

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

落司孝一・川原元司・後藤俊弘

島田 剛・坂本日朗・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任:大井好忠教授)

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 Cefodizime(THR-221)(以下本剤と略す)について基礎的、臨床的検討を行なった。

本剤と Cefoperazone(CPZ)の尿路感染症分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)を比較検討した。MIC₈₀ からみた成績では、本剤は *E. coli* に対して1段階、*K. pneumoniae* で7段階、*S. marcescens* で2段階、*P. mirabilis*, *E. cloacae* でそれぞれ3段階、CPZ より優れた抗菌力を示した。

昭和61年8月から12月までの5ヵ月間に本剤を10例の複雑性尿路感染症患者を対象として、1日量2g、4gを分2で5日間点滴静注投与した総合臨床効果は、UTI薬効評価基準(第3版)¹⁾により、有効率90%であった。1例に好酸球増多がみられたが、他に自他覚的副作用は認めなかった。

1960年代に Cephalothin(CET), Cephaloridine(CER), Cefazolin(CEZ), Cephacetrile(CEC), Ceftazidime(CTZ)などが開発され、その後、Cephamycin系抗生物質を中心とした、いわゆる第二世代の新しい Cephem系抗生物質(CEPs)が開発され、抗菌スペクトルの拡大と抗菌力の増強が計られてきたが、 β -lactamaseに対する安定性などの面から決して十分な効果をもつ薬剤ではなかった。しかし、その後開発された、いわゆる第三世代CEPsに属する Cefotaxime(CTX)²⁾, Cefoperazone(CPZ)³⁾, Ceftizoxime(CZX)⁴⁾ および Oxacephem系抗生物質である Latamoxef(LMOX)⁵⁾ では、抗菌力、抗菌スペクトルともに画期的に優れた特性を示すようになった。Cefodizime(THR-221)は、この第三世代抗生物質に匹敵する抗菌力と抗菌スペクトルを有する。その化学構造式はセファロスポリン骨格の7位に Cefotaximeと同様の aminothiazolyl-methoxyimino-acetamide基を持ち、3位に thiomethyl基を有する注射用CEPs系抗生物質である(Fig. 1)。

尿路感染症分離菌株に対する本剤とCPZのMICを比較検討し、併せて尿路感染症に対する本剤の臨床的成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 基礎的検討

尿路感染症患者から分離された *Staphylococcus* spp. 35株、*E. faecalis*, *E. coli* 各25株、*C. freundii* 20株、および *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 各25株に対する本剤とCPZのMICを化学療法学会標準法により、平板希釈法を用いて測定した。接種菌量は10⁶/mlとし、感受性測定用培

地としては Müller Hinton agar (Difco), pH 7.0を用いた。

2. 臨床的検討

尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者10例を対象とし、1日量として本剤2gまたは4gを生食水100mlに溶解し、朝夕2回にわけて5日間点滴静注した。効果判定はUTI薬効評価基準第3版により検討した。

II. 成 績

1. 基礎的検討

Staphylococcus spp. 35株の本剤に対する感受性は1.56~200 μ g/ml以上に分布し、そのピークは12.5 μ g/mlであり、CPZが3段階優れた抗菌力を示した(Fig. 2)。*E. faecalis* 25株に対する本剤のMIC値は80%の株が200 μ g/mlより大きい値を示し、CPZよりMIC₈₀値で3段階低い抗菌力であった(Fig. 3)。*E. coli* 25株に対する本剤のMICは0.1 μ g/ml以下に14株(56%)、0.78 μ g/ml以下に25株(100%)が分布し、MIC₈₀値ではCPZより1段階優れた抗菌力を示した(Fig. 4)。*C. freundii* 20株に対して本剤はCPZとほぼ同程度の抗菌力を示した(Fig. 5)。*K. pneumoniae* 25株では全株が1.56 μ g/ml以下に分布し、CPZに比較し極めて優れた抗菌力を示した。(Fig. 6)。

Fig. 1 Chemical structure of Cefodizime (THR-221)

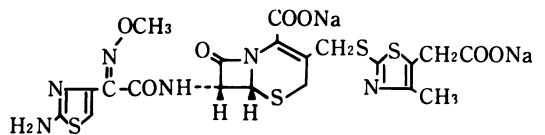


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus* spp. (35 strains, 10⁶ cells/ml)

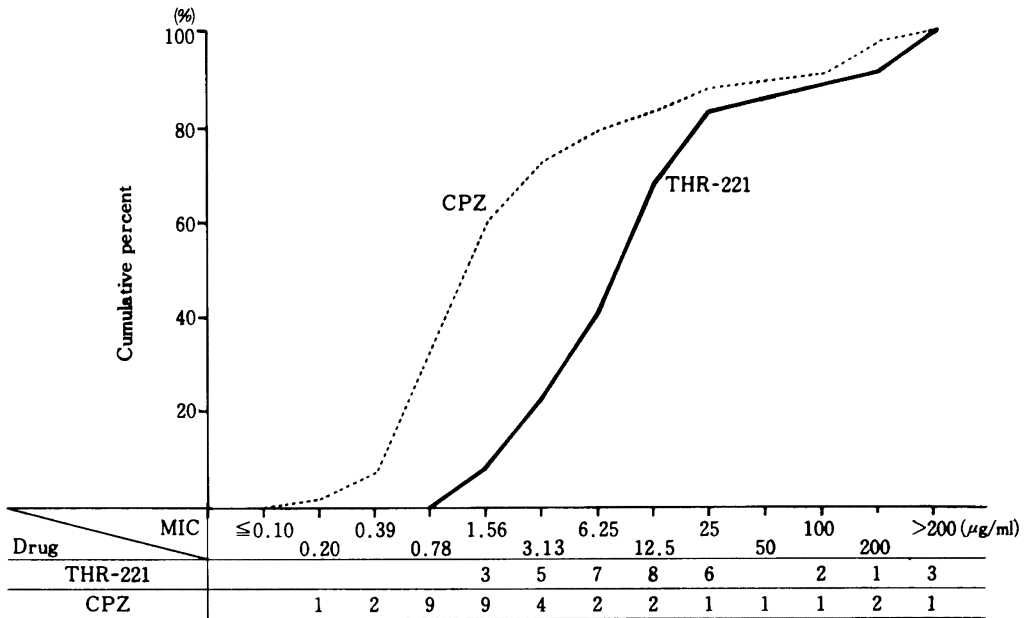


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. faecalis* (25 strains, 10⁶ cells/ml)

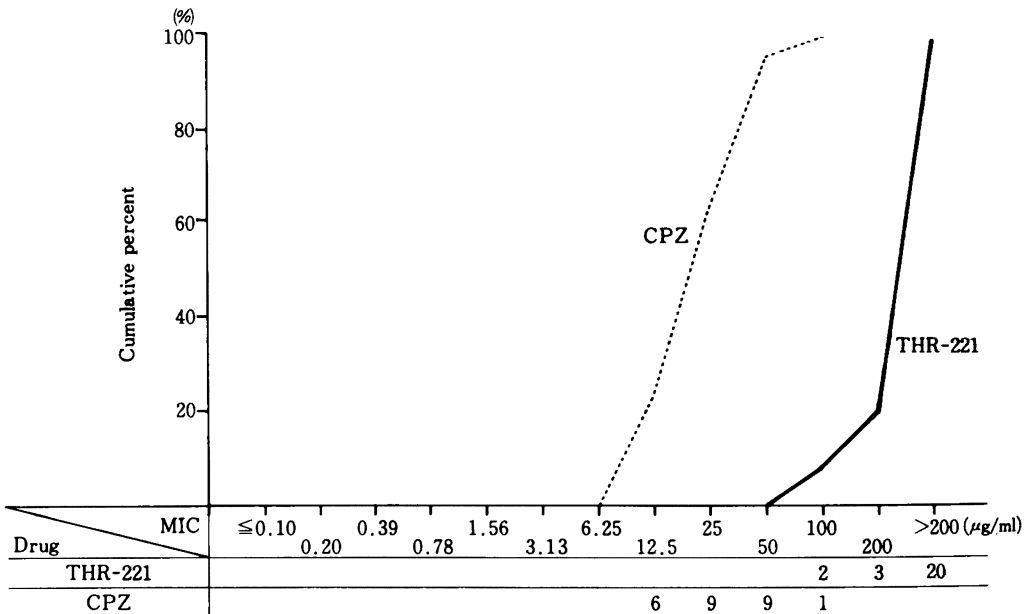


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. coli* (25 strains, 10^6 cells/ml)

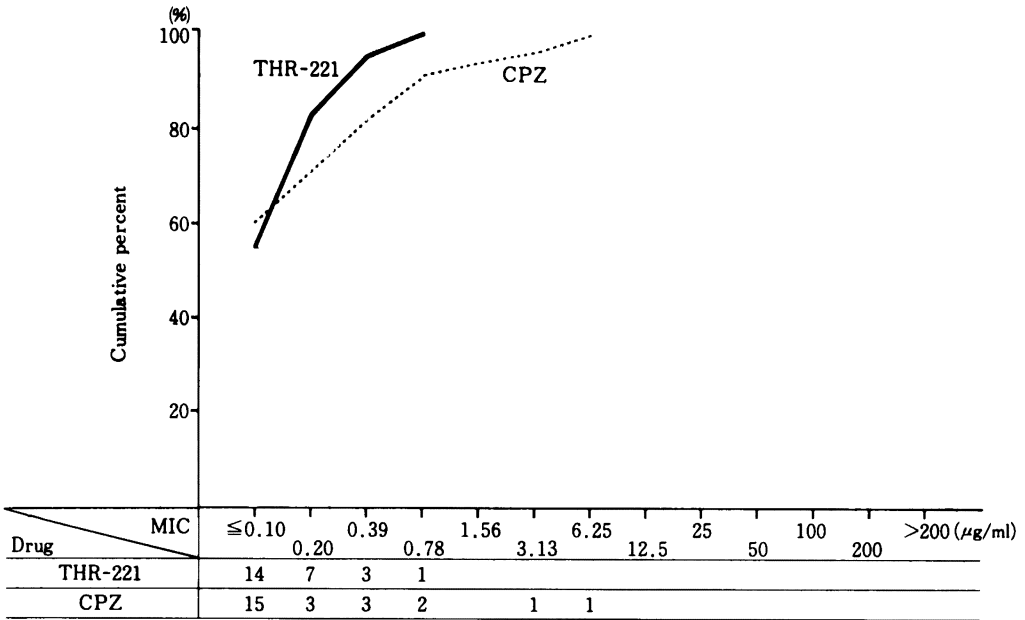


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates of *C. freundii* (20 strains, 10^6 cells/ml)

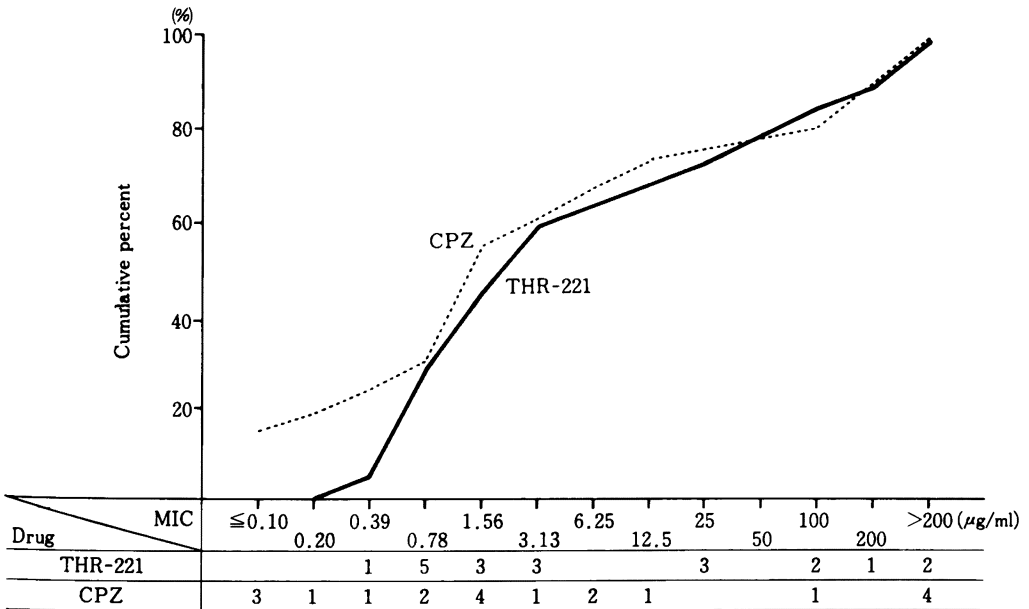


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates of *K. pneumoniae* (25 strains, 10⁶ cells/ml)

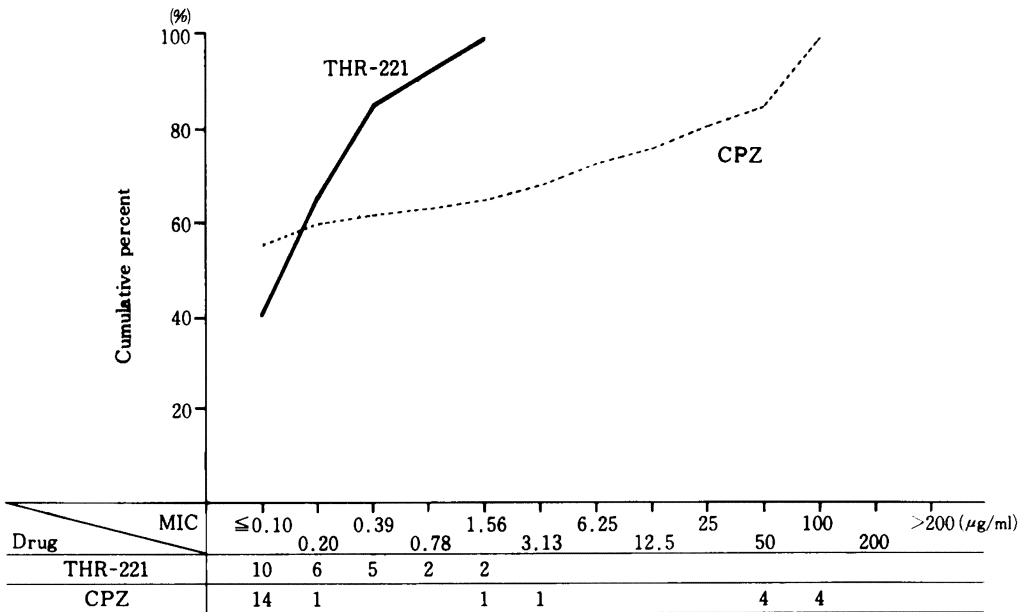


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. cloacae* (25 strains, 10⁶ cells/ml)

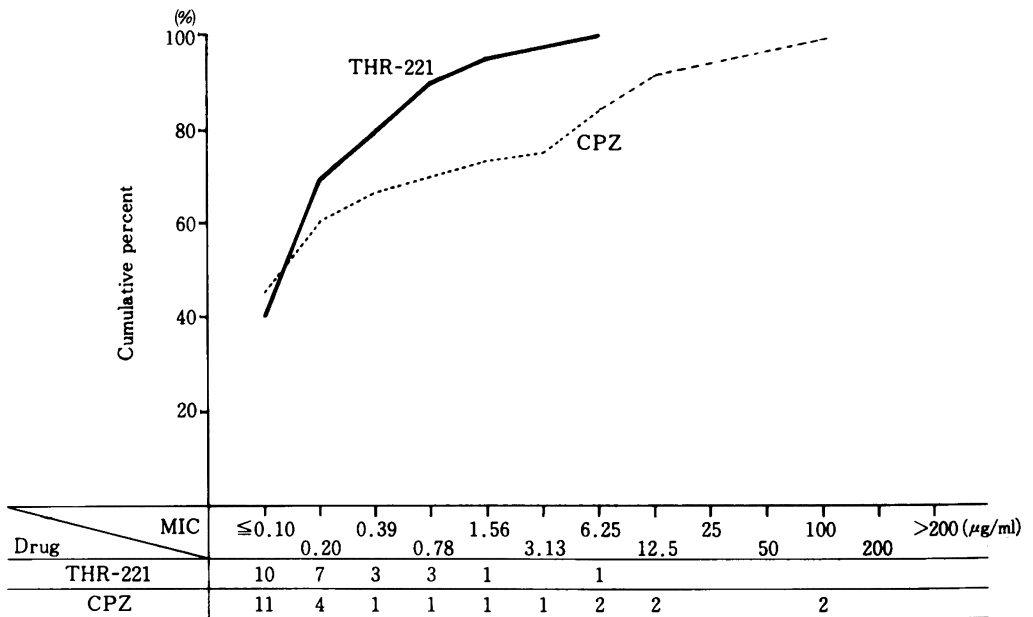


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. mirabilis* (25 strains, 10^6 cells/ml)

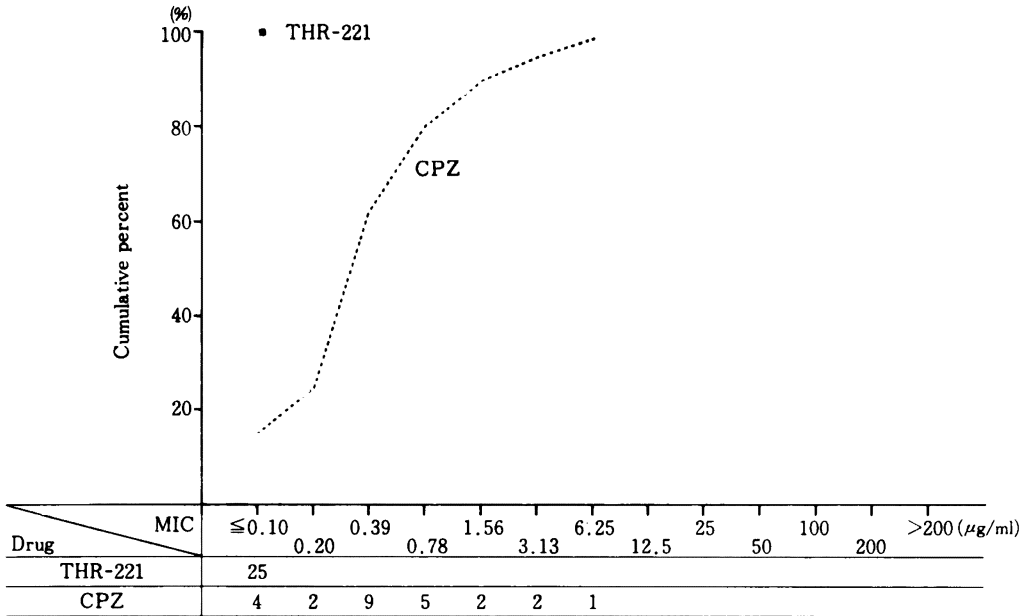


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. vulgaris* (25 strains, 10^6 cells/ml)

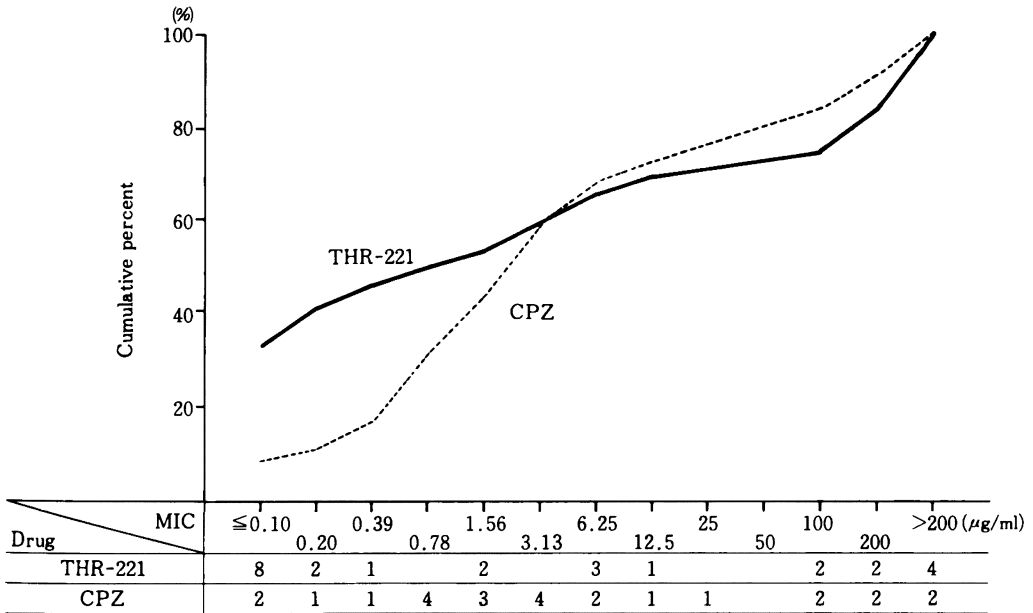


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. marcescens* (25 strains, 10^8 cells/ml)

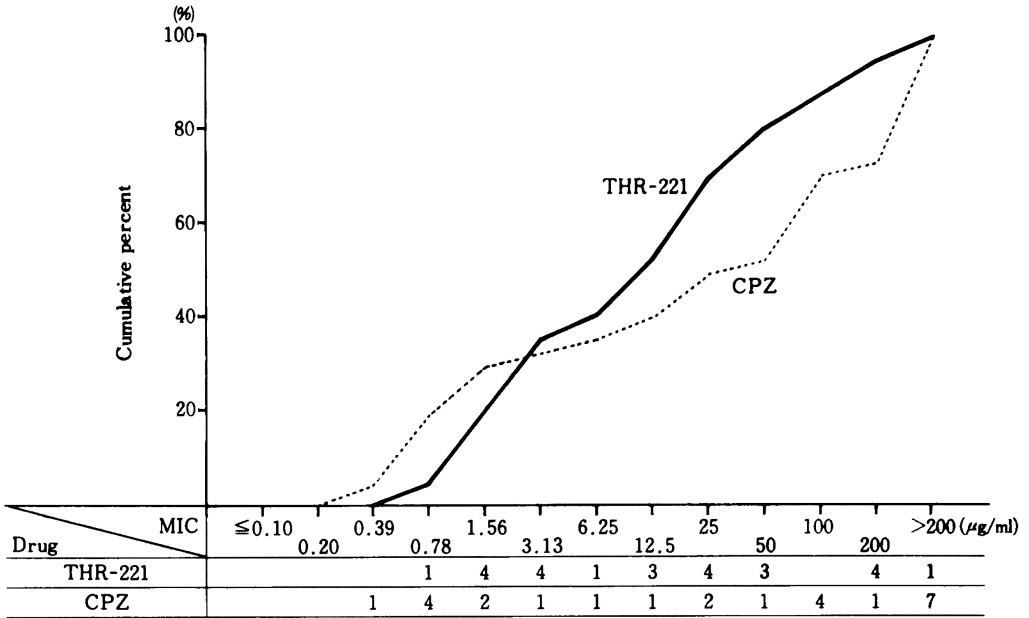
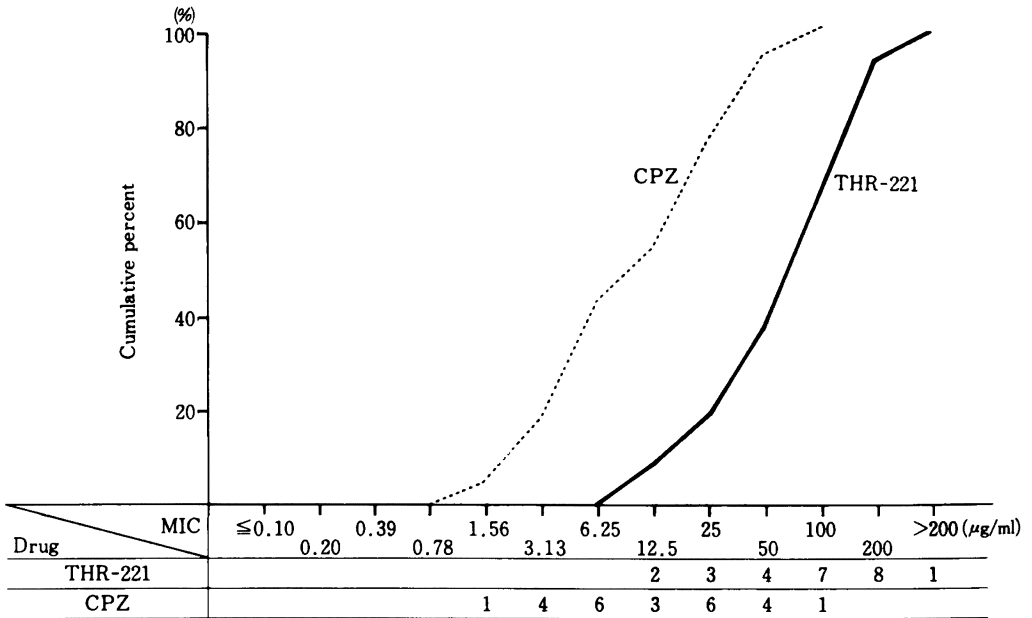


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. aeruginosa* (25 strains, 10^6 cells/ml)



本剤の *E. cloacae* 25株に対する MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に全株が分布した。本剤の MIC₈₀ 値は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、CPZ のそれは $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、4 段階の差がみられた (Fig. 7)。 *P. mirabilis* 25株に対する本剤の MIC は全株 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、CPZ より MIC₈₀ 値で 3 段階優れていた (Fig. 8)。 *P. vulgaris* 25株では 8 株 (32%) が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布したが、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も 8 株 (32%) にみられ、MIC₈₀ 値で CPZ と比較し 2 段階以上劣っていた (Fig. 9)。 *S. marcescens* 25株の MIC は本剤に対して $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布したが、MIC₈₀ は CPZ に比し 2 段階優れた抗菌力を示した (Fig. 10)。 *P. aeruginosa* 25株では MIC₈₀ で CPZ の方が本剤より 3 段階優れた抗菌力を示した (Fig. 11)。

2. 臨床成績

本剤を 1 日量 2~4 g 投与した症例の一覧を Table 1 に示した。10例すべて単独菌感染例でかつ複雑性尿路感染

症例である。これら 10例から分離された尿中細菌は *S. marcescens* 5 株、*S. aureus* 2 株、*Enterobacter*、*P. aeruginosa*、GNF-GNR 各 1 株であった。

総合臨床効果の判定は Table 2 のように、膿尿に対する効果は正常化 2 例 (20%)、改善 2 例 (20%)、不変 6 例 (60%) であり、細菌尿に対する効果は消失 8 例 (80%)、減少 1 例 (10%)、不変 1 例 (10%) であった。したがって、総合臨床効果は著効 2 例 (20%)、有効 7 例 (70%)、無効 1 例 (10%) となり、総合臨床有効率 90% であった。

疾患病態群別臨床効果は Table 3 のように全例が単独菌感染例で、第 1 群 (カテーテル留置症例) 4 例中 3 例 (75%)、第 2 群 (前立腺術後感染症例) 2 例中 2 例 (100%)、第 3 群 (上部尿路感染症例) 1 例中 1 例 (100%)、第 4 群 (その他の下部尿路感染症例) 3 例中 3 例 (100%) が有効以上と判定された。

Table 4 に本剤の細菌学的効果を示す。 *S. marcescens*

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

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis | | UTI group | Pyuria* | Organism* | Count* (cells/ml) | Evaluation** | |
|----------|-----|-----|----------------------|-----|-----------|-------------------------|-----------------|-------------------|--------------|----|
| | | | Underlying condition | | | | | | UTI | Dr |
| 1 | 27 | M | Pyelonephritis | G-1 | ± | <i>S. marcescens</i> | 10 ⁸ | Excellent | Excellent | |
| | | | PNL Nephrostomy | | | | | | | — |
| 2 | 78 | F | Pyelonephritis | G-1 | + | <i>S. marcescens</i> | 10 ⁸ | Moderate | Moderate | |
| | | | Ureterocutaneostomy | | | | | | | ± |
| 3 | 70 | M | Cystitis | G-4 | + | <i>S. marcescens</i> | 10 ⁸ | Moderate | Moderate | |
| | | | TUR-Bt | | | | | | | + |
| 4 | 81 | M | Cystitis | G-2 | + | <i>S. marcescens</i> | 10 ⁵ | Moderate | Excellent | |
| | | | TUR-P | | | | | | | ± |
| 5 | 49 | M | Pyelonephritis | G-1 | + | <i>S. marcescens</i> | 10 ⁷ | Poor | Fair | |
| | | | Nephrostomy | | | | | | | + |
| 6 | 70 | M | Cystitis | G-2 | + | GNF-GNR | 10 ⁵ | Moderate | Moderate | |
| | | | TUR-P | | | | | | | ± |
| 7 | 65 | M | Pyelonephritis | G-1 | + | <i>S. aureus</i> | 10 ⁵ | Moderate | Moderate | |
| | | | Ureterocutaneostomy | | | | | | | + |
| 8 | 70 | F | Pyelonephritis | G-3 | ± | <i>Enterobacter sp.</i> | 10 ⁸ | Excellent | Moderate | |
| | | | Renal stone | | | | | | | — |
| 9 | 64 | M | Cystitis | G-4 | + | <i>S. aureus</i> | 10 ⁴ | Moderate | Moderate | |
| | | | Bt | | | | | | | + |
| 10 | 79 | M | Cystitis | G-4 | + | <i>P. aeruginosa</i> | 10 ⁶ | Moderate | Moderate | |
| | | | Bt | | | | | | | + |

PNL : Percutaneous nephrolithotomy

TUR-Bt : Transurethral resection of bladder tumor

TUR-P : Transurethral resection of prostatic tumor

Bt : Bladder tumor

* : Before treatment

After treatment

** UTI : Criteria proposed by the UTI Committee

Dr : Doctor's evaluation

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




| Bacteriuria \ Pyuria | Cleared | Decreased | Unchanged | Efficacy on bacteriuria |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|-------------------------------------|-------------------------|
| Eliminated | 2 | 2 | 4 | 8 (80%) |
| Decreased | | | 1 | 1 (10%) |
| Replaced | | | | 0 (0%) |
| Unchanged | | | 1 | 1 (10%) |
| Efficacy on pyuria | 2 (20%) | 2 (20%) | 6 (60%) | Patient total 10 |
|  Excellent | 2 (20%) | | Overall efficacy rate 9/10 (90%) | |
|  Moderate | 7 (70%) | | | |
|  Poor (including Failure) | 1 (10%) | | | |

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

| Group | | No. of patients (Percent of total) | Excellent | Moderate | Poor | Overall efficacy rate(%) |
|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------|----------|------|--------------------------|
| Monomicrobial infection | 1st group (Catheter indwelling) | 4 (40) | 1 | 2 | 1 | 75 |
| | 2nd group (Post prostatectomy) | 2 (20) | | 2 | | 100 |
| | 3rd group (Upper UTI) | 1 (10) | 1 | | | 100 |
| | 4th group (Lower UTI) | 3 (30) | | 3 | | 100 |
| | Sub total | 10 (100) | 2 | 7 | 1 | 90 |
| Polymicrobial infection | 5th group (Catheter indwelling) | | | | | |
| | 6th group (Catheter not indwelling) | | | | | |
| | Sub total | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Total | | 10 (100) | 2 | 7 | 1 | 90 |

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

| Isolate | No. of strains | Eradicated (%) | Persisted |
|-------------------------|----------------|----------------|-----------|
| <i>S. marcescens</i> | 5 | 4 (80) | 1 |
| <i>S. aureus</i> | 2 | 2 (100) | |
| <i>Enterobacter</i> sp. | 1 | 1 (100) | |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1 | 0 (0) | 1 |
| GNF-GNR | 1 | 1 (100) | |
| Total | 10 | 8 (80) | 2 |

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

| Isolate | No. of strains (%) |
|--------------------|--------------------|
| <i>E. faecalis</i> | 1 (100) |
| Total | 1 (100) |

*: Regardless of bacterial count

5株中1株と *P. aeruginosa* 1株の計2株が存続したが、他の8株はすべて除菌され、80%の菌消失率が得られた。また、菌交代はみられなかったが、症例8において本剤投与後に *E. faecalis* 1株が出現した (Table 5)。

自他覚的副作用は全く認められなかった。臨床検査値の検討では1例 (No. 7) に好酸球増多が認められたが、投与終了1週後には正常化した。

Ⅲ. 考 察

Cefodizime の *E. coli* に対する MIC は 10^6 /ml 接種で $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下に56%, $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に全株が分布した。教室において検討した各種抗生剤の *E. coli* に対する抗菌力と本剤のそれを比較すると、LMOX⁵⁾、CTM⁶⁾ に比し2段階優れていた。*K. pneumoniae* に対する本剤の MIC は 10^6 /ml 接種で全株 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、CMX⁷⁾ と同等で CPZ よりもはるかに優れた抗菌力を有していた。*S. marcescens* に対する MIC は 10^6 /ml 接種で $50 \mu\text{g/ml}$ 以下に80%が分布し、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は5株 (20%) であり、CPZ の12株 (48%) に比し2段階優れていた。*P. mirabilis* に対しても本剤は CMX⁷⁾ と同等で全株 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、CPZ よりもはるかに強い抗菌力を示した。本剤は感染動物における治療実験の結果、MIC から期待された以上の優れた治療効果を示した。免疫抑制下の感染においても優れた効果がある。本剤で処理された細菌では、食細胞による殺菌効果が他剤に比し高いことが認められている⁸⁾。このような本剤の特徴を反映して、今回の臨床例における検討成績も除菌率80%、総合有効率90%と極めて優れた臨床効果が得られた。対象疾患、分離菌種、投与量などの条件が同一でないため他剤の有効率と安易に比較はできないが、対象症例が全例複雑性尿路感染症例であったことを考慮すると充分評価できる結果と思われた。

分離菌株は *S. marcescens* 5株、*S. aureus* 2株、*P. aeruginosa*、*E. cloacae*、GNF-GNR 各1株であったが、*S. marcescens* は4株 (80%) が除菌された。除菌された *S. marcescens* の本剤に対する MIC は $3.13-6.25 \mu\text{g/ml}$ であったが、存続した *S. marcescens* 1株のそれは $25 \mu\text{g/ml}$ であった。教室の年次別分離頻度の成績では、*S. mar-*

cescens は1981年をピークに減少傾向にはあるが、現存もなお opportunistic pathogen として注目され、薬剤感受性の検討成績⁹⁾ からみても、本剤はいわゆる第三世代セフェムと同等の臨床効果が期待できる薬剤と思われる。

自他覚的副作用は全く認められず、臨床検査値で1例に好酸球増多を認めたが、投与終了1週間後には正常化した。したがって、本剤はグラム陽性球菌を除く尿路感染症治療に用いて、有用性の高い薬剤と評価された。

Ⅳ. ま と め

教室保存の尿路感染症より分離された260株に対する MIC を測定し、CPZ と本剤の MIC を比較検討した。また、10例の複雑性尿路感染症に対する臨床成績について報告した。

文 献

- 1) 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
- 2) 小島道夫, 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 長沼弘三郎, 岡元健一郎, 坂本日朗, 阿世知節夫, 前山泰典, 陣内謙一: 泌尿器感染症における Cefotaxime の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-1): 829~838, 1980
- 3) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 長沼弘三郎, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefoperazone (T-1551) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-6): 768~778, 1980
- 4) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 柿木敏明, 岡元健一郎, 阿世知節夫, 坂本日朗, 新村研二: 尿路感染症における Cefprozime の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-5): 797~811, 1980
- 5) 後藤俊弘, 大井好忠, 川島尚志, 小島道夫, 柿木敏明, 岡元健一郎, 陣内謙一, 前山泰典: 尿路感染症における 6059-S の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-7): 871~882, 1980
- 6) 大井好忠, 後藤俊弘, 川島尚志, 小島道夫, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefotiam (SCE-963)

- の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 27(S-3) : 620~628, 1979
- 7) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 小島道夫, 岡元健一郎, 阿世知節夫, 坂本日朗, 新村研二, 永田進一, 陳英輝: 尿路感染症における Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 29(S-1) : 897~911, 1981
- 8) 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
- 9) 後藤俊弘, 川原元司, 大井好忠: 尿路分離 *Serratia marcescens* の薬剤感受性。Chemotherapy 32 : 709~717, 1984

CEFODIZIME(THR-221) IN URINARY TRACT INFECTION

KOICHI OTOSHI, MOTOSHI KAWAHARA, TOSHIHIRO GOTO, TAKESHI SHIMADA, NICHIRO SAKAMOTO and YOSHITADA OHI
Department of Urology(Director : Prof. Y. OHI), Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima

We measured the antimicrobial activity of cefodizime(THR-221), a new injectable cephem, and compared it with that of cefoperazone(CPZ) against 260 bacterial strains isolated from patients with urinary tract infection. Cefodizime was not active against *Staphylococcus* spp. and *E. faecalis*. Especially *E. faecalis* was highly resistant to the drug. The activity of cefodizime was superior to that of CPZ against *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis* and *S. marcescens*. Cefodizime was equally effective against *E. coli* and *C. freundii*, but less active against *P. vulgaris* and *P. aeruginosa* in comparison with CPZ.

Cefodizime, 2 or 4 g daily for 5 days, was administered to 10 patients with chronic complicated urinary tract infection. Overall clinical efficacy judged according to the criteria proposed by the UTI Committee, was 90%. No side-effects were observed in any of the patients. In laboratory findings, transient eosinophilia was observed in one case, but recovered after the treatment.