

THR-221(Cefodizime)の臨床的検討

渡辺一功・小原共雄・稲垣正義・日比谷一郎

浜本恒男・池本秀雄

順天堂大学医学部内科学教室

THR-221(Cefodizime)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成、開発された注射用セフェム系抗生物質であり、Cefotaximeに類似した化学構造をもっているが、比較的長い半減期をもち、一部の第三世代セフェム系抗生物質にみられる disulfiram 様作用、血液凝固系への影響のみられない物質である。また本剤は広域スペクトルをもち、*in vivo*の感染動物実験の結果でもMICから期待された以上の治療効果を示し、免疫抑制下の感染においても優れた効果を示し、本剤で処理された菌では食細胞による殺菌効果は他剤に比較して高いという。

今回、我々は7例の呼吸器感染症に本剤を投与した。対象患者は男性6例、女性1例、年齢分布は30歳より76歳(平均58.9歳)、対象疾患は肺炎2例、慢性気管支炎2例、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、閉塞性肺炎の各1例である。投与方法は2例で1回1g、1日2回投与以外は1回2g、1日2回の点滴静注で、投与期間は4~14日(平均10日)、総投与量は10~56g(平均32.3g)である。

臨床効果は肺炎2例中有効1例、無効1例、慢性気管支炎2例中有効2例、気管支拡張症は有効、びまん性汎細気管支炎は著効、閉塞性肺炎は効果判定不能で、有効率は83.3%(5/6)であった。細菌学的には2例の*H. influenzae*は除菌可能で臨床的にも著効、有効例であった。

副作用は全例とも本剤によると思われるものはなく、また臨検値異常も認めなかった。

THR-221(Cefodizime)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成、開発された注射用セフェム系抗生物質であり、その化学構造式はFig. 1に示すごとく、セファロスポリン骨格の7位にCefotaxime(CTX)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。また3位に thiazolylthiomethyl 基を配したため、代謝を受けず比較的長い半減期(β 相は2~2.5時間)を有し¹⁾、一部の第三世代セフェム系抗生物質にみられる disulfiram 様作用²⁾、血液凝固系への影響³⁾がみられない物質である。

本剤は細菌学的検討から広域抗菌スペクトルを有し、*Enterobacteriaceae*のほか*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*N. gonorrhoeae*などに対して強い抗菌力を示し、*in vitro*の感染動物実験の結果では、MICから期待された以上の優れた治療効果を示している。また免疫抑制下の感染においても優れた効果を示し、THR-221で処

理された菌では食細胞による殺菌効果は他剤に比較して高いことが認められている¹⁾。

今回、我々は呼吸器感染症7例に本剤を使用する機会を得たので、その臨床成績、副作用などについて報告する。

I. 対象ならびに方法

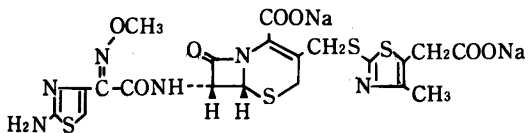
対象患者は順天堂大学内科に入院した7例の呼吸器感染症患者(Table 1)である。年齢分布は30歳より76歳で、平均年齢は58.9歳、男女比は男性6例、女性1例である。

対象疾患の内訳はTable 1に示すごとくで、肺炎2例、慢性気管支炎2例、感染を伴った気管支拡張症1例、びまん性汎細気管支炎1例、肺癌に伴った閉塞性肺炎1例の計7例である。

本剤投与前にペニシリン系、セフェム系抗生物質に対するアレルギー既往歴を慎重に問診し、皮内テストを施行したのちに本剤を投与したが、皮内テストが陽性的ために投与できなかった症例はなかった。

投与方法は全症例とも蒸留水または電解質液100~200mlに溶解し、30~60分の点滴静注法で行った。投与量は2例(症例1, 6)で1回1g、1日2回投与とした以外は、全症例とも1回2g、1日2回投与で、投与期間は最短4日、最長14日(平均10日)、総投与量は10~56g(平均32.3g)であった。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



臨床効果の判定は自・他覚症状のほかは白血球数, CRP, 赤沈値, 胸部 X 線所見などの諸検査成績と起炎菌の推移, 喀痰量, 喀痰の性状などを参考にして総合的に判断し, 著効(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair), 無効(Poor)および本剤の対象外の症例, 基礎疾患が重篤で, 本剤の効果判定をしがたい症例は効果判定不能(Unevaluable)とした。

II. 成績

臨床成績は Table 1 に示すごとくで, 著効 1 例, 有効 4 例, 無効 1 例, 効果判定不能 1 例で, 有効率は 83.3% (5/6) であった。

疾患別では, 肺炎の 2 例では有効 1 例, 無効 1 例であり, 無効例は症例 3 の乳癌術後肺転移, 骨転移, 癌性リンパ管症に合併した肺炎例である。慢性気管支炎の 2 例はともに有効, 感染を伴った気管支拡張症は有効, びまん性汎細気管支炎は著効であった。症例 7 の肺癌(扁平上皮癌)を基礎疾患とした閉塞性肺炎は重篤であり, また長期間の発熱を抑える目的で Diclofenac sodium を併用したため, 本剤の効果判定がしがたいため効果判定不能とした。

細菌学的効果は全症例とも本剤投与前に喀痰培養を試み起炎菌の確定に努めたが, 症例 1, 5 で *H. influenzae* が分離されたが, その他の症例では有意な起炎菌を確定することはできなかった。この 2 例の *H. influenzae* は THR-221 の投与で除菌できた。

III. 副作用

本剤投与によると思われる発熱, 嘔気, 嘔吐, 下痢などの自・他覚的な副作用は全例に認められなかった。Table 2 に血液生化学的検査を示すが, 本剤投与前後で著明な変動は認められなかった。症例 3, 7 のアルカリフォスファターゼの上昇はともに癌の骨転移によるもので, 本剤とは関係ない。Table 3 に末梢血液検査成績を示すが, 本剤投与により著しく変動した症例はなかった。症例 7 の汎血球減少は基礎疾患である肺癌に対する化学療法によるもので, 本剤とは関係がない。

IV. 考 按

THR-221(Cefodizime)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成, 開発された新規の注射用セフェム系抗生物質であり, 先に述べたごとく CTX と類似した化学構造

Table 1 Clinical trials of THR-221 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism Before After	Effect		Side-effects
		Underlying disease					Bacteriological	Clinical	
1	69 M	Chronic bronchitis	1 × 2	14	28	<i>H. influenzae</i> 3(+)	Eradicated	Good	(-)
		Bronchial asthma				<i>P. aeruginosa</i> (B) 1(+)			
2	72 M	Bronchiectasis	2 × 2	14	56	Normal flora	Unknown	Good	(-)
		Old lung tbc.				Normal flora			
3	51 F	Pneumonia	2 × 2	4	16	<i>P. aeruginosa</i> NG 1(+)	Unknown	Poor	(-)
		Breast cancer post op.				<i>P. aeruginosa</i> 1 2(+)			
4	30 M	Pneumonia	2 × 2	5	10	Normal flora	Unknown	Good	(-)
		Bronchiectasis				Not done			
5	45 M	D.P.B.	2 × 2	14	56	<i>H. influenzae</i> 3(+)	Eradicated	Excellent	(-)
						<i>S. aureus</i> 1(+)			
6	76 M	Chronic bronchitis	1 × 2	7	14	Normal flora	Unknown	Good	(-)
		Pulmonary emphysema				Not done			
7	69 M	Obstructive pneumonia	2 × 2	12	46	<i>P. aeruginosa</i> C1(+)	Unknown	Unevaluable	(-)
		Lung cancer				<i>P. aeruginosa</i> C2(+)			

D.B.P. : Diffuse panbronchiolitis

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

Case No.	Age	Sex	GOT (IU/L)		GPT (IU/L)		Al-P (K-AU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	69	M	19	17	10	9	5.7	6.7	15	12	0.9	0.8
2	72	M	20	25	12	20	6.4	7.7	13	11	0.8	0.7
3	51	F	23	30	14	11	11.7	10.9	23	8	0.6	0.6
4	30	M	22	19	15	20	6.6	7.2	20	13	0.9	0.8
5	45	M	37	21	29	26	5.6	4.3	19	19	1.1	0.9
6	76	M	18	19	13	15	11.7	9.2	17	14	1.1	1.1
7	69	M	15	12	12	9	14.0	15.9	13	9	0.6	0.5

Table 3 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of THR-221

Case No.	Age	Sex	RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Plts. ($\times 10^4/\mu\text{l}$)		Eosino (%)	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	69	M	444	434	13.8	13.2	42.6	40.8	22.2	21.4	2	5
2	72	M	363	364	10.8	10.6	32.2	32.0	37.7	33.8	0	1
3	51	F	342	474	12.2	15.9	35.9	48.0	37.6	46.0	0.5	4
4	30	M	357	387	11.7	12.5	34.3	36.8	26.0	33.6	0	2
5	45	M	513	506	14.2	14.3	44.8	44.2	64.8	44.1	0	1
6	76	M	429	405	13.4	13.1	41.6	39.4	51.9	30.4	2	0
7	69	M	432	342	12.1	9.4	38.2	28.4	23.0	9.6	0	0

を有している。

THR-221の *in vitro* での抗菌力はグラム陽性球菌およびグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを示し、グラム陽性菌では *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Peptostreptococcus* に、またグラム陰性菌では *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *M. morgani*, *N. gonorrhoeae* などに強い抗菌力を示すが、*Enterococcus* および *P. aeruginosa* を含むブドウ糖非発酵菌には抗菌力は弱い。 β -lactamase に対する安定性は各種の penicillinase, cephalosporinase に対して極めて安定であるが、cefuroximase により CTX 同様若干分解を受ける。

我々の7例の呼吸器感染症に対する臨床効果は、著効1例、有効4例、無効1例、効果判定不能1例であり、有効率は83.3% (5/6)であったが、第35回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウム¹⁾では、呼吸器感染症419例中著効77例(18.4%)、有効273例(65.2%)、やや有効36例(8.6%)、無効33例(7.8%)の成績であり、有効率83.5% (350/419)であった。主な疾患別の有効率は肺炎84.5% (201/238)、慢性気管支炎84.1% (37/44)、気管支拡張症82.9% (29/35)、びまん性汎細気管支炎94.4% (17/18)といった成績であった。

また新薬シンポジウムの内科系の分離菌別細菌学的効果では、*S. pneumoniae* 96.8% (30/31)、*S. aureus* 91.7% (11/12)、*H. influenzae* 100% (53/53)、*K. pneumoniae* 95.5% (21/22)、*E. coli* 100% (25/25)、*B. catarrhalis*

100% (7/7)の菌消失率であり、グラム陽性菌全体では93.9% (46/49)、グラム陰性菌全体では89.4% (174/193)、全体での菌消失率は88.8% (213/240)と高いものであった。我々も7例中2例に *H. influenzae* を分離したが、THR-221の投与により2例とも菌は消失し、臨床効果も著効、有効の成績であった。

副作用に関しては、我々の7例では自・他覚的症状のほか臨床検査値異常も認めなかったが、新薬シンポジウムの成績では1368例中副作用の出現率は2.4% (33/1368)と低く、下痢(8例)、発熱(7例)が最も多かった。臨床検査値の異常も9.1%で、トランスアミナーゼの上昇が多かったが、他剤と比較してもそれ程多いものではない。

THR-221は他剤無効例に対する臨床効果でも有効率64.6% (170/263)であり、本剤の除菌成績、副作用の面からみても、呼吸器感染症の治療に有用な抗生物質であると考えられる。

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) 清水喜八郎：抗生物質の disulfiram 様作用。日本薬剤師会雑誌 36：683-686、1984
- 3) 重野芳輝、斉藤 厚：セフェム系抗生物質と出血性素因。医薬ジャーナル 20：663-669、1984

CLINICAL STUDIES ON THR-221

KAZUYOSHI WATANABE, TOMOO KOHARA, MASAYOSHI INAGAKI, ICHIRO HIBIYA,
TSUNEO HAMAMOTO and HIDEO IKEMOTO
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University, Tokyo

THR-221(cefodizime) is a new semi-synthetic cephalosporin antibiotic which exhibits a marked *in vitro* antibacterial activity against clinical isolates of Enterobacteriaceae. *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *N. gonorrhoeae*.

THR-221 was used in the treatment of respiratory infections: 2 cases of pneumonia, 2 of chronic bronchitis and 1 each of bronchiectasis with infection, diffuse panbronchiolitis and obstructive pneumonia. The patients were 6 males and 1 female ranging in age from 30-76 years(mean 58.9 years).

THR-221 was administered by intravenous drip infusion. Doses varied from 1.0 g, 12 hourly (2 cases) to 2.0 g, 12 hourly (5 cases) depending on the severity of the infection. The duration of the treatment varied from 4 to 14 days(mean 10 days) and the total doses ranged from 10-56 g(mean 32.3 g). Clinical response was excellent in 1 case, good in 4, poor in 1 and ineffectual in 1. Neither clinical side-effects nor abnormal laboratory findings possibly related to the drug were observed in any of these cases.