

外科領域感染症に対する DQ-2556 の臨床的検討

谷村 弘^{1,2)}・角田 卓也・矢本 秀樹
和歌山県立医科大学消化器外科*

平田 公一・浅石 和昭・江端 俊彰
南田 英俊・浦 英樹
札幌医科大学第一外科

石引 久彌・高原 哲也
慶応義塾大学医学部外科

岩井 重富・古畑 久・加藤 高明・田中日出和
日本大学医学部第三外科

由良 二郎・品川 長夫・石川 周・真下 啓二
名古屋市立大学医学部第一外科

木下 博明・森本 健・田中 宏
大阪市立大学医学部第二外科

大森 国雄
東住吉森本病院外科

藤本 幹夫
市立藤井寺市民病院外科

上田 隆美
服部中央病院外科

平田 早苗
大阪市立城北市民病院外科

山崎 修
大阪市立桃山市民病院外科

土居 進・栄 博
大阪市立北市民病院外科

折田 薫三・日伝 昌夫・岩垣 博巳
岡山大学医学部第一外科

岩橋 秀幸・江川 博
阪南市立病院外科

田伏 克惇・坂口 雅宏
国立大阪南病院外科

樫谷 益生
有田市立病院外科

田伏 洋治・中塚 久仁英
国立田辺病院外科

* 和歌山市七番丁 27

福永 裕 充

済生会有田病院外科

青木 洋 三・岡 統 三

橋本市民病院外科

橋本 雅 夫・坂本 幸 具

日高総合病院外科

山本 真 二・嶋田 浩 介

海南市民病院外科

津 泰 建 治・植坂 和 修

那賀病院外科

辻 毅

野上厚生総合病院外科

一宮 源太・小林 康人・道浦 準

和歌山労災病院外科

出口 浩 一³⁾

東京総合臨床検査センター研究部

¹⁾世話人, ²⁾論文執筆者, ³⁾細菌学的検査担当

(平成4年9月11日受付・平成4年11月24日受理)

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 DQ-2556 について外科領域における臨床的検討を行った。腹膜炎 40 例, 腹腔内膿瘍 5 例, 胆道感染症 15 例, 肝膿瘍 2 例, 術後創感染 12 例, その他 3 例の計 77 例に DQ-2556 1 回 0.5~2.0 g, 1 日 1~3 回, 3~15 日間投与した。評価可能な 73 例の有効率は, 腹膜炎 75.7% (28/37), 腹腔内膿瘍 2/5 例, 胆道感染症 80.0% (12/15), 肝膿瘍 2/2 例, 術後創感染 66.7% (8/12), その他 (膿胸, 肛門周囲膿瘍) 2/2 例であり, 全体としての有効率は 74.0% (54/73) であった。検出した細菌 77 株中 60 株が消失し, 細菌学的効果は 77.9% であった。副作用は下痢, 発疹および発熱をそれぞれ 1 例に認めた。臨床検査値の異常変動は好酸球増多が 2 例, 好酸球増多・GPT 上昇が 1 例, 肝機能異常が 4 例であった。以上より, DQ-2556 は外科感染症に対して有用な薬剤の 1 つであるといえる。

Key words: DQ-2556, cephem, 外科感染症, 臨床的検討

第一製薬株式会社中央研究所で創製された DQ-2556 は, セフェム骨格の 7 位に α -methoxyimino-aminothiazole 基を, 3 位の oxazolyl-pyridinium 基と 4 位の carboxyl 基との間に分子内塩を有するセフェム系抗生物質である。

本剤は *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌のみならず *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌に対しても幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力を有する¹⁻²⁾。

また, 本剤の単回静脈内投与による血中濃度の半減期は 2 時間, 24 時間後の尿中排泄率は 80% であり³⁾, 胆汁中, 腹水および腹膜にも良好な移行性が認められている⁴⁾。

今回, 我々は腹膜炎, 胆道感染症を中心に外科領域感染

症に対する DQ-2556 の臨床的検討を行ったので, 報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

対象疾患は, 虫垂炎穿孔, 胃・十二指腸潰瘍穿孔などの穿孔性腹膜炎, 術後腹膜炎, 急性虫垂炎, 腹腔内膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎, 肝膿瘍などの肝・胆道感染症および術後創感染症とし, 原則として中等症以上の症例とした。1989 年 3 月より 1991 年 10 月までの 2 年 7 か月間に, 全国 24 施設を受診した外科感染症患者で, 事前に本試験の内容, 期待される治療効果, 予想され

る副作用などについて説明を受け、被験者になることを本人または代理人が同意した77例を対象とした。男性45例、女性32例であり、年齢は16~82歳であった。

また、高度の心、肝あるいは腎機能障害のある症例は除外した。

2. 投与方法

DQ-2556 (1バイアル中0.5あるいは1.0g力価)を1回0.5~1.0g、1日2回に分割して静脈内投与した。投与期間は原則として3日以上、14日以内としたが、症例に応じて適宜変更した。

3. 観察項目および検査

臨床症状は投与開始日、3日後、5日後、7日後、14日後に、全身症状として、体温、白血球数、CRP、赤沈を、局所所見として、発赤、腫張、疼痛、排膿を観察した。

また、胆道感染症および腹膜炎の症例については筋性防御、腹部膨満、圧痛の3項目も観察に加えた。

投与前および投与終了後に、血液学的検査として、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数など、血液生化学的検査として、GOT、GPT、 γ -GTP、Al-P、LDH、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、血清電解質などの臨床検査を実施した。

臨床検査上有意な悪化を認めた場合は、可能な限り正常値または投与開始前値に復するまで追跡調査を行った。

投与開始後に出現した副作用が疑われる症状についてはその程度、出現日、処置、経過、試験薬剤との因果関係などについて、可能な限り詳細に観察した。

原則として投与開始日、3日後、5日後、7日後、14日後に菌検索を実施した。検体はケンキポーターに封入後、速やかに東京総合臨床検査センター研究部あるいは第一製薬㈱探索第一研究所に送付し、同所にて細菌の分離、同定およびMICの測定を実施した。MICは本剤のほかにceftazidime (CAZ)、cefuzonam (CZON)、cefotiam (CTM)、cefoperazone (CPZ)の4剤について日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法⁵⁾および同学会嫌気性菌最小発育阻止濃度(MIC)測定法⁶⁾に従って測定した。なお、*S. aureus*が分離された場合には、methicillin (DMPPC)に対するMICをあわせて測定し、DMPPCに対するMICが12.5 μ g/ml以上を耐性として判定した。

4. 薬効評価

臨床効果は臨床症状の推移および推定起炎菌の消長

をもとに、主治医の判断により「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階に判定した。

細菌学的効果は推定起炎菌の消長をもとに「陰性化」、「減少または一部消失」、「不変」、「菌交代」の4段階に判定した。

臨床検査値の悪化あるいは副作用が疑われる症状を認めた場合は、試験薬剤との因果関係について「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」の5段階で判定した。

因果関係について、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」を臨床検査値異常あるいは副作用として取り扱うこととした。

さらに、有用性は臨床効果、細菌学的効果および臨床検査値異常、副作用などをもとに、主治医の判断により「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用でない」の4段階で判定した。

II. 成績

1. 症例の背景因子

77例のうち、術後縫合不全2例と術後感染予防1例の3例を除外とし、転院のため3日目以降来院しなかった1例を脱落と判定した。評価可能な症例は73例であった。

疾患の内訳は、穿孔性腹膜炎21例(虫垂炎穿孔14例、十二指腸穿孔4例、胃潰瘍穿孔2例、胃平滑筋肉腫穿孔1例)、術後腹膜炎8例、急性虫垂炎5例、その他の腹膜炎3例(結腸憩室炎2例、絞扼性腸閉塞1例)、腹腔内膿瘍5例、胆嚢炎11例、胆管炎3例、胆嚢・胆管炎1例、肝膿瘍2例、術後創感染12例、その他2例(膿胸1例、肛門周囲膿瘍1例)であった(Table 1)。

投与量は2g/日(2分割)が67例であった。投与日数は最短3日より最長15日であり、7日以内が全体の67.2%を占めた。

2. 臨床成績

全体の臨床効果は73例中、著効22例、有効32例、やや有効12例、無効7例で、有効率は74.0%であった(Table 2)。

疾患別臨床効果は、穿孔性腹膜炎21例では、著効7例、有効9例、やや有効5例で有効率は76.2%(16/21)、術後腹膜炎は8例で著効2例、有効3例、やや有効1例、無効2例であり、急性虫垂炎は5例で著効4例、有効1例、その他の腹膜炎は3例で有効2例、やや有効1例、腹腔内膿瘍は5例で有効2例、やや有効1例、無効2例であった。

胆嚢炎11例では、著効4例、有効4例、やや有効

Table 1-1. Clinical results of DQ-2556

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)	DQ-2556		Isolated organisms	MIC of DQ-2556 ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical efficacy	Bacteriological response	Side effects
			Daily dose (g \times times)	Duration (days)					
1	39 M	Peritonitis	1 \times 2	9	<i>E. coli</i>	-	good	eradicated	(-)
		Perforating appendicitis, Hypertension, chronic hepatitis							
2	69 M	Peritonitis	1 \times 2	6	<i>E. faecalis</i>	25	excellent	eradicated	(-)
		Perforating appendicitis							
3	63 M	Peritonitis	1 \times 2	6	<i>E. coli</i> <i>B. ovatus</i>	0.1 25	good	eradicated	(-)
		Perforating appendicitis							
4	16 M	Peritonitis	1 \times 2	6	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. equinus</i>	0.2 ≤ 0.05 0.39	excellent	eradicated	(-)
		Perforating appendicitis							
5	49 M	Peritonitis	1 \times 2	7	<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0.05	fair	eradicated	(-)
		Perforating appendicitis, Diabetes mellitus							
6	65 F	Peritonitis	1 \times 2	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. alcaligenes</i>	12.5 6.25	excellent	eradicated	(-)
		Perforating appendicitis, Appendicolithiasis							
7	49 M	Peritonitis	1 \times 2	4	<i>K. oxyloca</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>	0.1 >100	fair	eradicated	(-)
		Perforating appendicitis							
8	78 M	Peritonitis	1 \times 3 1 \times 2	6 3	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	6.25 ≤ 0.05 ≤ 0.05	fair	eradicated	(-)
		Perforating appendicitis, Rectal cancer							
9	17 F	Peritonitis	1 \times 2	7	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	-	excellent	eradicated	Eosino. \uparrow
		Perforating appendicitis							

Table 1-2. Clinical results of DQ-2556

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)	DQ-2556		Isolated organisms	MIC of DQ-2556 ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical efficacy	Bacteriological response	Side effects
			Daily dose (g \times times)	Duration (days)					
10	33 M	Peritonitis	0.5 \times 2	7	<i>E. coli</i>	-	excellent	eradicated	(-)
		Perforating appendicitis							
11	40 M	Peritonitis	0.5 \times 2	9	<i>C. freundii</i> <i>E. aerogenes</i> <i>B. fragilis</i>	0.1 0.2 12.5	excellent	eradicated	Eosino. \uparrow
		Perforating appendicitis							
12	40 M	Peritonitis	1 \times 2	13	<i>E. coli</i> <i>S. sanguis</i> <i>S. constellatus</i>	≤ 0.05 ≤ 0.05 ≤ 0.05	good	eradicated	(-)
		Perforating appendicitis, Liver dysfunction							
13	32 M	Peritonitis	1 \times 2	7	<i>P. asaccharolyticus</i>	≤ 0.05	good	eradicated	(-)
		Perforating appendicitis							
14	49 M	Peritonitis	1 \times 2	5	<i>S. morbillorum</i> \downarrow <i>S. morbillorum</i> <i>B. fragilis</i>	0.1 0.1 50	fair	persisted	(-)
		Perforating appendicitis							
15	32 M	Peritonitis	1 \times 2	5	<i>E. coli</i>	≤ 0.05	good	eradicated	(-)
		Perforation of duodenal ulcer							
16	66 M	Peritonitis	1 \times 2	10	<i>C. albicans</i>	-	good	unknown	(-)
		Perforation of duodenal ulcer, Gastric ulcer, myocardial infarction							
17	16 F	Peritonitis	1 \times 2	10	<i>E. faecalis</i>	6.25	excellent	eradicated	(-)
		Perforation of duodenal ulcer							
18	48 F	Peritonitis	1 \times 2	8	Negative		good	unknown	(-)
		Perforation of duodenal ulcer							

Table 1-3. Clinical results of DQ-2556

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)	DQ-2556		Isolated organisms	MIC of DQ-2556 ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical efficacy	Bacteriological response	Side effects
			Daily dose (g \times times)	Duration (days)					
19	53 M	Peritonitis	1 \times 2	6	Not done		good	unknown	Fever GOT \uparrow , LDH \uparrow GPT \uparrow , AI-P \uparrow X-GTP \uparrow , Proteinuria f. bil. \uparrow , Glycosuria
		Perforation of gastric ulcer							
20	53 M	Peritonitis	1 \times 2	5	<i>K. pneumoniae</i>	≤ 0.05	good	eradicated	(-)
		Perforation of gastric ulcer							
21	60 F	Peritonitis	1 \times 2	7	<i>S. sanguis</i> <i>S. salinarum</i> <i>P. magnus</i> \downarrow <i>S. constellatus</i>	≤ 0.05 ≤ 0.05 ≤ 0.05	fair	replaced	(-)
		Perforation of gastric leiomyoma							
22	76 F	Postoperative peritonitis	1 \times 2	7	<i>E. cloacae</i>	0.1	fair	eradicated	(-)
		Gastric cancer, diabetes mellitus							
23	54 M	Postoperative peritonitis	1 \times 2	13	<i>Lactobacillus</i> sp.	0.1	unknown (exclusion)	unknown	Rash
		Gastric cancer							
24	56 M	Postoperative peritonitis	1 \times 2	7	Not done		excellent	unknown	(-)
		Liver cancer							
25	72 F	Postoperative peritonitis	1 \times 2	8	Not done		good	unknown	(-)
		Insulinoma, pulmonary emphysema							
26	65 F	Postoperative peritonitis	1 \times 2	7	CNS \downarrow CNS	-	good	persisted	(-)
		Gallbladder cancer							
27	66 F	Postoperative peritonitis	0.5 \times 2	5	<i>S. aureus</i> \downarrow <i>S. aureus</i>	>100 -	poor	persisted	(-)
		Gastric cancer							

Table 1-4. Clinical results of DQ-2556

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)	DQ-2556		Isolated organisms	MIC of DQ-2556 ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical efficacy	Bacteriological response	Side effects
			Daily dose (g \times times)	Duration (days)					
28	63 F	Postoperative peritonitis	1 \times 2	13	<i>S. aureus</i>	0.78	good	eradicated	(-)
		Pancreatic cancer							
29	43 F	Postoperative peritonitis	1 \times 2	7	<i>E. cloacae</i> ↓ <i>E. cloacae</i>	-	poor	persisted	(-)
		Gastric cancer							
30	48 M	Postoperative peritonitis	1 \times 2	6	<i>C. parapsittosis</i>	-	excellent	unknown	Eosino. ↑ GPT ↑
		Esophageal cancer							
31	68 F	Postoperative peritonitis	1 \times 2	14	<i>E. cloacae</i> <i>Corynebacterium</i> sp. ↓ <i>E. cloacae</i>	-	unknown (exclusion)	unknown	(-)
		Pancreatic cancer							
32	30 F	Acute appendicitis	1 \times 2	5	Not done		excellent	unknown	(-)
		(-)							
33	44 M	Acute appendicitis	1 \times 2	6	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. vulgatus</i> <i>Bacillus</i> sp.	-	good	eradicated	(-)
		(-)							
34	43 F	Acute appendicitis	1 \times 2	2	Not done		unknown (drop-out)	unknown	(-)
		(-)							
35	20 F	Acute appendicitis	1 \times 2	5	Not done		excellent	unknown	(-)
		(-)							
36	18 M	Acute appendicitis	1 \times 2	5	Negative		excellent	unknown	(-)
		(-)							

Table 1-5. Clinical results of DQ-2556

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)	DQ-2556		Isolated organisms	MIC of DQ-2556 ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical efficacy	Bacteriological response	Side effects
			Daily dose (g \times times)	Duration (days)					
37	22 M	Acute appendicitis (-)	1 \times 2	7	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	≤ 0.05 3.13 12.5	excellent	eradicated	(-)
38	41 M	Colonic diverticulitis (-)	1 \times 2	7	Not done		good	unknown	GOT \uparrow
39	22 M	Colonic diverticulitis (-)	1 \times 2	6	Not done		fair	unknown	(-)
40	73 M	Peritonitis Strangulated intestinal obstruction	1 \times 2	5	negative		good	unknown	(-)
41	61 M	Abdominal abscess Chronic pancreatitis	1 \times 2	6	<i>S. epidermidis</i> \downarrow Not done	6.25	fair	unknown	(-)
42	69 F	Abdominal abscess Pancreatic cancer	1 \times 2	4	<i>E. cloacae</i> \downarrow <i>E. cloacae</i>	1.56 1.56	poor	persisted	(-)
43	44 M	Abdominal abscess Gastric cancer Esophageal cancer	1 \times 2	10	<i>E. faecalis</i> <i>A. xylosoxidans</i> \downarrow <i>E. faecalis</i> <i>A. xylosoxidans</i>	100 6.25 100 6.25	good	persisted	(-)
44	29 M	Abdominal abscess Gastric cancer	1 \times 2	7	<i>S. aureus</i>	0.78	good	eradicated	GOT \uparrow GPT \uparrow
45	68 F	Abdominal abscess Bile duct cancer	1 \times 2	9	<i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i> α -streptococcus \downarrow Not done	- - -	poor	unknown	(-)

Table 1-6. Clinical results of DQ-2556

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)		DQ-2556		Isolated organisms	MIC of DQ-2556 ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical efficacy	Bacteriological response	Side effects
				Daily dose (g \times times)	Duration (days)					
46	41 M	Cholecystitis		1 \times 2	7	Not done		excellent	unknown	(-)
		(-)								
47	45 M	Cholecystitis		1 \times 2	6	Not done		excellent	unknown	GPT \uparrow
		Cholelithiasis								
48	56 M	Cholecystitis		1 \times 2	5	Not done		excellent	unknown	(-)
		(-)								
49	73 M	Cholecystitis		1 \times 2	8	Not done		good	unknown	(-)
		Ascending colon cancer								
50	74 F	Cholecystitis		1 \times 2	7	Not done		good	unknown	diarrhea
		(-)								
51	79 F	Cholecystitis		1 \times 2	7	Not done		fair	unknown	(-)
		Gallbladder cancer, cholelithiasis								
52	73 M	Cholecystitis		1 \times 2	5	<i>K. pneumoniae</i> \downarrow <i>P. putida</i>	≤ 0.05 25	good	replaced	(-)
		Cholelithiasis								
53	74 M	Cholecystitis		1 \times 2	10	Not done		excellent	unknown	(-)
		Cholelithiasis								
54	60 M	Cholecystitis		1 \times 2	5	Not done		poor	unknown	(-)
		Gastric cancer								

Table 1-7. Clinical results of DQ-2556

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)		DQ-2556		Isolated organisms	MIC of DQ-2556 ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical efficacy	Bacteriological response	Side effects
		Daily dose (g \times times)	Duration (days)							
55	59 M	Cholecystitis	Gall bladder cancer, cholelithiasis	1 \times 2	15	Negative		fair	unknown	(—)
56	67 M	Cholecystitis	Cholelithiasis	1 \times 2	3	Not done		good	unknown	(—)
57	65 F	Cholangitis	Cholelithiasis	1 \times 2	9	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>E. aerogenes</i> <i>B. vulgaris</i> <i>B. ovatus</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> <i>B. ovatus</i>	— — — — —	good	decreased	(—)
58	76 M	Cholangitis	Cholelithiasis	1 \times 2	7	Not done		excellent	unknown	(—)
59	57 F	Cholangitis	Cholelithiasis	1 \times 2	11	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>C. freundii</i> <i>E. faecalis</i>	0.1 \leq 0.05 25 25 25	excellent	decreased	(—)
60	82 F	Cholecystitis	Cholelithiasis	1 \times 2	13	<i>E. faecium</i> ↓ <i>C. diversus</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecium</i>	100 0.1 0.1 100	excellent	persisted	(—)
61	76 F	Liver abscess	Bile duct cancer	1 \times 2	14	<i>M. morgani</i> <i>E. faecalis</i> <i>B. fragilis</i>	\leq 0.05 25 25	good	eradicated	(—)
62	69 M	Liver abscess	Multiple suppurative arthritis	1 \times 2	5	<i>P. micros</i>	\leq 0.05	good	eradicated	(—)

Table 1-8. Clinical results of DQ-2556

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)		DQ-2556		Isolated organisms	MIC of DQ-2556 (μ g/ml)	Clinical efficacy	Bacteriological response	Side effects
		Daily dose (g \times times)	Duration (days)							
63	78 F	Postoperative wound infection	5	1 \times 2	Negative			poor	unknown	(-)
		Breast cancer								
64	42 F	Postoperative wound infection	8	2 \times 2	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	1.56 1.56		excellent	persisted	(-)
		Diabetes mellitus								
65	58 F	Postoperative wound infection	7	1 \times 2	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> ↓ Not done	-		fair	unknown	(-)
		Colon diverticulum								
66	33 F	Postoperative wound infection	8	1 \times 2	<i>B. fragilis</i> ↓ <i>B. fragilis</i>	>100 >100		good	persisted	(-)
		Gastric cancer								
67	67 M	Postoperative wound infection	5	1 \times 2	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	>100 >100		fair	persisted	(-)
		Rectal cancer, diabetes mellitus								
68	81 F	Postoperative wound infection	7	1 \times 2	CPS	-		good	eradicated	(-)
		Gastric cancer, diabetes mellitus								
69	75 F	Postoperative wound infection	8	1 \times 2	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> <i>S. constellatus</i>	12.5 12.5 6.25		excellent	persisted	(-)
		Hepatic cirrhosis								
70	54 F	Postoperative wound infection	5	1 \times 2	<i>E. faecalis</i>	12.5		good	eradicated	(-)
		Rectal cancer								
71	62 M	Postoperative wound infection	12	1 \times 2	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	>100 25 >100 25		poor	persisted	(-)
		Anal cancer								

Table 1-9. Clinical results of DQ-2556

Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)	DQ-2556		Isolated organisms	MIC of DQ-2556 ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical efficacy	Bacteriological response	Side effects
			Daily dose (g \times times)	Duration (days)					
72	73 M	Postoperative wound infection Resection of the small intestine	1 \times 2	4	<i>S. aureus</i>	-	good	eradicated	(-)
73	68 F	Postoperative wound infection Rectal cancer operation	1 \times 2	7	CNS <i>C. albicans</i> <i>B. fragilis</i> <i>C. albicans</i>	3.13 - >100 -	good	replaced	(-)
74	72 F	Postoperative wound infection Rectal cancer operation	1 \times 2	13	<i>B. fragilis</i>	6.25	good	eradicated	(-)
75	64 M	Empyema Lung cancer	1 \times 2	11	<i>E. aerogenes</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. bovis</i>	- - -	good	eradicated	(-)
76	47 M	Periproctal abscess (-)	1 \times 1	4	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	≤ 0.05 12.5	good	eradicated	(-)
77	67 M	Prophylaxis Cholelithiasis	1 \times 2	6	<i>E. faecalis</i> <i>K. oxytoca</i>	-	unknown (exclusion)	unknown	(-)

Table 2. Clinical efficacy of DQ-2556

Diagnosis	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Peritonitis					
Perforative peritonitis	7	9	5		16/21 (76.2)
Postoperative peritonitis	2	3	1	2	5/ 8 (62.5)
Acute appendicitis	4	1			5/ 5 (100)
Other peritonitis		2	1		2/ 3
Sub-total	13	15	7	2	28/37 (75.7)
Abdominal abscess		2	1	2	2/ 5 (40.0)
Biliary tract infection					
Cholecystitis	4	4	2	1	8/11 (72.7)
Cholangitis	2	1			3/ 3
Cholecystitis · cholangitis	1				1/ 1
Sub-total	7	5	2	1	12/15 (80.0)
Liver abscess		2			2/ 2
Postoperative wound infection	2	6	2	2	8/12 (66.7)
Others		2			2/ 2
Total	22	32	12	7	54/73 (74.0)

2例, 無効1例で有効率は72.7% (8/11), 胆管炎3例では著効2例, 有効1例, 胆嚢・胆管炎の1例は著効, 肝膿瘍2例は全例有効であった。

術後創感染12例では, 著効2例, 有効6例, やや有効2例, 無効2例で有効率は66.7% (8/12), その他(膿瘍, 肛門周囲膿瘍各1例)は2例で全例有効であった。

細菌が分離された49例の分離菌別臨床効果は, 著効12例, 有効23例, やや有効9例, 無効5例で有効率は71.4% (35/49)であった。

3. 細菌学的効果

細菌が分離された49例のうち細菌の消長を確認し得た46例の分離菌別細菌学的効果は, 消失29例, 減少または一部消失2例, 不変12例, 菌交代3例で, 陰性化率は69.6% (32/46)であった。

投与開始前に49例から80株の細菌が分離され, そのうち77株で細菌の消長が判定し得た。細菌別の消失率は *S. aureus* 3/7例, *Enterococcus faecalis* 6/8例, *Escherichia coli* 12/12例, *P. aeruginosa* 4/7例であった。グラム陽性菌については66.7% (16/24株), グラム陰性菌81.6% (31/38株), 嫌気性菌86.7% (13/15株)の菌消失率であり, 全体で77.9%

(60/77株)であった (Table 3)。

分離菌のうちMICを測定し得た主な菌種は *S. aureus* 6株, *E. faecalis* 8株, *E. coli* 7株, *P. aeruginosa* 5株であった。

S. aureus に対する90%最小発育阻止濃度 (MIC₉₀)はDQ-2556を含むいずれの薬剤も100 µg/ml以上であった。*E. faecalis* に対する各薬剤のMIC₉₀は, DQ-2556 100 µg/ml, CAZ, CZON, CTMはともに100 µg/ml以上, CPZ 50 µg/mlであった。

E. coli に対するMIC₉₀は, DQ-2556 0.2 µg/ml, CAZ 0.39 µg/ml, CZON 1.56 µg/ml, CTM 3.13 µg/ml, CPZ 6.25 µg/mlであった。

また, *P. aeruginosa* に対するDQ-2556のMIC₉₀は25 µg/ml, CAZ 3.13 µg/ml, CZON, CTMはそれぞれ100 µg/ml以上, CPZ 100 µg/mlであった (Table 4)。

4. 副作用

本剤投与による自他覚的副作用は, 中等度の下痢, 発疹および38°C台の発熱をそれぞれ1例に認めたが, いずれも一過性のものであった。発現率は, 3.9% (3/77)であった (Table 5)。

本剤投与と因果関係が疑われる臨床検査値異常変動

Table 3. Bacteriological response classified by isolate

Isolate	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)
Aerobic Gram-positive bacteria			
<i>S. aureus</i>	3	4	3/ 7 (42.9)
CNS ¹⁾	1	1	1/ 2
<i>Staphylococcus</i> sp.	1		1/ 1
<i>S. pneumoniae</i>	1		1/ 1
<i>S. sanguis</i>	2		2/ 2
<i>S. salivarius</i>	1		1/ 1
<i>S. equinus</i>	1		1/ 1
<i>E. faecalis</i>	6	2	6/ 8 (75.0)
<i>E. faecium</i>		1	0/ 1
Sub-total	16	8	16/24 (66.7)
Aerobic Gram-negative bacteria			
<i>E. coli</i>	12		12/12 (100)
<i>C. freundii</i>	1	1	1/ 2
<i>K. pneumoniae</i>	5		5/ 5 (100)
<i>K. oxytoca</i>	1		1/ 1
<i>E. cloacae</i>	2	2	2/ 4
<i>E. aerogenes</i>	3		3/ 3
<i>P. mirabilis</i>	1		1/ 1
<i>M. morganii</i>	1		1/ 1
<i>P. aeruginosa</i>	4	3	4/ 7 (57.1)
<i>P. alcaligenes</i>	1		1/ 1
<i>A. xylosoxidans</i>		1	0/ 1
Sub-total	31	7	31/38 (81.6)
Anaerobes			
<i>P. asaccharolyticus</i>	1		1/ 1
<i>P. magnus</i>	1		1/ 1
<i>P. micros</i>	1		1/ 1
<i>S. constellatus</i>	1		1/ 1
<i>G. morbillorum</i>		1	0/ 1
<i>B. fragilis</i>	3	1	3/ 4
<i>B. thetaiotaomicron</i>	1		1/ 1
<i>B. ovatus</i>	3		3/ 3
<i>B. vulgatus</i>	2		2/ 2
Sub-total	13	2	13/15 (86.7)
Total	60	17	60/77 (77.9)

¹⁾ CNS: Coagulase-negative staphylococci

は7例に認め、発現率は9.2% (7/76)であった。その内訳は、好酸球増多が2例、好酸球増多・GPT上昇が1例、肝機能異常が4例であった。症例19では、投与終了4日後にきわめて高度の肝機能異常が認めら

れたが、発現後2週間で軽快した。本例は投与終了直後からflomoxefを4g/日、2日間使用しており、それによっても推察されるが、DQ-2556との因果関係は否定できなかった (Table 6)。

Table 4. Minimum inhibitory concentration of antibiotic agents for isolated bacteria

Isolate (No. of strains)	Antibiotic agents	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (6)	DQ-2556	0.78 - >100	1.56	>100
	CAZ	3.13 - >100	12.5	>100
	CZON	0.39 - >100	0.78	>100
	CTM	0.2 - >100	0.78	>100
	CPZ	0.78 - >100	3.13	>100
<i>E. faecalis</i> (8)	DQ-2556	6.25 - 100	12.5	100
	CAZ	50 - >100	100	>100
	CZON	25 - >100	50	>100
	CTM	50 - >100	100	>100
	CPZ	25 - 50	25	50
<i>E. coli</i> (7)	DQ-2556	≤ 0.05 - 0.2	≤ 0.05	0.2
	CAZ	0.1 - 0.39	0.2	0.39
	CZON	≤ 0.05 - 1.56	≤ 0.05	1.56
	CTM	0.1 - 3.13	0.2	3.13
	CPZ	0.2 - 6.25	0.78	6.25
<i>P. aeruginosa</i> (5)	DQ-2556	3.13 - 25	12.5	25
	CAZ	0.78 - 3.13	1.56	3.13
	CZON	25 - >100	50	>100
	CTM	>100 - >100	>100	>100
	CPZ	1.56 - 100	3.13	100

CAZ, ceftazidime; CZON, cefuzonam; CTM, cefotiam; CPZ, cefoperazone

Table 5. Clinical adverse reactions

Age (y)	Sex	Type of reaction	Day of appearance	Treatment	Day of disappearance	Severity of reaction	Incidence (%)
74	F	Diarrhea	2	Loperamide HCl	5	mild	3/77 (3.9)
54	M	Rash	1	None	4	mild	
53	M	Fever	9	Minophagen A. L	2	severe	

5. 有用性

評価可能であった73例における有用率は74.0% (54/73)であった。主な疾患におけるDQ-2556の有用率は、腹膜炎では75.7% (28/37)、胆道感染症では80.0% (12/15)、術後創感染症では75.0% (9/12)と判定された (Table 7)。

III. 考 察

DQ-2556はいわゆる第三世代セフェム系抗生物質の欠点といわれていた *S. aureus* を含むグラム陽性菌および *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して幅

広い抗菌スペクトルを有し、さらに β -lactamase に対して高い安定性を持つことが知られている¹⁻³⁾。

今回の検討で、腹膜炎の2例 (症例27, 28)、腹腔内膿瘍の1例 (症例44) および術後創感染の3例 (症例64, 67, 71) の計6例から *S. aureus* が分離された。そのうち、3例はDMPPC感受性 *S. aureus* (MSSA) であったが、残る3例はいずれもDMPPC耐性 *S. aureus* (MRSA) 感染であり、除菌は困難で、その3例の臨床効果はやや有効1例、無効2例といずれも効果を認めなかった。

Table 6. Abnormal laboratory test findings

Age (y)	Sex	Abnormalities	Incidence (%)
17	F	Eosinophilia	7/76 (9.2)
40	M	Eosinophilia	
48	M	Eosinophilia GPT ↑	
45	M	GPT ↑	
41	M	GOT ↑	
29	M	GOT ↑ GPT ↑	
53	M	GOT ↑ GPT ↑ γ-GTP ↑ T. bil ↑ LDH ↑ Al-P ↑ Proteinuria Glycosuria	

Table 7. Utility of DQ-2556

Diagnosis	Utility				Utility rate (%)
	Remarkably useful	Useful	Slightly useful	Useless	
Peritonitis	13	15	7	2	28/37 (75.7)
Abdominal abscess		1	2	2	1/5 (20.0)
Biliary tract infection	6	6	2	1	12/15 (80.0)
Liver abscess	1	1			2/2
Postoperative wound infection	4	5	1	2	9/12 (75.0)
Others		2			2/2
Total	24	30	12	7	54/73 (74.0)

E. faecalis に対する MIC は 6.25~100 µg/ml に分布した。また、グラム陰性桿菌では、*E. coli* 感染にはきわめて良好であったが、*P. aeruginosa* には感受性が CAZ よりやや劣っていた。

外科感染症に対する薬剤の選択にあたっては、その起炎菌に対して抗菌力を十分に発揮できる抗生物質の中から組織移行性の優れているものを選ぶことが原則である。

著者の 1 人である角田⁴⁾ による本剤の体液および組

織内移行の検討によると、DQ-2556 1 g, 30 分点滴静注後の濃度は腹壁脂肪で 1.9~7.8 µg/g (1~5 時間)、腹膜で 4.1~24.3 µg/g (60 分)、腹水中で 23.1 µg/ml (120 分) であり、田中ら⁵⁾ の報告による CTM 1 g, 60 分点滴後の腹水中濃度 10.0~30.7 µg/ml (1~5 時間)、中村ら⁶⁾ による CAZ 1 g, 60 分点滴後の腹水中濃度 12.8~46.5 µg/ml (20~80 分) と比較してその腹水中移行は良好であった。

また、同様に角田ら⁴⁾ による本剤 1 g, 30 分点滴静

注後の胆嚢胆汁中濃度は0.5~16.3 $\mu\text{g/ml}$ (60分)、胆管胆汁中で3.9~67.5 $\mu\text{g/ml}$ (60分)、胆嚢組織内で15.6 $\mu\text{g/g}$ (180分)であり、すでに胆道感染症の適応を取得しているCAZとのcrossover試験においてもおおむね同等の胆汁中ピーク値および胆汁中回収率を示したことから、臨床における有効性が示唆された。

本臨床試験では、腹膜炎および胆道感染症を中心に検討した結果、穿孔性腹膜炎で76.2%、術後腹膜炎で62.5%、急性虫垂炎100%の有効率が得られた。また、胆道感染症では全体で80.0%の有効率が認められ、ほぼ体内動態から予想され得る期待通りの臨床効果が得られた。

以上の成績から、外科感染症におけるDQ-2556は有用性の高い薬剤の1つであるといえる。

文 献

- 1) Fujimoto T, Watanabe M, Inoue M, Mitsuhashi S: In-vitro antibacterial activity of DQ-2556 and its stability to various β -lactamase. *J Antimicrob Chemother* 26: 329~341, 1990
- 2) Fujimoto T, Otani T, Nakajima R, Une T, Osada Y: In vitro activity of DQ-2556, a new

cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 611~613, 1986

- 3) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Mizuno A, Okazaki O, Hashimoto S, Hokusui H: Pharmacokinetics of DQ-2556 a new cephem, in healthy volunteers. *Program Abst 29th ICAAC No. 354*, 1989
- 4) 角田卓也, 谷村 弘: 外科領域におけるDQ-2556の体液および組織内移行. *Chemotherapy* 40: 1305~1309, 1992
- 5) 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
- 6) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 7) 谷村 弘, 日笠頼則: 腹膜炎の化学療法. *外科治療* 48: 29~36, 1983
- 8) 田中一誠, 細馬静昭, 大城久司, 山本泰次, 杉野圭三, 住元一夫, 岸 直彦: 腹部外科手術症例におけるCefotiamの胆道、腹水への移行について. *Jap J Antibiot* 36: 76~83, 1983
- 9) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斎藤美知子, 八反田薫, 戸次英一, 奥村和夫, 武田憲三: Ceftazidime (SN 401) の人組織内濃度について. *Chemotherapy* 31 (S-3): 156~163, 1983

Clinical studies of DQ-2556 in surgical infections

Hiroshi Tanimura, Takuya Tsunoda and Hideki Yamoto

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College,
27 Shichibancho, Wakayama 640, Japan

Kouichi Hirata, Kazuaki Asaishi, Toshiaki Ehata,
Hidetoshi Minamida and Hideki Ura

First Department of Surgery, Sapporo Medical College

Kyuya Ishibiki and Tetsuya Takahara

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

Shigetomi Iwai, Hisashi Furuhashi, Koumei Kato
and Hidekazu Tanaka

Third Department of Surgery, School of Medicine, Nihon University

Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa
and Keiji Mashita

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

Hiroaki Kinoshita, Ken Morimoto and Hiroshi Tanaka
Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

Kunio Ohmori

Department of Surgery, Higashisumiyoshi Morimoto Hospital

Mikio Fujimoto

Department of Surgery, Fujiidera Municipal Hospital

Takemi Ueda

Department of Surgery, Hattori Central Hospital

Sanae Hirata

Department of Surgery, Osaka Municipal Shirokita Citizens' Hospital

Osamu Yamazaki

Department of Surgery, Momoyama Municipal Hospital of Osaka City

Susumu Doi and Hiroshi Sakae

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

Kunzo Orita, Masao Hizuta and Hiromi Iwagaki

First Department of Surgery, School of Medicine, Okayama University

Hideyuki Iwahashi and Hiroshi Egawa

Department of Surgery, Hannan Municipal Hospital

Katsuyoshi Tabuse and Masahiro Sakaguchi

Department of Surgery, Osaka-minami National Hospital

Masuo Kashitani

Department of Surgery, Arita Municipal Hospital

Yoji Tabuse and Kunihide Nakatuka

Department of Surgery, National Tanabe Hospital

Hiromitsu Fukunaga

Department of Surgery, Saiseikai Arita Hospital

Yozo Aoki and Sumikazu Oka

Department of Surgery, Hashimoto Municipal Hospital

Masao Hashimoto and Yukitomo Sakamoto

Department of Surgery, Hidaka General Hospital

Shinji Yamamoto and Kohsuke Shimada

Department of Surgery, Kainan City Hospital

Kenji Tshada and Kazunobu Uesaka

Department of Surgery, Naga Hospital

Takeshi Tsuji

Department of Surgery, Nogami Kosei Hospital

Genta Ichimiya, Yasuhito Kobayashi and Hayato Michiura

Department of Surgery, Wakayama Rosai Hospital

Koichi Deguchi

Laboratory Section, Tokyo Clinical Research Center

We carried out a clinical study of DQ-2556, a newly-developed cephem antibiotic, in surgical infections. DQ-2556 was administered to 77 patients at doses of 0.5–4.0 g daily for 3 to 15 days. The clinical efficacy rate was 75.7% (28/37) in peritonitis, 40.0% (2/5) in abdominal abscess, 80.0% (12/15) in biliary tract infections, and 100% (2/2) in liver abscess. The overall efficacy rate was 74.0% (54/73). The bacteriological effect was investigated in 77 clinically isolated strains, and the overall bacterial elimination rate was 77.9% (60/77). Side effects and abnormal laboratory findings were observed in 3 of 77 patients (3.9%) and 7 of 76 patients (9.2%), respectively. These results suggest that DQ-2556 is effective against surgical infections and possesses a high degree of safety.