

呼吸器感染症に対する Cefodizime(THR-221)の臨床的検討

伊藤 章・李 正憲・鈴木淳一
吉池保博・大久保隆男
横浜市立大学医学部第一内科学教室

セファロスポリン骨格の7位に *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基と3位に thiazolyl-thiomethyl 基を有する注射用セフェム剤 Cefodizime(THR-221)について臨床的検討を行った。

1. 肺炎2例, 慢性気管支炎2例, 肺化膿症, びまん性汎細気管支炎各1例, 計6例の呼吸器感染症を対象とした。
2. 臨床効果は有効3例, やや有効2例, 判定不能1例で, 有効率は5例中3例有効で60.0%であった。
3. 細菌学的には3例で菌が分離され, *H. influenzae* 1例, 混合検出例2例で, *H. influenzae* 検出例は *E. aerogenes* へと菌交代し, 他の2例では菌は消失しなかった。
4. 副作用は特に認められなかった。
5. 本剤投与前後の臨床検査値は, 特に本剤によると思われる異常値は認められなかった。
6. 本剤はグラム陰性菌のみならず, グラム陽性菌にも抗菌力を有する新しいセフェム剤であり, 今後とも有用な抗菌剤となり得るであろう。

Cefodizime(THR-221)は, セファロスポリン骨格の7位に aminothiazolyl-methoxyimino-acetamide 基を有し, 3位に(5-carboxymethyl-4-methyl-2-thiazolyl)thiomethyl 基を有している新しい注射用セフェム系抗生物質である。3位に thiazolylthiomethyl 基を配しているため, 代謝を受けずに比較的長い半減期を有し, disulfiram 様作用, 血液凝固系への影響はみられない。

本剤は広域抗菌スペクトルを有し, *Enterobacteriaceae* のほか *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対しても強い抗菌力を有している。本剤は静注, 点滴により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時間と比較的長く, 尿中には投与2時間で未変化体のまま70~80%が回収される。

今回本剤を臨床的に用いる機会を得たので, その効果, 安全性について報告する。

I. 対象ならびに臨床的研究方法

当科入院中の呼吸器感染症に対し, 有効性, 安全性, 用法・用量および投与期間などについて検討した。

対象症例は中等症と重症の肺炎2例, 慢性気管支炎2例, 肺化膿症, びまん性汎細気管支炎各1例の計6例で, 投与法は1回1gを1日2回点滴した。点滴に際しては, 100~300 mlの生理食塩液に溶解して約30分~1時間かけて点滴した。本剤投与前には必ず皮内反応を実施し, 患者の了解を得た上で投与を開始した。

また, 本剤投与の目的に影響を及ぼすと考えられる他

の抗生剤, 抗炎症剤, 鎮痛・解熱剤, 利尿剤, γ -グロブリン製剤などの併用は原則として禁止した。

本剤投与前・中・後の自他覚症状について観察するとともに, 本剤投与中の副作用についても観察し, また本剤投与前・中・後における臨床検査値への本剤の影響をみる目的で, 末梢血, 肝機能検査, 腎機能検査, 尿所見, その他の項目について検査した。

効果判定は臨床症状, 白血球数, 好中球分類, CRP, 赤沈, 胸部X線所見, 菌の消長, 喀痰量, 喀痰の性状などにより, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定した。

細菌学的効果は菌の消長により, 消失, 減少, 不変, 菌交代, 不明とした。

II. 成 績

対象症例は中等症と重症の肺炎2例, 慢性気管支炎2例, 肺化膿症, びまん性汎細気管支炎各1例, 計6例で, 男3例, 女3例で年齢は44歳から70歳である。4例で基礎疾患を有しており, 2例は肺線維症, 1例は肺結核, 1例は粘液水腫である。

投与量は1回1g, 1日2回いずれも点滴で, 投与期間は7日から16日間であった。

起炎菌は3例で判明し, *H. influenzae* 1例, *S. aureus*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa* および *S. epidermidis*, *P. maltophilia* の混合検出例各1例ずつである。細菌学的には, *H. influenzae* 検出例は *E. aerogenes* に菌交代し, 他の2

例は不変であった。

臨床的には3例で有効、2例でやや有効、1例では4日間 RFP, EB, INH が基礎疾患に対して併用されており、臨床効果は判定不能とした(Table 1)。

副作用としては特に認められなかった。また、本剤投与前後における臨床検査値で、本剤によると思われる影

響は認められなかった。

症例3, 4で GOT, GPT, 症例2で GOT, GPT, AI-P, 症例1で AI-P, BUN 値の異常値がみられたが、原疾患あるいは合併症による異常値あるいは本剤投与前よりの異常値であり、本剤による異常値とは認められなかった(Table 2)。

Table 1 Clinical results of THR-221 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying diseases)	Dosage (g×times×days)	Organism	Clinical effect	Side-effects	Pre-treatment
1	69 M	Lung abscess (Lung fibrosis)	1×2×7	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. aerogenes</i>	Fair	—	CEZ
2	51 M	Bronchopneumonia (Pulmonary tuberculosis)	1×2×14	<i>H. influenzae</i>	Unknown	—	CVA/AMPC
3	70 F	Chronic bronchitis (—)	1×2×10 + 1×1×1	N.F.	Good	—	—
4	51 F	Pneumonia (Myxedema)	1×1×1 + 1×1×7	Unknown	Good	—	—
5	69 F	Diffuse panbronchiolitis (Lung fibrosis)	1×2×7	<i>S. epidermidis</i> <i>P. maltophilia</i>	Fair	—	OFLX, EM
6	44 M	Chronic bronchitis (—)	1×2×16	Unknown	Good	—	ENX

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

Case No.	WBC (mm ³)	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Neutro (%)	Eosino (%)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	AI-P (mU/ml)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)
1 B	11100	337	9.8	83	0	8	0	<u>292</u>	<u>29</u>	1.1
1 A	6100	334	9.8	73	0	5	3	205	20	1.0
2 B	7800	327	9.8	82	1	<u>70</u>	<u>38</u>	<u>508</u>	7	0.8
2 A	5300	327	9.9	69	0	<u>33</u>	<u>40</u>	<u>284</u>	7	0.8
3 B	8900	355	10.6	55	4	<u>55</u>	<u>40</u>	181	13	1.0
3 A	6000	363	10.8	45	8*	<u>48</u>	<u>38</u>	176	14	0.9
4 B	9000	441	12.8	74	3	<u>84</u>	<u>38</u>	117	13	0.7
4 A	8600	412	11.6	67	2	<u>131</u>	<u>73</u>	106	11	0.6
5 B	11600	480	14.0	69	3	17	3	161	20	0.9
5 A	8700	468	13.6	68	1	16	2	160	13	0.9
6 B	8200	455	13.0	52	2	10	3	161	9	0.9
6 A	8400	447	12.8	62	2	12	6	164	9	0.8

B : Before administration

— : Abnormal findings

A : After administration

* : 480/mm³

症例 2: 51歳, 男, 気管支肺炎, 基礎疾患: 肺結核 (Fig. 1)

38~39℃の発熱および胸部 X-P 上, 両上肺野に陳旧性肺結核および胸膜癒着, 浸潤影が認められ, 咳, 膿性痰 1日 20 ml 程度あり, 当初, 肺結核の再発を考え, INH, RFP, SM の三者併用を開始した。しかし, 発熱, 痰量は変わらず, 二次感染による肺炎を考え, CPZ, AMPC+CVA 投与するも不変であった。喀痰より有意に *H. influenzae* が検出されたため, *H. influenzae* による感染を考え, 本剤投与を開始した。

本剤 1 回 1g, 1日 2 回点滴により徐々に下熱傾向がみられ, 咳, 痰量も減少し, 胸部ラ音は消失した。白血球増多は認められていなかったが, 好中球 82% も 69% に減り, CRP 5+ も 2+ と改善, 赤沈値も 1 時間 95 mm が 10 mm と改善し, 臨床的には有効であったと考えられたが, 4 日間 RFP が併用されていたため判定不能とした。なお, *H. influenzae* は *E. aerogenes* へと菌交代した。副作用は認められなかった。なお, GOT, GPT, AI-P は本剤投与前より異常値を示しており, RFP による薬剤性肝障害と考えられ, RFP 中止後正常化している。

症例 3: 70歳, 女, 慢性気管支炎 (Fig. 2)

数年来, 冬になると咳, 痰増量していた。今回も咳, 痰増量し, 37℃ 台の微熱が続くため, 経口的に OFLX,

AMPC などが投与されるも不変のため入院, 本剤投与を開始した。

喀痰は膿粘性で 1 日量 50~60 ml 認められたが, 原因菌は分離できなかった。本剤投与後下熱, 喀痰量も 30~20 ml に減少し, CRP も陰性化し, 臨床的には有効と判定した。

GOT, GPT が本剤投与前より異常値を呈しているが, 以前から肝障害がある症例で, また, 好酸球 8% (480/mm³) と増加しているが, 以前から好酸球 10% 程度に時々増加していた例であり, 本剤による影響とは考えられなかった。

症例 6: 44歳, 男, 慢性気管支炎 (Fig. 3)

10 年前より咳, 痰出現し, 痰量は徐々に増加している。発熱, 痰量増加のため近医にて ENX 投与を受けるも改善せず, 喀痰も膿性となり, 呼吸困難も増強したため入院し, 本剤投与を開始した。

白血球増多は認められなかったが, CRP 5+, 赤沈 74 mm (1 時間), 喀痰は膿性で 1 日量 150~280 ml 喀出されたが, 菌は常在菌以外証明されなかった。

本剤 1 回 1g, 1日 2 回点滴により 37.5℃ の発熱も 37.0℃ まで下がり, 喀痰性状も膿粘性となり, 痰量も 1 日量 100~150 ml に減少した。また, CRP も 2+, 赤沈も 29 mm と改善し, 臨床的には有効と判定した。副作用

Fig. 1 Case No. 2, 51 y.o. M, Bronchopneumonia (Pulmonary tuberculosis)

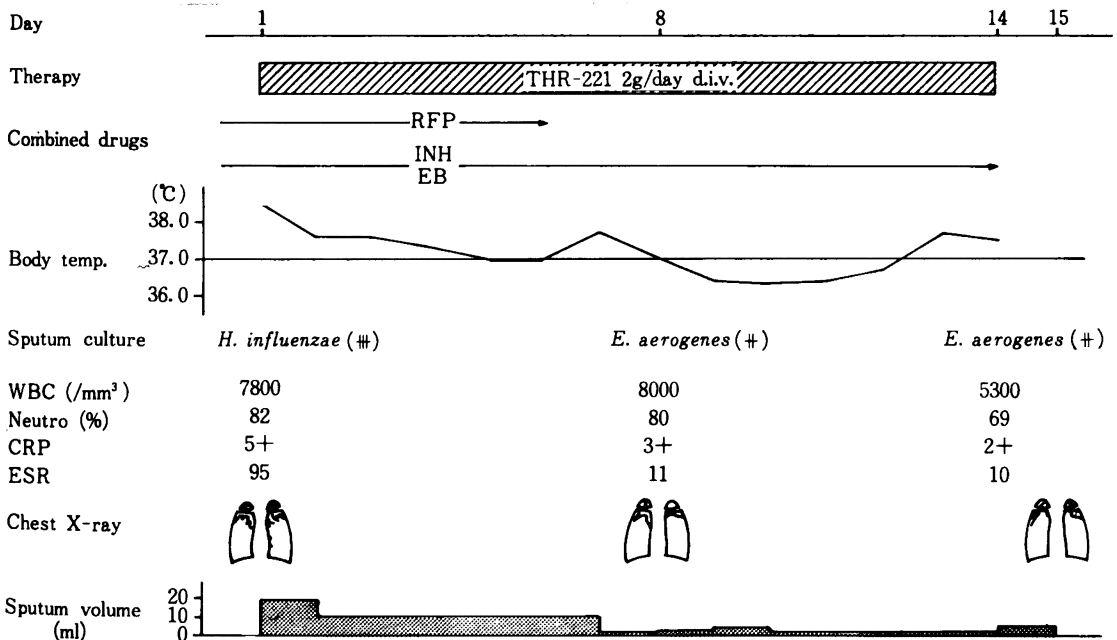


Fig. 2 Case No.3, 70 y.o. F, Chronic bronchitis

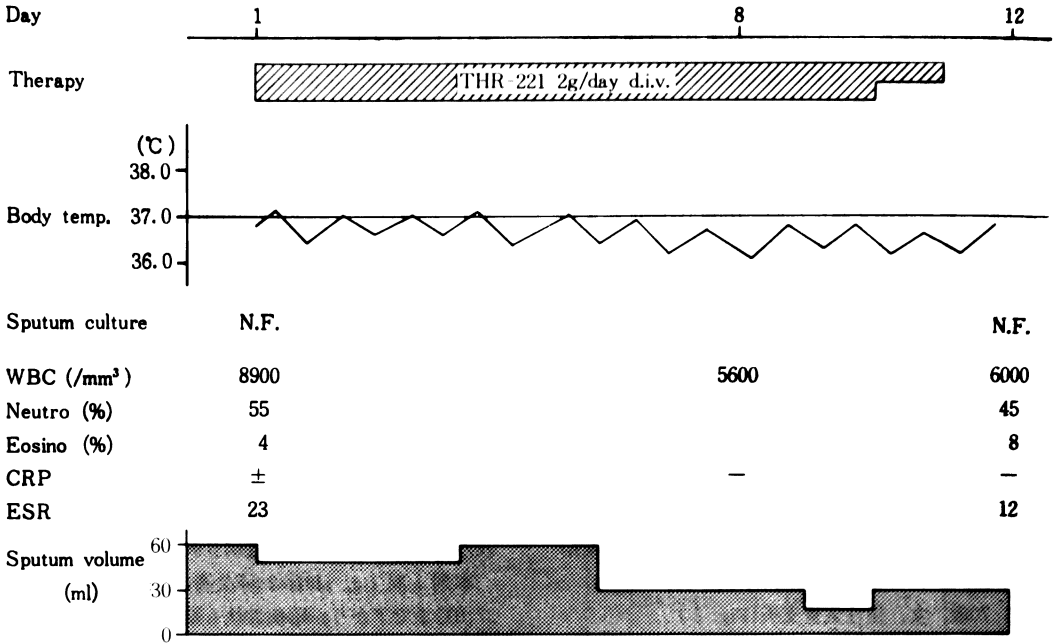
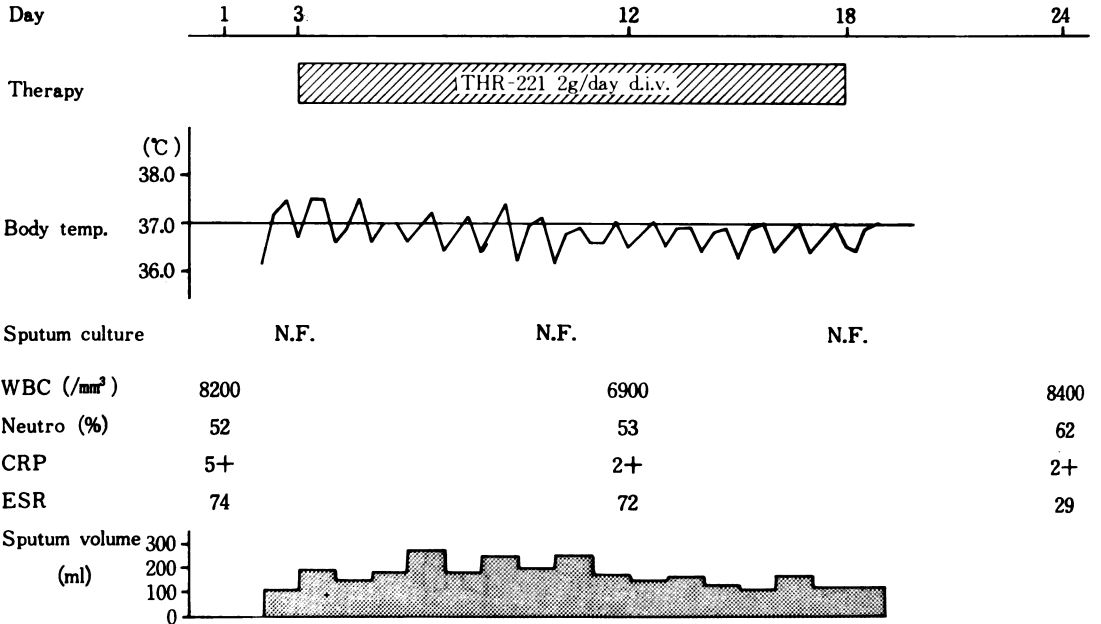


Fig. 3 Case No. 6, 44 y.o. F, Chronic bronchitis



は特に認められず、検査値異常も認められなかった。

Ⅲ. 考 按

Cefodizime (THR-221) はセファロスポリン骨格の7位に *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基を有し、3位に thiazolylthiomethyl 基を配した新しい注射用セフェム剤で、半減期は2~2.5時間と長く、広い抗菌スペクトルを有し、グラム陰性桿菌のみならず、グラム陽性球菌に対しても強い抗菌力を有している。

これらの特徴を有する本剤が、臨床的にどのように反映されるかをみるため、呼吸器感染症に対して本剤を臨床的に用いてみた。

中等症と重症の肺炎2例、慢性気管支炎2例、肺化膿症、びまん性汎細気管支炎各1例、計6例の呼吸器感染症に対し本剤を投与し、臨床的には有効3例、やや有効2例、判定不能1例で、判定不能例を除いた5例中3例で有効以上で、有効率60.0%であった。

新薬シンポジウムの成績では419例中著効77例、有効273例、やや有効36例、無効33例で、有効率は419例中350例、83.5%であった。

また、基礎疾患のない呼吸器感染症は126例中116例が有効以上で、有効率92.1%であるのに対し、基礎疾患のある例では293例中234例、79.9%の有効率であった。

我々の検討した症例では4例で基礎疾患があるが、肺線維症や肺結核といった呼吸器系疾患が3例を占めており、いずれも中等症の基礎疾患であったが、これらに対する臨床効果は2例有効、1例やや有効、1例判定不能であった。また、他の化学療法剤が投与され無効であった4例に本剤を投与した結果、2例で有効、1例でやや有効であり、1例は判定不能であった。

症例がわずか4例であるため有効率を単純に比較することはできないが、本剤を投与した印象では経口剤と注射剤との差はあるにせよ、呼吸器感染症の他剤無効例に対しては全国集計でも74.3%に有効以上であり、ある程度効果は期待できるといえよう。

原因菌は、1例は *H. influenzae*、他の2例では混合検出例であったが、*H. influenzae* は *E. aerogenes* に菌交代し、他の2例は *S. epidermidis* と *P. maltophilia* および *S. aureus*、*P. aeruginosa* と *E. aerogenes* の複数菌分離例であり、本剤投与後も菌消失はみられなかった。MIC測定は行っていないが、*H. influenzae* のMICは殆どが0.1 µg/ml以下の良好な感受性を示しており、容易に消失したと思われるが、*E. aerogenes* に対しては、CTX、CPZ、CAZと同様に幅広いMIC分布を示しており、耐性株であったものと思われた。複数菌分離例で *S. aureus*、*S. epidermidis* とも消失していないがいずれも肺線維症であり、肺への移行が悪くなっているためであろう。

新薬シンポジウムの成績では、*H. influenzae* 分離例は有効率は98.1%と高く、菌消失率も100%で、MICを十分反映していると考えられるが、53例中6例で菌交代も認められている。交代菌によっては今後課題が残る可能性もあろう。

副作用としては特別なものは認められなかったが、全国集計では2.4%の発現率で発熱、下痢、発疹が目立つ副作用であり、検査値異常としてはGOT、GPT上昇、好酸球増多が主なもので、発現率(関連性有り・多分有り・疑い有りを含む)は9.1%で他のセフェム剤と比べても特に多いとは思えない。

以上、我々が検討したわずか6例の呼吸器感染症であったが、THR-221はグラム陰性菌のみならず、グラム陽性菌にまで抗菌力が及ぶ注射用セフェム剤であり、今後とも有用な抗菌剤の一つとなり得るであろう。

本論文の要旨は、THR-221研究会および第35回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムにおいて報告した。

文 献

- 1) 大鵬薬品(株)、ヘキストジャパン(株): THR-221概要
- 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(Cefodizime)、盛岡、1987

CEFODIZIME(THR-221) IN RESPIRATORY INFECTIONS

AKIRA ITO, MASANORI RI, JUNICHI SUZUKI, YASUHIRO YOSHIKE and TAKAO OHKUBO
First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, Yokohama

We conducted a clinical investigation on cefodizime(THR-221), a newly developed injectable cephalosporin with a *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl group at the 7-position and a thiazolylthiomethyl group at the 3-position.

1. THR-221 was given to a total of 6 patients, namely 2 each with pneumonia and chronic bronchitis, and 1 each with lung abscess and diffuse panbronchiolitis.

2. Clinical efficacy was good in 3 patients, fair in 2 and undetermined in 1, the overall rate being 60.0% (3/5).

3. Bacteriologically, pathogens were identified in 3 patients: *H. influenzae* in 1 and several organisms in 2 with mixed infection. *H. influenzae* was replaced by *E. aerogenes*. Pathogens were not eradicated in the other 2 patients.

4. No adverse reactions occurred in any patients.

5. No abnormal findings in laboratory tests were noted due to this drug.

6. This drug is a new cephem which is active not only against Gram-negative but also Gram-positive organisms, and it should prove a useful antimicrobial.