

複雑性尿路感染症に対する Cefodizime(THR-221)の臨床的検討

上間健造・平石攻治・黒川一男

徳島大学医学部泌尿器科学教室

(主任:黒川一男教授)

今川章夫

高松赤十字病院泌尿器科

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質である Cefodizime(THR-221)を慢性複雑性尿路感染症 21例に対して、1回1gまたは2g、1日2回、5日間投与し、次の成績を得た。

1. UTI薬効評価基準に基づく判定では、著効6例、有効7例、無効8例であり、総合有効率62%であった。
2. 細菌学的効果は34株中27株が消失し、菌消失率79%であった。
3. 自他覚的副作用は全例に認めなかった。臨床検査値の異常変動は1例にGOT、GPTの軽度の一過性上昇がみられた。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成、開発された注射用セフェム系抗生物質である(Fig. 1)。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有し、 β -ラクタマーゼに対しても極めて安定なうえ、*in vivo*の感染動物実験の結果ではMICから期待された以上の優れた治療効果を示すとされている¹⁾。

このたび、慢性複雑性尿路感染症に本剤を投与して臨床効果および副作用を検討したので報告する。

I. 対象および方法

対象患者は徳島大学医学部附属病院泌尿器科および高松赤十字病院泌尿器科を受診した慢性複雑性尿路感染症(腎盂腎炎8例、膀胱炎13例)で、本剤による治療に同意の得られた21症例とした。対象患者の年齢は18歳から88歳(平均65歳)で、男性15例、女性6例であった。

投与方法は1回1gまたは2gを1日2回5日間、one shot 静注(5例)もしくは点滴静注(16例)とした。本剤の薬効に影響を与える他の薬剤の併用は行わなかった。

効果判定はUTI薬効評価基準(第3版)²⁾に従い判定したが、同時に自他覚症状、膿尿、細菌尿の推移から、著

効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階評価による主治医独自の判定も併せて行った。

II. 臨床成績

全症例の臨床成績をTable 1に示した。主治医判定では、著効9例、有効7例、やや有効3例、無効2例であり、有効率は76%であった。UTI薬効評価基準による判定では、著効6例、有効7例、無効8例で、総合有効率は62%であった(Table 2)。

UTI疾患病態群別の総合臨床効果は、第1群0%、第2群33%、第3群100%、第4群100%、第5群0%、第6群100%であった(Table 3)。

本剤投与前に尿中から検出された細菌は*E. faecalis* 9株、*P. aeruginosa* 4株、*S. saprophyticus*、*P. vulgaris*、*S. marcescens*がそれぞれ3株、*S. epidermidis*、*K. pneumoniae*がそれぞれ2株、その他8菌種8株であった。治療後に検出された34株中27株が消失し、菌消失率は79%であった。本剤投与後に存続した菌種は*E. faecalis* 2株、*P. aeruginosa* 2株、その他3菌種3株であった(Table 4)。投与後出現菌は*E. faecalis* 3株を含めグラム陽性球菌が5株とY.L.O.が2株の計7株であった(Table 5)。

副作用は1例もなく、本剤によると考えられる臨床検査値の異常変動は、1例(Case No. 5)にGOT、GPTの軽度の上昇(GOT 50 IU/L、GPT 51 IU/L)が認められた。

III. 考案

THR-221は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを示すが、このうち*S. aureus*、*Enterococcus*

Fig. 1 Chemical structure of THR-221

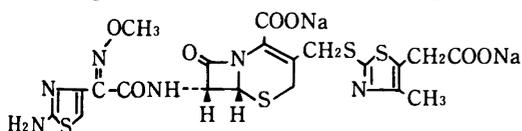


Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with THR-221

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side-effects	Remarks
						Dose (g×/day)	Duration (days)		Species	Count	UTI	Doctor		
1	18	F	C. C. P. V. U. R.	-	G-3	1 × 2	5	+	<i>α-Streptococcus</i> sp.	10 ⁵	Excellent	Excellent	-	
2	73	F	C. C. P. Bladder tumor	-	G-3	1 × 2	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	-	
3	50	F	C. C. P. Ureteral stone	-	G-3	1 × 2	5	-	NF-GNR	10 ⁴	Excellent	Excellent	-	
4	57	M	C. C. P. Renal stone	-	G-3	2 × 2	5	+	<i>S. saprophyticus</i>	2 × 10 ⁴	Excellent	Excellent	-	
5	66	F	C. C. C. Bladder tumor	-	G-6	1 × 2	5	+	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	Excellent	Excellent	-	GOT (19→50→32) GPT (27→51→29)
6	54	F	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-6	1 × 2	5	+	<i>E. coli</i> <i>S. agalactiae</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶	Excellent	Excellent	-	
7	69	M	C. C. C. B. P. H.	-	G-2	1 × 2	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	Moderate	Good	-	
8	83	M	C. C. C. Bladder stone	-	G-4	1 × 2	5	+	<i>S. epidermidis</i> YLO	10 ⁶ 10 ⁵	Moderate	Excellent	-	
9	79	M	C. C. C. Bladder tumor	-	G-4	1 × 2	5	+	<i>P. cepacia</i>	10 ⁷	Moderate	Good	-	
10	74	M	C. C. C. B. P. H.	-	G-4	1 × 2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	Moderate	Good	-	
11	44	M	C. C. P. Renal stone	-	G-6	2 × 2	5	+	<i>S. saprophyticus</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	Moderate	Good	-	
12	64	M	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-6	2 × 2	5	+	<i>Acinetobacter</i> sp. <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	Moderate	Excellent	-	

** UTI : Criteria proposed by the UTI Committee

* : Before treatment

• : After treatment

• : Doctor's evaluation

B. P. H. Benign prostatic hypertrophy

C. C. P. Chronic complicated pyelonephritis

C. C. C. Chronic complicated cystitis

V. U. R. Vesico-ureteral reflux

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side-effects	Remarks
						Dose (g X/day)	Duration (days)		Species	Count	MC : 10 ⁵ /ml (µg/ml)	UTI	Doctor		
13	65	M	C. C. C. Prostatic cancer	-	G-6	2 X 2	5	#	<i>E. faecalis</i> <i>M. morgani</i>	7 X 10 ⁵	3.13 0.2	Moderate	Excellent	-	
14	73	M	C. C. P. Bladder tumor	+(Urethra)	G-1	2 X 2	5	#	<i>P. vulgaris</i> <i>E. faecalis</i>	5 X 10 ⁵ 2 X 10 ⁵	0.05	Poor	Poor	-	
15	88	M	C. C. C. Prostatic cancer	+(Urethra)	G-1	2 X 2	5	#	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴ 2 X 10 ³		Poor	Fair	-	
16	65	M	C. C. C. B. P. H.	-	G-2	1 X 2	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁵		Poor	Good	-	
17	71	M	C. C. P. B. P. H.	-	G-2	2 X 2	5	#	<i>E. faecalis</i> <i>S. saprophyticus</i>	2 X 10 ⁴ 5 X 10 ³	3.13	Poor	Good	-	
18	57	M	C. C. P. Prostatic cancer Ureteral stricture	+(Nephrostomy)	G-5	2 X 2	5	#	<i>P. vulgaris</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	5 X 10 ⁵ 10 ⁴		Poor	Poor	-	
19	65	M	C. C. P. Bladder tumor Ureteral stricture	+(Nephrostomy)	G-5	2 X 2	5	#	<i>P. vulgaris</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	5 X 10 ⁵ 2 X 10 ³	0.05	Poor	Fair	-	
20	80	F	C. C. C. Neurogenic bladder	+(Urethra)	G-5	1 X 2	5	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁶		Poor	Good	-	
21	77	M	C. C. C. Prostatic cancer	+(Urethra)	G-5	2 X 2	5	#	<i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. saprophyticus</i> <i>A. calcoaceticus</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. saprophyticus</i>	10 ⁶ 5 X 10 ⁴	50 1.56	Poor	Fair	-	

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

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

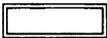
Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6	3	3	12 (57%)
Decreased				
Replaced	1		4	5 (24%)
Unchanged		1	3	4 (19%)
Efficacy on pyuria	7 (33%)	4 (19%)	10 (48%)	Patient total 21
 Excellent	6 (29%)		Overall efficacy rate 13/21 (62%)	
 Moderate	7			
 Poor (including Failure)	8			

Table 3 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 (10)			2	0
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (14)		1	2	33
	3rd group (Upper UTI)	4 (19)	4			100
	4th group (Lower UTI)	3 (14)		3		100
	Sub total	12 (57)	4	4	4	67
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	4 (19)			4	0
	6th group (Catheter not indwelling)	5 (24)	2	3		100
	Sub total	9 (43)	2	3	4	56
Total		21 (100)	6	7	8	62

bacter, Citrobacter, Serratia)には中等度の感受性を示し、Enterococcus および *P. aeruginosa* を含むブドウ糖非発酵菌(GNF-GNR)への抗菌力は弱い。しかし、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得られたこと、本剤で処理された菌は各種生体防御機構で容易に処理され、よく殺菌されたことから、他剤と比較して菌の感染力を低下させる効果に優れる点が特徴と考えられている¹⁾。また、各種のペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼに対し極めて安定なこと、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²⁾ことから、尿路感染症に対する有用性が期待できるので臨床的検討を行った。

慢性複雑性尿路感染症21例に本剤を1日2~4g、5日間投与の総合有効率は、主治医判定で76%、UTI薬効評価基準判定で62%であった。UTI疾患病態群別の総合有効率では、単独菌感染群で67%、複数菌感染群で56%であった。カテーテル留置の有無別の総合有効率では、カテーテル留置群で0%、カテーテル非留置群で87%と著明な差が認められた。

UTI薬効評価基準判定で無効と判定された8例について検討すると、カテーテル留置が6例(単独菌感染2例、複数菌感染4例)、75%を占め、他の2例は前立腺術後早期例であった。また、これら8例の本剤投与前後の検出菌をみると、本剤の抗菌力が弱い *E. faecalis* や *P.*

aeruginosa のいずれかが全例に検出されていた。

細菌学的効果では *E. faecalis*、*P. aeruginosa* の菌消失率はそれぞれ78%、50%であり、新薬シンポジウムの結果³⁾とほぼ同様であった。投与後出現菌はグラム陽性球菌が5株、Y.L.O.が2株であり、グラム陰性桿菌は1株も認められなかった。

副作用としては1例で本剤投与直後にGOT、GPTが軽度上昇し、本剤と多分関連ありと判断されたが、無処置にて速やかに正常化した。

以上の検討から、本剤はカテーテル留置例で、*E. faecalis* と *P. aeruginosa* が起炎菌である症例に対しては効果が期待し難いが、この菌種以外による慢性複雑性尿路感染症に対しては有用と考えられた。

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

Isolate	No. of strains
<i>E. faecalis</i>	3
<i>S. epidermidis</i>	1
<i>S. saprophyticus</i>	1
YLO	2
Total	7

* : Regardless of bacterial count

Table 4 Bacteriological response to THR-221 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. faecalis</i>	9	7 (78)	2
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100)	
<i>a-Streptococcus</i> sp.	1	1 (100)	
<i>S. saprophyticus</i>	3	2 (67)	1
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100)	
<i>E. coli</i>	1	1 (100)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100)	
<i>P. vulgaris</i>	3	3 (100)	
<i>M. morgani</i>	1	1 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	4	2 (50)	2
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100)	
<i>S. marcescens</i>	3	2 (67)	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1		1
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1 (100)	
NF-GNR	1	1 (100)	
Total	34	27 (79)	7

* : Regardless of bacterial count

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: 409~441, 1986

CEFODIZIME(THR-221) IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

KENZO UEMA, KOJI HIRAISHI and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology(Director: Prof. KAZUO KUROKAWA), School of Medicine,
Tokushima University, Tokushima

AKIO IMAGAWA

Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital, Takamatsu

We used cefodizime(THR-221), a new injectable cephem antibiotic, in the treatment of chronic complicated urinary tract infections(UTI) to investigate its clinical efficacy and safety. THR-221 was given to 21 patients via i.v. drip infusion, 2 g or 4 g b.i.d. for 5 days.

The following results were obtained.

1. Clinical efficacy evaluated according to the criteria proposed by the UTI Committee, was excellent in 6, moderate in 7 and poor in 8, the overall efficacy rate being 62%.
2. Bacteriologically, 27 of 34 strains(79%) were eradicated.
3. No side-effects were observed in any of the patients. In laboratory findings, a slight elevation of GOT and GPT occurred transiently in one patient.