

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

横山 隆・児玉 節・竹末芳生・藤本三喜夫
 桧山英三・村上義昭・瀬分 均
 広島大学医学部外科学第一教室

新しい cephem 系抗生剤である Cefodizime(THR-221)について、外科領域における基礎的、臨床的検討を行った。

入院患者病巣分離の *S. aureus* に対する抗菌力は、メチシリン感受性株に対しては $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の株が77%と比較的良好であったが、MRSA に対しては十分な臨床効果は期待出来ないと考えられた。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対してはいずれも MIC の peak は $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下と良好な抗菌力を示し、*Enterobacter* に対しても72%が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、優れた抗菌力であった。*P. aeruginosa* に対しては MIC の peak 値は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、抗菌力は弱いと考えられた。

膝頭部腫瘍症例に胆管ドレナージを行い、本剤 1g を30分間で点滴静注後、血清中、胆汁中濃度を測定した。前者は1時間目に平均 $82 \mu\text{g/ml}$ 、4時間目に $8.7 \mu\text{g/ml}$ の値を示した。後者において peak 値は1時間目に認められ黄疸の改善と共に胆汁中濃度は上昇し、本剤は胆汁中移行の良好な薬剤と考えられた。

外科的腹腔内感染症9例に対し本剤を投与した。その結果、有効7例、やや有効1例、無効1例、有効率77.8%であり、優れた成績であった。本剤投与によると思われる副作用は認められなかった。

以上から、本剤は外科的感染症、殊に腹腔内感染症の治療にとって有用かつ安全な抗生物質であると思われた。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社及びビルセル社で合成、開発された新しい注射用セフェム系抗生剤である。本剤はグラム陽性球菌及びグラム陰性桿菌に幅広い抗菌力を有し、かつ各種の β -lactamase に安定で、強力な殺菌作用を有する抗生剤である。また本剤の特徴として、各種の実験的感染モデルにおいて、その MIC から予想される以上の治療効果を示し、これは THR-221 で処理された菌が生体防御機能により容易に処理されるものと考えられている¹⁾。この本剤の特徴は生体防御機能の低下した宿主における感染の多い²⁾ 外科的感染症に対して有力な治療手段となる事が考えられる。

今回、我々は本剤の提供を受け、外科領域における若干の基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

I. 成 績

1. THR-221の抗菌力

広島大学第一外科病棟において患者病巣から分離した *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* について、THR-221の最小発育阻止濃度(以下 MIC と略す)を日本化学療法学会、MIC 小委員会の定めた方法³⁾ に準拠し、寒天平板希釈法により測定した。なお接種菌量は 10^6 cells/ml 、培地は感受性ディスク用培地(栄研)を使用した。

S. aureus 163株については DMPPC の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の群と $12.5 \mu\text{g/ml}$ 未満の二つの群に分け検討した。その結果は Fig. 1 の如くで、DMPPC の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の群では THR-221 の MIC は $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、しかも $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株が74%に認められた。一方 DMPPC の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 未満の62株でみると、THR-221 の MIC は比較的良好に分布し、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の株が77%に認められた。即ち、いわゆる methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(以下 MRSA)に対しては THR-221 は臨床効果は期待し難いと考えられた。逆に言えば、THR-221 が *S. aureus* に対して抗菌力が弱いのは殊に MRSA に対してであるともいえる。

E. coli 51株に対する THR-221 の MIC 分布は Fig. 2 の如くであり、MIC の peak は $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に98%が分布しており、極めて良好な抗菌力を有していると考えられる。他剤と比較しても LMOX, CPZ 等のいわゆる第三世代 cephem とほぼ同等の抗菌力を有すると考えられた。

K. pneumoniae 52株に対する THR-221 の MIC 分布は Fig. 2 の如くであり、*E. coli* 同様に $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下に peak を有し、88%が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下と極めて良好な抗菌力を示した。他剤と比較しても第三世代 cephem 剤と

同等と考えられた。

Enterobacter 50株に対する THR-221の MIC 分布は Fig. 2の如く、0.1~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と幅広い分布を示すものの72%が12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下と十分な抗菌力を有していると考えられる。他剤と比較すると CEZ, CMZ よりはるかに優れており、第三世代 cephem 剤とほぼ同等の抗菌力と考えられた。

P. aeruginosa 90株に対する THR-221の MIC 分布は Fig. 3の如く、12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と高い MIC を示し、その peak は100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と、臨床的には大きな効果は期待出来ないものと考えられた。

2. THR-221の血清及び胆汁中濃度

THR-221 1gを30分間で点滴静注し、測定した。測定方法は薄層カップ法、検定菌は *E. coli* NIHJ JC-2を用い、培地は Nutrient agar (Difco)、標準溶液として血清中濃度はヒト血漿を用い、胆汁中濃度は0.1M 磷酸緩衝液(pH 7.0)を用いた。対象は68歳男性、臍頭部腫瘍にて経皮肝胆管ドレナージを施行した症例で、各々測定時の

肝機能は Fig. 4の通りであった。

血清中濃度は点滴開始後1時間目に76, 88 $\mu\text{g/ml}$, 4時間目には8.8, 8.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

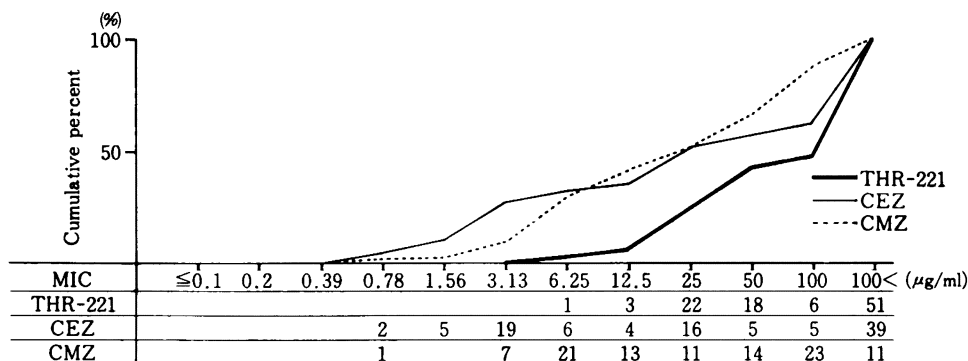
胆汁中濃度は血清総ビリルビン値が19.8 mg/dlを呈した時、peak 値は1時間後で20 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後で8.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。血清総ビリルビン値が11.1 mg/dlの時には、1時間値24.8 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後9.0 $\mu\text{g/ml}$ と徐々に胆汁中濃度は上昇の傾向を認めた。血清総ビリルビン値が2.4 mg/dlの時には、1時間値208 $\mu\text{g/ml}$, 4時間値97 $\mu\text{g/ml}$ と高い胆汁中濃度を示し、本剤は胆汁流出障害を伴わない場合には極めて胆汁中移行の良好な薬剤と考えられた。

3. 臨床的検討

臨床効果の検討は当科にて入院治療を受けた外科的感染症患者9名を対象とした。

症例は Table 1の如くで、投与方法は5% glucose に溶解し、30~60分間で点滴静注した。1回投与量は1~2g, 1日2回投与、投与期間は5~10日間、最高投与量32

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates
S. aureus (DMPPC-MIC $\geq 12.5\mu\text{g/ml}$) (101 strains)



S. aureus (DMPPC-MIC < 12.5 $\mu\text{g/ml}$) (62 strains)

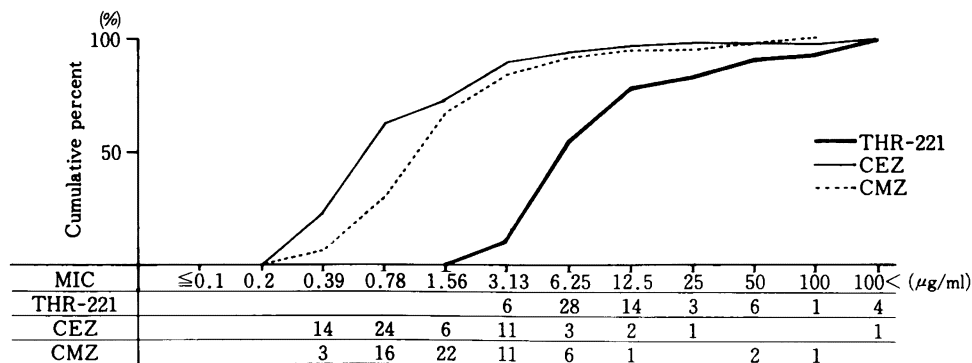
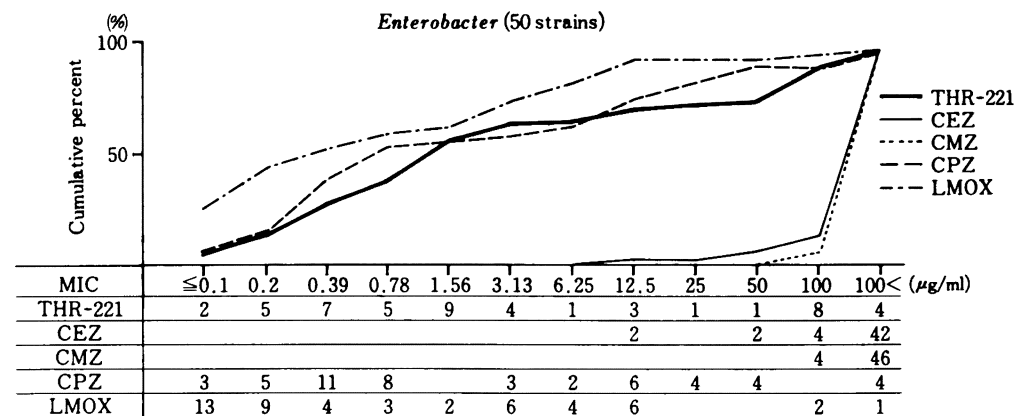
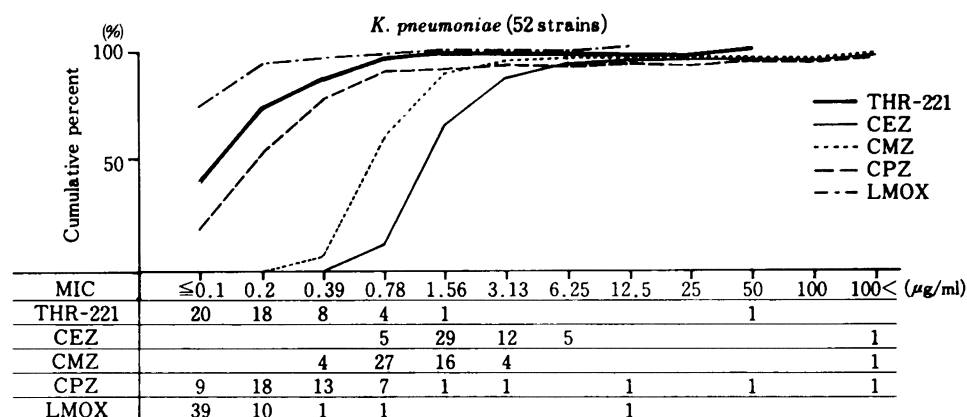
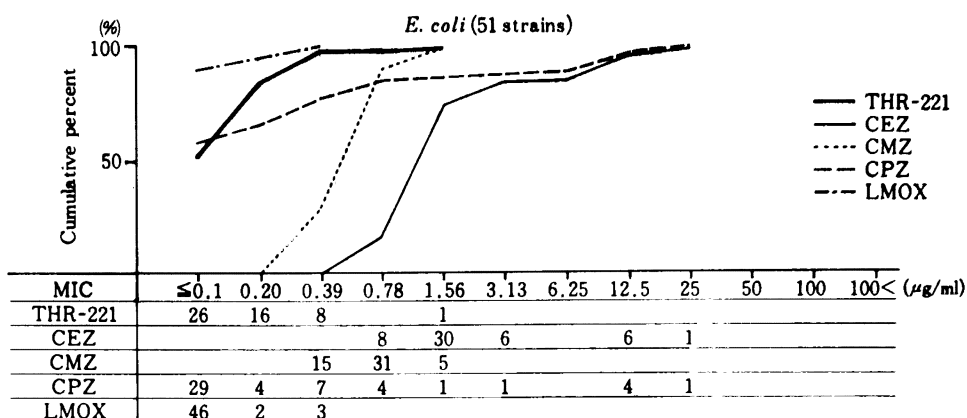


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates



g, 最小投与量は10gであった。

臨床効果の判定は当教室の基準に従い、次の如く定めた。

著効 (卍): 投与後48時間以内に著しい症状の改善をみたもの。

有効 (+): 投与後次第に症状の改善をみたもの。

やや有効 (+): 投与後次第に症状の改善をみるものの他の因子が大きく関与し、薬剤の効果は少なかったと思われるもの。

無効 (-): 症状の不変もしくは増悪したもの。

なお副作用については投与中の自覚的所見及び投与前後の臨床検査値の変動から検討した。

投与症例は全例腹腔内感染であり、虫垂の穿孔による腹膜炎3例、胆汁性腹膜炎1例、外傷性小腸穿孔1例、膵炎による後腹腔膿瘍1例、術後腹腔内膿瘍3例であった。

投与前の検出菌は極めて多彩であり、*K. pneumoniae* 3, *E. coli* 2, *Streptococcus* sp. 2, *Bacteroides* sp. 2, *Enterobacter* sp. 2, coagulase negative *Staphylococcus* 1, *E. faecalis* 1, *S. aureus* 1, *Citrobacter* 1, *K. oxytoca* 1, *Peptostreptococcus* 1であった。

これらの症例にTHR-221を投与した結果、有効7例、やや有効1例、無効1例で、有効率は77.8%であった。

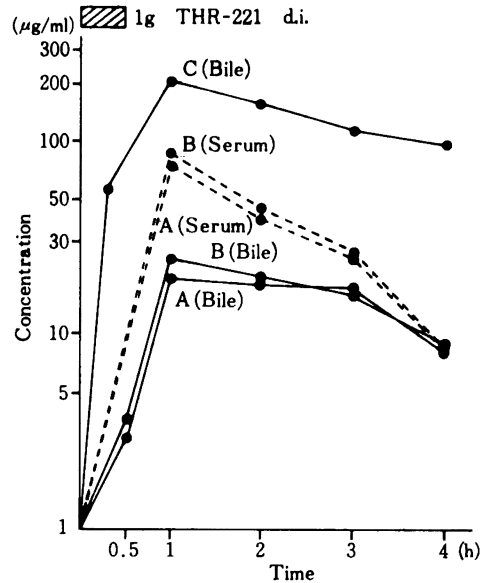
細菌学的効果を見ると菌消失4例、減少または部分消失3例、不変1例、菌交代1例で、投与後になお存続または出現した菌は*K. pneumoniae* 1, *E. faecalis* 2, *Citrobacter* 1, *Staphylococcus* sp. 1, *S. aureus* 1と、*K. pneumoniae*を除きTHR-221の抗菌力が弱いと考えられる菌種であった。

無効例についてみると症例4は胃悪性リンパ腫で、術

後化学療法中に生じた腹腔内膿瘍であり、宿主抵抗性に問題を有していた事、起炎菌が*S. aureus*で、感受性からみてMRSAが疑われた事が原因と思われた。

臨床検査値の変動についてはFig. 5に示した。RBC, Hb, Htについてみると、RBCが1例投与後低下した症

Fig. 4 Serum and biliary concentration of THR-221 Pancreas head cancer, 68y, M (PTCD)



Liver function	T-Bil (mg/dl)	D-Bil (mg/dl)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Al-P (U/L)	LAP (U/L)	γ-GTP (U/L)
A	19.8	13.8	59	49	341	108	160
B	11.1	8.7	37	41	247	84	96
C	2.4	2.2	35	37	107	55	57

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

P. aeruginosa (90 strains)

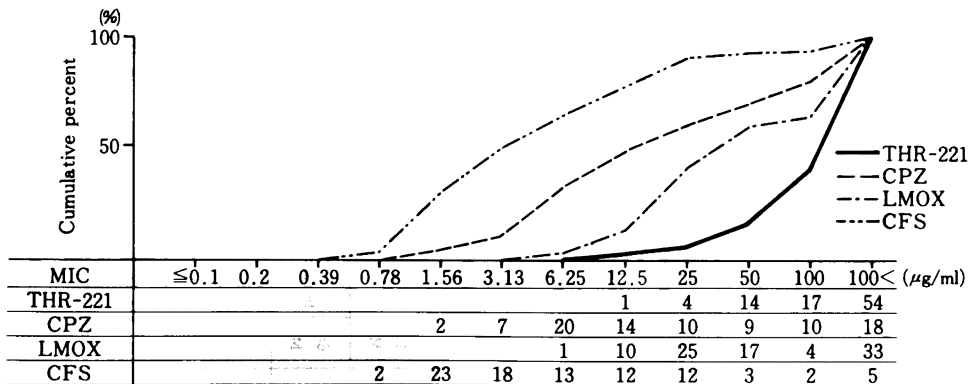
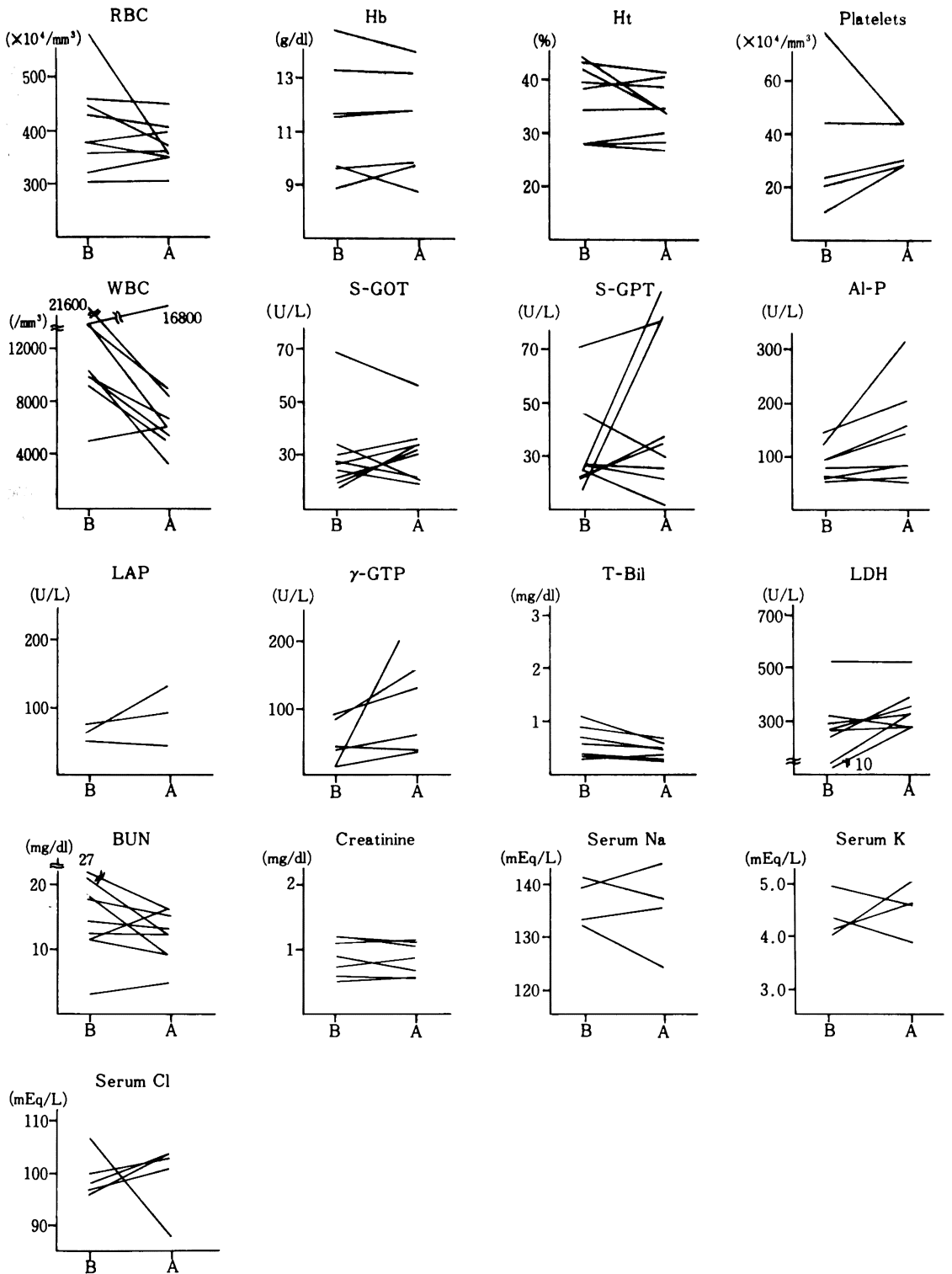


Table 1 Clinical results of THR-221 administration

No.	Age Sex	Infectious disease	Basic disease	Causative organism		Administration			Clinical course	Clinical effect*	Side- effects
				Before or during	After	Daily dose (g×times)	Days	Total dose (g)			
1	82 M	Biliary peritonitis	Stone of the choledochus	<i>E. cloacae</i> <i>K. oxyloca</i>	(-)	2×2 d.i.	8	32	Fever fell General condition improved	+	-
2	48 M	Panperitonitis	Rupture of the small intestine (Trauma)	<i>Streptococcus</i> sp. <i>K. pneumoniae</i> <i>Bacteroides</i> sp.	<i>K. pneumoniae</i>	2×2 d.i.	6	24	Fever fell CRP Leukocytosis improved	+	-
3	68 M	Perityphilitic abscess	Appendicitis	<i>E. coli</i>	(-)	1×2 d.i.	8	15	Fever fell CRP Leukocytosis improved	+	-
4	63 M	Intraabdominal abscess	Malignant lymphoma of the stomach	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	1×2 d.i.	5	10	Inflammation signs continued	-	-
5	40 M	Retroperitoneal abscess	Acute pancreatitis	<i>S. epidermidis</i>	(-)	1×2 d.i.	9	18	Fever fell Pus discharge decreased	+	-
6	68 M	Intraabdominal abscess	Cancer of the rectum	<i>E. aerogenes</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	1×2 d.i.	5	10	Fever fell Inflammation signs disappeared	+	-
7	28 M	Peritonitis	Acute appendicitis	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. thetaioleumicron</i>	(-)	1×2 d.i.	7	12	Fever fell Inflammation signs disappeared	+	-
8	48 M	Peritonitis	Acute appendicitis	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i>	<i>Staphylococcus</i> sp.	1×2 d.i.	7	14	Fever fell Local findings improved	+	-
9	41 M	Intraabdominal abscess	Ileus	<i>C. freundii</i> <i>S. equinus</i> <i>P. aercharolyticus</i>	<i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i>	1×2 d.i.	10	19	Pus decreased but low-grade fever continued	+	-

* #: Excellent + : Good - : Fair - : Poor

Fig. 5 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of THR-221



例を認めたが、これは症例3で、本剤投与前は脱水症状著明で血液濃縮が起こっていたため、投与後低下したものと考えられた。血小板はいずれも正常範囲内の変動であった。GPT値は2例投与後上昇を認めたが、これは症例2、症例7で、いずれも腹膜炎手術及び全身麻酔が行われており、本剤との因果関係は不明であった。また症例2で γ -GTP、症例4でAl-Pの上昇を認めたが、いずれも本剤との因果関係は不明であった。その他の検査値には特に異常を認めなかった。

また、投与中における自覚的所見においてはいずれも異常を認めなかった。

II. 考 察

最近の外科領域感染症の治療成績は徐々に向上してきているが問題点も多い。問題点として、グラム陰性桿菌の増加⁵⁾及びimmunocompromised hostにおける感染発症^{2,6)}、第三世代出現後のグラム陽性球菌検出率の増加が挙げられる。新しく開発されたTHR-221の特徴は*P. aeruginosa*を除くグラム陰性桿菌には第三世代と同等の抗菌力を有している事、及びTHR-221処理菌に対して好中球、マクロファージ殺菌作用を増強するため¹⁾、いわゆるimmunocompromised hostの感染に対して臨床的効果を認める可能性を有している事にある。

一方、MRSAに対しては抗菌力が弱く、この点では注意を要すると考えられる。

本剤の吸収排泄に関する特徴は腹腔内への移行及び胆汁中移行の良好な点である¹⁾。

外科領域においては腹腔内感染が最も多く、また胆道系感染はしばしば重篤化する傾向がある。我々の臨床例においてもTHR-221は腹腔内感染症に対しては高い有効性を示し、また検出菌の消失率も良好であった。胆汁中排泄についてみると胆道閉塞解除直後では胆汁中濃度

は決して高くはないが、これは胆汁中移行のいかに良好な薬剤でも同様である。しかし、その濃度からみると十分な抗菌力が期待され、また胆汁流出状態の改善と共に極めて良好な胆汁中移行を認めた。以上の点を考慮するとTHR-221は外科領域の感染症、殊に腹腔内感染症の治療に対して有力な治療手段となると考えられる。しかし抗菌力からみて*S. aureus*、*E. faecalis*、*P. aeruginosa*に対しては本剤の抗菌力は弱いので、投与中の菌の推移には十分な注意を払う必要がある。

なお本剤投与により、自覚的所見、臨床検査値に本剤によると思われる異常は特に認めず、安全性においても一応満足すべきものと考えられた。

参 考 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、盛岡、1987
- 2) 坂部 孝：腹部外科手術と感染。最新医学42：1186～1190、1987
- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29：76～79、1981
- 4) 横田 健、松本慶蔵編：MRSA感染症。§6外科感染症とMRSA(中山一誠、秋枝洋三、大幸俊三)：63～74頁、ライフサイエンス社、1986
- 5) 由良二郎、品川長夫、石川 周：術後感染症の変遷。消化器外科8：543～548、1985
- 6) 横山 隆、児玉 節、山田 洋、竹末芳生、三好信和：術後腹腔内感染発症に及ぼす因子の検討。広島大学医学雑誌34：369～378、1986
- 7) 横山 隆：外科感染症の現況。広島医学37：1327～1336、1984

CEFODIZIME(THR-221) IN THE SURGICAL FIELD

TAKASHI YOKOYAMA, TAKASHI KODAMA, YOSHIO TAKESUE, MIKIO FUJIMOTO,
EISO HIYAMA, YOSHIKI MURAKAMI and HITOSHI SEWAKE

First Department of Surgery, School of Medicine, Hiroshima University, Hiroshima

Our basic and clinical studies on cefodizime(THR-221) in the surgical field gave the following results.

1. Antibacterial activity : THR-221 showed excellent antibacterial activity against *E. coli* and *K. pneumoniae* and also rather good activity against *Enterobacter* spp. and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. Against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *P. aeruginosa*, THR-221 seemed to be weak.

2. Blood and bile levels : THR-221 levels in blood and bile were determined in a patient who underwent PTCD. The mean serum level was 82 $\mu\text{g/ml}$ and 8.7 $\mu\text{g/ml}$ at 1 and 4 h after drip infusion of 1 g. The bile level peaked 1 h after administration and increased according to improvement of the icterus.

3. Clinical results : nine patients with surgical intraabdominal infections were treated with THR-221. The clinical results were good in 7, fair in 1 and poor in 1, the efficacy rate being 77.8%. No side-effects attributable to THR-221 were noted.

In view of the above results, we believe THR-221 to be a useful and safe antibiotic for the treatment of surgical infections—especially intraabdominal infections.