

複雑性尿路感染症における Cefodizime(THR-221)の基礎的・臨床的検討

津川昌也・山田大介・那須良次・岸 幹雄

水野全裕・公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任:大森弘之教授)

難波克一

岡山市市民病院泌尿器科

片山泰弘

玉野市民病院泌尿器科

近藤捷嘉

岡山赤十字病院泌尿器科

赤枝輝明

津山中央病院泌尿器科

高本 均

笠岡市民病院泌尿器科

複雑性尿路感染症に対する Cefodizime(THR-221)の有用性を基礎的ならびに臨床的に検討した。

1. 抗菌力:尿路感染症由来の教室保存株12菌種, 189株に対する本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し, 同系薬剤である Cefotaxime(CTX), Latamoxef(LMOX), Cefoperazone(CPZ)と比較検討した。*P. aeruginosa* では MIC が100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が多数を占めていた。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* では80% MIC がそれぞれ0.20, 0.20, $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ と良好な成績を示した。また, *S. marcescens* でも90% MIC が6.25 $\mu\text{g/ml}$ と良好な成績であった。他剤との比較では, *E. faecalis*, *E. coli* ではCTXにやや劣るものの, CPZ, LMOXより優れていた。*S. marcescens* ではCTXよりやや劣るものの, CPZ, LMOXより数管優れていた。*P. aeruginosa* では他の3剤よりも劣っていた。

2. 臨床効果:複雑性尿路感染症31例に対して本剤を投与した。投与スケジュールは原則として1回1g, 1日2回, 5日間の点滴静注とした。UTI薬効評価基準(第三版)に基づいた判定では著効6例, 有効13例, 無効8例で, 有効率は70.4%(19/27)であった。自他覚的副作用としては1例に下痢が認められた。臨床検査値異常では2例にGOT, GPTの上昇, 1例に貧血を認めたが, いずれも軽微で投与終了後速やかに回復し, 臨床上一問題とはならなかった。

Cefodizime 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 cephem 系抗生物質である。本剤はセファロsporin骨格の7位にCTXと同様の aminothiazolyl-methoxyiminoacetamide 基を有し, 3位に(5-carboxymethyl-4-methyl-2-thiazolyl)thiomethyl 基を有している(Fig. 1)。

3位に thiazolylthiomethyl 基を配したため, 代謝を受けず長い半減期を有し, 一部の第三世代 cephem 系抗生物質にみられる disulfiram 様作用, 血液凝固系への影響

がみられず, 広域抗菌スペクトルを有する薬剤である。

今回, 我々は本剤を複雑性尿路感染症に対して使用する

Fig. 1 Chemical structure of THR-221

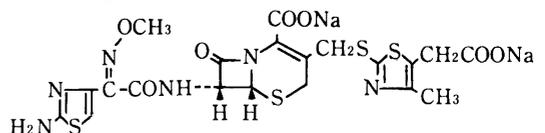


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. epidermidis* (10^6 cfu/ml, 10 strains)

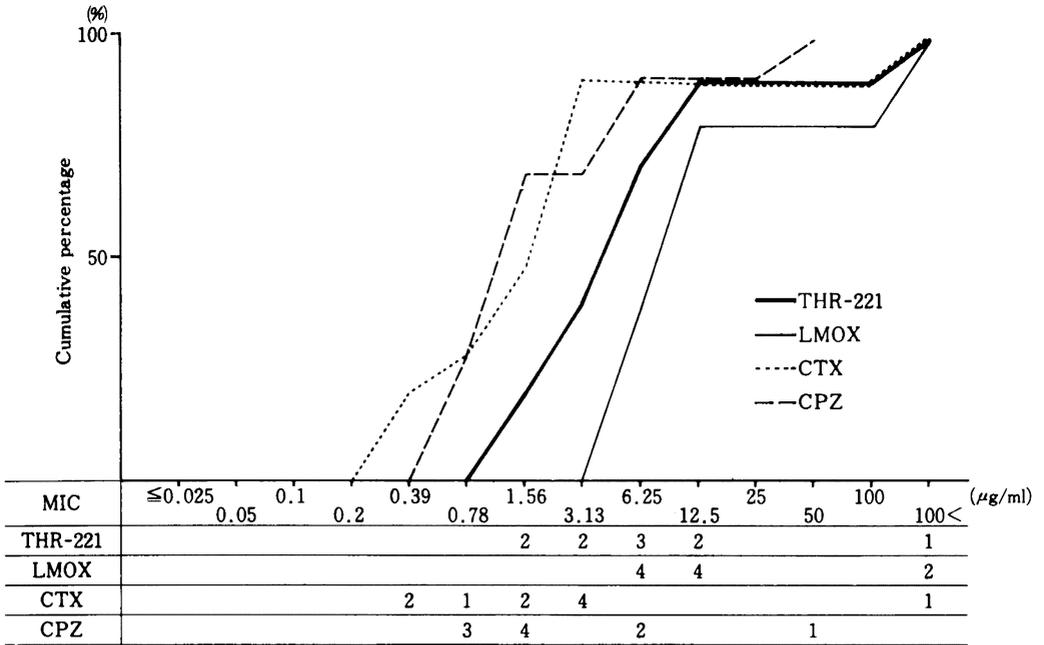


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. faecalis* (10^6 cfu/ml, 12 strains)

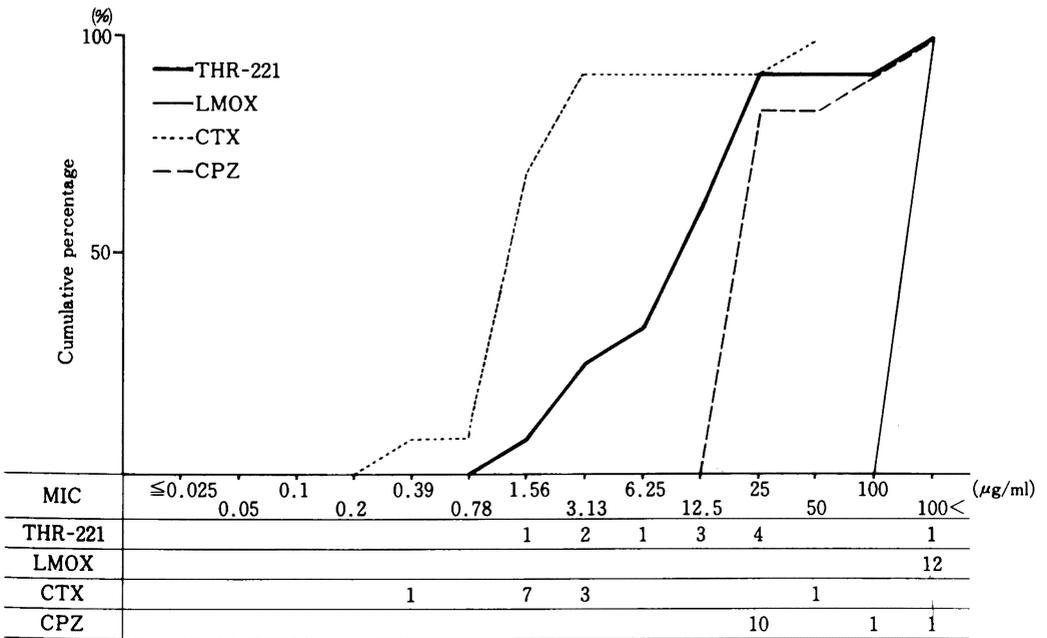


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. coli* (10^6 cfu/ml, 30 strains)

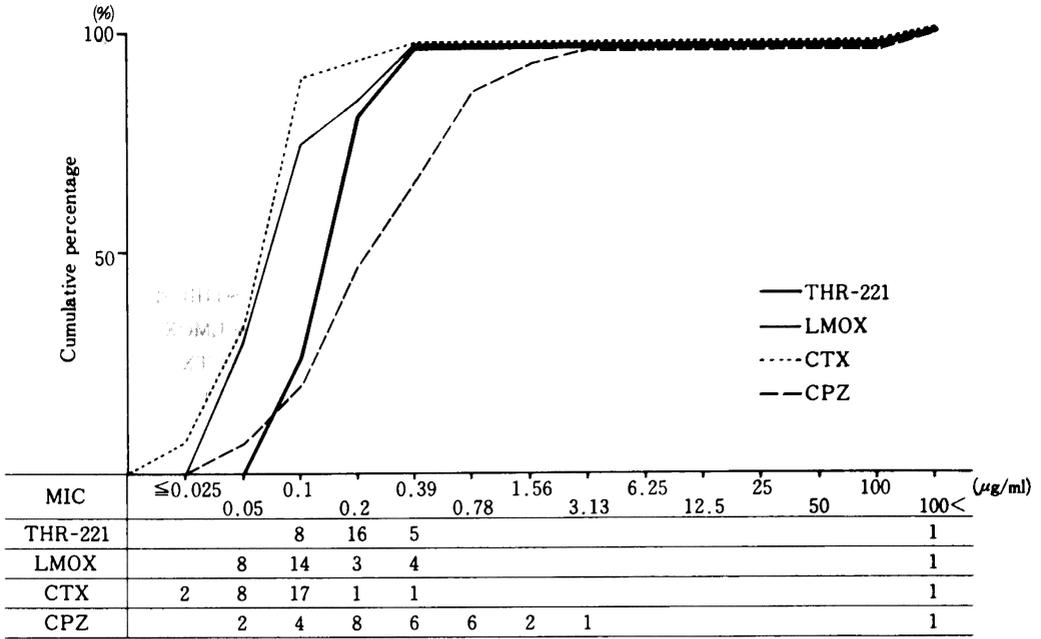


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates of *C. freundii* (10^6 cfu/ml, 19 strains)

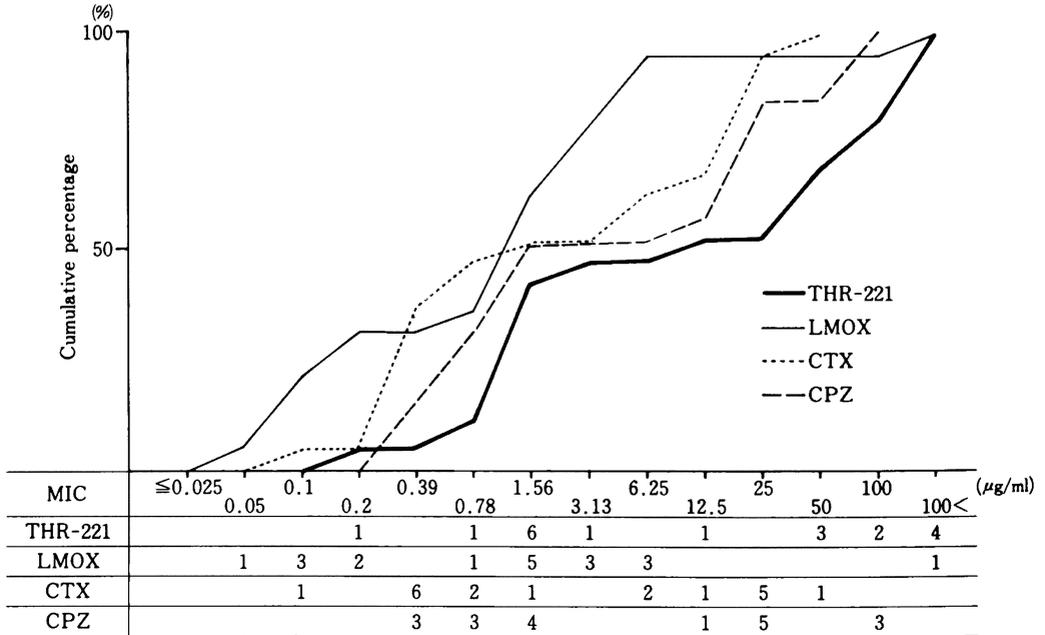


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates of *K. pneumoniae* (10^6 cfu/ml, 20 strains)

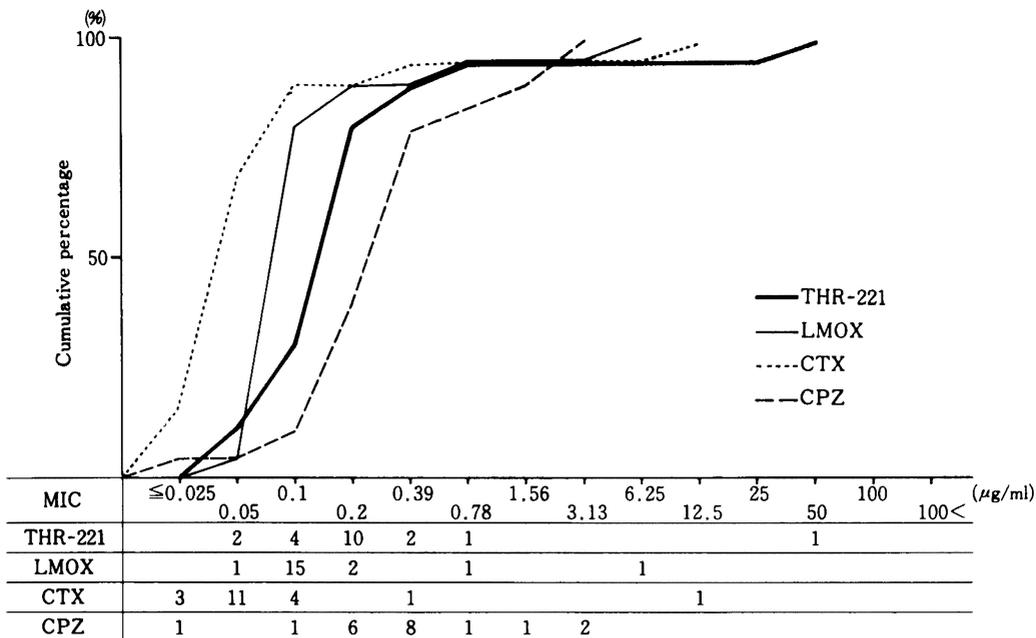


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. cloacae* (10^6 cfu/ml, 13 strains)

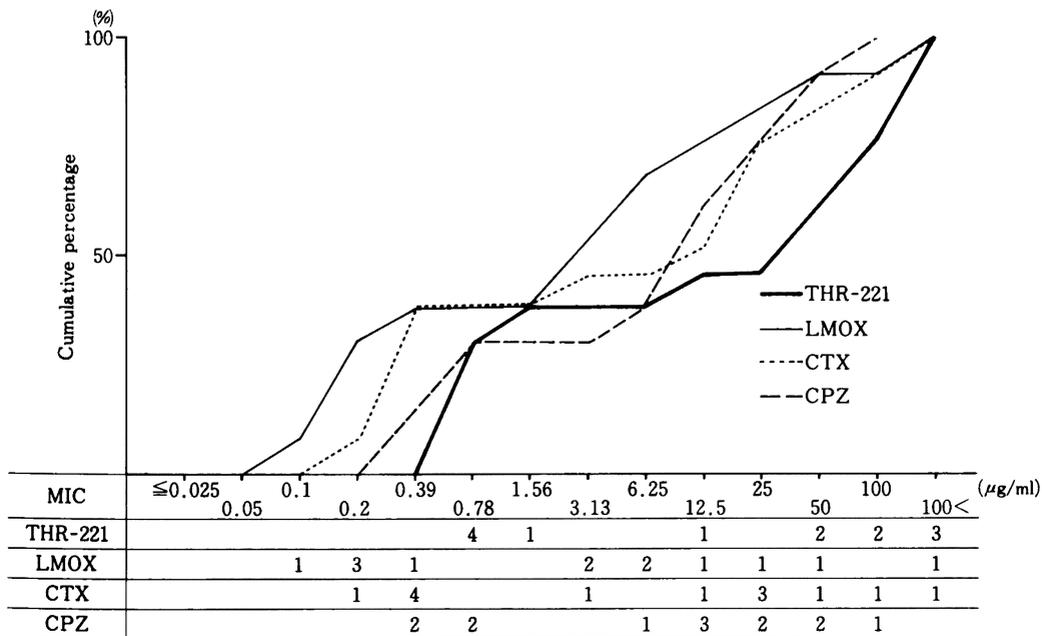


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. aerogenes* (10^6 cfu/ml, 6 strains)

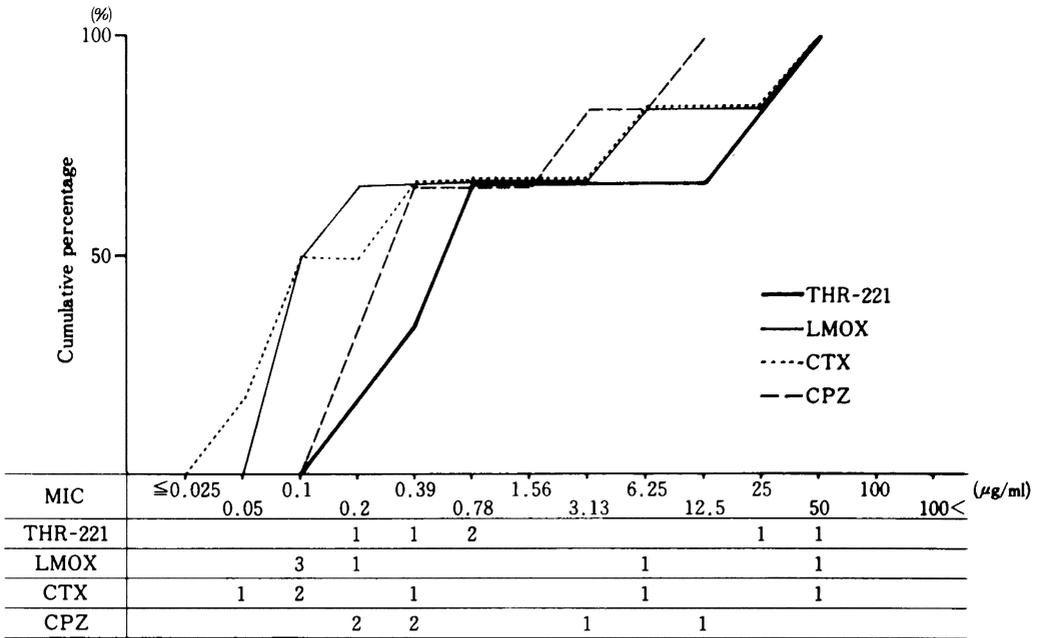


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. marcescens* (10^6 cfu/ml, 19 strains)

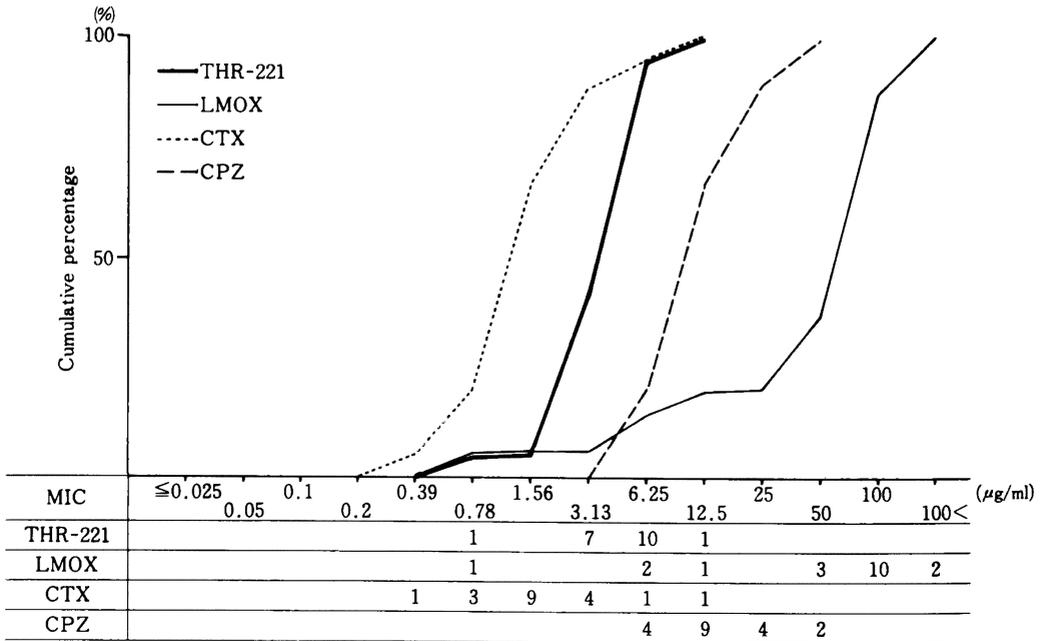


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. mirabilis* (10^6 cfu/ml, 20 strains)

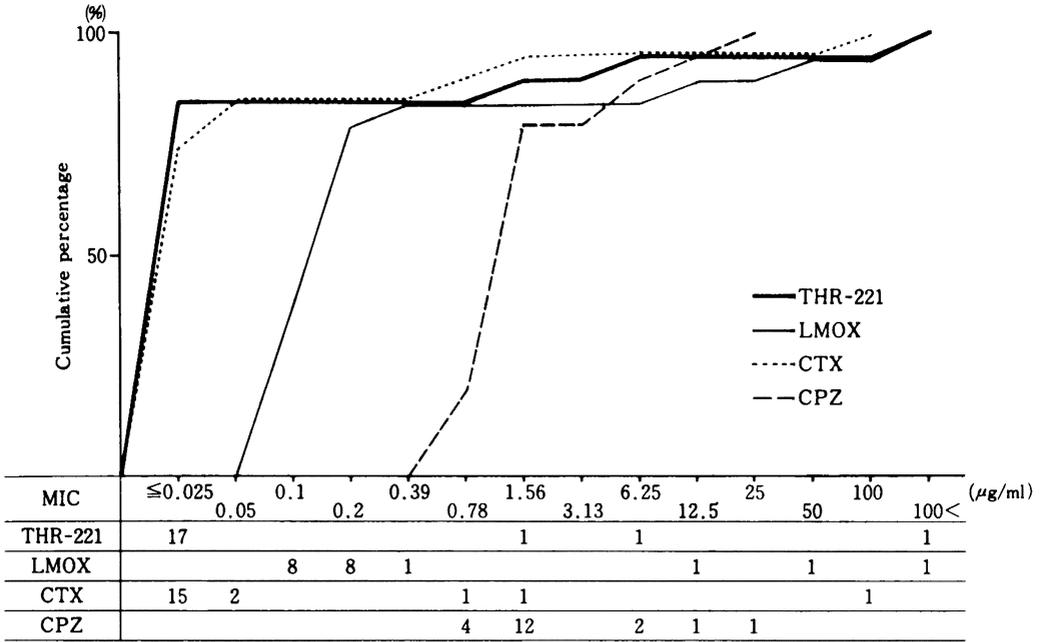


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. vulgaris* (10^6 cfu/ml, 10 strains)

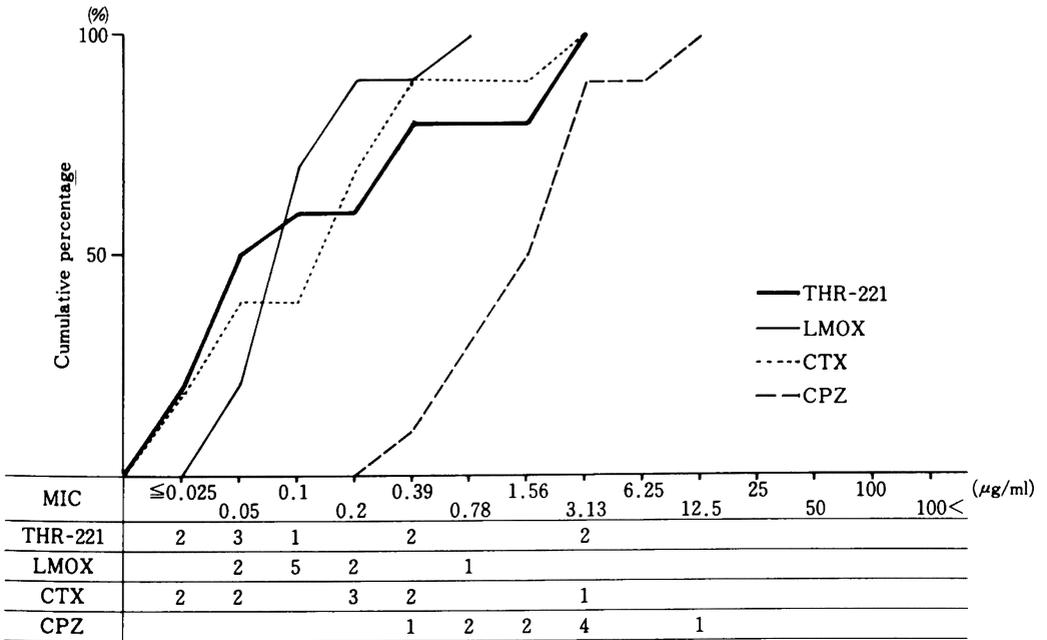


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates of *M. morgani* (10^6 cfu/ml, 10 strains)

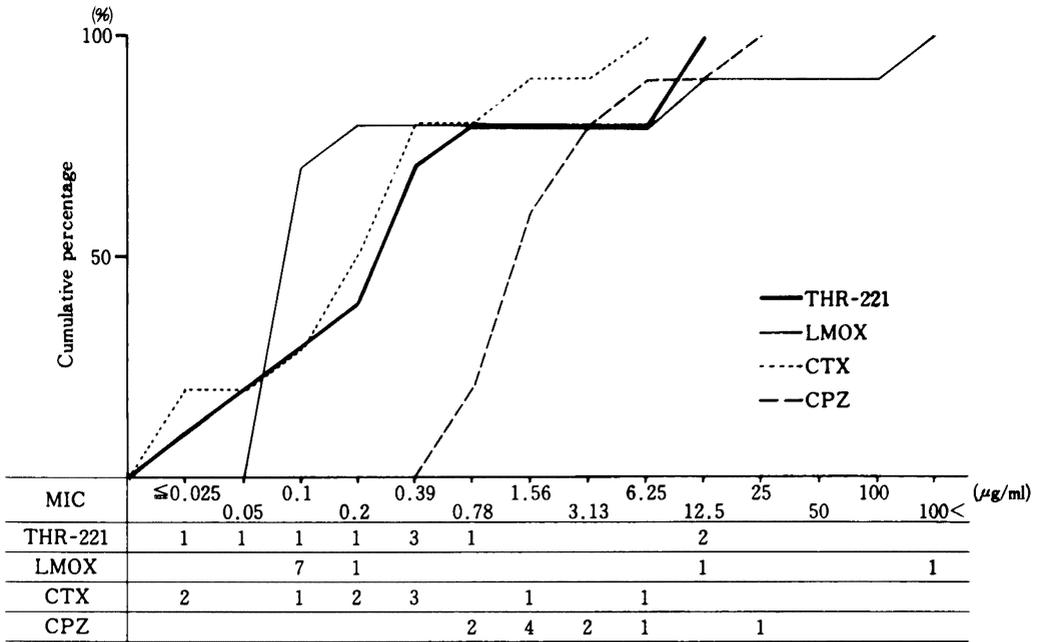


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. aeruginosa* (10^6 cfu/ml, 16 strains)

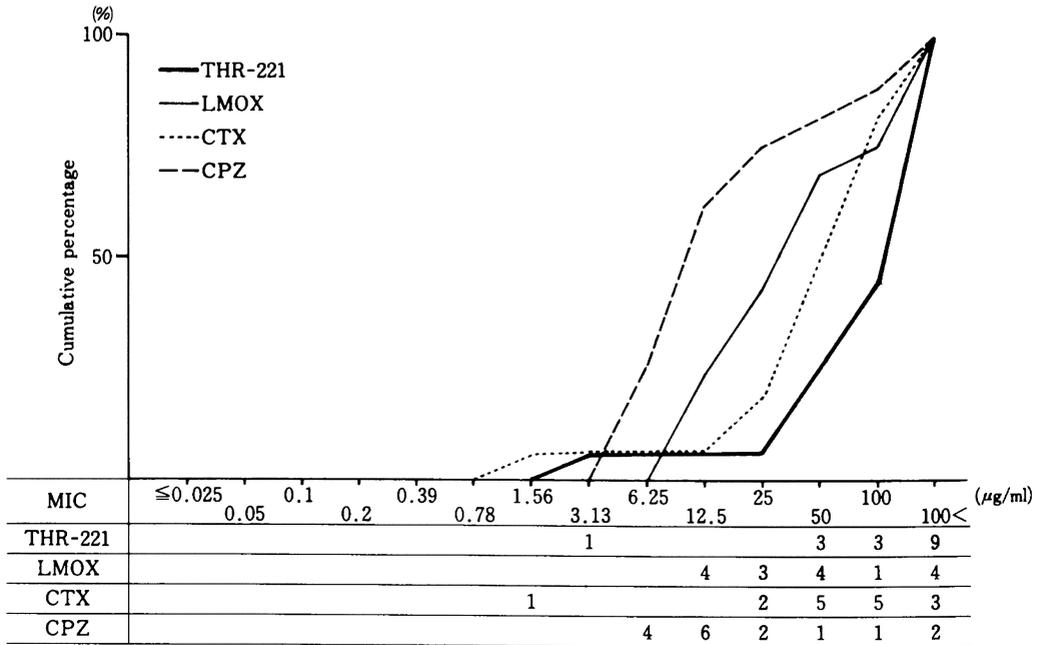


Table 2-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with THR-221

Case No.	Age Sex	Diagnosis		Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Remarks
		Underlying condition				Dose (g X/day)	Route		Duration (days)	Species	Count	UTI	
1	81 M	CCC	+	G-1	1 X 2	d.i.v.	5	+	<i>S. liquefaciens</i>	10 ⁷	Moderate	Good	-
2	70 M	Prostatic cancer	+	G-1	1 X 2	d.i.v.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	-
3	76 M	CCC	+	G-1	1 X 2	d.i.v.	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Poor	Poor	-
4	88 M	Neurogenic bladder	+	G-1	1 X 2	d.i.v.	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Moderate	Good	-
5	74 M	Prostatic cancer	+	G-1	1 X 2	d.i.v.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	Moderate	Good	-
6	79 F	CCC	+	G-1	1 X 2	d.i.v.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	< 10 ³	Moderate	Good	-
7	56 M	Neurogenic bladder	+	G-1	1 X 2	d.i.v.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Poor	Poor	-
8	75 M	Bladder tumor	-	G-2	1 X 2	d.i.v.	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	Poor	Poor	-
9	73 M	Prostatic cancer	-	G-2	1 X 2	d.i.v.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	Moderate	Good	GOT 28→38→20 GPT 29→49→17
10	84 M	CCC	-	G-2	1 X 2	d.i.v.	5	+	<i>Pseudomonas sp.</i>	10 ⁴	Moderate	Good	-
11	72 M	BPH	-	G-2	1 X 2	i.v.	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Poor	Poor	-
12	71 M	CCC	-	G-2	1 X 2	i.v.	5	+	YLO	10 ⁶	Moderate	Good	-
13	75 M	BPH	-	G-2	1 X 2	d.i.v.	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	Moderate	Good	-
14	75 M	Prostatic stone	-	G-4	1 X 2	d.i.v.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	Moderate	Good	-
15	77 M	Neurogenic bladder	-	G-4	1 X 2	d.i.v.	5	+	<i>S. nonhemolyticus</i>	10 ⁷	Moderate	Good	-
16	77 M	CCC	-	G-4	1 X 2	d.i.v.	5	+	<i>Flavobacterium</i>	10 ⁴	Moderate	Good	-
17	68 M	BPH	-	G-4	1 X 2	i.v.	5	+	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	Moderate	Excellent	-
									<i>S. cepacia</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	-
									<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	-
									<i>S. epidermidis</i>	< 10 ³	Excellent	Excellent	-
									<i>S. aureus</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	-
									<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	-
									<i>P. fluorescens</i>	< 10 ²	Excellent	Excellent	-

CCC : Chronic complicated cystitis
 CCP : Chronic complicated pyelonephritis
 BPH Benign prostatic hypertrophy
 * : Before treatment
 • : After treatment
 **UTI : Criteria proposed by the UTI Committee
 Dr Doctor's evaluation

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Duration (days)	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Remarks
					Dose (g×/day)	Route			Species	Count	UTI	Dr	
18	76 M	CCC Prostatic cancer	-	G-4	1×2	d.i.v.	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Poor	Poor	-
19	58 M	CCC Bladder stone	-	G-4	1×2	d.i.v.	5	#	<i>E. cloacae</i>	10 ⁶	Moderate	Good	-
20	63 F	CCC Urethral cancer	-	G-4	1×2	d.i.v.	5	#	<i>E. coli</i> <i>E. aerogenes</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁶	Poor	Poor	GOT 32→48→33
21	59 M	CCC Prostatic cancer	-	G-4	1×2	d.i.v.	5	±	<i>Pseudomonas sp.</i>	10 ⁴	Moderate	Excellent	-
22	66 M	CCC Prostatic cancer	-	G-4	1×2	d.i.v.	5	#	<i>E. coli</i> <i>P. putida</i> <i>Flavobacterium</i>	10 ⁷ 10 ⁵	Moderate	Good	-
23	77 M	CCC BPH	+ (Urethra)	G-5	1×2	d.i.v.	5	#	<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i> <i>X. maltophilia</i>	10 ⁶ 10 ³	Poor	Good	-
24	61 M	CCC BPH	+ (Urethra)	G-5	1×2	i.v.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. lwoffii</i> <i>X. maltophilia</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	Diarrhea (#) RBC (×10 ⁴) 463→396→435 Hb 13.7→11.9→13.3 Ht 41.4→35.2→39.4
25	33 F	CCP Renal stone	-	G-6	1×2	d.i.v.	5	#	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	Excellent	Excellent	-
26	58 M	CCC Bladder tumor	-	G-6	1×2	i.v.	5	#	<i>A. odorans</i> <i>X. maltophilia</i>	10 ⁶	Moderate	Good	-
27	81 M	CCC BPH	-		1×2	d.i.v.	5	#					-
28	75 M	CCC Prostatic cancer	-		1×2	d.i.v.	5	#	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ² 10 ²		Good	-
29	79 M	CCC BPH	+ (Urethra)		1×2	d.i.v.	5	#	<i>S. epidermidis</i> <i>Flavobacterium</i>	10 ³ 10 ⁴		Poor	-
30	81 M	CCC Prostatic cancer	-		1×2	d.i.v.	5	±				Good	-
31	62 F	CCC Prostatic cancer	-	G-4	0.5×2	i.v.	5	#	<i>A. lwoffii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	<10 ³ 10 ⁶ 10 ⁶	Poor	Poor	-

**UTI : Criteria proposed by the UTI Committee

Dr : Doctor's evaluation

• Before treatment

After treatment

CCC : Chronic complicated cystitis

CCP Chronic complicated pyelonephritis

BPH Benign prostatic hypertrophy

た。また、対象はすべて尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で、総症例数は31例であった(Table 2)。内訳は慢性膀胱炎29例、慢性腎盂腎炎2例であった。投与方法は本剤を1回1g(但し、症例No. 31のみは1回0.5g)、1日2回、5日間点滴静注、静注し、効果判定はUTI薬効評価基準(第三版)⁹⁾に準じて行った。

以下、この基準の患者条件を満足した27例について検討を行う。

2. 臨床効果

総合臨床効果は著効6例、有効13例、無効8例であり、有効率70.4%であった(Table 3)。疾患病態群別に見る

と、単独菌感染群、複数菌感染群で有効率はそれぞれ69.6%、75.0%であった。また、これをカテーテル留置群、非留置群に分けてみると、有効率はそれぞれ55.6%、77.8%であり、非留置群の成績が優れていた(Table 4)。

3. 細菌学的効果

投与前分離菌は15菌種、32株であり、そのうち27株(84%)が消失し、5株(16%)が残存していた。残存菌の内訳は *P. aeruginosa* 3株、*S. marcescens* 2株であった。その他の菌種では消失率100%と良好であった(Table 5)。投与後出現菌としては Table 6 に示すごとく、*S. epidermidis* 2株、*Flavobacterium* 2株をはじめとし9菌種

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

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		6	1	8	15 (55.6%)
Decreased				1	1 (3.7%)
Replaced		3		4	7 (25.9%)
Unchanged				4	4 (14.8%)
Efficacy on pyuria		9 (33.3%)	1 (3.7%)	17 (63.0%)	Patient total 27
<input type="checkbox"/> Excellent		6 (22.2%)		Overall efficacy rate 19/27 (70.4%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		13			
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)		8			

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

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)	7 (25.9)	1	3	3	57.1
	2nd group (Post prostatectomy)	5 (18.5)		4	1	80.0
	3rd group (Upper UTI)	0				
	4th group (Lower UTI)	11 (40.8)	3	5	3	72.7
	Sub total	23 (85.2)	4	12	7	69.6
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	2 (7.4)	1		1	50.0
	6th group (Catheter not indwelling)	2 (7.4)	1	1		100
	Sub total	4 (14.8)	2	1	1	75.0
Total		27 (100)	6	13	8	70.4

12株であった。

4. 副作用

総投与症例31例における自覚的副作用の検討では1例(3%)に下痢を認めた。症例 No. 24は本剤投与2日目より下痢が出現、投与中止にはいたらなかったが投与終了後も持続したため、投与終了後4日目より止瀉剤を投与し、翌日には下痢は消失したが、本剤との関係は“関係あるかもしれない”と考えられた。

臨床検査値の異常変動は3例に認められた。症例 No. 9では投与前 GOT 28 IU/L, GPT 29 IU/Lであったが、

投与終了直後 GOT 38 IU/L, GPT 49 IU/Lと上昇しており、本剤との関係は“多分関係あり”と考えられた。しかし、投与終了20日目には GOT 20 IU/L, GPT 17 IU/Lと正常範囲内に回復していた。症例 No. 20では投与前 GOT 32 IU/Lであったが、投与終了直後 GOT 48 IU/Lと上昇しており、本剤との関係は“関係あるかもしれない”と考えられた。しかし、投与終了6日目には GOT 33 IU/Lと正常範囲内に回復していた。また、症例 No. 24では投与前 RBC $463 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 13.7 g/dl, Ht 41.4%であったが、投与終了直後 RBC $396 \times 10^4/\text{mm}^3$,

Table 5 Bacteriological response to THR-221 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1 (100)	
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100)	
<i>E. coli</i>	6	6 (100)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100)	
<i>S. marcescens</i>	7	5 (71)	2
<i>S. liquefaciens</i>	1	1 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	5	2 (40)	3
<i>Pseudomonas</i> sp.	2	2 (100)	
<i>X. maltophilia</i>	2	2 (100)	
Other GNR	2	2 (100)	
Total	32	27 (84)	5

* : Regardless of bacterial count

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

Isolate	No. of strains (%)	
<i>S. epidermidis</i>	2	(16.7)
<i>E. faecalis</i>	2	(16.7)
<i>E. aerogenes</i>	1	(8.3)
<i>P. cepacia</i>	1	(8.3)
<i>X. maltophilia</i>	1	(8.3)
<i>P. putida</i>	1	(8.3)
<i>P. fluorescens</i>	1	(8.3)
<i>Flavobacterium</i>	2	(16.7)
YLO	1	(8.3)
Total	12	(100)

* : Regardless of bacterial count

Hb 11.9 g/dl, Ht 35.2%と軽度貧血を認め、本剤との関係は“関係あるかもしれない”と考えられた。しかし、投与終了6日目にはRBC $435 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 13.3 g/dl, Ht 39.4%と正常範囲内に回復していた(Table 7)。

Ⅲ. 考 案

近年, cephem系抗生物質の開発には目を見張るものがあるが, Cefodizimeはセファロスポリン骨格の7位にCTXと同様のaminothiazolyl-methoxyiminoacetamide基を有し, 3位に(5-carboxymethyl-4-methyl-2-thiazolyl)thiomethyl基を有しており, 3位にthiazolylthiomethyl基を配したため, 代謝を受けず長い半減期を有し, 一部の第三世代cephem系抗生物質にみられるdisulfiram様作用, 血液凝固系への影響がみられず, 広域抗菌スペクトルを有し, 特に*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *N. gonorrhoeae*に対して強い抗菌力を示すと言われている¹⁾。

今回行った抗菌力の検討では, 本剤は*P. aeruginosa*では耐性株が多数を占めるものの, 尿路感染症の代表的起炎菌である*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*では良好な成績を示していた。また他剤との比較において, *E. coli*ではCTX, LMOXとほぼ同程度

で, CPZより優れていた。*K. pneumoniae*では他剤とほぼ同等の抗菌力を示していた。*S. marcescens*ではCTXよりやや劣るものの, CPZ, LMOXより優れていた。*P. mirabilis*ではCTXとほぼ同程度で, LMOX, CPZより優れていた。*P. aeruginosa*では他の3剤よりも劣っていたが, 他の3剤でも耐性株が多数認められた。

複雑性尿路感染症における臨床効果の検討では有効率70.4% (19/27)であり, 当科で検討したCTXの63.3% (19/30)⁴⁾, LMOXの75.0% (15/20)⁵⁾とほぼ同程度の成績であった。

細菌学的効果では本剤の菌消失率は84.4% (27/32)であり, CTXの80.0% (28/35)⁴⁾, LMOXの84.0% (21/25)⁵⁾より僅かながら良好な成績であった。このことは, 本剤が*in vitro*における抗菌力から予測される以上の効果を*in vivo*において示す¹⁾, という実験成績を裏付ける結果とも解釈し得るが, 症例数が少ないこと, 個々の薬剤投与群における背景因子も異なっており確定的なことは言えない。但し, 抗菌力をほとんど示さない*P. aeruginosa*感染症5例においても著効1例, 有効2例で, 有効率60%と比較的良好な成績であったことが, この薬剤の*in vivo*効果を示す事例かも知れない。

副作用に関しては1例(3%)に下痢を認め, 臨床検査

Table 7 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)			
		Definite	Probable	Possible	Total (%)
RBC	31			1	1 (3)
Hb	31			1	1 (3)
Ht	31			1	1 (3)
WBC	31				
Baso	20				
Eosino	20				
Neutro	20				
Lymph	20				
Mono	20				
Thrombocytes	24				
GOT	31		1	1	2 (7)
GPT	31		1		1 (3)
Al-P	29				
Bilirubin	5				
BUN	30				
Creatinine	30				
No. of cases with deteriorated laboratory test results		3			

値の異常変動を3例に認めたが、いずれも軽度であり継続投与可能であった。この発現頻度は他剤と比べてほぼ同程度であり^{4,5)}、本剤は安全性の高い薬剤であると考えられた。

以上の結果より、本剤は複雑性尿路感染症に対して有効かつ安全な薬剤であり、尿路感染症の治療において有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) THR-221の概要。1986
- 2) 日本化学療法学会：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：UTI薬効評価基準(第三版)。Chemotherapy 34 : 408~441, 1986
- 4) 鎌田日出男, 石戸則孝, 宮田和豊, 高本均, 平野学, 近藤捷嘉, 荒木 徹, 大森弘之, 近藤淳, 難波克一, 白神健志, 片山泰弘：泌尿器科領域におけるCefotaximeの臨床的検討。Chemotherapy 28(S-1) : 769~781, 1980
- 5) 石戸則孝, 宮田和豊, 平野学, 高本均, 荒木徹, 大森弘之：複雑性尿路感染症に対する6059-Sの基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28(S-7) : 827~839, 1980

CEFODIZIME IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

MASAYA TSUGAWA, DAISUKE YAMADA, YOSHITSUGU NASU, MIKIO KISHI, AKIHIRO MIZUNO,
HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology(Director : Prof. H. OHMORI), Medical School, Okayama University, Okayama

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital, Okayama

YASUHIRO KATAYAMA

Department of Urology, Tamano City Hospital, Tamano

KATSUYOSHI KONDO

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital, Okayama

TERUAKI AKAEDA

Department of Urology, Tsuyama Central Hospital, Tsuyama

HITOSHI TAKAMOTO

Department of Urology, Kasaoka City Hospital, Kasaoka

We studied the antibacterial activity and clinical efficacy of cefodizime, a new cephem antibiotic.

1. The antibacterial activity of cefodizime was weak against *P. aeruginosa*, but excellent against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *S. marcescens*. Against *E. faecalis* and *S. marcescens* the drug was superior to CPZ and LMOX, but against *P. aeruginosa* it was inferior to CTX, CPZ and LMOX.

2. Thirty-one patients with complicated urinary tract infection were treated with cefodizime. According to the criteria of the UTI Committee, the overall clinical efficacy rate was 70.4% (19/27).

3. As for side-effects, diarrhea was observed in 1 patient(3%), and abnormal laboratory findings were observed in 3 patients, showing transient elevation of GOT/GPT or anemia.