

## 外科感染症, 特に compromised host 感染症に対する注射用セファロsporin系抗生物質 THR-221(Cefodizime)の臨床応用

中山一誠

日本大学医学部第三外科学教室

山地恵美子・川村弘志・川口 広

日本大学医学部附属総合健診センター細菌研究室

秋枝洋三

秋枝病院外科

渡辺哲弥

板橋中央総合病院外科

鈴木俊明

要町病院外科

糸川冠治

瀬谷中央病院外科

上野一恵・渡辺邦友・金沢照子

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

新注射用セファロsporin系抗生物質 THR-221(Cefodizime)について, 外科感染症, 特に compromised host に対して臨床的検討を行った。

対象疾患は腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 肝膿瘍, 胆管炎, 菌血症・敗血症, 縦隔炎, 尿路感染症および皮膚・軟部組織感染症などの34例である。感染症の重症度は重症14例(41.2%), 中等症18例(52.9%), 軽症2例(5.9%)であった。基礎疾患の重症度は重症18例(53.0%), 中等症10例(29.4%), 軽症1例(2.9%)および基礎疾患の無い症例5例(14.7%)であった。

主治医判定による臨床効果は34例中著効4例, 有効18例, やや有効8例および無効4例であり, 有効率64.7%であった。

細菌学的検討ではグラム陽性菌19株中有効13例, やや有効4例, 無効2例であり, 有効率は68.4%であった。グラム陰性菌26株では著効4例, 有効18例, やや有効4例であり, 有効率84.6%であった。嫌気性菌13株では有効10例, やや有効1例, 無効2例であり, 有効率76.9%であった。分離菌別細菌学的効果は58株中消失38株, 減少3株, 不変4株および菌交代13株であり, 消失率87.9%であった。

前投薬に対し無効症例に対する本剤の臨床効果は27例中14例に有効以上の成績を示し, 51.9%の有効率であった。副作用に関しては, 自覚的な副作用は悪心および食欲不振の1例(2.9%)であった。臨床検査値異常に関しては34例中3例(8.8%)に肝機能の異常が認められた。臨床材料より分離された22種53株について MIC を検討した結果, 53株中37株(69.8%)は本剤の6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布した。

THR-221(一般名 Cefodizime)はヘキスト社(西独)とルセル社(仏)で合成, 開発された注射用セフェム系抗生物質である(Fig. 1)。本剤はその構造上セファロsporin骨格の7位に Cefotaxime(CTX)と同様の aminothiazol-

yl-methoxyimino-acetamide 基を有し, 3位に thiazolylthiomethyl 基を配したため長い半減期を有し, さらに disulfiram 様作用, 血液凝固系への影響もみられない薬剤である。

Cefodizime は白色～淡黄白色の結晶性の粉末(吸湿性)で、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。

本剤の抗菌スペクトルは広域であり、*Enterobacteriaceae* のほか *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *N. gonorrhoeae* などの菌種に対して優れた抗菌力を示す。しかし *E. faecalis* および *P. aeruginosa* に対しては抗菌力は弱い。 $\beta$ -lactamase に対しては、特にグラム陰性菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対して極めて安定である。作用機序的には、ペニシリン結合蛋白 Ia, Ib, III に対して高い親和性を示し、殺菌的に作用する。

本剤は静注、点滴静注により投与量に比例した高い血清中濃度が得られ、その半減期は2～2.5時間( $\beta$ -phase)である。本剤は生体内で代謝を受けることなく尿中に排泄される。尿中排泄率は24時間までに70～80%であり、したがって腎排泄型の薬剤である。しかしながら胆汁中にも血清中濃度より高い濃度が移行する。

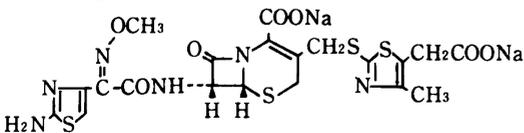
今回、本剤の外科感染症に対する臨床効果、安全性および有用性について検討するとともに、これらの疾患より分離された起炎菌の同定および感受性試験についても検討した。

本試験は日本大学医学部第三外科学教室、日本大学医学部附属総合健診センター細菌研究室、秋枝病院外科、板橋中央総合病院外科、要町病院外科、瀬谷中央病院外科および岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設との共同研究である。

### I. 試験方法

昭和61年3月より昭和61年12月までに当科および関連4機関を受診した外科感染症34例に対して THR-221

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



Chemical name:

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

Generic name : Cefodizime (INN)

Molecular formula :  $C_{20}H_{18}N_6Na_2O_7S_4$  (628.64)

(Molecular weight)

(Cefodizime)を投与し、臨床的検討を行った。

外科感染症34例の疾患別内訳は、腹膜炎15例、腹腔内膿瘍5例、肝膿瘍1例、胆管炎3例、菌血症・敗血症2例、縦隔炎1例、尿路感染症3例および皮膚・軟部組織感染症4例である。

Cefodizime 使用症例の効果判定は以下の判定基準に従った。すなわち

- 著 効: 薬剤使用後48時間以内に解熱、白血球数の正常化および臨床症状の改善を示した場合  
 有 効: 薬剤使用後5日以内に解熱、白血球数の正常化および臨床症状の改善を示した場合  
 やや有効: 7日以内に解熱、白血球数の正常化および臨床症状の改善をみた場合  
 無 効: 7日間使用により上記 criteria を満たさない場合

### II. 臨床分離株の同定と MIC の測定

臨床材料はすべて嫌気ポーターに採取し、岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設に送付し、分離菌の同定と MIC の測定を行った。同定に関しては Bergey's manual of systematic bacteriology (新版) および Manual of clinical microbiology (ASM) を主として参考に施行し、MIC の測定は日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従った。

### III. 臨床検討

臨床試験を開始するにあたり、概略以下のように実施要綱を定めた。

#### 1. 対象

昭和61年3月より昭和61年12月までの期間に上記施設を受診した外科感染症を有する患者を対象とする。

対象患者の条件は原則として年齢16歳以上の成人とするが、次の項目に該当する患者は除外する。

- 1) 極めて重篤な症例
- 2) THR-221皮内反応陽性の症例
- 3) 薬剤アレルギーの既往を有する症例
- 4) 高度の腎および肝機能障害を有する症例
- 5) 妊婦又は妊娠している可能性のある症例
- 6) 授乳中の婦人
- 7) 主治医が試験の対象として不適と判断した症例

#### 2. 投与量および投与方法

投与量は原則として1日投与量1～2g(力価)を2回に分けて静脈内投与する。なお、重症の場合には1日量4g(力価)までを2回に分けて静脈内投与する。投与方法は100～500 mlの生理食塩液、5%ブドウ糖液又は電解質液に溶解し、1/2～2時間で点滴静脈内投与を行うか、20 mlの注射用蒸留水、生理食塩液又は5%ブドウ糖液

Table 1-1 Clinical results of THR-221 treatment

Case No.	Sex Age	Diagnosis (Severity)	Underlying diseases and complications (Severity)	Previous chemotherapy (Efficacy)	Combination or concomitant drug	Dose (g X times X days) Route Total dose (g)	Isolate (Pre/Post)	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Utility	Remarks
1	F. 28	Peritonitis (Mild)	Anemia (Mild) Perforation of appendix (Serious)	None	None	1 X 2 X 3 1 X 1 X 3 d. i. 9	Pr. cat (-) <i>Streptococcus</i> sp.	Eradicated	Good	Satisfactory	
							<i>B. fragilis</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> Pr. cat (+) <i>N. sicca</i>				
2	F 54	Pelvic peritonitis (Moderate)	None	TIPC (Poor)	None	1 X 2 X 4 1 X 1 X 3 d. i. 11	<i>S. epidermidis</i>	Eradicated	Good	Satisfactory	
							<i>K. oxyloca</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>				
3	M 25	Diffuse peritonitis (Moderate)	Perforation of appendix (Serious)	None	None	1 X 2 X 5 1 X 1 X 2 d. i. 12	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxyloca</i> <i>B. fragilis</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	Eradicated	Good	Satisfactory	
							Negative				
4	M 20	Diffuse peritonitis (Moderate)	Perforation of appendix (Serious)	None	None	1 X 2 X 7 d. i. 14	Not detected	Unknown	Good	Satisfactory	
							Pus: <i>Enterococcus</i> spp. Pr. cat (+) <i>B. fragilis</i> <i>E. lentum</i> Pus: Negative				
5	M 51	Peritonitis (Serious)	Rectal cancer ileus (Serious)	CPS (Poor)	5-FU	1 X 2 X 7 d. i. 14	Pus: <i>Enterococcus</i> spp. Pr. cat (+) <i>B. fragilis</i> <i>E. lentum</i> Pus: Negative	Eradicated	Poor	No judge	
							Pus: <i>E. coli</i>				
6	F 29	Postoperative diffuse peritonitis (Moderate)	Perforation of appendix (Serious)	None	None	1 X 2 X 5 d. i. 9	Pus: Negative	Eradicated	Excellent	Very satisfactory	
							<i>E. coli</i> , <i>M. morgani</i> <i>S. milleri</i> , <i>E. lentum</i> <i>B. vulgatus</i> , <i>B. ovatus</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>P. cepacia</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>E. lentum</i> , <i>P. micros</i>				
7	F 38	Diffuse peritonitis (Serious)	Perforation of appendix (Serious)	CPZ (Poor)	None	1 X 2 X 10 d. i. 19		Replaced	Good	Satisfactory	

Table 1-2 Clinical results of THR-221 treatment

Case No.	Sex Age	Diagnosis (Severity)	Underlying diseases and complications (Severity)	Previous chemotherapy (Efficacy)	Combination or concomitant drug	Dose (g X times X days) Route Total dose (g)	Isolate (Pre/Post)	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Utility	Remarks
8	F 66	Peritonitis (Moderate)	Hypochromic anemia (Mild) Perforation of appendix (Serious)	PIPC (Poor)	None	1 X 2 X 8 d.i. 15	Urine: <i>S. epidermidis</i>	Decreased	Fair	Moderate	
							Pus: <i>E. coli</i>				
							Pus: <i>Pseudomonas</i> sp.				
							Pus: <i>B. fragilis</i>				
9	M 70	Abdominal abscess (Serious)	Duodenal ulcer (Serious)	CTT (Poor)	None	1 X 2 X 11 d.i. 22	<i>Micrococcus</i> spp.	Replaced	Good	Satisfactory	
							Yeast				
							Yeast <i>P. cepacia</i>				
10	M 39	Abdominal abscess (Moderate)	Traumatic sigmoid colon injury (Moderate)	None	None	0.5 X 2 X 3 d.i. 2.5	<i>E. cloacae</i>	Persisted	Good	Moderate	GOT ↑ 15→46 GPT ↑ 7→56 Nausea Anorexia
							<i>E. faecalis</i>				
							<i>K. pneumoniae</i>				
							<i>P. aeruginosa</i>				
							<i>K. pneumoniae</i>				
11	M 50	Abdominal abscess (Moderate)	Diabetes mellitus Cholelithiasis (Moderate)	PIPC (Poor)	FOY	1 X 2 X 8 d.i. 15	Pancreatic juice:	Eradicated	Good	Satisfactory	
							<i>E. coli</i>				
							<i>Klebsiella</i> sp.				
12	F 75	Abdominal abscess (Serious)	Gastric cancer (Moderate)	CMZ (Poor)	None	1 X 2 X 9 d.i. 17	Not detected	Unknown	Poor	Unsatisfactory	
							Not detected				
13	F 62	Cholangitis (Moderate)	None	PIPC (Poor)	None	1 X 2 X 7 d.i. 13	Not detected	Unknown	Excellent	Very satisfactory	
							Not detected				
14	F 44	Cholangitis (Moderate)	None	CPZ (Poor) CTT (Poor)	None	1 X 2 X 8 d.i. 16	<i>Flavobacterium</i> sp.	Eradicated	Good	Very satisfactory	
							Negative				

Table 1-3 Clinical results of THR-221 treatment

Case No.	Sex Age	Diagnosis (Severity)	Underlying diseases and complications (Severity)	Previous chemotherapy (Efficacy)	Combination or concomitant drug	Dose (g × times × days) Route Total dose (g)	Isolate (Pre/Post)	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Utility	Remarks
15	M 50	Cholangitis (Serious)	Diabetes mellitus Cholelithiasis Obstructive jaundice (Serious)	CMZ (Poor)	None	1 × 2 × 10 d. i. 20	Bile: <i>E. coli</i>	Eradicated	Fair	Moderate	
							Bile: Negative				
16	M 74	Bacteremia (Moderate)	Liver cirrhosis Cholelithiasis Diabetes mellitus (Serious)	CMZ (Poor)	LASIX	1 × 2 × 8 d. i. 16	Blood: Negative	Unknown	Good	Satisfactory	
							Not detected				
17	F 69	Hepatic abscess (Serious)	Colonic cancer Myocardial infarction (Serious)	None	5-FU	1 × 2 × 7 d. i. 14	Not detected	Unknown	Poor	Unsatisfactory	
							Not detected				
18	F 90	Right-leg necrotic wound (Moderate)	Coronary insufficiency Dehydration (Moderate)	LMOX (Poor)	None	1 × 2 × 5 d. i. 10	Yeast <i>E. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	Eradicated	Good	Satisfactory	
							Yeast <i>E. faecium</i>				
19	M 58	Periproctal abscess (Moderate)	None	None	None	1 × 2 × 5 d. i. 8	<i>E. coli</i> , <i>K. oxyloca</i> <i>B. fragilis</i> <i>P. acaccharolyticus</i>	Eradicated	Good	Satisfactory	
							Yeast				
20	M 44	Right-leg phlegmon (Moderate)	Diabetes mellitus (Mild)	PIPC (Poor)	VARIDASE	1 × 2 × 7 d. i. 14	Pus: <i>Streptococcus</i> sp.	Eradicated	Fair	Moderate	GOT ↑ 28→51 GPT ↑ 39→86
							Pus: Negative				
21	M 63	Right-leg phlegmon gangrenous (Serious)	Diabetes mellitus (Moderate)	MINO (Poor) LMOX (Poor)	None	1 × 2 × 7 d. i. 14	Group A <i>β</i> - <i>Streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	Eradicated	Fair	Moderate	
							Negative				

Table 1-4 Clinical results of THR-221 treatment

Case No.	Sex Age	Diagnosis (Severity)	Underlying diseases and complications (Severity)	Previous chemotherapy (Efficacy)	Combination or concomitant drug	Dose (g X times X days) Route Total dose (g)	Isolate (Pre/Post)	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Utility	Remarks																																																																			
22	M 50	Right-renal abscess (Moderate)	Cancer of the ascending colon Pyelonephritis (Moderate)	PIPC (Poor)	None	1 X 2 X 10 d. i. 20	Urine: <i>S. epidermidis</i>	Eradicated	Good	Satisfactory	ALP ↑ 9.9 → 17.4																																																																			
							Urine: Negative					23	F 78	Cystitis (Moderate)	Encephalomalacia Decubitus (Moderate)	CMZ (Poor)	None	1 X 2 X 9 d. i. 18	Urine: <i>P. aeruginosa</i>	Persisted	Fair	Moderate		Urine: <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	24	M 71	Cystitis (Moderate)	Hypertrophy of prostate Encephalomalacia Decubitus Bloody stool (Moderate)	CET (Poor)	None	1 X 2 X 7 d. i. 14	Urine: <i>P. mirabilis</i>	Replaced	Fair	Moderate		Urine: <i>Enterococcus</i> sp.	25	M 33	Peritonitis (Moderate)	Perforation of appendix (Serious)	PIPC (Poor)	None	2 X 2 X 4 d. i. 16	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory		<i>P. aeruginosa</i> (Pus) <i>B. fragilis</i> Negative	26	M 43	Localized peritonitis (Mild)	Perforation of appendix (Serious)	CCL (Poor)	None	1 X 1 X 3 1 X 2 X 3 d. i. 9	<i>S. mitis</i> , <i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory		<i>C. freundii</i> , <i>K. oxytoca</i> <i>Micrococcus</i> spp. <i>B. fragilis</i> <i>E. coli</i>	27	M 54	Localized peritonitis (Moderate)	None	CCL (Poor)	None	1 X 1 X 2 1 X 2 X 4 d. i. 10	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory		Pr. cat (+) Negative	28	M 59
23	F 78	Cystitis (Moderate)	Encephalomalacia Decubitus (Moderate)	CMZ (Poor)	None	1 X 2 X 9 d. i. 18	Urine: <i>P. aeruginosa</i>	Persisted	Fair	Moderate																																																																				
							Urine: <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>				24	M 71	Cystitis (Moderate)	Hypertrophy of prostate Encephalomalacia Decubitus Bloody stool (Moderate)	CET (Poor)	None	1 X 2 X 7 d. i. 14	Urine: <i>P. mirabilis</i>	Replaced	Fair	Moderate		Urine: <i>Enterococcus</i> sp.	25	M 33	Peritonitis (Moderate)	Perforation of appendix (Serious)	PIPC (Poor)	None	2 X 2 X 4 d. i. 16	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory		<i>P. aeruginosa</i> (Pus) <i>B. fragilis</i> Negative	26	M 43	Localized peritonitis (Mild)	Perforation of appendix (Serious)	CCL (Poor)	None	1 X 1 X 3 1 X 2 X 3 d. i. 9	<i>S. mitis</i> , <i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory		<i>C. freundii</i> , <i>K. oxytoca</i> <i>Micrococcus</i> spp. <i>B. fragilis</i> <i>E. coli</i>	27	M 54	Localized peritonitis (Moderate)	None	CCL (Poor)	None	1 X 1 X 2 1 X 2 X 4 d. i. 10	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory		Pr. cat (+) Negative	28	M 59	Diffuse peritonitis (Serious)	Perforation of appendix (Serious)	CPZ (Poor)	None	1 X 2 X 12 d. i. 21	<i>E. coli</i>	Replaced	Excellent	Very satisfactory		<i>C. diversus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Pseudomonas</i> sp.			
24	M 71	Cystitis (Moderate)	Hypertrophy of prostate Encephalomalacia Decubitus Bloody stool (Moderate)	CET (Poor)	None	1 X 2 X 7 d. i. 14	Urine: <i>P. mirabilis</i>	Replaced	Fair	Moderate																																																																				
							Urine: <i>Enterococcus</i> sp.				25	M 33	Peritonitis (Moderate)	Perforation of appendix (Serious)	PIPC (Poor)	None	2 X 2 X 4 d. i. 16	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory		<i>P. aeruginosa</i> (Pus) <i>B. fragilis</i> Negative	26	M 43	Localized peritonitis (Mild)	Perforation of appendix (Serious)	CCL (Poor)	None	1 X 1 X 3 1 X 2 X 3 d. i. 9	<i>S. mitis</i> , <i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory		<i>C. freundii</i> , <i>K. oxytoca</i> <i>Micrococcus</i> spp. <i>B. fragilis</i> <i>E. coli</i>	27	M 54	Localized peritonitis (Moderate)	None	CCL (Poor)	None	1 X 1 X 2 1 X 2 X 4 d. i. 10	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory		Pr. cat (+) Negative	28	M 59	Diffuse peritonitis (Serious)	Perforation of appendix (Serious)	CPZ (Poor)	None	1 X 2 X 12 d. i. 21	<i>E. coli</i>	Replaced	Excellent	Very satisfactory		<i>C. diversus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Pseudomonas</i> sp.																
25	M 33	Peritonitis (Moderate)	Perforation of appendix (Serious)	PIPC (Poor)	None	2 X 2 X 4 d. i. 16	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory																																																																				
							<i>P. aeruginosa</i> (Pus) <i>B. fragilis</i> Negative				26	M 43	Localized peritonitis (Mild)	Perforation of appendix (Serious)	CCL (Poor)	None	1 X 1 X 3 1 X 2 X 3 d. i. 9	<i>S. mitis</i> , <i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory		<i>C. freundii</i> , <i>K. oxytoca</i> <i>Micrococcus</i> spp. <i>B. fragilis</i> <i>E. coli</i>	27	M 54	Localized peritonitis (Moderate)	None	CCL (Poor)	None	1 X 1 X 2 1 X 2 X 4 d. i. 10	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory		Pr. cat (+) Negative	28	M 59	Diffuse peritonitis (Serious)	Perforation of appendix (Serious)	CPZ (Poor)	None	1 X 2 X 12 d. i. 21	<i>E. coli</i>	Replaced	Excellent	Very satisfactory		<i>C. diversus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Pseudomonas</i> sp.																													
26	M 43	Localized peritonitis (Mild)	Perforation of appendix (Serious)	CCL (Poor)	None	1 X 1 X 3 1 X 2 X 3 d. i. 9	<i>S. mitis</i> , <i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory																																																																				
							<i>C. freundii</i> , <i>K. oxytoca</i> <i>Micrococcus</i> spp. <i>B. fragilis</i> <i>E. coli</i>				27	M 54	Localized peritonitis (Moderate)	None	CCL (Poor)	None	1 X 1 X 2 1 X 2 X 4 d. i. 10	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory		Pr. cat (+) Negative	28	M 59	Diffuse peritonitis (Serious)	Perforation of appendix (Serious)	CPZ (Poor)	None	1 X 2 X 12 d. i. 21	<i>E. coli</i>	Replaced	Excellent	Very satisfactory		<i>C. diversus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Pseudomonas</i> sp.																																										
27	M 54	Localized peritonitis (Moderate)	None	CCL (Poor)	None	1 X 1 X 2 1 X 2 X 4 d. i. 10	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satisfactory																																																																				
							Pr. cat (+) Negative				28	M 59	Diffuse peritonitis (Serious)	Perforation of appendix (Serious)	CPZ (Poor)	None	1 X 2 X 12 d. i. 21	<i>E. coli</i>	Replaced	Excellent	Very satisfactory		<i>C. diversus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Pseudomonas</i> sp.																																																							
28	M 59	Diffuse peritonitis (Serious)	Perforation of appendix (Serious)	CPZ (Poor)	None	1 X 2 X 12 d. i. 21	<i>E. coli</i>	Replaced	Excellent	Very satisfactory																																																																				
							<i>C. diversus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Pseudomonas</i> sp.																																																																							

Table 1-5 Clinical results of THR-221 treatment

Case No.	Sex Age	Diagnosis (Severity)	Underlying diseases and complications (Severity)	Previous chemotherapy (Efficacy)	Combination or concomitant drug	Dose (g × times × days) Route Total dose (g)	Isolate (Pre/Post)	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Utility	Remarks
29	M 25	Diffuse peritonitis (Serious)	Perforation of appendix (Serious)	None	None	1 × 2 × 12 d. i. 22	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Satis- factory	
							Negative				
30	M 47	Diffuse peritonitis (Serious)	Perforation of appendix (Serious)	None	None	2 × 2 × 5 d. i. 20	Ascites: <i>E. coli</i>	Eradicated	Excellent	Very satis- factory	
							Negative				
31	F 85	Biliary peritonitis (Serious)	Cancer of the pancreas head Esophagus hiatus hernia Diabetes mellitus (Serious)	CTT (Poor)	None	1 × 2 × 7 d. i. 14	Ascites: Negative	Unknown	Fair	Moderate	
							Ascites: Negative				
32	M 57	Sepsis Ulcerative infected wound (Serious)	Hodgkin's disease Herpes zoster Immunodeficiency sym. (Serious)	None	None	1 × 2 × 7 d. i. 14	Blood: Negative	Unknown	Good	Satis- factory	
							Blood: Negative				
33	M 59	Mediastinitis (Serious)	Cancer of the esophagus (E <sub>1</sub> E <sub>2</sub> a <sub>3</sub> ) (Moderate)	CMX (Poor)	None	1 × 2 × 8 d. i. 16	Blood: Negative	Unknown	Fair	Moderate	
							Not detected				
34	M 52	Abdominal abscess (Serious)	Alcoholic hepatitis Fatty liver Diabetes mellitus (Moderate)	PIPC (Poor) LMOX (Poor)	None	1 × 2 × 7 d. i. 14	Pus: <i>E. faecalis</i>	Replaced	Poor	Moderate	
							Pus: <i>S. epidermidis</i>				

に溶解し、3分以上かけてゆっくり静脈内投与を行う。

併用薬剤に関しては、原則として他の抗菌・抗生剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤、利尿剤(フロセミド等)の併用は行わない。止むを得ず併用した場合はその薬剤名、用法、用量、投与期間等を記録する。

#### IV. 成績

##### 1. 患者の背景

疾患別内訳は腹膜炎15例、腹腔内膿瘍5例、肝膿瘍1例、胆管炎3例、菌血症・敗血症2例、縦隔炎1例、尿路感染症3例および皮膚・軟部組織感染症4例の計34例である(Table 1)。

性別は男性22例(64.7%)、女性12例(35.3%)であり、男女比は約2:1である。年齢は20~90歳に分布しており、平均年齢は53.3歳であった(Table 2)。

投与日数と臨床効果との関係は3~4日群(2例)の有効率100%、5日群(4例)は100%、6~7日群(15例)は53.3%、8~10日群(10例)は50%、11~14日群(3例)は100%の有効率を示した(Table 3)。

1日投与量は0.5g×2回群が1例(2.9%)、1.0g×2回群が26例(76.5%)、2.0g×2回群が2例(5.9%)および用

量変更群5例(14.7%)であった。

総投与量は2.5gより22gまでであり、平均14.4gであった。

重症度に関しては、感染症の重症度は重症14例(41.2%)、中等症18例(52.9%)、軽症2例(5.9%)であった。一方基礎疾患の重症度に関しては重症18例(53.0%)、中等症10例(29.4%)、軽症1例(2.9%)、無し5例(14.7%)であった(Table 4, 5)。

##### 2. 臨床効果

臨床効果は34例中、著効4例、有効18例、やや有効8例および無効4例であり、有効率(著効+有効)は64.7%であった。

疾患別有効率は腹膜炎15例では著効3例、有効9例、やや有効2例、無効1例であり、有効率80%、腹腔内膿瘍5例では有効3例、無効2例であり、有効率60%、肝膿瘍1例は無効例であり、胆管炎3例では著効1例、有効1例、無効1例で有効率66.7%、菌血症・敗血症2例では2例有効で有効率100%、縦隔炎1例はやや有効例である。尿路感染症3例では有効1例、やや有効2例であり、有効率33.3%、皮膚・軟部組織感染症4例では有効2例、やや有効2例であり、有効率50%であった

Table 2 Distribution of sex and age

Age	Sex		Total (%)
	Male	Female	
~ 29	3	2	5 ( 14.7)
30 ~ 39	2	1	3 ( 8.8)
40 ~ 49	3	1	4 ( 11.8)
50 ~ 59	10	1	11 ( 32.4)
60 ~ 69	1	3	4 ( 11.8)
70 ~ 79	3	2	5 ( 14.7)
80 ~	0	2	2 ( 5.9)
Total (%)	22 (64.7)	12 (35.3)	34 (100.0)

Table 3 Clinical efficacy of THR-221 classified by duration of administration

Duration (days)	No. of cases (%)	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
3~4	2 ( 5.9)		2			2/2 (100)
5	4 ( 11.8)	2	2			4/4 (100)
6~7	15 ( 44.1)	1	7	4	3	8/15 ( 53.3)
8~10	10 ( 29.4)		5	4	1	5/10 ( 50.0)
11~14	3 ( 8.8)	1	2			3/3 (100)
Total	34 (100)	4	18	8	4	22/34 ( 64.7)

Table 4 Severity of infections and underlying diseases

Infection \ Underlying disease	Serious	Moderate	Mild	Total (%)
Serious	10	6	2	18 (53.0)
Moderate	4	6		10 (29.4)
Mild		1		1 ( 2.9)
None		5		5 (14.7)
Total (%)	14 (41.2)	18 (52.9)	2 (5.9)	34

Table 5 Summary of underlying diseases and complications

Underlying diseases and complications	No. of cases (%)
Perforation of appendix	11 ( 22)
Rectal and colonic cancer	3 ( 6)
Esophageal and gastric cancer	2 ( 4)
Cancer of the pancreas head	1 ( 2)
Cholelithiasis and pancreatolithiasis	3 ( 6)
Duodenal ulcer	1 ( 2)
Hepatic disease	3 ( 6)
Heart disease	2 ( 4)
Diabetes mellitus	7 ( 14)
Encephalomalacia	2 ( 4)
Decubitus	2 ( 4)
Anemia	2 ( 4)
Hodgkin's disease	1 ( 2)
Others	10 ( 20)
Total	50 (100)

Table 6 Clinical efficacy by infections

Name of infection	Number of cases (%)	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) (Excellent + Good)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Peritonitis	15 (44.3)	3	9	2	1	12/15 (80.0)
Abdominal abscess	5 (14.7)		3		2	3/5 (60.0)
Hepatic abscess	1 ( 2.9)				1	
Cholangitis	3 ( 8.8)	1	1	1		2/3 (66.7)
Bacteremisepsis	2 ( 5.8)		2			2/2 (100)
Mediastinitis	1 ( 2.9)			1		
UTI	3 ( 8.8)		1	2		1/3 (33.3)
Skin and soft tissue infection	4 (11.8)		2	2		2/4 (50.0)
Total	34	4	18	8	4	22/34 (64.7)

(Table 6).

### 3. 細菌学的効果

外科感染症34例中、菌検索をし得た症例は31例、未検索3例であった。検索症例31例のうち5例は菌陰性であった。菌検索例26例より分離された菌は58株であった。

分離菌別臨床効果は58株中著効4株、有効41株、やや有効9株および無効4株であり、有効率77.6%であった。

各種細菌別の検討成績ではグラム陽性菌19株中有効13例、やや有効4例、無効2例であり、有効率は68.4%であった。グラム陰性菌26株では著効4例、有効18例、やや有効4例であり、有効率は84.6%であった。一方、嫌気性菌13株では有効10例、やや有効1例、無効2例であり、有効率は76.9%であった(Table 7)。

分離菌別細菌学的効果は58株中消失38株、減少3株、不変4株および菌交代13株であり、消失率87.9%であった。

各種細菌別の検討成績ではグラム陽性菌21株中消失15株、減少1株、不変2株、菌交代3株であり、消失率85.7%であった。グラム陰性菌21株では消失17株、減少1株、不変2株、菌交代5株であり、消失率88.0%であった。嫌気性菌12株では消失7株、減少1株、菌交代4株であり、消失率91.7%であった(Table 8)。

THR-221(Cefodizime)投与前に他の抗菌剤による化学療法で無効と判定された27例について本剤の臨床効果を検討した。その結果、27例中著効2例、有効12例、やや有効9例および無効4例であり、本剤の他剤無効例に対

Table 7 Clinical efficacy by isolates

Isolate	No. of strains	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
<b>Gram-positive</b>						
<i>S. epidermidis</i>	5		3	2		3/5 (60.0)
<i>Streptococcus</i> spp.	3		1	2		1/3
<i>S. mitis</i>	1		1			1/1
<i>Enterococcus</i> spp.	1				1	0/1
<i>E. faecalis</i>	2		1		1	1/2
<i>E. faecium</i>	1		1			1/1
<i>P. asaccharolyticus</i>	1		1			1/1
<i>Micrococcus</i> spp.	2		2			2/2
Aerobic gram-positive bacillus	3		3			3/3
Subtotal	19		13	4	2	13/19 (68.4)
<b>Gram-negative</b>						
<i>E. coli</i>	12	3	7	2		10/12 (83.3)
<i>E. cloacae</i>	1		1			1/1
<i>Klebsiella</i> sp.	1		1			1/1
<i>K. pneumoniae</i>	2		2			2/2
<i>K. oxytoca</i>	3		3			3/3
<i>P. mirabilis</i>	1			1		0/1
<i>M. Morganii</i>	1		1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>	2		1	1		1/2
<i>Flavobacterium</i> sp.	1		1			1/1
<i>C. freundii</i>	1		1			1/1
<i>C. diversus</i>	1	1				1/1
Subtotal	26	4	18	4		22/26 (84.6)
<b>Anaerobic</b>						
<i>B. fragilis</i>	7		5	1	1	5/7 (71.4)
<i>B. thetaiotaomicron</i>	2		2			2/2
<i>B. vulgatus</i>	1		1			1/1
<i>B. ovatus</i>	1		1			1/1
<i>E. lentum</i>	2		1		1	1/2
Subtotal	13		10	1	2	10/13 (76.9)
Total	58	4	41	9	4	45/58 (77.6)

する有効率は27例中14例で、51.9%の有効率を示した (Table 9)。

#### 4. 副作用

本剤投与によりみられた自覚的副作用は34例中1例 (2.9%)であった。その内訳は悪心および食欲不振の症例であり、継続投与が可能であった。臨床検査値の異常に関しては34例中3例 (8.8%)に認められた。その内訳はAl-Pの上昇例1例およびGOT, GPTの上昇2例の計3例である (Table 10, 11)。

#### 5. 臨床分離株の感受性

臨床分離株のうちMICを測定し得た菌株は22種53株である。その結果、53株中37株 (69.8%)のMICは6.25  $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した (Table 12)。

特に分離頻度の比較的高い *E. coli* 17株では1.56  $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICに全株が阻止され、CTXより1段階劣り、CPZ, CTTより優れた感受性分布を示した (Fig. 2)。*P. aeruginosa* 4株では、2株は50  $\mu\text{g/ml}$ 、2株は100  $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布した (Fig. 3)。*B. fragilis* 9株では0.78  $\mu\text{g/ml}$ より6.25  $\mu\text{g/ml}$ までに6株 (66.7%)が分布し、100  $\mu\text{g/ml}$ に3株分布した。本剤の感受性分布はCTXと同様、CPZ, CTTより優れた感受性分布を示した (Fig. 4)。

### V. 考 察

THR-221 (Cefodizime)はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有する<sup>1)</sup>。グラム陽性菌では *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Peptostreptococcus*

Table 8 Bacteriological efficacy by isolates

Isolate	No. of strains	Bacteriological efficacy				Eradication rate (%)
		Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced	
Gram-positive						
<i>S. epidermidis</i>	5	4	1			4/5 ( 80.0)
<i>Streptococcus</i> spp.	3	3				3/3
<i>S. mitis</i>	1	1				1/1
<i>Enterococcus</i> spp.	1	1				1/1
<i>E. faecalis</i>	2			1	1	1/2
<i>E. faecium</i>	1	1				1/1
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1				1/1
<i>Micrococcus</i> spp.	2	1			1	2/2
Aerobic gram-positive bacillus	3	1			2	3/3
Subtotal	19	13	1	1	4	17/19 ( 89.4)
Gram-negative						
<i>E. coli</i>	12	9	1		2	11/12 ( 91.6)
<i>E. cloacae</i>	1			1		0/1
<i>Klebsiella</i> sp.	1	1				1/1
<i>K. pneumoniae</i>	2	1		1		1/2
<i>K. oxytoca</i>	3	3				3/3
<i>P. mirabilis</i>	1					1/1
<i>M. Morganii</i>	1					1/1
<i>P. aeruginosa</i>	2	1		1	1	1/2
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1				1/1
<i>C. freundii</i>	1	1				1/1
<i>C. diversus</i>	1				1	1/1
Subtotal	26	17	1	3	5	22/26 ( 84.6)
Anaerobic						
<i>B. fragilis</i>	7	6	1			6/7 ( 85.7)
<i>B. thetaiotaomicron</i>	2	1			1	2/2
<i>B. vulgatus</i>	1				1	1/1
<i>B. ovatus</i>	1				1	1/1
<i>E. lentum</i>	2	1			1	2/2
Subtotal	13	8	1	0	4	12/13 ( 92.3)
Total	58	38	3	4	13	51/58 ( 87.9)

に対し強い抗菌力を有している。一方グラム陰性菌に対しては、特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae* および *B. catarrhalis* に対して抗菌力を有している。*S. aureus*, *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Serratia*, *Bacteroides* group に対しては本剤は中等度の感受性を示し、*Enterococcus* および *P. aeruginosa* を含むブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌には適応はない<sup>1,3,4)</sup>。

$\beta$ -lactamase に対する安定性に関しては各種 penicillinase, cephalosporinase に対して極めて安定であるが、oxime 型の cephalosporinase に対しては Cefotaxime (CTX) 同様若干の分解を受ける<sup>5)</sup>。吸収、排泄、代謝に関しては、本剤の血清中濃度は明らかに dose-response が認められ、 $T_{1/2}$  は約2~2.5時間である。尿中回収率は投与後24時間までに70~80%の回収率を示した。本剤はプロベネシドにより影響を受け、尿細管分泌の関与が考えられる。腎機能低下例ではクレアチニンクリアランスの低下に伴い血中半減期は延長した。胆汁濃度は血漿中

濃度より高く、良好なる肝・胆汁移行を示した<sup>1)</sup>。また腹腔内滲出液中、創傷滲出液中への移行は良好である。本剤は生体内で代謝を受けることなく排泄される<sup>6,7)</sup>。

臨床に関しては、本剤は食細胞による殺菌増強効果、食細胞の活性化、補体の協力殺菌作用など種々の生体防御に及ぼす影響に関する研究が報告<sup>7-9)</sup>されているが、我々の34例の外科感染症に対する本剤の臨床効果は64.7%の有効率を示した。この有効率からするとそれ程高い有効率とは言えないが、我々の34例のうち29例(85.3%)は何らかの基礎疾患を有していた点を考慮すると、本剤の評価は今後の問題となろう。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して抗菌力を有するため幅広い適応が考えられ、また嫌気性菌に対しても抗菌力を有することより、腹腔内感染症や胆汁移行の良好の成績より肝・胆道感染症に対しては第一選択剤となり得る。さらに血中半減期が長く、化学構造上 disulfiram 様作用や血液凝固系への影響がみられず、副作用に関しても臨床上使用しやすい薬剤である。

Table 9 Clinical efficacy of THR-221 in cases previously given ineffective drug-treatment

Previous drug	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate(%) (Excellent + Good)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
PIPC	7	1	3	2	1	4/7
TIPC	1		1			1/1
CET	1			1		0/1
CMZ	4		1	2	1	1/4
CTT	3		2	1		2/3
CPZ	3	1	2			3/3
LMOX	3		1	1	1	1/3
CMX	1			1		0/1
CFS	1				1	0/1
MINO	1			1		0/1
Others	2		2			2/2
Total	27	2	12	9	4	14/27 (51.9)

Table 10-1 Laboratory findings of THR-221

Case No.	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Differential count (%)				Plts. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	LDH (IU)	Al-P (IU or KA)	γ-GTP (IU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Electrolytes (mEq/L)		
					Base.	Eosino.	Neutro.	Lympho.										Mono.	Na	K
1 B	—	—	—	17,600	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1 A	403	7.4	27.5	6,700	0	1	66	30	3	—	20	22	—	—	—	—	—	—	—	—
2 B	453	13.5	40.5	8,700	0	0	67	29	4	18.1	19	12	—	—	—	—	—	—	—	—
2 A	376	11.3	34.4	8,200	2	1	57	31	9	—	23	35	269	7.6	0.7	11.3	0.8	136	3.8	104
3 B	517	15.9	46.4	17,600	0	0	77	17	6	—	18	12	401	3.5	—	13.9	1.1	137	3.8	98
3 A	504	15.7	44.6	6,200	1	2	56	34	7	31.2	30	35	288	3.3	—	13.3	1.1	137	4.6	100
4 B	521	15.4	46.8	18,900	0	0	77	21	2	18.2	22	15	—	—	—	—	—	—	—	—
4 A	530	15.1	44.5	5,300	0	1	60	36	3	20.8	30	19	—	—	—	—	—	—	—	—
5 B	302	9.4	28.4	13,400	0	0	96	3	1	10.5	32	19	—	—	—	—	—	—	—	—
5 A	369	11.7	35.6	19,600	0	1	93	2	4	—	77	29	499	290	2.4	27.5	0.6	138	4.1	105
6 B	400	12.0	41.0	9,800	0	0	89	7	4	25.5	9	2	285	5.5	0.9	12.0	0.7	140	3.9	100
6 A	400	12.2	40.0	5,800	2	3	73	21	1	26.5	10	9	300	5.8	0.4	10.0	0.8	138	4.0	100
7 B	500	14.3	49.0	15,200	0	0	80	19	1	19.1	21	16	390	5.0	0.9	14.0	0.9	136	3.5	97
7 A	420	12.3	40.0	5,800	0	2	70	25	3	47.3	13	28	315	5.5	0.4	13.0	0.7	138	4.4	99
8 B	291	7.1	22.2	9,500	0	1	70	21	8	36.2	13	11	—	—	—	—	—	—	—	—
8 A	380	9.3	28.9	7,300	2	0	58	39	1	43.5	18	10	—	—	—	—	—	—	—	—
9 B	340	11.0	33.0	14,600	0	0	96	3	1	16.8	30	11	460	9.0	0.7	12.0	1.1	138	3.7	101
9 A	360	10.6	34.0	10,900	1	3	91	5	0	34.6	46	66	365	18.0	1.0	12.0	1.1	137	5.0	94
10 B	450	13.2	39.0	9,000	0	7	64	28	1	30.7	15	7	310	5.5	0.3	13.0	0.8	142	4.4	100
10 A	470	13.9	43.0	10,400	2	12	61	24	1	37.4	17	15	310	8.5	0.5	14.0	0.7	141	4.1	97
11 B	405	13.5	38.0	7,500	0	2	76	20	2	22.0	18	10	—	—	—	—	—	—	—	—
11 A	321	10.2	29.3	4,900	1	7	54	36	2	8.6	21	22	304	6.1	0.7	19.0	1.0	139	4.1	101
12 B	300	9.7	31.0	5,700	1	2	80	13	4	28.4	16	6	425	8.5	1.5	—	—	—	—	—
12 A	260	8.5	28.0	3,500	0	0	63	29	8	26.2	14	6	440	4.0	0.6	14.0	0.8	141	3.4	93
13 B	280	9.9	29.0	9,500	1	0	71	26	2	32.4	50	40	480	5.0	0.3	11.0	0.5	140	4.1	99
13 A	300	10.5	32.0	4,300	1	4	58	34	3	28.5	88	58	470	33	8.6	14.0	1.0	143	3.1	101
14 B	410	12.2	48.0	10,400	0	14	64	22	0	28.3	14	10	225	6.5	0.6	9.0	0.7	139	4.0	100
14 A	400	12.8	42.0	9,200	1	10	56	31	2	—	17	5	250	6.0	0.5	11.0	0.6	139	4.4	104
15 B	464	14.2	41.7	12,100	1	0	65	29	5	25.4	23	19	374	34.6	6.8	—	—	—	—	—
15 A	275	8.2	23.9	16,300	0	0	91	4	5	29.9	33	14	479	17.0	41	8.0	—	—	—	—
16 B	295	10.4	34.3	2,500	0	0	58	41	1	5.0	53	28	715	10.1	1.4	14.0	1.3	136	4.0	96
16 A	272	9.8	29.0	4,500	0	4	57	32	7	7.4	36	14	567	6.8	1.0	6.0	1.1	134	3.5	97
17 B	332	9.7	30.2	16,200	5	3	79	13	0	12.8	71	21	596	447	3.3	13.2	0.8	136	3.9	96
17 A	329	9.8	31.5	16,300	0	0	95	4	1	7.5	61	27	780	422	15.0	56.0	1.2	140	4.5	102

B : Before A : After

Table 10-2 Laboratory findings of THR-221

Case No.	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Differential count (%)				Plts. (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	LDH (IU)	Al-P (IU or KA)	γ-GTP (IU)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Electrolytes (mEq/L)		
					Base.	Eosino.	Neutro.	Lympho.										Mono.	Na	K
18 B	261	8.9	27.9	3,700	1	2	48	40	9	18	4	—	4.9	—	6.9	0.8	—	134	4.1	100
18 A	247	8.7	26.6	2,900	1	1	39	54	5	29	11	—	4.6	—	13.7	0.7	—	—	—	—
19 B	430	13.9	40.5	16,000	1	0	63	25	11	22	25	312	6.5	—	22.0	1.0	—	—	—	—
19 A	401	13.0	38.1	4,000	—	—	—	—	—	24	28	266	6.6	—	23.0	1.1	—	—	—	—
20 B	464	13.2	40.4	11,800	0	0	80	15	5	28	39	292	183	55	17.0	1.1	140	3.6	89	—
20 A	494	14.0	42.4	8,500	1	3	67	28	1	51	86	320	226	49	21.3	1.2	—	—	—	—
21 B	345	10.0	32.2	5,000	2	14	54	30	0	25	9	297	145	12	14.0	1.0	139	4.7	106	—
21 A	374	10.7	35.0	3,600	—	—	—	—	—	36	30	326	168	27	16.1	1.2	—	—	—	—
22 B	422	13.4	39.0	11,400	0	0	69	22	9	65	74	335	9.9	—	13.0	—	—	142	4.1	104
22 A	443	14.1	40.7	10,000	1	2	71	23	3	55.6	27	302	12.2	36	—	—	—	—	—	—
23 B	306	7.7	24.3	9,200	0	0	72	27	1	32.9	22	14	—	5.0	7.0	0.5	139	3.7	101	—
23 A	416	10.7	34.8	6,200	0	0	81	17	2	28.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24 B	422	13.0	37.4	12,900	0	2	75	21	2	14.7	15	15	2.9	18	31.0	1.1	141	4.0	103	—
24 A	383	11.5	34.3	8,400	0	0	69	28	3	19.7	11	9	2.9	19	13.0	0.9	138	3.7	100	—
25 B	483	15.5	46.2	9,200	1	0	72	26	1	24.3	17	14	3.4	—	13.0	1.1	143	3.7	106	—
25 A	451	14.6	43.2	6,400	0	3	51	45	1	34.6	17	26	3.4	—	9.0	0.9	142	4.2	105	—
26 B	—	—	—	19,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
26 A	484	15.5	43.4	6,700	0	1	62	33	4	—	18	13	5.8	—	17.2	1.1	—	—	—	—
27 B	484	15.4	44.0	11,800	0	0	63	32	5	23.7	8	8	5.9	35	18.7	1.1	136	3.9	104	—
27 A	444	14.1	41.8	4,300	1	5	35	50	9	—	13	10	4.7	26	17.4	1.0	—	—	—	—
28 B	520	14.7	48.0	5,500	0	0	72	25	3	14.7	21	7	5.5	26	1.5	17.0	1.1	137	4.0	96
28 A	490	13.1	40.0	4,400	2	0	43	54	1	37.8	29	25	7.0	66	0.5	15.0	1.1	140	4.8	98
29 B	480	14.2	45.0	18,800	1	0	91	6	2	30.9	13	8	5.0	5	0.9	12.0	1.1	135	3.7	98
29 A	430	12.8	43.0	11,700	2	2	85	11	0	50.6	20	9	4.5	10	0.4	10.0	1.1	133	4.1	96
30 B	506	16.1	46.9	26,000	0	0	85	12	3	25.7	22	25	17.3	16	2.0	39.8	4.0	140	4.0	89
30 A	372	11.3	36.6	7,400	1	4	61	26	8	49.3	84	62	664	201	1.9	15.4	1.6	135	5.0	94
31 B	358	10.8	32.3	14,900	0	1	71	25	3	33.0	97	58	789	65	3.7	22.3	1.1	138	3.5	101
31 A	307	9.1	29.6	9,500	1	2	74	19	4	20.4	54	103	519	36	4.7	32.8	0.9	143	3.4	107
32 B	314	10.4	32.3	2,900	0	2	56	34	8	6.1	60	64	2742	1062	1.4	10.8	0.8	140	3.5	100
32 A	307	10.1	30.6	2,100	1	2	37	56	4	6.0	31	27	1622	558	0.7	13.8	1.0	135	3.4	100
33 B	367	10.3	32.0	19,400	1	2	85	11	1	51.0	48	44	307	35	0.3	22.2	1.0	136	5.0	96
33 A	360	10.0	30.5	11,200	1	6	68	15	10	52.0	40	60	290	60	0.3	23.6	0.9	135	4.8	95
34 B	341	10.6	33.3	12,200	0	0	94	3	3	22.3	78	53	190	43	0.7	21.1	1.1	136	4.3	94
34 A	345	10.8	33.0	15,300	0	1	90	7	2	32.1	65	60	276	60	0.5	19.7	1.0	133	5.8	93

B : Before A : After

Table 11 Cases of adverse reactions and abnormal clinical laboratory test values under THR-221 treatment

Case No.	Sex Age	Diagnosis of infection	Dose (g×times×days)  Route Total dose (g)	Adverse reaction	Abnormal clinical laboratory test value
1	M 50	Right-renal abscess	1×2×10 d. i. 20		Al-P 9.9→17.4
2	M 44	Right-leg phlegmon	1×2×7 d. i. 14		GOT 28→51 GPT 39→86
3	M 39	Abdominal abscess	0.5×2×3 d. i. 2.5	Nausea Anorexia	GOT 15→46 GPT 7→56

Table 12 MIC of THR-221 against clinical isolated bacteria

Isolate	MIC (μg/ml) 10 <sup>6</sup> cells/ml											Total	
	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		100<
<i>S. epidermidis</i>								3	2				5
<i>Streptococcus</i> spp.	1					3							4
<i>S. mitis</i>		1											1
<i>Enterococcus</i> sp.												1	1
<i>E. faecalis</i>												2	2
<i>E. faecium</i>												1	1
<i>P. asaccharolyticus</i>	1												1
<i>Micrococcus</i> spp.	1												1
Aerobic gram-positive bacillus		2	1										3
<i>E. coli</i>		11		1	1								13
<i>Klebsiella</i> sp.			1										1
<i>K. pneumoniae</i>		1											1
<i>K. oxytoca</i>		1	2										3
<i>E. cloacae</i>				1									1
<i>M. morgani</i>		1											1
<i>P. aeruginosa</i>												1	1
<i>C. freundii</i>									1				1
<i>B. fragilis</i>				1	3	1	1						6
<i>B. thetaiotaomicron</i>									1	1			2
<i>B. vulgatus</i>				1									1
<i>B. ovatus</i>												1	1
<i>E. lentum</i>										2			2
Total	3	17	4	4	4	4	1	3	4	3	0	6	53

Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* (17 strains) to THR-221

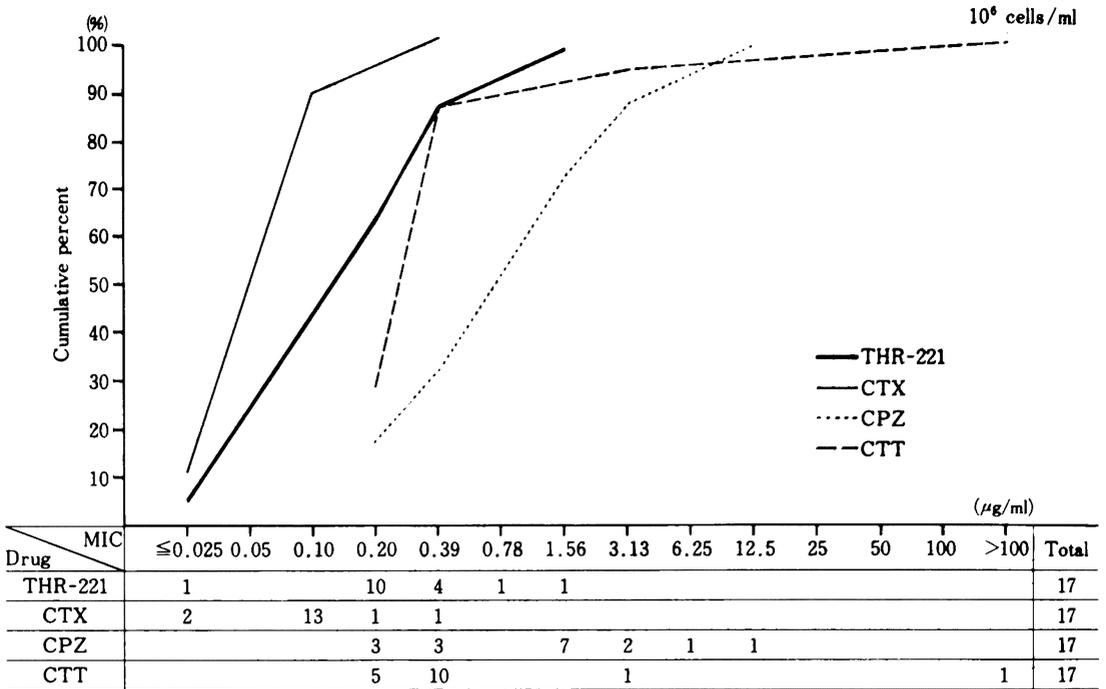


Fig. 3 Susceptibility of *P. aeruginosa* (4 strains) to THR-221

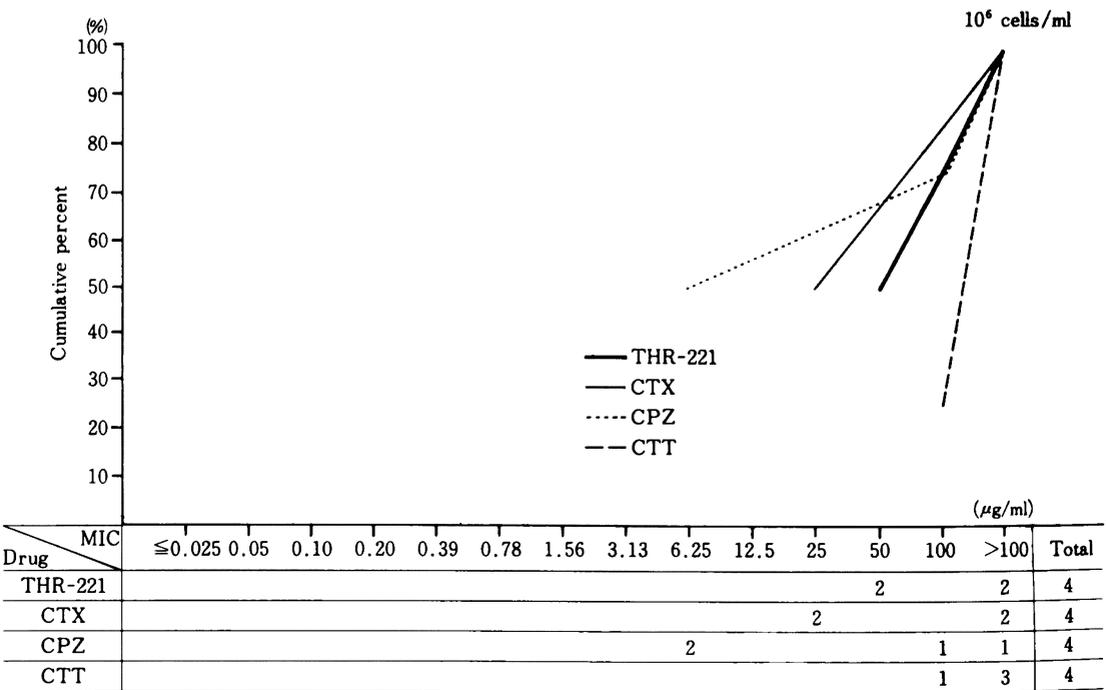
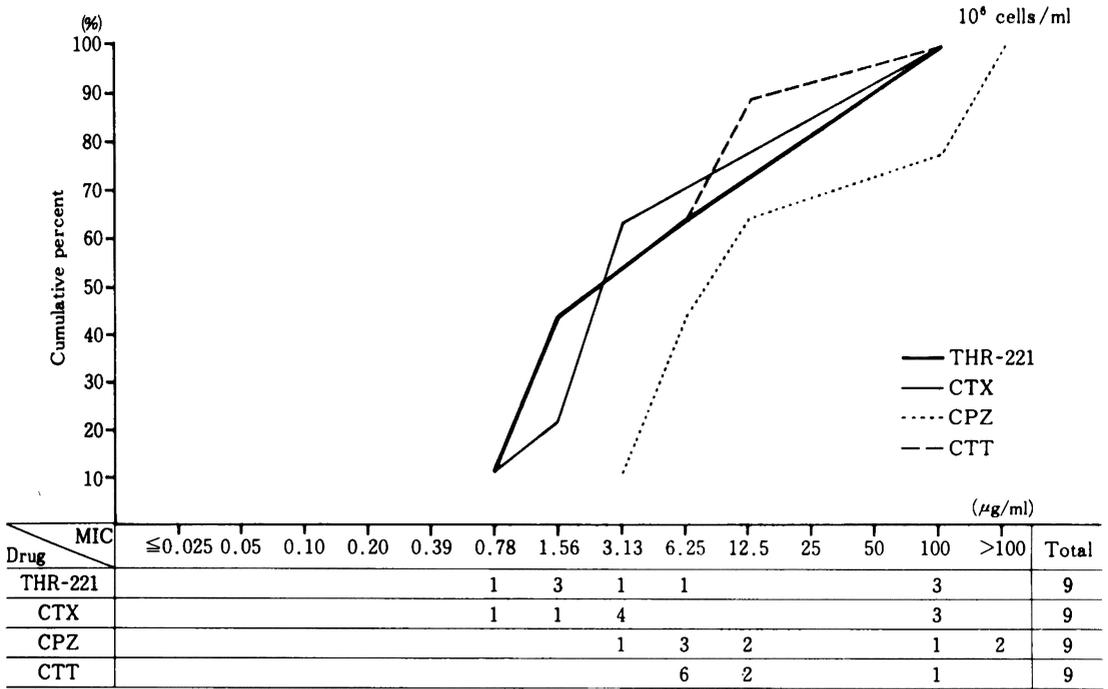


Fig. 4 Susceptibility of *B. fragilis* (9 strains) to THR-221



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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法(1968年制定, 1976年改訂)。Chemotherapy 23 : 1~2, 1975
- 3) KAZUHIRO KASAI, AKIYOSHI TSUJI, SHUICHI MIYAZAKI and SACHIKO GOTO ; KAZUMI FUJIMOTO, SHINJI MASUYOSHI and SUSUMU ARAI : *In vivo* antibacterial activity of Cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. The Japanese Journal of Antibiotics, Vol. 37, No. 7 : pp. 1306~1312, 1984
- 4) M. LIMBERT, N. KLESEL, K. SEEGER, G. SEIBERT, I. WINKLER and E. SCHRINNER : Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin I. *In vitro* activity. The Journal of Antibiotics, Vol. 37, No. 8 : pp. 892~900, 1984
- 5) KAZUHIRO KASAI, AKIYOSHI TSUJI, SHUICHI MIYAZAKI, SACHIKO GOTO, KAZUMI FUJIMOTO, SHINJI MASUYOSHI and SUSUMU ARAI *In vitro* antibacterial activity and  $\beta$ -lactamase stability of Cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. The Japanese Journal of Antibiotics, Vol. 37, No. 7 : pp. 1294~1305, 1984
- 6) N. KLESEL, M. LIMBERT, K. SEEGER, G. SEIBERT, I. WINKLER and E. SCHRINNER : Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin II. Comparative studies on the pharmacokinetic behavior in laboratory animals. The Journal of Antibiotics, Vol. 37, No. 8 : pp. 901~909, 1984
- 7) S. ARAI, S. MASUYOSHI and K. FUJIMOTO : Distribution of Cefodizime to exudate in the croton oil-induced rat granuloma pouch and its therapeutic effects on experimental infections in the pouch. Arzneimittel-Forschung/Drug Research Vol. 37 (1), 4 : 441~444, 1987
- 8) N. KLESEL, M. LIMBERT, G. SEIBERT, I. WINKLER and E. SCHRINNER : Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin III. Therapeutic activity against experimentally induced pneumonia in mice. The Journal of Antibiotics, Vol. 37, No. 12 : 1712~1718, 1984
- 9) MICHAEL LIMBERT, ROBERT R. BARTLETT, GERHARD DICKNEITE, NORBERT KLESEL, HANS ULRICH SCHORLEMMER, GERHARD SEIBERT, IRVIN WINKLER and

---

ELMAR SCHRINNER : Cefodizime, an aminothiazolyl  
cephalosporin IV. Influence on the immune system.

The Journal of Antibiotics, Vol 37, No. 12 : 1719  
~1726, 1984

## THR-221(CEFODIZIME), AN INJECTABLE CEPHALOSPORIN, IN SURGICAL INFECTIONS, ESPECIALLY COMPROMISED HOST INFECTIONS

ISSEI NAKAYAMA

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

EMIKO YAMAJI, HIROSHI KAWAMURA and HIROSHI KAWAGUCHI

Microbiological Section, Center for Health Science, School of Medicine, Nihon University, Tokyo

YOZO AKIEDA

Department of Surgery, Akieda Hospital, Tokyo

TETSUYA WATANABE

Department of Surgery, Itabashi Chuo Hospital, Tokyo

TOSHIAKI SUZUKI

Department of Surgery, Kanamecho Hospital, Tokyo

KANJI ITOKAWA

Department of Surgery, Seya Chuo Hospital, Yokohama

KAZUE UENO, KUNITOMO WATANABE and TERUKO KANAZAWA  
Institute of Anaerobic Bacteriology, School of Medicine, Gifu University, Gifu

We studied the new parenteral cephalosporin antibiotic, THR-221(cefodizime), in surgical infections, especially in compromised hosts.

The subjects were 34 patients with infections such as peritonitis, intraperitoneal abscess, liver abscess, cholangitis, bacteremia, septicemia, mediastinitis, urinary tract infection, and infections of the skin and soft tissue. The clinical effect as evaluated by the physician in charge was excellent in 4, good in 18, fair in 8 and poor in 4 of the 34 cases, an efficacy rate of 64.7%. The severity of the infection was severe in 14 cases(41.2%), moderate in 18 cases(52.9%) and mild in 2 cases(5.9%). The underlying disease was severe in 18 cases(53.0%), moderate in 10 cases(29.4%), mild in 1 case(2.9%) and absent in 5 cases(14.7%).

In the bacteriological examination, the effects were good in 13, fair in 4 and poor in 2 of 19 strains of Gram-positive bacteria, an efficacy rate of 68.4%. Against 26 strains of Gram-negative bacteria, effects were excellent in 4, good in 18 and fair in 4, an efficacy rate of 84.6%. Against 13 anaerobic strains, the effects were good in 10, fair in 1 and poor in 2 strains, an efficacy rate of 76.9%.

The bacteriological effect on isolated bacteria was eradication of 38 strains, decrease in 3, persistence in 4 and replacement in 13 of 58 strains; an eradication rate of 87.9%.

In patients in whom previous drugs had been ineffective, the clinical effect was good or excellent in 14 of 27, an efficacy rate of 51.9%. Only nausea and anorexia were seen in one case as subjective side-effects(2.9%). In laboratory tests, abnormal liver function values were observed in 3 of 34 cases(8.8%). The MIC values were determined for 53 strains of 22 types of bacteria isolated from clinical materials, and were found to be less than 6.25  $\mu\text{g/ml}$  in 37 of the 57 strains(69.8%).