

## Cefodizime(THR-221)の臨床的検討

山作房之輔・鈴木康稔  
水原郷病院内科

宇野勝次  
水原郷病院薬剤科

Cefodizime(THR-221)を急性咽頭炎1例、胸膜炎1例、肺炎8例、二次性呼吸器感染3例、肺化膿症3例、肝膿瘍2例、腎盂腎炎(うち2例は菌血症を合併)4例、計22例に使用した。用法は1gを1日2回静注20例、点滴1例、1gを1日1回筋注1例である。臨床効果は1例が著効、21例が有効であった。このうち10症例から分離された起炎菌は *H. influenzae* 2株、*E. coli* 6株、*K. pneumoniae* 4株で、THR-221のMICは0.02~0.2  $\mu\text{g/ml}$  で全例除菌された。臨床的副作用として薬熱を1例に、臨床検査値異常として10例を認め、1例は本剤終了直後に高度の顆粒球減少を呈し、他の9例は肝機能障害であったが、正常値の2倍を越えたのは1例であった。このうち7例に実施した Leucocyte migration inhibition test は6例に陽性であった。

Cefodizime(THR-221)は7位側鎖に oxime 型第三世代 cephem 注射剤と同じく *syn*-methoxyimino-acetamido 基を有するとともに、3位に mercapto-thiazolyl 基を配しており、広範囲な抗菌スペクトルを有し、且つ  $\beta$ -lactamase に安定な新 cephem 剤である。

私共は22例の感染症患者に本剤を使用して臨床効果、患者分離菌に対する抗菌力、副作用について検討したので報告する。

### I. 対象と用法

対象は1986年4月から12月までの間に水原郷病院内科と当院内科で健康管理を行っている特別養護老人ホーム白鳥荘で診療した患者22例である。年齢は25歳から83歳で、男12例、女10例である。感染症の内訳は急性咽頭炎1例、胸膜炎1例、肺炎8例、二次性呼吸器感染3例、肺化膿症3例、肝膿瘍2例、腎盂腎炎4例である。

用法は1g1日2回21例、1g1日1回1例で、静注20例、点滴静注1例、筋注1例であった。

### II. 臨床成績

概要は Table 1 に示した。効果判定は症例が軽症から重症例まで多岐にわたっており、同一の基準によることはできないため、使用中の経過が期待通りで、途中で薬剤の変更について危惧を抱くことのない場合を有効とした。臨床効果は1例が著効、21例が有効であった。

各疾患についての成績を簡単に説明する。

#### 急性咽頭炎(症例1)

12日前から発熱、咽頭痛、咳が出現し、近医の治療に

より気道症状は消失したが、10日前から両前腕、手背、下腿、膝関節に大小不同の結節性紅斑、腫脹、疼痛を生じ入院した。臨床経過と ASLO 値が1280倍と高値を示したことより溶連菌感染として THR-221 を用い、疼痛緩解の目的でインドメタシン坐薬50mgを1日2回ずつ併用した。膝関節痛は4日目、紅斑痛は6日目に消失、6+のCRPも軽快して有効であった。

#### 右胸膜炎(症例2)

1週間前より咳、痰出現、次いで右前胸部から背部痛を伴い、近医の治療を受けていたが胸痛が増強するため来院、右中・下葉間を中心に胸水を認め、本剤を使用した。血液、胸水培養は陰性であったが熱は5日目に平熱となり、咳は10日目に消失、胸痛も軽快して有効であった。

#### 肺炎(症例3~9)

症例8以外は胸部X線陰影は1~2区域に止まる軽症肺炎で症状、陰影は順調に改善、症例9の *H. influenzae* も1日後に消失した。症例8は基礎疾患のため腰痛が強く、体動困難となり、ほぼ寝たきりで整形外科に入院中に発熱し、Cefamandol 1日4gを用いるも軽快せず内科に転科した。胸部X線像、CT像では右肺炎部の胸膜肥厚・癒着があり、S3~5の無気肺とS2に直径2cmの空洞形成を伴う炎症性陰影を認めた。Cefotiam 1日4g、2日間使用後に一層抗菌性の強い薬剤として THR-221 を使用した。本剤使用10日後には陰影の吸収傾向を認め、引続き空洞周囲の炎症像は軽快し、40日後には空洞は消失し、胸膜肥厚とS3の無気肺を残すのみとなり、52日間、104gを用いて有効であった。



Table 1-2 Clinical results of THR-221 treatment

Case No.	Age Sex	Clinical diagnosis		Causative organism	MIC	Administration				Clinical effect	Bacteriological effect	Remarks
		Underlying condition	Pulmonary suppuration			Daily dose (g × times)	Route	Duration (days)	Total dose (g)			
14	49 M		Pulmonary suppuration			1 × 2	i.v.	33	65	Good		Eosinophilia
15	52 M		Pulmonary suppuration			1 × 2	i.v.	35	70	Good		
16	76 M		Pulmonary suppuration Compression fracture of lumbar vertebra	<i>E. coli</i>	0.05	1 × 2	i.v.	44	88	Good	Eradicated	Elevation of GPT
17	50 F		Liver abscess	<i>K. pneumoniae</i>	0.2	1 × 2	i.v.	44	88	Good	Eradicated	Combination with percutaneous drainage
18	68 M		Liver abscess Renal cyst			1 × 2	i.v.	24	48	Good		Elevation of GOT, GPT Leukopenia Neutropenia
19	68 M		Acute pyelonephritis Bacteremia DM Liver cirrhosis	<i>K. pneumoniae</i> (Urine) <i>E. coli</i> (Blood)	0.2 0.1	1 × 2	i.v.	12	24	Good	Eradicated	Exacerbation of liver function
20	56 F		Chronic pyelonephritis Bacteremia	<i>E. coli</i> (Urine) <i>E. coli</i> (Blood)	0.1 0.1	1 × 2	i.v.	16	31	Good	Eradicated	
21	82 M		Chronic pyelonephritis DM Pleuritis	<i>E. coli</i>	0.1	1 × 2	i.v.d.	29	58	Good	Eradicated	
22	81 F		Chronic pyelonephritis Right pleurisy with effusion	<i>E. coli</i>	0.05	1 × 1	i.m.	15	15	Good	Eradicated	Eosinophilia

### 嚥下性肺炎(症例10)

10日前から基礎疾患のため両側の舌咽、迷走神経麻痺を生じ、嘔声とともに食事のむせがひどく、誤嚥により4日前から発熱、咳、痰が出現、胸部X線上下右肺野に嚥下性肺炎を認めて入院した。中心静脈栄養により食餌を止め、本剤を使用したところ咳は5日目、痰は6日目に消失、X線陰影は14日目に消失し、有効であったが14日目から39℃の発熱が出現したので、15日目に本剤を中止したところ下熱した。基礎疾患も改善したのでカテーテルは15日目に抜去し、経口摂取とした。

### 二次性呼吸器感染(症例11~13)

76~83歳の高齢者で発熱、咳、痰を主訴としたが、症例11では胸部X線像に新たな陰影を認めず、症例12では右胸水を、症例13では両下肺野に炎症性撒布性陰影を認めた。THR-221の治療により症例11、13では8日目、症例12は4日目に自覚症状は消失し、有効であった。2例の喀痰培養から証明された *K. pneumoniae*, *H. influenzae* は速やかに消失した。

### 肺化膿症(症例14~16)

症例14は約2週間前から咳、次いで痰、さらに夕方に寒気がするようになり来院、胸部X線像にて右S2に径約8cmの腫瘍状陰影(Fig. 1, 2)を認め肺化膿症を疑われて入院、CTにて腫瘍内部に僅かな気泡と周囲の炎症性浸潤影を伴う(Fig. 3)ことから肺化膿症と診断され、本剤を使用した。入院後37℃台の微熱と膿、血性痰が少量ずつ持続したが、9日目には消失、下熱した。CT所見では経過とともに空洞が形成され(Fig. 4)、やがて消失して治療終了時には索状陰影(Fig. 5)となり、有効であった。

症例15は約2週間前から咳が出現して次第に増強、さらに咳の後に膿性、時に血性痰を伴って来院、胸部X線で右S2に径約5.5cmの空洞を伴う肺膿瘍陰影(Fig. 6, 7)を認めて入院、本剤を使用した。8日目には下熱、3週間後には症状も消失し、治療終了時には空洞は3.5×1.0cmに縮小、周囲の炎症陰影も著明に吸収(Fig. 8)され、有効であった。

症例16は基礎疾患のため寝たままでも介助されて食餌を摂取していたが、約1週間前から食思不振と咳、痰が出現、近医で胸部X線陰影を指摘され、紹介入院した。X線像では右S2に Niveau を伴い、径3.5cmのものほか複数の空洞と周囲の浸潤影(Fig. 9~11)を認め、大量の膿性痰からは *E. coli* が連日純培養状に検出された。本剤使用により10日目には平熱となり、喀痰も12日目には消失し、治療終了時には周囲の炎症巣は完全に吸収され、open healing した薄壁の tension cavity (Fig. 12)となり、有効であった。

### 肝膿瘍(症例17, 18)

症例17は10日前から発熱、倦怠出現、近医の治療を受けるも症状持続、3日前から右季肋部痛も出現、胸部X線像で少量の右胸水を指摘され、紹介されて入院。腹部所見より腹部病変による反応性胸膜炎を疑い、腹部エコー、CT検査により肝膿瘍と判明して本剤を使用した。CT所見で肝右葉に2個の膿瘍を認め、大きい方の長径は8cmに及ぶ(Fig. 13)ため、治療開始4日目にエコー下経皮肝穿刺持続排膿を行い、採取した膿より *K. pneumoniae* を分離した。右季肋部痛は5日目に消失、6日目には平熱となった。2週間後のCTでは膿瘍は著明に縮小(Fig. 14)し、治療終了時のCTでは低吸収領域はほぼ消失した(Fig. 15)。

症例18は10日前から発熱し、1週間前に外来を受診したが基礎疾患のための尿所見があり、尿路感染症を疑われて Ofloxacin を1週間処方されたが、尿培養陰性で下熱もせず、再来院時の腹部エコー検査で肝右葉前区に低吸収域を認め、肝膿瘍を疑い入院した。腹部CTでは径3cmの辺縁不鮮明の低吸収域を1ヶ所にのみ認め(Fig. 16)、化学療法の適応として本剤を使用した。発熱は消失し、23日目のCTでは低吸収域は著しく縮小したので、24日間で治療を終了した。

### 腎盂腎炎(症例19~22)

尿由来の起炎菌は *E. coli* 3例、*K. pneumoniae* 1例であった。症例19, 20は *E. coli* の菌血症を合併したが、THR-221使用5日目および3日目の培養では陰性であった。全例症状は改善し、細菌尿は消失して有効であった。

## Ⅲ. 起炎菌の薬剤感受性

呼吸器感染症の喀痰から5株、肝膿瘍の膿から1株、尿路感染症の尿から4株、合併した菌血症の血液から2株、計12株の起炎菌を分離し、 $10^6$ /ml菌液接種時のTHR-221のMICをCefotaxime(CTX), Cefotetan(CTT), Cefbuperazone(CBPZ), Cefotiam(CTM)のMICと比較した成績をTable 2に示した。*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* に対するTHR-221のMICは $\beta$ -lactamase産生の有無にかかわらず0.025~0.2 $\mu$ g/mlの間に分布しており、優れた抗菌性を示し、良好な臨床成績が裏付けられた。他のcephem剤との比較では、共通の7位側鎖を有するが3位側鎖の異なるCTXとは *H. influenzae* では同等であったが、*K. pneumoniae*, *E. coli* にはCTXの方が4~8倍低いMICを示した。CepharmycinであるCTTとCBPZ並びに第二世代cephem剤であるCTMとは、*H. influenzae* では32倍強力であったが、*K. pneumoniae*, *E. coli* では同等ないし2倍強力であった。

Figs. 1, 2, 3 : Case 14, Before treatment with THR-221

Fig. 1

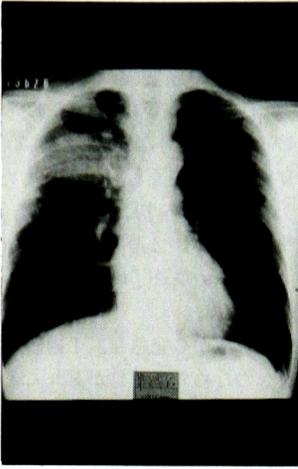


Fig. 2

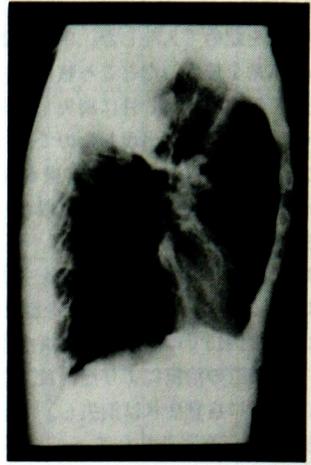
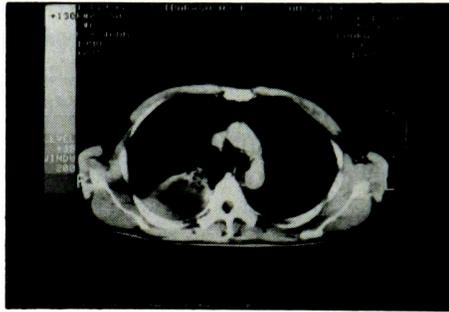


Fig. 3



Figs. 4, 5 : Case 14, 33 days after treatment with THR-221

Fig. 4

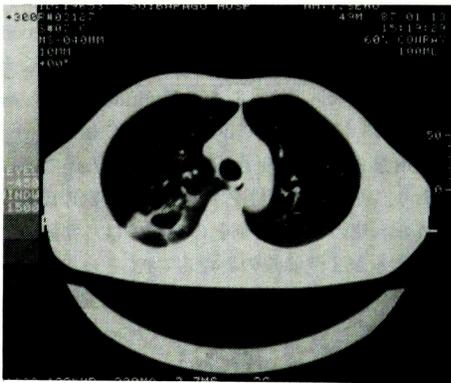
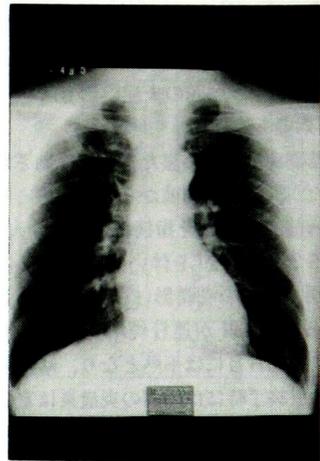


Fig. 5



Figs. 6, 7 : Case 15, Before treatment with THR-221

Fig. 6

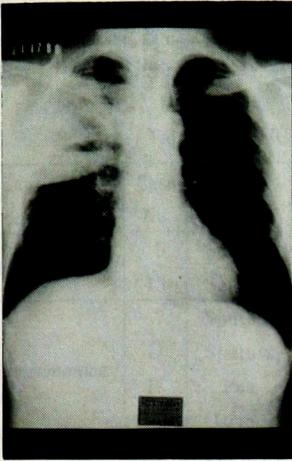
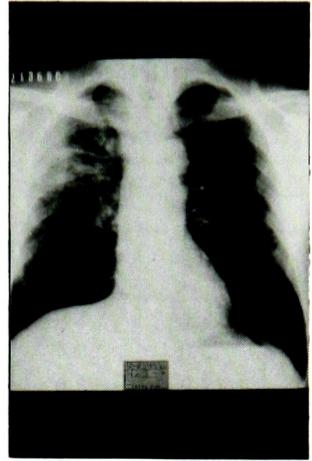


Fig. 7



Fig. 8 : Case 15, 35 days after treatment with THR-221



Figs. 9, 10, 11 : Case 16, Before treatment with THR-221

Fig. 9

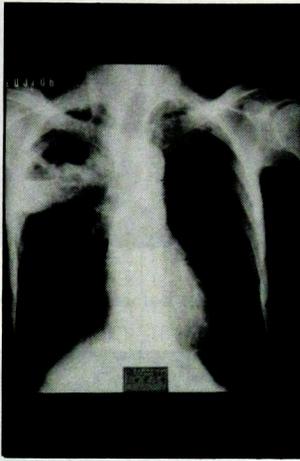


Fig. 10

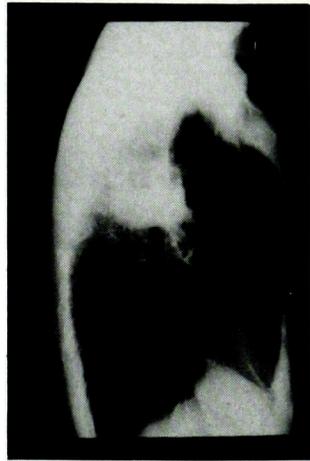


Fig. 11

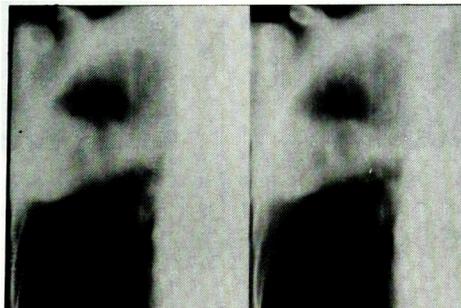


Fig. 12 : Case 16, 43 days after treatment with THR-221

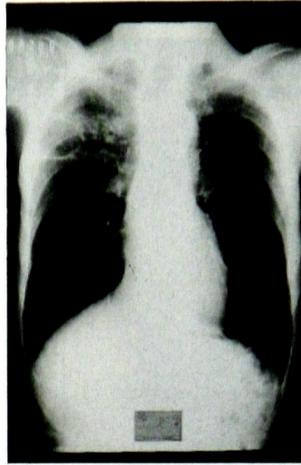


Fig. 13 : Case 17, Before treatment with THR-221



Fig. 14 : Case 17, 15 days after treatment with THR-221



Fig. 15 : Case 17, 43 days after treatment with THR-221

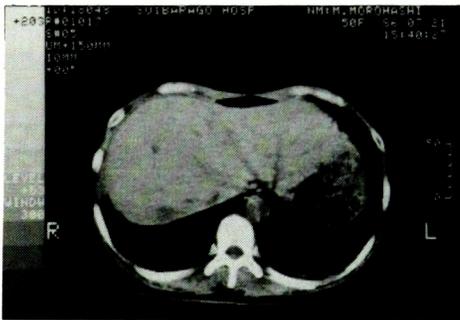


Fig. 16 : Case 18, Before treatment with THR-221



**IV. 副作用、臨床検査値異常と Leucocyte migration inhibition test の結果**

副作用は寒熱が1例(症例10)にみられたが、成績の項で述べたように本剤中止により翌日から下熱した。

副作用、臨床検査値異常の有無については Table 1 に、THR-221 使用前後の臨床検査値は Table 3 に示した。Alkaliphosphatase 値に二通りの測定値があるのは、1986年7月に測定法を変更したためである。

臨床検査値異常としては GPT 上昇3例(症例7, 9, 16), GOT, GPT 上昇4例(症例3, 5, 8, 18), GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP, AI-P, D-Bil, T-Bil, LDH, LAP 上昇1例(症例19), 好酸球上昇2例(症例14, 22)計10例であ

Table 2 MICs of THR-221 and some antibiotics against causative organisms

Causative organism	Case No.	Source	$\beta$ -lactamase	MIC ( $\mu$ g/ml) ( $10^6$ cfu/ml)				
				THR-221	CTX	CTT	CBPZ	CTM
<i>H. influenzae</i>	9	Sputum	(-)	0.025	0.025	0.78	0.78	0.78
	13	Sputum	(+)	0.025	0.025	0.78	0.78	0.78
<i>K. pneumoniae</i>	7	Sputum	(+)	0.2	0.025	0.2	0.2	0.2
	11	Sputum	(+)	0.2	0.025	0.2	0.2	0.2
	17	Pus	(+)	0.2	0.025	0.2	0.2	0.2
	19	Urine	(+)	0.2	0.025	0.39	0.39	0.39
<i>E. coli</i>	16	Sputum	(-)	0.05	<0.0125	0.1	0.1	0.1
	19	Blood	(-)	0.1	0.025	0.2	0.2	0.2
	20	Urine	(-)	0.1	0.0125	0.2	0.2	0.1
	20	Blood	(-)	0.1	0.0125	0.2	0.2	0.1
	21	Urine	(-)	0.1	0.0125	0.1	0.1	0.1
	22	Urine	(-)	0.05	0.0125	0.1	0.1	0.1

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with THR-221

Case No.	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Eosino (%)		GOT (I.U.)		GPT (I.U.)		AI-P (I.U.)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	313	319	9.8	9.9	13200	5000	0	1	29	16	39	14	400	207	22	20	0.56	0.52
2	512	545	15.0	16.0	9300	5800	4	5	21	40	51	98	320	174	16	12	0.80	0.82
3	395	435	12.7	13.6	5700	4900	2	5	16	42	13	50	5.2*	6.3*	7	18	0.6	0.7
4	464	451	12.8	12.5	26600	6400	1	1	19		13		4.8*		12		0.2	
5	418	432	11.6	12.3	13600	7900	0	3	11	44	7	48	143	143	10	12	0.49	0.55
6	424	354	12.6	11.3	26800	6500	0	7	164	18	42	11	315	271	22	11	0.87	0.79
7	361	361	11.9	11.8	14600	8600	0	3	25	40	14	40	202	200	17	7	0.63	0.78
8	346	350	10.2	10.5	16000	6900	2	1	28	51	16	40	128	150	14	17	0.41	0.27
9	447	419	12.1	12.1	10300	4200	0	3	13	34	12	44	158	159	13	12	0.41	0.56
10	409	421	12.5	12.7	7200	3800	1	6	21	31	19	26	5.5*	5.0*	23	11	0.6	0.6
11	517	456	14.0	12.5	12500	9300	0	2	27	26	9	12	160	206	15	10	1.27	0.96
12	358	350	10.8	10.2	15100	5800	0	3	24	27	17	19	10.2*	9.7*	44	19	1.9	0.9
13	370	272	10.5	8.2	14400	6000	1	0	28	16	10	5	170	156	30	4	0.89	0.67
14	426	490	13.7	15.5	16300	8500	3	7	90	42	120	75	683	280	10	12	0.67	0.66
15	336	383	10.8	11.5	15200	4400	3	8	62	25	54	25	575	166	15	23	0.62	0.64
16	365	328	11.7	10.7	8600	3700	0	7	22	40	26	50	7.9*	128	15	15	0.5	0.44
17	334	379	10.2	11.3	18500	5500	0	3	24	24	56	28	26.5*	232	11	13	0.9	0.59
18	371	311	12.3	10.3	10800	2700	0	8	43	56	44	71	285	207	33	23	1.99	1.05
19	453	392	11.9	10.5	12700	7200	0	2	45	557	13	227	21.0*	2979	17	11	0.7	0.58
20	399	312	12.0	9.2	15600	8700	0	1	23	19	17	14	396	421	34	16	1.77	0.89
21	380	259	11.5	7.5	21300	6500	0	4	12	25	3	23	9.2*	12.6*	20	17	1.4	0.8
22	376	376	11.4	11.2	7600	6700	2	12	21	15	9	4	208	139	22	19	0.36	0.27

B : Before treatment

A : After treatment

\* : K.A.U.

るが、症例18は後述のように本剤終了後に造血機能障害を合併した。なお、これらの10例には特別な自覚症状を認めなかった。これらのうち症例3, 8, 9は追跡検査により正常化し、症例16は軽快した。症例13, 20, 21は使用後に貧血の進行がみられるが、いずれも感染症の結果であり、本剤とは無関係と考える。

Table 3のみでは不十分な症例について述べる。

症例8: 本例は成績の項で述べた難治症例のため長期使用例であるが、肝機能障害のない状態でTHR-221治療を開始し、11日後のGOTは40, GPTは34と正常値上限となり、27日後にGOT 61, GPT 68に上昇したが治療効果があり、自覚症状もないので続行し38日後47, 54, 治療終了3日後51, 40となり、22日後に26, 21と正常化しており、軽度の肝機能障害はTHR-221の長期治療の支障とならなかった。

症例18: 本例は軽度のアルコール性肝障害があり、 $\gamma$ -GTP 63単位で他の肝機能障害のない状態で治療を開始し、肝臓の経過も良好、 $\gamma$ -GTPも低下しつつあったが、8日目にGOT, GPTが各41と正常値を僅かに越え、15日目はそれぞれ58, 65, 22日目にはGOT 56, GPT 71,  $\gamma$ -GTP 43, 白血球数2700, 好酸球8%で24日間の治療を終了した。治療終了5日目の定期検査ではGOT 39, GPT 54,  $\gamma$ -GTP 39とさらに改善していたが、白血球数1900, 好中球2%, 好酸球13%の異常を認め、Prednisolone 40 mg内服を開始、10日後には肝機能ほぼ正常、白血球数5800, 血液像正常に復した。

症例19: 基礎疾患に対する病識のない患者で、I型糖尿病を放置し、飲酒を止めず、THR-221治療開始時のGOT 45, GPT 13, Al-P 21.0(K.A.U.),  $\gamma$ -GTP 137であったが、9日目には総Bilirubin 6.2, GOT 557, GPT 227, Al-P 2979(I.U.),  $\gamma$ -GTP 395と肝機能の著しい増

悪を認め、治療は12日間で終了した。終了3日後には総Bilirubin 2.1, GOT 88, GPT 55, Al-P 1773(I.U.),  $\gamma$ -GTP 407となり、10日後には $\gamma$ -GTP 416を除いて概ね治療前に近く回復した。

THR-221使用後の副作用、臨床検査値異常は症例18, 19以外は軽度のもので大部分であったが高率に出現し、一方、これらの症例の中にはアルコール性肝障害などで、THR-221使用前から異常値を呈した肝機能が本剤使用後に増悪した例も含まれるため、本剤との関連を探る目的で、著者の1人である宇野によりLeucocyte migration inhibition test(LMIT)<sup>1)</sup>を実施した。該当症例9例のうち肝機能障害が軽微であり、追跡実施できなかった症例7, 9を除く7症例について検討した。成績はTable 4に示したが、症例16を除く6例に陽性を示し、側鎖に類似構造を有するCeftizoxime(CZX)とCTMにも交叉反応を呈するものが多かった。

## V. 考 察

THR-221は他のoxime型第三世代cephem剤と同じく、多くのグラム陽性、陰性菌に強い抗菌力を示し<sup>2)</sup>各種感染症に対して効果が期待される。また、血中濃度半減期( $T_{1/2\beta}$ )は2.5時間程度で、1g静注12時間後の血清中濃度は数 $\mu$ g/ml残存しており<sup>3)</sup>、本剤の抗菌力と体内動態を総合すると、重症あるいは難治感染症の場合でも1回1g、1日2回使用することにより十分な効果を挙げ得ると思われた。こうした観点から、私共は肺化膿症3例、肝臓病2例、腎盂腎炎に合併した菌血症2例の重症例を含む上・下気道、胸膜、肺、肝、尿路感染症22例のうち1g1日1回の1例を除く21例に対して、1g1日2回療法を実施して著効1例、有効20例の好成績を収めた。起炎菌として分離した*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*の3菌種、12株に対するTHR-221のMICは全て0.2 $\mu$ g/ml以下で、全て除菌された。従って、本剤の標準的な用法は1gの1日2回静注、または点滴が適当と考えられた。

一方、本剤には臨床的な副作用として薬熱が1例であったが、使用中に肝機能障害を主とする臨床検査値異常を10例、45%に認めた。しかし、本剤使用前に肝機能に全く異常のなかった症例(症例18, 19を除く8例)では、肝機能障害は正常値の2倍以内で、自覚症状はなく、本剤の使用に支障はなかった。私共の症例が重症あるいは難治例が多いため、20日間以上本剤を使用したものが12例存在したが、臨床検査値異常が長期使用例に偏在したわけではなく、症例8のように軽度の障害を承知しながら治療を続行したのものも含んでいる。

症例18, 19は使用前に何らかの肝機能障害が存在して

Table 4 Results of LMIT in patients suspected of drug-induced fever and laboratory abnormalities

Case No.	Antibiotics		
	THR-221	CZX	CTM
10	+	+	+
3	+	+	
5	+	+	±
8	+	±	+
16	-	-	-
18	+	+	±
19	+	+	+

いて増強したので、本剤の関与を探る必要もあり、実施可能な7例についてLMITを行ったが、6例に本剤が陽性で、Table 4に示したようにCZX, CTMにも交叉して陽性を呈する例が多く、3剤に共通の構造として aminothiazole 基, thiazole 基の関与が考えられ、本剤は7位と3位に両方を有する点が注目されたが、この点については現在検討中である。いずれにせよ当面は、本剤使用中には臨床検査成績について慎重な経過観察が必要と考えられる。

### 文 献

- 1) 宇野勝次, 山作房之輔: 抗菌剤アレルギーにおけるLMITの臨床的応用。Chemotherapy 34: 522~529, 1986
- 2) 五島遊智子, 永山在明: 抗菌力。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
- 3) 齊藤 篤: 吸収・分布・代謝・排泄。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

## CLINICAL STUDY OF CEFODIZIME (THR-221)

FUSANOSUKE YAMASAKU and YASUTOSHI SUZUKI

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital, Niigata

KATSUJI UNO

Pharmacy, Suibarago Hospital, Niigata

Cefodizime (THR-221), a newly developed cephem, was given to a total of 22 patients: 1 with acute pharyngitis, 1 with pleurisy, 8 with pneumonia, 3 with secondary infection of the respiratory tract, 3 with suppurative disease of the lung, 2 with liver abscess and 4 with pyelonephritis (2 complicated by bacteremia). The dose regimen consisted of an i.v. injection of 2 g b.i.d to 20 patients, i.v. drip infusion to 1 patient and 1 g i.m./day to 1 patient. The clinical effects were excellent in 1 and good in 21 patients.

In 10 patients, the causative organism was isolated: 2 strains of *H. influenzae*, 6 of *E. coli* and 4 of *K. pneumoniae*. The MICs ranged from 0.02~0.2  $\mu$ g/ml for these strains, all of which were eliminated. As an adverse reaction, fever occurred in 1 patient. Abnormal laboratory findings were noted in 10 patients. Severely decreased granulocyte occurred in one case immediately after the drug administration. Liver dysfunction appeared in other 9 cases. But only one case showed 2-fold value of normal one in these dysfunction. 7 of these patients were tested for leucocyte migration inhibition, and 6 proved positive.