

THR-221(Cefodizime)に関する基礎的・臨床的検討

米津精文・榊原嘉彦・安永幸二郎

関西医科大学第一内科学教室

新しいセフェム系抗生物質である Cefodizime につき基礎的・臨床的検討を行った。

臨床分離株に対する本剤の MIC を測定し、CTX, CMX, CTT, LMOX のそれと比較検討した。S. aureus, E. coli に対しては LMOX, CTT とほぼ同等の MIC 分布を示した。K. pneumoniae, S. marcescens に対しては比較薬剤より劣り、P. aeruginosa に対しても CTT を除く 3 剤より劣っていた。P. mirabilis に対しては CTX と同じく 95% 以上が $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示した。

膠原病、悪性腫瘍を基礎疾患とする 6 例(肺炎 2 例、胆道感染症+敗血症 2 例、敗血症 1 例、肛門周囲膿瘍 1 例)に本剤を 1 回 1~2g を 1 日 2 回、4~14.5 日間点滴静注し、臨床的効果を検討した。敗血症 1 例を除く 5 例の効果判定対象中、肺炎 2 例、肛門周囲膿瘍 1 例の計 3 例に有効の成績を得た。胆道感染症+敗血症 2 例は無効であった。

本剤投与によると思われる副作用ならびに臨床検査値の異常はいずれにも認められなかった。

Cefodizime はヘキスト社とルセル社で合成開発された注射用セフェム系抗生物質で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを示し、 β -ラクタマーゼに対し安定であるとされている。また、MIC から予想される以上の治療効果を示し、免疫抑制下の感染においても優れた効果を示すことが特徴とされている。

その構造式を Fig. 1 に示した。

今回、われわれは Cefodizime につき基礎的・臨床的検討を行ったので報告する。

I. 抗菌力

1. 測定方法

教室保存の標準菌株および臨床分離の諸種菌株に対する Cefodizime の最小発育阻止濃度(MIC)を測定するとともに、Cefotaxime(CTX), Cefmenoxime(CMX), Cefotetan(CTT), Latamoxef(LMOX)のそれをも測定し比較検討した。MIC の測定方法は日本化学療法学会標準法¹⁾に従い寒天平板希釈法により測定した。

2. 成績

1) 標準菌株

標準菌株に対する Cefodizime ならびに比較対照薬剤の MIC を Table 1 に示した。本剤は、S. aureus および

グラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを示している。特に K. pneumoniae, P. mirabilis, P. vulgaris, P. rettgeri, M. morgani に対し強い抗菌力を示した。

2) 臨床分離株

S. aureus 56 株に対する本剤の MIC は 0.20~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、その内 38 株が 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、若干 CTT, LMOX より優れ、CTX, CMX よりは劣っていた(Fig. 2)。

E. coli 57 株に対する本剤の MIC は 0.025 以下~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは CTT, LMOX と同様 0.10 $\mu\text{g/ml}$ にあった。分布も CTT, LMOX と同等で、CTX, CMX よりは劣っていた(Fig. 3)。

K. pneumoniae 53 株に対する MIC のピーク値は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ にあり、比較薬剤に比して最も高かったが、MIC₈₀ では LMOX より優れていた(Fig. 4)。

P. mirabilis 46 株に対する本剤の MIC は 0.025 以下~20 $\mu\text{g/ml}$ に分布しているが、46 株中 44 株が $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ にあり、これは CTX と同じで他の 3 剤より優れていた(Fig. 5)。

S. marcescens 46 株に対する MIC は、すべての検討薬剤において幅広く分布していたが、本剤が最も劣っていた(Fig. 6)。

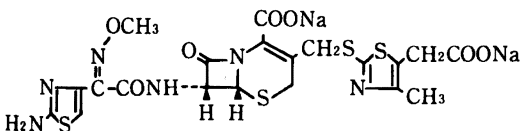
P. aeruginosa 48 株に対しては、本剤は 6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、CMX, CTX, LMOX より劣っていたが、CTT よりは優れていた(Fig. 7)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

昭和 61 年 7 月から 10 月の間に、当科入院中の肺炎 2 例、

Fig. 1 Structural formula of THR-221



敗血症に至った胆道感染症2例, 敗血症1例, 肛門周囲膿瘍1例の計6例に Cefodizime を投与し, その有効性と安全性につき検討を行った。

6例の性別は男2例, 女4例で, 年齢分布は46~76歳であり, いずれの症例も悪性腫瘍, 膠原病に伴い発症した感染症例である。

投与量ならびに投与方法は, 1回1~2gを100mlの生理食塩水に溶解し, 1時間かけて点滴静注し, 1日2回投与した。投与期間は4~14.5日間である。

臨床効果判定は臨床症状ならびに検査所見の改善度, 起炎菌の消長により, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階とした。

また同時に副作用の有無を観察するとともに, 本剤投与の前後に末梢血液像, 血清生化学的検査をも施行し, 本剤投与の影響を検討した。

2. 成績

投与対象6例の内, 基礎疾患が重篤化したため投与を中止した1例を除く5例において臨床効果判定を行った。

5例の内, 有効3例, 無効2例の成績を得た。無効2

例はいずれも敗血症に至った胆道感染症である。

症例の一覧表を Table 2 に示した。

以下, それぞれの症例につき略述する。

症例1は, 慢性関節リウマチに併発した肺炎例である。一過性の咽頭痛・咽頭発赤を認めた後, 38.7℃の発熱・喀痰をきたし, 左下肺野に浸潤影を認め本剤投与を行った。胸部X線所見では, 投与後3日目に一旦増悪し, 中止後4日目にもわずかに陰影が残存したが, 投与後5日目より平熱となり, 喀痰も消失し, 炎症反応の著明な改善も認め, 有効と判定した。(喀痰より分離した *S. aureus* に対する MIC は THR-221 : 3.13, CTX : 1.56, CTT : 6.25, CTM : 0.39, CBPZ : 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。)

症例2は, 低蛋白血症, 心不全を合併した多発性筋炎に併発した肺炎例である。入院2日前より微熱, 胸部ラ音, 右胸水と左下肺野の浸潤影, 入院前日より38℃の発熱, 胸部ラ音の増強, さらに入院当日には左下肺野の陰影の増強と両側胸水を認めるようになり, 本剤投与を開始するとともに, 基礎疾患である多発性筋炎に対し合成

Table 1 Antibacterial spectrum of THR-221

Strain	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)			Inoculum size : 10^6 cfu/ml	
	THR-221	CTX	CMX	CTT	LMOX
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	6.25	0.78	0.78	6.25	6.25
<i>S. aureus</i> MS 353	0.20	0.39	0.20	0.78	0.78
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.10	0.10	0.20	0.78	0.39
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.39	0.10	0.05	1.56	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	6.25	1.56	1.56	3.13	3.13
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.20	0.05	0.05	0.20	0.20
<i>E. coli</i> K12 C600	0.10	0.025	0.025	0.39	0.05
<i>E. coli</i> 603	0.39	0.10	0.10	0.10	0.20
<i>S. enteritidis</i> G 14	0.10	0.05	0.025	0.10	0.10
<i>K. pneumoniae</i> PCI 202	0.006	0.003	0.013	0.025	0.10
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.013	0.025	0.10	0.10	0.10
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.05	0.025	0.006	0.10	0.20
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.05	0.013	0.013	0.10	0.20
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	0.013	1.56	0.003	0.39	0.05
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.05	0.006	0.006	0.78	0.10
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.20	0.05	0.025	0.10	0.10
<i>E. cloacae</i> 963	0.39	0.10	0.05	>100	0.20
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	0.78	0.05	0.20	50	0.10
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	50	3.13	12.5	50	6.25
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	6.25	1.56	0.78	>100	3.13
<i>P. aeruginosa</i> PAO 1	12.5	6.25	12.5	>100	6.25

Fig. 2 MIC of THR-221 for *S. aureus* (56 strains, 10⁶ cfu/ml)

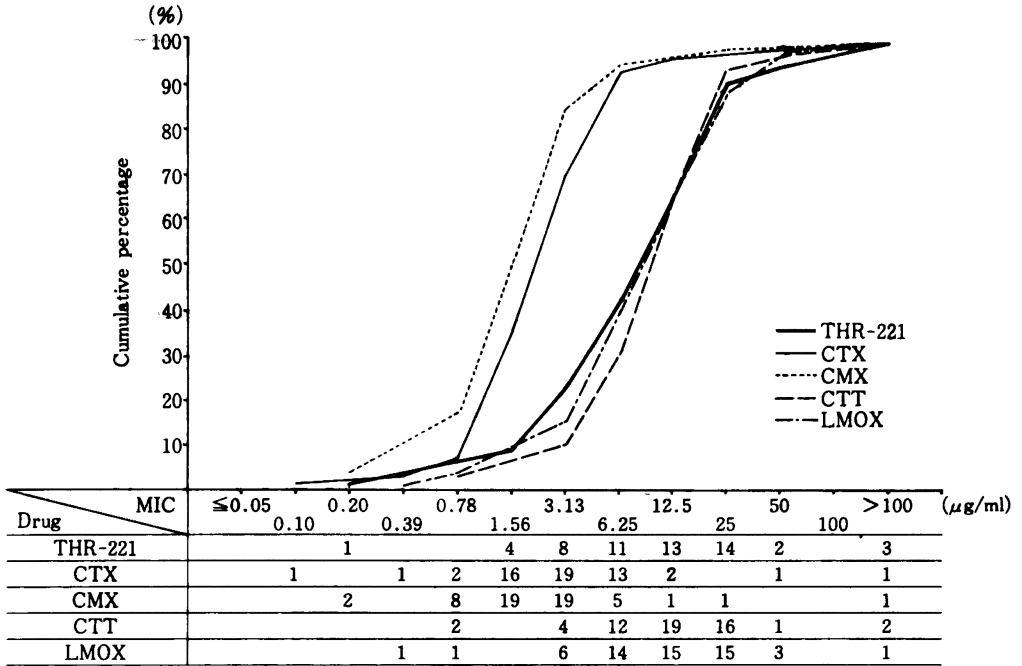


Fig. 3 MIC of THR-221 for *E. coli* (57 strains, 10⁶ cfu/ml)

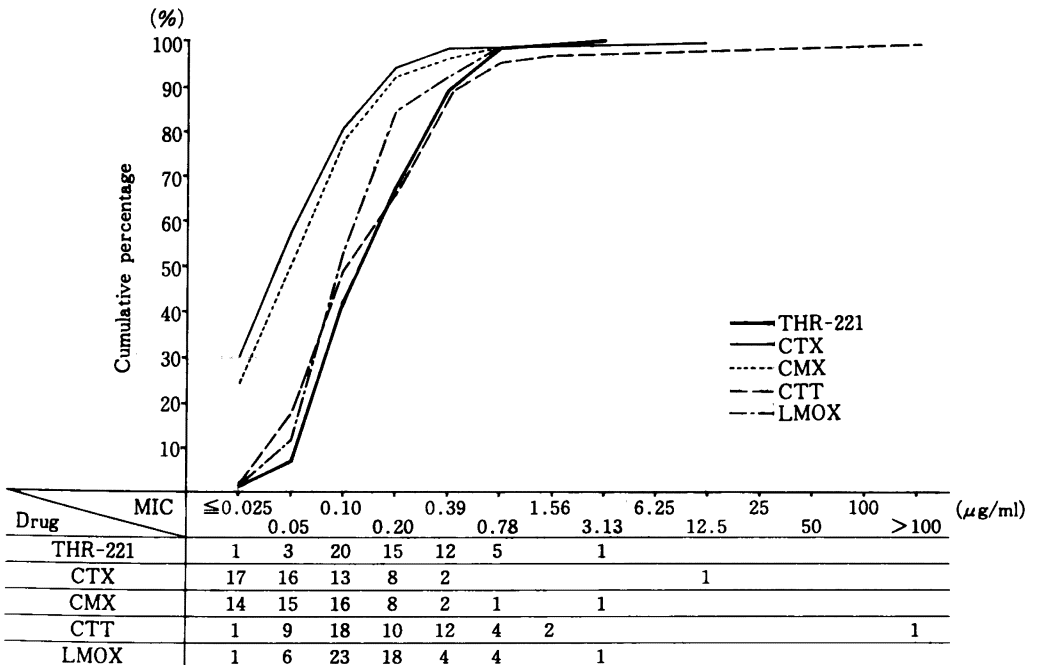


Fig. 6 MIC of THR-221 for *S. marcescens* (46 strains, 10⁶ cfu/ml)

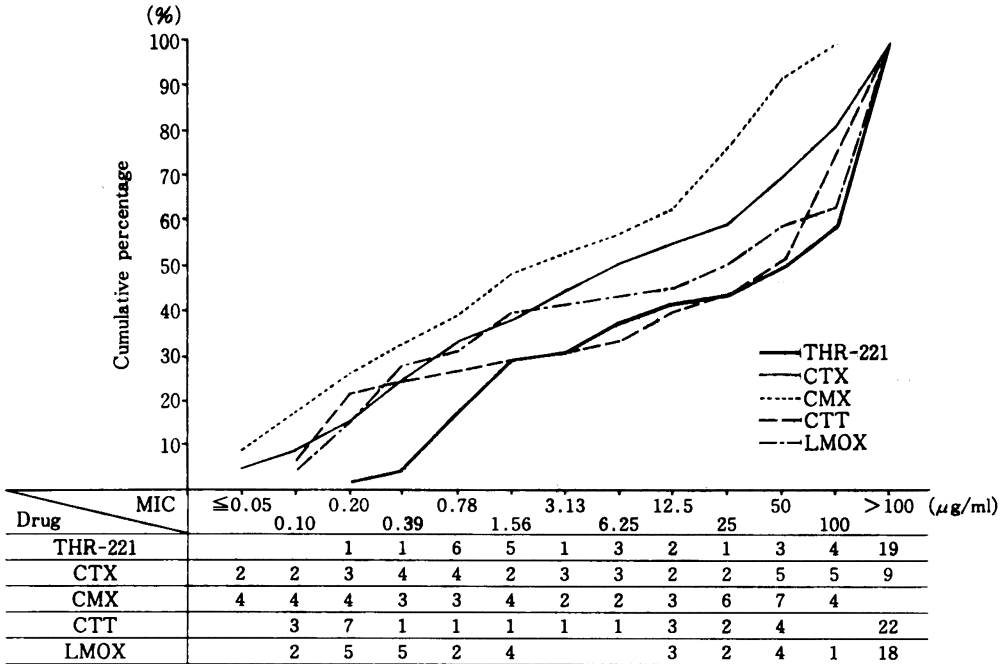
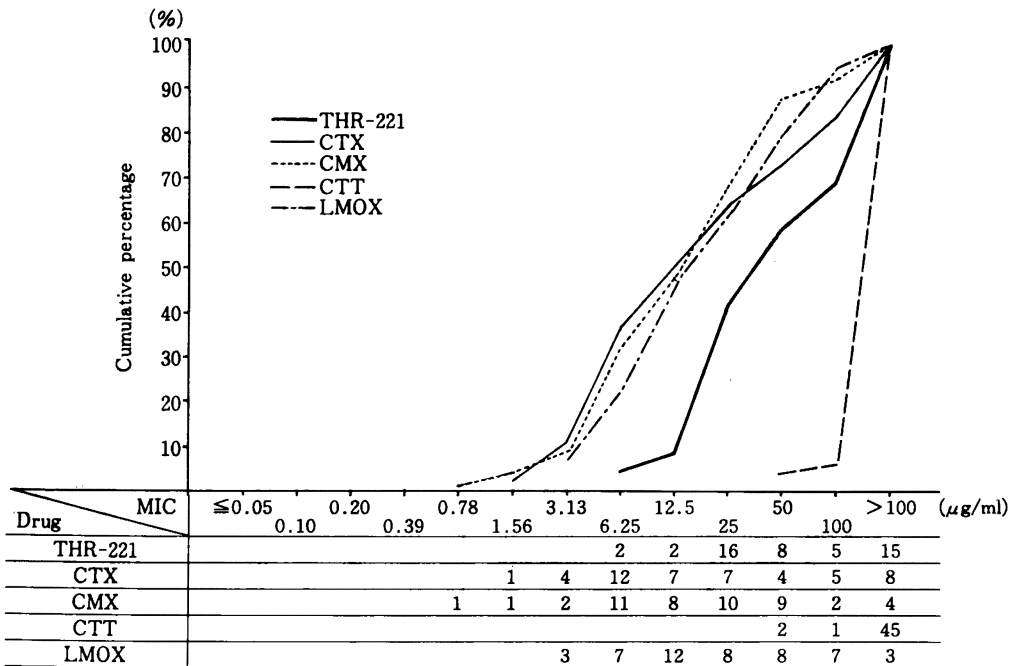


Fig. 7 MIC of THR-221 for *P. aeruginosa* (48 strains, 10⁶ cfu/ml)



副腎皮質ステロイド剤の投与も開始した。投与後、胸部異常陰影・自覚症状の改善消失、炎症反応の陰性化を認め、有効と判定した。なお、投与後速やかな解熱を認めたが、これは併用した副腎皮質ステロイド剤によるものと考えられる。

症例3は、脳腫瘍に併発した肛門周囲膿瘍の例である。脳腫瘍に対し放射線治療後も頭蓋内減圧の目的で合成副腎皮質ステロイド剤を投与していたところ、4×3cmの肛門周囲膿瘍を形成した。切開排膿、ドレーナージの処置を行うとともに本剤投与を行った。排膿の減少・消失、発赤・疼痛等臨床症状の改善、炎症反応の陰性化を認め、有効と判定した。(膿より分離した*K. pneumoniae*に対するMICはTHR-221:0.2, CTX:0.025, CTT・CTM・CBPZ:0.2μg/mlであった。)

症例4は、胆嚢・総胆管結石、胆管癌に合併した胆道感染により敗血症に至った例である。内外瘻造設後40℃の弛張熱をきたし各種抗生剤の投与を行うが効果なく、本剤投与を行ったが解熱傾向なく、また炎症反応の改善も認められず無効と判断し、4日間の投与で中止した。

症例5は、臍癌による閉塞性黄疸に合併した胆道感染

症より敗血症に至った例である。減黄目的でPTCDを施行し、その後きたした発熱もCTM投与により消失していた。しかし、PTCDが自然脱落した後、CTM等種々の抗生剤を投与したが38℃以上の発熱が持続し、本剤の投与を開始した。しかし、解熱等の臨床症状の改善も認めず、また投与前の血液培養より本剤耐性の*Acinetobacter calcoaceticus*が検出されたため無効と判断し、4.5日間の投与で中止した。本剤投与後3日目に設置したPTCDより採取した胆汁からも*Acinetobacter calcoaceticus*を検出した。(血液より分離した*Acinetobacter calcoaceticus*に対するMICはTHR-221:100, CTX:100, CTT・CTM・CBPZ:>100μg/mlであった。)

症例6は、肝硬変症・肝癌に併発した敗血症の例であるが、本剤投与後1日目に食道静脈瘤破裂をきたし、肝不全が進行し重篤となったため臨床的検討を行うことが困難と判断し、4.5日間で投与を中止し臨床効果判定より除外した。本例は再三、食道静脈瘤破裂をきたし、中心静脈栄養を行っていたところ、38℃以上の発熱をきたし、血液培養にて*S. epidermidis*を検出し本剤投与を行った。投与中、解熱傾向は認められなかったが、2日後

Table 2 Clinical cases treated with THR-221

Case No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated bacteria	Daily dose (g)	Duration (days)	Efficacy		Side-effects
							Clinical	Bacteriological	
1	55	F	Pneumonia (Rheumatoid arthritis)	<i>S. aureus</i>	2	7	Good	Eradicated	-
2	74	F	Pneumonia (Polymyositis Chronic hepatitis Diabetes mellitus)	<i>S. aureus</i>	4	11.5	Good	Sputum: Eradicated	-
3	46	M	Perirectal abscess (Cerebral cancer) Anal fistula	<i>K. pneumoniae</i>	2	14.5	Good	Eradicated	-
4	57	F	B.T.I. Sepsis (Cholangioma) Choleithiasis	Blood: <i>K. pneumoniae</i> Bile: <i>K. pneumoniae</i> <i>X. maltophilia</i>	4	4	Poor	Blood: Eradicated Bile: Unknown	-
5	76	F	B.T.I. Sepsis (Pancreas cancer)	Blood: <i>A. calcoaceticus</i>	2	4.5	Poor	Blood: Unknown	-
6	54	M	Sepsis (Liver cirrhosis) Hepatoma	<i>S. epidermidis</i>	4	4.5	Unknown	Unknown	-

B.T.I. : Biliary tract infection

の血液培養が陰性で白血球数減少傾向も認めており、継続投与しておれば有効性が認められたのではないかという印象を持った。

細菌学的には、2例の肺炎例の喀痰から分離された *S. aureus* は消失し、肛門周囲膿瘍例の膿より分離された *K. pneumoniae* も消失した。

胆道感染症+敗血症では、投与前血液培養で *K. pneumoniae*、内外瘻より採取した胆汁より *K. pneumoniae*、*X. maltophilia* を認め、投与終了後の血液培養では菌陰性であったが、胆汁の菌検索がなされておらず、胆汁での菌の消長は不明である。

本剤投与によると思われる副作用はいずれの症例にも認められず、また、投与前後の検査成績は Table 3 に示したが、基礎疾患によると思われる検査値異常以外、本剤によると思われる検査値異常は認めなかった。

Ⅲ. 考據ならびに結語

教室保存の臨床分離株に対する Cefodizime の試験管内抗菌力を CTX, CZX, CTT, LMOX と比較検討した結果、*P. mirabilis* に対しては CTX と同じく 95% 以上が $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示した。*S. aureus*, *E. coli* に対しては LMOX, CTT とほぼ同等で、CTX, CMX より劣っていた。*K. pneumoniae*, *S. marcescens* に対しては比較薬剤より劣り、*P. aeruginosa* に対しても CTT を除く 3 剤より劣っていた。

以上、われわれが得た成績でも、*P. mirabilis* を除いて CTX, CMX より試験管内抗菌力は劣っていたが、本

剤は *in vivo* の感染実験において、その MIC から期待される以上の優れた治療効果が示されており、さらに、実験的感染防御能低下状態における感染治療効果でも他剤より優れた成績が示され、各種生体防御機構との協力殺菌作用も認められ、これらが本剤の特徴とされている²⁾。

これら本剤の特徴を加味して臨床的検討を行ったところ、効果判定対象 5 例中、有効 3 例、無効 2 例の成績を得た。

無効 2 例はいずれも悪性腫瘍に伴う胆道感染症より敗血症に至った症例であるが、その内 1 例は *Acinetobacter calcoaceticus* が原因菌であり、本剤の適応となる感染症ではなかったと考えられる症例である。もう 1 例も内外瘻が施されているが、GOT, Al-P が各々 96, 755 IU/L と高値を示し、肝実質ならびに胆道系の機能異常が推測され、抗生剤の移行が悪く無効であったと考えられる。

有効 3 例は肺炎 2 例と肛門周囲膿瘍 1 例であるが、肺炎 2 例は慢性関節リウマチならびに副腎皮質ステロイド剤投与を要する多発性筋炎といった膠原病に併発したものであり、肛門周囲膿瘍例も副腎皮質ステロイド剤が投与されている脳腫瘍に併発したものであった。

以上のように、症例数は極めて少ないが、副腎皮質ステロイド剤投与例を含む膠原病ならびに悪性腫瘍といった感染防御能低下状態が推察され、難治化が懸念された症例において有効の成績を得たことは、先に述べた本剤の特徴が反映されたものとも考えられる。

今後、Cefodizime は感染防御能低下状態に生じる感染症に対応する場合、興味深い抗生剤と考えられる。

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

No.	Before & After	Hb (g/dl)	WBC	Eosino (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	10.4	14,700	1.5	18	11	275	26	0.9
	After	10.3	8,400	5.0	20	13	272	22	0.9
2	Before	10.2	11,600	0	98	84	249	13	0.9
	After	10.7	12,400	1.0	47	70	215	12	0.8
3	Before	15.3	14,800	0	210	1,000	387	11	0.9
	After	14.5	13,100	0	20	70	257	9	0.8
4	Before	7.8	13,700	0	96	35	755	7	0.7
	After	6.6	9,800	1.0	45	43	571	7	0.6
5	Before	9.6	6,400	2.0	60	79	1,448	11	0.8
	After	10.3	15,200	0	26	25	848	9	0.9
6	Before	9.8	13,700	N.D.	142	88	514	14	1.0
	After	8.0	7,800	3.0	297	283	575	19	0.9

N.D. : Not done

文 献

1) 日本化学療法学会 MIC 測定改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemother

rapy 29(1):76-79, 1981

2) 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON THR-221(CEFODIZIME)

SEIBUN YONEZU, YOSHIHIKO SAKAKIBARA and KOJIRO YASUNAGA
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Osaka

We examined THR-221(cefodizime), a new cephem developed by Hoechst Co. Japan and Nippon Roussel K. K., for its antibacterial activity *in vitro*, as well as its clinical availability. The results obtained are as follows.

1. Antibacterial activity *in vitro* : The antibacterial activity (MIC) of cefodizime against bacterial strains isolated from clinical infection foci was estimated, and compared with those of other cepheims, i.e., cefotaxime(CTX), cefmenoxime (CMX), cefotetan(CTT) and latamoxef(LMOX).

Cefodizime showed equally good antibacterial activity against *S. aureus* and *E. coli* as that of CTT and LMOX. Against *K. pneumoniae* and *S. marcescens*, it did not show good antibacterial activity. But against *P. mirabilis*, it showed excellent antibacterial activity, equal to that of CTX.

2. Clinical trials : Six patients, all with some underlying disease, were treated with cefodizime(1~2 g × 2/day, by drip infusion) for 4~14.5 days.

One case was excluded from assessment of efficacy because of aggravation of the underlying disease. Of the remaining five cases(pneumonia 2, BTI + sepsis 2, perirectal abscess 1), three responded to the therapy.

No side-effect was observed and no change due to cefodizime was noted in laboratory findings.