

Cefodizime(THR-221)の高齢者における臨床的検討

鈴木幹三・足立 暁・山本和英・山本俊幸
名古屋市厚生院内科

新しいセフェム系抗生物質 Cefodizime(THR-221)を内科領域の高齢者感染症15例に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。

疾患の内訳は肺炎5例、肺化膿症1例、気道感染症4例、尿路感染症5例であった。その結果、有効11例、やや有効3例、無効1例で、有効率73.3%であった。細菌学的効果では、*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* に有効であった。副作用は認めず、臨床検査値の異常は白血球減少1例、好酸球増加とGOT上昇1例、GOT, GOTとGPT上昇各1例がみられたが、いずれも本剤投与終了後無処置で軽快した。

以上、THR-221は高齢者の感染症に対し有用な抗生物質と考えられた。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社とルセル社で合成、開発された新しい注射用セフェム系抗生物質であり、広域抗菌スペクトルを有し、第三世代系抗生物質の抗菌力が認められている¹⁾。

今回、このTHR-221を高齢者の感染症に使用し、その臨床効果および副作用を検討した。

I、対象患者

対象患者は、昭和61年5月から6月までに当科に入院した71歳から92歳まで(平均83.8歳)の高齢者15例、男性6例、女性9例である(Table 1)。体重は24.5 kgから55 kgまで、平均35.2 kgであった。

疾患の内訳は肺炎5例、肺化膿症1例、気道感染症4例、尿路感染症5例である。重症度は軽症2例、中等症12例、重症1例であった。

基礎疾患または合併症は全例に認められ、脳血管障害後遺症が最も多くみられた。

II、研究方法

THR-221の投与は皮内反応陰性を確認したうえに、0.5~1 gを1日2回、生理食塩水100 mlまたはソリタT₃液200 mlに溶解し、30~60分で点滴静注した。投与日数は6~13日(平均8.1日)、投与総量は5~24 g(平均11.3 g)であった。本剤投与中は他の抗生物質の併用はしなかった。

治療効果の判定は下記の判定基準に従った。

著 効: 薬剤投与3日以内に明らかに解熱し、1週間以内にCRPを含めた炎症所見が消失したものの。

有 効: 1週間以内に解熱し、CRPを含めた炎症所見が改善したものの。

やや有効: 解熱傾向は認められるが1週間後も完全に37℃以下にならず、CRPを含めた炎症所見の改善が少ないものの。

無 効: 解熱傾向はなく、薬剤投与を継続しても発熱その他の所見に何ら改善が得られなかったものの。

副作用に関しては、発熱、発疹、消化器症状などの臨床症状、末梢血液所見、肝・腎機能などをTHR-221投与の前後で観察した。

III、臨床成績

1. 呼吸器感染症

肺炎5例中有効3例、やや有効2例、肺化膿症1例は有効、気道感染症4例中有効2例、やや有効、無効各1例で、有効率60%であった(Table 1)。

細菌学的効果では、*Streptococcus pneumoniae*(*S. pneumoniae*)、*Klebsiella pneumoniae*(*K. pneumoniae*)、*S. pneumoniae* + *Staphylococcus aureus*(*S. aureus*)、*S. aureus* + *Haemophilus influenzae*(*H. influenzae*)の各1例は菌消失、*S. aureus*の1例は*Proteus mirabilis*(*P. mirabilis*) + *Pseudomonas aeruginosa*(*P. aeruginosa*)に、*H. influenzae*の1例は*Serratia marcescens*(*S. marcescens*) + *P. aeruginosa*に菌交代した。全体として起炎菌が確認された6例中、菌消失4例、菌交代2例であった。

以下に有効であった1症例を呈示する。

症例5: 90歳、女、肺炎(Fig. 1)

脳血管障害後遺症のため寝たきりであったところ、昭和61年6月1日に39.5℃の発熱、咳嗽、喀痰が出現し、翌日胸部X線で右中下野に陰影を認め肺炎と診断、経皮的気管内吸引法(TTA)より*H. influenzae*が検出され、同日よりTHR-221 1g 1日2回点滴静注を開始したと

Table 1 Clinical effect of THR-221 treatment

| Case No. | Age | Sex | BW (kg) | Diagnosis | Underlying disease | Causative organism | Daily dose (g×times) | Route | Duration (days) | Clinical effect | Side-effects |
|----------|-----|-----|---------|-----------------------|---|--|----------------------|-------|-----------------|-----------------|--------------|
| 1 | 89 | M | 35 | Pneumonia | Bronchial asthma Arteriosclerosis | <i>S. aureus</i> (+) <i>S. pneumoniae</i> (+) Normal flora | 1×2 | d.i. | 11 | Good | (-) |
| 2 | 79 | M | 26 | Pneumonia | CVD Liver function abnormality | Normal flora Normal flora | 1×2 | d.i. | 13 | Fair | (-) |
| 3 | 82 | M | 35.5 | Pneumonia | CVD Diabetes mellitus | <i>S. aureus</i> (##) <i>H. influenzae</i> (a few) Normal flora | 1×2 | d.i. | 7 | Fair | (-) |
| 4 | 90 | M | 55 | Pneumonia | CVD Aplastic anemia | <i>S. pneumoniae</i> (##) Normal flora | 1×2 | d.i. | 8 | Good | (-) |
| 5 | 90 | F | 26.5 | Pneumonia | CVD | <i>H. influenzae</i> (##) <i>S. marcescens</i> (+) <i>P. aeruginosa</i> (##) | 1×2 | d.i. | 7 | Good | (-) |
| 6 | 85 | M | 44.5 | Pulmonary suppuration | CVD | (-) Not examined | 0.5×2 | d.i. | 12 | Good | (-) |
| 7 | 78 | F | 38.5 | RTI | Bronchiectasis | (-) Normal flora | 0.5×2 | d.i. | 7 | Fair | (-) |
| 8 | 89 | F | 31 | RTI | Heart failure Anemia Renal function abnormality | Not examined | 1×2 | d.i. | 8 | Poor | (-) |
| 9 | 90 | M | 38 | RTI | CVD | <i>S. aureus</i> (+) <i>P. mirabilis</i> (##) <i>P. aeruginosa</i> (##) | 0.5×2 | d.i. | 7 | Good | (-) |
| 10 | 73 | F | 46 | RTI | CVD | <i>K. pneumoniae</i> (##) | 1×2 | d.i. | 8 | Good | (-) |
| 11 | 92 | F | 29 | UTI | Arteriosclerosis | <i>E. coli</i> (##) (-) | 0.5×2 | d.i. | 6 | Good | (-) |
| 12 | 77 | F | 24.5 | UTI | CVD Anemia RTI | <i>E. agglomerans</i> (##) <i>S. liquefaciens</i> (##) | 0.5×2 | d.i. | 7 | Good | (-) |
| 13 | 89 | F | 31 | UTI | Heart failure Anemia | <i>S. liquefaciens</i> (##) Not examined | 0.5×2 | d.i. | 8 | Good | (-) |
| 14 | 71 | F | 28.5 | UTI | Parkinsonism | <i>Enterococcus</i> sp. (+) <i>E. agglomerans</i> (+) | 0.5×2 | d.i. | 6 | Good | (-) |
| 15 | 83 | F | 39 | UTI | CVD | <i>E. coli</i> (##) (-) | 0.5×2 | d.i. | 7 | Good | (-) |

CVD : Cerebral vascular disease
 RTI : Respiratory tract infection
 UTI : Urinary tract infection
 Causative organism : Before treatment
 After treatment

ころ、翌日には解熱、本剤の7日間の使用により臨床症状と胸部X線所見は軽快し、有効と判定した。なお、本剤投与後の喀痰からは *S. marcescens* と *P. aeruginosa* が検出された。

2. 尿路感染症

尿路感染症5例は全例有効で、有効率100%であった (Table 1)。

細菌学的効果では、*Escherichia coli* (*E. coli*) の2例は菌消失、*Enterococcus* の1例は *Enterobacter agglomerans* (*E. agglomerans*) に、*E. agglomerans* の1例は *Serratia liquefaciens* (*S. liquefaciens*) に菌交代し、*S. liquefaciens* の1例は投与後の検査が行われず不明であった。

以上、高齢者における呼吸器および尿路感染症15例に対する THR-221 の治療成績は、有効11例、やや有効3例、無効1例で、有効率は73.3%であった。

3. 副作用

臨床的に副作用は認めなかった。臨床検査値異常として、末梢血液検査および血液生化学では、本剤投与後に白血球減少1例(症例4)、好酸球増加と GOT 上昇1例(症例1)、GOT 上昇1例(症例12)、GOT と GPT の上昇1例(症例14)がみられたが、いずれも本剤投与終了後無処置で軽快した (Table 2)。

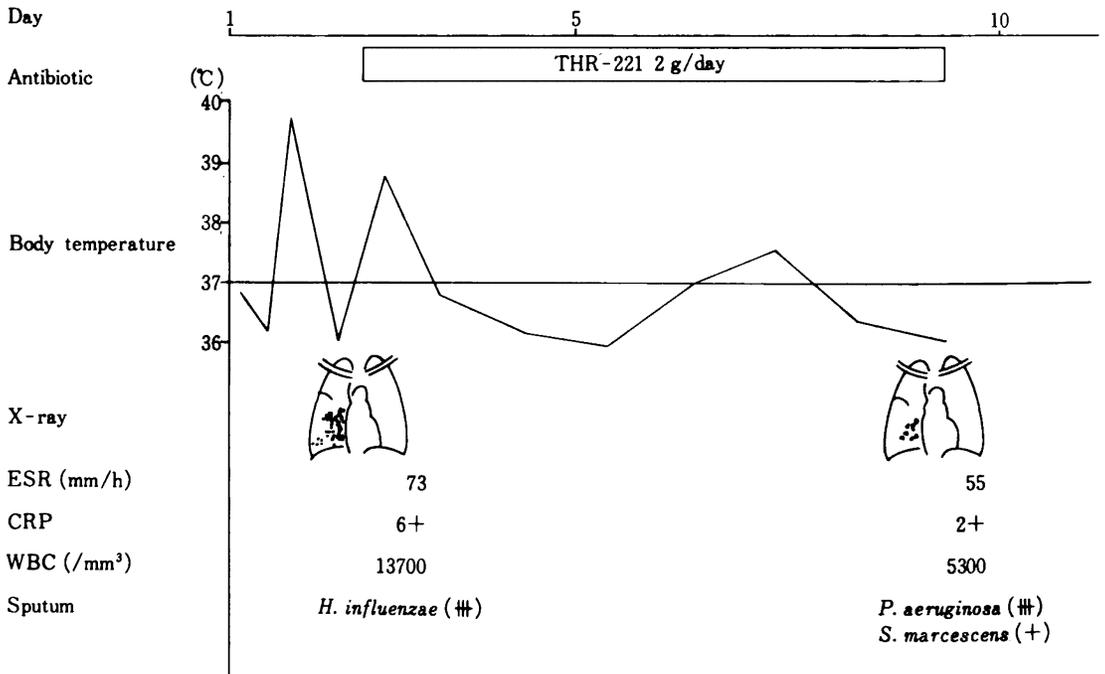
IV. 考 察

注射用セフェム系抗生物質である THR-221 はセファロスポリン骨格の7位に CTX と同様の *syn*-methoxy-imino-amino-thiazolyl 基を有し、その優れた特性を保持している。同時に3位に mercapto-thiazolyl 基を配したため、代謝を受けず長い半減期を有し、一部の第三世代系抗生物質にみられる disulfiram 様作用、血液凝固系への影響がみられない物質である。

細菌学的検討結果から、THR-221 は広域抗菌スペクトルを有し、*Enterobacteriaceae* のほか *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*)、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) に対して強い抗菌力を示し、第三世代系抗生物質の抗菌力が認められた¹⁾。

肺炎の起炎菌は、今日においても肺炎球菌が最も頻度が高い²⁾。当院における高齢者肺炎患者の TTA からは、肺炎球菌、肺炎桿菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌の順で検出され³⁾、また院内感染末期肺炎においては、肺炎桿菌、緑膿菌、大腸菌などが重要と考えられる⁴⁾。一方、下気道感染症においては、インフルエンザ菌、セラチア、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、緑膿菌の順であった⁵⁾。以上、高齢者における呼吸器感染症の起炎菌⁶⁾を考慮すると THR-221 は緑膿菌を除外すれば、優れた抗菌力を発揮す

Fig. 1 Case 5, 90 y.o. F, Pneumonia



るものと推察される。また、本剤は尿中排泄率が高く、高い尿中濃度が得られることから、尿路感染症にも有用と思われる。

今回、私どもが対象とした高齢者15例は、全例が脳血管障害後遺症をはじめ種々の基礎疾患を有し、ほとんどが寝たきりの状態であり、compromised hostと考えられる。重症度は中等症が大部分を占めたが、この様な背景において、全体で有効率73.3%の成績が得られ、本剤のグラム陽性球菌ならびにグラム陰性桿菌に対する強力な抗菌力を反映したものと考えられる。

細菌学的効果からみても、グラム陽性球菌である *S. pneumoniae*, *S. aureus*, グラム陰性桿菌である *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* には優れた除菌率を示し、臨床効果と一致した成績が得られた。本剤投与後に出現

した交代菌としては、*E. agglomerans*, *S. liquefaciens*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* などがみられ、これらには本剤の抗菌力がやや不十分と考えられた。

臨床的な副作用はみられなかったが、本剤投与によると思われる臨検値異常、すなわち白血球減少、GOT、GPT 上昇などが4例に出現した点は若干の問題である。検査値異常がやや多く出現した理由として、投与量の問題があげられる。平均体重が35.2 kgであったことを考慮すれば、1日1~2 g はやや多かったと推定される。

以上、臨床的有效率73.3%の成績が得られ、副作用は認めず、若干の検査値異常は出現したが、重篤なもののみみられなかったことより、本剤は臨床的有用性の高い抗生物質であると結論される。

Table 2 Laboratory findings before and after THR-221 therapy

| Case No. | | RBC ($\times 10^4$) | Hb (g/dl) | WBC (/mm ³) | Eosino (%) | Plts. ($\times 10^4$) | GOT (I.U.) | GPT (I.U.) | Al-P (K.A.) | BUN (mg/dl) | Creat. (mg/dl) |
|----------|---|--------------------------|--------------|----------------------------|---------------|----------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|-------------------|
| 1 | B | 438 | 13.1 | 8500 | 1 | 14.6 | 26 | 9 | 9.1 | 34.8 | 1.5 |
| | A | 433 | 12.8 | 3600 | 10 | 19.0 | 49 | 17 | 8.3 | 17.0 | 1.0 |
| 2 | B | 357 | 10.1 | 9800 | 3 | 48.8 | 43 | 79 | 10.2 | 13.6 | 0.7 |
| | A | 370 | 10.3 | 7800 | 1 | 44.1 | 37 | 78 | 10.5 | 12.7 | 0.7 |
| 3 | B | 372 | 11.4 | 6500 | 2 | 35.1 | 18 | 10 | 4.1 | 13.5 | 0.9 |
| | A | 343 | 10.1 | 5700 | 0 | 35.5 | 20 | 10 | 4.5 | 11.0 | 0.8 |
| 4 | B | 315 | 10.1 | 5600 | 0 | 6.0 | 21 | 11 | 4.1 | 26.2 | 1.1 |
| | A | 315 | 10.2 | 3200 | 0 | 9.9 | 16 | 12 | 4.3 | 23.0 | 1.1 |
| 5 | B | 418 | 11.7 | 6800 | 4 | 36.7 | 17 | 8 | 6.2 | 6.6 | 0.8 |
| | A | 372 | 10.6 | 5300 | 0 | 40.3 | 35 | 16 | 5.5 | 9.1 | 0.8 |
| 6 | B | 427 | 11.6 | 4600 | 6 | 40.9 | 25 | 15 | 5.1 | 12.0 | 1.2 |
| | A | 385 | 10.6 | 11400 | 0 | 31.6 | 30 | 16 | 5.9 | 12.7 | 1.1 |
| 7 | B | 462 | 12.7 | 8900 | 14 | 23.0 | 17 | 10 | 10.3 | 22.8 | 1.1 |
| | A | 434 | 12.0 | 7700 | 8 | 28.0 | 18 | 14 | 9.9 | 21.5 | 0.5 |
| 8 | B | 317 | 9.8 | 5200 | 0 | 17.1 | 30 | 6 | 5.7 | 37.5 | 1.9 |
| | A | 297 | 9.1 | 4100 | 5 | 19.5 | 37 | 8 | 5.8 | 37.9 | 1.5 |
| 9 | B | 336 | 9.6 | 6100 | 1 | 24.3 | 46 | 24 | 10.1 | 10.6 | 1.1 |
| | A | 360 | 10.5 | 7200 | 4 | 22.0 | 18 | 7 | 10.9 | 19.5 | 0.9 |
| 10 | B | 464 | 13.4 | 21200 | 1 | 31.7 | 17 | 10 | 5.7 | 20.2 | 0.7 |
| | A | 464 | 13.7 | 12800 | 0 | 30.0 | 20 | 13 | 6.1 | 13.3 | 0.6 |
| 11 | B | | | | | | | | | | |
| | A | 346 | 10.4 | 4800 | 3 | 24.8 | 19 | 8 | 7.5 | 19.0 | 0.9 |
| 12 | B | 294 | 7.7 | 9200 | 1 | 56.3 | 27 | 8 | 4.8 | 4.6 | 0.7 |
| | A | 262 | 7.0 | 8400 | 0 | 47.3 | 44 | 16 | 6.0 | 8.3 | 0.6 |
| 13 | B | 272 | 8.4 | 5700 | 1 | 18.5 | 30 | 6 | 5.6 | 37.9 | 1.5 |
| | A | 269 | 8.4 | 5600 | 0 | 17.9 | 37 | 8 | 5.8 | 35.7 | 1.5 |
| 14 | B | 333 | 10.3 | 10100 | 1 | 20.4 | 19 | 22 | 9.5 | 18.5 | 1.0 |
| | A | 384 | 12.0 | 4300 | 3 | 27.7 | 42 | 41 | 8.5 | 11.6 | 0.9 |
| 15 | B | 427 | 12.0 | 11300 | 0 | 24.2 | 23 | 13 | 6.0 | 30.8 | 1.2 |
| | A | 439 | 12.7 | 5100 | 1 | 32.9 | 20 | 10 | 5.9 | 26.9 | 1.2 |

B : Before treatment A : After treatment

文 献

- 1) 大鵬薬品工業・ヘキストジャパン株式会社: THR-221概要。1985
- 2) 谷本普一, 薬名林直彦, 鈴木幹三, 中田紘一郎, 岡野 弘: 肺炎。内科 47: 191, 1981
- 3) 山本和英, 足立 暁, 鈴木幹三, 山本俊幸, 有我憲仁, 立松千博: 高齢者の呼吸器感染症における経気管吸引法(TTA)による細菌学的検討。感染症誌60(増刊号): 75, 1986
- 4) 鈴木幹三, 岸本明比古, 山本俊幸, 他: 剖検肺より分離された細菌叢と末期の肺炎に関する研究。日胸疾会誌 22: 570, 1984
- 5) 山本俊幸, 鈴木幹三: 高齢者の呼吸器感染症。カレントセラピー 4: 181, 1986

CEFODIZIME(THR-221) IN ELDERLY PATIENTS WITH INFECTIONS

KANZO SUZUKI, SATORU ADACHI, KAZUHIDE YAMAMOTO and TOSHIYUKI YAMAMOTO
Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital, Nagoya

Cefodizime(THR-221), a new cephem antibiotic, was evaluated for its clinical and adverse effects in 15 elderly patients with various infections: pneumonia 5, pulmonary suppuration 1, respiratory tract infection 4 and urinary tract infection 5.

Clinical efficacy was good in 11 patients, fair in 3 and poor in 1, the overall rate being 73.3%.

Bacteriological response was observed in *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* and *E. coli*. No adverse reactions occurred. The laboratory findings revealed leukopenia in 1 case, increased GOT in 1 case, eosinophilia with increased GOT in 1 case and increased GOT and GPT in another. Each episode improved, however, without any particular treatment after administration of THR-221.

In conclusion, we believe THR-221 to be a useful antibiotic for elderly patients with infectious diseases.