

呼吸器感染症に対する Cefodizime (THR-221) の臨床的検討と 血清・喀痰中濃度

丹野恭夫・西岡きよ・荻原央子・佐藤裕子
進藤百合子・大野 勲・真宗り子
井田士朗・滝島 任
東北大学医学部第一内科学教室

Cefotaxime の誘導体として新たに開発されたセフェム系抗生剤 Cefodizime (THR-221) を呼吸器感染症 7 例に投与し、その体内動態および臨床的有用性、安全性を検討した。

対象疾患は肺炎 2 例、慢性気管支炎 2 例、肺気腫 2 例、気管支喘息 + 感染 1 例で、本剤を生理食塩水 100 ml に溶解し、1 回 1 g あるいは 2 g を 1 日 2 回点滴静注した。投与期間は 7.5~25.5 日間で、その臨床的効果は有効 4 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、有効率は 57.1% であった。分離された起炎菌は *H. influenzae* 4 例、*B. catarrhalis* 2 例、*K. pneumoniae* 1 例で、そのうち 3 株が β -lactamase 陽性であったが、いずれの菌も本剤投与により消失した。

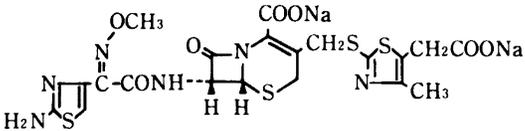
本剤の血中濃度は 1 g および 2 g 投与で最高値が各々 57.4~114.0 $\mu\text{g/ml}$ および 204.87~236.16 $\mu\text{g/ml}$ で、半減期は 2.84 時間および 2.39 時間であった。喀痰中移行濃度は最高値 0.448~4.90 (平均 2.74) $\mu\text{g/ml}$ で、2 例で 2 時間目、4 例で 4 時間目に peak に達した。

自覚的副作用としては 1 例において下痢 (20 日目) と発疹 (26 日目) が出現したが軽度で、本剤中止後速やかに消失した。臨床検査値では同例に軽度の好酸球増多、他の 1 例に GOT, GPT, LDH, γ -GTP の軽度上昇がみられた。

Cefodizime (THR-221) はヘキスト社とルセル社で合成、開発された新しい注射用セフェム剤で、Fig. 1 に示すような構造を有する。本剤は Cefotaxime (CTX) の誘導体で、より長い半減期と好中球やマクロファージの殺菌能に対する増強作用や *in vivo* でのより強い感染防御能を有することが知られている¹⁾。

今回、我々は呼吸器感染症 7 例に本剤を投与し、その血中・喀痰中移行および臨床的有用性、安全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. 方 法

1. 体内動態

1) 対象

当科に入院中の患者 7 例 (男性 5 例、女性 2 例) で、年齢は 25~69 歳であった。疾患内訳は Table 1 に示す如く、肺炎 2 例、慢性気管支炎 2 例、肺気腫 2 例、気管支喘息 + 感染 1 例であり、重症度別は軽症 2 例、中等症 5 例であった。喀痰定量培養²⁾で 10^7 cfu/ml 以上に分離されたものを起炎菌とした³⁾。起炎菌は Table 1 に示す如く、*H. influenzae* 4 例、*B. catarrhalis* 2 例、*K. pneumoniae* 1 例であった。

2) 血中および喀痰中濃度測定

THR-221 1 g (3 例) あるいは 2 g (4 例) を生理的食塩水またはソリタ T₃ 100~200 ml に溶解し、1 時間かけて点滴静注した。その投与前、投与終了直後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後に採血および採痰を行った。各検体について Bioassay 法により THR-221 の濃度を測定した (検定菌 *E. coli* NIHJ JC-2, 検定用培地 Nutrient agar, 薄層カップ法)。

2. 臨床的検討

1) 対象

1. の対象と同じ。

2) 投与方法

THR-221 を生理的食塩水またはソリタ T₃ 100~200 ml に溶解し、1 時間かけて 1 日 2 回点滴静注した。使用量は 1 回 1 g が 3 例、2 g が 4 例で、投与期間は 7.5~25.5

日間であった。12日間および12.5日間が各々2例で、7.5日、20.5日および25.5日間が各々1例で、その投与総量は24~102gであった。

3) 検討方法

投与前後において自覚症状(喀痰、咳嗽、呼吸困難など)の観察および臨床検査(赤沈、血液像、CRP、肝機能、腎機能、尿検査、喀痰培養、胸部写真など)を行った。効果判定は以下の如く、従来我々が用いているものに従った^{4,5)}。

著効:投与後1週間以内に症状、検査所見が改善し、起炎菌の消失をみ、投与中止後も再発をみないもの。

有効:上記の改善に1週間以上要したもの。

やや有効:症状、検査成績、起炎菌のいずれかに改善

が認められたもの。

無効:症状、検査値ともに改善が全く認められなかったもの。

II. 結果

1. 体内動態

Fig. 2に本剤1gあるいは2g点滴静注後の血清中濃度の推移を示した。最高値はいずれも投与終了直後で、その平均値は1g投与で114.0 μ g/ml、2g投与で225.4 μ g/mlであった。その血中濃度半減期はそれぞれ2.84時間および2.39時間であった。

Fig. 3に各症例における本剤の喀痰中濃度の推移を示した。症例1ではTHR-221 1g投与でも2g投与に匹敵する喀痰中濃度が得られ、逆に症例3では2g投与に

Table 1 Clinical trial of THR-221 on patients with respiratory tract infection

Case No.	Age Sex	BW (kg)	Diagnosis	Dose (g/day)	Duration (days)	Isolated organism (MIC: μ g/ml)	Sputum character	Maximum sputum level of THR-221 (μ g/ml)	Clinical effect	Side-effects	Remarks
			Underlying diseases								
1	68 F	50.0	Chronic bronchiolitis	2	20.5	<i>B. catarrhalis</i> 1×10^7 (1.56) ↓ <i>K. oxytoca</i> 10^5 <i>P. aeruginosa</i> 2×10^4	P5 P4	4.30	Fair	-	
2	60 M	63.1	Chronic pulmonary emphysema + Infection	4	25.5	<i>H. influenzae</i> 1×10^8 ↓ Normal flora	P5 P3	2.74	Fair	Diarrhea Exanthema	
			Pulmonary emphysema								
3	25 M	62.2	Bronchial asthma + Infection	4	12	<i>B. catarrhalis</i> * 8×10^7 (3.13) ↓ Normal flora	P4 P4	0.448	Poor	-	Eosino (5→11→2%)
			Bronchial asthma								
4	54 F	49.0	Bronchopneumonia	2	12.5	<i>H. influenzae</i> $> 10^8$ (0.2) <i>B. catarrhalis</i> * 5×10^5 ↓ <i>E. faecalis</i> 1×10^6 <i>S. epidermidis</i> 5×10^5	P4 P1	1.66	Good	-	
			Liver dysfunction								
5	61 M	64.5	Chronic bronchitis	4	7.5	<i>H. influenzae</i> 1×10^8 (0.1) ↓ Normal flora	P5 P3	4.90	Good	-	GOT (53→106→49) GPT (64→129→82) LDH (426→502→430) γ -GTP (34→53→54)
			Spontaneous pneumothorax								
6	61 M	52.0	Chronic pulmonary emphysema + Infection	2	12	<i>H. influenzae</i> 2×10^7 (0.1) ↓ Normal flora	P2 P1	0.663	Good	-	
			Pulmonary emphysema								
7	69 M	44.0	Pneumonia	4	12.5	<i>K. pneumoniae</i> * 2×10^5 (0.39) ↓ Normal flora	P2 P2	4.50	Good	-	
			MSR								

* β -lactamase positive

もかわらず1g投与より低い濃度であった。

Fig. 4は7例の喀痰中濃度推移をまとめたものである。喀痰中最高濃度は1g投与で0.448~4.30(平均2.21) $\mu\text{g/ml}$, 2g投与で0.448~4.90(平均3.15) $\mu\text{g/ml}$ であり, 症例3以外は起炎菌に対する本剤のMICを凌駕していた(Table 1)。最高値到達時間は1g投与で4時間, 2g投与で2時間であり, 血中と喀痰中最高値の比による移行率は0.19から2.08%の範囲であった。

2. 臨床的検討

呼吸器感染症7例に投与した成績をTable 1にまとめた。有効4例, やや有効2例, 無効1例で, 有効以上の有効率は57.1%であった。一方, 分離された起炎菌 *H. influenzae* 4株(MIC 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$), *B. catarrhalis* 3株(MIC 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$)および *K. pneumoniae* 1株(MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$)はいずれも消失した。それら起炎菌8株のうち3株が β -lactamase陽性であった。尚, 症例1と症例4において, 起炎菌消失後, 菌数は有意に達していないがそれぞれ *K. oxytoca* + *P. aeruginosa* および *E. faecalis* + *S. epidermidis* が検出された。

症例1は68歳女性の慢性気管支炎例で嘔声, 熱感, 息切れ, 咳痰増加のため当科入院, 喀痰培養で *B. catarrhalis* 10^7 が検出された。本菌は β -lactamase陽性であったが, 本剤1日2g投与により3日目で消失した。しかし臨床

症状はあまり改善しないため本剤を21日間長期投与した。28日目の喀痰培養では *P. aeruginosa* 2×10^4 と *K. oxytoca* 10^6 が認められた。全体として咳嗽, 痰膿性度やや改善ということから, 臨床的にはやや有効と判定した。

症例2は60歳男性で慢性肺気腫に *H. influenzae* 感染をおこした症例である。本剤使用直前までCTXを吸入あるいは点滴で使用したが無効であった。THR-221を1日4g点滴静注5日目で起炎菌消失, 赤沈, 白血球数, CRP, 呼吸困難も改善したが, 投与20日目頃より再び微熱出現, 喀痰量および赤沈が上昇してきた。また, 20日目に下痢, 26日目に発疹出現, 本剤中止により消失した。赤沈および発熱はFOMの投与により改善している。本症例ははじめ本剤が著効を示していたが, 完全に臨床症状の寛解が得られなかったため26日間の長期投与をしたところ, むしろ赤沈, 喀痰量悪化し, 下痢, 発疹, 微熱も出現したので全体としてはやや有効と判定された。

症例3は25歳男性で気管支喘息に *B. catarrhalis* 感染をおこした症例で, 本剤1日4g, 12日間投与したが, 12日目に発熱, CRP上昇のため中止し他剤にきりかえた。3日目に *B. catarrhalis* は消失したが臨床症状の改善は得られず無効とした。

症例4は54歳女性で *H. influenzae* および *B. catarrhalis* による気管支肺炎の症例である。本剤1日2g投与により, 5日目で両菌消失, 喀痰, 赤沈, CRP, 胸部写真等改善し, 有効と判定した。但し5日目以降の喀痰培養から, 有意菌数には達していないが *S. epidermidis* と *E. faecalis* が検出されている。

症例5は61歳男性, 慢性気管支炎に自然気胸を合併した症例で, 喀痰培養で *H. influenzae* 10^8 が検出され, かつCTM無効のため本剤1日4g投与した。起炎菌は消失し, 咳嗽減少, 喀痰性状が改善したので有効と判定した。但し肝機能検査において, GOT, GPTが本剤投与前の2倍に上昇し, 同時に γ -GTP, LDHもやや上昇, 本剤中止後これらの値が改善しつつあることから本剤との関連性が疑われた。

症例6は61歳男性で, 肺気腫に *H. influenzae* 感染したため本剤1日2g, 12日間投与した。3日目に起炎菌消失, 1週間後咳嗽, 喀痰が改善したので有効と判定した。

症例7は69歳男性で僧帽弁膜症に *K. pneumoniae* による肺炎を合併した症例で, PIPCが無効であるため本剤1日4g投与した。投与1週以降に喀痰培養 normal flora になり, 咳嗽, 喀痰, 赤沈が改善したため有効と判定した。

Table 2に主要な臨床検査値の推移をまとめた。1例に軽度の好酸球増多, 他例にGOT, GPT, γ -GTP, LDHの軽度上昇が認められた。

Fig. 2 Serum levels of THR-221

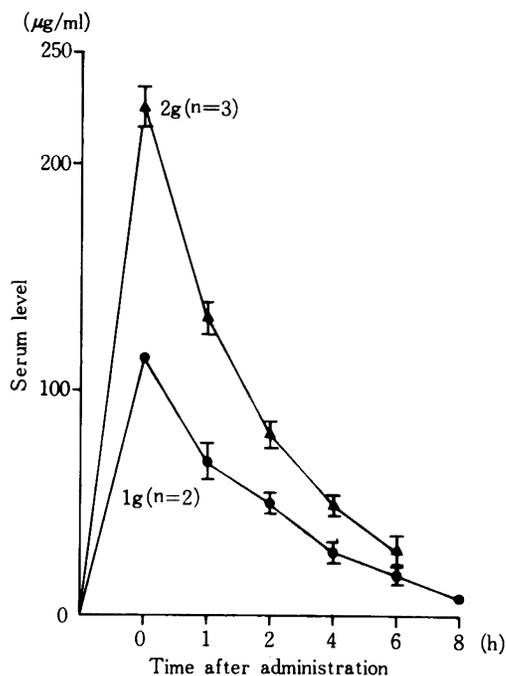
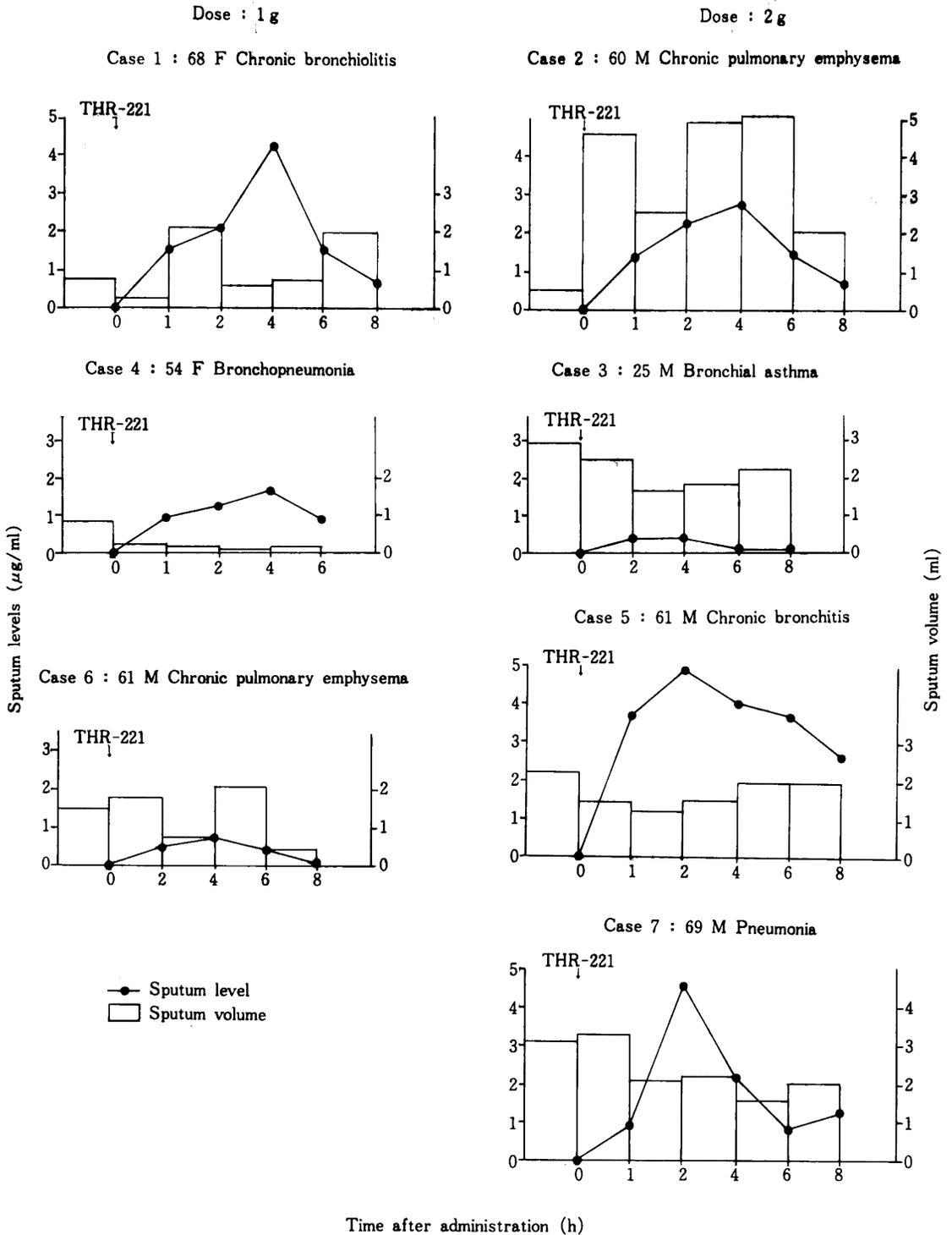


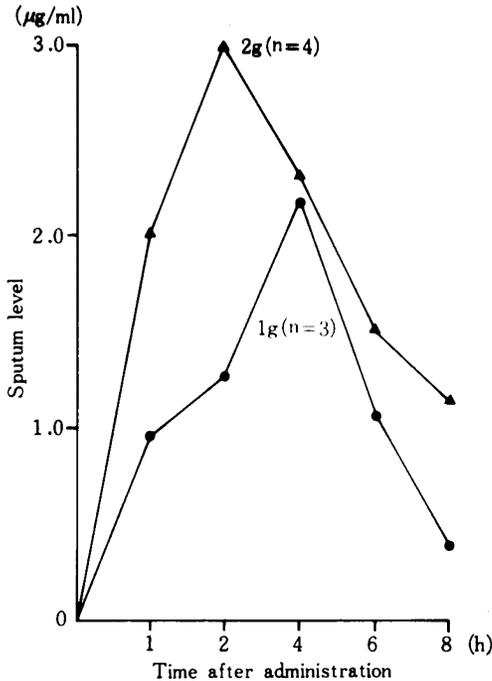
Fig. 3 Sputum levels of THR-221 of individual cases



Ⅲ. 考 察

THR-221 は 7-amino cephalosporanic acid の 7 位の amino 基に、いわゆる第三世代セフェム剤 CTX と同じ側鎖をもち、3 位が acetoxymethyl 基の代わりに carb-oxymethyl-methyl-thiazolyl-thiomethyl 基を有する新しいセフェム剤で、その特徴の一つに血中半減期が CTX より長いことがあげられている。本治験においても本剤

Fig. 4 Sputum levels of THR-221



の血中半減期は2~3時間で、CTXのそれよりも2~3倍長い値であった。また血中濃度最高値も CTX と比べ2倍程度高く、それを反映してか、喀痰中移行濃度も CTX の最高値0.6 µg/ml¹⁰⁾ に比し、本剤は4.9と8倍の高値を示し、その平均値でも CTX の局所分泌物内濃度¹¹⁾と同程度であった。Table 1に示した如く、1例を除き、喀痰中最高値は各症例の起炎菌の MIC を凌駕しており、臨床的效果を反映していた。喀痰中濃度が MIC より低い値を示した症例は菌消失したものの、臨床的には無効であった。Fig. 2~4より明らかなように、本剤の投与量と血中および喀痰中濃度間には dose response 関係が認められた。また、血中と喀痰中移行率は0.2~2.0%で、従来のセフェム剤のそれ(1~3%)¹⁰⁾と同程度であった。喀痰中濃度は症例間にかんがりのばらつきがあった。このばらつきの大きさは松本¹²⁾が述べているように、薬剤の排泄される部位、炎症の時期、気道分泌物の滞留時間などによるものであろう。

次に、臨床的検討では有効例が7例中4例で、有効率57.1%であったが、細菌学的効果においては *in vitro* の抗菌力に一致して、*H. influenzae*, *B. catarrhalis* および *K. pneumoniae* は β -lactamase 陰性・陽性にかかわらずすぐれた効果を発揮し、すべて消失した。しかしながら、これら起炎菌消失後、本剤の抗菌力が比較的及ばない *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. epidermidis* が、菌数は少ないながらも出現していることに対しては十分な注意が必要であろう。

近年、*B. catarrhalis* は呼吸器感染症の起炎菌として注目されているが、当科の検討では本菌の80%以上が β -lactamase 陽性であった⁷⁾。また、呼吸器感染症の原

Table 2 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of THR-221

Case No.		Peripheral blood					Liver function					Renal function		CRP	ESR (60')
		RBC ($\times 10^4/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	LDH (U)	γ -GTP (mU/ml)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)		
1	B	518	15.0	44.6	5800	3	26	24	126	458	28	11	0.8	-	16
	A	472	13.6	40.4	3700	3	30	31	122	406	13	10	0.7	-	25
2	B	474	13.9	40.8	13300	0	20	21	123	357	86	18	1.0	6+	
	A	547	15.6	47.7	5400	9	22	18	102	384	37	13	0.8	-	13
3	B	589	16.8	49.6	7000	5	30	42		506		10	0.7	-	6
	A	616	17.3	51.3	9000	2	21	23	99	385	23	11	0.9	4+	3
4	B	367	11.2	33.6	6400	7	51	60	269	414	193	15	1.0	±	112
	A	368	11.3	33.8	4900	7	117	122	183	382	182				42
5	B	465	13.8	41.5	8700	2	53	64	74	426	34	15	0.9	-	21
	A	451	13.6	40.3	7200	4	49	82	66	430	54	15	0.8	-	38
6	B	558	16.7	50.8	7500	4	16	18	60	246	13	12	0.6	-	1
	A	535	16.2	49.2	6800	5	20	15	69	290	11	13	1.0	-	2
7	B	369	11.5	33.6	3600	5	36	27	154	338	117	30	1.3	-	79
	A	330	10.4	30.4	4300	6	47	36	191	395	118	34	1.2	-	67

因菌として第一位(当科では28.5%⁹⁾)を占めている *H. influenzae* の24%も β -lactamase 陽性であり⁹⁾、 β -lactamase に対する安定性は今後の抗生剤における必須の条件であり、本剤の意義もそこにあるといえよう。但し、本剤の低感受性菌に対しては、CTXについて松本⁹⁾が言及しているように、いかに菌交代を防止するかという点で、投与量、他剤との併用、宿主因子の改善などを慎重に検討しなければならないであろう。

本剤によると思われる自覚的副作用は1例(症例2)に軽度ながら下痢と発疹が認められた。本症例は初めの1週間は本剤が有効であったが、投与が長期化するにつれて臨床症状が再出現し、3週目頃に上記の副作用が出現したことから、本剤の長期投与には十分な注意が必要であろう。検査値異常では1例(症例3)に軽度の好酸球増多、1例(症例5)にGOT, GPT, LDH, γ -GTPの一過性上昇が認められた。但し、前者の好酸球増多は本剤投与3日目のみ出現していること、原疾患が気管支喘息であることから、本剤との関連性判断には慎重を要する。これらの副作用が本剤のもつ好中球・マクロファージ機能賦活作用と一部関連性があるかどうか、今後検討を要すると思われる。

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, 盛岡, 1987
- 2) 西岡きよ: 喀痰の一般細菌検査。検査と技術7 (3): 221-227, 1979
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛: 喀痰内細菌叢定量培養法— $\geq 10^7$ /ml の意義—。日胸疾会誌16(2): 77-89, 1978
- 4) 丹野恭夫, 西岡きよ, 井田士朗, 小西一樹, 佐藤清紀, 大野 勲, 佐藤裕子, 滝島 任: 呼吸器感染症に対する MT-141 の臨床的検討。Chemotherapy 32(S-5): 135-138, 1984
- 5) 丹野恭夫, 井田士朗, 小西一樹, 坂本正寛, 佐藤清紀, 樋渡奈奈子, 大野 勲, 西岡きよ, 佐藤裕子, 滝島 任: 呼吸器感染症に対する TA-058 の臨床的検討。Chemotherapy 32(S-2): 203-205, 1984
- 6) 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: Cefotaxime に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28(S-1): 436-446, 1980
- 7) 西岡きよ, 井田士朗, 滝島 任: 呼吸器感染症における *Branhamella catarrhalis* の意義と抗生物質感受性。Jpn. J. Antibiotics 37: 1289-1293, 1984
- 8) 西岡きよ: 菌側因子をめぐる最近の動向—*Streptococcus pneumoniae*。臨床と細菌11: 397-401, 1984
- 9) 西岡きよ, 滝島 任: 呼吸器病原 *Haemophilus influenzae* の抗生物質感受性の検討—Ampicillin 耐性菌の現状。感染症学雑誌57: 495-503, 1983

SERUM AND SPUTUM CONCENTRATIONS OF CEFODIZIME(THR-221) AND ITS THERAPEUTIC EFFICACY IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

YASUO TANNO, KIYO NISHIOKA, HISAKO OGIWARA, YUKO SATO, YURIKO SHINDOH, ISAO OHNO,

RURIKO MAMUNE, SHIRO IDA and TAMOTSU TAKISHIMA

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University, Sendai

Cefodizime(THR-221), a new derivative of cefotaxime, was given to 7 patients with respiratory tract infection, and its pharmacokinetic behavior and clinical response were examined.

The patients involved 2 cases of pneumonia, 2 of chronic bronchitis, 2 of pulmonary emphysema and 1 of bronchial asthma with infection. One gram of the drug was dissolved in 100 ml of saline, and 2 g or 4 g were given to patients via i.v. drip infusion b.i.d.. The duration of dosing ranged from 7.5~25.5 days.

Clinical efficacy was good in 4 patients, fair in 2 and poor in 1. The efficacy rate was 57.1 %.

The causative organisms isolated were *H. influenzae* in 4 patients, *B. catarrhalis* in 2 patients and *K. pneumoniae* in 1. Of these strains, 3 were β -lactamase positive, but all organisms isolated were eliminated.

Peak serum levels were 57.4~114.0 $\mu\text{g/ml}$ and 204.87~236.16 $\mu\text{g/ml}$ after a single administration of THR-221 at 1 g or 2 g respectively. Half-life was 2.84 and 2.39 h respectively. Peak sputum levels ranged from 0.49~4.90 $\mu\text{g/ml}$ (mean: 2.74 $\mu\text{g/ml}$), being attained at 2 h in 2 patients and at 4 h in 4 patients, respectively.

As to adverse reactions or subjective symptoms, diarrhea and rash occurred in 1 patient each on day 20 and 26 respectively, but these were slight and disappeared soon after discontinuation of dosing.

As to laboratory examinations, slight eosinophilia was noted in the same patient, and slight elevation of GOT, GPT, LDH and γ -GTP in another.