

Cefodizime(THR-221)の基礎的・臨床的検討

澤江義郎・熊谷幸雄・石丸敏之・高木宏治・仁保喜之

九州大学医学部第一内科学教室, 医療技術短期大学部

新しく開発された注射用セファロスポリン系抗生物質である Cefodizime(THR-221)について, 基礎的, 臨床的検討を行った。

臨床分離菌に対する THR-221の抗菌力を MIC₉₀ でみると, *S. aureus* 12.5, *E. faecalis* >100, *E. coli*, *K. pneumoniae* 0.39, *Enterobacter* spp. 100, *S. marcescens* 6.25, *Proteus* spp., *M. organii* ≤0.05, *Citrobacter* spp., *P. aeruginosa* >100 μg/ml であった。同時に測定した CTX, CPZ, CBPZ, LMOX の MIC と比較して, *Proteus* spp. 以外の菌種では特に優れているといえなかった。

肺炎3例, 気管支炎3例, 咽頭炎1例の計7例に, THR-221を1日1~2g, 2~14日間使用したところ, 有効5例, 無効1例, 判定不能1例であり, 有効率は83%であった。副作用としては腹痛と嘔吐, 下痢の2例が認められ, 臨床検査値異常として GOT・GPT 上昇, 好酸球増加が1例ずつ認められた。

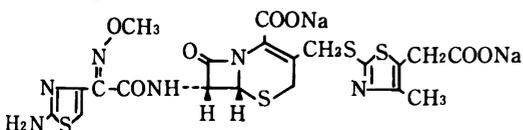
新しく開発された注射用セファロスポリン系抗生物質である Cefodizime(THR-221)は, Fig. 1 に示す様な構造のものであり, セファロスポリン骨格の7位は既に多用されている Cefotaxime(CTX)と全く同様であるが, 3位が5-carboxymethyl-4-methyl-thiazolyl-thiomethyl 基に置換されたものである¹⁾。

そこで, THR-221の臨床分離菌に対する抗菌力は一部の菌種で CTX よりやや劣るものの, グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く優れたものである¹⁻³⁾。また β-ラクタマーゼに安定で, 殺菌的に作用し, しかも *in vivo* での治療成績が *in vitro* の成績から期待されるもの以上であるという特徴が示されている^{1,4)}。

また, 生体内では CTX のように代謝を受けることはなく, 用量依存的に高い血中濃度が得られ, その半減期は2~2.5時間と比較的長く, 尿中に70~80%が未変化体で回収されるといわれている。同時に, 一部の第三世代セフェム系抗生物質にみられる disulfiram 様作用や血液凝固系への影響もみられないとされている¹⁾。

そこで, われわれもこの THR-221について, 臨床分離菌に対する抗菌力及び臨床応用したときの有用性について検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



I. 材料及び方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から, 主として昭和60年1月から昭和61年6月までの間に分離された菌株の *Staphylococcus aureus* 27株, *Enterococcus faecalis* 27株, *Escherichia coli* 26株, *Klebsiella pneumoniae* 28株, *Enterobacter cloacae* 19株, *Enterobacter aerogenes* 10株, *Serratia marcescens* 27株, *Proteus mirabilis* 19株, *Proteus vulgaris* 6株, *Morganella morganii* 2株, *Citrobacter* spp. 23株, *Pseudomonas aeruginosa* 24株, *Xanthomonas maltophilia* 2株, *Aeromonas* spp. 1株の計241株について, 日本化学療法学会標準法に準じて THR-221及び対照薬としての CTX, Cefoperazone (CPZ), Cefbuperazone (CBPZ), Latamoxef (LMOX) の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。なお, 測定培地には Mueller-Hinton 寒天培地(BBL)を用い, 接種菌液は感受性測定用ブイヨン(日水)にて一夜増菌培養したものを滅菌生理食塩液で100倍に希釈したもの(Inoculum size: 10⁶cells/ml と表示)を用いた。

2. 臨床効果と副作用の有無の検討

九州大学第一内科に昭和61年11月から昭和62年3月までの間に入院した肺炎3例, 気管支炎3例, 咽頭炎1例の計7例に THR-221を投与し, その臨床効果と副作用の有無を観察した。

THR-221の投与量は原則として1回1g, 1日朝夕2回の点滴静注あるいは静注とした。点滴静注はソリタ T-3液または生理食塩液の100~200 ml に溶解したのち, 30分間で点滴するのを原則としたが, 500 ml の電解質液の場合には90分かかった。静注は20 ml の注射用蒸留

水またはブドウ糖液に溶解し、3分以上かけてゆっくり静注した。THR-221の使用期間は原則として3~14日とした。

臨床効果の判定は解熱そのほかの自覚症状の改善、局所炎症所見ならびに起炎菌の消失、臨床検査成績の正常化などによった。すなわち、自覚症状が消失し、解熱や全身状態の改善がみられ、胸写上等の局所炎症所見の改善、起炎菌の消失、CRPの陰性化、白血球増多や赤沈値の正常化などが認められたとき「有効」とし、特に1週間以内の短期間に有効であったとき「著効」とした。自覚症状や局所炎症所見の改善がみられても、起炎菌の消失や臨床検査成績の改善が不十分であったとき「やや有効」とした。これらの自覚症状の改善、局所炎症所見の消失、臨床検査成績の正常化などが全くみられなかったとき「無効」とした。また、薬剤の副作用などのためTHR-221の使用期間が短かすぎたため、臨床効果の観察が十分にできなかったとき「判定不能」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長により「菌消失」、「菌減少」、「菌残存」、「菌交代」と判定し、起炎菌の明らかにできなかったものや検査の施行できなかったとき「判定不能」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、そのTHR-221投与前後での成績の変動の有無を観察した。

II. 成 績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株についてTHR-221のMICを測定するとともに、同時に測定したCTX, CPZ, CBPZ, LMOXのMICと比較した。

S. aureus 27株では、Fig. 2のようにTHR-221は25株、93%が3.13~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、その大部分が6.25~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下は89%であった。また、残りの2株は100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株であった。これを他剤と比較すると、CPZ, CTXより約2段階、LMOXとはやや劣る成績であった。しかし、CBPZより2段階近く優れていた。また、THR-221の100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株はCBPZ以外のすべてで100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性であった。

E. faecalis 27株では、Fig. 3のようにTHR-221は3.13~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が3株、11%にすぎず、7株、26%が50~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったが、残りの63%が100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。他剤のいずれにも優れた抗菌力は認められなかったが、CPZの25~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が81%とTHR-221より

やや優れていた。しかし、CTXとは大差なく、LMOX, CBPZよりはやや優れていた。

E. coli 26株では、Fig. 4のようにTHR-221はすべて1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、しかも92%が0.20~0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と優れた抗菌力であった。しかし、他剤と比較すると、CTXには2段階、LMOXには1段階劣っており、CBPZとはほぼ同等かやや劣るものであった。それでもCPZの耐性株がTHR-221には認められず、CPZよりは優れていた。

K. pneumoniae 28株では、Fig. 5のようにTHR-221は25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の1株のほかは0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、大部分が0.20~0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。これを他剤と比較すると、CTXには2段階劣るが、CBPZ, LMOXとはほぼ同等で、これらにあった100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株は認められなかった。また、CPZよりはやや優れたものであった。

E. cloacae 19株では、Fig. 6のようにTHR-221は12株、63%が0.39~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、そのほかの2株が50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で5株が100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。これを他剤と比較すると、LMOX, CTXには2段階、CPZには1段階劣っており、CBPZとはほぼ同等であったが、CBPZには100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性株が少なかった。

E. aerogenes 10株では、Fig. 7のようにTHR-221は5株、50%が0.39~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、1株が12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、残りの4株が100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。これを他剤と比較すると、CTXには3段階、LMOXには2段階、CPZ, CBPZには1段階劣っており、特に高度耐性株がTHR-221に多くなっていた。

S. marcescens 27株では、Fig. 8のようにTHR-221は0.39~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上まで幅広く分布したが、6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が22株、81%で、その多くが1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、25~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が4株で、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上は1株にすぎなかった。これを他剤と比較すると、CTXには2段階以上、CBPZ, LMOXには2段階近く劣っており、CPZよりはやや優れていた。

P. mirabilis 19株では、Fig. 9のようにTHR-221は17株、89%が0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、残りの2株も0.20と0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。これはCTXとはほぼ同等で、他の3剤より2~5段階優れていた。

P. vulgaris 6株では、Fig. 10のようにTHR-221は5株、83%が0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で、1株が0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と優れていた。これはCTXと同等であり、LMOXより2段階、CPZ, CBPZより4段階優れていた。

M. morgani 2株では、Table 1のようにTHR-221は2株とも0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下でCTXと同等であり、LMOXより2段階、CPZ, CBPZより4~5段階優れていた。

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* (27 strains) to THR-221, CTX, CPZ, CBPZ and LMOX

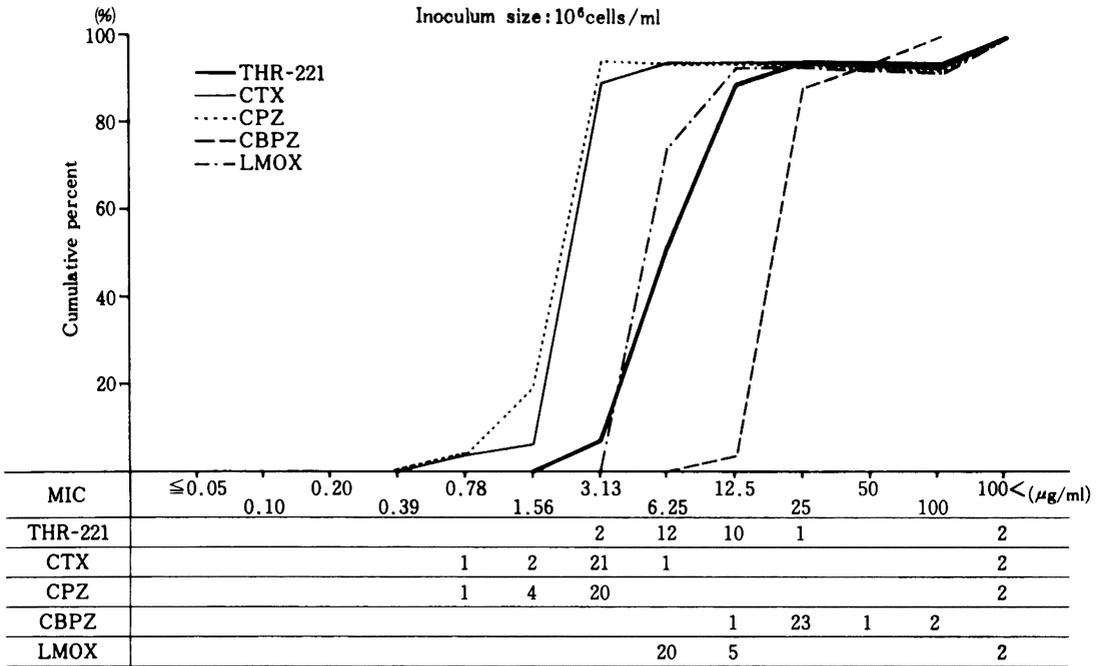


Fig. 3 Susceptibility of *E. faecalis* (27 strains) to THR-221, CTX, CPZ, CBPZ and LMOX

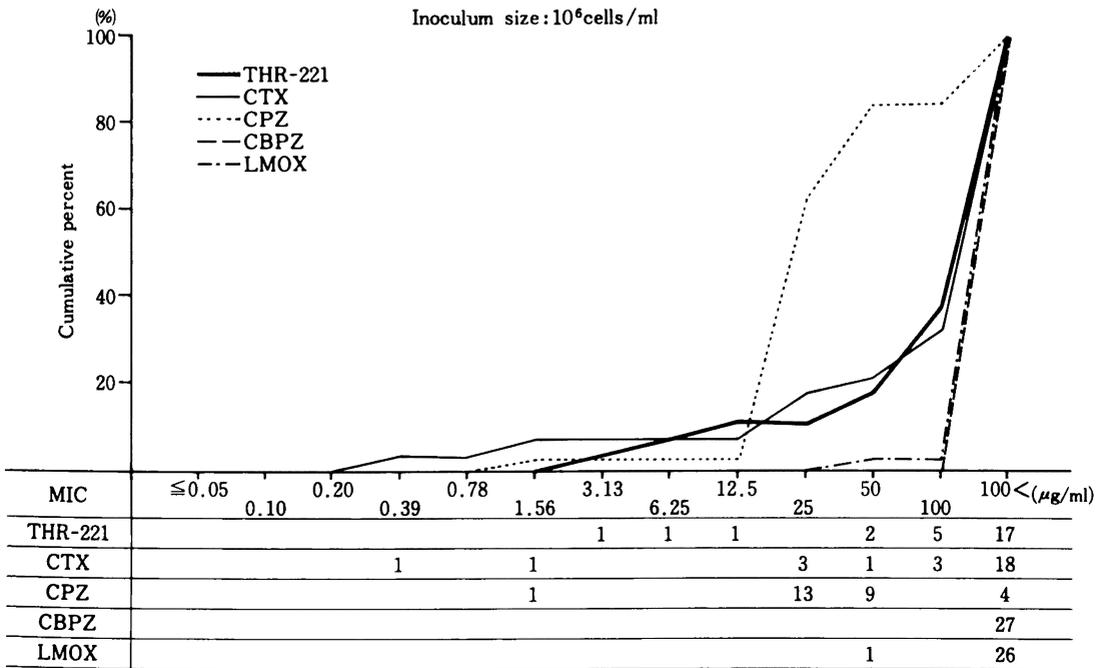


Fig. 6 Susceptibility of *E. cloacae* (19 strains) to THR-221, CTX, CPZ, CBPZ and LMOX

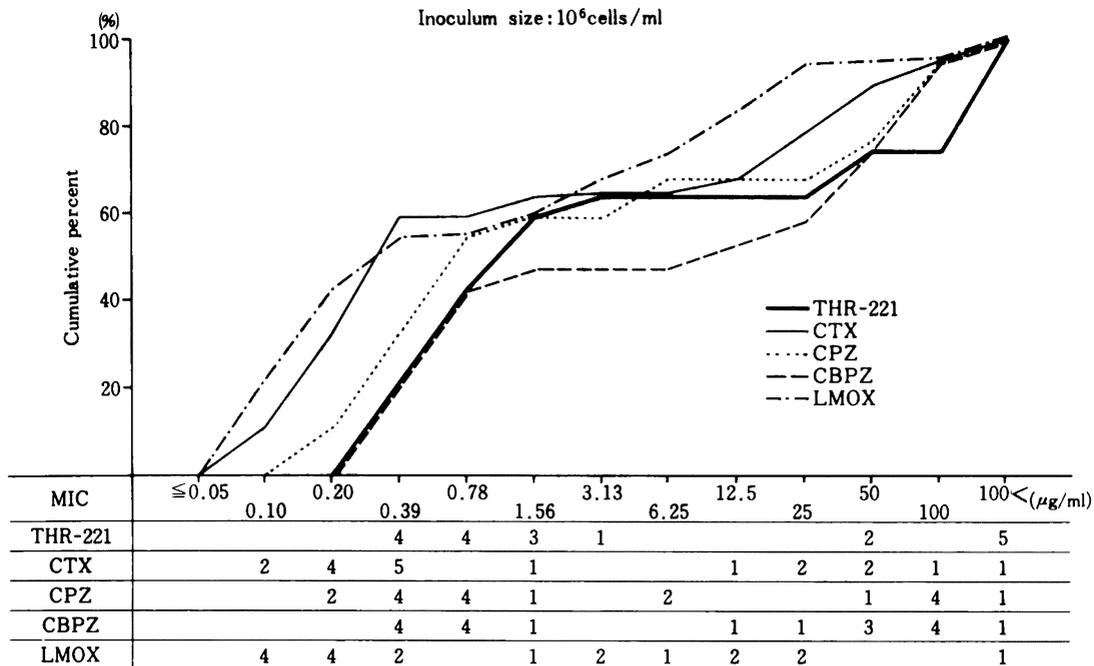


Fig. 7 Susceptibility of *E. aerogenes* (10 strains) to THR-221, CTX, CPZ, CBPZ and LMOX

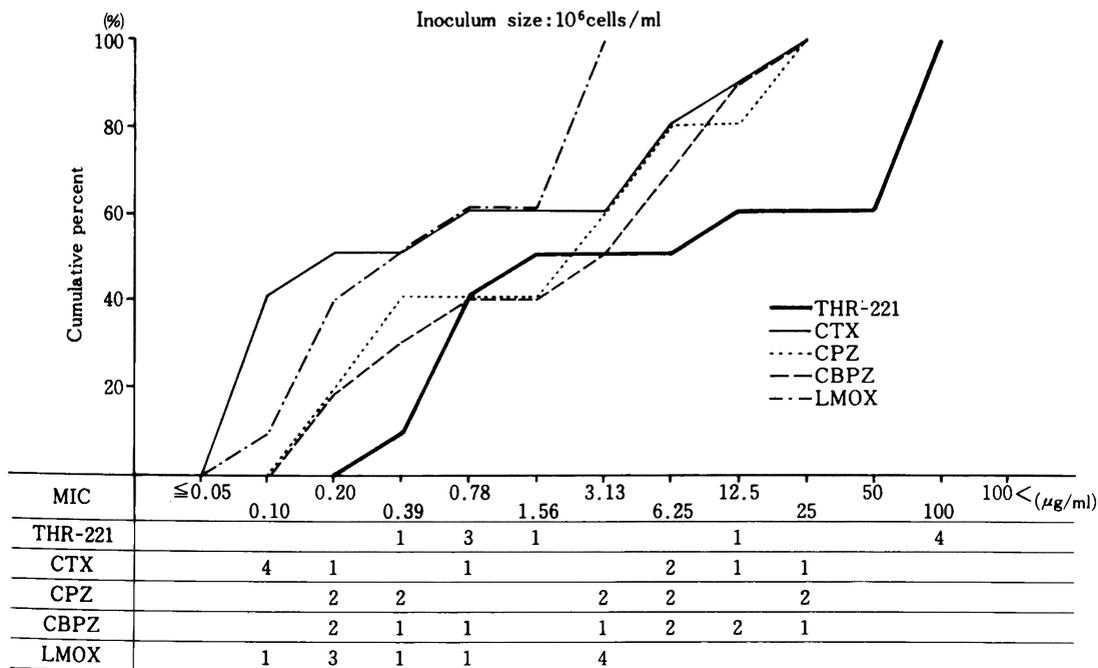


Fig. 11 Susceptibility of *Citrobacter* spp. (23 strains) to THR-221, CTX, CPZ, CBPZ and LMOX

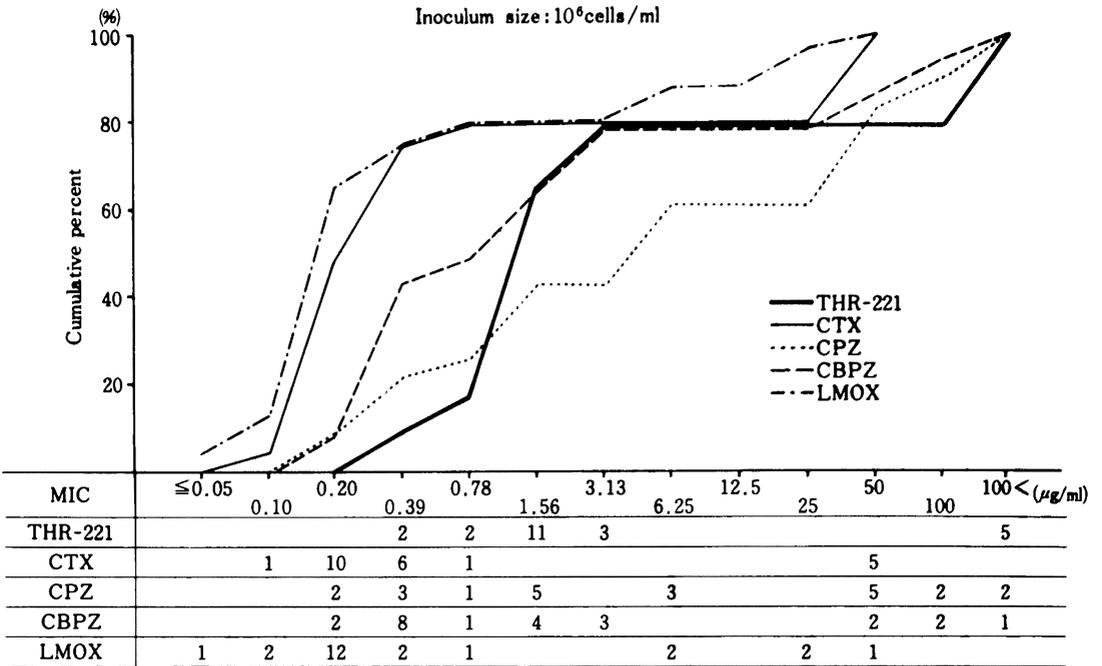


Fig. 12 Susceptibility of *P. aeruginosa* (24 strains) to THR-221, CTX, CPZ, CBPZ and LMOX

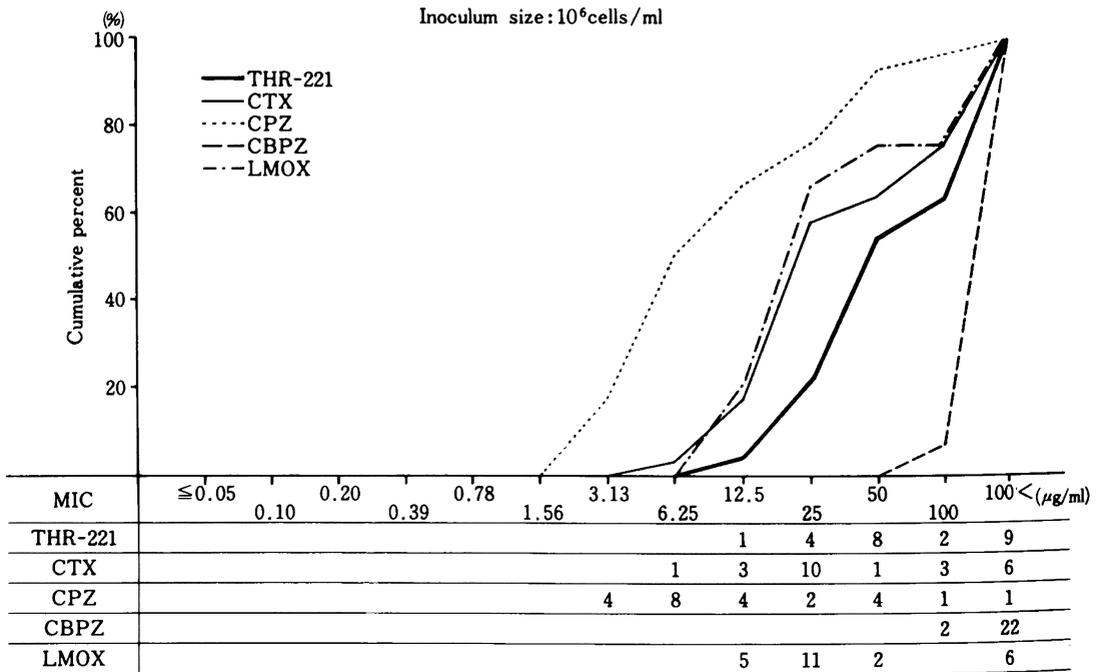


Table 4 Clinical results of cases treated with THR-221

Case No.	Age, Sex Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organism	Dose of THR-221 (g×days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side-effects
1	66 M 43	Pneumonia	Pneumoconiosis	Normal flora	2× 9	Good	Unknown	—
2	16 M 52	Pneumonia	Persistent infection of EB virus suspected	Normal flora	1× 2 2× 3	Good	Unknown	Abdominal pain Vomiting
3	74 M 52	Bronchopneumonia	Pneumoconiosis	Not done	2× 4	Poor	Unknown	Diarrhea
4	87 F 35	Acute bronchitis	Acute myocardial infarction	Not done	2× 5	Good	Unknown	—
5	61 M 49	Chronic bronchitis	Pneumoconiosis	Normal flora	2×14	Good	Unknown	—
6	69 M 55	Chronic bronchitis	Pneumoconiosis	Normal flora	2× 5	Good	Unknown	—
7	35 F 47	Pharyngitis acuta	Acute lymphatic leukemia	<i>S. aureus</i>	2× 2	Unknown	Decreased	—

Table 5-1 Laboratory findings of cases treated with THR-221

Case No.	Age	Sex	Time	Hemanalysis							CRP	ESR (1 h)	Serology*	
				Hb	RBC	Ht	WBC	N(%)	E(%)	Th			CA	MP
1	66	M	Before	14.9	479	43.3	8900	81	0	35.5	6+	92		
			After	13.8	443	41.2	4700	51	3	36.2	3+	60		
2	16	M	Before	10.2	381	29.6	4500	64	0	19.1	1+	70		<40
			After	10.8	404	31.1	5200	60	7	18.4	—	50		
3	74	M	Before	13.0	421	38.7	5300	81	0		4+			16 <40
			After	13.8	450	41.6	6100	69	3	30.7	4+			
4	87	F	Before	11.6	378	35.2	6300	80	1	16.0	4+	9		
			After	11.6	384	41.8	3300			14.6	—			
5	61	M	Before	14.7	447	41.3	9800	84	0	21.5	6+	60		
			After	14.2	436	39.8	6300			30.3	—			
6	69	M	Before	11.6	363	35.5	4700			28.6	6+	90		
			After	12.0	379	37.2	3100	74	0	31.5	1+	132		
7	35	F	Before	8.5	280	27.5	1600	8	3	11.4				
			After	8.2	241	22.0	1025	2	14	30.0	7+			

* CA Cold agglutination titer

MP : Anti-*Mycoplasma pneumoniae* PHA-titer

Ⅲ. 考 察

新しく開発された注射用セファロスポリン系抗生物質であるTHR-221は、いわゆる第三世代セフェム系抗生物質として多用されているCTXと類似した構造のものであるが、7-ACAの3位側鎖がmethyl-thiazolyl-thio-methyl基と改良されたため、生体内で代謝を受けにくくなり、血中半減期も2~2.5時間と延長し、disulfiram様作用や血液凝固系への影響もみられなくなったといわれている¹⁾。また、生体内での抗菌活性が*in vitro*の成績以上に優れているのも特徴であるとされている^{1,4)}。

そこで、われわれの臨床分離株に対するTHR-221の抗菌力を測定するとともに、同時に測定したCTX、さらに現在多用されているCPZ、CBPZ、LMOXの抗菌力と比較した。

グラム陽性球菌では*S. aureus*と*E. faecalis*のみに対して測定したが、*S. aureus*の大部分が6.25~12.5 µg/mlと抗菌力の低下があり、LMOXとはやや劣る程度であったが、CTXなどより2段階劣っていた。また、100 µg/ml以上の高度耐性株で、しかも他の薬剤とも交差耐性のものが7%に認められたのもMRSAと関連して注目される。*E. faecalis*ではごく少数のものに3.13~12.5 µg/mlの抗菌力は認められたが、多くは100 µg/ml以上であり、CTXなどと同様に抗菌力が劣っていた。その他の菌種では、*S. pyogenes*や*S. pneumoniae*に対して大部分が0.10 µg/ml以下と非常に優れており、CTX、CPZなどと同等である。また、グラム陰性球菌である*B. catarrhalis*も3.13 µg/mlで100%発育阻止されると報

告されている¹⁾。

一方、グラム陰性桿菌に対しては非常に優れた抗菌力があり、特に*Proteus spp.*や*M. morgantii*では大部分が0.05 µg/ml以下であり、CTXと同様に他の薬剤よりはるかに優れていた。また、*E. coli*、*K. pneumoniae*に対しても大部分が0.20~0.39 µg/mlと優れた抗菌力が認められた。これらはLMOX、CBPZとは同等であったが、CTXには2段階劣っていた。*Enterobacter spp.*、*S. marcescens*、*Citrobacter spp.*に対する抗菌力はやや低下して、0.39~1.56 µg/mlの占める割合はそれぞれ50~60%、67%、65%で、CTXより2段階、LMOX、CBPZより1段階劣っていた。さらに*P. aeruginosa*に対しては抗菌力がなくはないが劣っていた。これらの成績は全国施設での成績ともよく一致していた¹⁾。同時に*H. influenzae*に対する抗菌力は大部分が0.10 µg/ml以下と報告されている¹⁾。

THR-221の抗菌作用は殺菌的であり、耐性誘導能は弱いようである。また、各種の感染動物での治療実験では、CTXなどよりも優れた治療成績が得られている¹⁾。これらのことが臨床応用されたときにどの様に表現されてくるのか興味あるところである。

THR-221の吸収・排泄については検討できなかったが、1gの静注で167.8 µg/mlのピーク値が得られ、 $T_{1/2}(\beta)$ が2.14時間であり、1時間点滴静注ではピーク値が96.1 µg/mlとなり、 $T_{1/2}(\beta)$ が2.43時間と報告されている。また、良好なdose responseが認められている。このときの尿中排泄率は74~81%と非常に良好である¹⁾。

Table 5-2 Laboratory findings of cases treated with THR-221

Case No.	Time	Liver function						Renal function					Urinalysis*	
		GOT	GPT	Al-P	LDH	γ -GTP	T-Bil	BUN	S-Cr	Na	K	Cl	P	S
1	Before	37	30	6.9	348	21	0.68	9	0.7				-	-
	After	56	43	7.2	255	35	0.24	11	0.7				-	-
2	Before	16	14	120	128	12	0.6	16	0.7	140	4.0	100	-	-
	After	18	16	121	130	14	0.6	16	0.6	136	4.0	102	-	-
3	Before	19	12	9.3	276	53	0.39	18	0.8	138	4.0	99	-	-
	After	18	12	6.8	294	37	0.22	10	0.8	142	3.4	101	-	-
4	Before	22	6	8.9	328	12	0.8	16.7	0.7	138	4.2	92.8	±	-
	After	25	9	8.3	379		0.4	14.2	0.6	140	3.5	100.6		
5	Before	18	9	7.8	265	13	1.02	13	0.8	137	4.2	95	+	+
	After	29	34	8.4	255	26	0.43	13	0.8					
6	Before	16	10	7.2	175	26	0.29	15	1.0	139	4.4	99	-	-
	After	19	16	7.3	201	42	0.24	10	1.0				-	-
7	Before	19	41	50	157	14	0.4	13	0.7	141	3.9	107	-	-
	After	20	45	49	155	22	0.3	7	0.7	142	3.6	108		

*P: Protein

S: Sugar

THR-221の臨床応用は肺炎3例、気管支炎3例、咽頭炎1例の計7例に行ったが、いずれも難治性要因となる基礎疾患を有しており、高齢者が多かった。起炎菌の明らかにならなかったものは1例にすぎず、ほとんどが常在菌か検査のできていないものであった。THR-221の使用法は1回1g、1日朝夕2回の投与を原則とし、2~14日間使用したが、臨床効果は有効5例、無効1例、判定不能1例で、有効率は83%であった。全国集計での内科領域の疾患別臨床効果によると呼吸器感染症は83.5%であり、われわれの成績とよく一致していた。そのほかの疾患についてみると、尿路感染症97.7%、胆道感染症97.8%と良好な成績である。分離菌別細菌学的効果については、われわれの成績では知ることができなかった。全国集計でみると、*P. aeruginosa*の21%を除くと、多くの菌種が90%以上の除菌率となっている¹⁾。

副作用として下痢、腹痛と嘔吐の2例が認められ、比較的高頻度であったが、全国集計での出現頻度は2.4%となっている。そのときに多い症状は発疹、発熱、下痢などである。臨床検査値異常もGOT・GPT上昇、好酸球増加が1例ずつみられたが、全国集計でも同様の変化

が多くみられており、出現頻度も9.1%とやや高いようである¹⁾。

いずれにしても、THR-221は各種感染症の治療に有用な薬剤であると考えられる。

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
- 2) KASAI, K., A. TSUJI, S. MIYAZAKI and S. GOTO : *In vitro* Antibacterial Activity and β -lactamase Stability of Cefodizime, a New Cephalosporin Antibiotic. *Jap. J. Antibiotics* 37 : 1294~1305, 1984
- 3) LIMBERT, M., N. KLESEL, K. SEEGER, L. WINKLER and E. SCHRINNER : Cefodizime, an Aminothiazolyl-cephalosporin. 1. *In vitro* Activity. *J. Antibiot.* 37 : 892~900, 1984
- 4) KASAI, K., A. TSUJI, S. MIYAZAKI and S. GOTO : *In vivo* Antibacterial Activity of Cefodizime, a New Cephalosporin Antibiotic. *Jap. J. Antibiotics* 37 : 1306~1312, 1984

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFODIZIME(THR-221)

YOSHIRO SAWAE, YUKIO KUMAGAI, TOSHIYUKI ISHIMARU, KOJI TAKAGI and YOSHIYUKI NIHO
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and School of Health Sciences,
Kyushu University, Fukuoka

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

1. Antimicrobial activity

MICs of THR-221 against various clinical isolates were determined with an inoculum size of 10^6 cells/ml. The MIC₉₀ was 12.5 μ g/ml for *S. aureus*, >100 for *E. faecalis*, 0.39 for *E. coli* and *K. pneumoniae*, 100 for *Enterobacter* spp., 6.25 for *S. marcescens*, ≤ 0.05 for *Proteus* spp. and *M. morgani* and >100 for *Citrobacter* spp. and *P. aeruginosa*. THR-221 was not as active as CTX, CPZ, CBPZ and LMOX except against *Proteus* spp.

2. Clinical efficacy

Three patients with pneumonia, 3 with bronchitis and 1 with pharyngitis were treated with THR-221 at a daily dose of 1~2 g for 2~14 days. Clinical response was good in 5, poor in 1 and unknown in 1 patient. Abdominal pain and vomiting, and diarrhea were observed in 2 patients; GOT, GPT-elevation and eosinophilia were seen in 1 patient each.