

外科的感染症における THR-221(Cefodizime)の臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫・三上二郎

天使病院外科

新開発の抗 β -lactamase 性と広域抗菌スペクトラムを有し、さらに *in vivo* 効果が優れている cephem 系抗生剤 THR-221の静注剤を使用して、外科的感染症に対する治療を試みた。症例は胆汁に合併した胆嚢炎4例、慢性肝炎に合併した急性胆嚢炎1例、急性虫垂炎に合併した汎発性腹膜炎2例、限局性腹膜炎3例、計10例で、男2例、女8例、年齢14~71歳(平均39.9 \pm 18.5歳)、体重47~85 kg(平均56.7 \pm 12.4 kg)であった。THR-221の投与は1 g、1日2回点滴静注を原則とし、投与期間は5~7日(平均6.2 \pm 0.65日)であった。起炎菌として7例より9株を得たが、1例は3種の菌の複数菌感染であった。菌種は5株の *E. coli*、2株の *K. pneumoniae*、*E. cloacae* および *C. clostridiiforme* 各1株を認めた。THR-221治療により全株が除菌された。臨床効果は著効1例、有効9例、有効以上100%であった。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。症例のうち8例で手術中に採取した試料により体液、組織内濃度を検索した。1 g 静注後の総胆管胆汁内濃度は1,163.8 \pm 616.7 μ g/ml、胆嚢壁は54.7 \pm 29.1 μ g/gを認め、膿性腹水へは55.2 \pm 4.4 μ g/ml、虫垂壁では20.1 \pm 12.5 μ g/gの良好な移行を示した。

以上の結果より、THR-221は胆道系感染症、急性腹膜炎の治療に使用して極めて有用な抗生剤であるといえる。

最近の感染症はグラム陰性桿菌群の複数によるものが増加しており、しかも現在主として使用されている β -lactam 系抗生剤に耐性を有する β -lactamase 産生菌の増加が指摘されている。この対策が現在の問題点となっている¹⁾。

現在、抗生剤開発の主力をなしている cephem 系抗生剤は、ブドウ球菌などのグラム陽性菌から大腸菌、肺炎桿菌などのグラム陰性菌にも抗菌力を有する第一世代の cephem 剤より、cephamycin として β -lactamase に抵抗性を有するか、あるいは抗菌力を飛躍的に増強して有効性を保つ第二世代の cephem 剤が開発され、さらに抗 β -lactamase 性を有するとともに、主としてグラム陰性桿菌群、とくに緑膿菌を含む日和見感染起炎菌群、嫌気性菌にまで抗菌力を上げた第三世代 cephem 剤も開発され、その一部は市販されて一般に使用されるに至っている²⁾。

しかし、この強力な第三世代 cephem 剤も、反面、グラム陽性菌とくにブドウ球菌等への抗菌力が相対的に低下し、また一部の薬剤ではアルコールに対する相互作用もあり、これらの第三世代抗生剤が多用されるに伴って、主としてグラム陽性球菌、とくに耐性ブドウ球菌の増加が問題となってきた。したがって理想的な抗生剤は、グラム陽性菌から陰性菌に至る幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、しかも安全性の高い特徴を一剤に有するものということにならう³⁾。

THR-221は西独ヘキスト社とフランス、ルセル社で合成、開発された新しい注射用 cephem 系抗生物質で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有し、各種の β -lactamase に安定であり、且つ *in vitro* 抗菌力よりも *in vivo* 効果の優れた薬剤で、disulfiram 様作用、血液凝固系への影響がみられない薬剤である^{4,5)}。

著者らは今回 THR-221の提供を受け、若干の感染症に対する治療を試み、さらに一部の患者の手術時に本剤を術前または術中に静注にて投与し、術中に採取した試料により THR-221の体液および組織内濃度の検索を行なう機会を得た。これらの結果により、若干の興味ある所見を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 使用薬剤^{4,5)}

THR-221(一般名 Cefodizime)は、西独ヘキスト社とフランスのルセル社で合成、開発された注射用 cephem 系抗生剤で、cephalosporin 骨格の7位に Cefotaxime (CTX)と同様の *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基を有し、その優れた特性を保持するとともに、同時に3位に mercapto-thiazolyl 基を有するために、代謝を受けずに長い半減期を有し、一部の第三世代抗生剤にみられるアルコールによる disulfiram 様作用がみられず、また血液凝固系への影響もみられない物質である。構造式は

Fig. 1 に示す如くである。

化学名は disodium (-)-(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[[[5-(carboxylatomethyl)-4-methyl-2-thiazolyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate で、分子式は $C_{20}H_{18}N_6Na_2O_7S_4$ 、分子量は628.64の物質である。白色～淡黄白色の結晶性の粉末で吸湿性があり、水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール、アセトン、酢酸エチル、エーテルまたはクロロホルムにほとんど溶けない。

In vitro における抗菌力は、グラム陽性菌では *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Peptostreptococcus* に対する抗菌力が強く、グラム陰性菌では *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. rettgeri* に強い抗菌力を示し、その MIC₉₀ は 10^8 cells/ml で $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下である。*S. aureus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Bacteroides* では中等度の感受性を示し、*Enterococcus*, *P. aeruginosa* などは弱い感受性を示す。各種の penicillinase, cephalosporinase に安定であるが cefuroxime により一部分解される。菌に対する作用は殺菌的である。各種感染モデルにおける実験において、THR-221 の *in vivo* における抗菌力は MIC から予測される以上の治療効果を示し、食細胞による殺菌増強効果、補体との協力殺菌作用が認められる。

THR-221 1g 静注後5分の血中濃度は $167.83 \pm 30.30 \mu\text{g/ml}$ に達し、血中濃度半減期(β 相)は2.14時間で、24時間までの尿中排泄率は73.90%を示す。ヒト血清蛋白結合率は86.0%である。THR-221は代謝を受けず、胆汁への移行は極めて良好であり、腹腔内滲出液、創傷滲出液等へも良好な移行を示し、上顎洞粘膜、子宮等への移行も良好な薬剤である。

THR-221は1g含有のvial剤として提供され、20mlの生理食塩液に溶解して静注に使用し、250～500mlの5%ブドウ糖液または500mlのLactate Ringer液に溶解して点滴静注に用いた。

2. 対象症例

症例は1986年7月より12月までの6ヶ月間に、天使病院外科に入院、治療を行なった症例のうち10例を対象とした。年齢は14歳より71歳、男性2例、女性8例であった。疾患別では、胆石を合併した急性胆嚢炎2例、亜急性胆嚢炎2例、慢性肝炎に合併した急性胆嚢炎1例、急性虫垂炎に合併した限局性腹膜炎3例、汎発性腹膜炎2例であった。胆石を合併した4例はTHR-221による治療後に手術を施行し、急性腹膜炎の5例はいずれも投与初日に手術を施行している。

胆道系感染症の4例および急性虫垂炎の4例、計8例の手術時にTHR-221 1gを静注後、術中に採取した試料によるTHR-221の体液および組織内濃度の検索を施行した。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は自覚、他覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の4区分とし、各々次の基準によった。

著効(Excellent):投与3日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効(Good):4～5日以内に症状の半数以上が消滅または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失または減少が著明のもの。

やや有効(Fair):6～7日以内に症状の一部が消滅または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効(Poor):7日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

これらの基準により、各症例についての検討を行なって臨床効果の判定を施行した。

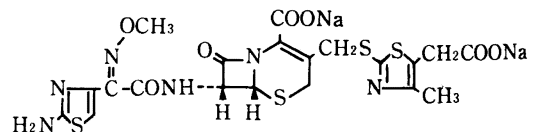
病巣より得た試料の培養により分離された細菌のうち、常在菌と考えられ、且つ量の少ないものを除いて起炎菌とし、THR-221のMICを日本化学療法学会標準法⁶⁾により測定した。

一部の試料は嫌気ポーターに採取し、東京総合臨床検査センター研究部に送付してTHR-221および若干のcephem剤のMICを測定し、参考とした。

4. 体液、組織内濃度試料の採取、測定法

THR-221の胆汁、腹水、組織等の濃度測定のための試料採取は次のように行なった。手術前または術中にTHR-221 1gを静注にて投与し術中に試料を採取した。THR-221静注後より試料採取までの時間、または臓器の血行遮断時の時間をチェックし、腹水、胆汁等はなるべく経時的に採取することを心掛けた。胆嚢、虫垂は内腔を開き、表面に付着した血液、胆汁、膿汁等をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗浄し、なるべく速やかに -20°C にて凍結保存した。試料は凍結状態のまま株式会社バイオス研究所(東京都千代田区)に送付して測定に供した。なお、術前に抗生剤を投与されていた患者では、十分な排泄時間をおいたことを確かめて実施した。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



THR-221濃度測定はcup methodによるbioassay法およびHPLC法により施行した。

Bioassay法は検定菌に*E. coli* NIHJ JC-2を用い、検定用培地はNutrient agar(Difco)、試料の希釈および標準溶液の調製には、血清はMoni-trol I、腹水、胆汁、組織には0.1 M Phosphate buffer solution(PBS, pH 7.0)を使用した。HPLC法では0.1 M PBS 4 mlを添加し、ホモジネートを3,000 rpm, 5℃, 15分間遠心分離し上清液を使用した。使用装置は島津LC-4高速液体クロマトグラフである。検出限界は血清で0.1 μg/ml, 臓器で0.5 μg/ml or gであった。Bioassay法とHPLC法との相関は良好であった。

II. 検討成績

THR-221の検討結果をTable 1からTable 5およびFig. 2, 3に示した。Table 1~2にはTHR-221の臨床効果の検討成績を示し、Table 3にはTHR-221投与前後の臨床検査値を、Table 4, 5およびFig. 2, 3にはTHR-221の体液および組織内濃度の検索結果を示した。以下項目別に成績を示す。

1. 臨床効果成績

胆嚢内胆石に合併した急性および亜急性胆嚢炎各2例、慢性肝炎に合併した無石胆嚢炎1例、急性虫垂炎に合併した汎発性腹膜炎2例、限局性腹膜炎3例の計10例にTHR-221による治療を試みた。THR-221の投与は、静注では20 mlの生理食塩液に溶解して3~5分間にて投与し、点滴静注例では250~500 mlの5%ブドウ糖液または500 mlのLactate Ringer液に溶解して1~2時間にて投与した。

THR-221による治療は1回1g, 1日2回の点滴静注を原則とし、投与期間は5~7日間であった。総投与量は10~14gである。

急性腹膜炎の5例はTHR-221投与初日に手術を施行した。このうち4例は術前または術中にTHR-221 1gを静注にて投与し、THR-221体液、組織内濃度測定の試料採取を術中に施行した。したがってこれらの症例では、手術当日はTHR-221 1g静注, 1g点滴静注各1回の投与となった。胆石合併の胆道感染症4例は治療により軽快後に胆嚢摘出手術を施行し、この際THR-221 1gを静注して胆汁、胆嚢壁濃度測定を施行した。

起炎菌として7例より9株を得たが、5株の*E. coli*, 2株の*K. pneumoniae*, *E. cloacae* および*C. clostridiiforme*各1株を認めた。このうち症例7の1例のみは3種の菌による複数菌感染であった。また胆嚢炎の2例では、THR-221投与前の十二指腸液培養では培養陰性のため起炎菌は不明であったが、THR-221投与後の手術時の胆嚢

胆汁の培養により1例は*M. Morganii*, 1例は*X. maltophilia* および*E. faecalis*を認めた。しかし菌数は少量であった。

起炎菌の判明した症例では全株が除菌され、耐性菌はTHR-221投与後に認められた症例3の2株を除いて認められなかった。

臨床効果は著効1例, 有効9例で、やや有効, 無効症例は認められなかった。副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

2. THR-221体液および組織内濃度

症例のうち8例で、手術前または術中にTHR-221 1gを静注し、術中採取した試料中のTHR-221濃度を*E. coli* NIHJ JC-2を検定菌とするbioassay法およびHPLC法により測定した結果をTable 4, 5およびFig. 2, 3に示した。

胆石症手術時に検索した総胆管胆汁への移行は、THR-221 1g静注後48分より116分までの検索で413.0~2,170.0 μg/ml(平均1,163.8±616.7 μg/ml)の高濃度を示した。胆嚢内胆汁は、胆嚢管の結石による閉塞を認めた症例2では0.05 μg/mlの低濃度であったが、胆嚢管開存例では72.2~533.0 μg/ml(平均379.1±271.9 μg/ml)の高濃度であった。胆嚢壁は静注後60~118分で24.2~84.0 μg/g(平均54.7±29.1 μg/g)を示した。血中濃度は1例のみで測定したが、静注後60分で57.9 μg/mlを認めた。

急性虫垂炎の手術時に検索した4例では、臍性腹水内濃度は静注後50~130分で50.3~59.3 μg/ml(平均55.2±4.4 μg/ml)を示し、虫垂壁内濃度は13.3~39.0 μg/g(平均20.1±12.5 μg/g)であった。虫垂内膿汁は症例7の1例で測定したが、静注後125分で2.22 μg/mlを示し、この際の虫垂壁は13.3 μg/gであった。血中濃度は症例6で測定したが、静注後60分で57.6 μg/mlを示した。

3. 症例の検討

各症例についてその概要を略記する。

1) 胆道系感染症

症例1 33歳, 男, 体重85.0 kg

4年前より時折, 右上腹部痛があり, 昭和61年7月5日, 疼痛発作のため内科受診, 超音波診断にて胆石を発見される。7月28日より胆嚢炎としてCefaclor(CCL) 250 mg, 1日3回投与を4日間受けるも軽快せず, 7月31日, 十二指腸ゾンデにて十二指腸液を採取し, 培養により少量の*E. coli*を認めた。THR-221に対するMICは 10^8 , 10^6 cells/mlにて0.1および0.05 μg/mlを示した。8月1日より6日間THR-221 1gを1日2回点滴静注により投与したが, 4日にて症状は消失し有効と判定した。8月7日, 胆嚢摘出術を施行したが, 術前THR-

Table 1 Clinical efficacy of THR-221 (Cefodizime) in biliary tract infection after intravenous drip infusion

Case No.	Age Sex BW (kg)	Diagnosis (Complication)	Daily dose & Duration (g×times×days)	Route	Total dosis (g)	Isolated organism MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks	
										Pretreatment	Operation
1	33 M 85	Subacute cholecystitis (Cholecystolithiasis)	1×2×6	i.v.d.	12	<i>E. coli</i> 0.1, 0.05 (+) (Duodenal juice) ↓	Eradicated	Good	None	CCL 750 mg p.o. 4 days (Poor)	Cholecyst- ectomy
2	71 M 52	Acute cholecystitis (Cholecystolithiasis)	1×2×7	i.v.d.	14	No growth (Duodenal juice) ↓ <i>M. Morganii</i> 1.56, 0.78 (+) (Gallbladder bile)		Good	None	BAPC 1.5 g p.o. 6 days (Poor)	Cholecyst- ectomy
3	66 F 52	Subacute cholecystitis (Cholecystolithiasis)	1×2×7	i.v.d.	14	No growth (Duodenal juice) ↓ <i>X. maltophilia</i> >100 (+) <i>E. faecalis</i> >100 (+) (Gallbladder bile)		Good	None		Cholecyst- ectomy with T-tube drainage
4	46 F 65	Subacute cholecystitis (Cholecystolithiasis)	1×2×6	i.v.d.	12	<i>E. coli</i> 0.1, 0.05 (+) (Duodenal juice) ↓	Eradicated	Good	None		Cholecyst- ectomy
5	66 F 50	Acute cholecystitis (Chronic hepatitis)	1×2×7	i.v.d.	14	Not tested	Unknown	Excellent	None	CCL 1.5 g p.o. 4 days (Poor)	

Table 2 Clinical efficacy of THR-221 (Cefodizime) in acute peritonitis after intravenous administration

Case No.	Age Sex BW (kg)	Diagnosis (Complication)	Daily dose & Duration (g × times × days)	Route	Total dose (g)	Isolated organism MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks	
										Pre-treatment	Operation
6	14 F 50	Acute diffuse peritonitis (Gangrenous appendicitis)	1 × 2 × 1 1 × 2 × 6	i.v. i.v.d. i.v.d.	14	<i>E. coli</i> 0.1, 0.05 (#) (Purulent ascites) ↓ (-)	Eradicated	Good	None		Appendectomy with drainage
7	52 F 59	Acute diffuse peritonitis (Gangrenous perforative appendicitis)	1 × 2 × 1 1 × 2 × 5	i.v. i.v.d. i.v.d.	12	<i>K. pneumoniae</i> 0.1, 0.05 (#) <i>E. cloacae</i> 1.56, 0.39 (#) <i>C. clostridioforme</i> 6.25, 6.25 (#) (Purulent ascites) ↓ (-)	Eradicated	Good	None		Appendectomy with drainage
8	17 F 47	Acute localized peritonitis (Phlegmonous appendicitis)	1 × 2 × 1 1 × 2 × 5	i.v. i.v.d. i.v.d.	12	<i>E. coli</i> 0.2, 0.1 (#) (Pus in appendix) ↓ Not tested	Unknown	Good	None	CCL 1.5 g p.o. 2 days (Poor)	Appendectomy no drainage
9	20 F 52	Acute localized peritonitis (Phlegmonous appendicitis)	1 × 2 × 1 1 × 2 × 4	i.v. i.v.d. i.v.d.	10	<i>K. pneumoniae</i> 0.1, 0.05 (#) (Ascites) ↓ Not tested	Unknown	Good	None	CTX 2 g i.v. 1 day (Poor)	Appendectomy no drainage
10	14 F 55	Acute localized peritonitis (Phlegmonous appendicitis)	1 × 2 × 5	i.v.d.	10	<i>E. coli</i> 0.2, 0.1 (#) (Purulent ascites) ↓ Not tested	Unknown	Good	None		Appendectomy no drainage

221 1gを静注後48および50分後の総胆管胆汁内THR-221濃度は1,540.0および2,170.0 $\mu\text{g/ml}$ を認め、静注後60分の胆嚢胆汁内濃度は72.2 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内濃度は24.2 $\mu\text{g/g}$ 、血中濃度は57.9 $\mu\text{g/ml}$ を示した。胆嚢胆汁の培養は陰性であったが、胆嚢胆汁内に中等量の白血球を認めた。Table 3におけるTHR-221投与後の臨床成績は手術翌日の8月8日の数値であり、白血球数はTHR-221投与前より高値を示した。術後はLatamoxef(LMOX) 2g、1日2回の点滴静注投与を施行した。8月11日には臨床検査値の正常化を認めた。

症例2: 71歳, 男, 体重52.0 kg

昭和61年8月下旬, 右上腹部痛があり, 内科医院にて胆嚢内胆石を発見される。9月3日初診, 急性胆嚢炎としてBacampicillin 500 mg, 1日3回6日間内服投与を受けると軽快せず, 9月8日入院した。当日の十二指腸液の培養は陰性で起炎菌は不明であった。9月9日よりTHR-221 1g, 1日2回7日間点滴静注を施行した。4日後症状は消失し有効と判定した。9月16日, 胆嚢摘出術を施行した。胆嚢管は結石により閉塞しており, 胆嚢胆汁は白色胆汁であった。術前THR-221 1g静注後112分, 116分の総胆管胆汁内濃度は500.0, 557.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 静注後95分の白色胆嚢胆汁内濃度は0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内濃度は34.2 $\mu\text{g/g}$ を認めた。胆嚢内胆汁の培養により少量の *M. morgani* を得た。THR-221に対する

MICは 10^8 , 10^6 cells/mlにて1.56および0.78 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。胆嚢胆汁内の白血球数は少量であった。術後はCefoperazone(CPZ) 2g 1日2回の点滴静注を施行した。

症例3: 66歳, 女, 体重52.0 kg

昭和61年7月4日, 右上腹部痛があり, 内科にて胆石を発見された。経過観察中に疼痛が再発し9月8日外科受診, 翌日入院する。THR-221 1g, 1日2回7日間の点滴静注を施行する。5日にて症状は消失し, 有効と判定した。9月9日施行の十二指腸液の培養は陰性で, 起炎菌は不明であった。症状軽快後9月18日手術を施行した。胆嚢摘出後, 胆嚢管が短く, 狭窄の危険があるため総胆管を切開し, T-tubeによるドレナージを併用した。手術前THR-221 1gを静注し95分, 98分後の総胆管胆汁内濃度は1,870.0および1,780.0 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。静注後118分の胆嚢胆汁内濃度は532.0 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内濃度は76.2 $\mu\text{g/g}$ を示した。胆嚢内胆汁の培養で少量の *X. maltophilia*, *E. faecalis* を得た。THR-221に対するMICは100.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。胆汁内の白血球数はやや多量であった。術後はCefmenoxime(CMX) 2g, 1日2回の点滴静注を施行した。

症例4: 46歳, 女, 体重65.0 kg

数ヶ月前より右上腹部痛があり, 内科にて胆石を指摘されていた。昭和61年9月19日入院する。入院時軽度の圧痛, 筋性防禦があり, THR-221 1g, 1日2回6日

Table 3 Laboratory findings before (B) and after (A) THR-221 treatment

Case No.	Age Sex BW (kg)	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		S-GOT		S-GPT		Al-P		BUN (mg/dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	33 M 85	564	528	16.1	14.9	47.5	45.5	4,700	11,900	27	35	29	37	6.3	4.6	19.1	20.2
2	71 M 52	472	463	15.2	14.8	43.0	44.0	4,400	5,200	21	25	10	15	9.1	7.0	15.5	11.8
3	66 F 52	454	454	13.6	13.7	39.5	39.5	4,600	5,500	24	39	19	25	9.8	8.0	19.0	20.4
4	46 F 65	426	410	13.0	12.7	37.0	36.5	8,300	4,900	23	20	27	15	5.4	5.0	16.8	15.0
5	66 F 50	348	366	12.3	13.0	34.5	36.5	8,500	3,600	70	100	67	95	7.8	8.5	9.8	6.9
6	14 F 50	398	446	13.0	13.6	41.5	39.5	18,400	5,800	8	13	6	8	8.7	7.1	13.6	9.6
7	52 F 59	407	400	12.9	12.7	37.5	38.5	11,500	5,800	23	39	30	24	8.5	7.6	16.0	12.7
8	17 F 47	448	451	12.8	12.9	38.5	38.0	5,800	5,900	17	15	8	10	6.1	6.3	11.7	12.6
9	20 F 52	466	444	15.0	14.2	44.0	40.0	13,500	5,800	23	15	10	8	6.8	5.1	11.3	10.6
10	14 F 55	444	446	13.3	13.5	39.0	38.5	9,000	5,100	20	15	10	8	5.5	6.1	12.6	11.3

間の点滴静注を施行した。9月12日の十二指腸液の培養により少量の *E. coli* を得たが、THR-221に対する MIC は 10^8 , 10^6 cells/ml にて 0.1 および 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。THR-221 投与後 4 日にて症状は消失し、有効と判定した。9月25日胆嚢摘出術を施行した。手術前 THR-221 1g を静注後 98分 および 100分の総胆管胆汁内 THR-221濃度は 413.0 および 480.0 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。静注後 110分の胆

嚢胆汁内濃度は 533.0 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内濃度は 84.0 $\mu\text{g/g}$ を示した。手術時の胆嚢胆汁の培養は陰性で起炎菌は消失したものと認められたが、多数の白血球の存在を認めた。術後は LMOX 2g 1日 2回の点滴静注を施行した。

症例 5 : 66歳, 女, 体重 50.0 kg

数年前より慢性肝炎にて中等度の肝機能障害があり治療を受けていたが、昭和61年10月9日右上腹部痛があり、

Table 4 THR-221 concentration in serum, common duct bile, gallbladder bile and gallbladder wall after intravenous single-dose administration of 1 g

Cup bioassay method (*E. coli* NIHJ JC-2)

Case No.	Age Sex BW (kg)	Time (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)			
			Serum	Bile in common duct	Bile in gallbladder	Wall of gallbladder
1	33 M 85	48	57.9	1,540.0	72.2	24.2
		50		2,170.0		
		60				
2*	71 M 52	95		500.0	0.05	34.2
		112		557.0		
		116				
3	60 F 52	95		1,870.0		
		98		1,780.0		
		118				
4	46 F 65	98		413.0		
		100		480.0		
		110				

* : Cystic duct was obstructed by gallstones

Table 5 THR-221 concentration in serum, purulent ascites, appendix wall and pus in appendix after intravenous single-dose administration of 1 g

Cup bioassay method (*E. coli* NIHJ JC-2)

Case No.	Age Sex BW (kg)	Time (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)			
			Serum	Purulent ascites	Wall of appendix	Pus in appendix
6	14 F 50	50	57.6	59.3	14.5	
		60		58.0		
7*	52 F 59	120		53.0	13.3	2.22
		125				
		130		50.3		
8	17 F 47	30			39.0	
9	20 F 52	90			13.7	

* HPLC method

Fig. 2 THR-221 concentration in serum, common duct bile, gallbladder bile and gallbladder wall from patients with biliary tract infection after intravenous single-dose administration of 1g

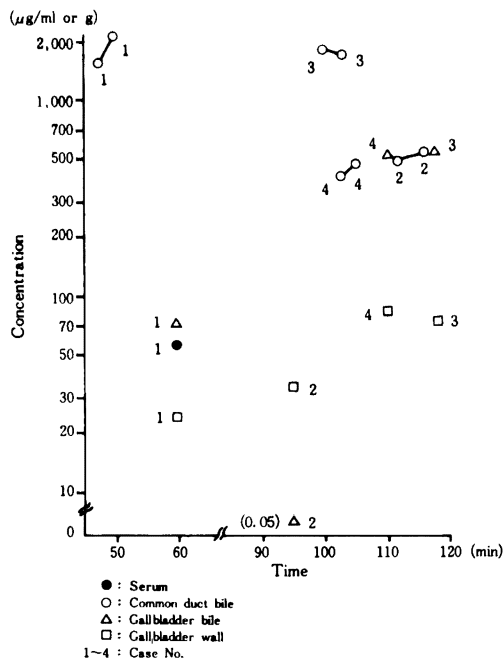
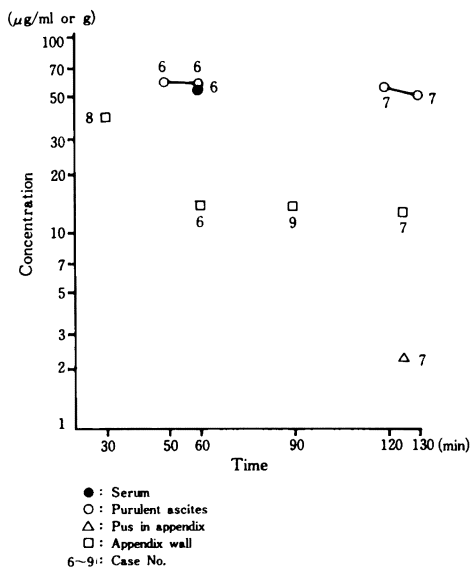


Fig. 3 THR-221 concentration in serum, purulent ascites, appendix wall and pus in appendix from patients with acute appendicitis after intravenous single-dose administration of 1g



内科医院にて急性胆嚢炎として CCL 500 mg, 1日3回 4日間の内服投与を受けるも軽快せず, 10月13日受診し入院する。右上腹部圧痛, 筋性防禦著明にて, THR-221 1g, 1日2回7日間の点滴静注を施行した。3日にて症状は消失し, 著効と判定した。THR-221投与前より肝機能の低下があり, 血小板 7.7×10^4 と減少があったが, 本剤の投与により悪化を認めなかった。超音波診断にて胆石は認められず, 胆嚢壁の腫脹も軽快したので手術は施行せず退院した。起炎菌の検索は不可能であったので, 細菌学的効果は不明であった。

2) 急性腹膜炎

症例6 14歳, 女, 体重50.0 kg

前夜より腹痛, 嘔吐があり, 昭和61年7月9日受診, 圧痛, 筋性防禦著明にて入院, 手術を施行した。虫垂は壊疽性となり, 大量の膿性腹水を認め, 汎発性腹膜炎を併発していた。膿性腹水の培養により大量の *E. coli* を得たが, THR-221の MIC は 10^8 , 10^6 cells/mlにて0.1および0.05 $\mu\text{g/ml}$ を示した。虫垂切除後, ペンローズドレンによるドレナージを施行した。手術前に THR-221 1gを静注し, 50および60分後の膿性腹水内 THR-221濃度は59.3および58.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。静注後60分の虫垂壁内濃度は14.5 $\mu\text{g/g}$, 血中濃度は57.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。術後6日間, THR-221 1g, 1日2回の点滴静注(第1日目の手術日のみ, THR-221濃度測定のため1回静注, 1回点滴静注)を施行したが, 3日後の検索で起炎菌の培養は陰性となり, 5日にて症状は消失, 6日後にドレンを抜去し得たので有効と判定した。

症例7: 52歳, 女, 体重59.0 kg

前夜より腹痛があり, 昭和61年9月17日受診し, 圧痛, 筋性防禦が著明で入院, 手術を施行した。虫垂は壊疽性となり, 尖端部で穿孔し, やや多量の膿性腹水があり, 汎発性腹膜炎を合併していた。膿の培養により大量の *K. pneumoniae*, 中等量の *E. cloacae* および *C. clostridioforme* を得た。これらに対する THR-221の MIC は, 10^8 , 10^6 cells/mlにてそれぞれ0.1, 0.05, 1.56, 0.39および6.25, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示した。虫垂切除後, ペンローズドレンによるドレナージを施行した。手術前に THR-221 1gを静注し, 120および130分後の膿性腹水内 THR-221濃度測定値は53.0および50.3 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。静注後125分の虫垂内膿汁では2.22 $\mu\text{g/ml}$, その際の虫垂壁内濃度は13.3 $\mu\text{g/g}$ であった。術後6日間, THR-221 1g, 1日2回の点滴静注(第1日目のみ1回静注, 1回点滴静注)を施行した。3日後の膿性分泌物培養は陰性で起炎菌の消失を認め, 解熱し排膿も著明に減少し, 5日にて症状は消失, 7日にてドレンを抜去し得たので有効と判定した。

症例8: 17歳, 女, 体重47.0 kg

昭和61年10月13日, 回盲部痛があり, 嘔気を伴って内科医院を受診, CCL 500 mg 1日3回内服2日間を受けるも軽快せず, 10月15日受診する。白血球数は5,800であったが, 筋性防禦, 圧痛, 除圧痛が著明で急性虫垂炎と診断, 入院, 手術を施行する。虫垂の変化は中等度であったが, 混濁せる腹水が骨盤内にあり, 限局性腹膜炎を合併していた。虫垂内膿汁の培養により大量の *E. coli* を得たが, MIC は 10^8 , 10^6 cells/ml にて0.2, 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。虫垂切除後膿をガーゼにて清拭して一次的に閉腹した。手術前 THR-221 1g を静注し30分後の虫垂壁内 THR-221濃度を測定し39.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ を得た。術後6日間, THR-221 1g, 1日2回の点滴静注(第1日目のみ1回静注, 1回点滴静注)を施行した。一次的に閉腹したため術後の菌の検索は不可能であったが, 治療後4日にて症状は消失し有効と判定した。

症例9: 20歳, 女, 体重52.0 kg

昭和61年11月6日, 左卵管妊娠破裂にて左卵管切除施行, 11月15日抜糸したが, 11月18日より右下腹部痛があり, 白血球数11,100にて Cefotaxime(CTX) 2g の静注を受けるも軽快せず, 11月19日外科受診, WBC 13,500, 筋性防禦, 圧痛著明にて, 急性虫垂炎と診断, 入院, 手術を施行した。虫垂の変化は中等度であったが, 少量の混濁せる腹水があり限局性腹膜炎を合併していた。腹水の培養により大量の *K. pneumoniae* を得た。THR-221のMIC は 10^8 , 10^6 cells/ml にて0.1および0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。虫垂切除後ドレナージを施行せず, 一次的に閉腹した。術前 THR-221 1g を静注後90分の虫垂壁内 THR-221濃度を測定し13.7 $\mu\text{g}/\text{g}$ を得た。術後5日間, THR-221 1g, 1日2回点滴静注(初日のみ1回静注, 1回点滴静注)を施行した。4日にて症状消失し有効と判定したが, 投与後の細菌学的検索は出来なかった。

症例10: 14歳, 女, 体重55.0 kg

2日前より右下腹部痛があり, 昭和61年11月19日受診, 急性虫垂炎と診断されて入院, 手術を施行した。虫垂の変化は中等度で, 少量の混濁した膿性の腹水があり限局性腹膜炎を合併していた。腹水の培養により大量の *E. coli* を得た。THR-221のMIC は 10^8 , 10^6 cells/ml にて0.2および0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。虫垂切除後ドレナージを施行せず, 一次的に閉腹した。術後 THR-221 1g, 1日2回点滴静注を5日間施行した。4日にて症状は消失し有効と判定したが, 菌の投与後の検索は出来なかった。

4. 副作用

THR-221による治療を試みた10例において, 本剤によると思われるアレルギー, 消化器系, 循環器系, 呼吸器

系, 泌尿器系等の副作用は認められなかった。また Table 3に示す如く, THR-221の投与前後における臨床検査値の検索において, 本剤によると思われる異常値は認められなかった。とくに症例5に認められる如く, 肝機能の低下例においても安全に投与することが可能であった。

Ⅲ. 考 按

幅広い抗菌スペクトラムを有する有効性と副作用および毒性の少ない安全性によって, β -lactam系抗生剤は今日, 注射用抗生剤の主力となっている。とくに cephem系抗生剤の発達, 普及は目覚ましい。第一世代と呼ばれる Cephalothin(CFT), Cephaloridine(CER), Cefazolin(CEZ), Cefapirin(CEPR), Ceftazole(CTZ), Cephacetrile(CEC)などは, ブドウ球菌, 連鎖球菌等のグラム陽性球菌群, 大腸菌, 肺炎桿菌等のグラム陰性菌群に抗菌力を有し, 広域ペニシリンに比してとくに耐性ブドウ球菌, グラム陰性桿菌に対する抗菌力に優れている。第二世代に属する Cefamandole(CMD), Cefotiam(CTM)は大腸菌, 肺炎桿菌の他にインドール陽性変形菌, *H. influenzae*, *Enterobacter* にまで抗菌力を広げ, 強い抗菌力を有するが, β -lactamase にやや不安定であり, これに対して Cefoxitin(CFX), Cefmetazole(CMZ), Cefuroxime(CXM)は種々の菌に対するMICは必ずしも低くないが, 強い抗 β -lactamase性を有している。さらに cephem剤の開発, 進歩は抗 β -lactamase性と, とくにグラム陰性桿菌群に対する抗菌力を高めた性質を一剤に有する第三世代の Cefotaxime(CTX), Ceftizoxime(CZX), Cefoperazone(CPZ), Latamoxef(LMOX), Cefminoxime(CMX), Cefpiramide(CPM), Ceftazidime(CAZ), Ceftriaxone(CTRX), Cefotetan(CTT), Cefbuperazone(CBPZ)などが現れ, 既に市販されて, 主として重症感染症, 難治性感染症に俾力を発揮しつつある¹⁻³⁾。

一方, 感染症起炎菌の様相も大きく変化し, グラム陰性桿菌群, とくに弱毒菌あるいは常在菌と目されていた *Proteus* 属, *Citrobacter* 属, *Enterobacter* 属, *Pseudomonas* 属などの菌による感染症が指摘され, しかも一種の菌ではなく多種の複数菌による感染が多くなり, 多数菌感染症への対応が必要となり, 第三世代 cephem剤に対する期待が増大して来ている。しかし, 第二, 第三世代とくに第三世代の cephem剤はグラム陽性菌, とくに耐性グラム球菌による感染が問題となって来た。そこでアミノ配糖体系抗生剤などとの併用が検討されて来ているが, アミノ配糖体系は腎毒性等の問題もあり, また同時併用による抗菌力の低下も指摘されている。一方, cephem系

抗生剤としては第三世代の特徴を有するとともに、耐性ブドウ球菌等のグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有する薬剤の開発に期待が向けられて来た。

THR-221⁴⁶⁾(一般名 Cefodizime)はヘキスト社(西独)、ルセル社(仏)の研究所で合成、開発された注射用 cephem 系抗生物質である。本剤は広域抗菌スペクトラムを有し、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* などの *Enterobacteriaceae* などのほか *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に強い抗菌力を示す。*S. aureus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Bacteroides* などに対する抗菌力はやや弱く中等度であるが、*Enterococcus* および *P. aeruginosa* を含むブドウ糖非発酵菌に対する抗菌力は弱い。各種の β -lactamase に対して安定であるが、CTX と同様に cefuroximase により若干分解を受ける。多くの細菌に対して MIC と MBC の差が無いが、少なく、殺菌効果の優れている薬剤である。

In vivo の感染動物実験の結果より、MIC より期待される以上の治療効果が認められ、免疫抑制動物の感染でも優れた効果を示し、本剤で処理された菌の食細胞による殺菌効果は他剤に比べて高いことが認められている。また disulfiram 様作用、血液凝固系への副作用の認められない薬剤である。

THR-221 の血中濃度は明らかな dose-response が見られ、血中半減期(β 相)は2~2.5時間である。尿中排泄率は24時間までに70~80%を示す。プロベネシドの影響を受け、尿細管分泌が示唆されている。また、優れた臓器組織移行が認められている。

著者らの今回の THR-221 臨床効果検索例は、胆石を合併した胆嚢炎4例、慢性肝炎に合併した急性胆嚢炎1例、急性虫垂炎に合併した汎発性腹膜炎2例、限局性腹膜炎3例の計10例である。THR-221 の投与は1g、1日2回の点滴静注を原則とし、投与期間は5~7日間(平均 6.2 ± 0.65 日)であった。起炎菌として7例より9株を得たが、1例は3種の菌による複数菌感染であった。急性虫垂炎の3例はドレナージを併用しなかったために治療後の菌検索が出来なかったが、症状の経過よりみて除菌されたものと推定され、起炎菌は全株が消失したものと考えられる。胆嚢炎の2例において、治療前の起炎菌は十二指腸液の培養陰性のために不明であった。治療後手術を施行し、その際得た胆嚢内胆汁の培養により少量の菌を得た。症例2では、THR-221 の MIC が 10^8 , 10^6 cells/ml にて 1.56 および $0.78 \mu\text{g/ml}$ を認めた *M. morgani* を得た。この症例は胆嚢管の結石による閉塞があり、白色胆汁を呈していたために抗生剤の移行が不充分であったためとも考えられる。症例3では、少量であるが THR-221 耐性の2菌種が認められた。臨床効果は著効1

例、有効9例で、有効以上100%を認め、副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

、抗生剤の有用性を検討するに際して、その抗生剤の感染病巣への移行を検索することは極めて有意義なことといえる⁷⁻²⁰⁾。今回の THR-221 臨床効果検討例のうち8例において、手術時の膿性腹水、胆汁、虫垂、胆嚢等の移行を検索した。術前または術中に THR-221 1g を静注し、手術中に採取した試料内の THR-221 濃度を *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とする bioassay 法と HPLC 法により検索した。

THR-221 1g 静注後50~130分の膿性腹水内濃度は $50.3 \sim 59.3 \mu\text{g/ml}$ (平均 $55.2 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$) を認めた。虫垂壁内濃度は30~125分で $13.3 \sim 39.0 \mu\text{g/g}$ (平均 $20.1 \pm 12.5 \mu\text{g/g}$) であった。この腹水への移行は、著者らの検索した種々の cephem 系抗生剤のなかでも最も良好な部に属しており²⁶⁾、急性腹膜炎や腹部外科手術後の感染予防に極めて有意義であるといえる。本剤の血中濃度半減期は1g 静注で2.14時間であり、やや長い方に属するが、血清蛋白結合率は86.0%と最も高い方に属する。これらの数値が関連あるものと考えられるが、今後さらに検討を要する問題の一つであると考えている。また胆汁への移行は、THR-221 1g 静注後48~116分で $413.0 \sim 2,170.0 \mu\text{g/ml}$ (平均 $1,163.8 \pm 616.7 \mu\text{g/ml}$) と極めて高い総胆管胆汁濃度を示した。胆嚢内胆汁は、胆嚢管の開存例では $72.2 \sim 533.0 \mu\text{g/ml}$ (平均 $379.1 \pm 271.9 \mu\text{g/ml}$) であったが、胆嚢壁内濃度は静注後60~118分で $24.2 \sim 84.0 \mu\text{g/g}$ (平均 $54.7 \pm 29.1 \mu\text{g/g}$) の高濃度移行を示した。この胆汁移行は cephem 系抗生剤のなかでも CPZ^{21,23)}、CPM, CTRX, cefuzonam (CZON, L-105)²⁷⁾ などと匹敵する最も高度の移行値に属するといえる。本剤の胆道系感染症に対する有用性が示唆されたと考えられる。

以上の検討結果より、THR-221 は胆道系感染症、急性腹膜炎の治療に使用して極めて有用な薬剤の一つであるといえる。また副作用、臨床検査値の検索により安全性の高い薬剤であるといえる。

文 献

- 1) 上田 泰, 眞下啓明編: 今日の化学療法, 感染症原因菌の動向(清水喜八郎)。3~13, ライフサイエンス社, 1980
- 2) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎編: β -ラクタム系抗生物質の化学療法, β -ラクタム系抗生物質の細菌学的検討(横田 健)。3~22, メディカルジャーナル社, 1981
- 3) 清水喜八郎, 嶋田甚五郎編: これからの抗生物質

- の使い方(日常診療における抗生物質療法), 抗生物質の使用に際して必要な基礎知識—適切な化学療法を行なうための基礎的背景—(五島嵯智子)。17~30, メディカル ジャーナル社, 1982
- 4) THR-221概要。大鷗薬品工業株式会社, ヘキストジャパン株式会社, 1985
 - 5) 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
 - 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23(8): 1~2, 1975
 - 7) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の組織内濃度について—とくに炎症組織内濃度の経時的变化について—。Chemotherapy 27: 275~282, 1979
 - 8) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKANISHI, Y. KASAI and Y. SAHASHI: Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. Current Chemotherapy and Infectious Disease, Proc. of the 11th ICC and the 19th ICAAC, Amer. Soc. Microbiol., Vol. I: 236~238, 1980
 - 9) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: Cefamandole の人組織内濃度について—特に炎症組織内動態について—。Chemotherapy 27(Suppl. 5): 348~353, 1979
 - 10) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部弘, 笠井一弘, 重橋幹夫, 藤本和巳: Cefotaxime の人組織内濃度について—特に炎症組織内動態について—。Chemotherapy 28(Suppl. 1): 81~88, 1980
 - 11) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄: 6059-S の人組織内濃度について—特に筋注による組織内動態—。Chemotherapy 28(Suppl. 7): 263~273, 1980
 - 12) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE and Y. WATANABE: Cefoperazone concentration in bile and gall bladder wall after intravenous administration. Antimicro. Agents & Chemoth. 18: 980~982, 1980
 - 13) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄: Cefoperazone の人組織内濃度について—特に組織内動態について—。Chemotherapy 29: 637~645, 1981
 - 14) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘: Cefmenoxime(SCE-1365)の炎症組織内濃度について。Chemotherapy 29(Suppl. 1): 225~239, 1981
 - 15) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, H. FUJITA, M. SAITOH, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI and Y. KASAI: Cefmenoxime concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. Current Chemoth. & Immunoth. Proc. 12th Internat. Cong. Chemoth. Vol. I: 358~360, July 19~24, 1981(Florence)
 - 16) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 八反田薫, 斉藤美知子, 加藤 博, 松田繁雄: 外科重症感染症における Latamoxef の検討。最新医学 37(10): 1991~2001, 1982
 - 17) SAWADA, Y.; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI & Y. KASAI: Clinical pharmacokinetics of sulbactam plus cefoperazone in infected tissues following intravenous administration. Proc. 13th Intern. Congr. of Chemoth. Part 55, PS 4.1/6~14, Aug. 28~Sept. 2, 1983(Vienna)
 - 18) BEKKI, E.; M. SAITOH, M. TSUJISAKI, Y. SAWADA, I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA & J. MIKAMI: Ceftazidime concentration in infected tissues and body fluids from patients following intravenous administration. Proc. 13th Intern. Cong. Chemoth. Part 101, PS 4.2/4~9, Aug. 28~Sept. 2, 1983(Vienna)
 - 19) HASHIMOTO, I.; Y. SAWADA, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI, Y. KASAI, H. KATOH & S. MATSUDA: Latamoxef concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. Proc. 13th Internat. Cong. Chemoth. Part 98, PS 4.2/10~22, Aug. 28~Sept. 2, 1983(Vienna)
 - 20) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, M. SAITOH, M. TSUJISAKI, M. YOSHIMOTO, H. NISHINDAI, Y. NAKANISHI, Y. KASAI, H. KATOH & S. MATSUDA: Latamoxef concentration in infected tissues from patients after intramuscular or intravenous administration and clinical effect on patients with cholecystitis and peritonitis. Proc. 13th Internat. Cong. Chemoth. Part 98, PS 4.2/10~22, Aug. 28~Sept. 2, 1983(Vienna)

- MI, M. SAITOH, E. BEKKI & M. TSUJISAKI : Tissue concentration and clinical efficacy of MT-141 on acute peritonitis and biliary tract infection following intravenous administration. Proc. 13th Internat. Cong. Chemoth. Part 58, SE 4.2/5~6. Aug. 28~Sept. 2, 1983(Vienna)
- 21) SAWADA, Y. ; I. HASHIMOTO, T. NAKAMURA, J. MIKAMI, Y. NAKANISHI, H. NISHINDAI & Y. KASAI : Tissue concentration and clinical effect of TA-058 in acute peritonitis. 22nd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents & Chemoth. Abstract 630, Oct. 4~6, 1982 (Miami Beach)
- 22) 中西昌美, 吉本正典, 西代博之, 葛西洋一, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 齊藤美知子, 戸次英一 : Sulbactam/Cefoperazone 合剤の人組織内濃度について。Chemotherapy 32(Suppl. 4) : 379~391, 1984
- 23) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 齊藤美知子, 辻崎正幸, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一 : MT-141のヒト組織内濃度について。Chemotherapy 32(Suppl. 5) : 87~98, 1984
- 24) 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 戸次英一, 齊藤美知子, 辻崎正幸, 吉本正典, 西代博之, 中西昌美, 葛西洋一 : AC-1370の基礎的・臨床的研究—臨床効果と組織内濃度について—。Chemotherapy 32(Suppl. 9) : 478~492, 1984
- 25) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一 : 胆道系感染症における Cefixime(CFIX)の臨床的研究。Chemotherapy 33(Suppl. 6) : 470~483, 1985
- 26) NAKAMURA, T. ; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. YOSHIMOTO, Y. NAKANISHI, Y. HATA & T. MIURA : Comparative penetration of various β -lactams into purulent ascites, appendix wall and other tissues from patients with acute peritonitis following intravenous administration. Recent Advances in Chemotherapy, Proc. of the 14th ICC, 3 : 2368~2369, 1985 University of Tokyo Press.
- 27) 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村 孝, 三上二郎, 清水矩基雄, 上田直紀, 内山信弥 : 外科的感染症における L-105の臨床的研究。Chemotherapy 34(Suppl. 3) : 543~556, 1986
- 28) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 清水矩基雄, 上田直紀, 内山信弥 : 6315-S(Flomoxef)の臨床的研究—臨床効果と組織内濃度—。Chemotherapy 35(Suppl. 1) : 810~821, 1987

THR-221(CEFODIZIME) IN SURGICAL INFECTIONS

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA and JIRO MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital, (Franciscan Missionaries of Mary), Sapporo

THR-221(cefodizime) is resistant to β -lactamase, has low MICs and a broad spectrum of activity against both Gram-positive and -negative bacteria including *Bacteroides fragilis* and *Staphylococcus aureus*. THR-221 was administered by i.v. injection or drip infusion in a dose of 1 g twice a day for 5~7 days to patients with various surgical infections. These included 5 patients with acute diffuse or localized peritonitis due to acute appendicitis, 4 with cholecystitis with cholelithiasis and 1 with acute cholecystitis complicating chronic hepatitis. Clinical efficacy was excellent in 1 case and good in the other 9 cases (an efficacy rate of 100%). No adverse clinical effect was recognized.

In 8 of the above cases, THR-221 concentrations in body fluids and infected tissues were determined by bioassay with *E. coli* NIHJ JC-2 as test organism and by HPLC. Before or during the operation, THR-221 in a dose of 1 g was administered by i.v. bolus. Samples of purulent ascites, infected appendix wall, common duct bile, gallbladder bile and gallbladder wall were taken during the operation.

THR-221 concentrations in purulent ascites ranged from 50.3~59.3 $\mu\text{g/ml}$ (mean $55.2 \pm 4.4 \mu\text{g/ml}$) at 50~130 min after intravenous administration. THR-221 concentrations in infected appendix wall ranged from 13.3~39.0 $\mu\text{g/g}$ (mean $20.1 \pm 12.5 \mu\text{g/g}$) at 30~125 min after injection. Those in common duct bile ranged from 413.0~2,170.0 $\mu\text{g/ml}$ (mean $1,163.8 \pm 616.7 \mu\text{g/ml}$) at 48~116 min after injection. Those in gallbladder wall ranged from 24.2~84.0 $\mu\text{g/g}$ (mean $54.7 \pm 29.1 \mu\text{g/g}$) at 60~118 min after injection. These levels were much higher than the MICs of THR-221 against the bacteria isolated from these cases.

Hence our data corroborate that THR-221 is a useful intravenous antibiotic against surgical infections.