

## 外科領域における cefozopran の 基礎的・臨床的検討

高原 哲也・石引 久弥<sup>#</sup>

慶應義塾大学医学部外科\* (\*現：国立埼玉病院)

相川 直樹

同・救急部

Cefozopran を外科的感染症 4 例に使用し、その臨床的効果および安全性について検討するとともに、胃癌胃切除例 5 例の術後腹腔内滲出液中移行についても検討した。

外科的感染症に対する本剤の臨床効果は限局性腹膜炎 2 例、熱傷創感染 2 例に対しいずれも有効であった。細菌学的効果は消失 2 例、菌交代 2 例であった。

本剤投与中、本剤によると思われる自他覚所見は見られなかったが、臨床検査値の異常変動として好酸球増多が 1 例に認められた。

本剤の腹腔内滲出液中濃度は 6.7~14.9  $\mu\text{g/ml}$  で 3 日間を通じ大きな変動はみられず、安定した濃度が得られた。

**Key words:** CZOP, 腹腔内滲出液中移行, 外科感染症

新しく開発された cefozopran (以下 CZOP) は武田薬品研究所で創製されたグラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌活性を有する注射用のセフェム系抗生剤である<sup>1,2)</sup>。

今回、我々は CZOP の外科領域感染症に対する臨床効果および安全性並びに本剤の胃癌胃切除後の腹腔内滲出液中移行を検討したので報告する。

### I. 対象および方法

#### 1. 臨床効果の検討

慶應義塾大学病院外科に、平成元年 11 月から 3 年 6 月の間に受診、入院した 4 例の感染症患者を対象とした。

患者の年齢は 22 歳から 81 歳 (平均 49.8 歳) で、男性 3 例、女性 1 例であった。

感染症の内訳は、限局性腹膜炎 2 例、熱傷創感染 2 例であった。

1 日投与量は、0.5 g  $\times$  3 回 1 例、1 g  $\times$  2 回 3 例で、いずれも 1 回約 30 分間に点滴静注した。投与期間は、5 日から 7 日で、総投与量は 7.5~14 g (平均 11.1 g) であった。

臨床効果判定は、中等症以上の感染症を対象とし、感染症としての自他覚的所見の 1/2 以上の消失・改善が投与開始後 3 日以内に認められたものを著効 (Excellent)、5 日以内のものを有効 (Good)、7 日以

内のものをやや有効 (Fair)、7 日以内に消失、改善の見られなかったものを無効 (Poor) とした。

安全性については、本剤投与に関連した自他覚的副作用ならびに末梢血、血液生化学検査 (末梢白血球数、白血球分画、ヘモグロビン値、血小板数、GOT、GPT、総ビリルビン、直接ビリルビン、AL-P、LDH、 $\gamma$ -GTP、LAP、BUN、クレアチニン) における異常値の有無を検討した。

#### 2. 術後腹腔内滲出液中移行の検討

胃癌胃切除術直後から CZOP を投与した 5 例について、本剤の腹腔内滲出液中移行を検討した。

手術終了時閉腹直前に左横隔膜下に留置した balloon catheter を -10 cmH<sub>2</sub>O 圧で持続吸引、氷冷したプラスチックボトル中に腹腔内滲出液を 24 時間毎にわけて 3 日にわたり採取し、-80°C で凍結保存した。

本剤は 1 g を生食液 100 ml に溶解、約 30 分間で点滴静注し、1 日 2 回投与した。

本剤の滲出液中濃度を *Escherichia coli* NIHJ を用いた bioassay 法 (測定限界 0.3  $\mu\text{g/ml}$ ) により測定した。

なお、臨床効果検討症例を含め、本剤投与についての説明を行い、患者自身より口頭による承諾を得ている。

\*〒 351-01 埼玉県和光市諏訪 2-1

Table 1. Clinical study of cefozopran for surgical infections

Case No.	Age Sex B.W.	Clinical diagnosis (underlying disease) & conditions	Dosage of cefozopran			Organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
			Daily Dose (g×times)	Duration (days)	Route				
1	72 M 60kg	Localized peritonitis (acute appendicitis)	1×2	6	d. i.	<i>E. coli</i> ↓ —	Eradicated	Good	—
2	81 F 41kg	Localized peritonitis (strangulation ileus, ischemic enteritis)	1×2	7	d. i.	<i>A. calcoaceticus</i> ↓ —	Eradicated	Excellent	—
3	24 M 88kg	Burn wound infection (back, III' 2%)	0.5×3	5	d. i.	<i>P. acnes</i> ↓ <i>S. pyogenes</i>	Replaced	Good	—
4	22 M 60kg	Burn wound infection (rt. foot, II's~III', 2%)	1×2	7	d. i.	<i>S. epidermidis</i> ↓ <i>C. parapsilosis</i>	Replaced	Excellent	—

d. i.: drip infusion

## II. 結 果

### 1. 臨床的検討

外科感染症 4 例について臨床的検討を行った (Table 1)。

臨床効果は、4 例いずれも有効であった。本剤投与前に検出された、*E. coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* はいずれも消失したが、2 例で菌交代がみられ、*Streptococcus pyogenes* と *Candida parapsilosis* が検出された。

副作用として、本剤によると思われる自他覚所見並びに臨床検査値の異常変動は認められなかった。

以下に症例を呈示する。

症例 1. 72 歳男性。平成元年 11 月 21 日より右下腹部痛出現。自宅にて経過観察していたが、22 日同症状増悪したため救急外来受診した。来院時、体温 37.5°C、WBC 12200 で腹部所見より急性虫垂炎と診断し、同日緊急手術を施行した。開腹所見は壊疽性虫垂炎で腹腔回盲部は膿苔、膿汁を認める限局性腹膜炎を呈していた。

術中腹腔内 Eiter より *E. coli* が検出された。術後より CZOP 1g を 12 時間毎に計 11 回点滴静注した。WBC の速やかな低下は見られなかったが、解熱、膨満・自発痛・圧痛等の腹部所見の消失が見られた。術中採取した腹腔内膿汁より *E. coli* が分離されたが、投与開始後 4 日目のドレーン滲出液培養は菌陰性となった。これらの経過から本剤投与効果を有効と判定した。

症例 2. 81 歳女性。平成元年 12 月 3 日明け方より右下腹部痛出現。12 月 4 日同症状悪化したため当院救急外来受診した。来院時回盲部に筋性防御を伴う圧痛が著明で、体温 36.7°C であったが WBC 17300 のため虫垂炎と診断し緊急

開腹手術を行った。

開腹所見は、大網による絞扼性イレウスで回腸末端より口側 5~30 cm にわたり壊死となっていた。虚血性小腸壊死に限局性腹膜炎を伴っていたため回盲部切除を施行しドレーンを留置した。術後より CZOP 1g を 12 時間毎計 14 回点滴静注した。

術後 3 日目より腹部所見の改善を見ると共に WBC、CRP も正常化した。同時期にドレーン滲出液培養も菌陰性となった点から本剤投与効果を著効と判定した。

なお、術中の腹腔内膿性滲出液より *A. calcoaceticus* が検出されており、同菌の CZOP に対する感受性は ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON) に比べ優れていた。

症例 3. 24 歳男性。平成 2 年 3 月 6 日バイク乗車中転倒、乗用車に轢かれ、車のマフラーとの接触で背部に熱傷 (III' 2%) をうけた。当院救急外来へ搬送され入院となった。術後 3 日目より熱傷創の発赤、腫脹、CRP 上昇を認め、創感染と判断し、焼痂切除とともに CZOP の 0.5g 1日 3 回点滴静注を開始した。本剤投与 5 日間で局所所見の改善、熱傷創より分離された *P. acnes* も消失、臨床効果は有効と判定したが、本剤の投与終了後創より *S. pyogenes* を検出したことから細菌学的効果は菌交代とした。

症例 4. 22 歳男性。平成 3 年 6 月 5 日約 170°C の油の中に右足を誤って入れ受傷し当院救急外来を受診した。熱傷は 2% 浅 II'~III' と診断した。翌日より創発赤、腫脹を認め、創感染と判断、創滲出液から *S. epidermidis* を検出した。本剤 1g 1日 2 回点滴静注開始 3 日で創部の発赤、腫脹が軽減、CRP も正常化したので著効と判定した。

なお、創分離菌は *C. parapsilosis* に菌交代した。

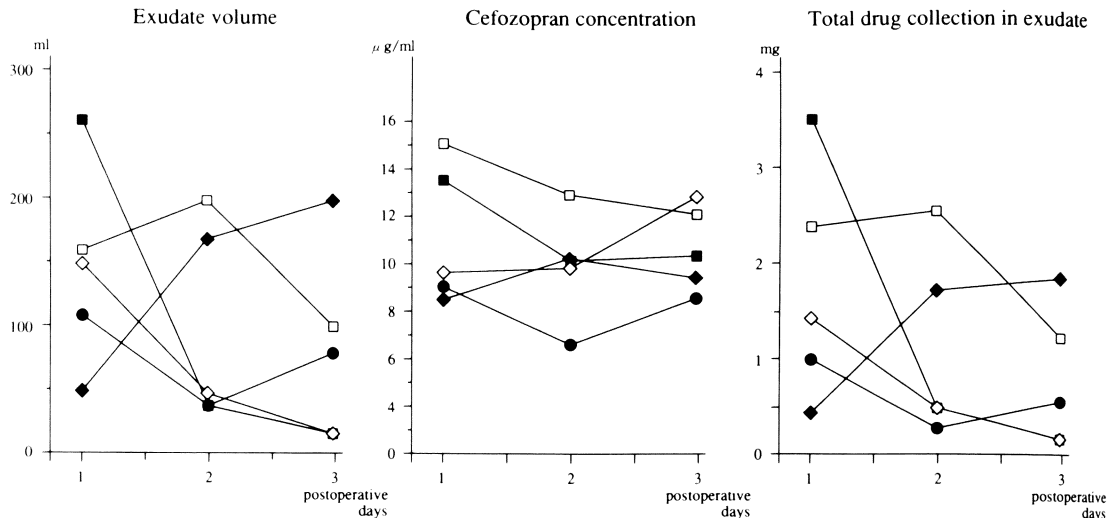


Fig. 1. Cefozopran concentration in peritoneal exudate after gastrectomy for gastric cancer (n=5)

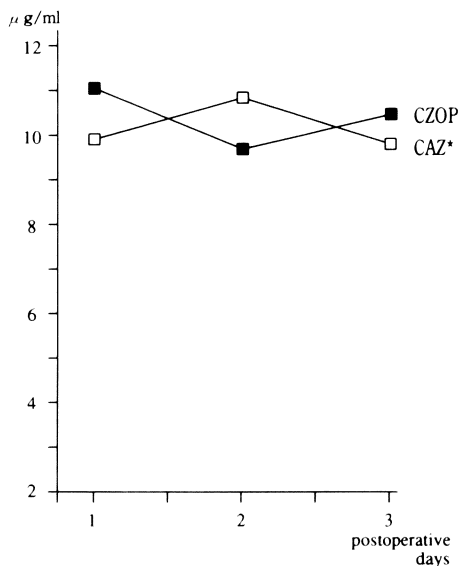


Fig. 2. Mean concentration of cefozopran (CZOP) and ceftazidime (CAZ) in peritoneal exudate after gastrectomy  
 ※ data cited from reference 3)

2. 術後腹腔内滲出液中移行の検討

胃癌胃切除術後3日間の腹腔内滲出液量、および滲出液中CZOP濃度の経日的変化をFig. 1に示した。

24時間滲出液量は術後1日目35~260(平均143)ml, 2日目41~200(平均101.8)ml, 3日目14~100(平均49.8)mlと減少した。

CZOP濃度は術後1日目8.5~14.9(平均11.1)μg/ml, 2日目6.7~12.8(平均9.9)μg/ml, 3日目8.6~12.8(平均10.6)μg/mlと3日間を通じて大きな濃度の変動は見られず(平均10.5μg/ml), 安定した腹腔内滲出液中濃度が得られた(Fig. 2)。

III. 考 察

抗菌薬剤の感染発症局所への移行動態を把握することは化学療法の理論を構成するうえで大きな意義もっている。我々は、腹腔内感染症に対する化学療法の理論づけのため、術後期における抗菌剤の体内動態、特に腹腔内滲出液中移行動態とその意義を検討してきた<sup>3)</sup>。

今回検討したCZOPの腹腔内滲出液中の平均濃度は術後1, 2, 3日目で、それぞれ11.1, 9.9, 10.6μg/mlと推移し、漸減, 平坦, 漸増型に分けると平坦型のパターンを示した。これは我々がCAZ 1g 1日2回投与例について同様に検討したCAZ濃度, 10~11μg/mlとほぼ同等の成績であった。

薬剤間の比較のための指標としている術後3日間の平均濃度は10.5μg/ml, さらに1日投与量(g)で除した相対濃度は5.3μg/mlであり, すでに報告したβ-ラクタム剤29剤中のcefotetan, CAZ, cefoperazone, cefpimizole, cefodizime, ceftriaxone, cefpiramideなどと共に高値(≥4.0μg/ml)の第3群に属した。

腹腔内滲出液に移行した抗菌剤が腹腔内に存在する細菌の発育を抑制する可能性をその薬剤の3日間の平均濃度と臨床検討時に報告された各菌種のMIC<sub>50</sub>値との比を臨床的感受性指数(clinical sensitivity

index, C. S. I.) として指標にしているが, CZOP は, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Haemophilus influenzae* に対し 10 以上の値を示し, 原発性腹腔内感染症の主要な原因菌に対し十分な菌発育抑制が期待できると考えられる。

Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *A. calcoaceticus* に対する C. S. I. は, それぞれ 6.7, 6.7, 6.7, 3.4, 3.4, 1.68, 3.4 で MIC<sub>90</sub> 値の約 2 倍から 7 倍であった。生体内での菌発育抑制効果を得るための薬剤濃度は, MIC の数倍の濃度を必要とするとされる点から, これらの菌種による腹腔内感染症に対する抗菌効果を期待しうる境界領域の成績であった。

Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis*, *Serratia marcescens*, *Bacteroides fragilis* に対しては, 平均濃度が MIC<sub>90</sub> 値以下, C. S. I. は 1 未満であり, 良好な生体内効果は得難いものと推定された。

なお, 本剤の MIC<sub>90</sub> 値は日本化学療法学会新薬シンポジウム資料<sup>4)</sup>から算出した。

また, 今回我々は 2 例の限局性腹膜炎の治療に本剤を使用した。その結果は, いずれも臨床的に有効で, 細菌学的にも, 腹腔内膿性滲出液などから検出された

*E. coli* 並びに MIC が 3.13 μg/ml の *A. calcoaceticus* が共に消失し, 本剤の良好な腹腔内滲出液中移行を裏付ける成績であろう。

更に, 検討した熱傷創感染症 2 例についても良好な治療効果が得られ, 本剤の外科領域感染症に有用な化学療法剤としての可能性をもつ薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) 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)-2(Z)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium)methyl cephalosporins including SCE-2787. *J Antibiot* 45, 709~720, 1992
- 2) 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
- 3) Ishibiki K, Furukawa T, Shimada A, Shibata S, Kubota T, Kumai K, Yoshino K, Aikawa N: Penetration of antibiotics into peritoneal exudate after gastrectomy. #1792, *Proceedings of the 17th ICC*, 1991
- 4) 原 耕平, 他: 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

Basic and fundamental studies on  
cefazopran in the field on surgery

Tetsuya Takahara, and Kyuya Ishibiki #

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

(\* Present address : National Saitama Hospital) 12-1 Suwa Wako-shi, Saitama 351-01, Japan

Naoki Aikawa

Emergency Department, School of Medicine, Keio University

Cefazopran was administered to 4 patients with surgical infection to evaluate its clinical efficacy and safety, and its postoperative transfer to intraperitoneal exudate was determined in 5 gastrectomized patients with gastric cancer.

In the group of patients with surgical infection, cefazopran was effective in 4 cases each of localized peritonitis and burn wound infection. The bacteriological effects were such that the causative organisms were eradicated in 2 cases and superinfections occurred in 2 cases.

During the treatment with cefazopran, neither subjective symptoms nor abnormal laboratory test values which were attributable to administration of the drug were observed.

The concentration of the drug in daily intraperitoneal exudate ranged from 6.7 to 14.9  $\mu\text{g/ml}$ . However, it did not show any remarkable wide fluctuation in any of the 5 cases, and remained stable throughout the period of 3 days.