

## 慢性複雑性尿路感染症における Cefodizime の臨床的検討

植田省吾・山下拓郎・吉武信行・野田進士・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 江藤耕作教授)

新しい注射用セファロスポリン剤である Cefodizime の慢性複雑性尿路感染症に対する有効性及び安全性について検討し、以下の結果を得た。

1. 総合臨床効果では、主治医判定(29例)で著効8例、有効13例、やや有効3例、無効5例であり、UTI薬効評価基準(28例)では著効6例、有効14例、無効8例で、総合有効率は71.4%であった。
2. 細菌学的には46株中39株(84.8%)が除菌された。
3. 副作用は自覚的には特に認めず、臨床検査値上、1例にs-GPTと $\gamma$ -GTPの一過性の上昇を認めた。

Cefodizime(THR-221)はグラム陰性菌およびグラム陽性菌に対し広い抗菌スペクトルを有する薬剤で、しかも $\beta$ -lactamase に対しても安定で、腸内細菌は勿論、*N. gonorrhoeae* などに対しても抗菌力が及んでいるとされている。また、*in vitro* 抗菌力から予想される以上の抗菌力が生体内で期待でき、生体防御能の増強作用が示唆される薬剤であり<sup>1)</sup>、尿路感染症に対しても有用な薬剤であると考えられる。今回、本剤の慢性複雑性尿路感染症に対する有効性及び安全性について検討を加えたので報告する。

## I. 対象と方法

対象は昭和61年5月より8月までの間、久留米大学医学部泌尿器科およびその関連施設において加療した慢性複雑性尿路感染症29例で、年齢は36~83歳で、男性26例、女性3例である。基礎疾患は前立腺肥大症10例、前立腺癌5例、膀胱腫瘍4例、神経因性膀胱3例、尿道狭窄、尿管腫瘍および尿管狭窄各2例、尿管結石1例である。投与方法は1回1000mgを1日2回または500mgを1日2回、朝夕5日間連続して、点滴静注にて投与をおこなった。臨床効果の判定は主治医およびUTI薬効評価基準(第3版)<sup>2)</sup>に基づいておこなった。

## II. 結果

各症例の詳細を Table 1 に示した。

対象29例における主治医判定では著効8例(27.6%)、有効13例(44.8%)、やや有効3例(10.3%)、無効5例(17.2%)であり、UTI薬効評価基準による判定可能例は28例であった。また、非合致例の1例は74歳男性で、基礎疾患は前立腺肥大症のカテーテル非留置の慢性膀胱炎例で、投与前の菌数不足によるものであったが、主治

医判定では著効であった。総合臨床効果は Table 2 に示すごとく、著効28例中6例(21.4%)、有効28例中14例(50.0%)、無効28例中8例(28.6%)で、総合有効率は71.4%(28例中20例)であった。膿尿に対する効果では正常化28例中9例(32.1%)、改善28例中5例(17.9%)、不変28例中14例(50.0%)であり、細菌尿に対する効果では菌消失28例中16例(57.1%)、菌交代28例中6例(21.4%)、不変28例中6例(21.4%)であった。疾患病態群別での有効率は Table 3 に示すごとく、第1群66.7%(4/6)、第2群66.7%(2/3)、第3群100%(2/2)、第4群100%(5/5)、第5群57.1%(4/7)、第6群60%(3/5)であり、単独菌感染症では81.3%(13/16)、複数菌感染症では58.3%(7/12)の有効率であった。細菌学的効果では Table 4 のごとき菌が分離され、主な分離株である *S. marcescens* は81.8%(9/11)、*P. aeruginosa* は87.5%(7/8)、*E. faecalis* は60%(3/5)、*C. freundii* は100%(4/4)、*S. epidermidis* は100%(3/3)で、全体の除菌率は84.8%(39/46)であり、*E. faecalis* を除き良好な除菌率であった。MICと細菌学的効果との関係においては Table 5 に示すごとくで、 $10^6$ /ml 接種時では12.5 $\mu$ g/ml 以下の除菌率は91.7%(22/24)であり、25 $\mu$ g/ml 以上の除菌率は77.3%(17/22)であった。投与後出現菌では Table 6 のごとくで、*Pseudomonas* sp., *E. faecalis* 等8株であった。

副作用では自覚的には特に認めず、臨床検査値上でも症例3においてs-GPTが18KUから39KUへ、 $\gamma$ -GTPが25mIUから94mIUへと軽度上昇したが、1ヵ月後の再検にて正常値に復し、本剤と関係があるかもしれないと考えられた。

## III. 考案

Cefodizime は新しい第三世代セフェム系注射用抗生物

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 (cells/ml)	MIC: 10 <sup>6</sup> /ml (μg/ml)	UTI	Dr		
1	60	M	C. C. C.	(-)	6	0.5×2	5	(+)	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	6.25	Moderate	Good	(-)	
			(±)					<i>K. pneumoniae</i>							
2	79	M	C. C. C.	(-)	2	1×2	5	(#)	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>6</sup>	50	Poor	Good	(-)	
			(±)					<i>E. cloacae</i>							
3	69	M	C. C. P.	(-)	6	1×2	5	(+)	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>	>100	Poor	Fair	(-)	GPT ↑ (18→39KU) γ-GTP ↑ (25→94IU)
			(-)					<i>P. marcescens</i>							
4	78	M	C. C. P.	Ureter	1	1×2	5	(#)	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>	6.25	Poor	Fair	(-)	
			(#)					<i>E. faecalis</i>							
5	79	M	C. C. C.	(-)	6	1×2	5	(+)	<i>C. freundii</i>	10 <sup>6</sup>	100	Moderate	Good	(-)	
			(±)					<i>A. calcoaceticus</i>							
6	36	F	C. C. P.	Ureter	5	1×2	5	(+)	<i>K. oxytoca</i>	10 <sup>6</sup>	0.05	Excellent	Excellent	(-)	
			(-)					<i>E. coli</i>							
7	67	M	C. C. C.	(-)	6	1×2	5	(+)	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>6</sup>	25	Poor	Poor	(-)	
			(+)					<i>E. faecalis</i>							
8	76	M	C. C. C.	(-)	4	1×2	5	(±)	<i>C. freundii</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	Moderate	Good	(-)	
			(±)					(-)							
9	64	M	C. C. C.	(-)	4	0.5×2	5	(+)	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	>100	Moderate	Good	(-)	
			(+)					<i>S. epidermidis</i>							
10	60	M	C. C. P.	Kidney	1	0.5×2	5	(#)	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	25	Moderate	Poor	(-)	
			(±)					<i>S. marcescens</i>							
			Prostatic cancer					(-)	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	6.25	Moderate	Good	(-)	
			Ureter tumor					(+)	<i>P. cepacia</i>	10 <sup>3</sup>	12.5	Moderate	Good	(-)	
								(#)	<i>A. xylosoxidans</i>	10 <sup>5</sup>	>100	Moderate	Poor	(-)	
								(±)	<i>P. pseudoalcaligenes</i>	10 <sup>6</sup>	>100	Moderate	Poor	(-)	

\* Before treatment / After treatment  
 \*\* UTI Criteria proposed by the UTI Committee  
 Dr Doctor's evaluation

C. C. C. Chronic complicated cystitis  
 C. C. P. Chronic complicated pyelonephritis  
 B. P. H. Benign prostatic hypertrophy

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)			UTI	Dr			
11	78	F	C. C. C.	Urethra	5	0.5 X 2	5	(+) (—)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i>	10 <sup>6</sup>	MIC: 10 <sup>6</sup> /ml ( $\mu$ g/ml) >100 >100	Excellent	Excellent	(—)
			Ureter tumor											
12	75	M	C. C. C.	(—)	4	1 X 2	5	(+) (—)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup>	12.5	Excellent	Excellent	(—)
			B. P. H.											
13	59	M	C. C. P.	Ureter	5	1 X 2	5	(+) (—)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. stutzeri</i>	10 <sup>6</sup>	50 >100 6.25	Moderate	Good	(—)
			Bladder tumor											
14	69	M	C. C. C.	Urethra	5	1 X 2	5	(+) (—)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	3.13 25 6.25	Poor	Poor	(—)
			Prostatic cancer											
15	65	M	C. C. C.	(—)	2	1 X 2	5	(+) (—)	<i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	>100	Moderate	Good	(—)
			B. P. H.											
16	56	M	C. C. C.	Urethra	5	1 X 2	5	(+) (—)	<i>P. rettgeri</i> <i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i>	10 <sup>6</sup>	6.25 3.13 3.13	Moderate	Excellent	(—)
			Prostatic cancer											
17	83	M	C. C. C.	Urethra	1	1 X 2	5	(+) (—)	<i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	0.2	Moderate	Good	(—)
			Bladder tumor											
18	80	M	C. C. C.	Urethra	1	1 X 2	5	(+) (—)	<i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	25	Moderate	Good	(—)
			Bladder tumor											
19	74	M	C. C. C.	Urethra	1	1 X 2	5	(+) (—)	<i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	12.5	Moderate	Good	(—)
			B. P. H.											
20	73	M	C. C. C.	(—)	2	1 X 2	5	(+) (—)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	6.25	Excellent	Excellent	(—)
			B. P. H.											

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

\* Before treatment

• After treatment

\*\* UTI : Criteria proposed by the UTI Committee

Dr : Doctor's evaluation

Table 1-3 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 (cells/ml)	MIC: 10 <sup>6</sup> /ml (μg/ml)	UTI	Dr		
21	55	M	C. C. P.	(-)	3	1 × 2	5	(#)	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	12.5	Moderate	Good	(-)	
			(±)					Yeast	10 <sup>4</sup>						
22	62	M	C. C. C.	(-)	4	0.5 × 2	5	(#)	<i>S. marcescens</i>	3 × 10 <sup>4</sup>	6.25	Moderate	Good	(-)	
			(±)					(-)	0						
23	52	M	C. C. P.	(-)	3	0.5 × 2	5	(#)	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	6.25	Excellent	Excellent	(-)	
			(-)					(-)	0						
24	72	M	C. C. C.	(-)	6	0.5 × 2	5	(#)	<i>C. freundii</i>	10 <sup>6</sup>	>100	Moderate	Good	(-)	
			(±)					<i>M. morgani</i>	0	3.13					
25	77	M	C. C. C.	Urethra	1	1 × 2	5	(#)	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	100	Poor	Poor	(-)	
			(#)					<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	100					
26	70	F	C. C. C.	(-)	4	1 × 2	5	(#)	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	0.78	Excellent	Excellent	(-)	
			(-)					<i>C. freundii</i>	0						
27	81	M	C. C. C.	Urethra	5	1 × 2	5	(#)	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	25	Poor	Fair	(-)	
			(#)					<i>S. aureus</i>	10 <sup>7</sup>	3.13					
28	76	M	Prostatic cancer	Urethra	5	1 × 2	5	(#)	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>3</sup>	25	Poor	Poor	(-)	
			(+)					<i>E. faecalis</i>	10 <sup>3</sup>	50					
29	74	M	C. C. C.	(-)	5	1 × 2	5	(+)	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>6</sup>	0.2	Poor	Poor	(-)	
			(+)					<i>S. aureus</i>	10 <sup>4</sup>	>100					
			Prostatic cancer	(-)	5	1 × 2	5	(#)	<i>S. aureus</i>	10 <sup>3</sup>	25	Excellent	Excellent	(-)	
			(-)					<i>S. epidermidis</i>	0	100					

\*\* UTI : Criteria proposed by the UTI Committee

\* Before treatment

C. C. C. Chronic complicated cystitis

Dr Doctor's evaluation

C. C. P. Chronic complicated pyelonephritis

After treatment

B. P. H. Benign prostatic hypertrophy

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

0.5-1g×2/day, 5 days' treatment

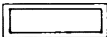
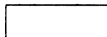
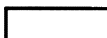
Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6	2	8	16 (57.1%)
Decreased				
Replaced	2	2	2	6 (21.4%)
Unchanged	1	1	4	6 (21.4%)
Efficacy on pyuria	9 (32.1%)	5 (17.9%)	14 (50.0%)	Case total 28
 Excellent	6 (21.4%)		20/28 (71.4%)	
 Moderate	14			
 Poor	8			

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

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate(%)
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelling)	6 (21.4)		4	2	66.7
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (10.7)	1	1	1	66.7
	3rd group (Upper UTI)	2 ( 7.1)	1	1		100
	4th group (Lower UTI)	5 (17.9)	2	3		100
	Sub total	16 (57.1)	4	9	3	81.3
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelling)	7 (25.0)	2	2	3	57.1
	6th group (Catheter not indwelling)	5 (17.9)		3	2	60.0
	Sub total	12 (42.9)	2	5	5	58.3
Total		28 (100 )	6	14	8	71.4

Table 4 Bacteriological response to THR-221 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	2	2 (100)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100)	
<i>M. morgani</i>	1	1 (100)	
<i>E. cloacae</i>	2	1 (50)	1
<i>S. marcescens</i>	11	9 (81.8)	2
<i>C. freundii</i>	4	4 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	8	7 (87.5)	1
<i>P. stutzeri</i>	1	1 (100)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1 (100)	
<i>A. xylosoxidans</i>	1	1 (100)	
<i>S. aureus</i>	2	1 (50.0)	1
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100)	
<i>E. faecalis</i>	5	3 (60.0)	2
<i>E. faecium</i>	1	1 (100)	
Total	46	39 (84.8)	7

\* : Regardless of bacterial count

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response to THR-221 treatment in complicated UTI

Isolate	MIC( $\mu$ g/ml) Inoculum size $10^6$ cells/ml										Total
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>E. coli</i>	1/1									1/1	2/2
<i>K. pneumoniae</i>	1/1										1/1
<i>K. oxytoca</i>	1/1										1/1
<i>P. rettgeri</i>					1/1						1/1
<i>P. vulgaris</i>	1/1										1/1
<i>M. morgani</i>				1/1							1/1
<i>E. cloacae</i>								0/1		1/1	1/2
<i>S. marcescens</i>					2/2	2/3	2/3	1/1	1/1	1/1	9/11
<i>C. freundii</i>		1/1		1/1					1/1	1/1	4/4
<i>P. aeruginosa</i>				1/1	2/2	1/1	1/1	1/1		1/2	7/8
<i>P. stutzeri</i>					1/1						1/1
<i>A. calcoaceticus</i>								1/1			1/1
<i>A. xylosoxidans</i>										1/1	1/1
<i>S. aureus</i>				1/1						0/1	1/2
<i>S. epidermidis</i>					1/1		1/1			1/1	3/3
<i>E. faecalis</i>				1/1	2/3		0/1				3/5
<i>E. faecium</i>										1/1	1/1
Total	4/4	1/1		5/5	9/10	3/4	4/6	3/4	2/2	8/10	39/46
(%)	(100)	(100)		(100)	(90.0)	(75.0)	(66.7)	(75.0)	(100)	(80.0)	(84.8)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

質で広い抗菌スペクトルを有し<sup>3)</sup>, *in vitro* の MIC の成績より, *in vivo* 効果が優れた治療効果を示す特徴のある薬剤である<sup>4)</sup>。また, 本剤は高い血中濃度と70~80%の尿中排泄があり, 中等症から重症の慢性複雑性尿路感染症に対し有効な薬剤であると考えられる。

今回, 我々の慢性複雑性尿路感染症に対する臨床的検討においては, 主治医判定で72.4%, UTI 薬効評価基準で71.4%と高い有効率であった。疾患病態群別でも第3群, 第4群は100%であり, 難治性である第1群, 第5群, 第6群においてもそれぞれ66.7%, 57.1%, 60.0%と高い有効率であった。

細菌学的検討においても *S. marcescens*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *E. cloacae* の5菌種を除く全菌種はすべて除菌されており, また, これら5菌種の中でも *in vitro* の成績では効果が期待できないと考えられた *S. marcescens*, *P. aeruginosa* ではそれぞれ81.8%, 87.5%と高い除菌率を示し, 全体においても MIC が25 µg/ml 以上の分離菌の除菌率が77.3%と高率であったことは, 本剤の生体防御機構との協力作用という特徴を良く示した結果であろうと考えられる。このように, *in vivo* 効果の優れた薬剤として当科で臨床的検討をおこなったものに, Cefbuperazone(T-1982)<sup>5)</sup> および Cefpimizole(AC-

1370)<sup>6)</sup>があるが, その有効率は Cefbuperazone 65%, Cefpimizole が61.9%であり, 本剤はその有効率のみならず, 疾患病態群や投与前分離菌などの back ground を加味しても非常に良好な臨床成績であった。一方, 投与後出現菌ではブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌や *E. faecalis* など8株が分離され, これらの菌交代症については十分注意が必要であると考えられる。

以上より, 本剤は中等症の慢性複雑性尿路感染症は勿論, カテーテル留置症例および複数菌感染症などの難治性の尿路感染症に対しても十分効果の期待できる薬剤であろうと考えられる。また, 副作用では自他覚的にも異常は認めず, 臨床検査値上でも1例にのみ軽度の s-GPT, γ-GTP の上昇を認めたのみで, 一過性であったことから, 本剤は安全な薬剤であると思われる。

## 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: UTI 薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 3) K.KASAI, A. TSUJI, S. MIYAZAKI and S. GOTO: *In vitro* antibacterial activity and β-lactamase stability of cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. Jap. J. Antibiotics 37: 1294~1305, 1984
- 4) K. KASAI, A. TSUJI, S. MIYAZAKI and S. GOTO: *In vivo* antibacterial activity of cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. Jap. J. Antibiotics 37: 1306~1312, 1984
- 5) 植田省吾, 江藤耕作: 複雑性尿路感染症に対する T-1982 の使用経験。Chemotherapy 30(S-3): 832~836, 1982
- 6) 植田省吾, 田中英裕, 林 健一, 大藪裕司, 宮崎文男, 藤井善隆, 江藤耕作: 尿路感染症における AC-1370 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-9): 740~749, 1984

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

Isolate	No. of strains (%)
<i>E. cloacae</i>	1 ( 12.5 )
<i>C. freundii</i>	1 ( 12.5 )
<i>P. aeruginosa</i>	1 ( 12.5 )
<i>P. cepacia</i>	1 ( 12.5 )
<i>P. pseudoalcaligenes</i>	1 ( 12.5 )
<i>E. faecalis</i>	2 ( 25.0 )
Yeast	1 ( 12.5 )
Total	8 ( 100 )

\* Regardless of bacterial count

## CLINICAL STUDIES ON CEFODIZIME IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

SHOGO UEDA, TAKURO YAMASHITA, NOBUYUKI YOSHITAKE, SHINSHI NODA and KOSAKU ETO  
Department of Urology, School of Medicine, Kurume University, Kurume

Cefodizime, a new cephalosporin, was evaluated for clinical efficacy, usefulness and safety in the treatment of chronic complicated urinary tract infection. The following results were obtained.

1. Cefodizime was clinically evaluated as excellent in 8 cases, good in 13, fair in 3 and poor in 5 by the doctor's evaluation (29 cases) and as excellent in 6 cases, moderate in 14 and poor in 8 cases, the efficacy rate being 71.4% by the UTI Committee's evaluation (28 cases).
2. Bacteriologically, 39 (84.8%) of 46 strains were eradicated.
3. No side-effects were observed in any of the patients. Laboratory findings showed one case with transient elevation of S-GPT and  $\gamma$ -GTP.