

Cefozopran に関する基礎的・臨床的検討

松本 文夫・今井 健郎・桜井 磐

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科*

岡部 紀正

神奈川県衛生看護専門学校付属病院外科

高橋 孝行

神奈川県衛生看護専門学校付属病院検査科

森田 雅之

神奈川県衛生看護専門学校付属病院薬剤科

新しい注射用 cefozopran (CZOP) の抗菌力, 血清中・胆汁中・胆嚢内濃度および臨床効果を検討し, 以下の結果を得た。

1) CZOP の各種細菌に対する MIC₉₀ は, *Staphylococcus aureus* では 0.78 μg/ml, *Enterococcus faecalis* 25 μg/ml, *Escherichia coli* ≤0.05 μg/ml, *Klebsiella pneumoniae* 0.1 μg/ml, *Citrobacter freundii* 0.1 μg/ml, *Enterobacter cloacae* 3.13 μg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 6.25 μg/ml であった。

2) 胆嚢切除施行患者 10 例に CZOP 1 g 静注した際の血清中・胆汁中・胆嚢内濃度を測定したところ, 静注後 120 分~300 分の血清中濃度は最高 41.2 μg/ml~最低 5.3 μg/ml で, 胆汁中濃度は 2.2~18.5 μg/ml, 胆嚢組織内濃度は 2.5~27.5 μg/g であった。

3) 臨床成績: 肺炎 1 例, 急性気管支炎 1 例, 胆嚢炎 1 例および胆道感染症 1 例の計 4 例に本剤 1 回 500~1000 mg, 1 日 2 回点滴静注したところ, 全例で有効以上の成績が得られた。

本剤による副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

Key words: cefozopran, 抗菌力, 血中, 胆汁中・胆嚢内濃度, 臨床効果

新規 cephem 系抗生物質である cefozopran (CZOP) は, グラム陽性菌, グラム陰性菌の殆どを網羅する広範な抗菌スペクトラムを有し, かつその抗菌作用は殺菌的で, また β-lactamase に対して安定である¹⁻⁴⁾。

今回我々は本剤の抗菌力, 血清中・胆汁中・胆嚢内濃度および臨床効果を検討した。

I. 材料ならびに研究方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

平成 3 年 3 月~12 月に臨床検体より分離された保菌のなかから胆道感染症の起炎菌として検出されることが多い *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 25 株について, CZOP ならびに対照薬である, ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), flomoxef (FMOX), cefmetazole (CMZ) の MIC を日本化学療法学会標準法⁵⁾に準じ, 平板希釈

法により測定した。接種菌量は 10⁶/ml である。

2. 血清中, 胆汁中・胆嚢内濃度

平成 2 年 12 月から平成 3 年 3 月の間に試験参加の同意が得られた胆嚢摘出患者 10 名について, 術前に本剤 1 g を静注し, 胆嚢摘出 1 時間前, 摘出時, 摘出 1 時間後に血清中濃度を, 摘出時の胆汁中および胆嚢組織内濃度を測定した。

濃度の測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とする bioassay 法にて行った。

3. 臨床的検討

1) 対象

平成元年 12 月から平成 2 年 12 月の間に本院内科に入院し, 本試験に参加の同意が得られた肺炎 1 例, 急性気管支炎 1 例, 胆嚢炎 1 例および胆道感染症 1 例の計 4 名を対象に CZOP を使用した。

基礎疾患および合併症としては肺気腫 1 例 (肺炎例), 気管支喘息 1 例 (急性気管支炎例), 胆石 2 例 (胆

*〒 235 横浜磯子区汐見台 1-6-5

Table 1. Antibacterial activity against clinical isolates

Organism	Drug	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i>	cefazopran	0.39~3.13	0.78	0.78
	ceftazidime	6.25~12.5	6.25	12.5
	cefuzonam	0.39~0.78	0.39	0.78
	flomoxef	0.2~0.78	0.39	0.39
	cefmetazole	0.78~6.25	1.56	3.13
<i>E. faecalis</i>	cefazopran	6.25~25	12.5	25
	ceftazidime	12.5~>100	>100	>100
	cefuzonam	1.56~>100	50	>100
	flomoxef	100~>100	>100	>100
	cefmetazole	100~>100	>100	>100
<i>E. coli</i>	cefazopran	≤0.05~0.1	≤0.05	≤0.05
	ceftazidime	≤0.05~0.1	≤0.05	≤0.05
	cefuzonam	≤0.05~0.1	0.1	0.1
	flomoxef	≤0.05	≤0.05	≤0.05
	cefmetazole	0.2~3.13	0.78	3.13
<i>K. pneumoniae</i>	cefazopran	≤0.05~0.1	≤0.05	0.1
	ceftazidime	≤0.1~0.2	0.1	0.2
	cefuzonam	≤0.05~0.39	0.1	0.39
	flomoxef	≤0.05~0.2	≤0.05	≤0.05
	cefmetazole	0.39~6.25	1.56	6.25
<i>C. freundii</i>	cefazopran	≤0.05~0.1	≤0.05	0.1
	ceftazidime	≤0.2~6.25	0.2	1.56
	cefuzonam	≤0.05~0.78	0.1	0.78
	flomoxef	≤0.05~1.56	0.1	0.39
	cefmetazole	12.5~>100	50	100
<i>E. cloacae</i>	cefazopran	≤0.05~6.25	0.2	3.13
	ceftazidime	≤0.05~50	0.78	6.25
	cefuzonam	0.1~12.5	0.78	3.13
	flomoxef	12.5~100	50	100
	cefmetazole	100~>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	cefazopran	0.39~25	1.56	6.25
	ceftazidime	0.2~3.13	0.78	3.13
	cefuzonam	6.25~>100	25	100
	flomoxef	100~>100	>100	>100
	cefmetazole	100~>100	>100	>100

囊、胆道感染症例)であった。

性別は全例男性であり、年齢は18歳から74歳であった。

2) 使用方法

本剤を1回500 mgまたは1000 mg、1日2回60分かけて点滴静注した。

使用期間は8~15日間であった。

なお、効果判定に影響を及ぼす他の抗菌薬の使用は一切行わなかった。

3) 効果判定基準

臨床効果は本剤使用后3日以内に自・他覚症状の改善が認められたものを著効、4~7日で改善あるいは正常化したものを有効、7日以後で改善、正常化が得られたものをやや有効、7日以後もなお改善、正常化がみられなかったか、あるいは悪化したものを無効とした。細菌学的効果は本剤使用前の原因菌の消長から、消失、菌交代、減少または一部消失、不変、不明

の5段階で判定した。

4) 安全性

本剤の使用に際し、自覚症状による副作用を検討するとともに使用前後に可能な限り血液一般検査と生化学的検査を実施し、異常値発現の有無を検討した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

MICの測定結果をTable 1に示した。

*S. aureus*に対するCZOPのMICは0.39~3.13 μg/mlで、FMOXよりやや弱いもののCZONとほぼ同程度で、CMZ, CAZより強い抗菌力であった。

*E. faecalis*に対するCZOPのMICは6.25~25 μg/mlで、CAZ, CZON, FMOX, CMZより強い抗菌力であった。

*E. coli*に対するCZOPのMICは≤0.05~0.1 μg/mlで、CAZ, CZON, FMOXとほぼ同等で、CMZより強い抗菌力であった。

Table 2. Cefozopran concentrations in serum, bile and cholecyst (lg, iv)

Case No.	Serum concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$) [Time after administration (min)]			Bile concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$) [Time after administration (min)]	Cholecyst concentration ($\mu\text{g}/\text{g}$) [Time after administration (min)]
1	49.2 [60]	41.2 [120]	34.7 [180]	18.5 [120]	27.5 [120]
2	35.4 [60]	19.8 [120]	16.3 [180]	6.6 [120]	14.4 [120]
3	17.4 [120]	14.6 [180]	NT	17.6 [120]	7.4 [120]
4	10.1 [180]	5.3 [240]	3.4 [300]	9.6 [240]	3.0 [240]
5	13.1 [180]	5.9 [300]	5.2 [360]	8.2 [360]	2.5 [360]
6	16.6 [180]	6.8 [300]	5.5 [360]	3.3 [300]	10.1 [300]
7	13.5 [240]	7.7 [300]	7.9 [360]	6.0 [300]	6.3 [300]
8	24.0 [240]	16.9 [300]	15.7 [360]	2.2 [300]	9.9 [300]
9	17.0 [240]	11.3 [300]	10.6 [360]	8.8 [300]	9.2 [300]
10	7.1 [240]	9.8 [300]	4.5 [360]	4.8 [300]	3.8 [300]

NT: not tested

Table 3. Therapeutic results with cefozopran

Case No.	Age(y) Sex	Clinical diagnosis	Causative organism	Daily dose (mg \times times)	Duration (days)	Response		Side-effect
						Clinical	Bacteriological	
1	59 M	Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i>	1000 \times 2	13.5	Excellent	Unknown	—
2	18 M	Acute bronchitis	Not tested	1000 \times 2	8.5	Good	Unknown	—
3	49 M	Cholecystitis	Not tested	500 \times 2	8	Good	Unknown	—
4	74 M	Biliary tract infection	Not tested	500 \times 2	15	Excellent	Unknown	—

*K. pneumoniae*に対するCZOPのMICは $\leq 0.05\sim 0.1$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、FMOX とほぼ同等でCZON, CAZ よりやや強く、CMZ より強い抗菌力であった。

*C. freundii*に対するCZOPのMICは $\leq 0.05\sim 0.1$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、CMZ より極めて強く、CZON, CAZ, FMOX より強い抗菌力であった。

*E. cloacae*に対する抗菌力は $\leq 0.05\sim 6.25$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、CZON, CAZ より強く、FMOX, CMZ より極めて強い抗菌力であった。

*P. aeruginosa*に対する抗菌力は $0.39\sim 25$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ でCAZ よりやや弱く、CZON より強く、FMOX, CMZ より極めて強い抗菌力であった。

2. 血清中、胆汁中・胆嚢内濃度

胆嚢摘出術前に本剤1gを静注し、胆嚢摘出1時間前、摘出時、摘出1時間後に血清中濃度を、摘出時の胆汁および胆嚢組織の濃度を測定した結果をTable 2に示した。

血清中濃度は投与後1時間で平均42.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で以後漸減し、6時間後では平均8.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

胆汁中濃度は投与後2時間で6.6 \sim 18.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、5時間後でも2.2 \sim 8.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。胆嚢組織内濃

度は投与後2時間で7.4 \sim 27.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、5時間後でも3.8 \sim 10.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

3. 臨床効果

本剤の臨床効果をTable 3に、臨床検査の推移をTable 4に示した。本剤を1回500 \sim 1000mg、1日2回点滴静注したところ肺炎および胆道感染症の各1例で著効、急性気管支炎および胆嚢炎の各1例では有効であった。

本剤投与による自・他覚的副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

III. 考 察

臨床分離保存菌に対するCZOPのMIC₉₀は、*S. aureus*では0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*E. faecalis* 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*E. coli* ≤ 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*K. pneumoniae* 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*C. freundii* 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*E. cloacae* 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、*P. aeruginosa* 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、既存のセファロsporin系抗生物質と同等以上の抗菌力を示した。

本剤の胆汁中・胆嚢組織内濃度はFig. 1に示すように1g静注後2 \sim 6時間で上記臨床分離保存菌(胆道感染症の起炎菌として検出されることが多い菌種を選んだ)のMIC₉₀を上回る濃度を示しており、胆道感染

Table 4. Laboratory findings before and after administration

Case No.		WBC (/mm ³)	RBC ($\times 10^3$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelets ($\times 10^3$ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	10600	517	16	48.2	17.6	18	16	7.1	15.9	1.06
	A	5000	426	13.7	39.5	52.4	20	11	5.9	13.2	0.88
2	B	6000	503	15.4	45.1	13.2	23	18	NT	NT	NT
	A	6100	449	14.5	41.9	23.9	39	31	NT	NT	NT
3	B	15900	530	17.6	50.8	17.3	42	35	3.7	12.7	12.6
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4	B	11000	416	13.1	38.9	16.1	30	47	15.6	12.3	0.84
	A	5000	430	13.7	40.2	30	28	56	11.9	13.9	0.96

NT: not tested

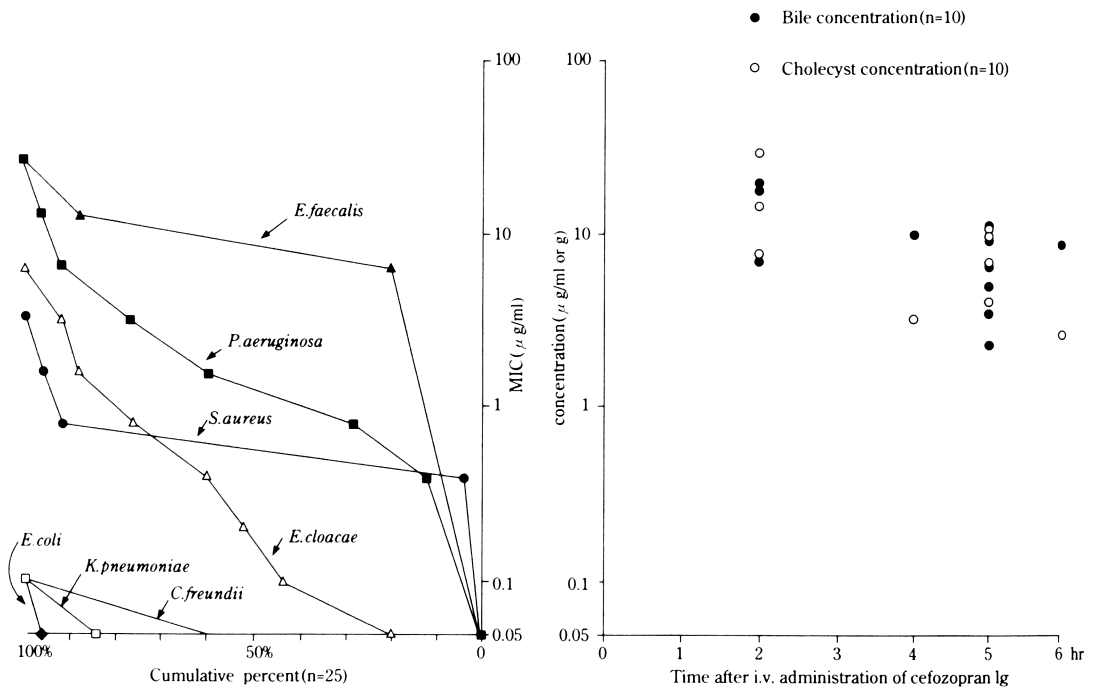


Fig. 1. Antibacterial activity and concentrations of ceftazidime in bile and cholecyst

症に対する有効性が期待できる成績であった。

臨床効果は検討例数が少ないものの呼吸器感染症 2 例、胆道感染症 2 例の計 4 例全例で有効以上の成績であり、特に胆道感染症では本剤の基礎成績を反映した結果と考えられる成績が得られた。

本剤投与による副作用および臨床検査値異常変動も認められなかった。

以上より、本剤は呼吸器感染症および胆道感染症に有用性の高い薬剤と考えられる。

文 献

- 1) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephalosporin antibiotic. J Antimicrob Chemother 29: 509~518, 1992
- 2) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed heterocyclic azolium cephalosporins IV. Synthesis and antibacterial activity of 7β -[2-(5-amino-1, 2, 4-thiadiazol-3-yl)-(2Z)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed heterocyclic azolium)methyl cephalosporins including SCE-2787. J Antibiotics 45: 709~720, 1992
- 3) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A, Imada A. *In vitro* and *in vivo* activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. Antimicrob Agent Chemother 36: 1358

- ~1366, 1992
- 4) 大森弘之, 原 耕平, 守殿貞夫: 第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I。Cefozopran (SCE-2787), 岡山, 1992
 - 5) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

Basic and clinical study of cefozopran

Fumio Matsumoto, Takeo Imai and Iwao Sakurai

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital
1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama 235, Japan

Norimasa Okabe

Department of Surgery, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

Takayuki Takahashi

Central Laboratory, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

Masayuki Morita

Pharmacy, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

We performed bacteriological and clinical studies on a new parenteral cephem antibiotic. We obtained the following results.

1) Antibacterial activities: Antibacterial activities of CZOP were studied against clinical isolates such as *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

The MIC₉₀ of CZOP was 0.78 µg/ml for *Staphylococcus aureus*, 25 µg/ml for *Enterococcus faecalis*, ≤0.05 µg/ml for *Escherichia coli*, 0.1 µg/ml for *Klebsiella pneumoniae*, 0.1 µg/ml for *Citrobacter freundii*, 3.13 µg/ml for *Enterobacter cloacae* and 6.25 µg/ml for *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Serum, bile and cholecyst concentrations: We studied CZOP concentrations in serum, bile and cholecysts in patients undergoing cholecystectomy. One gram of CZOP was administered by iv injection.

Serum levels were 41.2~5.3 µg/ml at 2~6 hours after iv injection, bile levels were 2.2~18.5 µg/ml and cholecyst levels were 2.5~27.5 µg/g at 2~5 hours after iv injection.

3) Clinical results: Four patients, one with pneumonia, one with acute bronchitis, one with cholecystitis and one with biliary tract infection, were given 0.5 to 1 g of CZOP twice a day by drip infusion. The clinical response was excellent in two cases and good in two cases. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.