

産婦人科領域における Cefodizime(THR-221)の基礎的・臨床的研究

張 南薫

昭和大学医学部産婦人科学教室

福永完吾

国際親善総合病院産婦人科

国井勝昭

国井産婦人科病院

出口浩一

東京総合臨床検査センター

新しく開発された注射用 cephem 系抗生物質 Cefodizime(THR-221)について、産婦人科領域で抗菌力、体内動態、臨床成績などについて研究を行い、以下の結果を得た。

1. 臨床分離菌、好気性16菌種316株、嫌気性2菌種50株のMIC分布は、グラム陽性球菌で1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ に、グラム陰性桿菌では $\leq 0.0125 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に広く分布したが、その大部分は6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。
2. THR-221 1.0 g 静注後の血清中濃度は30分値71.10 \pm 18.99 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間値6.06 \pm 2.58 $\mu\text{g/ml}$ 、半減期は2.40時間であった。
3. THR-221 1.0 g 静注後8時間内の尿中排泄率は60.2 \pm 10.2%で、大部分は2時間以内に排泄された。
4. THR-221 1.0 g 静注後の骨盤内性器組織内濃度を測定し、薬動学的解析を行った。子宮動脈血清中濃度の半減期は3.02時間、AUCは219 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり、組織内濃度のCmaxは27.3~37.7 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、Tmaxは4~23分、T_{1/2}は1.82~3.74時間、AUCは92~158 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ に分布した。
5. 本剤1.0 g 静注後の骨盤死腔滲出液中濃度は、4時間目にピーク値10.88 \pm 6.76 $\mu\text{g/ml}$ に達し、12時間後に3.33 \pm 2.06 $\mu\text{g/ml}$ を認め、半減期は4.43時間であった。
6. 臨床成績では産婦人科的感染症27例に使用し、1日量2~4 gで25例(92.6%)に疾患別臨床効果、81.3%の分離菌別細菌学的効果が得られ、副作用はなかった。

Cefodizime(THR-221)はヘキスト社(西独)とルセル社(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ある。

本剤はセファロスポリン骨格の7位にCTXと同様の *syn*-methoxyimino-amino-thiazolyl 基を有し、3位に *mercapto*-thiazolyl 基を配した独特の構造を有する。

本剤は広域の抗菌スペクトルを有し、 β -lactamase に対しては cephalosporinase 型の一部を除き、ほとんどの β -lactamase に安定であり、いわゆる第三世代 cephem と同等の抗菌力を示す。

本剤は静脈内投与により投与量に比例した高血中濃度が得られ、組織移行性も良いとされている¹⁾。

本研究においては、本剤の産婦人科領域における有用性を評価するため、臨床分離菌の感受性分布、吸収、排

泄、骨盤内性器組織や骨盤死腔滲出液中への移行とそれらの薬動学的解析を行い、一方、産婦人科的感染症に対する効果と副作用を検討した。

I. 実験方法

1. 試験管内抗菌力

THR-221の試験管内抗菌力は産婦人科病巣由来の臨床分離菌、好気性16菌種316株、嫌気性2菌種50株について、日本化学療法学会標準法により、最小発育阻止濃度(MIC)を Cefotaxime(CTX), Cefotetan(CTT), Cefotiam(CTM), Cefazolin(CEZ)を比較薬剤として測定した。

2. 血清、尿、組織および滲出液中濃度

1) 対象、薬剤投与方法および検体採取法

血清中濃度、尿中濃度、骨盤内性器組織内濃度は、肝

腎機能正常な子宮筋腫患者で、単純子宮全摘術施行患者42例を対象とした。

投与方法はTHR-221 1.0 gを20 mlの5%糖液に溶解し、3分間で静注した。

組織採取法は薬剤投与後、一定時間後に手術的に子宮および付属器等を摘出し、同時に肘静脈、子宮動脈より採血した。採取時間は、子宮動脈結紮時とした。摘出臓器は生理食塩水で洗浄して血液を除去後、必要組織を採取し、-20℃で凍結保存し、血液は血清分離後同様にして凍結保存した。

骨盤死腔滲出液は広汎性子宮全摘術施行患者3例に、術後本剤1.0 gを静注し、以後ドレーンから経時的に滲出液を採取し、その遠心上清を凍結保存して測定に供した。

2) 濃度測定法

THR-221の濃度測定は*K. pneumoniae* ATCC 10031を検定菌とする寒天平板カップ法により、標準液は血清についてはヒト血清、他はpH 7.0の0.1 M リン酸緩衝液で希釈した。組織は切除組織片約1 gをホモジナイザーで組織乳剤とし、これをリン酸緩衝液で希釈し、その遠心上清を定量した。

滲出液も遠心上清を測定した。

3) 解析法

薬動学的解析をone or two-compartment open modelにより解析した。

3. 臨床的検討

1) 対象および方法

臨床試験は産婦人科領域の感染症を対象とし、昭和61年3月より61年12月までの間に国際親善総合病院産婦人科と国井産婦人科病院に入院した患者に使用した。

2) 効果判定基準

臨床的效果、細菌学的効果ならびに臨床検査値などを総合的に観察し、主要自覚症状が3日以内に著しく改善され治癒に至った場合を著効とし、主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合を有効とし、主要症状が3日経過しても改善されない場合は無効とした。

II. 成 績

1. 試験管内抗菌力

S. aureus 25株に対するTHR-221のMICは、 10^6 接種で1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ に、 10^8 接種で3.13~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布して、菌量により1管程度の差がある。MICの分布には明らかなピークはなく、他剤との比較ではCEZ, CTMが最も抗菌力が良いことを示している(Fig. 1, 2)。

S. epidermidis 20株に対するTHR-221のMICは、 10^6 接種で1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ 、 10^8 接種でも1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布するが、菌量による差は認められず、また、分布にピークはない。他剤との比較ではCEZ, CTMが最も感受性が良い(Fig. 3, 4)。

E. faecalis 10株に対するTHR-221のMICは、 10^6 、 10^8 接種とも25~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、菌量により1管程度の差が認められ、他剤との比較ではCEZ, CTMが比較的良いが、一般にMIC値が高く、感受性は良くない(Fig. 5, 6)。

E. coli 50株に対するTHR-221のMICは、 10^6 接種で0.025~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に、 10^8 接種で0.05~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布して、菌量により1管程度の差があり、MICのピークは0.2 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CTXに次ぎ感受性が良かった(Fig. 7, 8)。

K. pneumoniae 25株については、THR-221のMICは 10^6 接種で0.025~0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、 10^8 接種で0.05~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、菌量により1管差があり、CTXに次ぎ感受性が良かった(Fig. 9, 10)。

P. mirabilis 10株に対しては、THR-221の感受性はCTXに次いで優れ、 10^6 、 10^8 接種とも0.0125~0.05 $\mu\text{g/ml}$ に分布した(Fig. 11, 12)。

P. vulgaris 16株に対しては、THR-221のMIC分布は0.0125~>100 $\mu\text{g/ml}$ まで広くバラついて分布し、接種菌量により1管程度の差があり、他剤との比較ではCTXとCTTの中間に分布した(Fig. 13, 14)。

P. rettgeri 10株については、THR-221のMIC分布は 10^6 接種で0.025~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布し、 10^8 接種では0.025~25 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布してピークを欠き、感受性株と耐性株とがあり、他剤との比較ではCTXに次ぐ抗菌力であった(Fig. 15, 16)。

Providencia sp. 15株については、THR-221のMIC分布は 10^6 接種で0.025~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に、 10^8 接種で0.025~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、感受性株と耐性株があり、CTXに次ぐ抗菌感受性であった(Fig. 17, 18)。

P. aeruginosa に対しては、Fig. 19, 20の如くほとんど感受性が低く、CTXと同程度である。

M. morgani 20株については、THR-221の感受性分布は0.025~>100 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布してピークを欠き、接種菌量により1管程度の差があり、CTXに次ぎ感受性である(Fig. 21, 22)。

S. marcescens 20株については、THR-221のMICは0.78~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、 10^8 接種ではこれより1管程度高くなる。他剤と比較するとCTTと同程度の分布である(Fig. 23, 24)。

E. aerogenes 10株については、THR-221のMICは 10^6

接種で $0.2 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に、 10^8 接種で $0.78 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、他剤とはほぼ同程度で多くが耐性菌である(Fig. 25, 26)。

E. cloacae 15株については、THR-221のMICは $0.2 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に広く分布してピークがなく、菌量によって1管程度の差があり、CTX, CTTに次ぐ感受性であった(Fig. 27, 28)。

Enterobacter sp. 25株に対しては、THR-221のMICは $0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ と $50 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ との二峰性に分布し、菌量により1管程度高いMIC値がみられ、CTX, CTTに次ぐ感受性である(Fig. 29, 30)。

*C. freundii*については、THR-221のMICは $0.2 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に広く分布して、多くは耐性菌であり、CTTとはほぼ同程度の分布であった(Fig. 31, 32)。

Peptostreptococcus sp. 25株については、THR-221のMICは $0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し $0.2 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、CTMとはほぼ同程度のMIC分布である(Fig. 33)。

Bacteroides sp. 25株については、THR-221のMICは $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布したが、52%は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり、最も良い感受性を示した(Fig. 34)。

2. 吸収, 排泄

THR-221 1.0 g 静注時の血清中濃度を Fig. 35に示した。血清中濃度は静注後30分目に $71.10 \pm 18.99 \mu\text{g/ml}$ 、8時間目に $6.06 \pm 2.58 \mu\text{g/ml}$ が得られ、その半減期は2.40時間であった。

また、尿中排泄は Fig. 36に示すパターンで、8時間内の排泄率は $60.2 \pm 10.2\%$ であり、その大部分は2時間以内であった。

3. 骨盤内性器組織内濃度

1) 性器組織内における THR-221の安定性

組織内における THR-221の安定性を $7.86 \sim 9.46 \mu\text{g/ml}$ の濃度で、室温および -20°C 保存下7日間観察すると、Fig. 37の如く室温では3日以降非常に減衰するが、 -20°C では7日以内はほぼ安定であることを示している。

2) 性器組織内濃度

THR-221静注後の静脈血、子宮動脈血清中濃度および子宮各部位濃度を Table 1に示し、その各数値と解析によって得られた simulation curve を図示したのが Fig. 38~44である。子宮動脈血清中濃度の半減期は3.02時間で、そのAUC値は $219 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり、その消長は静脈血とよく一致した経過を示している。各組織内濃度の最高値 C_{max} は $2.73 \sim 37.7 \mu\text{g/g}$ に分布し、その T_{max} は4~23分であり、 $T_{1/2}$ は $1.82 \sim 3.74$ 時間、AUCは $92 \sim 158 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。その消長は各組織間でよく似た推移を示し、その濃度は主要な病原菌の MIC_{90} $6.25 \mu\text{g/ml}$ を越えていることを示した。Table 2に解析によって

得られた各組織の薬動力学定数を示した。

4. 骨盤死腔滲出液中濃度

THR-221 1.0 g 静注後の静脈血および骨盤死腔滲出液中濃度を Table 3に示し、その数値と simulation curve を Fig. 45, 46に示した。滲出液中には血清より遅くピークに達し、4時間後に $10.88 \pm 6.76 \mu\text{g/ml}$ のピーク値が得られ、12時間後に $5.60 \pm 1.20 \mu\text{g/ml}$ を認め、半減期は4.43時間であった。この濃度も主要病原菌の MIC_{90} 値を長時間にわたりカバーすることを示している。

Ⅲ. 臨床成績

1. 疾患別臨床効果

Table 4に示すように、子宮内膜炎7例中7例有効、子宮旁結合織炎9例中著効1例、有効7例、無効1例、子宮筋層内膜炎3例中3例有効、子宮付属器炎1例有効、骨盤腹膜炎兼子宮内膜炎2例有効、骨盤死腔炎2例中有効1例、無効1例、子宮断端感染1例有効、バルトリン腺膿瘍1例有効、腎盂腎炎1例有効で、総計27例中25例が有効以上であり、92.6%の有効率であった(Table 5)。

各疾患について以下簡略に述べる。子宮内膜炎は人工妊娠中絶手術後症例3例(Case No. 1, 2, 4)、分娩後症例1例(Case No. 3, Fig. 47)、子宮脱手術後症例2例(Case No. 14, 24)、基礎疾患のない症例1例(Case No. 15)の計7例であり、本剤1日2g、4~7日使用し、全例に有効であった。また、子宮筋層内膜炎はCase No. 9 (Fig. 48)、No. 10 (Fig. 49)、No. 23の3例で、本剤6~7日間使用により全例有効であった。付属器炎(Case No. 12)の1例は 38.0°C の発熱、下腹痛、左付属器腫瘍抵抗等のある症例で、起炎菌は証明できなかったが本剤7日間投与で症状が消失し、有効であった。骨盤腹膜炎兼子宮内腹膜炎 Case No. 5 (Fig. 50)は人工妊娠中絶手術後の症例で、比較的重症であり、本剤1日3g 3日間、2g 4日間(計17g)使用して有効であった。また、Case No. 16の骨盤腹膜炎は腹腔鏡検査後の感染例で、原因菌は証明できなかったが本剤5日間投与で有効であった。子宮旁結合織炎 Case No. 6 (Fig. 51)、No. 7 (Fig. 52)、No. 8、No. 19、No. 20、No. 21、No. 22、No. 25、No. 26の9例はいずれも子宮全摘出術後の症例で、術後4~10日目に発症し、本剤を1日2g first choiceとして、または他剤無効後、本剤に変更して4~8日間使用し、著効1例、有効7例、無効1例(No. 19)であった。骨盤死腔炎は2例(Case No. 17, No. 18)でNo. 17は子宮癌に糖尿病の合併症があり、本剤1日2~3g、7日間使用にもかかわらず症状改善せず、菌も消失せず無効と判定された。No. 18は骨盤死腔炎で、本剤11日間使用により有効で菌も消失した。陰断端炎の1例(Case No. 27)は子宮全摘出術後の

Fig. 1 Sensitivity distribution of isolates of *S. aureus* (25 strains, 10^4 cfu/ml)

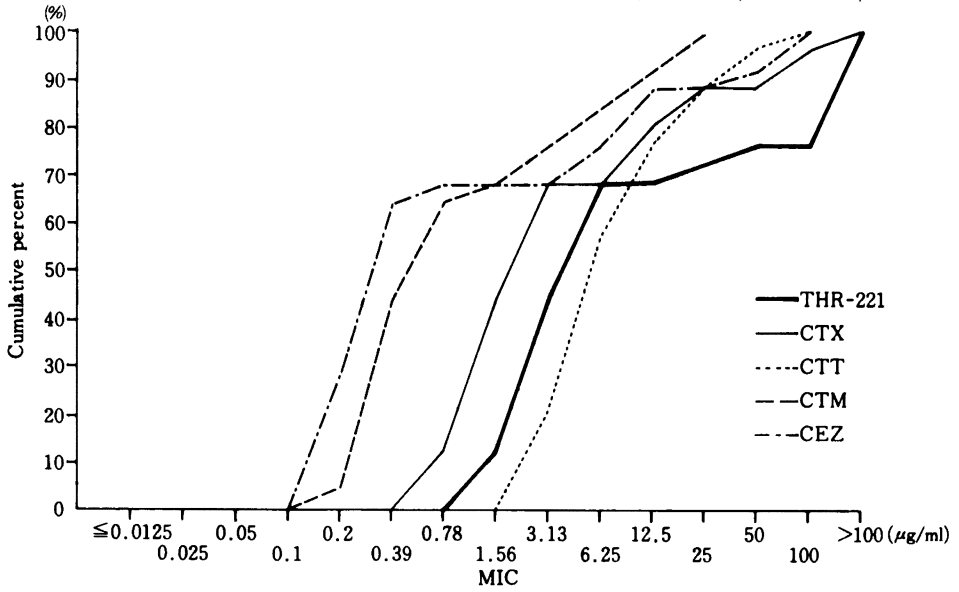


Fig. 2 Sensitivity distribution of isolates of *S. aureus* (25 strains, 10^8 cfu/ml)

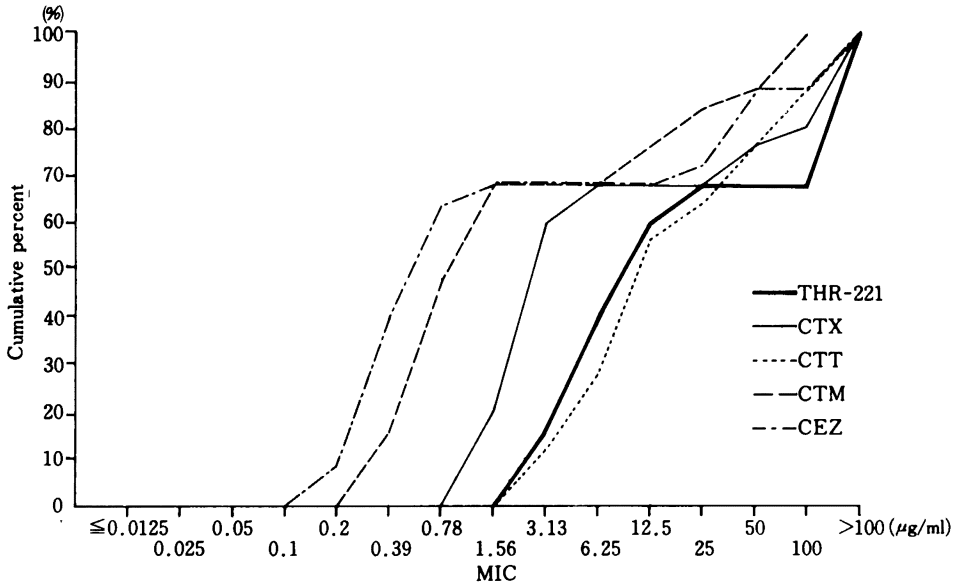


Fig. 3 Sensitivity distribution of isolates of *S. epidermidis* (20 strains, 10^6 cfu/ml)

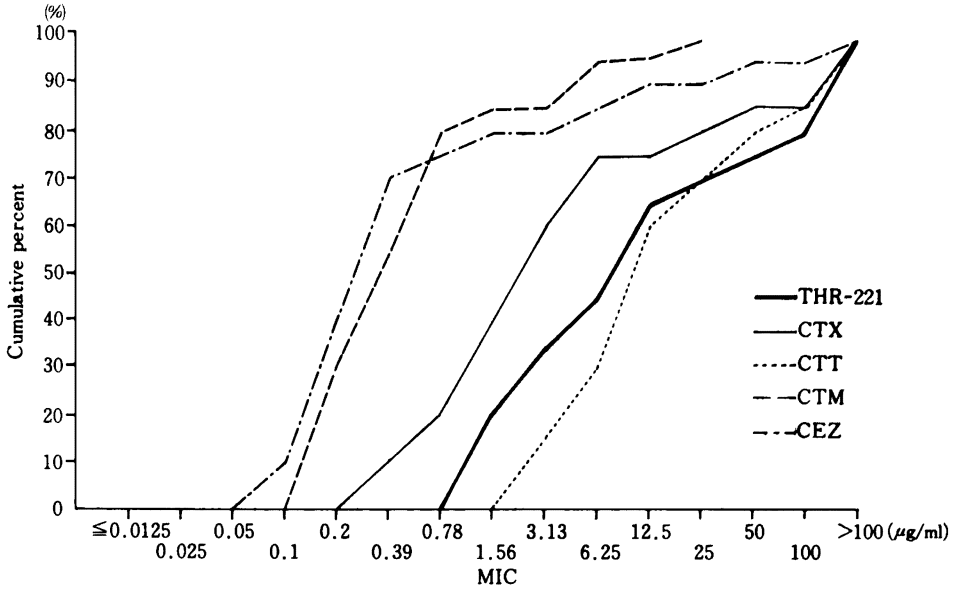


Fig. 4 Sensitivity distribution of isolates of *S. epidermidis* (20 strains, 10^8 cfu/ml)

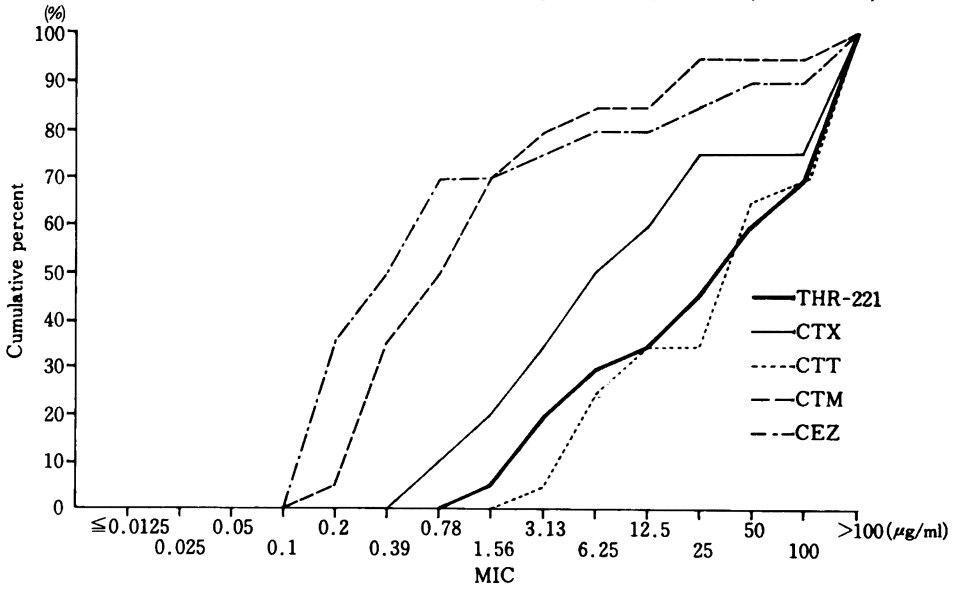


Fig. 5 Sensitivity distribution of isolates of *E. faecalis* (10 strains, 10^6 cfu/ml)

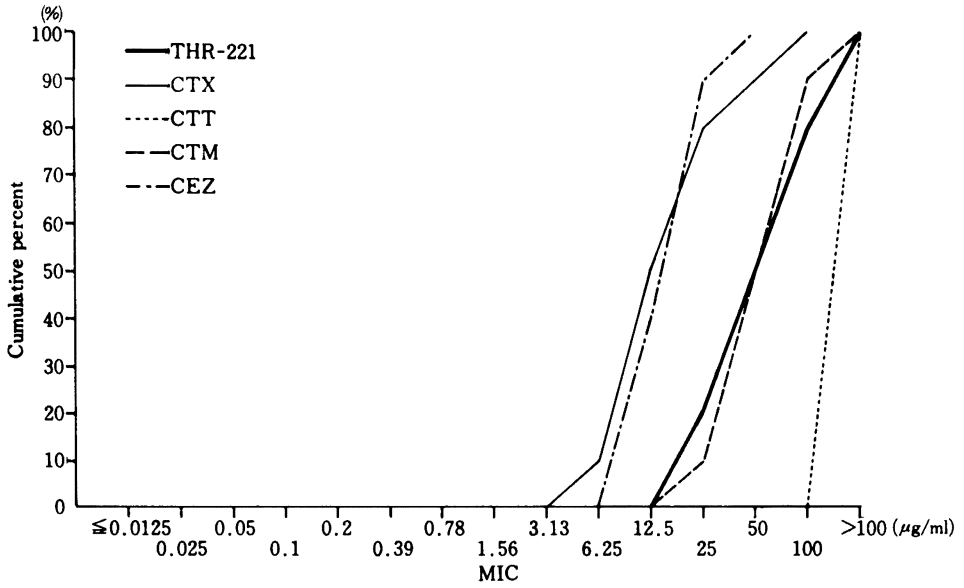


Fig. 6 Sensitivity distribution of isolates of *E. faecalis* (10 strains, 10^8 cfu/ml)

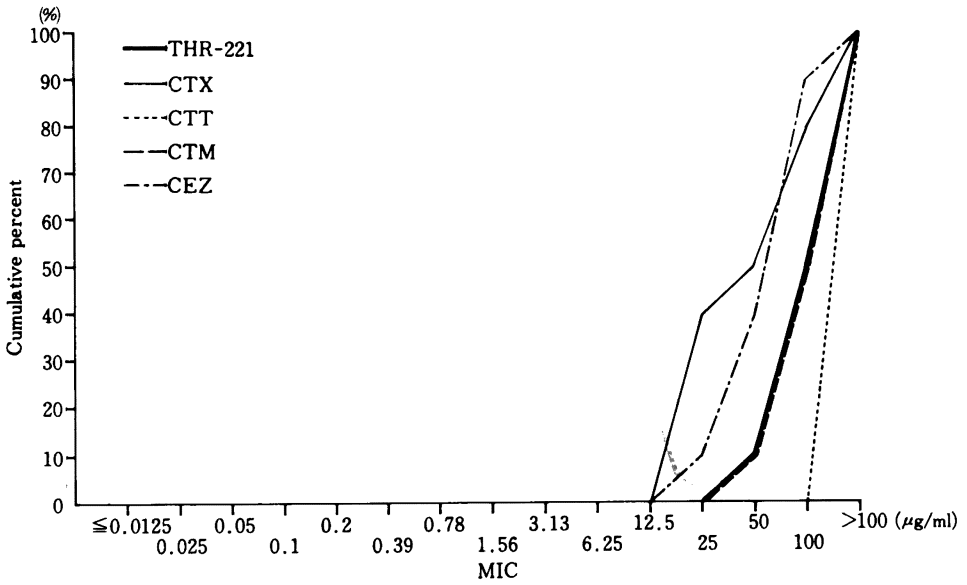


Fig. 7 Sensitivity distribution of isolates of *E. coli* (50 strains, 10^6 cfu/ml)

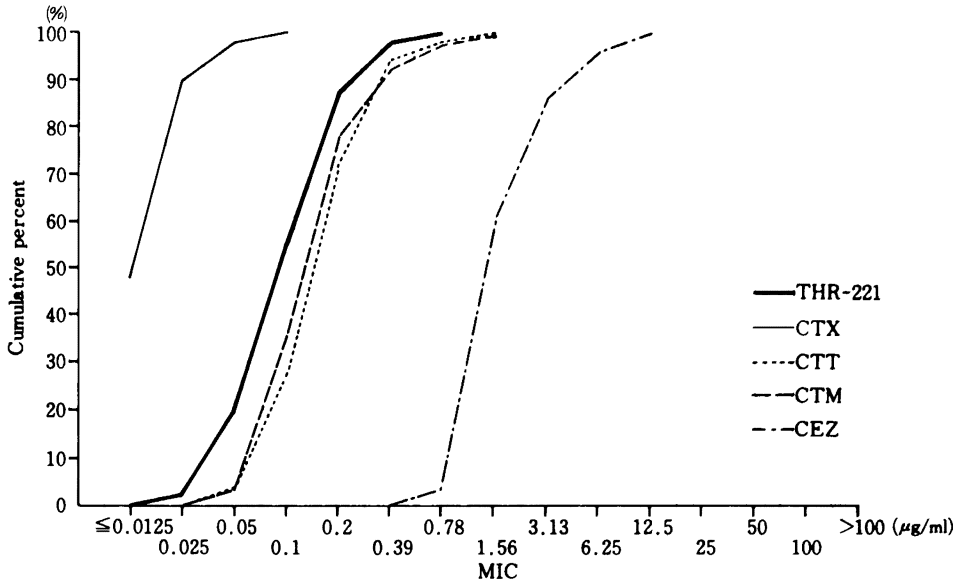


Fig. 8 Sensitivity distribution of isolates of *E. coli* (50 strains, 10^8 cfu/ml)

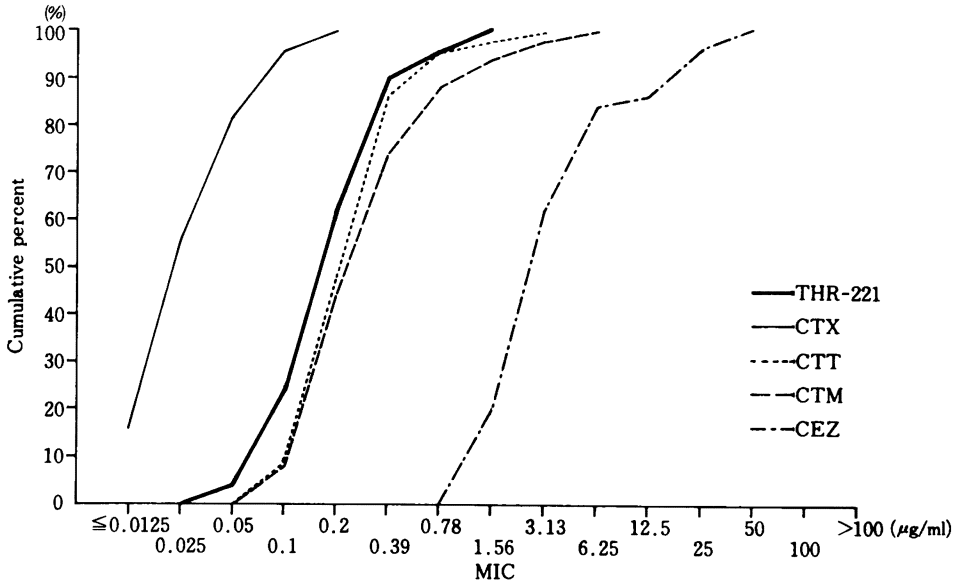


Fig. 9 Sensitivity distribution of isolates of *K. pneumoniae* (25 strains, 10⁶ cfu/ml)

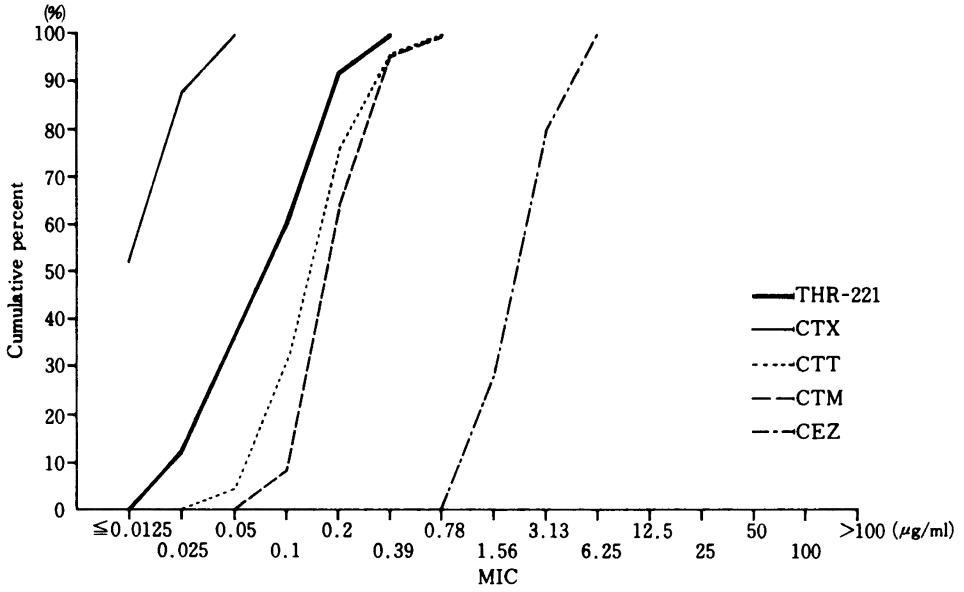


Fig. 10 Sensitivity distribution of isolates of *K. pneumoniae* (25 strains, 10⁶ cfu/ml)

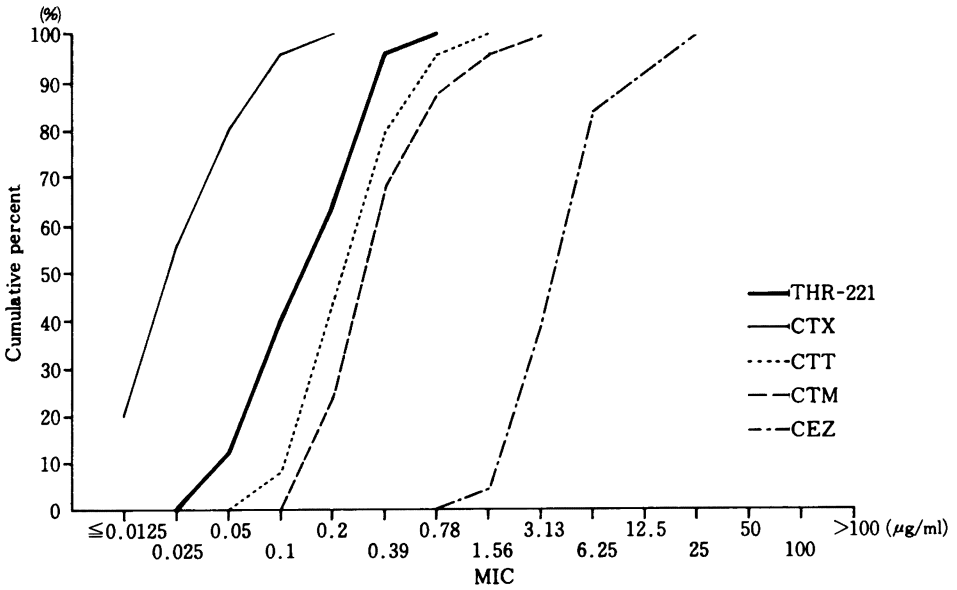


Fig. 11 Sensitivity distribution of isolates of *P. mirabilis* (10 strains, 10^6 cfu/ml)

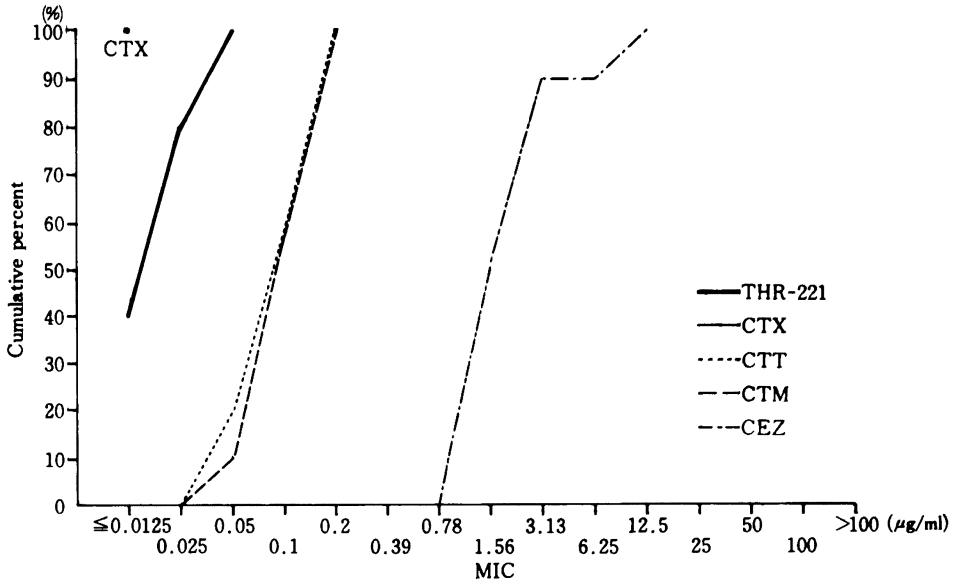


Fig. 12 Sensitivity distribution of isolates of *P. mirabilis* (10 strains, 10^4 cfu/ml)

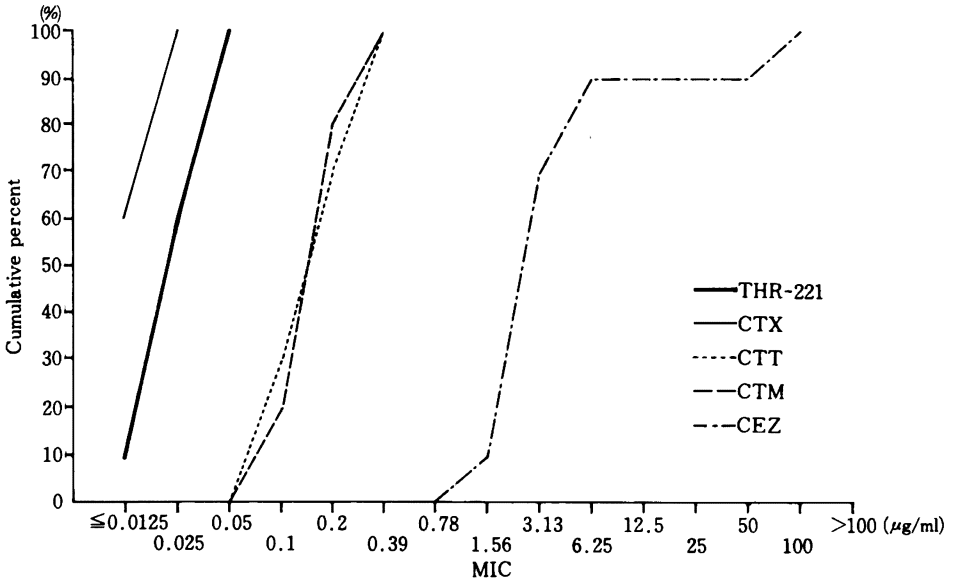


Fig. 13 Sensitivity distribution of isolates of *P. vulgaris* (16 strains, 10^6 cfu/ml)

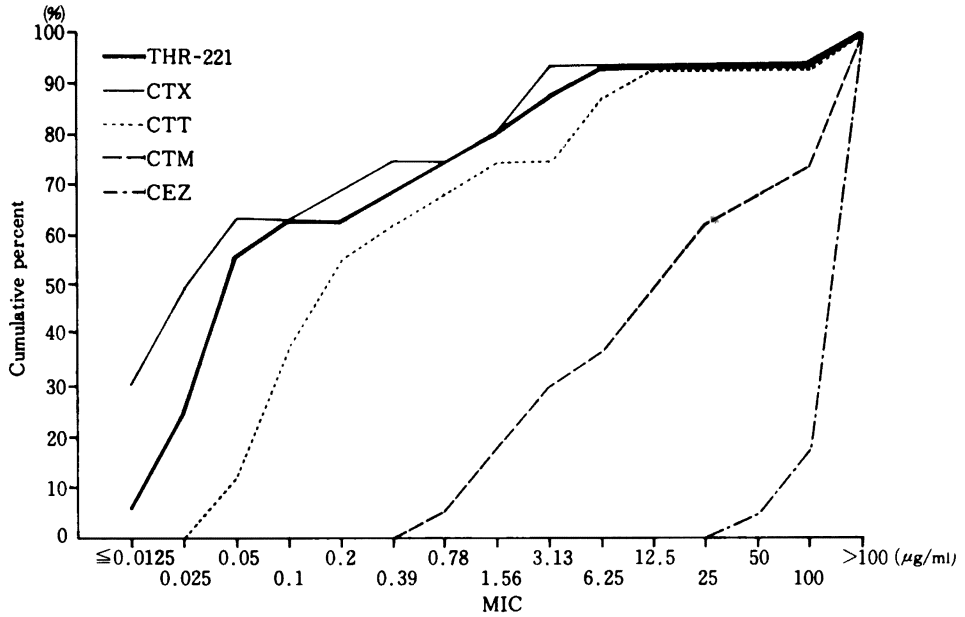


Fig. 14 Sensitivity distribution of isolates of *P. vulgaris* (16 strains, 10^8 cfu/ml)

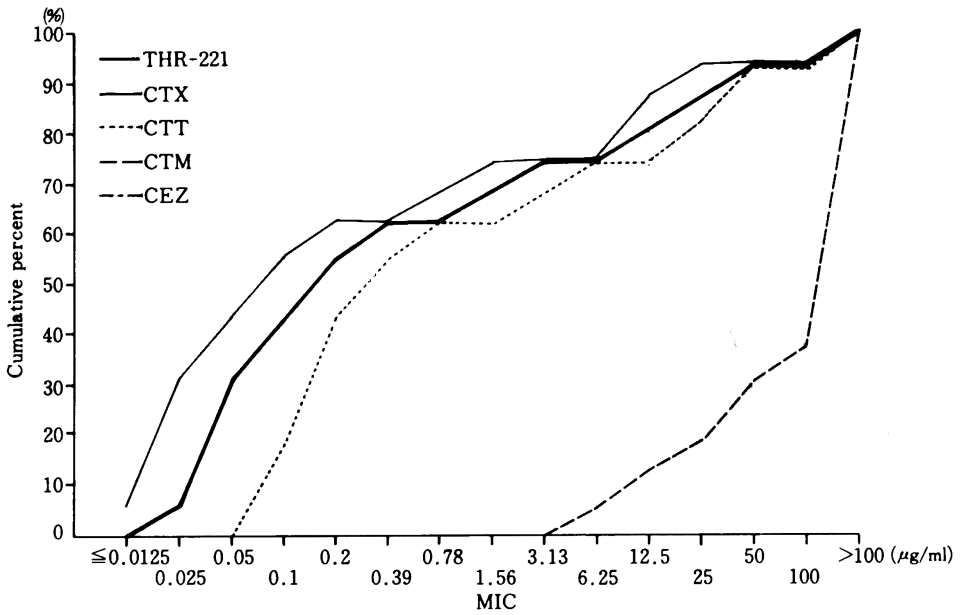


Fig. 15 Sensitivity distribution of isolates of *P. rettgeri* (10 strains, 10^8 cfu/ml)

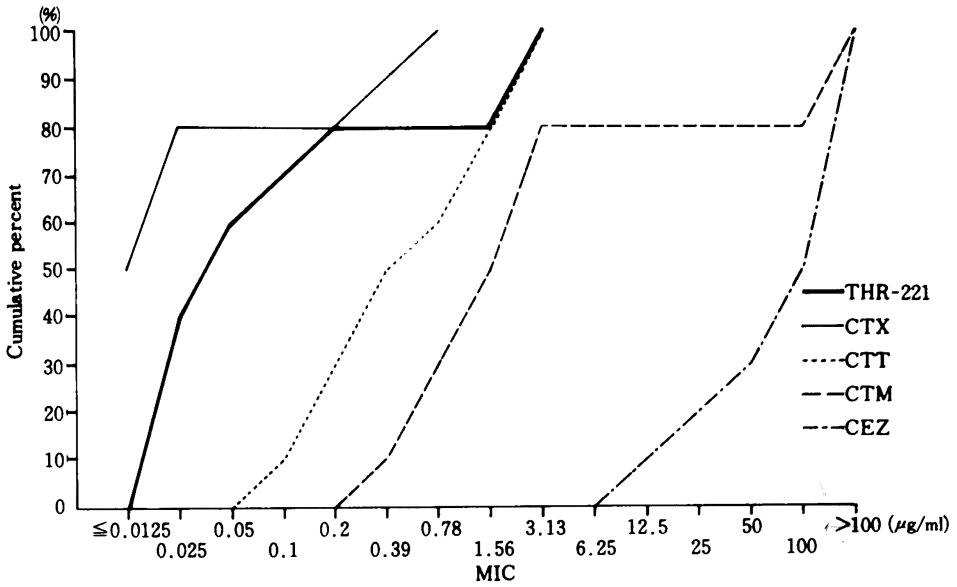


Fig. 16 Sensitivity distribution of isolates of *P. rettgeri* (10 strains, 10^8 cfu/ml)

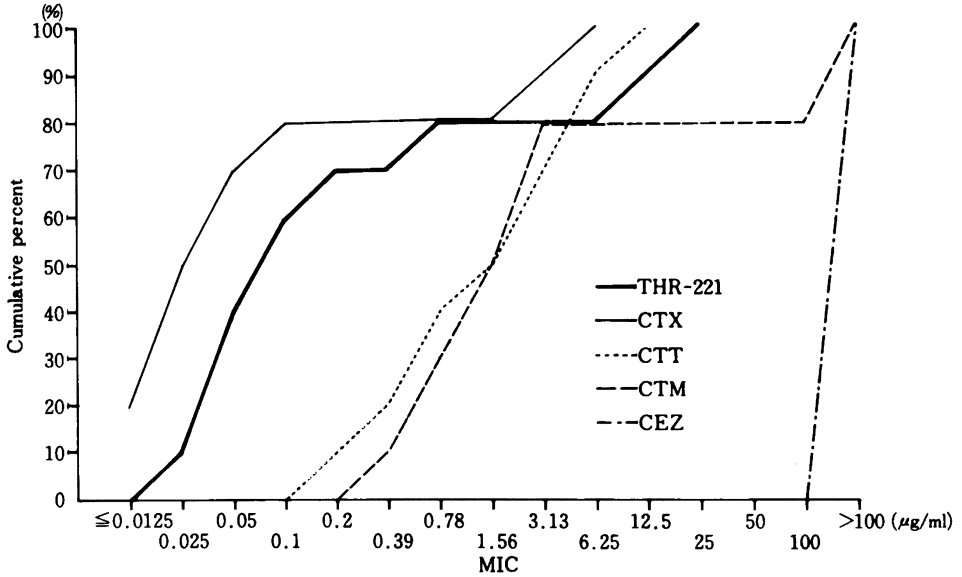


Fig. 17 Sensitivity distribution of isolates of *Providencia* sp. (15 strains, 10⁶ cfu/ml)

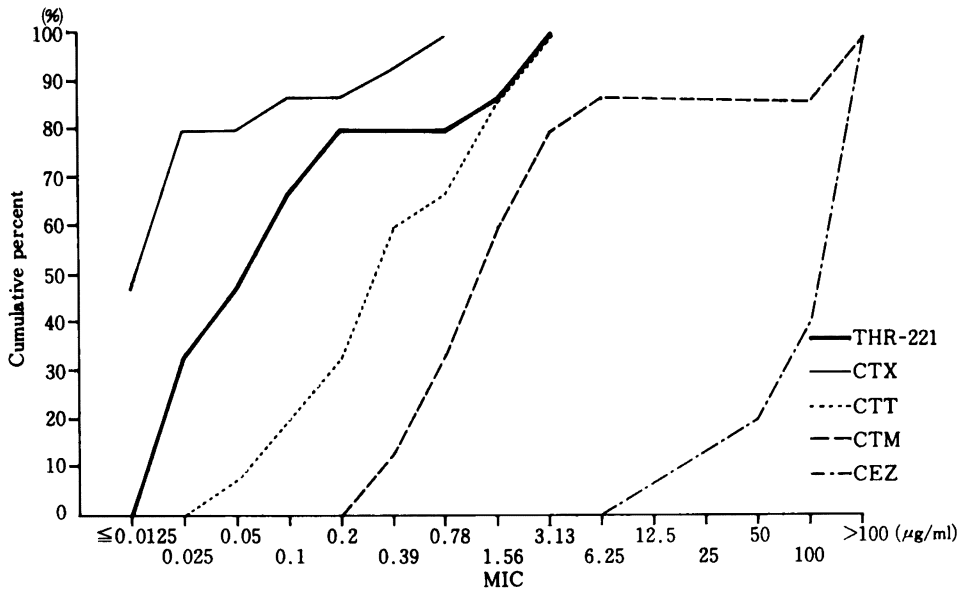


Fig. 18 Sensitivity distribution of isolates of *Providencia* sp. (15 strains, 10⁸ cfu/ml)

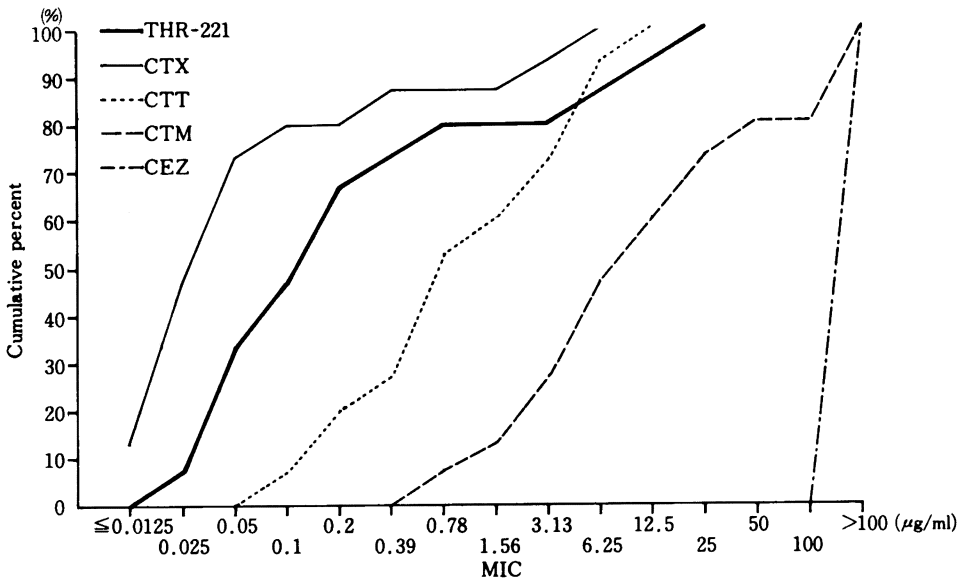


Fig. 19 Sensitivity distribution of isolates of *P. aeruginosa* (25 strains, 10^6 cfu/ml)

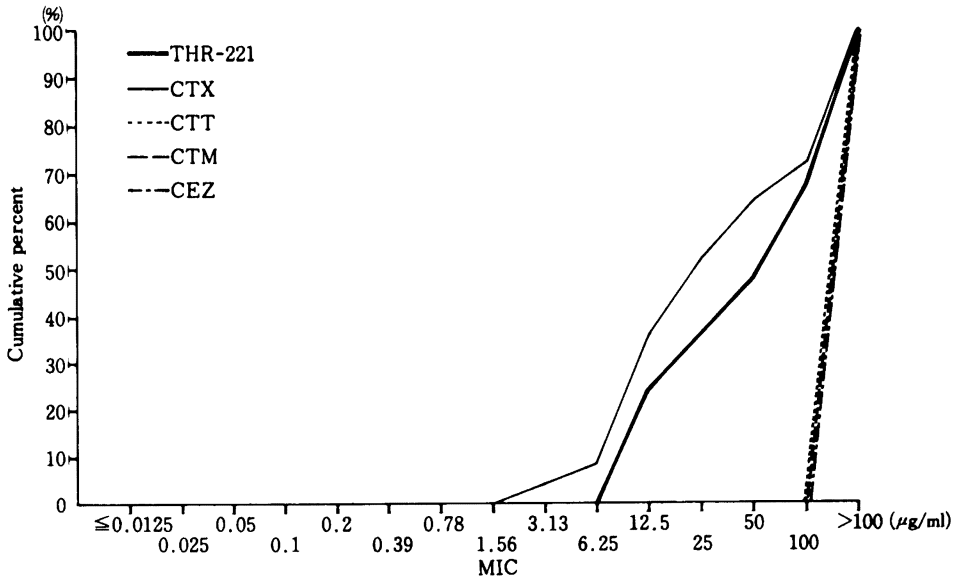


Fig. 20 Sensitivity distribution of isolates of *P. aeruginosa* (25 strains, 10^8 cfu/ml)

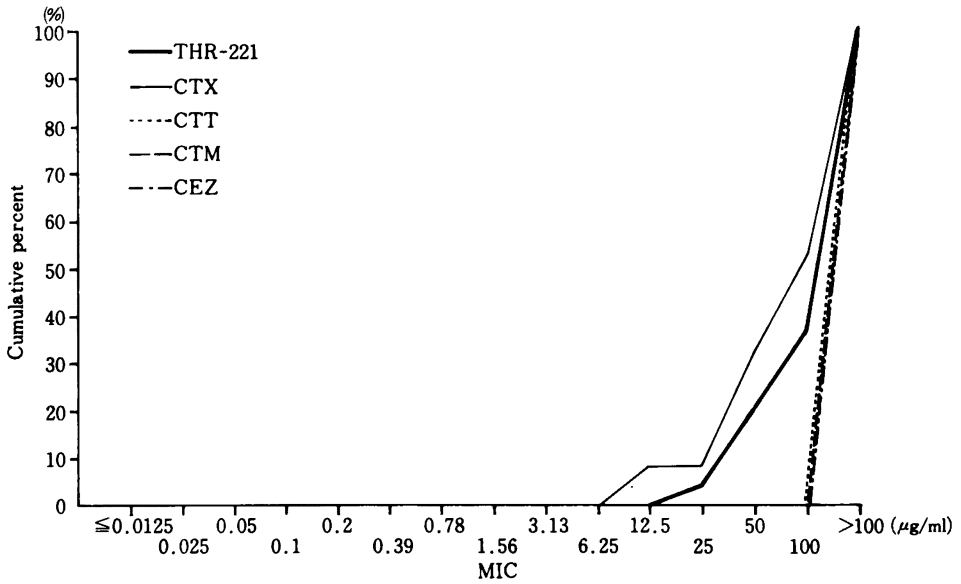


Fig. 21 Sensitivity distribution of isolates of *M. morganii* (20 strains, 10^8 cfu/ml)

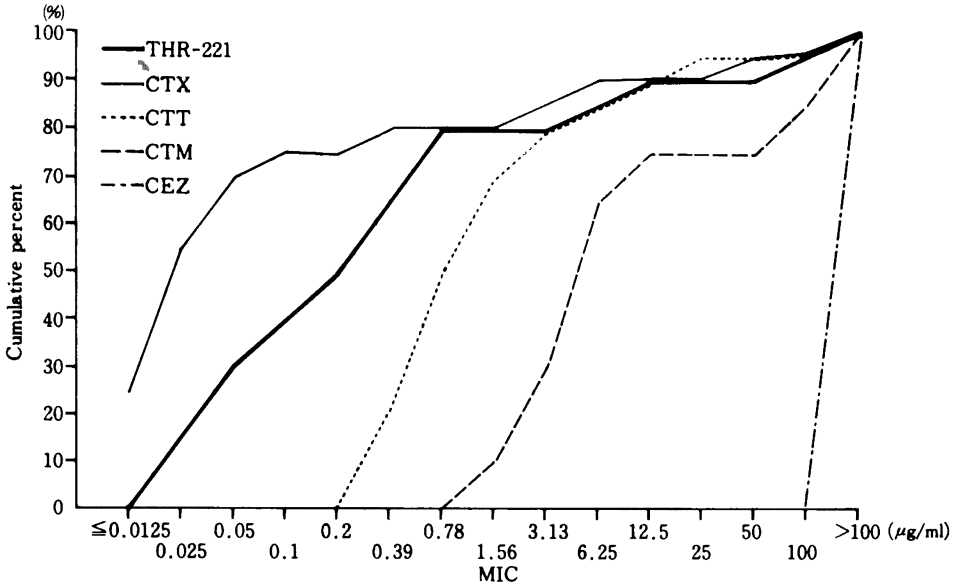


Fig. 22 Sensitivity distribution of isolates of *M. morganii* (20 strains, 10^8 cfu/ml)

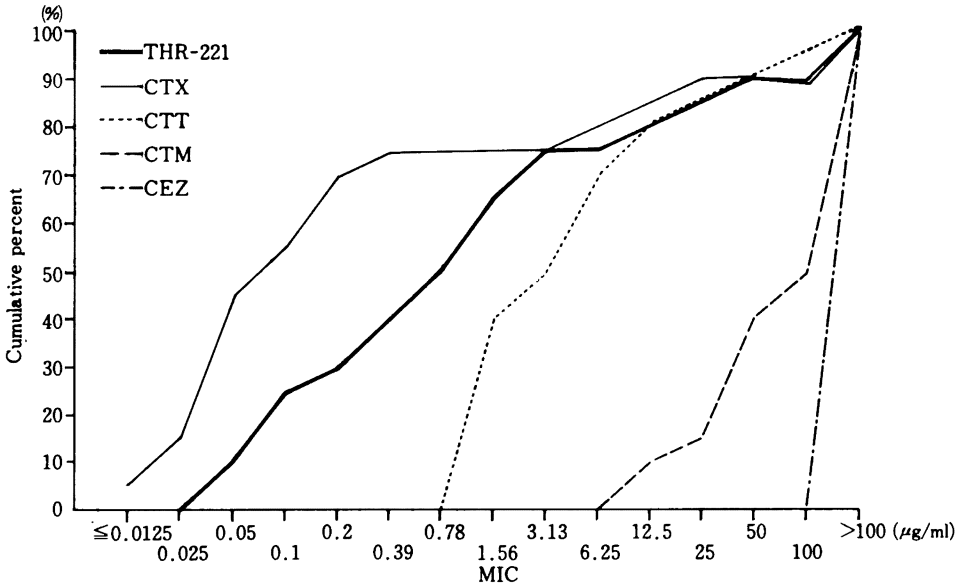


Fig. 23 Sensitivity distribution of isolates of *S. marcescens* (20 strains, 10^8 cfu/ml)

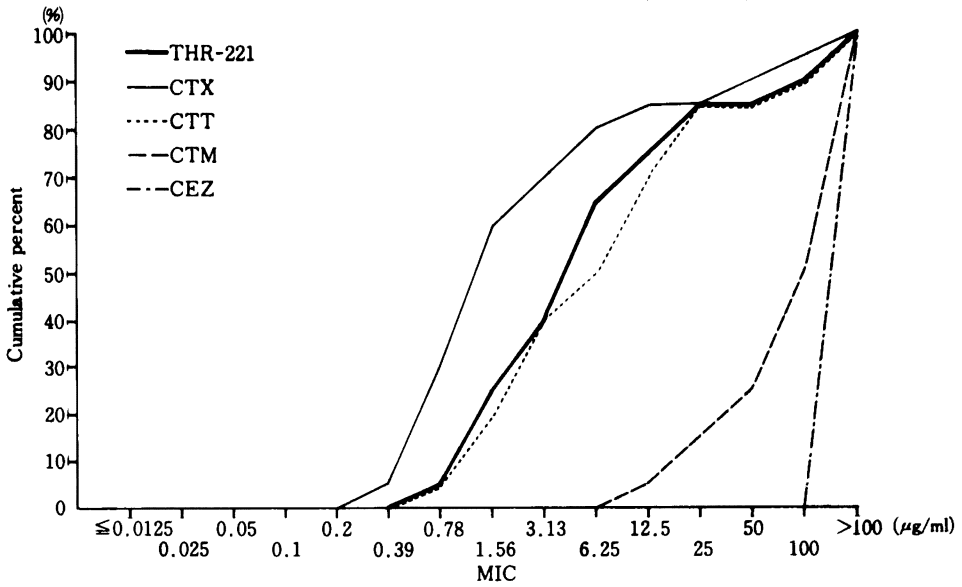


Fig. 24 Sensitivity distribution of isolates of *S. marcescens* (20 strains, 10^8 cfu/ml)

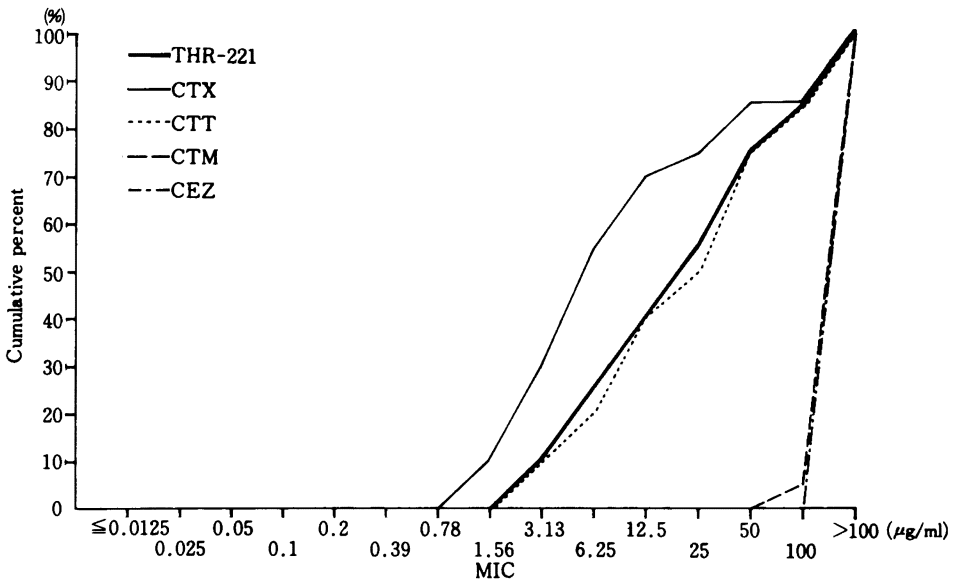


Fig. 25 Sensitivity distribution of isolates of *E. aerogenes* (10 strains, 10^6 cfu/ml)

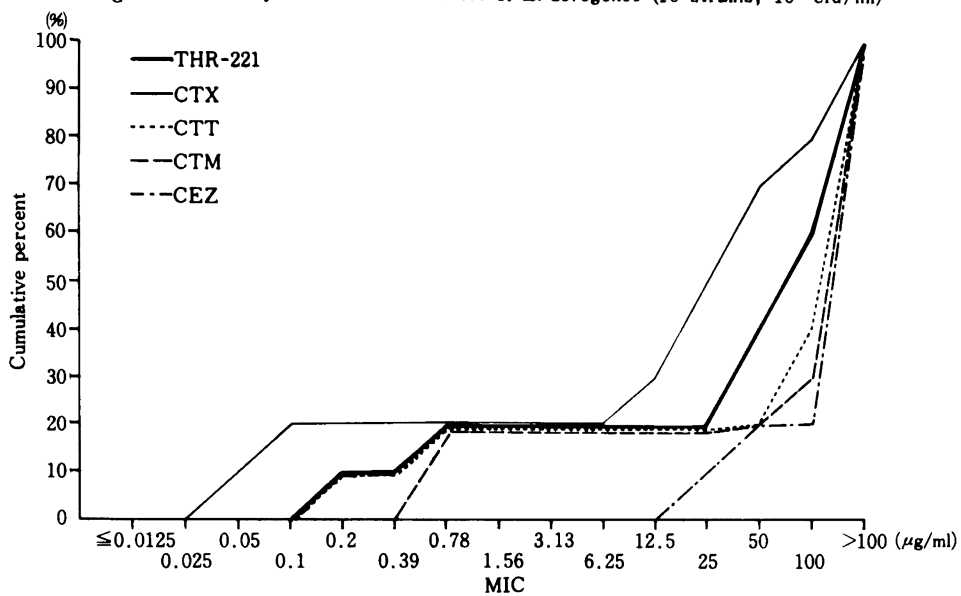


Fig. 26 Sensitivity distribution of isolates of *E. aerogenes* (10 strains, 10^8 cfu/ml)

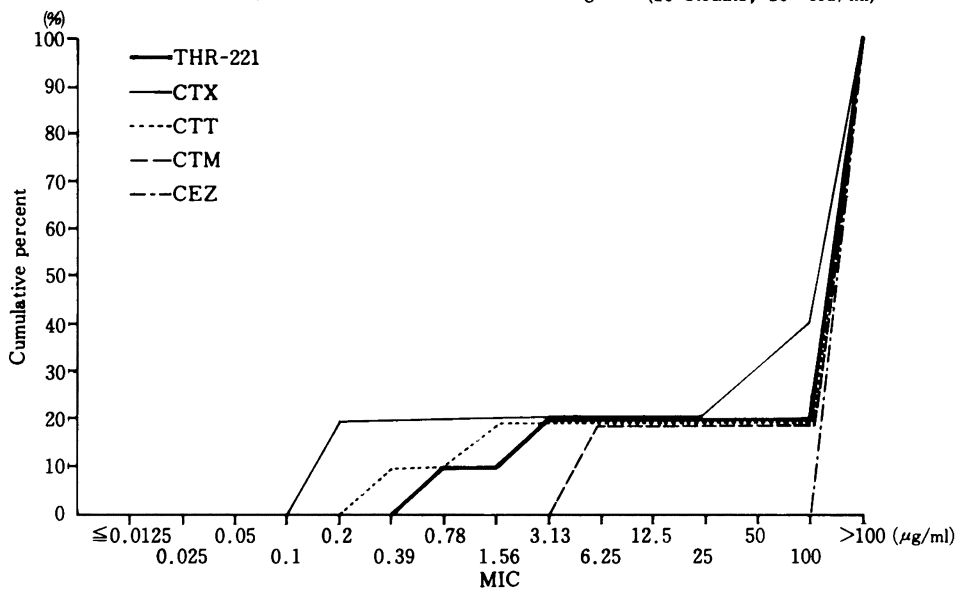


Fig. 27 Sensitivity distribution of isolates of *E. cloacae* (15 strains, 10⁸ cfu/ml)

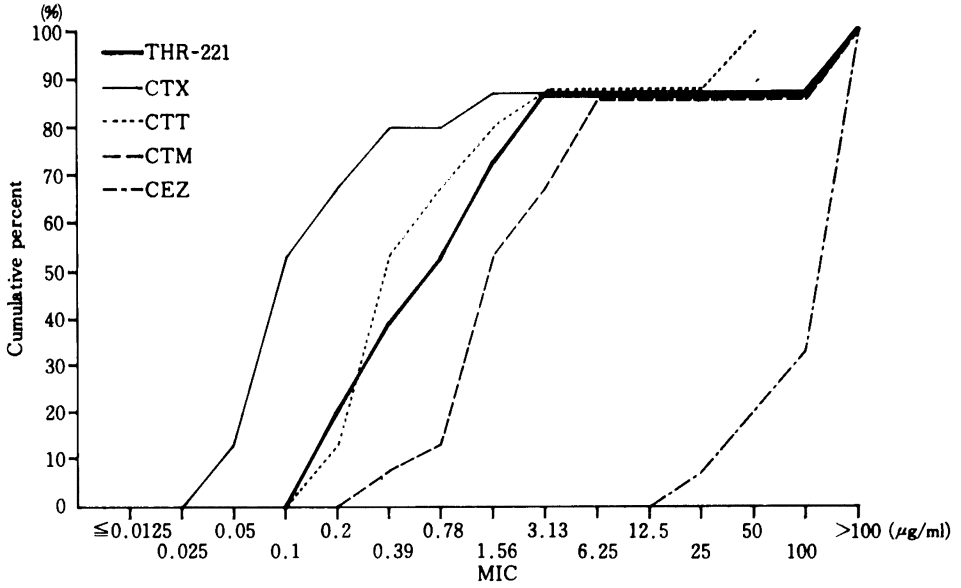


Fig. 28 Sensitivity distribution of isolates of *E. cloacae* (15 strains, 10⁸ cfu/ml)

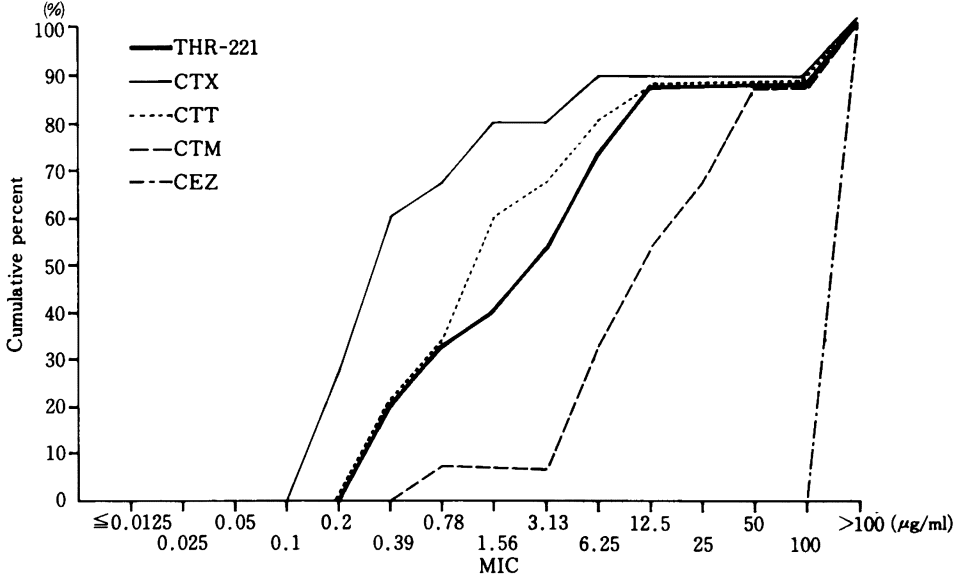


Fig. 29 Sensitivity distribution of isolates of *Enterobacter* sp. (25 strains, 10^6 cfu/ml)

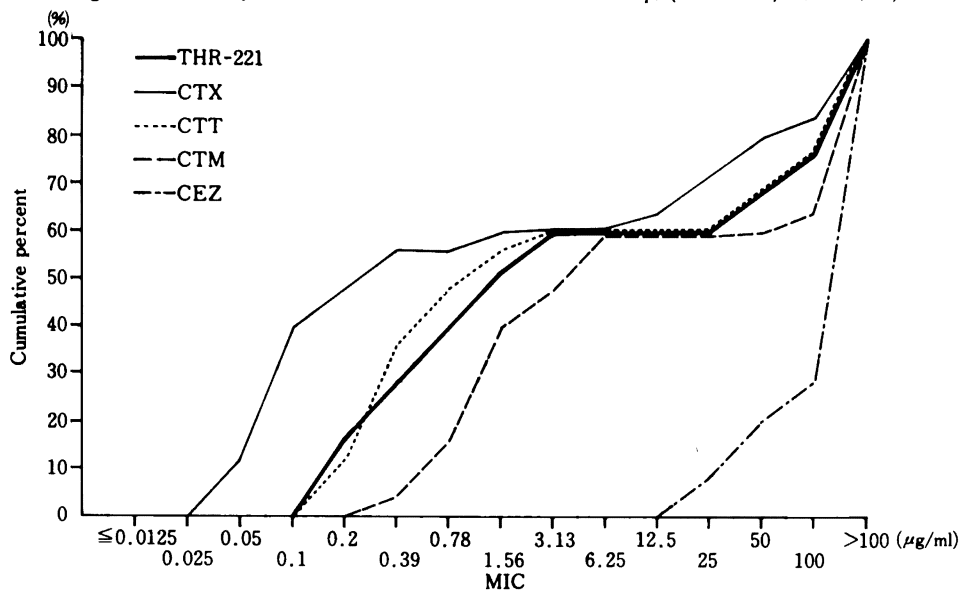


Fig. 30 Sensitivity distribution of isolates of *Enterobacter* sp. (25 strains, 10^8 cfu/ml)

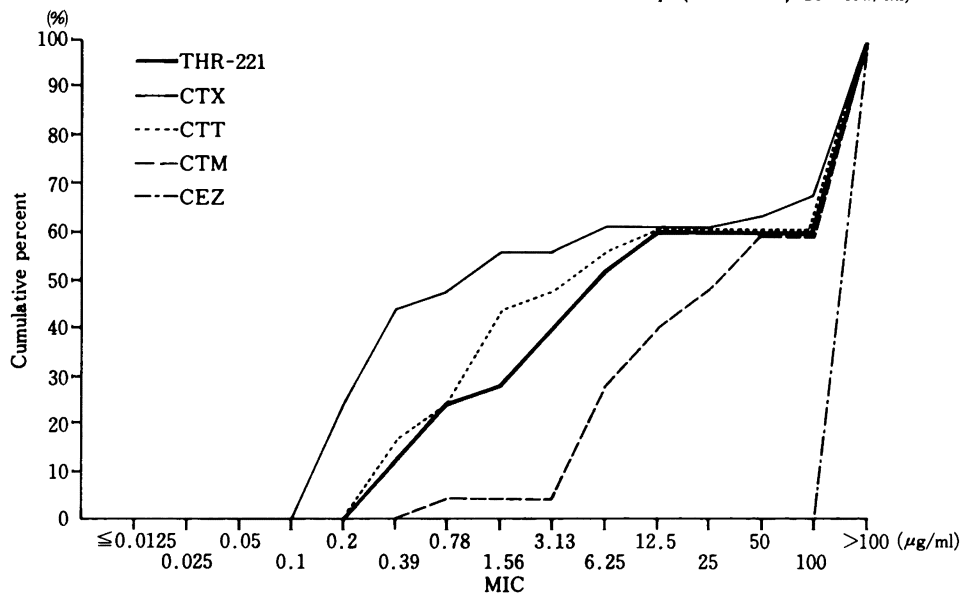


Fig. 31 Sensitivity distribution of isolates of *C. freundii* (20 strains, 10^6 cfu/ml)

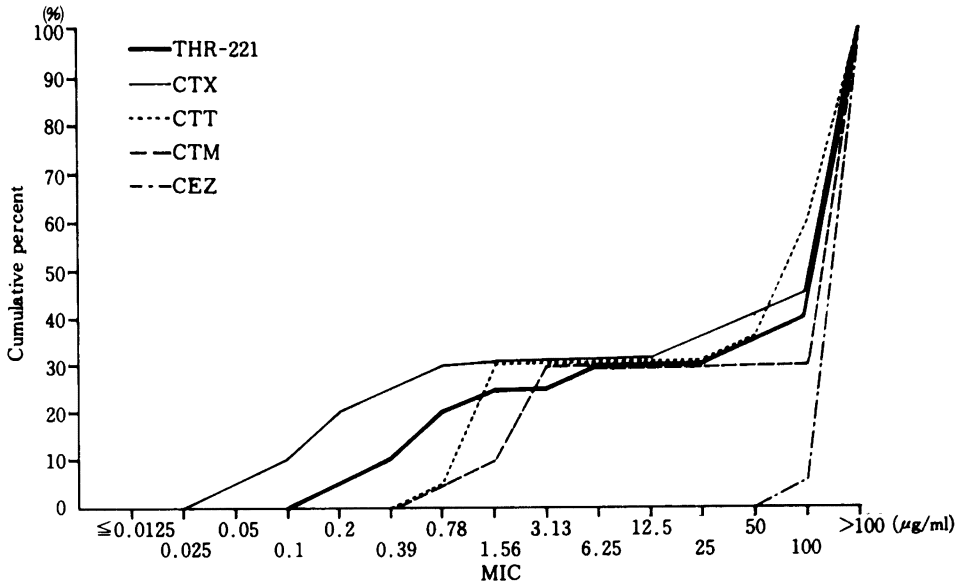


Fig. 32 Sensitivity distribution of isolates of *C. freundii* (20 strains, 10^8 cfu/ml)

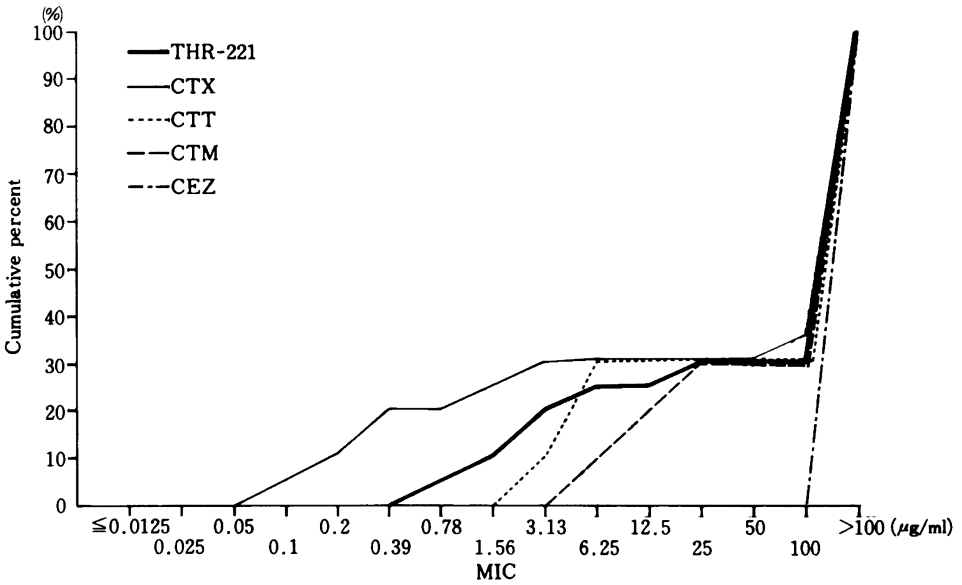


Fig. 33 Sensitivity distribution of isolates of *Peptostreptococcus* sp. (25 strains, 10^8 cfu/ml)

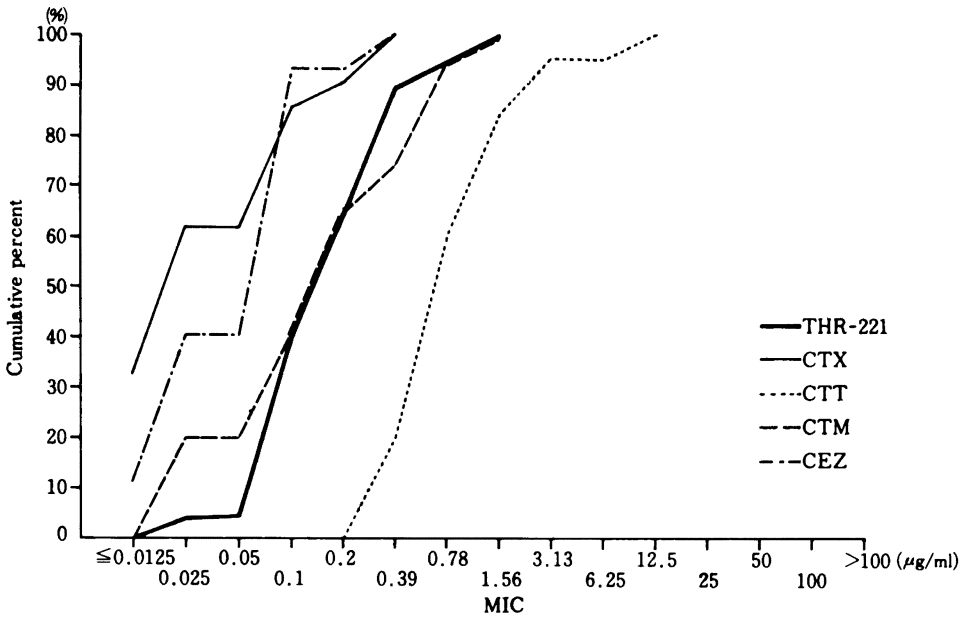


Fig. 34 Sensitivity distribution of isolates of *Bacteroides* sp. (25 strains, 10^8 cfu/ml)

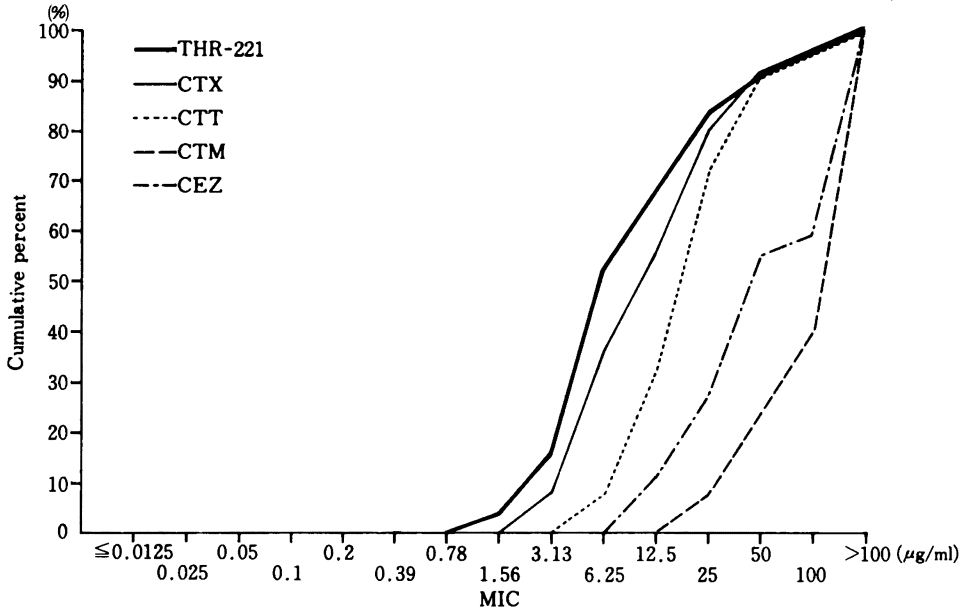
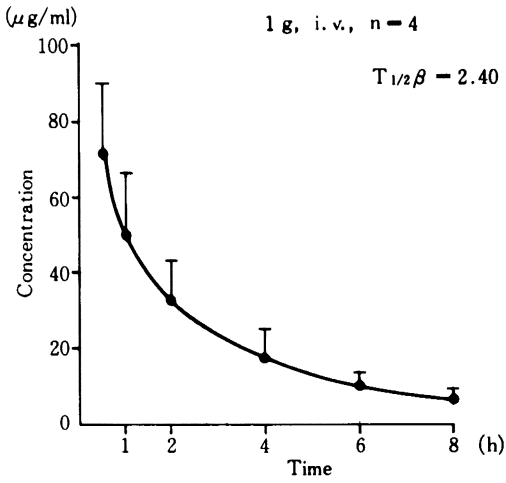


Fig. 35 Concentration of THR-221 in venous serum



1 g, i. v., n = 4

$T_{1/2\beta} = 2.40$

Time Case (h)	1/2	1	2	4	6	8
1	78.13	53.13	34.38	18.75	8.99	5.48
2	93.76	71.88	46.88	26.57	14.07	9.38
3	50.00	42.19	31.25	19.54	9.77	6.25
4	62.50	40.64	22.66	11.33	6.07	3.13
Mean	71.10	51.96	33.79	19.05	9.73	6.06
± S. D.	±18.99	±14.40	±10.03	±6.23	±3.31	±2.58

Fig. 36 Urinary excretion of THR-221

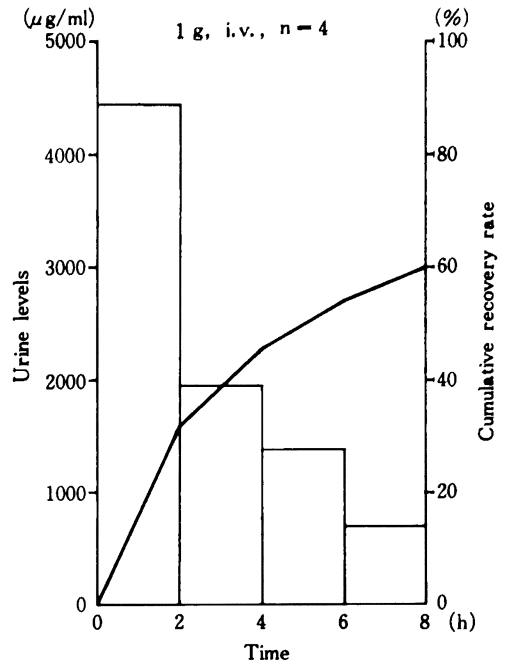


Fig. 37 Stability of THR-221 in human genital tissues

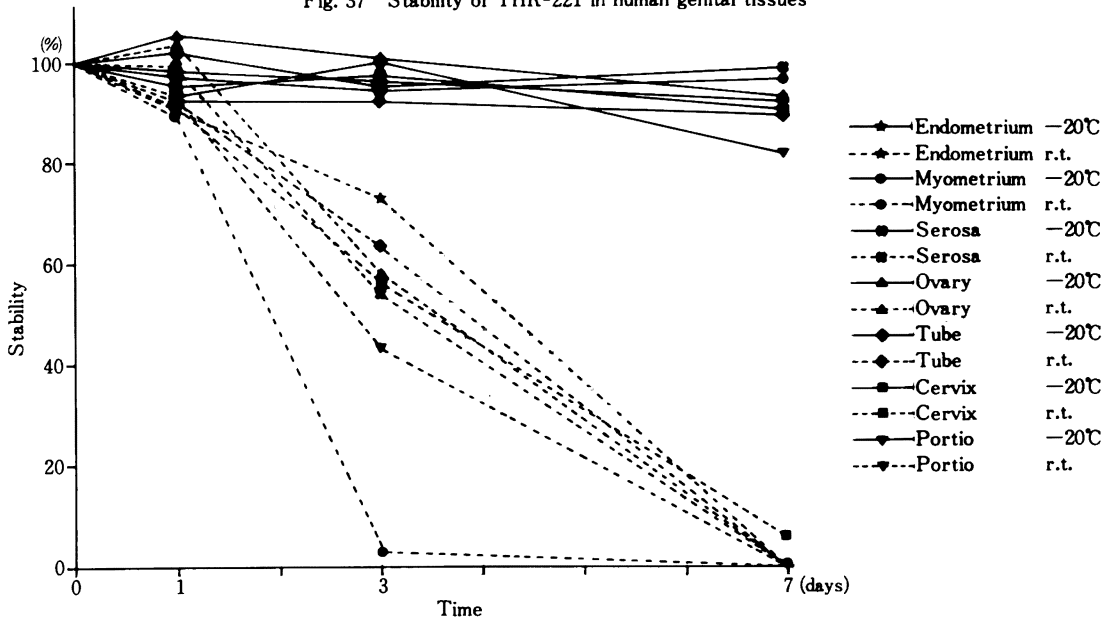


Table 1 Concentration of THR-221 in serum and genital tissues after i.v. injection of 1 g

Time after administration (min)	Concentration of THR-221 ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)							
	Uterine artery	Venous serum	Tube	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix	Portio
7	181.26	181.26	—	—	26.58	45.32	34.40	45.32
10	71.88	71.88	—	—	—	4.68	23.56	25.00
13	125.00	125.00	—	—	46.88	71.88	53.14	22.74
15	—	—	24.28	12.52	—	—	—	—
18	71.88	71.88	35.96	—	32.84	28.16	46.88	43.76
20	81.26	81.26	18.76	7.84	21.92	37.52	34.40	39.08
23	93.76	93.76	17.20	10.20	28.16	34.40	39.08	28.16
29	68.76	68.76	25.00	19.56	29.72	24.28	28.16	26.58
30	90.63	90.63	62.52	—	—	45.32	31.28	34.40
38	93.76	93.76	20.36	9.40	25.00	43.76	40.64	43.76
45	125.00	125.00	—	—	40.64	—	—	—
45	46.88	46.88	28.16	28.16	22.74	24.28	34.40	34.40
45	62.50	62.50	40.64	—	56.28	46.88	45.32	39.08
59	50.00	50.00	40.64	—	32.84	26.58	39.08	40.64
70	31.25	31.25	6.65	5.28	5.08	5.08	6.25	6.06
78	40.64	40.64	21.92	19.56	19.56	21.14	24.28	25.00
95	23.44	23.44	—	—	—	14.86	17.20	16.42
98	26.57	24.22	1.56	1.66	4.30	2.74	4.50	3.13
100	26.57	29.69	17.20	18.76	—	14.08	19.56	19.56
116	19.54	19.54	4.11	—	2.26	4.11	3.13	3.13
140	1.66	1.76	0.55	0.70	0.55	0.55	0.775	0.725
144	29.69	29.69	19.56	20.36	10.58	11.72	21.92	19.56
155	39.07	39.07	28.16	40.64	23.56	31.28	31.28	31.28
166	25.00	25.00	—	—	6.64	7.84	10.96	10.96
167	31.25	31.25	4.69	5.29	4.69	3.91	3.13	4.69
223	26.57	26.57	31.28	24.28	4.28	14.08	14.08	11.72
245	14.85	14.85	12.52	—	12.52	9.80	19.56	20.36
270	16.41	16.41	—	—	12.52	10.20	14.86	16.42
271	20.32	20.32	—	—	10.58	17.20	17.98	21.14
272	10.94	10.94	9.80	18.76	4.68	4.88	7.84	9.40
289	16.41	16.41	—	—	5.86	14.08	14.08	5.86
311	18.75	18.75	10.20	—	7.84	5.84	8.60	10.20
312	22.62	22.62	26.58	32.84	—	17.20	31.28	24.28
330	18.75	18.75	—	—	9.00	9.00	10.20	10.96
346	2.25	2.25	1.76	—	1.51	1.86	2.36	2.06
350	10.16	10.16	9.00	17.20	5.84	8.22	9.36	11.72
361	10.55	10.55	—	—	8.60	8.22	8.22	11.34
369	14.85	14.85	13.30	19.56	—	5.86	14.08	15.64
375	5.89	5.89	—	—	5.08	3.32	6.24	6.04
398	9.38	9.38	10.58	—	7.44	6.04	9.80	10.96
460	14.85	14.85	10.20	26.58	9.00	14.08	17.20	14.08
638	3.13	3.13	—	—	2.56	1.51	2.96	2.76
1218	—	—	0.85	—	0.10	N. D.	0.23	0.30

Fig. 38 Simulation curve of THR-221 concentration in serum

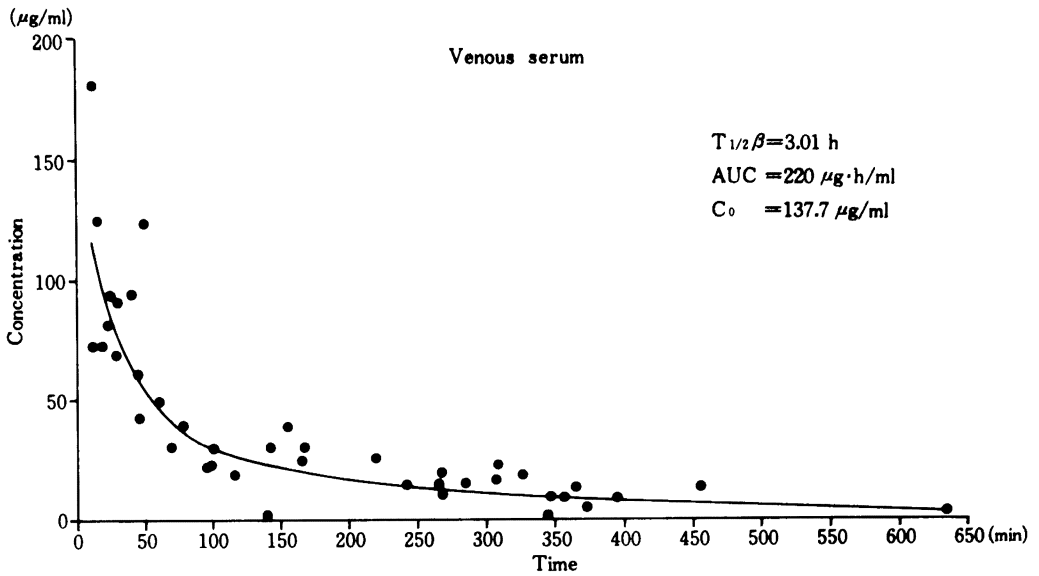


Fig. 39 Simulation curve of THR-221 concentration in serum

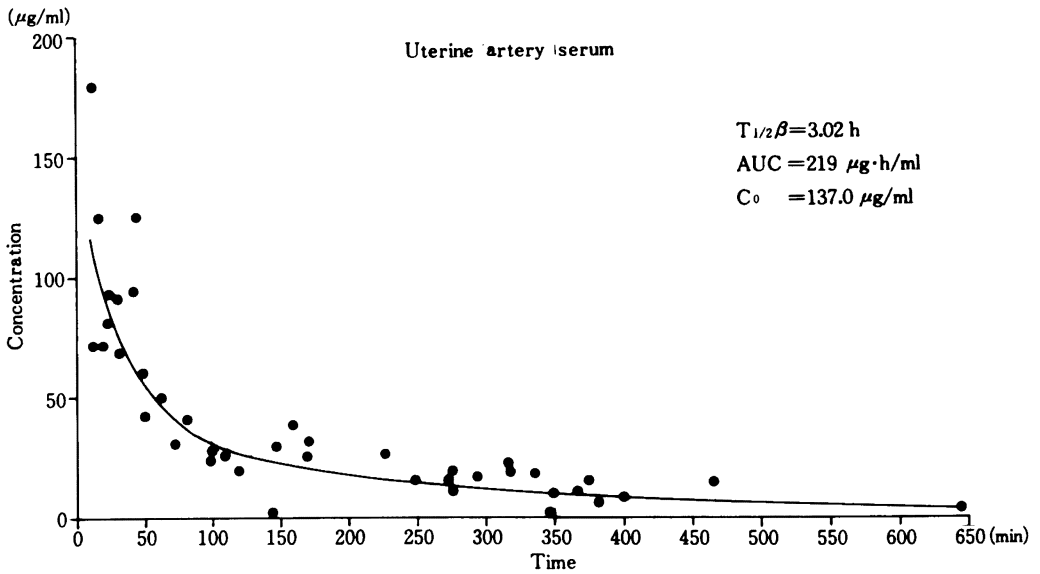


Fig. 40 Simulation curve of THR-221 concentration in tissue

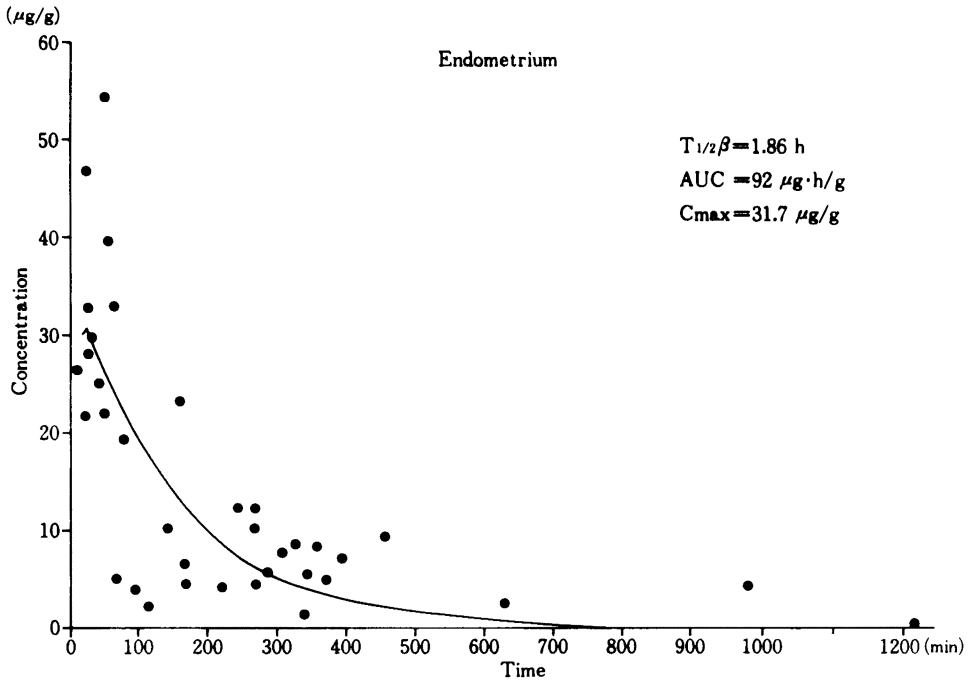


Fig. 41 Simulation curve of THR-221 concentration in tissue

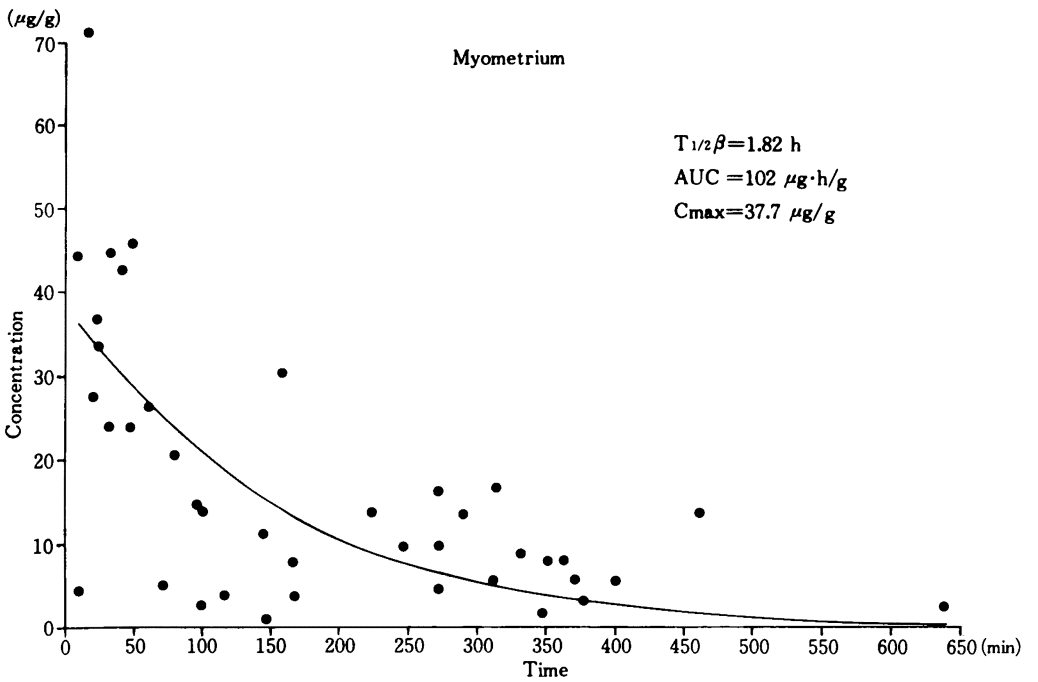


Fig. 42 Simulation curve of THR-221 concentration in tissue

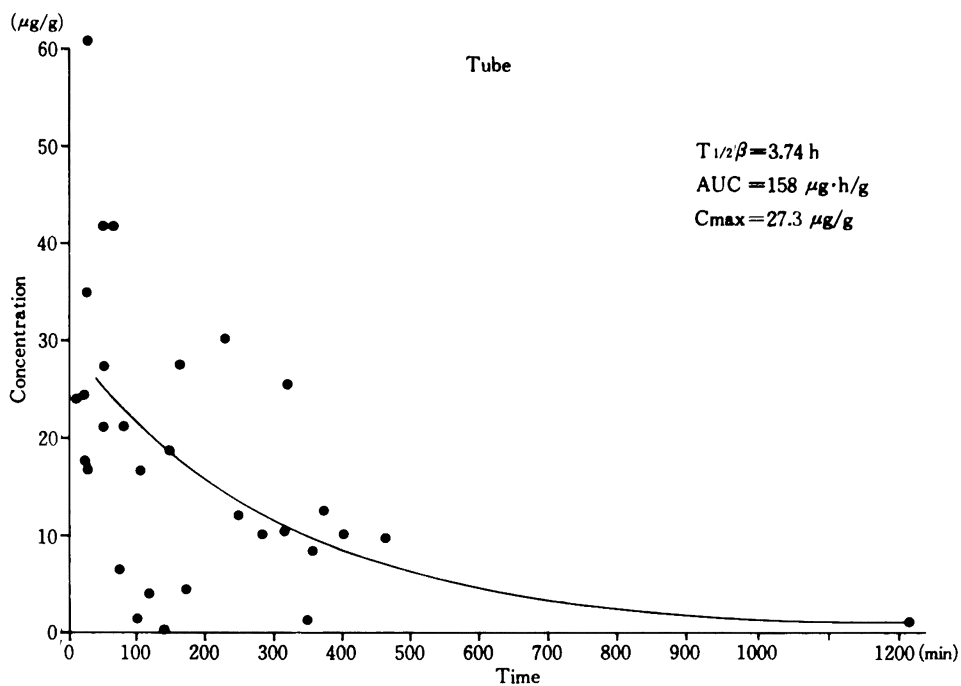


Fig. 43 Simulation curve of THR-221 concentration in tissue

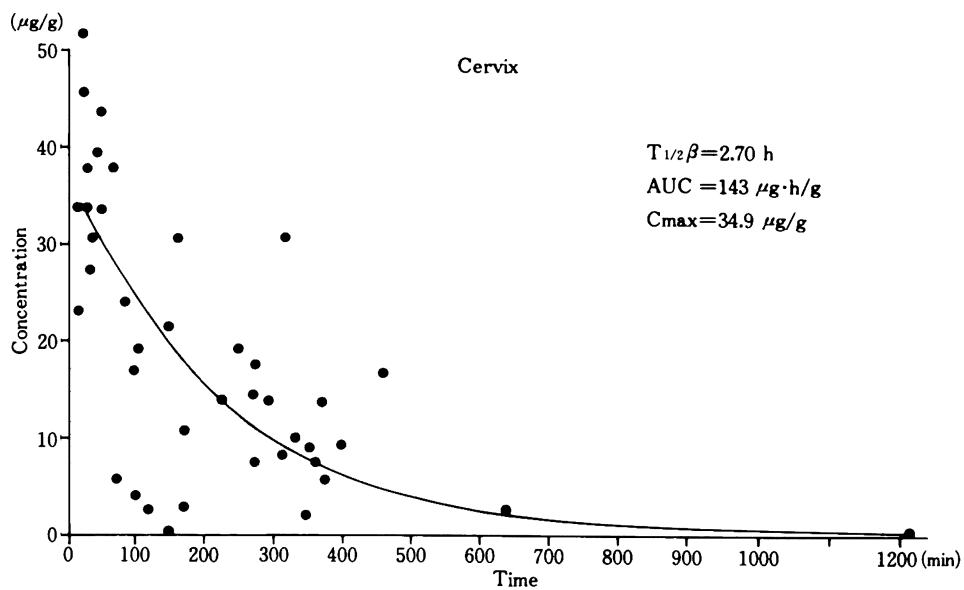


Fig. 44 Simulation curve of THR-221 concentration in tissue

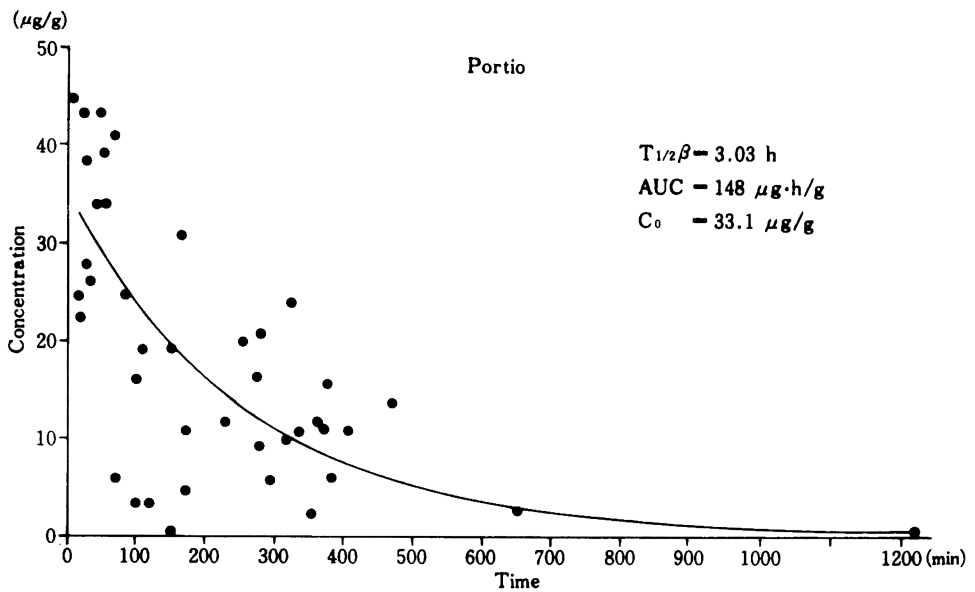


Table 2 Pharmacokinetic parameters of THR-221 obtained from i.v. injection of 1 g

	Tmax (min)	Co or Cmax (µg/ml)	T _{1/2} β (h)	AUC (µg · h/ml)
Uterine arterial serum		137.0	3.02	219
Venous serum		137.7	3.01	220
Tube	23	27.3	3.74	158
Endometrium	12	31.7	1.86	92
Myometrium	4	37.7	1.82	102
Cervix	12	34.9	2.70	143
Portio	5	33.1	3.03	148
Pelvic dead space exudate	156	20.0	4.43	147

症例で、本剤9日間投与により有効であった。外性器感染症はCase No. 11の右バルトリン腺膿瘍で切開手術を併用しているが、本剤4日間投与で有効であった。尿路感染症はCase No. 13(Fig. 53)の腎盂腎炎で、本剤7日間使用により菌消失、症状改善を認め有効であった。

2. 疾患別細菌学的効果(Table 6)

治療前細菌が検出され細菌学的効果が判定できたのは27例中24例で、そのうち子宮内感染症は10例中陰性化5例、減少1例、菌交代2例、不変2例で、細菌消失率は70%である。

付属器炎の1例は菌不明であり、骨盤内感染症13例では消失5例、減少1例、菌交代3例、不変2例、不明2例で、消失率は72.7%であり、臍断端部感染、外性器感

染症、尿路感染症は全例消失した。全体の菌の消長は消失13例、菌交代5例で、消失率75%であった。

3. 分離菌別臨床効果(Table 7)

治療前、細菌の分離された症例は27例中24例で、このうち単独菌感染16例、複数菌感染8例である。これらはいずれも2菌種であった。その臨床効果は単独菌感染では全例有効で、複数菌感染では著効1例、有効5例、無効2例であった。

4. 分離菌別細菌学的効果(Table 8)

表示の如く、単独菌種分離症例16例中消失10例、減少1例、不変4例、菌交代1例であり、複数菌種分離症例8例では消失3例、減少1例、菌交代4例で、全体の消失率は75%(18/24)であった。

Table 3 Concentration of THR-221 in venous serum and pelvic dead space exudate (1 g. i.v.)

Time (h)		Concentration (μg/ml)								
		0	1/2	1	2	4	6	8	10	12
A	Pelvic dead space exudate	ND		2.26	3.13	4.50	8.99			5.86
	Venous serum			75.00	50.00	26.57	12.50			5.48
B	Pelvic dead space exudate	ND	2.74	4.50	12.50	17.97	8.99	6.07	5.09	4.30
	Venous serum	ND	65.63	53.13	32.82	21.10	12.11	7.04	5.29	3.13
C	Pelvic dead space exudate	ND	0.355	3.03	7.43	10.16	13.29	8.60		6.65
	Venous serum	ND	68.76	34.38	23.44	11.33	5.29	3.33		1.37
Pelvic dead space exudate		Mean	1.047	3.26	7.69	10.88	10.42	7.34	5.09	5.60
		±SD	±1.47	±1.14	±4.69	±6.76	±2.48	±1.79		±1.20
Venous serum		Mean	67.20	54.17	35.42	19.67	9.97	5.19	5.29	3.33
		±SD	±2.21	±20.33	±13.47	±7.72	±4.05	±2.62		±2.06

ND Not detected

Fig. 45 Concentration of THR-221 in pelvic dead space exudate

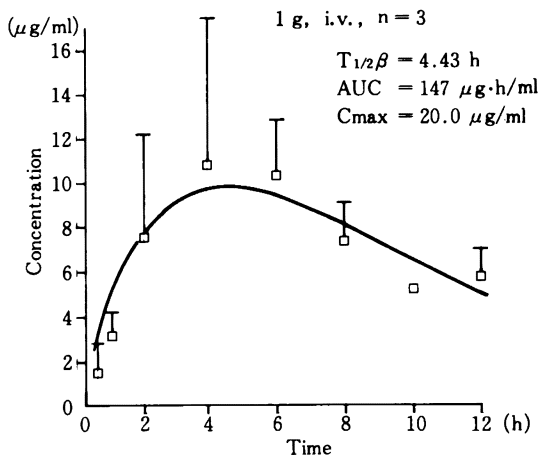


Fig. 46 Concentration of THR-221 in venous serum

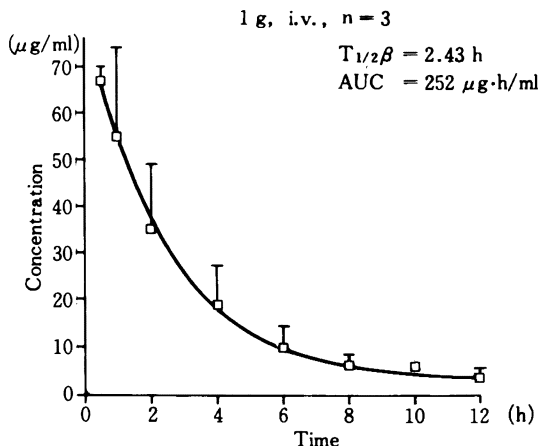


Table 4-1 Clinical results of THR-221 treatment in gynecological and obstetric infections

Case No.	Age BW (kg)	Diagnosis	Underlying condition	Organism Before→After (Material)	Route	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Usefulness	Side-effects	Abnormal laboratory findings
1	26 46	Endometritis	G, 19 w D&C	<i>E. coli</i> (+)→(-) (Uterine content)	i.v.	1×2	4.5	9	Good	Eradicated	Satisfactory	-	-
2	26 69.5	Endometritis	G, 6 w D&C	<i>P. asaccharolyticus</i> (+)→(-) (Uterine content)	i.v.	1×2	7	14	Good	Eradicated	Satisfactory	-	-
3	30 63	Endometritis	Labor	<i>E. faecalis</i> (+)→(+) (Uterine content)	i.v.	1×2	5	10	Good	Unchanged	Satisfactory	-	-
4	21 50	Endometritis	G, 18 w D&C	<i>S. haemolyticus</i> (+)→(+) <i>S. intermedius</i> (+)→(-) (Uterine content)	i.v.	1×2	3.5	7	Good	Decreased	Satisfactory	-	-
5	34 54	Pelveoperitonitis Endometritis	G, 8 w D&C	<i>S. intermedius</i> (+)→ <i>E. faecalis</i> (+) <i>B. asaccharolyticus</i> (+)→(-) (Uterine content)	i.v.	1×2 1×3	4 3	17	Good	Replaced	Fairly satisfactory	-	-
6	49 47	Parametritis	Uterine myoma Hysterectomy	<i>E. faecalis</i> (+)→(+) (Douglas' puncture content)	i.v.	1×2	6.5	13	Good	Decreased	Satisfactory	-	-
7	40 72	Parametritis	Uterine myoma Hysterectomy	<i>K. pneumoniae</i> (+)→(-) (Douglas' puncture content)	i.v.	1×2 1×1	5 2	12	Good	Eradicated	Satisfactory	-	-
8	37 43	Parametritis	Uterine myoma Hysterectomy	No growth	i.v.	1×1 1×2	2 4	10	Good	Unknown	Satisfactory	-	-
9	51 57	Endomyometritis	Uterine myoma	<i>E. coli</i> (+)→ <i>E. cloacae</i> (+) <i>E. faecalis</i> (+) (Uterine content)	d.i.v.	1×2	7	14	Good	Replaced	Satisfactory	-	-
10	27 57	Endomyometritis	-	<i>S. aureus</i> (+)→(-) <i>S. intermedius</i> (+)→(-) (Uterine content)	d.i.v.	1×2	7	14	Good	Eradicated	Satisfactory	-	-
11	20 52	Rt. Bartholin's abscess	-	<i>H. influenzae</i> (+)→(-) (Pus)	i.v.	1×2	4	8	Good	Eradicated	Satisfactory	-	-
12	27 41	Lt. Adnexitis	-	No growth	d.i.v.	1×2	7	14	Good	Unknown	Satisfactory	-	-
13	44 50	Pyelonephritis	-	<i>E. coli</i> 10 ⁵ →(-) (Urine)	d.i.v.	1×2	7	14	Good	Eradicated	Very satisfactory	-	-
14	39 60	Endometritis	Uterine prolapse Manchester op.	<i>E. coli</i> (+)→ <i>Candida</i> (Uterine content)	i.v.	1×1 1×2	1 3	7	Good	Eradicated	Satisfactory	-	-

Table 4-2 Clinical results of THR-221 treatment in gynecological and obstetric infections

Case No.	Age BW (kg)	Diagnosis	Underlying condition	Organism Before → After (Material)	Route	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Bacteriological effect	Usefulness	Side-effects	Abnormal laboratory findings
15		Endometritis	—	<i>K. pneumoniae</i> (+) → (—) <i>E. coli</i> (+) (Uterine content)	d.i.v.	1×2	7	14	Good	Eradicated	Satisfactory	—	—
16	33 52	Pelvipertonitis	Sterility Laparoscopy	No growth	i.v.	1×2	5	10	Good	Unknown	Satisfactory	—	—
17	75 46	Pelvic cellulitis	Cervical cancer D. M. Radical op.	<i>E. coli</i> (#) <i>B. fragilis</i> (#) (Douglas' puncture content)	i.v. d.i.v.	1×1 1×2 1×3	1 4 2	15	Poor	Replaced	Unsatisfactory	—	—
18	59 48	Pelvic cellulitis	Cervical cancer Radical op.	<i>E. aerogenes</i> (#) → <i>E. faecalis</i> (+) (Douglas' puncture content)	i.v.	1×2	11	22	Good	Eradicated	Satisfactory	—	—
19	50 45	Parametritis	Uterine myoma Hysterectomy	<i>E. faecalis</i> (+) <i>P. asaccharolyticus</i> (#) sp. (+)(CN) (Douglas' puncture content)	i.v.	1×1 1×2	1 4	9	Poor	Replaced	Unsatisfactory	—	—
20	38 80	Parametritis	Uterine myoma Hysterectomy	<i>C. freundii</i> (+) → <i>E. faecium</i> (+) (Douglas' puncture content)	i.v.	1×1 1×2	1 3	7	Good	Unchanged	Satisfactory	—	—
21	58 48	Parametritis	Uterine myoma Hysterectomy	<i>P. anaerobius</i> (+) → <i>E. faecium</i> (+) (Douglas' puncture content)	i.v.	1×1 1×2	2 3	8	Good	Eradicated	Satisfactory	—	—
22	52 50	Parametritis	Uterine myoma Hysterectomy	<i>E. faecalis</i> (#) <i>S. intermedii</i> (#) sp. (+)(CN) (Douglas' puncture content)	i.v.	1×1 1×2	1 3	7	Excellent	Eradicated	Satisfactory	—	—
23	21 62	Endomyometritis	—	<i>S. aureus</i> (#) <i>K. pneumoniae</i> (#) (Uterine content)	d.i.v.	1×2	6	12	Good	Replaced	Satisfactory	—	—
24	64 40	Endometritis	Uterine prolapse Manchester op.	<i>S. epidermidis</i> (#) <i>S. aureus</i> (#) → <i>S. aureus</i> (#)	i.v.	1×1 1×2	2 2	6	Good	Unchanged	Fairly satisfactory	—	—
25	48 54	Parametritis	Uterine myoma	<i>S. epidermidis</i> (+) → (—)	i.v.	1×1 1×2	2 6	14	Good	Eradicated	Satisfactory	—	—
26	31 61	Parametritis	Uterine myoma	<i>E. faecalis</i> (+) → (—)	i.v.	1×1 1×2	1 3	7	Good	Unchanged	Fairly satisfactory	—	—
27	52 69	Vaginal cuff infection	Uterine myoma	<i>S. morbillorum</i> (+) → (—)	i.v.	1×1 1×2	1 4	9	Good	Eradicated	Satisfactory	—	—

Table 5 Clinical results of THR-221 on diagnosis

Clinical results Diagnosis	Excellent	Good	Poor	Total
Endometritis		7		7
Parametritis	1	7	1	9
Endomyometritis		3		3
Rt. Bartholin's abscess		1		1
Pelveoperitonitis + Endometritis		2		2
Lt. Adnexitis		1		1
Pyelonephritis		1		1
Pelvic cellulitis		1	1	2
Vaginal cuff infection		1		1
Total	1	24	2	27

Fig. 47 Case 3, 30. y.o., Endometritis

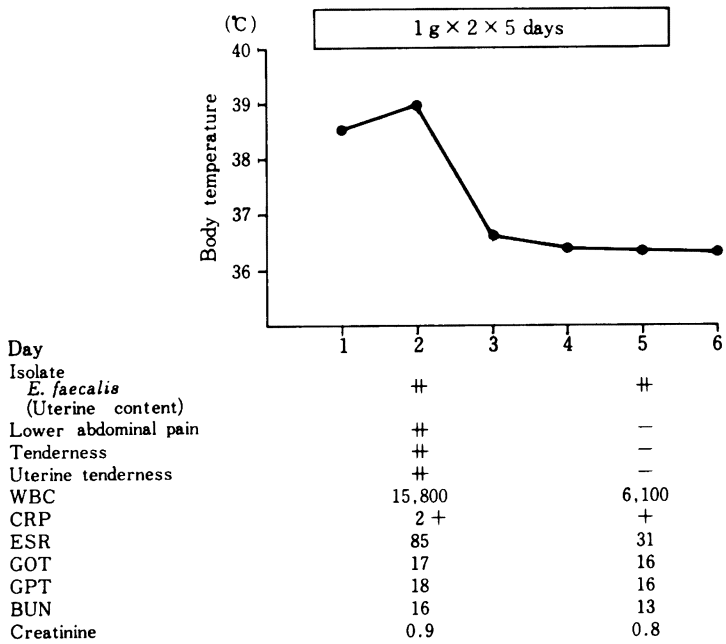


Fig. 48 Case 9, 51 y.o., Endomyometritis

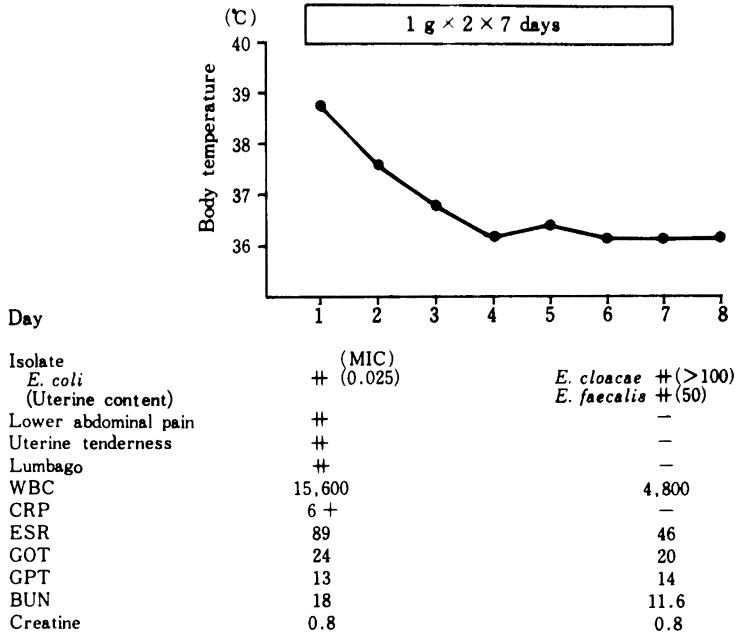


Fig. 49 Case 10, 27 y.o., Endomyometritis

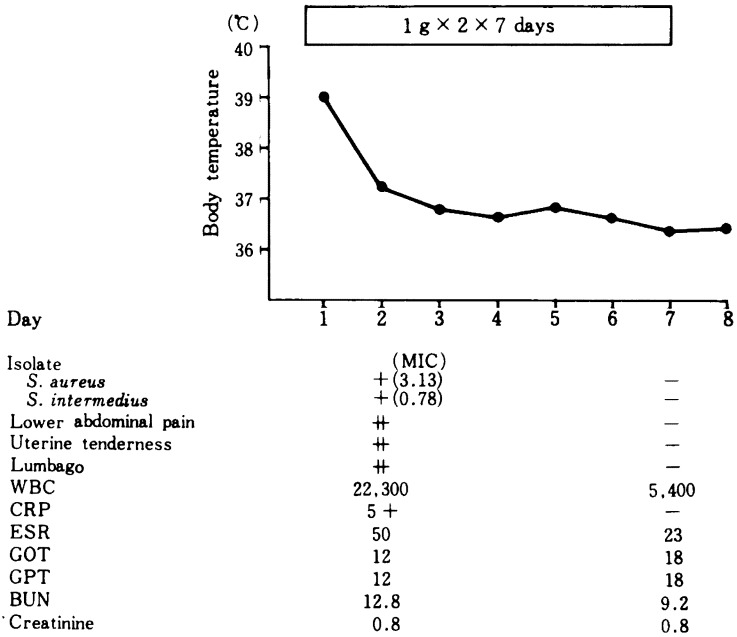


Fig. 50 Case 5, 34 y.o., Pelveoperitonitis + Endometritis

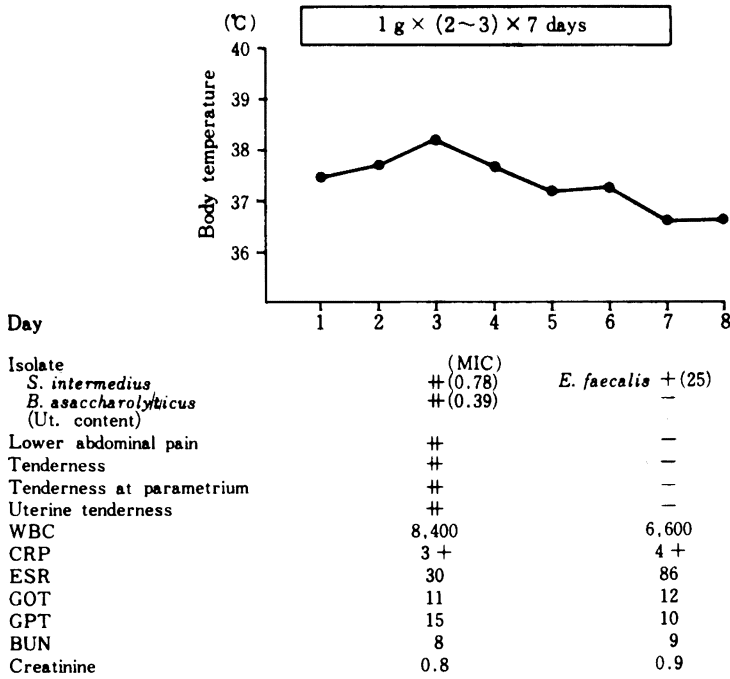


Fig. 51 Case 6, 49 y.o., Parametritis

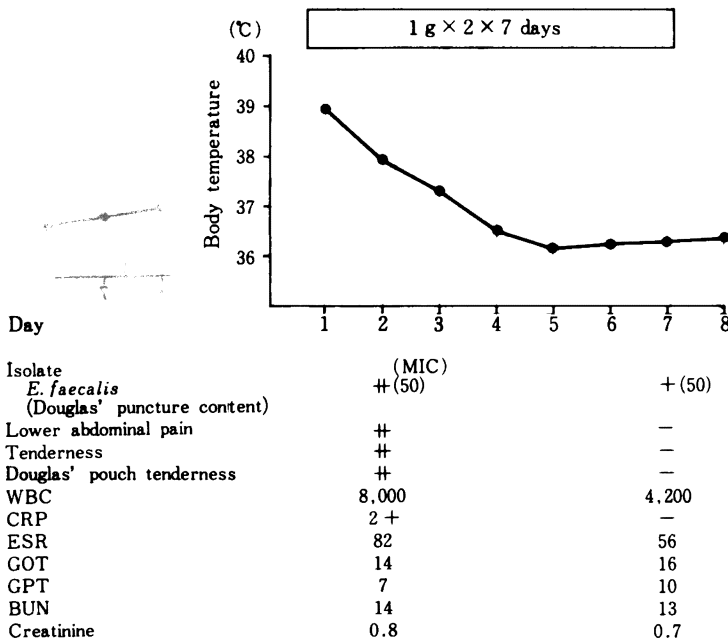


Fig. 52 Case 7, 40 y. o., Parametritis

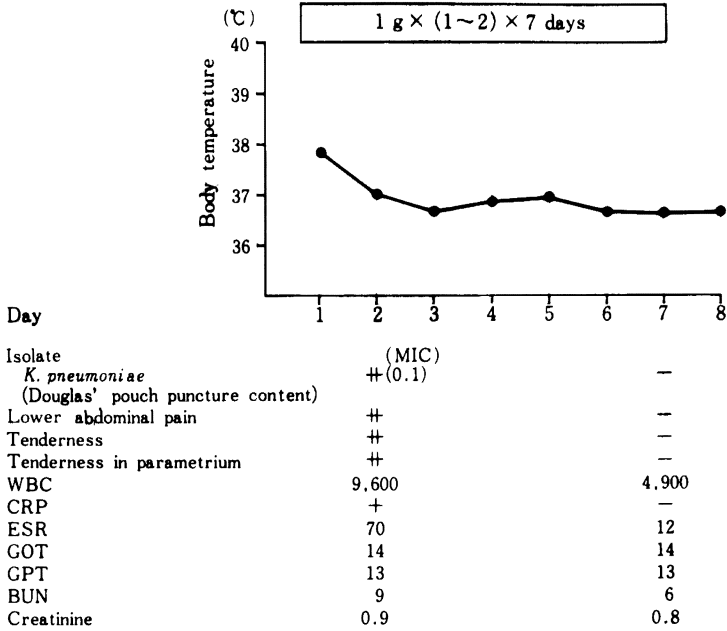
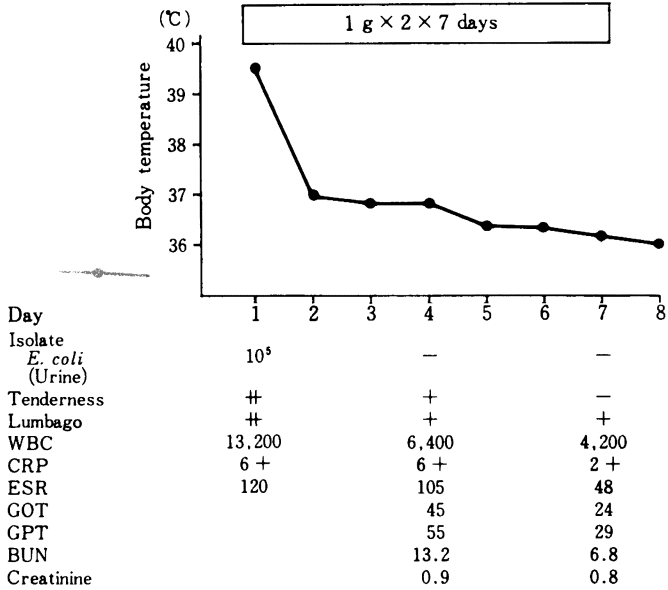


Fig. 53 Case 13, 44 y. o., Pyelonephritis



これを延べ菌種についてみると Table 9の如く、グラム陽性菌 4 菌種10株、グラム陰性菌 5 菌種12株、嫌気性菌 6 菌種10株計32株で、本剤による治療によって26株(81.3%)が消失した。

5. 副作用

使用後の薬疹等のアレルギー反応など、副作用と思われる症状は全くなく、血管痛などの局所反応もなく忍容性は良好であった。使用前後の血液検査所見、生化学検査所見等は Table 10の如く、異常値を示した例はなかった。

6. 総括

以上の臨床成績を総括すると、THR-221は産婦人科的感染症に対し臨床的、細菌学的効果が認められ、副作用は少ないことを認めた。

IV. 考 案

THR-221は近年開発された cephem 系抗生物質のなかでは、抗菌力の特徴としてはいわゆる第三世代の cephem 剤と同様な幅広い抗菌スペクトルと、同等の強い抗菌力を示す。また、 β -lactamase に対しては cephalosporinase 型の一部を除き、ほとんどの β -lactamase に安定である。実験的感染症ではすぐれた抗感染力が認められている。

臨床薬理学上の性質としては、静脈内投与により投与

量に比例した高い血中濃度が得られ、その体内持続は比較的長く、半減期は約2~2.5時間であり、尿中に60~70%が排泄され、組織移行性も良好である。

これらの諸点について1987年5月、第35回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムで全国的共同研究の成果が報告され、有用性が評価された²⁾。

我々もこのシンポジウムの一環として産婦人科領域において検討を行い、ここに結果を得た。

近年の産婦人科的感染症の起因菌は好気性、嫌気性のグラム陽性菌やグラム陰性菌などの複数菌種が多いことは広く認められており³⁾、我々もこれを経験している。現在、常用されているいわゆる第三世代 cephem 剤と比較すると、本剤の抗菌力上の特徴は第三世代 cephem 剤に似ており、産婦人科領域での細菌学的効果は相当期待できるものとみられる。

抗菌力についての我々の成績はシンポジウムの成績とはほぼ一致し、同様な感受性分布を示した。他剤との比較においては CTT に近い成績で、この特徴は臨床成績にも反映するものと考えられる。シンポジウムにおける臨床成績では81.4%の分離菌別細菌学的効果が得られており、抗菌力の成績と一致した結果といえることができる。

本剤の吸収、排泄、体内動態については、静脈内投与後速やかにピークレベルに達しその値も高く、半減期は2.4~2.6時間と比較的長い。尿中排泄率も高く、24時間

Table 6 Bacteriological effects of THR-221 treatment on diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Bacteriological effect					Eradication rate (%)
		Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	
Intrauterine infection (Endometritis) (Endomyometritis)	10	5	1	2	2		7/10 (70.0)
Adnexal infection	1					1	
Intrapelvic infection (Parametritis) (Pelveoperitonitis) (Pelvic cellulitis)	13	5	1	3	2	2	8/11 (72.7)
Vaginal cuff infection	1	1					1/1 (100)
Vulvar infection	1	1					1/1 (100)
UTI	1	1					1/1 (100)
Total	27	13	2	5	4	3	18/24 (75.0)

Table 7 Clinical effect on isolated organisms

Isolated organism		No. of cases	Clinical effect			Eradication rate (%)
			Excellent	Good	Poor	
Single infection	<i>E. coli</i>	4		4		4/4 (100)
	<i>E. faecalis</i>	3		3		0/3 (0)
	<i>H. influenzae</i>	1		1		1/1 (100)
	<i>K. pneumoniae</i>	1		1		1/1 (100)
	<i>P. asaccharolyticus</i>	1		1		1/1 (100)
	<i>S. epidermidis</i>	1		1		1/1 (100)
	<i>E. aerogenes</i>	1		1		1/1 (100)
	<i>C. freundii</i>	1		1		0/1 (0)
	<i>P. anaerobius</i>	1		1		1/1 (100)
	<i>S. aureus</i>	1		1		0/1 (0)
	<i>S. morbillorum</i>	1		1		1/1 (100)
	Sub-total		16		16	
Mixed infection	(<i>S. aureus</i> <i>S. intermedius</i>)	1		1		1/1 (100)
	(<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>)	1		1		1/1 (100)
	(<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>)	1		1		1/1 (100)
	(<i>S. haemolyticus</i> <i>S. intermedius</i>)	1		1		0/1 (0)
	(<i>S. intermedius</i> <i>B. asaccharolyticus</i>)	1		1		1/1 (100)
	(<i>E. faecalis</i> <i>S. intermedius</i>)	1	1			1/1 (100)
	(<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>)	1			1	1/1 (100)
	(<i>E. faecalis</i> <i>P. asaccharolyticus</i>)	1			1	1/1 (100)
Sub-total		8	1	5	2	7/8 (87.5)
Total		24	1	21	2	18/24 (75.0)
Not clear		3		3		
Total		27	1	24	2	

Table 8 Bacteriological response of THR-221 treatment by isolated organisms

Isolated organism		Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Total
Single infection	<i>E. coli</i>	3			1	4
	<i>E. faecalis</i>		1	2		3
	<i>H. influenzae</i>	1				1
	<i>K. pneumoniae</i>	1				1
	<i>P. asaccharolyticus</i>	1				1
	<i>S. epidermidis</i>	1				1
	<i>E. aerogenes</i>	1				1
	<i>C. freundii</i>			1		1
	<i>P. anaerobius</i>	1				1
	<i>S. aureus</i>			1		1
	<i>S. morbillorum</i>	1				1
	Sub-total		10	1	4	1
Mixed infection	(<i>S. aureus</i> <i>S. intermedius</i>)	1				1
	(<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>)				1	1
	(<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>)	1				1
	(<i>S. haemolyticus</i> <i>S. intermedius</i>)		1			1
	(<i>S. intermedius</i> <i>B. asaccharolyticus</i>)				1	1
	(<i>E. faecalis</i> <i>S. intermedius</i>)	1				1
	(<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>)				1	1
	(<i>E. faecalis</i> <i>P. asaccharolyticus</i>)				1	1
Sub-total		3	1	0	4	8
Total		13	2	4	5	24

内に約80%が回収されている。この成績は我々の測定成績も同程度であった。

本剤の組織分布、すなわち、骨盤内性器組織内移行や骨盤死腔滲出液移行濃度について、我々の測定した成績では移行は良好で、血中濃度とよく相関した濃度推移を示し、その濃度は主要な感染起因菌のMIC₉₀をカバーしていることから、THR-221は1回1g、1日2回投与で効果が期待できることを示しているものと考えられる。

臨床成績では産婦人科的感染症に対し1回1~2g、1日2回の静脈内投与で27例中25例(92.6%)の臨床効果、また、細菌学的効果は疾患別分類で75%、分離菌別分類で81.3%であり、シンポジウムにおける成績と同傾向とあってよく、基礎的成績とも一致するといえる。

副作用についてはシンポジウムでの集計発現率2.4%であり、なかでは下痢が最も多かった。今回、我々は副作用を経験しなかったが、他のcephem剤同様の注意を要するものとする。

V. む す び

新しいcephem系抗生物質THR-221について、産婦人科領域で抗菌力、吸収、排泄、組織移行性、滲出液移行性、臨床成績などを検討し、以下の結果を得た。

臨床分離菌、好気性16菌種316株、嫌気性2菌種50株のMICは、グラム陽性球菌で1.56~>100 μg/mlに、グラム陰性桿菌では≤0.0125~>100 μg/mlに広く分布したが、その大部分は6.25 μg/ml以下であった。

本剤1.0g静注後の血清、尿、骨盤内性器組織、骨盤死腔滲出液への移行は良好で、主要な感染起因菌のMIC₉₀を越えていた。

産婦人科的感染症27例に対し、1回1~2g、1日2回投与で25例(92.6%)に有効例を認め、副作用はなかった。

文 献

- 1) THR-221概要。大鵬薬品工業株式会社・ヘキストジャパン株式会社, 1986
- 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
- 3) 出口浩一: 臨床細菌学の現場からみた細菌感染症の様相。ピーチャム薬品株式会社企画部発行, 1983
- 4) 張 南薫, 他: 産婦人科領域における Sulbactam/Cefoperazone の基礎的, 臨床的研究。産婦人科の世界, 36(8): 649~675, 1984

Table 9 Bacteriological response on isolated organisms

Isolated organism	No. of strains	Bacteriological response			
		Eliminated	Decreased	Persisted	Elimination rate (%)
<i>E. coli</i>	6	6			100
<i>E. faecalis</i>	5	2	1	2	40
<i>H. influenzae</i>	1	1			100
<i>K. pneumoniae</i>	3	3			100
<i>S. epidermidis</i>	1	1			100
<i>S. aureus</i>	3	2		1	66.7
<i>S. haemolyticus</i>	1		1		0
<i>E. aerogenes</i>	1	1			100
<i>C. freundii</i>	1			1	0
<i>P. asaccharolyticus</i>	2	2			100
<i>P. anaerobius</i>	1	1			100
<i>S. morbillorum</i>	1	1			100
<i>S. intermedius</i>	4	4			100
<i>B. asaccharolyticus</i>	1	1			100
<i>B. fragilis</i>	1	1			100
Total	32	26	2	4	81.3

Table 10 Laboratory data before and after THR-221 treatment

Case No.	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	353	10.5	32	8500	17	8	131	11	0.8
	After	310	9.7	30	5700	12	4	121	9	0.7
2	Before	379	12.6	42	8800	10	5	176	11	0.8
	After	401	12.5	41	6800	20	16	181	10	0.9
3	Before	423	14.1	44	15800	17	18	96	16	0.9
	After	445	14.6	45	6100	16	16	99	13	0.8
4	Before	279	11.4	35	15400	22	12	144	11	0.8
	After	273	11.6	34	7500	19	10	119	12	0.7
5	Before	352	11.6	37	8400	11	10	172	8	0.8
	After	382	12.2	38	6600	12	10	165	9	0.9
6	Before	331	11.3	34	8000	14	7	100	14	0.8
	After	278	9.8	29	4200	16	10	112	13	0.7
7	Before	373	12.3	38	9600	14	13	89	9	0.9
	After	297	9.7	33	4900	14	13	83	6	0.8
8	Before	347	10.7	34	8600	19	11	129	7	0.7
	After	348	10.3	32	6800	18	8	98	9	0.6
9	Before	480	11.9	41	15600	24	13	161	18	0.8
	After	469	12.4	41	4800	20	14	147	11.6	0.8
10	Before	429	12.0	40	22300	12	12	91	12.8	0.8
	After	439	12.6	41	5400	18	18	89	9.2	0.8
11	Before	431	12.6	41	8300	9	6	196	10	0.9
	After	403	12.0	39	5800	8	4	201	10	0.9
12	Before	477	14.2	45	10600					
	After	486	14.1	47	7000	23	19	103	11.2	0.8
13	Before	438	12.6	40	13200					
	After	385	11.1	37	4200	24	29	267	6.8	0.8
14	Before	335	11.3	33	8800	16	10	181	9	0.9
	After	320	10.4	30	5500	18	10	134	10	0.9
15	Before	406	11.8	38	11500	10	8	95	5.6	0.5
	After	391	11.5	35	6400	12	11	102	10	0.5
16	Before	370	12.1	38	9500	20	10	120	12	0.8
	After	393	12.0	38	6900	25	11	113	11	0.9
17	Before	307	12.8	37	12000	42	21	161	13	1.3
	After	365	11.7		9700	12	13	196	13	0.9
18	Before	333	10.6	35	11300	18	16		7	0.7
	After	361	10.8	36	6300	25	19	163	8	0.8
19	Before	297	10.7		8900	13	8	92	11	0.8
	After	293	10.0		12500	15	9	86	12	0.9
20	Before	427	9.7		9400	18	14	151	10	1.0
	After	339	8.1		4800	21	16	137	11	0.8
21	Before	380	11.5	32	8500	27	24	128	12	0.9
	After	356	11.4	34	3900	30	27	121	11	0.8
22	Before	358	11.4		8500	12	5	136	8	0.8
	After	316	10.0	32	4800	11	5	144	6	0.9
23	Before	479	11.4	40	10200	20	12	120	11	0.8
	After	483	12.3	41	6200	23	14	196	11.5	0.7
24	Before	302	10.0	33	8000	13	7	131	12	0.5
	After	290	8.9	31	3800	15	6	126	13	0.6
25	Before	301	10.0	31	8500	17	9	87	16	0.8
	After	322	11.0	34	4300	12	10	98	11	0.8
26	Before	334	10.3	34	10600	15	2	86	10	0.9
	After	325	9.9	33	7600	13	5	97	15	0.8
27	Before	467	13.6	42	13300	18	10	128	21	0.8
	After	496	15.1	45	8400	22	11	139	20	0.9

THR-221(CEFODIZIME) IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Showa University, Tokyo

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, International Goodwill Hospital, Yokohama

KATSUAKI KUNII

Department of Obstetrics and Gynecology, Kunii Hospital, Yamagata

KOICHI DEGUCHI

Tokyo Clinical Research Center, Tokyo

We studied THR-221, a new cephem antibiotic, in terms of its antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy in obstetrics and gynecology, and the results are as follows:

1. The MICs of 16 species of aerobes (316 strains) and 2 species of anaerobes (50 strains) were $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ for Gram-positive cocci and $\leq 0.0125 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ for Gram-negative bacilli. The MICs were widely distributed, but predominantly less than $6.25 \mu\text{g/ml}$.

2. Following intravenous administration of THR-221 1 g, the serum concentration was measured, and pharmacokinetic analysis performed. The serum level was $71.10 \pm 18.99 \mu\text{g/ml}$ at 30 min and $6.06 \pm 2.58 \mu\text{g/ml}$ at 8 h and the half-life was 2.40 h.

3. Urinary excretion was examined following i.v. injection of THR-221 1 g. The excretion rate was $60.2 \pm 10.2 \%$ within 8 h, and mainly within 2 h.

4. The concentration of THR-221 in serum and genital tissues following 1 g i.v. administration was measured and pharmacokinetically analyzed. The half-life in uterine arterial serum was 3.02 h, and the AUC was $219 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Similarly, C_{max} of tissue level ranged from $27.3 \sim 37.7 \mu\text{g/g}$ with T_{max} of 4 ~ 23 min, $T_{1/2}$ of 1.82 ~ 3.74 h, and the AUC ranged from $92 \sim 158 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

5. The peak concentration of THR-221 in pelvic dead space exudate following 1 g i.v. administration was $10.88 \pm 6.76 \mu\text{g/ml}$ at 4 h and $3.33 \pm 2.06 \mu\text{g/ml}$ at 12 h with a half-life of 4.43 h.

6. The clinical efficacy of THR-221 in 27 cases of obstetrical and gynecological infections was investigated using a daily dose of 2 ~ 4 g. Clinical efficacy was 92.6 % (25/27 cases). Bacteriologically, the eradication rate for isolated organisms was 81.3 % (26/32 strains). No side-effects or abnormal laboratory values were observed.