

呼吸器感染症に対する Cefodizime(THR-221)の臨床的検討

早瀬 満・大谷信夫

金沢医科大学呼吸器内科学教室

新合成 cephem 系抗生物質 Cefodizime(THR-221)を呼吸器感染症 8 例に投与したところ、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例、判定不能 1 例、有効率 62.5%の結果を得た。

やや有効と無効の 2 例は免疫系異常の存在が示唆され、判定不能例は副作用のため中止した。副作用は判定不能例を含め発熱が 2 例にみられ、臨床検査値の異常は尿蛋白の出現 1 例、GPT・BUN の上昇 1 例および WBC・Neutro.・Lymph.・CRP の異常 1 例の計 3 例にみられたが、その程度は軽微で本剤中止で速やかに正常域に復した。

起炎菌を同定し得た 7 例で、そのうち *H. influenzae* 3 例、*S. pneumoniae* 2 例は除菌されたが、*S. pneumoniae* + *H. influenzae* 1 例、*S. pneumoniae* + *H. influenzae* + *B. catarrhalis* 1 例は *S. aureus* に菌交代した。

Cefodizime(THR-221)はセファロsporin骨格の 3 位に thiazolylthiomethyl 基を配したため、生体内で代謝を受けず、比較的長い半減期を有し、一部の第三世代 cephem 系抗生物質にみられる disulfiram 様作用や血液凝固系への影響がみられない物質である。

本剤は広域抗菌スペクトルを有し、*Enterobacteriaceae* のほか、*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* などに強い抗菌力を示し、*in vivo* の感染動物実験では、MIC から期待される以上の治療効果を示す特徴をもつといわれている¹⁾。

今回、私達は本剤を呼吸器感染症症例に投与する機会を得たので、その臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査成績の異常の有無などについて報告する。

I. 対象症例

昭和 61 年 5 月から昭和 62 年 3 月までに当科に入院した呼吸器感染症 8 例(男 5 例、女 3 例)で、年齢は 60 歳から 71 歳に分布し、全例 60 歳以上であった。

臨床診断は肺炎 3 例、肺気腫の急性増悪 2 例、気管支拡張症の二次感染が 1 例で、慢性気管支炎および慢性閉塞性肺疾患の急性増悪が各 1 例、基礎疾患として肺気腫および慢性閉塞性肺疾患が各 2 例、気管支拡張症、慢性気管支炎、気管支喘息および陈旧性肺結核が各 1 例であり、全例とも肺に基礎疾患を有していた。その他として、ステロイド剤の長期服用のため免疫グロブリン低下症が 1 例にみられた(Table 1)。

II. 投与量と投与方法

投与量は 1 例のみ 4 g 分 2 (途中で 2 g 分 2 に変更)で

投与したが、他はすべて 2 g 分 2 で投与し、総投与量は 5 g から 42 g であった。投与法は全例点滴静注を用いた(Table 1)。

III. 効果判定基準

起炎菌が判明している場合はその細菌学的効果と臨床的副作用を加味し、臨床症状(自覚症状:咳、痰の性状および量、呼吸困難、胸痛など、身体所見:体温、ラ音、ガス分析など)および胸部 X 線写真の経過から、2 日以内に軽快した例を著効(Excellent)、1 週間以内に軽快した例を有効(Good)、1 週間以上でも軽快した例をやや有効(Fair)、悪化例を無効(Poor)の四段階に分け総合臨床効果を判定した。

本剤投与の適応のない症例は効果判定から除外した。

IV. 副作用に関する検索

全例本剤の皮内反応は陰性であったが、本剤投与によるアレルギー症状に特に留意したほか、胃腸症状をはじめ全身の症状の変化をみた。また、本剤投与前後の臨床検査成績を比較し、本剤の影響の有無を検討した(Table 1, 2)。

検討項目は末梢血の赤血球(RBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、白血球(WBC)とその百分率、特に好酸球(Eos.)、血小板数(Plat.)、プロトロンビン時間(PT)、肝機能として GOT、GPT、LDH、AI-P、 γ -GTP、LAP、Total bilirubin(TB)を、腎機能としては BUN、Creatinin(Cr)、蛋白尿、Na、K、Cl をみた。RBC、Hb、Ht、WBC とその百分率、Plat. は Hemalog-10(テクニコン)で、GOT、GPT、LDH、AI-P、 γ -GTP、TB、LAP、BUN、Cr、Na、K、Cl は Smac(テクニコン)

で測定した。

V. 結 果

1. 臨床的効果 (Table 1)

呼吸器感染症 8 例に本剤を投与し、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例、判定不能 1 例で、有効以上をまとめた有効率は 62.5% であった。

無効 1 例は慢性閉塞性肺疾患のうちびまん性汎細気管支炎が疑われた症例で、糖尿病を基礎にもち、本剤より ABPC に変更し小康状態を得た例で、基礎に免疫不全の要因があることが示唆される例であった。やや有効の 1 例は COPD で、長期の Steroid 剤服用のため免疫グロブリン低下を招来した例であり、本例も免疫不全があるものと判断した。判定不能例は副作用のため投与 3 日目に中止を余儀なくされた例で、細菌学的効果で除菌されている点から効果が期待された例であったが、本剤による発熱が示唆され、中止せざるを得なかった例であった。

2. 細菌学的効果 (Table 1)

投与 8 例のうち起炎菌を同定し得たのは 7 例で、そのうち *H. influenzae* 3 例、*S. pneumoniae* 2 例は除菌されたが、*S. pneumoniae* + *H. influenzae* 1 例、*S. pneumoniae* + *H. influenzae* + *B. catarrhalis* 1 例は *S. aureus* に菌交代した。

3. 副作用

皮内反応陽性例はなかった。しかし、本剤によると思われる発熱が 2 例にみられ、特に、気管支喘息を基礎にもった症例 No. 5 は本剤投与を継続し得なかった。ただ、2 例とも本剤中止で速やかに解熱し、重篤化することはなかった。その他特に臨床的副作用はみられなかった。

4. 臨床検査値の異常

Table 2 に投与前後の臨床検査値を示した。投与後異常を示した例は蛋白尿の出現 1 例、GPT・BUN の異常 1 例、WBC・好中球・リンパ球・CRP 異常 1 例の計 3 例にみられた。しかし、その異常の程度は軽微で処置を必要とせず、殆どの例が 5 日から 2 週間迄に正常域に復した。

VI. 考 案

THR-221 は広域抗菌スペクトルを有し、副作用が従来のいわゆる第三世代 cephem 剤より少ないといわれている¹⁾。本剤を 8 例の呼吸器感染症に投与した結果、その有効率は 62.5% であった。この成績は新薬シンボジウム²⁾の成績³⁾ 79.9% を下回る成績であったが、やや有効以下 3 例のうち 2 例に、免疫系の異常が存在したことが大きく関与していたものと思われる。

また細菌学的効果で、*Streptococcus pneumoniae* から *Staphylococcus aureus* に菌交代した例が 2 例あったことは、他の第三世代 cephem 系抗生剤と同様に、*Staphylococcus aureus* に対し抗菌活性が低い点が反映されたものであろう。ただ、呼吸器感染症の起炎菌として重要な位置にある *Haemophilus influenzae* が⁴⁾ 全例で除菌された点は、本剤の有用性を論じる上で長所となり得ると思われる。

我々の成績で副作用や臨床検査値の異常が比較的多くみられた点は、ニューキノロン系抗生剤で併用薬剤が問題になっている⁵⁾と同様に、併用薬剤との関係についても今後とも慎重に検討する必要があると考えている。

Table 1 Clinical results of THR-221 treatment

Case No.	Age Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Daily dose (g) Duration (days)	Causative organism	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects
1	60 F	Bronchiectasis secondary infection	Bronchiectasis	1×2 7	<i>H. influenzae</i>	Good	Eradicated	-
2	71 M	Pulmonary emphysema acute exacerbation	Pulmonary emphysema	1×2 12	Unknown	Good	Unknown	-
3	71 M	Pulmonary emphysema acute exacerbation	Pulmonary emphysema	1×2 11	<i>S. pneumoniae</i>	Good	Eradicated	-
4	64 F	Chronic bronchitis acute exacerbation	Chronic bronchitis	1×2 12.5	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Good	Replaced (<i>S. aureus</i>)	Fever
5	64 M	Pneumonia	Bronchial asthma	1×2 2.5	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>B. catarrhalis</i>	Unknown	Replaced (<i>S. aureus</i>)	Fever
6	64 M	Bronchopneumonia	COPD DM	1×2 3	<i>H. influenzae</i>	Poor	Eradicated	-
7	68 M	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis	2×2 1×2 8.5 4	<i>H. influenzae</i>	Good	Eradicated	-
8	63 F	COPD acute exacerbation	COPD Hypo-Ig	1×2 5.5	<i>S. pneumoniae</i>	Fair	Eradicated	-

Table 2-1 Laboratory findings before and after administration of THR-221

Case No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	Platelets (10 ⁴ /mm ³)	PT (sec)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	LDH (IU/L)	Al-P (IU/L)
1	B	419	15.2	38.7	5010	2.4	25.0	11.8	14	20	162	<u>125</u>
	A	434	15.1	41.3	3740	3.1	12.5	12.1	22	29	165	96
2	B	472	15.0	45.8	<u>13010</u>	3.9	21.0	10.7	18	18	158	104
	A	447	13.8	42.0	<u>8750</u>	2.8	32.6	12.1	29	<u>62</u>	170	86
3	B	418	12.8	39.4	7110	1.9	19.7	12.0	19	20	154	<u>118</u>
	A	455	13.5	42.1	4260	2.6	18.2	12.1	19	13	159	99
4	B	384	12.3	36.5	6920	3.0	18.3	12.9	26	28	204	<u>142</u>
	A	373	11.4	<u>34.9</u>	4080	3.9	12.9	12.6	<u>49</u>	<u>47</u>	200	<u>154</u>
5	B	506	14.7	45.7	<u>11810</u>	0.7	26.2	11.8	13	16	<u>237</u>	<u>124</u>
	A	502	14.5	45.0	<u>25080</u>	1.4	19.5		10	14	<u>220</u>	103
6	B	478	15.5	45.2	9600	0.4	31.3	11.7	27	31	<u>252</u>	85
	A	423	13.4	39.5	<u>8770</u>	3.0	52.6		<u>58</u>	<u>77</u>	204	73
7	B	371	10.8	34.4	<u>9530</u>	2.8	35.9	11.8	26	<u>81</u>	189	<u>189</u>
	A	<u>336</u>	<u>10.1</u>	<u>30.6</u>	6050	5.2	53.5		<u>59</u>	<u>108</u>	179	95
8	B	445	13.9	43.0	<u>9910</u>	0.5	15.2		16	16	201	74
	A	378	12.4	36.7	3670	3.0	23.5		13	7	160	70

B : Before treatment A : After treatment _____ : Abnormal value

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

Case No.		γ -GTP (IU/L)	LAP (mU/ml)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Urine protein	Remarks
1	B	56	28	0.7	13	0.8	142	3.8	109	-	11 days after
	A	36	33	0.9	15	0.8	143	4.4	108	\pm	Urine protein (-)
2	B	15	22	0.9	11	1.0	139	3.9	101	-	10 days after
	A	20	21	0.4	<u>31</u>	1.0	143	4.2	104	-	GPT : 22 BUN : 22
3	B	16		0.7	14	1.2	141	3.8	105	-	
	A	10		0.5	14	1.1	141	4.1	107	-	
4	B	19		0.5	14	0.7	140	4.1	106	-	2 weeks after
	A	25		0.3	23	0.7	142	3.9	110	-	GOT : 29 Al-P : 143 GPT : 26
5	B	12		0.8	18	1.2	142	4.3	104	\pm	2 weeks after
	A	13		1.1	20	<u>1.4</u>	139	4.3	100	-	WBC : 8660
6	B	58		1.1	21	1.2	136	3.6	101	\pm	5 days after
	A	55		0.4	11	0.4	139	3.9	97	\pm	GOT : 18 GPT : 34
7	B	73		0.5	9	1.0	137	4.0	98	\pm	
	A	43		0.2	15	0.9	139	4.2	105	-	
8	B	24		0.5	11	0.8	146	4.1	101	\pm	
	A	24		0.3	14	0.7	146	3.9	105	-	

B : Before treatment A : After treatment _____ : Abnormal value

文 献

- 1) THR-221概要。大鵬薬品工業株式会社，ヘキスト
ジャパン社編
- 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，盛岡，1987
- 3) 中村 明：菌側因子をめぐる最近の動向—*Haemophilus influenzae*—。臨床と細菌11(4)：23~27，
1984
- 4) 嶋田甚五郎：今後の新キノロン剤の方向。化学療法
の領域3(4)：52~58，1987

CEFODIZIME(THR-221) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MITSURU HAYASE and NOBUO OHYA

Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University, Kanazawa

Cefodizime(THR-221), a newly developed cephem antibiotic, was administered to 8 patients with respiratory tract infection and the results were: good in 5 cases, fair in 1, poor in 1 and unevaluated in 1. The efficacy rate was 62.5%.

Immunological abnormalities were suspected in two cases where the efficacy was fair and poor. In the unevaluated case, drug administration was discontinued due to side-effects.

Two cases manifested fever as a side-effect. Abnormalities in laboratory findings occurred in 3 cases (slight elevation of urine protein in 1 case, of GPT, BUN in 1 and of WBC, Neutros, Lymphos and CRP in 1), but these rapidly returned to normal after discontinuation of the drug.

The causative organisms were revealed in 7 cases: 3 of *H. influenzae* and 2 of *S. pneumoniae* were eradicated, but 2 of mixed organisms were replaced by *S. aureus* (*S. pneumoniae* plus *H. influenzae* in 1 case, and *S. pneumoniae* plus *H. influenzae* plus *B. catarrhalis* in 1).