

THR-221の外科領域感染症に対する臨床的検討

山本 博・丸田彰二・木附久雄・志村秀彦

福岡大学医学部第一外科学教室

西独ヘキスト社と仏ルセル社で新しく開発されたセフェム系抗生物質 THR-221を外科領域感染症7例に使用した。術後創感染3例，術後腹腔内感染2例で，他の2例は副作用のため1回のみ投与で中止した。

細菌学的には上の5例から4例に起炎菌を検出した。*S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* 各1株であった。本剤の使用によって除菌されたのは *B. fragilis* 1株で，*S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* 各1株では菌数の減少を認めた。

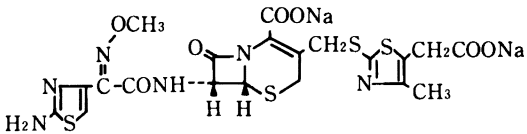
臨床的には創感染では3例中2例に有効，腹腔内感染は2例とも有効で，合計すると5例中4例に有効で有効率は80%であった。

副作用をみた2例は何れも第1回目の1gワンショット静脈注射後で，強い脱力感，食思不振を訴えたもの1例，紅斑，掻痒をきたしたものの1例であった。

THR-221は西独ヘキスト社と仏ルセル社で合成された新しいセフェム系抗生物質でグラム陽性菌にもグラム陰性菌にも，また嫌気性菌に対しても幅広い抗菌スペクトルをもち，細菌に対しては殺菌的に作用することが知られている。本剤を静脈内に投与した時の血中濃度は高く，臓器移行性もよいことが知られている。また各種細菌の産生する β -lactamase に対し安定であることも報告されている¹⁾。

本薬剤は Fig. 1 のような化学構造をもち，セファロスポリン骨格の7位に *sym*-methoxyimino-thiazolyl 基を有すると共に3位に mercaptothiazolyl 基をもっている。我々は今回本剤の供与を受け外科的感染症7例に投与し，その臨床効果，細菌学的効果および副作用などについて検討する機会を得たので報告する。

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

Chemical formula and molecular weight:

 $C_{20}H_{18}N_6Na_2O_7S_4$ (628.64)

I. 対象患者および投与方法

対象患者は昭和61年6月から62年3月の間に福岡大学第一外科に入院した患者7例で，41歳から71歳の成人，男性4例，女性3例であった。原疾患は胆石症2例，痔瘻1例，直腸癌3例，穿孔性腹膜炎1例で，その感染症は術後創感染5例，術後腹腔内感染2例であった。

投与方法は1回1gを生理食塩水20mlに溶解し約3分間でワンショット静注したものが6例，他の1例は生理食塩水100mlに溶解して点滴静注した。投与期間は5日間2例，6日間2例，8日間1例で，投与総量は10gから14gであった。他の2例は1回1gの投与後副作用のため中止の止むなきに至った。本剤投与中には他の抗生剤の投与は行なわなかった。

II. 効果判定基準

効果判定は教室の基準により次のとおりとした。

著効：自覚所見の消失，他覚的所見の正常化および起炎菌陰性化の何れもが5日以内に認められた場合。

有効：上記3項目のうち2項目に改善，正常化，陰性化があった場合。

やや有効：上記3項目のうち1項目に改善，正常化，陰性化が認められた場合。

無効：何れにも改善がないか増悪した場合。

III. 成績

各症例の一覧を Table 1 に示した。

1. 細菌学的効果

本薬剤の使用前に検出した分離菌の推移についてみる

Table 1 Clinical cases treated with THR-221

No.	Age	Sex	Infectious disease	Underlying disease	Daily dose & Duration (g × days) Total dosage (g)	Isolated organism	Clinical course	Side-effects	Clinical effect
1	73	F	Postoperative wound infection	Cholelithiasis Pemphigoid	2×5 10	<i>S. aureus</i> (##) ↓ <i>S. aureus</i> (+)	Fever → WBC ↓	(-)	Fair
2	64	M	Postoperative wound infection	Cholechohithiasis	- 1	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>		Appetite loss Power loss	-
3	57	M	Postoperative wound infection	Pancreatic cancer	- 1	<i>S. aureus</i>		Rash itching	-
4	59	M	Postoperative wound infection	Rectal cancer Diabetes mellitus	2×6 10	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	Fever ↓ Exudate ↓ Redness ↓	(-)	Good
5	53	F	Postoperative wound infection	Rectal cancer	2×5 10	<i>E. faecalis</i> (##) ↓ <i>E. faecalis</i>	WBC ↓ Exudate → Serous	(-)	Good
6	62	F	Postoperative intraabdominal abscess	Rectal cancer	2×6 10	<i>B. fragilis</i> ↓ (-)	WBC ↓ Exudate ↓ Pain ↓	(-)	Good
7	41	M	Postoperative intraabdominal abscess	Panperitonitis Liver damage	2×8 14	No growth ↓ <i>S. aureus</i> (a little)	Fever ↓ WBC ↓ Exudate → Serous	(-)	Good

と、本剤の投与によって消失したのは *B. fragilis* 1株であった。*S. aureus* 1株、*E. faecalis* 1株、*P. aeruginosa* 1株については菌量の減少を認めた。また他の1例では使用前には菌を検出できなかったが、使用后 *S. aureus* を少々検出する様になった。

2. 臨床成績

臨床効果は分離菌の推移と共に Table 1 に示す。

また各症例の経過については次に示す。

症例 1: 73歳, F, 術後創感染

胆石症のため昭和61年12月26日胆嚢摘出術施行したが約2週間後、創の一部発赤、腫脹があり膿性分泌物を認めた。*S. aureus* を検出した。この患者は頬天疱瘡でプレドニンを計1,415 mg 投与されていたが、外科手術を前提として胆嚢摘出の約2週間前からプレドニンを中止していた。本剤5日間10gの投与で白血球数、菌数はやや減少したが、熱型、膿性分泌物の状態は改善がみられなかった。やや有効。

症例 2: 64歳, M, 術後創感染

胆石症で昭和61年6月19日胆嚢摘出術、総胆管截石ドレナージを施行、6月25日創から淡黄緑色の膿性分泌物があり、6月26日本剤の使用を開始した。同日朝最初の1gを生食20 ml に溶解し、3分間でゆっくりワンシヨット静注したがそのあと強い脱力感と食思不振を訴えた。夕刻になって症状やや軽快したため2回目の注射をしようとしたが、患者が頑強に拒否するため止むなく中止した。効果判定不能。

症例 3: 57歳, M, 術後創感染

瘻頭症で昭和61年12月9日開腹したが、1月に入り正中創に感染がみられ難治性で本剤の投与を開始したが、最初の1gを静脈内にワンシヨット投与後、主に四肢に紅斑が出現、掻痒を訴えた。そのため1回のみ投与で中止した。紅斑、掻痒は翌日消褪した。効果判定不能。

症例 4: 59歳, M, 術後創感染

直腸癌で昭和62年1月13日腹会陰陰式直腸切断術を施行した。術後、会陰創感染をきたしたため本剤を6日間使用した。解熱傾向がみられ創分泌物は著明に減少した。本剤は *P. aeruginosa* が関与していたが菌数の減少が認められた。有効。

症例 5: 53歳, F, 術後創感染

直腸癌で昭和61年7月24日腹会陰陰式直腸切断術を施行。術後経過中、創分泌物が膿性となり本剤を5日間使用した。白血球数は減少し分泌物は膿性から漿液性となった。細菌学的には *E. faecalis* が分離されたが菌数は著明な減少を認めた。有効。

症例 6: 62歳, F, 術後腹腔内感染

直腸癌で昭和61年6月5日高位前方切除術施行、腹腔

ドレインから膿性分泌物をみるに至った。本剤を5日間10g投与した。白血球増多は改善され、分泌物量は減少し、疼痛は軽快した。細菌学的には本剤投与前 *B. fragilis* を検出していたが投与後陰性化した。有効。

症例 7: 41歳, M, 術後腹腔内膿瘍

十二指腸穿孔後、腹腔内に多発性膿瘍を形成した。腹腔内に数本のドレナージを施行したが状態は一進一退であった。本剤1日2g8日間の投与で解熱し、白血球増多の改善傾向がみられ、分泌物はやや漿液性となった。有効。

M. 副作用

7例中2例に臨床症状を伴う副作用を認め、何れも投薬を中止した。

すなわち症例2においては、朝本剤1gをワンシヨット静注によって第1回投与を行なったあと強い脱力感と食思不振を訴えた。嘔気、嘔吐はなかった。とくに治療を行わずに観察、夕刻になり症状やや軽度となったため第2回目の投与を行なおうとしたが、頑強に患者が拒否するため中止の止むなきに至った。発疹、発熱等は認めなかった。

症例3においては本剤1g第1回目の静脈内ワンシヨット投与後、主に四肢に紅斑が出現、掻痒を訴え中止した。とくに治療を行わず翌日には消褪した。

臨床検査値については使用前正常値で使用後異常値を示したものは、症例5においてS-GPTが36→50 IU(正常40以下)と軽度上昇したが、10日後13 IUと正常に復した (Table 2)。

V. 考 察

THR-221は西独ヘキスト社と仏ルセル社で合成された新しいセフェム系抗生物質で、グラム陽性菌にもグラム陰性菌にも幅広い抗菌力をもち、嫌気性菌に対しても抗菌活性を示すことが知られている。また各種細菌の産生するβ-lactamase に対し安定で臓器移行もよいことが知られている。我々は本剤の外科領域感染症に対する適応を検討するため7例の感染症に使用し、臨床効果を検討した。対象疾患は術後創感染5例、術後腹腔内膿瘍2例であったが、創感染の2例においては何れも本剤1g投与のあと副作用のため投与を中止した。そのため検討は5例についてのみ可能であった。すなわち術後創感染3例、腹腔内膿瘍2例の5例である。この5例のうち起炎菌を検出したのは4例で *S. aureus* 1株、*E. faecalis* 1株、*P. aeruginosa* 1株、*B. fragilis* 1株であった。本剤の使用によって *S. aureus*、*E. faecalis*、*P. aeruginosa* は菌数の減少を認めた。*B. fragilis* は除菌された。

Table 2 Laboratory findings before (B) and after (A) treatment with THR-221

No.	WBC (/mm ³)		Platelets (×10 ⁴ /mm ³)		S-GOT (IU)		S-GPT (IU)		Al-P (IU)		γ-GTP (mU/ml)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	9,200	6,600	31.5	26.2	42	41	35	40	221	140	43	23	16	14	0.5	0.5
2	6,200		20.5		26		43		179		108		17		0.7	
3																
4	4,600	4,600	32.2	45.9	45	29	54	50	123	175	27	25	12	8	0.4	0.5
5	8,900	7,400	29.4	28.7	20	24	36	50	405	226	158	58	12	17	0.5	0.5
6	10,500	6,200	29.3	39.7	17	30	30	20	153	129	33	27	12	10	0.5	0.4
7	14,300	8,800	46.1	28.0	26	25	41	37	414	491	67	82	18	17	0.5	0.7

臨床的には創感染では3例中2例に有効、腹腔内膿瘍2例には何れも臨床症状の改善を認め有効であった。全体として5例中4例に有効、有効率は80%であった。

本剤は外科領域感染症に対し有用な薬剤となる可能性をもつが、我々が経験した7例中2例に投与を中止する副作用を認めたことは、よく注意する必要があると思われる。本剤の新薬シンポジウムによる副作用発現率は

2.4%で他のセフェム系薬剤と大差はないので、我々の症例ではたまたま高率に出現したものと思われる。

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

CLINICAL STUDIES ON THR-221 IN THE SURGICAL FIELD

HIROSHI YAMAMOTO, SHOJI MARUTA, HISAO KITSUKI and HIDEHIKO SHIMURA
First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka

Clinical and bacteriological studies were conducted on THR-221, a new cephem derivative, in seven postoperative infectious cases. Two cases dropped out because of side-effects — skin rash and general weakness.

Clinical effect was good in four cases and fair in one. The clinical efficacy rate was 80%.

Bacteriologically, one strain of *B. fragilis* was eradicated and strains of *S. aureus*, *E. faecalis* and *P. aeruginosa* were decreased.