

呼吸器感染症における Cefodizime(THR-221)の基礎的・臨床的検討

松本行雄・杉本勇二・櫃田 豊

平位広章・佐々木孝夫

鳥取大学医学部第三内科学教室

新 cephem 系抗生物質 Cefodizime(THR-221)の呼吸器感染症における基礎的、臨床的検討を行い、下記の結果を得た。

呼吸器感染症の臨床分離株に対する本剤の感受性分布は *H. influenzae* で 0.013 $\mu\text{g/ml}$ 以下, *S. pneumoniae* で 0.05~6.25 $\mu\text{g/ml}$, *B. catarrhalis* で 0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* で 0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。

慢性細気管支炎 4 症例における本剤 1 g 点滴静注時の血中濃度 peak 値, 喀痰中濃度 peak 値はそれぞれ(122.1, 2.24 $\mu\text{g/ml}$), (148.1, 1.86 $\mu\text{g/ml}$), (145.7, 1.28 $\mu\text{g/ml}$), (116.6, 3.72 $\mu\text{g/ml}$) であった。

呼吸器感染症 9 例における本剤の有効率は 88.9% と高い率であった。

副作用は自覚的には認められなかったが, 肝機能値の異常として GOT 上昇 2 例, GPT 上昇を 4 例, Al-P 上昇 1 例を認めた。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成, 開発された新しい注射用 cephem 系抗生物質である。構造上の特徴は cephalosporin 骨格の 7 位に CTX と同様の *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基を有し, 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。

本剤は広域抗菌スペクトルを有し, 強い抗菌力を示し, 同時に優れた臓器・組織移行が認められている¹⁾。

今回, われわれは呼吸器感染症における本剤の基礎的, 臨床的検討を行い, 若干の知見を得たので報告する。

I. 材料と方法

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症患者より分離された臨床分離株のうち, *H. influenzae* 24 株, *S. pneumoniae* 20 株, *B. catarrhalis* 17 株, *K. pneumoniae* 26 株に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じて寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した²⁾。接種菌液は *H. influenzae* では 5% Fildes enrichment(Difco)加 Mueller-Hinton broth(BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では 7% ウサギ脱線維血液加 Mueller-Hinton broth(BBL), *K. pneumoniae* では Mueller-Hinton broth(BBL)を用いて 37°C, 18 時間培養後の菌液を同一 broth にて 1×10^6 cfu/ml になるように希釈して使用した。被検菌液の接種にはマイクロランター MIT-27 P(佐久間製作所)を用い, MIC 測定用

薬剤含有培地は *H. influenzae* には 5% Fildes enrichment(Difco)加 Mueller-Hinton agar(BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には 7% ウサギ脱線維血液加 Mueller-Hinton agar(BBL), *K. pneumoniae* では Mueller-Hinton agar(BBL)を使用した。

2. 血中, 喀痰中移行

対象は慢性細気管支炎患者 4 例(Case No. 1, 2, 7, 9)。方法は THR-221 を液量 100~250 ml とし, 1 時間で 1 日 2 回(午前 9 時半, 午後 6 時半開始)点滴静注した。血中移行の検討は午前の点滴開始後 1 時間目(点滴終了直後), 2, 4, 6 時間目に経時的に採血し, 30 分以内に血清分離してその血清を濃度測定まで凍結保存した。Case No. 1, 2 は投与開始 2 日目に実施したため点滴開始直前にも採血し, Case No. 7, 9 は投与開始日に実施し, 投与開始 8 時間目にも採血し, 濃度測定を行った。喀痰中移行の検討は, 午前の点滴開始後 1 時間ごとに 6~8 回蓄痰し, 濃度測定まで凍結保存した。

濃度測定は, 血清中濃度をバイオス株式会社にて検定菌として *E. coli* JCM 6255 を用い薄層カップ法で, 喀痰中濃度を東京総合臨床検査センターにて検定菌として *K. pneumoniae* ATCC 1003 を用い薄層カップ法にて測定した。

血中半減期は one compartment open model として exponential curve fitting により算出した。

3. 呼吸器感染症における臨床的検討

投与対象例は慢性細気管支炎 5 例, 肺化膿症 1 例, 急性気管支炎 1 例, 気管支肺炎 2 例の計 9 症例であった。

投与法は原則として本剤を1回1g, 1日2回点滴静注した。

効果判定は起炎菌が判明している場合はその動向を加味し, 咳, 痰の性状および量, 呼吸困難, 体温, 胸部聴診所見, チアノーゼ, 赤沈値, CRP, 白血球数, 白血球分類, 血液ガス, 胸部X線写真の経過から, 著効(Excellent), 有効(Good), やや有効(Fair), 無効(Poor)の4段階で判定した。

副作用に関しては, 詳細な臨床症状の観察を行うとともに, 尿検査, 血液・生化学検査を実施し検討した。

II. 成 績

1. 呼吸器病原菌に対する抗菌力

1) *H. influenzae* (Fig. 1)

本剤の感受性分布は0.013 $\mu\text{g/ml}$ 以下で, 他のcephem剤CTX, CPZ, LMOX, CTMより優れた抗菌力を示した。

2) *S. pneumoniae* (Fig. 2)

本剤のMICは0.05~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にpeakが認められた。CTMと同程度の抗菌力を示したが, CTX, CPZより劣っていた。

3) *B. catarrhalis* (Fig. 3)

本剤の感受性分布は0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり, *in vitro*の抗菌力はCTM, CPZと同程度で, CTXにはやや劣り, LMOXよりかなり劣っていた。

4) *K. pneumoniae* (Fig. 4)

*K. pneumoniae*に対する本剤のMICは0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのpeakは0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCTM, CPZ, LMOXと同程度であり, CTXより劣っていた。

2. 血中, 喀痰中移行

慢性細気管支炎患者4症例(Case No. 1, 2, 7, 9)の血中, 喀痰中濃度の推移をFig.5~8に示した。

本剤1gを1時間で点滴静注した場合の血中濃度peak値は点滴終了直後であり, 116.6~148.1 $\mu\text{g/ml}$ で平均134.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。その後徐々に漸減し, 4時間目で35.0~53.6 $\mu\text{g/ml}$, 平均47.0 $\mu\text{g/ml}$, 6時間目で22.6~29.9 $\mu\text{g/ml}$, 平均25.8 $\mu\text{g/ml}$, 8時間目で13.9~14.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与開始2日目の点滴直前の値は2.75~3.22 $\mu\text{g/ml}$ (15時間後)であった。

血中半減期はそれぞれ2時間3分, 2時間18分, 2時間16分, 2時間28分であった。

喀痰中濃度peak値は血中より遅れ, その値は1.28~3.72 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与開始日の1時間目までの喀痰へは移行は認められず, 投与開始2日目の同時期の喀痰には本剤の移行が認められた。

Case No. 1, 7における本剤の経日的な喀痰中移行をFig. 9, 10に示した。臨床症状の改善(Fig.11, 12)とともに喀痰中の移行は低下していった。

3. 呼吸器感染症における臨床的効果

本剤を投与した症例の概要をTable 1に, 投与前後の臨床検査成績をTable 2に提示した。

1) 臨床効果

有効8例, 無効1例であり, その有効率は88.9%であった。無効症例はCase No. 3, 肺化膿症で, 喀痰ならびに胸水よりanaerobic gram positive rodが検出された症例であった。

2) 症例提示

i) Case No. 1: 60歳, 男, 慢性細気管支炎 (Fig.11)

繰り返し感染をおこす症例であり, 5月8日よりCCL 500 mg 1日2回服用していたが, 5月11日より発熱, 喀痰量の増加, 呼吸困難増強してきたため12日緊急入院となった。本剤1gを1日2回点滴静注により解熱, 呼吸困難の改善ならびに喀痰量の減少を認め, 炎症反応の改善を認めたため有効と判定した。なお入院時の喀痰より*K. pneumoniae* $1 \times 10^5/\text{ml}$ 検出され, 本剤のMICは0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

ii) Case No. 7: 33歳, 男, 慢性細気管支炎 (Fig.12)

18歳頃より咳, 痰をきたすようになり, 徐々に労作時呼吸困難を伴うようになった。昭和61年9月16日精査加療目的で当科入院。1日喀痰量400 ml前後, 喀痰より*B. catarrhalis* $2 \times 10^8/\text{ml}$, *S. pneumoniae* $3 \times 10^7/\text{ml}$, *H. influenzae* $1 \times 10^7/\text{ml}$ が検出されたため22日より本剤1g 1日2回点滴静注開始した。投与開始日より喀痰量減少し, 投与3日目の喀痰からも上記3菌種は検出されず, 自覚症状の改善も認められたため有効と判定した。なお本剤の*B. catarrhalis*に対するMICは0.2 $\mu\text{g/ml}$, *H. influenzae*は $\leq 0.013 \mu\text{g/ml}$, *S. pneumoniae*は0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3) 副作用

自覚的には副作用は認めなかったが, 臨床検査成績で白血球増加1例(Case No. 5), 好酸球増加を2例(Case No. 1, 8), GOT上昇3例(Case No. 5, 8, 9), GPT上昇4例(Case No. 2, 5, 6, 8), Al-P上昇2例(Case No. 6, 9), LDH上昇1例(Case No. 1)に認めた。しかしながら, 白血球増加(Case No. 5), 好酸球増加を2例(Case No. 1, 8), GOT上昇(Case No. 9), Al-P上昇(Case No. 9), LDH上昇(Case No. 1)に関してはTHR-221との関連は不明であった。またCase No. 9は基礎疾患として肺癌があり, 肝臓にも転移が認めら

Fig. 1 Sensitivity distribution of THR-221 and other antibiotics against *H. influenzae* (24 strains)

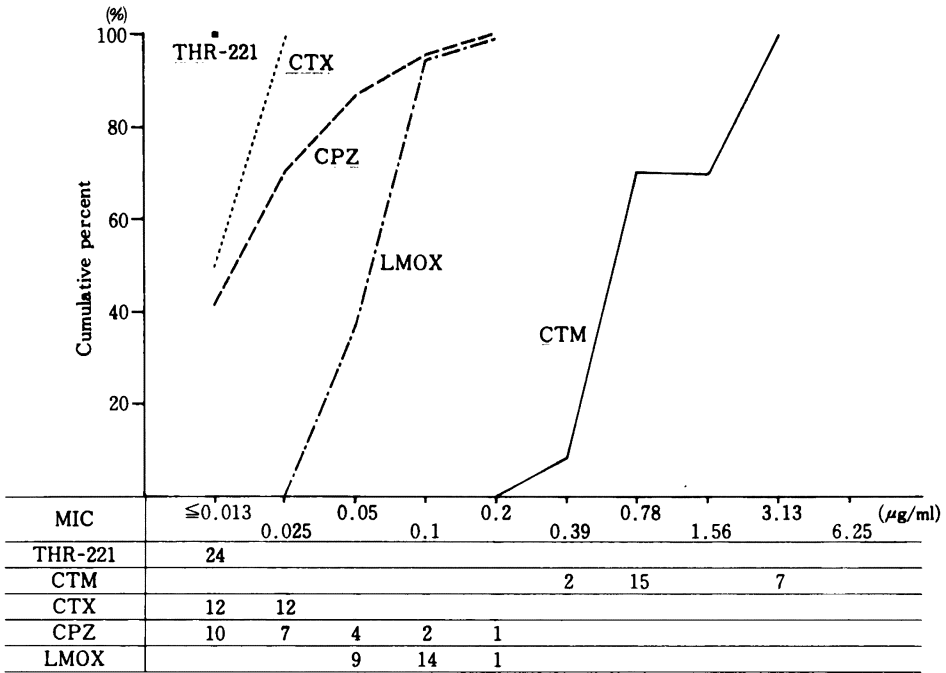


Fig. 2 Sensitivity distribution of THR-221 and other antibiotics against *S. pneumoniae* (20 strains)

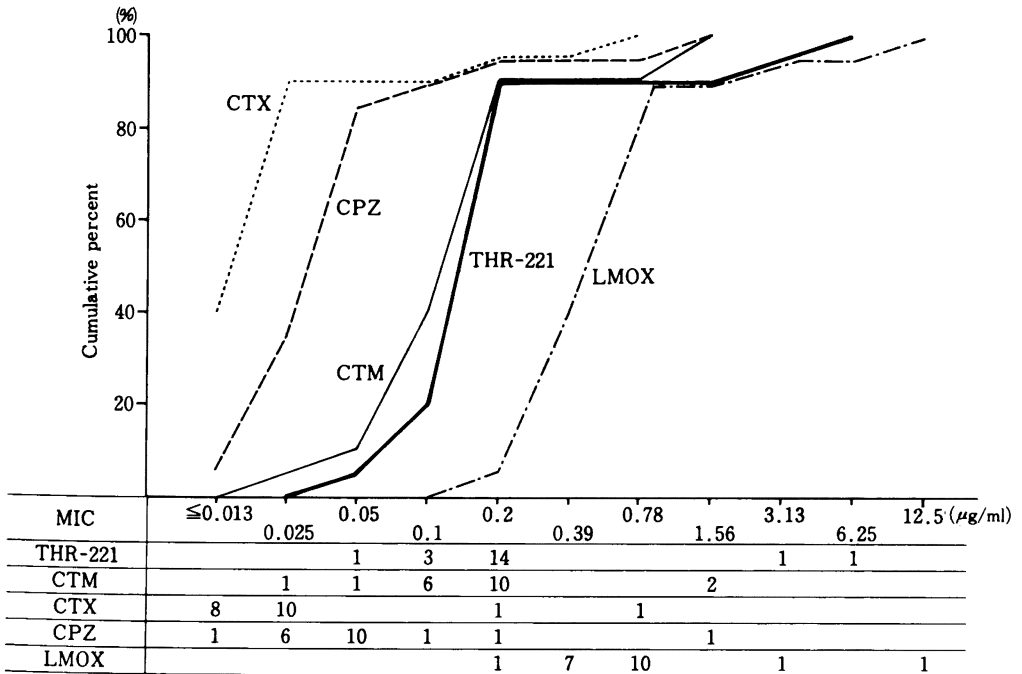


Fig. 3 Sensitivity distribution of THR-221 and other antibiotics against *B. catarrhalis* (17 strains)

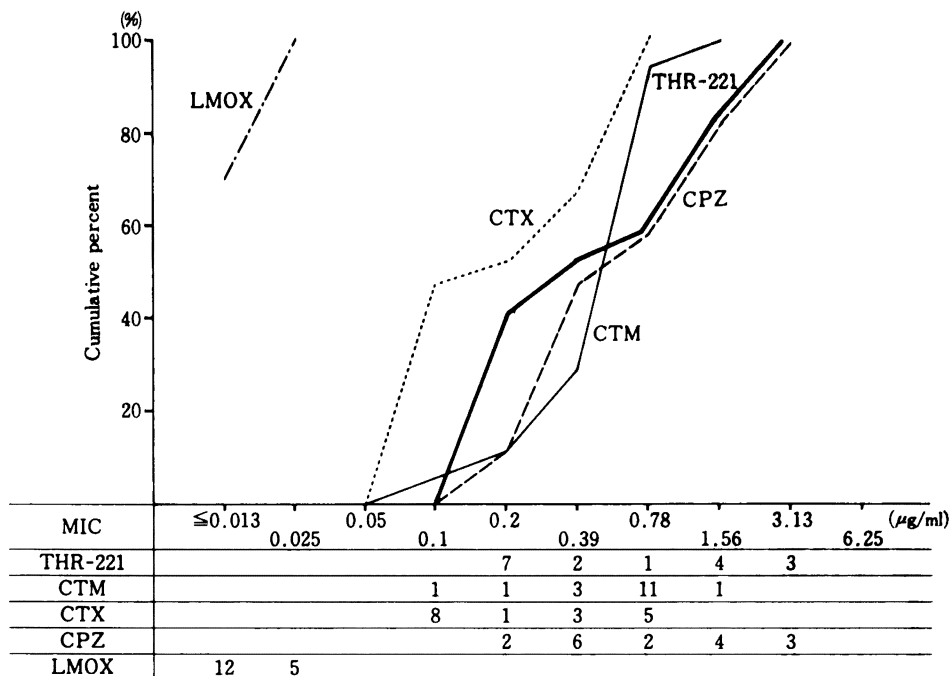


Fig. 4 Sensitivity distribution of THR-221 and other antibiotics against *K. pneumoniae* (26 strains)

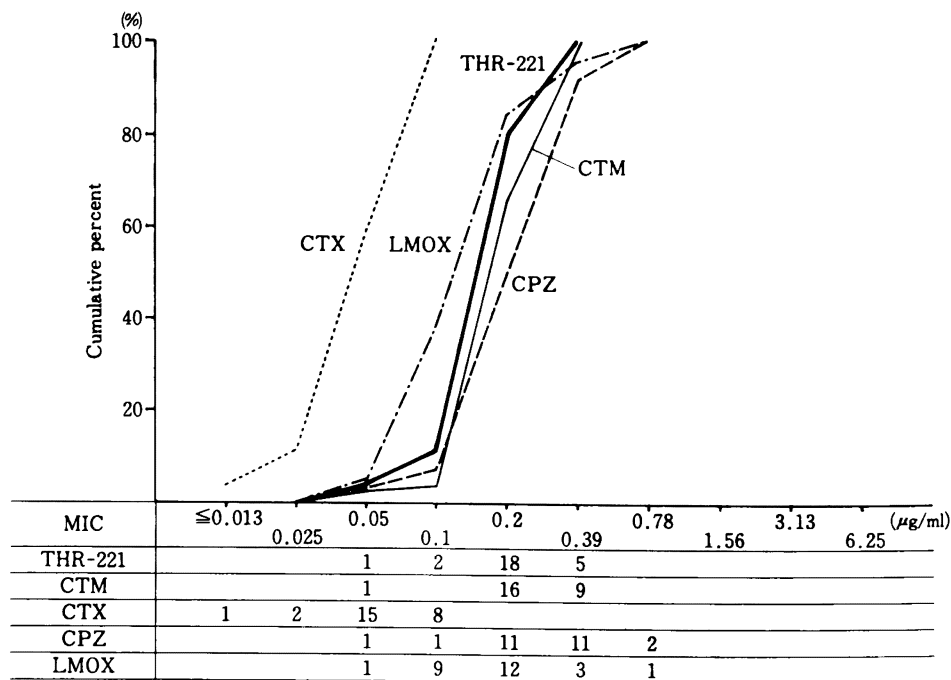


Fig. 5 Serum and sputum levels of THR-221 after intravenous drip infusion
Case No. 1, 60y. o. Male 66kg, Chronic bronchiolitis

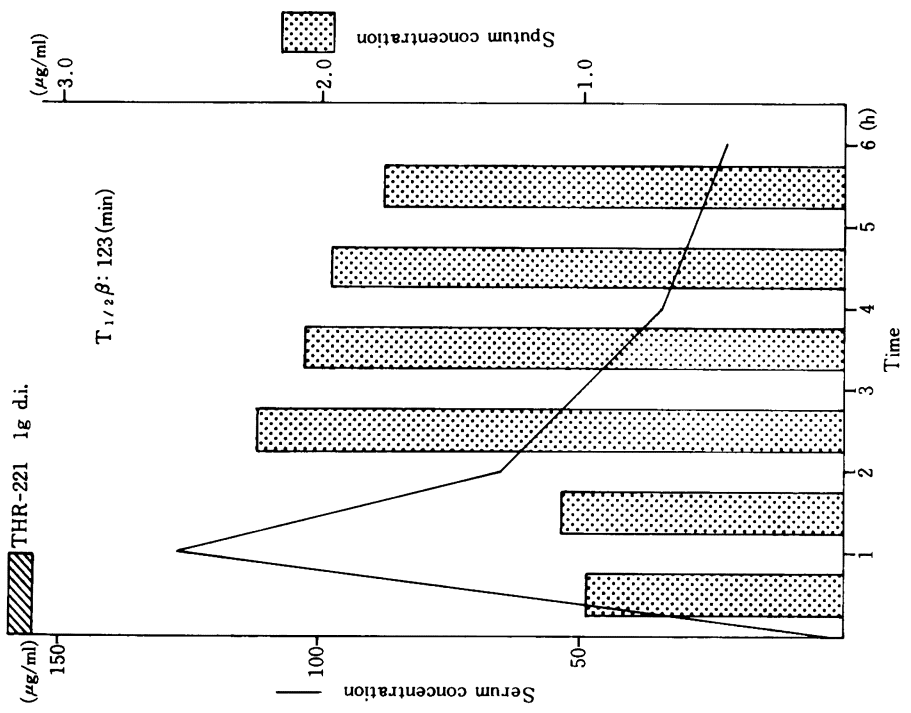


Fig. 6 Serum and sputum levels of THR-221 after intravenous drip infusion
Case No. 2, 44y. o. Male 45kg, Chronic bronchiolitis

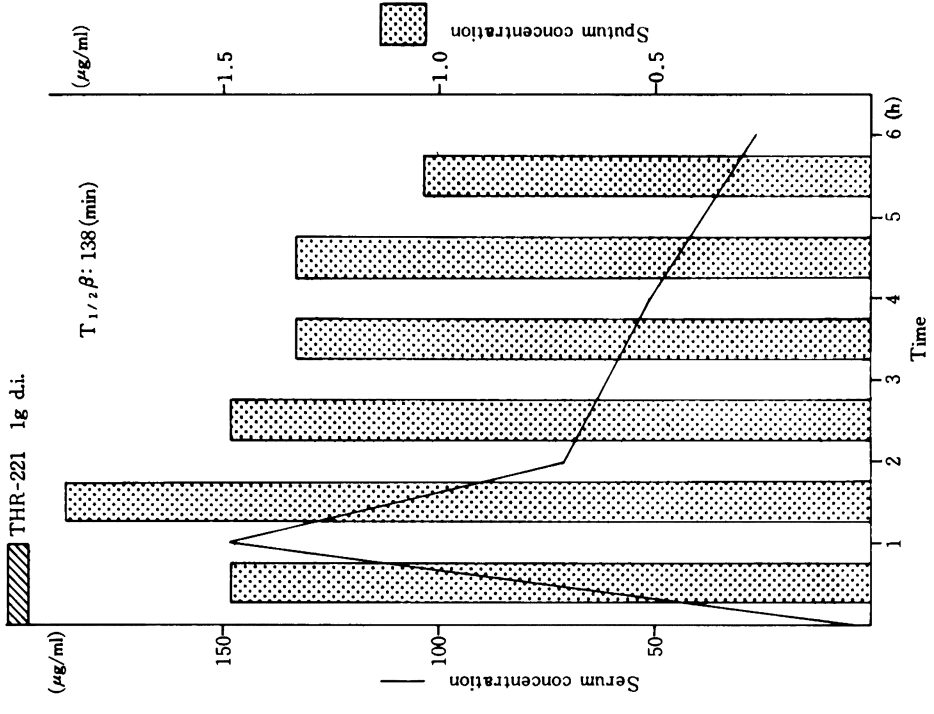


Fig. 7 Serum and sputum levels of THR-221 after intravenous drip infusion
Case No. 7, 33y. o. Male 45kg, Chronic bronchiolitis

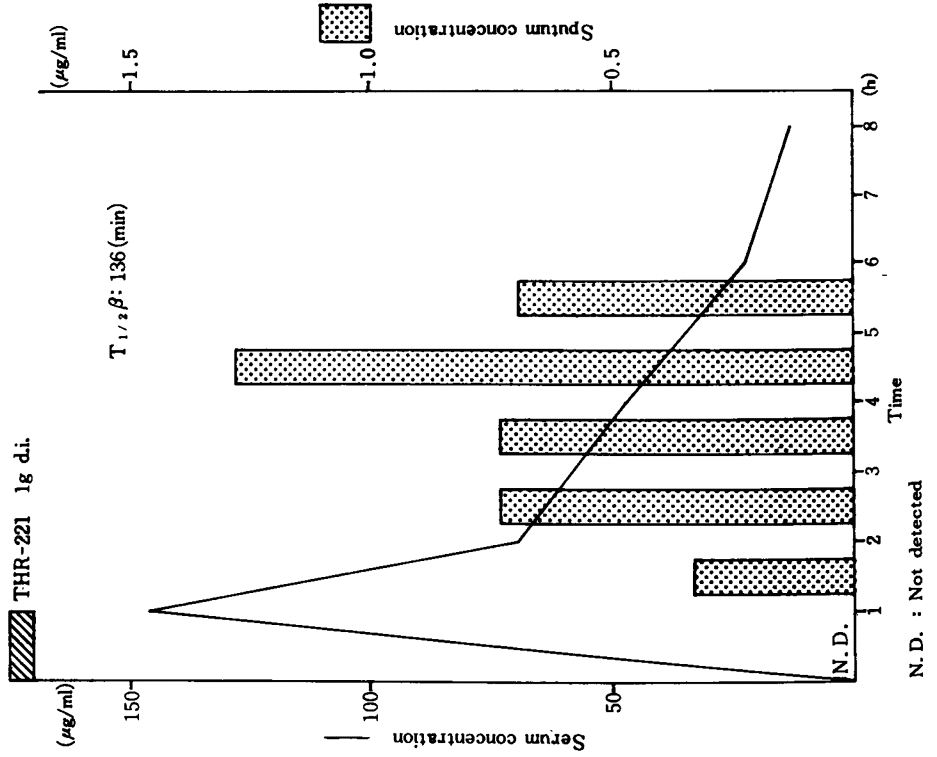


Fig. 8 Serum and sputum levels of THR-221 after intravenous drip infusion
Case No. 9, 76y. o. Male 45kg, Chronic bronchiolitis

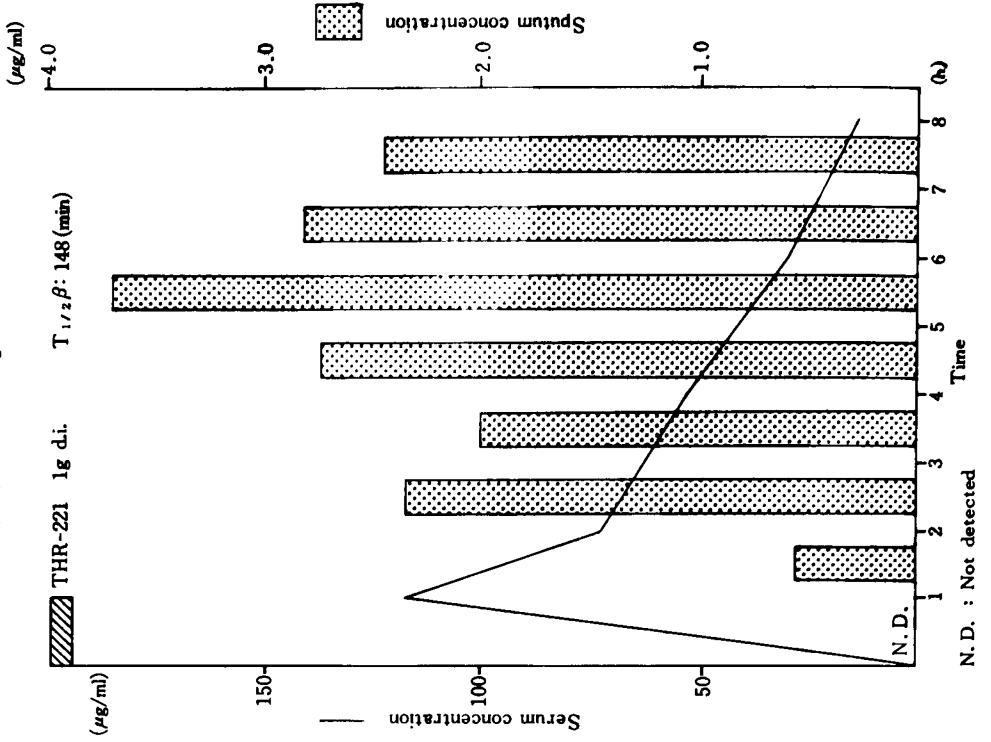
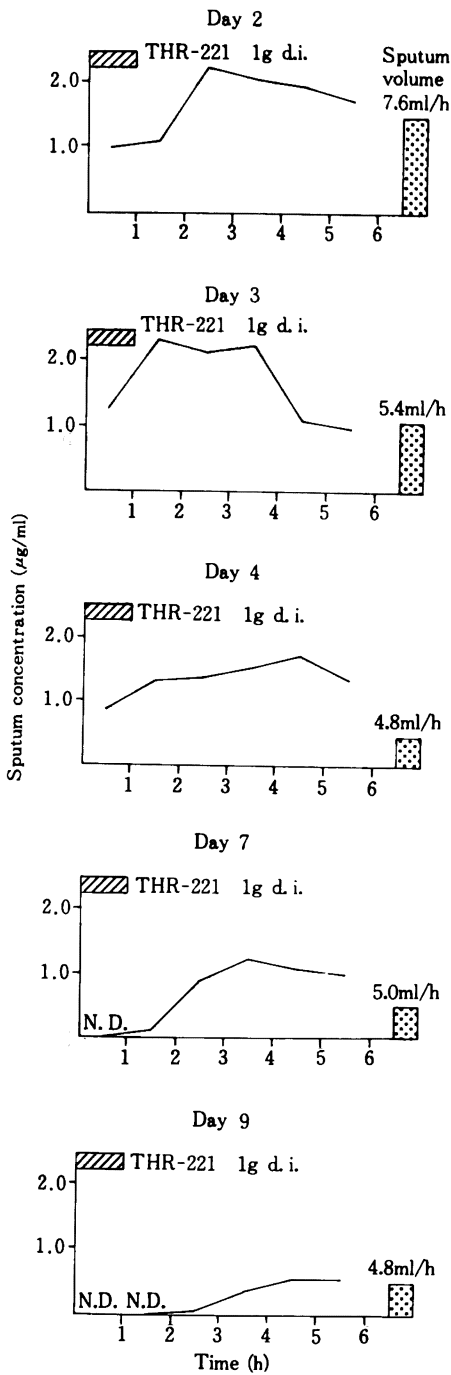


Fig. 9 Sputum levels of THR-221 after intravenous drip infusion

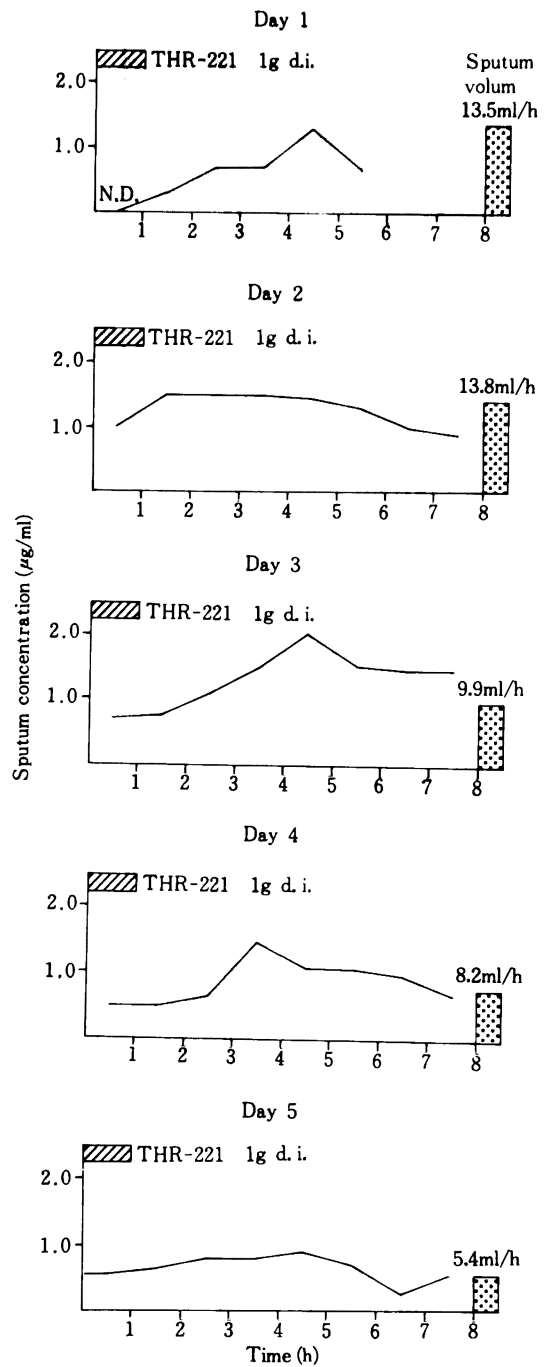
Case No. 1, 60y.o. Male 66kg, Chronic bronchilitis



N.D. : Not detected

Fig. 10 Sputum levels of THR-221 after intravenous drip infusion

Case No. 7, 33y.o. Male 45kg, Chronic bronchilitis



N.D. : Not detected

Fig. 11 Clinical course of case No. 1, 60y.o./Male 66kg, Chronic bronchiolitis

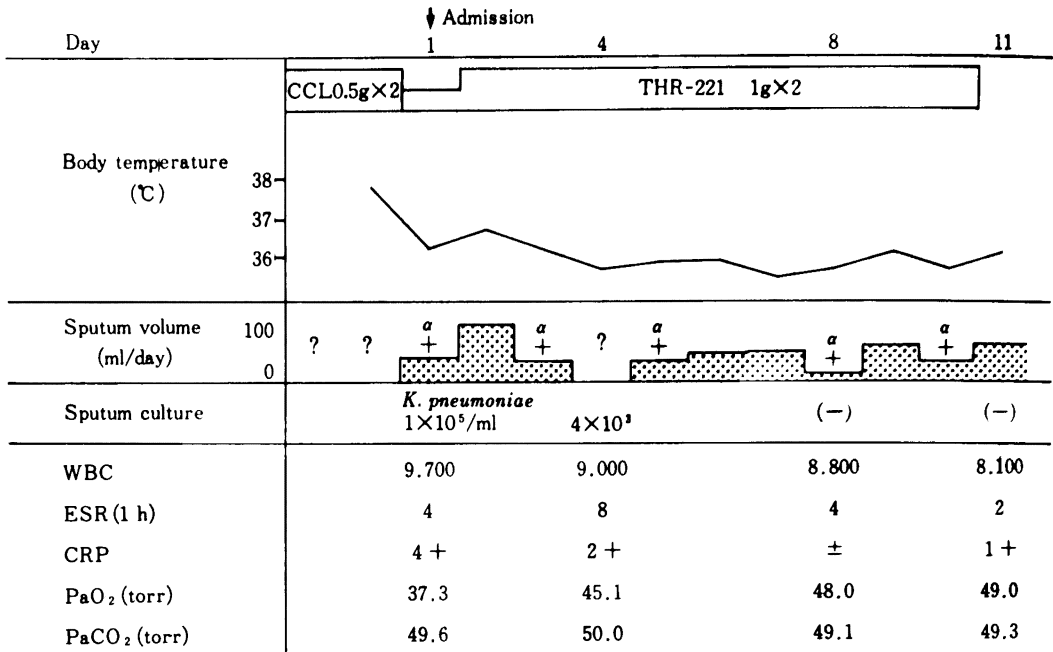


Fig. 12 Clinical course of case No. 7. 33y.o. Male 45kg, Chronic bronchiolitis

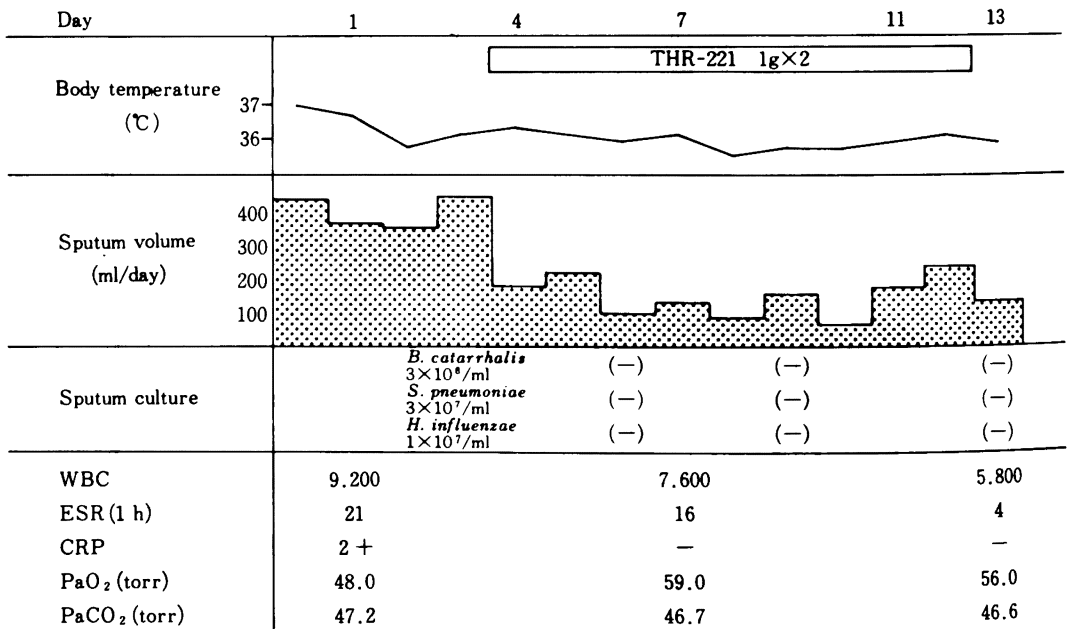


Table 1 Clinical results of THR-221 in treatment of respiratory infections

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Administration			Clinical effect	Side-effects
							Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)		
1	60	M	66	Chronic bronchiolitis	(-)	<i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	1×1 1×2	1 9	19	Good	-
2	44	M	45	Chronic bronchiolitis	Diabetes mellitus	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	1×2	7	14	Good	-
3	57	M	71	Pulmonary suppuration	Middle lobe syndrome	Anaerobic Gram-positive rods	1×1 2×2	1 1	5	Poor	-
4	71	M	60	Acute bronchitis	(-)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	1×2	7	14	Good	-
5	52	M	51	Chronic bronchiolitis	(-)	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	1×1 1×2	1 7	15	Good	-
6	75	M	54	Bronchopneumonia	Pulmonary fibrosis	Unknown	2×2 1×2 1×1	5 10 1	41	Good	-
7	33	M	45	Chronic bronchiolitis	(-)	<i>B. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> ↓ (-)	1×2	9	18	Good	-
8	M	68	42	Bronchopneumonia	Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	1×2	11	22	Good	-
9	76	M	45	Chronic bronchiolitis	Lung cancer	Unknown	1×2 1×1	15 1	31	Good	-

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

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	CRP	ESR (mm/h)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Al-P (U/L)	LDH (U/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	568	16.2	47.0	9700	0	21.2	4	19	15	73	199	15	0.8
	A	619	16.7	50.9	8100	10	24.5	2	20	18	61	233	17	0.9
2	B	389	12.5	35.7	6100	3	22.5	56	16	24	76	155	13	0.8
	A	415	13.0	38.3	6100	4	28.3	29	37	62	58	167	13	1.0
3	B	465	13.9	41.0	14200	0	20.3	56	12	15	97	224	11	1.0
	A													
4	B	459	14.2	42.8	6300	3	23.7	2						
	A	457	14.5	42.6	6800	8	21.5	3	20	41	63	141	12	1.0
5	B	463	15.3	45.6	9100	1	21.4	36	25	45	86	228	10	1.1
	A	460	15.1	44.4	9600	5	29.6	8	50	77	85	204	9	1.0
6	B	433	13.5	39.0	9000	0	33.2	116	32	39	98	185	18	1.3
	A	451	13.8	41.8	4500	5	34.5	40	39	34*	87*	166	13	1.3
7	B	501	14.6	44.0	9200	1	31.5	21	11	15	74	143	9	1.1
	A	490	13.8	43.0	5800	5	22.6	4	19	18	71	138	13	0.8
8	B	460	10.9	35.6	15700	0	43.5	104	14	15	101	144	11	0.6
	A	478	11.8	37.0	5800	11	41.7	64	70	86	96	193	17	0.8
9	B	410	11.6	35.7	6800	5	33.0	93	37	28	146	362	9	1.1
	A	418	11.9	36.1	6600	4	26.4	70	95	49	201			

B : Before treatment A : After treatment * : 39→54→34 † : 98→149→87

れた症例であった。

Ⅲ. 考 察

THR-221は、新しい注射用 cephem 系抗生物質であり、cephalosporin 骨格の7位にCTXと同様のsyn-methoxy-imino-aminothiazolyl基を有し、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、広域抗菌スペクトルを有し、強い抗菌力を示し、同時に優れた臓器・組織移行が認められている。

われわれの検討成績では、呼吸器感染症の臨床分離菌 *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *K. pneumoniae* に対する本剤の抗菌力は比較的優れた成績を示しており、呼吸器感染症の *P. aeruginosa* を除く主要な起炎菌に対して、本剤は有効な薬剤と考えられた。

本剤1g点滴静注した時の血中濃度 peak 値は点滴終了直後にみられ、その後徐々に漸減し、8時間後でもかなりの濃度が測定され、その半減期も比較的長いものであった。また、本剤の喀痰中濃度 peak 値は血中に比べやや遅れてみられ、喀痰中移行率(喀痰中濃度 peak 値/血中濃度 peak 値)でみると1.0~3.2%であった。投与開始日の初回投与時の1時間目までには本剤の喀痰中移行は認められなかったが、2日目の同時期(前回投与より15時間目)には移行が認められた。このことは本剤の血中半減期の長いこと、臓器・組織移行の優れていることを示唆するものである。MATSUMOTO^らによると、病巣気管支中の分泌物中濃度は喀痰中濃度の2~10倍の値が得られると報告していることを考えれば、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *K. pneumoniae* を起炎菌とする呼吸器感染症においては、それらの菌のMICを十分凌駕できる濃度が得られ、呼吸器感染症に対する本剤の有効性が示唆された。また、Fig. 9, 10に示されるように、経日的な本剤の喀痰中移行をみると臨床症状の改善とともに喀痰中移行が徐々に低下してきており、これはMAY, J. R.^らの提唱するBlood-bronchus barrierの理論を支持する結果であった。

呼吸器感染症9例に対する本剤の臨床効果は有効8例、

無効1例で、その有効率は88.9%と高いものであった。無効症例は肺化膿症であり、喀痰ならびに胸水より anaerobic gram-positive rods が認められたが菌種は同定できなかった。また、本剤を2日間しか投与しなかったことを考えれば、その有効性を判定するにはやや難があったと思われる。

副作用は自覚的には認めなかったが、臨床検査において、白血球増加1例、好酸球増加2例、GOT上昇3例、GPT上昇4例、Al-P上昇2例、LDH上昇1例に認められた。しかしながら、白血球増加1例(Case No. 5)、好酸球増加2例(Case No. 1, 8)、LDH上昇1例(Case No. 1)に関してはTHR-221との関連は不明であり、とくにGOT、Al-P上昇を認めた症例(No. 9)は、基礎疾患に肺癌があり肝臓にも転移が認められた症例であり、GOT、Al-P上昇は本剤とは関係なく、肝臓転移のためと考えられた。その他臨床検査で異常が認められた症例はすべて軽度であり、本剤投与中止後1週間以内に正常に復した。

以上より、本剤は呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考えられたがトランスアミナーゼ、Al-P等の上昇に関して、今後多数例について十分な検討が必要であると考えられた。

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) MIC測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) MATSUMOTO, K. & Y. UZUKA: Concentrations of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. Chemotherapy 2nd Ed., Ed J. D. WILLIAMS & A. M. GREDDER, Vol. 4: pp. 73~78, 1976
- 4) MAY, J. R.: Chemotherapy of chronic bronchitis. English Univ. Press Ltd., 1972(London)

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFODIZIME(THR-221) IN RESPIRATORY INFECTIONS

YUKIO MATSUMOTO, YUJI SUGIMOTO, YUTAKA HITSUDA, HIROAKI HIRAI and TAKAO SASAKI
Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University, Tottori

We performed laboratory and clinical studies on cefodizime(THR-221), a new broad-spectrum cephalosporin, in respiratory infections, with the following results.

1. The MICs of cefodizime for causative organisms were measured using the agar dilution method with an inoculum size of 10^6 cfu/ml.

The MICs for 24 strains of *H. influenzae* were under 0.013 $\mu\text{g/ml}$; for 20 strains of *S. pneumoniae*, 0.05~6.25 $\mu\text{g/ml}$; for 17 strains of *B. catarrhalis*, 0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$; and for 26 strains of *K. pneumoniae*, 0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$.

2. The peak serum and sputum levels of cefodizime achieved 1 h after 1 g i.v. injection to 4 patients with chronic bronchiolitis were: 127.1 and 2.24 $\mu\text{g/ml}$, 148.1 and 1.86 $\mu\text{g/ml}$, 145.7 and 1.28 $\mu\text{g/ml}$, and 116.6 and 3.72 $\mu\text{g/ml}$.

3. Clinical evaluation of cefodizime in 9 patients with respiratory infection was good in 8 cases and poor in 1, its efficacy rate being 88.9%. Elevation of GOT was observed in 2 patients, elevation of GPT in 4 and elevation of Al-P in 1.