

## 外科領域における Cefprozime の基礎的、臨床的検討

由良二郎・品川長夫・鈴木芳太郎・石川 周

松垣啓司・花井拓美

名古屋市立大学第一外科

柴田清人・伊藤忠夫

多治見市民病院外科

外科領域において Cefprozime (CZX) の基礎的、臨床的検討を行ない、次の結論を得た。

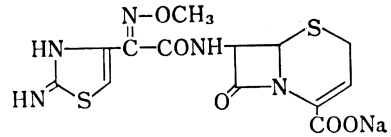
1) 抗菌力: 外科病巣分離の *E. coli*, *Klebsiella*, *E. cloacae* に対して CZX は CEZ, CBPC より優れた抗菌力を示し、とくに *E. coli*, *Klebsiella* では MIC のピークは  $0.1 \mu\text{g/ml}$  ないしそれ以下であった。

2) 臨床使用成績: 外科的感染症 15 例に CZX を使用し、著効 1 例、有効 12 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。副作用として両下肢の軽度な発疹と好酸球増多を 1 例に認めたが、その他には自・他覚的副作用は認めなかった。

Cefprozime (以下 CZX と略す) は 藤沢薬品中央研究所で開発された新しい注射用セファロスポリン系抗生物質で、構造的には 7-アミノセファロスポラン酸の 3 位に置換基がないのが他剤と異なる点である (Fig. 1)。本剤は従来のセファロスポリン剤と比較し、とくにグラム陰性桿菌に対する抗菌力が著しく優れ、インドール陽性の *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *H. influenzae* および嫌気性菌などにも広い抗菌力を有している<sup>1)</sup>。また本剤については各種毒性試験、催奇形試験、抗原性試験、一般薬理試験などにより、その安全性が確認されている<sup>1)</sup>。

今回、われわれは CZX を検討する機会を得たので、外科領域において基礎的および臨床的検討を行ない、若干の知見を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CZX



## I. 抗菌力

各種外科病巣から 1978 年以降に分離された *E. coli*, *Klebsiella*, *E. cloacae* について、CZX の抗菌力を化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従って最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略) を測定し、あわせて Cefazolin (以下 CEZ), Carbenicillin (以下 CBPC) と比較検討した。接種菌量

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to CZX, CEZ and CBPC

(20 strains)

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	$\geq 400$
CZX	$10^8$ cells/ml	4	10	1	1						1	1	1	1	
	$10^6$ cells/ml	8	8								1	2	1		
CEZ	$10^8$ cells/ml						1	4	7	1		3	1		3
	$10^6$ cells/ml						3	8	3		2	1			3
CBPC	$10^8$ cells/ml							1	2	1	1				15
	$10^6$ cells/ml							2	2	1					15

Table 2 Susceptibility of *Klebsiella* to CZX, CEZ and CBPC

(18 strains)

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	$\geq 400$
CZX	$10^8$ cells/ml	14	2	1									1		
	$10^6$ cells/ml	16	1									1			
CEZ	$10^8$ cells/ml						6	4	1	2	2	1	1		1
	$10^6$ cells/ml						8	3	3	2	1				1
CBPC	$10^8$ cells/ml													3	15
	$10^6$ cells/ml											1	2		15

Table 3 Susceptibility of *E. cloacae* to CZX, CEZ and CBPC

(7 strains)

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	$\geq 400$
CZX	$10^8$ cells/ml			1			1	1		1	1		1	1	
	$10^6$ cells/ml		1	1	1	1	1					1	1		
CEZ	$10^8$ cells/ml														7
	$10^6$ cells/ml														7
CBPC	$10^8$ cells/ml								1	1		1	1	1	2
	$10^6$ cells/ml							2	1		1			1	2

は  $10^8$  cells/ml および  $10^6$  cells/ml である。

*E. coli* 20 株では、CZX の MIC は  $10^8$  cells/ml 接種にてそのピークが  $0.1 \mu\text{g/ml}$  にあり、きわめて優れ、4 株を除いて、他は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下であり、CEZ のピークの MIC  $6.25 \mu\text{g/ml}$  と比べて 6 管もの差を認めた。また CBPC では  $400 \mu\text{g/ml}$  以上の株が 15 株と耐性の傾向がみられた。同様に  $10^6$  cells/ml 接種では CZX の MIC 分布をみると 16 株が  $0.1 \mu\text{g/ml}$  以下であり、CEZ, CBPC より著しく優れた抗菌力を示していた (Table 1)。

*Klebsiella* 18 株でも、*E. coli* の場合と同様に CZX の抗菌力は優れ、 $10^8$  cells/ml 接種時の MIC の分布は、1 株を除き  $0.2 \mu\text{g/ml}$  以下でピークは  $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$  にあり、CEZ の MIC のピーク値  $1.56 \mu\text{g/ml}$  と比較し、著しく優れていた。また  $10^6$  cells/ml 接種時でも同様であり、CZX は MIC  $50 \mu\text{g/ml}$  の 1 株を除いて他はすべて  $0.1 \mu\text{g/ml}$  以下に分布していた (Table 2)。

*E. cloacae* 7 株では、*E. coli*, *Klebsiella* と異なり、本剤の MIC は幅広く分布し、 $10^8$  cells/ml 接種で  $0.2 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$  cells/ml 接種で  $0.1 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  に分布が認められたが、明らかに CBPC, CEZ より優

れた抗菌力を示した (Table 3)。

## II. 臨床使用成績

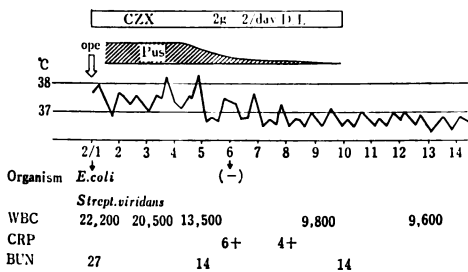
外科的感染症 15 例に CZX を使用した。症例は昭和 53 年 9 月から昭和 54 年 3 月までに当科および関連病院の外科に入院あるいは外来 (症例 6) に来院した男 13 例, 女 2 例で年齢は 17 才から 82 才に分布していた。疾患としては腹膜炎が 5 例と多く、次いで腹腔内遺残膿瘍 3 例, 胆嚢炎 2 例, 創感染 2 例, その他 3 例であった。分離菌としては大腸菌が 7 株と最も多く、次いで緑膿菌 4 株であり、その他にグラム陽性球菌 4 株, *E. cloacae* 1 株, *B. fragilis* 1 株であった。本剤の投与方法は、1 回  $1 \sim 2 \text{g}$  のおよそ  $1 \sim 2$  時間の点滴静注、1 日 2 回が主なものであり、投与期間は 4 日から 14 日間、総投与量は  $3.5 \text{g}$  から  $40 \text{g}$  となっていた。点滴以外には 20% ブドウ糖 20 ml で静注したもの、蒸留水 3 ml で筋注したもの各 1 例であった。なお投与に先だち全例に皮内反応試験を実施し、陰性確認後本剤を投与した。また 15 例中アレルギー既往歴のある症例は認めなかった。効果判定は以下の基準を原則とした。すなわち著効は 3 日以内の主要症状の大部分が軽快または消失したもの、有効とは 5 日

以内に主要症状の大部分が軽快または消失したものの、やや有効とは6日以上投与により主要症状の改善がみられたもの、無効とは7日以上投与にもかかわらず症状が不変または悪化したものとした。

症例を Table 4 に示した。

症例1は intestinal ВЕНЧЕТ に合併した回腸穿孔性腹膜炎で回腸切除術およびドレナージを施行と同時に CZX を投与した。5日目に排膿がなくなり有効であった。症例2はS状結腸腫瘍術後の縫合不全に伴う腹膜炎でドレナージを施行した。本剤投与3日目から腹痛、発熱の改善を認め有効であった。症例3は虫垂炎による腹膜炎で虫垂切除術を施行した。本剤投与3日目から腹痛、発熱が改善し有効であった。症例4は急性胆嚢炎で本剤投与により5日目に疼痛消失し、局所々見も改善し8日目に手術を施行した。本剤が有効であったと考えられる。症例5は肺癌術後再発に合併した肺炎であるが、発熱、自覚症状等の改善がみられず無効であった。なお、本症例は臨床検査値で Al-P の上昇を認めたが、これは骨転移によるものと考えられた。症例6は右手の蜂窩織炎を伴った瘰癧で、すでに他院にて切開を受けていたが治癒傾向がなく、外来にて本剤を投与した5日目に局所々見の過半数が改善し有効であった。症例7は尿管管嚢胞の感染で、局所々見の改善と菌消失を認め有効であった。症例8は胃潰瘍穿孔性腹膜炎で胃切除術、ドレナージを施行した。本剤投与5日目で腹部所見の改善および菌消失を認め有効であった (Fig. 2)。症例9は術後

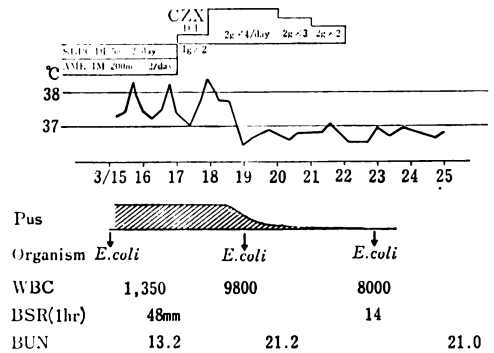
Fig. 2 Case 8, 75 M Peritonitis due to gastric perforation



イレウスに伴う腹膜炎でドレナージを施行した。5日目に解熱、菌消失を認め有効であった。なお本症例は投与後軽度の GOT、Al-P の上昇を認めたが、術中術後の輸血も施行しており、本剤によるものと断定できなかった。症例10は胆道腫瘍による閉塞性黄疸に対して PTC-ドレナージを施行後の横隔膜下膿瘍の症例で、ドレナージ手術後に本剤を使用した。当初 1g 2 回の投与を施行

したが解熱せず、2g 2 回に増量したところ解熱を認めた。増量により有効であった症例である。なお、本症例は本剤投与中に一過性の GOT、GPT、Al-P の上昇をみたが基礎疾患によるものと考えられた。症例11は右大腿骨頸部骨折術後の創感染で発熱および局所々見の改善により有効であった。症例12は胆石胆嚢炎で、CEZ、DKB を投与したが効果なく本剤に変更したところ、すみやかに解熱、局所々見の改善を認め有効であった。症例13は胃全摘術後の左横隔膜下膿瘍で、投与4日目から膿汁の減少、解熱傾向を認め有効であった。なお、本症例は本剤投与2日目より両下肢に軽度の発疹を認め、また投与後に好酸球の軽度増加も認めたので、本剤による副作用と考えられた。発疹は本剤投与を継続しても増悪傾向はなく、ステロイド軟膏の外用にて軽快した。また好酸球も投与終了後正常に復している。症例14は虫垂穿孔性腹膜炎のダグラス窩膿瘍で、本剤投与8日目頃から膿汁の減少を認めやや有効であった。症例15は胃全摘術後の腹壁創感染で、SBPC、AMK の投与を行なうが効果なく、本剤を大量に使用したところ速やかに膿汁の減少を認め著効であった (Fig. 3)。

Fig. 3 Case 15, 69 M Wound infection after total gastrectomy (Gastric cancer)



以上 15 例に CZX を使用し、その臨床効果は著効 1 例、有効 12 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。

副作用としては症例13の軽度発疹のみであった。また臨床検査値の変動は同じく症例13の好酸球増多を示した1例だけが本剤によると思われる異常変動であった。GOT、GPT、Al-P の異常値を示したものは、いずれも基礎疾患に起因するものと考えられ、本剤投与によると思われる異常値とは考えられなかった。

III. 考 察

外科領域において CZX の基礎的・臨床的検討を行な

Table 4 Clinical results

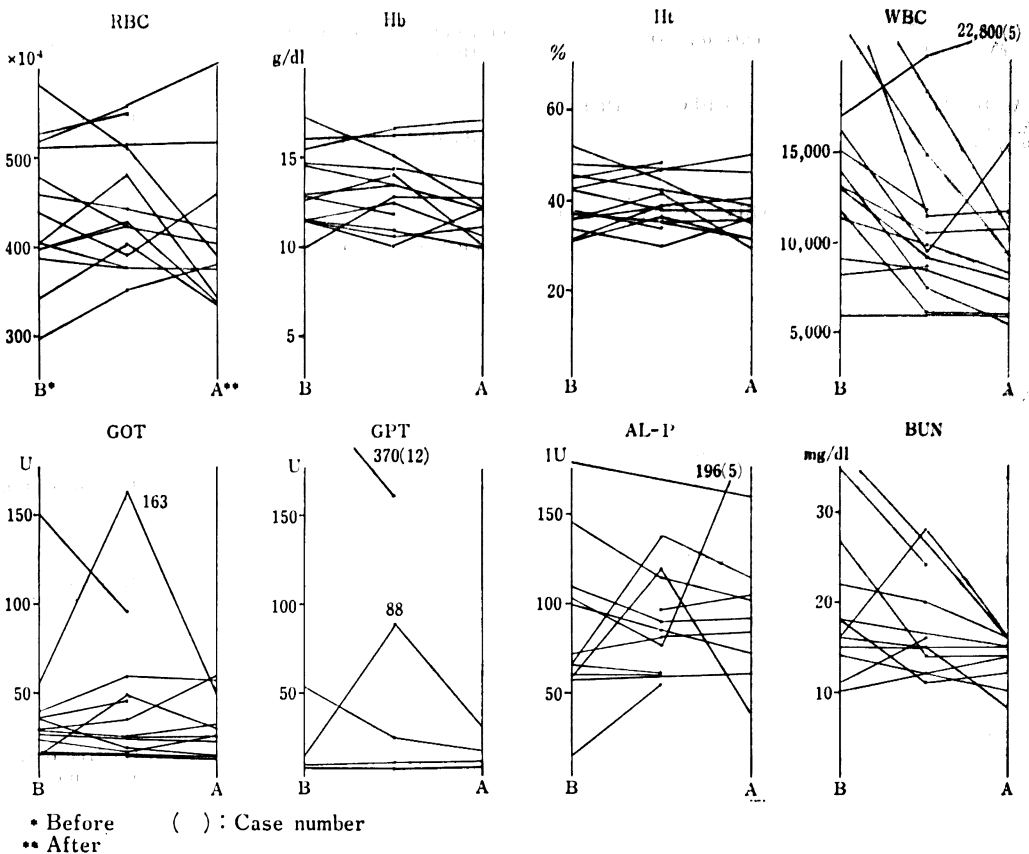
Case	Age, Sex	Diagnosis Underlying condition	Type of infection	Severity	Prior drug (Effect)	Dosage of CZX			
						Route	Daily dose(g)	Duration (Day)	Total dose(g)
1	20 M	Peritonitis due to ileum perforation Intestinal БВНЧЗТ	Acute	Severe	Unknown	D. I.	1×2	8	15
2	51 M	Postoperative peritonitis after sigmoidectomy Anastomotic leakage	Acute	Severe	Unknown	D. I.	1×2	7	14
3	18 M	Peritonitis due to appendicitis	Acute	Moderate	—	D. I.	1×1	4	4
4	58 F	Acute cholecystitis Cholecystolithiasis	Acute	Moderate	—	D. I.	1×2	8	16
5	65 M	Pneumonia Lung cancer	Acute	Severe	—	D. I.	1×2 2×2	5 5	30
6	34 M	Panaritium phlegmonosum	Acute	Mild	Unknown	I. M.	0.5×1	7	3.5
7	28 M	Infected urachal sinus	Chronic	Moderate	—	D. I.	1×1	8	8
8	75 M	Peritonitis due to gastric perforation Gastric ulcer	Acute	Severe	—	D. I.	2×2	10	40
9	24 M	Post operative peritonitis	Acute	Severe	CER 4 g/day (Poor)	D. I.	2×2	10	40
10	78 M	Subphrenic abscess after PTCB Biliary tract cancer	Acute	Severe	CEZ 6 g/day (Unknown)	D. I.	1×2 2×2	8 3	28
11	82 M	Wound infection Fracture of neck of femur ope. Arteriosclerosis	Acute	Moderate	CEZ 4 g/day (Unknown)	D. I.	2×2	6	24
12	36 F	Acute cholecystitis Cholecystolithiasis	Acute	Moderate	CEZ 4 g/day DKB 100 mg/day (Poor)	D. I.	1×2	8	16
13	69 M	Subphrenic abscess after gastrectomy	Acute	Moderate	Viccillin-S 2 g/day DKB 100 mg/day (Relapse)	D. I.	2×2 1×2	6 8	40
14	17 M	DOUGLAS abscess (Peritonitis due to) (appendicitis)	Acute	Moderate	LCM 600~1,200 mg/day CEZ 2~4 g/day (Unknown)	I. V.	1×2	11	22
15	69 M	Wound infection after total gastrectomy Cerebral thrombosis	Acute	Severe	SBPC 10 g/day AMK 400 mg/day (Poor)	D. I.	1×2 2×4 2×3 2×2	1 2 1 1	28

\* Before/After

of CZX

Organism* (Material)	Sensitivity (Disc)				Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Remarks
(Ascitic fluid) <i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	CEZ ## —	CBPC ## —	DKB ## —		Eradicated	Good	—	Ileocecal resection Drainage
(Pus) <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	CEZ ## —	ABPC — —	CBPC — —	GM ## ##	Unknown	Good	—	Drainage
Not done	—				—	Good	—	Appendectomy
Not done	—				—	Good	—	
(Sputum) <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i>	CEZ — —	CBPC ## —	GM ## ##		Unknown	Poor	—	Pneumonectomy
(Pus) <i>S. aureus</i>	CEZ ##	CET ##	ABPC ##		Eradicated	Good	—	Incision
(Pus) G. P. C.	—				Eradicated	Good	—	
(Ascitic fluid) <i>E. coli</i> <i>S. viridans</i>	ABPC ##	CBPC ##			Eradicated	Good	—	Gastrectomy Drainage
(Ascitic fluid) <i>E. coli</i>	CEZ ##	ABPC ##	CBPC ##	GM ##	Eradicated	Good	—	Drainage
(Ascitic fluid)	—				—	Good	—	Drainage
(Pus)	—				—	Good	—	
Unknown	—				—	Good	—	
(Pus) <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	CER ## ## —	ABPC ## ## —	CBPC ## ## +		Eradicated	Good		Eruption (2nd day) Eosinophilia (3%→8%)
(Pus) <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	CER — ##	ABPC — ##	CBPC ## ##		Eradicated	Fair	—	
(Pus) <i>E. coli</i>	CEZ ##	CET ##	ABPC —	CBPC ##	Decreased	Excellent	—	Combined drug: Solcoseryl Urokinase
<i>E. coli</i>	##	##	—	—				

Fig. 4 Laboratory findings



った。

抗菌力について外科病巣分離の *E. coli* 20 株, *Klebsiella* 18 株, *E. cloacae* 7 株について本剤および CEZ, CBPC を比較検討した。その結果, CZX は従来のセファロスポリン剤と比較し *E. coli*, *Klebsiella* に対して著しく強い抗菌力を示し, CEZ よりも 5~6 管も優れた MIC を示し, これは Gentamicin よりも強い抗菌力と考えられた<sup>3)</sup>。10<sup>8</sup> cells/ml 接種時における *E. coli* の MIC のピークは 0.1 μg/ml, *Klebsiella* では 0.05 μg/ml 以下であった。*E. cloacae* では 10<sup>6</sup> cells/ml 接種で CZX は 7 株中 5 株は 1.56 μg/ml 以下と優れた抗菌力を示し, これは CBPC よりも強いものであった。また今回われわれが検討した菌株以外にも本剤は強い抗菌力を示すことが報告<sup>4)</sup>されており, インドール陽性の *Proteus*, *Citrobacter* さらには *Serratia*, *H. influenzae* に対してまで幅広く強い抗菌力を有するものと考えられた。

次に外科的感染症 15 例に CZX を使用し, その臨床的

検討を行なった。疾患としては腹膜炎が 5 例と最も多く次いで腹腔内遺残膿瘍 3 例, 創感染 2 例, 胆管炎 2 例, その他 3 例となっていた。検出菌としては大腸菌が 7 株と最も多く, 次いで緑膿菌 4 株, グラム陽性球菌 4 株となっていた。投与方法は主に点滴静注により, 1 回 1~2 g の 1 日 2 回投与が主であった。総投与量は 3.5 g から 40 g となっていた。その結果, 臨床効果判定は著効 1 例, 有効 12 例, やや有効 1 例, 無効 1 例で, 有効以上の有効率は 15 例中 13 例 (86.7%) と良好な成績であり, 本剤の優れた抗菌作用の結果と考えられた。また分離菌として緑膿菌を検出した 4 例中 2 例は有効, 1 例はやや有効, 1 例無効であり, 緑膿菌に対しても本剤はかなり抗菌力を示すと報告<sup>5)</sup>されているものの, 他のセファロスポリン系の抗緑膿菌剤 (Cefsulodin)<sup>6)</sup> と比較してやや弱く, したがって大腸菌と比べるとその臨床効果はやや低いと考えられた。

副作用としては, 15 例中 1 例に軽度の下肢の疼痛と好酸球増多を認めたが本剤投与継続しても悪化せず, ステ

ロイド剤の外用にて軽快した。その他には本剤投与によると思われる自覚的副作用は認めなかった。

以上から CZX はその優れた抗菌力、臨床使用成績から判断して、外科的感染症に対して従来のセファロスポリン剤以上の優れた有用性が期待できるものと考えられた。

### 文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK 749 (Ceftioxime), 1979 (東京)
- 2) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 3) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高岡哲郎, 花井拓美, 松垣啓司: 術後感染予防と抗生物質。臨外 34 (9): 1349~1354, 1979
- 4) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 鈴木秀太郎, 土井孝司, 石川 周, 高岡哲郎: 外科領域における Cefsulodin (SCE-129) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-2): 253~260, 1979

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES WITH CEFTIZOXIME (CZX) IN THE SURGICAL FIELDS

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, YOSHITARO SUZUKI,  
SHU ISHIKAWA, KEIJI MATSUGAKI and TAKUMI HANAI

First Department of Surgery,  
Nagoya City University, School of Medicine

KIYOHITO SHIBATA and TADAO ITO  
Tazimi City Hospital

Fundamental and clinical studies with CZX were performed in the surgical fields and following results were obtained.

#### 1) Antibacterial activity

CZX was much more active than cefazolin and carbenicillin against *E. coli*, *Klebsiella* and *E. cloacae* isolated from surgical wound and abscess etc. And most isolates of *E. coli* and *Klebsiella* were susceptible to 0.1  $\mu\text{g/ml}$  or less.

#### 2) Clinical effectiveness

CZX was administered to 15 patients with surgical infection and the results were excellent in 1 case, good in 12, fair in 1 and poor in 1. Drug eruption due to CZX was noted in one case with slight eosinophilia.