

尿路感染症に対する Cefodizime(THR-221)の臨床的検討

瀬尾一史・岩佐嗣夫・薄井昭博・西本憲治・三田憲明
世古昭三・中野 博・仁平寛巳
広島大学医学部泌尿器科学教室

岡田克彦・中津 博
双三中央病院泌尿器科

新しく開発された Cefodizime(THR-221)を18例の複雑性尿路感染症患者に投与し、この薬剤の臨床的効果を検討した。

UTI 薬効評価基準に合致した12例の総合臨床効果は着効4例(33.3%)、有効5例(41.7%)、無効3例(25.0%)で有効率は75%であった。細菌学的効果は起炎菌として同定した細菌13種21株に対し、消失15株(71%)、存続6株(29%)であった。本剤投与による副作用は一過性の軽度の眩暈を認めたものの2例、下痢および頭痛を認めたものの1例である。臨床検査値の異常は2例に認めたが軽度で、投与終了後、1例は投与中止し、1例は正常域まで回復した。

Cefodizime(THR-221)は西独ヘキスト社と仏ルセル社において合成開発された注射用セフェム系抗生物質である。その構造を Fig. 1 に示す。本剤は広域抗菌スペクトラムを有し、強い抗菌力を示すとともに白血球およびマクロファージによる殺菌増強効果をも有するという特徴がある¹⁻³⁾。今回著者らは、本剤を18例の複雑性尿路感染症患者に投与し、臨床的検討を行ったのでその成績

を報告する。

I. 対象と方法

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科および双三中央病院泌尿器科において、昭和61年5月より11月までの期間に慢性尿路感染症と診断された18例である。年齢は36歳から89歳まで、性別は男性15例、女性3例であった。疾患の内訳は腎盂腎炎6例、膀胱炎11例、前立腺術後感染症1例であった。これらの症例の尿路基礎疾患は腎結石4例、膀胱腫瘍4例、神経因性膀胱3例、前立腺肥大症2例、尿管結石1例、膀胱破裂1例、前立腺癌1例、尿道外傷1例、前立腺癌と神経因性膀胱との合併1例であった(Table 1)。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221

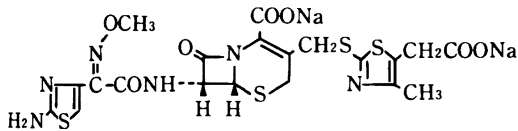


Table 1 Patients treated with THR-221

Chronic complicated UTI (18 patients)

Diagnosis	No. of patients	Age	Underlying condition	Sex	
				M	F
Pyelonephritis	6	36~86	Renal stone	3	1
			Ureteral stone	1	
			Bladder rupture		1
Cystitis	11	55~89	Bladder tumor	4	
			Neurogenic bladder	2	1
			Prostatic cancer	1	
			BPH	1	
			Urethral injury	1	
			Prostatic cancer-Neurogenic bladder	1	
Post-prostatectomy infection	1	82	BPH	1	

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis		Catheter (Route)	UTI group	Pyuria*	Treatment			Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks
		Underlying condition					Dose (gX/day)	Route	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count	UTI	Dr		
1	62 M	CCP		-		#	1x2	div	5	10	-	-	/	/		
		Rt. Renal stone				#										
2	36 M	CCP		-	G-3	#	1x2	div	5	10	-	10 ⁶	Moderate	Good		
		Rt. Renal stone				#										
3	62 M	CCP		-	G-3	#	1x2	div	5	9	-	10 ⁴	Poor	Poor	Diarrhea Headache	
		Rt. Renal stone				#										
4	70 M	CCC		+	G-5	#	1x2	div	5	10	-	10 ⁷	Poor	Fair	Dizziness	
		BPH	(Urethra)			#										
5	87 M	CCC		-	G-4	#	1x2	div	5	10	-	10 ⁷	Moderate	Good	Dizziness	
		Bladder tumor				+										
6	71 M	CCP		-		#	1x2	div	2	4	-	-	/	Poor	WBC : 7300-23100-12700 BUN : 11-28-9 S-Cr : 1.28-2.31-1.29	
		Rt. Ureter stone				#										
7	75 M	CCC		-		#	1x2	div	2	10	-	10 ⁶	/	Fair		
		Bladder tumor				+										
8	48 F	CCP		+		#	1x2	div	5	10	-	10 ³	/	/		
		Lt. Renal stone	(Nephrostomy)			-										

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

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

Case No.	Age Sex	Diagnosis		Catheter (Route)	UTI group	Pyuria*	Treatment			Bacteriuria*			Evaluation**		Remarks	
		Underlying condition					Dose (g x/day)	Route	Duration (days)	Total dose (g)	Species	Count	UTI	Dr		Side-effects
9	86 F	CCP	+ (Ureter)	G-1	-	-	1 x 2	div	5	-	10 ⁶	P. vulgaris	-	Excellent	-	
		Bilat. cutaneous ureterostomy														
10	89 M	CCC	+ (Urethra)	-	±	+	1 x 2	div	5	10	10 ⁶	E. faecalis S. marcescens F. faecalis S. marcescens M. Morganii	-	Fair	-	
		Bladder tumor														
11	80 M	CCC	-	G-4	-	+	1 x 2	div	5	10	10 ⁶	S. epidermidis	-	Excellent	-	GOT : 29→40→30 GPT : 32→36→48
		Prostatic cancer														
12	78 M	CCC	-	G-4	-	+	1 x 2	div	5	10	10 ⁶	Enterococcus	-	Excellent	-	
		Bladder tumor														
13	64 M	CCC	+ (Cystostomy)	G-1	+	+	1 x 2	div	5	10	10 ⁶	S. marcescens	-	Poor	-	
		Cystostomy														
14	55 M	CCC	-	G-4	-	+	1 x 2	div	5	10	10 ⁶	C. freundii	-	Moderate	-	
		Prostatic cancer Neurogenic bladder														
15	69 M	CCC	-	G-4	-	+	1 x 2	div	5	10	10 ⁶	E. coli	-	Good	-	
		Neurogenic bladder														
16	82 M	PPI	-	G-2	+	+	1 x 2	div	5	10	10 ⁵	Pseudomonas sp.	-	Moderate	-	
		BPH														
17	57 F	CCC	-	G-4	-	+	1 x 2	div	5	10	10 ⁶	C. freundii	-	Excellent	-	
		Neurogenic bladder														
18	84 M	CCC	+ (Urethra)	-	+	+	1 x 2	div	5	10	10 ³	Pseudomonas sp.	-	Poor	-	
		Neurogenic bladder														

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

投与方法は1回にTHR-221 1gを生理食塩水100mlに溶解, 1日2回点滴静注, 原則として5日間の投与を行った。投与前後で尿検査, 尿中細菌定量培養および薬剤感受性試験を行い, 副作用については本剤によると思われるアレルギー症状に留意するとともに, 治療に伴う末梢血液像, 血小板, 肝機能および腎機能の変動を検討した。臨床効果はUTI薬効評価基準⁹⁾に準じて判定した。

II. 成績

全症例の内訳をTable 2に一括して示した。UTI薬効評価基準では除外される症例が6例あり, これらの症例は投与前培養陰性(No. 1, 6), 真菌検出例(No. 7), 投与前菌量不足(No. 8, 18), 投与日ズレ(No. 10)の症例などである。従ってUTI薬効評価可能症例は12例で, これらの症例について検討を加えた。

1. 総合臨床効果(Table 3, 4)

本剤投与による膿尿改善の効果は正常化4例, 改善1例, 不変7例であった。細菌学的効果は陰性化9例, 不変3例であった。この両者を指標としての総合臨床効果を見ると著効4例, 有効5例, 無効3例で有効率は75%であった。

これらを臨床病態群別に検討すると, 単独感染では81.3%, カテーテル留置症例では33.3%の有効率であっ

た。

2. 細菌学的効果(Table 5)

本剤投与前に分離された細菌株数は13種21株で, もっとも多く分離されたのは *Enterococcus* の4株であり, ついで *C. freundii* の3株とTable 5に示すごとくであった。本剤投与後の菌消失率は *C. freundii* 67%, *Pseudomonas* sp. 50%, *Enterococcus* 50%, *S. marcescens* 0%であったが, その他の菌株はすべて100%と良好な消失率であった。全体としては71%の消失率を示した。

3. 副作用

本剤投与に関連すると思われる自覚症状としては下痢および頭痛を1例(投与開始4日目より発現し, 止痢剤の投与にて消失), 一過性の眩暈を2例(1例は投与開始時のみ発現したが無処置で消失, 1例は投与開始2日目より発現し, 点滴静注から静注に変更し消失)認めた。また, 1例に血圧低下と乏尿を認めたが, 本症例は尿管結石に伴った膿腎症を合併し, 投与開始2日目と膿腎症に伴うエンドトキシンショックの時期が一致したためと考えられ, 本薬剤との直接的な関係は臨床上不いものと考えられた。投与中止後直ちに腎瘻を造設し, ドレナージを施行し, 血圧, 尿量は正常値に回復した。血液生化学的検査値の異常を2例に認めたが, いずれも軽度でかつ一過性であった。

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

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	1	4	9 (75.0%)
Decreased				
Replaced				
Unchanged			3	3 (25.0%)
Efficacy on pyuria	4 (33.3%)	1 (8.3%)	7 (58.3%)	Patient total 12
<input type="checkbox"/> Excellent	4 (33.3%)		Overall efficacy rate 9/12 (75.0%)	
<input type="checkbox"/> Moderate	5 (41.7%)			
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)	3 (25.0%)			

Ⅲ. 考 察

THR-221は新規の注射用セフェム系抗生物質で広域抗菌スペクトラムを有し、強い抗菌力を示す。

THR-221を18例の慢性複雑性尿路感染症患者に使用し、UTI薬効評価基準に合致した症例の総合臨床効果は有効率75%であった。この治療結果を分析すると、細菌尿に対する有効率は75%であったのに対して、膿尿の改善からみた有効率は42%とやや低かった。これは尿路に基礎疾患のある場合、尿路上皮の炎症の回復に時間的差異があるためと考えられた。

細菌学的効果を見ると、本剤は *in vitro* において *E. coli*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* などのグラム陰性桿菌

に対して強い抗菌力を示すが、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱い。今回分離された細菌のうち *E. coli*, *P. mirabilis* などのグラム陰性桿菌に有効であったが、*Enterococcus*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *Pseudomonas* sp. に対して抗菌力が弱かった。この理由として、*S. marcescens* の分離された症例は留置カテーテル症例であり、本剤に対する耐性菌が多かったためと考えられた。

副作用についてみると、本剤投与に引き続いて出現した下痢、眩暈、頭痛を3例に認めたが、いずれも一過性で軽症で、血液生化学的検査値の点から忌むべき所見は得られなかった。以上の検討から、THR-221は複雑性尿路感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

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)	2 (16.7)	1		1	50.0
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (8.3)		1		100
	3rd group (Upper UTI)	2 (16.7)		1	1	50.0
	4th group (Lower UTI)	6 (54.5)	3	3		100
	Sub total	11 (91.7)	4	5	2	81.8
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	1 (8.3)			1	0
	6th group (Catheter not indwelling)					
	Sub total	1 (8.3)			1	0
Total		12 (100)	4	5	3	75.0

Table 5 Bacteriological response to THR-221 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100)	
<i>Enterococcus</i> sp.	4	2 (50)	2
<i>E. coli</i>	1	1 (100)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100)	
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100)	
<i>C. freundii</i>	3	2 (67)	1
<i>S. marcescens</i>	2		2
<i>A. odorans</i>	1	1 (100)	
<i>F. odoratum</i>	1	1 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100)	
<i>Pseudomonas</i> sp.	2	1 (50)	1
YLO	1	1 (100)	
Total	21	15 (71.0)	6

* : Regardless of bacterial count

文 献

- 1) 第32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) K. KASAI, et al. : *In vitro* antibacterial activity and β -lactamase stability of Cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. *Jap. J. Antibiot.* 37 : 1294 ~ 1305, 1984
- 3) M. LIMBERT, et al. : Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin. IV. Influence on the immune system. *J. Antibiot.* 37 : 1719~1726, 1984
- 4) UTI 研究会 : UTI(尿路感染症)薬効評価基準。 *Chemotherapy* 34 : 408~441, 1986

CEFODIZIME(THR-221) IN PATIENTS WITH
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

KAZUSHI SEO, TSUGUO IWASA, AKIHIRO USUI, KENJI NISHIMOTO, NORIAKI SANDA,
SHOZO SEKO, HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA
Department of Urology, School of Medicine, Hiroshima University, Hiroshima

KATSUHIKO OKADA and HIROSHI NAKATSU
Department of Urology, Futami Central Hospital, Miyoshi

We performed clinical studies on cefodizime(THR-221), and obtained the following results.

1. THR-221 was administered to 18 patients with complicated urinary tract infections in a daily dose of 2 g for 5 days.
2. The efficacy rate for pyuria and bacteriuria was 42% and 75%. An overall clinical efficacy rate of 75% was obtained.
3. As to adverse events, 2 cases of transient dizziness and 1 of headache and diarrhea were observed. Slight and transient abnormal laboratory findings were observed in 2 cases.