

Cefodizime(THR-221)に関する基礎的・臨床的検討

福井俊夫・水越和夫・奥井津二・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科・呼吸器科

東 冬彦・船津雄三

東京電力病院内科

高野 慎・安倍 達

埼玉医科大学総合医療センター第二内科

新しく開発された注射用セファロスポリン抗生物質 Cefodizime(THR-221)について基礎的・臨床的検討を行った。12菌種、合計220株について THR-221および対照薬剤の感受性判定を、日本化学療法学会標準法によって行った。*S. aureus* は CMX に次いで本剤に極めて良好な感受性を示し、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* でも良好な感受性を示し、*E. coli*, *K. pneumoniae* では本剤は他剤とほぼ同等であったが、優れた抗菌力を示し、*P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *M. morgani*, *P. mirabilis* などでも本剤は最も感受性の高い群に属していた。*S. marcescens* では CAZ, LMOX より 5 管劣り、*E. cloacae* および *C. freundii* では感受性は二峰性を呈し、THR-221は前者では15%、後者では55%の菌株に耐性が認められた。臨床的には呼吸器感染症23例、尿路感染症4例計27例について有効性および安全性の検討を行った。内訳は肺炎18例、慢性気管支炎3例、肺化膿症1例、びまん性汎細気管支炎1例および尿路感染症4例であったが、肺炎の1例は合併症が重篤で効果判定が不可能であり、尿路感染症の4例はいずれも臨床的には有効であったが起炎菌が明らかでなかったため、効果判定から除外した。残り22例についての有効率は77.3%であったが、肺炎17例に対する有効率は82.4%、基礎疾患、合併症をもたない例についてみると、緑膿菌感染症の1例を除いて全例有効以上であった。副作用は全例27例について検討したがまったく認められず、本剤は安全かつ有用な薬剤と考えられた。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成された新しい注射用セフェム系抗生物質であり、その構造式は Fig. 1 に示す如く、セファロスポリン骨格の7位に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamide 基を、また3位に(5-carboxymethyl-4-methyl-2-thiazolyl)thiomethyl 基を有している。その特徴としては、3位に thiazolylthiomethyl 基を配したために、代謝を受けず長い半減期を有し、一部の第三世代セフェム系抗生物質にみられる disulfiram 様作用や血液凝固系への影響がみられないとされている。また、本剤は広域抗菌スペクトルを有し、*in vivo* では MIC から期待される以上の優れた治療効果を示し、臓器移行性にも優れ、白血球やマ

クロファージによる殺菌増強効果が認められるなど、注目すべき薬剤と考えられる。

今回われわれは本剤に関して基礎的ならびに臨床的検討を行ったので、その成績について報告する。

I. 抗菌力

1. 試験方法

国立霞ヶ浦病院の臨床分離株12菌種、すなわち *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *M. morgani*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *E. cloacae* および *C. freundii* について、本剤の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従って測定し、CBPZ, CMX, CTT, CAZ, LMOX, CTX のおのおのの成績と比較検討した。なお、接種菌量は 10^6 cells/ml とした。

2. 成績

S. aureus (20株)についての MIC 累積曲線および分布図を Fig. 2 に示した。本剤は CMX に次いで、CTX と同様極めて良好な感受性を示し、他の CTT, CAZ,

Fig. 1 Chemical structure of THR-221

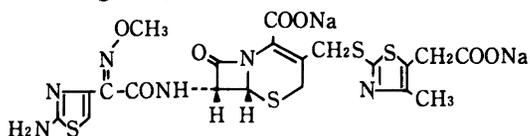


Fig. 4 Susceptibility distribution of *S. pneumoniae* to THR-221

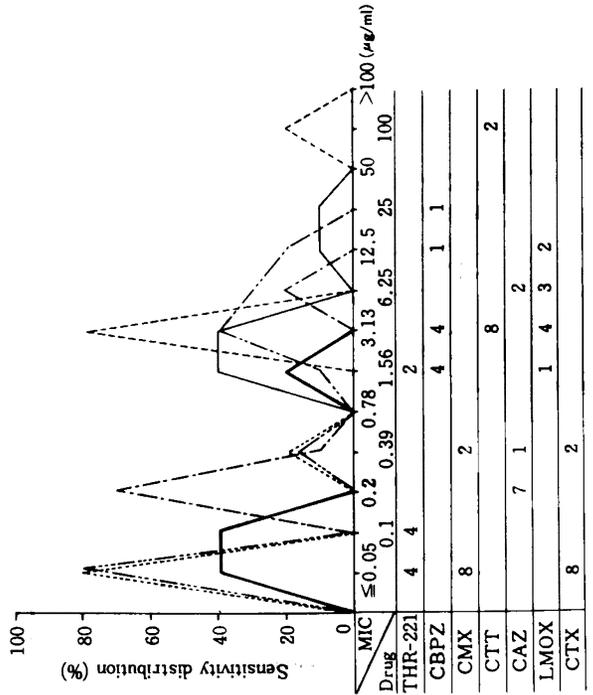
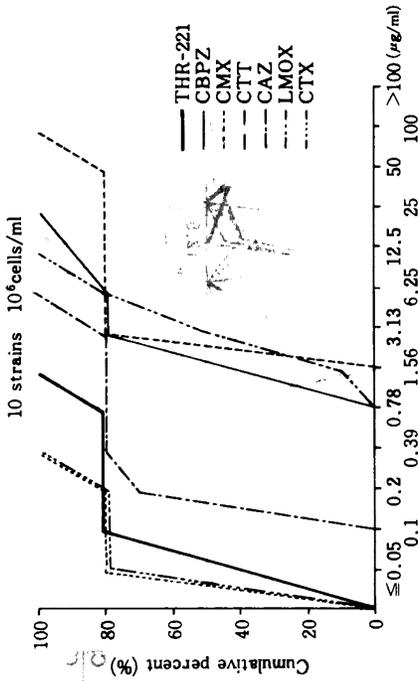


Fig. 5 Susceptibility distribution of *E. coli* to THR-221

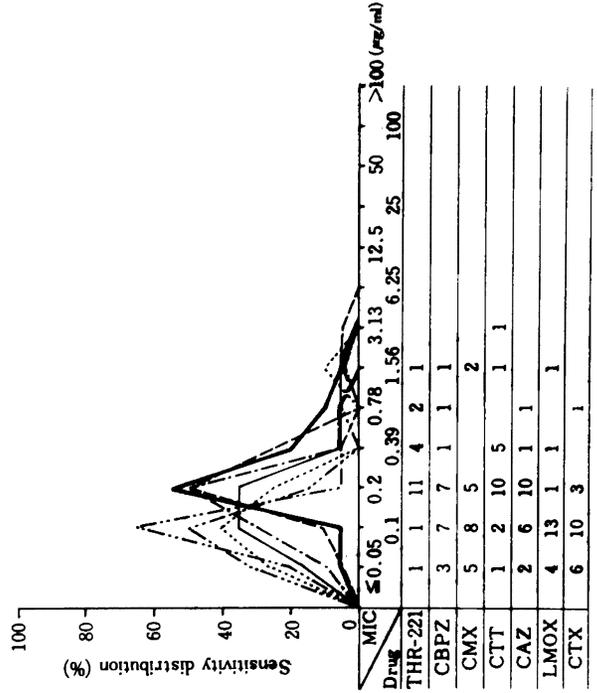
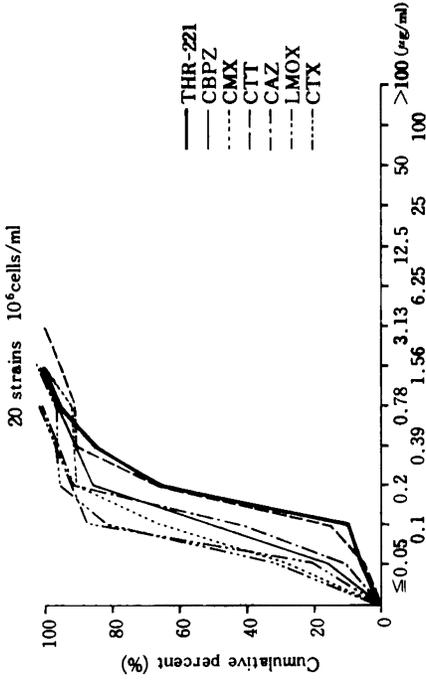


Fig. 9 Susceptibility distribution of *M. morganii* to THR-221

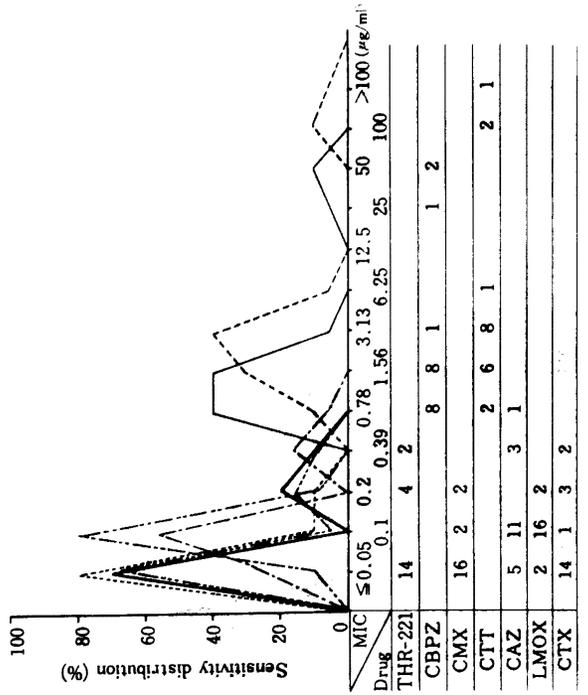
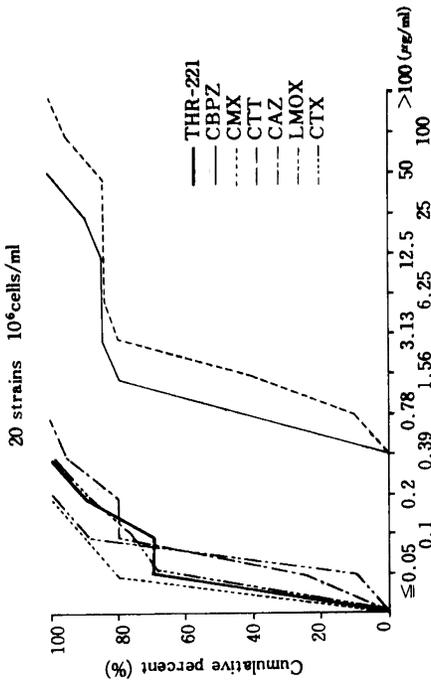


Fig. 8 Susceptibility distribution of *P. rettgeri* to THR-221

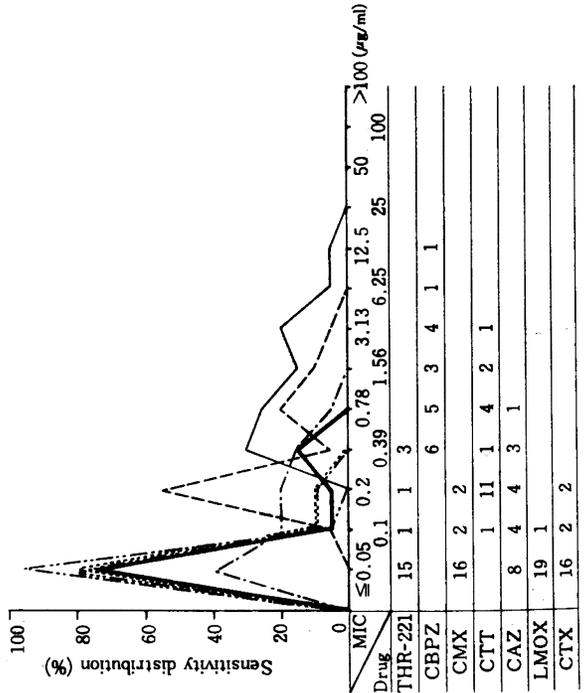
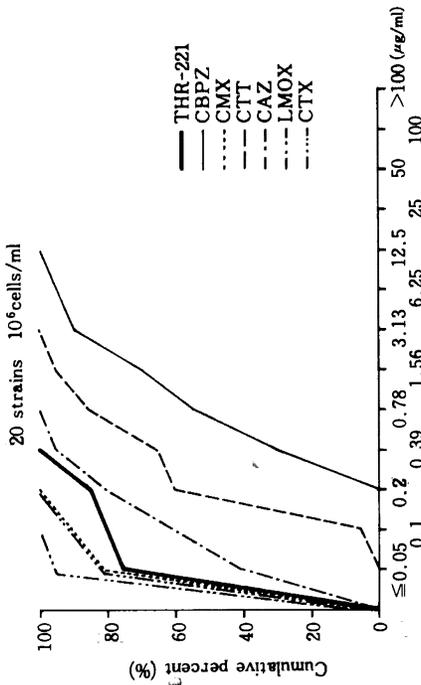


Fig. 10 Susceptibility distribution of *P. mirabilis* to THR-221

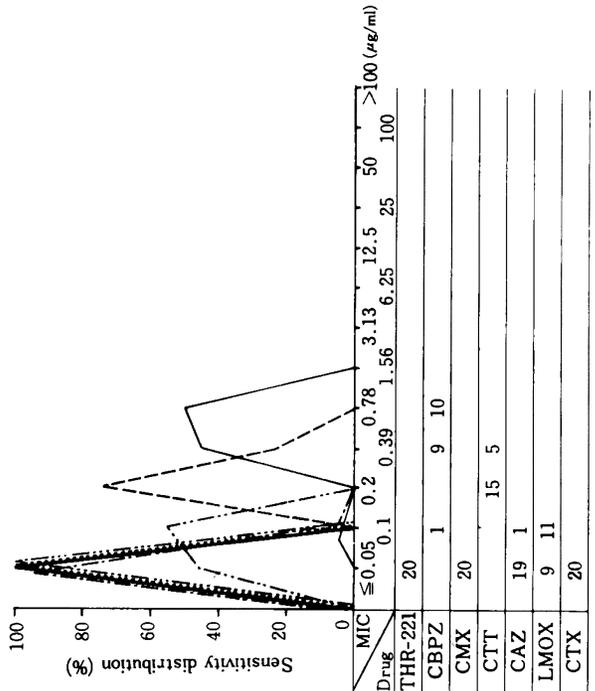
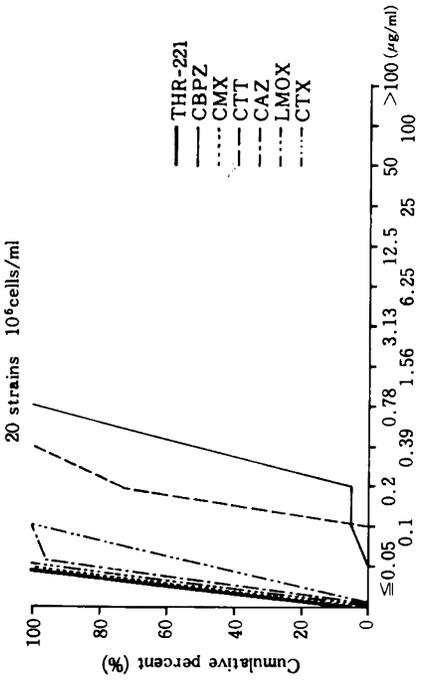


Fig. 11 Susceptibility distribution of *S. marcescens* to THR-221

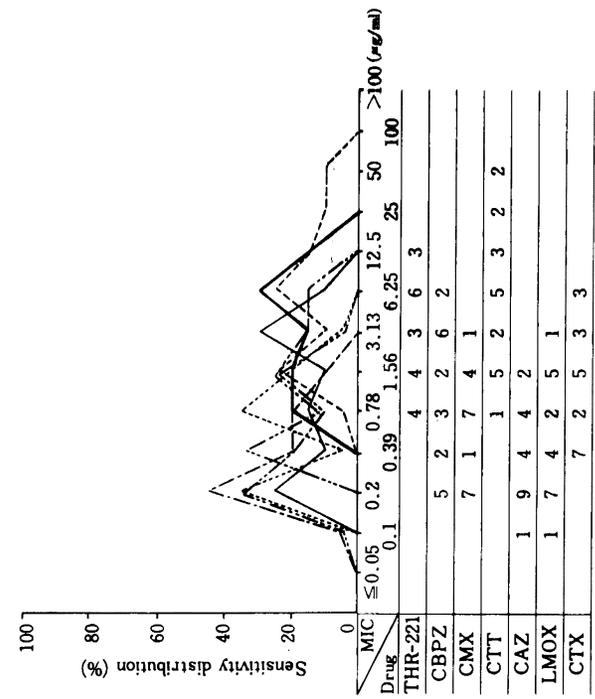
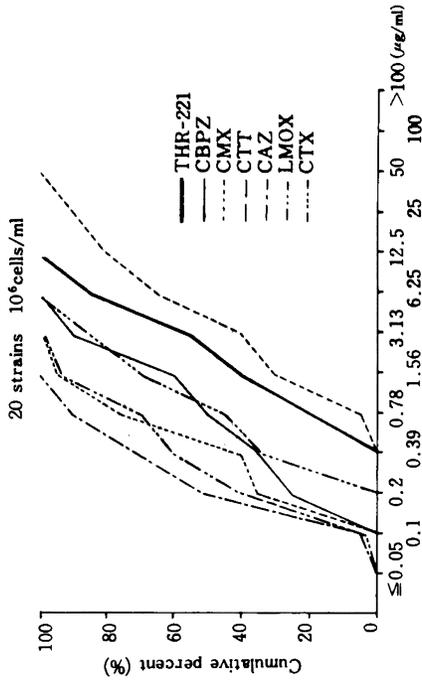


Table 1 Clinical study of THR-221 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	Effect		Side-effects
		Underlying disease	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)		Bacteriological	Clinical	
1	55 M	Pneumonia	1×2	7	14	<i>S. aureus</i>	Eradicated	Excellent	None
		(-)				(-)			
2	28 F	Pneumonia	1×2	8	16	(-)	Unknown	Excellent	None
		(-)				(-)			
3	73 M	Chronic bronchitis	1×2	13	26	<i>P. aeruginosa</i>	Persisted	Poor	None
		Old tuberculosis				<i>P. aeruginosa</i>			
4	28 M	Pneumonia	1×2	14	28	(-)	Unknown	Good	None
		(-)				(-)			
5	61 M	Pneumonia	0.5×2	5	5	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Excellent	None
		Old tuberculosis				(-)			
6	74 M	Pneumonia	1×2	13	26	(-)	Unknown	Good	None
		Cardiac insufficiency				(-)			
7	38 M	Pneumonia	1×2	14	28	(-)	Unknown	Good	None
		(-)				(-)			
8	46 M	Pneumonia	1×2	9	17	(-)	Unknown	Excellent	None
		(-)				(-)			
9	41 F	Pneumonia	1×2	14	27	N.F.	Unknown	Good	None
		Atypical acid-fast bacilli infection				(-)			
10	46 F	Pneumonia	1×2	14	27	<i>H. parahaemolyticus</i>	Eradicated	Excellent	None
		Bronchiectasia				(-)			
11	15 F	Pneumonia	1×2	9	18	<i>A. anitratus</i>	Persisted	Poor	None
		SLE				<i>A. anitratus</i>			
12	63 F	Pneumonia	1×2	14	27	(-)	Unknown	Good	None
		(-)				(-)			
13	55 M	Pneumonia	1×2	11	22	<i>P. aeruginosa</i>	Eradicated	Good	None
		Diabetes mellitus				(-)			
14	48 M	Pneumonia	1×2	16	32	N.D.	Unknown	Good	None
		Hepatitis				N.D.			
15	72 F	Pneumonia	1×2	22	43	<i>S. epidermidis</i>	Replaced	Fair	None
		Chronic articular rheumatism				<i>P. aeruginosa</i>			
16	62 F	Chronic bronchitis	1×2	14	28	<i>S. aureus</i>	Eradicated	Good	None
		(-)				N.D.			
17	83 M	DPB	1×2	14	28	N.F.	Unknown	Good	None
		Prostatitis				N.D.			
18	77 F	Pneumonia	1×2	11	20	N.F.	Unknown	Fair	None
		Cerebral infarction				N.D.			
19	50 F	Pneumonia	1×2	19	36	N.F.	Unknown	Good	None
		Hyperlipemia				(-)			
20	83 F	Chronic bronchitis	1×2	7	14	<i>Acinetobacter</i> sp. (#)	Decreased	Good	None
		(-)				<i>Acinetobacter</i> sp. (+)			
21	66 M	Pneumonia	1×2	15	28	N.F.	Unknown	Excellent	None
		Pulmonary cyst				N.F.			
22	66 F	Pulmonary abscess	1×2 1×3	15	34	N.F.	Unknown	Poor	None
		Diabetes mellitus				N.F.			

N.F. : Normal flora N.D. : Not determined

LMOX などより優れた抗菌力が認められた。

S. pyogenes (10株) および *S. pneumoniae* (10株) についての成績は Fig. 3, 4 に示す如くで、本剤は極めて優れた抗菌力を示した。

E. coli (20株) についてみると Fig. 5 の如くで、本剤を含めて各薬剤共ピーク値で1管程度の差を認めたのみで、いずれも良好な抗菌力を示した。

K. pneumoniae (20株) の成績も *E. coli* の場合と同様に、すべての薬剤が優れた抗菌力を示した (Fig. 6)。

インドール陽性の *P. vulgaris* (20株) では本剤, CAZ および CTX が最も優れた抗菌力を示し (Fig. 7), *P. rettgeri* (20株) および *M. organii* (20株) でも同様に、本剤は最も抗菌力の強い群に属していた (Fig. 8, 9)。

インドール陰性の *P. mirabilis* (20株) では本剤, CMX, CTX, CAZ が最も強い抗菌力を示し (Fig. 10), *S. marcescens* (20株) では CAZ が最も優れ、本剤はピーク値で5管劣る成績であった (Fig. 11)。

E. cloacae (20株) においてはいずれの薬剤も分布図は二峰性を示したが、LMOX が最も優れ、本剤の MIC₅₀ は 0.78 μg/ml であった (Fig. 12)。

C. freundii (20株) でも同様に各薬剤に対して二峰性を示したが、本剤に対しては半数以上の菌株が耐性を示した (Fig. 13)。

II. 臨床的検討

1. 対象

昭和61年1月から同年12月の間に、国立霞ヶ浦病院、埼玉医科大学総合医療センター第二内科または東京電力病院に入院した呼吸器感染症23例に THR-221 を投与した。内訳は男性11例、女性16例で、年齢15~83歳 (平均55.1歳) であった。対象疾患は肺炎18例、慢性気管支炎3例、肺化膿症1例、びまん性汎細気管支炎1例、腎盂腎炎3例および膀胱炎1例であったが、そのうち肺炎の1例は全身性強皮症、多発性筋炎、肺繊維症の合併例で、基礎疾患が重篤であったため本剤の効果判定が不能であ

り、腎盂腎炎および膀胱炎の4例はいずれも起炎菌の菌量が10⁶/ml 以下であったために効果判定から除外した。残りの22例についてみると、Table 1 に示した如く半数近くは何らかの基礎疾患、合併症を有していた。炎症の程度をみると軽症が8例、中等症12例、重症2例であった。

2. 投与方法および投与量

投与方法は、1例を除き1.0gを1日2回点滴静注した。投与期間は5日間から22日間 (平均10.9日) であった。

3. 臨床成績

THR-221 の臨床効果を疾患別にまとめると Table 2 の如くである。肺炎に対する有効率は82.4%と満足すべき結果が得られ、全22症例でも77.3%の有効率であった。基礎疾患、合併症の有無で分けて検討すると、基礎疾患のない12例は全例有効または著効を示し、有効率は100%であった。無効もしくはやや有効の5例をみると SLE, RA, 糖尿病, 脳梗塞に合併したものの各1例と緑膿菌感染症の1例であった。また、感染症の重症度によって3群に分けて検討したところ、軽症の8例は全例が有効以上で、有効率100%であったのに対し、中等症は12例中8例が有効以上で有効率66.7%、重症例では2例中1例が著効、1例が無効で、有効率50.0%であった。

4. 副作用

全症例27例について臨床経過を綿密に観察したが、本剤によると思われる副作用を認めたものは1例もなく、検査成績も Table 3 に示す如く、赤血球数、白血球数、GOT, GPT などに異常を認めたものは1例もなかった。

III. 考 察

THR-221 は Fig. 1 の如く、セファロsporin 骨格の3位に thiazolylthiomethyl 基を配することによって代謝され難くなり、半減期は2.0~2.5時間と CTX よりかなり長く、体内動態の改善された特徴を有しており、次のような各種の特性を有するに至った。THR-221 は、*in vitro* の成績に比して *in vivo* の実験結果の方が優れた抗

Table 2 Clinical results of THR-221 treatment

Diagnosis	Total	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	17	6	8	2	1	82.4
Chronic bronchitis	3		2		1	66.7
Pulmonary abscess	1				1	0
D.P.B.	1		1			100.0
Total	22	6	11	2	3	77.3

Table 3 Laboratory findings before and after administration of THR-221

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Pts. ($\times 10^4$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	LAP (IU)	γ -GTP (IU)	LDH (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	403	10.3	31.5	6400	13.3	42	33	200	—	46	379	12	0.7
	A	430	10.9	34.3	3600	21.0	47	44	199	—	34	369	12	0.8
2	B	374	11.7	37.0	16300	14.2	43	19	80	—	6	426	10	—
	A	397	12.4	37.7	5300	17.6	27	43	82	—	11	337	10	—
3	B	502	14.0	44.9	15100	46.9	27	13	230	—	26	333	12	0.9
	A	517	14.4	45.8	6700	46.6	28	26	203	—	27	332	12	0.9
4	B	472	15.1	43.5	23600	34.1	12	7	160	35	14	241	19	1.0
	A	505	16.2	46.4	8600	32.1	17	25	174	36	14	206	13	0.8
5	B	428	14.1	42.1	6300	34.2	21	25	139	29	24	288	18	0.7
	A	403	13.2	39.7	6000	25.7	24	27	142	31	21	233	20	0.8
6	B	454	12.9	40.8	15700	27.8	22	7	107	—	8	478	19	1.0
	A	457	12.7	41.4	8000	28.7	32	20	125	—	10	518	21	1.2
7	B	442	13.4	44.4	24800	23.0	107	112	370	—	178	501	10	1.1
	A	437	13.3	39.4	7800	35.0	65	147	335	—	126	373	12	1.1
8	B	455	14.6	43.3	12200	33.0	66	96	239	—	83	568	10	0.9
	A	460	14.7	43.2	6100	28.1	62	111	190	—	60	443	12	0.9
9	B	389	12.5	36.9	8500	34.0	9	5	159	32	13	232	9	0.8
	A	378	12.6	35.1	5900	28.1	17	23	118	30	12	203	—	—
10	B	360	10.0	31.1	14000	71.9	16	19	469	88	88	222	8	0.6
	A	393	11.0	34.3	6500	53.9	15	11	205	42	29	261	9	0.5
11	B	356	10.4	31.0	7800	35.3	71	137	140	106	206	637	24	0.2
	A	524	15.8	47.3	5200	18.7	38	68	91	71	94	644	24	0.2
12	B	338	10.7	32.9	28400	33.1	22	23	263	—	27	298	14	0.9
	A	382	11.7	35.0	6600	36.3	30	18	181	—	18	368	19	1.2
13	B	439	14.2	41.6	10500	47.1	13	16	256	39	19	360	20	0.8
	A	444	14.8	40.9	6400	25.9	88	85	263	48	18	421	14	0.9
14	B	422	13.4	38.7	15700	41.6	111	221	721	157	648	384	8	1.0
	A	457	14.9	41.7	6600	43.4	20	37	297	79	229	238	12	1.2
15	B	393	11.4	33.5	10400	39.0	10	5	275	26	14	227	9	0.8
	A	423	12.4	36.4	5200	28.3	19	7	353	28	13	239	17	0.6
16	B	446	13.0	38.3	3700	10.5	14	7	207	26	13	248	9	0.8
	A	455	13.4	39.9	4100	9.6	30	19	232	31	18	268	16	0.6
17	B	414	13.6	38.3	8200	32.5	17	22	195	49	54	344	28	1.5
	A	448	15.6	44.6	5500	17.6	21	29	163	42	42	341	24	1.5
18	B	389	10.1	31.9	6100	32.9	8	3	143	20	8	157	18	0.4
	A	408	10.7	33.3	7900	42.3	22	5	181	23	12	376	11	0.5
19	B	430	12.7	37.9	13400	35.4	10	7	156	26	11	291	13	0.9
	A	454	13.6	40.5	5800	32.4	34	39	175	—	13	397	14	0.9
20	B	299	10.2	30.4	5500	19.1	14	9	116	—	9	266	20	1.2
	A	343	10.9	31.8	6100	33.6	24	18	177	—	8	314	11	1.0
21	B	371	11.5	34.5	10300	17.7	61	22	141	23	23	440	25	1.6
	A	310	10.0	29.1	5100	16.1	32	28	244	25	27	219	11	0.9
22	B	337	9.6	28.2	9900	38.4	6	7	189	30	20	286	12	0.7
	A	289	8.0	23.5	11000	35.5	11	7	194	30	21	305	13	0.5
23	B	454	9.5	32.1	7200	31.1	41	24	290	94	160	626	23	0.7
	A	501	10.8	36.1	10000	32.6	29	25	211	77	140	609	16	0.2
24	B	341	9.6	28.8	2200	24.5	27	31	126	35	16	738	8	0.3
	A	324	8.7	26.9	1500	35.2	23	15	104	39	14	686	9	0.3
25	B	405	12.2	38.3	12100	13.4	18	9	160	—	11	403	13	1.0
	A	453	11.6	36.9	4300	29.6	17	8	135	—	16	320	10	0.8
26	B	420	12.1	39.4	12100	29.8	17	15	189	—	15	480	15	1.0
	A	428	13.0	40.7	5300	31.8	28	27	207	—	18	460	14	0.9
27	B	390	10.3	32.9	9900	28.0	18	9	144	—	9	324	16	1.4
	A	418	10.7	34.6	5700	37.3	21	12	152	—	9	326	17	1.1

B : Before treatment A : After treatment

菌力を有するとされている。また、臓器移行性にも優れており、気管支分泌物中に良好な移行性を示すとされており、呼吸器感染症には有効な薬剤と考えられる。抗菌スペクトルについてみると、本剤はグラム陽性、陰性菌に対して幅広い抗菌力を持つとされており、各種のペニシリナーゼ、セファロスפורリナーゼに対して極めて安定であることが知られている。

今回私共が行った *in vitro* の成績では、*S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* などに対しては極めて良好な抗菌力を示し、インドール陽性の *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *M. morgani* などに対しても CTX などとはほぼ同様の優れた抗菌力が認められた。インドール陰性の *P. mirabilis* でも、本剤は CMX, CTX, CAZ と共に強い抗菌力を示したが、*S. marcescens* では CAZ にピーク値で 5 管劣る成績であり、*E. cloacae* においては LMOX が最も優れ、本剤はピーク値で 3 管劣ったが MIC₅₀ は 0.78 μ g/ml であった。*C. freundii* では約半

数以上の菌株が本剤に耐性を示した。

臨床的検討を行ったところ、1g \times 2/日の投与で肺炎に対する有効率は 82.4%、肺化膿症や難治性の慢性気管支炎例などを含めた 22 症例でみても 77.3% の有効率を示した。やや有効もしくは無効であったものは 5 例であるが、そのうち 4 例は膠原病や糖尿病などの基礎疾患を持っており、重症度でみても中等症もしくは重症例のみであり、本剤は一般にみられる肺炎の治療剤としては十分に有用な薬剤と考えられる。なお、緑膿菌感染症に対しては無効であった。

副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は 27 例全例に認められず、本剤は安全かつ有用な抗生剤と考えられる。

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, 盛岡, 1987

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFODIZIME(THR-221)

TOSHIO FUKUI, KAZUO MIZUKOSHI, SINJI OKUI and MASATAKA KATSU

Department of Internal Medicine, Pulmonary Medicine, Kasumigaura National Hospital, Tsuchiura

FUYUHIKO HIGASHI and YUZO FUNAZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Denryoku Hospital, Tokyo

MAKOTO TAKANO and TOHRU ABE

Second Department of Internal Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical School, Kawagoe

Cefodizime(THR-221), a newly developed injectable cephalosporin, was studied in experimental and clinical trials. The susceptibility of a total of 220 strains of 12 organisms was determined for THR-221 and reference drugs according to the standard methods of the Japanese Society of Chemotherapy. *S. aureus* showed excellent susceptibility to THR-221, next to that of CMX, and *S. pyogenes* and *S. pneumoniae* good susceptibility.

THR-221 and other reference drugs showed similar good activity against *E. coli* and *K. pneumoniae*. *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *M. morgani*, *P. mirabilis*, etc., were among the strains most susceptible to THR-221. Against *S. marcescens*, THR-221 was inferior to CAZ and LMOX by 5 dilutions. The susceptibility of *E. cloacae* and *C. freundii* showed 2 peaks for THR-221(resistance occurred in 15% and 55% of the strains, respectively).

Clinical usefulness and safety were examined in 23 respiratory infections and 4 urinary tract infections. These consisted of pneumonia 18 cases, chronic bronchitis 3, lung abscess 1, diffuse panbronchiolitis 1 and urinary tract infection 4. One case of pneumonia was inevaluable because of severe complications. Although clinical response was good in all urinary tract infections cases, not all were evaluable because of unidentified pathogens.

The efficacy rate was 77.3% for the remaining 22 cases, 82.4% for the 17 cases of pneumonia, and clinical efficacy (except 1 infection by *P. aeruginosa*) was good in patients without underlying diseases or complication. Since no adverse reactions occurred in any patients, we consider this drug to be safe and useful in the treatment of infectious diseases.