

## 外科領域における THR-221(Cefodizime)の基礎的・臨床的検討

国松正彦・岩井重富・高松和郎・大塚英二・富岡一幸

根本儀一郎・佐藤 毅・松下兼昭・堀川 明

古畑 久・西川 亨・加藤高明・千島由朗

佐藤いづみ・酒井弘子・田中 隆・坂部 孝

日本大学医学部第三外科学教室

新しい注射用セフェムである THR-221(Cefodizime)について、外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 抗菌力: 外科領域臨床分離保存の *E. coli* に対し  $0.78 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC, *K. pneumoniae* に対し  $0.4 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示し優れた抗菌力を持つ。一部の耐性株を除けば *Staphylococcus coagulase* 陽性菌に対し100倍希釈菌液接種で  $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  の MIC, *Staphylococcus coagulase* 陰性菌に対し  $3.13 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  で他のセフェム剤と同程度の抗菌力であった。しかし *E. faecalis* に対しては抗菌力はなく、また、*P. aeruginosa* や *E. cloacae* に対してもほとんどの株に対し  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC で抗菌力を期待できない。*B. fragilis* に対しては原液接種で  $12.5 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  以上、100倍希釈菌液接種では  $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  であった。全体として本剤の抗菌力は従来のセフェム剤とほぼ同等と思われる。

2. 血中及び胆汁中濃度: 胆道系手術症例に THR-221 を  $1 \text{g}/30 \sim 60 \text{min.}$  で点滴静注し、血清及び胆汁中濃度を測定した。胆嚢炎や肝機能障害を認めない症例における胆汁中濃度は  $289 \sim 2350 \mu\text{g/ml}$  と高い値を示した。同時に測定した血中濃度は投与開始30分後で平均  $129.0 \mu\text{g/ml}$ , 60分後で平均  $105.3 \mu\text{g/ml}$  で、6時間後でも  $40.2 \mu\text{g/ml}$  と高濃度を維持した。本剤の特徴は、抗菌力よりも半減期が長く、血中濃度が高く維持される点にあると思われる。

3. 本剤を腹膜炎11例、胆道感染症8例、腹腔内膿瘍2例、創感染2例、計23例に使用した。著効1例、有効17例、やや有効1例、無効4例で、有効率は78.3%であった。3例の臨床検査値異常を認めたが、特に本剤によると思われるものはなかった。この他には、自覚所見、検査値ともに異常を認めなかった。

THR-221(Cefodizime)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で開発された新注射用セフェム剤である。7位側鎖に aminothiazolyl-methoxyiminoacetamide 基を、3位側鎖には thiazolyl-thiomethyl 基を導入した化学的に安定な構造を有する。本剤は広範囲な抗菌スペクトルを有し、*Staphylococcus sp.* に対しても抗菌力を持つとされている。本剤は静注、点滴静注により高い血中濃度が得られ、その半減期は2~2.5時間で24時間後に尿中に70~80%回収される。安全性についても確認されている<sup>1)</sup>。Fig. 1に本剤の構造式を示す。本剤の外科臨床分離株に対する抗菌力について検討を加えるとともに、胆道系手術症例に

術中に本剤を投与し、胆汁中への移行を検討した。感染症例23例に投与し、その臨床効果を検討した。

## I. 方 法

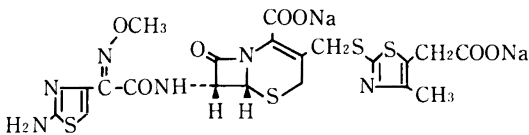
## 1. 抗菌力

外科系臨床分離保存の *Staphylococcus coagulase* 陽性菌(24株)、*Staphylococcus coagulase* 陰性菌(27株)、*E. faecalis*(26株)、*E. coli*(27株)、*K. pneumoniae*(27株)、*E. cloacae*(24株)、*P. aeruginosa*(22株)、*B. fragilis*(27株)について、THR-221の最小発育阻止濃度(以下 MIC)を日本化学療法学会標準法<sup>2,3)</sup>に従い、平板希釈法により測定した。また同時に Piperacillin(PIPC)、Cefmetazole(CMZ)、Cefotiam(CTM)、Cefotaxime(CTX)、Ceftizoxime(CZX)及び Latamoxef(LMOX)の MIC を測定し比較した。

## 2. 血清及び胆汁中濃度

胆道系開腹手術症例に、術前に THR-221 1g を30~60分間で点滴静注し、術中に胆嚢胆汁を、一部の症例には術後に総胆管より胆汁を採取し、濃度を測定した。血

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



液も併せて採取し濃度を測定した。対象となった症例の内訳は、Table 1に示すように胆嚢内結石5例、胆嚢内及び総胆管結石1例、総胆管結石1例、膵頭部癌1例の計8例であった。測定には島津 LC-5A 高速液体クロマトグラフィーを使用し、カラムはケムコ Nucleosil 5 C 18を、移動層は acetate buffer (pH 4.6) : CH<sub>3</sub>CN = 9 : 1を使用した。

### 3. 臨床的検討

外科的感染症23例に本剤を使用し、その効果及び安全性について検討した。症例の内訳は腹膜炎11例、胆道感染症8例、腹腔内膿瘍2例、創感染2例で、全例が入院症例である。投与方法は1回1g、朝夕2回点滴静注が最も多く19例、1回2g、朝夕2回が2例で、1例に1回1g、1日3回投与を行いその後1gを2回投与に変更した。投与期間は3.5~12日間で、総投与量は7~42gであった。臨床効果の判定基準は、投与開始後5日以内に自覚所見の緩解を認めたものを有効、それ以上を経過しても不変または増悪したものを無効としたが、その他、全身状態、疾患の種類も考慮し、主治医の判断も重視した。

## II. 成績

### 1. 外科臨床分離菌に対する抗菌力

#### 1) *Staphylococcus coagulase* 陽性菌 (24株)

*Staphylococcus coagulase* 陽性菌に対し、THR-221の抗菌力を検討した。原液接種、100倍希釈菌液接種ともに100 µg/ml以上に5株認めたが、他の19株は6.25~25 µg/mlに分布し、接種菌量による影響はほとんどなかった。これに比べ PIPC は、100倍希釈菌液接種では50 µg/ml以上に3株の耐性株が有るのみで他の21株は6.25 µg/ml以下で発育を阻止されたが、原液接種では50 µg/mlが13株と増加し接種菌量による差が大であった。CMZ, CTM, CZX は、本剤と同様接種菌量による差は少なかった。セフェム系4剤の比較ではCTMが最も抗菌力が強く、次いでCMZで、CZXに対しては8~9株と耐性株が多く見られた (Table 2)。

#### 2) *Staphylococcus coagulase* 陰性菌 (27株)

*Staphylococcus coagulase* 陰性菌に対し、THR-221のMICのpeak値は6.25 µg/mlで原液接種では100 µg/ml以上に5株を認めたが、他の22株は3.13~25 µg/mlに分布し、100倍希釈菌液接種でもこの傾向は変らなかった。他のセフェム剤ではCTMが原液接種で0.39~25 µg/ml、100倍希釈菌液接種で0.39~3.13 µg/mlで最も優れた抗菌力を示した。CZXはCTMに比べやや耐性菌が増し、CMZはCTMに比べ2段階ほど抗菌力が弱っていた。THR-221はこれら3剤のセフェム剤と比べ最も低

い抗菌力を示し LMOX と同程度であった。ABPC, PIPC はともに本剤より4~5段階ほど低いMICを示した (Table 3)。

#### 3) *E. faecalis* (26株)

*E. faecalis* に対しては本剤及び他のセフェム系抗生剤は100 µg/ml以上のMICを示し、抗菌力を認めなかった (Table 4)。

#### 4) *E. coli* (27株)

*E. coli* に対しては PIPC のMICは3.13 µg/mlをpeakに0.4~100 µg/ml以上まで幅広い分布を示した。セフェム系の各剤はCMZが原液接種で1.56 µg/ml、100倍希釈菌液接種で0.78 µg/mlにMICのpeakがあり、やや劣る抗菌力を示したが、全体に良好な抗菌力を示し、本剤も原液接種、100倍希釈菌液接種ともに0.78 µg/ml以下のMICであった (Table 5)。

#### 5) *K. pneumoniae* (27株)

PIPCの*K. pneumoniae*に対する抗菌力はセフェム剤に比べ劣っており、100倍希釈菌液接種では3.13 µg/mlをpeakを認めるが、原液接種では50 µg/ml以上であった。CTMは原液接種で0.2~100 µg/ml以上、100倍希釈菌液接種で0.1~25 µg/mlと幅広い分布を示した。CMZのMICは原液接種で0.39~12.5 µg/ml、100倍希釈菌液接種で0.39~3.13 µg/mlであった。

CZXに対しては若干の耐性株を認めるものの、ほとんどが0.05 µg/ml以下で阻止され、CZXが最も優れた抗菌力を示した。LMOXのMICは原液接種で0.39~3.13 µg/ml、100倍希釈菌液接種で0.2~1.56 µg/mlであった。本剤においては6株の耐性株を認めるが、以外の株に対しては原液接種で0.1~0.39 µg/ml、100倍希釈菌液接種で0.2 µg/ml以下のMICを示し、CZXに次いで優れた抗菌力を示した (Table 6)。

#### 6) *E. cloacae* (24株)

各薬剤に対し*E. cloacae*は耐性を示す株が多く見られた。LMOXのみが全ての株に対し50 µg/ml以下のMICを示した。本剤も原液接種で17株、100倍希釈菌液接種で14株に対し100 µg/ml以上のMICであった (Table 7)。

#### 7) *P. aeruginosa* (22株)

*P. aeruginosa* に対しては、本剤は原液接種で14株、100倍希釈菌液接種で6株が100 µg/ml以上のMICを示し、他のセフェム剤同様あまり抗菌力は持たない (Table 8)。

#### 8) *B. fragilis* (27株)

本剤の*B. fragilis*に対するMICは、原液接種で12.5 µg/ml以上、peakが25 µg/ml、100倍希釈菌液接種で0.78~100 µg/ml、peakが6.25 µg/mlで、菌量による影響がやや大きいように思われた。他剤との比較では

Table 1 Laboratory data

No.	Age	Sex	Disease	T-Bil	GOT	GPT	LDH	Al-P	LAP	$\gamma$ -GTP	ChE
1	73	M	Pancreatic cancer	2.19	295	261	732	876	205	223	201
2	46	M	Cholecystolithiasis	0.54	12	6	276	160	50	14	494
3	53	M	Cholecystolithiasis	1.18	18	16	308	157	92	109	560
4	42	M	Cholecystolithiasis	0.54	10	11	258	124	55	14	438
5	60	F	Cholecystolithiasis	0.24	19	22	365	162	46	22	414
6	41	F	Cholecystolithiasis	0.49	11	7	257	126	59	13	556
7	59	F	Cholecystocholedocholithiasis	0.53	23	19	319	196	46	11	561
8	78	M	Choledocholithiasis	1.60	45	51	256	739	253	355	402

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

*Staphylococcus coagulase (+) 24 strains*

Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
THR-221 $\times 1$ $\times 100$								7 8	11 10	1 1			5 5
ABPC $\times 1$ $\times 100$	1 1	3	3 1		4	2 7	2 3	3 2	1		5 2	1 1	6
PIPC $\times 1$ $\times 100$				1 1	3 4		3 10	1 2	3 3		2	1	10 3
CTM $\times 1$ $\times 100$			1 1		12 8	2 5	1 2			2	1	5 5	
CMZ $\times 1$ $\times 100$					3 3		13 12			3			5 5
CZX $\times 1$ $\times 100$						1 1		4 8	10 2				9 6
LMOX $\times 1$ $\times 100$							1 1		14 14		2	2 1	7 5

Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

*Staphylococcus coagulase (-) 27 strains*

Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
THR-221 $\times 1$ $\times 100$							2 7	10 8	5 5	5 2		1 1	5 3
ABPC $\times 1$ $\times 100$	3 5	1 1		2 11	1 2	1 2	2	5 1	4 3	1	5	2	
PIPC $\times 1$ $\times 100$			1 4	3 3	2 10	1 1	1 3	1 2	7	2	3 2	3 1	3
CTM $\times 1$ $\times 100$				2 8	12 13	9 5	1 1	2		1			
CMZ $\times 1$ $\times 100$					1 2	4 3	14 10	2 1	1 2	3 1		2	
CZX $\times 1$ $\times 100$				2 2	6 5	6 7		3 2		1 1	2	1	6 4
LMOX $\times 1$ $\times 100$								4 12	16 8	1 1	3	1	5 1

Table 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

*E. faecalis* 26 strains

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
THR-221 $\times 1$													26
$\times 100$											1	3	22
ABPC $\times 1$							4	14	1		7		
$\times 100$					4	21	4						
PIPC $\times 1$								6	9	2	4	5	
$\times 100$						2	9	9	6				
CTM $\times 1$												17	9
$\times 100$										1	21		4
CMZ $\times 1$													26
$\times 100$													26
CZX $\times 1$													26
$\times 100$											2		24
LMOX $\times 1$													26
$\times 100$													26

Table 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

*E. coli* 27 strains

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
THR-221 $\times 1$	1	5	11	1	9								
$\times 100$	1	3	18		5								
PIPC $\times 1$				1	1	5	6	3	1		2	3	5
$\times 100$				1	1	6	10	2	3	1	1		2
CTM $\times 1$	1	3	8	8	3	3					1		
$\times 100$	2	7	13	4	1								
CMZ $\times 1$			1		9	10	3	2		1	1		
$\times 100$			1	2	16	4	2		1		1		
CZX $\times 1$	13	9	4										
$\times 100$	19	7	1										
LMOX $\times 1$	1	2	19	3	1	1							
$\times 100$	1	12	14										

Table 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

*K. pneumoniae* 27 strains

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
THR-221 $\times 1$		4	10	7							1	1	4
$\times 100$	4	15	2				2	1		2		1	
PIPC $\times 1$						1	16	2	2		17	4	6
$\times 100$									2		1	1	3
CTM $\times 1$			2	7	7	3	2	2		1		1	2
$\times 100$		10	10	1	2	1	1	1		1			
CMZ $\times 1$				1	1	8	8	7	2				
$\times 100$				6	16	4	1						
CZX $\times 1$	19	1			1	1	1		1		1	1	1
$\times 100$	20	3		1	2		1						
LMOX $\times 1$				3	11	10	3						
$\times 100$			9	10	5	3							

CTM より2~3段階, CMZ より1~2段階ほど優れていて, PIPC, CZX と同程度, LMOX より2~3段階劣る抗菌力であった(Table 9)。

## 2. 血中及び胆汁中濃度

血中濃度は投与開始30分後で平均129.0  $\mu\text{g/ml}$ , 60分後で平均105.3  $\mu\text{g/ml}$  で, 6時間後でも40.2  $\mu\text{g/ml}$  と高濃度を維持した。

胆汁中濃度は症例によりばらつきが見られた。胆汁移行が不良であった症例は Table 10で\*マークの4例であった。No. 1は臍頭部痛で下部胆管に狭窄を認め, 術前肝機能検査にても血清ビリルビン値, 逸脱酵素, 胆道系酵素の上昇を認めた。No. 5は胆嚢炎を繰り返していて, 胆嚢壁の肥厚が著明で既に収縮能を失っていたと思われる。No. 7は胆嚢内に結石が充満していた。No. 8は

萎縮胆嚢でほぼ内腔が消失していた。術後, 総胆管ドレナージより胆汁を採取したが5時間後と測定時間も遅かった。

他の4例では289  $\mu\text{g/ml}$  (95 min. 後)~3030  $\mu\text{g/ml}$  (105 min. 後)と高濃度を示した。

## 3. 臨床使用成績

本剤を腹膜炎11例, 胆道感染症8例, 腹腔内膿瘍2例, 創感染2例, 計23例に使用した。著効1例, 有効17例, やや有効1例, 無効4例で, 有効率は78.3%であった。症例及び臨床成績を Table 11に示す。次に, 無効及びやや有効症例について概要を説明する。

症例2: 70歳, 男性, 腹腔内膿瘍及び膀胱皮膚瘻(直腸癌再発)

昭和58年10月, 直腸癌に対し腹会陰式直腸癌切断術を

Table 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

*E. cloacae* 24 strains

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
THR-221 $\times 1$				2	1		2			1	1		17
$\times 100$			1	4	1		1	1		1	1		14
PIPC $\times 1$							2	2	3	1		1	15
$\times 100$						1	3	4	2	2	3		9
CTM $\times 1$						1							23
$\times 100$				3		2		1	2			1	15
CMZ $\times 1$					1							1	22
$\times 100$					1						1	7	15
CZX $\times 1$		2		2						1	2	3	14
$\times 100$	2	1	3	1	1				1	1	1	8	5
LMOX $\times 1$					5		2	2	5	7	3		
$\times 100$		4	3	1			1	5	6	3	1		

Table 8 Sensitivity distribution of clinical isolates

*P. aeruginosa* 22 strains

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
THR-221 $\times 1$											1	7	14
$\times 100$										3	7	6	6
PIPC $\times 1$								2	2	4	1	2	11
$\times 100$							3	5	6	1	1	5	1
CTX $\times 1$										1	2	9	10
$\times 100$									1	9	4	3	5
CMZ $\times 1$													22
$\times 100$													22
CZX $\times 1$												8	14
$\times 100$											7	7	8
LMOX $\times 1$												12	10
$\times 100$										5	7	6	4

施行した。昭和61年1月6日朝より腹痛出現し来院、同日、緊急で開腹したところ骨盤腔内の再発で膀胱に浸潤、穿孔していた。同部を縫合、閉鎖しドレナージを行った。術後 PIPC を投与していたが発熱が持続し本剤に変更した。6日間使用したが、熱型、局所所見ともに改善されず無効と判定した。この後 CMZ に変更、熱型の改善を認め、やや有効であった。

症例14: 59歳、男性、腹膜炎(総胆管癌)

昭和61年2月に挿管により内瘻化を行った。4月に再度黄疸が増強し再入院、PTCD を施行した。5月12日に

PTCD 入れ替え後、腹痛及び発熱出現、本剤の投与を開始した。投与開始後 PTCD チューブによる十二指腸の穿孔が判明し、5月14日ドレナージ術を行った。7日間、本剤を投与したが症状の改善を認めず無効とした。CTM と LCM の併用に変更し有効であった。

症例19: 42歳、女性、熱傷感染

風呂にて熱傷、I~II度、大部分がII度で範囲は体表面積の60%で、入院後38~39度台の発熱が続いた。PIPC を7日間投与したが無効で本剤に変更した。本剤を8日間使用したが熱型も40度を越えるようになり悪化、

Table 9 Sensitivity distribution of clinical isolates

*B. fragilis* 27 strains

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
THR-221 $\times 1$ $\times 100$					1	4	2	6	6	10	3	4	4
ABPC $\times 1$ $\times 100$								4	4	3	8	4	8
PIPC $\times 1$ $\times 100$						3	3	9	8	6	4		9
CTM $\times 1$ $\times 100$												3	24
CMZ $\times 1$ $\times 100$									8	3	15	1	
CZX $\times 1$ $\times 100$					3	2	8	3	3	7	2	7	8
LMOX $\times 1$ $\times 100$					8	4	10	2	3	6	8	3	4

Table 10 Bile and serum concentration of THR-221

No.	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )								
	Serum						Bile (GB)		Bile (CBD)
	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	1st	2nd	1st
1	—	99.8	72.7	—	—	—	*10.1 (100')		
2	—	97.3	75.8	—	53.8	39.8	2350 (80')	3030 (105')	
3	—	86.0	52.8	—	33.4	—	289 (95')	879 (130')	1796 (135')
4	109.1	65.2	50.5	—	33.5	19.5	497 (135')		
5	105.3	106.2	92.8	74.8	—	53.9	*14.5 (92')		
6	75.1	154.0	85.9	—	49.7	—	367 (75')	470 (115')	
7	299.8	110.7	89.4	—	60.0	39.8	*37 (96')		
8	170.7	123.1	71.5	—	54.7	48.1			*17.6 (300')
Mean	129.0	105.3	73.9	74.8	47.5	40.2			
$\pm$ S.D.	$\pm 56.0$	$\pm 26.2$	$\pm 15.8$		$\pm 11.4$	$\pm 13.0$			

GB : Gallbladder

\* Low concentration

CBD : Common bile duct

Table 11-1 Clinical response to THR-221 treatment

No.	Age	Sex	Disease (Underlying condition)	Organism	Doses · Duration (g × times × days)	Total dose (g)	Adjuvant therapy	Clinical efficacy	Side- effects
1	44	F	Wound infection (Breast cancer post-op.)	<i>Staphylococcus coagulase (+)</i>	1 × 2 × 12	24	—	Good	—
2	70	M	Intraabdominal abscess (Rectal cancer recurrence)	<i>Corynebacterium</i> sp., <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> , Anaerobic GPC Anaerobic GPR <i>B. fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> sp.	2 × 2 × 6	24	—	Poor	—
3	53	M	Acute cholecystitis (Cholecystolithiasis)	<i>E. cloacae</i>	1 × 2 × 11	22	—	Good	—
4	33	M	Peritonitis (Gastric cancer post-op.)	N.T.	1 × 2 × 6.5	13	—	Good	—
5	64	F	Cholangitis (Cholangioma)	<i>E. coli</i>	1 × 2 × 4.5	9	—	Good	—
6	72	M	Cholangitis (Choledochocarcinoma)	N.T.	1 × 2 × 6	12	—	Excellent	—
7	78	M	Cholangitis (Choledocholithiasis)	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>E. cloacae</i>	1 × 2 × 4.5	9	PTCD	Good	—
8	72	M	Acute cholecystitis (Cholecystolithiasis)	N.T.	1 × 2 × 9.5	19	—	Good	—
9	76	M	Acute cholecystitis (Cholecystolithiasis)	N.T.	1 × 2 × 7	14	—	Good	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑ γ-GTP ↑
10	43	F	Acute cholecystitis (Cholecystolithiasis)	N.T.	1 × 2 × 6	12	—	Good	—
11	33	M	Peritonitis (Acute appendicitis)	<i>B. fragilis</i>	1 × 2 × 3.5	7	Appendectomy	Good	GOT ↑
12	31	F	Peritonitis (Acute appendicitis)	No growth	1 × 2 × 5.5	11	Appendectomy	Good	—

N.T. : Not tested

Table 11-2 Clinical response to THR-221 treatment

No.	Age	Sex	Disease (Underlying condition)	Organism	Doses · Duration (g×times×days)	Total dose (g)	Adjuvant therapy	Clinical efficacy	Side- effects
13	28	M	Peritonitis (Acute appendicitis)	<i>E. coli</i> <i>γ-Sreptococcus</i> sp.	1×2×3.5	7	Appendectomy	Good	—
14	59	M	Peritonitis (Cholangioma)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	2×2×7	28	Drainage	Poor	—
15	58	F	Peritonitis (Colon cancer post-op.)	N.T.	1×2×9	18	—	Good	—
16	60	F	Peritonitis (Acute appendicitis)	N.T.	1×2×5	10	Appendectomy	Good	—
17	25	M	Peritonitis (Acute appendicitis)	N.T.	1×2×4.5	9	Appendectomy	Good	—
18	60	M	Peritonitis (Acute appendicitis)	N.T.	1×2×5.5	11	Appendectomy	Good	—
19	42	F	Burn wound infection	<i>Staphylococcus</i> coagulase (+) <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	1×3×4.3 1×2×3	19	—	Poor	—
20	73	F	Intraabdominal abscess (Appendicitis)	<i>B. thetaiotaomicron</i> Anaerobic GPR Anaerobic GPC <i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i>	1×2×8	16	Ileocecal resection	Good	—
21	78	F	Peritonitis (Colon cancer post-op.)	N.T.	1×2×11	22	—	Good	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑
22	66	M	Peritonitis (Cholecystitis ) Sepsis	N.T.	2×2×10.5	42	Drainage	Fair	—
23	57	M	Cholangitis (Gastric cancer)	No growth	1×2×9	18	PTCD	Poor	—

N.T. : Not tested



Table 12 Laboratory findings before and after treatment with THR-221

No.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $\times 10^2/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	GOT (mIU)	GPT (mIU)	Al-P (mIU)	BUN (mg/dl)
1	B	348	128	10.2	31.2	15	14	84	18.2
	A	334	40	9.6	29.7	—	—	—	—
2	B	330	58	10.3	30.6	14	7	247	23.6
	A	395	100	12.2	36.6	15	6	305	15.5
3	B	417	172	12.7	38.7	34	47	278	19.6
	A	387	62	12.1	35.2	10	16	215	16.2
4	B	537	60	15.8	47.7	15	13	124	16.6
	A	463	49	13.4	40.8	36	30	141	10.8
7	B	493	125	15.1	45.5	96	95	1310	14.3
	A	410	59	12.8	37.9	45	51	789	9.7
8	B	372	58	12.6	37.8	211	175	751	9.5
	A	344	46	11.6	35.0	15	13	356	20.8
9	B	463	107	14.6	43.0	28*	28*	211*	17.7*
	A	—	—	—	—	64	71	479	26.2
10	B	390*	75*	10.5*	31.7*	20*	13*	120*	9.7*
	A	390	45	10.3	31.4	11	13	155	11.4
11	B	484	199	15.1	44.7	126*	31*	103*	13.1*
	A	—	—	—	—	49	37	120	18.5
12	B	436	122	12.5	36.8	13	8	128	—
	A	—	—	—	—	—	—	—	—
13	B	480	125	14.9	45.5	10	—	—	—
	A	442	58	14.3	42.8	18	10	153	11.1
14	B	384	46	12.0	34.8	36	13	1047	12.7
	A	380	90	11.7	34.7	32	15	439	11.6
15	B	306	60	9.4	27.7	20	27	278	11.4
	A	291	29	8.9	26.6	12	8	150	6.5
16	B	458*	96*	14.2*	41.4*	21*	9*	163*	11.6*
	A	464	59	14.1	41.7	16	8	158	13.2
17	B	488	167	15.5	46.0	—	—	—	—
	A	477	49	15.3	44.5	15	10	116	15.7
19	B	569	232	19.4	57.2	68	47	289	9.1
	A	310	98	9.8	30.3	66	49	411	8.4
20	B	398	180	12.2	36.5	17	—	—	18.9
	A	304	64	9.1	127.6	12	6	125	16.0
21	B	276	147	8.1	24.6	30	20	214	14.6
	A	484	148	14.5	43.2	56	47	429	24.4
22	B	536	57	18.8	53.4	164	186	211	24.8
	A	279	101	9.3	27.4	26	22	329	10.6

B : Before

A . After

\* : Mid-term

無効と判定した。血液培養にて *Staphylococcus coagulase* 陽性菌が検出された。NFLX に変更しグロブリン製剤を 4 日間併用して良好な経過をたどった。

症例22: 66歳, 男性, 胆汁性腹膜炎(壊疽性胆嚢炎)

急性腹症にて他院より転送入院となった。開腹所見で腹腔内に多量の胆汁を認め, 胆嚢は融解壊死になっていた。ドレナージを行い, 術後より本剤を投与した。術後 2 日間良好な経過であったが, 3 日目より発熱, 10 日間本剤を使用したのち CZX に変更, 熱型の改善を見た。本例はこの後も長い経過をたどり遺残膿瘍を形成, 治療までに更に 3 回のドレナージと 5 ヶ月間を要した。

症例23: 57歳, 男性, 胆管炎(閉塞性黄疸, 胃痛)

昭和60年9月に胃小腸吻合術施行, その後, 吐血のため入院を繰り返していた。11月になって黄疸出現, 再入院したが高熱が続き本剤を投与した。投与開始の翌日, 肝内胆管の拡張を認め PTCO を施行した。9 日間投与したが熱型, 症状改善されず PIPC に変更した。同時期より吐血が始まり胃管を留置した。腹水も貯留し, 以後の抗生剤に対する効果判定はできなかった。

#### 4. 副作用及び臨床検査値異常

使用症例中 3 例に検査値の異常を認めた。急性胆嚢炎の症例(No. 9)では, 投与終了 3 日後に GOT, GPT, Al-P, Bilirubin,  $\gamma$ -GTP の上昇を認めたが, 胆道系の酵素を中心に上昇しており基礎疾患による異常値と思われる。症例(No. 11)では, 投与中に軽度の GOT の上昇を認めた。虫垂切除術を全身麻酔にて行っており吸入麻酔剤による影響と思われるが, 本剤との因果関係も否定できない。症例(No. 21)は高齢者の結腸癌に対し行った結腸切除術後の縫合不全による腹膜炎に対して投与した。投与中, また投与後に GOT, GPT, Al-P,  $\gamma$ -GTP, LAP の上昇を認めた。本例は経過中 CT にて総胆管の拡張を確認され総胆管結石の存在が推測され, 異常値も本剤とは関連ないものと判断した。この他に, 本剤の使用中に本剤によると思われる重篤な合併症は 1 例も認めなかった。臨床検査値の一覧を Table 12 に示す。

### Ⅲ. 考 察

THR-221 はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)によって合成, 開発された新しい注射用セフェム系抗生剤である。広域抗菌スペクトルを有し, 腸内細菌のみならず, *Staphylococcus* sp. に対しても抗菌力を示すとされている。本剤について臨床分離株を用い検討したが, *Staphylococcus coagulase* 陰性菌, *Staphylococcus coagulase* 陽性菌に対しては, 同時に検討した他のセフェム剤と比べ, 特に

優れているとは思われなかった。また *E. faecalis* に対しても抗菌力を持たない。グラム陰性桿菌に対しては, *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては他のセフェム系薬剤同様優れた抗菌力を示したが, *E. cloacae* に対してはほとんどの株に対し 100  $\mu$ g/ml 以上の MIC を示した。*B. fragilis* に対しては CMZ と同程度, CZX や LMOX よりやや劣る抗菌力で, *P. aeruginosa* に対してはあまり抗菌力を期待できない。

以上の様に, 本剤の抗菌力は従来のセフェム剤に比べとりたてて優れているとは思われない。本剤の特徴は抗菌力よりむしろ半減期の長さにあると思われ, 今回の検討でも投与 6 時間で 40.2  $\mu$ g/ml と高い血中濃度を示した。腹部外科領域において最も多く検出される球菌は *E. faecalis* であるが<sup>4,5)</sup>, 本剤は既に述べたように, MIC で見るかぎりにはほとんど抗菌力を示さない。にもかかわらず *E. faecalis* の消失率は全国集計では 83.3% を示した<sup>6)</sup>。本剤は高い血中濃度が得られるため, MIC で評価されるより高い臨床効果が期待できそうである。また胆汁中濃度も非常に高い値を示し, 本剤の感染症に対する有用性をうかがわせる。胆道感染に関しては, 臨床使用例でも 8 例に使用したが基礎疾患を有する症例が多かったにもかかわらず著効 1 例, 有効 6 例, 無効 1 例で 87.5% と高い有効率を示した。全国集計にても肝, 胆道感染に対し 69.9% と高い有効率を示した<sup>6)</sup>。

臨床使用例の全体でも有効率は 78.3% であった。3 例の臨床検査値異常を認めたが特に本剤によると思われるものや重篤なものはなかった。この他には, 自覚所見, 検査値ともに異常を認めなかった。

### 文 献

- 1) THR-221 概要。大鵬薬品工業株式会社, ヘキストジャパン株式会社
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改定について(1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 嫌気性菌測定法委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 4) 坂部 孝: 消化器外科における嫌気性菌感染症。消化器外科 84: 549~555, 1985
- 5) 坂部 孝, 岩井重富, 松下兼昭: 感染症学の進歩, 腹膜炎。日本臨床 43: 450~452, 1985
- 6) 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

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON THR-221(CEFODIZIME) IN THE SURGICAL FIELD

MASAHIKO KUNIMATSU, SHIGETOMI IWAI, KAZURO TAKAMATSU, EUJI OTSUKA, KAZUYUKI TOMIOKA, GIICHIRO NEMOTO, TAKESHI SATO, KANEAKI MATSUSHITA, AKIRA HORIKAWA, HISASHI FURUHATA, TORU NISHIKAWA, KOMEI KATO, YOSHIRO CHISHIMA, IZUMI SATO, HIROKO SAKAI, TAKASHI TANAKA and TAKASHI SAKABE

Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University, Tokyo

We conducted basic and clinical studies on THR-221 and obtained the following results.

1. Antimicrobial activity : minimum inhibitory concentrations (MICs) of THR-221 were measured by plate dilution method, and compared with those for piperacillin (PIPC), cefmetazole (CMZ), cefotiam (CTM), cefotaxime (CTX), ceftizoxime (CZX) and latamoxef (LMOX). THR-221 showed good activity against *E. coli* and *K. pneumoniae*, and some activity against *Staphylococcus* (coagulase-positive and -negative) and *B. fragilis*. Against *P. aeruginosa* and *E. faecalis*, THR-221 showed almost no activity. Antimicrobial activity of THR-221 was almost the same as those of other cepheps.

2. Concentrations in serum and bile : THR-221 was administered by drip infusion (1 g/30~60 min) and showed high concentrations in bile, 289~2350  $\mu\text{g/ml}$ , and in serum, 40.2  $\mu\text{g/ml}$ , at 6 h after administration.

3. Clinical response : THR-221 was administered to 23 patients with infection. Results were excellent in 1 case, good in 17, fair in 1 and poor in 4 cases. The efficacy rate was 78.3%. No serious side-effect was noted.