

## Cefodizime(THR-221)に関する基礎的・臨床的研究

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

新しく開発されたセフェム系抗生物質である Cefodizime(THR-221)について、基礎的・臨床的検討を行った。

1. 抗菌力:臨床分離菌 *E. coli* 20株, *Klebsiella* 20株, *E. faecalis* 19株を用いて、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、LMOX, CPZ, CTX と比較した。

2. 臨床例:呼吸器感染症 2例, 尿路感染症 3例の 5例を対象として、本剤 1g 1日 2回を 7~13日間静脈内投与し、その臨床効果を検討した。

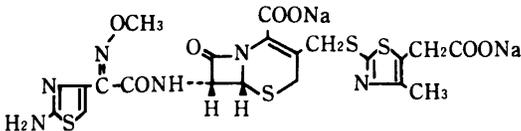
5例中有効以上 4例, やや有効 1例で、有効率は 80%であった。また、本剤によると考えられる副作用や臨床検査値異常は認められなかった。

Cefodizime(THR-221)は、Fig. 1 に示す化学構造式を持つセフェム系抗生物質であり、セファロsporin骨格の 7 位にセフトキシムと同様の aminothiazolyl-methoxyimino-acetamide 基を有し、3 位に(5-carboxymethyl-4-methyl-2-thiazolyl)thiomethyl 基を有している。3 位に thiazolylthiomethyl 基を配したため、代謝を受けず比較的長い半減期を有し、一部の第三世代セフェム系抗生物質にみられる disulfiam 様作用、血液凝固系への影響がみられない物質である<sup>1)</sup>。

また、本剤は広域抗菌スペクトルを有し、Enterobacteriaceae の他、*S. pyogenes*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対して強い抗菌力を示した。

今回、我々は本剤の抗菌力および臨床的検討を行い、その有用性を検討した。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



disodium(-)-(6*R*,7*R*)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[[[5-(carboxylatomethyl)-4-methyl-2-thiazolyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

## I. 対象および方法

### 1. 抗菌力

臨床分離菌 3 菌種 59 株について、本剤の MIC 値を日

本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法で測定し、LMOX, CPZ, CTX と比較した。

### 2. 臨床例

対象は Table 1 に示すように昭和 61 年 6 月より同年 12 月まで当院入院していた患者 5 例で、その内訳は急性腎盂腎炎 2 例, 慢性膀胱炎 1 例, 慢性気管支炎 1 例, 気管支肺炎 1 例である。これらに対して本剤を 1 回 1.0g 1 日 2 回静脈内投与した。投与期間は 7~13 日間であった。

効果判定は臨床症状および各種臨床検査値改善の程度並びに起炎菌消失の有無により、著効・有効・やや有効・無効の 4 段階とした。さらに本剤投与前後の末梢血液像、肝・腎機能の変化についても検討した(Table 2)。

## II. 結果

### 1. 臨床分離株に対する抗菌力

#### 1) *E. coli* 20 株に対する抗菌力

Fig. 2 に各種薬剤の MIC の成績を示した。THR-221 は LMOX, CPZ より 1 管, CTX より 2 管劣ってはいるものの、そのピークは 0.4  $\mu\text{g/ml}$  であり *E. coli* に対し優れた抗菌力を示した。また、本剤に対する耐性菌が 2 株認められた。

#### 2) *Klebsiella* 20 株に対する抗菌力

Fig. 3 に各種薬剤の MIC の成績を示した。THR-221 は LMOX, CPZ とほぼ同等の抗菌力を示し、その MIC 分布は 0.2 から 1.6  $\mu\text{g/ml}$  にわたり、ピークは 0.4  $\mu\text{g/ml}$  で優れた抗菌力を示した。

#### 3) *E. faecalis* 19 株に対する抗菌力

Fig. 4 に各種薬剤の MIC の成績を示した。THR-221 は高い MIC を示し、ほとんどの株が 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐

性株であった。他の薬剤もほぼ同等のMICを示しており、*E. faecalis* に対する抗菌力は低かった。

## 2. 臨床成績

今回本剤を使用した5例のうち、腎盂腎炎の2例は著効、慢性膀胱炎と気管支肺炎の2例は有効、慢性気管支炎の1例はやや有効であった。

本剤投与直前に分離された *E. coli* 3株および *P. aeruginosa* 1株は全て消失しているが、他の菌は不変または

判定不能であった(Table 1)。

また本剤によると考えられる副作用、臨床検査値異常は認められなかった(Table 2)。

症例1:78歳、女性、慢性膀胱炎

昭和61年6月より心筋梗塞後の経過観察目的にて転棟してきた患者、前病棟にてバルーンカテーテルを挿入されている。転棟時には尿中よりの有意菌は認められなかったが、約2週間後より *E. coli* を  $3.9 \times 10^7$ /ml 分離した

Table 1 Clinical cases treated with THR-221

| Case No. | Age | Sex | Disease (Underlying disease)                        | Treatment    |      | Isolated organism   | Clinical effect | Bacteriological effect | Side-effects | Adverse effect |
|----------|-----|-----|---|--------------|------|---|-----------------|------------------------|--------------|----------------|
|          |     |     |   | Dose (g/day) | Days |   |                 |                        |              |                |
| 1        | 78  | F   | Chronic cystitis (D.M., OMI)                        | 2.0          | 7    | <i>E. coli</i><br>↓<br>(-)  | Good            | Eradicated             | (-)          | (-)            |
| 2        | 28  | F   | Acute pyelonephritis (-)                            | 2.0          | 12   | <i>E. coli</i><br>↓<br>(-)  | Excellent       | Eradicated             | (-)          | (-)            |
| 3        | 60  | M   | Acute pyelonephritis (SAH, Gastric cancer)          | 2.0          | 13   | <i>E. coli</i><br><i>P. aeruginosa</i><br>↓<br>(-)  | Excellent       | Eradicated             | (-)          | (-)            |
| 4        | 54  | M   | Chronic bronchitis (H.S.E., Gout, Chronic cystitis) | 1.0          | 3    | <i>S. pneumoniae</i><br><i>P. aeruginosa</i><br><i>S. aureus</i><br>↓<br><i>P. aeruginosa</i><br><i>S. aureus</i> | Fair            | Persisted              | ( - )        | ( - )          |
|          |     |     |   | 2.0          |      |   |                 |                        |              |                |
| 5        | 65  | M   | Bronchopneumonia                                    | 2.0          | 9    | <i>K. pneumoniae</i><br>↓<br>Not detected   | Good            | Unknown                | ( - )        | ( - )          |

H.S.E.: Herpes simplex encephalitis

Table 2 Laboratory findings before and after treatment with THR-221

| Case No. | Age Sex | RBC ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> ) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm <sup>3</sup> ) | GOT (7-21)* | GPT (4-17)* | LDH (140-360)* | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) | CRP (mg/dl) | ESR (mm/h) |
|----------|---------|--|-----------|--------|-------------------------|-------------|-------------|----------------|-------------|--------------|-------------|------------|
| 1        | 78 F    | 267                                    | 8.0       | 24.4   | 7400                    | -           | -           | -              | 7.6         | 0.6          | 3.22        | 69         |
|          |         | ↓                                      | ↓         | ↓      | ↓                       | ↓           | ↓           | ↓              | ↓           | ↓            | ↓           | ↓          |
|          |         | 328                                    | 9.7       | 30.8   | 9000                    | 13          | 8           | 293            | -           | 0.7          | 1.76        | 58         |
|          |         | ↓                                      | ↓         | ↓      | ↓                       | ↓           | ↓           | ↓              | ↓           | ↓            | ↓           | ↓          |
| 2        | 28 F    | 400                                    | 10.7      | 32.3   | 10900                   | 9           | 4           | 223            | 10.1        | 0.7          | 16.29       | 69         |
|          |         | ↓                                      | ↓         | ↓      | ↓                       | ↓           | ↓           | ↓              | ↓           | ↓            | ↓           | ↓          |
|          |         | 390                                    | 10.4      | 31.1   | 4400                    | 25          | 28          | 232            | 9.8         | 0.5          | 0.25 >      | 42         |
|          |         | ↓                                      | ↓         | ↓      | ↓                       | ↓           | ↓           | ↓              | ↓           | ↓            | ↓           | ↓          |
| 3        | 60 M    | 470                                    | 13.0      | 38.7   | 13100                   | 13          | 16          | 199            | 12.2        | 0.8          | 12.86       | 61         |
|          |         | ↓                                      | ↓         | ↓      | ↓                       | ↓           | ↓           | ↓              | ↓           | ↓            | ↓           | ↓          |
|          |         | 415                                    | 11.4      | 34.1   | 9000                    | 16          | 25          | 196            | 13.3        | 0.6          | 1.22        | 30         |
|          |         | ↓                                      | ↓         | ↓      | ↓                       | ↓           | ↓           | ↓              | ↓           | ↓            | ↓           | ↓          |
| 4        | 54 M    | 496                                    | 11.1      | 33.3   | 8600                    | -           | -           | -              | 19.5        | 0.6          | 7.78        | 75         |
|          |         | ↓                                      | ↓         | ↓      | ↓                       | ↓           | ↓           | ↓              | ↓           | ↓            | ↓           | ↓          |
|          |         | 444                                    | 9.6       | 31.3   | 6400                    | 16          | 5           | 419            | 13.9        | 0.6          | 2.36        | 45         |
|          |         | ↓                                      | ↓         | ↓      | ↓                       | ↓           | ↓           | ↓              | ↓           | ↓            | ↓           | ↓          |
| 5        | 65 M    | 435                                    | 14.9      | 43.2   | 11500                   | 33          | 25          | 283            | 20.5        | 0.9          | 37.2        | 11         |
|          |         | ↓                                      | ↓         | ↓      | ↓                       | ↓           | ↓           | ↓              | ↓           | ↓            | ↓           | ↓          |
|          |         | 492                                    | 15.8      | 46.5   | 4300                    | 18          | 16          | 414            | 25.1        | 1.1          | 2.34        | 1          |
|          |         | ↓                                      | ↓         | ↓      | ↓                       | ↓           | ↓           | ↓              | ↓           | ↓            | ↓           | ↓          |

\*. Normal range

Fig. 2 Sensitivity distribution of *E. coli* (20 strains) against THR-221, LMOX, CPZ and CTX

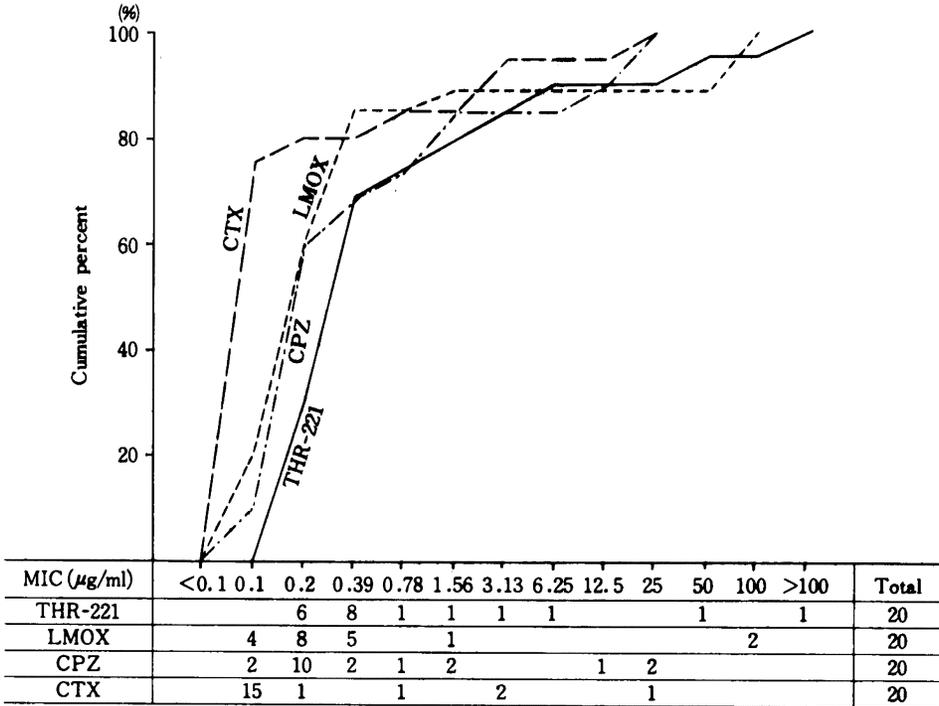
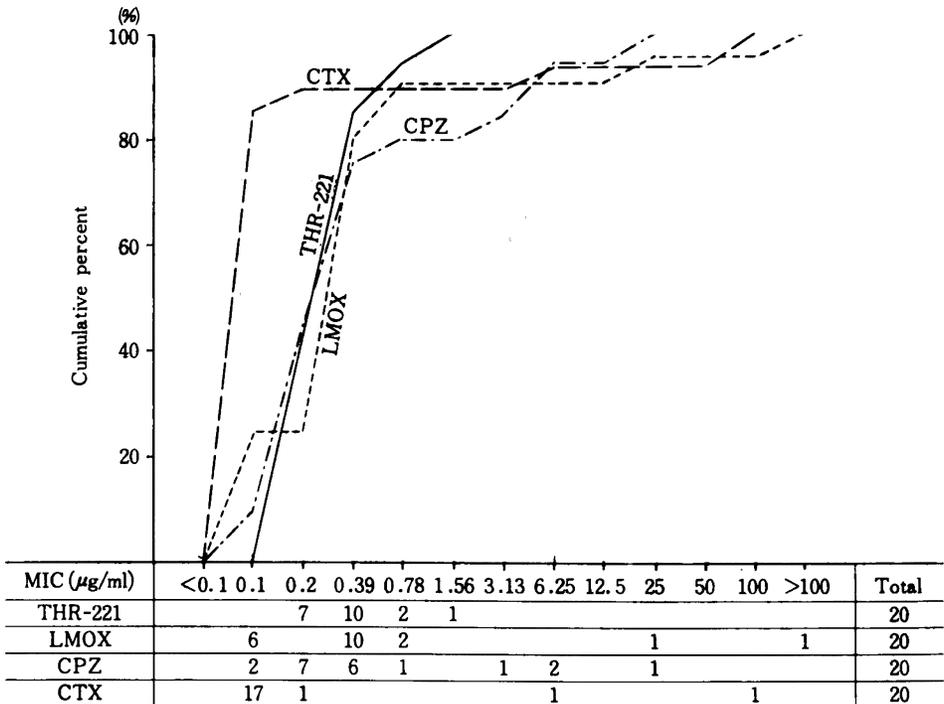


Fig. 3 Sensitivity distribution of *Klebsiella* (20 strains) against THR-221, LMOX, CPZ and CTX





ている。また、一部のセフェム系抗生物質にみられる disulfiram 様作用、血液凝固系への影響もみられない物質である<sup>1)</sup>。

本剤は広域抗菌スペクトルを有し、*Enterobacteriaceae* の他、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対して強い抗菌力を示す。

我々の成績から本剤の抗菌力をみると、*Klebsiella* と *E. coli* に対しては強い抗菌力を示したが、*E. faecalis* ではほとんどの菌が100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌であった。*Klebsiella* と *E. coli* における他の抗生物質(LMOX, CPZ, CTX)との比較では、1管から2管抗菌力は劣っていたが、そのピークは0.2~0.4  $\mu\text{g/ml}$  であり、THR-221は強い抗菌力を示した。

臨床成績では5例中有効以上が4例、やや有効が1例

であった。有効率は80%で、本剤によると考えられる副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

本剤は広域抗菌スペクトルを有する他、優れた臓器組織移行も認められている。*In vivo* の感染動物実験の結果、MIC から期待された以上の優れた治療効果を示し、免疫抑制下の感染においても優れた効果を示すとされている<sup>1)</sup>。このように、本剤はこれまでの第三世代セフェム系抗生物質とは異なる興味深い特性を持っており、今後も基礎的・臨床的研究を重ね、検討して行くことが重要である。

#### 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

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFODIZIME(THR-221)

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

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Teikyo University, Tokyo

We performed laboratory and clinical studies on cefodizime(THR-221), a new cephalosporin antibiotic.

### 1. Antimicrobial activity

The MICs of THR-221, latamoxef(LMOX), cefoperazone(CPZ), and cefotaxime(CTX) for 20 strains of *E. coli*, 20 of *Klebsiella* and 19 of *E. faecalis*, were determined according to the methods of the Japanese Society of Chemotherapy, and their antibacterial activities were compared.

### 2. Clinical effect

The clinical effect of THR-221 was studied in 5 patients, 1 with chronic bronchitis, 1 with bronchopneumonia, 2 with acute pyelonephritis and 1 with chronic cystitis. This antibiotic was administered to all patients at 1 g twice a day for 7~13 days.

Clinical results were excellent in 2 cases, good in 2 and fair in 1 case. The clinical efficacy rate was 80%. No side-effects or abnormal laboratory findings were observed in any cases.