

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

由良二郎・品川長夫・水野 章
名古屋市立大学医学部第一外科学教室

譜久原朝勝・山中雄二
足助病院外科

犬飼昭夫・松垣啓司・斉藤高明
員弁厚生病院外科

榊原 修・細野 進・中村 司
孤野厚生病院外科

伊藤忠夫・松本一明・三宅 孝・中村善則
多治見市民病院外科

岩井明彦・水野裕支・早川哲史
知多厚生病院外科

吉見 治・石川 周・鈴木勝也
東海通信病院外科

岡田英也・金森 幹・赤毛義実・西脇慶治
国立浜松病院外科

木村章二・鈴木一也・中村明茂・板橋雄二
尾西病院

渡辺 晋・伊藤 実・石井利治・中山尚典
緑市民病院

福本育郎・柴田純孝・山本哲也
公立森町病院

田辺克彦・早川義秋・成田幸夫・坂本重之
臨港病院

グラム陽性菌および陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有した新しい注射用セファロスポリン剤 Cefodizime(THR-221)について基礎的、臨床的検討を行い、次の結論を得た。

1. 胆汁中移行: 臨床例 2 例に本剤 1 g を約 5 分間かけて静注し、経時的に胆汁中移行を血中濃度と共に測定した。1 時間後の平均血中濃度は $94.4 \mu\text{g/ml}$ で 8 時間後においても $21.0 \mu\text{g/ml}$ が測定された。胆汁中では 1 例はピーク値が投与後 1 時間で $1306.1 \mu\text{g/ml}$ で、他の 1 例は 3 時間後にピーク値 $381.2 \mu\text{g/ml}$ が測定された。

2. 臨床使用成績: 外科的感染症 38 例に本剤を投与した。疾患の内訳は汎発性腹膜炎 10 例、限局性

腹膜炎5例、腹腔内膿瘍6例、胆嚢・胆管炎3例、皮膚・軟部組織感染症7例、創感染7例であった。臨床効果は著効7例、有効20例、やや有効9例、無効2例で、有効率は71.1%(27/38例)であった。

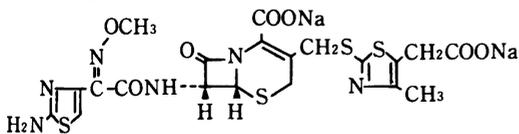
細菌学的検討：これらの症例から分離した好気性グラム陽性球菌は21株で、*S. aureus*, *E. faecalis* などであり、グラム陰性桿菌は26株で、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* などであった。嫌気性菌は22株分離され、*Bacteroides* spp. が多くを占めていた。細菌学的効果は38例中、消失20例、減少3例、菌交代5例、不変2例および不明8例で、消失率は83.3%であった。

自覚的副作用は認められなかったが、臨床検査値では軽度の肝機能の上昇を3例に認め、白血球減少および好酸球増多が各1例認められた。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社とルセル社で合成、開発された新しい注射用セフェム系抗生物質であり、セファロsporin骨格の7位に *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基を有して優れた抗菌活性を示し、3位に mercaptothiazolyl 基を配して半減期を長くしたものである。その化学構造式は Fig. 1 の如くである。本剤は *Enterococcus* および *P. aeruginosa* を含むブドウ糖非醗酵菌に対する抗菌力は弱いものの、その他のグラム陽性菌および陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、*in vivo* で効果が高く、cephalosporinaseの一部を除き、殆どの β -lactamase に安定な、新しいセフェム系抗生物質である。他方、安全性の面では急性・亜急性の毒性試験、生殖試験、変異原性試験、抗原性試験、一般薬理試験の結果、特に異常な作用は認められず、安全性が認められている¹⁾。

我々は本剤の外科領域における基礎的、臨床的検討を行い、また2例の胆石症術後症例において胆汁中移行を検討した。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



I. 対象と方法

1. 胆汁中移行

胆石症術後の総胆管 T-チューブドレナージ施行症例2例において本剤の胆汁中移行を測定した。測定時期は胆汁分泌の比較的安定する術後約2週間目とし、本剤1gを20mlの生理的食塩水に溶解し、約5分間かけて静注して胆汁中移行を血中濃度と共に経時的に測定した。濃度測定は *E. coli* JCM 6255株を検定菌とし、Nutrient agar(Difco)を測定用培地とした Bioassay 法で行い、さらに3,5-ジニトロ安息香酸のメタノール液を内部標準とし、0.1Mリン酸緩衝液(pH 7.0)を希釈液とした HPLC

法にも測定した。

2. 臨床使用成績

外科的感染症38例に本剤を投与し、その有効性および安全性を検討した(Table 1)。対象症例は16歳から84歳(平均52.8歳)までの男性28例、女性10例の38例であり、40歳代から60歳代が中心に投与された(Table 2)。疾患の内訳は汎発性腹膜炎10例、限局性腹膜炎5例、腹腔内膿瘍6例、胆嚢・胆管炎3例、皮膚・軟部組織感染症7例、創感染7例であった。投与方法は1回1g、1日2回点滴静注が36例、途中より1日3回に増量した症例が1例、1回2g、1日2回投与が1例であった。投与日数は最短4日より最長14日(平均投与日数8.8日)であり、総投与量は8gより38g(平均総投与量19.5g)であった。

臨床効果の判定は教室の判定基準によった。すなわち、著効は本剤投与3日で主要症状の2/3以上が消失または改善したもの、有効とは投与5日で主要症状の過半数が消失または改善したもの、やや有効とは投与7日で主要症状の過半数が消失または改善したものとし、無効とは7日以上投与しても症状の改善しないもの、あるいは症状が悪化したものとした。

II. 結果

1. 胆汁中移行

胆石症術後の総胆管 T-チューブドレナージ施行症例2例において本剤の胆汁中移行を Bioassay 法と HPLC 法で測定した。Table 3はこれらの症例の検査時の血液生化学検査結果である。

症例1:75歳、女性、体重48.5kg

診断名:胆石症、十二指腸憩室瘻

胆摘術、総胆管切開術、十二指腸憩室縫縮術後15日目に検査施行した。胆汁中細菌培養にて *K. pneumoniae* を検出し、血液生化学検査では肝機能、腎機能などは正常であった。血液中では投与後30分で110.3 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間で99.7 $\mu\text{g/ml}$ となり以後、漸減して8時間で14.0 $\mu\text{g/ml}$ が測定された。一方、胆汁中では1時間でピーク値1306.1 $\mu\text{g/ml}$ が測定され、以後漸減していったが8時間後でも282.2 $\mu\text{g/ml}$ が測定された(Fig. 2)。

Table 1-1 Clinical summary of surgical infections treated with THR-221

No.	Age Sex	Diagnosis	State	Underlying disease	Daily dose (g/day)	Dura- tion (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacterio- logical effect	Adverse reaction	Laboratory findings	Isolate* (Before) ↓ (After)	MIC (μ g/ml)	Pre- treatment
1	64 M	Panperitonitis (Gastroduodenal ulcer)	Severe	Rheumatoid arthritis	1×1 1×2	1 8	17	Excellent	Eradicated	None	None	<i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>e-H. Streptococcus</i> sp (-)	0.1 0.1	(-)
2	45 M	Panperitonitis (Duodenal ulcer)	Severe	None	1×2	9	18	Good	Unknown	None	None	(-) ↓ (-)	(-)	(-)
3	65 F	Panperitonitis (Gastric ulcer)	Severe	Cervical cancer Interstitial pneumonia	1×2	10	20	Good	Eradicated	None	None	<i>E. faecalis</i> ↓ (-)	25	TIPC AMK ST
4	84 F	Panperitonitis (Intestinal hernia)	Severe	None	1×1 1×2	1 7	15	Poor	Eradicated	None	None	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> ↓ (-)	0.1 50	(-)
5	48 M	Panperitonitis (Duodenal ulcer)	Severe	None	2×1 2×2	1 7	30	Good	Unknown	None	None	(-) ↓ <i>A. calcoaceticus</i>	25	(-)
6	74 M	Panperitonitis (Acute appendicitis)	Severe	Paralytic ileus	1×2	14	28	Fair	Replaced	None	None	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	0.1 >100 >100	(-)
7	59 M	Panperitonitis (Acute appendicitis)	Moderate	None	1×1 1×2	2 9	20	Good	Eradicated	None	AI-P ↑	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. ovanus</i> ↓ (-)	1.56 0.2 6.25	CMZ
8	44 M	Panperitonitis (Gastric ulcer)	Moderate	None	1×2	5	10	Good	Unknown	None	GOT ↑ GPT ↑	(-) ↓ Not done		CTM

* : (-) : Not detected

Table 1-2 Clinical summary of surgical infections treated with THR-221

No.	Age Sex	Diagnosis	State	Underlying disease	Daily dose (g/day)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse reaction	Laboratory findings	Isolate* (Before) ↓ (After)	MIC (μg/ml)	Pre-treatment
9	31 M	Panperitonitis	Moderate	Malignant lymphoma of small intestine	1×2	10	20	Good	Eradicated	None	GOT ↑ GPT ↑ γ-GTP ↑ LAP ↑	<i>H. alvei</i> <i>L. fermentum</i>	3.13 50	(-)
10	58 M	Panperitonitis (Trauma)	Moderate	None	1×1 1×2	2 6	14	Fair	Eradicated	None	None	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	0.1 0.2	CTX
11	57 F	Localized peritonitis (Gastric ulcer)	Moderate	Uterus sarcoma (Lung metastasis) Diabetes mellitus Bronchial asthma	1×1 1×3 1×2	1 2 8	23	Good	Decreased	None	None	<i>E. faecalis</i> CNS <i>X. maltophilia</i> <i>B. fragilis</i> <i>E. faecium</i> CNS <i>X. maltophilia</i>	25 >100 >100 3.13 >100 >100 >100	CZX
12	60 F	Localized peritonitis (Acute appendicitis)	Severe	Diabetes mellitus	2×2 2×1	9 1	38	Fair	Replaced	None	None	<i>E. coli</i> <i>S. intermedius</i> <i>B. distasonis</i>	0.2 0.78 3.13	(-)
13	19 M	Localized peritonitis (Acute appendicitis)	Severe	None	1×1 1×2	1 8	17	Fair	Eradicated	None	None	<i>E. faecalis</i> <i>Peptococcus</i> sp. <i>Bacteroides</i> sp.	>100	(-)
14	20 M	Localized peritonitis (Acute appendicitis)	Moderate	None	1×1 1×2	1 6	13	Excellent	Unknown	None	None	(-) ↓ (-)		(-)
15	37 M	Localized peritonitis (Acute appendicitis)	Moderate	None	1×2	8	16	Good	Replaced	None	None	<i>S. anginosus</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	0.2 0.2 >100	(-)
16	32 M	Postoperative intraperitoneal abscess	Mild	Gastric cancer	1×2	7	14	Fair	Decreased	None	None	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. hydrophila</i> <i>M. morgani</i> <i>E. coli</i> <i>E. hernanii</i> <i>β-H. Streptococcus</i> sp. <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	0.1 0.2 0.1 0.2 0.1 0.78 0.05 >400	LMOX PIPC AMK

* : (-) : Not detected

Table 1-3 Clinical summary of surgical infections treated with THR-221

No.	Age Sex	Diagnosis	State	Underlying disease	Daily dose (g/day)	Dura- tion (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacterio- logical effect	Adverse reactions	Laboratory findings	Isolate* (Before) ↓ (After)	MIC (μ g/ml)	Pre- treatment
17	60 M	Postoperative intraoperative abscess	Severe	Rectal cancer	1×2	5	10	Poor	Decreased	None	None	<i>B. thetaiotaomicron</i> <i>P. asaccharolyticus</i> ↓ <i>B. thetaiotaomicron</i>	100 0.1 100	(-)
18	16 M	Postoperative intraoperative abscess (Duodenal ulcer)	Severe	None	1×2	11	22	Excellent	Eradicated	None	GOT ↑ GPT ↑	<i>Streptococcus</i> sp. Group C <i>B. fragilis</i> ↓ (-)	0.05 3.13	Unknown
19	65 M	Postoperative intraoperative abscess	Mild	Gastric cancer	1×2	5	10	Fair	Eradicated	None	Stabs ↑ Mono ↑ Lympho ↓	<i>S. equinus</i> <i>S. intermedium</i> ↓ (-)	1.56 0.78	PIPC
20	45 M	Postoperative intraoperative abscess	Moderate	Liver cirrhosis Hepatic cancer	1×2 1×1	11 1	23	Good	Eradicated	None	None	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	>100	(-)
21	84 F	Postoperative intraoperative abscess	Mild	Colon cancer	1×2	14	28	Good	Eradicated	None	None	<i>B. disseminans</i> ↓ (-)	25	CAZ CPM CLDM ABPC
22	72 M	Acute cholecystitis (Cholelithiasis)	Sever	None	2×1 2×2	2 6	28	Good	Unknown	None	None	Not done ↓ Not done		CPZ
23	54 F	Acute cholecystitis (Cholelithiasis)	Moderate	None	1×1 1×2	2 7	16	Fair	Unknown	None	WBC ↓	Not done ↓ (-)		(-)
24	82 F	Cholangitis (Cholelithiasis)	Moderate	Gallbladder cancer	2×2	7	28	Good	Replaced	None	None	<i>S. epidermidis</i> ↓ <i>S. aureus</i>		CPZ

* : (-) : Not detected

Table 1-4 Clinical summary of surgical infections treated with THR-221

No.	Age Sex	Diagnosis	State	Underlying disease	Daily dose (g/day)	Dura- tion (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacterio- logical effect	Adverse reactions	Laboratory findings	Isolate* (Before) ↓ (After)	MIC (μ g/ml)	Pre- treatment
25	54 M	Periproctal abscess	Mild	Rectal cancer	1×2	4	8	Excellent	Eradicated	None	None	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i> <i>B. vulgatus</i> ↓ (-)	0.1 >400 3.31	(-)
26	46 M	Periproctal abscess	Moderate	None	1×2	8	16	Good	Eradicated	None	None	<i>S. milleri</i> <i>P. anaerobolysicus</i> ↓ (-)	0.1 0.39	(-)
27	38 M	Periproctal abscess	Moderate	None	1×2 1×1	10 1	21	Good	Eradicated	None	None	<i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i> ↓ (-)	0.05 12.5	(-)
28	58 M	Periproctal abscess	Moderate	Renal glycosuria	1×2	5	10	Excellent	Unchanged	None	None	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	6.25 6.25	(-)
29	29 M	Phlegmon (Sole of right foot)	Moderate	Diabetes mellitus	1×2	14	28	Good	Replaced	None	Eosino ↑	<i>S. agalactiae</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	0.39 50 >100	(-)
30	53 M	Phlegmon (Sole of right foot)	Mild	None	1×2	4	8	Good	Eradicated	None	None	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. prevotii</i> ↓ (-)	0.2 0.1 0.2	(-)
31	46 F	Panaritium (Large toe of right foot)	Moderate	None	1×1 1×2	1 8	17	Good	Eradicated	None	None	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	6.25	OFLX
32	55 F	Postoperative wound infection (Pancreatic cyst)	Mild	None	1×1 1×2	1 7	15	Good	Eradicated	None	None	<i>E. faecalis</i> CNS ↓ (-)	>400 50	CTM

* : (-) ; Not detected

Table 1-5 Clinical summary of surgical infections treated with THR-221

No.	Age Sex	Diagnosis	State	Underlying disease	Daily dose (g/day)	Dura- tion (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacterio- logical effect	Adverse reactions	Laboratory findings	Isolate* (Before) ↓ (After)	MIC (µg/ml)	Pre- treatment
33	57 M	Postoperative wound infection	Mild	Adhesive ileus	1×2	5	10	Excellent	Eradicated	None	None	<i>E. cloacae</i> ↓ <i>C. clostridioforme</i> (-)	400 3.13	(-)
34	69 M	Postoperative wound infection	Moderate	Rectal cancer	1×2 1×2	12 1	25	Fair	Unknown	None	None	(-) ↓ (-)		CTT CTM LMOX
35	68 M	Postoperative wound infection (Perforation of sigmoid colon)	Moderate	None	2×1 2×2	1 7	30	Good	Unknown	None	None	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. aureus</i> <i>B. ovatus</i> <i>P. aerobius</i> ↓ Not done	0.1 0.05 50 50 1.56 0.39	CFX
36	48 F	Postoperative wound infection	Moderate	Rectal cancer Ileovesico- vaginal fistula	1×2	8	16	Excellent	Eradicated	None	None	<i>E. cloacae</i> <i>B. fragilis</i> ↓ (-)	3.13 3.13	CEZ
37	49 M	Postoperative wound infection (Acute appendicitis)	Severe	None	1×2 2×2	5 5	30	Good	Eradicated	None	None	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> ↓ (-)	0.05 3.13	PIPC
38	61 F	Postoperative wound infection	Moderate	Rectal cancer	1×2	14	28	Fair	Unchanged	None	None	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> (-)	25 25	CTM

* : (-) : Not detected

症例 2: 70歳, 男性, 体重44 kg

診断名: 胆石症, 胆嚢・結腸瘻

胆摘術, 総胆管切開術, 胆嚢・結腸瘻閉鎖術後17日目に検査施行した。胆汁中細菌培養にて *E. aerogenes* を検出し, GOT 32 IU, GPT 63 IU と軽度肝機能障害を認められたが黄疸はなく, 他の血液生化学検査は正常値であった。血液中では投与後30分で114.5 $\mu\text{g/ml}$, 1時間で89.2 $\mu\text{g/ml}$ となり以後, 漸減して8時間で27.9 $\mu\text{g/ml}$ が測定された。一方, 胆汁中では投与後1時間で265.3 $\mu\text{g/ml}$ が測定され, 3時間でピーク値381.2 $\mu\text{g/ml}$ となり, 以後漸減していったが8時間後でも88.1 $\mu\text{g/ml}$ が測定された(Fig. 3)。肝機能の正常な症例1は軽度肝機能障害のある症例2に比較して極めて良好な体内動態を示し

た。

2. 臨床使用成績

解析対象症例38例のうち汎発性腹膜炎症例の原疾患は十二指腸潰瘍3例, 胃潰瘍2例, 急性虫垂炎2例および小腸ヘルニア, 小腸悪性リンパ腫, 外傷が各1例であった。限局性腹膜炎の原疾患は急性虫垂炎4例, 胃潰瘍1例で術後腹腔内膿瘍の原疾患は胃癌2例, 結腸癌, 直腸癌, 肝癌および十二指腸潰瘍が各1例であった。術後創感染の原疾患は直腸癌3例, 膵嚢腫, 急性虫垂炎および癒着性イレウスなどが各1例であった。また胆道感染症の内訳は胆嚢炎2例, 胆管炎1例で, 皮膚・軟部組織感染症は肛門周囲膿瘍4例, 蜂巣炎2例, 瘰癧1例であった。

Table 2 Distribution of patients classified by age and sex

Age	Female	Male	Total
≤ 19		2	2
20 ~ 29		2	2
30 ~ 39		4	4
40 ~ 49	1	7	8
50 ~ 59	3	6	9
60 ~ 69	3	5	8
70 ≤	3	2	5
Total	10	28	38

Table 3 Laboratory findings of two patients for determinations of bile concentrations

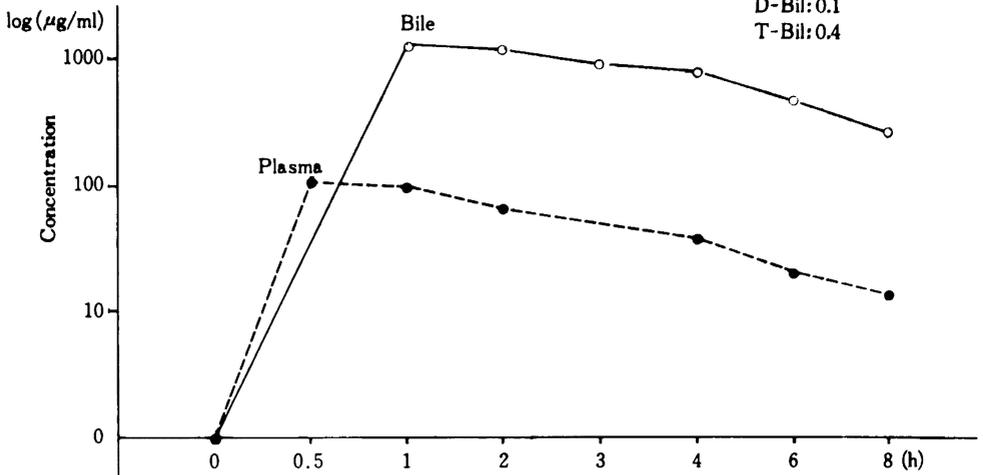
Items (Unit)	Case No.1	Case No.2
WBC (/mm ³)	6400	4700
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	360	355
Hb (g/dl)	11.3	11.5
Ht (%)	33.8	34.4
Ptts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	38.7	28.2
TP (g/dl)	7.2	6.9
Alb (g/dl)	4.0	3.6
DB (mg/dl)	0.1	0.3
TB (mg/dl)	0.4	0.7
GOT (IU/L)	27	32
GPT (IU/L)	24	63
Al-P (IU/L)	85	126
ChE (IU/dl)	355	248
Amylase (IU/L)	197	338
BUN (mg/dl)	10	17
S-Cr (mg/dl)	0.6	0.9

Fig. 2 Concentrations of THR-221 in bile and plasma

Case No. 1 Cholelithiasis (75, F)

Bile culture : *K. pneumoniae*
(Bioassay)

GOT : 27
GPT : 24
Al-P : 85
D-Bil : 0.1
T-Bil : 0.4



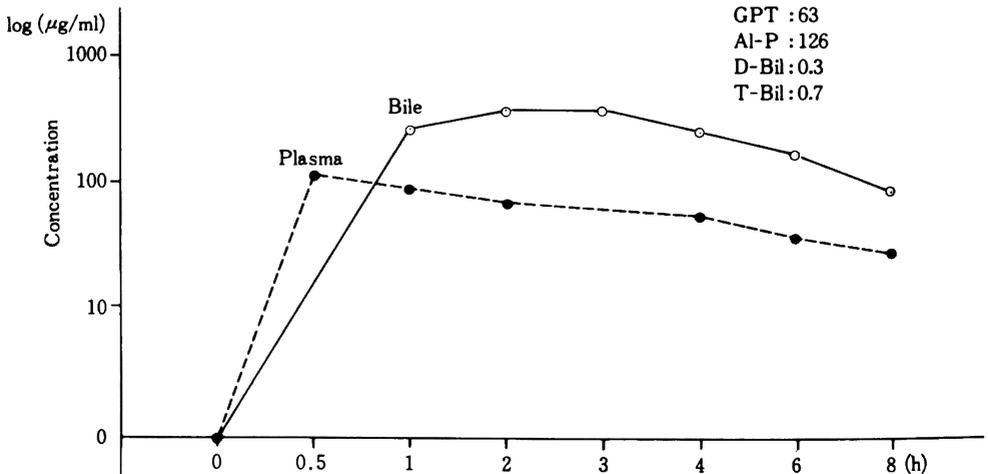
Plasma (µg/ml)	Bioassay	0	110.30	99.67	66.27	38.68	20.71	14.03
	HPLC	0	115.57	90.00	70.29	40.43	24.23	15.38
Bile (µg/ml)	Bioassay	0	1306.1	1195.2	905.79	804.86	475.06	282.16
	HPLC	0	1489.0	1432.0	1090.8	978.84	578.88	336.55

Fig. 3 Concentrations of THR-221 in bile and plasma

Case No. 2 Cholelithiasis (70, M)

Bile culture : *E. aerogenes*
(Bioassay)

GOT : 32
GPT : 63
Al-P : 126
D-Bil : 0.3
T-Bil : 0.7



Plasma (µg/ml)	Bioassay	0	114.48	89.21	63.47	56.16	37.15	27.87
	HPLC	0	134.35	111.38	73.33	62.81	42.52	34.73
Bile (µg/ml)	Bioassay	0	265.30	376.06	381.16	255.44	169.39	88.05
	HPLC	0	255.64	384.48	430.68	252.70	198.73	107.08

全体として臨床効果は著効7例、有効20例、やや有効9例、無効2例であり、有効率は71.1% (27/38例)となった。疾患別にみると汎発性腹膜炎70.0% (7/10例)、限局性腹膜炎60.0% (3/5例)、腹腔内膿瘍50.0% (3/6例)、胆嚢・胆管炎66.7% (2/3例)、皮膚・軟部組織感染症100% (7/7例)、創感染71.4% (5/7例)の有効率であった (Table 4)。

これらの症例の基礎疾患には結腸・直腸癌6例、胃癌2例、その他の悪性腫瘍3例が全体の28.9% (11/38例)を占め、非悪性疾患では糖尿病が4例と多かった。

基礎疾患を有する症例の臨床効果は著効5例、有効7例、やや有効6例、無効1例で有効率は63.2% (12/19例)であり、基礎疾患を有しない症例の臨床効果は著効2例、有効13例、やや有効3例、無効1例で有効率78.9% (15/19例)であった。また感染発症時に当初より本剤が投与されたものは20例で、まず他剤が投与され臨床効果が得られなかったため本剤に変更されたものが18例 (このうち1例は抗生剤不明)であった。前投与抗生物質はピペラシリン、セフォチアム、セフォペラゾン、ラタモキシフなどである。前者の臨床効果は著効5例、有効9例、やや有効4例、無効2例で有効率は70.0% (14/20例)であり、後者の臨床効果は著効2例、有効11例、やや有効5例、無効なしで有効率は72.2% (13/18例)であった。

細菌学的には感染病巣から分離された好気性グラム陽性球菌は21株で、主として *E. faecalis* 6株、*S. aureus* 4株などであった。グラム陰性桿菌は26株分離され、主として *E. coli* 10株、*K. pneumoniae* 7株、*E. cloacae* 2株などであった。嫌気性菌は全体で22株分離され、*B. fragilis* 6株、*B. distasonis* 2株、*P. asaccharolyticus* 2株などであった (Table 5)。本剤投与前後の病巣分離菌の中で最小発育阻止濃度 (MIC)²⁾の測定された細菌の感受性を検討した。6.25 µg/ml以下を感受性とし、12.5 µg/ml以上を耐性株とすると、好気性グラム陽性球菌では45.0% (9/20株)が感受性を示し、*S. aureus* と coagulase nega-

tive *Staphylococcus* (CNS)の各2株、*Enterococcus* の7株が耐性を示していた。好気性グラム陰性桿菌では88.5% (23/26株)が感受性を示し、*E. cloacae*、*P. aeruginosa*、*X. maltophilia*の各1株が耐性を示していた。一方、嫌気性菌では75.0% (15/20株)が感受性を示し、*B. fragilis* 2株、*Lactobacillus fermentum*、*B. distasonis*、*B. thetaiotaomicron*の各1株が耐性を示していた。全体では71.2% (46/66株)が感受性を示していた。また主な細菌のMICをみると、*S. aureus*では4株中2株が6.25 µg/mlで1株は100 µg/ml以上であった。*E. faecalis*では6株すべてが25 µg/ml以上で、100 µg/ml以上の耐性株も認められた。*B. fragilis*では6株中4株が3.13 µg/mlであったが、やはり100 µg/ml以上の耐性株も1株認められた。一方、好気性グラム陰性桿菌の *E. coli* 10株、*K. pneumoniae* 7株はすべて0.2 µg/ml以下の感受性株であった (Fig. 4)。

細菌学的効果は、疾患別消失率では汎発性腹膜炎で100% (7/7)、限局性腹膜炎75% (3/4)、術後腹腔内膿瘍で66.7% (4/6)、胆道感染で100% (1/1)、皮膚・軟部組織感染症で85.7% (6/7)、術後創感染で80% (4/5)であった。全体では消失20例、減少3例、不変2例、菌交代5例および不明8例で、消失率は83.3% (25/30例)であった (Table 6)。細菌別では好気性グラム陽性球菌は89.5% (17/19株)の消失率で、*S. aureus* 1株 (MIC 6.25 µg/ml)、CNS 1株 (MIC > 100 µg/ml)が不変のまま存続した。好気性グラム陰性桿菌は87.5% (21/24株)の消失率で、*E. coli* 1株 (MIC 0.2 µg/ml)、*P. aeruginosa* 1株 (MIC 25 µg/ml)、*X. maltophilia* 1株 (MIC > 100 µg/ml)が存続した。一方、嫌気性菌は95.0% (19/20株)の消失率で、*B. thetaiotaomicron* 1株 (MIC 100 µg/ml)だけが存続した (Table 5)。

本剤投与後出現菌は8株検出され *S. aureus* 1株 (MIC 不明)、*E. faecalis* 3株 (MIC > 100 µg/ml)、*E. faecium* 1株 (MIC > 100 µg/ml)、*P. aeruginosa* 2株 (MIC > 100 µg/ml)、*A. calcoaceticus* 1株 (MIC 25 µg/ml)であった (Table 7)。

Table 4 Clinical efficacy of THR-221 classified by infections

Diagnosis	Total No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Panperitonitis	10	1	6	2	1	7/10 (70.0)
Localized peritonitis	5	1	2	2		3/5 (60.0)
Postoperative intraperitoneal abscess	6	1	2	2	1	3/6 (50.0)
Biliary tract infection	3		2	1		2/3 (66.7)
Skin and soft tissue infection	7	2	5			7/7 (100.0)
Postoperative wound infection	7	2	3	2		5/7 (71.4)
Total	38	7	20	9	2	27/38 (71.1)

本剤は *in vitro* より *in vivo* で効果が高いと予測されたため、臨床例において細胞性および液性免疫能の変化を検討すべく、末梢血中の好中球、リンパ球 T 細胞および B 細胞数、総蛋白量、アルブミン値、グロブリン分画、免疫グロブリン IgG, IgM, IgA, 血清補体価 CH 50, C3, C4 を測定し、その解析を試みた。しかし外科的感染症においては手術侵襲の程度、輸血の量、輸液の種類および量、基礎疾患の種類と程度などにより、病態はさまざまであるので解析は困難であった (Table 8)。

自覚的副作用は認められなかったが、主治医が本剤との関連性を疑った臨床検査値異常は38例中5例 (13.2%) に認められた。症例8で GOT 30 IU から51 IU, GPT 27 IU から64 IU と上昇を認めた。症例9で GOT 15 IU から50 IU, GPT 14 IU から133 IU, γ -GTP 12 から87, LAP 73から206と上昇を認めた。症例18で GOT 79 IU から103 IU, GPT 126 IU から312 IU と上昇を認めた。これらの異常値はいずれも中等度以下のものであり、その後の follow up によりほとんど正常値に復して

いる。症例23では白血球が軽度減少し、症例29では好酸球が途中一過性に上昇した (Table 9, 10)。

Ⅲ. 考 察

抗生物質の胆汁中移行に関しては症例の病態、すなわち栄養状態、肝硬変あるいは肝機能障害の有無、黄疸の期間などにより胆汁中移行は様々である。また術後の症例で T-チューブ挿入状態での検査値であり、生理的な状態での胆汁中移行を反映しているとは言い難いが、本剤については2症例とも良好な移行を示していた。特に軽度肝機能障害の認められた症例2において、ピーク値が381.2 μ g/ml であり、8時間後においても88.1 μ g/ml を維持していたことから、本剤は多少の肝機能障害を有する肝胆道系感染においても有用と考えられる。

臨床的には腹膜炎および胆嚢・胆管炎は66.7%で、創感染71.4%、皮膚・軟部組織感染症においては100%の有効率で有用性が示されたが、術後腹腔内膿瘍においては50.0%の有効率にとどまった。また担癌状態あるいは

Table 5 Bacteriological response of clinical isolates against THR-221

Isolated organism	Total No. of strains	Bacteriological effect			Eradication rate (%)
		Eradicated	Unchanged	Unknown	
Aerobic Gram-positive cocci					
<i>S. aureus</i>	4	2	1	1	2/3 (66.7)
<i>S. epidermidis</i>	1	1			1/1 (100.0)
CNS	2	1	1		1/2 (50.0)
Other Streptococci	7	7			7/7 (100.0)
<i>E. faecalis</i>	6	5		1	5/5 (100.0)
<i>E. faecium</i>	1	1			1/1 (100.0)
Subtotal	21	17	2	2	17/19 (89.5)
Aerobic Gram-negative rods					
<i>E. coli</i>	10	8	1	1	8/9 (88.9)
<i>K. pneumoniae</i>	7	6		1	6/6 (100.0)
<i>E. cloacae</i>	2	2			2/2 (100.0)
<i>P. aeruginosa</i>	1		1		0/1 (0.0)
<i>C. freundii</i>	1	1			1/1 (100.0)
<i>M. organii</i>	1	1			1/1 (100.0)
Other aerobic GNR	4	3	1		3/4 (75.0)
Subtotal	26	21	3	2	21/24 (87.5)
Anaerobes					
<i>B. fragilis</i>	6	6			6/6 (100.0)
<i>B. distasonis</i>	2	2			2/2 (100.0)
<i>B. ovatus</i>	2	1		1	1/1 (100.0)
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1		1		0/1 (0.0)
Other Bacteroides spp.	2	2			2/2 (100.0)
<i>Peptococcus</i> sp.	1	1			1/1 (100.0)
<i>P. asaccharolyticus</i>	2	2			2/2 (100.0)
<i>P. prevotii</i>	1	1			1/1 (100.0)
Other anaerobes	5	4		1	4/4 (100.0)
Subtotal	22	19	1	2	19/20 (95.0)
Total	69	57	6	6	57/63 (90.5)

Fig. 4 Antibacterial activity of THR-221

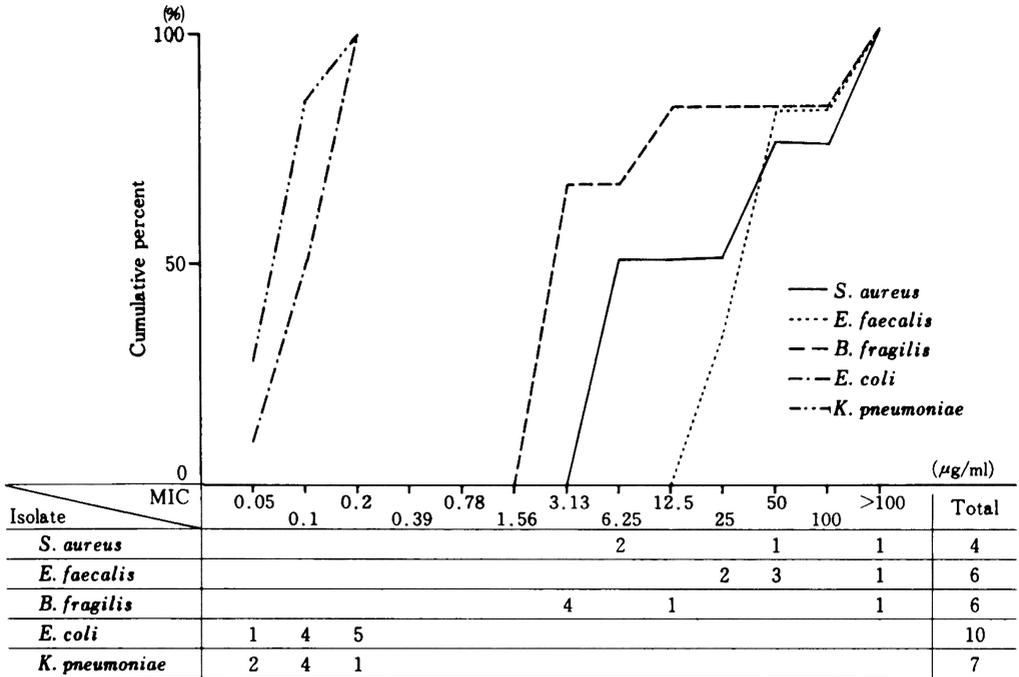


Table 6 Bacteriological effects of THR-221 classified by infection

Diagnosis	Total No. of cases	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	Eradication rate (%)
Panperitonitis	10	6			1	3	7/7 (100.0)
Localized peritonitis	5	1	1		2	1	3/4 (75.0)
Postoperative intraperitoneal abscess	6	4	2				4/6 (66.7)
Biliary tract infection	3				1	2	1/1 (100.0)
Skin and soft tissue infection	7	5		1	1		6/7 (85.7)
Postoperative wound infection	7	4		1		2	4/5 (80.0)
Total	38	20	3	2	5	8	25/30 (83.3)

Table 7 Strains appearing after THR-221 treatment

Isolate	No. of stains (%)	MIC (µg/ml)
<i>S. aureus</i>	1 (12.5)	(-)
<i>E. faecalis</i>	3 (37.5)	>100, >100, >400
<i>E. faecium</i>	1 (12.5)	>100
<i>P. aeruginosa</i>	2 (25.0)	>100, >100,
<i>A. calcoaceticus</i>	1 (12.5)	25
Total	8 (100.0)	

(-) : Not determined

糖尿病などの基礎疾患を有する症例の臨床効果は63.2%であり、基礎疾患を有しない症例の78.9%より低値であり、難治性を示していた。

また感染発症時に当初より本剤が投与されたものの有効率は70.0%であり、まず他剤が投与され臨床効果が得られなかったため本剤に変更されたものの有効率は72.2%であった。他剤による治療で難治性であった感染症に対しても、初回治療と同等の有効率を示した点は強調し得る成績である。

外科的感染症から分離された細菌は、THR-221に対して好気性グラム陽性球菌では45.0%(9/20株)がMIC 6.25 µg/ml以下の感受性を示し、これらに対する細菌学的効果は89.5%(17/19株)の消失率であった。好気性グラム陰性桿菌では88.5%(23/26株)が感受性株であり、87.5%(21/24株)の消失率で、共に優れた細菌学的効果を示した。一方、嫌気性菌では75.0%(15/20株)が感受性を示し、95.0%(19/20株)の消失率であった。本剤は各種のグラム陰性桿菌ならびに嫌気性菌に対し、幅の広

Table 8 Immunological laboratory findings

Item (Unit)		Effective cases (Mean ± S. E.)	Non-effective cases (Mean ± S. E.)	Total cases (Mean ± S. E.)
WBC (/mm ³)	Before	11730 ± 3088	8980 ± 2936	10813 ± 2242
	Under	8711 ± 1207	6980 ± 1544	8093 ± 943
	After	5790 ± 632	5975 ± 973	5843 ± 510
Lympho count	Before	1458 ± 405	1301 ± 703	1416 ± 333
	Under	1209 ± 237	1403 ± 159	1284 ± 155
	After	1759 ± 219	1268 ± 517	1619 ± 212
T cell count	Before	853 ± 312	N. D.	1203 ± 413
	Under	811 ± 214	991 ± 187	888 ± 139
	After	1719 ± 264	978 ± 406	1389 ± 252
B cell count	Before	160 ± 54	N. D.	223 ± 74
	Under	182 ± 44	198 ± 45	189 ± 29
	After	295 ± 93	283 ± 114	289 ± 68
C3 (mg/dl)	Before	116.8 ± 13.3	N. D.	118.8 ± 12.1
	Under	114.4 ± 10.2	124.0 ± 14.6	117.9 ± 8.0
	After	112.8 ± 7.8	118.3 ± 16.6	114.6 ± 7.2
C4 (mg/dl)	Before	46.8 ± 5.6	N. D.	47.4 ± 5.1
	Under	46.0 ± 3.3	44.5 ± 6.7	45.5 ± 3.0
	After	46.0 ± 3.8	47.5 ± 7.8	46.5 ± 3.4
CH50 (U/ml)	Before	49.6 ± 6.3	N. D.	49.1 ± 5.6
	Under	50.5 ± 6.1	49.1 ± 2.5	50.1 ± 4.2
	After	46.8 ± 3.6	45.0 ± 0.3	46.2 ± 2.4
Ig A (mg/dl)	Before	323.6 ± 64.3	N. D.	355.0 ± 64.8
	Under	348.3 ± 55.6	363.8 ± 83.9	354.5 ± 44.5
	After	370.9 ± 52.2	358.5 ± 56.5	366.8 ± 38.1
Ig G (mg/dl)	Before	1187.0 ± 116.9	N. D.	1269.7 ± 132.2
	Under	1211.2 ± 124.8	1533.0 ± 238.9	1339.9 ± 124.8
	After	1326.8 ± 140.0	1578.8 ± 120.2	1410.8 ± 104.5
Ig M (mg/dl)	Before	110.0 ± 20.9	N. D.	102.1 ± 20.1
	Under	122.8 ± 14.9	169.0 ± 58.1	141.3 ± 24.1
	After	127.5 ± 17.6	160.8 ± 60.1	138.6 ± 22.0

N. D. : Not Done

Table 9-1 Laboratory findings before and after administration of THR-221

No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eosino (%)	Stabs (%)	Segs (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Plts. (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AI-P (IU/L) (KU/L)*	T-Bil (mg/dl)	γ-GTP (IU/L)	LDH (IU/L)	LAP (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP	
1 B	336	9.2	27.4	2200	0	0	52	20	18	8	36.3	15	16	70.0	0.2	7	119	22	25.0	1.1	6+	
1 A	349	9.8	29.3	9900	0	4	8	51	29	8	31.2	31	74	81.0	0.4	31	140	38	20.0	0.7	2+	
2 B	442	15.2	42.9	14200	2	0	11	79	4	4	19.9	46	34	56.0	1.2	51	153	31	13.0	1.2		
2 A	472	15.9	46.0	5100	10	8	6	48	26	2	27.2	35	63	139.0	0.7	183	127	70	22.0	1.3		
3 B	376	12.3	37.0	35200	0	0	5	82	7	6	55.4	37	15	58.0	0.3	27	208	47	21.0	1.1	3+	
3 A	253	8.2	24.4	7600	0	0	15	61	13	10	37.0	16	5	65.0	0.2	25	113	35	14.0	0.9		
4 B	419	11.3	34.8	20500							11.8	33	24	121.0	0.9	18	304	36	60.0	2.9	6+	
4 A												93	86	124.0	1.0	47	303	63	57.0	2.0	5+	
5 B	440	14.6	44.0	19800			37	53	10		18.4	17	13	10.1*	0.6	57	364		9.3	1.2		
5 A	352	12.5	35.2	8500								20	32	6.0*	0.3	42	265		11.5	0.8		
6 B				18000																		
6 A	379	11.6	35.0	12700							52.5	15	6	134.0	0.4							
7 B	406	15.1	42.0	11300							48.3	27	14	207.0			386		14.1	0.8		
7 A	387	13.0	37.0	5900							38.7	25	26	298.0			232		15.2	0.6	1+	
8 B	450	14.4	40.4	6300							14.8	30	27	98.0	1.4				15.3	0.7		
8 A	528	16.0	47.6	5900							36.7	51	64	138.0	1.3				20.2	0.8		
9 B	444	13.9	41.0	13300							53.3	15	14	4.0*	0.5	12	214	73	11.0	0.5	2+	
9 A	390	11.5	35.1	6000	1	5	9	75	8		67.3	50	133	8.0*	0.2	87	328	206	15.0	0.5	1+	
10 B	441	13.5	40.1	12000	0	0	27	68	3	2	24.8	38	17	5.0*	1.1	10	350	103	18.0	0.8	6+	
10 A	361	11.2	32.9	13400	0	0	19	77	3	1	51.7	41	65	10.0*	0.5	133	478	275	16.0	1.0	4+	
11 B	326	9.5	29.0	6200							17.1	9	5	48.0	0.2	20	86	28	9.0	1.0	2+	
11 A	318	9.4	28.1	3200	0	4	4	55	31	6	26.9	18	24	83.0	0.2	51	129	46	10.0	1.0	1+	
12 B	396	11.4	34.0	13500	0	1	12	66	18	3		69	88	365.0	1.5	68	387	61	8.8	0.8	6+	
12 A	388	11.2	37.0	8600	0	0	6	75	13	6	65.0	38	59	663.0	0.8	207	283	115	9.8	0.6	5+	
13 B	462	15.1	47.0	11200	0	0	3	76	20	1	26.0	12	18	114.0		15	266	29	13.6	0.9	2+	
13 A	416	12.9	39.0	7600	0	7	0	48	40	5	38.0	13	18	90.0		20	221	33	15.6	0.8	1+	
14 B	485	14.4	42.0	19100							30.0	16	22	169.0	1.1				11.1	0.9	2+	
14 A	434	13.2	36.0	4000	0	10	1	46	37	6	32.0	16	16	133.0	0.3	13	200	24	6.5	0.6	-	
15 B	521	16.8	48.5	20200			15	69	14	2	22.3	23	6	35.0	1.6	12	258		16.1	1.2		
15 A	485	15.2	45.3	7100			3	32	58		17.0	28	35	47.0	0.4	22	291		12.9	1.1	-	
16 B	363	10.4	30.9	7900	0	9	1	51	34	9	55.1	60	50	110.0	0.2	31	314	49	8.0	0.7	2+	
16 A	352	10.0	29.7	6800	1	3	4	42	39	10	38.7	24	33	89.0	0.4	54	141	43	9.0	0.7	1+	
17 B	304	9.6	28.5	6700	0	2	8	76	6	8	28.5											3+
17 A	321	9.9	29.9	6600	2	0	8	70	18	2	25.2	17	11	68.0	0.6	15	230	28	8.0	0.8		
18 B	438	12.9	40.8	17900							39.1	79	126	145.0	0.2	58	158	65	10.0	0.8	6+	
18 A	373	11.2	33.9	5600	0	4	2	66	18	8	47.5	103	312	116.0	0.0	56	210	61	13.0	0.6	-	
19 B	362	10.8	32.8	5100	0	2	14	64	16	4	19.9	57	88	109.0	1.1	76	229	64	10.0	0.5		
19 A	402	12.0	36.0	7400	0	2	46	24	2	10	28.7	30	66	151.0	0.5	86	171		9.0	0.7		

B : Before A : After

Table 9-2 Laboratory findings before and after administration of THR-221

No.	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eosino (%)	Stabs (%)	Segs (%)	Lympho (%)	Mono (%)	Plts. (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	AI-P (IU/L) (KU/L)*	T-Bil (mg/dl)	γ-GTP (IU/L)	LDH (IU/L)	LAP (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP
20	B 373	11.7	35.0	6000	1	1	30	49	9	10	22.0	210	121	29.8	1.0	538	324	801	10.8	0.4	2+
	A 369	12.1	35.0	5400	0	1	20	55	14	10	19.5	332	96	34.9	1.6	550	432	850	8.2	0.4	
21	B 324	10.0	29.0	6900	0	1	13	64	20	1	22.6	10	7	37.0	0.2	12	203	92	8.6	0.6	±
	A 392	12.3	36.0	6500	1	0	3	48	48	1	23.5	15	8	48.0	0.4	16	268	108	21.5	0.7	±
22	B 450	13.8	40.5	14800	0	0	14	79	2	5	17.7	64	74	243.0	1.6	160	152	111	12.0	1.2	
	A 354	10.8	32.2	7300	0	0	20	46	30	4	59.9	257	710	429.0	1.2	352	231	237	13.0	1.0	
23	B 459	12.8	37.5	4700							13.8	42			1.7				12.0	0.8	6+
	A 440	12.0	35.9	3100	0	4	2	41	35	18	18.1	18	23	117.0	0.8	21	120		11.0	0.8	1+
24	B 377	11.3	32.1	12000	2	0	28	52	14	4	40.8	19	11	370.0	1.0	43	377				
	A 348	9.8	30.1	3400	2	3	0	45	41	9	32.7	19	12	68.0	0.3	18	164	36	10.0	0.7	-
25	B 338	9.9	29.5	4000	1	5	5	41	39	9	24.4	15	18	53.0	0.2	15	128	32	9.0	0.7	-
	A 524	19.2	52.5	15700	0	0	5	69	24	2	18.2	21	18	47.0	0.9	55	396		9.1	1.0	5+
26	B 465	16.4	46.9	6500	0	3	8	38	51	0	22.6	25	30	35.0	0.5	40	281		10.2	1.1	±
	A 515	16.5	51.0	13900	0	0	22	64	10	4	23.4	15	15	5.8*	1.0	48	248	176	10.2	0.8	3+
27	B 429	14.5	42.0	8000	1	3	16	55	19	6	31.4										
	A 484	14.7	42.5	10100	0	1	15	63	17	4	20.0	17	5	7.0*	0.8		165		22.0	0.9	-
28	B 470	14.4	41.6	6200	0	0	7	46	42	5	24.0	17	8	5.6*	0.6		156		19.0	1.1	-
	A 379	11.1	33.2	7500	0	4	16	50	20	10	29.2	16	21	119.0	0.5	8	232	36	8.0	0.8	6+
29	B 469	13.8	41.1	4900	2	4	4	49	39	2	23.6	15	22	90.0	0.7	12	157	44	7.0	0.8	1+
	A 533	16.6	47.8	12500		1	2	63	29	5	21.7	20	4	235.0	1.1	21	197	60	15.0	0.7	
30	B 548	16.6	48.7	10800	0	2	0	75	21	2	27.6	17	9	62.0	1.0	22	65	166	17.0	1.0	4+
	A 548	15.9	49.1	3900	0	2	2	49	44	3	30.4	16	12	58.0	0.8	19	61	168	11.0	1.0	-
31	B 411	11.9	35.1	10800	0	4	0	56	34	6	56.5	21	20	112.0	0.4	22	169	35	4.0	0.8	2+
	A 376	10.9	31.9	6000	1	2	6	40	44	7	78.2	29	24	98.0	0.3	18	171	38	9.0	0.7	±
32	B 369	11.7	33.2	5100	0	0	9	57	27	6	48.1	84	132	113.0	0.2	53	203		16.0	0.7	-
	A 412	12.8	37.3	4300	1	2	2	37	49	8	38.1	73	195	123.0	0.5	49	199		12.0	0.9	-
33	B 263	8.0	24.9	8100	0	2	13	56	21	8	27.6	58	189	92.0	0.4	78	222	59	27.0	1.0	
	A 327	9.9	30.1	3100	3	1	11	51	25	9	17.0	17	49	85.0	0.4	43	160	41	15.0	1.0	
34	B 350	10.2	30.1	22600	0	0	19	63	14	4	38.5										
	A 338	10.7	30.2	9700	0	2	18	54	20	6	51.0	87	75	333.0	0.1	61	328		11.5	0.9	
35	B 410	11.9	35.5	4700	0	3	8	52	25	12	34.0	24	44	3.8*	0.4		186		18.0	0.6	-
	A 385	11.3	33.0	3600	0	4	8	41	46	1	30.0	15	22	3.0*	0.5		144		14.0	0.9	-
36	B 401	12.6	38.0	14400	0	2	8	62	26	2	46.0	38	51	11.4*	0.7	71	248	243	15.9	1.1	4+
	A 406	12.6	38.0	7900	0	0	10	55	34	1	22.4	33	38	8.0*	0.8	35	242	178	11.9	1.0	-
37	B 354	9.5	29.4	10100							15.7	13	9	49.0	2.2	6	427		11.3	0.8	4+
	A 425	11.9	37.2	3700							19.4	23	19	48.0	0.5	5	229		10.5	0.7	±

A : Before

B : After

Table 10 Abnormal laboratory findings

No.	Item (Unit)	Before	During	After	Follow-up
7	ALP (IU/L)	207	595	298	171
8	GOT (IU/L)	30	18	51	23
	GPT (IU/L)	27	19	64	40
9	GOT (IU/L)	15	12	50	12
	GPT (IU/L)	14	10	133	30
	γ -GTP (IU/L)	12	12	87	22
	LAP (IU/L)	73	65	206	94
18	GOT (IU/L)	79	21	103	14
	GPT (IU/L)	126	63	312	27
19	Stabs (%)	14	34	46	8
	Mono (%)	4	8	10	14
	Lympho (%)	16	18	2	37
23	WBC (/mm ³)	4700	3900	3100	—
29	Eosino (%)	4	12	4	—

いスペクトラムと優れた抗菌力を示し、その有効性が認められた。また副作用は1例も認められず、臨床検査値異常も軽度で本剤の安全性が確認された。

以上、外科領域において THR-221 の基礎的、臨床的検討を行い、その有用性が認められた。

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 MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改定について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFODIZIME(THR-221)
IN SURGICAL INFECTIONS

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA and AKIRA MIZUNO
First Department of Surgery, Medical School, Nagoya City University

ASAKATSU FUKUHARA and YUJI YAMANAKA
Department of Surgery, Asuke Hospital

AKIO INUKAI, KEIJI MATSUGAKI and TAKAAKI SAITO
Department of Surgery, Inabe Kosei Hospital

OSAMU SAKAKIBARA, SUSUMU HOSONO and TSUKASA NAKAMURA
Department of Surgery, Komono Kosei Hospital

TADAO ITO, KAZUAKI MATSUMOTO, TAKASHI MIYAKE and YOSHINORI NAKAMURA
Department of Surgery, Tajimi City Hospital

AKIHIKO IWAI, HIROSHI MIZUNO and TETSUSHI HAYAKAWA
Department of Surgery, Chita Kosei General Hospital

OSAMU YOSHIMI, SHU ISHIKAWA and KATSUYA SUZUI
Department of Surgery, Tokai Teishin Hospital

HIDEYA OKADA, KAN KANAMORI, YOSHIMI AKAMO and KEIJI NISHIWAKI
Department of Surgery, National Hamamatsu Hospital

SHOJI KIMURA, ICHIYA SUZUKI, AKISHIGE NAKAMURA and YUJI ITABASHI
Department of Surgery, Bisai Hospital

SUSUMU WATANABE, MINORU ITO, TOSHIHARU ISHII and NAONORI NAKAYAMA
Department of Surgery, Nagoya Municipal Midori City Hospital

IKUO FUKUMOTO, YOSHITAKA SHIBATA and TETSUYA YAMAMOTO
Department of Surgery, Morimachi Hospital

KATSUHIKO TANABE, YOSHIKI HAYAKAWA, YUKIO NARITA and SHIGEYUKI SAKAMOTO
Department of Surgery, Rinko Hospital

Cefodizime(THR-221), a new parenteral cephalosporin, has a broad antibacterial spectrum against both Gram-positive and -negative bacteria. The following results were obtained from our basic and clinical studies.

1. Distribution of THR-221 in bile and serum

Bolus injections of THR-221(1.0 g) were given to 2 patients and concentrations in bile and serum determined at fixed times. The mean concentrations in serum were 94.4 $\mu\text{g/ml}$ at 1 h and 21.0 $\mu\text{g/ml}$ at 8 h after administration. The maximum level in bile was 1306.1 $\mu\text{g/ml}$ at 1 h after administration to patient with normal liver function. On the other hand,

it was 381.2 $\mu\text{g/ml}$ at 3 h in patient with mild hepatic dysfunction.

2. Clinical evaluation

THR-221 was injected to 38 patients with surgical infections. These consisted of 10 cases of panperitoneal infection, 5 of localized peritoneal infection, 6 of intraperitoneal abscess, 3 of biliary tract infection, 7 of skin and soft tissue infection and 7 of postoperative wound infection.

Overall efficacy was excellent in 7, good in 20, fair in 9 and poor in 2 patients, the efficacy rate being 71.1% (27/38).

Bacteriologically, *S. aureus* and *E. faecalis* were predominant in 21 strains of aerobic Gram-positive cocci. *E. coli*, *K. pneumoniae* and *E. cloacae* were most common in 26 strains of Gram-negative rods, and *Bacteroides* spp. were frequent in 22 strains of anaerobes.

The bacteriological response was: eradicated in 20, decreased in 3, replaced in 5, unchanged in 2 and unknown in 8 strains. The eradication rate was 83.3% (25/30).

No patients showed objective or subjective side-effects; but in the clinical laboratory findings, slight elevations of hepatic values were observed in 3 patients, and leukopenia and eosinophilia in 1.