

THR-221 に関する臨床的研究

青木信樹・宮崎 滋・関根 理・薄田芳丸・湯浅保子
信楽園病院内科

若林伸人・林 静一・新田 功・本間千鶴子
信楽園病院薬剤科

渡辺京子
信楽園病院検査科

各種腎機能障害患者に THR-221 1.0 g を one shot 静注した際の血中濃度と尿中回収率を測定した。血中濃度の peak は腎機能障害の程度にかかわらず測定開始時の静注30分後であり、その値に大差はなかった。血中濃度の低下は腎機能障害が高度になるに伴い遅延し、腎不全例では極めて緩徐となった。血中濃度半減期がそれを裏付けており、腎機能軽度、中等度障害例では3.5~7.4時間とわずかに延長し、腎不全例2例においては16.7, 23.6時間と著しい延長をみた。腎機能軽度、中等度障害例の尿中回収率は24時間までで30.0~67.1%で、腎機能障害が高度になるにつれ減少する傾向であった。

呼吸器感染症9例に使用し、全例有効の結果を得た。副作用としては臨床的なものは特になく、検査成績上好酸球増多、プロトロンビン活性度の低下を各々1例のみで重篤な副作用は認めなかった。

THR-221はヘキスト社とルセル社で合成、開発された新注射用 cephem 剤である。 β -lactamase に安定で、いわゆる第三世代 cephem 剤と同様、グラム陽性、陰性菌に幅広い抗菌スペクトルをもつ。特にグラム陽性菌では *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Peptostreptococcus*, グラム陰性菌では *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. organii*, *P. rettgeri* などに強力な抗菌活性を示す¹⁾。

われわれは腎機能障害患者に本剤を使用した時の血中濃度と尿中回収率を測定し、また9例の呼吸器感染症例に本剤を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 腎機能障害患者における血中濃度、尿中回収率

1. 方法

軽度から高度まで種々の程度の腎機能障害患者、すなわちクレアチンクリアランス(以下 Ccr)83.8 ml/min, 42.6 ml/min, 26.8 ml/min, 26.7 ml/min の患者各1例, Ccr<5.0 ml/min の血液透析導入例(非透析日)2例について、THR-221 1.0 g を one shot 静注した時の血中濃度を測定し、血液透析導入例を除く4例では尿中濃度測定も行なった。

採血は静注前、30分、2、4、6、12、24、48時間後に行ない、採尿は0~2、2~4、4~6、6~8、8~12(1例で6~12)、12~24時間後に行なった。

薬剤濃度の測定は *E. coli* NIHJ-JC 2株を検定菌とする Cup 法と HPLC 法とで行ない、各症例の血中濃度値をもとに two compartment model にしたがって薬動力学的定数を算出した。

2. 結果

血中濃度の peak 値は全例30分後にあり、腎機能障害の程度による差はみられず、HPLC 法で88.5~134 μ g/ml, Cup 法で87.4~125 μ g/ml であった。腎機能低下が高度になるにつれ血中濃度の低下は次第に緩徐となり、HPLC 法による24時間後の血中濃度は Ccr 83.8 ml/min の症例で0.68 μ g/ml, 42.6 ml/min の症例で1.25 μ g/ml, 26.8 ml/min の症例で1.22 μ g/ml, 26.7 ml/min の症例で3.26 μ g/ml であり、Ccr 5.0 ml/min 未満の2例では各々35.2, 30.4 μ g/ml, 48時間後では Ccr 26.7~83.8 ml/min の4症例で検出限界以下であったが、Ccr 5.0 ml/min 未満の2例では18.0, 13.6 μ g/ml と高値を示した。血中濃度半減期は Ccr 83.8 ml/min の症例で3.47時間、42.6 ml/min の症例が3.88, 26.8 ml/min の症例が3.90, 26.7 ml/min の症例が7.41時間で、Ccr 5.0 ml/min 未満の2例では23.6, 16.7時間と著明に延長し、AUC もそれぞれ499, 580, 445, 740, 2607, 1832 μ g \cdot hr/ml と Ccr 5.0 ml/min 未満の2例で極めて大きな値を示した。Bioassay でも同様の傾向であった(Table 1, 2, Fig. 1)。

Table 1 Serum levels of THR-221 after 1.0g i.v. administration to patients with various degrees of renal function

| Case No. | Age Sex | BW (kg) | Ccr (ml/min) | Serum level* ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | Note |
|----------|---------|---------|--------------|--------------------------------------|-------|------|------|------|------|------|------|------------------------------------|
| | | | | Before | 30min | 2h | 4h | 6h | 12h | 24h | 48h | |
| 1 | 81 F | 42 | 83.8 | N.D. | 119 | 64.4 | 44.9 | 26.3 | 7.08 | 0.80 | 0.05 | CVD |
| | | | | N.D. | 116 | 72.8 | 41.6 | 26.3 | 6.78 | 0.68 | N.D. | Hypertension |
| 2 | 90 F | 56 | 42.6 | N.D. | 125 | 72.8 | 46.9 | 30.0 | 9.69 | 1.27 | 0.09 | CVD |
| | | | | N.D. | 134 | 77.6 | 47.2 | 29.0 | 9.29 | 1.25 | N.D. | |
| 3 | 56 M | 63 | 26.8 | N.D. | 87.4 | 53.0 | 39.9 | 26.6 | 8.26 | 1.56 | 0.12 | Diabetic nephropathy |
| | | | | N.D. | 88.5 | 56.4 | 36.1 | 25.7 | 7.98 | 1.22 | N.D. | Hypertension CVD |
| 4 | 66 F | 55 | 26.7 | N.D. | 116 | 86.8 | 51.5 | 43.0 | 15.7 | 3.28 | 0.26 | CGN |
| | | | | N.D. | 113 | 86.0 | 57.9 | 44.9 | 15.9 | 3.26 | N.D. | |
| 5 | 68 M | 62 | <5.0 | 0.07 | 101 | 82.3 | 72.6 | 64.7 | 53.5 | 37.2 | 16.0 | CRF (Diabetic nephropathy) |
| | | | | N.D. | 101 | 87.1 | 74.6 | 71.5 | 53.1 | 35.2 | 18.0 | Gastric cancer Off H.D. |
| 6 | 80 F | 45 | <5.0 | 2.46 | 112 | 77.7 | 65.7 | 48.9 | 42.9 | 29.6 | 13.7 | CRF (Nephro sclerosis) Off H.D. |
| | | | | 2.15 | 108 | 82.0 | 62.9 | 54.9 | 43.0 | 30.4 | 13.6 | |

* : Cup method
HPLC N.D. : Not detected

Table 2 Pharmacokinetic parameters of THR-221 after 1.0g i.v. administration

| Case No. | Ccr (ml/min) | C ₀ * ($\mu\text{g/ml}$) | T _{1/2} α * (h) | T _{1/2} β * (h) | AUC* ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$) |
|----------|--------------|--|------------------------------------|-----------------------------------|---|
| | | | | | |
| 1 | 83.8 | 297.4 | 0.18 | 3.20 | 516 |
| | | 136.8 | 1.37 | 3.47 | 499 |
| 2 | 42.6 | 158.1 | 0.72 | 3.75 | 568 |
| | | 163.8 | 1.04 | 3.88 | 580 |
| 3 | 26.8 | 84.2 | 2.38 | 5.80 | 460 |
| | | 107.2 | 0.77 | 3.90 | 445 |
| 4 | 26.7 | 131.3 | 1.90 | 5.54 | 720 |
| | | 123.3 | 3.38 | 7.41 | 740 |
| 5 | <5.0 | 111.7 | 1.00 | 21.1 | 2464 |
| | | 104.4 | 2.91 | 23.6 | 2607 |
| 6 | <5.0 | 128.9 | 1.27 | 22.8 | 2106 |
| | | 95.2 | 3.52 | 16.7 | 1832 |

* : Cup method
HPLC

腎機能軽度、中等度障害例4例の静注後2時間までの尿中濃度は149~1240 $\mu\text{g/ml}$ (HPLC), 161~822 $\mu\text{g/ml}$ (Cup法)で, Ccrに比例しなかったが, それ以後はCcrが低くなるにつれ尿中濃度も低値を示し, 24時間までの尿中回収率は30.0~67.1% (HPLC), 31.6~66.9% (Cup法)で, 腎機能障害が高度になるにしたがい回収率が低下する傾向であった (Table 3)。

II. 臨床成績

1. 対象と方法

1) 対象

昭和61年4月から昭和61年9月までの間に信楽園病院において入院治療を行なった男性5例, 女性4例, 38歳から82歳まで (平均70.8歳) の呼吸器感染症9例に対して本剤による治療を行なった。

疾患の内訳は急性気管支炎1例, 肺炎1例, 肺気腫二次感染2例, 気管支拡張症1例, びまん性汎細気管支炎の急性増悪2例, 陳旧性肺結核症に気道感染症をきたしたものの2例で, 起因菌は6例で判明し, 単独菌感染, 複数菌感染いずれも3例であった。単独菌は *B. catarrhalis*

Fig. 1 Serum levels of THR-221 after 1.0g i.v. administration to patients with various renal functions

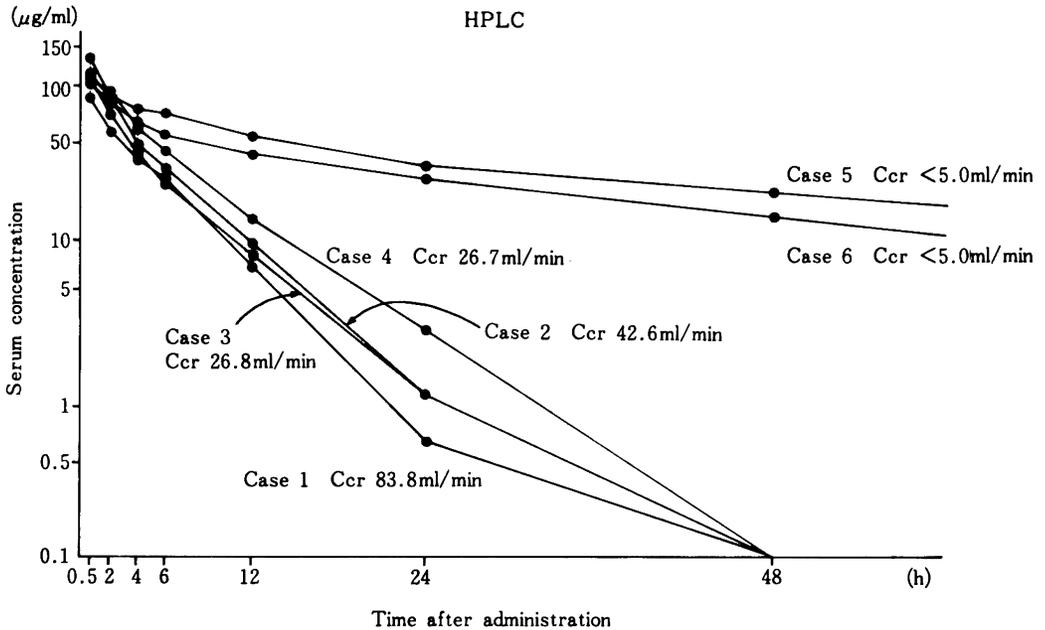


Table 3 Urinary excretion of THR-221 after 1.0g i.v. administration

| Case No. | Ccr (ml/min) | 0~2h | | | 2~4h | | | 4~6h | | | 6~8h | | | 8~12h | | | 12~24h | | | 0~24h | | | | |
|----------|--------------|---------------------------|-----------|----------|---------------------------|-----------|----------|---------------------------|-----------|----------|---------------------------|-----------|----------|---------------------------|-----------|----------|---------------------------|-----------|----------|---------------------------|-----------|----------|------|------|
| | | U.L. ($\mu\text{g/ml}$) | U.V. (ml) | R.R. (%) | U.L. ($\mu\text{g/ml}$) | U.V. (ml) | R.R. (%) | U.L. ($\mu\text{g/ml}$) | U.V. (ml) | R.R. (%) | U.L. ($\mu\text{g/ml}$) | U.V. (ml) | R.R. (%) | U.L. ($\mu\text{g/ml}$) | U.V. (ml) | R.R. (%) | U.L. ($\mu\text{g/ml}$) | U.V. (ml) | R.R. (%) | U.L. ($\mu\text{g/ml}$) | U.V. (ml) | R.R. (%) | | |
| 1 | 83.8 | 616 | 300 | 18.5 | 1280 | 170 | 21.8 | 469 | 180 | 8.4 | 510 | 137 | 7.0 | 352 | 180 | 6.3 | 71.9 | 680 | 4.9 | 66.9 | 616 | 300 | 18.5 | 1280 |
| | | 592 | | 17.8 | 1250 | | 21.3 | 489 | | 8.8 | 454 | | 6.2 | 364 | | 6.6 | 67.3 | | 4.6 | 65.2 | | | | |
| 2 | 42.6 | 732 | 175 | 12.8 | 806 | 180 | 14.5 | 315 | 350 | 11.0 | 511 | 110 | 5.6 | 675 | 120 | 8.1 | 82.6 | 780 | 6.4 | 58.5 | 732 | 175 | 12.8 | 806 |
| | | 1240 | | 21.7 | 788 | | 14.2 | 322 | | 11.3 | 499 | | 5.5 | 656 | | 7.9 | 84.5 | | 6.6 | 67.1 | | | | |
| 3 | 26.8 | 161 | 650 | 10.5 | 165 | 450 | 7.4 | 144 | 350 | 5.0 | 102 | 215 | 2.2 | 128 | 240 | 3.1 | 47.9 | 700 | 3.4 | 31.6 | 161 | 650 | 10.5 | 165 |
| | | 149 | | 9.7 | 153 | | 6.9 | 142 | | 5.0 | 91.3 | | 2.0 | 127 | | 3.1 | 49.2 | | 3.4 | 30.0 | | | | |
| 4 | 26.7 | 822 | 200 | 16.4 | 535 | 250 | 13.4 | 259 | 150 | 3.9 | 267 | (6~12h) | 12.0 | | 750 | 5.4 | 51.2 | 750 | 6.2 | 59.4 | 822 | 200 | 16.4 | 535 |
| | | 1050 | | 21.0 | 619 | | 15.5 | 308 | | 4.6 | 268 | | 450 | | | 12.1 | 82.6 | | 6.2 | 59.4 | | | | |

* : Cup method U.L. : Urine level
 HPLC U.V. : Urine volume
 R.R. : Recovery rate

が肺気腫例1例から、*H. influenzae*が気管支拡張症例より、びまん性汎細気管支炎例1例から*S. pneumoniae*が分離され、複数菌としては*E. cloacae*+*P. aeruginosa*がびまん性汎細気管支炎例1例より、陳旧性肺結核症例2例からはそれぞれ*H. influenzae*+*P. mirabilis*と*S. pneumoniae*+*B. catarrhalis*が検出された。

2) 使用法, 使用量

全例点滴静注により使用し、0.5g 1日2回としたものの4例、1.0g 2回5例で、期間は症例6の7日(正味6.5日)が最短、症例3の19日(正味18.5日)が最長で、総使用量は症例6の6.5gが最少、症例2と8の28.0gが最多であった。

3) 効果判定基準, 副作用の検討

臨床効果の判定は臨床症状, 検査成績, 胸部レントゲン所見の改善度, 起因菌の消長などより総合的に行ない、着効(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair), 無効(Poor), 判定不能(Undetermined)の五段階評価とした。

副作用については使用期間中の自覚症状ならびに本剤使用前後における腎機能(血清尿素窒素: BUN, クレアチニン Cr), 肝機能(血清トランスアミナーゼ: GOT・GPT, アルカリフォスファターゼ: Al-P, 総ビリルビン: T-Bil), 骨髄機能(末梢血ヘマトクリット: Ht, 血小板数: Platelet, 白血球数: WBC, 好中球百分比: Neutro), 末梢血好酸球百分比: Eosino, 直接クームス試験: Coombs, プロトロンビン活性度: P.T. act. の変動について検討した。

2. 成績 (Table 4, 5)

1) 臨床効果

全例有効であった。

急性気管支炎の症例1は咳嗽, 膿性痰, 高熱が持続し、近医で治療を受けたが改善せず紹介入院となったもので、入院時39.3℃の発熱があったが、治療2日後から平熱となった。症例2は昭和46年に脳卒中の発症をみ、その後左片麻痺が残存、体動不能となった81歳の高齢者肺炎で本剤1g 2回を14日間使用し左中下肺野の浸潤影は7日後にはほぼ消失した。

症例3, 4はいずれも高度の肺気腫例である。症例3は気道感染により近医でAMPCの投薬を受けたが改善せず紹介入院となったもので、入院時PaO₂は30.0 torrと低値を示した。入院日より本剤0.5g 1日2回使用し順調に病状は好転した。症例4は基礎に胃癌(手術不能), 糖尿病を有する肺気腫例で、時にレスピレーターの装着を要する低肺機能患者である。今回も入院時すでに低酸素血症, CO₂ナルコーシスにより意識混濁がみられたため、レスピレーターによる呼吸管理を行なうとともに、本剤1.0g 1日2回の点滴静注を開始した。治療

5日目にはレスピレーターが不要となり、以後順調に病状は改善、社会復帰した。喀痰から検出された*B. catarrhalis*は7日後には消失をみたが、*S. pneumoniae*に菌交代した。

症例5は軽症の気管支拡張症例で、喀痰から分離された*H. influenzae*は3日後には消失した。症例6は*S. pneumoniae*により急性増悪をきたしたびまん性汎細気管支炎例で、菌消失は3日後に得られ、5日後からは平熱となった。比較的軽症例であった。症例7は基礎にサルコイドーシスを有するびまん性汎細気管支炎例でステロイドを間歇使用中の症例である。喀痰分離菌は*E. cloacae*と*P. aeruginosa*で*E. cloacae*の消失とともに諸症状の改善をみたが、わずかに膿性痰が残り、本剤中止後T-3262を使用した。

症例8は脳出血後、長期臥床を余儀なくされた陳旧性肺結核症例で、喀痰より*H. influenzae*と*P. mirabilis*が検出され、本剤を使用して有効であった。*S. aureus*と*P. aeruginosa*も分離されているが、常時検出されているもので菌量が少なかったことから、今回の急性増悪には関与していないと考えられた。症例9は喘息発作に対し継続してステロイドが使用されている陳旧性肺結核症例で、7432-Sが無効で喀痰から*S. pneumoniae*と*B. catarrhalis*が分離され、本剤に変更後速やかに病状の改善を得た。

起因菌判明6例の細菌学的効果は消失4, 減少1, 交代1で83.3%の除菌率であった。*S. pneumoniae* 2株(症例6, 9)*B. catarrhalis* 2株(症例4, 9), *H. influenzae* 2株(症例5, 8), *E. cloacae* 1株(症例7), *P. mirabilis* 1株(症例8)はいずれも消失したが、*P. aeruginosa* 1株(症例7)は当然のことながら残存した。

2) 副作用

臨床的には特にみられなかったが、Table 5のごとく検査成績上、好酸球増多とプロトロンビン活性度の低下をそれぞれ1例で認めた。好酸球増多は症例2で認め、2%から12%と上昇(実数で1032/mm³)したが追跡調査は行なわなかった。症例5でプロトロンビン活性度が>100%から65%と低下したが、治療終了7日後には正常化をみた。

Ⅲ. 考 按

THR-221を腎機能正常者に1.0g one shot 静注した際の24時間後までの尿中回収率はおよそ80%とされており²⁾、本剤の主たる排泄経路は腎と考えられる。

種々の腎機能障害患者に本剤1.0gをone shot 静注して測定したわれわれの血中濃度推移、尿中排泄率の成績はそれを裏付けるものである。腎機能正常者では血中濃

Table 4 Clinical results of THR-221 administration

| Case No. | Age Sex | BW (kg) | Diagnosis Underlying disease & Complication | Isolated organism* | Invalid preceding therapy | Administration | | | | B.T.* (°C) | ESR* (mm/h) | CRP* (/mm ³) | WBC* (/mm ³) | Evaluation | | Remarks |
|----------|---------|---------|--|---|---------------------------|----------------------|-------|-----------------|----------------|------------|-------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|----------|------------|
| | | | | | | Daily dose (g×times) | Route | Duration (days) | Total dose (g) | | | | | Bacteriological | Clinical | |
| 1 | 38 M | 67 | Acute bronchitis | N.F. | ? | 1.0 × 2 | d.i. | 7 | 14.0 | 39.3 | 87 | 6+ | 23600 | Unknown | Good | |
| | | | Chronic hepatitis | <i>E. faecalis</i> <i>S. marcescens</i> | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 81 M | 40 | Pneumonia | N.F. | ? | 1.0 × 2 | d.i. | 14 | 28.0 | 37.6 | 80 | 5+ | 16100 | Unknown | Good | Eosino ↑ |
| | | | CVD | N.F. | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 76 F | 37 | Pulmonary emphysema + Infection | N.D. | AMPC | 0.5 × 2 | d.i. | 18.5 | 18.5 | 37.4 | 24 | 3+ | 10300 | Unknown | Good | |
| | | | Hypertension | N.D. | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 66 M | 62 | Pulmonary emphysema + Infection | ⊙ <i>B. catarrhalis</i> | (—) | 1.0 × 2 | d.i. | 13 | 26.0 | 38.1 | 35 | 5+ | 11200 | Replaced | Good | |
| | | | Gastric cancer & DM | <i>S. pneumoniae</i> | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 68 F | 35 | Bronchiectasis + Infection | ⊙ <i>H. influenzae</i> | (—) | 0.5 × 2 | d.i. | 7.5 | 7.5 | 38.2 | 85 | 2+ | 6500 | Eradicated | Good | P.T. act ↓ |
| | | | (—) | <i>A. anitratus</i> | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 82 F | 31 | Diffuse panbronchiolitis | ⊙ <i>S. pneumoniae</i> | (—) | 0.5 × 2 | d.i. | 6.5 | 6.5 | <37.0 | 120 | 4+ | 6200 | Eradicated | Good | |
| | | | Hypertension | N.F. | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 68 F | 38 | Diffuse panbronchiolitis | ⊙ <i>E. cloacae</i> | (—) | 0.5 × 2 | d.i. | 7 | 7.0 | 38.0 | 53 | 5+ | 8600 | Decreased | Good | |
| | | | Sarcoidosis | ⊙ <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 82 M | 30 | Old tuberculosis + Infection | ⊙ <i>H. influenzae</i> | (—) | 1.0 × 2 | d.i. | 14 | 28.0 | >37.0 | 43 | 4+ | 10600 | Eradicated | Good | |
| | | | CVD | ⊙ <i>P. mirabilis</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 76 M | 50 | Old tuberculosis + Infection | ⊙ <i>S. pneumoniae</i> | 7432-S | 1.0 × 2 | d.i. | 8 | 16.0 | <37.0 | 32 | 1+ | 5900 | Eradicated | Good | |
| | | | Bronchial asthma & Hypertrophy of prostate | ⊙ <i>B. catarrhalis</i> <i>S. epidermidis</i> | | | | | | | | | | | | |

* Before therapy N.F.: Normal flora N.D.: Not detected ⊙ : Causative organism
 After therapy

Table 5 Laboratory findings of before and after therapy

| Case No. | Total dose (g) | | BUN (mg/dl) | Cr (mg/dl) | GOT (I.U.) | GPT (I.U.) | Al-P (I.U.) | T-Bil (mg/dl) | Ht (%) | Platelets (10 ⁴ /mm ³) | WBC (/mm ³) | Neutro (%) | Eosino (%) | Coombs | P.T. act (%) |
|----------|----------------|---|-------------|------------|------------|------------|-------------|---------------|--------|---|-------------------------|------------|------------|--------|--------------|
| 1 | 14.0 | B | 13 | 0.4 | 103 | 187 | 424 | 1.8 | 41.5 | 29.5 | 23600 | 96 | 0 | | >100 |
| | | A | 15 | 0.8 | 76 | 126 | 256 | 0.2 | 42.5 | 39.6 | 4400 | 40 | 3 | (-) | 80 |
| 2 | 28.0 | B | 26 | 0.9 | 27 | 19 | 153 | 0.2 | 35.5 | 37.0 | 16100 | 84 | 2 | | |
| | | A | 21 | 0.8 | 28 | 28 | 134 | 0.2 | 35.0 | 39.2 | 8600 | 54 | 12 | | |
| 3 | 18.5 | B | 34 | 0.6 | 63 | 92 | 266 | 0.7 | 40.5 | 29.0 | 10300 | 73 | 1 | | |
| | | A | 11 | 0.4 | 14 | 12 | 157 | 0.8 | 38.0 | 22.2 | 5600 | 72 | 2 | (-) | >100 |
| 4 | 26.0 | B | 13 | 0.7 | 31 | 26 | 211 | 0.5 | 42.0 | 20.5 | 11200 | 72 | 0 | (-) | 90 |
| | | A | 11 | 0.5 | 11 | 8 | 153 | 0.3 | 37.5 | 23.9 | 7400 | 69 | 5 | (-) | >100 |
| 5 | 7.5 | B | 11 | 0.5 | 16 | 4 | 207 | 0.6 | 36.5 | 30.3 | 6500 | 78 | 1 | (-) | >100 |
| | | A | 12 | 0.5 | 16 | 2 | 195 | 0.1 | 35.0 | 32.2 | 3000 | 55 | 6 | (-) | 65 |
| 6 | 6.5 | B | 22 | 1.2 | 19 | 8 | 241 | 0.5 | 40.0 | 21.1 | 6200 | 78 | 2 | (-) | >100 |
| | | A | 12 | 0.7 | 19 | 11 | 211 | 0.1 | 30.0 | 15.0 | 4000 | 71 | 6 | (-) | >100 |
| 7 | 7.0 | B | 9 | 0.7 | 17 | 10 | 211 | 0.3 | 36.5 | 27.8 | 8600 | 58 | 14 | | |
| | | A | 16 | 0.6 | 21 | 15 | 197 | 0.2 | 35.5 | 43.3 | 8000 | 55 | 8 | (-) | |
| 8 | 28.0 | B | 17 | 0.8 | 17 | 9 | 232 | 0.5 | 41.5 | 23.0 | 10600 | 92 | 1 | (-) | >100 |
| | | A | 12 | 0.5 | 21 | 13 | 222 | 0.2 | 35.0 | 23.6 | 5900 | 72 | 2 | (-) | 100 |
| 9 | 16.0 | B | 21 | 0.7 | 23 | 26 | 142 | 0.4 | 46.0 | 26.8 | 20800 | 91 | 0 | | |
| | | A | 25 | 0.7 | 24 | 24 | 111 | 0.2 | 44.0 | 24.1 | 10000 | 83 | 1 | (-) | 80 |

B : Before therapy A : After therapy

度の peak は静注直後と考えられるが、われわれは30分後から測定しており、腎機能障害の程度にかかわらずいずれも30分後が最も高い値を示し、値そのものも有意差がなかった。腎機能高度障害例(透析導入例)では、4時間後より腎機能軽度、中等度障害例に比して血中濃度が高値を示し、その後の低下は極めて緩徐で、血中濃度半減期も著しく延長した。24時間までの尿中回収率(HPLC)はCer 83.8 ml/min の症例で65.2%、42.6 ml/min の症例で67.1%と差がなかったが、Cer 26.8 ml/min の症例で30.0%と、腎機能低下が高度になるにしたがって尿中への排泄量が減少する傾向がみられた。

以上のことは、腎機能低下に伴い本剤は腎から排泄が障害され、血中に長時間滞留することを示しており、臨床使用の際に使用量、使用間隔の考慮が必要となる。腎機能がほとんど廃絶された透析患者においては1.0gあるいは0.5gを24時間毎に使用することにより、本剤の適応となる菌種による感染症には充分対応できると考えられる。今後さらに、本剤の血中濃度推移が血液透析によりどの程度影響されるか検討を要すると思われる。

呼吸器感染症9例に使用した結果は全例有効であり、100%の有効率であった。本剤が呼吸器感染症の主たる

起因菌である *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* に対して優れた抗菌力を示すこと、喀痰中移行も cephem 剤としては比較的良好なことから妥当な結果といえよう。しかし症例4のごとく、臨床的に有効であっても *B. catarrhalis* から *S. pneumoniae* に菌交代をみためのもあり、臨床分離株の MIC、喀痰中への薬剤移行の面から絶対的とはいえない点、留意を要すると思われる。

副作用は臨床的には特にみられず、検査成績上、好酸球増多、プロトロンビン活性度の低下をそれぞれ1例で認めたがいずれも軽度なものであり、新薬シンポジウムの報告³⁾と併せ安全性の高い薬剤といえる。

文 献

- 1) 五島達智子, 永山在明: 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) 斉藤 篤: 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
- 3) 馬場駿吉: 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

CLINICAL STUDY ON THR-221(CEFODIZIME)

NOBUKI AOKI, SHIGERU MIYAZAKI, OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and YASUKO YUASA
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital, Niigata

NOBUTO WAKABAYASHI, SEIICHI HAYASHI, ISAO NITTA and CHIZUKO HONMA
Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital, Niigata

KYOKO WATANABE
Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital, Niigata

We studied a new antibiotic, THR-221, in our clinic, and obtained the following results.

1. Clinical pharmacological studies of THR-221 were conducted in 6 patients with renal dysfunction. The drug was injected intravenously at a dose of 1.0 g and its concentrations in serum and urine were determined. In all patients the serum concentration reached a peak of 88.5~134 $\mu\text{g/ml}$ (HPLC) 30 min after administration. In the patients with severely impaired renal function, serum concentration decreased more slowly than in the patients with moderately impaired renal function, and the high serum levels were maintained over a long period. The half-life in serum of the patients with slightly or moderately impaired renal function was slightly prolonged, and in the two uremic patients without hemodialysis it was remarkably prolonged to 16.7 and 23.6 h. In the patients with slightly or moderately impaired renal function, the urinary recovery rates were 30.0~67.1% within the first 24 h.

2. THR-221 was used to treat 9 patients with respiratory tract infection, and its efficacy and safety were studied (from April to September 1986). The patients were 5 males and 4 females aged 38~82years(mean age 70.8 years). THR-221 was given intravenously twice daily at a dose of 0.5 g or 1.0 g. Therapy lasted 6.5~18.5 days and the total dose from 6.5 g~28.0 g. The therapeutic effect was good in all patients. Laboratory tests revealed eosinophilia in one case and a decline in prothrombin activity in another. However, these findings were slight and no severe side-effects caused by the drug were observed.