

ヒト食細胞機能に及ぼす Cefodizime(THR-221)の影響

斧 康雄・上田雄一郎・馬場ますみ・野末則夫
 芳賀敏昭・村岡 啓・西谷 肇
 国井乙彦・宮下英夫
 帝京大学医学部第二内科学教室

Cefodizime(THR-221)の食細胞の活性酸素放出能に及ぼす影響を、ルミノールを使用した化学発光(PMN_s CL, 全血 CL)を測定することにより検討し、CPZ, CPIZ と比較した。

1. Zymosan および PMA を刺激剤として、THR-221, CPZ, CPIZ の100, 50, 1.6 $\mu\text{g/ml}$ の各々の濃度で処理した PMNs および全血の CL 反応に対する直接作用はみられなかった。

2. *K. pneumoniae* 163を Sub-MIC(1/4 MIC)の THR-221, CPZ, CPIZ で3時間振盪培養した場合、菌のフィラメント化がみられた。

3. THR-221で処理した *K. pneumoniae* 163, *S. aureus* 209P JC の CL 反応は、未処理菌に比較して1.4~1.8倍高値を示した($p < 0.01$)。同様に、CPIZ 処理菌においても THR-221と同等に CL 反応は高値を示したが、CPZ 処理菌では軽度であった。

4. THR-221と CPIZ は、immunocompromised hosts(肝硬変:8例, SLE:4例, 老人:6例, 肺癌:3例)の食細胞に対しても協力作用がみられ、その処理菌は全血 CL を増強させた。

5. THR-221, CPIZ, CPZ の Sub-MIC で処理した細菌の CL の peak 時間は、未処理菌に比較して短縮していた。この結果は、菌体を薬剤処理することにより、補体などの血清オプソニン活性が亢進することを示唆している。

以上より、THR-221は immunocompromised hosts に発症する細菌感染症に対して有用な薬剤の一つであると考えられた。

細菌感染症の治療に使用される抗生物質が生体内で有効に働くためには、抗菌力や血中濃度、組織移行などの体内動態の他に多くの因子が重要であることが知られている。また近年、生体の感染防御因子である食細胞や、補体などの血清因子と抗生物質の協力的殺菌作用が、*in vivo* 効果を評価するうえで重要であるとの報告がなされている¹⁻³⁾。

THR-221は、試験管内抗菌力に比較して生体内効果が優れていると報告されている新しい注射用セフェム系抗生物質である。今回、我々はその良好な *in vivo* での感染治療成績の原因を解明するために、本剤の食細胞機能に及ぼす影響を、食細胞に由来する chemiluminescence (以下 CL)を測定することにより検討した。さらに、菌を本剤の Subminimal inhibitory concentrations (以下 Sub-MICs)の濃度で処理することによる形態の変化や、薬剤処理菌の食細胞・補体系に及ぼす影響について検討した。また、同様に *in vivo* 効果が優れているとされている Cefpimizole(CPIZ)および Cefoperazone(CPZ)を対照薬として、生体防御機構に及ぼす影響について薬剤間の比較を行った。さらに、近年増加傾向にあり、その易感染性が問題となっている immunocompromised hosts よ

り採取した食細胞について、健康人にみられるのと同様な抗生物質との協力作用がみられるかどうかについても検討し、興味ある知見を得たので報告する。

I. 材料および方法

1. 使用薬剤

THR-221(大鵬薬品工業株式会社), CPIZ(持田製薬株式会社), CPZ(富山化学株式会社)を使用した。

2. 使用菌種

S. aureus 209P JC, *K. pneumoniae* 163(大鵬薬品工業開発研究所保存の臨床分離菌株)を heart infusion(HI) broth(栄研)にて37°C 18時間培養し、2000 rpm で15分間遠心して菌体を集め、生理食塩水で2回遠心洗浄後、菌数を 1×10^9 cells/ml に調整した。

3. 検索対象

25~34歳までの健康成人9例を対象として、上記抗生物質の食細胞機能に及ぼす影響について検討した。また、これら薬剤の immunocompromised hosts に対する影響をみるために肝硬変患者8例, SLE 患者4例, 80歳以上の老人6例, 肺癌患者3例および各種細菌感染症患者8例の食細胞に対する効果についても検討した。

4. 電子顕微鏡による菌の形態変化の観察

K. pneumoniae 163, *S. aureus* 209P JC の一夜培養菌液を HI broth に 1% 接種し, 2~3 時間振盪培養し, 約 10^8 cells/ml の菌液を薬剤を含んだ HI broth で 3 時間振盪培養した。その菌液 5 ml に 25% グルタルアルデヒド 0.31 ml (最終濃度 1.5%) を加え速心にて集菌した菌体を洗浄後, 1% OsO₄ で固定し, 16~18 時間室温放置した後洗浄し, アルコール希釈系列で脱水した。次いで酢酸イソアミルで置換した試料を臨界点乾燥し, 真空金蒸着後, 走査電子顕微鏡 (明石製作所: ISIDS-130 型) にて菌体を観察した。

5. 食細胞の化学発光に及ぼす抗生物質の影響

1) 化学発光 (CL) の測定⁴⁾

全血 CL の測定は, ヘパリン加 (10 U/ml) 採血した全血を Dulbecco 改変 minimum essential medium (MEM: 日水) で 10 倍希釈したものを試料とした (全血 0.1 ml + medium 0.9 ml)。Luminol 20 μ l 添加後, 10 分間 37°C で preincubation し, 刺激物質を加えて 20 分間の CL を測定した。刺激物質は, 上記細菌 100 μ l (1×10^8 cells) の他に, zymosan A 20 μ l (500 μ g), phorbol myristate acetate (PMA) 5 μ l (0.5 μ g) を使用した。分離好中球 (PMNs) は, 末梢血を約 8 ml ヘパリン加採血し, 4.5% dextran 溶液と混合後, 45 分間室温放置した上清を Ficoll-paque 比重液の上に重層し, 400 G にて 30 分間遠心して PMNs を得, 残存する赤血球を hypotonic lysis にて除去し, MEM (pH 7.4) に浮遊させ, その 1×10^6 cells/ml を試料とした。CL 測定は, 全血法と同様に Biolumat LB 9505 (Berthold 社) を使用し行った。

2) 各種抗生物質の食細胞の CL に及ぼす直接作用

MEM で 10 倍希釈した全血 1 ml および PMNs 1×10^6 cells/ml に抗生物質を 100, 50, 1.6 μ g/ml の濃度となるように添加し, 37°C で 10 分間 preincubation 後, Zymosan A または PMA を刺激剤として 20 分間の CL を測定した。成績は, 20 分間の CL の総 counts 数である Total

CL および peak までの時間で評価し, 薬剤無添加群 (control 群) の薬剤添加群に対する比率を百分率で示した。

3) 各種抗生物質による Sub-MICs 処理菌の CL に及ぼす影響

THR-221, CPIZ, CPZ の 1/4 MIC の抗生物質濃度存在下で, *S. aureus* 209P JC, *K. pneumoniae* 163 を 3 時間 HI broth の中で振盪培養し, その沈渣を生理食塩水で 2 回洗浄後, 菌数を 1×10^9 cells/ml に調整し生理食塩水中に再浮遊させた。同様の条件で抗生物質未処理菌についても, 菌数を 1×10^9 cells/ml に調整した。全血 CL については, 菌数 1×10^8 cells/ml (100 μ l), PMNs CL には菌数 2×10^7 cells/ml (20 μ l) を刺激物として 20 分間の食作用に付随する活性酸素放出能を測定し, 抗生物質未処理菌の CL と比較した。PMNs CL においては, オブソニン因子として健康成人 AB 型 プール血清を 1% 濃度 (10 μ l) となるよう添加した。THR-221 に関しては, 1/2, 1/4, 1/8 MIC の Sub-MICs の濃度で処理した *K. pneumoniae* 163 の全血 CL に及ぼす影響についても検討した。

S. aureus 209P JC に対する THR-221, CPIZ, CPZ の MIC (菌数: 1×10^8 cells/ml 接種) は, それぞれ 12.5 μ g/ml, 12.5 μ g/ml, 3.12 μ g/ml であり, *K. pneumoniae* 163 に対する MIC は 0.39 μ g/ml, 25 μ g/ml, 6.25 μ g/ml であった。

統計処理は, Student の t-検定により比較し, Mann-Whitney の U-検定にてその有意性を判定した。

II. 成績

1. 各種抗生物質の食細胞の CL に及ぼす直接作用

Zymosan および PMA 刺激による全血 CL に対して, 各々の濃度における THR-221 の直接作用はみられなかった。同様に, CPIZ, CPZ とともに CL への直接作用はみられなかった (Table 1)。

PMNs CL に対しても, 各々の濃度における THR-221,

Table 1 Direct effect of antibiotics on whole blood CL

Antibiotic	Stimulant	Antibiotic concentration (μ g/ml)		
		100	50	1.6
		Mean \pm SE, n=8		
THR-221	Zymosan	106 \pm 5	107 \pm 2	105 \pm 5
	PMA	110 \pm 7	106 \pm 12	115 \pm 7
CPIZ	Zymosan	114 \pm 5	109 \pm 3	109 \pm 6
	PMA	105 \pm 4	102 \pm 8	116 \pm 8
CPZ	Zymosan	89 \pm 2	90 \pm 3	97 \pm 3
	PMA	103 \pm 7	108 \pm 18	104 \pm 8

Results are expressed as % of the antibiotic-free controls

CPIZ, CPZの直接作用はみられなかった(Table 2)。

以上より, THR-221は食細胞の活性酸素放出能には直接的には影響を与えない薬剤であることが示唆された。

2. 電子顕微鏡による形態変化の観察

K. pneumoniae 163に1/4 MICのTHR-221, CPIZ, CPZを3時間作用させた時の菌の形態変化をFig. 1に示した。薬剤未処理菌に対して, 1/4 MIC処理菌はフィラメント化がみられたが, 形態的には薬剤間の差はみられなかった。

S. aureus 209P JCを1/4 MICのTHR-221, CPIZ, CPZ

で3時間処理した場合の形態変化は, いずれの抗生物質においても著明な変化がみられなかった。

3. Sub-MICs 処理菌の全血CL, PMNs CLに及ぼす影響

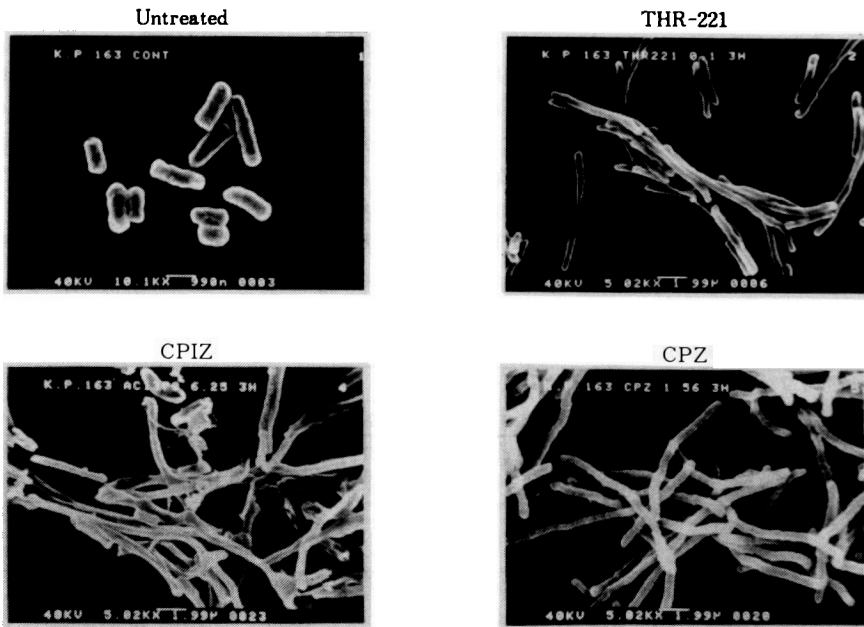
THR-221の1/4 MICで3時間処理された*K. pneumoniae* 163はフィラメント化するが, このような形態的变化をおこした細菌を刺激物とした時の全血CL活性をFig. 2に示した。THR-221処理菌は, 未処理菌と比較して有意に全血CL活性を亢進させ($p < 0.01$), 同時にpeak時間の短縮がみられた($p < 0.01$)。同程度のCL増強効果は

Table 2 Direct effect of antibiotics on PMN CL

Antibiotic	Stimulant	Antibiotic concentration ($\mu\text{g/ml}$)			Mean \pm SE, n=7
		100	50	1.6	
THR-221	Zymosan	117 \pm 6	98 \pm 6	96 \pm 7	
	PMA	108 \pm 4			
CPIZ	Zymosan	111 \pm 8	104 \pm 9	97 \pm 5	
	PMA	100 \pm 12			
CPZ	Zymosan	99 \pm 7	99 \pm 6	109 \pm 4	
	PMA	101 \pm 7			

Results are expressed as % of the antibiotic-free controls

Fig. 1 Scanning electron micrographs of *K. pneumoniae* 163 cells treated with 1/4 MIC of each drug for 3 h



CPIZ 処理菌でも観察されたが、CPZ 処理菌では軽度であった。同様に、分離 PMNs を用いて実験を行った場合でも、THR-221, CPIZ 処理菌は全血 CL と同様の CL 増強がみられたが、CPZ では著明ではなかった (Table 3)。

一方、*S. aureus* 209P JC を被検菌とした場合でも、THR-221, CPIZ の 1/4 MIC 処理菌は未処理菌と比較して有意に PMNs CL を増強させたが ($p < 0.01$)、CPZ 処理菌では CL 増強は軽度であった (Table 3)。

さらに、THR-221 の 1/2, 1/4, 1/8 MIC の Sub-MICs で *K. pneumoniae* 163 を 3 時間処理した場合でも、未処理菌に比較して全血 CL の増強が 1/4 MIC の場合と同様に

観察された ($p < 0.01$) (Fig. 3)。

4. 種々の疾患における全血 CL

K. pneumoniae 163 を刺激物とした 20 分間の全血 CL を種々の疾患で測定した (Fig. 4)。急性細菌感染症では、健康成人に比較して有意に全血 CL が高値を示し ($p < 0.01$)、食作用に付随する活性酸素放出能の増加が認められた。一方、肝硬変患者 (LC) では全血 CL は低値であった ($p < 0.05$)。その他の疾患では、健康成人に比較して CL 値は軽度高値を示したが有意なものではなかった。

5. 種々の疾患における Sub-MIC 処理菌の全血 CL に及ぼす影響

薬剤未処理菌を刺激物として測定した全血 CL 活性を

Fig. 2 Kinetics of whole blood CL stimulated by *K. pneumoniae* 163

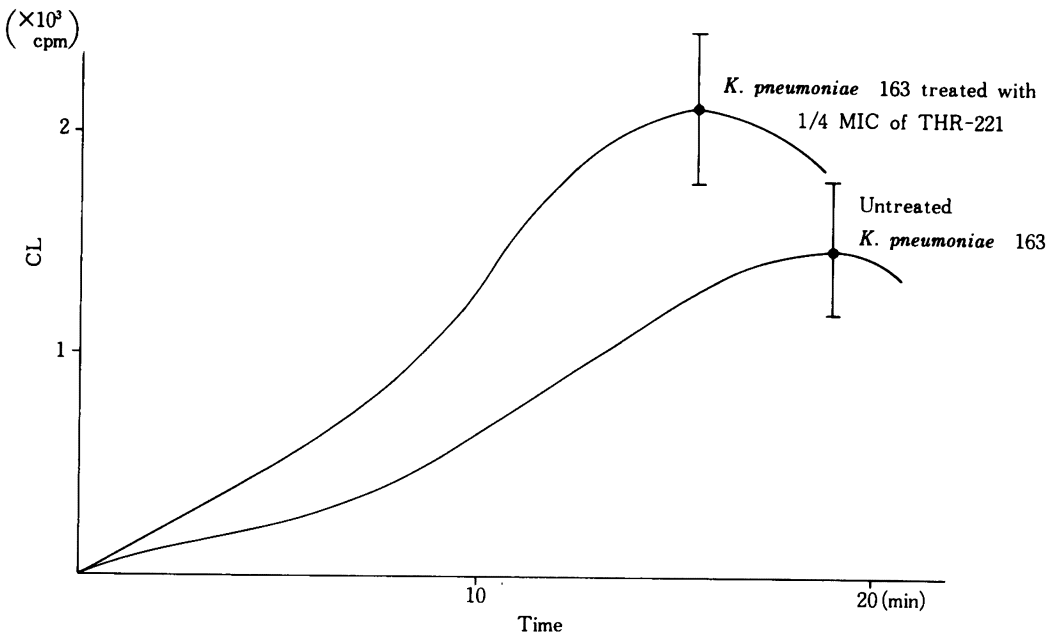


Table 3 Effects of *K. pneumoniae* 163 and *S. aureus* 209P JC pretreated with antibiotics on whole blood and PMN CL

Antibiotic	Stimulant	Mean \pm SE		
		<i>K. pneumoniae</i> 163 n=9		<i>S. aureus</i> 209P JC n=6
		Whole blood CL	PMN CL	PMN CL
THR-221		137 \pm 9**	178 \pm 21**	140 \pm 24**
CPIZ		143 \pm 5**	171 \pm 20**	161 \pm 29**
CPZ		112 \pm 5*	137	103 \pm 29

Results are expressed as % of the antibiotic-free controls

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

Fig. 3 Effect of *K. pneumoniae* 163 pretreated with THR-221 (1/2, 1/4, 1/8 MIC) on whole blood CL

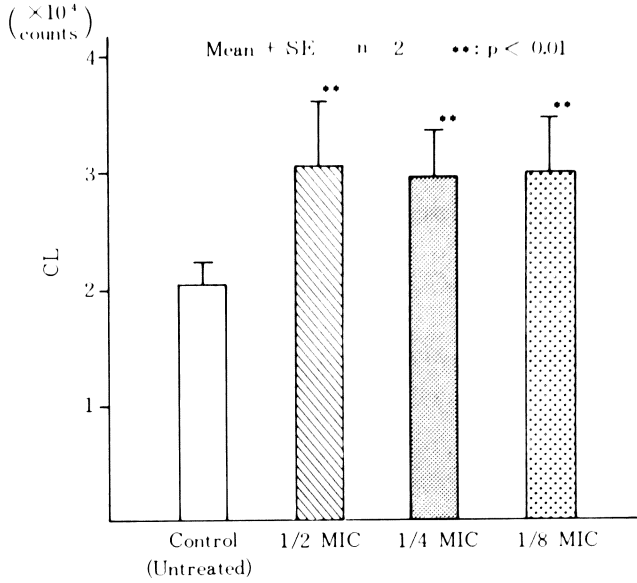
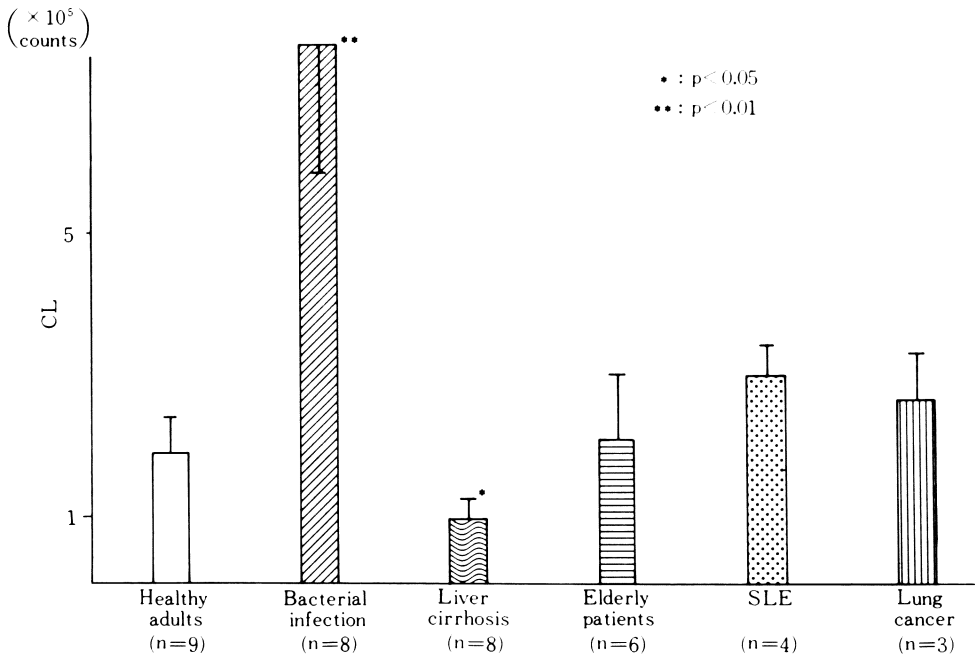


Fig. 4 Whole blood CL stimulated by *K. pneumoniae* 163 in various diseases



100%とした場合、それに対する各々の薬剤処理菌の全血 CL 活性の割合を百分率で示した(Fig. 5)。健康成人群および細菌感染症群では、THR-221, CPIZ は約1.4倍ほど有意に CL 増強効果を示したが($p < 0.01$), CPZ は約1.1~1.2倍であり、CL 増強効果は軽度であった。Immunocompromised hosts といわれる肝硬変(LC), 80歳以上の老人の食細胞でも、薬剤処理により食作用に付随する活性酸素放出能の増加がみられたが、健康成人や細菌感染症群に比較して、全体的に CL 増強効果は軽度であった。一方、症例数は少ないが、肺癌や SLE 患者では CL の増強効果は良好であった。

6. 血清補体の CL 活性に及ぼす影響

新鮮正常血清と不活性化血清(56°C, 30分加熱処理)の量を種々の割合で混和し(総量20 μ l), 補体量を変化させ、*K. pneumoniae* 163 を刺激物として測定した場合の PMNs CL を示した(Fig. 6)。血清中に含有される補体量が多いほど、量依存的に peak 時間は短縮傾向がみられた。

7. 全血 CL の peak 時間に及ぼす Sub-MIC 処理菌の影響

各種抗生物質の1/4 MIC で処理した *K. pneumoniae* 163 の全血 CL の peak 時間に及ぼす影響は、未処理菌に比較して有意に短縮し、補体活性化によるオプソニン効果が亢進していることが推測された。この効果は、低補体

血症を有し、通常全血 CL の peak 時間が延長する肝硬変や SLE 患者などにおいても、その peak 時間を短縮させた(Fig. 7)。

Ⅲ. 考 察

THR-221は、ヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成、開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である。本剤は、*in vivo* の感染動物実験の結果が MIC から期待された以上の治療成績を示しており、生体内効果が優れていると報告されている⁵⁾。今回、我々は本剤が生体の感染防御機構を賦活する作用を有するかどうかを調べる目的で、健康人の全血、分離 PMNs を用いて、食細胞の化学発光(chemiluminescence)を測定することにより検討した。その結果、本剤には食細胞に直接作用して、活性酸素放出能を亢進させる作用は認められなかった。同様に、CPIZ についても比較したが、我々の成績では食細胞に与える直接的影響はみられず、CPZ も同様であった。一方、近年、抗生物質が MIC 以下(Sub-MICs)の濃度において菌に与える種々の影響が検討され、食細胞や血清、補体などの生体の感染防御因子との協力作用が注目されている^{2,3,6)}。Sub-MICs の抗生物質の細菌の性状に与える作用は、抗生物質の種類や対象となる菌種により異なるが、近年開発された第三世代セフェム剤は penicillin binding protein 3 (PBP-3)に親和性が強く、菌を

Fig. 5 Effect of *K. pneumoniae* 163 pretreated with antibiotics (1/4 MIC) on whole blood CL

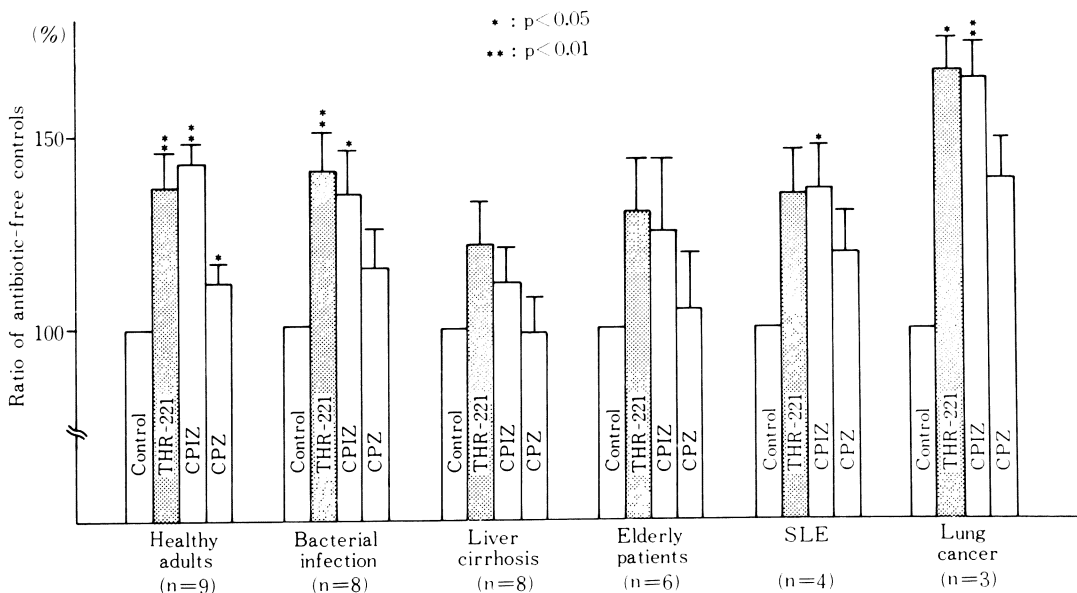


Fig. 6 Influence of serum complement activity on the peak time of |PMN|CL by *K. pneumoniae* 163

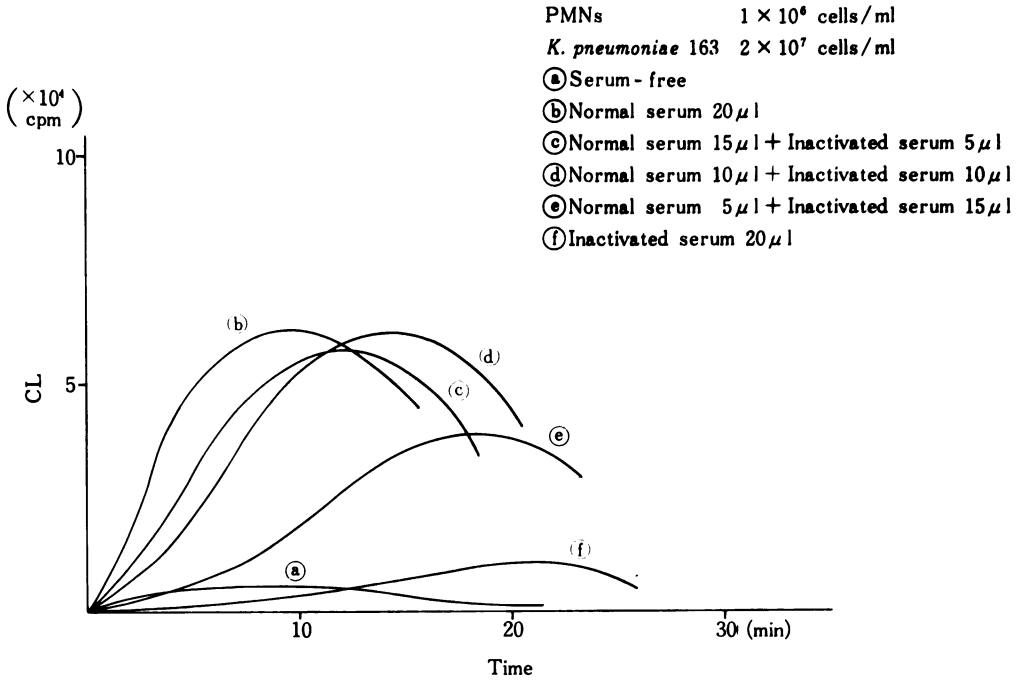
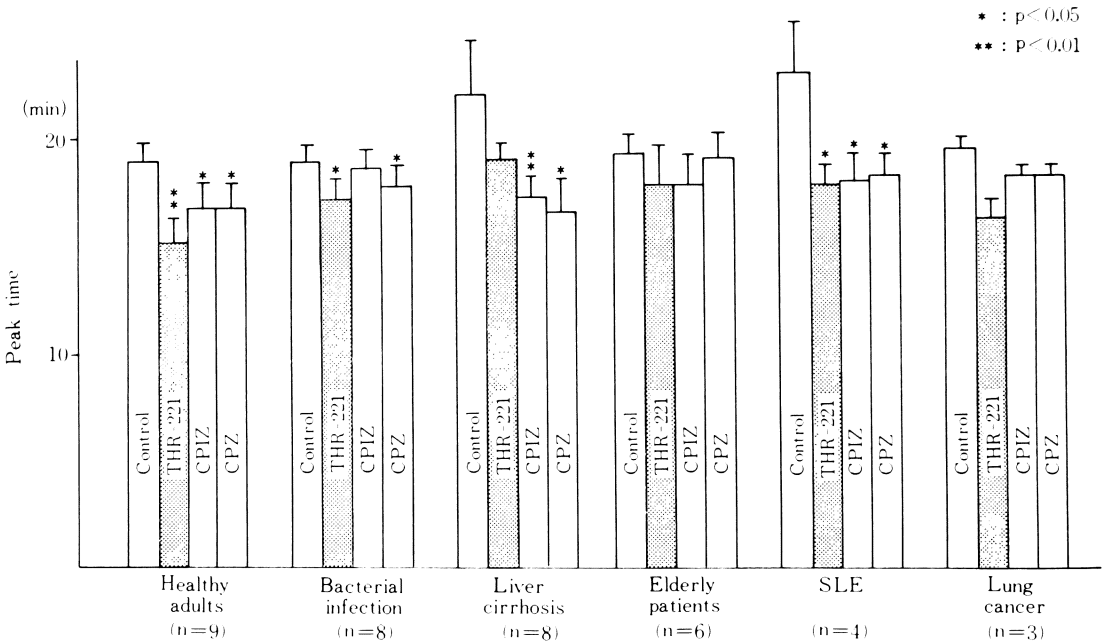


Fig. 7 Effect of *K. pneumoniae* 163 pretreated with antibiotics on the peak time of whole blood CL in various diseases



フィラメント化する場合が多い。THR-221も1/4 MICにおいて、*K. pneumoniae* 163をフィラメント化させた。さらに、このような形態的变化を受けた細菌は、粘膜上皮への付着能が減退すること、毒素産生力が低下すること、 β -ラクタマーゼ産生能が低下するなどの細菌の病原性が減弱することが報告されている⁷⁻⁹⁾。また、Sub-MICsで処理された細菌は、食細胞、補体などにより、よりよく食殺菌を受けやすくなることが報告されている¹⁻³⁾。今回、我々はTHR-221の1/4 MICで前処理した*K. pneumoniae* 163を用いて、健康成人の全血および分離PMNsの食作用に付随する活性酸素放出能を化学発光(CL)で測定し検討した。その結果、THR-221処理菌は未処理菌に比較して約1.4倍ほどCLを増加させ、かつオプソニン活性を反映するpeak時間の短縮が観察された。この作用はCPIZと同等であったが、CPZよりは有意に優れていた。また、THR-221に関しては、1/2 MIC、1/8 MICの濃度において、*K. pneumoniae* 163を処理した場合の処理菌の全血CLに与える影響を検討したが、同様にこれらの濃度処理においても、食細胞の活性酸素放出能を亢進させ、1/2~1/8 MICsにおいても本剤のhost defense機構との協力作用が確認された。さらに、*S. aureus* 209P JCを被検菌にした場合でも、THR-221とCPIZは1/4 MIC処理において、食細胞の食作用に付随する活性酸素放出能を亢進させたが、CPZではその作用は軽度であった。

全血CLにおいては、peak時間を測定することにより血清オプソニン活性を推測できるが¹⁰⁾、我々の検討でも、肝硬変やSLE、重症熱傷などの低補体血症を有する患者ほどpeak時間が延長することが認められており^{4,11,12)}、補体量を種々に変化させた今回の検討においても、血清補体活性が高いほどpeak時間が短縮する傾向がみられた。それ故に、THR-221処理菌のpeak時間の有意な短縮は、Sub-MICs処理菌が未処理菌に比較して、よりよく血清中の補体を活性化することが原因の一つであると推測された。さらに、菌による補体の消費量を比較した実験においても、THR-221処理菌が未処理菌に比較して、補体の消費量が増加する傾向がみられており(未発表データ)、GIMMELLらのClindamycinで処理した*S. pyogenes*が、未処理菌に比較して補体の消費量を亢進させたという報告と同様であった³⁾。抗生物質処理により、補体が消費されやすくなる菌表面の構造変化があるのかもしれないが、この点に関しては今後検討していかなければならない問題である。このようなSub-MICsにおいても臨床上感染症治療に成功する条件は、host側の感染防御機構が正常であることが前提となる。今回我々は、いわゆるimmunocompromised hostsとされている肝硬変、

SLE、老人、肺癌患者などを対象として、各種の抗生物質の1/4 MICで処理した*K. pneumoniae* 163を用いて、食作用に付随する活性酸素放出能を全血CLで測定し、健康成人や重篤な基礎疾患を有さない細菌感染症患者のCL活性と比較した。その結果、いずれの患者においてもTHR-221処理菌により全血CLは増強したが、低補体血症を有し元来CL値が低い肝硬変患者や、老人などではCL増強効果は軽度であった。一方、症例は少ないがステロイド使用中のSLE(補体は正常下限)や肺癌患者では、正常人と同等かそれ以上のCL増強効果がみられた。このような効果はCPIZでもみられたが、CPZでは軽度であった。以上より、THR-221の優れた*in vivo*効果の原因は、直接食細胞に作用して酸素依存系の殺菌能を高めるのではなく、Sub-MICsにおいて菌に形態的变化を与え、食細胞や補体によりよく食殺菌されやすくなるなどして、生体防御因子との協力殺菌作用を高めることがその一因であると考えられた。これらの協力作用は、程度の差はあれimmunocompromised hostsにおいても認められたが、今後の課題として、食細胞の機能低下や補体をはじめとする血清の感染防御因子の異常が、どの程度まで低下すれば抗生物質との協力作用がみられなくなるか、という点が解決していかなければならない問題である。

文 献

- 1) 横田 健: 総論・免疫機能と抗生物質, 化学療法の領域. 2(9): 14~20, 1986
- 2) GEMMELL, C. G., O'DOWD, A.: Regulation of protein A biosynthesis in *Staphylococcus aureus* by certain antibiotics: its effect on phagocytosis by leukocytes. *J. Antimicrob. Chemo.* 12: 587~597, 1983
- 3) GEMMELL, C. G., et al.: Potentiation of opsonization and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* following growth in the presence of clindamycin. *J. Clin. Invest.* 67: 1249~1256, 1981
- 4) 斧 康雄, 西谷 肇, 国井乙彦, 他: 肝硬変患者における食細胞の化学発光の検討. *感染症学雑誌* 60(1): 70~75, 1986
- 5) 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
- 6) J. VERHOEF and D. MILATOVIĆ: Influence of antibiotics on opsonization of *Staphylococci*. *Chemotherapy and Immunity*(suppl. 13): 115~122, 1985
- 7) VOSBECK, K., et al.: Effects of low concentrations of antibiotics on *Escherichia coli* adhesion. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 21: 864~869, 1982

- 8) CHRISTINE C. SANDERS, et al. : Effects of clindamycin on depression of β -lactamases in Gram-negative bacteria. J. Antimicro. Chemother. 12, Suppl. C : 97~104, 1983
- 9) NINA M. BOE, et al. : Effect of clindamycin on growth and haemolysin production by *Escherichia coli* J. Antimicro. Chemother. 12 Suppl. C : 105~116, 1983
- 10) TONOOKA, T., et al. : Chemiluminescence of whole blood. Clin. Immunol. Immunopathol. 26 : 66~75, 1983
- 11) 斧 康雄, 国井乙彦, 他 : 重症熱傷患者の食細胞機能についての検討。熱傷投稿予定
- 12) O. KUNII, Y. ONO, H. NISHIYA, et al. : Whole blood chemiluminescence in various inflammatory diseases. Jap. J. Med. 25(4) : 474, 1986

EFFECT OF CEFODIZIME(THR-221) ON THE FUNCTION OF HUMAN PHAGOCYtic CELLS

YASUO ONO, YUICHIRO UEDA, MASUMI BABA, NORIO NOZUE, TOSHIAKI HAGA,
AKIRA MURAOKA, HAJIME NISHIYA, OTOHIKO KUNII and HIDEO MIYASHITA

Department of Internal Medicine, Division 2, School of Medicine, Teikyo University

We investigated the effect of THR-221 on the production of oxygen-derived radicals by human polymorphonuclear leukocytes (PMNs) and whole blood by a luminol-chemiluminescence (CL) assay, and compared the results with those for cefoperazone (CPZ) and cefpimizole (CPIZ).

1. No direct effect of THR-221, CPZ or CPIZ was observed in CL response of either PMNs or whole blood preincubated with each drug (100, 50 and 1.6 $\mu\text{g/ml}$) even if followed by zymosan or PMA stimulation.

2. After 3 h exposure to subinhibitory concentration (1/4 MIC) of THR-221, CPIZ and CPZ in a shaking water bath at 37°C, *K. pneumoniae* 163 manifested filamentous formation.

3. The CL response in THR-221-treated *K. pneumoniae* 163 and *S. aureus* 209P-JC was 1.4~1.8 times higher than in controls (untreated) ($P < 0.01$). CPIZ also showed similar activity to that of THR-221, but CPZ had lower activity in its CL response.

4. THR-221 and CPIZ had a similar effect on whole blood CL of immuno-compromised hosts (liver cirrhosis : $n = 8$, SLE : $n = 4$, elderly patients : $n = 6$, lung cancer : $n = 3$).

5. CL peak time by THR-221 and other drug-treated bacteria was short as compared with that of untreated controls. These results suggest that serum opsonic activity (e.g., complement activity) is increased by bacteria pretreated with these drugs.

In conclusion, THR-221 is one of the drugs which should prove useful in the treatment of bacterial infections in immunocompromised hosts.