

Cefodizime(THR-221)の臨床的検討

二木芳人・田坂佳千・中島正光・築山邦規・梅木茂宣
日野二郎・渡辺正俊・矢木 晋・川根博司・副島林造
川崎医科大学呼吸器内科学教室

新しい注射用セフェム剤 Cefodizime(THR-221)につき細菌学的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1. *S. aureus* に対する本剤の MIC のピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、CMX, CTX, CZX に劣るものであった。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* のグラム陰性桿菌でも、本剤は CMX, CTX, CZX にやや劣る抗菌活性を示した。*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani* では CMX, CTX, CZX と同様の優れた MIC を示した。*P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *A. calcoaceticus* についてはほとんどが本剤に耐性を示した。

2. 呼吸器感染症14例(肺炎11例, 肺気腫 2例, 慢性気管支炎 1例)に本剤 1回1~2g, 1日2回点滴で3~15日間使用した結果, 臨床効果は著効 1, 有効 7, 無効 3, 判定不能 3 で有効率は 72.7% であった。

3. 副作用は 2例に薬熱, 1例に発疹と下痢を認め、いずれもそのために薬剤の投与を中止した。臨床検査成績では GOT, GPT の上昇, 好酸球増多を各 1例に認めたが、いずれも軽度、一過性であった。

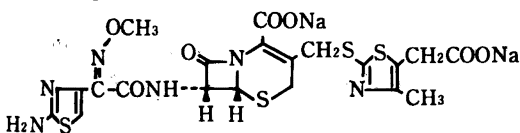
Cefodizime(THR-221)はヘキスト社, ルセル社で共同開発された新しい注射用セフェム系抗生物質であり、Fig. 1 に示す化学構造を有する。

本剤はグラム陽性、陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有し、各種細菌の産生する β -ラクタマーゼにも高い安定性を示すとされている¹⁻³⁾。また、本剤前処理の細菌あるいは食細胞においては、食菌、殺菌作用が増強されるとの報告もあり^{1,4)}、この生体防御との協力作用は動物感染治療実験などでの優れた治療効果^{1,3)} の一つの要因と考えられている。

さらに、本剤は点滴もしくは静注投与で用量依存性に高い血中濃度が得られ、臓器移行性も良好とされている。

今回、われわれはこの THR-221 につき各種臨床分離株に対する MIC を測定し、Cefotaxime(CTX), Cefmenoxime(CMX), Ceftizoxime(CZX) のそれと比較検討した。また、呼吸器感染症例 14例を対象に本剤を使用し、臨床効果ならびに安全性についての検討を行い若干の成績を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



I. 実験方法

1. 抗菌力

標準菌株 *S. aureus* 209P JC-1, TERAJIMA 株, *E. coli* NIHJ JC-2株, *K. pneumoniae* ATCC 27736株および臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* 各50株, *P. vulgaris* 17株, *M. morgani* 8株, *P. aeruginosa* 49株, *P. cepacia* 28株, *A. calcoaceticus* 40株を対象とし THR-221 の MIC を日本化学療法学会標準法に従って測定した。同時に CTX, CMX, CZX の MIC を測定し比較検討した。

2. 臨床的検討

対象は1986年1月から1987年2月までに当川崎医科大学附属病院呼吸器内科に入院した呼吸器感染症14例で、疾患の内訳は肺炎11例, 肺気腫の二次感染増悪例 2例, 慢性気管支炎 1例で、性別は男性11名, 女性3名, 年齢分布は33歳から85歳, 平均67.5歳である。

これらの症例に対し THR-221 を 1回1~2g, 1日2回の点滴投与で3~15日間使用して臨床効果を評価した。効果判定は咳嗽, 喀痰, 胸部ラ音などの臨床症状, 胸部X線所見, 白血球数, 赤沈値, CRP 値の正常化ないしは改善の程度ならびに起炎菌の消失の有無により著効, 有効, やや有効, 無効の4段階とした。

さらに本剤投与中の副作用の有無, 投与前後での臨床検査成績についても検討した。

II. 成 績

1. 抗菌力

THR-221の *S. aureus* 209P JC-1株, TERAJIMA 株, *E. coli* NIHJ JC-2株, *K. pneumoniae* ATCC 27736株に対するMIC値は各々3.13, 3.13, 0.1, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床分離の各種菌株に対するTHR-221および比較薬のMIC分布はTable 1に示した。

S. aureus 50株に対する本剤のMICのピークは6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、他剤に2段階程度劣る成績であった。

E. coli, *K. pneumoniae* 各50株では、本剤のMICのピークは0.1 $\mu\text{g/ml}$ と優れた成績であったが、やはり他剤に1段階程度劣っていた。

S. marcescens 50株では、THR-221のMICは0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ に広い分布を示し、CMX, CTX, CZXには5~6段階劣る成績であった。

P. mirabilis では、本剤のMICは0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下にピークを示し、他剤と同様優れた抗菌活性を認めた。

P. vulgaris, *M. morgani* についても本剤のMICは良好で、他剤とほぼ同等であった。

P. aeruginosa, *P. cepacia*, *A. calcoaceticus* のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌については、いずれの薬剤も高いMICを示し、本剤のMICのピークは各々>200, 25, 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床的検討

Table 2に本剤使用症例の年齢、性、診断名、基礎疾患・合併症、分離菌、本剤の投与量・投与期間および臨床効果、副作用の有無を示した。

肺炎の11例(胸膜肺炎1例を含む)は6例が悪性疾患を、また3例が慢性呼吸器疾患や糖尿病などの何らかの基礎疾患・合併症を有するものであった。

症例1, 2は基礎疾患・合併症のない高齢者および若年者の肺炎例であるが、いずれもTHR-221 1回1g1日2回点滴で、7~15日の使用で臨床症状、胸部X線、検査成績の速やかな改善が得られ、有効ならびに著効と判定された。

症例3~8は悪性腫瘍に併発した肺炎の6例であるが、症例7は本剤使用3日目に寒熱を疑わせる39℃台の再発熱のため、また症例8は基礎疾患の増悪から全身状態の低下が著明となり、適応外症例と考えられたため、各々3日間(症例8は4日間)で投薬を中止し、効果判定からは除外した。その他の4例では、症例5の *S. pneumoniae* による肺炎では1日2g, 11日間の投与で症状、陰影の明らかな改善が得られ有効であった。しかし他の3例は同じく1日2g6~10日間の投与でも十分な効果は得られず無効であった。

症例9~11は悪性疾患以外の基礎疾患を有する肺炎で

ある。症例9では、本剤1回1g1日2回の点滴開始3日目より両前腕部に風疹様の皮疹の多発を認め、本剤の副作用と考えられ同日投与を中止したため効果判定からは除外した。なお本例では中止翌日に下痢も認められ、これも本剤の影響と考えられた。各々は中止翌々日には消失をみている。その他の2例については、症例10は1日4g2日間, 1日2g9日間, 症例11では1日2g15日間の投与で有効であった。しかし、症例10では投与9日目から再発熱を来し好酸球増多も伴っていたため寒熱と考え、11日目で本剤投与を中止している。中止4日目には平熱に復した。

症例12~14の慢性閉塞性肺疾患の二次感染増悪例3例は各々 *S. marcescens*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* が起炎菌と考えられたが、いずれも1回1g1日2回のTHR-221投与、10~15日間で自覚症状の改善が得られ、また、起炎菌も全て消失し有効であった。

以上、呼吸器感染症14例に対する全体の有効率は著効1, 有効7, 無効3, 判定不能3の有効率72.7%であり、疾患別の有効率はTable 3に示すごとくである。

また、細菌学的効果はTable 4に示したように、単独菌感染症の7例では100%の除菌率であり、複数菌感染症では2例中1例で除菌が得られている。

副作用は上述のごとく、寒熱を2例に、皮疹および下痢を1例に認め、いずれもそのために本剤の投与を中止した。副作用出現率は21.4%である。臨床検査値異常は症例1で投与後軽度のGOP, GPT上昇を、また寒熱の症例10で好酸球増多を認めたが、いずれも一過性で投与中止後速やかな正常化が確認された。その他の成績はTable 5に示した。

III. 考 察

THR-221の各種臨床分離株に対するMICは、われわれの成績ではCMX, CTX, CZXなど既存の注射用セフェム剤に比しやや劣るものであった。全国集計成績¹⁾でも同様の成績が報告されている。しかし、呼吸器感染症で最も重要と考えられる *S. pneumoniae*, *H. influenzae* については、各々MICのピークは $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ と優れたもので、CMX, CTXなどと同等のようである。さらに本剤は生体内効果に優れ、動物実験成績^{1,3)}では、MIC値から期待されるより高い感染治療効果が各種感染モデルで示されている。この優れた生体内効果は高い血中濃度や良好な組織移行性によるところもあるであろうが、本剤の好中球やマクロファージあるいは補体などの生体防御因子との協力作用に負うところが多いと考えられている^{1,4)}。

近年、immunocompromised host の急増とそれに伴う

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to THR-221 and related antibiotics

Organism	Drug	Number of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$200\leq$	
<i>S. aureus</i>	THR-221	50			1		1	3	8	3	30	3	1				
	CMX		3	1	1	2	1	10	28	3	1						
	CTX				1	2	2	5	27	10	1	1			1		
	CZX				1	1	1	5	26	8	3	1		3		1	
<i>E. coli</i>	THR-221	50	1	13	22	12	1	1									
	CMX		17	21	11	1											
	CTX		20	25	4	1											
	CZX		20	28	1												
<i>K. pneumoniae</i>	THR-221	50		1	31	13	2	1									
	CMX		3	20	14	6	4	1									
	CTX		9	29	8	2	2										
	CZX		42	5	2	1											
<i>S. marcescens</i>	THR-221	50					5	5	6	3	13	8	8	1	1		
	CMX		1	8	10	13	12	5	1								
	CTX		1	7	5	9	10	14	3			1					
	CZX		9	8	13	15	2	1	1		1						
<i>P. mirabilis</i>	THR-221	50	43	3	1	2							1				
	CMX		11	19	14	5							1				
	CTX		48						1			1					
	CZX		48						1						1		
<i>M. morgani</i>	THR-221	8	2	2		1		2			1						
	CMX		5	2			1										
	CTX		7							1							
	CZX		5	2							1						
<i>P. vulgaris</i>	THR-221	17	10	4	2	1											
	CMX		6	10	1												
	CTX		15	1		1											
	CZX		17														
<i>P. aeruginosa</i>	THR-221	49								1	1	1		11	9	27	
	CMX										2	1	5	13	27		
	CTX										3	2	15	7	7	15	
	CZX											3	2	15	6	23	
<i>P. cepacia</i>	THR-221	29						1	1	2	2	5	9	6	1	1	1
	CMX							1	1	1	6	4	6	8		1	
	CTX								1	1	1	6	4	6	8		1
	CZX								1	2	3	1	2	1	2	3	12
<i>A. calcoaceticus</i>	THR-221	40			1	1				2	7	4	13	9	3		
	CMX		1				1	3	4	4	8	13	5	1			
	CTX					1	1	4	3	9	11	5	2	4			
	CZX		1		1			3	6	11	12	4				2	

Table 2 Clinical efficacy of THR-221 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Isolated organism	Daily dose and Duration (g×times×days)	Evaluation		Side-effects
						Bacteriological	Clinical	
1	76 M	Pneumonia	None	<i>H. influenzae</i>	1×2×15	Eradicated	Good	GOT ↑ GPT ↑
2	33 M	Pneumonia	None	N.F	1×2×7	Unknown	Excellent	(-)
3	58 M	Pneumonia	Lung cancer	<i>E. coli</i>	1×2×11	Eradicated	Poor	(-)
4	70 M	Pneumonia	Lung cancer	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	1×2×7	Eradicated	Poor	(-)
5	76 M	Pneumonia	Lung cancer (Post operation)	<i>S. pneumoniae</i>	1×2×11	Eradicated	Good	(-)
6	67 M	Pneumonia	Lung cancer DIC	N.F	1×2×6	→ <i>P. aeruginosa</i>	Poor	(-)
7	77 F	Pneumonia	Lung cancer	N.F	1×2×3	Unknown	Unevaluable	Drug fever
8	80 M	Pneumonia	Tongue cancer Gastric cancer	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i>	1×2×4	→ <i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i> <i>A. calcoaceticus</i>	Unevaluable	(-)
9	63 F	Pneumonia	Chronic bronchitis DM	<i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i>	1×2×3	Unknown	Unevaluable	Eruption Diarrhea
10	77 M	Pneumonia	Pulmonary tuberculosis DM	N.F	2×2×2 1×2×9	→ <i>S. aureus</i>	Good	Drug fever Eosinophilia
11	41 M	Pleuro-pneumonia	Fatty liver	<i>Corynebacterium</i> sp.	1×2×15	Eradicated	Good	(-)
12	85 M	Pulmonary emphysema	None	<i>S. marcescens</i>	1×2×14	Eradicated	Good	(-)
13	77 M	Pulmonary emphysema	None	<i>H. influenzae</i>	1×2×10	Eradicated	Good	(-)
14	64 F	Chronic bronchitis	None	<i>P. aeruginosa</i>	1×2×15	Eradicated	Good	(-)

DIC : Disseminated intravascular coagulation N.F : Normal flora

DM : Diabetes mellitus

opportunistic infection は大きな問題であるが、これらの治療上、本剤のように宿主生体防御因子に好ましい影響を及ぼす抗菌剤の登場は歓迎されるべきである。

このような点に期待をもって、われわれも悪性腫瘍や糖尿病などの基礎疾患を有する肺炎例に本剤を多く使用したが、その結果は有効3、無効3、判定不能3(内2例は副作用のため)と決して満足できる成績ではなく、9例中3例に過敏症と考えられる副作用もみられた。しかし、無効の3例はいずれも原疾患の肺癌も転移を伴うなど全身状態も不良であり、肺炎の重症度も高く、内2例はその後他剤に変更したが十分な効果は得られていな

い。やや本剤の評価には酷な症例であったかもしれない。この点を全国集計成績¹⁾でみてみると、基礎疾患の有別臨床効果では、“無し”の92.1%に対し、“有り”でも79.9%と比較的有効率は高く、悪性疾患では62%とやや不良であるが、糖尿病では92.3%の良好な有効率が示されている。呼吸器感染症全体の有効率も83.5%であり、肺炎に対しても84.5%の有効率、22.3%の著効率と優れた成績が示されている。

慢性気道感染症では、われわれの3例はいずれも有効で、起炎菌の除菌率も100%であったが、同じく全国集計成績¹⁾でも84%の有効率が示されている。

Table 3 Overall clinical efficacy of THR-221 treatment

Diagnosis	Number of cases	Evaluation				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	8	1	4		3	62.5
Pulmonary emphysema	2		2			100
Chronic bronchitis	1		1			100
Total	11	1	7	0	3	72.7

Table 4 Bacteriological response of THR-221 treatment

Organism	Number of cases	Bacteriological response			Eradication rate (%)
		Eradicated	Persisted	Changed	
<i>S. pneumoniae</i>	1	1			100
<i>E. coli</i>	1	1			100
<i>H. influenzae</i>	2	2			100
<i>S. marcescens</i>	1	1			100
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1			100
<i>P. aeruginosa</i>	1	1			100
Mixed infection	2	1	1		50
Total	9	8	1	0	88.9

Table 5 Laboratory findings of patients treated with THR-221

Case No.	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Eosino (%)		S-GPT (IU)		S-GOT (IU)		Al-Pase (IU)		LDH (IU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	39.3	39.2	13.7	13.0	409	405	11,700	5,700	0	0	12	54	19	55	57	69	98	104	19	20	1.0	1.1
2	41.0	42.0	13.8	14.2	435	447	9,400	3,400	0	0	15	18	17	17	38	39	93	80	15	15	0.8	0.8
3	38.8	30.2	12.1	8.8	379	274	14,300	24,900	0	0	93	47	250	160	291	-	1,170	550	28	-	1.0	-
4	-	-	8.6	8.9	281	296	3,600	3,400	18	16	35	29	24	25	51	45	106	111	19	18	1.2	0.9
5	33.2	34.9	11.0	11.1	340	359	11,400	6,500	1	0	6	13	11	20	55	64	125	120	31	13	1.2	0.7
6	43.0	41.3	14.1	13.7	427	421	12,100	13,900	1	3	45	50	80	87	84	77	195	176	15	10	1.0	0.8
7	31.4	31.6	10.3	10.2	352	353	8,200	11,600	2	1	19	12	15	10	81	74	83	93	21	11	0.7	0.7
8	36.7	33.4	11.2	10.1	475	425	17,300	17,200	0	1	37	64	53	111	159	246	269	359	34	29	1.2	1.0
9	30.6	30.7	10.3	10.2	349	348	8,900	4,200	0	2	7	11	9	9	58	57	96	88	13	22	0.8	1.1
10	34.8	30.6	12.1	10.3	392	348	10,000	4,100	0	(13)	15	12	22	11	42	55	143	99	28	(15)	1.3	(1.1)
11	41.8	(45.1)	13.9	(14.5)	478	(505)	14,300	8,900	4	(3)	43	34	49	56	75	(52)	113	(98)	12	(14)	0.9	(1.0)
12	40.9	35.7	13.1	11.0	420	368	14,100	5,300	1	2	13	12	14	16	67	62	124	80	21	20	1.0	0.8
13	32.8	31.3	9.8	9.6	338	345	8,800	6,700	0	1	7	10	11	17	79	80	92	-	9	17	0.6	0.8
14	-	-	14.0	(13.3)	478	(469)	10,200	5,000	-	8	20	-	19	-	60	-	102	-	16	-	0.5	-

副作用については、われわれは14例中3例に蕁麻疹、発疹、下痢などを認め、いずれもそのために投与中止に至り、また、臨床検査成績でも2例に異常がみられ、当科での発現率は高いものであったが、1368例の全国集計成績¹⁾では副作用発現率は33例、2.4%と低く、臨床検査成績の異常も既存のセフェム剤と同程度のものようである。

以上の結果、本剤は呼吸器感染症に対して有用な薬剤であると考えられるが、今後、その生体防御との協力作用についてはより詳細な基礎的・臨床的研究の継続が望まれる。

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(Cefodizime), 盛岡, 1987

- 2) KASAI, K., TSUJI, A., MIYAZAKI, S. and GOTO, S.: *In vitro* antibacterial activity and β -lactamase stability of cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. *Jap. J. antibiotics* 37(7): 1294-1303, 1984
- 3) KASAI, K., TSUJI, A., MIYAZAKI, S. and GOTO, S.: *In vivo* antibacterial activity of cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. *Jap. J. Antibiotics* 37(7): 1306-1312, 1984
- 4) LIMBERT, M., BARTLETT, R. R., DICKNETTE, G., et al.: Cefodizime an aminothiazolyl cephalosporin. IV Influence on the immune systems. *Jap. J. Antibiotics* 37(12): 1719-1725, 1984

CLINICAL STUDIES ON CEFODIZIME(THR-221)

YOSHIHITO NIKI, YOSHIKAZU TASAKA, MASAMITSU NAKAJIMA, KUNINORI TSUKIYAMA, SHIGENOBU UMEKI, JIRO HINO, MASATOSHI WATANABE, SUSUMU YAGI, HIROSHI KAWANE and RINZO SOEJIMA
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki

We performed bacteriological and clinical studies on cefodizime (THR-221), a new injectable cephem, with the following results.

1. The antimicrobial activity of THR-221 against *S. aureus* was inferior to those of CMX, CTX, CZX, with a peak MIC of 6.25 μ g/ml. The activity of THR-221 against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. marcescens* was potent but inferior to those of the other drugs. Against *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *M. morgani*, THR-221 showed strong activity, almost equal to that of CMX, CTX and CZX. Many of the tested strains of *P. aeruginosa*, *P. cepacia* and *A. calcoaceticus* were resistant to THR-221.

2. THR-221 was administered to 14 patients with respiratory tract infection (pneumonia 11, pulmonary emphysema 2, chronic bronchitis 1) at a daily dose of 1-2 g, for 3-15 days. Clinical efficacy was evaluated in 11 cases as: excellent in 1, good in 7 and poor in 3 cases. The efficacy rate was 72.7%.

3. As to side-effects, drug fever was observed in 2 cases and skin eruption with diarrhea in another. In laboratory findings, elevation of transaminase and eosinophilia were observed in 1 case each, but were slight and transient.