

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

山元貴雄・保田仁介・金尾昌明・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

(主任: 岡田弘二教授)

新しく開発されたセフェム系抗生物質である THR-221(Cefodizime)に関する基礎的, 臨床的検討を行ない, 以下の結果を得た。

基礎的検討として, THR-221 1.0 g one shot 静注時における血清中濃度, 性器組織内濃度および骨盤死腔液中濃度を測定した。本剤の末梢静脈血清中濃度は投与後15分で106.26 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 以後漸減し, 投与後1時間10分で46.88 $\mu\text{g/ml}$, 3時間で31.55 $\mu\text{g/ml}$, 4時間で17.97 $\mu\text{g/ml}$ となった。

性器組織濃度は投与後15分で4.48~56.28 $\mu\text{g/g}$, 1時間10分で40.64~62.52 $\mu\text{g/g}$, 3時間で21.14~34.40 $\mu\text{g/g}$, 4時間で12.12~19.56 $\mu\text{g/g}$ の濃度が認められた。骨盤死腔液中濃度は, 投与後1, 2, 4, 6時間でそれぞれ24.22 \pm 2.82 $\mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.D.), 18.49 \pm 0.91 $\mu\text{g/ml}$, 14.59 \pm 0.45 $\mu\text{g/ml}$, 9.90 \pm 0.45 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

臨床例に対する検討では, 子宮内感染2例, 子宮付属器炎2例, ダグラス窩膿瘍2例, 骨盤腹膜炎2例, 骨盤死腔炎4例, 計12例の産婦人科性器感染症に本剤投与を行なった結果, 著効3例, 有効6例, 無効3例で, 有効率は75.0%であった。

細菌学的効果は16株中, 消失10株, 存続4株, 不明2株で, 71.4%を示した。

本剤投与を行なった全例に自他覚的な副作用および臨床検査値異常の発現は認められなかった。

THR-221(Cefodizime)は西ドイツヘキスト社とフランスセル社で合成, 開発された注射用セフェム系抗生物質である。本剤は Fig. 1 に示す如く, セファロスポリン骨格の7位側鎖に *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基を, 3位側鎖に thiazolylthiomethyl 基を有している¹⁾。3位側鎖に thiazolylthiomethyl 基が導入されたため, 代謝を受けず長い血中半減期を示し, 一部の第三世代セフェム系抗生物質にみられる disulfiram 様作用, 血液凝固系への影響がない物質である²⁾。本剤の抗菌スペクトラムは広域であり, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole(+) *Proteus* 属, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* に対しては特に強い抗菌力を示す。また, 本剤は各種細菌が産生する β -lactamase に対しても安定である。

さらに本剤の特徴として, *in vivo* の感染動物実験において, MIC から期待される以上の優れた ED₅₀ 値が得られることが挙げられる^{3,4)}。

本剤は静注, 点滴静注により用量依存的に高い血中濃度が得られ, その生物学的半減期は2~2.5時間である。本剤は生体内で代謝を受けることなく, 投与後24時間までに70~80%が未変化体として尿中に回収される²⁾。

本剤はヨーロッパにおいて基礎的, 臨床的検討が既に行なわれ, 多くの臨床成績が集積されている。

今回, 我々は産婦人科領域における本剤の基礎的検討ならびに臨床的有用性の評価を行なう機会を得たので報告する。

I. 血清中および各種組織移行性の検討

1. 方法

1) 血清中および性器組織内濃度

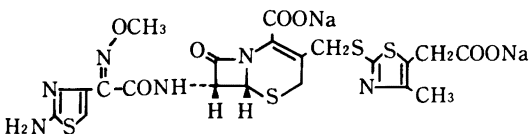
THR-221の血清中および性器組織への移行性を検討する目的で, 単純子宮全摘施行症例を対象に本剤を投与した。

投与方法は全例 one shot 静注であり, THR-221 1.0 g を注射用蒸留水あるいは生理食塩水20~30 ml に溶解し, 肘静脈へ投与した。術中, 子宮動脈結紮時に子宮動脈血を採取すると同時に末梢静脈血をも採取した。

検体採取時間は本剤投与終了後15分から4時間迄である。

採取した血清は可及的速やかに血清分離を行ない, 濃度測定に供するまで-30℃にて凍結保存した。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



摘出した卵管、卵巣、子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部および子宮腔部の各組織は採取後生理食塩水を用いて洗浄し、血清と同様濃度測定に用いる迄、 -30°C にて凍結保存した。

2) 血清中および骨盤死腔液中濃度

広汎子宮全摘術施行後、両側腸骨窩の死腔から経腔的にベンローズドレーンを留置した上で、本剤1.0 gをone shot 静注し、末梢静脈血および骨盤死腔液を経時的に採取した。

検体採取時間は本剤投与終了後1, 2, 4, 6時間とした。

採取した検体は両者とも遠心分離を行なった後、その上清を濃度測定に供する迄、 -30°C にて凍結保存した。

3) 濃度測定

血清中、性器組織内ならびに骨盤死腔液中のTHR-221濃度測定はヘキストジャパン研究所にて*E. coli* NIHJ JC-2を検定菌とする bioassay 法により行なった。

2. 結果

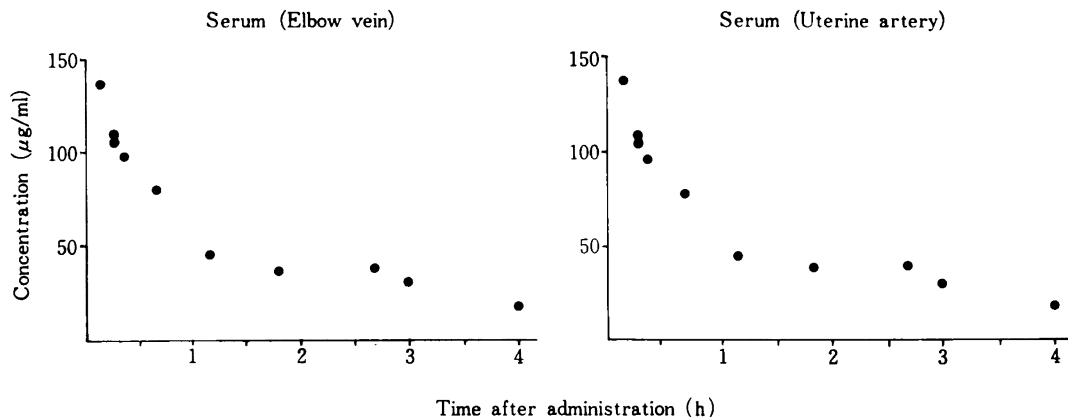
1) 血清中および性器組織内濃度

本剤1.0 g one shot 静注時における血清中および性器組織内濃度の実測値をTable 1に一括して示し、末梢静脈血および子宮動脈血清中濃度をFig. 2に、性器組織

Table 1 Serum and tissue concentrations of THR-221 after intravenous administration of 1.0 g

Case No.	Age (yrs)	Time (h:min)	Concentration($\mu\text{g/ml}$ or g)							
			Elbow vein	Uterine artery	Oviduct	Ovary	Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis
1	30	7	137.52	137.52	34.40	19.56	14.08	10.20	23.56	14.86
2	36	15	106.26	106.26	26.58	46.88	4.48	48.44	46.88	43.76
3	39	15	106.26	106.26	42.20	39.08	40.64	53.14	50.0	56.28
4	38	20	96.88	96.88			11.34	56.28	46.88	43.76
5	38	40	78.13	78.13	50.0		56.28	39.08	42.20	45.32
6	36	1:10	46.88	46.88			48.44	40.64	46.88	62.52
7	39	1:48	40.63	40.63	17.98	20.36	14.86	11.34	10.58	12.12
8	48	2:40	37.50	37.50	25.00		22.74	26.58	28.10	19.56
9	54	3:00	31.55	31.25	32.82	34.40	22.47	21.14	24.28	26.58
10	44	4:00	17.97	17.97	19.56	14.86	18.76	12.12	14.08	15.64

Fig. 2 Serum concentration of THR-221 after intravenous administration of 1.0 g (n=10)



内濃度を Fig. 3 にそれぞれ示した。

末梢静脈血清中における THR-221 濃度は投与後 15 分で $106.26 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し、投与後 1 時間 10 分で $46.88 \mu\text{g/ml}$ 、3 時間で $31.55 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間で $17.97 \mu\text{g/ml}$ となった。

一方、子宮動脈血清中濃度は投与後 15 分で $106.26 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し、投与後 1 時間 10 分で $46.88 \mu\text{g/ml}$ 、3 時間で $31.25 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間で $17.97 \mu\text{g/ml}$ となり、末梢静脈血清中濃度と同様の濃度推移を示した。

性器組織内濃度は各組織間で多少の差を認めるものの、投与後 15 分で $4.48 \sim 56.28 \mu\text{g/g}$ 、1 時間 10 分で $40.64 \sim$

$62.52 \mu\text{g/g}$ 、3 時間で $21.14 \sim 34.40 \mu\text{g/g}$ 、4 時間で $12.12 \sim 19.56 \mu\text{g/g}$ の濃度が認められた。

2) 骨盤死腔液中濃度

末梢静脈血清中および骨盤死腔液中における THR-221 濃度の実測値を Table 2 に、また両者の経時的濃度推移を Fig. 4 に示した。

骨盤死腔液中濃度は投与後 1, 2, 4, 6 時間でそれぞれ $24.22 \pm 2.82 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.D.), $18.49 \pm 0.91 \mu\text{g/ml}$, $14.59 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$, $9.90 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ を示し、同時に採取した末梢静脈血清中濃度に対する割合は、それぞれ 43.9, 57.3, 69.1, 56.5% であった。

Fig. 3 Tissue concentration of THR-221 after intravenous administration of 1.0 g

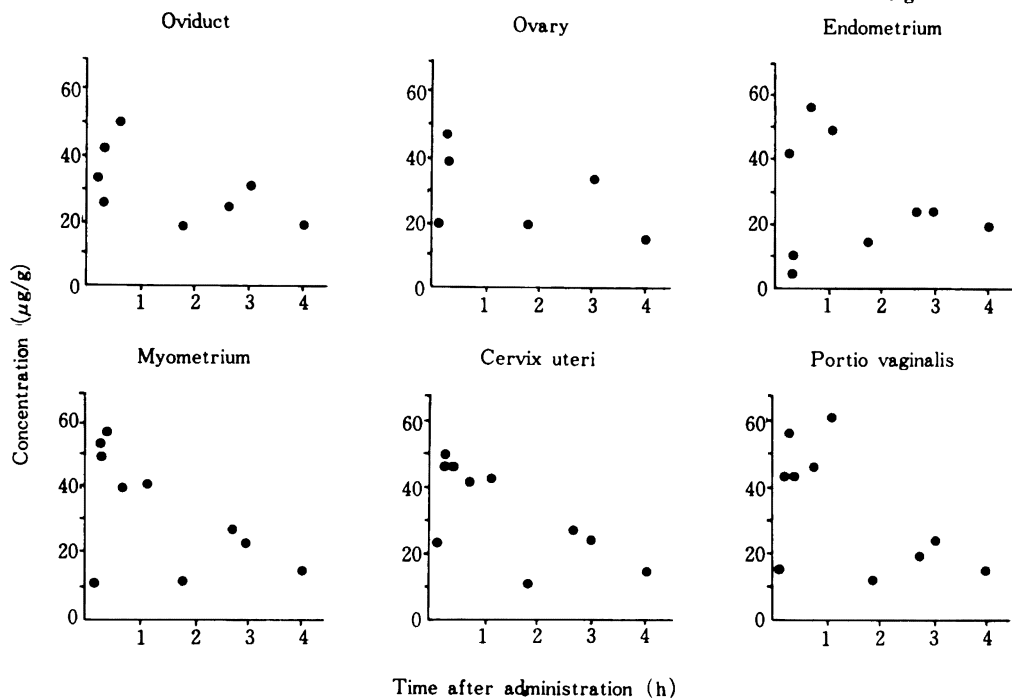


Table 2 Serum and retroperitoneal fluid concentrations of THR-221 after intravenous administration of 1.0 g

Case No.	Serum ($\mu\text{g/ml}$)				Retroperitoneal fluid ($\mu\text{g/ml}$)			
	1	2	4	6	1	2	4	6 (h)
1	62.50	31.25	20.32	11.33	26.57	17.97	14.85	9.38
2	50.00	31.25	19.54	10.94	21.10	19.54	14.85	10.16
3	53.13	34.38	23.44	19.54	25.00	17.97	14.07	10.16
Mean \pm S.D.	55.21 ± 6.50	32.29 ± 1.81	21.10 ± 2.06	17.52 ± 5.15	24.22 ± 2.82	18.49 ± 0.91	14.59 ± 0.45	9.90 ± 0.45

Ⅱ. 臨床例の検討

1. 投与対象

昭和61年5月から昭和61年12月迄の間の京都府立医科大学附属病院産婦人科における入院患者のうち、種々の感染症を有する12例を対象とした。投与対象の年齢は20～73歳に、体重は29～73 kgに分布していた。

感染症の内訳は子宮内感染2例、子宮付属器炎2例、ダグラス窩膿瘍2例、骨盤腹膜炎2例、骨盤死腔炎4例、計12例である。なお、基礎疾患に悪性腫瘍を有する症例が7例含まれている。

2. 投与方法

投与方法についてはTHR-221を生理食塩水100 mlあるいは電解質輸液 500 mlに溶解し、全例に点滴静注を行なった。

投与量は1回1.0～2.0 g、1日2回投与とした。

投与期間は最低3日間から最高12日間で、症例当たりの総投与量は6 g 1例、15 g 1例、16 g 1例、18 g 2例、20 g 2例、24 g 1例、28 g 1例、30 g 1例、32 g 1例、48 g 1例であった。

3. 効果判定規準

効果判定は以下の規準により行なった。

著効: 主要自他覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合

有効: 主要自他覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒した場合

無効: 主要自他覚症状が3日経過しても改善されない場合

なお、手術、切開等の外科的処置を併用した場合は著効とせず、すべて有効と判定した。

4. 臨床効果

Table 3に本剤投与症例の年齢、体重、診断名および基礎疾患、投与方法、投与量、投与期間、総投与量、分離菌、細菌学的効果および副作用の有無を示した。

また、Table 4に各症例を疾患群別に分類し、それぞれの有効率を示した。

Table 4に示す如く、子宮内感染2例はともに著効であり、子宮付属器炎2例は著効1例、有効1例であった。骨盤内感染症8例については、ダグラス窩膿瘍2例はともに有効、骨盤腹膜炎2例は有効1例、無効1例、骨盤死腔炎4例は有効2例、無効2例であり、有効率は62.5%であった。

以上、12例の産婦人科性感染症に対して本剤の投与を行なった結果、著効3例、有効6例、無効3例、有効率75.0%であった。

5. 分離菌別臨床効果

本剤の分離菌別臨床効果を Table 5に示した。

Fig. 4 Serum and retroperitoneal fluid concentrations of THR-221 after intravenous administration of 1.0 g

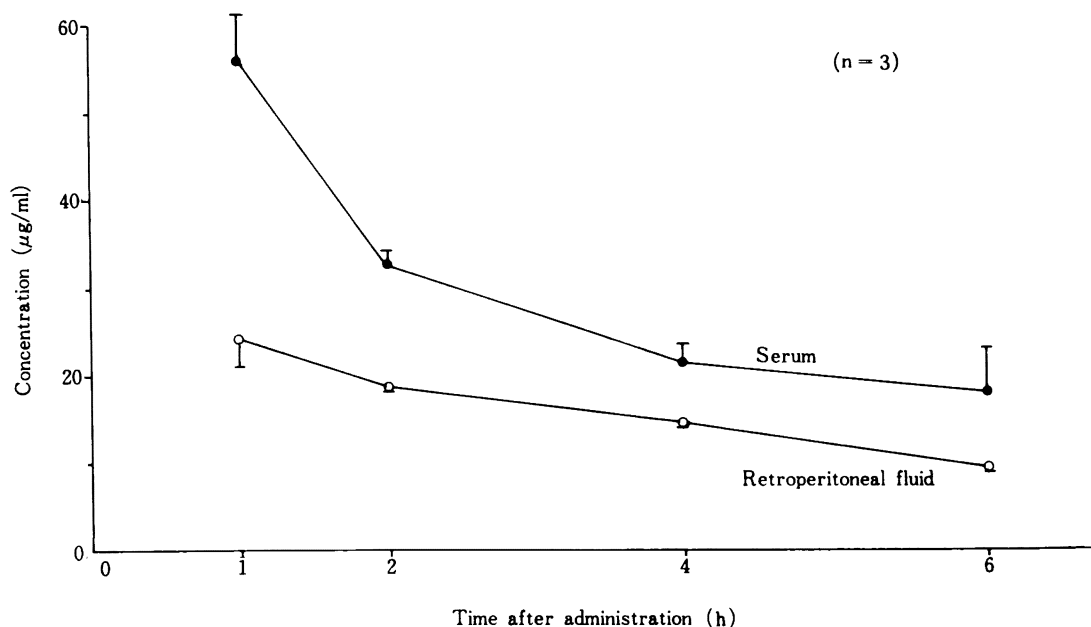


Table 3 Clinical results of THR-221 treatment

Case No.	Age (yrs)	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	THR-221				Isolate	Bacteriological effect	Clinical effect	Side-effects
				Route	Daily dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	33	60	Intrauterine infection (IUD)	d.i.	2×2	4.5	18	<i>P. anaerobius</i>	Unknown	Excellent	—
2	31	58	Intrauterine infection (Uterine myoma)	d.i.	2×2	5	20	<i>S. equinus</i>	Unknown	Excellent	—
3	20	51	Adnexitis	d.i.	2×2	6	24	<i>S. sanguis</i> <i>S. intermedius</i>	Eradicated	Excellent	—
4	27	49	Adnexitis	d.i.	2×2	7.5	30	Negative	Unknown	Good	—
5	77	44	Douglas abscess	d.i.	2×2	8	32	<i>B. vulgatus</i>	Eradicated	Good	—
6	66	29	Douglas abscess (Ovarian cancer)	d.i.	2×2	12	48	<i>B. thetaiotaomicron</i> <i>E. avium</i> <i>K. oxytoca</i> <i>B. fragilis</i>	Eradicated	Good	—
7	52	39	Pelvic peritonitis (Ovarian cancer)	d.i.	1×2	7.5	15	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> sp.	Eradicated	Good	—
8	73	49	Pelvic peritonitis (Ovarian cancer)	d.i.	1×2	3	6	Not tested	Unknown	Poor	—
9	50	59	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	2×2	5	20	<i>E. faecalis</i>	Unchanged	Good	—
10	34	48	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	2×2	7	28	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	Decreased	Good	—
11	55	36	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	2×2	4	16	<i>E. faecalis</i>	Eradicated	Poor	—
12	65	73	Parametritis (Uterine cervical cancer)	d.i.	2×2	4.5	18	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	Unchanged	Poor	—

IUD : Intrauterine fetal death

単独菌感染は6例で、うち4例は好気性グラム陽性菌、他の2例は嫌気性グラム陽性菌1例、嫌気性グラム陰性菌1例であり、これらに対する本剤の臨床効果は *E. faecalis* による1例以外のすべての症例に認められ、有効率は83.3%であった。

混合感染は4例で、うち好気性グラム陽性菌同志、好気性グラム陽性菌と好気性グラム陰性菌、好気性グラム陽性菌と嫌気性グラム陽性菌、好気性グラム陽性菌と好

気性グラム陰性菌に嫌気性グラム陰性菌が加わったもの各1例であり、これらに対する本剤の有効率は75.0%であった。

起炎菌不明例は培養陰性の1例を含む2例で、有効率は50.0%であった。

6. 細菌学的効果

Table 6に本剤の細菌学的効果を示した。起炎菌不明例2例を除く10例から13菌種16株が検出された。

Table 4 Summary of clinical effects

Diagnosis		No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)
Intrauterine infection		2	2			
Adnexitis		2	1	1		
Pelvic infection	Douglas abscess	2		2		
	Pelvic peritonitis	2		1	1	
	Parametritis '	4		2	2	
	Subtotal	8		5	3	5/8 (62.5)
Overall total		12	3	6	3	9/12 (75.0)

Table 5 Clinical effect of THR-221 classified by causative organism

Isolate	No. of cases	Clinical effect			Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor	
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> sp.	1		1		
<i>S. equinus</i>	1	1			
<i>E. faecalis</i>	2		1	1	
Subtotal	4	1	2	1	3/4(75)
<i>E. faecalis</i> + <i>S. epidermidis</i>	1			1	
<i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i>	1		1		
Subtotal	2		1	1	1/2(50)
<i>S. sanguis</i> + <i>S. intermedius</i>	1	1			
<i>E. avium</i> + <i>K. oxytoca</i> + <i>B. fragilis</i> + <i>B. thetaiotaomicron</i>	1		1		
Subtotal	2	1	1		2/2(100)
<i>P. anaerobius</i>	1	1			
<i>B. vulgatus</i>	1		1		
Subtotal	2	1	1		2/2(100)
Negative	1		1		
Unknown	1			1	
Subtotal	2		1	1	1/2(50)
Overall total	12	3	6	3	9/12(75)

分離菌の内訳は、好気性菌ではグラム陽性菌が6菌種9株、グラム陰性菌が2菌種2株、嫌気性菌ではグラム陽性菌が2菌種2株、グラム陰性菌が3菌種3株であった。

細菌学的効果は、好気性グラム陽性菌で消失4例、不変4例で、消失率50.0%であった。好気性グラム陰性菌、嫌気性グラム陽性菌およびグラム陰性菌ではいずれも全株が消失し、消失率100%であった。

7. 副作用ならびに臨床検査値異常

副作用については特に留意して観察を行なったが、本剤投与による自他覚的な副作用は認められなかった。

また、Table 7に本剤投与前後の血液一般、肝機能および腎機能等の臨床検査値の変動を示したが、本剤投与に起因する臨床検査値異常の発現は全例に認められなかった。

Ⅲ. 考 察

近年、産婦人科領域における細菌感染症の治療に際しては、広域抗菌スペクトラムおよび強力な抗菌力を有し、しかも安全性の高い β -lactam系抗生剤、中でも特にセフェム系抗生剤が第一選択剤とされる機会が多い^{5,6)}。さらに最近では、いわゆる第三世代セフェム系抗生剤が数多く登場し、その結果 Compromised host における弱毒菌感染症の治療に道が開かれた感がある⁷⁻⁹⁾。

THR-221は、好気性、嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで広範な抗菌スペクトラムを有する第三世代セフェム系抗生剤に属する。

本剤の臨床分離菌に対する抗菌力¹⁰⁾は、グラム陽性菌では *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対して Cefotaxime (CTX)と同程度であり、Cefazolin (CEZ)より優れた抗菌力を示す。グラム陰性菌では *E. coli*, *S. marcescens* には CTX, Ceftazidime (CAZ)に比して劣るものの、Cefpimizole (CPIZ), Cefoperazone (CPZ)より優れた成績であり、*H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole(+) *Proteus* 属等には CTX, CAZ と同等の優れた抗菌力を示す。また、*in vivo* の感染動物実験の結果、MIC から期待される以上の優れた治療効果を示す。さらに、白血球やマクロファージの殺菌作用を増強するという報告がなされた点は注目すべき特徴であると考えられる。

今回、我々は THR-221の基礎的検討として、本剤1.0 g one shot 静注時における血清中濃度、性器組織内濃度および骨髄腔液中濃度を測定した。

本剤1.0 g one shot 静注時における末梢静脈血清中濃度は投与後15分で106.26 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し、投与後1時間10分で46.88 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間で31.55 $\mu\text{g/ml}$ となり、4時間を経過しても17.97 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を維持した。この成績は健常者のそれとほぼ一致した濃度推

Table 6 Bacteriological response to THR-221 treatment

Isolate			No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)
Aerobe	G (+)	<i>S. epidermidis</i>	1		1		1
		Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> sp.	1	1			
		<i>S. equinus</i>	1				
		<i>S. sanguis</i>	1	1			
		<i>E. faecalis</i>	4	1	3		
		<i>E. avium</i>	1	1			
	Subtotal		9	4	4	1	4/8 (50)
	G (-)	<i>E. coli</i>	1	1			
		<i>K. oxytoca</i>	1	1			
Subtotal		2	2			2/2 (100)	
Anaerobe	G (+)	<i>S. intermedius</i>	1	1			1
		<i>P. anaerobius</i>	1				
		Subtotal		2	1		
	G (-)	<i>B. fragilis</i>	1	1			
		<i>B. vulgatus</i>	1	1			
		<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1			
		Subtotal		3	3		
Overall total			16	10	4	2	10/14(71.4)

Table 7 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		ESR (mm/h)		CRP		S-COT (KU)		S-GPT (KU)		AI-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	359	357	9900	7900	11.3	11.1	33.8	33.4	14.8	23.7	65	54	2+	6+	10		4		3.9		13		0.6	
2	410	357	6900	5300	11.2	9.6	34.2	29.8	37.2	44.4	46	12	1+	2+	11*	14	9*	6	4.5*	4.4	9*		0.5*	
3	420	400	5000	6200	9.7	9.4	30.5	31.0	33.4	45.4	70	20	1+	1*	15*		10*		4.8*		12*		0.8*	
4	379*	445	6600	7800	11.2*	12.9	33.3*	39.9	16.6*	50.1			8+	8+	45	21	31*	44	5.3*	6.5	10*	10	0.8*	0.6
5	447	443	15300	13600	11.5	11.3	36.1	35.5	43.2	53.7	71	61	7+	3+	13	11	8	4	8.3	6.8	18	11	0.8	0.8
6	418	389	12100	14400	11.9	11.0	36.0	34.2	49.1	64.4		58	2+	3+	17	13	15	15	5.0	5.5	19	16	1.1	0.8
7	316	305	9600	11900	10.2	9.7	32.9	29.5	36.2	44.2	76	70	4+	2+	11	17	6	7	4.4	5.7	13	15	1.4	1.5
8	346	315	5300	5300	10.6	10.0	32.9	29.7	20.2	20.8	15	56	2+	5+	16	14	4	2	5.8	5.7	15	14	0.7	0.8
9	357	430	4000	6200	11.5	13.8	33.8	40.6	20.1	26.0	8		2+	±*	10	15*	4	9*	2.8	3.1*	11	14*	0.6	0.6*
10	362	380	9400	4600	11.1	11.6	33.3	35.4	17.7	34.8	53		6+	2+	12	11	8	8	4.0	5.6	10	13	0.7	0.7
11	401	328	13000	10800	12.8	10.2	37.2	30.5	18.4	24.7	66	80	8+	8+	11	18	9	25	6.5	24.6	15	9	0.6	0.5
12	430	402	11400	6900	12.8	11.9	39.9	37.2	29.3	38.3			2+	2+	25	13	27	15	7.7	4.7	22	18	1.3	1.3

* : During treatment

A . After treatment

B : Before treatment

移であった。

性器組織内濃度は投与後15分で4.48~56.28 $\mu\text{g/g}$, 1時間10分で40.64~62.52 $\mu\text{g/g}$, 3時間で21.14~34.40 $\mu\text{g/g}$ の濃度を示し, 投与後4時間を経過するも12.12~19.56 $\mu\text{g/g}$ と高濃度が認められた。この成績から判断すると, 産婦人科性器感染症の主要な起炎菌である *E. coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *B. fragilis* の MIC₉₀ 値を充分カバーし得るものであると考えられた。

骨盤死腔液中濃度は投与後1, 2, 4, 6時間でそれぞれ24.22 \pm 2.82 $\mu\text{g/ml}$ (Mean \pm S.D.), 18.49 \pm 0.91 $\mu\text{g/ml}$, 14.59 \pm 0.45 $\mu\text{g/ml}$, 9.90 \pm 0.45 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 本剤の骨盤死腔液中への移行性は良好であることが明らかとなった。この成績より, 本剤は子宮癌根治術後の骨盤死腔炎の治療あるいは防止に有用な薬剤であることが示唆された。

臨床例に対する検討では, 子宮内感染2例, 子宮付属器炎2例, ダグラス窩膿瘍2例, 骨盤腹膜炎2例, 骨盤死腔炎4例, 計12例の産婦人科性器感染症に対する本剤の投与を行なった結果, 著効3例, 有効6例, 無効3例で, 有効率は75.0%であった。

本剤の疾患群別臨床効果は, 子宮内感染2例はともに著効, 子宮付属器炎2例は著効, 有効各1例であった。

骨盤内感染症8例中ダグラス窩膿瘍2例はともに有効, 骨盤腹膜炎2例は有効1例, 無効1例, 骨盤死腔炎4例は有効2例, 無効2例であり, 有効率は62.5%であった。骨盤死腔炎に対する本剤の有効率は50.0%であったが, これらはいわゆる Compromised host であり, しかも先行薬として他の第三世代セフェム剤が使用されていた症例である。

次に本剤の分離菌別臨床効果であるが, 単独菌感染6例のうち *E. faecalis* による1例以外はすべての症例は有効以上で, 有効率は83.3%を示した。

混合感染4例は, 好気性グラム陽性菌同志, 好気性グラム陽性菌と好気性グラム陰性菌, 好気性グラム陽性菌と嫌気性グラム陽性菌, 好気性グラム陽性菌と好気性グラム陰性菌に嫌気性グラム陰性菌が加わった各1例であり, *E. faecalis* が関与した1例以外の3例は有効以上で, 有効率は75.0%であった。

なお, 起炎菌不明例は培養陰性の1例を含む2例で, 有効率は50.0%であった。

本剤の細菌学的効果は, 好気性グラム陽性菌では50.0%と若干低値を示した。この理由として, 今回分離

された8株中3株は本剤が抗菌力を示さない *E. faecalis* であったことが挙げられる。好気性グラム陰性菌, 嫌気性グラム陽性菌および嫌気性グラム陰性菌ではいずれも全株が消失し, 本剤の細菌学的効果は100%と極めて優れた成績であった。これらの成績は, 本剤の抗菌スペクトラムの特徴を良く反映した結果であると考えられる。

最後に副作用であるが, 本剤投与を行なった全症例に自他覚的な副作用および臨床検査値異常の発現は認められなかった。

以上の基礎的, 臨床的検討から, THR-221は産婦人科性器感染症に対して有用な薬剤であると判断した。

文 献

- 1) THR-221概要。ヘキストジャパン株式会社
- 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) LIMBERT, M. ; N. KLESEL, K. SEEGER, G. SEIBERT, I. WINKLER & E. SCHRINNER : Cefodizime, an aminothiazolylcephalosporin I. *In vitro* activity. *J. Antibiotics* 37 : 892~900, 1984
- 4) LIMBERT, M. ; R. R. BARTLETT, G. DIKNEITE, N. KLESEL, H. U. SCHORLEMMER, G. SEIBERT, I. WINKLER & E. SCHRINNER : Cefodizime, an aminothiazolylcephalosporin IV. Influence on the immune system. *J. Antibiotics* 37 : 1719~1726, 1984
- 5) 高瀬善次郎: 院内感染, 特に術後感染と抗生物質の選択。産と婦44 : 731~736, 1977
- 6) 山元貴雄: 妊産婦への使用。臨床医13 : 1642~1643, 1987
- 7) 岡田弘二, 金尾昌明: 産婦人科領域における術後感染症とその治療。産婦治療43 : 1~5, 1981
- 8) 岡田弘二: 産婦人科領域感染症 “重症感染症とその対策”。p.99~113, メディカルジャーナル社(東京), 1987
- 9) 山元貴雄・初田和勝・岩破一博・富岡 恵・保田仁介・岡田弘二: 骨盤死腔炎発症と予防抗生剤投与の意義について。化学療の領域3 : 737~743, 1987
- 10) KASAI, K. ; A. TSUJI, S. MIYAZAKI & S. GOTO : *In vitro* antibacterial activity and β -lactamase stability of cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. *Jap. J. Antibiotics* 37 : 1294~1305, 1984

THR-221(CEFODIZIME) IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

TAKAO YAMAMOTO, JINSUKE YASUDA, MASAOKI KANAO and HIROJI OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology(Director : Prof. HIROJI OKADA),

Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

We performed basic and clinical studies on THR-221(cefodizime), a new injectable cephem antibiotic, and obtained the following results.

1. Concentration of THR-221 was examined in serum, internal genital organs and retroperitoneal fluid after a single i.v. administration of 1 g. The peripheral serum level was 106.26 $\mu\text{g/ml}$ at 15 min, decreasing to 46.88 $\mu\text{g/ml}$ at 1 h 10 min, 31.55 $\mu\text{g/ml}$ at 3 h, and 17.97 $\mu\text{g/ml}$ at 4 h, after administration.

Tissue concentrations were 4.48~56.28 $\mu\text{g/g}$ at 15 min, 40.64~62.52 $\mu\text{g/g}$ at 70 min, 21.14~34.40 $\mu\text{g/g}$ at 3 h and was detected in all tissues at 12.12~19.56 $\mu\text{g/g}$ 4 h after administration.

Concentration in retroperitoneal fluid was $24.22 \pm 2.82 \mu\text{g/ml}$ (mean \pm S.D.), $18.49 \pm 0.91 \mu\text{g/ml}$, $14.59 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$, and $9.90 \pm 0.45 \mu\text{g/ml}$ at 1, 2, 4 and 6 h respectively.

2. In a clinical trial, THR-221 was given to 12 patients with obstetrical and gynecological infections such as intrauterine infection, adnexitis, douglas abscess, pelvic peritonitis and parametritis. The clinical results were evaluated as excellent in 3 cases, good in 6 and poor in 3. The efficacy rate was 75.0%.

Bacteriologically, 16 organisms were isolated from 10 patients and the eradication rate was 71.4%.

No side-effects were observed in any of the cases treated with THR-221.