

重症血液疾患に合併した感染症に対するCefodizime(THR-221)の 臨床的、細菌学的検討

三浦 亮・工藤和治・吉田廣作
秋田大学医学部第三内科学教室

新しいセファロスポリン系抗生物質 Cefodizime(THR-221)の重症血液疾患に合併した感染症に対する効果について検討した。

対象は、急性白血病3例、悪性リンパ腫2例、重症再生不良性貧血2例の7例であった。感染症の内訳は、敗血症1例、肺炎2例、急性腎盂腎炎1例、不明熱3例であった。有効は5例(著効2例)、無効2例であったが、有効例のうち1例は末梢好中球の回復のなかったものであり、この新しい抗生物質の有用性を示したものと考えられた。細菌学的には *S. epidermidis*, *E. coli* は除菌されたが、*P. aeruginosa* は除菌されなかった。副作用、臨床検査値の異常はなかった。

以上の成績から重症血液疾患に合併した感染症に対して、安全に使用し、かつ十分有効性を得ることのできる抗生物質と結論できた。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社(西ドイツ)とルセル社(フランス)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。化学構造はセファロスポリン骨格の7位に *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基、3位に mercaptothiazolyl 基を有している。その特徴は長い半減期と、一部の第三世代セフェムにみられる disulfiram 様作用、血液凝固系への影響がみられない点である¹⁾。

抗菌力は広域スペクトラムを有し、*Enterobacteriaceae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* などに対して強い抗菌力を示し、他の第三世代セフェムと同等の抗菌力が認められた。また、*in vivo* の動物感染実験の結果、MIC 値から期待される以上の ED₅₀ 値が得られ、さらに注目すべき点として、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、生体防御能の増強作用が示唆されたことである^{1,2)}。

以上のような特徴を有する新しい抗生物質を、重症な血液疾患に合併した感染症に対して使用する機会を得たので、その結果を報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

秋田大学医学部附属病院第三内科に入院した血液疾患患者7例(急性白血病3例、悪性リンパ腫2例、重症再生不良性貧血2例)である。感染症の内訳は急性肺炎2例、敗血症1例、急性腎盂腎炎1例、不明熱3例であった。年齢は21歳から82歳、男性2例、女性5例であった。

2. 方法

投与方法は1回1~2g、1日2回とし、全例で生理食塩水100 ml に溶解し45分かけて投与した。1回1g投

与は4例、2g投与は3例であった。途中より増量した症例はなかった。

3. 効果判定

高久らの効果判定基準に準じて主治医が行なった³⁾。詳述はさけるが大体以下の通りである。投与後3~4日目までに平熱となり、さらに3日以上発熱しなかったものを著効、3~4日目までに有意に解熱し、さらに3日以上続いたものを有効、6日目までに解熱傾向を示したものをやや有効、6日目までに解熱傾向を示さなかったものを無効とした。

II. 結 果

症例の概要を Table 1 に呈示する。

症例1:27歳、女性、急性骨髄性白血病(Fig. 1)

強化療法後、末梢好中球が低下し、0/mm³となった時点で発熱、悪寒が出現した。血液培養で *S. epidermidis* が証明され、敗血症と診断した。THR-221を使用し、4日目に解熱した。その時点での末梢好中球数は528/mm³と回復傾向にあった。

症例2:66歳、男性、悪性リンパ腫

抗癌剤を使用後、末梢好中球が低下し、発熱、咳嗽、喀痰が出現し、胸部 X-P にて左中肺野に浸潤影を認めため、急性肺炎と診断した。THR-221を使用し7日目には平熱となった。咳などの臨床症状も漸次軽快し、胸部 X-P における左中肺野の浸潤影も消失した。

症例3:82歳、男性、悪性リンパ腫

抗癌剤を使用後、無顆粒球症となり、発熱、咳嗽、喀痰が出現し、5日後の胸部 X-P にて急性肺炎と診断した。発熱の出現と同時に THR-221を1日4g使用した。

しかしながら、使用後7日目にも解熱しないため、CAZ、TOBに変更後改善をみた。細菌学的には咽頭培養で *P. aeruginosa* を認めたのみであった。尚、末梢好中球数の回復はなかった。

症例4: 65歳、女性、重症再生不良性貧血

末梢好中球数が減少し、排尿時痛、悪寒、腰痛が出現、発熱をきたした。急性腎盂腎炎と診断、THR-221を使用し、4日目には解熱とともに症状の改善をみた。尿培養では発熱時 *E. coli* が 10^7 /ml 認められたが、5日目には *E. faecium* を 10^4 /ml 認めた。しかし、*E. faecium* は病原性を示していないと判断された。

症例5: 26歳、女性、急性骨髄性白血病

白血病の強化療法を7日間施行後、末梢好中球数の低下とともに発熱が出現し、各種培養を試みるも陰性であり、このような症例に特有の不明熱としてTHR-221を1回1g、1日2回投与したところ、3日目には解熱した。この時期には末梢好中球数は回復しつつあった。

症例6: 32歳、女性、急性単球性白血病

白血病の強化療法を4日間施行後、無顆粒球症となり発熱をきたした。症例5と同様に原因となる感染症を証明できず、不明熱としてTHR-221を1回1g、1日2回

投与したところ、3日目には好中球数の回復とともに解熱した。

症例7: 21歳、女性、重症再生不良性貧血

末梢好中球数がもともと少なく、発熱、悪寒、嘔吐などを併発した。各種培養では陰性であり、感染症の原因は不明であった。重症と考えTHR-221を1回2g、1日2回投与した。投与後2日目には解熱傾向を認めたものの、4日目には再び高熱となり、4日間の投与で無効と判断し中止した。

治療前後での末梢好中球数の変動と治療効果の関係についてはFig. 2に示したように、有効例5例のうち4例(症例1, 2, 5, 6)は好中球数が増加しているが、1例(症例4)では全く回復せず、 $0/\text{mm}^3$ のままであった。無効例2例では末梢好中球数の回復はなかった。

Ⅲ. 副作用

全症例において副作用は認められなかった(Table 1)。

臨床検査値の異常はTable 2に示したが、THR-221の使用のためであると明らかに判断された症例はなかった。全例において末梢血液所見の異常があるが、これは原疾患あるいは抗癌剤によるものである。

Table 1 Clinical effect of THR-221 treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Organism	Dose (g)	Days	Route	Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
1	27	F	Sepsis	Acute myelogenous leukemia	<i>S. epidermidis</i> ↓ (-)	1 × 2	6	d.i.	Eradicated	Good	(-)
2	66	M	Acute pneumonia	Malignant lymphoma Cerebral infarction UTI	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	2 × 2	11	d.i.	Persisted	Good	(-)
3	82	M	Acute pneumonia	Malignant lymphoma	(-) ↓ (-)	2 × 2	6	d.i.	Unknown	Poor	(-)
4	65	F	Acute pyelonephritis	Aplastic anemia Congestive heart failure	<i>E. coli</i> ↓ N.F.	1 × 2	6	d.i.	Eradicated	Good	(-)
5	26	F	FUO	Acute myelogenous leukemia Posttransfusion hepatitis	(-) ↓ (-)	1 × 2	5	d.i.	Unknown	Excellent	(-)
6	32	F	FUO	Acute monocytic leukemia	(-) ↓ (-)	1 × 2	6	d.i.	Unknown	Excellent	(-)
7	21	F	FUO	Severe aplastic anemia	(-) ↓ (-)	2 × 2	4	d.i.	Unknown	Poor	(-)

FUO: Fever of unknown origin N.F.: Normal flora

Fig. 1 Clinical course of case 1

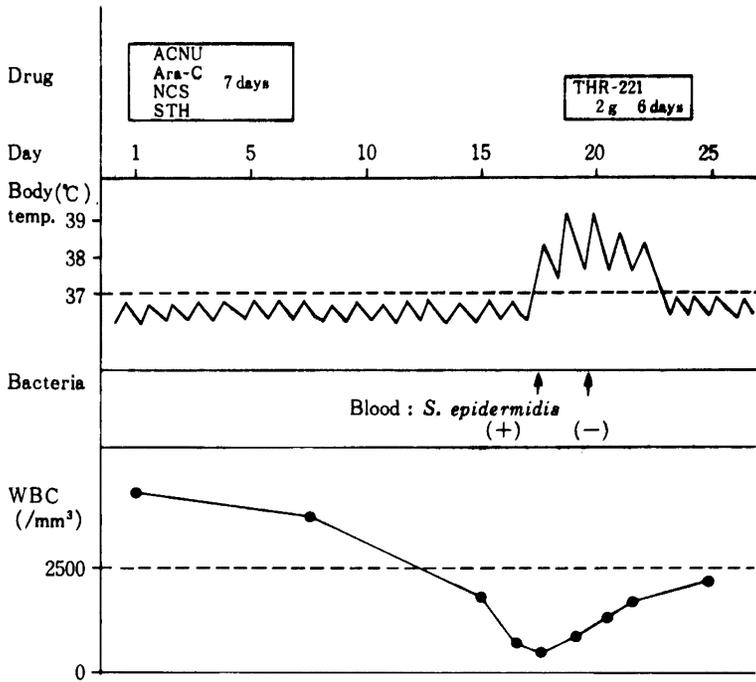


Fig. 2 Neutrophil count before and after administration of THR-221

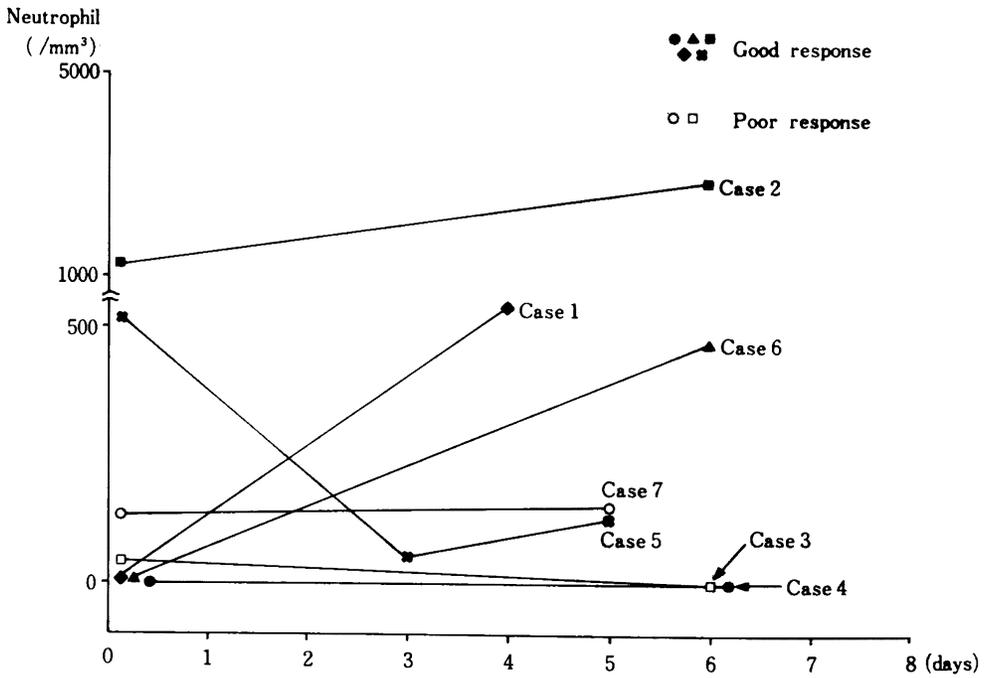


Table 2 Laboratory findings

Case No.	Before	RBC	WBC	Hb	Eos.	PLTS	GOT	GPT	Al-P	LDH	BUN	S-Cr	CRP
	After	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	($/\text{mm}^3$)	(g/dl)	(%)	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	(U)	(U)	(IU)	(IU)	(mg/dl)	(mg/dl)	
1	Before	243	400	8.3	0	5.9	28	61	226	105	8	0.8	(-)
	After	243	2300	8.5	0	11.0	45	76	208	147	6	0.8	2+
2	Before	263	1600	8.9	3	2.8	20	9	309	359	22	1.2	
	After	208	10500	7.1	0	4.5	22	9	340	261	15	0.7	5.0 mg/dl
3	Before	248	3400	7.5	5	4.8	23	21	249	239	24	1.1	5.1 mg/dl
	After	256	1700	7.8	3	7.0	40	111	714	148	27	0.9	15.1 mg/dl
4	Before	194	400	5.9		4.7	31	37	588	122	16	0.7	5+
	After	231	400	7.0		1.1	41	40	550	87	14	0.7	5+
5	Before	264	1700	9.1	0	2.0	31	52	122	113	10	0.5	(-)
	After	302	2300	10.3	0	13.3	27	35	121	142	11	0.6	
6	Before	307	2500	9.0	2	4.3	20	23	140	125	12	0.7	(-)
	After	340	2800	9.8	0	5.7	76	142	192	152	11	0.7	(-)
7	Before	224	600	6.8	0	1.8	33	36	266	128	9	0.8	5+
	After	239	1100	7.2	0	0.8	27	34	205	179	5	0.7	5+

IV. 考 案

使用例は7例のみで、細菌学的に起炎菌が証明されたものは3例であるが、これのみでこの抗生物質の有効性を論じることはできない。したがって、ここでは著明な末梢好中球数の低下を伴った患者に合併した感染症に対して、この抗生物質が使用可能かどうかについて評価したい。

血液疾患に合併する感染症において極めて重要な要素として、末梢好中球数の減少の程度と、感染症合併後の末梢好中球数の回復の程度が挙げられる。今回使用した症例の有効例のうち1例は末梢好中球数の回復がなかった症例であり、この点は極めて注目に値する。一般に、無顆粒球症の状態にあり、かつ全身状態の極めて不良な症例に合併した感染症では、いかなる抗生物質にも反応しない場合が多い。したがって、このTHR-221が末梢好中球数の回復のない症例で33.3%(1/3)の有効率を示したことは、この抗生物質の殺菌力の優秀さを示してい

るものと考えられる。ただし症例数が少なく、さらに多くの症例の蓄積が必要である。

最後にこの抗生物質の安全性であるが、今回使用した症例では、副作用および臨床検査値の異常は全く認められず、安全であるといえる。

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) LABRO M. T., BABIN-CHEVAYE C. and HAKIM J. Effects of cefotaxime and cefodizime on human granulocytes functions *in vitro*. J. Antimicrob. Chemotherapy 18: 233~237, 1986
- 3) 高久史磨, 永井清保, 前川 正, 正岡 徹: 顆粒球減少に伴う感染症に対する抗菌薬の効果判定基準. 臨床血液 25: 588~592, 1984

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF CEFODIZIME(THR-221) ON INFECTIONS IN NEUTROPENIC PATIENTS WITH HAEMATOLOGICAL DISORDERS

AKIRA MIURA, KAZUHARU KUDO and KOSAKU YOSHIDA

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Akita University, Akita

The effects of cefodizime (THR-221) on infections in neutropenic patients with haematological disorders were examined. Three patients with acute leukemia, 2 with malignant lymphoma and 2 with severe aplastic anemia were given THR-221. There were 7 episodes of infection, including bacteremia 1, pneumonia 2, acute pyelonephritis 1 and fever of unknown origin 3. Excellent response was obtained in 2 patients, good response in 3 and poor response in 2. It is noteworthy that THR-221 was very effective in 1 chronically neutropenic patients.

S. epidermidis and *E. coli* were bacteriologically eliminated, whereas *P. aeruginosa* was resistant to THR-221. No side-effects or abnormal values in laboratory findings were noted. We conclude that THR-221 can be given safely and is effective in neutropenic patients with haematological disorders.