

Cefodizime(THR-221)の抗菌力ならびに臨床効果に関する検討

栗村 統・佐々木英夫・福原弘文
国立呉病院内科

村井知也・野崎公敏
国立呉病院放射線科

石本三洋・安達恭裕
国立呉病院薬剤科

土井秀之・河野通子・下中秋子
国立呉病院臨床検査科

田村偉久夫
国立呉病院臨床研究部

新しく開発された cephem 系抗生剤である Cefodizime(THR-221)の抗菌力と臨床効果について検討した。

臨床分離保存株29菌種、393株について THR-221の MIC を測定し、同時に測定した CTX, CAZ および CEZ の MIC と比較検討した。

THR-221の抗菌力は *Streptococcus pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio fluvialis*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Haemophilus parainfluenzae* を除いて CTX よりも劣っていた。*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Flavobacterium* sp. に対する THR-221の抗菌力は CAZ の抗菌力と比較して劣ったが、その他の菌種に対しては CAZ と同等か、あるいはより優れていた。CEZ が4剤中最も優れた抗菌力を示した菌種は *Staphylococcus* sp. のみであった。

呼吸器感染症8例、慢性尿路感染症、感染性心内膜炎、肝膿瘍、化膿性髄膜炎それぞれ1例、計12例に THR-221を投与し、臨床効果ならびに副作用について検討した。投与量は1日量として2.0gまたは4.0gを2回にわけて点滴静注で投与した。投与日数は4日から18日にわたる。呼吸器感染症6例、慢性尿路感染症で有効以上の効果が得られた。呼吸器感染症例から分離された *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, 慢性尿路感染症例から分離された *Proteus mirabilis* は除菌された。*Haemophilus parainfluenzae* による感染性心内膜炎、血中から *Peptostreptococcus* sp. が分離された肝膿瘍、原因菌不明の化膿性髄膜炎の各症例に対して、THR-221の効果はみられなかった。副作用ならびに臨床検査値異常は3例に認められた。

新しく開発された注射用 cephem 剤の Cefodizime(THR-221)は Cefotaxime(CTX)に類似した構造を有し、CTX と大差のない広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力をもつと同時に、CTX の問題点であった短い血中濃度の半減期が改善された薬剤である。

我々は今回 THR-221について抗菌力ならびに臨床効果について検討する機会を得たので、その結果について報告する。

I. 抗菌力

1. 方法

化学療法学会標準法に従い、平板希釈法を用いて最小発育阻止濃度(MIC)を測定した¹⁾。使用した培地は感受性 disk 用培地(栄研)で、血液寒天培地およびチョコレート寒天培地には3%の羊赤血球を加えた。接種菌量は 10^6 cfu/ml、37°Cで培養し、24時間および48時間後に集落形成の有無について検討した。THR-221と同様に CTX, Ceftazidime(CAZ), Cefazolin(CEZ)についても

MICを測定し、比較検討した。

2. 対象

国立具病院に保存されている臨床分離株のうち、以下に述べる29菌種、393株についてMICを測定した。

グラム陽性球菌: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 15株, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) 15株, α -*Streptococcus* sp. 15株, β -*Streptococcus* sp. 9株, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 4株, *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) 15株。以上6菌種, 73株。

グラム陰性桿菌: *Escherichia coli* (*E. coli*) 15株, *Salmonella typhi* (*S. typhi*) 15株, *Salmonella* sp. 15株, *Citrobacter freundii* (*C. freundii*) 15株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 15株, *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) 15株, *Hafnia* sp. 14株, *Proteus vulgaris* (*P. vulgaris*) 15株, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) 15株, *Proteus rettgeri* (*P. rettgeri*) 15株, *Proteus inconstans* (*P. inconstans*) 15株, *Morganella morganii* (*M. morganii*) 15株, *Vibrio alginolyticus* (*V. alginolyticus*) 12株, *Vibrio fluvialis* (*V. fluvialis*) 14株, *Vibrio parahaemolyticus* (*V. parahaemolyticus*) 15株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 15株, *Pseudomonas cepacia* (*P.*

cepacia) 15株, *Xanthomonas maltophilia* (*X. maltophilia*) 15株, *Flavobacterium* 15株, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 4株, *Haemophilus parainfluenzae* (*H. parainfluenzae*) 6株, *Acinetobacter calcoaceticus* (*A. calcoaceticus*) 15株, *Aeromonas* sp. 15株。以上23菌種, 320株。

3. 結果

グラム陽性球菌に対する抗菌力を Table 1 に表示した。*S. aureus* に対する抗菌力は CEZ が最も強く、MIC の peak は 0.39 μ g/ml であった。THR-221 の MIC の peak は 6.25 μ g/ml で、CTX より 1 管劣り、CAZ より優れていた。同様の傾向は *S. epidermidis* でもみられた。 α -*Streptococcus* sp. に対しては CTX が最も強い抗菌力を示したが THR-221 も CTX に次いで優れた MIC 分布がみられ、その peak は 0.05 μ g/ml で CEZ より 1 管、CAZ より 2 管優れていた。 β -*Streptococcus* sp. に対する THR-221 の MIC の peak は CEZ とほぼ等しく 0.2 μ g/ml で、CTX よりやや劣り、CAZ よりも優れていた。*S. pneumoniae* に対する THR-221 の MIC は 0.1 μ g/ml と 0.39 μ g/ml にあり、CTX、CEZ とほぼ同等で、CAZ より優れていた。*E. faecalis* に対する抗菌力は 4 剤とも弱

Table 1 Antimicrobial activities of THR-221 and other cepheids against Gram-positive cocci

Strain	Drug	MIC (μ g/ml)														
		0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i> 15 strains	THR-221															
	CTX							1	4	7	1	1				
	CAZ										9	5	1			
	CEZ						10	2	2			1				
<i>S. epidermidis</i> 15 strains	THR-221									2	2	4	2	1	1	3
	CTX								3	2	4	2	2	1	1	1
	CAZ										1	5	2	3	3	1
	CEZ					1	4	3		3		1	1		2	
α - <i>Streptococcus</i> sp. 15 strains	THR-221			6	2	3	2		2							
	CTX	1	2	6	2	1	1	2								
	CAZ					4	2	2	1	1		2	3			
	CEZ				5	4	2		1	3						
β - <i>Streptococcus</i> sp. 9 strains	THR-221			1		8										
	CTX		1	3	4		1									
	CAZ					1		8								
	CEZ			1	1	6		1								
<i>S. pneumoniae</i> 4 strains	THR-221				2		2									
	CTX			2		1	1									
	CAZ							2		1	1					
	CEZ				2	1		1								
<i>E. faecalis</i> 15 strains	THR-221										1					14
	CTX									1						14
	CAZ										1				1	13
	CEZ											2	2	11		

Inoculum size: 10^6 cfu/ml

かった。

検討したグラム陰性桿菌のうち、腸内細菌科に属する菌種に対する抗菌力を Table 2 に表示した。E. coli に対する抗菌力は CTX が最も優れ、MIC の peak は $0.2 \mu\text{g/ml}$ にあった。THR-221 の MIC の peak は $0.39 \mu\text{g/ml}$ で CTX より 1 管劣ったが、CAZ とほぼ同等で、CEZ より優れていた。S. typhi に対しては CTX が最も優れた抗菌力を示し、MIC の peak は $0.1 \mu\text{g/ml}$ にあり、CAZ が 1 管、更に 1 管 THR-221 が劣った。CEZ は更に 2 管劣った。同様の傾向は S. typhi 以外の Salmonella sp. にもみられた。C. freundii に対する CTX の MIC の peak は $0.2 \mu\text{g/ml}$ にあり、最も優れていた。THR-221 の MIC は 2 株を除いて $0.1 \mu\text{g/ml}$ から $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布した。この 2 株は CTX のみならず CAZ にも耐性を示した。CEZ の抗菌力は極めて弱かった。K. pneumoniae に対して CTX の MIC の peak は $0.1 \mu\text{g/ml}$ にあり、最も優れていた。THR-221 の MIC の peak は $0.39 \mu\text{g/ml}$ で CAZ より 1 管劣っていたが、CEZ よりは優れていた。E. cloacae に対して CTX、CAZ の MIC の peak は $0.39 \mu\text{g/ml}$ にあり、THR-221 の peak は 1 管劣っていたが、いずれの薬剤に対しても 2 株の耐性菌がみられた。CEZ の抗菌力は極めて弱かった。Hafnia sp. に対して CEZ には殆ど抗菌力は認められず、他の 3 剤の抗菌力も弱かったが、CTX の MIC の peak は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり最も優れていた。P. vulgaris に対しては CAZ の抗菌力が最も強く、MIC は $0.1 \mu\text{g/ml}$ から $1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布し、耐性菌はみられなかった。THR-221 に対しては 6 株、CTX には 4 株が耐性を示した。CEZ には抗菌力はみられなかった。P. mirabilis に対して THR-221、CTX は優れた抗菌力を示し、MIC は $0.0125 \mu\text{g/ml}$ から $0.05 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CAZ より 2 管優れていた。CEZ は CAZ より更に 3 管以上劣った。P. rettgeri、P. inconspicua に対しても同様の傾向がみられ、THR-221 と CTX の抗菌力は極めて優れていた。M. morgani には耐性を示した 1 株を除き、THR-221、CTX および CAZ の MIC は $0.05 \mu\text{g/ml}$ から $1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布した。CEZ には抗菌力は殆ど認められなかった。

検討したグラム陰性桿菌のなかで、腸内細菌科以外の菌種に対する抗菌力を Table 3 に表示した。V. alginolyticus、V. fluvialis、V. parahaemolyticus に対して THR-221 と CTX は優れた抗菌力を示し、MIC の peak は $0.05 \mu\text{g/ml}$ または $0.1 \mu\text{g/ml}$ にあった。CAZ の抗菌力は 1 ないし 3 管劣り、CEZ の MIC は更に高濃度域に分布した。P. aeruginosa、P. cepacia に対しては CAZ が優れた抗菌力を示し、MIC の peak は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。他の 3 剤の MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。X. mal-

tophilia に対しては CAZ に弱い抗菌力が認められたが、他の 3 剤には抗菌力は殆ど認められなかった。Flavobacterium sp. に対しても同様な傾向がみられた。H. influenzae に対して THR-221 と CTX の MIC は 1 株のみ $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあったが、他の 3 株は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。CAZ、CEZ も同じ傾向を示した。なお、この 4 株はいずれも Ampicillin (ABPC) に耐性である。H. parainfluenzae に対して 4 剤中 THR-221 が最も強い抗菌力を示し、MIC は $0.0125 \mu\text{g/ml}$ から $0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し、他の 3 剤に比してあきらかに優れていた。A. calcoaceticus に対する抗菌力は 4 剤とも弱かった。Aeromonas sp. に対して各薬剤の MIC は広範囲に分布し、CAZ の MIC の peak は $0.2 \mu\text{g/ml}$ で最も優れていた。THR-221 の MIC は $0.05 \mu\text{g/ml}$ から $25 \mu\text{g/ml}$ に分布した。

II. 臨床効果

1. 対象

呼吸器感染症 8 例(肺炎 5 例、肺膿瘍 1 例、慢性気管支炎急性増悪 2 例)、感染性心内膜炎 1 例、肝膿瘍 1 例、化膿性髄膜炎 1 例、慢性膀胱炎 1 例、計 12 例である。

2. 投与量ならびに投与方法

1 日投与量として 2.0 g 6 例、 4.0 g 5 例、 2.0 g から 4.0 g に変更したもの 1 例で、それぞれ 1 日 2 回、生理的食塩水 100 ml または 200 ml か 500 ml の電解質液に溶解し、30分から60分かけて点滴静注で投与した。投与日数は 4 日から 18 日にわたり、平均 9.5 日である。総投与量は 8.0 g から 46.0 g までであり、平均 24.8 g である。

3. 結果

各症例の臨床効果ならびに細菌学的効果を Table 4 に、THR-221 投与前後の臨床検査値を Table 5 に表示した。

肺炎 5 症例中 4 症例に有効以上の効果がみられ、その 2 例は著効であった。症例 3 では途中からステロイドホルモンが併用されたため、症状は改善傾向を示したが効果は不明と判定した。慢性気管支炎急性増悪例は 2 例とも有効であった。肺膿瘍に対して効果はみられず 5 日間の投与で中止したが、ひきつづき投与した Cefbuparone は著効を示した。呼吸器感染症では 8 例中 6 例に有効以上の効果が得られたことになる。呼吸器感染症例の中で THR-221 投与前に細菌学的検索が施行されたのは肺炎症例 5 例であるが、起炎菌と想定できる菌種が分離されたのは S. pneumoniae 単独例 1 例、K. pneumoniae と S. pneumoniae 同時検出例 1 例である。S. pneumoniae 単独検出例は除菌されたが、K. pneumoniae、S. pneumoniae 同時検出例は P. cepacia に交代した。

感染性心内膜炎例は H. parainfluenzae によるものであったが、体温の下降傾向、CRP 値の改善はみられたも

Table 3 Antimicrobial activities of THR-221 and other cepheids against Gram-negative bacilli

Inoculum size : 10^6 cfu/ml

Strain	Drug	MIC (μ g/ml)														
		0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>V. alginolyticus</i> 12 strains	THR-221		1	4	3	4										
	CTX		1	2	6	3										
	CAZ				4	5	3									
	CEZ										1	4	7			
<i>V. fluvialis</i> 14 strains	THR-221	4		5	2	1			1		1					
	CTX	4		7		1	1				1					
	CAZ				1	10	1			1			1			
	CEZ										8	4	1	1		
<i>V. parahaemolyticus</i> 15 strains	THR-221	1			8	5	1									
	CTX	1		6	6	2										
	CAZ				2	5	6	2								
	CEZ								1		3	9	2			
<i>P. aeruginosa</i> 15 strains	THR-221											3	2	4	6	
	CTX										1	5	2	3	4	
	CAZ							1	8	5	1					
	CEZ															
<i>P. cepacia</i> 15 strains	THR-221										1	3	9	1	1	
	CTX										6	5			1	
	CAZ							3	7	4		1				
	CEZ															
<i>X. maltophilia</i> 15 strains	THR-221												1	3	11	
	CTX												3	3	9	
	CAZ								1	1	1		5	5	2	
	CEZ															
<i>Flavobacterium</i> sp. 15 strains	THR-221										1	2	1		11	
	CTX												3	1	11	
	CAZ								1	2	7	4			1	
	CEZ															
<i>H. influenzae</i> 4 strains	THR-221									1				1	2	
	CTX									1					3	
	CAZ										1				3	
	CEZ											1			3	
<i>H. parainfluenzae</i> 6 strains	THR-221	2		1	1	2										
	CTX		2	1	1											
	CAZ					3	1		1	1	1					
	CEZ								3	1			1	1		
<i>A. calcoaceticus</i> 15 strains	THR-221											2	4	9		
	CTX										2	7	4			
	CAZ									2	3	8	2			
	CEZ													1	14	
<i>Aeromonas</i> sp. 15 strains	THR-221			1	2	2	3	2	3		1		1			
	CTX	1	2	3	4	2	1	1		1						
	CAZ		1		2	6	4	2								
	CEZ								1	1	2	3	2	4	1	

Table 4 Clinical results of THR-221 treatment

Case No.	Sex	Body weight (kg)	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Isolate*	Clinical effect	Adverse reactions
					Daily dosis (g X times)	Duration (days)	Total dosis (g)			
1	M	53.0	75	Pneumonia	1 X 2	14	28	Normal flora Normal flora	Excellent	None
2	M	45.0	42	Pneumonia (Bronchiectasis)	1 X 2	12	24	<i>S. pneumoniae</i> Negative	Excellent	Fever Leucocytopenia Eosinophilia GPT (6→49)
3	M	72.0	56	Pneumonia (Diabetes mellitus)	1 X 2	5	8	<i>S. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. cepacia</i>	Unknown	None
4	M	55.5	72	Pneumonia Infected bullae	2 X 2	11	42	Normal flora Normal flora	Good	GOT (30→58) GPT (22→56)
5	M	54.5	71	Pneumonia (Lung cancer)	2 X 2	7	28	Normal flora Normal flora	Good	None
6	M	55.0	41	Lung abscess	1 X 2	6	10	ND ND	Poor	None
7	M	50.5	79	Chronic bronchitis (Pulmonary emphysema)	1 X 2	18	35	ND ND	Good	None
8	M	56.0	64	Chronic bronchitis (Old tuberculosis)	1 X 2	16	31	ND <i>P. aeruginosa</i>	Good	None
9	M	54.0	45	Infective endocarditis	2 X 2	12	46	<i>H. parainfluenzae</i> ND	Fair	GOT (43→86) GPT (53→85) LDH (323→699) T-Bil (0.6→1.4)
10	M	63.0	57	Septicemia Liver abscess	2 X 2	4	14	<i>Peptostreptococcus</i> sp. ND	Poor	None
11	M	56.0	32	Suppurative meningitis	2 X 2	4	14	Unknown ND	Fair	None
12	M	43.0	63	Chronic cystitis (Cerebral infarction)	1 X 2 2 X 2	3 3	18	<i>P. mirabilis</i> Negative	Good	None

* Before treatment

After treatment

ND : Not examined

Table 5 Laboratory findings before and after administration of THR-221

Case No.	Before or After	RBC ($\times 10^6$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	Baso (%)	Neuro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	PLT5 ($\times 10^4$)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AI-P (KAU)	LDH (IU/L)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (/h)
1	Before	449	13.1	38.9	5200	3	1	52	38	5	18.3	16	12	4.7	306	0.5	15.3	1.3	3.3	70
	After	481	14.2	41.2	4900	1	2	48	39	10	20.5	18	14	5.0	286	0.6	19.4	1.6	0.6	24
2	Before	432	12.7	38.0	7300	4	0	72	17	7	26.7	11	6	5.1	241	0.3	16.1	0.9	7.8	95
	After	479	14.2	41.7	2700	12	2	36	36	14	27.1	42	49	6.3	277	0.2	11.8	1.1	2.2	22
3	Before	455	15.7	43.2	12700	0	0	84	6	3	5.5	209	62	3.9	898	3.2	34.7	2.4	22.2	104
	After	350	11.7	35.7	13600	0	0	91	7	1	16.0	42	214	4.7	549	1.0	42.9	1.2	10.1	72
4	Before	445	14.5	41.7	7800	1	1	79	9	10	16.7	30	22	10.5	310	2.2	11.3	1.1	13.9	4
	After	467	15.4	44.0	6400	6	1	54	32	7	36.5	58	56	12.9	325	0.4	14.6	1.1	3.4	37
5	Before	389	12.4	36.9	13600	0	0	77	17	6	34.0	27	20	3.7	364	0.8	14.7	1.4	5.2	70
	After	434	13.9	41.2	8000	1	1	67	26	5	41.3	38	40	4.5	277	0.5	16.1	1.3	1.6	45
6	Before	427	13.6	41.0	16800	0	0	83	11	6	44.2	15	9	8.7	405	0.5	9.7	1.2	5.4	82
	After	410	12.8	39.2	14100	2	1	84	12	1	67.0	18	11	7.5	300	0.3	8.0	1.0	5.0	75
7	Before	381	12.7	38.9	3600	2	2	53	33	9	16.9	14	12	5.3	250	0.5	15.2	1.5	5.1	45
	After																			
8	Before	513	16.5	49.3	4400	6	0	44	43	7	19.2	17	12	5.5	347	0.8	10.7	1.2	0.4	2
	After	509	16.2	48.3	5000	7	2	45	40	6	10.8	20	18	6.0	387	0.9	8.2	1.1	0.2	3
9	Before	365	11.5	32.3	9700	0	0	78	14	8	16.6	43	53	7.4	323	0.6	10.1	1.2	8.7	80
	After	394	11.7	33.9	3200	1	0	47	44	8	15.1	86	85	6.8	699	1.4	9.9	1.2	2.7	
10	Before	407	12.2	36.3	15400	0	2	90	6	2	14.9	60	82	10.4	633	1.0	28.0	1.2	18.0	58
	After	391	11.9	35.8	17600	1	0	80	14	5	41.3	40	49	11.2	437	0.6	10.0	1.0	14.5	80
11	Before	459	15.7	42.7	10500	0	0	81	13	6	14.8	19	22	3.5	460	1.7	16.0	1.2	16.9	50
	After	451	15.2	41.9	8300	3	0	61	27	9	21.1	22	34	3.7	331	0.7	12.7	1.1	3.1	49
12	Before	484	14.6	43.7	15300	0	0	83	12	5	22.3	17	8	4.1	285	0.3	26.4	1.6	17.6	80
	After	438	12.9	39.5	8400	2	0	78	13	7	36.4	16	17	6.1	242	0.4	11.0	1.5	6.5	56

の期待した程の効果ではなかったため、やや有効と判定した。この症例はひきつづき1日量としてABPC 9.0 g, Ofloxacin 600 mgの併用により治癒した。投与終了時の細菌検索は行っていない。

肝膿瘍例は血液より *Peptostreptococcus* が分離されたが、THR-221の投与は臨床症状の経過にまったく影響せず、投与は4日間で中止し、無効と判定した。THR-221投与中止後は、1日量としてABPC 9.0 g, Lincomycin 2.4 gの併用により、緩徐ではあるが改善傾向がみられた。

化膿性髄膜炎例は、THR-221投与後髄液中の細胞数、CRP値の改善がみられたものの体温、頭痛等の臨床症状に変化がみられないため、やや有効と判定した。起炎菌と想定できる細菌は分離されなかった。この症例はTHR-221の投与中止後、1日量として200 mgのMinocyclineの投与により症状は急速に改善された。

慢性膀胱炎例に対してはTHR-221を1日量として2.0 g投与したが体温は降下せず、4.0 gに増量したところ3日目より平熱となったため、有効と判定した。THR-221投与前に 1×10^4 cfu/ml 検出された尿中の *P. mirabilis* は除菌された。

副作用ならびに臨床検査値異常は3例(症例2, 4, 9)に認められた。症例2は投与開始後11日目に発熱を伴う白血球減少、好酸球増多およびGPT値の軽度上昇がみられた。症例4は投与開始後4日目よりGOT, GPT値の軽度上昇がみられた。症例9はGOT, GPT, LDH, T-Bil値が投与終了後に上昇したが、投与終了後に用いた抗菌剤(OFLX, ABPC)による影響も考えられた。

Ⅲ. 考 案

THR-221はCTXと同様に広い抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌、グラム陰性菌に強い抗菌力を示す抗生剤であるとされている。我々も今回臨床分離株29菌種、393株について抗菌力を測定した結果、THR-221の抗菌スペクトルはCTXとほぼ同じであった。しかしながらTHR-221の抗菌力は *S. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *V. alginolyticus*, *V. fluvialis*, *V. parahaemolyticus*, *H. parainfluenzae*を除き、CTXよりも劣っていた。THR-221が最も優れた抗菌力を示したのは *H. parainfluenzae*のみであった。呼吸器感染症の30%が *H. influenzae*に起因する事実を考慮すれば、*Haemophilus* sp. に対し強い抗菌力をもつ本剤の出現は呼吸器感染症の治療に一つの有効な手段を与えたことになる²⁾。しかしながら本文中に示した如く、ABPC耐性 *H. influenzae* 4株中3株が本剤に感受性を示さなかった事実は無視できない。松本はその総説で³⁾ Latamoxef, CTXに感受性

の低かった β -lactamase非産生ABPC耐性 *H. influenzae*の耐性機序は、外膜の透過性の低下とpenicillin binding proteinの結合性の変化によるもので、新cephem剤も万全でないとしたPARR⁴⁾の報告を紹介している。

呼吸器感染症8例に投与されたが、臨床効果について判定できたのは7例である。6例が有効以上と判定された。喀痰より分離され、起炎菌と想定された菌種は *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*であったが、両菌種とも除菌された。In vitroの成績がそのまま反映したといえる。臨床的にも、また細菌学的にもTHR-221の呼吸器感染症に対する効果はまず満足できるものであった。症例9の感染性心内膜炎例からは、2度にわたって *H. parainfluenzae* が分離されたが、THR-221の効果は今一つであった。本症例は1日量としてABPC 9.0 gとOFLX 600 mgの併用により治癒した。THR-221の本症から分離された *H. parainfluenzae* に対するMICは0.0125 μ g/mlと極めて低く、臨床効果が充分期待できたにもかかわらず治療効果があがらなかったのは、投与量に問題があったのかもしれない。症例10は *Peptostreptococcus* を血中より分離し得た症例で、菌種からはTHR-221の効果が期待できたが、この例も本剤の投与量の不足のため充分な臨床効果をあげ得なかった可能性がある。化膿性髄膜炎例からは原因菌の分離ができなかったが、Tetracycline系抗生剤が劇的な効果をあげたことから、THR-221投与の適応でなかったのかもしれない。慢性膀胱炎例ではin vitroの抗菌力がそのまま臨床効果に反映し、尿中の *P. mirabilis* も除菌された。呼吸器感染症、尿路感染症では分離菌に対するin vitroの抗菌力と臨床効果が平行したが、敗血症では分離菌に対して強い抗菌力を示すにもかかわらず、臨床効果は充分でなかった。この理由としては投与量が適当でなかったとも考えられ、更に検討を加える必要がある。

副作用および臨床検査値異常としては、1例に発熱を伴う白血球減少、好酸球増多、GPT値上昇、1例にGOT値、GPT値上昇、1例にGOT値、GPT値、LDH値、ビリルビン値(総・直)上昇がみられ、やや頻度が高い印象をうけた。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23:1-2, 1975
- 2) 上田 泰, 五島瑳子, 坂崎利一, 清水喜八郎, 松本文夫 編：感染症基礎と臨床、ヘモフィルス感染症(松本慶蔵)：1050-1054, メジカルビュー社, 1982
- 3) 松本慶蔵 編：病原菌の今日的意味、インフルエ

- ンザ菌(松本慶蔵, 他): 141~150, 医薬ジャーナル社, 1987
- 4) PARR R. T. & BRYAN L. E. : Mechanism of resistance of an ampicillin-resistant, β -lactamase-

negative clinical isolate of *Haemophilus influenzae* type b to β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 747~753, 1984

ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CLINICAL EFFICACY OF CEFODIZIME(THR-221)

OSAMU KURIMURA, HIDEO SASAKI and HIROFUMI FUKUHARA
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital, Kure

TOMOYA MURAI and KIMITOSHI NOZAKI
Department of Radiology, Kure National Hospital, Kure

MITSUHIRO ISHIMOTO and KYOSUKE ADACHI
Pharmacy, Kure National Hospital, Kure

HIDEYUKI DOI, MICHIKO KOHNO and AKIKO SHIMONAKA
Clinical Laboratory, Kure National Hospital, Kure

IKUO TAMURA
Institute of Clinical Research, Kure National Hospital, Kure

We carried out bacteriological and clinical studies on cefodizime(THR-221), a newly developed cephem, with the following results.

Antimicrobial activity: MICs of THR-221 against 393 clinically isolated strains of 29 species were measured using an inoculum size of 10^6 cfu/ml, and compared with those of CTX, CAZ and CEZ. The activity of THR-221 against *S. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *V. alginolyticus*, *V. fulvialis*, *V. parahaemolyticus* and *H. parainfluenzae* was almost the same as that of CTX. Against the other strains, the activity of THR-221 was somewhat inferior to that of CTX. Although the antimicrobial activity of THR-221 against *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* and *Flavobacterium* sp. was inferior to that of CAZ, against other strains its activity was equal or superior. CEZ showed the strongest activity of the 4 drugs only against *Staphylococcus* sp.

Clinical effect: THR-221 was given to 8 patients with respiratory tract infection and one patient each with urinary tract infection, infective endocarditis, liver abscess and suppurative meningitis. The drug was administered by drip infusion at a daily dose of 2.0~4.0 g twice a day for 4~18 days. In 6 respiratory tract infection cases and the urinary tract infection case, THR-221 showed excellent or good response, and the strains isolated were eradicated. Against infective endocarditis, liver abscess and suppurative meningitis, THR-221 was not effective.

Adverse reactions and abnormal laboratory findings were observed in 3 cases.