

外科領域における Cefodizime の基礎的・臨床的検討

酒井克治・上田隆美
大阪市立大学医学部第二外科学教室

李 東雨
大阪市立桃山市民病院外科

藤本幹夫・大野耕一
市立藤井寺市民病院外科

森本 譲
東住吉森本病院外科

Cefodizime(THR-221)は新しい oxime 型注射用抗生剤で、グラム陰・陽性菌に対して Cefotaxime と同等の抗菌力を有し、Cefotetan と同様の体内動態を示す。

1. PTCD 施行例および T-tube 挿入例に、本剤 1g を30分間点滴静注および one shot 静注し、胆汁中濃度を経時的に測定した。何らかの肝機能障害を有している2症例では、点滴静注、one shot 静注のいずれにおいても移行は不良であった。しかし肝機能障害が軽度である症例では、1~2時間後にピーク値99.1~154.1 μg/ml を示した。

2. 外科領域感染症13例に本剤を投与した結果、著効3例、有効6例、やや有効2例、無効2例となり、有効率は69.2%であった。

3. 副作用は1例も認めなかった。臨床検査値異常として、1例に GOT, GPT, Al-P, γ-GTP 値の上昇を、他の1例に BUN 上昇および好酸球増多を認めたが、本剤投与中止後いずれも改善した。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社およびルセル社で合成され、日本ではヘキストジャパン(株)と大鵬薬品工業(株)により開発された注射用セフェム系抗生剤である。

本剤の化学構造式は Fig. 1 に示すが、Cefotaxime (CTX)と同様、7位側鎖に methoxyimino 基および aminothiazole 環を有している。さらに、3位には thiazolylthiomethyl 基を配したため、disulfiram 様作用および血液凝固系への影響が認められず、生体内代謝を受けることもない。

本剤はCTXと同様に広い抗菌スペクトラムを有し、連鎖球菌属(腸球菌を除く)、Enterobacteriaceae, H. influenzae などに対して強い抗菌力を示す¹⁾。さらに、各種感染モデルにおいて、*in vitro*での抗菌力から予測される以上の治療効果が得られ、また、マクロファージ、補体などの各種生体防御因子との協働作用も認められている²⁾。

一方、本剤は投与量にほぼ比例した高い血中濃度を示し、その血中半減期は2~2.5時間で、24時間までに70~80%が未変化体のまま尿中に排泄される³⁾。

また、本剤の安全性についても特に問題となる所見は

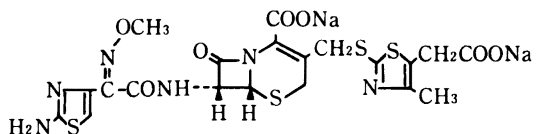
認められていない⁴⁾。

われわれは本剤の体液内濃度を測定するとともに、外科領域感染症に対する臨床効果について検討したので、その成績を報告する。

I. 体液内濃度

悪性腫瘍などによる閉塞性黄疸のためPTCDを施行している症例、および総胆管結石症術後T-tubeが挿入されている症例に、THR-221 1g 30分間点滴静注およ

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



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

び one shot 静注し、経時的に胆汁中濃度を測定した。濃度測定は HPLC 法を用いて行った。なお、いずれの症例も点滴静注(d.i.v.)および one shot 静注(i.v.)の cross over 法で検討した。

対象は PTCD 施行例 3 例および T-tube 施行例 2 例の 5 例とした(Table 1)。

症例 1 は結腸癌再発例で、d.i.v., i.v. 投与時のいずれにおいても高度の肝機能障害が認められた状態であった。症例 2 は肝門部胆管癌例で、トランスアミナーゼ、T-Bil 値などは改善しているものの、1 日胆汁量は 200~300 ml とやや低値を示した。症例 3 は胃癌再発例で、d.i.v. 投与時、トランスアミナーゼ、T-Bil 値などは中等度の異常を認めており、1 日胆汁量も 380 ml であったが、i.v. 投与時には肝機能が改善傾向にあり、胆汁量も 520 ml であった。症例 4 は睪頭部癌例であるが、d.i.v., i.v. 投与時いずれにおいても軽度の肝機能障害が認められるのみであった。症例 5 は総胆管結石術後 T-tube 挿入例であり、トランスアミナーゼは高値を示しているが、T-Bil 値 1.3 mg/dl, 1 日胆汁量は 450 ml であった。

30 分間点滴静注時の胆汁中濃度は Table 2, Fig. 2 に示すごとくであるが、症例 1 はいずれの時間においても検出限界以下で、症例 2 は 5~6 時間後に 14.0 $\mu\text{g/ml}$ を示したにすぎなかった。症例 3 では 1~2, 2~3 時間後に 59.1 $\mu\text{g/ml}$ とピークを認め、5~6 時間後には 30.1 $\mu\text{g/ml}$ に漸減した。症例 4 および 5 はそれぞれ 1~2 時間後にピーク値 134.5 $\mu\text{g/ml}$, 99.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、5~6 時間後においても 75.1 $\mu\text{g/ml}$, 57.8 $\mu\text{g/ml}$ と高値を認めた。

一方、one shot 静注時の胆汁中濃度は Table 2, Fig. 3 に示すが、症例 1, 2 のピーク値はそれぞれ 1~2 時間後 8.5 $\mu\text{g/ml}$, 2~3 時間後 7.4 $\mu\text{g/ml}$ と d.i.v. 投与時と同様に低値であった。症例 3 では 1~2 時間後ピーク値 154.1 $\mu\text{g/ml}$ と良好な移行を示した。症例 4, 5 はピーク値がそれぞれ 129.9 $\mu\text{g/ml}$, 99.7 $\mu\text{g/ml}$ となり、d.i.v. 投与時と同様に高値であった。

II. 臨床成績

本剤を外科領域感染症 13 例に投与した。

対象は男 5 例、女 8 例、年齢は 33~73 歳、平均 60.8 歳であった。疾患別内訳は化膿性腹膜炎 2 例、術後腹腔内感染 3 例、胆管炎 5 例、腹壁膿瘍、術後創感染、敗血症各 1 例である(Table 3)。1 日投与量は 1 g 2 回投与が 12 例で、1 例は 2 g 2 回投与であった。投与期間は 5~14 日間、平均 8.3 日、総投与量は 10~56 g、平均 18.6 g となった。

臨床効果の判定は、著者らが従来から用いている判定基準に従った。すなわち、著効は 5 日以内に 2/3 以上の

炎症症状が消失した場合、有効は 7 日以内に 2/3 以上の炎症症状が消失した場合、やや有効は 14 日以内に何らかの炎症症状の改善が認められた場合、無効は 14 日後に炎症症状の改善が全く認められないか、悪化した場合とした(Table 4)。なお、疾患の重症度や合併症の有無も判定の際に考慮した。

疾患別臨床効果では化膿性腹膜炎 2 例はともに有効、術後腹腔内感染 3 例は有効 2 例、無効 1 例、胆管炎 5 例中著効 2 例、有効、やや有効、無効が各 1 例、腹壁膿瘍は有効、術後創感染は著効、敗血症例はやや有効であった。したがって、13 例中著効 3 例、有効 6 例、やや有効 2 例、無効 2 例、有効率 69.2% となった(Table 5)。

先行化学療法の有無別臨床効果をみると、先行化学療法無効は 7 例中著効 3 例、有効 3 例、やや有効 1 例、有効率 85.7%、先行化学療法有効では 6 例中有効 3 例、やや有効 1 例、無効 2 例、有効率 50.0% であった(Table 6)。

菌検索可能であった症例は 12 例で、1 例は菌陰性、単独菌感染は 4 例、複数菌感染は 7 例にみられた。分離菌別臨床効果は単独菌感染 4 例中著効 2 例、有効、やや有効各 1 例で、複数菌感染 7 例中著効 1 例、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった(Table 7)。

一方、12 例より分離された 13 菌種 25 株について細菌学的効果をみると、*E. faecalis* 5 株中消失 2 株、菌交代 1 株、減少 2 株、*K. pneumoniae* 3 株中消失 2 株、減少 1 株、*E. cloacae* 3 株中菌交代 1 株、減少 2 株、*B. fragilis* 3 株中消失、菌交代、存続各 1 株など、25 株中消失 12 株、菌交代 4 株、減少 8 株、存続 1 株となり、菌消失率は 64.0% であった(Table 8)。

III. 副作用、臨床検査値異常

本剤投与中に自他覚的な副作用は 1 例も認められなかった。

一方、本剤投与前・後に臨床検査を行って、本剤の検査値に与える影響を検討した(Table 9)。その結果、肝機能異常ならびに好酸球増多および BUN 上昇をそれぞれ 1 例に認めた。

肝機能異常は胃癌術後腹腔内感染例にみられ、本剤 1 回 1 g, 1 日 2 回 7 日間投与後、GOT 値 32→754, GPT 値 68→1083, Al-P 値 9.0→36.5, γ -GTP 値 20→142 などの上昇を認めた。手術に伴い肝機能は異常を呈したが、術後回復傾向を認めていたにもかかわらず、本剤投与開始後悪化したため、本剤との関係を疑った。なお、本剤投与中止後肝肝保護剤投与などにより軽快した。他の 1 例は肝内胆管癌を基礎疾患とする胆管炎例で、本剤 1 回 2 g, 14 日間投与した後、BUN 7→24, 好酸球 0→750(絶

Table 1 Background and laboratory findings

a) 1 g drip infusion for 30 minutes

Case No.	Underlying disease	Liver function					Renal function		Volume of bile (ml)	
		GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (KAU)	Bil. (mg/dl)		LDH (wU)	BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)
					Direct	Total				
1	Recurrent colon cancer	48	42	30.1	4.6	9.0	200	17	240	
2	Cholangioma (Hepatoportal region)	25	25	23.4	0.7	1.0	374	13	0.82	300
3	Recurrent gastric cancer	75	58	22.5	2.1	4.1		10	1.31	380
4	Pancreatic head cancer	20	17	10.2	0.7	1.8	341	12	0.74	600
5	Cholelithiasis	85	123	12.2	0.6	1.3	450	13	1.15	450

b) 1 g single shot

Case No.	Underlying disease	Liver function					Renal function		Volume of bile (ml)	
		GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (KAU)	Bil. (mg/dl)		LDH (wU)	BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)
					Direct	Total				
1	Recurrent colon cancer	68	80	27.9	1.8	4.5	276	12		250
2	Cholangioma (Hepatoportal region)	17	17	23.4	0.4	1.0	244	17	1.02	200
3	Recurrent gastric cancer	50	30	10.1	0.5	1.2	235	14	1.64	520
4	Pancreatic head cancer	20	17	10.2	0.7	1.8	341	12	0.74	600
5	Cholelithiasis	85	123	12.2	0.6	1.3	450	13	1.15	450

Table 2 Bile levels of THR-221

a) 1 g drip infusion for 30 minutes

Case				Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
No.	Age	Sex	BW (kg)	Pre.	0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 3	3 ~ 4	4 ~ 5	5 ~ 6(h)
1	33	F	39	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2	72	F	45	N.D.	N.D.	1.3	3.0	9.9	3.6	14.0
3	60	M	60	N.D.	1.2	59.1	59.1	40.4	37.7	30.1
4	90	F	40	N.D.	52.2	134.5	81.5	70.5	119.1	75.1
5	75	F	56	N.D.	11.5	99.1	92.4	83.6	62.7	57.8

b) 1 g single shot

Case				Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
No.	Age	Sex	BW (kg)	Pre.	0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 3	3 ~ 4	4 ~ 5	5 ~ 6(h)
1	33	F	40	N.D.	1.9	8.5	6.8	1.9	N.D.	N.D.
2	72	F	43.5	N.D.	N.D.	N.D.	7.4	3.4	6.1	4.8
3	60	M	55	16.4	67.6	154.1	111.8	111.3	132.0	84.1
4	90	F	40	13.3	70.3	82.1	107.0	126.0	128.2	129.9
5	75	F	56	4.2	56.0	99.7	59.5	83.5	68.7	43.9*

N.D. Not detected * 6 ~ 7 h

Fig. 2 Bile levels of THR-221

1 g drip infusion for 30 minutes

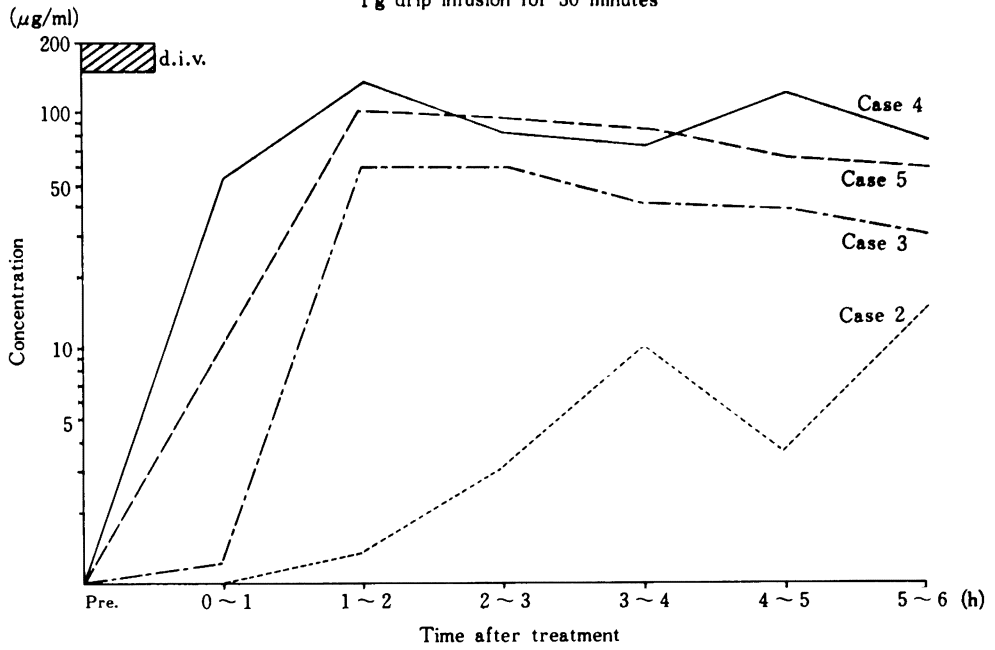


Fig. 3 Bile levels of THR-221

1 g single shot

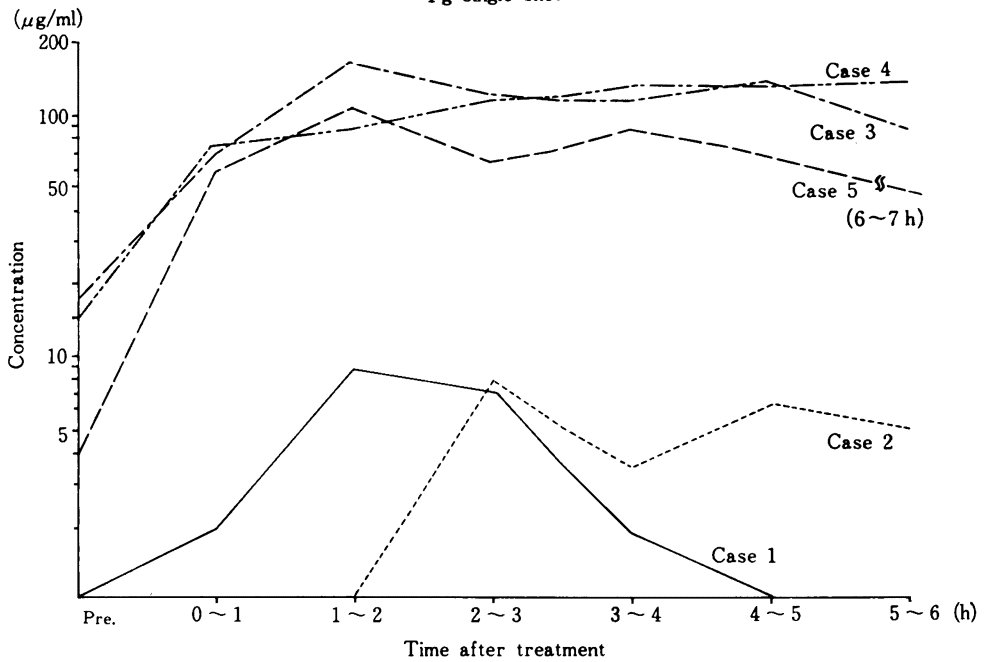


Table 3-1 Clinical results of THR-221 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying diseases)	Previous chemotherapy	Isolated organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Dosage schedule			Surgical treatment	Clinical effect	Bacteriological response	Adverse effects Laboratory findings
					10^6	10^8	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	54 M	Panperitonitis due to perforation of intestine (Abdominal trauma)	(-)	<i>E. faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> sp.	>100 3.13	>100 12.5	1 × 2	10	20	(-)	Good	Eradicated	(-)
2	62 F	Peritonitis due to perforation of colon (Uterine cancer)	(-)	<i>K. pneumoniae</i> <i>M. morgani</i> <i>E. faecalis</i>	0.20 0.05 >400	0.20 0.05 >400	1 × 2	7	14	Closure of perforation by mesosigma Colostomy Drainage	Good	Eradicated	(-)
3	72 F	Postoperative abdominal infection (Rectal cancer) (Ileus)	CZX CFX	<i>E. cloacae</i> <i>M. morgani</i> <i>B. fragilis</i> ↓ <i>E. aerogenes</i> <i>C. freundii</i>	0.78 0.025 3.13	3.13 0.05 6.25	1 × 2	10	20	Drainage	Poor	Replaced	(-)
4	57 M	Postoperative abdominal abscess (Gastric cancer)	CET	Unknown			1 × 2	7	14	(-)	Good	Unknown	GOT 32→754 GPT 68→1083 Al-P 9.0→36.5 7-GTP 20 →142
5	50 M	Postoperative abdominal infection (Perforative appendicitis)	LMOX GM	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	>100 >100	>100 >100	1 × 2	9	18	Drainage	Good	Decreased	(-)
6	50 F	Abdominal wall abscess (Transverse colon cancer)	CFX	<i>B. fragilis</i>	25	50	1 × 2	6	12	Incision Drainage	Good	Eradicated	(-)

Table 3-2 Clinical results of THR-221 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying diseases)	Previous chemotherapy	Isolated organism	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		Dosage schedule			Surgical treatment	Clinical effect	Bacteriological response	Adverse effects Laboratory findings
					10^6	10^8	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)				
7	73 F	Postoperative wound infection (Gastric cancer)	(—)	<i>K. pneumoniae</i>	0.1	0.2	1×2	5	10	Incision	Excellent	Eradicated	(—)
				<i>C. freundii</i>	6.25	25							
				<i>S. mitis</i>	0.05	0.1							
				<i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.1	0.2							
8	66 M	Sepsis (Intrahepatic cholangioma)	LMOX	<i>Alcaligenes</i> sp.			1×2	7	14	(—)	Fair	Eradicated	(—)
				<i>E. coli</i>	0.10	0.20							
9	73 F	Cholangitis (Intrahepatic cholangioma)	LMOX	<i>E. cloacae</i>	100	100	2×2	14	56	PTCD	Poor	Decreased	BUN 7 \rightarrow 24 Eosino 0 \rightarrow 750 (Absolute No.)
				<i>B. fragilis</i>	12.5	200							
				\downarrow <i>B. fragilis</i>									
10	60 M	Acute cholangitis (Gastric cancer) (Obstructive jaundice)	(—)	Negative			1×1	8	14	PTCD	Good	Unknown	(—)
				<i>E. faecalis</i>	>100	>100	1×2						
				\downarrow <i>P. aeruginosa</i>			1×1						
11	69 F	Purulent cholangitis (Pancreatic head cancer) (Obstructive jaundice)	(—)	<i>E. faecalis</i>	>100	>100	1×2	7	14	PTCD	Excellent	Replaced	(—)
				<i>P. aeruginosa</i>									
12	33 F	Purulent cholangitis (Colon cancer) (Obstructive jaundice)	(—)	<i>K. pneumoniae</i>	0.1	0.39	1×2	8	16	PTCD	Excellent	Decreased	(—)
				<i>E. faecalis</i>	>100	>100							
13	72 F	Purulent cholangitis (Cholangioma) (Obstructive jaundice)	(—)	<i>E. faecalis</i>	>100	>100	1×2	10	20	PTCD	Fair	Decreased	(—)
				<i>E. coli</i>	0.025	0.025							
				<i>E. cloacae</i>	>100	>100							
				<i>P. aeruginosa</i>	>100	>100							

対数)と上昇を認めた。本剤との関係は否定できないと判断した。

その他、白血球数減少(症例7)および肝機能異常(症例5, 7, 10, 11, 12)は原疾患あるいは抗癌剤投与が原因と考えられ、本剤との関係はないものと思われる。

IV. 考 察

Cefodizime(THR-221)はCTXなどと同様、oxime型セファロスポリンに属する新しい注射用抗生剤である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対してCTXと同様の広い抗菌スペクトラムおよび強い抗菌力を有しているが、*E. faecalis*, *P. aeruginosa*には無効で、*Enterobacter*, *Citrobacter*, ブドウ糖非発酵菌に対する抗菌力は若干弱い。しかし、*in vitro* 抗菌力から予測される以上に良好な *in vivo* 治療効果および生体防御因子との協力作用が認められている¹⁾。

一方、血中半減期は2~2.5時間と Cefoperazone(CPZ)と同等かやや長く、未変化体のまま尿中へ70~80%排泄されるが、胆汁中濃度は血中濃度より高値を示し、Cefotetan(CTT)と同様に良好な胆汁中移行を認めてい

る²⁾。

今回、われわれはPTCD施行例およびT-tube挿入例5例を対象として、本剤の胆汁中移行を検討した。いずれの症例についても30分間点滴静注およびone shot静注のcross over法を用いた。

症例1, 2の胆汁中移行は、d.i.v., i.v.投与時のいずれにおいても不良であった。肝機能を見ると、症例1ではT-Bil値4.5~9.0 mg/dlと高度の障害が認められ、PTCDによる減黄効果が不十分な時期であったと思われる。症例2は軽度の障害が認められるにすぎないが、1日胆汁量が200~300 mlと何らかの胆汁排泄障害が示唆される。症例3についてはd.i.v.投与時T-Bil値4.1 mg/dl, 胆汁量380 mlであり、胆汁中ピーク値は59.1 μ g/mlを示したのに対し、i.v.投与時にはT-Bil値1.2 mg/dl, 胆汁量520 mlと改善傾向にあり、胆汁中ピーク値は154.1 μ g/mlとd.i.v.投与時の約2.5倍高値を示した。一方、症例4, 5はd.i.v., i.v.投与時ともに良好な胆汁中移行を示し、ピーク値99~135 μ g/mlを認めた後、5~6時間後でも高濃度を維持していた。

以上のことから、今回の検討では症例間のバラツキが

Table 4 Criteria for evaluating effectiveness of agent on infectious diseases

Excellent	More than 2/3 of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of treatment
Good	More than 2/3 of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of treatment
Fair	Any of the symptoms and signs disappear within 14 days after onset of treatment
Poor	None of the symptoms and signs disappears or their aggravation is observed after 14 days

Table 5 Clinical effect of THR-221 treatment

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Peritonitis	2		2			2/2
Postoperative abdominal infection	3		2		1	2/3
Cholangitis	5	2	1	1	1	3/5
Others	3	1	1	1		2/3
Total	13	3	6	2	2	9/13(69.2)

Table 6 Clinical effect of THR-221 treatment classified by previous chemotherapy

		No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Pretreatment	-	7	3	3	1		6/7 (85.7)
	+	6		3	1	2	3/6 (50.0)
Total		13	3	6	2	2	9/13 (69.2)

Table 7 Clinical effect of THR-221 treatment classified by isolated organisms

Isolated organism		Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	<i>E. faecalis</i>	1				1/1
	<i>K. pneumoniae</i>	1				1/1
	<i>Alcaligenes</i> sp.			1		0/1
	<i>B. fragilis</i>		1			1/1
	Sub-total	2	1	1		3/4 (75.0)
Polymicrobial infection	<i>Staphylococcus</i> sp.		1			1/1
	<i>E. faecalis</i>		1			1/1
	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>		1			1/1
	<i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>M. morgani</i>		1			1/1
	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> <i>B. fragilis</i>				1	0/1
	<i>M. morgani</i> <i>E. cloacae</i> <i>B. fragilis</i>				1	0/1
	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>			1		0/1
	<i>S. mitis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> <i>Peptostreptococcus</i> sp.	1				1/1
	Sub-total	1	3	1	2	4/7 (57.3)
	Total	3	4	2	2	7/11 (63.6)

Table 8 Bacteriological response on isolated organisms with THR-221

Isolated organism		No. of strains	Eradicated	Replaced	Decreased	Persisted	Eradication rate (%)
Aerobes	GPC	<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1			1/1
		<i>S. mitis</i>	1	1			1/1
		<i>E. faecalis</i>	5	2	1	2	3/5
		<i>E. faecium</i>	1			1	0/1
		Sub-total	8	4	1	3	5/8 (62.5)
	GNR	<i>E. coli</i>	2	1		1	1/2
		<i>K. pneumoniae</i>	3	2		1	2/3
		<i>E. cloacae</i>	3		1	2	1/3
		<i>C. freundii</i>	1	1			1/1
		<i>M. morgani</i>	2	1	1		2/2
<i>P. aeruginosa</i>		1			1	0/1	
<i>Alcaligenes</i> sp.		1	1			1/1	
Sub-total	13	6	2	5	8/13 (61.5)		
Anaerobes		<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1			1/1
		<i>B. fragilis</i>	3	1	1		2/3
		Sub-total	4	2	1		3/4 (75.0)
Total		25	12	4	8	1	16/25 (64.0)

Table 9 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	AI-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP
1	Before	540	16.5	49.2	10400		17	12	7.5	18	0.9	2+
	After	497	14.9	45.7	6800		18	34	7.5	14	0.6	-
2	Before	321	9.6	28.5	4400	34.2	11	6	7.8	43	1.9	
	After	468	14.2	41.6	4700	36.6	16	6	7.7	22	1.8	
3	Before	332	9.6	33.7	18000	59	20	17	9.8	36	1.24	+
	After	302	8.5	31.2	12600	54	27	35	17.6	21	0.69	+
4	Before	367	12.2	34.5	18900	48.8	32	68	9.0	15	0.7	6+
	After	342	11.5	32.4	9000	36.9	754	1083	36.5	10	0.8	±
5	Before	356	10.7	32.7	18300	38.2	67	69	21.9		0.7	
	After	327	9.7	30.4	9800	32.9	59	73	14.8		1.1	
6	Before	324	8.2	24.8	13100	66.6	45	22	15.6	7	0.7	3+
	After	345	9.5	28.0	5600	77.1	23	12	8.4	7	0.6	-
7	Before	319	9.4	29.1	10700	24.6	15	5	6.8	11	0.9	
	After	313	9.2	28.7	2100	27.4	93	52	54.6	16	0.9	
8	Before	347	10.5	32.1	7400	35.7	39	31	15.7	13	0.9	
	After	380	10.5	32.3	7200	29.2	28	22	14.9	12	1.0	
9	Before	297	9.1	27.2	14600	19.0	19	7	17.4	7	0.6	3+
	After	372	11.3	33.0	15000	24.6	25	8	21.2	24	1.0	3+
10	Before	393	11.6	37.8	8800	24	133	106		21	1.6	2+
	After	366	10.9	35.9	8100	32	98	78		15	1.01	+
11	Before	376	11.6	37.2	21700		85	80	33.9	15	0.7	+
	After	391	11.1	38.6	7900		25	25	26.7	11	0.86	+
12	Before	325	9.2	29.4	6600	8	58	85	30.3	24	0.84	
	After	272	8.0	26.4	5000	15	55	65	38.9	13	0.81	
13	Before	368	11.0	34.6	12700		15	17	12.4	31	1.23	+
	After	323	9.5	30.8	13600		17	15	12.6	23	1.28	2+

大きかったが、肝機能障害時は本剤の胆汁中移行は不良であり、また、d.i.v., i.v.という投与経路による差がほとんど認められなかった。しかし、i.v.投与時の方がd.i.v.より良好な成績を得た²⁾との報告もあることから、症例3のように、肝機能の改善を認めるとともに、i.v.投与時がd.i.v.の約2.5倍良好な移行を示しており、投与経路の差が何らかの影響を及ぼしていることは否定できない。したがって、今後さらに症例を重ねて検討することが必要であると考えられる。

つぎに、本剤を投与した13例中、胆管炎全例をはじめとする11例が基礎疾患として悪性腫瘍を有していたが、そのうち9例、81.8%に何らかの効果が認められた。無効と判定されたのは腹腔内感染および胆管炎の各1例であった。

症例3は72歳女性で、直腸癌術後に発生した腹腔内感染例で、本剤1回1g、1日2回10日間投与したが臨床症状の改善が認められず、検出された*E. cloacae*, *M. morgani*, *B. fragilis*が*E. aerogenes*, *C. freundii*に菌交代したため無効と判定した。なお、先行化学療法としてCZX, CFSが投与されていた。

症例9は73歳女性、基礎疾患として肝内胆管癌を有している胆管炎例で、1日4g、14日間投与したが臨床症状の改善が認められず、検出された*E. coli*, *E. cloacae*は消失したものの*B. fragilis*が存続し、無効と判定された。また、本剤投与前にはLMOXが投与されていた。

すなわち、上記2症例は高齢、担癌患者であり、第三代セフェム剤の先行化学療法が行われ、また、複数菌が検出されていることなど、きわめて重篤な症例といえることから、抗生剤治療単独では効果が及ばなかったものと考えられる。

今回、このような重症例を含む13例に本剤を投与したところ、著効3例、有効6例、有効率69.2%という結果が得られた。重症例などに対して、投与量の増量をはじめとする今後の検討が必要と考える。

副作用は1例も認められず、本剤によると思われる臨床検査値異常は2例に認めたが、いずれも投与中止により軽快しており、安全性についても特に問題はないと思われる。

以上のことから本剤の抗菌力および体内動態を勘案すると、胆道感染症をはじめとする外科領域感染症に対し有用な薬剤の一つと考える。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムV. THR-221(Cefodizime), 盛岡, 1987
- 2) 花谷勇治, 寺本英樹, 横山 勲, 新井健之, 中津喬義, 斉藤敏明: Cefotiam および Cefmenoxime の胆汁中移行—投与量, 投与方法による成績の比較—. Chemotherapy 35(2): 91-98, 1987

THR-221 IN THE FIELD OF SURGERY

KATSUJI SAKAI and TAKAMI UEDA

Second Department of Surgery, School of Medicine, Osaka University, Osaka

TOU RI

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Municipal Hospital, Osaka

MIKIO FUJIMOTO and KOICHI OHNO

Department of Surgery, Fujiidera City Municipal Hospital, Fujiidera

YUZURU MORIMOTO

Department of Surgery, Higashi-Sumiyoshi Morimoto Hospital, Osaka

Cefodizime (THR-221) is a new injectable oxime-type cephem and has the same activity as cefotaxime against Gram-negative and -positive organisms. Its pharmacokinetic profile is similar to that of cefotetan.

1. Serial bile samples were collected after a 1 g i.v. 30 min infusion or i.v. bolus injection of THR-221 to patients undergoing PTCO and T-tube drainage.

Distribution of THR-221 to bile was poor after drip infusion or bolus injection in 2 patients with hepatic disorders. But peak concentrations in serum were achieved at 1~2 h after administration with 99.1~154.1 $\mu\text{g/ml}$ in patients with slight hepatic dysfunction.

2. THR-221 was given to 13 patients with surgical infections, and clinical efficacy was excellent in 3, good in 6, fair in 2 and poor in 2. The overall efficacy rate was 69.2%.

3. No adverse reactions occurred. Abnormal laboratory findings included elevated levels of GOT, GPT, Al-P and γ -GTP in 1 patient, and an increase in BUN and eosinophilia in another. But these episodes improved after discontinuation of the drug.