

新セフェム系抗生物質 Cefodizime (THR-221) の *in vitro* 抗菌力 ならびに呼吸器感染症への臨床応用

那須 勝・山崎 透・山崎仁志・黒田芳信
後藤陽一郎・重野秀明・後藤 純・田代隆良
大分医科大学第二内科学教室

宮子 博・広岡昌子・菅原弘一・伊東盛夫
大分医科大学附属病院検査部

新しく開発されたセフェム系抗生物質 Cefodizime について、*in vitro* 抗菌力、呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力

臨床材料から分離したグラム陰性桿菌563株について、本剤と Cefotaxime, Cefmenoxime, Lata-moxef の最小発育阻止濃度を測定し比較した。本剤は供試した薬剤とほぼ同等の抗菌力を示したが、*Pseudomonas aeruginosa* を含む糖非醱酵グラム陰性桿菌、*Bacteroides fragilis* には抗菌力は弱かった。

2. 呼吸器感染症における臨床成績

1) 喀痰中への移行濃度

慢性気管支炎の症例(69歳, 男, 44 kg)に本剤 1g を 1 時間点滴静注した場合、点滴終了後 1~2 時間目の喀痰に 5.29 $\mu\text{g/ml}$ のピーク濃度が得られ、5~7 時間でも 4.90 $\mu\text{g/ml}$ の濃度であった。

2) 臨床成績

呼吸器感染症 4 例(気管支拡張症, 肺気腫に合併した気道感染例, 肺癌合併の細菌性肺炎, 慢性気管支炎の各 1 例)に本剤を 1 回 1g, 1 日 2 回点滴投与, 7~10 日間行った。著効 1 例, 有効 2 例, やや有効 1 例の成績であった。全例自覚的副作用ならびに臨床検査値の異常所見は認められなかった。

Cefodizime (THR-221) は、セファロスポリン母核の 7 位に aminothiazolyl-methoxyimino-acetamide 基、3 位に 5-carboxymethyl-4-methyl-2-thiazolyl-thiomethyl 基を有する注射用セフェム系抗生物質である (Fig. 1)。

In vitro 抗菌力はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌にも抗菌活性を示す広範囲スペクトラムをもち、いわゆる第三世代セフェム系抗生物質の性状をもっている¹⁾。

体内では代謝を受けず、高い血中濃度と長い半減期を維持し、尿中へは 70~80% 排泄される腎排泄型の薬剤である。本剤の *in vivo* での感染防御能亢進、マクロファージ機能の亢進などが注目されている¹⁾。

本剤の亜急性毒性、慢性毒性試験、変異原性、催奇形

性等が検討されたが特に大きな異常を認めず、抗原性は他のセフェム系抗生物質と同様であった。第一相臨床試験でも特に異常を認めず、本剤の安全性は確認されている¹⁾。

今回、私達は本剤の抗菌力、呼吸器感染症患者へ投与した場合の臨床効果を検討したので、考察を加えて報告する。

I. 抗菌力

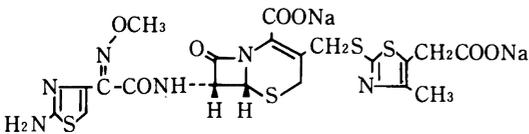
1. 実験方法

最近の臨床材料から分離されたグラム陰性桿菌563株について、日本化学療法学会規定の方法²⁾に従って最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定用平板培地は Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を使用し、薬剤の濃度系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 2 倍希釈した 12 系列を作成した。接種菌量は 10^6 cells/ml に調整し、マイクロプランター (佐久間製作所) で接種した。測定時のコントロール株は *Escherichia coli* NIHJ を用いた。

使用した薬剤および菌株は以下のごとくである。

薬剤: THR-221

Fig. 1 Chemical structure of Cefodizime (THR-221)



Ceftazidime(CAZ)
 Latamoxef(LMOX)
 Cefmenoxime(CMX)

菌株: *Escherichia coli* 54株
Citrobacter freundii 52株
Citrobacter diversus 27株
Klebsiella pneumoniae 52株
Klebsiella oxytoca 27株
Serratia marcescens 54株
Enterobacter aerogenes 27株
Enterobacter cloacae 53株
Morganella morganii 27株
Pseudomonas aeruginosa 54株
Xanthomonas sp. 27株
Flavobacterium sp. 27株
Acinetobacter calcoaceticus 54株
Bacteroides fragilis 28株

2. 実験成績

MICの測定成績はFig.2-15に示した。*E. coli* NIHJに対するMICはTHR-221, CAZ, LMOX, CMXともに $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

*E. coli*をはじめとする腸内細菌に対する抗菌力は菌種ごとにMIC分布は異なっていたが、THR-221は概して他の供試した抗生物質と同等かやや高いMIC値に分布した。*E. coli*, *C. diversus*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*は、THR-221により $0.78 \mu\text{g/ml}$ ないし $3.13 \mu\text{g/ml}$ の低い濃度で発育が阻止され、*C. freundii*, *S. marcescens*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *M. morganii*のセファロスポリナーゼ型 β -ラクタマーゼを産生する菌株は、THR-221では $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ のMICに11~74%が分布し、高度耐性株が認められた。

糖非酸酵グラム陰性桿菌のうち*P. aeruginosa*に対する抗菌力はCAZが最も優れ、THR-221は全株がMIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、抗菌力は弱かった。同様に、*X. maltophilia*, *Flavobacterium* sp., *A. calcoaceticus*に対してもほとんどの株は $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ のMICに分布した。

*B. fragilis*に対する抗菌力はLMOXが最も優れ、THR-221は $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピーク分布があり、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ にも14%が分布した。

II. 呼吸器感染症への応用

1. 対象症例

昭和61年6-11月に本院第二内科に入院した呼吸器感染症4例に使用した。

疾患の内訳はTable 1に示すごとく、気管支拡張症の感染合併例、肺癌に合併した肺炎、肺気腫に合併した気

道感染例、慢性気管支炎の各1例であり、全例男性、年齢は39-72歳であった。

2. 投与量、投与方法、投与期間

THR-221を1回1g、1日2回、7-10日間点滴静注した。総投与量は14-20gであった。

3. 効果判定

本剤の呼吸器感染症に対する臨床効果判定は主治医が行った。判定基準は喀痰量、性状の推移、胸痛など呼吸器疾患に基づく自覚症状、胸部X線所見、体温、白血球(好中球%)、赤沈値、CRPなどの炎症所見、喀痰中の起炎菌の推移などから、総合的に著効(卍)、有効(+), やや有効(+), 無効(-)の4段階に判定を行った。

4. 副作用の判定

本剤投与前後の自覚症状、臨床検査値の変動を検討した。

5. 喀痰中への抗生物質の移行濃度

膿性痰を多量に喀出した症例(症例4)について、本剤1g1時間点滴静注した場合の喀痰への移行濃度を測定した。測定法は*E. coli* NIHJ JC-2を検定菌としたカップ法によった。標準曲線は1/15 M pH 7.2 リン酸緩衝液を用いた。

6. 臨床成績

1) 臨床効果

臨床効果は、総合的に著効(卍)1例、有効(+)2例、やや有効(+)1例であった(Table 1)。

症例1は幼少児期に肺炎に罹患し、20歳頃より喀痰、咳嗽が強くなり、26歳時に気管支拡張症と診断された。以後、感染増悪、寛解をくり返していた症例で、今回、発熱、膿性痰の増量があり急性増悪をきたして入院した。体温 37.2°C 、膿粘性の喀痰1日量100ml前後みられ、喀痰から*H. influenzae*, *P. aeruginosa*が分離された。本剤1日2gの投与にて3日後には解熱し、炎症所見も改善傾向にあり、喀痰からの*H. influenzae*は消失したので、有効と判定された。

症例2は肺癌に合併した肺炎例で、微熱と咳嗽に気づき胸部X線撮影の結果、左下肺野に浸潤影を認めその中枢側に腫瘤影が認められ入院した。本剤の投与により速やかに解熱し、喀痰細菌検査での*H. influenzae*も消失し、炎症所見や自覚症状の改善、胸部レントゲン写真所見もやや改善がみられたので、有効と判定された。

症例3は肺気腫の感染合併例である。4、5年前より、咳、痰に気づき、特に冬期に黄色調の痰、体動時の呼吸困難、動悸を自覚するようになり、寛解、増悪をくり返していた。今回入院時の喀痰細菌検査は常在菌のみであった。本剤投与により白血球、CRPの改善がみられ、自覚症状もやや改善したが、総合的にやや有効と判定さ

Fig. 2 MIC distribution of Cefodizime (THR-221) against 54 strains of *E. coli*

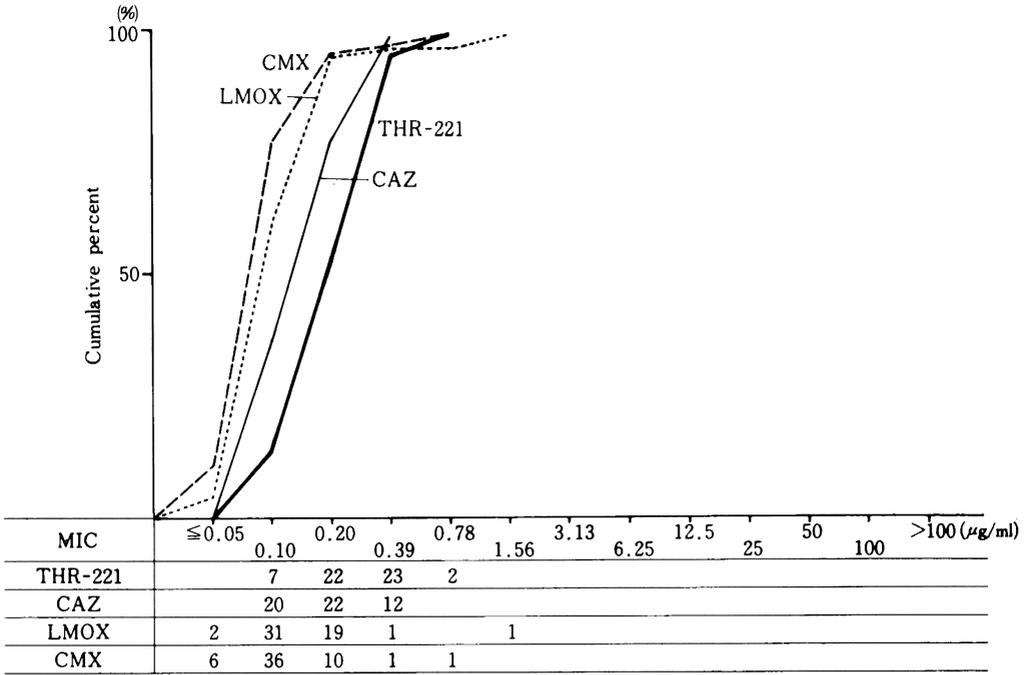


Fig. 3 MIC distribution of Cefodizime (THR-221) against 52 strains of *C. freundii*

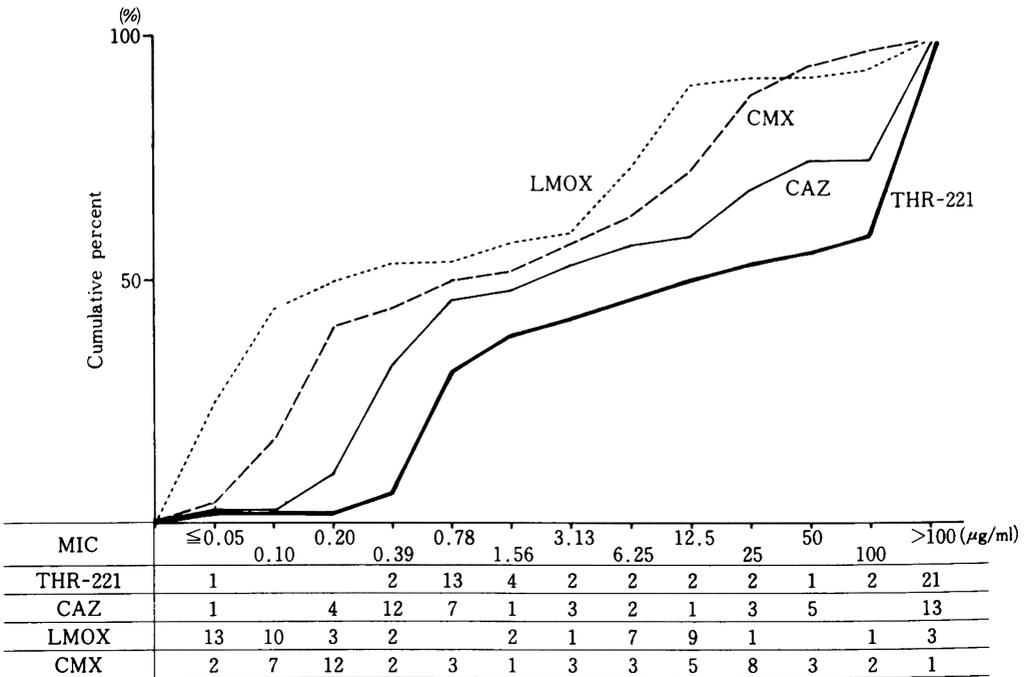


Fig. 6 MIC distribution of Cefodizime (THR-221) against 27 strains of *K. oxytoca*

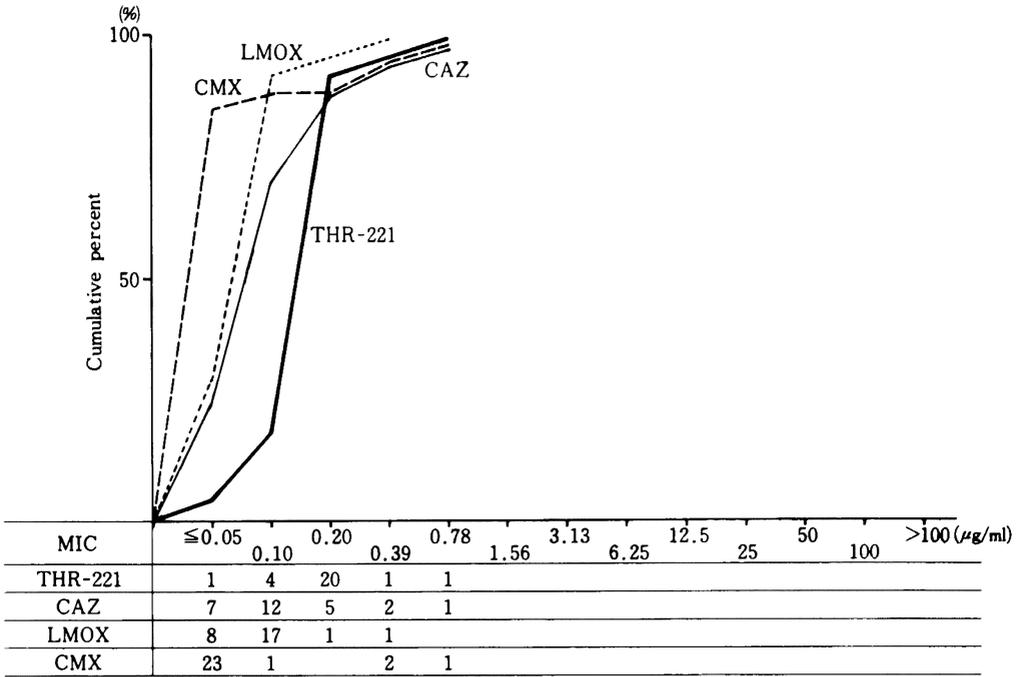


Fig. 7 MIC distribution of Cefodizime (THR-221) against 54 strains of *S. marcescens*

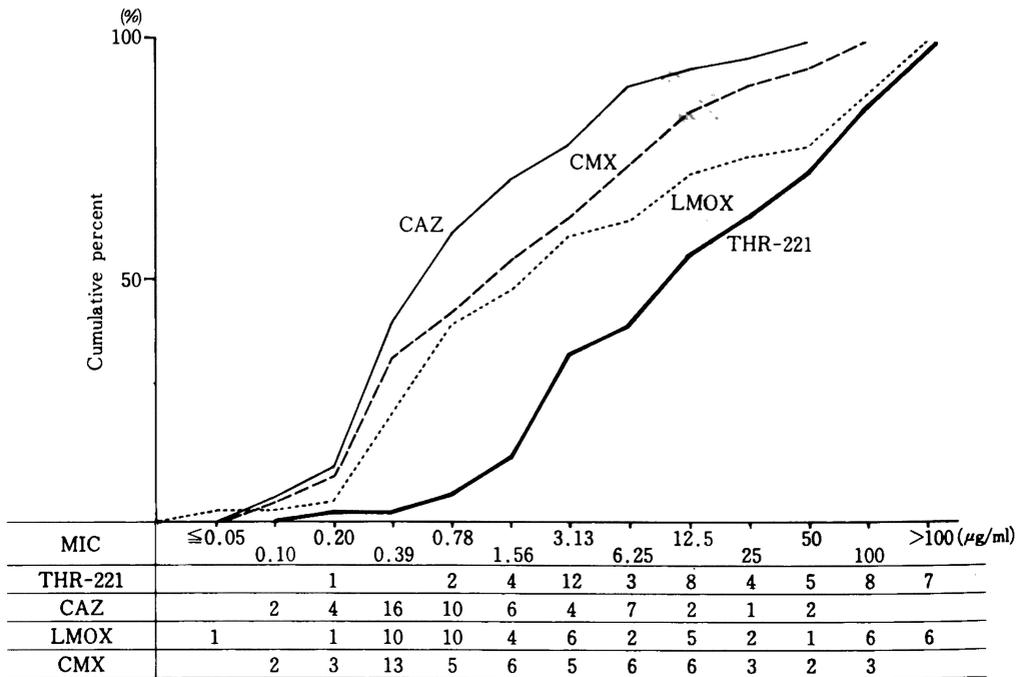


Fig. 8 MIC distribution of Cefodizime (THR-221) against 27 strains of *E. aerogenes*

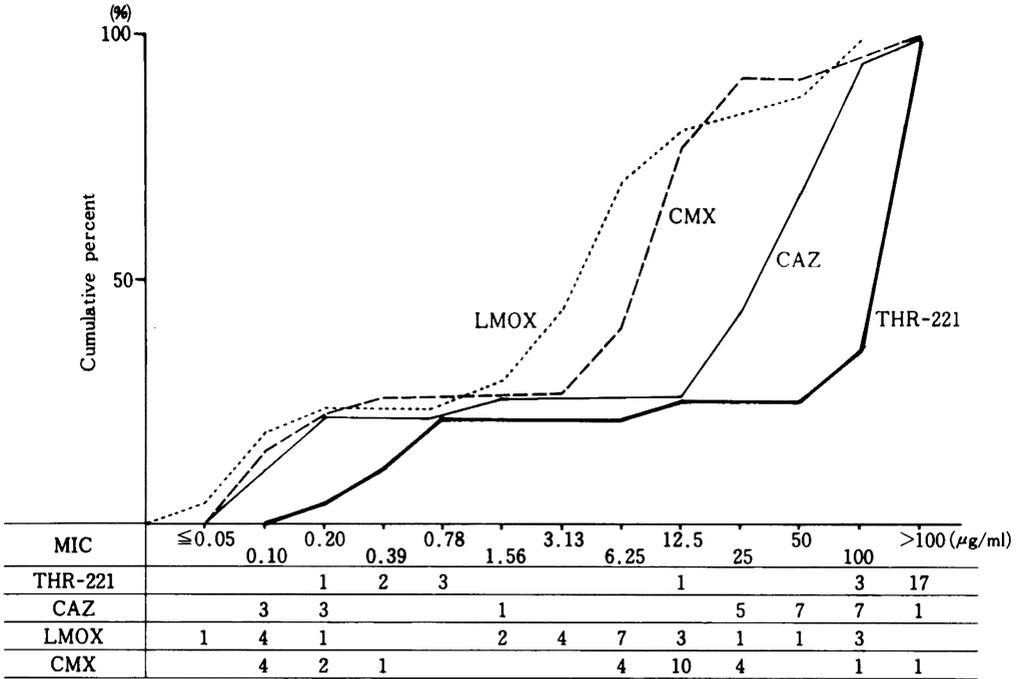


Fig. 9 MIC distribution of Cefodizime (THR-221) against 53 strains of *E. cloacae*

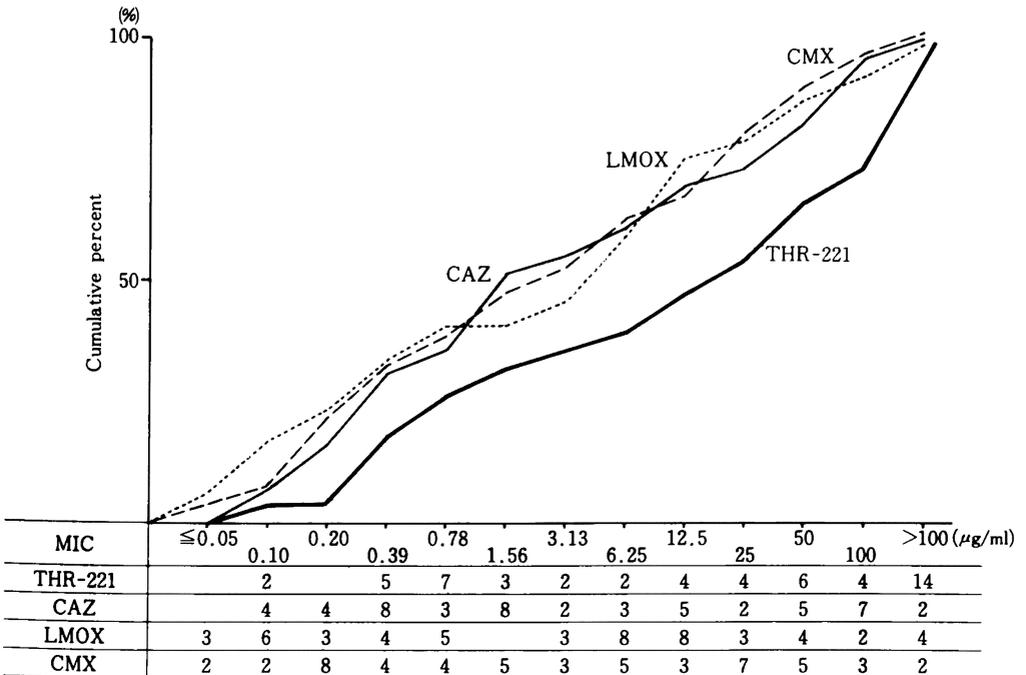


Fig. 10 MIC distribution of Cefodizime (THR-221) against 27 strains of *M. morgani*

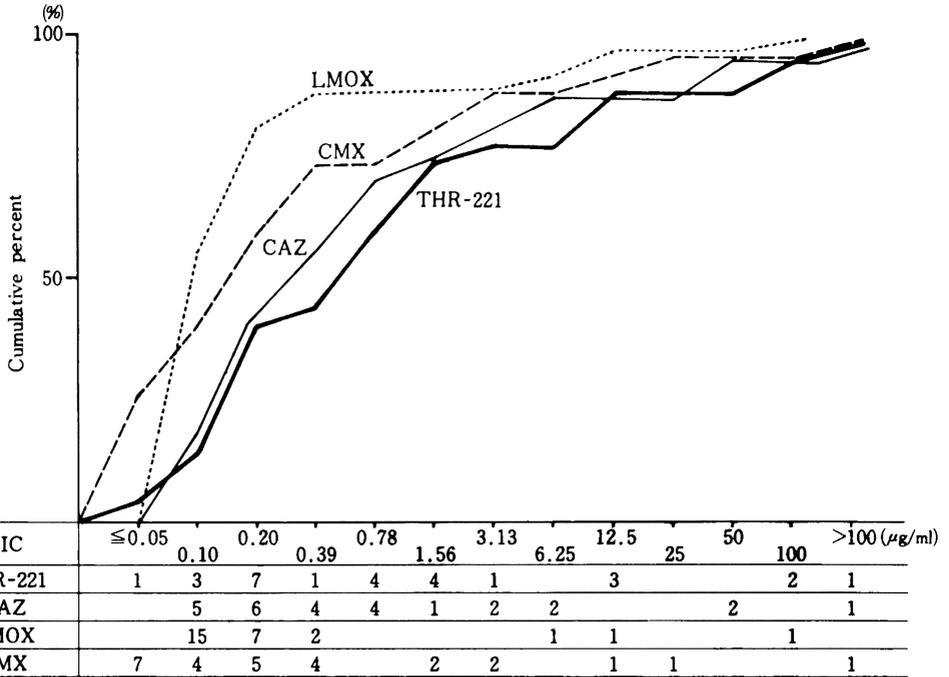


Fig. 11 MIC distribution of Cefodizime (THR-221) against 54 strains of *P. aeruginosa*

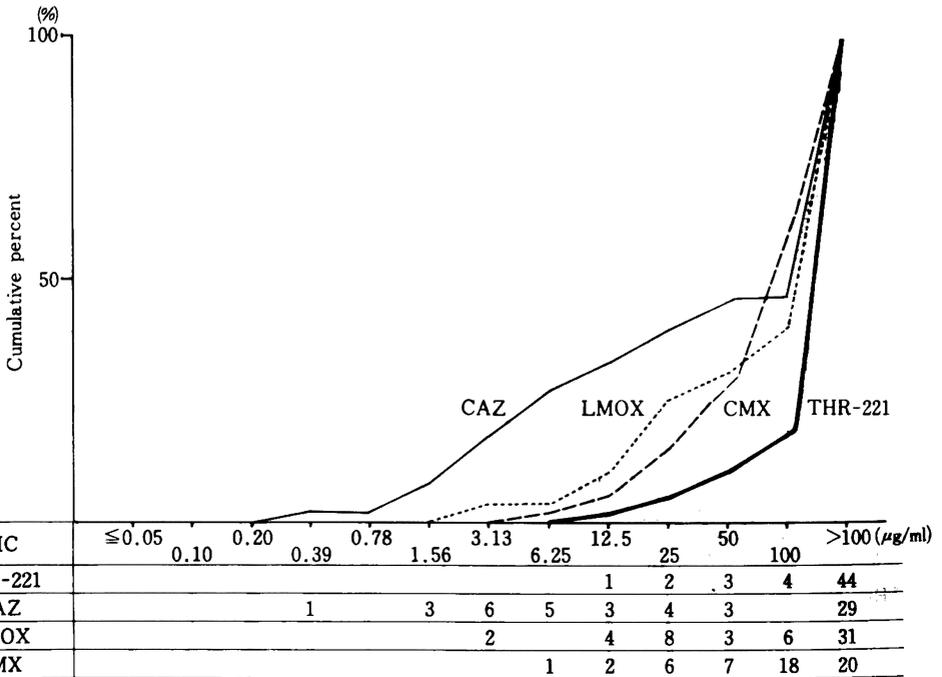


Fig. 12 MIC distribution of Cefodizime (THR-221) against 27 strains of *X. maltophilia*

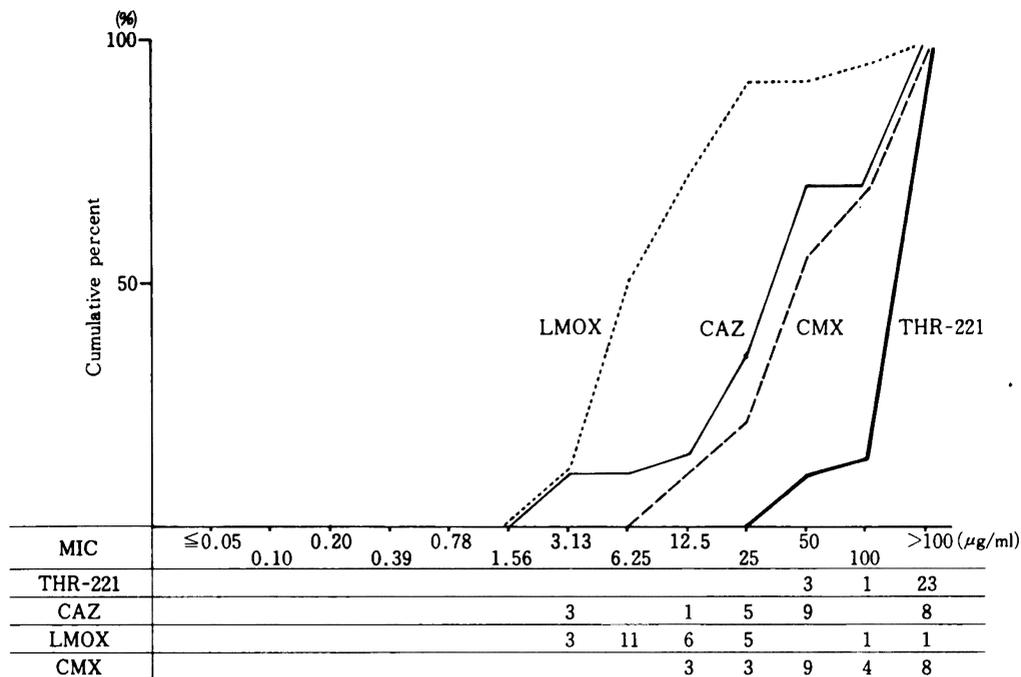


Fig. 13 MIC distribution of Cefodizime (THR-221) against 27 strains of *Flavobacterium* sp.

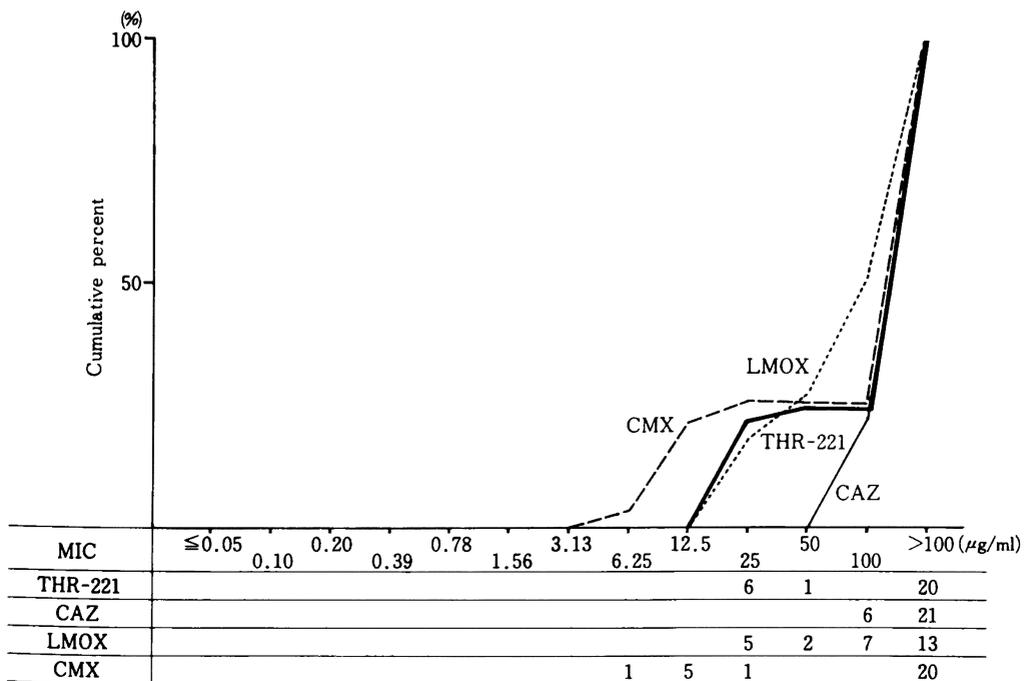


Fig. 14 MIC distribution of Cefodizime (THR-221) against 54 strains of *A. calcoaceticus*

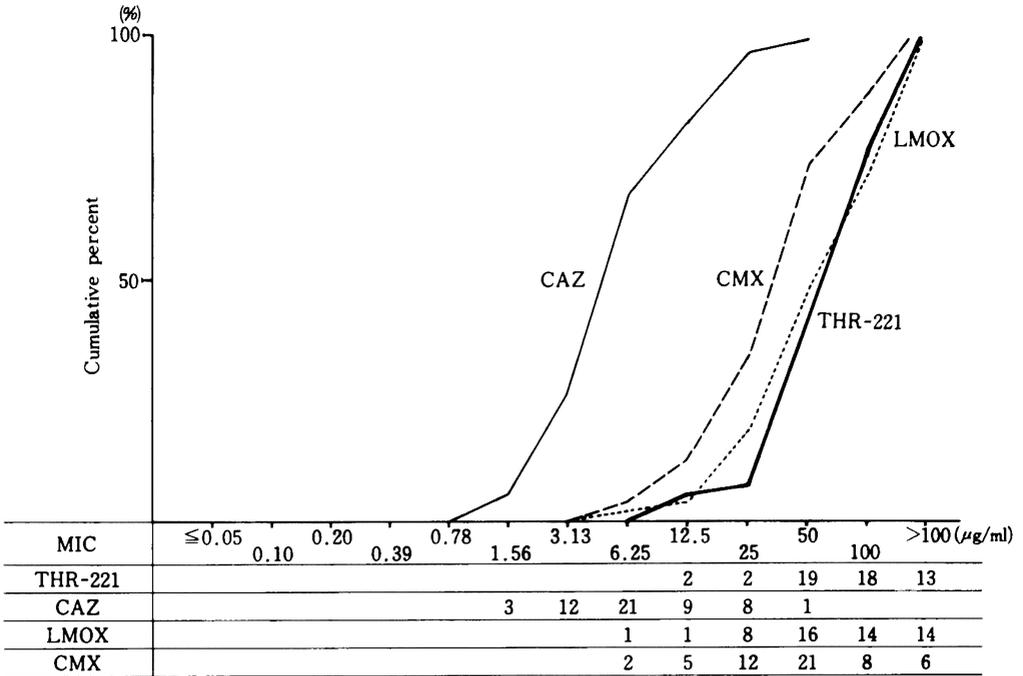
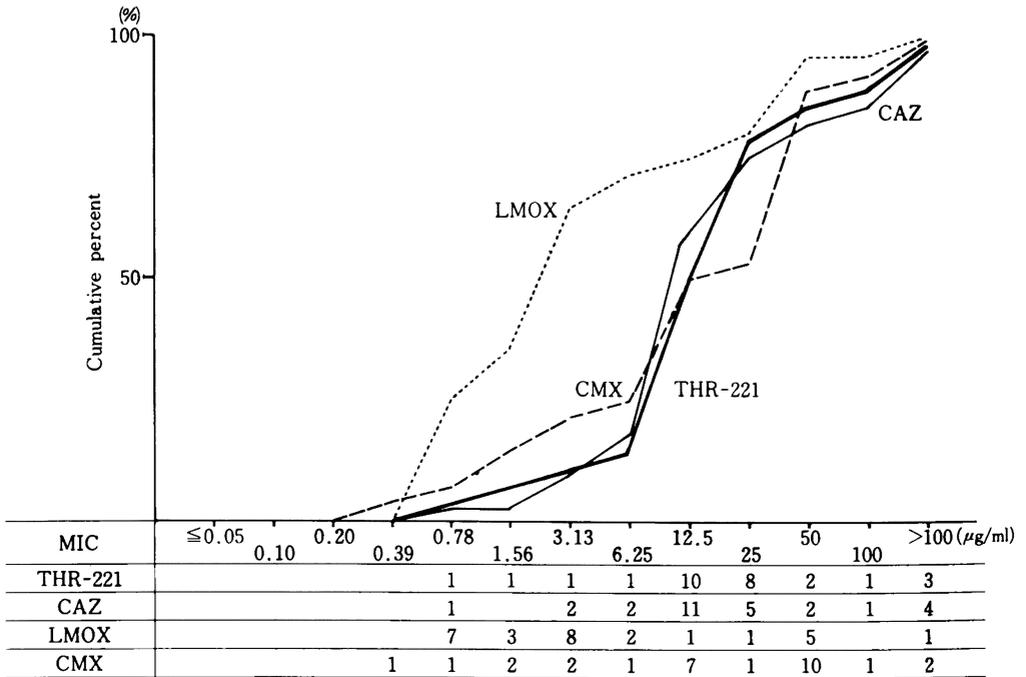


Fig. 15 MIC distribution of Cefodizime (THR-221) against 28 strains of *B. fragilis*



れた。

症例4は15年前より、咳嗽、喀痰がみられるようになり慢性気管支炎の診断を受けていた。今回は発熱、膿性痰の増量、呼吸困難を訴えて入院してきた。膿性痰1日約30 mlあり、喀痰から *H. influenzae* (卅) 検出された。体温38.2℃、白血球数増多、CRP 陽性、血沈値亢進などの炎症所見があり、本剤1日2g、7日間の投与にて5日後には解熱し、*H. influenzae* は消失し、炎症所見、自覚症状も著明に改善したので、著効と判定された。

2) 副作用

本剤投与による自覚的副作用は全例認められなかった。臨床検査値の変動も特に異常は認められなかった (Table 2)。

3) 喀痰中への移行濃度

Fig. 16に示した。点滴静注開始後2~3時間目の喀痰にピーク値5.29 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られ、6~8時間目の喀痰にも4.90 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、比較的長時間高い濃度が持続した。

III. 考 察

近年、 β -ラクタム系抗生物質の開発はめざましいものがあり、新しいセフェム系抗生物質は、いわゆる第三世代セフェム剤として臨床に登場している。

今回検討した THR-221は、いわゆる第三世代セフェム剤に属する注射剤であり、Cefotaxime (CTX) と同様のセファロsporin母核7位に *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基をもつものである。ヘキスト社 (西独) とルセル社 (仏) で合成、開発され、全国レベルの本剤に関する

Table 1 Clinical effect of THR-221 treatment on respiratory tract infections

Case No.	Age Sex	Clinical diagnosis	Dosage			Bacteria in sputum	Laboratory data			Chest X-ray	Response*	Side-effects
			Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)		WBC	CRP	ESR			
1	39 M	Bronchiectasis + Infection	2 (1×2)	7	14	<i>H. influenzae</i> (卅)	6580	1.6	53	Unchanged	+	-
						<i>P. aeruginosa</i> (卅)						
2	69 M	Pneumonia (Lung cancer)	2 (1×2)	10	20	<i>H. influenzae</i> (卅)	12120	0.6	15	Slightly improved	+	-
						Normal flora	7000	0.3	3			
3	72 M	Pulmonary emphysema + Infection	2 (1×2)	7	14	Normal flora	10560	5.8	82	Unchanged	+	-
						-	8010	2.7	73			
4	69 M	Chronic bronchitis	2 (1×2)	7	14	<i>H. influenzae</i> (卅)	16780	33.5	36	Slightly improved	卅	-
						Normal flora	10790	1.4	6			

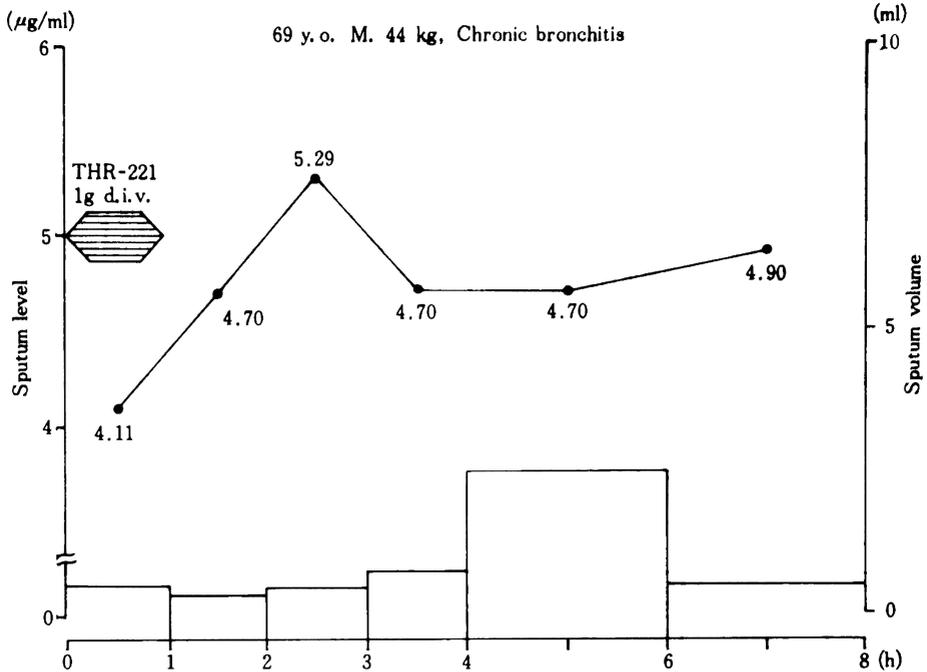
* : 卅 Excellent, + Good, + Fair, - Poor

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

Case No.		RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plts. ($10^4/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	AI-P (IU)	LDH (IU)	γ -GTP (IU/ml)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	420	11.2	16.1	3.5	29	15	126	252	12	14	0.9
	A	440	11.3	15.9	5.8	22	13	105	243	11	14	0.8
2	B	396	12.3	12.1	0.5	21	13	178	801	17	12	0.8
	A	446	13.4	22.2	0.5	21	22	219	633	25	8	0.8
3	B	463	12.3	16.5	1.9	24	27	149	228	15	15	1.0
	A	442	12.5	16.7	1.8	18	12	166	229	11	11	0.6
4	B	405	12.1	38.2	1.3	20	13	194	252	23	23	0.8
	A	393	11.6	32.1	6.6	22	15	173	185	20	7	0.7

B: Before A: After

Fig. 16 Sputum levels of THR-221 after administration



研究会がもたれ、私達もこれに参加する機会があり、ここにその成績を纏めたものである。

本剤は β -ラクタマーゼに安定であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを示し¹⁾、食細胞の活性化、殺菌増強効果、補体との協力殺菌作用、菌の感染力を低下させる等の生体防御に及ぼす影響が優れていることが報告されている^{1,3)}。

本剤の *in vitro* 抗菌力は LMOX, CAZ, CMX の第三世代セフェム系抗生物質の抗菌力とほぼ同じかやや劣る成績を示し、緑膿菌を含む糖非醗酵グラム陰性桿菌には本剤の抗菌力は弱かった。*B. fragilis* に対してもやや抗菌力は弱く、これはセフロキシマーゼにより若干分解されることによることも考えられる。

体内では代謝を受けず、各臓器へよく移行し、尿中へ24時間までに70~80%排泄され、血中半減期(β 相)は2~2.5時間と長い³⁾。喀痰への移行は他のセフェム系抗生物質とほぼ同じような移行率であり⁴⁾、気道感染症へは十分な効果が期待される。

呼吸器感染症4例に使用した成績は全例に何らかの臨床効果が認められ、*H. influenzae* を起炎菌とした症例は

全例除菌され、有効ないし著効であった。副作用もみられず、また1日1g2回投与で十分な効果が得られることが明らかとなった。症例数が少ないので投与量、投与期間による臨床効果は論じられないが、血中濃度は高く半減期も比較の長いので、1日2回投与方法で効果は期待されると考えられる。

本剤はグラム陰性桿菌に強い抗菌力をもつので、呼吸器感染症では主として nosocomial pneumonia、慢性気道感染症に対して用いるとよいと思われる。

文 献

- 1) THR-221概要。大鵬薬品工業株式会社、ヘキストジャパン株式会社
- 2) 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について(1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29(1): 76~79, 1981
- 3) 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), 1987
- 4) 那須 勝, 後藤 純: 喀痰と分泌物。化学療法の領域 3(6): 825~830, 1987

IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CEFODIZIME (THR-221) AND ITS CLINICAL APPLICATION TO RESPIRATORY INFECTIONS

MASARU NASU, TORU YAMAZAKI, HITOSHI YAMAZAKI, YOSHINOBU KURODA, YOICHIRO GOTO,
HIDEAKI SHIGENO, JUN GOTO and TAKAYOSHI TASHIRO
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Ohita

HIROSHI MIYAKO, MASAKO HIROOKA, KOHICHI SUGAWARA and MORIO ITO
Clinical Laboratory, Medical college Hospital of Ohita

We carried out an investigation on cefodizime (THR-221), a newly developed cephem antibiotic, its antimicrobial activity *in vitro* and its clinical effect in respiratory infections, and the following results were obtained.

1. Antimicrobial activity : the MICs of THR-221, cefotaxime, cefmenoxime and latamoxef were compared for 563 strains of Gram-negative bacilli from clinical isolates. The MICs of THR-221 were almost similar to those of the reference drugs, but inferior to the others against glucose non-fermentative Gram-negative bacilli including *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis*.

2. Clinical results in the treatment of respiratory infections

1) Distribution to sputum

THR-221 at 1 g was given to a patient with chronic bronchitis (69 y.o. male, BW 44 kg) by 1-h drip infusion. After completion of the infusion, the peak sputum level was 5.29 $\mu\text{g/ml}$ from 1~3 h and still 4.90 $\mu\text{g/ml}$ at 6~8 h.

2) Clinical results

To 4 patients with respiratory infections (1 each of bronchiectasis, secondary bronchitis complicating pulmonary emphysema, bacterial pneumonia with lung cancer, and chronic bronchitis), THR-221 was given 2 g b.i.d. for 7~10 days by i.v. drip infusion. The clinical efficacy was excellent in 1 patient, good in 2 and fair in 1.

No subjective adverse reactions or abnormal laboratory findings were observed.