

Cefodizime(THR-221)の臨床的検討

和田光一・嶋津芳典・星野弘之・田崎和之
五十嵐謙一・森本隆夫・荒川正昭
新潟大学医学部第二内科学教室

新しいセフェム系の注射用抗生剤であるCefodizime(THR-221)を呼吸器感染症10例、細菌性髄膜炎1例の計11例に使用し、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値について検討した。

THR-221は点滴静注で1日2回に分けて使用し、1日使用量は呼吸器感染症では2~4g、髄膜炎例では4~8g、使用日数は6~18日、総使用量は11~80gであった。本剤使用による臨床効果は著効1例、有効8例、無効1例、判定不能1例で、有効率は90%であった。細菌学的効果は原因と思われる細菌を分離した5例について検討し、消失3例、不変1例、菌交代1例であった。本剤使用による副作用は認めなかった。臨床検査値の変動では1例でS-GOT、S-GPT上昇、好酸球増多、1例で好酸球増多を認めたが、いずれも軽度であった。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成、開発された新しいセフェム系の注射用抗生剤であり、化学構造式はFig. 1のとおりである。

本剤は各種細菌の産生する β -lactamaseに安定であり、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*などのグラム陽性菌および*H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*, *M. morgani*, *S. marcescens*, *N. gonorrhoeae*などのグラム陰性菌に対し強い抗菌力をもつ。我々はTHR-221を使用する機会を得たので、その臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値の変動についての成績を報告する。

I. 症例および方法

昭和61年5月から61年10月までの6ヵ月間における新潟大学医学部付属病院第二内科の入院症例のうち、呼吸器感染症10例、細菌性髄膜炎1例の計11例を対象にしてTHR-221を使用し、その効果と副作用について検討した。患者は男10例、女1例で、年齢は27歳から73歳までであった。THR-221は点滴静注で1日2回に分けて使用し、1日使用量は呼吸器感染症では2~4g、細菌性髄膜炎例では4~8g、使用日数は6~18日、総使用量は11~80gであった。

効果の判定は、起炎菌の明らかな症例では細菌の消失

の有無をみた細菌学的効果と自覚所見の改善度をみた臨床効果の二面から実施した。臨床効果については主治医の意見を採用し、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けて判定した。

副作用については、特に発疹などのアレルギー反応と下痢などの消化器症状について注意深く観察し、その有無を確かめた。また、THR-221によると思われる臨床検査値(末梢赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、S-GOT、S-GPT、アルカリフォスファターゼ、血清総ビリルビン、LDH、 γ -GTP、BUN、血清クレアチニン、血清Na・K・Cl、尿蛋白、尿糖、尿沈渣)の異常の有無を、本剤使用前後の値を比較することにより確かめた。

II. 成績

1. 臨床効果および細菌学的効果

各症例についての概要はTable 1に示した。呼吸器感染症(1~10)は肺炎1例、肺膿瘍3例、感染を伴った気管支拡張症2例、慢性気管支炎1例、慢性肺気腫1例、気管支喘息1例、陈旧性肺結核1例の計10例で検討した。呼吸器感染症の臨床効果は有効8例、無効1例、判定不能1例であり、有効率は88.9%であった。無効の1例は肺癌に合併した肺膿瘍の症例で、嫌気性グラム陽性球菌が起炎菌と考えられ、極めて難治性の症例であった。

細菌学的効果は*S. pneumoniae*の2例は除菌されたが、*H. influenzae* 2例のうち1例は除菌されたが、1例は*P. aeruginosa*へ菌交代を起こした。肺膿瘍症例の嫌気性グラム陽性球菌は不変であり、5例は起炎菌不明であった。

細菌性髄膜炎例(症例11)は起炎菌不明であったが、当初2日間はTHR-221を8g使用し、以後4g使用した。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221

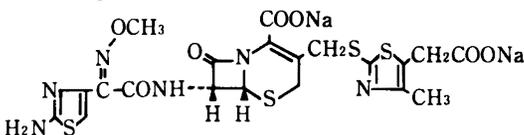


Table 1 Clinical study of THR-221 treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	Effect		Side-effects	Remarks
				Daily dose(g)	Duration (days)	Total dose(g)		Bacteriological	Clinical		
1	54	M	Pneumonia	2.0	8	16	<i>H. influenzae</i> (#) N.F.	Eradicated	Good	None	
			Lung cancer								
2	71	M	Lung abscess	2.0	18	36	<i>S. pneumoniae</i> (#) N.F.	Eradicated	Good	None	Eosinophilia
			CPE, Renal insufficiency, Nephrotic syndrome								
3	64	M	Lung abscess	4.0	6	24	Anaerobic GPC (#) Anaerobic GPC (#)	Persisted	Poor	None	
			Lung cancer								
4	68	M	Lung abscess	4.0	12	48	N.F. N.F.	Unknown	Good	None	
5	27	M	Bronchiectasis	2.0	7	13	N.F.	Unknown	Good	None	
6	66	M	Bronchiectasis	2.0	10	20	N.F. N.F.	Unknown	Good	None	
7	60	F	Chronic bronchitis	2.0	13	25	<i>H. influenzae</i> (#) <i>P. aeruginosa</i> (#)	Replaced	Good	None	Eosinophilia S-GOT ↑ S-GPT ↑
			RA								
8	63	M	CPE	2.0	6	11	N.F.	Unknown	Good	None	
			CPE, Tuberculosis								
9	73	M	Bronchial asthma + inf.	2.0	9	18	N.F. N.F.	Unknown	Unknown	None	
			Bronchial asthma								
10	60	M	Old tuberculosis + inf.	2.0	8	16	<i>S. pneumoniae</i> (#) (-)	Eradicated	Good	None	
			Old tuberculosis								
11	44	M	Bacterial meningitis	8.0 ↓ 4.0	18	80	(-)	Unknown	Excellent	None	
			Gout								

CPE : Chronic pulmonary emphysema

RA : Rheumatoid arthritis

N.F. : Normal flora

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

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)	Lymph (%)	Mono (%)	Thrombocytes ($\times 10^4$)	S-GOT (IU/L)	S-GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	S-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Urine protein
1	B 450	13.9	42.6	4600	3	1	83	10	3	22.1	23	27	280	0.3	6	0.4	138	3.9	99	-
	A 445	14.0	42.2	7400	0	0	81	11	5	37.7	26	40	313	0.4	6	0.4	135	4.0	99	-
2	B 325	9.1	28.6	9600	3	0	73	15	9	54.8	25	16	140	0.6	29	1.4	138	4.9	110	+
	A 307	8.8	26.5	7200	10	0	63	22	5	49.8	37	31	160	0.4	27	1.1	144	4.2	110	+
3	B 408	12.3	37.5	14600	0	0	85	10	5	43.3	38	44	1102	0.5	20	0.9	143	4.3	-	±
	A 445	13.5	40.7	7400	-	-	-	-	-	57.6	42	39	463	0.4	11	0.9	140	4.6	104	-
4	B 362	11.1	34.9	8400	0	0	69	25	5	38.4	21	16	225	0.5	19	0.8	141	5.5	103	-
	A 352	11.3	34.2	6400	0	2	60	34	4	18.0	36	28	273	0.6	10	0.6	141	4.5	104	-
5	B 485	14.3	42.9	11600	1	0	74	17	8	27.0	13	9	137	0.7	9	1.0	145	3.9	107	-
	A 473	13.8	41.7	6600	2	0	58	39	2	27.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	B 416	12.3	36.0	6700	0	0	66	30	4	18.2	20	22	104	0.6	13	0.8	142	4.0	106	-
	A 441	12.8	38.4	4200	-	-	-	-	-	17.4	22	33	102	0.3	20	0.6	142	4.4	106	-
7	B 455	9.8	30.8	9000	4	0	66	22	8	30.6	29	15	206	0.4	18	0.5	144	4.3	111	-
	A 425	8.8	28.6	6100	18	0	57	25	0	31.8	69	46	239	0.4	24	0.5	143	4.4	109	-
8	B 378	11.9	36.3	15800	-	-	-	-	-	16.6	2263	1613	244	0.6	47	1.4	132	5.8	93	+
	A 418	13.0	39.6	9500	-	-	-	-	-	16.8	107	413	216	0.9	13	0.7	129	4.8	86	-
9	B 487	15.8	48.4	9600	0	0	50	31	11	21.6	50	49	154	0.9	15	1.4	137	3.6	101	-
	A 395	12.5	38.5	7300	-	-	-	-	-	-	41	48	183	0.9	19	1.2	137	3.9	107	-
10	B 449	13.9	41.9	8700	6	0	65	22	6	31.2	25	11	195	0.8	13	0.6	143	4.0	102	-
	A 410	12.2	37.7	5400	-	-	-	-	-	26.3	23	10	141	0.6	17	0.9	139	4.2	103	-
11	B 443	12.3	39.2	9600	0	0	68	18	14	21.9	16	20	208	0.6	18	0.8	141	3.7	106	+
	A 463	13.8	40.8	5200	-	-	-	-	-	21.3	16	25	173	0.4	13	0.7	143	4.3	107	-

B : Before treatment A : After treatment

臨床的には、3日目には下熱を認め、臨床症状も改善し、著効であった。なお、本例においては、髄液内のTHR-221の濃度を測定した。細菌性髄膜炎の激しい時期に本剤1gを1時間で点滴静注し、点滴終了時の血中濃度および髄液内濃度は各々183.69 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、3.67 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また、症状が治まった時点の同条件下では、各々139.16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、1.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

以上まとめると、THR-221の臨床効果は著効1例、有効8例、無効1例、判定不能1例で、有効率は90%であった。細菌学的効果は菌消失3例、不変1例、菌交代1例、不明6例で、菌の消失率は80%であった。なお、本剤使用による副作用は認めなかった。

本剤使用前後の臨床検査値の変動についてはTable 2に示したが、本剤によると思われる異常は症例2で好酸球が3%より10%へ増加、症例7でS-GOT、S-GPTが各々69、46 IU/Lと軽度上昇し、好酸球が4%より18%へ増加したのみであった。

Ⅲ. 考 察

THR-221は β -lactamaseに対して安定であるとともに、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*などのグラム陽性菌および*H. influenzae*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. vulgaris*、*P. mirabilis*、*P. rettgeri*、*M. organii*、*S. marcescens*、*N. gonorrhoeae*などのグラム陰性菌に対し強い抗菌力をもつ¹⁾。抗菌力に関しては従来のCefotaxime (CTX)と類似しているが、本剤は体内で代謝されることがなく、半減期(β)も2~3時間と延長している¹⁾。また、THR-221はFig. 1に示すように3位にthiomethyltetrazole基をもたないためアンタビユース作用を示さず、血液凝固系への影響も少ないと考えられる。

抗菌力より考えると、本剤は*P. aeruginosa*以外を起炎菌とした肺炎および慢性気道感染症などの呼吸器感染

症により適応があると思われる。実際、今回、主として呼吸器感染症を対象に検討したが、1例を除いて有効以上の成績が得られた。当然、尿路感染症、胆道感染症に対しても、主な起炎菌および本剤の抗菌力より考えると良好な効果が期待される。

また、1例の細菌性髄膜炎にTHR-221を使用し、髄液への移行を検討した。髄液への移行は個体差および炎症の程度によりかなり異なると思われるが、髄膜炎の時期に1gの点滴静注で3.67 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が得られた。髄膜炎の起炎菌は*H. influenzae*あるいは*S. pneumoniae*が多い²⁾が、本剤のこれらの菌に対するMIC₅₀は0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、*N. meningitidis*に対しても0.006 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であるので、THR-221は細菌性髄膜炎に対しても十分に効果が期待できる。実際、本剤は起炎菌不明であったが短期間に下熱、症状の改善が認められ、著効であった。

副作用、臨床検査値の変動についての検討では、本剤によると思われる副作用は認められなかったが、1例で好酸球の増加、1例で好酸球の増加、S-GOT、S-GPTの上昇を認めた。しかし、これらはいずれも軽度であり、特に処置を必要とせず治療終了とともに軽快した。

THR-221はバランスのとれた抗菌力および体内動態を有しているので、多くの感染症に有用な抗生剤であると思われる。

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) 小林 裕、春田恒和、森川嘉郎、藤原 徹：本邦における1966年以降13年間の小児化膿性髄膜炎の動向。Jap. J. Antibiotics 32 : 795~805, 1979

CLINICAL STUDY ON CEFODIZIME(THR-221)

KOICHI WADA, YOSHINORI SHIMAZU, HIROYUKI HOSHINO, KAZUYUKI TASAKI,
KENICHI IGARASHI, TAKAO MORIMOTO and MASAOKI ARAKAWA
Department of Medicine(II), School of Medicine, Niigata University, Niigata

Cefodizime(THR-221), a new cephem antibiotic, was administered i.v. to 10 patients with respiratory tract infection and 1 with bacterial meningitis. The patients received the drug for 6~18 days at a dose of 2.0~8.0 g/day.

Clinical effect was excellent in 1 case, good in 8, poor in 1 and undetermined in 1, showing an efficacy rate of 90%.

Bacteriological cure was evaluated for 5 patients, from whom causative organisms were isolated. Three organisms were eradicated, 1 persisted and 1 was replaced.

As to abnormal laboratory findings possibly related to the drug, eosinophilia and elevation of S-GOT and S-GPT were noted in 1 case and eosinophilia in another. No side-effects were, however, noted.