中の患者で, 急性単純性腎盂腎炎2例, 急性単純性膀胱炎1例および尿路に基礎疾患をもつ複雑性尿路感染症14例の計17例について検討を行った。

急性単純性腎盂腎炎2例および急性単純性膀胱炎1例は全例女性で, 年齢は20歳, 85歳, 25歳であった。複雑性尿路感染症14例については, 性別は男10例, 女4例,

年齢は23歳から89歳までで, 尿路感染症の内訳は膀胱炎9例, 腎盂腎炎5例である。基礎疾患は前立腺肥大症4例, 尿路結石3例, 前立腺癌3例, 膀胱結石, 膀胱腫瘍, 萎縮膀胱, 神経因性膀胱, 各1例である。なお, 投与前における本剤の皮内反応は全例陰性であった。

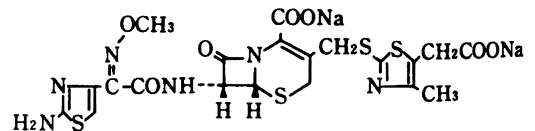
2. 投与方法・量

投与方法はTHR-221を1g, 1日2回点滴静注し, 5日間投与を原則とした。臨床効果に影響すると考えられる他の抗生剤, 抗炎症剤, 鎮痛・解熱剤, γ -グロブリン製剤などは併用しなかった。

3. 効果判定

臨床判定はUTI薬効評価基準(第3版)²⁾に準じて判定した。また, 主治医判定は膿尿, 細菌尿, 発熱, 排尿痛などの自他覚的臨床症状を勘案し, 著効, 有効, やや有効, および無効の4段階に分類した。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



II. 成 績

1. 急性単純性腎盂腎炎・急性単純性膀胱炎

急性単純性腎盂腎炎2例および急性単純性膀胱炎1例の一覧を Table 1に示す。このうちUTI薬効評価基準による判定では急性単純性膀胱炎の2例が判定可能で、著効であった。主治医判定では著効2例、有効1例で、有効以上は3例中3例(100%)であった。

2. 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症14例の症例一覧を Table 2に示す。全例UTI薬効評価基準の患者条件を満たしていた。これらの総合臨床効果を Table 3に示す。細菌尿に対する効果は陰性化10例(71.4%)、不変4例(28.6%)であった。膿尿に対する効果は正常化7例(50.0%)、不変7例(50.0%)であった。膿尿、細菌尿を指標とした総合臨床効果は著効6例、有効4例、無効4例で、著効と有効を合わせた有効率は71.4%であった。

UTI薬効評価基準に従い分類した病態群別の臨床効果を Table 4に示す。単独菌感染群13例の有効率は76.9%であったが、複数菌感染群1例に対しては無効であった。

次に、細菌学的効果についてみると Table 5のごとく、16株の細菌が治療前に分離され、2株はグラム陽性菌、他はグラム陰性菌であった。このうち菌の存続がみられたのは *P. aeruginosa* の2株と *A. calcoaceticus*, *E. coli* の各1株、計4株であった。

投与後出現菌は1株のみ見られ、*E. faecalis* のグラム陽性菌であった。

主治医判定は14例中著効5例、有効7例、無効2例で、有効以上は12例(85.7%)であった。

III. 副作用

THR-221は17例に投与されたが、自覚的副作用は1例も見られなかった。本剤投与前後の臨床検査値の変動は1例にGPTの上昇、1例にGPT, LDHの上昇を認めた。前者は本剤投与前GPT値が5であったのが、投与7日目60にまで上昇、本剤投与中止後当日には27にまで低下した。後者は投与前GPT, LDH値がそれぞれ15, 344であったのが、投与5日目に32, 422、投与中止後15日目には17, 400と低下した。

IV. 考 察

THR-221は好気性および嫌気性のグラム陽性菌並びにグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し、各種のペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼに対して極めて安定な薬剤である。

近年、第三世代セファロスポリン抗生物質のめざましい発達により、弱毒菌を含むグラム陰性桿菌に対する対策は進歩したが、その反面、グラム陽性球菌に対しては比較的抗菌力が劣る結果となり、菌交代現象が問題³⁾となりつつある。泌尿器科領域においても複雑性尿路感染症、とくにカテーテル留置症例ではグラム陽性球菌を含む混合感染が多くみられることより、本剤の臨床的有用性が期待できる。今回のわれわれの検討ではカテーテル非留置症例が多く、大半が単独菌感染であったため、混合感染に対する効果は十分検討することができなかったが、その総合臨床効果は71.4%と満足すべきものであった。しかし、*P. aeruginosa* 3株中2株が投与後存続し、また *E. faecalis* 1株が投与後出現菌としてみられており、これは両菌種に対する抗菌力が弱いことと一致してお

Table 1 Clinical summary of simple UTI cases treated with THR-221

No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Symptom*	Pyuria*	Bacteria*		Evaluation**		Side-effects	Remarks
			Daily dose (g)	Route	Duration (days)			Species	Count	UTI	Dr		
1	20 F	A.U.P.	2.0 × 2	i.v.d.	8	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Moderate	Excellent	-	GPT ↑ 5→60→27
			1.0 × 2		2	+	-	-					
2	85 F	A.U.P.	1.0 × 2	i.v.d.	8	+	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	Moderate	Good	-	-
						-	-	<i>S. epidermidis</i>					
3	25 F	A.U.C.	1.0 × 2	i.v.d.	6	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	/	Excellent	-	-
						+	-	<i>E. faecalis</i>					

A.U.P. . Acute uncomplicated pyelonephritis
A.U.C. . Acute uncomplicated cystitis

* . Before treatment
After treatment

**UTI : Criteria proposed by the UTI Committee
Dr : Doctor's evaluation

Table 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with THR-221

No.	Age Sex	Diagnosis		Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side- effects	Remarks
		Underlying condition				Daily dose (g)	Duration (days)		Species	Count	UTI	Dr		
1	77 M	C.C.C.		+	G-1	1.0 X2	5	#	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁶	Moderate	Good	-	-
		B.P.H.		(Urethra)				±	-	-				
2	85 M	C.C.C.		+	G-1	1.0 X2	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Poor	Poor	-	-
		Prostatic cancer		(Urethra)				#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ³				
3	79 F	C.C.C.		-	G-6	1.0 X2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Poor	Fair	-	-
		Neurogenic bladder						-	<i>S. agalactiae</i>					
								-	<i>P. aeruginosa</i>					
								+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴				
								+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴				
4	77 M	C.C.P.		-	G-3	1.0 X2	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	Moderate	Fair	-	-
		Bladder tumor						+	-	-				
5	34 F	C.C.P.		-	G-3	1.0 X2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Poor	Fair	-	GPT ↑ 15-32-17 LDR ↑ 34-425-400
		Rt. renal stone						-	<i>E. coli</i>	10 ⁴				
6	31 F	C.C.P.		-	G-3	1.0 X2	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	Moderate	Good	-	-
		Lt. renal stone						+	-	-				
7	37 M	C.C.P.		-	G-3	1.0 X2	6	+	<i>E. coli</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	-	-
		Rt. ureter stone						-	-	-				
8	76 M	C.C.C.		-	G-4	1.0 X2	5	±	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	-	-
		B.P.H.						-	-	-				
9	74 M	C.C.C.		+	G-1	1.0 X2	5	+	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ⁷	Poor	Poor	-	-
		Prostatic cancer		(Urethra)				+	<i>A. calcoaceticus</i>	10 ³				
10	71 M	C.C.C.		+	G-1	1.0 X2	5	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁷	Excellent	Good	-	-
		Prostatic cancer		(Urethra)				-	-	-				
11	89 F	C.C.P.		-	G-3	1.0 X2	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	-	-
		Contracted bladder						-	-	-				
12	59 M	C.C.C.		-	G-4	1.0 X2	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	-	-
		Prostatitis						-	-	-				
13	23 M	C.C.C.		-	G-4	1.0 X2	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	-	-
		Prostatitis						-	-	-				
14	88 M	C.C.C.		+	G-1	1.0 X2	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	Excellent	Good	-	-
		B.P.H.		(Urethra)				-	-	-				

* : Before treatment **UTI : Criteria proposed by the UTI Committee C.C.C. : Chronic complicated cystitis C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
 • : After treatment Dr : Doctor's evaluation B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy

Table 3 Overall clinical efficacy of THR-221 in complicated UTI

		1g×2/day, 5-day treatment			
Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated		7	2	1
Decreased					0 (0%)
Replaced					0 (0%)
Unchanged		2		2	4 (28.6%)
Efficacy on pyuria		9 (64.3%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)	Patient total 14 (100%)
<input type="checkbox"/> Excellent		7 (50.0%)			Overall efficacy rate 10/14 (71.4%)
<input type="checkbox"/> Moderate		3 (21.4%)			
<input type="checkbox"/> Poor(including Failure)		4 (28.6%)			

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

		1g×2/day, 5-day treatment				
Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)	5 (35.7)	2	1	2	3 (60.0)
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0)				0 (0)
	3rd group (Upper UTI)	5 (35.7)	2	2	1	4 (80.0)
	4th group (Lower UTI)	3 (21.4)	3			3 (100)
	Sub total	13 (92.9)	7	3	3	10 (76.9)
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	0 (0)				0 (0)
	6th group (Catheter not indwelling)	1 (7.1)			1	0 (0)
	Sub total	1 (7.1)	0	0	1	0 (0)
Total		14 (100)	7	3	4	10 (71.4)

Table 5 Bacteriological response to THR-221 in complicated UTI

		1g×2/day, 5-day treatment		
Isolate	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*	
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100.0)	0	
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100.0)	0	
<i>A. calcoaceticus</i>	2	1 (50.0)	1	
<i>E. coli</i>	6	5 (83.3)	1	
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33.3)	2	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100.0)	0	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100.0)	0	
Total	16	12 (75.0)	4	

* : Regardless of bacterial count

り、これらの菌種を含む混合感染では慎重に対処する必要があると考えられた。

以上、急性単純性腎盂腎炎、急性単純性膀胱炎並びに複雑性尿路感染症に THR-221 を使用した結果、本剤の有効性、安全性が確認され、泌尿器科領域において有用な抗生物質であると考えられた。

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(Cefodizime), 盛岡, 1987

- 2) UTI 研究会(代表大越正秋): UTI 薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34(5): 408~441, 1986
- 3) 河田幸道: 各科領域の抗生物質療法の将来, 6. 泌尿器科尿路感染症治療の現状と課題。日本臨床 4(3): 112~117, 1984
- 4) 河村信夫: 各科における難治性感染症尿路感染症。最新医学38(9): 1763~1768, 1983

CLINICAL TRIAL OF CEFODIZIME(THR-221) IN THE UROLOGICAL FIELD

NOBUTAKA OHTA, YASUZO YAMAGUCHI, MASARU NAKANO, TOMOMI USHIYAMA, ATSUSHI TAJIMA and YOSHIO ASO
Department of Urology(Chairman: Prof. Y. ASO), School of Medicine, Hamamatsu University, Hamamatsu

MASAHIRO HATA and TAKASHI TSUKADA
Department of Urology(Chief: M. HATA), Haibara General Hospital, Shizuoka

MASAAKI MARUYAMA
Department of Urology(Chief: M. MARUYAMA), National Shizuoka Hospital, Shizuoka

We studied the clinical effect of a new cephalosporin, cefodizime(THR-221), in 2 patients with acute simple pyelonephritis, in 1 patient with acute simple cystitis and in 14 patients with complicated urinary tract infection. Cefodizime was administered by i.v. drip infusion at a dose of 1 g twice a day. Two patients with acute simple pyelonephritis and 14 with complicated urinary tract infection were evaluated by the criteria of the UTI Committee. The clinical effect of cefodizime in the 2 patients with acute simple pyelonephritis was excellent. In patients with complicated urinary tract infection, clinical effect was excellent in 6 cases, moderate in 4 and poor in 4, with an overall clinical efficacy rate of 71.4%.

During the treatment with cefodizime, no side-effects were seen. In laboratory findings, transient elevation of LAP was observed in one patient.