

Cefodizime(THR-221)の術後腹腔内浸出液移行と 外科的感染症に対する臨床的検討

菊山成博・相川直樹・高橋孝行・石引久彌

慶應義塾大学医学部外科学教室

Cefodizime(THR-221)を外科的感染症6例、胃切除術後症例8例に使用し、その臨床効果と術後腹腔内浸出液中移行、さらに安全性について検討した。本剤投与は1回1g、1日2回点滴静脈内投与とした。

外科的感染症に対する臨床効果は感染性腹壁瘻孔、限局性腹膜炎の各1例に有効、手術創感染の2例にやや有効、術後肺炎、横隔膜下膿瘍の各1例に無効であった。胃切除術後に本剤を投与した胃癌患者8例のうち、1例に術後12日目より発熱を認め、超音波検査にて肝左葉の肝膿瘍と診断された。他の7例には術後14日間、感染症を認めなかった。また、本剤投与に直接関係したと考えられる副作用、臨床検査値の異常は認めなかった。本剤の腹腔内浸出液中の濃度の平均は術後第1日目16.4 μ g/ml、2日目19.9 μ g/ml、3日目22.4 μ g/mlと高い値を示し、経日的に漸増する傾向がみられた。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で開発された注射用セフェム系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌および陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを示し¹⁾、その作用は殺菌的であり、外科領域における感染症の治療に有用性が期待される。

今回、我々はTHR-221の外科的感染症に対する治療効果と胃癌術後の腹腔内浸出液中への移行を測定し、さらに本剤の安全性について検討した。

I. 対象・方法

1. 臨床的検討

慶應義塾大学病院外科で昭和61年2月より61年9月の間に入院治療した外科患者の感染症6例および胃切除術後症例8例の合計14例を対象とした。対象の年齢は33~73歳(平均54.1歳)で、男性9例、女性5例であった。感染症の内訳は手術創感染2例、腹腔内感染症2例(限局性腹膜炎、横隔膜下膿瘍各1例)、術後肺炎1例、感染性腹壁瘻孔1例であり、基礎疾患では3例に癌が認められた(Table 1)。術後投与の対象は全例胃癌患者であり、胃癌根治手術が施行された(Table 2)。

THR-221の投与方法は1回1gを生理食塩水100mlに溶解し、30分間で点滴静注した。1日投与回数は2回、本剤投与期間は4~12日(平均8.0日)、総投与量は7~22g(平均14.8g)であった。

臨床効果の判定基準としては、本剤投与開始後3日以内に感染症に関連した自・他覚所見の改善を見たものを有効(Good)、自・他覚所見の改善にそれ以上の期間を有したものをやや有効(Fair)、自・他覚所見が不変かまたは増悪したものを無効(Poor)とした。また、本剤の

術後投与症例では、術後感染症の有無を観察した。

安全性については、本剤投与に関連した自・他覚的作用ならびに末梢血、血液生化学検査における異常値の有無を検討した。

2. 術後腹腔内浸出液中移行の検討

胃癌手術直後から本剤を投与した8例(Table 2)について、THR-221の腹腔内浸出液中への移行を検討した。方法は手術終了時間腹直前に左横隔膜下にバルンカテテルを留置し、術後は10cm水柱圧で持続吸引、腹腔内浸出液を採取した²⁾。本剤を術後1回1g、1日2回前述の方法で投与し、24時間毎の腹腔内浸出液の検体について排液量およびTHR-221濃度を測定した。腹腔内浸出液中の本剤濃度の測定は、浸出液を内部標準物質3,5-ジニトロ安息香酸(25 μ g/ml)を含む0.1Mリン酸緩衝液で希釈し、マイレックスHAフィルター(0.45 μ m)で濾過後、その20 μ lを島津LC-4高速液体クロマトグラフを用いて行った³⁾。

II. 結果

1. 臨床的検討

外科的感染症6例について臨床的検討を行い、臨床効果判定し得た(Table 1)。

症例1:急性虫垂炎のため他院にて虫垂切除術を受けたが、術後に手術創感染を認め、腹壁瘻孔を形成した糖尿病を有する53歳の男性である。瘻孔浸出液の細菌培養により*E. coli* および*B. fragilis* が検出されており、瘻孔切除後6日間本剤を投与した。術後経過は良好であり、臨床効果は有効とした。

症例2:34歳女性、急性虫垂炎による回盲部限局性腹

Table 1 Clinical study of THR-221 treatment in surgical infections

No.	Age Sex	BW (kg)	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (g×times/day) Total dose (g)	Organism (μ g/ml, MIC:10 ⁶)	Clinical effect	Adverse effect
1	53 M	69.9	Infected abdominal wall fistula (Appendicitis)	1×2 11	<i>E. coli</i> (0.2) <i>B. fragilis</i> (6.25)	Good	None
2	34 F	34	Localised peritonitis (Appendicitis)	1×2 7	<i>E. coli</i> (0.05) <i>B. fragilis</i> (6.25)	Good	None
3	33 F	53	Wound infection (Panperitonitis)	1×2 16	<i>E. cloacae</i> (>100) <i>E. faecalis</i> (>100)	Fair	None
4	73 M	55	Subphrenic abscess (Gastric cancer)	1×2 22	<i>P. aeruginosa</i> (100)	Poor	None
5	69 M	49	Pneumonia (Pancreas cancer)	1×2 14	<i>S. aureus</i> (N. T.)	Poor	None
6	55 F	54	Wound infection (Osteosarcoma)	1×2 14	<i>E. cloacae</i> (400) <i>E. faecalis</i> (>400) <i>P. aeruginosa</i> (>400)	Fair	None

N. T. : Not tested

Table 2 Postoperative administration of THR-221 after gastrectomy

No.	Age Sex	BW (kg)	Clinical diagnosis (Operation)	Dose (g×times/day) Total dose (g)	Postoperative infection	Adverse effect
7	58 M	65.4	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1×2 12	Liver abscess	None
8	61 M	61.0	Gastric cancer (Total gastrectomy)	1×2 11	None	None
9	43 M	66.0	Gastric cancer (Total gastrectomy)	1×2 18	None	None
10	71 F	38.5	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1×2 15	None	None
11	54 M	58.0	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1×2 15	None	None
12	54 M	50.0	Gastric cancer (Total gastrectomy)	1×2 15	None	None
13	61 M	67.0	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	1×2 21	None	None
14	38 F	49.0	Gastric cancer (Total gastrectomy)	1×2 16	None	None

膜炎の症例であり、虫垂切除後に本剤を4日間使用した。術後1日目より解熱し、臨床効果は有効と判定した。手術時の腹腔内浸出液の培養では *E. coli* および *B. fragilis* が認められた。

症例3: 33歳女性、特発性小腸穿孔による汎発性腹膜炎により、小腸部分切除および腹腔内ドレナージを施行した症例であり、術後CMZ投与を受けていた。術後5日目より創感染が認められたため創を開放し、TOB, CMXを5日間使用したが効果がみられず、本剤投与に変更した。発熱、白血球増多は持続したが創よりの排膿の減少および創の腫脹の軽減がみられたため、やや有効と判定した。菌検索では *E. cloacae* および *E. faecalis* より *S. wamari* への菌交代が認められた。

症例4: 73歳男性で喉頭摘手術の既往を有する症例である。胃癌のため胃全摘および脾合併切除を施行、術後に左横隔膜下膿瘍を認めたため本剤を12日間使用した。本剤使用後も臨床症状の改善がみられず、無効と判定した。分離菌は *P. aeruginosa* で細菌学的効果は不変であった。

症例5: 69歳男性で腭頭部癌に対し腭頭十二指腸切除術を施行した症例である。術後肺炎に対し、CTM, TOBを併用したが無効のため本剤投与に変更した。その後も発熱は持続し、臨床症状の改善がみられなかったため無効とした。ドレーン排出液より *S. aureus* が分離され細菌学的効果は不変であった。

症例6: 骨盤腫瘍(骨肉腫)のため腫瘍摘出後、骨盤内再発を来し、再切除を受けた55歳の女性である。手術創感染を認め、投与していたABPC, CPは無効と判断し、本剤投与に変更した。投与開始後10日目に解熱傾向を認めたので、やや有効と判定した。細菌学的効果は不変であった。

胃癌術後に本剤を投与した8例のうち1例、症例7では術後解熱傾向がみられず、本剤開始6日後にCAZ1日2gに変更した。一時解熱したが12病日より発熱が再び出現し、腹部超音波検査により肝左葉の3.5×2.5×3.0cmの肝膿瘍と診断された。起炎菌は不明であった。他7例には術後感染症は認められなかった(Table 2)。

本剤に起因する副作用と考えられる自・他覚所見は本剤を投与した14例全例に認められなかった。臨床検査値の変動は、13例について本剤投与前後に末梢白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、s-GOT、s-GPT、Al-P、LDH、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、NaおよびKの12項目を測定した。症例12のs-GOT、s-GPT、Al-Pは投与後高値を示したが手術侵襲に由来するものと考えられた。本剤投与に関連すると考えられた異常値は認められなかった(Table 3)。

2. 腹腔内浸出液移行

術後3日間の腹腔内浸出液量および浸出液中THR-221濃度の経時的変化をFig. 1に示した。

浸出液量は術後1日目130~476(平均215.8)ml, 2日目12~120(平均49.9)ml, 3日目4~140(平均33.3)mlと減少する傾向がみられた。THR-221の浸出液中濃度は、術後1日目は症例8を除いた7例では7.5~21.2(平均16.4)μg/mlであり、症例8では術直後より4時間までの検体が採取できず、術後4時間より24時間までに採取した検体の測定値は12.6μg/mlであった。2日目、3日目は8例でそれぞれ17.0~22.7(平均19.9)μg/ml, 13.7~31.5(平均22.4)μg/mlであり、腹腔内浸出液中の本剤の濃度は経日的に漸増する傾向がみられた。

Ⅲ. 考 察

THR-221は好気性・嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有するセフェム系抗生物質であり、複数菌感染症の多い外科領域、特に消化器手術に関連する感染症⁹⁾の治療に適応があるものと考えられる。今回、我々は本剤の一般消化器外科領域における有用性を検討するために、本剤の体内動態特性の一つとして腹腔内浸出液中濃度を8例の胃切除術後において測定し、また、6例の外科的感染症に本剤投与し、その臨床効果を検討した。

術後3日間の腹腔内浸出液中の本剤の濃度は、第1日、2日、3日目それぞれ平均値で16.4, 19.9, 22.4μg/mlと経日的に漸増する傾向がみられ、それらの値は我々の検討した抗生物質中高値群に属するものであった⁵⁾。我々の検討方法では、腹腔内浸出液中薬剤濃度は薬剤の血中半減期と正の相関を示す成績が得られており⁵⁾、血中半減期は約2.5時間¹⁾とセフェム剤中では長い本剤の特性が腹腔内浸出液中の高濃度を示したのと考えられる。また、腹腔内浸出液中濃度は経日的に漸増する傾向をみせたが、この傾向を示す薬剤は少ない。本剤の連日投与においても特に血中濃度の経日的漸増は認められておらず、腹腔内浸出液中濃度が何故漸増したかの機序については明らかではない。

臨床的検討では、有効2例、やや有効2例、無効2例であった。有効であった症例1および2では分離菌の消失がみられ、細菌学的にも有効と判断された。しかし、やや有効、もしくは無効であった症例3, 4, 6では分離菌に対するTHR-221のMIC値は100μg/ml以上と高く、臨床効果を得られなかったと考えられる。この点から、*Enterococcus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*属による感染症に対する本剤の適用には配慮を要するであろう。本剤投与による副作用もしくは臨床検査値異常は認められ

Table 3 Laboratory findings of THR-221 treatment

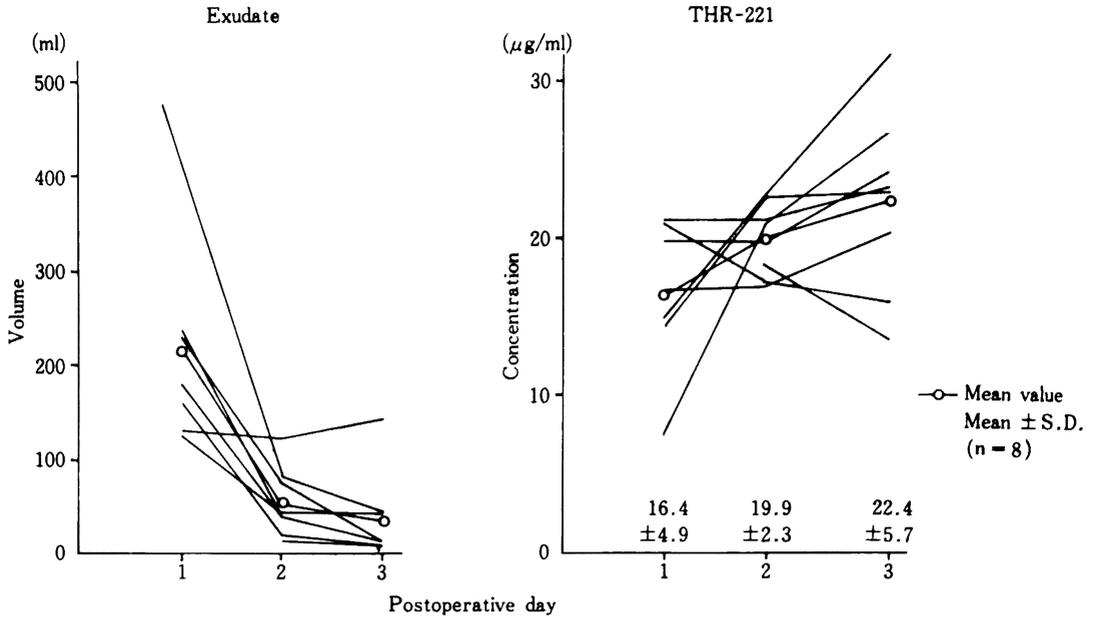
No.	WBC (/mm ³)	Hb (g/dl)	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	S-GOT (IU/L)	S-GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	LDH (IU/L)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)
Normal range	4500~7000	♂ 14 ~17 ♀ 11.5~15	15~35	7 ~26	4 ~36	120~300	185~340	0.4~1.3	8 ~21	♂ 0.8 ~1.4 ♀ 0.6 ~1.1	140~145	3.8~4.5
1 B	4700	14.5	19.8	10	16	144	220	0.6	16.0	1.3	142.0	5.0
A	5100	13.3	23.9	13	31	137	235	0.5	16.8	1.1	144.3	5.0
2 B	18300	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
D	11200	15.4	26.6	8	6	143	218	0.3	7.3	0.9	141.6	4.1
3 B	11700	11.7	29.3	44	89	309	299	3.1	15.7	0.6	134.3	4.1
A	11400	11.4	35.9	31	40	262	291	1.3	9.6	0.8	137.7	4.2
4 B	10200	10.1	56.6	17	15	248	188	0.4	10.3	1.2	139.4	4.4
A	7900	11.5	72.8	19	14	187	269	0.4	22.7	1.2	144.0	4.4
5 B	10500	8.8	21.4	12	9	232	170	0.7	21.8	0.8	133.5	4.1
A	6400	7.5	40.8	16	18	357	217	1.2	9.1	0.8	134.5	3.6
6 B	7800	8.7	11.2	64	21	264	519	0.3	9.1	0.6	137.6	3.7
A	2400	11.8	7.3	28	19	357	448	0.6	35.2	0.6	133.1	3.4
7 B	8300	14.2	39.5	16	16	220	243	0.5	13.9	1.1	142.2	4.9
A	7700	13.1	56.8	23	42	361	293	0.6	6.8	1.1	138.9	5.4
8 B	4500	11.4	24.2	11	7	240	212	0.5	12.7	1.1	141.2	4.6
A	4200	9.6	34.6	22	44	619	329	0.3	11.8	0.8	134.7	4.8
9 B	6300	14.1	19.0	12	9	158	253	0.4	14.1	0.9	141.9	4.1
A	6300	10.7	32.5	13	21	180	224	0.7	21.6	1.0	140.9	3.8
10 B	5900	9.7	35.7	17	10	196	311	0.3	12.0	0.8	144.3	4.2
A	11700	11.0	32.4	13	10	209	246	0.5	11.9	0.8	136.6	4.4
11 B	5700	13.3	30.2	12	16	326	222	0.4	9.3	1.1	143.2	4.3
A	7800	13.9	55.2	22	55	498	392	0.7	11.7	1.0	132.6	5.1
12 B	2900	13.5	18.9	9	6	126	154	0.7	20.9	1.3	140.6	5.1
A	2300	10.9	34.2	42	66	468	258	0.3	17.6	1.0	137.0	4.5
13 B	6800	13.9	32.5	14	15	320	183	0.4	15.4	1.2	141.6	4.8
A	14400	9.4	97.6	17	26	457	236	0.7	17.2	1.1	135.0	5.1
14 B	6300	10.7	19.9	11	6	153	200	0.8	12.2	0.8	141.4	4.5
A	3900	10.1	26.7	15	15	164	230	0.2	5.5	0.8	139.7	4.5

B : Before treatment

D : During treatment

A : After treatment

Fig. 1 Excretion of THR-221 into peritoneal exudate after gastrectomy



なかった。

THR-221の全国的検討成績では、外科領域感染症に72.5%の有効率、細菌学的効果は74.2%の菌消失が得られた¹⁾と報告されている。本剤の基礎的特性と臨床成績から、原因菌による適応に配慮すれば消化器外科を中心とした外科領域の細菌感染症の治療に適応され得る薬剤であると考えられる。

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, 盛岡, 1987
- 2) AIKAWA, N.; K. TSUYUKI & Y. HANATANI, et al.: Intra-peritoneal exudate levels of Cefoperazone in patients after gastrectomy. In Sixth International

Symposium, Excerpta Medica, Princeton : 432 ~ 441, 1983

- 3) MARUNAKA, T.; E. MATSUSHIMA and M. MANIWA : Determination of Cefodizime in biological materials by highperformance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 420 : 329~339, 1987
- 4) 石引久弥, 奥沢星二郎, 鈴木啓一郎, 相川直樹: 消化管手術における感染症と化学療法。 *Prog. Med.* 3 : 1279~1286, 1983
- 5) AIKAWA, N.; H. SUZUKI & K. ISHIBIKI : Penetration of antibiotics into intraperitoneal exudate after gastrectomy. In *Recent Advances in Chemotherapy*, Univ. of Tokyo Press : 193~196, 1986

PENETRATION OF THR-221 INTO INTRAPERITONEAL EXUDATE AND CLINICAL EVALUATION OF THR-221 IN SURGICAL INFECTIONS

SHIGEHIRO KIKUYAMA, NAOKI AIKAWA, TAKAYUKI TAKAHASHI and KYUYA ISHIBIKI
Department of Surgery, School of Medicine, Keio University, Tokyo

We evaluated the clinical effect of THR-221 in 6 patients with surgical infections and in 8 patients after gastrectomy. The concentration of THR-221 in postoperative intraperitoneal exudate was also determined. THR-221 was administered in a dose of 1 g b.i.d. by i.v. drip.

The response of patients with surgical infection was good in 2 cases, including infected abdominal wall fistula and localized peritonitis, fair in 2 cases of wound infections and poor in 2 cases, including subphrenic abscess and pneumonia. Liver abscess was observed in 1 patient covered with THR-221 for 7 days after gastrectomy. No adverse effects directly attributable to THR-221 were detected.

The mean concentration of THR-221 in postoperative intraperitoneal exudate was 16.4 $\mu\text{g/ml}$, 19.9 $\mu\text{g/ml}$, 22.4 $\mu\text{g/ml}$ at 1, 2 and 3 days after gastrectomy, namely, was high and even tended to increase.