

呼吸器感染症に対する THR-221の臨床的検討

佐野靖之・宮本康文・灰田美知子
同愛記念病院内科

島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部

58歳から86歳の高齢者12名の感染症患者に対して、THR-221による治療を試みた。臨床効果判定可能であった10症例のうち、肺炎は7例で著効3例、有効4例であった。慢性気管支炎、気管支拡張症、上気道感染症各1例で、全例有効であった。

副作用としては1例に喘息の悪化がみられた。本例では、喘息の悪化に伴い血小板数の減少、また GOT, GPT, AI-P, LDH, BUN, 血清クレアチニンに異常を認めた。他に1例 GOT, GPT の上昇を認めた。

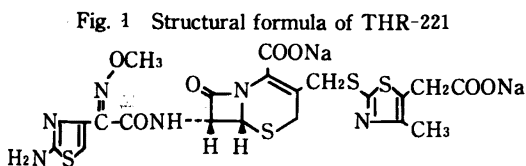
THR-221は、西独ヘキスト社と仏ルセル社とで開発された、新しいセフェム系抗生物質である(Fig. 1)。本剤の抗菌力は第三世代のそれに匹敵し、さらに *in vivo* の感染実験では、MIC から予想される以上の優れた治療効果を示すとされている¹⁾。また本剤を静注あるいは点滴静注した時、用量依存的に高い血中濃度が得られ、その半減期は2~2.5時間(β -phase)で、尿中には投与後24時間で未変化体のまま70~80%回収される²⁾。

今回我々は、THR-221を比較的高齢者で、種々の基礎疾患を有する患者を中心に、その有効性および安全性について検討したので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

昭和61年2月より11月の間に東京大学医科学研究所感染症研究部および同愛記念病院内科に入院した12名の感染症患者を対象として本剤による治療を行った。性別は男性9例、女性3例、年齢は58歳から86歳であった。対象疾患は肺炎9例、慢性気管支炎、気管支拡張症、上気道感染症各1例であった。肺炎9例の内、喘息悪化の副作用と検査値異常で投与を中止した1例と、治療途中で肺結核と判明し他へ転院した1例の計2例を除いた10症例を臨床効果判定の対象とした。



2. 投与方法

THR-221投与前に皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認したうえで、本剤1回1gあるいは2gを1日2回100ないし250 mlの電解質液に溶解し、60分間かけて点滴静注した。投与期間は3日から23日間で、総投与量は8gから46gにおよんだ。

3. 効果判定

臨床効果の判定は、自・他覚症状および臨床所見の改善から、著効:3日以内に明らかな解熱傾向がみられ、7日目にはほぼ平熱になり、胸部レ線所見も改善し、各検査所見もほぼ正常に復したのもの。有効:著効より回復は遅れたが、薬剤投与終了時には胸部陰影が消失し、検査値も正常化したもの。やや有効:部分的改善は認められたが、炎症所見は残存したもの。無効:効果が認められなかったもの。不明:投与期間不十分、併用薬剤、基礎疾患の影響などで薬効が不明なもの。

以上の五段階で評価した。副作用に関する検討としては自・他覚症状および臨床所見とともに血液、尿ならびに肝・腎機能に関する検索を行い、その有無を判定した。

II. 臨床成績

THR-221の臨床成績一覧表を Table 1に示した。12名の感染症患者に THR-221を投与したが、効果判定を実施できたのは10例で、その内訳は肺炎7例で著効3例、有効4例、慢性気管支炎、気管支拡張症、上気道感染症各1例で全例有効であり、有効率は100%であった。判定不能の2例は肺炎の症例で、喘息悪化の副作用と臨床検査値異常が認められたため投与中止になった症例および加療中に肺結核と判明し、他へ転院した症例であった。

細菌学的効果については、菌を分離できた症例は12症

Table 1 Clinical results of THR-221 treatment

No.	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Bacteriology Before/After	Dosage (g×times×days)	Clinical effect	Adverse effects
1	72	M	Pneumonia (Emphysema) (Asthma)	<i>Haemophilus</i> sp. Not done	2 × 2 × 3	Unknown	Aggravation of asthma
2	73	F	Pneumonia (Asthma)	<i>S. pneumoniae</i> (-)	1 × 2 × 14	Good	(-)
3	58	F	Chronic bronchitis (Bronchiectasia)	N.F. N.F.	1 × 2 × 7	Good	(-)
4	75	M	Pneumonia (Bronchial asthma) (Bronchiectasia)	<i>S. pneumoniae</i> (-)	1 × 2 × 14	Excellent	(-)
5	79	M	Pneumonia (Pulmonary emphysema)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1 × 2 × 15	Good	(-)
6	77	M	Pneumonia (Lung cancer) (Chronic bronchitis)	N.F. N.F.	1 × 2 × 18	Good	(-)
7	78	M	Pneumonia (Bronchial asthma)	<i>K. pneumoniae</i> (-)	1 × 2 × 14	Excellent	(-)
8	86	M	Pneumonia (Dementia)	N.F. <i>M. tuberculosis</i>	1 × 2 × 4	Unknown	Unknown
9	76	M	Upper RTI (Emphysema) (Asthma)	N.F. <i>S. aureus</i>	1 × 2 × 23	Good	(-)
10	65	M	Pneumonia (Bronchial asthma)	<i>S. pneumoniae</i> <i>X. maltophilia</i> (-)	1 × 2 × 12	Excellent	(-)
11	72	M	Pneumonia (Bronchial asthma)	N.F. N.F.	1 × 2 × 14	Good	(-)
12	74	F	Bronchiectasia (-)	N.F. N.F.	1 × 2 × 15	Good	(-)

RTI : Respiratory tract infection N.F. Normal flora

例中7症例で、菌は8株検出された。内訳は、グラム陽性菌として *S. pneumoniae* 3株, *S. aureus*, *S. epidermidis* 各1株, グラム陰性菌としては *K. pneumoniae*, *Haemophilus* sp., *X. maltophilia* 各1株であった。*S. pneumoniae* 3株, *K. pneumoniae*, *X. maltophilia* 各1株は THR-221 投与後消失したが, *S. epidermidis* は存続, *S. aureus* は投与後出現した。また, *Haemophilus* sp. は投与後菌検索ができなかったため不明とした(Table 2)。

副作用は症例1に認められた。本症例は基礎疾患に肺炎腫・喘息を有する肺炎の患者で, THR-221を1日4g点滴静注したところ, 解熱傾向, 炎症所見の改善傾向が認められたものの投与3日目に呼吸困難, 喘息発作の増強を認めるとともに, 検査値異常も認めため投与を中止した。他の抗生剤に変更するとともに, ソルコーテフの使用により1週間後にはほぼ正常に復した。また, 臨床検査値異常を症例1と症例8の2例に認めた。症例1は喘息の悪化に伴い, 血小板数の減少, GOT, GPT, AI-P, LDH, BUN, 血清クレアチニンの上昇を認めたが, 投与中止後1週間で正常化した。症例8ではGOT, GPTの上昇を認めた。本症例は全身状態が悪く, 他剤も併用していたが, 本剤による影響も否定できなかった。しかし肺結核が判明し, 他へ転院したためその後の追跡はできなかった(Table 3)。

以下に有効例のなかから症例2と症例10について簡単に説明する。

症例2:

数日前より発熱が続き, それに伴い喘息の発作も出現したため当科に来院した。胸部X線にて右上肺野に陰影を認めたため, 即日入院させ THR-221による治療を開始した。本剤1回1g1日2回の投与により, 4日目に呼吸困難の消失, 5日目に咳嗽の消失を認めた。また, 右上肺野の陰影は1週間でほとんど改善し, 2週間では消失していた。検査所見ではCRPの陰性化, 白血球数の正常化が認められた。喀痰培養において *S. pneumoni-*

ae を検出したが, 8日目には消失していた。以上の結果から, 本症例は副作用もなく有効と判定された。

症例10:

風邪ぎみのところ, 9月4日に突然発熱を起こしたため, 翌日当科を外来受診した。精査の結果, 右下肺野に陰影を認めたため肺炎と診断し, THR-221による治療を開始した。本剤投与の翌日には呼吸困難は消失し, 右下肺野の陰影は4日目で改善傾向を示し, 12日目には消失した。またCRPも当初6+を示していたが, 臨床所見の改善に伴い陰性化した。菌は喀痰より *S. pneumoniae* と *X. maltophilia* が検出されたが, 両菌株とも投与終了後には検出されなかったため消失と判定した。臨床効果は著効と判定した。

Ⅲ. 考 按

THR-221は西独ヘキスト社と仏ルセル社とで合成された新しい注射用セフェム系抗生物質であり, 好気性・嫌気性のグラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを示す。その抗菌力は第三世代のセフェム系抗生物質とほぼ同等である。また各種の β -ラクタマーゼに対して安定であり, 強力な殺菌作用を有するといわれている²⁾。

今回, 我々が治療対象とした12名の感染症患者のうち, 効果判定を実施できた10名における臨床効果の内訳は著効3例, 有効7例で有効率100%であった。

また, 菌は7症例において8株分離され, *S. epidermidis* は存続, *S. aureus* は投与後出現, 投与終了後の菌検索が実施できなかった *Haemophilus* sp. は不明であったが, 残りの5株はすべて消失した。消失率は71%であった。

副作用は12症例中1例に, 臨床検査値異常は2例に認められた。

THR-221の抗菌力は *S. aureus* にやや弱い点を除けばCTXとほぼ同等であり, *S. pneumoniae* を含むレンサ球

Table 2 Bacteriological response to THR-221 treatment

Isolate	No. of strains	Disappeared	Unchanged	Replaced	Unknown
<i>S. aureus</i>	1			1	
<i>S. epidermidis</i>	1		1		
<i>S. pneumoniae</i>	3	3			
<i>K. pneumoniae</i>	1	1			
<i>X. maltophilia</i>	1	1			
<i>Haemophilus</i> sp.	1				1

Table 3 Laboratory findings before and after THR-221 treatment

No.	Age	Sex	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	CRP	ESR	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (K-AU)	LDH	T-Bil	BUN	Creat
1	72	M	543	17.4	7300	1+	5	19	19	5.3	256	0.4	13.8	1.1
			457	11.0	17100	3+	10	861	579	10.1	4017	0.5	44.6	2.2
2	73	F	476	18.3	9300	6+	60	13	8	5.1	280	0.6	14.0	0.8
			431	25.0	3200	—	15	15	9	5.4	262	0.3	10.7	1.0
3	58	F	486	24.2	10900	4+	52	18	18	6.5	317	0.6	15.4	1.0
			446	29.5	6000	1+	25	22	18	6.0	323	0.2	13.3	1.0
4	75	M	347	34.4	11000	4+	111	11	7	4.9	203	0.4	7.5	0.8
			361	25.3	3500	—	25	10	3	5.8	195	0.3	8.9	1.0
5	79	M	365	36.2	9900	6+	78	10	2	6.3	327	0.3	14.2	1.3
			339	51.0	9300	—	40	9	4	8.5	272	0.3	10.3	1.2
6	77	M	443	16.3	7200	5+	84	33	35	11.1	218	1.6	16.3	1.1
			402	25.8	4700	2+	50	19	14	8.1	183	0.4	8.9	1.0
7	78	M	451	23.2	7100	1+	57	11	8	6.3	283	0.4	18.5	1.1
			453	25.4	7700	—	35	15	9	6.6	317	0.5	15.6	1.2
8	86	M	408	32.1	6200	4+	115	48	26	14.3	318	0.3	18.4	0.9
			370	25.7	6500	4+	80	91	55	12.2	348	0.3	11.8	0.7
9	76	M	464	34.5	9600	3+	9	6	6	8.6	297	0.6	18.3	1.1
			403	36.5	9300	—	2	15	10	5.5	249	0.7	14.7	0.8
10	65	M	452	28.1	19000	6+	16	13	11	5.1	234	0.3	12.0	1.1
			446	30.3	7100	—	6	13	8	5.4	245	0.3	8.4	1.0
11	72	M	510	28.9	9600	4+	18	78	57	27.8	537	1.3	21.8	1.4
			560	28.5	6900	1+	6	17	14	9.5	265	0.4	16.6	1.2
12	74	F	363	47.7	4900	1+	71	8	3	5.7	210	0.3	7.5	0.8
			355	17.7	4000	—	55	14	9	5.6	208	0.4	10.0	0.7

Before treatment

After treatment

菌, *H. influenzae*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. など急性呼吸器感染症, 慢性呼吸器感染症, 病院内発症肺炎などの大部分の起炎菌に対しては抗菌スペクトラムの内にある。本剤はCTXより約3倍長い血中半減期を持つ。高齢者での体内動態の詳細は今後の検討をまつとしても, 腎からの排泄が12時間で約60~70%である点から, 腎機能が低下している高齢者では, さらに長時間滞留すると考えられる。このことは治療上有利であるが副作用の面にどう響くか懸念されるところでもある。症例1のBUN, 血清クレアチニン, GOT, GPT, AI-Pの上昇は基礎疾患の喘息悪化がある程度関与しているにせよ, 本剤中止により正常に復したことから, THR-221の影響があったと考えてよい。

THR-221の老年者呼吸器感染症での有効性は問題ないところであろうが, 安全性, とくに腎機能が中等度以上に低下している高齢者での安全性は, 高齢者での体内動態とともに, 今後症例を集積していく必要がある。

文 献

- 1) LIMBERT, M. ; R. R. BARTLETT, G. DIKNEITE, N. KLESEL, H. U. SCHORLEMMER, G. SEIBERT, I. WINKLER & E. SCHRINNER : Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin IV. Influence on the immune system. *J. Antibiotics* 37 : 1719~1726, 1984
- 2) 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

THR-221 IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

KAORU SHIMADA

Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo

YASUYUKI SANO, YASUFUMI MIYAMOTO and MICHIKO HAIDA

Department of Internal Medicine, Doai Kinen Hospital, Tokyo

THR-221 was administered to 12 elderly patients (9 with pneumonia and 1 each with chronic bronchitis, bronchiectasis and upper RTI). The clinical response was evaluable in 10 patients, who responded satisfactorily.

A side-effect was observed in 1 patient, who showed aggravation of asthma. Abnormal laboratory findings were detected in 2 patients. One showed a decrease in platelet count and elevated GOT, GPT, AI-P, LDH, BUN and serum creatinine following the aggravation of his asthma. The other had elevated GOT and GPT.