

## Cefodizime(THR-221)に関する基礎的・臨床的検討

加藤政仁・林 嘉光・松浦 徹・伊藤 剛

多代友紀・武内俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科学教室

花木英和・宇佐美郁治・黒木秀明

名古屋市立東市民病院内科

加藤錠一・山田保夫

愛知県立尾張病院内科

抗菌力: Cefodizime(THR-221)について臨床分離菌に対するMICを測定し, CZX, CPZ, CTMのそれと比較した。S. aureus 27株では, THR-221は3.13~50  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは3.13と6.25  $\mu\text{g/ml}$  にあり, CZX, CPZ, CTMに比し劣った。E. coli 27株では, THR-221は0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下~0.39  $\mu\text{g/ml}$  に分布しピークは0.1  $\mu\text{g/ml}$  に, K. pneumoniae 27株では, THR-221は0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下~0.2  $\mu\text{g/ml}$  に分布しピークは0.1  $\mu\text{g/ml}$  にあった。ともにCZXより劣り, CTMと同程度, CPZより優れた抗菌力であった。P. mirabilis 25株では, THR-221は0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下~0.78  $\mu\text{g/ml}$  に分布しピークは0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下にあり, CTM, CPZより優れCZXと同程度の抗菌力であった。P. vulgaris 27株では, THR-221は0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布しピークは0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下にあり, CZXより若干劣るがCPZ, CTMより優れた抗菌力であった。M. morgani 26株では, THR-221は0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布しピークは0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下にあり, CZX, CTM, CPZより優れた抗菌力であった。Serratia 27株では, THR-221は0.1~100  $\mu\text{g/ml}$  以上に幅広く分布しCZXより劣り, CPZと同等, CTMより優れた抗菌力であった。P. aeruginosa 27株では, THR-221は3.13~100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布しピークは12.5  $\mu\text{g/ml}$  と100  $\mu\text{g/ml}$  以上にあり, CPZより劣る抗菌力であった。

臨床的検討: 肺炎9例, 肺気腫+急性気道感染1例, 肺化膿症1例, 慢性気道感染症急性増悪6例, 急性気管支炎+気管支喘息1例の計18例にTHR-221を使用し, のちに感染症状がはっきりしなかった急性気管支炎+気管支喘息を除く17例を効果の判定対象とした。男性14例, 女性4例で, 36~84歳, 1日投与量2~4g(分2), 投与日数3~21日(平均13.1日)であった。臨床効果は, 有効以上は64.7%, やや有効以上は88.2%であった。細菌学的効果はS. pneumoniae 1株, S. aureus 1株, S. epidermidis 1株, H. influenzae 2株, P. mirabilis 1株, P. aeruginosa 1株が除菌され, 投与後にE. faecalis 1株, E. cloacae 1株, P. aeruginosa 2株, A. anitratus 1株が分離された。臨床検査値異常として好酸球増加2例, GPT上昇1例がみられたがいずれも軽度であった。

Cefodizime(THR-221)はベキスト社とルセル社で合成, 開発された新しい注射用セフェム系抗生剤である。本剤はセファロスポリン骨格の7位にCTXと同様のsyn-methoxyimino-aminothiazolyl基を有し, その優れた特性を保持している。同時に3位にmercapto-thiazolyl基を配したため, 代謝を受けずに長い半減期を有している。細菌学的検討結果では, 腸内細菌群の他S. pyogenes, S. pneumoniae, H. influenzae, N. gonorrhoeaeに対して強い抗菌力を示すなど, 広域の抗菌スペクトルを有している。また優れた臓器・組織移行性を示し, さらに生体防御能の増強作用が示唆されている<sup>1)</sup>。

このような特徴を有する本剤を臨床的に使用する機会を得たので, 私どもが測定した試験管内抗菌力ならびに臨床的検討結果について報告する。

## I. 研究方法

## 1. 試験管内抗菌力

昭和58年1月から昭和59年9月までに当科で分離されたS. aureus 27株, E. coli 27株, K. pneumoniae 27株, P. mirabilis 25株, P. vulgaris 27株, M. morgani 26株, Serratia 27株, P. aeruginosa 27株について日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>によりTHR-221のMICを測定し, Ceftizoxime

(CZX), Cefoperazone (CPZ), Cefotiam (CTM) の成績と比較した。THR-221 は大鵬薬品工業株式会社, CZX は藤沢薬品工業株式会社, CPZ は富山化学工業株式会社, CTM は武田薬品工業株式会社よりそれぞれ分与された原末標品を用いた。接種菌量は  $10^8$  cells/ml である。

## 2. 臨床的検討

各種呼吸器感染症18例に THR-221 を投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用について検討した。

### 1) 対象症例

投与対象は昭和61年5月から昭和61年10月までに名古屋市立大学医学部第一内科および関連病院である名古屋市立東市民病院内科、愛知県立尾張病院内科に入院し、試験参加の同意を得た18例である。男性14例、女性4例で年齢は36～84歳(平均64.4歳)である。疾患の内訳は肺炎9例、肺気腫+急性気管支炎1例、肺化膿症1例、慢性気道感染症急性増悪6例、急性気管支炎+気管支喘息1例であり、感染症状に乏しかった急性気管支炎+気管支喘息を除いた17例を効果判定対象とし、副作用および臨床検査値異常の検討は全例を対象とした。

### 2) 投与量および投与方法

1日投与量は2gが14例、4gが3例、1gより2gへ変更した1例であり、変更例を除き朝、夕の2回に分けて投与した。すなわち、1回1gまたは2gを各種電解質液100～500mlに溶解し30～120分間で点滴静注した。投与日数は3～21日(平均13.1日)、総投与量は4～56g(平均29.9g)であった。

### 3) 効果判定基準

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。

臨床効果は体温、咳嗽、喀痰の量および性状、胸部レ線像、白血球数、CRP、赤沈値などの改善を指標として、次のような基準により各主治医が判定した。

著効(Excellent): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の著しい改善がみられたもの。

有効(Good): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の明らかな改善がみられたもの。

やや有効(Fair): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の軽度の改善がみられたもの。

無効(Poor): 本剤投与後7日以内に自他覚的所見の改善がみられなかったもの。

判定不能(Unknown): 臨床効果を判定できないもの。

細菌学的効果は分離菌の動向により消失(Eradicated)、減少(Decreased)、菌交代(Replaced)、不変(Unchanged)、不明(Unknown)に判定した。

## II. 研究成績

### 1. 試験管内抗菌力

#### 1) *S. aureus*

Fig. 1 に示すように、THR-221 の MIC は 3.13～50  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 3.13 と 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にあった。CZX の MIC は 1.56～100  $\mu\text{g/ml}$  以上にありそのピークは 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあった。CPZ の MIC は 0.78～25  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあった。CTM の MIC は 0.39～12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にあった。THR-221 は CTM より 3 段階、CPZ より 2 段階、CZX より 1 段階程度劣る成績であった。

#### 2) *E. coli*

Fig. 2 に示すように、THR-221 の MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下～0.39  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.1  $\mu\text{g/ml}$  にあった。CZX の MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下～0.1  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下にあった。CPZ の MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下～25  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.1  $\mu\text{g/ml}$  と 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にあった。CTM の MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下～0.39  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下にあった。THR-221 は CTM と同等、CPZ より 2～3 段階程度優れた成績であった。

#### 3) *K. pneumoniae*

Fig. 3 に示すように、THR-221 の MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下～0.2  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.1  $\mu\text{g/ml}$  にあった。CZX の MIC は 全株 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下にあった。CPZ の MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下～0.39  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.1  $\mu\text{g/ml}$  にあった。CTM の MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下～0.2  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.1  $\mu\text{g/ml}$  にあった。THR-221 は CZX より劣り、CTM と同等、CPZ より 1 段階程度優れた成績であった。

#### 4) *P. mirabilis*

Fig. 4 に示すように、THR-221 の MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下～0.78  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下にあった。CZX の MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下～1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下にあった。CPZ の MIC は 0.39  $\mu\text{g/ml}$ ～6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にあった。CTM の MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下～12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.2  $\mu\text{g/ml}$  にあった。THR-221 は CZX と同等、CTM、CPZ より数段階程度優れた成績であった。

#### 5) *P. vulgaris*

Fig. 5 に示すように、THR-221 の MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下～12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下にあった。CZX の MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下～0.39  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下にあった。CPZ の MIC は 0.39～25  $\mu\text{g/ml}$  に分布しそのピークは 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にあった。CTM の MIC は 0.1～100  $\mu\text{g/ml}$  に幅広く分布した。THR-221 は CZX より若干劣り、

CPZ, CTM より数段階程度優れた成績であった。

#### 6) *M. organii*

Fig. 6 に示すように、THR-221 の MIC は 0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下～1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に分布しそのピークは 0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下にあった。CZX の MIC は 0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下～3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に分布しそのピークは 0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下にあった。CPZ の MIC は 0.78～50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に分布しそのピークは 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下にあった。CTM の MIC は 0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下～12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に分布しそのピークは 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下にあった。THR-221 は CZX より 1 段階、CTM、CPZ より 4 段階程度優れた成績であった。

#### 7) *Serratia*

Fig. 7 に示すように、THR-221 の MIC は 0.1～100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上に幅広く分布した。CZX の MIC は 0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下～50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に幅広く分布した。CPZ の MIC は 0.39～100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上に幅広く分布した。CTM の MIC は 0.2～100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上に幅広く分布した。THR-221 は CZX より 2～3 段階程度劣り、CPZ と同等であり、CTM より同等～4 段階程度優れた成績であった。

#### 8) *P. aeruginosa*

Fig. 8 に示すように、THR-221 の MIC は 3.13～100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上に分布しそのピークは 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上にあった。CZX の MIC は全株 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上に分布した。CPZ の MIC は 0.78～100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上に分布しそのピークは 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下にあった。THR-221 は CPZ よりも 2 段階程度劣る成績であった。

## 2. 臨床的検討

### 1) 臨床効果 (Table 1, 2)

肺炎 9 例は著効 1 例、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり、有効率は 66.7% であった。肺気腫+急性気管支炎の 1 例はやや有効であった。肺化膿症の 1 例は有効であった。慢性気道感染症急性増悪 6 例は著効 1 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例であり有効率は 66.7% であった。全体の有効率は 64.7% であった。

### 2) 細菌学的効果

Case 1 で分離された *S. pneumoniae* は *E. faecalis* に菌交代した。Case 3 で分離された *S. epidermidis* は除菌された。Case 5 は *H. influenzae* から *P. aeruginosa* に、Case 8 は *P. aeruginosa* から *E. cloacae* に、Case 10 は *S. aureus* から *A. anitratus* にそれぞれ菌交代した。Case 12 で分離された *P. aeruginosa* は持続した。Case 13 の *P. mirabilis*、Case 16 の *H. influenzae* はそれぞれ除菌された。

### 3) 副作用

THR-221 が原因と考えられる自覚的な副作用はみられなかった。臨床検査値異常として末梢血好酸球増加が 2 例、GPT 上昇が 1 例みられたがいずれも軽度であった。

## 4) 代表症例の概略

Case 1: 67 歳、女性、肺炎

気管支喘息にて近医で治療中、約 2 週間前から発熱、咳嗽、喀痰あり来院、胸部 X-P にて右上肺野に浸潤影を認め入院となる。本剤 1 回 1g、1 日 2 回、14 日間投与により自覚症状改善し、CRP 4+→± となり、胸部 X-P 所見、聴診所見の改善もみられ有効と判定した。喀痰から *S. pneumoniae* が分離され本剤投与により *E. faecalis* に菌交代した。

Case 2: 61 歳、男性、肺炎

筋萎縮性側索硬化症にて外来治療中、2～3 日前から発熱、咳嗽、喀痰あり来院、胸部 X-P にて左下肺野に浸潤影を認め入院となる。本剤 1 回 1g、1 日 2 回、15 日間投与により短期間に自覚症状改善し、白血球数 12700→5700、CRP 4+→- となり、胸部 X-P 所見、聴診所見の改善もみられ著効と判定した。本剤投与時に GPT が 24 から 47 に増加したが過去にも時々上昇のみられたこともあり、本剤との因果関係は「関係あるかもしれない」とした。

Case 3: 75 歳、男性、肺炎

腓頭部癌にて減黄術を施行し経過良好であったが、約 1 週間前から発熱、咳嗽、喀痰あり来院、胸部 X-P にて右中肺野に浸潤影を認め入院となる。本剤 1 回 1g、1 日 2 回、15 日間投与により自覚症状改善し、白血球数 9000→7000、CRP 6+→+ となり、胸部 X-P 所見、聴診所見の改善もみられ有効と判定した。喀痰から *S. epidermidis* が分離されたが本剤投与により除菌された。本剤投与中に GOT、Al-P の上昇がみられたが基礎疾患の腓頭部癌によるものと考えた。

Case 5: 42 歳、女性、肺炎

気管支拡張症および顆粒球増多症にて外来治療中、3 日前から発熱、咳嗽、喀痰に伴い呼吸困難となり来院、胸部 X-P にて両下肺野に浸潤影を認め入院となる。本剤 1 回 1g、1 日 2 回、14 日間投与により解熱し、CRP 3+→+ となり、胸部 X-P 所見の改善もみられ有効と判定した。喀痰から *H. influenzae* が分離され本剤投与により *P. aeruginosa* に菌交代した。

Case 10: 84 歳、男性、急性気管支炎

肺気腫およびそれに伴う肺性心にて入院中発熱、喀痰、呼吸困難増強し本剤を投与した。1 回 2g、1 日 2 回、15 日間投与により CRP 2+→- となったが、喀痰量や呼吸困難などの自覚症状の改善が遅れやや有効と判定した。喀痰からは本剤投与前 *S. aureus* が分離され投与中止後 *A. anitratus* に菌交代した。

Case 11: 49 歳、男性、肺化膿症

約 3 週間前から発熱、咳嗽、喀痰あり近医で肺炎と診



Fig. 3 Susceptibility distribution of clinical isolates of *K. pneumoniae*

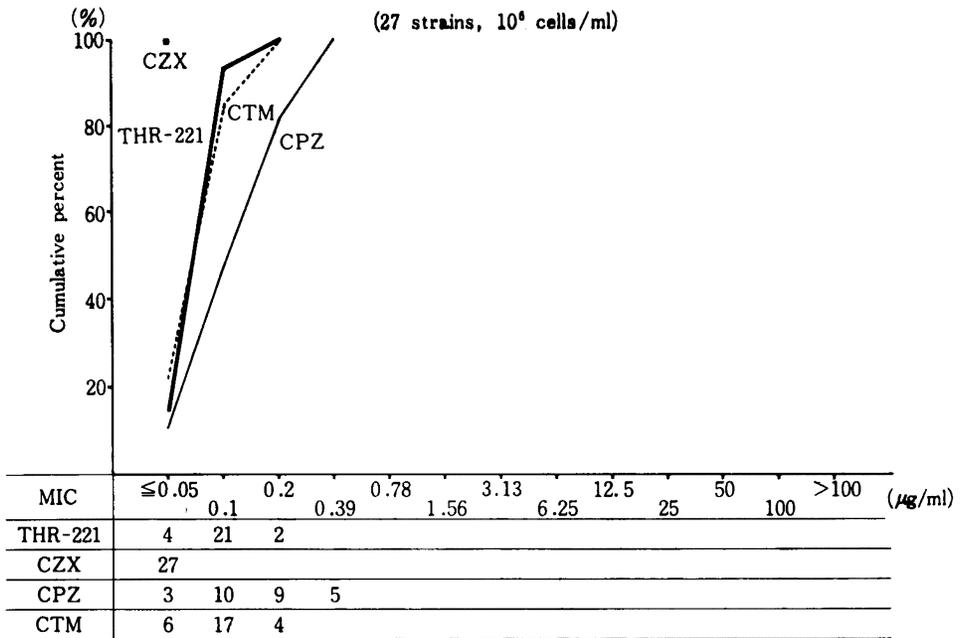


Fig. 4 Susceptibility distribution of clinical isolates of *P. mirabilis*

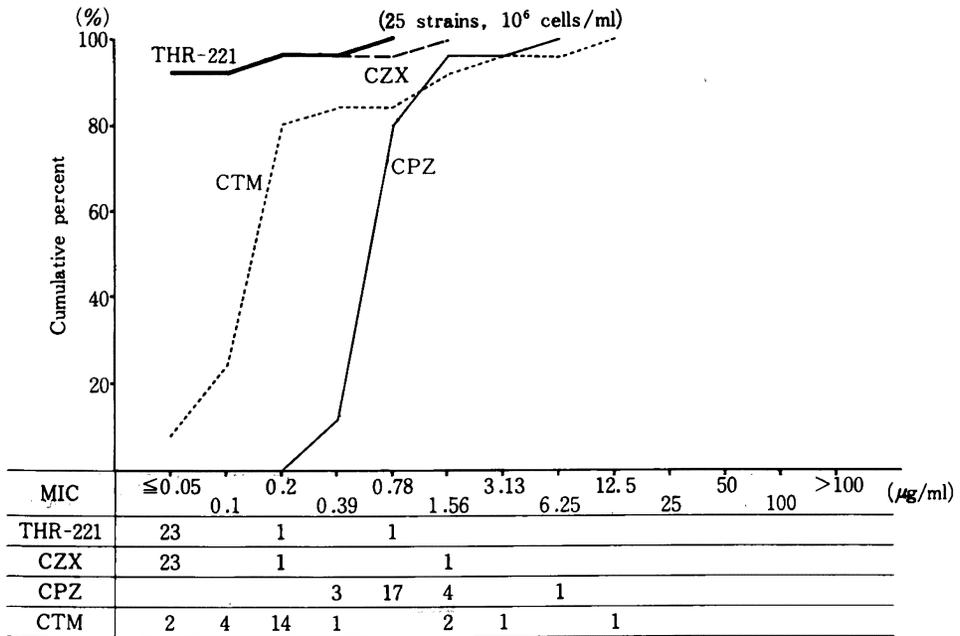


Fig. 5 Susceptibility distribution of clinical isolates of *P. vulgaris*

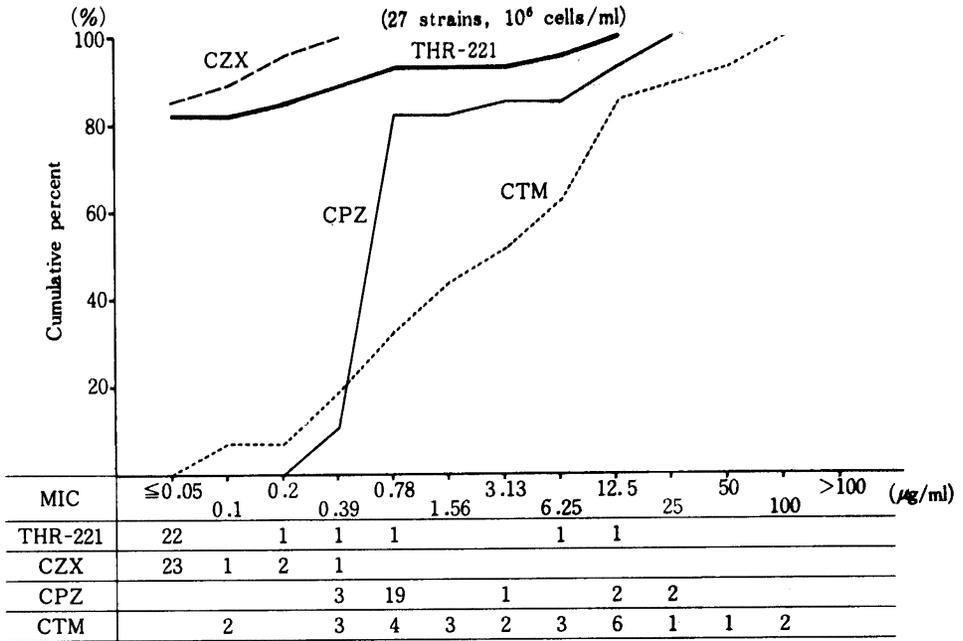


Fig. 6 Susceptibility distribution of clinical isolates of *M. morgani*

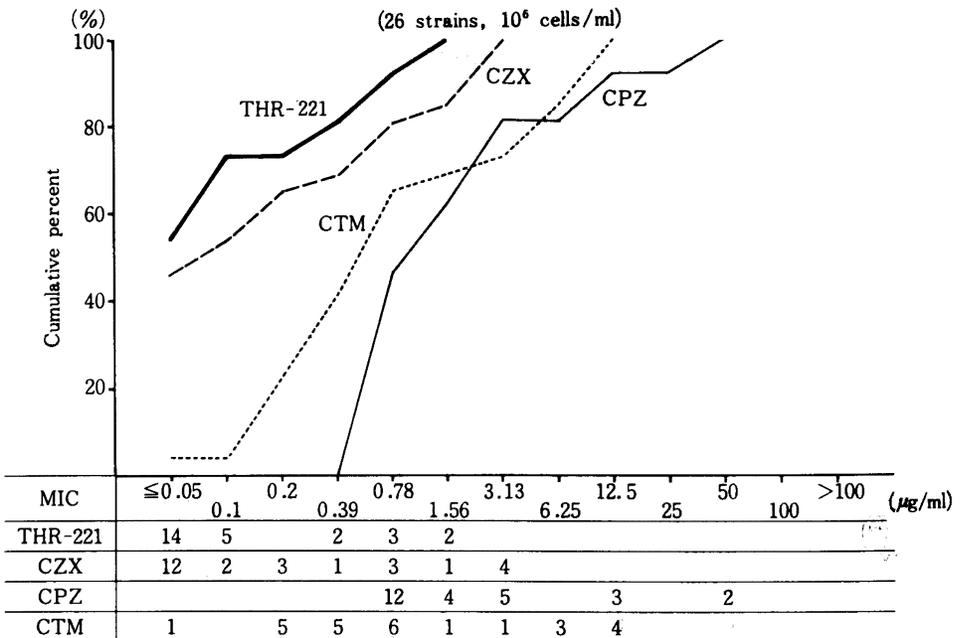


Fig. 7 Susceptibility distribution of clinical isolates of *Serratia* sp.

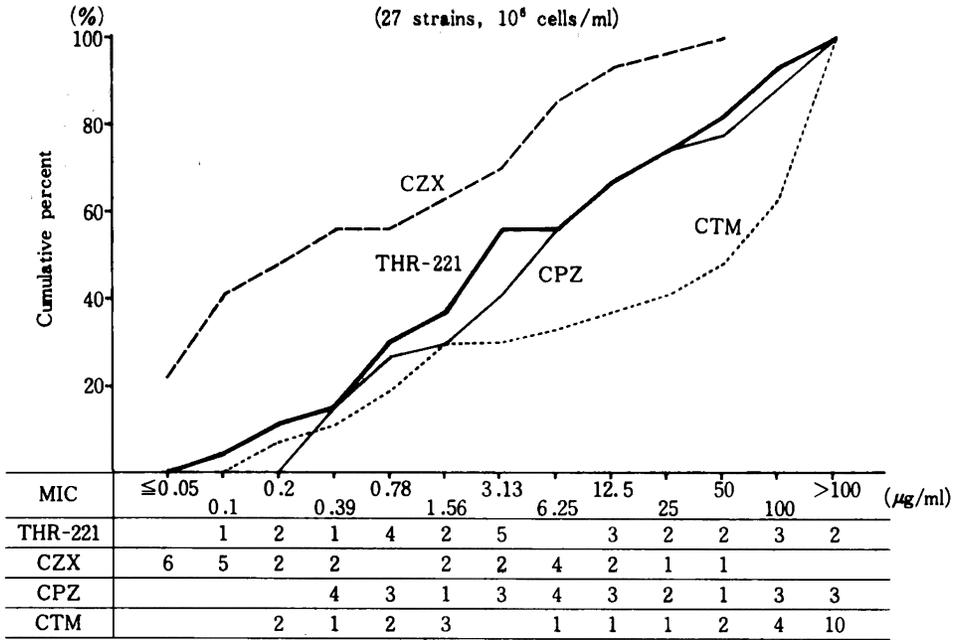


Fig. 8 Susceptibility distribution of clinical isolates of *P. aeruginosa*

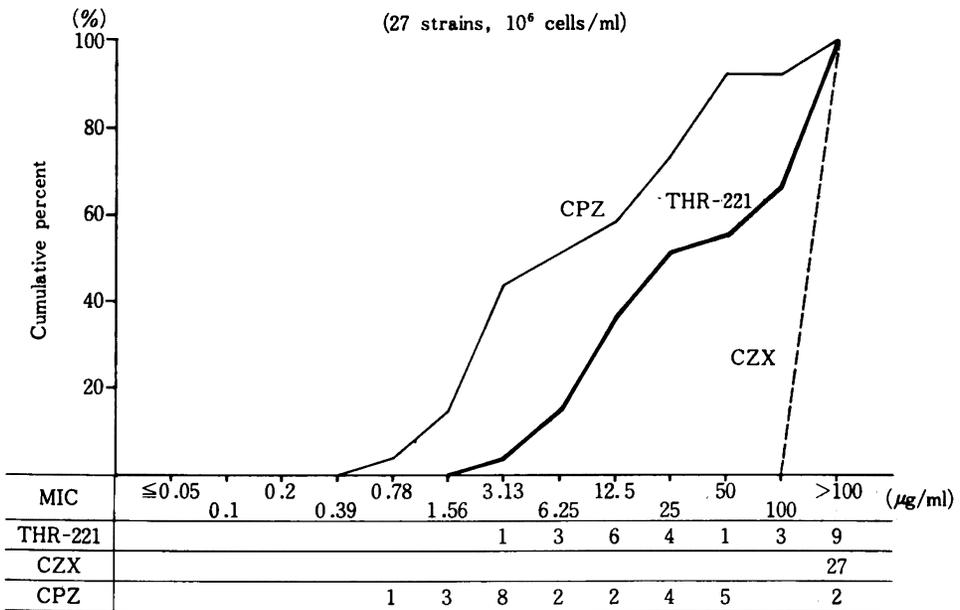


Table 1 Results of clinical trials with THR-221

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Complication or Underlying disease	Isolated organism	Dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects
1	67	F	Pneumonia	Bronchial asthma	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>E. faecalis</i>	1×2	14	28	Good	Replaced	(-)
2	61	M	Pneumonia	Amyotrophit-lateral sclerosis	N.F.	1×2	15	30	Excellent	Unknown	GPT ↑
3	75	M	Pneumonia	Pancreas cancer	<i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	1×2	15	30	Good	Eradicated	(-)
4	71	M	Pneumonia	Multiple bulla Respiratory insufficiency	N.F.	1×2	14	27	Good	Unknown	(-)
5	42	F	Pneumonia	Bronchiectasis Granulocytosis	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	1×2	14	28	Good	Replaced	(-)
6	74	M	Pneumonia	Diffuse panbronchiolitis Angina pectoris	N.F.	1×2	14	26	Fair	Unknown	(-)
7	73	M	Pneumonia	Lung fibrosis	N.F.	1×1 1×2	14	25	Fair	Unknown	(-)
8	60	M	Pneumonia	Liver dysfunction	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>E. cloacae</i>	1×2	3	4	Poor	Replaced	(-)
9	81	M	Pneumonia	Lung cancer post operation Encephalomalacia	N.F.	1×2	21	42	Good	Unknown	(-)
10	84	M	Acute bronchitis	Pulmonary emphysema Cor pulmonale Angina pectoris	<i>S. aureus</i> ↓ <i>A. anitratus</i>	2×2	15	56	Fair	Replaced	(-)
11	49	M	Pulmonary suppuration	(-)	N.F.	2×2	14	56	Good	Unknown	(-)
12	73	M	Acute exacerbation	Pulmonary emphysema	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	1×2	6	11	Poor	Unchanged	(-)
13	70	M	Acute exacerbation	Pulmonary emphysema Bulla	<i>P. mirabilis</i> ↓ N.F.	1×2	15	28	Excellent	Eradicated	(-)
14	74	M	Acute exacerbation	Diffuse panbronchiolitis Angina pectoris	N.F.	1×2	15	28	Fair	Unknown	(-)
15	36	F	Acute exacerbation	Chronic bronchitis Old pulmonary tuberculosis Chronic nephritis	N.F.	1×2	14	28	Good	Unknown	(-)
16	63	M	Acute exacerbation	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> ↓ N.F.	2×2	14	56	Good	Eradicated	Eosino ↑
17	46	M	Acute exacerbation	Bronchiectasis Cardiac insufficiency	N.F.	1×2	14	26	Good	Unknown	(-)
18	60	F	Acute bronchitis	Bronchial asthma	(-)	1×2	5	9	Unknown	Unknown	Eosino ↑

N.F. : Normal flora

断され、Minocycline の投与を受けていたが咳嗽、喀痰増強し、血痰を伴うようになったため紹介入院となる。胸部 X-P にて右上肺野に空洞を伴う浸潤影がみられ肺化膿症と診断した。本剤 1 回 2g, 1 日 2 回, 14 日間投与により自覚症状改善し、白血球数 1000→8500, 赤沈値 55→14 となり有効と判定した。

Case 13: 70 歳, 男性, 慢性気道感染症急性増悪

肺気腫, 肺嚢胞症に伴う慢性気道感染症にて治療中, 2~3 日前より発熱, 膿性痰がみられ呼吸困難増強し本剤を投与した。1 回 1g, 1 日 2 回, 15 日間投与により解熱, 呼吸困難軽減し, 白血球数 28100→5700, CRP 2+→+ となり著効と判定した。喀痰からは *P. mirabilis* が

分離され本剤投与により除菌された。

Case 16: 63 歳, 男性, 慢性気道感染症急性増悪

気管支拡張症による慢性気道感染症にて外来治療中, 6~7 日前より発熱, 膿性痰がみられ, Cefaclor を投与していたが呼吸困難増強したため入院となる。本剤 1 回 2g, 1 日 2 回, 14 日間投与により解熱, 喀痰量減少, 呼吸困難軽減し, CRP 2+→- となり有効と判定した。喀痰からは *H. influenzae* が分離され本剤投与により除菌された。なお本剤投与中に好酸球が増加したが, 終了 6 日後には正常となった (0→11→4%)。

Case 17: 46 歳, 男性, 慢性気道感染症急性増悪

気管支拡張症による慢性気道感染症にて他院で治療中,

Table 2 Laboratory findings before and after administration of THR-221

Case No.		CRP	ESR (mm/1h)	RBC ( $\times 10^4$ )	WBC	Platelets ( $\times 10^4$ )	Eosino (%)	GOT	GPT	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	4 +	162	371	8700	65.1	3	21	13	89	10	0.9
	A	±	57	336	4900	42.5	4	17	15	78	7	0.9
2	B	4 +	41	443	12700	23.0	2	22	24	98	11	0.4
	A	-	26	401	5700	22.5	2	33	47	82	13	0.5
3	B	6 +	122	364	9000	13.8	0	21	2	313	21	0.8
	A	+	58	319	7000	11.2	2	61	34	636	11	0.6
4	B	6 +	97	391	15400	19.6	0	21	28	95	24	1.0
	A	-	28	461	8500	36.3	1	14	4	81	18	1.2
5	B	3 +	41	429	22100	17.5	0	9	8	6.1	7.6	0.78
	A	+	13	435	22600	22.1	0	9	5	6.1	7.6	0.68
6	B	5 +	45	400	6900	11.4	0	23	15	102	32	1.8
	A	3 +	78	376	4100	28.2	5	12	8	130	14.3	0.9
7	B	6 +	≥ 180	340	11000	27.9	0	17	10	147	46.7	2.6
	A	2 +	≥ 180	326	4300	22.9	0	17	11	104	25.4	1.9
8	B	4 +	100	526	7500	27.4	1	106	108	319	23.1	0.9
	A	5 +	79	497	5100	40.2	5	120	193	296	18.3	0.8
9	B	2 +	-	369	7700	11.0	0	29	31	7.8	20.2	0.88
	A	-	-	423	6000	17.3	0	16	19	7.1	16.1	0.92
10	B	2 +	52	444	6600	30.3	5	14	6	6.0	13.7	0.78
	A	-	35	352	5700	39.2	0	16	10	6.9	11.9	0.75
11	B	+	55	454	10000	20.8	13	25	21	4.6	17.3	1.6
	A	+	14	466	8500	22.9	7	24	27	4.8	19.0	1.7
12	B	3 +	54	481	10400	27.7	2	14	18	111	16.3	0.9
	A	6 +	105	447	8500	27.1	2	12	13	109	9.4	0.9
13	B	2 +	42	452	28100	18.9	0	9	3	5.3	23.8	1.0
	A	+	7	434	5700	25.9	0	14	8	5.5	17.4	0.8
14	B	+	-	389	6600	13.5	5	13	9	106	15.2	1.1
	A	-	-	406	4800	10.7	0	17	13	128	20.1	0.9
15	B	2 +	72	437	10400	37.5	9	10	12	8.5	14.3	0.6
	A	+	21	438	5800	37.9	0	15	14	7.1	12.7	0.6
16	B	2 +	110	421	7900	29.3	0	12	3	6.1	19.5	0.8
	A	-	18	434	3800	45.4	11	24	13	5.8	19.0	0.8
17	B	+	17	433	7300	20.5	0	17	22	87	19	1.0
	A	-	27	503	5400	15.1	3	25	28	80	18	0.8
18	B	±	-	543	3700	32.4	4	22	20	158	10.0	0.7
	A	±	27	460	3700	25.4	22	-	-	-	-	-

B: Before treatment A: After treatment

6~7日前より発熱，膿性痰がみられ，呼吸困難が増強したため当科来院し入院となる。本剤1回1g，1日2回，14日間投与により解熱，喀痰の性状の改善，呼吸困難軽減し，CRP → - となり有効と判定した。

### Ⅲ. 考 案

THR-221(Cefodizime)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セフェム系抗生剤である。私どもが測定した臨床分離菌に対する本剤のMICを既存のセファロsporin剤であるCZX，CPZ，CTMのそれと比較すると，*S. aureus* 27株では，THR-221は3.13~50 µg/mlに分布しそのピークは3.13と6.25 µg/mlにあり，CZX，CPZ，CTMに比し劣った。*E. coli* 27株では，THR-221は0.05 µg/ml以下~0.39 µg/mlに分布しピークは0.1 µg/mlに，*K. pneumoniae* 27株では，THR-221は0.05 µg/ml以下~0.2 µg/mlに分布しピークは0.1 µg/mlにあった。ともにCZXより劣り，CTMと同程度，CPZより優れた抗菌力であった。*P. mirabilis* 25株では，THR-221は0.05 µg/ml以下~0.78 µg/mlに分布しピークは0.05 µg/ml以下にあり，CTM，CPZより優れた抗菌力であった。*P. vulgaris* 27株では，THR-221は0.05 µg/ml以下~12.5 µg/mlに分布しピークは0.05 µg/ml以下にあり，CZXより若干劣るが，CPZ，CTMより優れた抗菌力であった。*M. morgani* 26株では，THR-221は0.05 µg/ml以下~1.56 µg/mlに分布しピークは0.05 µg/ml以下にあり，CTX，CTM，CPZより優れた抗菌力であった。*Serratia* 27株では，THR-221は0.1~100 µg/ml以上に幅広く分布しCZXより劣り，CPZと同等，CTMより優れた抗菌力であった。*P. aeruginosa* 27株では，THR-221は3.13~100 µg/ml以上に分布しピークは12.5 µg/mlと100 µg/ml以上にあり，CPZより劣る抗菌力であった。今回私どもは測定していないが，THR-221は*S. pyogenes*，*H. influenzae*，*N. gonorrhoeae*に対しても強い抗菌力を示すと報告され<sup>1)</sup>，いわゆる第三世代セフェム系抗生剤の範疇に入る抗菌力と考えられる。また優れた臓器・組織移行性を示し，さらにマウスの白血球やマクロファージによる殺菌の増強効

果が認められている<sup>2)</sup>。

このような特徴を有する本剤を臨床面での有用性を検討するため肺炎9例，肺気腫+急性気管支炎1例，肺化膿症1例，慢性気道感染症急性増悪6例，急性気管支炎+気管支喘息1例の計18例に本剤を使用した。そして感染症状に乏しい急性気管支炎+気管支喘息を除く17例を効果判定対象とした。その臨床効果は，有効以上は64.7%，やや有効以上は88.2%であった。細菌学的効果は，*S. pneumoniae* 1株，*S. aureus* 1株，*S. epidermidis* 1株，*H. influenzae* 2株，*P. mirabilis* 1株，*P. aeruginosa* 1株が除菌され，投与後に*E. faecalis* 1株，*E. cloacae* 1株，*P. aeruginosa* 2株，*A. anitratus* 1株が分離された。抗菌スペクトルをよく反映した結果と考えられた。個々に検討すると，肺炎では66.7%の有効率であり，気管支喘息，筋萎縮性側索硬化症，肺癌，肺嚢胞症，気管支拡張症，肺癌術後などの基礎疾患を有する患者においても有効以上の効果が得られた。一方，やや有効例はびまん性汎細気管支炎，肺線維症の基礎疾患があり，無効例は*P. aeruginosa*が原因であった。慢性気道感染症の有効率は66.7%であり，比較的高い有効率であった。やや有効例は肺炎でのやや有効例と同一症例のびまん性汎細気管支炎例であり，無効例はやはり*P. aeruginosa*が原因菌であった。臨床検査値異常として好酸球増加2例，GPT上昇1例がみられたがいずれも軽度であった。

今回対象となった症例は呼吸器系や全身性の基礎疾患を有する症例が多いにもかかわらず64.7%の高い有効率が得られ，副作用も軽度であることより，本剤はcommunity acquired および hospital acquired 各種呼吸器感染症に有用性が高いと考えた。

### 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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法の再改訂について。Chemotherapy 29：76~79，1981

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

MASAHITO KATO, YOSHIMITSU HAYASHI, TORU MATSUURA, GO ITO, TOMONORI TASHIRO and TOSHIHIKO TAKEUCHI  
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University, Nagoya

HIDEKAZU HANAKI, IKUJI USAMI and HIDEAKI KUROKI  
Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital, Nagoya

JOICHI KATO and YASUO YAMADA  
Department of Internal Medicine, Aichi Prefectural Owari Hospital

We compared the activity of cefodizime(THR-221) with those of CZX, CPZ and CTM against clinical isolates.

Against 27 strains of *S. aureus*, THR-221 showed a distribution of 3.13~50  $\mu\text{g/ml}$  with peak MICs of 3.13 and 6.25  $\mu\text{g/ml}$ . This activity was inferior to those of CZX, CPZ and CTM. Against 27 strains of *E. coli*, THR-221 showed a distribution of <0.05~0.39  $\mu\text{g/ml}$  with a peak of 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , and against 27 strains of *K. pneumoniae* a distribution of <0.05~0.2  $\mu\text{g/ml}$  with a peak of 0.1  $\mu\text{g/ml}$ . These activities were, however, inferior to that of CZX, similar to that of CTM and superior to that of CPZ for these 2 species. Against 25 strains of *P. mirabilis*, it showed a distribution of <0.05~0.78  $\mu\text{g/ml}$  with a peak of <0.05  $\mu\text{g/ml}$ . Its activity was superior to that of CTM, CPZ and similar to that of CZX. Against 27 strains of *P. vulgaris*, it showed a distribution of <0.05~12.5  $\mu\text{g/ml}$  with a peak of <0.05  $\mu\text{g/ml}$ . Its activity was slightly inferior to that of CZX, but superior to that of CPZ and CTM. Against 26 strains of *M. morgani*, it showed a distribution of <0.05~1.56  $\mu\text{g/ml}$  with a peak of <0.05  $\mu\text{g/ml}$  an activity superior to that of CZX, CTM and CPZ. Against 27 strains of *Serratia*, it showed a wide distribution of 0.1~>100  $\mu\text{g/ml}$ , and inferior to that of CZX, equal to that of CPZ and superior to that of CTM. Against 27 strains of *P. aeruginosa*, it showed a distribution of 3.13~>100  $\mu\text{g/ml}$  with a peak of 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , and inferior to that of CPZ.

Clinical study : THR-221 was given to a total of 18 patients : 9 with pneumonia, 1 with pulmonary emphysema + acute RTI, 1 with lung abscess, 6 with acute exacerbation of chronic RTI and 1 with chronic bronchitis + bronchial asthma. Only 17 patients were eligible for evaluation because 1 had signs of an unclear infection.

Patients included 14 males and 4 females aged 36~84 years. Daily doses were 2~4 g b.i.d., and the duration of therapy 3~21 days(average : 13.1 days). Clinical efficacy was good or better in 64.7% and fair and better in 88.2%. Bacteriologically, 1 strain each of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. mirabilis* and 2 strains of *H. influenzae* were eliminated, and the following organisms were isolated after administration : 1 strain each of *E. faecalis*, *E. cloacae* and *A. anitratus* and 2 of *P. aeruginosa*. As adverse reactions, 2 cases of eosinophilia and 1 of elevated GOT occurred, but these were mild.