

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

出口 隆・大坪享子・小林克寿・山羽正義

張 邦光・兼松 稔・坂 義人

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任:坂 義人)

武田明久・土井達朗

岐阜市民病院泌尿器科

新しいセフェム系抗生剤である Cefodizime(THR-221)について抗菌力の測定および臨床的検討を行い、以下の結論を得た。

1. 本剤の標準菌株12株に対する抗菌力は *E. coli*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* および *P. rettgeri* に対して、MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下と強い抗菌力を示した。尿路由来の ABPC 耐性 *E. coli* に対する MIC は、99株中97株が0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下、*K. pneumoniae* に対しては49株中46株が0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下、*S. marcescens* では29株中27株が12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、本剤はこれら3菌種に対し優れた抗菌力を示したが、Cefotaxim よりはやや劣るものであった。

2. 複雑性尿路感染症13例に本剤を1回1g, 1日2回, one shot 静注で5日間投与した。効果判定可能な10例のうち着効3例, 有効2例, 無効5例で、総合有効率は50%であった。

3. 本剤投与により、13例中1例に一過性のビリルビン値の軽度上昇を認めたが、他の12例については、本剤投与に関係すると思われる自覚的副作用あるいは臨床検査値の変動は認められなかった。

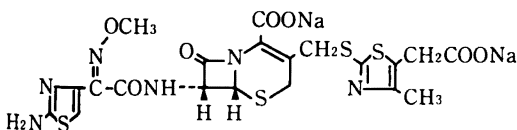
以上の検討より、本剤は複雑性尿路感染症治療に効果的で安全な薬剤と考えられた。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成、開発された新しい注射用セフェム系抗生物質で、セファロスポリン骨格の7位に Cefotaxim(CTX)と同様の aminothiazolyl-methoxyimino-acetamide 基を有し、3位に thiazolylthiomethyl 基を有するため、半減期が比較的長く、また disulfiram 様作用、血液凝固系への影響がみられない物質である(Fig. 1)。

本剤は広域抗菌スペクトラムを有し、また、*in vivo* の感染動物実験において MIC 値より予測される以上の治療効果が示され、これは優れた臓器・組織移行性に加え、生体防御能の増強作用に起因すると考えられている¹⁾。

今回、本剤の標準菌株および尿路感染症由来株に対する抗菌力の検討と、複雑性尿路感染症に対する臨床効果の検討を行った。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



I. 基礎的検討

1. 方法

当教室保存の標準菌株12株と尿路感染症由来で、ABPC に対して MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す ABPC 耐性 *E. coli* 99株、*K. pneumoniae* 49株および *S. marcescens* 29株について、本剤、CTX および CXM の MIC を測定し、その抗菌力を比較検討した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法²⁾に従った。

2. 実験結果

当教室保存の標準株に対する各薬剤の MIC を Table 1 に示した。THR-221は対照薬とした他のセフェム系抗生剤と同様に、グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌の全般にわたり強い抗菌力を示した。本剤はグラム陰性桿菌のうち *E. coli*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* および *P. rettgeri* に対して MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下の強い抗菌力を示した。

尿路由来の β -lactamase 産生 ABPC 耐性 *E. coli* の本剤に対する MIC の peak は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ にあり、99株中97株とほぼ全株が0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった(Fig. 2)。*K. pneumoniae* に対しては、MIC の peak は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、49株中46株が0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった(Fig. 3)。また *S. marcescens* では、peak は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、29

株中27株が12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった(Fig. 4)。尿路由来のこれら3菌種に対しては、本剤はCXMよりは優れた抗菌力を示すものの、*E. coli* に対しては、CTXよりは1管程度、また*K. pneumoniae* および*S. marcescens* に対しては、CTXよりも2管程度劣っていた。

II. 臨床的検討

1. 対象および投与方法

対象は昭和61年3月より昭和62年3月までに岐阜大学医学部付属病院泌尿器科および岐阜市民病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症患者13例で、各症例の詳細は

Table 1 Antibacterial activity of THR-221 against standard strains

Strain	THR-221	CXM	CTX
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	6.25	0.78	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 1296	6.25	1.56	3.13
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.39	3.13	0.10
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	1.56	1.56	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	0.78	3.13	0.20
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	0.39	25	0.10
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 21100	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3045	≤ 0.05	1.56	≤ 0.05
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Morganella morganii</i> 1510	3.13	25	3.13
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO 12552	>100	>100	>100

CXM : Cefuroxime

CTX : Cefotaxime

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates:

β -lactamase producing, ABPC-resistant *E. coli* 99 strains (10^6 cfu/ml)

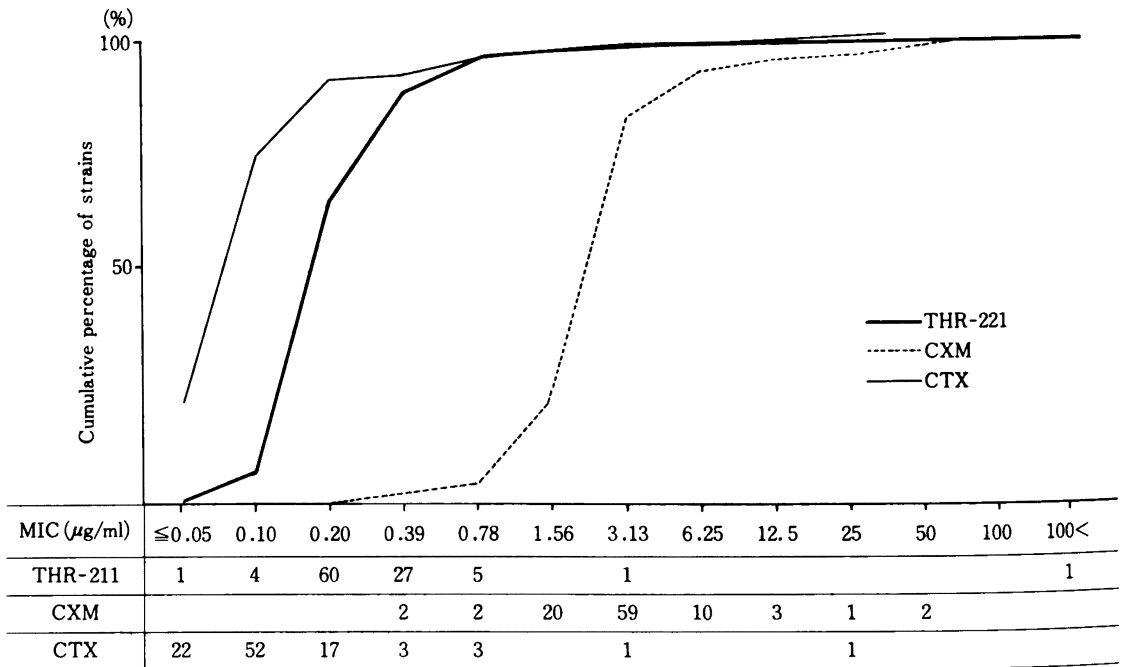


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates :
K. pneumoniae 49 strains (10⁶cfu/ml)

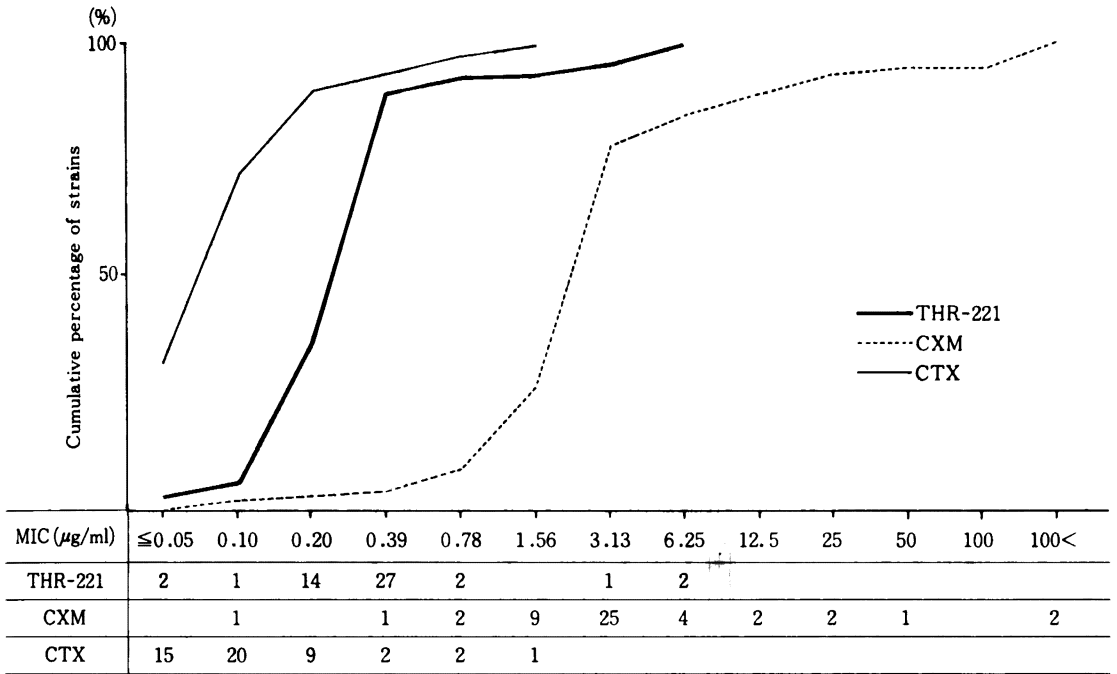


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates :
S. marcescens 29 strains (10⁶cfu/ml)

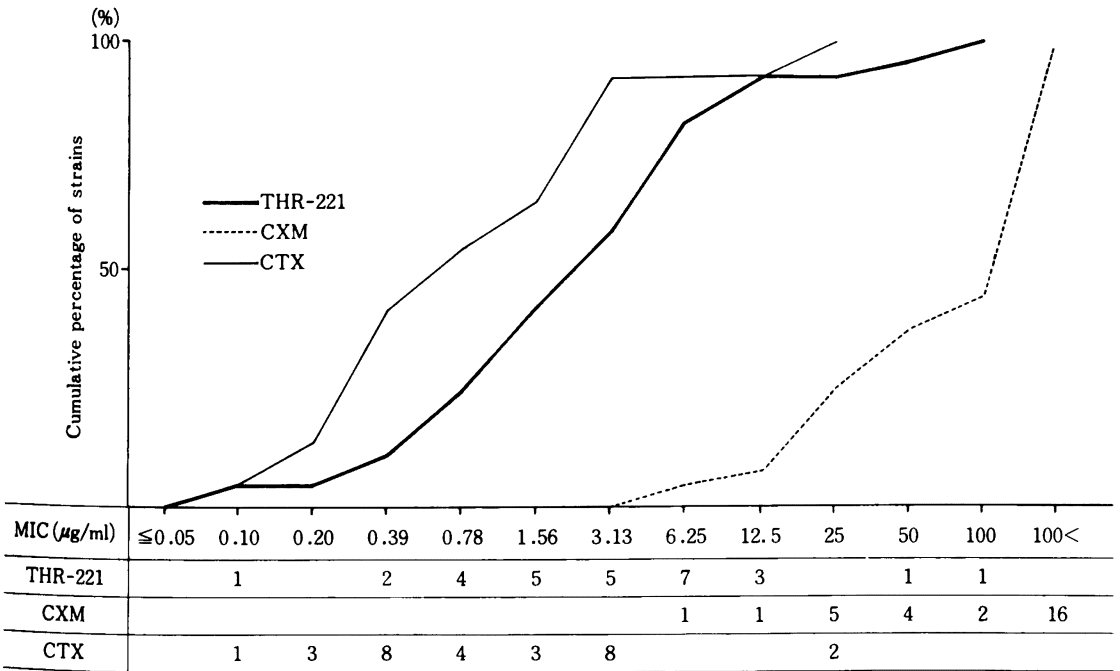


Table 2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with THR-221

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks
						Dose (g×7/day)	Route	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr		
1	26	F	R. renal stone	-	G-3	1 X 2	iv	5	-	1-2	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	6.25	Excellent	Excellent	-	
2	62	M	CCP BPH	+	G-5	1 X 2	iv	5	+	10	<i>P. cepacia</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. cepacia</i>	≥10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁶	50 50 50	Poor	Fair	-	
3	82	M	CCC BPH	+	G-5	1 X 2	iv	5	-	10-15	<i>E. faecalis</i> <i>M. Morganii</i>	10 ⁶	100 3.13	Excellent	Excellent	-	Bladder f
4	71	M	CCC BNS	-	G-6	1 X 2	iv	5	-	0-1	<i>P. reitteri</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷	0.05 >100	Excellent	Excellent	-	
5	91	M	Bladder stone CCC BPH	+	G-1	1 X 2	iv	5	-	10-20	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	1.56	Moderate	Good	-	
6	81	M	Bladder stone CCC	+	G-1	1 X 2	iv	5	-	10 ⁵	<i>S. marcescens</i> <i>T. glabrata</i>	10 ⁵		Poor	Poor	-	
7	71	M	Prostatic cancer CCC Bladder cancer	+	G-1	1 X 2	iv	5	-	3-5	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ³	>100 >100	Poor	Fair	-	
8	83	M	CCC Prostatic cancer	+	G-5	1 X 2	iv	5	-	+	<i>P. reitteri</i> <i>C. diversus</i> <i>M. Morganii</i> <i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	0.10 0.78 0.39 6.25 >100	Poor	Fair	-	
9	67	M	PPI BPH Vesical diverticulum	-	G-2	1 X 2	iv	5	+	5-9	<i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁶ ≥10 ⁷ >10 ³	6.25 >100 50	Moderate	Fair	-	
10	67	M	PPI BPH	-	G-6	1 X 2	iv	5	+	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. fluorescens</i> <i>Flavobacterium</i> <i>P. vestivularis</i>	>10 ⁷ 10 ⁷		Poor	Fair	-	
11	73	M	PPI BPH Prostatic cancer	-	G-6	1 X 2	iv	5	-	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷		Dropout	Poor	-	
12	61	F	CCC Bladder cancer	-		1 X 2	iv	5	+	3-4 15-16	Not examined No growth No growth			Exclusion	Fair	-	
13	66	M	PPI BPH	-		1 X 2	iv	5	-	15-16	No growth No growth			Exclusion	Fair	-	

* Before treatment
 **UTI : Criteria proposed by the UTI Committee
 Dr : Doctor's evaluation
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis
 CCC : Chronic complicated cystitis
 PPI : Post prostatectomy infection
 BPH : Benign prostatic hypertrophy
 BNS : Bladder neck sclerosis

Table 2に一覧した。本剤の投与方法は、1回1gを20mlの5%ブドウ糖液に溶解して1日2回朝夕5日間静注した。臨床効果の判定は主治医およびUTI薬効評価基準³⁾により行ったが、後者に関しては除外症例2例、脱落症例1例があり、判定可能であったものは10例であった。

2. 臨床成績

投薬症例13例について、主治医による判定では著効3例、有効1例、やや有効7例、無効2例で、有効率(有効以上)は31%と低率であった。しかし、UTI薬効評価基準に該当する10例についての総合臨床効果は著効3例、有効2例、無効5例で、総合有効率は50%であった(Table 3)。膿尿および細菌尿に対する効果は膿尿が正常化したもの3例、改善したもの2例に対し、細菌尿では陰性化4例、減少が1例、菌交代1例、不変が4例であった。これを疾患病態群別にみると、単独感染例5例、混合感染例5例のうち有効例はそれぞれ3例(60%)および2例(40%)であり、単独感染例の方が優れていた(Table 4)。留置カテーテルの有無別にみると、留置例の有効率は6例中2例33%、非留置例の有効率は4例中3例75%と、非留置例の効果が優れていた。

細菌学的には12菌種18株が分離されたが、そのうち12株(67%)が消失した(Table 5)。*E. cloacae* 1株、*E. faeca-*

lis 2株、*P. cepacia* 1株、*S. marcescens* 2株が存続した。*E. cloacae* のMICは6.25 μ g/mlであったが、その他の菌株のMICはいずれも50 μ g/ml以上であった。薬剤投与後出現菌は*Flavobacterium*、*P. vesicularis* および *T. glabrata* の3株であった(Table 6)。

3. 副作用

臨床効果の判定を行えなかった症例も含め、13例について副作用を検討した。1例において本剤投与後にビリルビン値の軽度上昇を認めたが、無処置にて1週間後には正常値に復した。その他12例については、本剤投与に関係すると思われる自覚的副作用あるいは臨床検査値の異常は認められなかった(Table 7)。

Ⅲ. 考 按

近年の抗菌剤の開発の中で、とりわけセフェム系抗菌剤における抗菌スペクトラムの拡大、抗菌力の増強および β -lactamaseに対する安定性の開発にはめざましいものがある。本剤もセフェム系抗菌剤に属し、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対し広い抗菌スペクトラムを有し、 β -lactamase に対して安定である¹⁾。今回の標準菌株に対する検討においても、広い抗菌スペクトラムが確認された。尿路感染症由来の β -lactamase 産生 ABPC 耐性 *E. coli* に対する検討では、本剤は極め

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

1g \times 2/day, 5-day treatment




Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3		1	4 (40.0%)
Decreased			1	1 (10.0%)
Replaced			1	1 (10.0%)
Unchanged		2	2	4 (40.0%)
Efficacy on pyuria	3 (30.0%)	2 (20.0%)	5 (50.0%)	Patient total 10
 Excellent	3 (30.0%)		Overall efficacy rate 5/10 (50.0%)	
 Moderate	2 (20.0%)			
 Poor (including Failure)	5 (50.0%)			

Table 4 Overall clinical efficacy of THR-221 classified by 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)	3 (30.0)		1	2	33.3
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (10.0)		1		100.0
	3rd group (Upper UTI)	1 (10.0)	1			100.0
	4th group (Lower UTI)	0 (0)				0
	Sub total	5 (50.0)	1	2	2	60.0
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	3 (30.0)	1		2	33.3
	6th group (Catheter not indwelling)	2 (20.0)	1		1	50.0
	Sub total	5 (50.0)	2	0	3	40.0
Total		10 (100.0)	3	2	5	50.0

Table 5 Bacteriological response to THR-221 in complicated UTI

		1g×2/day, 5-day treatment		
Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	
<i>S. aureus</i>	1	1 (100.0)		
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100.0)		
<i>E. faecalis</i>	3	1 (33.3)	2	
<i>P. cepacia</i>	1	0 (0)	1	
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100.0)		
<i>C. diversus</i>	1	1 (100.0)		
<i>C. freundii</i>	1	1 (100.0)		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100.0)		
<i>E. cloacae</i>	1	0 (0)	1	
<i>S. marcescens</i>	3	1 (33.3)	2	
<i>P. rettgeri</i>	2	2 (100.0)		
<i>M. morgani</i>	2	2 (100.0)		
Total	18	12 (66.7)	6	

* : Regardless of bacterial count

て強い抗菌活性を示し、本剤が β -lactamaseに安定であることが裏付けられた。また、同様に尿路感染由来の*K. pneumoniae*に対しても極めて強い抗菌活性を示すとともに、現在、尿路感染症よりの分離頻度が高くなってきている*Serratia*⁹⁾に対しても、多少抗菌力は弱まるものの高度耐性株が少なく、本剤の効果が期待され得る。

本剤の吸収、排泄⁵⁾に関しては、本剤1g one shot 静注での検討で、血中半減期は2.1時間、尿中回収率は12時間までで78%、尿中濃度は4~6時間目で767.4 μ g/ml、8~12時間目で110.1 μ g/mlと報告されている。他のいわゆる第三世代セフェム系抗生剤⁶⁾と比較しても、血中濃度が高く持続され、しかも尿中濃度も高く持続し、尿

路感染症に対して極めて有効な条件を備えているものと思われる⁷⁾。

本剤の複雑性尿路感染症に対する臨床効果の検討では、全体の症例数が10例と少ないが著効3例、有効2例、無効5例で、総合有効率は50%であった。今回の成績は単独感染例5例中カテーテル留置群(第1群)が3例であり、また、混合感染例においても5例中3例が第5群のカテーテル留置群であり、難治性尿路感染症と考えられる混合感染およびカテーテル留置群が多数を占めたために低くなったものと思われる。全国集計の臨床成績では複雑性尿路感染症に対する総合有効率は66%である⁸⁾。各薬剤の新薬シンポジウムの際の総合有効率の比較は、投

Table 6 Strains *appearing after THR-221 treatment in complicated UTI

Isolate	1g \times 2/day, 5-day treatment	
	No. of strains (%)	
<i>P. vesicularis</i>	1	(33.3)
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	(33.3)
<i>T. glabrata</i>	1	(33.3)
Total	3	(100.0)

* : Regardless of bacterial count

Table 7 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Aggravated (Relation to the drug)							Unchanged (%)	Improved (%)
		Definitely	Probable	Possible	Sub-total (%)	Unlikely	Definitely not	Sub-total (%)		
RBC	13 (100)						1	1 (8)	11 (85)	1 (8)
Hb	13 (100)						2	2 (15)	9 (69)	2 (15)
Ht	13 (100)					1	2	3 (23)	9 (69)	1 (8)
WBC	13 (100)						1	1 (8)	11 (85)	1 (8)
Baso	6 (100)								6 (100)	
Eosino	6 (100)								6 (100)	
Stabs	6 (100)						1	1 (17)	5 (83)	
Segs	6 (100)						1	1 (17)	5 (83)	
Lympho	6 (100)								6 (100)	
Mono	6 (100)								6 (100)	
Platelets	13 (100)								13 (100)	
TP	13 (100)						1	1 (8)	12 (92)	
GOT	13 (100)								13 (100)	
GPT	13 (100)								12 (92)	1 (8)
Al-P	12 (100)						1	1 (8)	11 (92)	
D-Bil	6 (100)			1	1 (17)				4 (67)	1 (17)
T-Bil	10 (100)			1	1 (10)				8 (80)	1 (10)
γ -GTP	10 (100)					1		1 (10)	9 (90)	
BUN	13 (100)								10 (77)	3 (23)
Creatinine	13 (100)								13 (100)	
No. of patients with aggravated laboratory test results		1			4					

与量、対象の病態群の構成率が異なるため単純に優劣を決めることはできないが、本剤の有効率66%はいわゆる第三世代の抗生剤の有効率、CPZ 60%、CTX 63%、CZX 67%、CMX 65%、CTT 59%、CAZ 78%、LMOX 71%と比較しても劣る成績ではない。細菌学的効果では今回の検討で18株中12株が消失し、消失率67%であったが、全国集計の成績では消失率80%⁹⁾であり、他の第三世代のセフェム系抗生剤との比較においても、CPZ 68%、CTX 74%、CZX 78%、CMX 76%、CTT 74%、CAZ 85%、LMOX 80%であり、優秀な成績である。本剤は各種感染モデルにおいてMICから予測される以上の治療効果が示され、また、各種生体防御機構の増強効果が示唆されており¹⁾、これらの *in vivo* における優れた感染防御作用が、有効な体内動態とともに優れた除菌効果に反映しているのかもしれない。

今回の検討で無効例において、*E. faecalis* が3株中2株存続し、その他 *P. cepacia*、*E. cloacae*、*S. marcescens* とMICが高い菌株が存続した。従って、本剤においても他の第三世代のセフェム系抗生剤と同様に、*E. faecalis*、*P. aeruginosa* および *P. cepacia* などの腸球菌およびブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌は、抗菌スペクトラム上、本剤の限界を越えるもので治療上留意すべきことであろう。

副作用は1例にビリルビンの一過性の軽度上昇を認めた以外、本剤に関係すると思われる自覚的副作用、臨床検査値の異常は認められず、本剤は尿路感染症の治療薬

剤として安定であり、その有効性が期待される。

文 献

- 1) 五島瑛智子, 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, 1987
- 2) MIC測定法委員会(代表:三橋 進): 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76-79, 1981
- 3) UTI研究会(代表:大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408-441, 1986
- 4) 上田 泰, 他: *Serratia marcescens* に関する基礎的・臨床的研究, 第1報。Chemotherapy 27: 841-847, 1979
- 5) 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, 1987
- 6) 西浦常雄: セフェム系(第三世代)抗生物質の進歩。臨泌 36: 803-813, 1982
- 7) 坂 義人: 抗菌剤の投与方法に関する研究—投与形式の試験管内実験による検討—。日泌尿会誌 69: 1467-1486, 1978
- 8) 熊沢浄一: 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), 2. 泌尿器科領域, 1987

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFODIZIME(THR-221) IN URINARY TRACT INFECTIONS

TAKASHI DEGUCHI, KYOKO OHTSUBO, KATSUTOSHI KOBAYASHI, MASAYOSHI YAMABA,
PANG-KUNG CHANG, MINORU KANEMATSU and YOSHIHITO BAN
Department of Urology, School of Medicine, Gifu University, Gifu

AKIHISA TAKEDA and TATSUO DOI
Department of Urology, Gifu City Hospital, Gifu

We investigated cefodizime(THR-221), a newly developed cephem antibiotic, for its antimicrobial activity and clinical efficacy. The following results were obtained.

1. THR-221 showed good antimicrobial activity against 12 standard strains. MICs were less than 0.78 $\mu\text{g/ml}$ for *E. coli*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *P. rettgeri*. MICs ≤ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ occurred in 97 of 99 strains of β -lactamase producing ABPC-resistant *E. coli* and 46 of 49 strains of *K. pneumoniae* and less than 12.5 $\mu\text{g/ml}$ for 27 of 29 strains of *S. marcescens*. THR-221 was slightly less active than CTX against these three strains.

2. Of 13 patients with complicated urinary tract infection given 2 g of THR-221 i.v. for 5 days, 10 patients were evaluated according to the UTI Drug Evaluation Criteria. The overall clinical efficacy was 50%, being excellent in 3 cases, moderate in 2 and poor in 5 of the cases of chronic complicated urinary tract infections.

3. Of the 13 patients, only one showed a slight and transient elevation of serum bilirubin level. There were no side-effects or changes in clinical laboratory test results in the other patients.

From the above findings, THR-221 proved to be an effective and safe drug in the treatment of complicated urinary tract infections.