

## 呼吸器感染症に対する Cefodizime (THR-221) の臨床的研究

平賀洋明・菊地弘毅・山本朝子

札幌鉄道病院呼吸器内科

セファロsporin骨格の7位に aminothiazolyl-methoxyimino-acetamide 基を有し、3位に(5-carboxymethyl-4-methyl-2-thiazolyl)thiomethyl 基を有している新抗生物質 Cefodizime (THR-221) はヘキスト社とルセル社で合成、開発された。本剤は好気性および嫌気性のグラム陽性菌並びにグラム陰性菌に対して広域抗菌スペクトラムを有し、優れた臓器・組織移行が認められると同時に殺菌増強効果も認められている。また他抗生物質にみられる disulfiram 様作用、血液凝固系への影響がみられない特徴を有する第三世代系抗生物質である。

本剤を呼吸器感染症に投与し、臨床効果および安全性と有用性を検討した。

急性肺炎2例、慢性気管支炎5例計7例に、1日2～4g点滴静注し、有効6例、やや有効1例で有効以上の有効率は85.7%であった。

副作用は1例も認められなかった。

投与前後に検査した臨床検査値の異常も認められなかった。

以上より、本剤は特徴をもった抗生物質で安心して使用できる薬剤といえる。

最近、新しい、それぞれに特徴を有するセフェム系抗生物質が次々に開発されてきている。

Cefodizime (THR-221) はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成、開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である。その化学構造式はセファロsporin骨格の7位にセフォタキシムと同様の aminothiazolyl-methoxyimino-acetamide 基を有し、3位に(5-carboxymethyl-4-methyl-2-thiazolyl)thiomethyl 基を有している。

本剤は広い抗菌スペクトラムを有し、強い抗菌力を示す<sup>1)</sup>。In vivo の感染動物実験の結果、MIC から期待された以上の優れた治療効果を示した<sup>2)</sup>。また優れた臓器・組織移行が認められ、さらに白血球やマクロファージによる殺菌増強効果が認められた点は注目すべき特徴と考えられる<sup>3)</sup>。

本剤はヨーロッパにおいて基礎的・臨床的検討がすすめられ、多くの臨床成績が集積されている。本邦においても毒性試験、一般薬理試験、臨床第一相試験などにより本剤の安全性が確認されている<sup>3)</sup>。

今回は、本剤を呼吸器感染症に使用し、その有用性・安全性を検討してみた。

### I. 対象と使用方法

昭和61年5月から61年8月までに当科に入院し、呼吸器の感染症状、すなわち膿性痰の喀出、発熱、CRP陽性化、白血球増多、胸部X線写真で異常陰影の増加などが明らかな急性肺炎2例、慢性気管支炎5例の計7例を対象とした。ただし妊婦および授乳中の婦人、THR-

221による皮内反応陽性例並びに cephalosporin, penicillin 系抗生物質にアレルギーの既往のある患者、重篤な腎および肝機能障害を有する症例、furosemide などの利尿剤を使用している症例には投薬しなかった。

投与方法は、5%ブドウ糖溶液に溶解し、1回1g、1日2回法5例、1回2g、1日2回法2例に1時間点滴静注した。投与期間は7日間が2例、8日間が2例、14日間が3例で、総投与量では最低14gから最高は56gであった。

投与症例の背景因子として性別では男性6例、女性1例で、年齢別では30歳代2例、50歳代2例、60歳代2例、80歳代1例で、最低年齢は37歳で最高年齢は80歳であった。重症度別では軽症が6例、中等症は1例であった。呼吸器系の基礎疾患は気管支喘息1例、肺嚢胞症1例、陈旧性肺結核2例(うち1例は肺葉切除を受けている)であった。

起炎菌は *K. pneumoniae* が3例、*P. aeruginosa* が1例であった。

臨床症状は投与前、投与中毎日、胸部X線写真、RBC、Hb、Ht、血小板数、白血球分画、S-GOT、S-GPT、Al-P、BUN、血清クレアチニン値等は投与前、1、2週後に測定した。

効果判定は三木・松本の治療効果評価方式の点数化の様式<sup>4,5)</sup>により、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。有用性については副作用などを勘案して非常に満足、満足、まずまず、不満、非常に不満の5段階にて判定した。

## II. 成績

使用した7症例の概要は Table 1に示した。

肺炎の2例は全例有効であった。慢性気管支炎の5例では有効4例、やや有効1例であった。今回、本剤を投与した合計7例の臨床効果判定は著効例はなく、有効6例、やや有効1例、無効例はなく、有効以上の有効率は85.7%であった。

起炎菌別効果は *K. pneumoniae* の3例は全例消失したが、*P. aeruginosa* の1例は不変であった。

有用性では非常に満足例はなく、満足6例、まずまず1例で、満足以上の有用率は85.7%であった。

副作用は1例にも認められなかった。投与前後に測定したRBC, Hb, Ht, WBC, 好酸球, 血小板数, S-GOT, S-GPT, Al-P, BUN, 血清クレアチニン値の異常は、Table 2の如く1例も認められなかった。

## III. 考案

THR-221はセファロsporin骨格の7位にCTXと同様の *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基を有し、同時に3位に mercapto-thiazolyl 基を配した為、代謝を受けず長い半減期を有し、一部の第三世代系抗生物質にみられる disulfiram 様作用、血液凝固系への影響がみられない物質である。

本剤は好気性および嫌気性グラム陽性菌並びにグラム陰性菌に対して広域抗菌スペクトラムを有し、*E. cloacae* の他 *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対して強い抗菌力を示す。セフロキシマーゼによりCTXと同様分解を受けるが、各種のペニシリンナーゼ、セファロsporinナーゼに対して極めて安定であった<sup>9)</sup>。

*In vivo* 抗菌力では大部分の菌株においてCTX, CTT,

Table 1 Effect of THR-221 in respiratory tract infections

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Chest X-P		Isolated organism	Administration of THR-221			Clinical effect	Side-effects
				Underlying disease	Before		After	Bacteriological effect	Daily dose (g×times)		
1	65	M	Chronic bronchitis			<i>K. pneumoniae</i>	1.0×2	14	28	Good	-
						Eliminated					
2	37	M	Pneumonia			Normal flora	1.0×2	7	14	Good	-
3	67	F	Chronic bronchitis			<i>P. aeruginosa</i>	1.0×2	14	28	Fair	-
						Unchanged					
4	59	M	Chronic bronchitis			Normal flora	1.0×2	8	14	Good	-
			Rt upper lobectomy (in 1954, tbc.)								
5	37	M	Pneumonia			Normal flora	1.0×2	8	14	Good	-
			Bronchial asthma								
6	55	M	Chronic bronchitis			<i>K. pneumoniae</i>	2.0×2	7	28	Good	-
						Eliminated					
7	80	M	Chronic bronchitis			<i>K. pneumoniae</i>	2.0×2	14	56	Good	-
			Old pulmonary tbc.			Eliminated					

Table 2 Effect of THR-221 on clinical laboratory findings

Case No.		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino (%)	Thrombo ( $\times 10^4$ )	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/ml)	S-Cr (mg/ml)
1	B	416	14.3	41.1	9,600	5	12.4	16	14	262	16.5	0.8
	A	421	14.2	41.4	5,000	3	12.9	20	14	266	13.4	0.9
2	B	492	15.4	45.1	9,600	0	15.2	14	10	128	15.3	1.0
	A	580	14.9	44.9	6,800	2	17.9	17	17	148	14.4	0.9
3	B	436	13.6	40.9	9,200	1	19.4	17	9	289	16.2	0.8
	A	395	12.5	37.8	6,000	3	25.5	32	11	244	12.3	0.8
4	B	411	13.0	39.6	9,600	1	17.3	15	11	194	18.4	0.8
	A	434	13.6	42.4	6,800	4	23.7	16	9	197	15.1	0.9
5	B	512	17.8	50.3	10,600	1	29.4	16	16	139	14.4	1.1
	A	422	14.7	41.7	6,200	2	21.2	26	30	156	12.9	0.9
6	B	398	12.8	37.8	10,600	0	28.9	11	10	184	17.8	0.8
	A	393	12.6	37.5	5,500	0	39.8	30	24	184	11.8	1.0
7	B	471	15.6	45.2	9,800	2	21.0	14	4	170	14.5	0.8
	A	494	16.4	47.7	6,200	1	23.3	19	15	200	14.5	1.0

B Before A After

CPZ, CTM より優れており, MIC 値から予測される以上の効果を示した。Cyclophosphamide, adriamycin, X線照射による免疫抑制下の感染においても THR-221 は正常時の感染治療効果に近い値を示し, CTX, CTT, CPZ より優れた効果を示した。また, 食細胞による殺菌増強効果も認められている<sup>3)</sup>。

本剤の血中濃度半減期は2~2.5時間で, 尿中排泄率は12時間までに70~80%を示した。

プロベネシドの影響を受け, 尿細管分泌機能のあることがわかってきた。

気管支分泌物中に良好な移行性を示し, 胆汁中濃度は血中濃度より高く, CTT と同程度であった。その他の臓器・組織への優れた移行性があり, 生体防御能の増強作用も示唆されている<sup>3)</sup>。

前述した如く, 本剤はヨーロッパにおいて基礎的・臨床的検討がすすめられ, 多くの臨床成績が集積されている。日本における成績は<sup>3)</sup>, 臨床効果解析対象の1328例では, 有効率(著効+有効)は78.1%であった。うち, 呼吸器感染症420例の有効率は83.3%と高い値であった。我々の成績では, 呼吸器感染症7例中6例が有効であり, 有効率は85.7%と上記成績と同様であった。

起炎菌の消失率は, 単独で分離されたグラム陽性菌の消失率は85.2%(167/196), グラム陰性菌の消失率は86.2%(343/398)と差は認められなかった。一方, *in vitro*での抗菌力で感受性が低い *S. aureus* の消失率が81.6%と高く, *P. aeruginosa* の消失率は42.2%と低い成績であった<sup>3)</sup>。

我々の成績では, 起炎菌の判明した4例中3例が消失

例であり, 消失率は75%であった。

副作用は1368症例中33例で2.4%であった。主なものは下痢, 発疹で特に重篤な症状を呈した例はなく, 他の抗生剤の副作用と差は認められなかった<sup>3)</sup>。

臨床検査値の異常は1324例中120例(9.1%)で, 主なものはトランスアミナーゼの上昇で, 投与終了後には全例が正常値内にもどっていた<sup>3)</sup>。

我々の成績では本剤に起因すると思われる副作用, 臨床検査値の異常は1例も認められなかった。

以上より, THR-221の有効性並びに安全性は高いものと考えられた。

## 文 献

- 1) JONES, R. N., BARRY, A. L., THORNSBERRY, C. and WILSON, H. W. *In vitro* antimicrobial activity evaluation of cefodizime (HR 221), a new semisynthetic cephalosporin. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 20: 760~768, 1981
- 2) KASAI, K., TSUJI, A., MIYAZAKI, S. and GOTO, S.: *In vivo* antibacterial activity of cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. *Jap. J. Antibiotics* 37: 1306~1312, 1984
- 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), 盛岡, 1987
- 4) 三木文雄: 呼吸器感染症に対する抗生剤の効果判定基準 2. 肺炎・肺化膿症. *Chemotherapy* 28: 1416~1420, 1980
- 5) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本真志, 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剤の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34 : 316-330, 1986

6) KASAI, K., TSUJI, A., MIYAZAKI, A., GOTO, S. : *In vit-*

*ro* antibacterial activity and  $\beta$ -lactamase stability of cefodizime, a new cephalosporin antibiotic, Jap. J. Antibiotics 37 : 1294-1305, 1984

## CEFODIZIME(THR-221) IN RESPIRATORY INFECTIONS

YOHMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI and ASAKO YAMAMOTO

Department of Respiratory Diseases, Sapporo General Hospital, Hokkaido Railway Company, Sapporo

Cefodizime (THR-221), a new antibiotic synthesized and developed by Hoechst and Roussel, possesses an aminothiazolyl-methoxyimino-acetamide group at the 7-position and a (5-carboxy-methyl-4-methyl-2-thiazolyl) thiomethyl group at the 3-position of the cephalosporin ring.

This drug has broad antimicrobial activity against aerobic and anaerobic Gram-positive and -negative organisms, distributes favorably in organs and tissues, and has potent bactericidal activity. Furthermore, it does not show disulfiram-like effects or influence blood coagulation. Some third-generation antibiotics do not have these characteristics.

The drug was given to patients with respiratory infection and its clinical efficacy, safety and usefulness were evaluated.

A total of 7 patients (acute pneumonia 2 and chronic bronchitis 5) received between 2 and 4 g THR-221 b.i.d. by drip infusion. Clinical efficacy was good in 6 patients and fair in 1, the efficacy being 85.7%. No adverse effects occurred. Laboratory tests revealed no abnormal levels. We conclude from our findings that this drug is an antibiotic with some good characteristics and high safety.