

## Cefodizime(THR-221)の基礎的・臨床的検討

秋野裕信・藤田知洋・三輪吉司・中村直博  
 河原 優・蟹本雄右・清水保夫・河田幸道\*  
 福井医科大学泌尿器科学教室  
 \*現岐阜大学医学部泌尿器科学教室

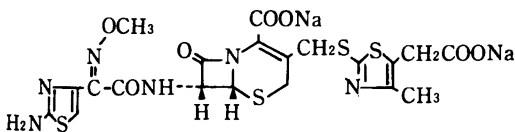
Cefodizime(THR-221)の尿路感染症における有用性を抗菌力および臨床成績の点から検討した。

尿路由来の *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対する THR-221 の抗菌力を Cefotaxime, Cefoperazone と比較した成績では, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* に対しては他剤とほぼ同等であり, *P. aeruginosa* に対しては Cefoperazone に比べ劣っていた。

臨床的検討においては, 複雑性尿路感染症10例に対して THR-221, 1回1g力価, 1日2回, 5日間投与した。UTI 薬効評価基準に合致する9例に対する本剤の総合有効率は55.6%であった。投与前分離菌12菌種17株中, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* の各1株, 計3株を除いた14株が消失し, 消失率は82.4%であった。臨床検査値の異常を2例に認めたがその程度は軽く, また, 自他覚的副作用も認めなかった。これらの結果より, THR-221は尿路感染症において有用であると考えられた。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社とルセル社で合成, 開発された新しいセフェム系抗生物質であり, Cefotaxime(CTX)と同様にセファロsporin骨格の7位に amino-thiazolyl-methoxyimino-acetamide 基を有し, 3位に thiazolylthiomethyl 基を有している(Fig. 1)。3位に配した thiazolylthiomethyl 基のため CTX に比較し長い半減期をもち, disulfiram 様作用がなく, 血液凝固系への影響を有さない。また, 本剤の抗菌力は他の第三世代抗生物質とほぼ同等であり, *in vivo* の感染動物実験の結果, MIC から期待された以上の優れた治療効果を有している<sup>1)</sup>。よって, 本剤は尿路感染症の治療薬剤としてその効果が期待できるため, 本剤の抗菌力ならびに複雑性尿路感染症における有用性を検討した。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



## I. 基礎的検討(抗菌力)

### 1. 対象および方法

複雑性尿路感染症において分離頻度が高い *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力を測定することとした。菌株は1986年に尿中から分離された *S. epidermidis* 27株, *E. faecalis* 27株, *E. coli* 27株, *K. pneumoniae* 27株, *S.*

*marcescens* 27株, *P. aeruginosa* 27株を用いた。方法は日本化学療法学会標準法に従った。増菌用培地として Mueller-Hinton Broth(Difco), 測定用培地として Mueller-Hinton Agar(Difco)を用い, 接種菌液は $10^8$  cfu/ml に調整した。本剤の対照薬としては CTX, Cefoperazone (CPZ)を用いた。

### 2. 結果

*S. epidermidis* 27株に対する本剤の MIC<sub>50</sub> は12.5 μg/ml であり, CTX より1管, CPZ より2管劣っていた(Fig. 2)。

*E. faecalis* 27株に対する本剤の MIC<sub>50</sub> は $\geq 100$  μg/ml であり, CTX より4管, CPZ より1管劣っていた(Fig. 3)。

*E. coli* 27株に対する本剤の MIC<sub>50</sub> は0.2 μg/ml であり, CTX, CPZ より1管優れていた(Fig. 4)。

*K. pneumoniae* 27株に対する本剤の MIC<sub>50</sub> は0.2 μg/ml であり, CTX と同じであり, CPZ より1管優れていた(Fig. 5)。

*S. marcescens* 27株に対する本剤の MIC<sub>50</sub> は12.5 μg/ml であり, CTX より1管劣っていたが, CPZ より1管優れていた(Fig. 6)。

*P. aeruginosa* に対しては CPZ の MIC<sub>50</sub> が12.5 μg/ml であり, 本剤ならびに CTX は $\geq 100$  μg/ml であった(Fig. 7)。

今回検討した菌種において, 本剤はグラム陰性桿菌では CTX とほぼ同等の抗菌力を有しているが, MIC $\geq 100$  μg/ml の耐性株が *S. marcescens* で9株(33.3%), *P.*

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. epidermidis* (27 strains, 10<sup>8</sup> cfu/ml)

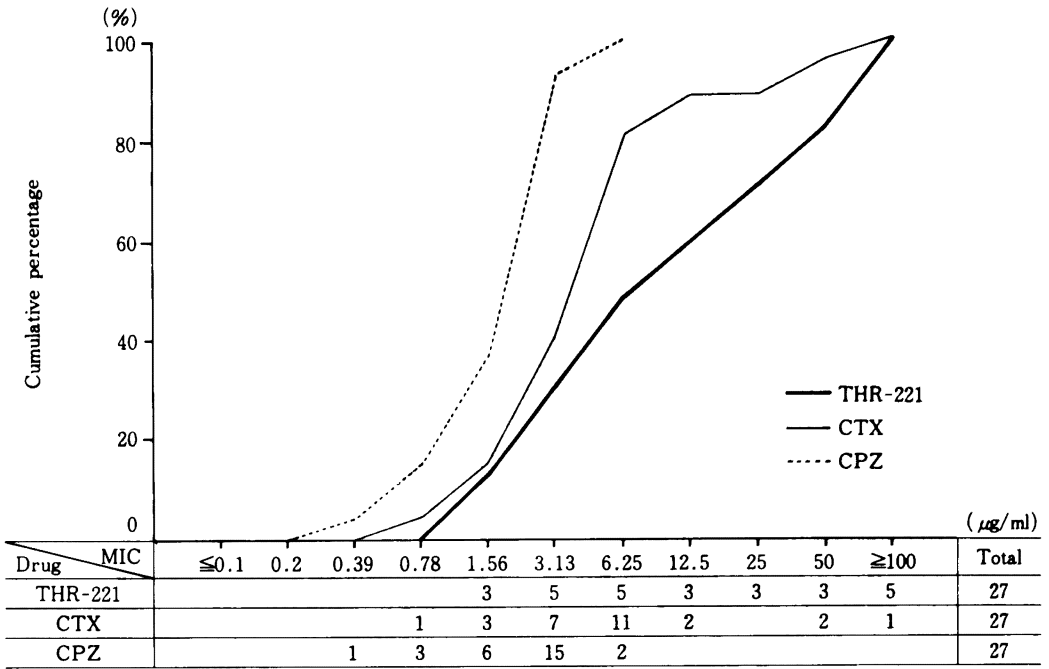


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. faecalis* (27 strains, 10<sup>6</sup> cfu/ml)

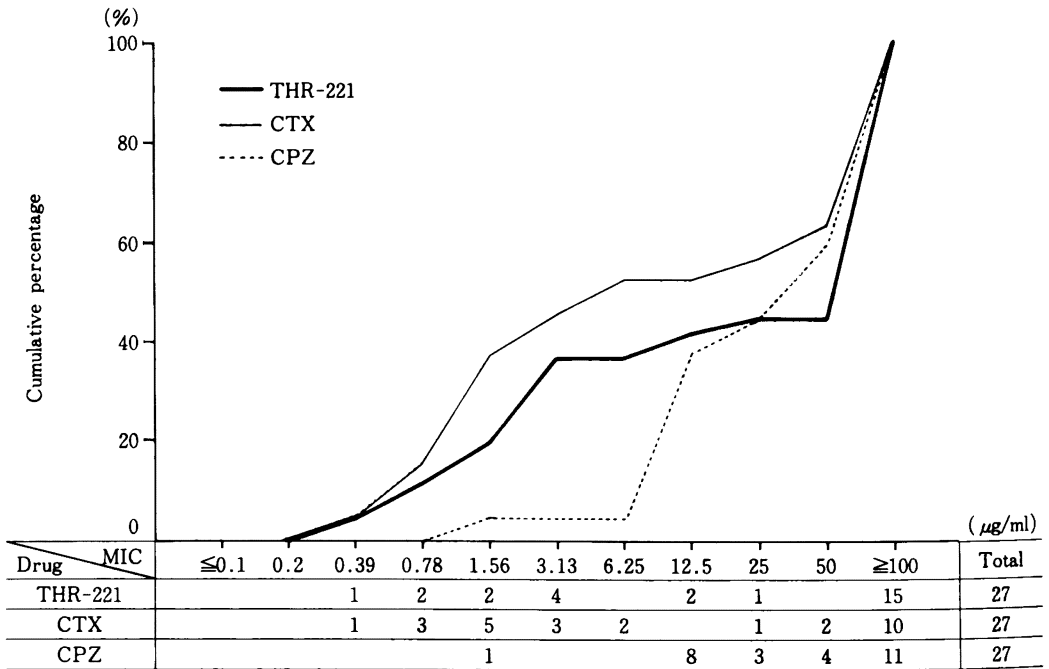


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. coli* (27 strains, 10<sup>6</sup> cfu/ml)

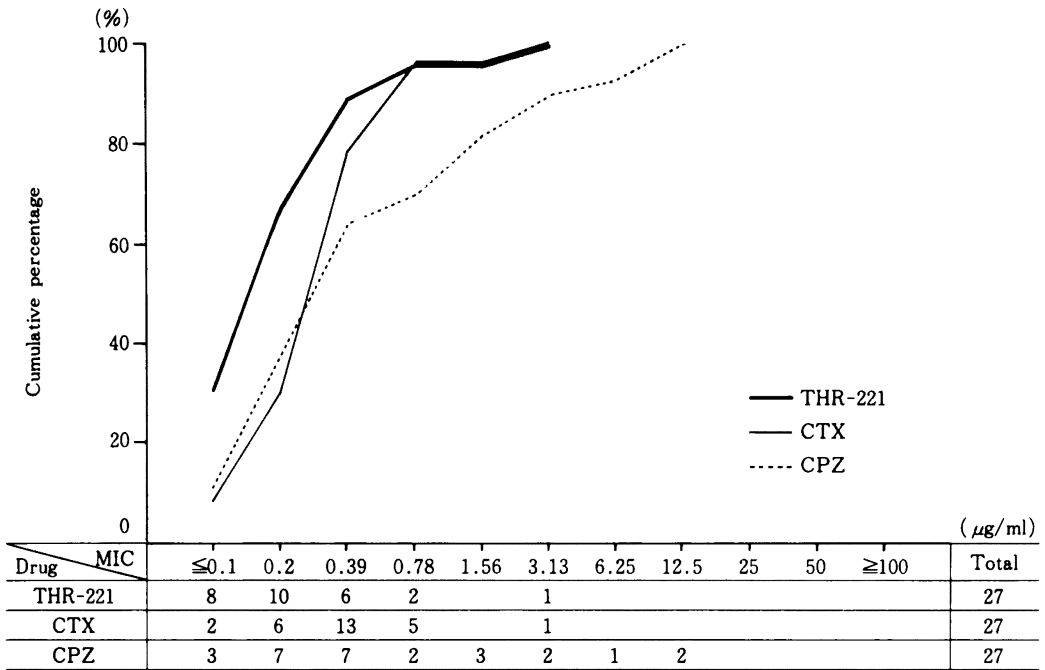


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates of *K. pneumoniae* (27 strains, 10<sup>6</sup> cfu/ml)

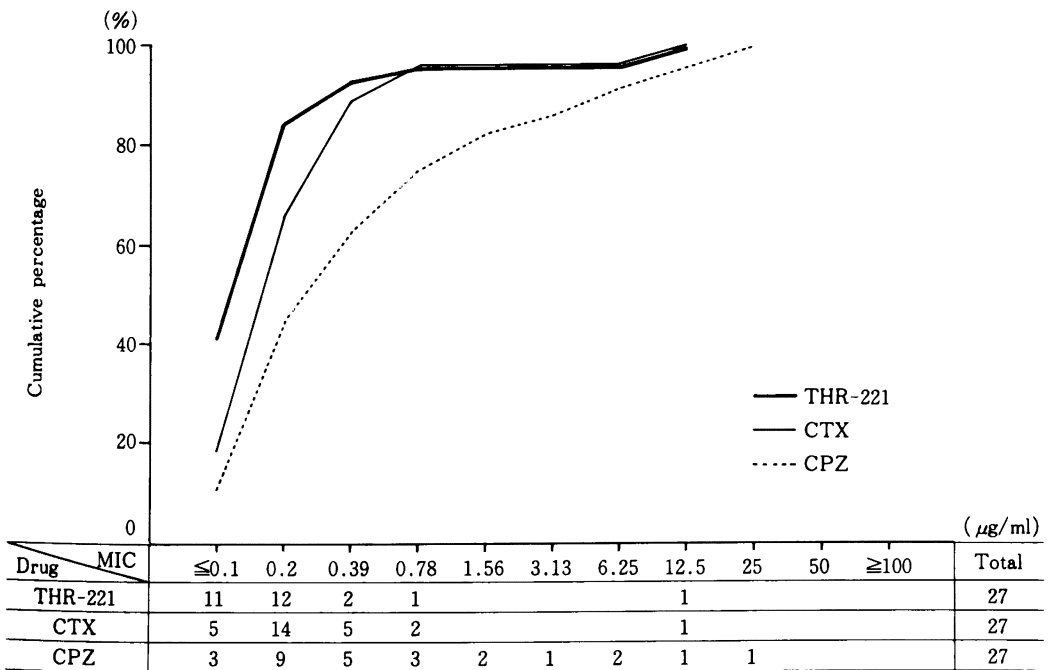


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. marcescens* (27 strains, 10<sup>6</sup> cfu/ml)

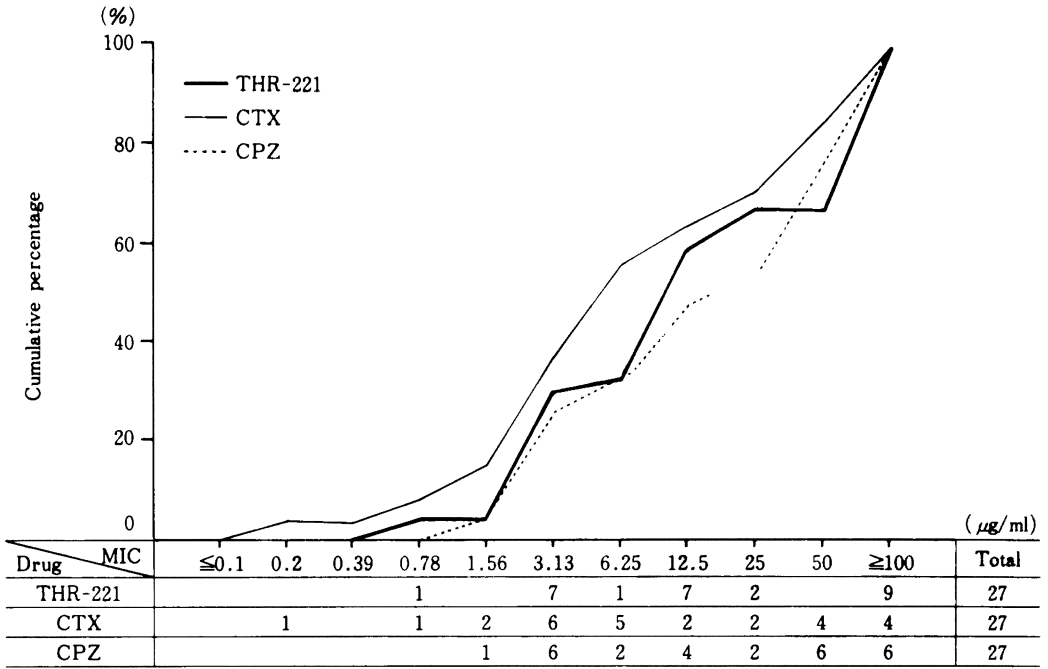


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. aeruginosa* (27 strains, 10<sup>6</sup> cfu/ml)

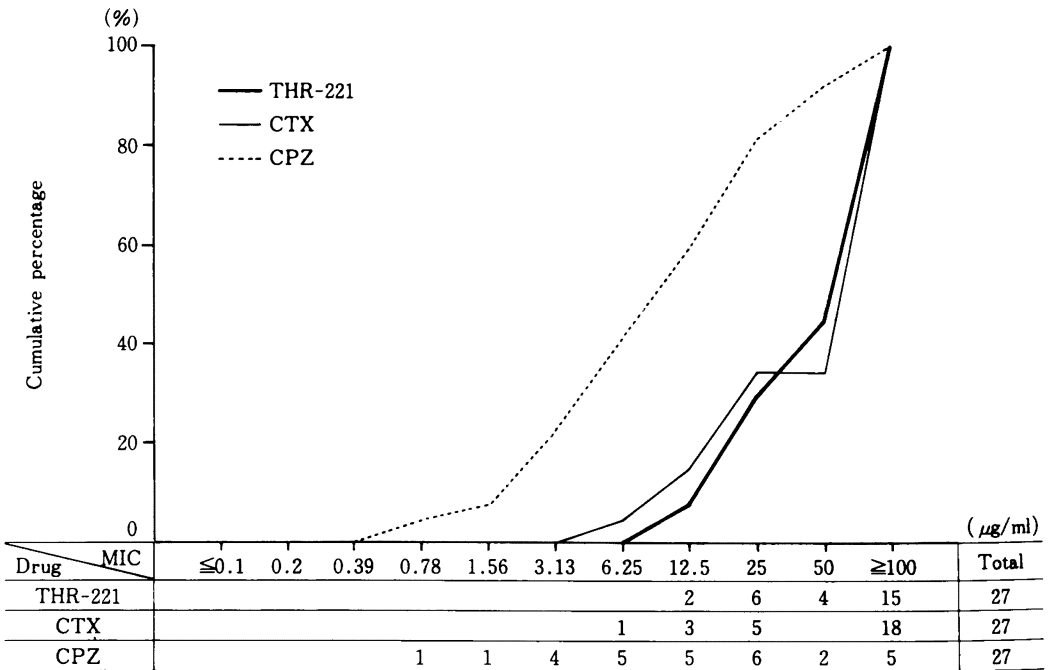


Table 1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with THR-221

Patient No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks		
					Dose (g x /day)	Route			Duration (days)	Species	Count	MIC	UTI			Dr	
1	84 F	CCP	+ (Urethra)	G-5	1x2	i. v.	5	+	+	<i>P. aeruginosa</i>	> 10 <sup>5</sup>	50	Poor	Fair	-	AI-P ↑	
		VUR									5x10 <sup>4</sup>	100					
2	81 F	CCP	+ (Kidney)	G-1	1x2	i. v.	5	-	-	NF-GNR	> 10 <sup>5</sup>	12.5	Moderate	Good	-	Ensiso ↑	
		Bladder tumor R. hydronephrosis L. non-functioning kidney									8x10 <sup>4</sup>	50					
3	77 M	CCP	-	G-6	1x2	i. v.	5	-	+	<i>E. aerogenes</i>	> 10 <sup>5</sup>	1.56	Moderate	Good	-		
		Renal cancer									> 10 <sup>5</sup>	0.1					
4	81 M	CCC	+ (Urethra)		1x2	i. v.	5	-	±	-	-	-		Fair	-		
		BPH									-	-					
5	77 M	CCC	+ (Urethra)	G-5	1x2	i. v.	5	-	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	100	Excellent	Excellent	-		
		BPH									2x10 <sup>4</sup>	100					
6	70 M	CCC	-	G-2	1x2	i. v.	5	+	+	<i>K. pneumoniae</i>	> 10 <sup>5</sup>	0.2	Poor	Poor	-		
		Post-prostatectomy									10 <sup>4</sup>	6.25					
7	71 M	CCC	-	G-2	1x2	i. v.	5	-	+	<i>S. epidermidis</i>	> 10 <sup>5</sup>	50	Moderate	Fair	-		
		Post-prostatectomy									> 10 <sup>5</sup>	50					
8	79 M	CCC BPH Prostatic stone	-	G-6	1x2	i. v.	5	+	+	<i>S. epidermidis</i>	3x10 <sup>4</sup>	6.25	Excellent	Excellent	-		
											<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>3</sup>					0.39
											<i>M. Morganii</i>	4x10 <sup>3</sup>					1.56
											<i>A. calcoaceticus</i>	7x10 <sup>3</sup>					50
											<i>Corynebacterium</i>	10 <sup>5</sup>					-
9	73 M	CCC Prostatic cancer	-	G-6	1x2	i. v.	5	-	±	<i>E. faecium</i>	> 10 <sup>5</sup>	50	Poor	Fair	-		
											<i>P. aeruginosa</i>	4x10 <sup>3</sup>					12.5
											<i>E. faecium</i>	> 10 <sup>5</sup>					50
10	66 M	CCC Prostatic cancer	+ (Urethra)	G-1	1x2	i. v.	5	-	+	<i>Candida sp.</i>	> 10 <sup>5</sup>	> 100	Poor	Fair	-		
											<i>P. cepacia</i>	> 10 <sup>5</sup>					> 100
											<i>P. cepacia</i>	> 10 <sup>5</sup>					> 100

\* : Before treatment/After treatment \*\*UTI : Criteria proposed by the UTI Committee

Dr : Doctor's evaluation

*aeruginosa* で15株(55.6%)存在した。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象および方法

対象は16歳以上の複雑性尿路感染症10例で、患者本人の同意を得たのち、本剤の皮内反応を施行し陰性であることを確認した。

方法は本剤1g力価を生理的食塩水20mlに溶解し、1回1g力価、1日2回、5日間経静脈的に投与した。また投与前、投与後に尿検査、尿培養を施行し、臨床検査値の変動、自他覚的副作用の有無についても検討した。

### 2. 結果

本剤を投与した10例の症例一覧表をTable 1として掲げた。症例4は投与前尿中細菌陰性で除外され、UTI

薬効評価基準に合致した症例は9例であった。総合臨床効果では著効2例(22.2%)、有効3例(33.3%)、無効4例(44.4%)であり、有効率は55.6%であった(Table 2)。膿尿に対する効果では正常化が5例(55.6%)、改善が1例(11.1%)、不変が3例(33.3%)であった。また、細菌尿に対する効果は消失が3例(33.3%)、不変が3例(33.3%)、菌交代が3例(33.3%)であり、減少は認められなかった。

UTI疾患病態群別では単独菌感染例が4例、複数菌感染例が5例で、カテーテル非留置例が5例、留置例が4例であった。第3群、第4群に該当する症例はなかった。各群における有効率は第1群、第2群、第5群が50%、第6群が66.7%であった(Table 3)。

細菌学的効果では12菌種17株が投与前に分離されてお

Table 2 Overall clinical efficacy of THR-221 in complicated UTI

		1g×2/day, 5-day treatment			
Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	2			1
Decreased					
Replaced	2			1	3 (33.3%)
Unchanged	1	1	1	1	3 (33.3%)
Efficacy on pyuria	5 (55.6%)	1 (11.1%)	3 (33.3%)		Patient total 9
Excellent		2 (22.2%)		Overall efficacy rate 5/9 (55.6%)	
Moderate		3			
Poor (including Failure)		4			

Table 3 Overall clinical efficacy of THR-221 classified by type of infection

Group		No. of patients (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)	2 (22.2)		1	1	50
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (22.2)		1	1	50
	3rd group (Upper UTI)					0
	4th group (Lower UTI)					0
	Sub total	4 (44.4)	0	2	2	50
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	2 (22.2)	1		1	50
	6th group (Catheter not indwelling)	3 (33.3)	1	1	1	66.7
	Sub total	5 (55.6)	2	1	2	60
Total		9 (100)	2	3	4	55.6

り、本剤の投与により14株が消失し、消失率は82.4%であった。これらのうちグラム陽性球菌は3菌種3株分離されており、*E. faecium* 1株が存続し、消失率は66.7%であった。またグラム陰性桿菌は9菌種14株分離されており、*P. cepacia* が1株中1株、*P. aeruginosa* が3株中1株存続し、消失率は85.7%であった。なお、*S. marcescens* は1株が投与前に分離されたが投与後には消失した(Table 4)。

投与後出現菌としては *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *Enterococcus* sp., *Candida* が各々1株ずつ分離された(Table 5)。

臨床検査値の測定は8例に施行したが、好酸球に関して検索し得たのは4例であった。本剤との関係があると考えられた異常は、Fig. 8で破線で示した好酸球増多1例、Al-P値上昇1例であった。Al-P値上昇については投与終了後に正常値に復した。自覚的副作用は10例全

例において認められず、投与中止に至った症例はなかった。

### Ⅲ. 考 案

THR-221は広域の抗菌スペクトラムを有するが、その抗菌力はほぼCTXと同等である。今回の我々の抗菌力に関する検討においても *E. coli*, *K. pneumoniae* に対して優れた抗菌力を有しており、比較検討したCTXとはほぼ同等で、CPZよりやや優れていた。*S. marcescens* に対しては1/3の菌株がMIC  $\geq$  100  $\mu$ g/mlの耐性株であり、CTX, CPZとはほぼ同等であった。*P. aeruginosa* においては半数以上の菌株がMIC  $\geq$  100  $\mu$ g/mlであり、CPZに比較し抗菌力は劣っていた。これらの成績は本剤の抗菌力に関する全国集計の結果とほぼ同様であった。また、グラム陽性球菌に対する抗菌力も特に強化されたとは考えられなかった。

Table 4 Bacteriological response to THR-221 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	
<i>E. faecium</i>	1	0 (0)	1
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100)	
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100)	
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100)	
<i>M. morgani</i>	1	1 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	3	2 (66.7)	1
<i>P. cepacia</i>	1	0 (0)	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100)	
NF-GNR	2	2 (100)	
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1 (100)	
Total	17	14 (82.4)	3

\* : Regardless of bacterial count

Table 5 Strains\* appearing after THR-221 in complicated UTI

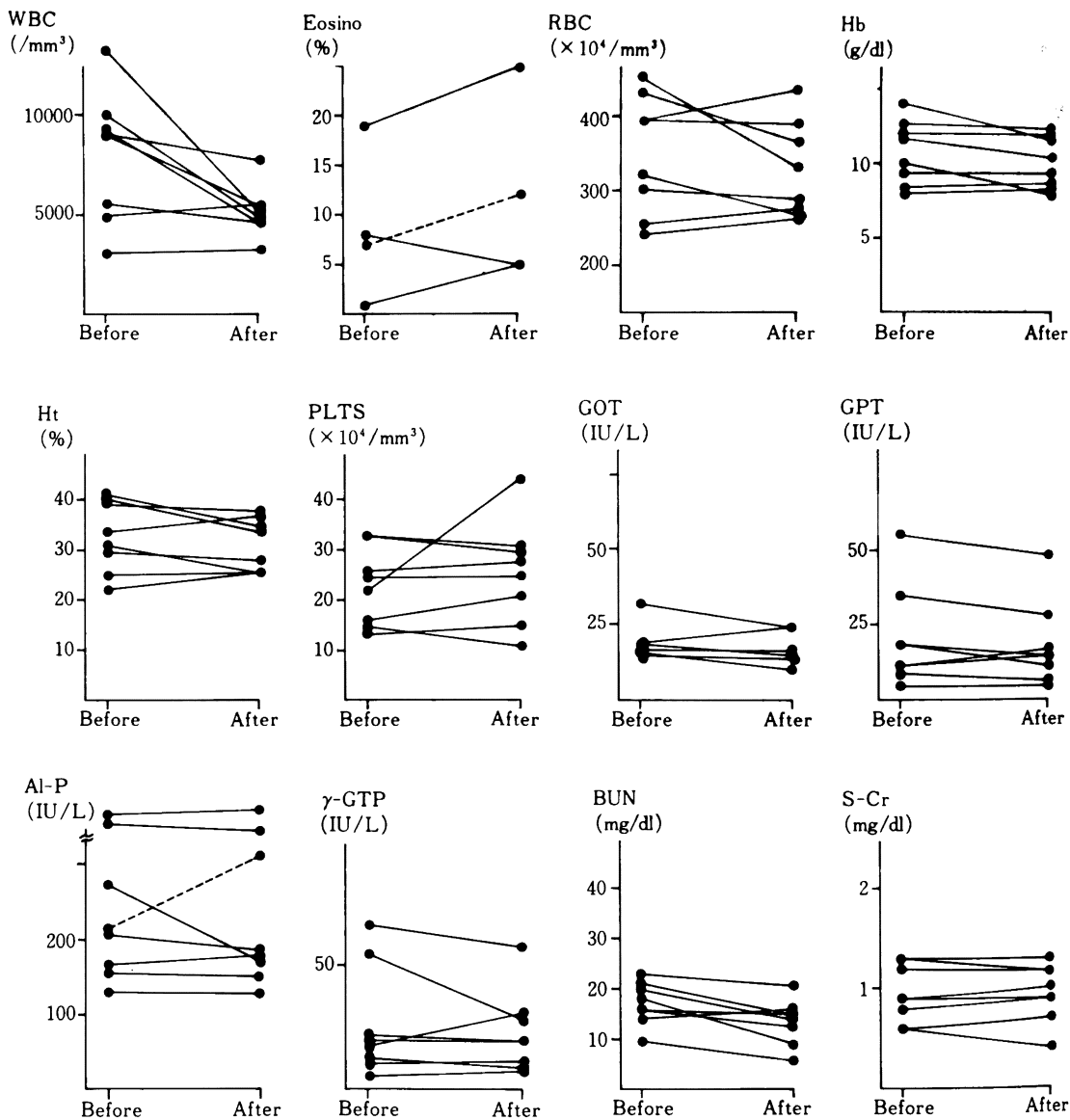
Isolate	1g $\times$ 2/day, 5-day treatment	
	No. of strains (%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	(25.0)
<i>E. faecalis</i>	1	(25.0)
<i>Enterococcus</i> sp.	1	(25.0)
<i>Candida</i> sp.	1	(25.0)
Total	4	(100)

\* : Regardless of bacterial count

以上の様に、本剤の抗菌力については他の第三世代抗生物質と比較しほぼ同様の結果であったが、本剤は血中半減期が2~2.5時間と比較的長く、また尿中排泄率が24時間で70~80%と高く、臓器移行性が優れている<sup>2)</sup>。また、*in vivo*での感染動物実験でも優れた成績が得られている<sup>1)</sup>ことより、尿路感染症の治療に際してその効果はかなり期待できるものと思われ、そこで本剤が臨床においてどの程度の効果を有するものかを検討した。

複雑性尿路感染症症例のうち、UTI薬効評価基準に合致した9例についての総合臨床効果で有効率は55.6%であった。この有効率は本剤の複雑性尿路感染症325例の全国集計<sup>3)</sup>での総合有効率66.2%に比較しやや低いが、これはUTI疾患病態群別で有効率の高い第3群、第4群の症例がなく、9例中複数菌感染が5例、カテーテル留置が4例存在したことによると考えられた。本剤の全国集計<sup>3)</sup>での総合有効率66.2%は、CTXの65%<sup>4)</sup>、Cef-

Fig. 8 Changes in laboratory test results





menoxime の65%<sup>5)</sup>, Ceftrizoxime の69.2%<sup>6)</sup> とほぼ同等であり, Latamoxef(LMOX)の73.1%<sup>7)</sup>, Cef tazidime(CAZ)の74.0%<sup>8)</sup> に比べ劣っていたが, CPZ の59%<sup>9)</sup> に比較し優れていた。しかし上記の他剤との比較は同時比較ではなく, 背景・因子が変化している可能性があることも勘案すれば, 単純な有効率の比較のみで判定は下しがたい。よって, 本剤は LMOX, CAZ と比較するとやや有効率が劣る印象をうけるが, 現存する第三世代抗生物質とはほぼ同等の効果が期待される。

細菌学的検討では, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* の各々1株が存続し, 投与後出現菌としてグラム陽性球菌が9症例中3例に3菌種3株認められた。これらは本剤の抗菌スペクトラムを良く反映しているものと考えられた。*S. marcescens* に関しては, 投与前に1株が分離され MIC は100 µg/ml であったが投与後に消失している。全国集計において本剤の *Serratia*, *Pseudomonas* の消失率は各々76.6%, 59.1%であり<sup>3)</sup>, CTX は56.0%, 39.0%<sup>4)</sup>, CPZ は50%, 52.4%<sup>9)</sup> であるので, 本剤は *Serratia* に対してこれら薬剤より高い消失率を示し, *Pseudomonas* に対しても CPZ と同等度の消失率を示した。*Serratia* に対する本剤の *in vitro* における抗菌力は CTX, CPZ と同等であるのに, それらの薬剤に比べ高い消失率を示すのは本剤の血中半減期が CTX に比べ長いこと, 本剤の尿中排泄率が CPZ に比べ高いことがその原因であると考えられるが, *in vivo* の感染動物実験で本剤は MIC から期待される以上の良い成績を示す<sup>11)</sup> ことから, 本剤の免疫系への関与についても検討する必要があると思われた。

副作用の面では本剤を投与した10例全例において自覚的副作用を認めず, また臨床検査値の異常は2例に認められたが, 特別な治療を要さず投与中止にも至らなかったことより, 安全性においてもまず問題はないものと考えられた。

以上より, THR-221は複雑性尿路感染症に対し比較的優れた効果と安全性を有しており, 有用性の高い薬剤であると考えられた。

## 文 献

- 1) 五島澄智子, 永山在明: 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)(抗菌力), 盛岡, 1987
- 2) 斉藤 篤: 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)(吸収・分布・代謝・排泄), 盛岡, 1987
- 3) 熊澤淳一: 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)(臨床・泌尿器科領域), 盛岡, 1987
- 4) 清水保夫, 他(16施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime(CTX)と Sulbenicillin の効果の比較。Chemotherapy 29: 107~131, 1981
- 5) 石神襄次, 他(33施設): 慢性複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime(SCE-1365)と Cefotiam との二重盲検比較検討成績。Chemotherapy 30: 724~747, 1982
- 6) 守殿貞夫, 他(11施設): 複雑性尿路感染症に対する Ceftrizoxime と Cefazolin の二重盲検法による比較試験。Chemotherapy 29: 759~779, 1981
- 7) 坂 義人, 他(16施設): Oxacephem 系抗生剤 6059-S の複雑性尿路感染症に対する臨床評価。Chemotherapy 29: 533~564, 1981
- 8) 河村信夫: 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。SN 401(Ceftazidime)(臨床, 泌尿器科領域), 東京, 1982
- 9) 坂 義人, 他(14施設): 複雑性尿路感染症に対する Cefoperazone(CPZ)の臨床評価。Chemotherapy 28(S-6): 947~974, 1980

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFODIZIME(THR-221)

HIRONOBU AKINO, TOMOHIRO FUJITA, YOSHIJI MIWA, NAOHIRO NAKAMURA, MASARU GOBARA,  
YUSUKE KANIMOTO, YASUO SHIMIZU and YUKIMICHI KAWADA  
Department of Urology, Fukui Medical School, Fukui

We studied the usefulness of cefodizime(THR-221) in urinary tract infection(UTI) in bacteriological and clinical studies. The antimicrobial activity of THR-221 against *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*, all of which were isolated from the urinary tract, was compared with that of cefotaxime(CTX) and cefoperazone(CPZ). Although the antimicrobial activity of THR-221 against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. marcescens* was equal to that of CTX and CPZ, against *P. aeruginosa* it was inferior to CPZ.

THR-221, 2 g b.i.d. was given to 10 patients with complicated UTI for 5 days. The overall efficacy rate was 55.6% for 9 cases, fulfilling the criteria of the UTI Committee for evaluation of clinical efficacy of antimicrobial agents on UTI. Fourteen strains(except 1 each of *E. faecium*, *P. aeruginosa* and *P. cepacia*) of bacteria isolated before treatment were eradicated, the eradication rate being 82.4%. Although aggravations in laboratory tests were observed in two cases, these episodes were mild and THR-221 therapy was not stopped. No subjective or objective side-effects were observed. Our results suggest that THR-221 is effective and safe in the treatment of UTI.