

Cefodizime(THR-221)の臨床的検討

小山 優・川口義明・飯島福生・渡辺健太郎
東京共済病院内科

横澤光博
東京共済病院微生物検査室

注射用セフェム系抗生剤 Cefodizime(THR-221)について臨床的検討を行った。

肺炎4例, 肺化膿症1例, 急性気管支炎1例, 気管支拡張症1例, 急性腎盂腎炎4例, 胆嚢炎2例の計13例である。

本剤1日1~2gを1日1~2回点滴静注し, 投与日数は3~20日, 総投与量は10~50gであった。

呼吸器感染症7例中1例判定不能とし, 6例中5例が有効以上であり, 尿路感染症4例, 胆道感染症2例は全例有効以上であった。以上, 判定を評価し得た12例中有効以上は11例で91.7%であった。

臨床的副作用は全く認めず, 本剤投与前後の臨床検査値の変動でGOT, GPTの軽度上昇が2例に認められた。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社とルセル社で合成, 開発された注射用セフェム系抗生剤である。その化学構造式は下記に示すとおりである(Fig. 1)。3位に thiazolylthiomethyl 基を配したため, 代謝を受けず長い半減期を示し, 一部の第三世代セフェム系抗生剤にみられる disulfiram 様作用, 血液凝固系への影響がみられない。

本剤はβ-ラクタマーゼに安定で広い抗菌スペクトルを有し, *Enterobacteriaceae* の他 *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対して強い抗菌力を示す。

血中半減期が長く, 高い血中濃度が持続し, 優れた臓器・組織移行が認められる。さらに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た。

I. 対象および投与方法

投与対象となった症例は昭和61年3月より昭和61年10月までに当科に入院した肺炎4例, 肺化膿症1例, 急性気管支炎1例, 気管支拡張症1例, 急性腎盂腎炎4例, 胆嚢炎2例の計13例であり, 男性6例, 女性7例で, 年齢は22歳から88歳(平均65.2歳)であった。

投与方法は生食100mlまたは300ml, 5%グルコース500ml, ソリタTs 500ml, フィジオゾール3号500mlに1~2gを溶解し, 30~120分で点滴静注し, これを1日2回施行した。投与日数は3~20日, 平均12.0日, 総投与量は10~50gであった。

II. 効果判定

効果判定は臨床症状, 起炎菌の消長ならびに臨床検査

の推移により, 総合的に著効, 有効, やや有効, 無効と判定した。

III. 臨床成績

概要は Table 1 に示した。各疾患についての成績を簡単に説明する。

症例1: 気管支喘息, 肺気腫を基礎疾患とした気管支炎

約1週間程続く喘息があり, その間咳嗽, 喀痰が次第に増悪し, 呼吸困難にて入院した。37℃台の発熱及び白血球増多を認め, 気管支炎として本剤を投与した。投与後5日目には平熱となり, 各症状も改善され, 臨床効果は有効であった。

症例2: 気管支拡張症の感染にて入院を繰り返している症例

今回も微熱が続き, 咳嗽, 喀痰が増悪し, 入院した。本剤投与により咳嗽, 喀痰がやや改善されているが, 臨床検査値が改善されていないので, 臨床効果はやや有効とした。

尚, 本剤の喀痰中 *P. aeruginosa* は除菌されていない。

症例3~6: 肺炎

Fig. 1 Chemical structure of THR-221

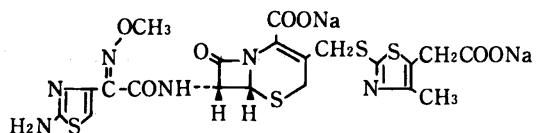


Table 1 Clinical Results of THR-221

Case No.	Age	Sex	Disease	Daily dose (g×/day)	Duration (days) Route	Total dose (g)	Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects	Remarks
							Pre-medication	Post-medication				
1	69	F	Acute bronchitis Pulmonary emphysema Bronchial asthma	1×2	17 d.i.	33	Normal flora	Normal flora	Unknown	Good	(-)	(-)
2	71	F	Bronchiectasis Old pulmonary tbc	1×2	12 d.i.	24	<i>P. aeruginosa</i> (#)	<i>P. aeruginosa</i> (#)	Unchanged	Fair	(-)	(-)
3	48	M	Pneumonia	1×2	20 d.i.	40	Normal flora	Normal flora	Unknown	Good	(-)	GOT ↑ GPT ↑
4	67	F	Pneumonia	1×2	17 d.i.	34	Normal flora	Normal flora	Unknown	Excellent	(-)	(-)
5	70	M	Pneumonia Old pulmonary tbc	2×2	3 d.i.	10	<i>P. aeruginosa</i> (#)	N.D.	Unknown	Poor	(-)	(-)
6	86	M	Acute pneumonia Congestive heart failure	1×2	9 d.i.	18	N.D.	Candida	Unknown	Good	(-)	(-)
7	62	F	Pulmonary abscess D.M.	1×2 2×2	17 d.i.	50	<i>A. amiratus</i>	Normal flora	Eradicated	Excellent	(-)	(-)
8	22	F	Acute pyelonephritis	1×1 1×2	9 d.i.	13	<i>E. coli</i>	(-)	Eradicated	Excellent	(-)	(-)
9	71	F	Acute pyelonephritis Cerebral infarction	1×2	12 d.i.	24	<i>E. coli</i>	(-)	Eradicated	Good	(-)	(-)
10	62	F	U.T.I. D.M.	1×2	10 d.i.	20	(-)	(-)	Unknown	Good	(-)	(-)
11	88	F	U.T.I. Cerebral infarction	1×2	10 d.i.	20	(-)	(-)	Unknown	Good	(-)	(-)
12	64	M	Cholecystitis	2×2 1×2 1×1	12 d.i.	35	N.D.	N.D.	Unknown	Good	(-)	GPT ↑
13	68	M	Cholecystitis Cholelithiasis	2×2 1×2	8 d.i.	24	N.D.	N.D.	Unknown	Good	(-)	(-)

N.D. : Not detected

Table 2 Laboratory findings before and after administration of THR-221

Case No.	Blood										Hepatic function						Renal function											
	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Differential						GOT (IU)		GPT (IU)		AI-P (IU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)					
	B	A	B	A	B	A	B	A	Neutro (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Eosino (%)	Baso (%)	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A			
1	15.9	14.6	48.4	44.8	508	549	11900	5200	75	18	34	4	1	2	12	1	2	20	16	13	8	205	189	24.2	13.3	1.0	0.9	
2	12.6	12.0	39.2	37.6	427	447	8400	8400	70	20	16	6	4	3	3	1	0	9	10	5	4	223	217	10.4	9.6	1.0	0.8	
3	13.8	15.3	42.1	47.7	481	542	15900	8100	69	28	30	2	1	0	5	1	0	17	36	23	64	239		16.3	15.0	1.0	1.2	
4	9.8	10.4	70.5	32.3	333	348	20100	3800	84	9	39	5	6	2	4	0	0	23	27	18	24	347	528	7.5	14.5	0.9	0.8	
5	8.4		26.2		258		19500		98	1		1		0		0	75			37	2595							
6	12.0	11.2	34.8	31.7	346	329	14100	4000	94	3	21	3	14	0	2	0	0	30	20	9	9	170	168	15.0	16.1	0.9	1.1	
7	11.8	13.2	35.2	38.9	388	442	29700	7100	86	42	12	2	9	0	6	0	1	13	15	6	7	193	208	16.8	13.5	1.0	0.9	
8	11.0	10.9	34.6	34.0	466	446	11500	4800	78	68	12	24	9	7	0	1	1	14	17	7	12	166	180	5.8	14.7	1.0	1.0	
9	10.7	10.4	33.4	30.9	357	330	11900	5400	76	58	18	32	6	7	0	3	0	18	13	9	8	160	178	17.4	13.4	1.4	1.2	
10	14.1	11.8	42.2	35.1	467	396	21800	4600	45	52	49	3	4	0	1	0	1	15	12	16	8	261	167	26.0	16.2	1.0	0.7	
11	12.3	12.5	38.9	38.6	377	376	5800	7200	67	23	22	10	3	0	0	0	0	42	31	88	41	348	362	18.1	13.5	0.8	0.6	
12	14.4	13.7	42.4	40.8	424	407	12300	5700	86	48	11	44	3	2	0	3	0	13	29	12	47	229	284	17.6	12.6	1.0	0.9	
13	13.8	14.6	40.2	43.4	434	457	14500	6800	85	29	12	62	2	5	0	1	1	277	38	144	41			15.9	15.0	1.1	1.2	

B : Before treatment A : After treatment

症例3は1ヵ月程持続する咳嗽、喀痰にて来院し、左中肺野に肺炎を認め本剤を使用した。治療開始後、自覚症状は順調に改善された。本剤の投与開始後7日目、20日目の臨床検査値でGOT, GPTの上昇がみられたが、軽度上昇であり、総合効果は有効とした。

症例4の右下肺の比較的広範囲の肺炎に対しては本剤1日2g使用し、臨床効果は速やかで、著効が得られた。

症例5は陳旧性肺結核、脳軟化症を基礎疾患とし、脱水衰弱にて入院する。入院後肺炎を合併し、Piperacillin (PIPC), Latamoxef (LMOX), Minocycline (MINO)などを使用した効果が得られず、重篤の全身状態であったが本剤4g/日の投与を行った。本剤に変更後第3病日に一般状態が悪化し、心不全にて永眠する。本剤は本治療に適切な症例ではなかったと考えられ、臨床効果は無効、総合効果は上記の理由にて不明とした。尚、喀痰中からは *P. aeruginosa*, *Enterococcus* が検出されていた。

症例6は心房細動によるうっ血性心不全に合併した肺炎である。心不全の好転とともに発熱、咳嗽、喀痰などの諸症状が改善し、臨床効果は有効であった。

症例7: 左中下肺野の肺化膿症

本剤の投与量は1日4gとした。治療開始後39℃以上の発熱も速やかに解熱し、X-Pの改善も順調に行き、著効が得られた。喀痰中の *A. anitratus* も除菌された。

症例8~11: 尿路感染症

症例8~9は *E. coli* が起炎菌の腎盂腎炎である。いずれも除菌され、臨床効果は症例8は著効、症例9は有効であった。

症例10は重症の糖尿病に合併した腎盂炎である。起炎菌は不明であったが、解熱し尿所見も改善し、臨床効果は有効であった。

症例11は脳軟化症による意識障害で入院中の再燃性の尿路感染症で、発熱、尿混濁を認め、本剤を投与した。やはり解熱し、尿所見も改善し、臨床効果は有効であった。

症例12~13: 胆道感染症

症例12~13は発熱、腹痛を主訴に入院し、腹部エコー、血液検査所見より胆嚢炎と診断された。いずれも1日投与量は初め4gで後に2gとした。発熱、腹部症状も4日以内に改善され、臨床効果は有効であった。

IV. 副作用

臨床的副作用は全例に認められなかった。また投与前後に施行した臨床検査値はTable 2に示すとおりである。

症例3にGOT 17→36, GPT 23→64, 症例12にGPT 12→47と上昇が認められ、本剤の影響が否定出来なかった。尚、症例3は終了後2日目にはGOT, GPTとも正

常に戻っている。

V. 考察

THR-221はβ-ラクタマーゼに安定で第三世代の抗菌スペクトルを示し、食細胞との親和性が強く、血中半減期が長い、組織移行性の優れたセフェム系抗生剤である。

7例の呼吸器感染症、4例の尿路感染症と2例の胆道感染症に対して本剤の治療効果をみたが、呼吸器感染症に対しては全身状態の重篤で、しかも *P. aeruginosa* が起炎菌と考えられた肺炎の1例は、陳旧性の肺結核及び肺気腫に感染を合併し、殆ど肺機能の無くなった症例のため本治療に不適当なものとし、総合的には判定不能とする。他の3例の中等症以下の肺炎に対しては、起炎菌は不明であったがいずれも臨床効果は有効以上であり、肺化膿症の1例に対しても著効を示した。但し、この肺化膿症の症例の喀痰中より検出された菌は *A. anitratus* でMICは測定できなかったが、本剤は本菌に対しては感受性があったものと思われ、除菌されている。*P. aeruginosa* 起炎菌の気管支拡張症に対しては臨床効果はやや改善したが、当然のことながら除菌されていない。

以上6例の効果判定対象の呼吸器感染症に対して、本剤は著効2例、有効3例、やや有効1例と良好な成績であった。

尿路感染症4例に対して本剤は約70%の尿中回収率を示し、血中半減期が長い¹⁾という特徴を反映したものと思われ、いずれも優れた臨床効果を示した。

胆道感染症に対しては胆汁移行が良好という成績が出ている²⁾が、尿中排泄型であることを考慮し、1日4gの投与を行ったがいずれも改善された。

以上13例中、1例の判定不能例を除き、11例に有効以上であったが、症例数が少ないため本剤の評価を避けたいが、以上の臨床知見は従来の第三世代のセフェム剤に遜色のない結果と思われる²⁻⁴⁾。

安全性に対しても、臨床検査値異常を2例に認めたがいずれも軽度であり、本剤は臨床的に有用性のある抗生剤と考えられた。

尚、細菌学的評価をし得た症例も少なく、本剤の特徴である補体を強くし、食細胞の殺菌作用⁵⁾を高めるなどの点からも興味もたれ、さらに検討をすすめた。

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) 中川圭一, 小山 優, 渡辺健太郎, 川口義明, 中沢浩亮, 横沢光博: Cefotetan (YM-09330)の臨床的検討. Chemotherapy 30(S-1): 422~441, 1982

3) 中川圭一, 小山 優, 渡辺健太郎, 秋吉龍二, 村田一郎, 山本 敬, 福井 洸, 金 衡仁: Cefazidime(SN-401)の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 31(S-3): 292~305, 1983

4) 中川圭一, 小山 優, 山本 敬, 飯島福生, 村田一郎, 秋吉龍二, 金 衡仁, 川口義明: AC-1370の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 32(S-9): 254~263, 1984

CLINICAL EVALUATION OF CEFODIZIME(THR-221)

MASARU KOYAMA, YOSHIKI KAWAGUCHI, FUKUO IJIMA and KENTARO WATANABE
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

MITSUHIRO YOKOZAWA
Department of Clinical Testing, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

A total of 13 patients (4 with pneumonia, 1 each with pulmonary suppuration, acute bronchitis, bronchiectasis, 4 with acute pyelonephritis and 2 with cholecystitis) were given 1 or 2 g of cefodizime 1 or 2 times daily by drip infusion for 3~20 consecutive days. Of the 12 patients who were evaluable, 5 of 6 patients with RTI, all 4 patients with UTI and the 2 patients with BTI showed a good or excellent response, and the efficacy rate was 91.7%.

No significant adverse effects were found, though laboratory studies revealed a slight elevation of GOT and GPT in two patients.