

## 呼吸器感染症に対する Cefodizime の臨床的検討

菅 守隆・安藤正幸・田中不二穂・坂田哲宜

木村孝文・河野 修・伊藤清隆

中嶋博徳・杉本峯晴・荒木淑郎

熊本大学医学部第一内科学教室

新しいセフェム系抗生剤である Cefodizime (THR-221) を呼吸器感染症患者 7 名, うち肺炎 6 例と慢性気管支炎 1 例に投与し, その臨床効果, 細菌学的効果, 副作用について検討した。臨床効果を判定し得た 6 例の成績は著効 2 例, 有効 3 例であり, 基礎疾患に縦隔腫瘍のある *P. aeruginosa* を起炎菌とする肺炎 1 例は無効であった。細菌学的効果は起炎菌と推定された 2 株, うち *H. influenzae* 1 株は消失したが, *P. aeruginosa* 1 株は不変であった。臨床的副作用は認められなかったが, 臨床検査値において 1 例に GPT の軽度の上昇が認められた。

以上の成績より, 本剤は呼吸器感染症に有用な薬剤であることが示唆された。

Cefodizime (THR-221) はヘキスト社 (西独) とルセル社 (仏) で合成, 開発された新しいセフェム系の注射用抗生剤であり, セファロsporin 骨格の 3 位に thiazolylthiomethyl 基を有していることより半減期が長く, 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 (Fig. 1)。本剤は各種細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対して安定であり, グラム陽性菌からグラム陰性菌にいたる広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し, 肺をはじめ組織移行に優れている<sup>1)</sup>。そこで今回, 我々は本剤を呼吸器感染症に投与し, その臨床効果, 細菌学的効果, 副作用について検討したので報告する。

## I. 対象及び方法

対象症例は, 昭和 61 年 6 月より 61 年 10 月の期間に熊本大学附属病院第一内科に入院した患者 7 名で, 男性 6 例, 女性 1 例, 年齢は 44 歳から 94 歳 (平均年齢 65.1 歳) であった。疾患内訳は肺炎 6 例, 慢性気管支炎 1 例であった。これらの重症度は軽症 2 例, 中等症 5 例で, 基礎疾患として糖尿病 (症例 3), 気管支拡張症 (症例 5), 肺癌 (症例 6), 縦隔腫瘍 (症例 7) を有していた。投与方法は 1.0  $\times$  2/日 (5 例), 2.0  $\times$  2/日 (2 例) で, 100 ml の生食水にて 30~60 分で点滴静注した。投与期間は 5~16 日間であった。

臨床効果の判定は自覚症状, 他覚所見が投与後 3 日以内に著明な改善が認められるか, 他剤無効例においては 7 日以内に著明な改善が認められた症例を著効とし, 7 日以内に改善したものを有効, 7 日を過ぎて 14 日までに軽度の改善のみを有するものをやや有効, 不変及び悪化したものは無効とした。

細菌学的効果は投与前, 投与終了後に喀痰培養を行い,

投与前に検出された起炎菌の消長及び菌交代をみた。

副作用の有無は自覚症状及び他覚所見より判定し, 更に, 本剤投与前後に可能なかぎり血液像, 肝機能, 腎機能などの検査を行った。

## II. 症例及び成績

呼吸器感染症 7 例における臨床効果及び細菌学的効果を Table 1 に示した。臨床効果は著効 2 例, 有効 3 例, 無効 1 例, 判定不能 1 例の成績であった。細菌学的効果は起炎菌と推定される細菌 2 株, うち *H. influenzae* 1 株は消失したが, *P. aeruginosa* 1 株は不変であった。臨床的副作用は全例認められなかったが, 臨床検査値において 1 例に GPT の軽度上昇を認めた (Table 2)。

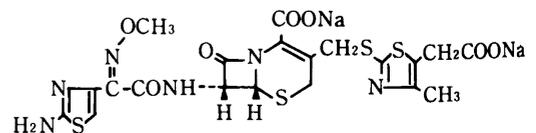
症例 1: 48 歳, 男性

本剤投与 2 か月前より急性増悪を繰り返す慢性気管支炎患者である。今回, 発熱, 喀痰, 咳の増加があり, 本剤の投与を行った。起炎菌は不明であったが投与 5 日より発熱, 喀痰, 咳の自覚症状が改善し, 投与 14 日間で炎症所見も完全改善したため有効と判定した。臨床的副作用は認めなかったが, GPT の軽度上昇を認めた。

症例 2: 94 歳, 男性

本剤投与 18 日前より微熱, 少量の喀痰があり, 近医にて治療されるも軽快せず当科入院となる。入院時胸部レ

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



線にて右下葉の浸潤影を認め、高齢者肺炎として本剤の投与を開始した。投与3日目より自覚症状の改善を認め、投与7日目には白血球数の改善、喀痰培養にて投与前に分離された *H. influenzae* も消失し、胸部レ線も改善傾向を認めたため、薬剤を中止し有効と判定した。副作用、臨床検査値に異常は認めなかった。

症例3:54歳, 男性

基礎疾患に糖尿病を有し、本剤投与5日前より発熱、咳嗽、膿性痰が出現し、胸部レ線にて右中葉に浸潤影を認めたため、肺炎の診断にて本剤の投与を開始した。起炎菌は不明であったが投与3日目には自覚症状の著明な改善を認め、5日目の胸部レ線にて改善を認め、炎症所見も早期に改善したため著効と判定した。副作用、臨床検査値に異常は認めなかった。

症例4:76歳, 男性

本剤投与2か月前より微熱が続き、近医にてCCL, OFLXの投与を受けるも改善せず、蕁麻疹の出現に対し1週間のステロイド治療後、38℃台の発熱と胸部レ線にて陰影の増強を認めたため、当科入院となり本剤の投与を開始した。起炎菌は不明であったが投与2日目より解熱、4日目より喀痰量が減少し、投与5日でCRPの改善を認め有効と判定した。副作用、臨床検査値に異常は

認めなかった。

症例5:44歳, 女性

基礎に気管支拡張症を有する患者で、1週間前より発熱、強い咳嗽が持続するため近医受診し、胸部異常陰影を指摘され当科入院となる。胸部レ線にて左下葉に浸潤影を認め、肺炎の診断にて本剤の投与を開始した。投与2日目には解熱し、自覚症状の著明な改善を認め、5日目の胸部レ線上陰影の改善、8日目には炎症所見もほぼ完全に改善したため著効と判定した。副作用、臨床検査値に異常は認めなかった。

症例6:74歳, 男性

基礎疾患に肺癌(小細胞癌)を有する症例で、本剤投与2週間前より発熱、胸部レ線上陰影の増強、白血球数の増加、CRP陽性を認めた。肺癌に伴う肺炎を疑いCEZ, LMOXを投与するも軽快しないため、本剤の投与を開始した。本剤5日間の投与にても臨床所見、胸部レ線の改善がみられず中止した。その後の抗生剤の投与においても反応がみられず、ステロイドの投与で著効を示したため、原疾患による症状と考え臨床効果判定より除外した。

症例7:66歳, 男性

基礎疾患に縦隔腫瘍を有する症例で、本剤投与6日前

Table 1 Clinical results of THR-221 treatment

Case No.	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Severity)	Underlying disease	Isolated organism*	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Route	Clinical effect	Side-effects
1	48 M	48	Chronic bronchitis (Moderate)		Unknown	1×2	14	d. i.	Good	(—)
					Unknown					
2	94 M	45	Pneumonia (Mild)		<i>H. influenzae</i> 10 <sup>8</sup>	1×2	7	d. i.	Good	(—)
					(—)					
3	54 M	59	Pneumonia (Moderate)	Diabetes mellitus	Unknown	1×2	16	d. i.	Excellent	(—)
					Unknown					
4	76 M	46	Pneumonia (Moderate)		Unknown	2×2	7	d. i.	Good	(—)
					Unknown					
5	44 F	44	Pneumonia (Moderate)	Bronchiectasis	Unknown	1×2	15	d. i.	Excellent	(—)
					Unknown					
6	74 M	59.5	Pneumonia (Moderate)	Lung cancer	Unknown	2×2	5	d. i.	Unknown	(—)
					Unknown					
7	66 M	34	Pneumonia (Mild)	Mediastinal tumor	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup>	1×2	7	d. i.	Poor	(—)
					<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup>					

\* : Before treatment

After treatment

Table 2-1 Laboratory findings

Case No.		Hemanalysis											
		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Baso (%)	Eosino (%)	Stabs (%)	Segs (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Plts. ( $\times 10^4$ )	Pro T.T. (sec)
1	B	405	11.5	34.4	6400	1	7	7	48	24	13	30.9	—
	A	443	12.5	37.2	3900	—	—	—	—	—	—	29.6	—
2	B	388	11.6	35.0	9600	0	1	1	67	21	10	22.9	12.5
	A	363	10.9	32.6	7700	—	—	—	—	—	—	24.6	—
3	B	399	13.1	38.9	5800	0	0	15	64	19	2	21.2	—
	A	386	12.6	37.3	5000	0	0	7	61	29	3	28.6	—
4	B	344	11.0	33.0	5000	0	9	6	43	32	10	41.4	—
	A	358	11.1	34.8	7000	1	4	3	63	21	6	66.0	12.1
5	B	372	11.2	33.7	6000	0	0	3	76	16	5	23.4	11.9
	A	380	11.3	34.2	5100	1	0	6	45	46	2	19.7	12.1
6	B	337	9.4	29.0	9600	0	1	10	78	9	2	30.7	—
	A	356	10.3	31.0	8200	0	0	4	87	4	5	37.9	—
7	B	366	11.5	33.3	8600	0	2	12	64	21	1	24.4	11.9
	A	335	10.4	30.5	6600	0	0	7	61	26	6	34.4	12.5

A: After treatment B: Before treatment

Table 2-2 Laboratory findings

Case No.		Liver function					BUN ( $\mu\text{g/dl}$ )	S-Cr ( $\mu\text{g/dl}$ )	CRP	ESR (mm/h)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
		GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (KAU)	T-Bil ( $\mu\text{g/dl}$ )	$\gamma$ -GTP								LDH (IU)
1	B	16	16	63	0.7	36	97	13	0.9	1.84	16	139	3.7	108
	A	34	51	61	0.5	61	111	14	1.0	0.5 ↓	17	143	4.2	104
2	B	47	45	71	0.5	117	165	58	2.1	0.5 ↓	6	141	3.9	107
	A	25	24	66	0.3	75	202	22	1.4	0.5 ↓	5	143	4.2	111
3	B	35	47	101	0.4	93	200	15	1.1	10.33	130	137	3.6	100
	A	—	42	84	0.6	95	165	18	0.9	0.5 ↓	—	141	4.0	103
4	B	19	22	92	0.2	41	160	17	1.0	4.29	143	140	3.9	107
	A	16	22	90	0.3	36	131	17	1.0	0.5 ↓	102	140	4.1	109
5	B	14	6	82	0.6	25	138	9	0.7	4.35	119	126	3.1	93
	A	17	12	70	0.4	—	136	11	0.9	0.5 ↓	38	140	4.6	105
6	B	21	16	135	0.5	44	170	24	0.9	5.15	155	137	3.5	105
	A	30	22	174	0.5	59	158	24	0.8	—	172	137	3.6	102
7	B	24	27	90	0.5	34	183	19	1.0	1.69	27	139	4.2	101
	A	19	24	86	0.3	54	163	22	1.0	3.37	56	135	4.3	100

A: After treatment B: Before treatment

より右中葉に浸潤影が出現し、肺炎の診断にて PIPC を投与するも無効のため、本剤の投与を開始した。しかし 7 日間の投与にも臨床症状、胸部レ線の改善が認められず、また投与前の喀痰から本剤に感受性のない *P. aeruginosa* が分離されたため中止した。副作用、臨床検査値に異常は認めなかった。

### Ⅲ. 考 察

THR-221 は、好気性及び嫌気性のグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し、広い抗菌スペクトラムを有し、各種  $\beta$ -lactamase に対して極めて安定であり、肺をはじめ各組織への移行性に優れているとされる<sup>1)</sup>。また、感染実験において MIC から期待される以上の優れた抗感染力を示し<sup>2)</sup>、白血球やマクロファージによる殺菌増強効果が認められた<sup>3)</sup> 点は注目すべき特徴と考えられる<sup>1)</sup>。

今回、我々は本剤を呼吸器感染症 7 例に投与し、臨床効果判定可能な 6 例中著効 2 例、有効 3 例、無効 1 例の 83.3% と優れた成績であった。第 35 回日本化学療法学会総会における新薬シンポジウムの総合成績における本剤の臨床効果は、呼吸器感染症 419 例中有効率 83.5% であり、肺炎、肺化膿症等は 83.5%、慢性呼吸器感染症は 84.0% であり<sup>1)</sup>、今回の我々の成績とはほぼ同様であった。新薬シンポジウムにおける細菌学的効果は、グラム陽性菌の消失率 93.9%、陰性菌 89.4% と優れた除菌率であったが、*P. aeruginosa* は 21.4% と低く、本剤の *P. aeruginosa* に対する MIC 値も高い。今回の我々の臨床効果無効

症例は *P. aeruginosa* を起炎菌とする肺炎であり、本剤の抗菌スペクトラムより当然の結果と考えられた。

副作用は、新薬シンポジウム成績によれば 1368 例中発現率 2.4% であり、そのうち最も多い症状は下痢であったが、今回我々が検討した 7 例には認められなかった。また、新薬シンポジウム成績では、臨床検査値異常は transaminase を中心に認められ、今回我々の症例においても 1 例にごく軽度の GPT の上昇のみをみた。以上より、本剤の安全性に関しては特に問題はないと考えられた。

以上の成績より、THR-221 は呼吸器感染症における有用な薬剤であることが示唆された。

### 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, 盛岡, 1987
- 2) N. KLESEL, M. LIMBERT, G. SEIBERT, I. WINKLER and E. SCHRINNER : Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin II. Therapeutic activity against experimentally induced pneumonia in mice. J. Antibiotics 37 : 1712~1718, 1984
- 3) M. LIMBERT, R. R. BARTLETT, G. DICKNETTE, N. KLESEL, H. U. SCHORLEMMER, G. SEIBERT, I. WINKLER and E. SCHRINNER : Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin IV. Influence on the immune system. J. Antibiotics 37 : 1719~1726, 1984

## CEFODIZIME (THR-221) IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

MORITAKA SUGA, MASAYUKI ANDO, FUJIHO TANAKA, TETSUNORI SAKATA, TAKAFUMI KIMURA, OSAMU KAWANO, KİYOTAKA ITO, HIRONORI NAKASHIMA, MINEHARU SUGIMOTO and SHUKURO ARAKI  
First Department of Internal Medicine, Medical School, Kumamoto University, Kumamoto

Cefodizime (THR-221), a new cephem antibiotic, was administered to 7 patients with respiratory tract infections, of which 6 were pneumonia and 1 chronic bronchitis, to evaluate the drug's clinical efficacy, bacteriological effect and side-effects. The clinical response, evaluated in 6 cases, was excellent in 2 cases, good in 3 and poor in 1 where the underlying disease was a mediastinal tumor, and the causative organism *P. aeruginosa*. Bacteriologically, 2 strains of the causative organisms were isolated from sputum, and *H. influenzae* was eradicated but *P. aeruginosa* was not. No side-effects were observed. As abnormal laboratory findings, a slight elevation of GPT was found in one case.

These results suggest that THR-221 is useful in the treatment of respiratory tract infections.