

Cefodizime(THR-221)の *in vitro* 抗菌力および呼吸器感染症に関する臨床的検討

青沼清一・徳江 豊・北村直人・本田芳宏・小野玲子
渡辺 彰・佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

長井弘策
古川市立病院内科

新しい注射用セフェム系抗生物質の Cefodizime(THR-221)の *in vitro* 抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床効果, 細菌学的効果, 副作用を検討した。

S. aureus に対する本剤の抗菌力は, 比較した CPZ, CTX より劣り, LMOX より優れていた。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* に対しては CTX, LMOX より劣り, CPZ より優れていた。*E. cloacae* には最も劣っていた。*P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対しては CTX と共に最も優れ, *M. morgani* には LMOX, CTX より劣り, CPZ と同等かやや優れていた。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱かった。

呼吸器感染症18例(肺化膿症1, 肺炎14, 気管支拡張症二次感染1, 肺癌二次感染2)に対し本剤を1回1g, 1日2回, 1~20日間点滴静注した。臨床効果は, 著効1, 有効12, やや有効1, 無効2, 不明2であり, 有効率は81.3%であった。細菌学的効果では, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. oxytoca* 各1株が消失, *S. pneumoniae* 1株が減少, *S. pneumoniae* 2株がそれぞれ *S. epidermidis*, *S. liquefaciens* に, *H. influenzae* 1株が *A. anitratus* に菌交代した。

副作用として発疹, じんま疹, 下痢がそれぞれ1例ずつ計3例に, 臨床検査値の異常化として好酸球増多, 血小板減少がそれぞれ1例ずつにみられた。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社とルセル社で合成, 開発された新しい注射用のセフェム系抗生物質であり, Fig. 1に示す化学構造式を有する。セフェム骨格の7位に Cefotaxime(CTX)と同様の *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基を有し, また3位には mercapto-thiazolyl 基を配することにより, 代謝を受けず, さらに disulfiram 様作用, 血液凝固系への影響がみられないとされる¹⁾。

THR-221は好気性, 嫌気性の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ラムを有しており, 殺菌力, β -ラクタマーゼに対する安定性にも優れており, さらに, 動物実験で生体防御能の亢進が認められている¹⁻³⁾。

今回, 私共は種々の臨床分離病原細菌に対する THR-221の MIC を測定して, CTX, Cefoperazone(CPZ), La-

tamoxef(LMOX)と比較し, さらに, 呼吸器感染症に対する THR-221の臨床効果, 細菌学的効果, 副作用について検討して, 臨床における本剤の位置づけを考察したので以下に報告する。

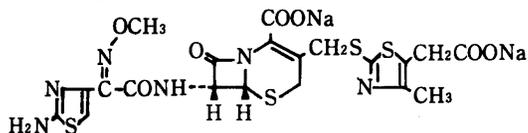
I. 抗 菌 力

1. 測定方法

MICの測定にはダイナテック MIC 2000システム(Dynatech Laboratories Inc.)による液体培地希釈法を用いた。MICを測定した薬剤は THR-221, CTX, CPZ, LMOXの4薬剤である。MIC測定の対象とした菌は以下の9菌種, 計170株である。

- Staphylococcus aureus* 20株
- Escherichia coli* 20株
- Klebsiella pneumoniae* 20株
- Serratia marcescens* 20株
- Enterobacter cloacae* 20株
- Proteus mirabilis* 20株
- Proteus vulgaris* 10株
- Morganella morgani* 20株
- Pseudomonas aeruginosa* 20株

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



各薬剤の倍数希釈系列を Mueller-Hinton broth(Difco)を用いて作成し、これをダイナテック MIC 2000システムのディスペンサーにより、96個(8×12)のウェルを有するマイクロタイター・プレートの各ウェルに無菌的に0.1 ml ずつ分注した。一方、上記の170株を Mueller-Hinton broth(Difco)で37℃、20時間培養し、その10倍希釈液を同システムのイノキュレーターにより、各ウェルに0.0015 ml ずつ接種した。この方法での接種菌量は、黄色ブドウ球菌の場合はほぼ 10^8 cfu/ml、グラム陰性桿菌の場合は同じく 10^6 cfu/mlとなる。菌液を接種した後、37℃、20時間培養して各ウェル内の混濁を肉眼的に観察して感受性を判定した。この方法で得られる成績は、日本化学療法学会標準法⁹⁾により得られる成績とほぼ相関することが知られている^{5,6)}。

2. 成績

1) *Staphylococcus aureus* に対する各薬剤の MIC 分布と累積曲線を Fig. 2 に示した。本剤の MIC 分布のピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあり、CTX および CPZ より1段階劣る抗菌力を示し、LMOX より1段階優れた抗菌力を示した。

2) *Escherichia coli* に関する成績を Fig. 3 に示した。本剤の抗菌力は CTX, LMOX より劣り、CPZ より優れ

ていた。

3) *Klebsiella pneumoniae* に関する成績を Fig. 4 に示した。本剤の MIC 分布のピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ にあり、CTX より1段階強劣り、LMOX よりやや劣るが、CPZ より1段階優れていた。

4) *Serratia marcescens* に関する成績を Fig. 5 に示した。本剤の抗菌力は CTX および LMOX より劣るが、CPZ より優れていた。

5) *Enterobacter cloacae* に関する成績を Fig. 6 に示した。本剤の抗菌力は他の3剤より劣っていた。

6) *Proteus mirabilis* に関する成績を Fig. 7 に示した。全株 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、CTX と共に最も優れていた。

7) *Proteus vulgaris* に関する成績を Fig. 8 に示した。 $0.2 \mu\text{g/ml}$ で全株の発育を阻止しており、CTX よりやや劣るが、LMOX, CPZ より優れていた。

8) *Morganella morganii* に関する成績を Fig. 9 に示した。 $0.2 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、CTX, LMOX より劣るものの、CPZ より優れていた。

9) *Pseudomonas aeruginosa* に関する成績を Fig. 10 に示した。本剤の MIC は $50 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、他の3剤より劣る抗菌力であった。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus* (20strains)

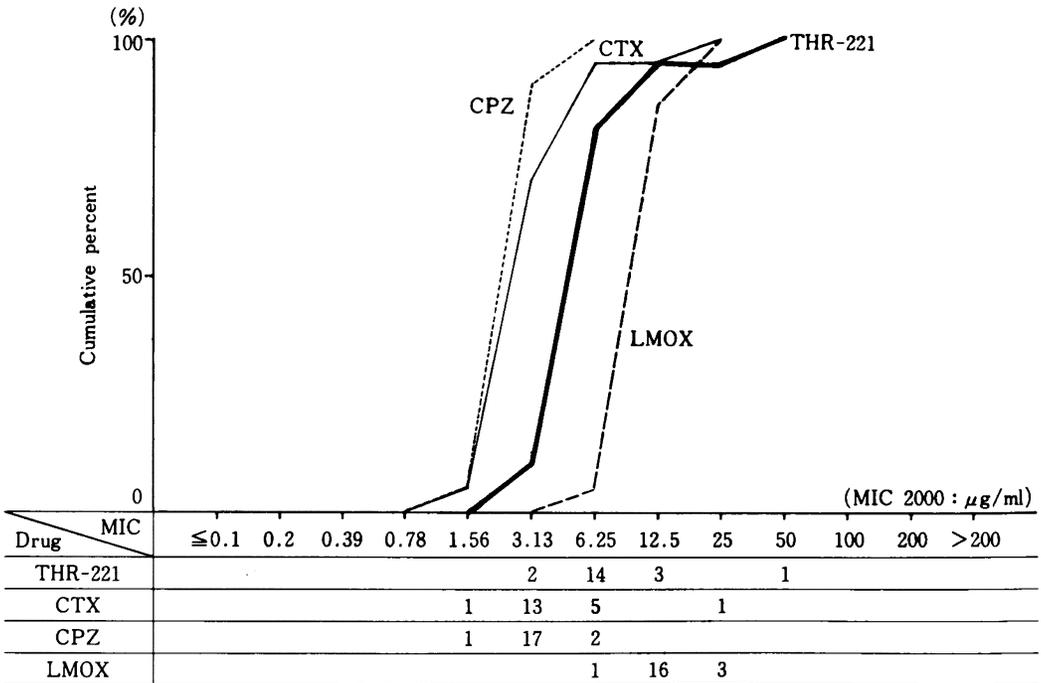


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. coli* (20 strains)

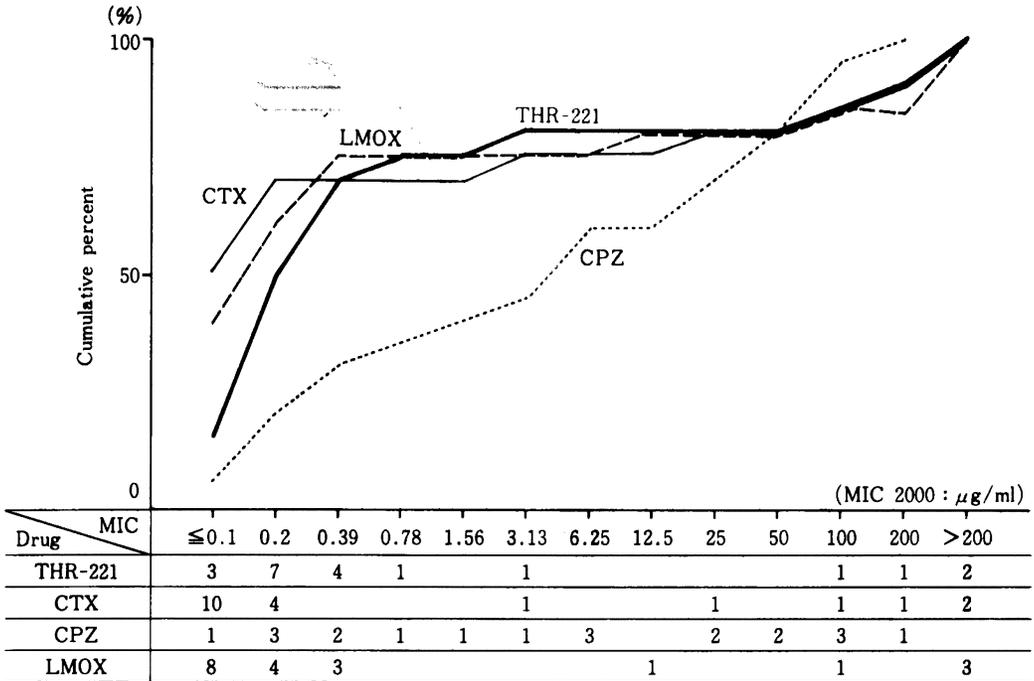


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates of *K. pneumoniae* (20 strains)

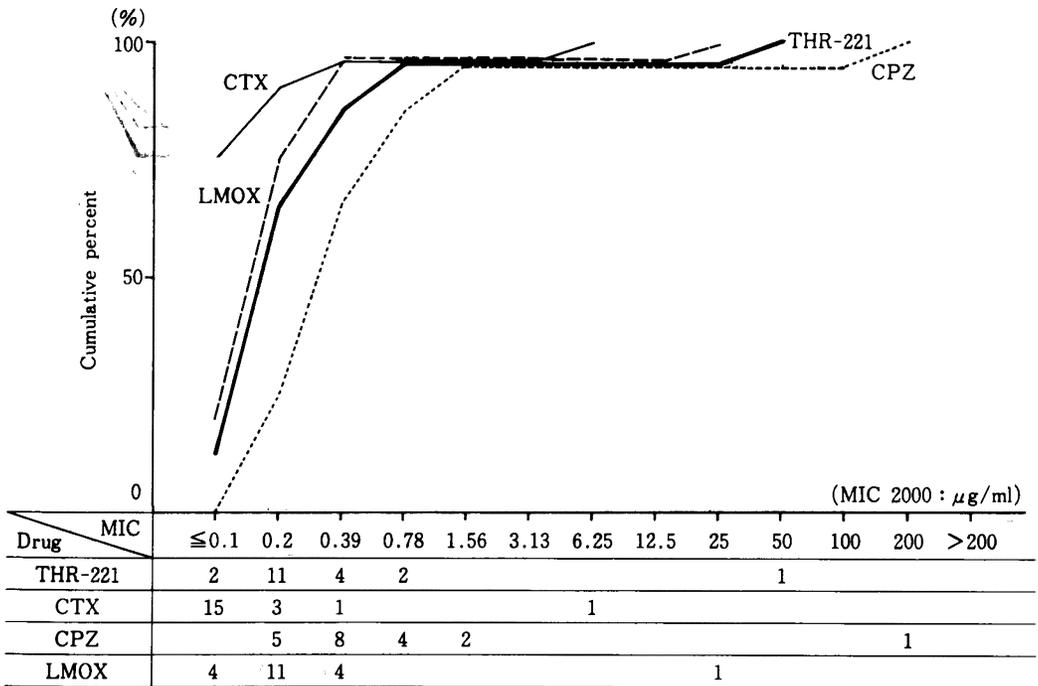


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. marcescens* (20 strains)

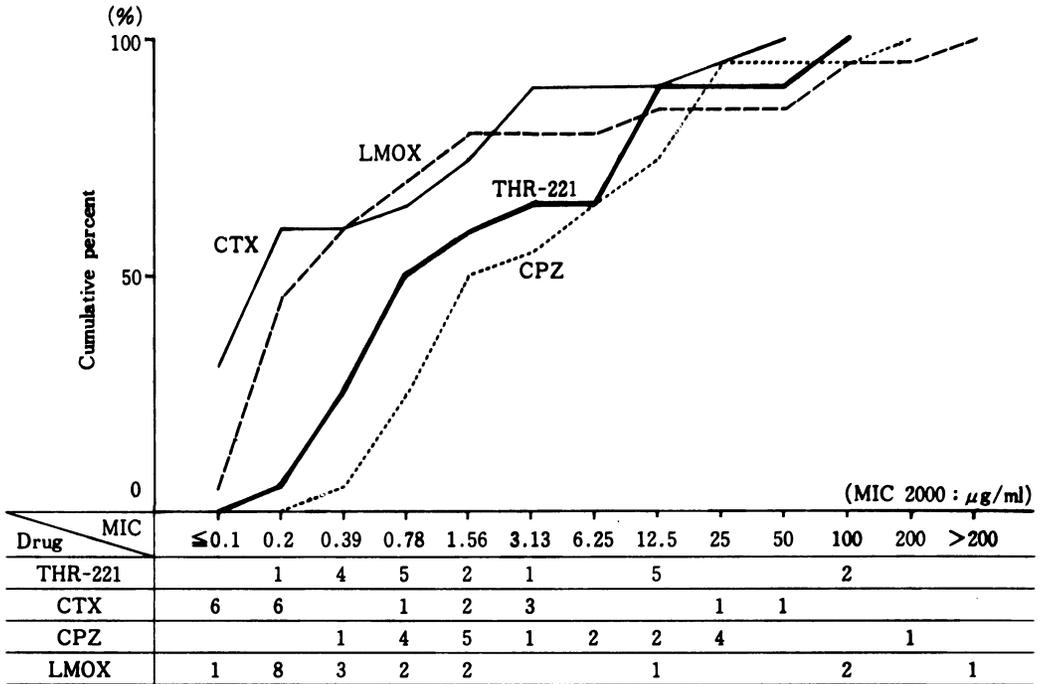


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. cloacae* (20 strains)

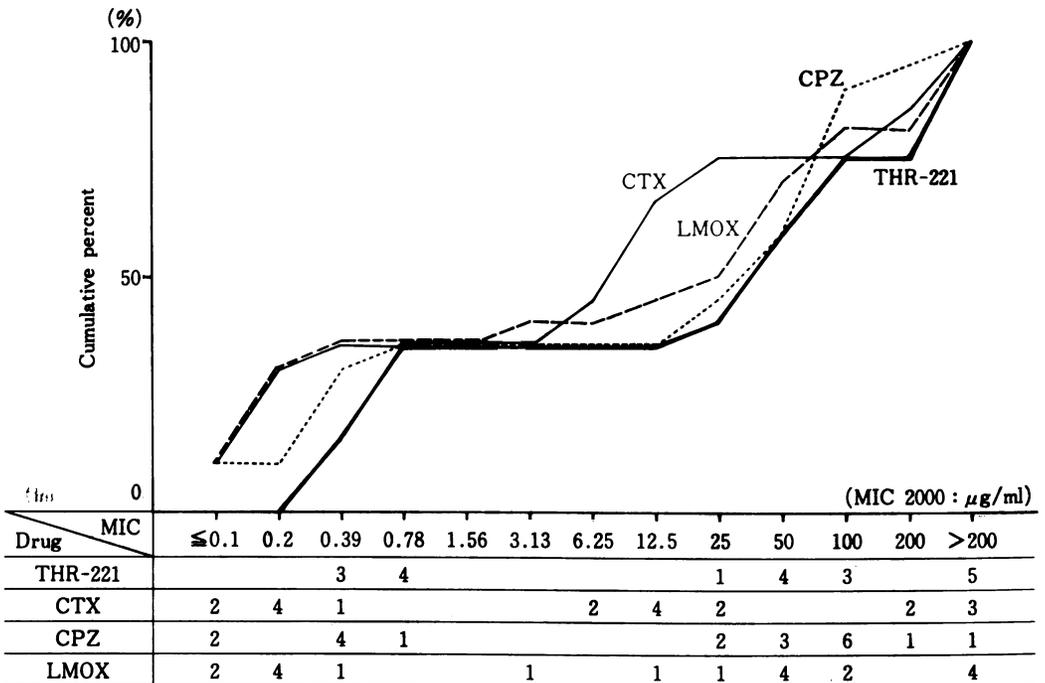


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates of *M. morgani* (20 strains)

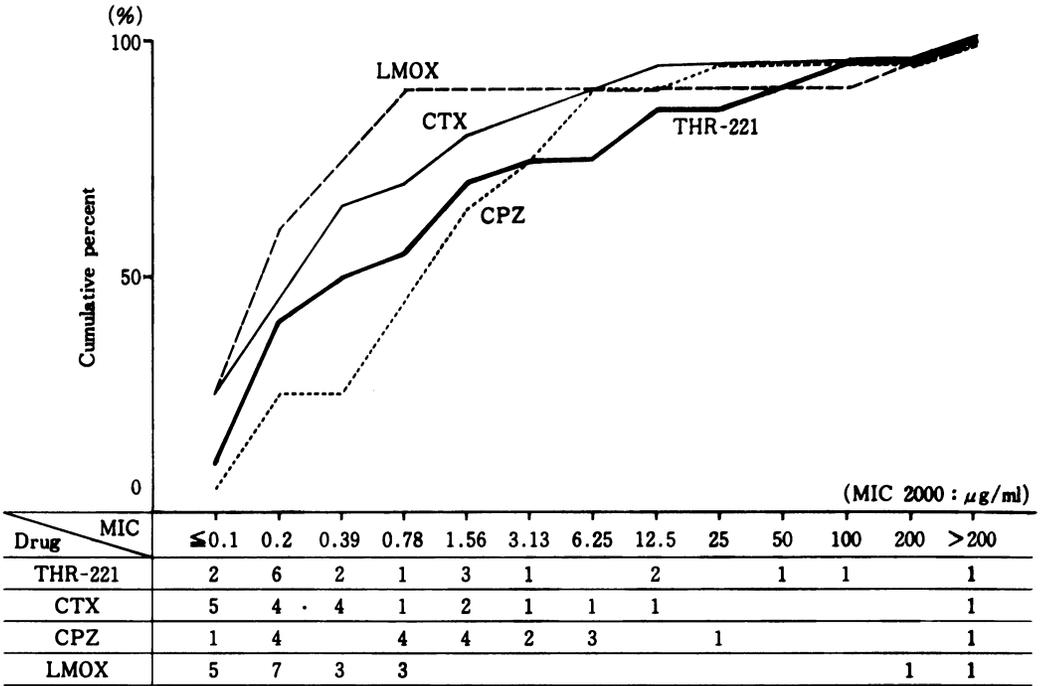


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates of *P. aeruginosa* (20 strains)

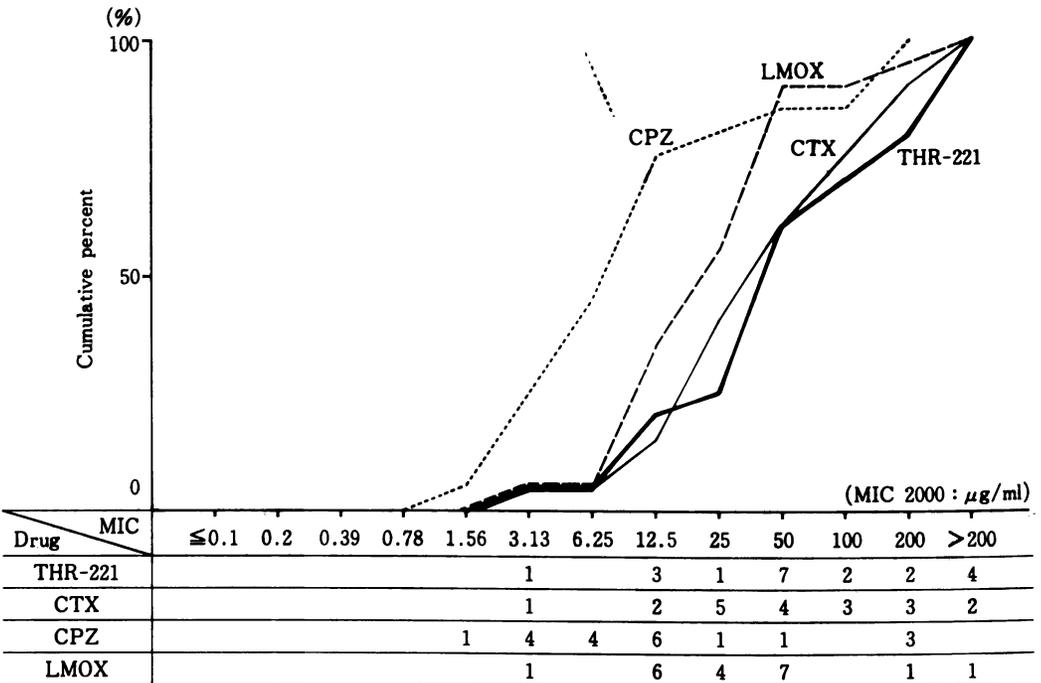


Table 1 Therapeutic effect of THR-221 treatment on respiratory tract infections

| Case No. | Age Sex | BW (kg) | Diagnosis | Underlying disease | Daily dose (g×days) | Organism | Clinical effect | Side-effects | Abnormal laboratory findings |
|----------|---------|---------|---------------------|-----------------------------------|---------------------|---|-----------------|--------------|------------------------------|
| 1 | 46 M | 68 | Lung abscess | (-) | 2× 8 | <i>K. oxytoca</i> ↓ N.F. | Good | (-) | Unknown |
| 2 | 68 M | 53 | Pneumonia | (-) | 2× 8 | <i>H. influenzae</i> ↓ <i>A. anitratus</i> | Good | (-) | (-) |
| 3 | 79 F | 38 | Pneumonia | (-) | 2×15 | <i>H. influenzae</i> ↓ N.F. | Good | (-) | (-) |
| 4 | 59 F | 71 | Pneumonia | (-) | 2×15 | N.F. ↓ <i>C. freundii</i> | Good | (-) | (-) |
| 5 | 53 F | 58 | Pneumonia | (-) | 2× 8 | N.F. ↓ N.F. | Good | (-) | (-) |
| 6 | 64 M | 49 | Pneumonia | (-) | 2×14 | N.D. ↓ <i>S. liquefaciens</i> | Good | (-) | (-) |
| 7 | 50 F | 45 | Pneumonia | (-) | 2× 6 | Sputum (-) | Fair | (-) | (-) |
| 8 | 36 M | 75 | Pneumonia | (-) | 1× 1 | N.D. ↓ N.F. | Unknown | Urticaria | Eosinophilia |
| 9 | 34 F | 43.5 | Pneumonia | Bronchiectasis | 2×15 | <i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. epidermidis</i> | Excellent | (-) | (-) |
| 10 | 49 M | 60 | Pneumonia | Bronchiectasis | 2×14 | <i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i> | Good | (-) | (-) |
| 11 | 68 M | 40 | Pneumonia | Giant bulla | 2×12 | N.F. ↓ N.F. | Good | Rash | (-) |
| 12 | 59 M | 55 | Pneumonia | Old pulm. tbc | 2×16 | <i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. liquefaciens</i> | Good | (-) | (-) |
| 13 | 53 F | 38 | Pneumonia | Old pulm. tbc | 2×11 | N.F. ↓ Sputum (-) | Good | Diarrhea | Thrombocytes ↓ |
| 14 | 62 M | 58 | Pneumonia | Lung cancer | 2× 9 | N.F. ↓ N.F. | Good | (-) | (-) |
| 15 | 64 F | 35 | Pneumonia | Bronchial asthma Old pulm. tbc | 2× 3 | N.D. ↓ N.F. | Poor | (-) | (-) |
| 16 | 65 M | 69 | Acute exacerbation | Bronchiectasis Bulla | 2×20 | N.F. ↓ <i>H. influenzae</i> | Unknown | (-) | (-) |
| 17 | 76 F | 36 | Secondary infection | Lung cancer | 2× 7 | N.F. ↓ <i>S. epidermidis</i> | Good | (-) | (-) |
| 18 | 57 M | | Secondary infection | Lung cancer | 2×10 | <i>S. pneumoniae</i> ↓ N.F. | Poor | (-) | (-) |

N. F. Normal flora

N. D. Not determined

Table 2 Laboratory findings of before (B) and after (A) administration with THR-221

| Case No. | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | WBC ($/\text{mm}^3$) | Eosino (%) | GOT (IU/L) | GPT (IU/L) | Al-P (IU/L) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) |
|-----------------|--------------------------------------|--------------|-----------|--|---------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| 1 ^B | 413 | 13.8 | 42.3 | 44.6 | 7200 | 1.5 | | | | | |
| 1 ^A | 431 | 14.4 | 43.6 | 28.1 | 6900 | 1.5 | 30 | 46 | 140 | 18.9 | 1.0 |
| 2 ^B | 424 | 13.3 | 40 | 32.3 | 9300 | 0 | 17 | 14 | 10.9 | 9.5 | 1.3 |
| 2 ^A | 460 | 14.4 | 42 | 35.5 | 7800 | 2 | 31 | 28 | 10.3 | 1.3 | 1.4 |
| 3 ^B | 376 | 12.3 | 36 | 13.9 | 7800 | 0 | 14 | 7 | 10.4 | 15.6 | 1.0 |
| 3 ^A | 317 | 10.3 | 31 | 20.3 | 3900 | 0 | 21 | 15 | 10.7 | 11.4 | 1.0 |
| 4 ^B | 465 | 13.8 | 41 | 33.7 | 4600 | 1 | 23 | 20 | 8.9 | 8.0 | 0.9 |
| 4 ^A | 453 | 13.3 | 40 | 36.1 | 5700 | 1 | 17 | 24 | 10.5 | 8.9 | 0.9 |
| 5 ^B | 406 | 13.8 | 39.6 | 25.8 | 4000 | 3 | 23 | 16 | 126 | 13.3 | 0.8 |
| 5 ^A | 370 | 12.3 | 36.2 | 28.2 | 3400 | 9 | 23 | 18 | 111 | 17.2 | 0.7 |
| 6 ^B | 396 | 13.4 | 40 | 30.7 | 5800 | 1 | 20 | 14 | 7.6 | | |
| 6 ^A | 387 | 13.1 | 39 | 29.0 | 6200 | 7 | 25 | 20 | 8.5 | | |
| 7 ^B | 384 | 12.0 | 35.3 | 23.2 | 3300 | 5 | 19 | 11 | 106 | 16.0 | 0.8 |
| 7 ^A | 377 | 11.6 | 34.5 | 18.4 | 2900 | 5 | 12 | 8 | 87 | 13.4 | 0.7 |
| 8 ^B | 490 | 14.7 | | 21.4 | 11500 | 1 | 16 | 19 | 6.0 | | |
| 8 ^A | 465 | 13.9 | 41 | 27.0 | 12000 | 13 | 8 | 12 | 7.8 | 9.6 | 1.4 |
| 9 ^B | 498 | 14.1 | 44 | 20.7 | 26900 | 0 | 24 | 11 | 8.5 | 6.4 | 1.1 |
| 9 ^A | 437 | 12.4 | 38 | 28.2 | 3800 | 4 | 26 | 25 | 5.9 | 9.0 | 0.9 |
| 10 ^B | 514 | 16.0 | 45.5 | 23.9 | 10200 | 1 | 17 | 9 | 154 | 13.3 | 0.9 |
| 10 ^A | 506 | 15.6 | 44.6 | 16.5 | 7600 | 1 | 18 | 11 | 140 | 11.0 | 1.0 |
| 11 ^B | 457 | 15.0 | 44.8 | 42.9 | 11000 | 0 | 24 | 25 | 260 | 19.4 | 0.6 |
| 11 ^A | 418 | 13.7 | 40.9 | 41.0 | 4400 | 1 | 36 | 48 | 237 | 15.3 | 0.7 |
| 12 ^B | 382 | 11.4 | 34.8 | 19.8 | 5500 | 1.5 | 35 | 28 | 92 | 20 | 0.8 |
| 12 ^A | 422 | 12.7 | 38.4 | 20.4 | 3200 | 3 | 32 | 31 | 118 | 21 | 0.9 |
| 13 ^B | 380 | 11.4 | 35.6 | 17.7 | 4500 | 3 | 17 | 11 | 122 | 23 | 0.6 |
| 13 ^A | 416 | 12.5 | 38.9 | 11.4 | 3600 | 1.5 | 24 | 19 | 156 | 19 | 0.5 |
| 14 ^B | 474 | 13.5 | 41.6 | 23.0 | 8500 | 4.5 | 43 | 66 | 259 | 11 | 0.8 |
| 14 ^A | 506 | 14.4 | 44.0 | 25.1 | 5200 | 9.5 | 69 | 92 | 295 | 12 | 0.8 |
| 15 ^B | 228 | 5.4 | 17.6 | 41.6 | 10400 | 1.5 | 12 | 5 | 215 | 67 | 3.5 |
| 15 ^A | 349 | 8.9 | 28.9 | 47.2 | 10900 | | 9 | 3 | 168 | 50 | 4.0 |
| 16 ^B | 408 | 13.4 | 40.5 | 18.5 | 5100 | 3 | 36 | 24 | 147 | 21.2 | 1.3 |
| 16 ^A | 390 | 12.7 | 39.3 | 19.8 | 4700 | 5 | 30 | 28 | 129 | 17.5 | 1.3 |
| 17 ^B | 360 | 11.3 | 35.4 | 36.5 | 9100 | 3.5 | 20 | 5 | 183 | 13.1 | 0.7 |
| 17 ^A | 369 | 11.5 | 34.9 | 37.2 | 9800 | 2.5 | 21 | 8 | 168 | 14.0 | 0.7 |
| 18 ^B | 249 | 7.1 | 21.2 | 4.4 | 200 | 1 | 15 | 36 | 672 | 20.6 | 0.7 |
| 18 ^A | 276 | 7.7 | 23.9 | 48.8 | 10700 | 0 | 25 | 16 | 362 | 14.3 | 0.6 |

* Normal range : GOT 0~40 GPT 0~35 Al-P 5~12

II. 臨床成績

1. 対象と薬剤投与方法・量

呼吸器感染症18例に THR-221 を投与してその臨床効果、細菌学的効果および副作用について検討した。本剤の投与対象の内訳は肺炎1例、肺炎14例、気管支拡張症二次感染1例および肺癌二次感染2例であった。

症例の年齢分布は34歳から79歳で、性別は男10例、女8例であり、体重は35 kg から75 kg に分布していた。薬剤は全例において1回1gを1日2回点滴静注投与した。

投与日数は1日から20日であった。

2. 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定に際しては、臨床症状(咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音等)および臨床検査成績(細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、 α_2 -グロブリン、胸部レ線写真所見等)の改善を目標としたが、従来から私共は細菌学的効果を重視して、呼吸器感染症の判定基準を次の様に設定している。

著効: 喀痰中から病原細菌が消失し、臨床症状の改善が速やかにかつ著しく、投与開始3日以内に改善傾向が強く認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効: 喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始5日以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効: 細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、または細菌学的効果はなかったが投与開始1週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効: 細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

3. 成績

Table 1に症例の一覧を示す。THR-221の臨床効果の内訳は著効1例、有効12例、やや有効1例、無効2例、不明2例であり、有効以上の有効率は81.3%であった。

細菌学的効果についてみると、7例において喀痰から有意の病原細菌を分離し、その内容は *S. pneumoniae* 4株、*H. influenzae* 2株および *K. oxytoca* 1株であった。*S. pneumoniae* 4株中1株は消失、1株は減少、*S. epidermidis* および *S. liquefaciens* に菌交代がそれぞれ1株ずつあり、*H. influenzae* 2株中1株は消失、1株が *A. anitratus* に菌交代し、*K. oxytoca* 1株は消失した。

4. 副作用

本剤投与に伴う副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した。Table 1に示した様に、本剤が投

与された18例のうち、発疹、じんま疹、下痢がそれぞれ1例ずつ計3例にみられた。

Table 2には臨床検査成績の推移を示した。好酸球増多と血小板減少が1例ずつみられた。

III. 考 察

THR-221は好気性グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌にわたる広範囲スペクトラムを有し、殺菌力も強く、*in vivo* 抗菌力も強い¹⁻³⁾。また *S. aureus* や *E. coli* の耐性を誘導しないと言われている⁷⁾。

今回の私共の検討では、本剤の抗菌力はCTXと同等かやや弱く、菌種によってはCPZ、LMOXより優れていた。しかし、本剤は生体防御能を高めると言われており、呼吸器感染症18例に対する本剤の治療効果は有効率81.3%と優れていた。副作用も重篤なものはなく、THR-221は呼吸器感染症の治療に有用な薬剤であると言える。

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、盛岡、1987
- 2) K. KASAI, A. TSUJI, S. MIYAZAKI & S. GOTO: *In vitro* antibacterial activity and β -lactamase Stability of Cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. *Jpn. J. Antibiotics* 37: pp. 1294~1305, 1984
- 3) K. KASAI, A. TSUJI, S. MIYAZAKI & S. GOTO: *In vivo* antibacterial activity of Cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. *Jpn. J. Antibiotics* 37: pp. 1306~1312, 1984
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 5) 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 渡辺 彰, 青沼清一, 大沼菊夫, 今野 淳: ブドウ球菌, グラム陰性桿菌に対する Dynatech MIC 2000 System および化学療法学会標準法(HI培地およびMH培地)で測定した常用抗生物質最小発育阻止濃度の比較。 *Chemotherapy* 32: 10~20, 1984
- 6) 角井 徹, 中野 博, 世古昭三, 榎 知果夫, 畑地康助, 仁平寛巳: MIC 2000システムによるMIC測定方法の検討: 日本化学療法学会標準法によるMIC測定との比較。 *Chemotherapy* 33: 537~543, 1985
- 7) M. LIMBERT, N. KLESEL, K. SEEGER, G. SEIBERT, I. WINKLER & E. SCHRINNER: Cefodizime, an aminothiazolycephalosporin I *in vitro* activity. *J. Antibiotics* 37: 892~900, 1984

IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CEFODIZIME (THR-221) AND CLINICAL EVALUATION IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SEIICHI AONUMA, YUTAKA TOKUE, NAOTO KITAMURA, YOSHIHIRO HONDA, REIKO ONO, AKIRA WATANABE,
MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University, Sendai

KOSAKU NAGAI

Department of Internal Medicine, Furukawa City Hospital, Furukawa

In vitro antimicrobial activity of cefodizime (THR-221), a new cephalosporin, was examined by broth-dilution method using the MIC-2000 system. The minimum inhibitory concentrations (MICs) for THR-221 against 170 clinical isolates were compared with those for cefotaxime (CTX), cefoperazone (CPZ) and latamoxef (LMOX). Against all isolates tested, THR-221 was less active than CTX. THR-221 was more active than LMOX against *S. aureus* and *Proteus* spp., and less active than CPZ against *S. aureus*, *E. cloacae* and *P. aeruginosa*.

THR-221 was administered to 18 patients with respiratory tract infection by drip infusion. Clinical response was excellent in 1, good in 12, fair in 1 and poor in 2; 2 cases were not evaluable. Adverse reactions and abnormal laboratory levels were: skin rash, urticaria, diarrhea, eosinophilia and thrombocytopenia in one case each.