

外科領域における cefozopran の基礎的・臨床的検討

田中日出和・岩井 重富・佐藤 毅・国松 正彦・古畑 久
加藤 高明・泉 正隆・千島 由朗・新井 尚之・佐藤 史井
加沢 玉恵・張 遠春・増田 英樹・藤井 雅志・田中 隆

日本大学医学部 第三外科学教室*

新注射用セファロsporin 剤の cefozopran (CZOP) について、基礎的・臨床的検討を行った。

外科臨床分離株 *Escherichia coli* (20 株), *Klebsiella pneumoniae* (25 株), *Enterobacter cloacae* (23 株), *Pseudomonas aeruginosa* (26 株) について CZOP の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い、 10^8 および 10^6 cells/ml 接種で、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。以下、 10^6 cells/ml 接種について述べる。

E. coli での MIC は $\leq 0.05 \sim 0.2$ $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。*K. pneumoniae* での MIC は $\leq 0.05 \sim 3.13$ $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。*E. cloacae* では $\leq 0.05 \sim > 100$ $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀ は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。*P. aeruginosa* では $0.2 \sim 12.5$ $\mu\text{g/ml}$ に分布し MIC₉₀ は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。これら 4 菌種の MIC₉₀ は $0.1 \sim 12.5$ $\mu\text{g/ml}$ であり優れた抗菌力を示した。

経皮経肝胆管ドレナージ施行症例および総胆管結石術後 T チューブ挿入症例で同意の得られた肝機能正常な患者 4 例に本剤 1 g を 30 分で点滴静注し、CZOP の血清中および胆汁中濃度を測定した。血清中濃度は点滴終了時 $63.3 \sim 97.8$ $\mu\text{g/ml}$, 5.5~6 時間後で $4.5 \sim 9.5$ $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中濃度は点滴終了時 $0.6 \sim 22.1$ $\mu\text{g/ml}$ で、5.5~6 時間後では $3.4 \sim 7.2$ $\mu\text{g/ml}$ であった。

外科領域の感染症例で同意の得られた 9 例に対して本剤を 1 回 1 g 1 日 2 回点滴静注を行った結果、著効 4 例、有効 5 例であった。全例において自他覚的副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

Key words: cefozopran, 抗菌力, 臓器 (血液, 胆汁) 移行, 臨床効果

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社で新しく開発された cephalosporin 系抗生物質で、3 位側鎖に imidazo [1,2-b] pyridazinium 基を、7 位側鎖に aminothiadiazolyl-methoxyiminoacetyl 基を有する化合物である。

本剤はブドウ球菌を含むグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を示し、殺菌的に作用するとされる。また、ペニシリナーゼ型、セファロsporin 型いずれの β -lactamase にも安定で、結合親和性も低い。血清蛋白結合率は極めて低く、そのほとんどが遊離体として存在し、優れた生体内効果が期待できるとされる¹⁻⁴⁾。

本剤の臨床分離保存菌に対する抗菌力について検討を加えるとともに本剤を臨床的に使用し、血中および胆汁中濃度を測定した。また、外科領域感染症 9 例に使用し、その有効性および安全性について検討した。

I. 試験方法

1. 外科臨床保存菌に対する抗菌力

臨床分離保存菌 *Escherichia coli* (20 株), *Klebsiella pneumoniae* (25 株), *Enterobacter cloacae* (23 株), *Pseudomonas aeruginosa* (26 株) について CZOP ならびに ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), aspoxicillin (ASPC), cefazolin (CEZ), cefuroxime (CXM), cefoperazone (CPZ), cefotiam (CTM), cefotaxime (CTX), ceftizoxime (CZX), cefpiramide (CPM), ceftazidime (CAZ), ceftriaxone (CTRX), cefuzonam (CZON), ceftioxin (CFX), cefmetazole (CMZ), cefotetan (CTT), cefbuperazone (CBPZ), latamoxef (LMOX), imipenem (IPM), tobramycin (TOB), amikacin (AMK), minocycline (MINO) の抗菌力を日本化学

*〒173 東京都板橋区大谷口上町 30-1

Table 1. Antibacterial activity of cefozopran and other antibiotics against clinical isolates
E. coli (20 strains) (inoculum size : 10^6 and 10^8 cells/ml)

Agent		MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
cefazopran	10^8	$\leq 0.05 \sim 0.4$	0.1	0.2
	10^6	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	0.1
ampicillin	10^8	$3.13 \sim >100$	6.25	>100
	10^6	$1.56 \sim >100$	6.25	>100
piperacillin	10^8	$1.56 \sim >100$	3.13	>100
	10^6	$0.8 \sim >100$	3.13	12.5
aspoxicillin	10^8	$1.56 \sim >100$	6.25	>100
	10^6	$0.8 \sim >100$	3.13	>100
cefazolin	10^8	$1.56 \sim >100$	3.13	25
	10^6	$0.8 \sim 12.5$	1.56	12.5
cefuroxime	10^8	$3.13 \sim 100$	6.25	25
	10^6	$3.13 \sim 25$	6.25	12.5
cefoperazone	10^8	$0.1 \sim >100$	0.8	25
	10^6	$0.1 \sim 50$	0.4	3.13
cefotiam	10^8	$0.2 \sim 6.25$	0.4	3.13
	10^6	$0.1 \sim 1.56$	0.2	0.8
cefotaxime	10^8	$\leq 0.05 \sim 0.8$	0.1	0.4
	10^6	$\leq 0.05 \sim 0.2$	0.1	0.2
ceftizoxime	10^8	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.2	0.4
	10^6	$\leq 0.05 \sim 0.2$	0.1	0.2
cefpiramide	10^8	$1.56 \sim >100$	12.5	25
	10^6	$0.8 \sim 50$	3.13	25
ceftazidime	10^8	$0.1 \sim 1.56$	0.8	1.56
	10^6	$0.1 \sim 0.8$	0.4	0.8
cefoxitin	10^8	$3.13 \sim 25$	6.25	25
	10^6	$1.56 \sim 12.5$	6.25	12.5
cefmetazole	10^8	$0.8 \sim 12.5$	3.13	12.5
	10^6	$0.4 \sim 1.56$	0.8	1.56
cefotetan	10^8	$0.1 \sim 0.8$	0.4	0.8
	10^6	$\leq 0.05 \sim 0.8$	0.1	0.4
latamoxef	10^8	$0.1 \sim 0.8$	0.2	0.8
	10^6	$\leq 0.05 \sim 0.4$	0.1	0.2
imipenem	10^8	$0.2 \sim 0.8$	0.4	0.8
	10^6	$0.1 \sim 0.8$	0.2	0.8
tobramycin	10^8	$1.56 \sim 3.13$	1.56	3.13
	10^6	$0.8 \sim 1.56$	0.8	1.56
minocycline	10^8	$0.8 \sim 50$	3.13	50
	10^6	$0.8 \sim 25$	3.13	6.25

MICs are in $\mu\text{g/ml}$

療学会標準法⁵⁾に準じ、平板希釈法により MIC 測定を行った。接種菌量は 10^8 および 10^6 cells/ml の二種について行った。

2. 血清中および胆汁中濃度

経皮経肝胆管ドレナージ施行症例および総胆管結石術後 T チューブ挿入症例で同意の得られた肝機能正常な患者 4 例に本剤 1 g を 30 分で点滴静注し、点滴

Table 2. Antibacterial activity of cefozopran and other antibiotics against clinical isolates

K. pneumoniae (25 strains)(inoculum size : 10⁶ and 10⁸ cells/ml)

Agent		MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
cefazopran	10 ⁸	≦0.05 ~ 50	6.25	25
	10 ⁶	≦0.05 ~ 3.13	≦0.05	1.56
ampicillin	10 ⁸	100 ~ >100	>100	>100
	10 ⁶	25 ~ >100	100	>100
piperacillin	10 ⁸	50 ~ >100	>100	>100
	10 ⁶	6.25 ~ >100	12.5	100
aspoxicillin	10 ⁸	1.56 ~ >100	>100	>100
	10 ⁶	25 ~ >100	100	>100
cefazolin	10 ⁸	1.56 ~ >100	3.13	100
	10 ⁶	0.8 ~ >100	1.56	100
cefuroxime	10 ⁸	3.13 ~ >100	12.5	100
	10 ⁶	1.56 ~ >100	3.13	100
cefoperazone	10 ⁸	0.4 ~ >100	6.25	100
	10 ⁶	0.2 ~ 100	0.8	25
cefotiam	10 ⁸	0.2 ~ >100	0.8	100
	10 ⁶	0.2 ~ 100	0.4	25
cefotaxime	10 ⁸	0.1 ~ >100	0.4	>100
	10 ⁶	0.2 ~ >100	0.2	25
ceftizoxime	10 ⁸	≦0.05 ~ 100	≦0.05	25
	10 ⁶	≦0.05 ~ 12.5	≦0.05	0.8
cefpiramide	10 ⁸	1.56 ~ >100	25	>100
	10 ⁶	1.56 ~ >100	12.5	>100
ceftazidime	10 ⁸	≦0.05 ~ 50	0.4	25
	10 ⁶	≦0.05 ~ 50	0.2	25
cefoxitin	10 ⁸	1.56 ~ 100	12.5	100
	10 ⁶	1.56 ~ 100	6.25	25
cefmetazole	10 ⁸	0.8 ~ >100	3.13	50
	10 ⁶	0.4 ~ >100	1.56	12.5
cefotetan	10 ⁸	0.1 ~ 12.5	0.2	0.8
	10 ⁶	≦0.05 ~ 12.5	0.1	0.8
latamoxef	10 ⁸	0.2 ~ 25	0.4	0.8
	10 ⁶	0.1 ~ 25	0.2	0.8
ceftriaxone	10 ⁸	≦0.05 ~ >100	≦0.05	>100
	10 ⁶	≦0.05 ~ 25	≦0.05	1.56
imipenem	10 ⁸	0.4 ~ 1.56	0.8	1.56
	10 ⁶	0.1 ~ 0.8	0.4	0.8
tobramycin	10 ⁸	0.4 ~ 1.56	0.8	1.56
	10 ⁶	0.4 ~ 0.8	0.4	0.8
minocycline	10 ⁸	1.56 ~ >100	6.25	100
	10 ⁶	1.56 ~ >100	3.13	50

MICs are in $\mu\text{g/ml}$

Table 3. Antibacterial activity of ceftazopran and other antibiotics against clinical isolates *E. cloacae* (23 strains) (inoculum size : 10^8 and 10^6 cells/ml)

Agent		MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
ceftazopran	10^8	$\leq 0.05 \sim > 100$	0.8	100
	10^6	$\leq 0.05 \sim > 100$	≤ 0.05	12.5
ampicillin	10^8	> 100	> 100	> 100
	10^6	25 $\sim > 100$	> 100	> 100
piperacillin	10^8	3.13 $\sim > 100$	> 100	> 100
	10^6	1.56 $\sim > 100$	> 100	> 100
aspoxicillin	10^8	1.56 $\sim > 100$	> 100	> 100
	10^6	3.13 $\sim > 100$	> 100	> 100
cefazolin	10^8	3.13 $\sim > 100$	> 100	> 100
	10^6	1.56 $\sim > 100$	> 100	> 100
cefuroxime	10^8	6.25 $\sim > 100$	> 100	> 100
	10^6	6.25 $\sim > 100$	> 100	> 100
cefoperazone	10^8	0.4 $\sim > 100$	> 100	> 100
	10^6	0.1 $\sim > 100$	100	> 100
cefotiam	10^8	50 $\sim > 100$	> 100	> 100
	10^6	0.2 $\sim > 100$	100	> 100
cefotaxime	10^8	0.4 $\sim > 100$	> 100	> 100
	10^6	0.1 $\sim > 100$	> 100	> 100
ceftizoxime	10^8	1.56 $\sim > 100$	> 100	> 100
	10^6	$\leq 0.05 \sim > 100$	> 100	> 100
ceftipamide	10^8	6.25 $\sim > 100$	> 100	> 100
	10^6	0.8 $\sim > 100$	> 100	> 100
ceftazidime	10^8	0.4 $\sim > 100$	100	> 100
	10^6	0.1 $\sim > 100$	100	> 100
cefoxitin	10^8	> 100	> 100	> 100
	10^6	100 $\sim > 100$	> 100	> 100
ceftmetazole	10^8	100 $\sim > 100$	> 100	> 100
	10^6	100 $\sim > 100$	> 100	> 100
cefotetan	10^8	50 $\sim > 100$	> 100	> 100
	10^6	0.4 $\sim > 100$	> 100	> 100
latamoxef	10^8	0.4 $\sim > 100$	25	> 100
	10^6	$\leq 0.05 \sim > 100$	25	100
ceftriaxone	10^8	0.2 $\sim > 100$	> 100	> 100
	10^6	0.1 $\sim > 100$	100	> 100
imipenem	10^8	0.8 \sim 3.13	1.56	> 100
	10^6	0.2 \sim 1.56	0.8	0.8
tobramycin	10^8	0.4 \sim 25	0.8	25
	10^6	0.4 \sim 25	0.8	25
minocycline	10^8	3.13 \sim 50	6.25	25
	10^6	1.56 \sim 25	6.25	12.5

MICs are in $\mu\text{g/ml}$

Table 4. Antibacterial activity of ceftazidime and other antibiotics against clinical isolates

P. aeruginosa (26 strains)(inoculum size: 10^6 and 10^8 cells/ml)

Agent		MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
ceftazidime	10^8	0.4 ~ 100	3.13	25
	10^6	0.2 ~ 12.5	0.8	12.5
piperacillin	10^8	3.13 ~ >100	12.5	>100
	10^6	3.13 ~ >100	6.25	>100
asoxicillin	10^8	50 ~ >100	>100	>100
	10^6	12.5 ~ >100	>100	>100
cefbuperazone	10^8	100 ~ >100	>100	>100
	10^6	50 ~ >100	>100	>100
cefoperazone	10^8	6.25 ~ >100	25	>100
	10^6	3.13 ~ >100	12.5	100
cefmetazole	10^8	25 ~ >100	50	>100
	10^6	12.5 ~ >100	25	100
cefpiramide	10^8	1.56 ~ >100	12.5	>100
	10^6	1.56 ~ 100	3.13	50
ceftazidime	10^8	1.56 ~ 100	6.25	50
	10^6	0.8 ~ 50	3.13	12.5
ceftriaxone	10^8	25 ~ >100	100	>100
	10^6	3.13 ~ >100	50	>100
cefuzonum	10^8	25 ~ >100	100	>100
	10^6	25 ~ >100	50	>100
imipenem	10^8	0.4 ~ 12.5	1.56	6.25
	10^6	0.4 ~ 3.13	1.56	3.13
tobramycin	10^8	0.8 ~ 6.25	1.56	6.25
	10^6	0.4 ~ 1.56	0.8	1.56
amikacin	10^8	3.13 ~ 25	12.5	25
	10^6	0.8 ~ 25	6.25	12.5
minocycline	10^8	12.5 ~ >100	25	100
	10^6	3.13 ~ 100	25	50

MICs are in $\mu\text{g/ml}$

終了後 30~6 時間まで経時的に血清および胆汁を採取した。

濃度は *Escherichia coli* NIHJ を試験菌株とする ager well 法でおこない、測定限界は $0.3 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

3. 臨床検討

外科領域での感染症例で同意の得られた 9 例に CZOP を使用し、その有効性および安全性について検討した。感染症の内訳は腹膜炎 6 例、骨盤内腹膜炎 1 例、腹腔内膿瘍 1 例、腹壁膿瘍 1 例であった。

年齢は 19 歳から 64 歳までで平均 35.7 歳、性別は男性 3 例、女性 6 例で、総て入院症例である。

投与方法は 1 回 1 g、朝・夕 2 回点滴静注とした。投与期間は 3~14 日間で総投与量は 6~28 g であった。

臨床効果の判定は、薬剤投与開始後 3 日以内で主要症状の消失および異常臨床検査値の正常化を認めたものを著効、7 日以内のものを有効、それ以上日時を要したが効果のあったものをやや有効、効果のないものを無効と評価した。また、副作用および臨床検査値異常の有無についても、本剤投与前後の自覚症状の推移、血液、生化学検査、尿検査所見より評価した。

II. 成績

1. 外科臨床保存菌に対する抗菌力

グラム陰性桿菌 4 種について MICs を測定し、それぞれ累積曲線より MIC₅₀ および MIC₉₀ を算出した (Table 1, 2, 3, 4)。

1) *Escherichia coli* (20 株) に対する抗菌力は Table 1 に示した。同時に他の抗菌剤 18 剤についても

Table 5. Serum and bile concentrations after iv administration of 1 g ceftiozan

Serum concentration										
	After	DIV	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3.5 hr	4 hr	5.5 hr	6 hr
Case No. 1		63.3	50.2	31.7		18.2		10.8		5.6
2		81.3	52.7	38.0		21.8		12.0		5.8
3		84.2	39.0		22.3		9.4		4.5	
4		97.8	58.6		33.7		15.1		9.5	
Average		81.7	50.1	34.9	28.0	20.0	12.3	11.4	7.0	5.7
SD		14.2	8.2	4.5	8.1	2.5	4.0	0.8	3.5	0.1
Bile concentration										
	After	DIV	0.5 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3.5 hr	4 hr	5.5 hr	6 hr
Case No. 1		0.6	13.5	14.7		11.1		8.1		6.4
2		1.8	17.7	19.5		13.8		8.2		6.6
3		22.1	26.9		12.1		6.9		3.4	
4		2.7	9.1		15.3		9.4		7.2	
Average		6.8	16.8	17.1	13.7	12.5	8.2	8.2	5.3	6.5
SD		10.2	7.6	3.4	2.3	1.9	1.8	0.1	2.7	0.1

検討した (Table 1)。本剤の MIC は 10^8 cells/ml 液の接種 (以下 10^8) で $\leq 0.05 \sim 0.4 \mu\text{g/ml}$, MIC₅₀ は 0.1, MIC₉₀ は $0.2 \mu\text{g/ml}$ であり, 10^6 cells/ml 液の接種 (以下 10^6) では $\leq 0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ で, MIC₅₀ は ≤ 0.05 , MIC₉₀ は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。

他抗菌剤との比較では本剤が最も優れ, 次いで CTX, CZX, CTT, LMOX の順であった。

2) *Klebsiella pneumoniae* (25 株)

本剤の他に, 19 例についても検討した (Table 2)。本剤の MIC は 10^8 で $\leq 0.05 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ と幅広い分布であるが, 10^6 では $\leq 0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。MIC₅₀ は $6.25 (10^8)$ と $\leq 0.05 \mu\text{g/ml} (10^6)$ であり, MIC₉₀ では $25 (10^8)$ と $1.56 \mu\text{g/ml} (10^6)$ であった。他抗菌剤との比較では, CTT, LMOX, IPM および TOB に次ぐ成績であった。

3) *Enterobacter cloacae* (23 株)

本剤の他 19 剤について MIC を測定した (Table 3)。本剤の MIC は $\leq 0.05 \sim 100 \mu\text{g/ml} (10^8, 10^6)$ であり, MIC₅₀ は $0.8 (10^8)$ と $\leq 0.05 \mu\text{g/ml} (10^6)$, MIC₉₀ は $100 (10^8)$ と $12.5 \mu\text{g/ml} (10^6)$ であった。他抗菌剤では IPM が $0.8 \sim 3.13 (10^8)$ および $0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml} (10^6)$ と優れていた。

4) *Pseudomonas aeruginosa* (26 株)

本剤の他 13 剤について MIC を測定した (Table 4)。本剤の MIC は $0.4 \sim 100 \mu\text{g/ml} (10^8)$ および $0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml} (10^6)$ であり, その MIC₅₀ は $6.25 (10^8)$ と $0.8 \mu\text{g/ml} (10^6)$ および MIC₉₀ は $25 (10^8)$ と $12.5 \mu\text{g/ml} (10^6)$ であった。他抗菌剤との比較では TOB, IPM とほぼ同等の MIC 値を示した。

2. 血清および胆汁中濃度

経皮経肝胆管ドレナージ施行症例および総胆管結石術後 T チューブ挿入の患者 4 例に本剤 1 g を 30 分で点滴静注し, CZOP の血清中および胆汁中濃度を測定した (Table 5)。血清中濃度は点滴終了時 $63.3 \sim 97.8 \mu\text{g/ml}$ で, 以後漸減し 5.5~6 時間後で $4.5 \sim 9.5 \mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中濃度は点滴終了時 $0.6 \sim 22.1 \mu\text{g/ml}$ で, 5.5~6 時間後では $3.4 \sim 7.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

なお, Case No. 3 の点滴終了時および Case No. 4 の点滴終了 30 分後の胆汁中濃度が他の症例に比して異なる値を示しているが, 原因は不明である。

3. 臨床使用成績 (Table 6)

臨床成績の要約を Table 6 に示した。外科領域の感染症例で同意の得られた 9 例に対して本剤を投与し, その有効性, 安全性を検討した。感染症の内訳は限局性腹膜炎 5 例, 汎発性腹膜炎 1 例, 骨盤内腹膜炎 1 例, 腹腔内膿瘍 1 例, 腹壁膿瘍 1 例であった。9 例中限局性腹膜炎 3 例と骨盤内腹膜炎 1 例の計 4 例が著効で, 残り 5 例は有効であった。

全例で自他覚的副作用は認められなかった。臨床検査の異常については, 投与前後に血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, 血小板) を実施しえた 8 例, 血清生化学検査 (GOT, GPT, Al-P, BUN, S-Cr) を実施しえた 2 例では本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

III. 考 察

CZOP はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し, 殺菌的に作用する。また, 各種の β -lactamase に対して安定で, かつ結合親

Table 6. Clinical response to cefozopran treatment

No.	Age	Sex	Diagnosis	Organism	Dose/day	Route	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical effect	Side effects
1	24	F	Localized peritonitis (Appendicitis)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecium</i>	1 g×2	i. v. d.	4	8	Good	None
2	27	M	Localized peritonitis (Appendicitis)	N. T.	1 g×2	i. v. d.	5	10	Excellent	None
3	30	M	Localized peritonitis (Appendicitis)	N. T.	1 g×2	i. v. d.	4	8	Excellent	None
4	31	F	Localized peritonitis (Appendicitis)	N. T.	1 g×2	i. v. d.	3	6	Excellent	None
5	22	F	Localized peritonitis (Appendicitis)	N. T.	1 g×2	i. v. d.	7	14	Good	None
6	46	M	Diffuse peritonitis (Perforated appendicitis)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	1 g×2	i. v. d.	7	14	Good	None
7	19	F	Pelvic peritonitis	N. T.	1 g×2	i. v. d.	6	12	Excellent	None
8	58	F	Intraabdominal abscess (Gallbladder cancer)	NRSA <i>P. putida</i> Anaerobic GNR <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.	1 g×2	i. v. d.	14	28	Good	None
9	64	F	Abdominal abscess	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> <i>B. distasonis</i>	1 g×2	i. v. d.	10	20	Good	None

N. T. : not tested

MRSA : methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

GNR : gram negative rod.

和性が極めて小さいとされている。本剤について臨床分離菌に対する抗菌力を他の penicillin 系, cephem 系, aminoglycoside 系および tetracycline 系などの各種抗菌剤とともに比較検討した。

本剤は, 10^6 cells/ml 接種の結果では, *Escherichia coli* に対する MIC は $\leq 0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。*Klebsiella pneumoniae* に対する MIC は $\leq 0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。*Enterobacter cloacae* では $\leq 0.05 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。*Pseudomonas aeruginosa* では $0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し MIC₉₀ は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。比較対照した薬剤に比べ同等または優れた抗菌力を示した。

肝機能が正常な消化器患者 4 例に本剤 1 g を点滴静注し, 血中および胆汁中濃度を経時的に測定したが, 血清中濃度は点滴終了時 $63.3 \sim 97.8 \mu\text{g/ml}$, 5.5~6 時間後で $4.5 \sim 9.5 \mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中濃度は点滴終了時 $0.6 \sim 22.1 \mu\text{g/ml}$ で, 5.5~6 時間後では $3.4 \sim 7.2 \mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中濃度はあまり良好であるとは言えないが, 本剤のグラム陰性桿菌に対する MIC 値を考慮すると, 臨床应用到十分有効であろうと考えられた。

外科領域感染症 9 例に本剤を使用し, 著効 4 例, 有効 5 例の優れた成績を認めた。

自覚的副作用および本剤によると思われる臨床検

査値の異常は認められなかった。

以上より CZOP は外科領域の感染症に極めて有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. J Antimicrob Chemother 29:509~518, 1992
- 2) Miyake A, Yoshimura Y, Yamamoka 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)-2(Z)-alkoxyminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. J Antibiot 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 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: (1) 76~79, 1981

Bacteriological and clinical studies on cefozopran for surgical application

Hidekazu Tanaka, Shigetomi Iwai, Takashi Sato,
Masahiko Kunimatsu, Hisashi Furuhashi, Koumei Kato,
Masataka Izumi, Yoshiaki Chishima, Naoyuki Arai,
Fumii Sato, Tamae Kazawa, Enshun Cho,
Hideki Masuda, Masashi Fujii, and Takashi Tanaka
The Third Department of Surgery Nihon University School of Medicine
30-1, Kami-machi, Oyaguchi, Itabashi-ku Tokyo 173, Japan

Bacteriological and clinical studies were carried out on cefozopran (CZOP). Antibacterial activities of CZOP against clinical isolates were studied in comparison with ampicillin, piperacillin, aspoxicillin, ceftazidime, cefuroxime, cefoperazone, cefotiam, cefotaxime, ceftizoxime, cefpiramide, ceftazidime, ceftriaxone, cefuzonam, cefoxitin, cefmetazole, cefotetan, cefbuperazone, latamoxef, imipenem, tobramycin, amikacin and minocycline.

Antibacterial activities of CZOP were studied against clinical isolates of gram negative rods such as *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *P. aeruginosa*. MICs (10^6 /ml) of CZOP were $\leq 0.05\sim 0.2$ $\mu\text{g/ml}$ for *E. coli*, $\leq 0.05\sim 3.13$ $\mu\text{g/ml}$ for *K. pneumoniae*, $\leq 0.05\sim >100$ $\mu\text{g/ml}$ for *E. cloacae* and $0.2\sim 12.5$ $\mu\text{g/ml}$ for *P. aeruginosa*. MIC₉₀ (10^6 /ml) were 0.1 $\mu\text{g/ml}$ for *E. coli*, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ for *K. pneumoniae*, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ for *E. cloacae* and 12.5 $\mu\text{g/ml}$ for *P. aeruginosa*. Particularly, against *P. aeruginosa*, CZOP showed particularly strong activity compared with amikacin.

After the intravenous administration of CZOP 1 g by 30 minutes, drip infusion, serum levels were 63.3~97.8 $\mu\text{g/ml}$ at the end of infusion and 4.5~9.5 $\mu\text{g/ml}$ at 5.5~ 6 hours after d. i. v. Bile levels were 0.6~22.1 $\mu\text{g/ml}$ at end of infusion and 3.4~7.2 $\mu\text{g/ml}$ at 5.5~ 6 hours after d. i. v.

CZOP was administered intravenously by dripinfusion to 9 patients with various infections in the field of surgery. Clinical response was excellent in 4 cases and good in 5 cases. No side effects were noted.