

Cefodizime(THR-221)に関する臨床的検討

小林芳夫*・河辺博史・井太家美晶**

藤森一平***

川崎市立川崎病院内科

*現 慶応義塾大学医学部中央臨床検査部

**現 慶応義塾大学医学部内科学教室

***現 大口東総合病院内科

新しく開発された Cephalosporin 抗生剤である Cefodizime(THR-221)に臨床的検討を加えた。

投与症例は肺炎5例, 慢性気管支炎の急性増悪1例, 気管支拡張症に伴った感染1例の7例の呼吸器感染症と, 急性腎盂腎炎の1例であった。

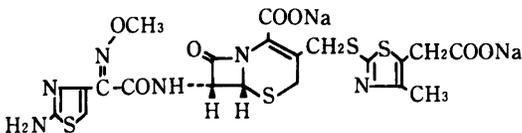
THR-221を1回1g朝夕2回, 各1時間かけて点滴静注投与した。投与期間は最短8.5日, 最長15.5日間であった。肺炎5例中1例著効, 3例有効, 1例やや有効であり, 残る3例は著効, 有効, やや有効各1例であった。細菌学的には肺炎1例で, 肺炎球菌の消失をみ, また急性腎盂腎炎で大腸菌の消失をみた。

副作用は認めず, 1例で血清酵素値の上昇をみたが一過性であった。

新しく開発された非経口的 Cephalosporin 剤である Cefodizime(THR-221)は, グラム陰性桿菌から陽性球菌に至るまで幅広い抗菌力を有することが知られ, Fig. 1の如き化学構造式を有する。本剤の血中濃度は1回1g 1時間の点滴静注投与により平均最高96.09 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度を得, かつ12時間後にも3.25 $\mu\text{g/ml}$ であり, この値は本剤感受性菌の最小発育阻止濃度を上回り, 1日2回の投与で臨床効果が得られるものと期待される¹⁾。また本剤投与に伴う臨床的副作用, 臨床検査値の変動に關しても重大なものはいまだされていない²⁾。

われわれはかかる基礎的および初期臨床試験の成績をふまえて, 本剤を内科領域感染症に使用する機会を得たので, その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



I. 対象と方法

昭和61年1月から6月にかけて, 内科領域感染症のため入院した患者に本剤の1gを輸液200 mlに溶解し, 1日2回1時間かけて点滴静注投与した。

投与期間は臨床症状の改善, 消失, 副作用の有無, 臨床検査値の変動等を考慮して各症例ごとに決定した。

本剤の効果の判定は細菌学的効果および臨床的效果と

分けて行った。

細菌学的効果は消失, 減少, 不変, 菌交代, 不明の5段階で判定した。

臨床効果は著効, 有効, やや有効, 無効の4段階判定で行った。判定根拠は各症例ごとに呈示した。

可能な限り臨床症状の観察を綿密に行い, 副作用の出現の有無を検討した。

本剤投与症例における臨床検査値の変動の有無については, 末梢血, 血清 GOT 値, GPT 値, LDH 値, Al-P 値, 尿素窒素値および血清 Creatinine 値等について施行した。

II 結果

検討期間に THR-221を投与した症例は男性4例, 女性4例の計8例であった(Table 1)。本剤投与前に全員皮内反応を施行し, 全例陰性であった。また本剤投与を企図し, 皮内反応が陽性のため本剤の投与を見合わせた症例は1例もなかった。

疾患の内訳は呼吸器感染症7例, 尿路感染症1例で, 呼吸器感染症7例中5例が肺炎, 1例が慢性気管支炎, 1例が気管支拡張症に伴う感染であった。尿路感染症の1例は急性腎盂腎炎患者であった。本剤投与前後の臨床検査値は Table 2に記した。

第1例は77歳の男性で, 高血圧症, 高尿酸血症, 狭心症で本院外来通院中の患者である。昭和60年12月下旬より咳嗽が出現, 昭和61年1月6日より本院外来にて気管支炎を疑われ Doxycycline(DOXY) 1回100 mg 1日2回

Table 1 Summary of cases treated with THR-221

Case No.	Age	Sex	Infection Primary disease	Isolated organism	Treatment			Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects
					Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total dose (g)			
1	77	M	Acute pneumonia	Normal flora ↓ Normal flora	1 × 2	15.5	31	Unknown	Fair	(-)
			Hypertension Hyperuricemia Angina pectoris							
2	31	M	Acute pneumonia	Normal flora ↓ N.D.	1 × 2	14	28	Unknown	Good	(-)
			Bronchial asthma							
3	78	M	Acute pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ —	1 × 2	14.5	29	Eradicated	Good	(-)
			Diabetes mellitus Liver cirrhosis							
4	61	F	Acute pneumonia	Normal flora ↓ N.D.	1 × 2	14	28	Unknown	Excellent	(-)
			—							
5	63	F	Acute pneumonia	Normal flora ↓ N.D.	1 × 2	14.5	29	Unknown	Good	(-)
			—							
6	73	F	Chronic bronchitis	Normal flora ↓ N.D.	1 × 2	14.5	29	Unknown	Fair	(-)
			—							
7	19	M	Infected bronchiectasis	Normal flora ↓ N.D.	1 × 2	8.5	17	Unknown	Good	(-)
			—							
8	66	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (≥10 ⁵ /ml) ↓ Normal flora	1 × 2	8.5	17	Eradicated	Excellent	(-)
			Chronic rheumatoid arthritis							

N.D. . Not detected

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

Case No.		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	PLTS (×10 ⁴ /mm ³)	ESR (mm/h)	CRP	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	LDH (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	370	11.7	35.2	12800	35.8	124	6+	16	13	133	311	45.0	1.4
	A	335	11.0	31.9	6400	30.0	65	+	22	18	95	222	23.2	1.2
2	B	509	15.8	47.1	7600	28.3	6	5+	34	14	147	361	15.3	1.6
	A	526	16.1	48.4	7000	33.3	3	—	21	23	147	261	10.8	1.1
3	B	411	13.7	40.7	15500	16.8	95	5+	39	9	126	332	55.0	1.7
	A	400	12.9	38.8	4300	38.0	32	±	25	5	200	229	9.5	1.1
4	B	411	12.3	37.0	9100	20.4	27	4+	26	22	127	246	14.9	1.0
	A	437	12.7	38.7	6300	22.4	25	—	116	137	266	245	21.4	0.9
5	B	406	12.1	35.7	13500	34.2	104	4+	23	20	187	379	13.4	1.1
	A	422	12.2	37.1	5200	35.6	50	±	28	24	174	312	13.4	0.9
6	B	480	12.6	36.3	4800	30.9	36	2+	15	10	147	363	21.8	0.9
	A	368	10.4	31.0	4000	38.0	26	—	9	8	178	284	14.5	0.8
7	B	495	14.7	44.8	15800	28.9	28	5+	11	5	154	227	14.1	0.8
	A	507	15.2	45.8	8300	31.9	32	4+	23	28	166	202	14.7	0.9
8	B	409	10.7	31.5	8100	22.5	132	6+	46	17	268	341	20.4	1.0
	A	361	9.5	28.1	7500	34.7	138	7+	17	8	181	214	24.0	1.1

B : Before treatment A : After treatment

の投与を受けていたが咳嗽消失せず、1月9日本院再受診、胸部X線写真上1月6日の陰影に比較し、1月9日の陰影の増悪が認められ同日入院となり、直ちにTHR-221の投与を開始した。1月9日は1日1gを夕に投与、1月10日より1回1g朝夕2回の投与を開始した。投与15日目の1月23日の胸部X線写真においても右下肺野の浸潤陰影の完全な消失をみず、1月24日にて本剤の投与を中止し、25日よりPiperacillin 1回1g1日2回の投与を1月31日迄施行、漸く陰影の消失をみた。咳嗽は1月14日より殆ど消失し、喀痰も消失し、全経過平熱ではあったが、胸部X線写真の改善が悪いためやや有効と判定した。

投与前後の喀痰培養は常在菌で、細菌学的効果は不明であった。

第2例は31歳の男性であった。昭和61年2月1日、咳嗽、喀痰および喘鳴を伴う呼吸困難が出現、2月3日本院外来受診、Erythromycin 1日800mg4日間投与されたが症状軽快せず、さらにCephalexin(CEX)1日1g3日間投与されたが、38℃以上の発熱も認め、2月9日入院となった。入院翌日の2月10日の胸部X線写真では両側下肺野に浸潤陰影を認め、38.1℃の発熱を認めた。THR-221を1回1g1日2回の投与で開始したところ、翌日より解熱傾向を認め、喘鳴、呼吸困難も消失した。2月23日にて本剤の投与を中止した。2月25日の胸部X線写真では浸潤陰影の完全消失をみたため有効と判定した。

投与前の喀痰培養は常在菌叢のみで、投与後は喀痰の喀出もなく施行し得なかったため、細菌学的には不明であった。

第3例は78歳の男性で、糖尿病、肝硬変症にて本院外来通院加療中、昭和61年2月12日より咳嗽出現、14日より喀痰の喀出をみるに至った。その後次第に咳嗽、喀痰は増加し、かつ発熱を伴うに至り、2月24日本院受診、そのまま入院となった。入院時の胸部X線写真では右下肺野に浸潤陰影を認め、39.2℃の発熱を認めた。2月24日は本剤を夕に1g投与し、翌25日より1回1g朝夕2回投与した。26日より解熱傾向を認めたが微熱は出沒し、3月10日になり完全解熱を得た。3月3日の胸部X線写真では右下肺野の陰影はかなり残存していたが、3月11日には陰影は殆ど消失した。投与前の白血球数15500/mm³は投与後4300/mm³に正常化し、かつCRPは5+より土、赤沈値も1時間値95mmより32mmと低下がみられ、有効と判定した。

投与前の喀痰より肺炎球菌が検出されたが、3月5日には常在菌叢となり、その後喀痰の喀出もなく、細菌学的には消失と判定した。

第4例は61歳の女性で、昭和61年3月24日より咳嗽、喀痰、発熱を認め、3月26日本院受診、胸部X線写真上右下肺野に浸潤陰影を認め肺炎と診断、入院後直ちに本剤の投与を開始した。入院時42℃の発熱は翌日より解熱、入院時認めた咳嗽及び呼吸困難も3月29日より軽快し、4月2日には消失した。4月8日にて本剤の投与を中止し、4月9日の胸部X線写真では陰影の消失をみたため、臨床効果は著効と判定した。

細菌学的には投与前の喀痰培養は常在菌叢のみであり、かつ投与後は喀痰の喀出もなく施行出来ず不明であった。

第5例は63歳の女性で、昭和61年3月中旬頃より咳嗽および喀痰を認めていたが放置、4月17日より38℃以上の発熱が出現したため、通院受診した近医にてCEXおよびJosamycinを投与されたが症状軽快せず、4月23日本院受診、胸部X線写真にて両側下の浸潤陰影を認め肺炎と診断、THR-221を1回1g1日2回の投与で開始した。4月27日より完全解熱を得、4月30日の胸部X線写真では浸潤陰影の改善をみた。5月8日の胸部X線写真では右下肺野の陰影は消失、左下肺野の陰影も殆ど消失しておりTHR-221の投与は中止した。有効と判定した。

細菌学的には投与前は常在菌叢のみで、投与後は検査施行せず、判定は不明であった。

第6例は73歳の女性で、慢性気管支炎にて数年来近医に通院中であったが、昭和61年1月に入り喘鳴を伴う咳嗽発作、喀痰量の増加が出現、1月4日本院を受診した。慢性気管支炎の急性増悪と診断、1月14日よりTHR-221の投与を開始した。37℃位の微熱は全経過出沒したが、入院時のCRP2+は1月21日には土となり、喘鳴を伴う咳嗽も消失し、有効と判定した。

細菌学的には投与前常在菌叢で、投与後は喀痰の喀出はなく、培養は施行しなかったため、細菌学的には不明であった。

第7例は19歳の男性で、基礎疾患に気管支拡張症を有していたが、昭和61年6月より、全身倦怠感及び咳嗽が出現、6月8日より発熱を認め、6月10日近医受診、本院受診をすすめられ、同日本院受診、直ちに入院となった。入院時38.6℃の発熱を認め、膿粘性痰を伴い、右下肺野に異常陰影を認めた。気管支拡張症に感染を合併したものと診断、THR-221投与を開始、翌日より解熱傾向を認め、6月12日には完全解熱を得、経過順調で6月18日にて本剤の投与を中止した。投与前のCRPは5+で、投与後は4+と1段階しか改善を認めなかったが、白血球数は15800/mm³から8300/mm³へ正常化し、有効と判定した。なお、投与前の喀痰培養は常在菌叢のみで、投与後は検査施行せず、細菌学的効果は不明であった。

第8例は66歳の女性で、慢性関節リウマチの基礎疾患を有している患者で、3月31日、食欲不振、腰痛、発熱を主訴として来院した。急性腎盂腎炎と診断し、入院後THR-221の投与を開始、翌日より解熱し、4月8日にて本剤の投与を中止した。著効と判定した。

投与前の尿培養検査では大腸菌が 10^5 /ml以上検出されたが、投与後の検査では尿中細菌培養は陰性であり、細菌学的には消失と判定した。

Ⅲ. 副作用ならびに臨床検査値異常

本剤の投与に伴う発熱、発疹、消化器症状等の臨床的な副作用は1例も認めなかった。

臨床検査値の変動(Table 2)であるが、第4例では投与前のGOT値、GPT値、Al-P値および γ -GTP値は各々26 IU, 22 IU, 127 IUおよび8 IUであったものが、投与後116 IU, 137 IU, 266 IUおよび189 IUと上昇し、投与中止6日後には38 IU, 60 IU, 220 IUおよび137 IUと正常化あるいは軽快した。これらは本剤の投与による異常変動と考えられた。

第6例では貧血が進行したが、本例では昭和58年頃より、近医にて本症に対し経験的に副腎皮質ステロイド剤が投与されており、ステロイド潰瘍の可能性もあり、本剤との関係はないものと考えられる。

第7例では投与中、血小板数が一時的に増加しているが、投与後正常に復している。感染症の治療過程での一時的血小板数の増加と考えられ、本剤の影響とは考えられない。

第8例でも貧血が軽度進行しているが、脱水の改善と原病の慢性関節リウマチによるものと考えられ、本剤の投与と直接の関係は考えられない。

Ⅳ. 考 察

新しく開発されたCephalosporin系抗生剤であるTHR-221を7例の呼吸器感染症と1例の尿路感染症に投与し、2例著効、4例有効および2例やや有効という結果を得、有効率は75%であった。

呼吸器感染症7例中5例は急性肺炎であり、このうち1例著効、3例有効で有効率80.0%であり、まずまず満足すべき結果と考えられた。

しかし、本剤は陰影の改善が比較的緩徐で、1例では15.5日間投与にもかかわらず陰影の完全な消失をみず、他の肺炎例でも14日間以上の投与が心要とされた点は、今後本剤の有用性の検討の上で重要な意味をもつものと考えられる。

但し、慢性気管支炎の急性増悪や気管支拡張症に感染を合併した症例、すなわち慢性気道感染症に関しては有効およびやや有効が各1例であり、有効率としては50%にとどまったが、症例数も2例と少なく、こうした症例に関してはさらに症例をつみ重ねて検討する必要があると考えられる。また、尿路感染症は急性腎盂腎炎の1例にすぎなかったが著効であり、今後はこちらの尿路感染症にも使用可能か否かさらに検討を加えたいと考えている。

いずれにしても、少数例ではあるが副作用もなく、本剤投与に伴う臨床検査値異常も1例に認められたが一過性であり、今後期待し得る薬剤の一つとなり得ると考えられた。

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、盛岡、1987

CEFODIZIME(THR-221) IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

YOSHIO KOBAYASHI*, HIROSHI KAWABE, YOSHIAKI ITAYA** and IPPEI FUJIMORI***

Kawasaki Municipal Hospital, Kawasaki

*Central Laboratories, Keio University Hospital, Tokyo

**Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo

***Ohguchi Higashi General Hospital, Yokohama

Eight patients—5 with acute pneumonia, 1 with chronic bronchitis, 1 with infected bronchiectasis and 1 with acute pyelonephritis due to *Escherichia coli*—were given 2 g of cefodizime(THR-221), a newly developed cephalosporin antibiotic, b.i.d. intravenously for periods ranging from 8.5~15.5 days.

Of the 5 patients with pneumonia, 4 were successfully treated, but 1 needed further treatment with piperacillin. Sputum culture of 1 of the 4 successfully treated patients revealed *Streptococcus pneumoniae*. No significant side-effects were observed.

Transient elevation of S-GOT, S-GPT, Al-P and γ -GTP was observed in one patient.