

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

加藤繁次・小野成夫・田中豊治

東京歯科大学外科学教室

新しく開発されたセファロsporin系抗生物質である Cefodizime(THR-221)の血清濃度、胆汁移行、腹腔内浸出液への移行および臨床的検討を行い、次のような結果が得られた。

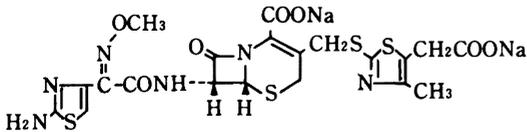
本剤は血清濃度の半減期が比較的長く、胆汁中濃度は血清の3~4倍と胆汁移行は良好で、腹腔内浸出液への移行は血清の濃度推移よりやや遅れ、その peak 値が得られたのは投与後3時間で、その値は28.0~40.9  $\mu\text{g/ml}$ であった。

5例の臨床的検討例で著効1例、有効4例の有効率100%で、自他覚的な副作用はなく、臨床検査値に与える影響もなかった。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社(西独)およびルセル社(仏)で合成、開発された新しい注射用セフェム系抗生物質で、その構造式は Fig. 1 のとおり、セファロsporin骨格の7位に CTX と同様に *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基があり、その優れた特性を有している。同時に3位に mercapto-thiazolyl 基を有する為、半減期が長く、一部の第三世代抗生物質にみられる disulfiram 様作用、血液凝固系への影響がみられない抗生物質である。本剤は好気性、嫌気性のグラム陽性菌並びにグラム陰性桿菌に対して広い抗菌スペクトラムを有し、cefuroximase の一部を除き、ほとんどの  $\beta$ -lactamase に対し安定である。

今回、我々は本剤の術後の腹腔内浸出液並びに胆汁への移行を測定し、併せて外科領域の感染症に対する臨床的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



### I. 研究方法

本剤の血清濃度の推移および胆汁移行を検討した対象症例は、昭和61年4月より昭和61年12月までに東京歯科大学外科にて胆嚢摘出術、総胆管切開採石後 T-tube を挿入した総胆管結石症の男性4例、女性3例の計7例で、年齢は54歳より68歳、体重は49 kgより61 kgであった。症例により測定時 T-tube よりの胆汁流出が充分に得られず、胆汁移行検討はこのうち5例で施行した。術後3週間以上経過し、肝機能が正常化した時期に本剤1 g を20 ml の生理食塩水に溶解して約3分かけて静注し、1、

3、6、24時間後に T-tube より胆汁を採取した。同時に肘静脈より採血し、測定の試料とした。

本剤の術後腹腔内浸出液への移行を検討した対象症例は男性2例、女性2例の胆石症で、胆嚢摘出後肝床部に先端をおいたシリコンドレーンを通じて、腹腔内浸出液を経時的に採取した。その性状は、術翌日はごく淡い血性で、その後は淡黄色透明液であった。

本剤の投与法は、術当日の夜9時、術翌日からは朝9時、夜9時に1 g を20 ml の生理食塩水に溶解し静注した。腹腔内浸出液採取は朝9時の投与前とその後1、3、6時間後に採取した。

血清、胆汁、腹腔内浸出液内の本剤濃度の測定法は Waters 製 Radial Pak NOVA C<sub>18</sub> をカラムとして、島津社製 LC-4高速液体クロマトグラフを使用した HPLC 法によった。

本剤の臨床効果を検討した対象症例は、昭和61年4月より昭和61年12月までに東京歯科大学外科にて入院加療を施行した皮膚軟部組織の蜂窩織炎3例、皮下膿瘍1例、急性虫垂炎兼限局性腹膜炎1例の計5例で、すべて男性で年齢は21歳より49歳であった。

すべての症例に本剤1 g を100 ml の生理食塩水に溶解し、30分かけて1日2回点滴静注した。

細菌学的検討は、感染巣より採取した膿を直ちに嫌気ポーターに入れ、速やかに好気性並びに嫌気性培養を行った。嫌気性培養にはガスバック法を使用した。

臨床効果の判定は外科的処置の有無にかかわらず、本剤投与後3日以内に感染症に関する自他覚症状、所見の改善がみられたものを著効(Excellent)、同症状、所見の改善に4日以上7日以内を要したものを有効(Good)、8日以上を要したものをやや有効(Fair)、本剤投与にもかかわらず不変または増悪したものを無効(Poor)とした。

副作用の検討に関しては、投与前と投与後の末梢血、

血清 GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine などの変動およびその他の自覚所見を観察し判定した。

## II. 成績

本剤 1g を 20 ml の生理食塩水に溶解し、約 3 分かけて静注し、1, 3, 6, 24 時間後に対側の肘静脈より採血し、血清中濃度の推移を検討した結果は Table 1 および Fig. 2 に示すように、静注 1, 3, 6, 24 時間後ではそれぞれ  $76.2 \pm 27.1$ ,  $39.9 \pm 13.4$ ,  $21.4 \pm 8.2$ ,  $2.3 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$  (Mean  $\pm$  S.D.) と、比較的長時間にわたり高い濃度を維持した。

総胆管結石症で T-tube を総胆管に挿入し、術後肝機能が正常に復した時期に本剤 1g を静注し、T-tube より採取された胆汁濃度を経時的に測定した結果は Table 2 および Fig. 3 に示すように、静注 1 時間後に同時に測定された血清濃度が  $81.8 \pm 30.0 \mu\text{g/ml}$  であったのに対し、胆汁中濃度は  $301.4 \pm 99.2 \mu\text{g/ml}$  と血清中濃度の約 4 倍と高値を示し、この傾向は時間が経過しても変わらず、胆汁中濃度は血清中濃度のほぼ 3~4 倍と、本剤は良好な胆汁移行を示した。3 例については 24 時間の胆汁中への回収率が測定されたが、0.47% より 1.1%, 平均 0.73% であった。

胆手術後の腹腔内浸出液内の本剤の濃度を経時的、経時的に測定した結果は Table 3 および Fig. 4 に示すように、術後 1, 2, 3 日ともにその peak は投与後 3 時間後で、その平均は術翌日が  $28.0 \pm 8.3 \mu\text{g/ml}$ , 2 日後が  $39.3 \pm 11.4 \mu\text{g/ml}$ , 3 日後が  $40.9 \pm 10.2 \mu\text{g/ml}$  と順にやや増加する傾向を認めたが、統計的有意差はなかった。また投与前の腹腔内浸出液にも最高  $19.3 \mu\text{g/ml}$  の濃度で本剤が認められたが、これは測定前日の夜 9 時にも 1g 投与されている為投与後 12 時間後の濃度と考えられ、

これらを併せて検討すると、血清よりも腹腔内浸出液中の方が長時間高濃度を保つ傾向がうかがえた。

本剤の外科的感染症に対する臨床的検討を 5 例に対し施行した。その年齢、性、診断、投与量、投与期間、起炎菌、細菌学的並びに臨床的效果を一括して Table 4 に示した。

症例 1 は除囊部の蜂窩織炎で、他医で抗生剤(薬剤名不明)の投与を受けていたが無効であった。本剤 1g を 1 日 2 回点滴静注したところ、7 日目に炎症の諸所見改善し、有効と判定した。

症例 2 は右下腿の蜂窩織炎および右大腿部リンパ管炎兼右鼠蹊部リンパ節炎で、ABPC が 1 日 1500 mg 経口で

Fig. 2 Serum concentration of THR-221 after 1g i.v. administration (n=7)

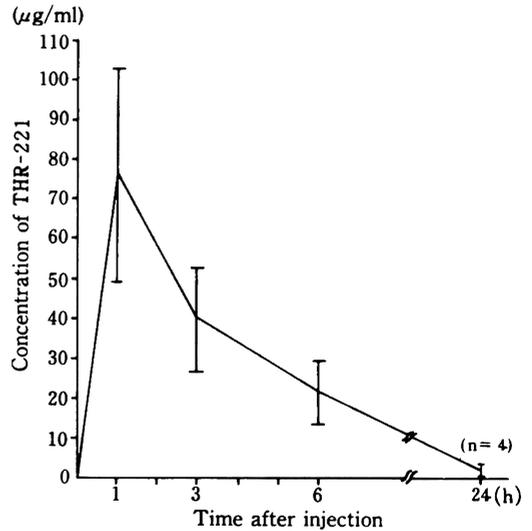


Table 1 Serum concentration of THR-221 after 1g administration (i.v.)

Case No.	Time (h)	Concentration (µg/ml)				
		0	1	3	6	24
1		N.D.	56.3	22.7	10.7	—
2		N.D.	115.6	61.4	31.9	3.6
3		N.D.	119.2	41.7	28.9	2.0
4		N.D.	67.8	48.9	23.1	1.8
5		N.D.	68.1	41.7	23.5	1.6
6		N.D.	61.5	43.0	23.9	—
7		N.D.	45.0	20.0	7.9	—
Mean $\pm$ S.D.		—	$76.2 \pm 27.1$	$39.9 \pm 13.4$	$21.4 \pm 8.2$	$2.3 \pm 0.8$

3日間投与されていたが無効であった。本剤1gを1日2回点滴静注したところ、6日目に炎症の諸所見消失し、有効と判定した。

症例3は右下腿膿瘍兼リンパ管炎で、膿瘍切開排膿後本剤1gを1日2回点滴静注したところ、5日目に排膿停止し、有効と判定した。投与前の膿より *S. aureus*, *S. epidermidis* が、また投与3日目の膿より *S. pyogenes* が検出され、細菌学的効果は消失であった。

症例4は左下腿蜂窩織炎で、本剤投与後3日で炎症の諸所見並びに症状消失し、著効と判定した。

症例5は急性虫垂炎兼限局性腹膜炎で、虫垂切除術後本剤を投与した。投与開始4日後にドレーンよりの排膿停止し、7日目に炎症の諸所見並びに症状消失し、有効と判定した。投与前の腹腔内の膿より *E. coli* が検出され、細菌学的効果は消失であった。

血清濃度測定7例、胆汁濃度測定5例、腹腔内浸出液濃度測定4例、臨床検討5例の計21例とも、本剤投与に

Fig. 3 Serum and bile concentration of THR-221 after 1g i.v. administration (n=5)

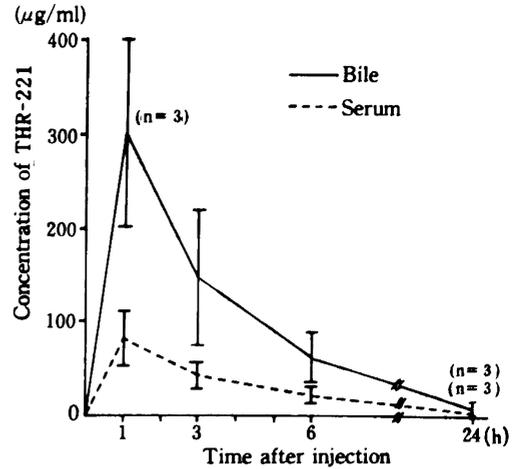


Table 2 Serum and bile concentration of THR-221 after 1g administration (i.v.)

Case No.	Concentration	Time after THR-221 injection (h)					Average concentration (0~24 h)	Bile volume (0~24 h) (ml)	Recovery (0~24 h) (mg)
		0	1	3	6	24			
1	Bile	N.D.	407.8	184.1	70.0	1.9	22.1	500	11.1
	Serum	N.D.	115.6	61.4	31.9	3.6			
2	Bile	N.D.	169.0	123.2	68.2	4.5	15.1	400	6.0
	Serum	N.D.	119.2	41.7	28.9	2.0			
3	Bile	N.D.	327.3	100.6	53.7	6.9	9.3	500	4.7
	Serum	N.D.	67.8	48.9	23.1	1.9			
4	Bile	N.D.	—	268.9	103.2	—	—	—	—
	Serum	N.D.	61.5	43.0	23.9	—			
5	Bile	N.D.	—	61.3	19.1	—	—	—	—
	Serum	N.D.	45.0	20.0	7.9	—			
Mean±S.D.	Bile	N.D.	301.4±99.2	147.6±72.5	62.8±27.2	4.4±2.0	15.5±5.2	466.7±47.1	7.3±2.8
Mean±S.D.	Serum	N.D.	81.8±30.0	43.0±13.4	23.1±8.3	3.5±1.8	—	—	—

Table 3 Exudate from abdominal cavity and serum concentration of THR-221 after 1g administration (i.v.)

Day after operation	1								2								3							
	0		1		3		6		0		1		3		6		0		1		3		6	
Time after injection (h)	S	EAC	S	EAC	S	EAC	S	EAC	S	EAC	S	EAC	S	EAC	S	EAC	S	EAC	S	EAC	S	EAC	S	EAC
Case No. 1	—	17.5	63.3	18.8	21.6	34.2	7.5	23.7	—	5.5	49.0	13.9	21.6	25.8	7.1	26.0	—	12.0	49.2	22.0	19.4	28.4	6.9	20.9
Case No. 2	—	6.2	67.4	7.0	28.5	26.4	10.5	26.6	—	19.3	67.9	64.2	34.0	53.7	16.3	20.5	—	14.3	56.0	35.0	35.2	40.9	17.1	31.4
Case No. 3	N.D.	N.D.	54.5	2.5	21.3	15.1	5.5	17.9	0.9	9.8	65.8	16.8	21.5	38.5	9.0	18.1	2.3	8.5	64.2	55.9	27.6	53.3	10.8	17.6
Case No. 4	0.5	N.D.	106.0	15.2	39.1	36.1	14.6	26.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Mean ± S.D.	0.3	5.9	72.8	10.9	27.7	28.0	9.5	23.8	0.92	11.6	60.9	31.6	25.7	39.3	10.8	21.6	2.3	11.6	56.5	37.7	27.4	40.9	11.6	23.3
S.D.	—	7.1	19.7	6.5	7.2	8.3	3.4	3.6	—	5.8	8.5	23.1	5.9	11.4	4.0	3.3	—	2.4	6.1	14.0	6.5	10.2	4.2	5.9

S : Serum

EAC : Exudate from abdominal cavity

関連するものと思われる悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状や皮疹などのアレルギー性過敏反応は認められなかった。

臨床検討 5 例に対し、本剤投与前後の末梢血、血清 GOT、GPT、Al-P、BUN、Creatinine を検討したが、Table 5 に示す如く、本剤投与によるものと思われる影響は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

Cefodizime (THR-221) はセファロsporin 骨格の 7 位に *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基をもち、CTX と同様にその優れた特性を有し、同時に 3 位に mercaptothiazolyl 基を有する為、半減期の長い抗生剤である。今回の健康成人での血清濃度の推移の検討でも、静注後 6 時間後でも平均 21.4  $\mu\text{g/ml}$  と充分有効濃度を保って

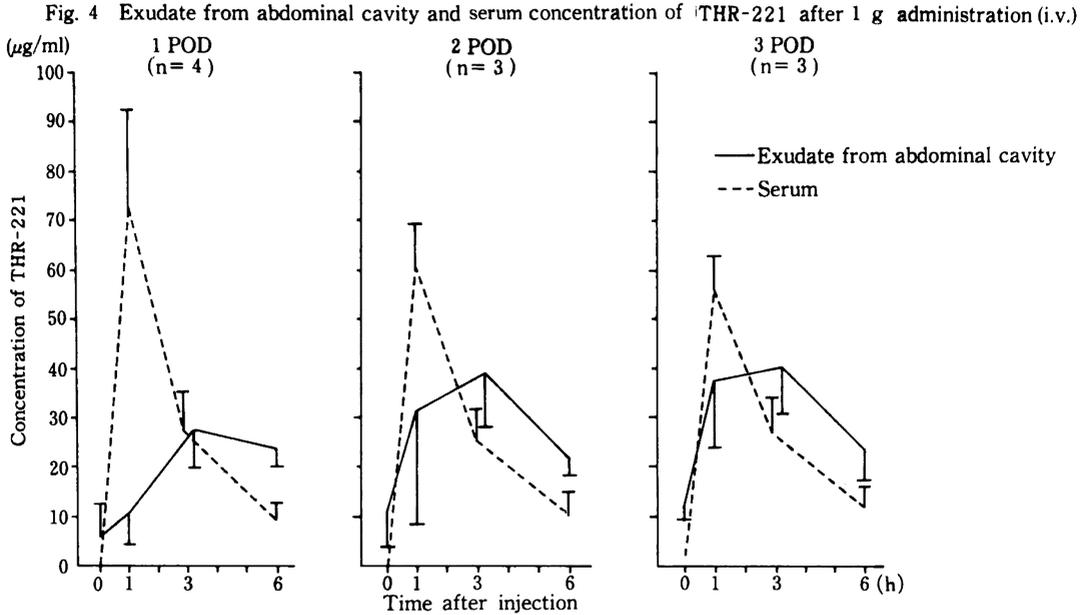


Table 4 Clinical cases with THR-221 administration

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Prior drug	Treatment				Clinically isolated organism	Effect		Remarks
				Dose (g×/day)	Route	Duration (days)	Total dose		Bacteriological	Clinical	
1	28 M	Scrotum phlegmon	Unknown	1 × 2	d.i.v.	9	18	Unknown	Unknown	Good	
2	49 M	Right foot phlegmon Lymphangitis Right inguinal lymphadenitis	ABPC	1 × 2	d.i.v.	8	16	Unknown	Unknown	Good	
3	40 M	Right foot abscess Lymphangitis	(-)	1 × 2	d.i.v.	6	12	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> ( <i>S. pyogenes</i> day 3)	Eradicated	Good	Incision
4	34 M	Left leg phlegmon	(-)	1 × 2	d.i.v.	5	10	Unknown	Unknown	Excellent	
5	21 M	Acute appendicitis Localized peritonitis	(-)	1 × 2	d.i.v.	9	18	<i>E. coli</i>	Eradicated	Good	Appendectomy Drainage

Table 5 Laboratory findings before and after THR-221 administration

Case No.	Age Sex	Before	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)
		After									
1	28	Before	470	15.1	43.5	14200	23	21	5.8	9.8	0.96
	M	After	481	15.4	45.5	7200	28	40	5.4	10.5	1.32
2	49	Before	332	10.1	30.0	4900	20	16	8.3	19.6	1.89
	M	After	346	10.1	32.5	6000	40	35	8.1	36.4	1.76
3	40	Before	471	15.1	44.0	13500	11	10	6.2	8.4	0.94
	M	After	484	15.4	45.0	6800	17	15	5.9	11.7	1.07
4	34	Before	514	15.6	47.0	8500	12	10	3.5	8.9	0.79
	M	After	443	14.4	40.5	5200	12	10	3.0	—	—
5	21	Before	450	14.9	42.5	15700	13	14	4.7	9.4	1.1
	M	After	484	15.1	45.0	5600	8	5	4.6	14.1	1.3

り、更に腹腔内浸出液中では、より長時間有効濃度を維持したものと推察される結果が得られた。しかし、投与後12時間で腹腔内浸出液中の濃度も低下し、蓄積性を示すことがないので、この検討より、成人に対しては本剤は1回1g、1日2回投与が適当と考えられる。また、本剤は好気性、嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを有することが特徴であるが<sup>2)</sup>、今回の検討でも *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *E. coli* が除菌され、その特徴がうかがわれた。

本剤は胆汁移行性が良好で、この検討でも血清濃度の3~4倍の胆汁中濃度を示し、胆道感染症に対して、その

抗菌スペクトラムと併せて考えると極めて有効な抗生物質であると思われる。

本剤の安全性は高く、副作用の頻度も低いとされているが、今回検討した計21例すべてに本剤投与によるものと思われる副作用は認めず、臨床検査値に与える影響もなかった。

#### 文 献

- 1) THR-221研究会記録。
- 2) 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

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

SHIGETSUGU KATO, SHIGEO ONO and TOYOHARU TANAKA

Department of Surgery, Tokyo Dental College, Tokyo

Cefodizime(THR-221), a new cephalosporin, was investigated in terms of its serum level, bile and abdominal exudate distribution, and clinical effect. The exudate was obtained from the abdominal cavity after operation. The results obtained were:

The serum half-life of THR-221 was comparatively long, and showed good distribution to bile, whose levels were 3~4 time those in serum.

The serial changes in its distribution to abdominal exudate were slightly delayed as compared with those in serum. The peak level in the abdominal exudate(28.0~40.9  $\mu\text{g/ml}$ ) occurred at 3 h after administration.

THR-221 was administered to 5 patients with surgical infection. Clinical response was excellent in 1 case and good in 4 with a 100% efficacy rate. No side-effects were noted, and no abnormal findings were observed in laboratory parameters.