

THR-221(Cefodizime)の臨床的検討

片平潤一・戸塚恭一・熊田徹平・清水喜八郎
東京女子医科大学内科学教室

THR-221を1日2gないし4g点滴静注で、白血病を基礎疾患にもつ感染症患者3例に使用した。2例は肺炎で、1例は不明熱であった。肺炎の1例で *K. pneumoniae*, *P. cepacia* が検出されたが、自覚症状の改善、菌の消失、解熱などより有効と判断された。3例とも正常好中球は著減していた。本剤は cyclophosphamide 処理マウスでも殺菌効果があまり落ちないことや、好中球・マクロファージとの前処理で殺菌能が増強することが報告されている。顆粒球の著減している白血病患者の1例における肺炎で本剤が有効であったことは、これらのこととあるいは関連があるかもしれない。今後更に好中球減少時における本剤の作用のメカニズムを検討すると共に、実際にそうした基礎疾患を有する症例の感染症に本剤を試みる価値があるものと考えられた。

副作用は認められなかったが、臨床検査値において1例に、GOT, GPT, LDH, LAPの上昇など肝機能異常が認められた。

新しい注射用セフェム剤 THR-221を白血病患者3例に使用したので、その成績を報告する。

I. 対 象

対象は東京女子医科大学内科に入院した3例の白血病患者で、うち2例には同一症例に5ヵ月間の間隔をおいて投与されている。いずれも女性で第1例は77歳、肺炎および尿路感染症で、基礎疾患は低形成性白血病である。第2例は27歳、第1回目は不明熱、第2回目は肺炎で、基礎疾患は慢性骨髄性白血病の急性転化である。

II. 投与方法および効果判定

皮内テスト陰性を確認後、1日2gないし4gを1日2回、生理食塩液または5%糖液100mlに溶解して1時間かけて点滴静注した。投与期間は6日から13日間で、総投与量は20gから44gであった。

効果判定は自覚症状に加えて、熱型の変化、CRP、血沈の改善、胸部レ線像の改善、起炎菌の推移等から総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効に分類した。

III. 成 績

症例1の低形成性白血病に肺炎と尿路感染症が加わった症例は有効、症例2の慢性骨髄性白血病の急性転化で、1回目の不明熱では有効、2回目の肺炎では無効であった。以下各症例に本剤投与時の概略を記す。

症例1: 77歳、女性

汎血球減少症で入院し、白血球900/ μ l(Stab. 14%, Seg. 30%, Eo. 8%, Bu. 4%, Mo. 4%, Ly. 40%), ヘモグロビン8.5g/dl, 赤血球272 \times 10⁴/ μ l, 血小板3 \times

10⁴/ μ lであり、骨髓は有核細胞数1.25 \times 10⁴/ μ lでリンパ芽球34.8%のため低形成性白血病と診断した。3日前より37.8℃の発熱あり、咳嗽、喀痰を伴い、胸部聴診ではび慢性に湿性ラ音を聴取。胸部レ線は胸水貯留を伴った右中肺野の粒状影を認めたため、肺炎と診断してTHR-221を2g/日、分2として投与を開始した。開始3日目の喀痰から、*K. pneumoniae*, *P. cepacia*, Yeast like fungiなどを10⁶/ml検出した。しかし投与8日後には37.1℃に解熱して、自覚症状も改善した。また喀痰も中止翌日には正常菌叢となっていたため、この時点では有効と考えられていた。しかし中止翌日より再び37.7℃に達する発熱が出現、喀痰でも *K. pneumoniae* が10⁶/ml検出されたため、THR-221が十分に菌の増殖を抑えきっていなかったのに中止したと判断して、中止後8日で再開した。この時のCRPは2.3で、咳嗽・喀痰も増悪していた。しかし投与8日目には喀痰培養で γ -*Streptococcus* 10⁵/mlとなり、胸部レ線像でも右中肺野粒状影は消失した。CRPもこの時点で1.1まで下降した。従ってTHR-221はこの症例の肺炎には有効であったと思われる。しかし、この症例では Normopressure Hydrocephalus の併発のため尿道留置カテーテルが入っていたが、THR-221投与第1回と第2回目の中止期間中に、カテーテル尿より *Enterococcus* sp. が10⁸/ml以上検出された。これはその後のTHR-221投与中にも全く消失せず、投与9日目頃より次第に37.9℃の発熱とCRP 3.3程度まで増加したため、THR-221は尿路の *Enterococcus* sp. には全く無効であったと思われる。なおこの間白血球は最高700/ μ lで、顆粒球は260/ μ lであった(Fig. 1)。

症例2: 27歳、女性

2年半前に慢性骨髄性白血病急性転化と診断され、抗白血病剤による化学療法を受け完全寛解に入っていた。しかし2週間前より再発の疑いにて入院した。入院時39.5℃の発熱あるも咽頭、中間尿、便より有意な菌の検出はなく、不明熱としてTHR-221を4g/日、分2で点滴静注した。その結果、36℃台に解熱し、CRPも9.1から3.1に改善した。しかし同時にプレドニゾロンも併用されているので、これらの改善が本剤のみによるのかどうかは不明である。第1回投与時の急性転化は化学療法で再度寛解に入ったが、1週間前より再発した。39℃に達する発熱があり、胸部聴診所見と動脈血ガス分析より肺炎を疑い、THR-221を1日4g、分2の投与を開始した。なお咽頭、中間尿、便、血液培養ともに正常菌叢ないし陰性であった。しかし解熱無く、むしろ投与8日目で胸部レ線肺陰影が出現したため無効と判断した。また投与7日目頃より本剤投与とは無関係と思われる肝性昏睡が出現し死亡した。

副作用は症例1、2共に特に認めなかった。しかし臨床検査値では症例1において、投与前の第16病日にGOT 15, GPT 17, LAP 105であったものが投与6日目の第43病日にGOT 131, GPT 152, LAP 355と増加し、投与中止後5日目の第50病日には改善傾向を示した。本症例は第24病日から第33病日にかけてCTM, PIPC,

MCRの併用投与が施行されていたことより、これらによる肝障害も否定できない。また輸血後肝炎の可能性も考えられる。しかし再投与を行った第53病日から第65病日にかけてGOT, GPT, LDH, LAPが軽度ではあるが再度増悪傾向を示し、本剤中止後に改善したことより、本剤が肝機能障害に関与していたことが推定される。症例2の第1回、第2回投与時の検査値の変動は本剤によるものではなく、基礎疾患の病勢の変化によるものとと思われる(Table 1)。

IV. 考 按

THR-221はCTX類似の構造をもっているが、セファロsporin骨格の3位にmercapto-thiazolyl基を有しているために、代謝を受けず半減期が長くなっているのを特徴としている。その抗菌力はCTXより1管程度劣るが、*in vivo*感染実験でMICから期待される以上のED₅₀値が得られる¹⁾。しかし最も注目すべき特徴は、cyclophosphamide処理して好中球を減少させたマウス腹腔内感染でも、本剤は正常マウスでのED₅₀値とあまり差がなかったことである。このことと好中球やマクロファージを本剤で前処理すると殺菌効果が増強する²⁾という報告との関連性は必ずしも明確ではないが、こうした事実は血液疾患のような白血球減少の著しい症例で発症

Fig. 1 Case 1, Pneumonia and urinary tract infection

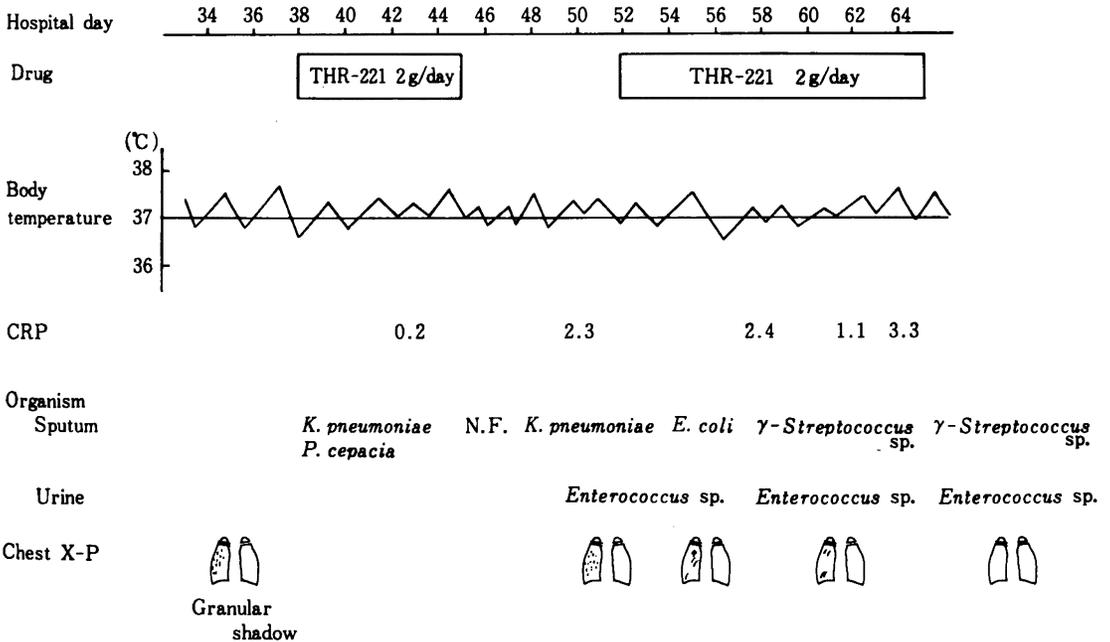


Table 1 Laboratory findings before, during and after THR-221 treatment

Hospital day	Case 1										Case 2					
	16	38	43	45	50	53	59	65	71	73	First			Second		
	B	M	A	B	M	A	B	M	A	B	M	A	B	M	A	
T-P (g/dl)	5.9		5.2		5.9	6.3	5.8	5.8	5.9	6.0						
GOT (KU)	15		131		83	66	83	78	60	54	52	14	19	88	172	135
GPT (KU)	17		152		102	89	83	95	66	62	7	8	14	92	28	28
LDH (IU/L)	147		147		134	166	278	152	139	140	3360	1602	1444	587	5680	4260
Al-P (KAU)	9.2		10.4		10.0		9.7	9.7	10.9	11.2	10.7	9.9	9.0	11.9	20.1	17.0
LAP (GU)	105		355		188	157	181	171	166	153	653		214	370	1450	690
γ -GTP (IU/L)											38		51	337	172	125
WBC (/mm ³)	800	600	500		700	600		700	900	800	180000	168000	190000	37000	420000	240000
RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	282	270	249		292	279		226	244	236	258	255	236	371	317	288
Hb (g/dl)	8.6	8.2	7.6		9.1	8.3		7.1	7.7	7.3	9.5	9.2	8.7	11.8	12.0	10.1
Plts. ($\times 10^4$ /mm ³)	2.6	1.8	1.9		1.9	2.2		3.1	3.1	3.3	9.0	6.0	9.6	12.5	5.0	4.0

B : Before treatment

M Middle term

A After treatment

する感染症の治療には非常に有利な点であろう。白血病症例で抗白血病剤による強力な多剤併用療法を行うと、白血球は500/ μ l以下、顆粒球は100/ μ l以下となり、感染症がおこりやすくなる。しかしこうした条件下では、しばしば抗生物質の大量投与に対しても全く反応せず、白血球数の回復と共に感染症状が急速に改善することが多い。つまり感染症の治療は白血球数にかなり依存しているわけである。しかしながら残存白血球数が少なくても、抗生物質の殺菌能力が低下していなければ、血液疾患における感染症の治療には有用であるかもしれない。そうした意味で症例1において、本剤が有効であったことは注目してもよいであろう。経過中、白血球は700/ μ l以下、顆粒球は260/ μ l以下であったが、*K. pneumoniae*, *P. cepacia*による肺炎には有効であり、胸部レ線

も陰影が消失した。尿中の *Enterococcus* sp. には無効であったが、本剤は *E. faecalis* には殆ど無効であることから当然のことと思われる。今後このような顆粒球減少症例に対する本剤の有効性について、さらに検討する必要があると思われる。

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) 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

CLINICAL STUDY OF THR-221(CEFODIZIME)

JUNICHI KATAHIRA, KYOICHI TOZUKA, TEPPEI KUMADA and KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College, Tokyo

THR-221 (Cefodizime), at 2 or 4 g daily, was administered to 3 patients, 2 with pneumonia and 1 with fever of unknown origin (FUO), by intravenous drip infusion. All patients had leukemia as underlying disease. The clinical efficacy of cefodizime was good in 2 cases (pneumonia and FUO) and poor in 1 case (pneumonia).

No side-effect was observed in any of these cases. But in one, mild elevation of GOT, GPT, LDH and LAP was observed as an abnormal laboratory finding.