

## 呼吸器感染症における Cefodizime(THR-221)の基礎的・臨床的研究 — *in vitro* におけるヒト肺胞マクロファージとの協調作用—

大石和徳・松本慶蔵・吉田俊昭・森戸俊博  
 宍戸春美・山本眞志・渡辺貴和雄  
 長崎大学熱帯医学研究所内科

Cefodizime(THR-221)は, cephem 環の7位に *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基を配し, 3位に thiazolylthiomethyl 基を導入した新 cephalosporin 剤である。

本剤の呼吸器病原性の明確な臨床分離株における MIC 値( $10^6$  cfu/ml, 1白金耳接種)を測定した。本剤の MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 値( $\mu$ g/ml)は *S. pneumoniae* 51株:0.05, 0.39, *H. influenzae* 51株:0.006, 0.013, *B. catarrhalis* 46株:0.39, 1.56, *S. aureus* 23株:6.25, >100, *K. pneumoniae* 21株:0.39, 0.78, *P. aeruginosa* 30株:100, >100であった。

呼吸器感染症患者における血中, 喀痰中, 局所痰中および尿中濃度を測定した。THR-221 1g 点滴静注投与の血清中ピーク値( $n=11$ )は51.2~100.2  $\mu$ g/ml(平均73.3  $\mu$ g/ml), 血中半減期( $n=11$ )は1.8~5.0時間(平均2.8時間), 喀痰中ピーク値( $n=10$ )は0.05~1.0  $\mu$ g/ml(平均0.32  $\mu$ g/ml), 喀痰中移行率( $n=9$ )は0.12~1.32%(平均0.50%)で, 2例における局所痰中ピーク値は3.42  $\mu$ g/mlと0.40  $\mu$ g/mlであった。

呼吸器感染症47例において本剤の点滴静注による治療を行った。臨床効果は著効13例, 有効31例, 無効2例, 不明1例で, 有効率95.6%と高率であり, 起炎菌の決定された38例における除菌率は94.7%と極めて優れた効果が得られた。副作用として, 1例に一過性の蕁麻疹様の発疹, 臨床検査値の異常として2例に一過性の GOT, GPT の軽度の上昇が認められた。

1/4 MIC 濃度の THR-221, CTX で処理後の  $^3$ H 標識 *K. pneumoniae* に対するヒト肺胞マクロファージの貧食能を *in vitro* で検討した。血清添加時に貧食率は THR-221 > CTX > 無処理の順に高く, 肺炎等の病態では Sub MIC 濃度の THR-221 が菌に接触すると, この菌は効率よく肺胞マクロファージにより捕捉されることが推察される。

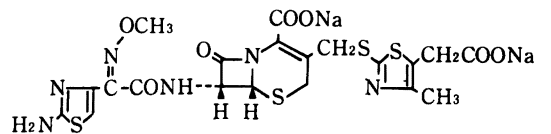
以上の成績から THR-221 は呼吸器感染症に対し極めて有用性の高い薬剤と結論される。

第二世代セフェム剤の Cefotiam(CTM)は cephem 環の7位側鎖に aminothiazolyl 基を配し, グラム陰性桿菌の外膜透過性を増し, penicillin-binding proteins(PBPs)への親和性を高めることで抗菌力を増強させた<sup>1)</sup>。引き続いて cephem 環の7位側鎖に前述の aminothiazolyl 基と *syn*-methoxyimino 基を併せ持つ Cefotaxime(CTX)が最初の第三世代セフェム剤として開発された<sup>2)</sup>。THR-221(Cefodizime)はヘキスト社(西独), ルセル社(仏)で合成, 開発された第三世代セフェム剤であり, その化学構造は cephem 環の7位に CTX と同様の aminothiazolyl 基と *syn*-methoxyimino 基を有し, 3位に thiazolylthiomethyl 基を配している(Fig. 1)。本剤は広域抗菌スペクトルを有し, 優れた抗菌力を示すのみならず, *in vitro* 抗菌力から予想される以上の感染動物実験における *in vivo* の治療効果が得られていることは特筆すべき点である<sup>3)</sup>。

私共は, 呼吸器感染症における本剤の位置付けを目的として, 本剤の主要呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌

力, 本剤の血中, 尿中, 喀痰中濃度および気管支局所採痰中濃度等の体内動態および *Klebsiella pneumoniae*(*K. pneumoniae*)に対するヒト肺胞マクロファージの貧食能に与える本剤の影響に関する基礎的研究を行った。さらに肺炎20症例を含む47症例の呼吸器感染症に対する本剤の臨床的有用性を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



disodium (-)-(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[[[5-(carboxylatomethyl)-4-methyl-2-thiazolyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

## I. 材料および方法

### 1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

喀痰定量培養法を用いて呼吸器感染症患者より  $10^7$  cfu/ml 以上に分離された病原性の明確な臨床分離株で *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 51株, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 51株, *Branhamella catarrhalis* (*B. catarrhalis*) 46株, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 23株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 21株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 30株を用いて, 日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。接種菌液は, *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* は 5% 馬脱線維血液加 Mueller-Hinton Broth (BBL), *H. influenzae* は 5% 家兔消化血液加 Brain Heart Infusion Broth (BBL) (Fildes Broth), その他の菌種は Mueller-Hinton Broth を用いて, 37°C 18時間培養後にそれぞれ同一の液体培地にて  $10^6$  cfu/ml に希釈して作製した。感受性測定用培地も前述と同様に Mueller-Hinton Agar [BBL] を用い, *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では 5% 馬脱線維血液加, *H. influenzae* では 5% 家兔消化血液加にて作製し, タイピング・アパラーツ D 型(武藤器械)改良型を用いて被験菌を接種し, 37°C 18時間培養にて MIC を測定した。

### 2. 臨床例における血清中, 尿中, 喀痰中および局所痰中濃度測定法

THR-221濃度測定は *Escherichia coli* (*E. coli*) NIHJ JC-2株を検定菌とし, Nutrient agar (Difco) を検定培地とする力価検定プレート(日本医科器械製作所)を用いたカップ法によって行った。検体の希釈には, 血中濃度測定用に Moni-Trol I (DADE) を用い, 喀痰中(局所痰も含む)および尿中濃度測定用にリン酸緩衝液 (PBS: pH 7.0, 1/15 M) を用いた。尚, 喀痰は 20% N-acetyl cystein 溶液を喀痰量の 1/5量を加えて homogenize し測定に供した。

### 3. 臨床的有用性の検討

#### 1) 対象症例

肺炎20例, 肺化膿症3例, 慢性気管支炎・気管支拡張症・慢性細気管支炎の急性増悪が各々14例・2例・5例, 膿胸2例, 急性咽頭炎1例の計47症例に対し THR-221を投与した。

#### 2) 投与量, 投与方法, 投与期間

呼吸器感染症に対する THR-221の投与量, 投与方法は本剤1回1g, 1日2回を原則とした。投与期間は3~24日, 半数以上が6~8日であった。

#### 3) 臨床効果判定

呼吸器感染症では可能な限り THR-221投与前, 投与中, 投与後に喀痰定量培養を行い, 起炎菌の決定およびその消長を調べ自他覚的所見や, 臨床検査所見に基づき,

著効(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair), 無効(Poor)の4段階で判定した。特に慢性気道感染症においては, 当科の判定基準に従った<sup>4)</sup>。

#### 4) 副作用および臨床検査値の異常

臨床症状の詳細な観察を行うと共に, 血液学的検査, 肝機能検査, 尿検査を実施し, 本剤投与後の副作用および臨床検査値の有無を検討した。

### 4. ヒト肺胞マクロファージの細菌貪食能に与える THR-221の影響

#### 1) 菌の標識

*K. pneumoniae* ATCC 13833 を Mueller-Hinton Broth 5 ml に接種し, [ $^3$ H]adenine 100  $\mu$ Ci を加え一晩培養し菌を標識した。

#### 2) 菌の抗生剤処理

標識した *K. pneumoniae* ATCC 13833 の  $10^9$  cfu/ml, 1 ml を 2000 $\times$ g, 10分間で遠心し, 上清を除き, これに 1/4 MIC 濃度の THR-221 (0.05  $\mu$ g/ml), 1/4 MIC 濃度の CTX (0.025  $\mu$ g/ml), コントロールとして  $Ca^{2+}$ ・ $Mg^{2+}$  を含まない PBS: PBS(-) の各 1 ml を加え 37°C・4時間インキュベーションした。その後, この菌液を PBS(-) により 2000 $\times$ g, 10分間の遠心で 3回洗浄し, PBS(-) 1 ml に浮遊した。

#### 3) 菌のオプソニン化

プラスチックチューブに 1/4 MIC 濃度の THR-221 で処理した菌液, 1/4 MIC 濃度の CTX で処理した菌液, コントロール菌液を入れ, さらに各々のチューブに 10% ヒト血清を加えて, 37°C・30分, インキュベーションした。

#### 4) 肺胞マクロファージの採取と貪食率の測定

健康喫煙者に気管支ファイバースコープを用いて気管支肺胞洗浄を施行し, 肺胞マクロファージ(AM)を採取し  $1.25 \times 10^6$ /ml となるように RPMI 1640(日水)に調整した<sup>5)</sup>。

次に, 既報に従って貪食率を測定した。すなわち, ポリプロピレンチューブにこの AM 液 400  $\mu$ l とオプソニン化した菌液の 100  $\mu$ l を加えて 37°C・30分間, 回転培養した。反応終了後, 氷冷した 0.1% BSA 加 PBS(-) 3 ml の入ったシリコン処理チューブ 2本に反応液の 200  $\mu$ l をそれぞれに加えた。一方のガラスチューブでは 160 $\times$ g, 4°C・5分間で AM のみを沈澱させ, PBS(-) で 2回 AM を洗浄して AM ベレットを得た。他方のチューブでは 2000 $\times$ g, 4°C・20分間の遠心で AM と細菌のベレットを得た。両方のベレットに ASC-II シンチレータ 10 ml を加え液体シンチレーションカウンターにてその放射能を測定した。細菌貪食率は AM associated bacteria (cpm)/Total bacteria (cpm)  $\times$  100 (%) で算出した。

## II. 成 績

### 1. 呼吸器病原菌に対する THR-221 および各種 $\beta$ -ラクタム剤の MIC 測定成績

#### 1) *S. pneumoniae* (Fig. 2)

THR-221 の MIC 分布のピークは  $0.05 \mu\text{g/ml}$  で CMX, CTX より劣っているが, CAZ (MIC 分布のピーク  $0.20 \mu\text{g/ml}$ ) より優れていた。

#### 2) *H. influenzae* (Fig. 3)

THR-221 の MIC 分布は  $0.003 \sim 0.013 \mu\text{g/ml}$  で CTX (MIC 分布:  $0.06 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ ) より優れており, 最も高い *in vitro* 抗菌力を示した。

#### 3) *B. catarrhalis* (Fig. 4)

THR-221 の MIC 分布は  $0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  で LMOX (MIC 分布:  $0.013 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ ), CAZ (MIC 分布:  $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ ) より劣っているが, CTM (MIC 分布:  $0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ ) より優れていた。

#### 4) *S. aureus* (Fig. 5)

THR-221 の MIC 分布は明確な 2 峰性を示し, 23 株中 8 株に認められ  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株はすべて MRSA であった。本剤の MIC は DMPPC よりやや劣るが, CAZ (MIC 分布:  $12.5 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ ) より優れていた。

#### 5) *K. pneumoniae* (Fig. 6)

本剤の MIC 分布は  $0.20 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  で CTX, CMX より劣るものの, LMOX (MIC 分布のピーク  $0.39 \mu\text{g/ml}$ ) と同等の成績であった。

#### 6) *P. aeruginosa* (Fig. 7)

本剤の MIC 分布は  $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  で CTX, CMX と同等の結果であり, CAZ (MIC 分布のピーク  $6.25 \mu\text{g/ml}$ ) より明らかに劣っていた。

### 2. 臨床例における THR-221 の体内濃度

呼吸器感染症 11 例に本剤 1 g, 1 例に 2 g を 1 時間点滴静注し, その血中, 喀痰中, 局所痰中および尿中濃度を測定した。各症例における血中ピーク濃度, 血中半減期, 喀痰中ピーク濃度, 喀痰中移行率 (最高喀痰中濃度と血中ピーク濃度との比: Peak ratio), 局所痰中ピーク濃度, 尿中回収率を一括して Table 1 に示した。また, 症例 No. 31, 41 における 1 g 1 回投与時の血中, 喀痰中濃度, 尿中濃度と回収率, さらに局所痰中濃度, 投与後 4 日目までの喀痰中濃度を Fig. 8, 9 に示し, 次に症例 No. 33 における 2 g 1 回投与時の血中, 喀痰中, 胸水中濃度および尿中回収率を Fig. 10 に示した。本剤 1 回 1 g 投与時の血中ピーク濃度は  $51.2 \sim 100.2 \mu\text{g/ml}$  (平均  $73.3 \mu\text{g/ml}$ ), 血中半減期は  $1.8 \sim 5.0$  時間 (平均 2.8 時間) であった。症例 No. 4, 6, 37 で血中半減期の延長を認められたが, その理由として症例 No. 4, 6 では 24 時間クレアチニンクリアランスの低下を示された。喀痰の

ピーク濃度は  $0.05 \sim 1.00 \mu\text{g/ml}$  (平均  $0.32 \mu\text{g/ml}$ ), 喀痰中移行率は  $0.12 \sim 1.32\%$  (平均  $0.50\%$ ) であり, 2 症例に施行された局所痰ピーク濃度は症例 No. 31 で  $3.42 \mu\text{g/ml}$ , No. 41 で  $0.40 \mu\text{g/ml}$  という結果であった。尿中回収率は  $67.9 \sim 93.4\%$  (平均  $78.2\%$ ) であった。症例は No. 33 における本剤 1 回 2 g 投与時の血中ピーク濃度は  $172.9 \mu\text{g/ml}$  で, 投与後 5 時間の胸水中濃度は  $21.4 \mu\text{g/ml}$  であった。

### 3. 臨床的有用性の検討成績

臨床的有用性のため THR-221 を投与した 47 症例の概要を Table 2 に, 本剤投与前後の臨床検査成績を Table 3 に示した。

#### 1) 疾患別臨床効果

呼吸器感染症 47 症例における疾患別臨床効果を Table 4 に示した。47 症例中著効 13 例, 有効 31 例, 無効 2 例, 不明 1 例で, 有効率 (有効以上) は  $95.6\%$  と高率であった。

#### 2) 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌別の細菌学的効果を Table 5 に示した。呼吸器感染症から分離された喀痰はすべて定量培養を行い細菌学的効果を判定した。症例 No. 32, 33 と No. 34, 38 は各々胸水, 咽頭擦過物より起炎菌を決定した。

臨床効果不明 1 例を除く 46 症例中 38 例に起炎菌が決定され, そのうち本剤投与により 36 例で起炎菌は除菌され除菌率は  $94.7\%$  と高率であった。症例 No. 4 の *S. aureus* (本剤の MIC:  $>100 \mu\text{g/ml}$ ) は臨床症状より除菌されていないと判断し, 症例 No. 12 の *Acinetobacter anitratus* (本剤の MIC:  $100 \mu\text{g/ml}$ ) は菌の減少を確認した。起炎菌不明の 8 症例中 7 例が有効以上であった。

#### 4. 副作用の検討

症例 No. 15 に本剤 2 g を 5% 糖液 250 ml に溶解して点滴静注開始したところ, 30 分後に両上肢に掻痒感を伴う蕁麻疹様発疹が出現した。このため本剤による副作用を考え, 直ちに点滴を中止した。点滴静注中に血圧の低下等はなく, 翌日には発疹は消失した。本剤を投与した 47 症例中, 症例 No. 15 以外には副作用と考えられる自, 他覚的症状を呈した症例はなかった。本剤投与による臨床検査の異常値は症例 No. 14 と No. 25 の 2 例に認められた。いずれも一過性の GOT, GPT の上昇で, 症例 No. 14 では GOT  $46 \text{ IU/ml}$ , GPT  $60 \text{ IU/ml}$ , 症例 No. 25 では GOT  $70 \text{ IU/ml}$ , GPT  $72 \text{ IU/ml}$  と軽度の異常値であった。

#### 5. 主要症例の検討

##### 1) 肺炎球菌性肺炎 (多発性骨髄腫)

Case No. 6: 63 歳, 男性 (Fig. 11)

昭和 58 年に多発性骨髄腫の診断を受け, 治療のため入退院を繰り返していた。昭和 61 年 2 月 12 日頃より咳, 膿性痰と共に  $38^\circ\text{C}$  台の発熱が出現した。胸部 X 線では右

Fig. 2 MICs of THR-221 and other  $\beta$ -lactam antibiotics against respiratory pathogenic *S. pneumoniae* 51 strains, inoculum size  $10^6$ cfu/ml

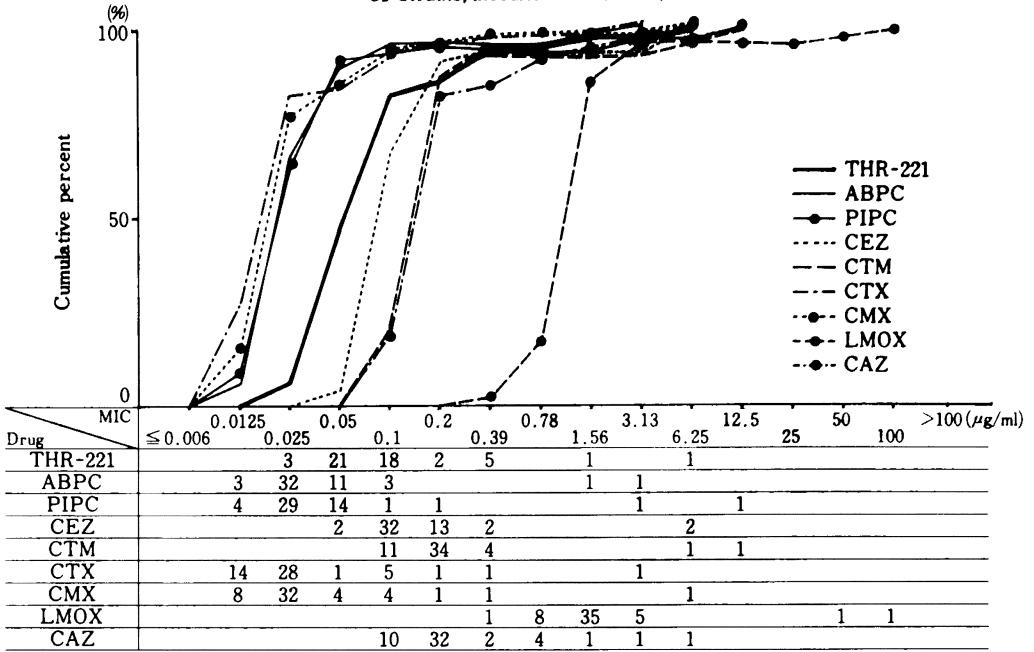


Fig. 3 MICs of THR-221 and other  $\beta$ -lactam antibiotics against respiratory pathogenic *H. influenzae* 51 strains, inoculum size  $10^6$ cfu/ml

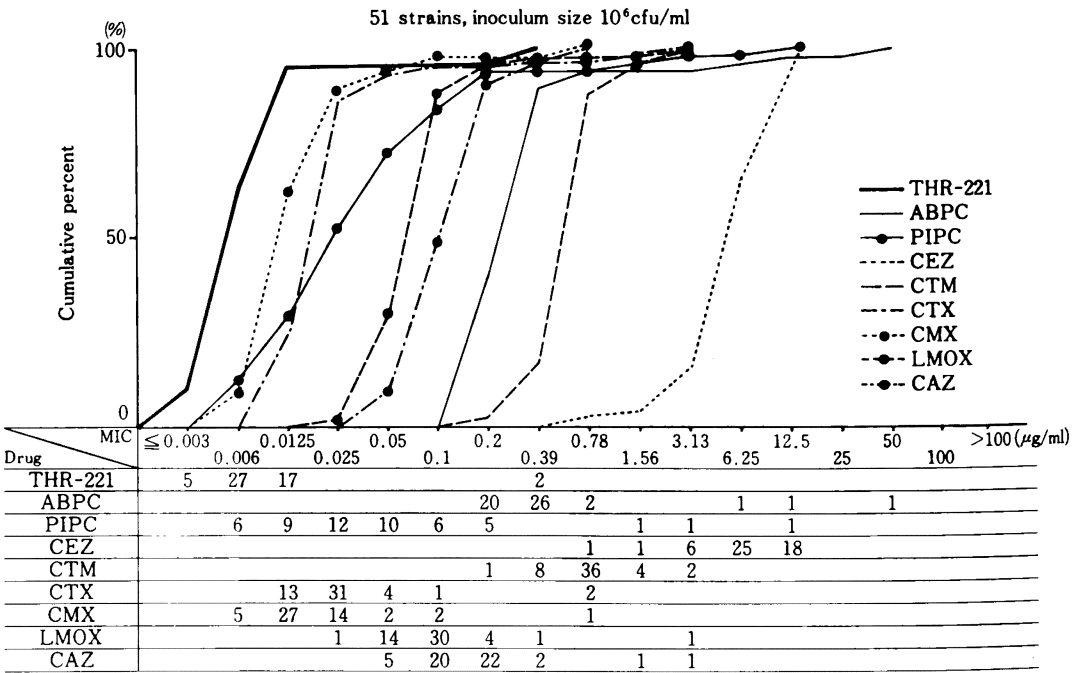


Fig. 4 MICs of THR-221 and other  $\beta$ -lactam antibiotics against respiratory pathogenic *B. catarrhalis*

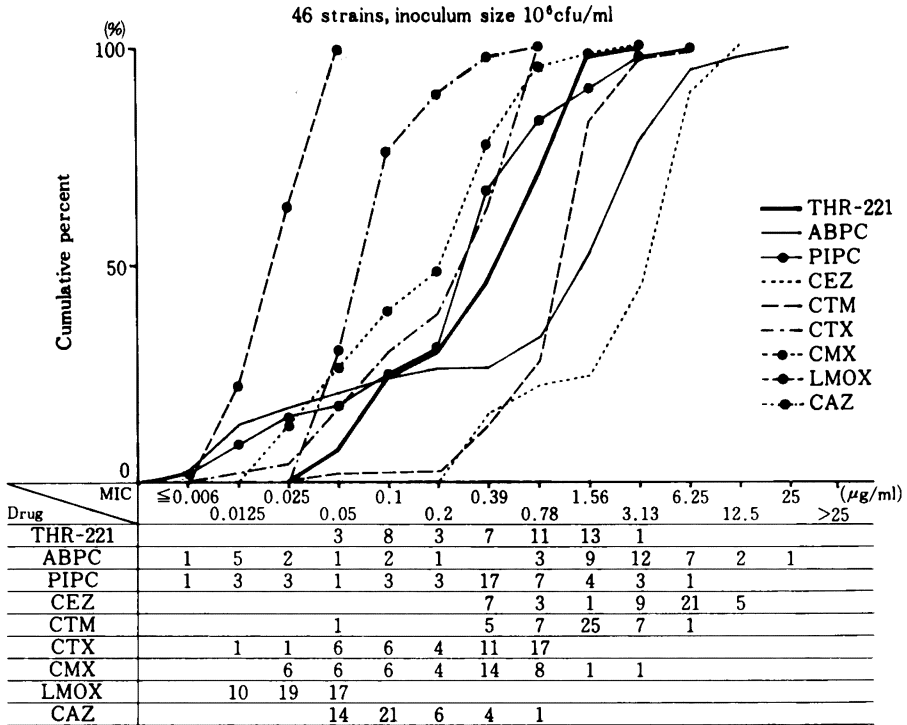


Fig. 5 MICs of THR-221 and other  $\beta$ -lactam antibiotics against respiratory pathogenic *S. aureus*

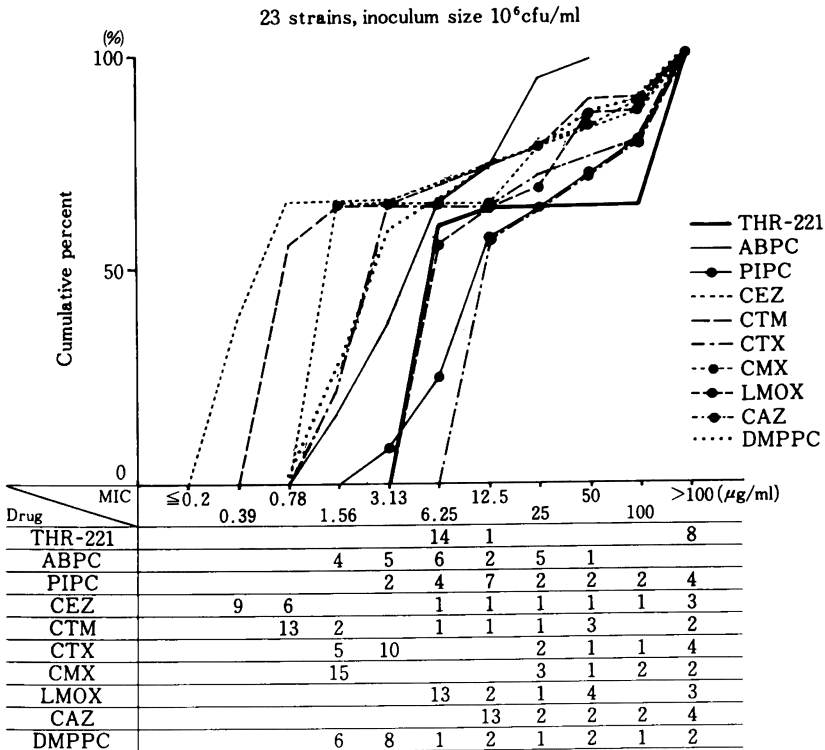


Fig. 6 MICs of THR-221 and other  $\beta$ -lactam antibiotics against respiratory pathogenic *K. pneumoniae* 21 strains, inoculum size  $10^6$ cfu/ml

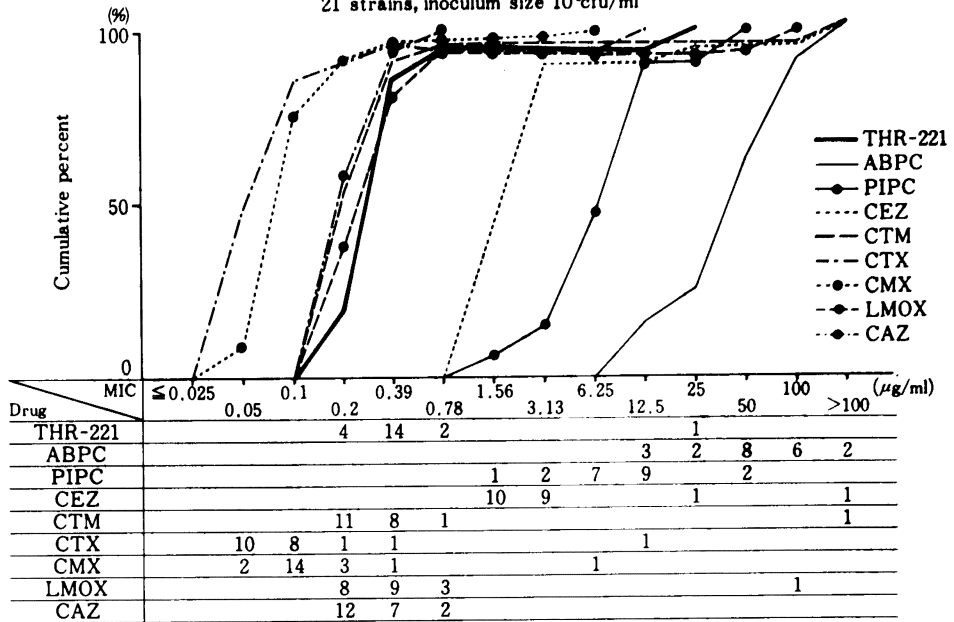


Fig. 7 MICs of THR-221 and other  $\beta$ -lactam antibiotics against respiratory pathogenic *P. aeruginosa* 30 strains, inoculum size  $10^6$ cfu/ml

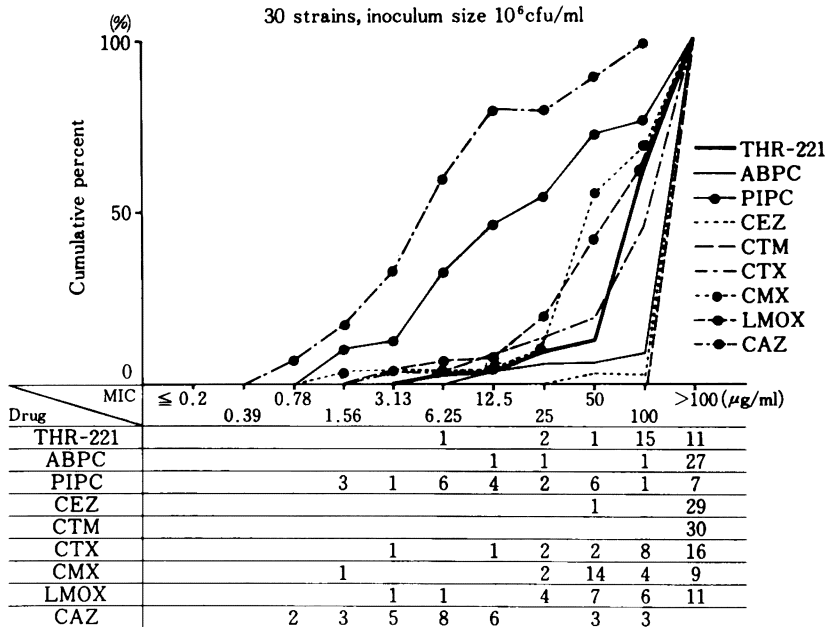


Table 1 Pharmacokinetics of THR-221 in patients with respiratory infection

Treatment	Case No.	Serum peak ( $\mu\text{g/ml}$ )	$T_{1/2\beta}$ (h)	Sputum peak ( $\mu\text{g/ml}$ )	peak ratio (%)	Bronchial secrete peak ( $\mu\text{g/ml}$ )	Urinary recovery (%)
1 g. d.i.	2	89.8	2.7	0.31	0.35	—	73.2
	4	100.2	3.6*	—	—	—	—
	6	70.8	5.0**	0.38	0.54	—	—
	14	68.9	2.6	0.44	0.64	—	—
	22	76.2	2.0	0.28	0.37	—	—
	28	51.2	2.5	0.18	0.35	—	—
	31	75.9	2.5	1.00	1.32	3.42	93.4
	36	65.2	2.8	0.05	—	—	—
	37	67.3	3.8	0.28	0.42	—	—
	41	86.6	2.0	0.10	0.12	0.40	67.9
47	53.9	1.8	0.19	0.35	—	—	
Average		73.3	2.8	0.32	0.50	(1.91)	78.2
2 g. d.i.	33	172.9	2.6	0.80	0.46	—	65.2

\* : 24 h Ccr ; 32.7 ml/min      \*\* : 24 h Ccr ; 58.7 ml/min

Fig. 8 Concentrations of THR-221 in serum, sputum, bronchial secrete and urinary excretion (1g. d.i. over 1 h)

Case No. 31 44y.o. M 42kg Chronic bronchilitis

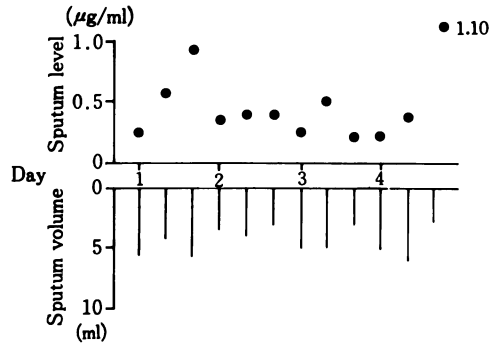
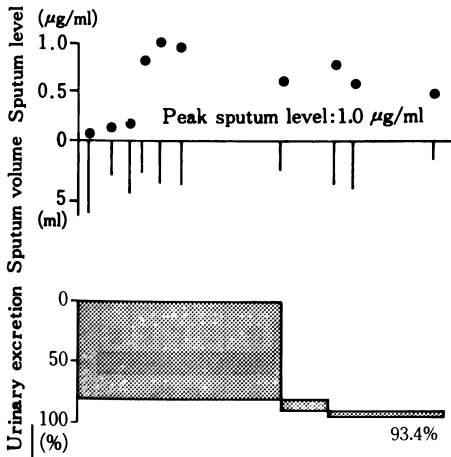
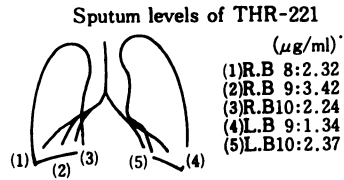
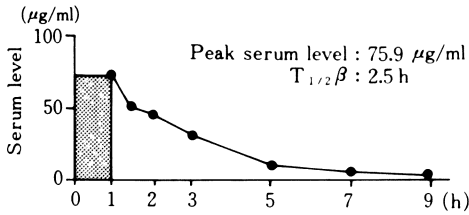


Fig. 9 Concentrations of THR-221 in serum, sputum, bronchial secrete and urinary excretion (1g, d.i. over 1 h)

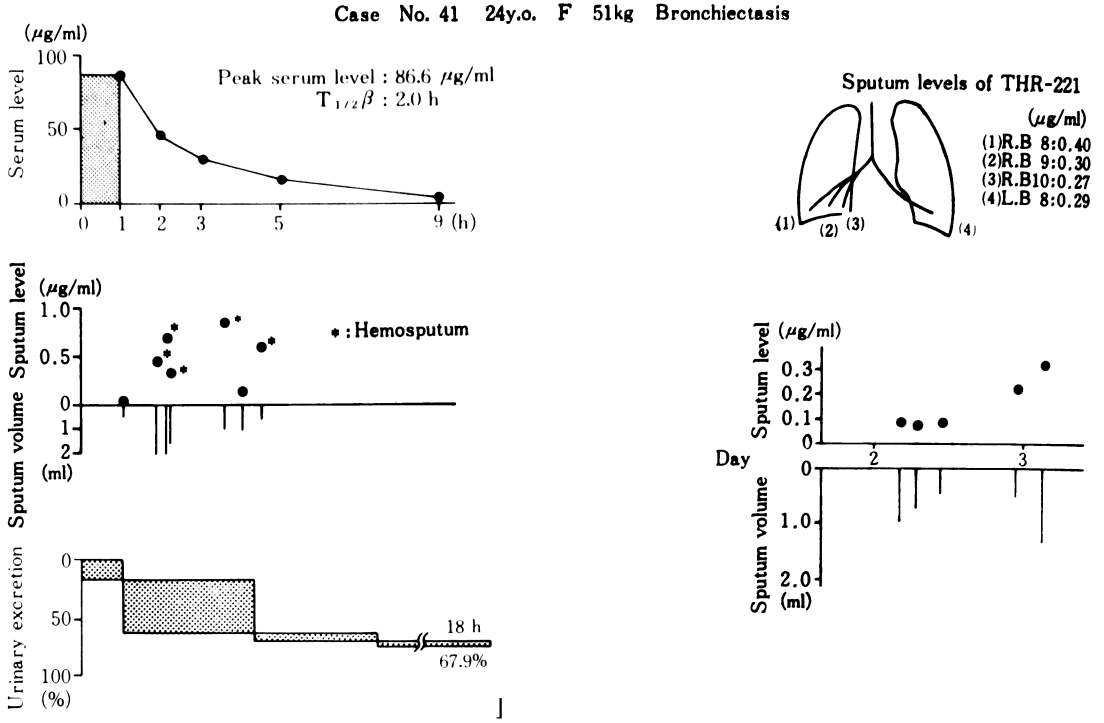


Fig. 10 Concentrations of THR-221 in serum, sputum, pleural fluid and urinary excretion (2g, d.i. over 1 h)

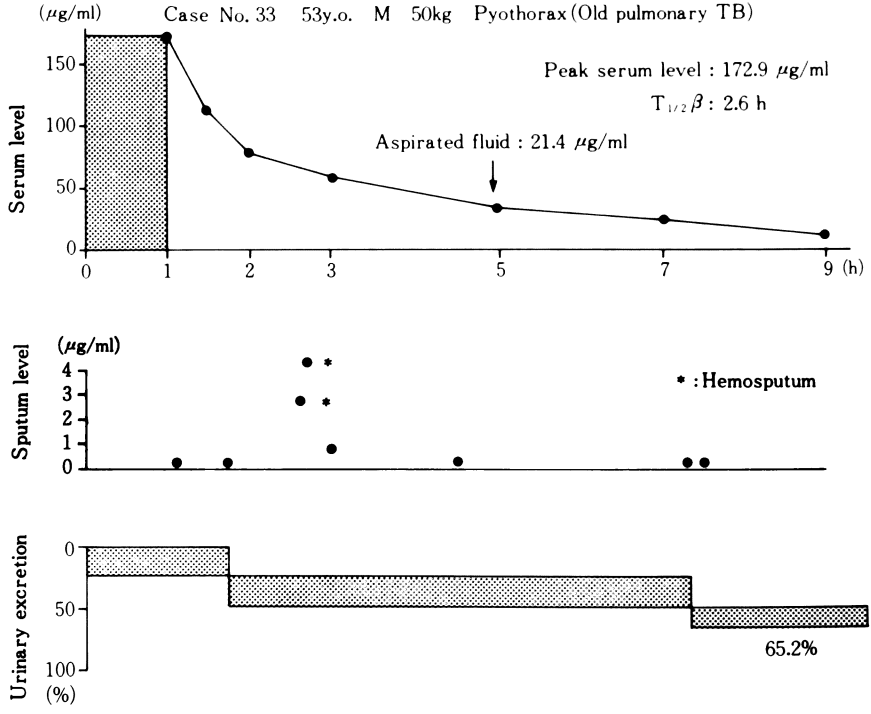




Table 2-1 Clinical results of THR-221 in respiratory infection

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (cfu/ml)	MIC ( $\mu$ g/ml)	Daily dose Duration (g $\times$ times $\times$ days)	Clinical effect	Side-effects
1	68	F	Pneumonia	(-)	<i>H. influenzae</i> $5 \times 10^8 \rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 8$	Good	(-)
2	58	M	Chronic bronchiolitis	Chronic sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> $4 \times 10^8 \rightarrow (-)$	0.39	$1 \times 2 \times 7$	Good	(-)
3	42	M	Lung abscess	(-)	Unknown		$1 \times 2 \times 9$	Excellent	(-)
4	79	F	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>S. aureus</i> $1 \times 10^8$	>100	$1 \times 2 \times 3$	Poor	(-)
5	25	F	Pneumonia	Chronic bronchitis VSD	<i>H. influenzae</i> $6 \times 10^8 \rightarrow (-)$	0.006	$1 \times 2 \times 8$	Excellent	(-)
6	63	M	Pneumonia	Multiple myeloma	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^8 \rightarrow (-)$	0.39	$1 \times 2 \times 13$	Excellent	(-)
7	69	F	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>S. pneumoniae</i> $3 \times 10^7 \rightarrow (-)$	0.025	$1 \times 2 \times 15$	Good	(-)
8	64	M	Pneumonia	(-)	Unknown		$1 \times 2 \times 8$	Good	(-)
9	84	F	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>S. aureus</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 12$	Good	(-)
10	87	M	Pneumonia	CVD	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^7 \rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 14$	Good	(-)
11	21	M	Pneumonia	(-)	Unknown		$1 \times 2 \times 7$	Good	(-)
12	89	M	Pneumonia	CPE	<i>A. anitratu</i> $1 \times 10^7 \rightarrow 8 \times 10^5$	100	$1 \times 2 \times 8$	Good	(-)
13	53	F	Pneumonia	(-)	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$	0.006	$1 \times 2 \times 10$	Good	(-)
14	60	M	Pneumonia	(-)	Unknown		$1 \times 2 \times 7$	Good	GOT 46 GPT 60
15	39	M	Pneumonia	(-)	Unknown		$0.8 \times 1 \times 1$	Unknown	Urticaria
16	71	F	Pneumonia	Old pulmonary TB	Unknown		$2 \times 1 \times 11$	Good	(-)
17	40	M	Pneumonia	(-)	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 7$	Excellent	(-)
18	83	M	Lung abscess	Lung cancer Pneumoconiosis	<i>S. pneumoniae</i> $4 \times 10^7 \rightarrow (-)$ <i>A. anitratu</i> $3 \times 10^7 \rightarrow (-)$		$2 \times 2 \times 7$	Good	(-)
19	74	M	Lung abscess	Chronic bronchitis	Unknown		$2 \times 2 \times 5$	Poor	(-)
20	71	M	Chronic bronchitis	Old pulmonary TB	<i>S. pneumoniae</i> $6 \times 10^7 \rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 6$	Good	(-)
21	64	M	Chronic bronchitis	Sequela of pyothorax	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$ <i>M. morganii</i> $2 \times 10^7 \rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 7$	Good	(-)
22	69	M	Chronic bronchitis	Old pulmonary TB	<i>H. influenzae</i> $2 \times 10^8 \rightarrow (-)$ <i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^7 \rightarrow (-)$		$2 \times 1 \times 5$	Good	(-)
23	59	M	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 7$	Good	(-)
24	47	M	Chronic bronchitis	Old pulmonary TB	<i>B. catarrhalis</i> $7 \times 10^7 \rightarrow (-)$	1.56	$1 \times 2 \times 7$	Good	(-)
25	35	M	Chronic bronchitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^7 \rightarrow (-)$	0.006	$1 \times 2 \times 6$	Good	GOT 70 GPT 72

Table 2-2 Clinical results of THR-221 in respiratory infection

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (cfu/ml)	MIC ( $\mu$ g/ml)	Daily does Duration (g $\times$ times $\times$ days)	Clinical effect	Side-effects
26	52	F	Chronic bronchitis	CPE	<i>S. pneumoniae</i> $3 \times 10^8 \rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 8$	Excellent	(-)
27	64	F	Chronic bronchitis	Old pulmonary TB	<i>H. influenzae</i> $8 \times 10^8 \rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 7$	Good	(-)
28	57	F	Bronchiectasis	(-)	<i>H. influenzae</i> $1 \times 10^8 \rightarrow (-)$	0.006	$1 \times 2 \times 7$	Good	(-)
29	83	M	Chronic bronchiolitis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> $11 \times 10^8 \rightarrow (-)$	0.78	$1 \times 2 \times 7$	Good	(-)
30	83	M	Chronic bronchiolitis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> $8 \times 10^8 \rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 7$	Good	(-)
31	44	M	Chronic bronchiolitis	(-)	<i>H. influenzae</i> $4 \times 10^9 \rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 7$	Excellent	(-)
32	84	F	Pyothorax	(-)	<i>Peptostreptococcus</i> sp. (+) $\rightarrow (-)$	1.56	$1 \times 2 \times 18$	Good	(-)
33	53	M	Pyothorax	Old pulmonary TB	<i>H. influenzae</i> (#) $\rightarrow (-)$		$2 \times 2 \times 24$	Good	(-)
34	32	M	Acute pharyngitis	(-)	<i>H. parainfluenzae</i> (#) $\rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 7$	Excellent	(-)
35	60	M	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^7 \rightarrow (-)$	0.39	$1 \times 2 \times 7$	Excellent	(-)
36	67	M	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $17 \times 10^8 \rightarrow (-)$	0.006	$1 \times 2 \times 8$	Excellent	(-)
37	64	F	Pneumonia	Bronchial asthma	<i>B. catarrhalis</i> $3 \times 10^7 \rightarrow (-)$	0.20	$1 \times 2 \times 7$	Good	(-)
38	74	M	Pneumonia	Pericarditis	<i>B. catarrhalis</i> $3 \times 10^8 \rightarrow (-)$	0.20	$1 \times 2 \times 15$	Good	(-)
39	58	M	Pneumonia	CPE	<i>S. pneumoniae</i> (#) $\rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 7$	Good	(-)
40	68	M	Chronic bronchiolitis	(-)	Unknown		$1 \times 2 \times 7$	Excellent	(-)
41	24	F	Bronchiectasis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> $1 \times 10^8 \rightarrow (-)$	0.39	$1 \times 2 \times 8$	Excellent	(-)
42	64	M	Chronic bronchitis	Sequelae of pyothorax	<i>H. influenzae</i> $7 \times 10^8 \rightarrow (-)$	0.006	$1 \times 2 \times 8$	Excellent	(-)
43	49	M	Chronic bronchitis	CPE	<i>S. pneumoniae</i> $2 \times 10^8 \rightarrow (-)$	0.39	$1 \times 2 \times 7$	Excellent	(-)
44	55	M	Chronic bronchitis	Pneumoconiosis Old pulmonary TB	<i>S. aureus</i> $3 \times 10^7 \rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 5$	Good	(-)
45	79	F	Chronic bronchitis	Hydronephrosis Benign retroperitoneal tumor	<i>H. influenzae</i> $4 \times 10^9 \rightarrow (-)$	0.05	$1 \times 2 \times 7$	Excellent	(-)
46	68	F	Chronic bronchitis	Pneumoconiosis Old pulmonary TB	Unknown		$2 \times 1 \times 4$	Good	(-)
47	57	M	Chronic bronchitis	Pneumoconiosis	<i>H. influenzae</i> $4 \times 10^7 \rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 14$	Good	(-)
					Group C <i>Streptococcus</i> $4 \times 10^7 \rightarrow (-)$		$1 \times 2 \times 8$	Good	(-)

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

Case No.	RBC ( $\times 10^4/mm^3$ )		WBC		CRP		ESR (mm/h)		GOT		GPT		Al-P (IU/ml)		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	394	374	13800	2700	4+	1+	87	42	19	36	17	26	5.7*	5.1	11.4	17.0	0.9	0.8
2	373	365	4200	5100	1+	2+	68	67	14	11	9	8	146	131	14	11	0.8	0.8
3	436	433	14300	9100	4+	-	49	111	21	23	17	28	9.9*	8.6	10.3	10.8	1.3	1.1
4	394	363	8700	5200	5+	4+	65	45	20	16	14	7	200	172	10	15	0.9	0.9
5	465	449	16500	5900	6+	$\pm$	17	12	16	13	6	6	131	113	15	10	0.9	0.8
6	271	285	4200	2800	6+	1+	163	160	14	11	9	8	101	127	28	20	1.5	1.2
7	418	393	7300	3100	4+	1+	94	65	24	29	17	21	237	232	15	12.9	0.9	0.7
8	441	424	12700	12900	3+	-	41	32	24	22	15	16	7.1*	7.7	18.3	15.8	1.6	1.4
9	437	443	9300	5300	1+	-	39	18	12	19	2	11	10.4	9.0	13.1	14	0.72	0.80
10	281	286	9400	5200	6+	2+	104	98	14	16	9	12	6.0*	6.4	12	13.7	1.23	1.07
11	531	485	11000	8000	3+	$\pm$	31	18	13	16	6	8	6.7*	6.6	13.5	11.0	0.85	0.76
12	396	477	7000	6300	2+	2+	62	95	14	22	10	18	67	63	32	24	1.7	1.5
13	425	409	14600	5800	2+	-	24	14	17	19	17	18	179	131	11	19	0.7	0.7
14	432	439	8400	7900	2+	-	48	27	15	46	11	60	112	112	16	21	0.9	0.8
15	393	412	8800	10600	5+	3+	65	44	14	13	6	7	10.4*	7.3	10.9	14.1	1.01	0.84
16	414	398	6700	5400	1+	-	41	17	16	16	7	8	7.6*	7.8	26.7	23.7	1.41	1.49
17	497	547	17400	8500	3+	-	10	18	16	20	11	16	6.0*	6.1	16.0	20.1	1.65	1.62
18	408	394	10300	11100	6+	5+	81	77	16	27	5	12	8.4*	6.7	13.4	11.5	0.76	0.92
19	355	312	14100	18900	5+	3+	100	77	24	36	16	22	5.9*	5.2	7.1	14.8	0.48	0.46
20	362	389	6800	6900	2+	1+	39	12	15	21	12	12	9.0*	9.0	16	15	0.9	1.25
21	381	412	9800	4800	1+	-	54	39	15	38	7	17	6.1*	6.5	10.9	10.1	0.69	0.82
22	381	392	6800	7300	2+	2+	54	60	22	30	22	22	12.0*	9.7	8.5	15.9	0.81	0.99
23	400	413	5100	6600	1+	-	58	30	19	31	14	29	100	87	7	9	0.7	0.7
24	424	458	6800	6200	2+	-	9	3	20	24	14	17	144	162	11	8	0.6	1.1
25	420	411	4700	5500	-	-	2	2	27	70	36	72	5.6*	6.1	9.9	9.5	0.97	0.81
26	422	455	5600	4300	4+	-	95	36	34	31	28	21	5.5*	4.1	15.8	N.T.	1.0	N.T.
27	397	357	8300	6500	1+	-	70	30	21	24	15	19	7.8*	7.6	10.9	12.3	0.79	0.77
28	423	455	8400	8500	1+	-	44	17	29	24	16	17	4.9*	5.0	13.9	13.9	0.75	0.46
29	487	491	6000	5000	2+	1+	37	25	20	26	14	17	6.6*	6.0	22.2	20.1	1.4	1.4
30	486	462	6400	4500	2+	1+	30	17	24	24	16	25	5.2*	6.2	27.1	20.7	1.4	1.8
31	446	419	6700	5800	4+	-	35	9	22	41	24	42	194	194	7	9	0.8	0.8
32	270	230	7500	4500	6+	2+	140	130	26	27	6	8	7.9*	7.4	8.2	4.2	0.32	0.68
33	362	363	9100	5300	6+	1+	138	75	26	33	34	74	261	163	18	21	1.0	1.0
34	443	436	4500	3500	2+	-	12	5	16	21	12	18	5.3*	4.4	16.1	10.8	0.95	0.92
35	407	410	15100	6800	6+	1+	33	23	39	28	32	29	8.9	8.1	12.2	N.T.	1.2	N.T.
36	441	441	12700	5000	5+	$\pm$	41	23	24	39	18	29	5.5*	5.4	14.3	13	1.3	1.4
37	515	477	14600	6900	4+	-	30	15	36	28	49	24	9.5	6.7	19	16.6	1.3	1.0
38	335	292	9200	3900	6+	1+	78	15	99	16	51	13	3.8*	9.3	89.5	22.1	3.25	0.92
39	407	364	14300	8100	3+	-	42	8	17	29	9	35	97	106	24	27	0.9	1.0
40	459	425	8700	6100	6+	1+	114	93	22	33	13	26	12.2*	10.9	9.3	8.5	0.76	0.83
41	426	401	7600	4100	2+	-	21	15	12	11	7	5	102	87	19	15	0.8	0.8
42	364	378	4700	4800	-	-	21	18	26	29	15	16	5.0*	5.2	9.4	9.4	0.75	0.81
43	417	395	9500	5300	1+	-	18	21	19	28	7	14	8.0*	6.4	12.6	12.7	0.82	0.98
44	339	349	8000	6900	-	-	44	69	12	13	8	6	11.0*	11.1	7.2	9.2	0.81	0.89
45	284	352	6700	3300	2+	-	34	44	240	19	35	7	12.1*	7.0	18.1	15.0	0.76	0.89
46	393	388	4600	4600	$\pm$	-	31	52	32	35	11	18	6.2*	8.2	13.8	15.4	0.73	0.63
47	413	389	6700	6100	2+	1+	50	46	15	17	6	7	4.1*	3.9	11.5	14.5	0.67	0.64

\* . K-AU

B : Before treatment      A : After treatment      N. T. Not tested

下肺に浸潤影を認め、喀痰のグラム染色では vivid な多核白血球と多数のグラム陽性双球菌を認めたため (Fig.12)、肺炎球菌性肺炎と考え 2月13日より本剤を 1g, 1日2回点滴静注で投与した。投与終了約3時間後の喀痰グラム染色では菌のフィラメント化が確認できた (Fig.13)。喀痰中の起炎菌は翌日には消失し、速やかな臨床症状の改善も得られ著効と判定した。急性炎症所見の改善はやや遅れたが、これは基礎疾患によると考えられた。本症例における THR-221の喀痰中濃度(ピーク値:  $0.38 \mu\text{g/ml}$ )は、喀痰より分離された肺炎球菌に対する本剤の MIC 値 ( $0.39 \mu\text{g/ml}$ )に及ばないものの、喀痰中の起炎菌の明らかな変形と著明な臨床効果が認められた。

2)インフルエンザ菌とブランハメラ・カタラーリスによる肺炎

Case No. 36: 67歳, 男性 (Fig.14)

昭和57年より慢性気管支炎の診断にて、外来治療を受けていた。昭和61年11月18日、悪寒、咳、膿性痰が出現し、翌19日、胸部 X 線上下肺野の浸潤影を指摘され入院となった。同日より本剤 1g, 1日2回点滴静注を開始した。点滴終了直後の喀痰グラム染色では、インフルエンザ菌と思われるグラム陰性桿菌のフィラメント化がすでに認められた (Fig.15)。本症例における THR-221の喀痰中濃度はすべて  $0.05 \mu\text{g/ml}$  以下と低値であったが、起炎菌として分離されたインフルエンザ菌 (MIC:

Table 4 Clinical results of THR-221 in 47 patients with bacterial respiratory infection

Diagnosis	Clinical evaluation					Total	Clinical efficacy (Excellent and Good)
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown		
Pneumonia	5	13		1	1*	20	18/19
Lung abscess	1	1		1		3	2/3
Chronic bronchitis	3	11				14	14/14
Bronchiectasis	1	1				2	2/2
Chronic bronchiolitis	2	3				5	5/5
Pyothorax		2				2	2/2
Acute pharyngitis	1					1	1/1
Total	13	31	0	2	1	47	44/46 (95.6%)

\* : Because of urticaria

Table 5 Effect of THR-221 against causative organisms isolated from 46 patients with bacterial respiratory infection

Causative organism	Eradication of bacteria	Clinical efficacy
<i>H. influenzae</i>	14/14	14/14
<i>S. pneumoniae</i>	8/8	8/8
<i>B. catarrhalis</i>	4/4	4/4
<i>S. aureus</i>	2/3	2/3
<i>H. parainfluenzae</i>	1/1	1/1
<i>A. anitratus</i>	0/1	1/1
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1/1	1/1
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2/2	2/2
<i>H. influenzae</i> + <i>M. morgani</i>	1/1	1/1
<i>H. influenzae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	1/1	1/1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>A. anitratus</i>	1/1	1/1
Group C <i>Streptococcus</i>	1/1	1/1
Unknown		7/8
Total	36/38 (94.7%)	44/46 (93.6%)

0.006  $\mu\text{g/ml}$ ), プランハメラ(MIC : 0.2  $\mu\text{g/ml}$ )を翌日には除菌し得た。また速やかな臨床症状の改善, 急性炎症所見の正常化より著効と判定した。

3)インフルエンザ菌と肺炎球菌による気管支拡張症  
Case No. 41 : 24歳, 女性(Fig. 16)

15歳頃より喀痰, 咳嗽が出現し, 昭和59年9月, 当科にて気管支拡張症の診断を受けた。昭和61年11月5日より発熱, 膿性痰の増加が認められた。喀痰グラム染色では多核白血球の浸潤とグラム陰性小桿菌とグラム陽性双

球菌が確認され, インフルエンザ菌と肺炎球菌による急性増悪と考えられた。本症例においてもTHR-221 1g, 1日2回投与が行われた。本症例の点滴終了後30分時の局所痰中濃度は0.27~0.40  $\mu\text{g/ml}$ であり, 本症例の起炎菌であるインフルエンザ菌と肺炎球菌の本剤に対するMIC値(各々0.006  $\mu\text{g/ml}$ , 0.39  $\mu\text{g/ml}$ )を陵駕していた。この事実を反映して点滴終了4時間後の喀痰グラム染色ではすでに菌消失を認め, 臨床症状の急速な改善から著効と判定した。

Fig. 11 Case No.6 63y.o. M 64kg Pneumonia, Multiple myeloma

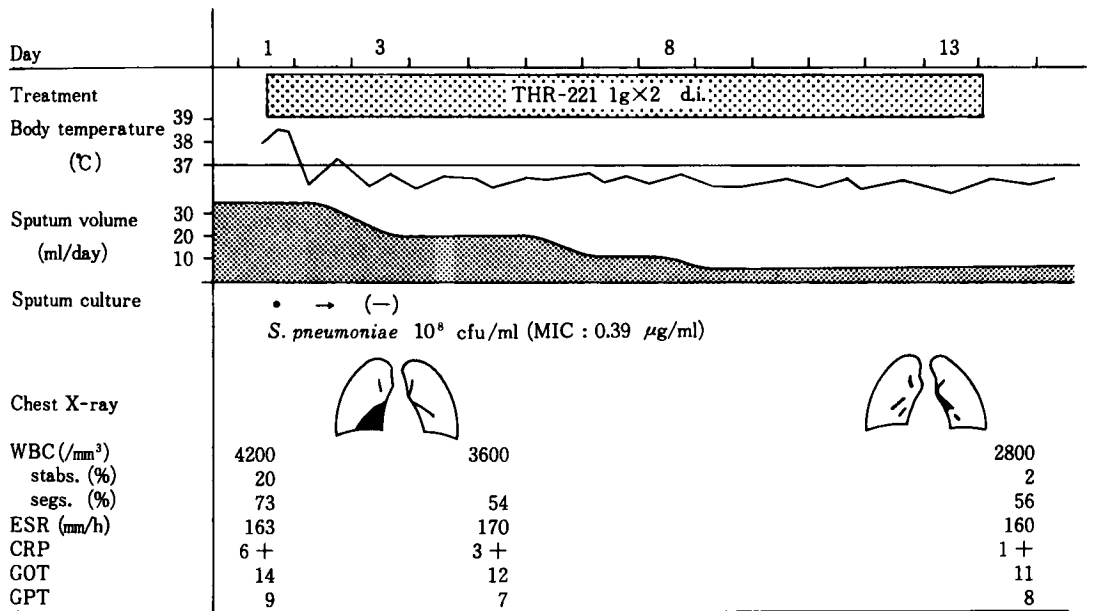


Fig. 12 Microscopy of sputum smear (Gram stain) obtained from Case No. 6 before therapy

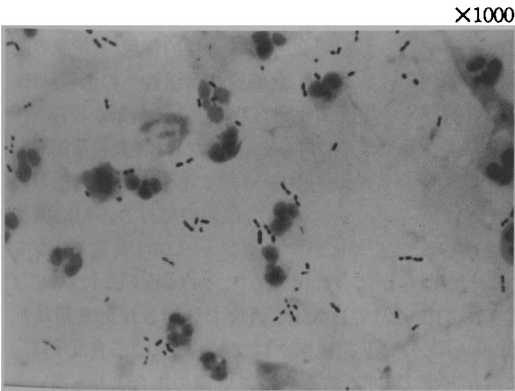
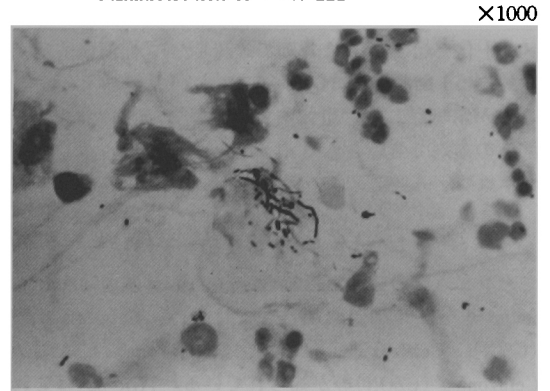


Fig. 13 Microscopy of sputum smear (Gram stain) obtained from Case No. 6 3 h after administration of THR-221



4) *Peptostreptococcus* による膿胸

Case No. 32: 84歳, 女性(Fig.17)

昭和61年5月初旬より発熱, 咳嗽, 右胸痛が出現し, 次第に増強するため, 同年5月10日に入院となった。入院後, 胸部X線所見および胸水所見より膿胸と診断し, Piperacillin, Minocycline, Clindamycin を投与されたが無効のため本剤1g, 1日2回の投与に変更した。本剤投与後, 胸水は著明に減少し, 発熱, 急性炎症所見も徐々に改善したため, 18日間の投与で終了した。本剤投与前の胸水より *Peptostreptococcus* が分離され, 本剤のMIC値は1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。

## 5) 黄色ブドウ球菌肺炎(無効例の解析)

Case No. 4: 79歳, 女性(Fig.18)

当科にて慢性気管支炎の診断にて外来通院中であつたが, 昭和61年2月10日より悪寒, 戦慄と共に高熱が出現し, 乾性咳嗽も加わつて外来受診した。胸部X線上下肺に浸潤影が認められ, 肺炎の診断で入院となった。同年2月12日より本剤1g, 1日2回投与を開始したが, 悪寒, 戦慄, 高熱は改善しなかつた。本剤投与前の血液培養は陰性であつたが, 少量喀出された喀痰より黄色ブドウ球菌が $10^8/\text{ml}$  分離され起炎菌と考えられた。本剤のTHR-221に対するMIC値は100  $\mu\text{g/ml}$  以上であり, 遷延する高熱のため本剤は無効と判断した。その後MinocyclineとCloxacillinの点滴静注に変更し, 速やかに臨床症状は改善した。

## 6. ヒト肺胞マクロファージの細菌貪食能に与える本剤の影響

1/4 MIC濃度のTHR-221, CTXで処理された*K. pneumoniae*を, 10%血清でオプソニン化した場合とオプソニン化しない場合のヒト肺胞マクロファージによる貪食能をFig.19に示した。オプソニン化しない場合は, 各々の貪食率は低値を示した。一方オプソニン化した場合にその貪食率は上昇し, 有意差はないもののTHR-221>CTX>無処理(none)の順に高かつた。この結果からSub MIC下でのTHR-221が, *K. pneumoniae*にフィラメント化を起こし(走査電顕で確認した), 血清因子と協調的にヒト肺胞マクロファージによる貪食を容易にすることが示唆された。生体内では肺炎発症時にSub MIC濃度の本剤で処理された*K. pneumoniae*が効率よく肺胞マクロファージにクリアランスされることが推察される。

## III. 考 察

セフェム環の7位側鎖のaminothiazolyl基とmethoxyimino基を併せ持つ薬剤としてはCTX, Cefmenoxime<sup>6)</sup>(CMX), Ceftizoxime<sup>7)</sup>(CZX), Ceftriaxone<sup>8)</sup>(CTRX), Cefuzonam<sup>9)</sup>(CZON)等が知られている。THR-221はこれ

らの薬剤と同様の7位側鎖を有し, これまでに知られている構造活性相関から考えられたように $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性と緑膿菌を除くグラム陰性菌に対する極めて強い抗菌力を示した。本研究においても*in vitro*抗菌力では呼吸器病原菌の中で*H. influenzae*(Fig. 3), *K. pneumoniae*(Fig. 6), *S. pneumoniae*(Fig. 2)に対して強い抗菌力が確認された。*B. catarrhalis*により産生される $\beta$ -ラクタマーゼにより, CTX, CMXが分解されることが報告されているが, 本剤においてもその傾向がうかがわれCTX, CMXと同等の抗菌力を示した<sup>10)</sup>(Fig. 4)。また, 呼吸器分離の*S. aureus* 23株中の35%はMRSAであり, これらに対する本剤のMICは100  $\mu\text{g/ml}$  以上であつた。この成績は諸家の報告と一致するものである<sup>11)</sup>。

本剤は前述のセフェム環の7位の側鎖の他に, 3位にthiazolylthiomethyl基を配したことでCTX, CZX, CMX等と比較して血中半減期を延長した<sup>11)</sup>。すなわち本剤の健康成人における体内動態の解析では, 本剤1g点滴静注時のCmaxは124.1  $\mu\text{g/ml}$ , 血中半減期( $T_{1/2\beta}$ )は2.95時間であり<sup>12)</sup>, 臨床例の検討でもほぼ同等の結果を得た(Table 1)。喀痰中濃度および喀痰中移行率はCTX, CZONとほぼ同等でCMX, CZXより劣る成績であり, セフェム系薬剤の中では必ずしも高くはないと考えられた。局所痰中濃度は喀痰中濃度よりは5~10倍高かつた。しかしながら, 47例の呼吸器感染症における臨床検討では極めて高い有効率を示した。特筆すべきは, 本剤の喀痰中移行が起炎菌に対するMICに及ばない症例(Case No. 6), あるいは喀痰中移行が低濃度(0.05  $\mu\text{g/ml}$ 以下)である症例(Case No. 36)等で切れ味のよい臨床効果を得たことである。最近開発されたセフェム系抗生物質の中には*in vitro*抗菌力から推定される以上の臨床効果を示すものがあり注目されている<sup>13,14)</sup>。KASAI等は*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Citrobacter freundii*によるマウス感染症において, 本剤でも*in vitro*抗菌力から期待される以上の効果が得られたと報告している<sup>15)</sup>。このような抗生物質の*in vitro*効果の説明として, 薬剤の白血球やマクロファージの食細胞系に与える直接的作用(食細胞の遊走能, 貪食能, 殺菌能, 食細胞代謝活性への影響)や抗生物質処理後の細菌が食細胞系に与える効果が報告されている。すなわちCefpimizole(CPIZ)は貪食殺菌能, 白血球遊走能や好中球のスーパーオキシド産出能の亢進<sup>16,17)</sup>, Cefbuperazone(CBPZ)においてはSub MIC濃度で処理された*E. coli*がマクロファージに貪食されやすいことが明らかにされている<sup>18)</sup>。*In vitro*の系において, 我々はTHR-221の1/4 MIC濃度で処理されたH標識*K. pneumoniae*のヒト肺胞マクロファージによる貪食率は, 血清存在下でCTXあるいは無処理の場合よりも高いこ

Fig. 14 Case No.36 67y.o. M Pneumonia

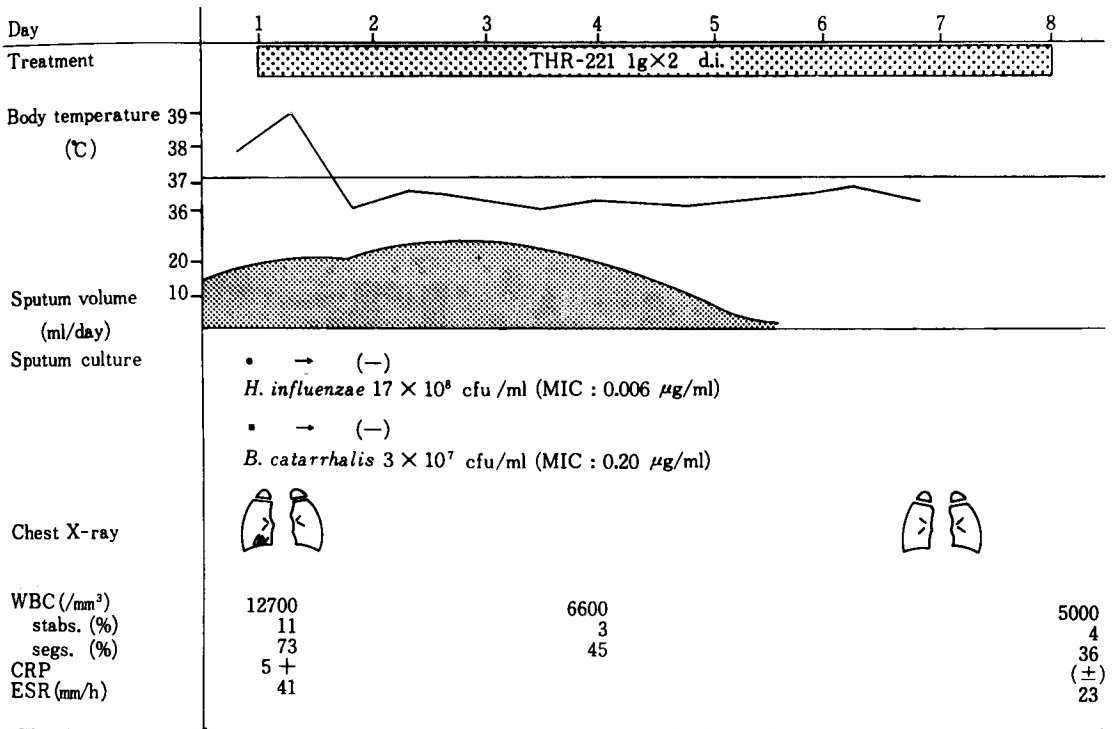


Fig. 15 Microscopy of sputum smear (Gram stain) obtained from Case No. 36 just after administration of THR-221

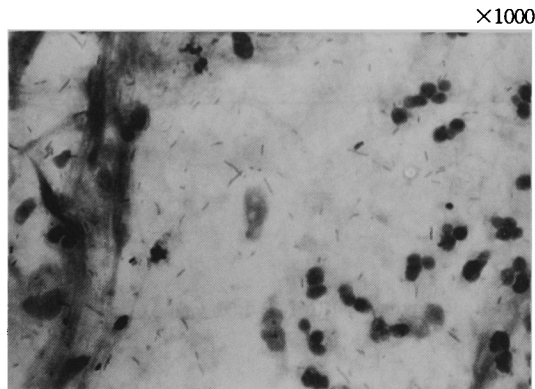


Fig. 16 Case No.41 24y.o. F Bronchiectasis

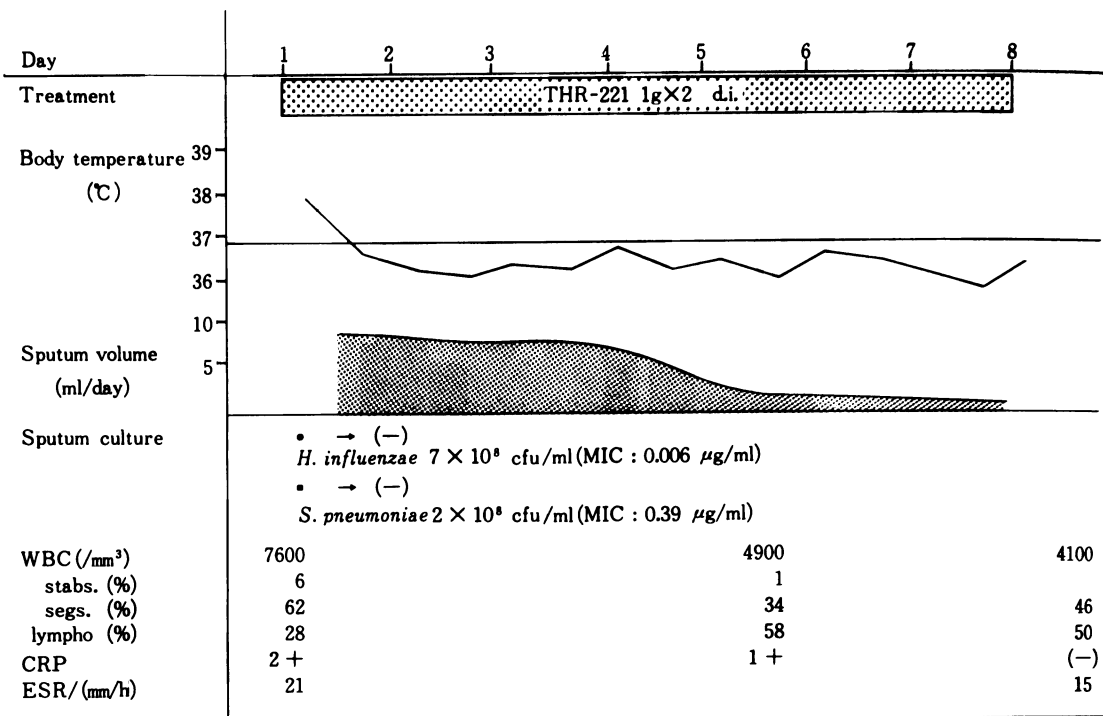


Fig. 17 Case No.32 84y.o. F Pyothorax

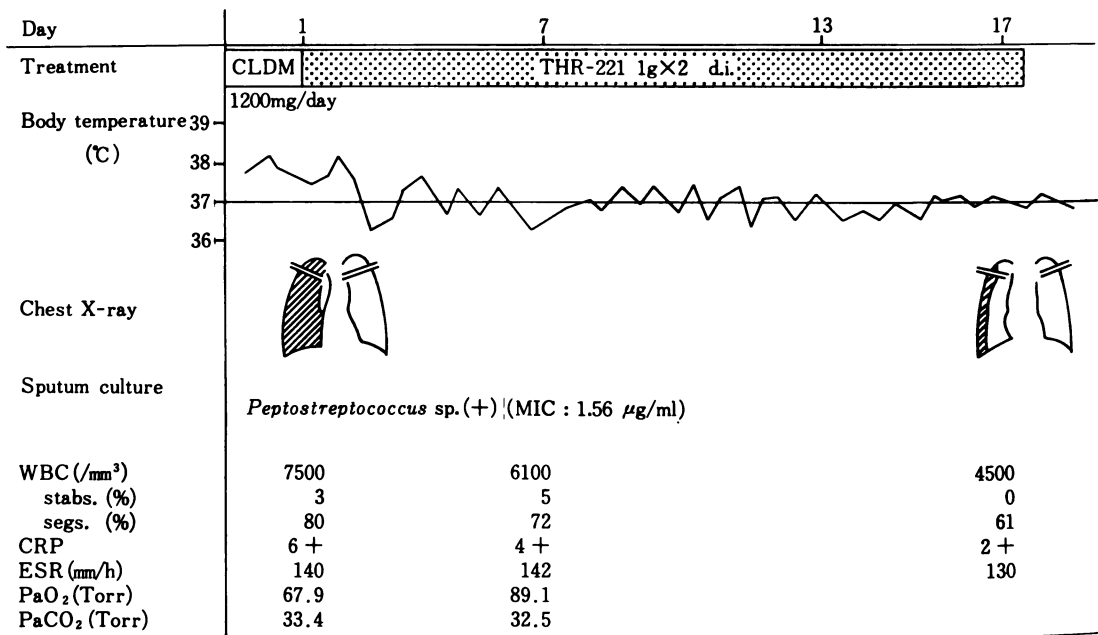




Fig. 18 Case No. 4 79y.o. M 35kg Pneumonia

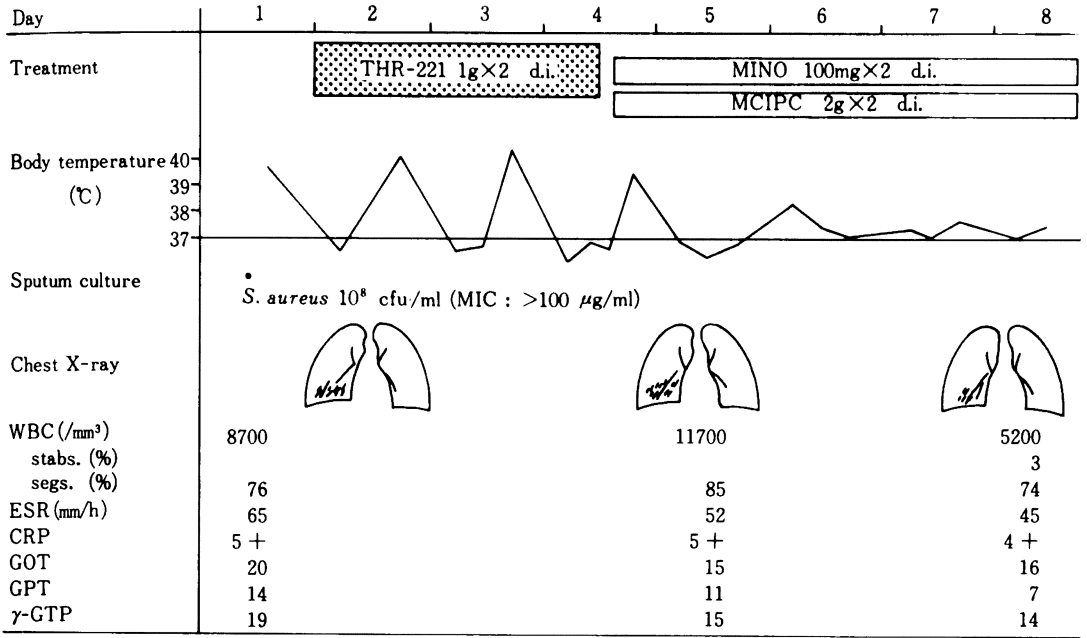
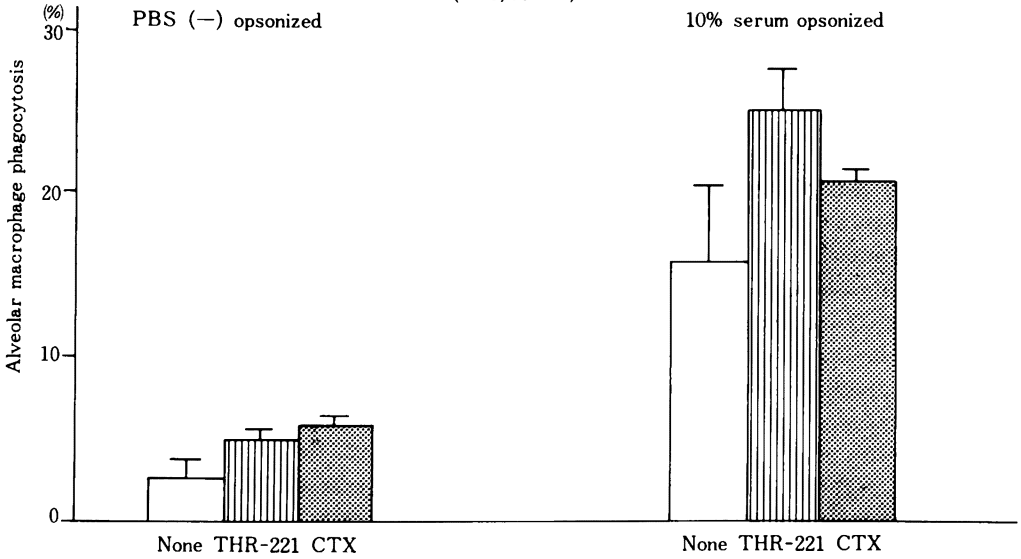


Fig. 19 Alveolar macrophage phagocytosis of <sup>3</sup>H-labelled *K. pneumoniae* treated by 1/4 MIC level antibiotics (n=3, 30 min)



とを示し、またこれとは別にマウス多核白血球、マクロファージが補体と1/8 MIC濃度のTHR-221の存在下で、他剤におけるよりも*E. coli*をよく食菌、消化するとされている<sup>19</sup>。これらの成績はSub MIC濃度の本剤が補体等の血清因子と協調的に食細胞系によりクリアランスされることを示唆している。一方、LIMBERT等はTHR-221投与後のマウスリンパ球のB-cellマイトゲンに対する反応性の亢進や、本剤投与マウスのカンジダ感染症に対する防御効果に関する考察から、THR-221による免疫系の賦活化を推定している<sup>20</sup>。本剤の食細胞系への直接作用あるいは免疫系への関与についても今後一層明確にせねばなるまい。

以上の成績と考察より、THR-221は呼吸器感染症における新セフェム系薬剤として有用性が高く、感染防御機構の破綻により生ずる難治性感染症における治療効果を期待し得る薬剤であると結論する。

#### 文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 井手政利, 渡辺貴和雄, 他(14施設): 呼吸器感染症を対象としたCefotiam(SCE-963)の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27(S-3): 373~392, 1979
- 2) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 井手政利, 永武 毅, 玉置公俊, 田口幹雄, 渡辺貴和雄, 土橋賢治, 木村久男: Cefotaximeに関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28(S-1): 436~446, 1980
- 3) KLESEL, N., LIMBERT, M., SEIBERT, G., WINKLER, I., SCHRINNER, E.: Cefodizime, an aminothiazolyl experimentally induced pneumonia in mice. Jap. J. Antibiotics 37: 1712~1718, 1984
- 4) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34(4): 316~330, 1986
- 5) OISHI, K., YAMAMOTO, M., YOSHIDA, T., IDE, M., MATSUMOTO, K.: Opsonic activity of plasma fibronectin for *Staphylococcus aureus* by human alveolar macrophages: Inefficacy of trypsin-sensitive staphylococcal fibronectin receptor. Tohoku J. exp. Med., 149: 95~102, 1986
- 6) 松本慶蔵, 永武 毅, 宇塚良夫, 宍戸春美, 原田知行, 力富直人, 渡辺貴和雄, 他(20施設): 呼吸器感染症を場とするCefmenoxime(SCE-1365)の臨床的研究。Chemotherapy 29(S-1): 565~585, 1981
- 7) 松本慶蔵, 宍戸春美, 永武 毅, 宇塚良夫, 田口幹雄, 渡辺貴和雄: 新規半合成 *syn*-methoxyimino cephalosporin 剤 Ceftizoxime(FK 749)に関する基礎的・臨床的研究—インフルエンザ菌および肺炎球菌性呼吸器感染症を中心として—。Chemotherapy 28(S-5): 447~462, 1980
- 8) 松本慶蔵, 野口行雄, 田口幹雄, 隆杉正和, 坂本翔, 原田知行, 永武 毅, 宍戸春美, 高橋 淳, 渡辺貴和雄: Ceftriaxone(Ro 13-9904)に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32(S-7): 456~462, 1984
- 9) 宍戸春美, 高橋 淳, 大石和徳, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 松本慶蔵: 呼吸器感染症における新規半合成 cephalosporin 剤 L-105の *in vitro* 抗菌力, 体内動態ならびに臨床有用性に関する研究。Chemotherapy 34(S-3): 363~379, 1986
- 10) YOKOTA, E., FUJII, T., SATO, K., INOUE, M., MITSUHASHI, S.: Purification and properties of a  $\beta$ -lactamase produced by *Branhamella catarrhalis*. Antimicrob. Agents Chemother. 29: 669~670, 1986
- 11) JONES, R. N., BARRY, A. L., THORNSBERRY, C., WILSON, H. W.: *In vitro* antimicrobial activity evaluation of Cefodizime (HR 221), a new semisynthetic cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 20: 760~768, 1981
- 12) MATSUMOTO, K., YOSHIDA, T., OISHI, K., MARUNAKA, T., ISHIDA, N.: Pharmacokinetics and safety of Cefodizime after intravenous administration. 26th ICAAC(Abstract). New Orleans 1986
- 13) SUZUKI, I., SENDA, H.: *In vivo* activity of Cefbuperazone(T-1982) against various experimental infections in mice. Jap. J. Antibiotics 38: 249~258, 1985
- 14) KAWAHARAJO, K., SHITOH, K., NIIZEKI, M., MARUTA, S., SEKIZAWA, Y.: Therapeutic efficacy of a new cephamycin MT-141. Jap. J. Antibiotics 37: 1703~1711, 1984
- 15) KASAI, K., TSUJI, A., MIYAZAKI, S., GOTO, S.: *In vivo* antibacterial activity of Cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. Jap. J. Antibiotics 37: 1306~1312, 1984
- 16) OHNISHI, H., KOSUZUME, H., INABA, H., OKURA, M., MOCHIZUKI, H., SUZUKI, Y., FUJII, R.: Effect of AC-1370, a new semisynthetic cephalosporin, on phagocyte functions. Antimicrob. Agents Chemother. 23: 874~880, 1983
- 17) 朝長昭光: 各種抗生物質の好中球 Polarization お

- よび Superoxide 産生能におよぼす影響。Chemotherapy 32(4): 239~240, 1984
- 18) 横田 健, 関口玲子: T-1982(CBPZ)と血清・補体および白血球の協力的殺菌作用。Chemotherapy 30(S-3): 20~28, 1982
- 19) 横田 健, 野沢龍嗣, 鈴木映子, 新井京子: Cefodizime(THR-221)の試験管内抗菌力, PBP<sub>s</sub>に対する結合親和性および補体マウス培養マクロファージとの協力的殺菌力。第35回日本化学療法学会総会講演抄録, No. 004, 287, 盛岡, 1987
- 20) LIMBERT, M., BARTLETT, R. R., DICKNEITE, G., KLESEL, N., SHORLEMMER, H. U., SEIBERT, G., WINKLER, I., SCHRINNER, E.: Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin. IV Influence on the immune system. Jap. J. Antibiotics 37: 1719~1726, 1984

## CEFODIZIME(THR-221) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS — SYNERGISTIC EFFECT ON HUMAN ALVEOLAR MACROPHAGES *IN VITRO* —

KAZUNORI OISHI, KEIZO MATSUMOTO, TOSHIKI YOSHIDA, TOSHIHIRO MORITO, HARUMI SHISHIDO,  
MASASHI YAMAMOTO and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki

Cefodizime(THR-221) is a new semisynthetic cephalosporin possessing a *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl group at the 7-position as well as a thiazolylthiomethyl group at the 3-position of the cephem ring. The MICs for this drug were measured for distinct pathogens clinically isolated from patients with respiratory infection, and determined using the agar dilution method at one loopful of  $10^6$  cfu/ml. The MIC<sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml) and MIC<sub>90</sub> ( $\mu$ g/ml) of THR-221 for respiratory pathogenic organisms were: *Streptococcus pneumoniae* (51 strains) 0.05 and 0.39, *Haemophilus influenzae* (51 strains) 0.006 and 0.013, *Branhamella catarrhalis* (46 strains) 0.39 and 1.56, *Staphylococcus aureus* (23 strains) 6.25 and >100, *Klebsiella pneumoniae* (21 strains) 0.39 and 0.78, and *Pseudomonas aeruginosa* (30 strains) 100 and >100.

Serum, sputum and bronchial secretion concentrations were determined by bioassay using *Escherichia coli* NIHJ JC-2 as a test organism in the patients with bacterial respiratory infection during i.v. 1 g b.i.d. administration of cefodizime. The maximal concentrations of cefodizime in serum (n=11) ranged from 51.2~100.2  $\mu$ g/ml (average: 73.3  $\mu$ g/ml) and serum half-lives ranged from 1.8~5.0 h (average: 2.8 h).

Maximal sputum concentrations (n=10) ranged from 0.05~1.0  $\mu$ g/ml (average 0.32  $\mu$ g/ml) and maximal bronchial levels (n=2) were 3.42 and 0.40  $\mu$ g/ml. Distribution in sputum (n=9) was between 0.12 and 1.32% (average: 0.50%). Forty-seven cases of respiratory infection were subjected to clinical evaluation of cefodizime. This was excellent in 13, good in 31, poor in 2 and unknown in 1 patient, the overall rate being a high 95.6%. Bacteriologically, excellent eradication (94.7%) occurred in 38 cases where pathogens were identified. Adverse drug side-effects included 1 case of transient urticaria and 2 of transient and mild elevation of S-GOT and S-GPT.

The phagocytosis by human alveolar macrophages against <sup>3</sup>H-labelled *K. pneumoniae* pretreated with 1/4 MIC of THR-221 was higher than in the case of cefotaxime and control.

Hence we suspect that when pathogens in pneumonia, etc., come into contact with THR-221 at sub-MIC concentrations, they are effectively subjected to phagocytosis by alveolar macrophages. We tentatively conclude that THR-221 is one of the most effective and useful antibiotics for the treatment of respiratory bacterial infections.