

新規半合成注射用 cephem, cefozopran の外科臨床治験

森 本 健・木下 博明・中谷 守一・久保 正二・久保田太輔

大阪市立大学医学部第二外科*

上 田 隆 美

服部中央病院外科

藤本 幹夫・大野 耕一

市立藤井寺市民病院外科

大 森 国 雄

東住吉森本病院外科

土 居 進[‡]

大阪市立北市民病院外科

(*現：大阪市立住吉市民病院)

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

酒 井 克 治

田辺中央病院

新規半合成 cephem, cefozopran (CZOP) 体内動態試験, 臨床試用を行い以下の結果を得た。

乳房切断術後の seroma 形成例 5 例について, cefozopran 1 g を 30 分で点滴静注し, 血清中濃度は点滴終了直後で 64.6~125.7 $\mu\text{g/ml}$ のピークレベルとなり, 以後漸減し, 6 時間では <0.3~8.4 $\mu\text{g/ml}$, さらに 24 時間後ではほぼ測定限界となった。これに対し, seroma 内創液中の cefozopran 濃度は 2 時間から 4 時間の間で 14.4~28.0 $\mu\text{g/ml}$ のピークレベルとなり, 6 時間後でも 8.4~21.0 $\mu\text{g/ml}$ のレベルを示した。血清中濃度は two-compartment model に, seroma 内創液中濃度は one-compartment model によく一致した。AUC は 1 例を除いて創液内で高値を示した。

外科的感染症 58 症例に cefozopran を投与し, 疾患別の臨床効果判定が行われた 56 例では著効 38 例 (68%), 有効 9 例, やや有効 8 例, 無効 1 例, 有効率 84% の結果で細菌の分離状況, 感染症の重症度との関連はみられなかった。分離菌に細菌学的効果判定が行われた 71 株では消失 65 株 (92%), 減少 2 株, 不変 4 株, 消失率 92%, 宿主別に細菌学的効果判定が行われた 40 例では消失 33 例 (83%), 減少 3 例, 菌交代 2 例, 不変 2 例, 消失率 88%, そのうち単数菌感染例 23 例では消失 20 例 (87%), 消失率 87%, 複数菌感染例 17 例では消失 13 例 (76%), と菌交代 2 例で消失率 88% の結果であった。71 株の起炎菌について MIC が測定され, 65 株について細菌学的効果が評価され, その中の 59 株が治療後に消失したが, MIC との関係は見いだせなかった。

本剤の投与による自他覚的副作用はみられなかった。臨床検査値異常で統計学的に有意な発現状況を示したのは疾患別にみると一次性腹膜炎で血色素の低下が 9 例中 3 例 ($p=0.012$), 重

症度別では重症 24 例中 4 例に血色素の低下 ($p=0.031$), 肝酵素の異常変動で重症 24 例で 7 例 ($p=0.029$), これに対して総投与量別では, 20~29 g 投与群で 25 例中 7 例と肝酵素の異常変動発現が多いが, 統計学的には有意ではなく ($p=0.10$), 原因は薬剤以外の因子であると推定される。

以上, CZOP は外科領域感染症に使用して極めて安全で高い有効率, 特に高い著効率が期待できる薬剤である。

Key words: cefozopran, cepheids, 外科領域感染症, mastectomy wound seroma

Cefozopran は武田薬品工業株式会で注射用として開発された新規半合成 cephem 剤である。本剤はグラム陽性菌, 陰性菌に広範なスペクトルを有し, 特に腸球菌に対する抗菌力は従来の cephem 剤に比して優れている。われわれは本剤を外科領域感染症に対して使用する機会を得たのでその成績を報告するとともに乳癌根治術後の創内貯留液への本剤の移行を検討した。これら基礎的研究成果を含め, 臨床使用成績から皮膚軟部組織感染などの外科領域感染症に対する有用性が期待される結果を得たので, その成績について報告する。

A. 乳癌術後 seroma 内創液移行に関する検討

1. 対象と方法

1991 年 9 月から 1992 年 3 月の間に大阪市立大学医学部付属病院第 2 外科において乳房切断術を施行され, 退院し, 抗菌剤の予防投与が終了し, 5 日以上経過した 5 例について, 薬物動態を検討した。Cefozopran 1 g (力価) を 100 ml の生理的食塩水に溶解, 30 分で点滴静注し, 点滴開始前, 点滴終了時, 1, 2, 4, 6, 24 時間で血液を, また, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 24 時間に seroma 内創液を採取, それぞれ速やかに血清成分を分離凍結し, 測定まで -80°C で保存した。

検体中 cefozopran の濃度測定は Bioassay を用いた。Agar well 法で, 検定菌には *Escherichia coli* NIHJ 株を 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) にて 2.5×10^6 CFU/ml に希釈調整し, 抗生物質用培地「ダイゴ」No. 4, pH 6.5 上での阻止円を計測した。培養条件は $34 \sim 37^{\circ}\text{C}$, 16~20 時間とした。検出限界は $0.3 \mu\text{g/ml}$ であった。

なお, 本試験は患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って進められ, 書面による承諾を得, 遂行された。

2. 結果

今回体内動態の検討対象となった 5 例についての背景因子を Table 1 に示した。各症例の臨床検査値は正常範囲にあった。しかし, 5 例すべてにおいて seroma 内の CRP 値は血清値に比較して高かった。また, 本試験開始直前の培養試験では検索の行われた 4 例のうち

3 例で seroma 内に細菌が確認された。

血清中, seroma 内創液中の cefozopran 濃度および compartment model による薬物動態 parameter について Table 2 に示した。血清中濃度は点滴終了直後で $64.6 \sim 125.7 \mu\text{g/ml}$ のピークレベルとなり, 以後漸減し, 6 時間では $<0.3 \sim 8.4 \mu\text{g/ml}$, さらに 24 時間後ではほぼ測定限界となった。これに対し, seroma 内創液中の cefozopran 濃度は 2 時間から 4 時間の間で $14.4 \sim 28.0 \mu\text{g/ml}$ のピークレベルとなり, 6 時間後でも $8.4 \sim 21.0 \mu\text{g/ml}$ のレベルを示した。血清中濃度は two-compartment model に, seroma 内創液中濃度は one-compartment model によく一致した。AUC は血清で $121 \sim 196 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 創液で $140 \sim 244 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 1 例を除いて創液内で高値を示した。

B. 臨床的検討

1. 対象と方法

1990 年 4 月から 1991 年 12 月までに大阪市立大学医学部第 2 外科および関連施設に入院中あるいは外来通院中の外科的感染症 58 例に cefozopran が投与された。これら 58 例に安全性を, そのうちの 56 例について投与前後の臨床検査値の変動を検討した。感染症の臨床効果が評価可能な 56 例で, そのうちの 40 例について宿主ごとの細菌学的効果検討するとともにこれら起炎菌ごとの細菌学的効果と MIC を検討した。

Cefozopran を 1 回 $0.5 \sim 2.0 \text{ g}$, 1 日 1 回から 3 回, 5 日以上投与するのを原則として各種外科領域感染症の治療を行った。臨床効果を評価できなかった 2 例の内 1 例は肛門周囲膿瘍に対する治療として本剤が投与されたのではあるが, 痔瘻が存在したために評価より除外した。他の 1 例は進行胃癌に対する胃亜全摘後の腹腔内感染に対して本剤に投与したのではあるが, 4 日間しか投与せずに他剤に変更したため, 評価の対象から除外した。

臨床効果評価可能例 56 例の平均年齢は 55 歳 (男 34 例 51 歳, 女 22 例 60 歳) であった。1 日投与量は 1 g 2 例, 2 g 51 例, 3 g 1 例, 4 g 2 例, 1 g 投与の 1 例で 1 日 1 回投与, 3 g 投与の 1 例で分 3 投与された

Table 1. Background of patients in pharmacokinetic study

Age Case	Sex BW (kg)	POD of study	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$ /mm ³)	CRP of serum seroma (ng/ml)	PLT ($\times 10^4$ /mm ³)	AST (GOT) (IU)	ALT (GPT) (IU)	AI-P (KAU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Bacterium isolated from seroma
a. 59	F 58	15	384	11.9	35.3	46	<30 525	35.3	21	3	6.0	12	0.8	not detected
b. 39	F 54	38	424	13.0	38.6	74	<30 296	34.6	18	8	7.0	7	0.8	<i>Alcaligenes denitrificans</i> subsp. <i>xyloxydans</i>
c. 64	F 53	27	449	15.2	43.3	85	<30 258	34.9	26	12	6.6	11	0.8	<i>Alcaligenes denitrificans</i> subsp. <i>xyloxydans</i>
d. 81	F 67	29	438	13.8	40.8	69	5040 7610	40.6	34	45	7.0	9	0.8	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>
e. 49	F 58	18	381	12.2	35.4	51	32 2080	28.9	10	9	6.3	14	0.9	not tested

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

Table 2. Levels ($\mu\text{g/ml}$) of cefozopran in serum and mastectomy-wound seroma after intravenous administration of cefozopran for 30 min and the pharmacokinetic parameters calculated

Sampling time Case	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	24 h	$t_{1/2\beta}$ or $t_{1/2}$ (h)	VD (l)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	PC (ml/min)
a. Serum Seroma	64.6	38.4 13.2	21.0 16.0	16.4	8.3 15.1	13.3	4.8 10.9	<0.3 0.3	1.75 3.72	20.9 38.4	121 140	138 119
b. Serum Seroma	87.3	49.8 22.1	25.8 24.9	22.8	8.0 17.4	13.4	<0.3 8.4	<0.3 <0.3	1.07 2.62	11.6 25.9	133 146	125 115
c. Serum Seroma	125.7	53.2 7.8	20.2 13.3	14.2	11.5 14.4	13.8	5.6 13.0	0.6 0.6	2.66 4.75	21.4 43.9	179 156	93 107
d. Serum Seroma	77.4	34.4 17.2	28.4 20.6	20.5	15.1 20.2	14.5	8.1 14.1	<0.3 0.4	2.52 4.03	20.7 32.5	176 178	95 93
e. Serum Seroma	100.7	49.9 20.8	33.5 27.1	28.0	15.5 25.7	23.3	8.4 21.0	<0.3 0.4	1.90 3.70	14.0 21.9	196 244	85 68

Table 3. Grading of response to therapy for surgical infection

Excellent: Two-thirds or more of the signs and symptoms disappeared within 5 days after the start of treatment
Good: Two-thirds or more of the signs and symptoms disappeared within 7 days after the start of treatment
Fair: One sign or symptom disappeared within 10 days after the start of treatment, although less than two-thirds within 7 days
Poor: None of the signs or symptoms disappeared, or else they worsened, by 10 days after the start of treatment

以外は分2投与された。投与期間は5日から16日間、平均10日間投与された。すなわち、総投与量は9 gから36 g、平均19.9 gであった。

臨床効果の判定は大阪市立大学第2外科の注射用抗生剤用感染症治療効果判定基準に従った。すなわち、著効：投与開始5日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、有効：投与開始7日以内に2/3以上の炎症症状が消失した場合、やや有効：7日以内に2/3には満たないものの、10日以内に何らかの炎症症状が消失がみられた場合、無効：全く炎症症状の消失がみられないか、増悪した場合とした（Table 3）。

細菌学的効果は治療前後に病巣から分離された菌の消長をもって、消失、菌交代、減少、不変の4段階で評価した。なお、排膿がなくなるなど治癒軽快により、菌同定のための検体が採取できなくなった場合は消失とした。また、複数菌の検出されるときは推定される起炎菌を選んで評価するものとし、治療終了時にこれら起炎菌が分離コロニー数において減少した場合、あるいは一部菌の消失した場合、減少と判定した。菌交代とは治療開始時の起炎菌がすべて消失し、別種の菌が分離されたときにのみ行うこととした。

分離菌の本剤に対するMICは日本化学療法学会標準法により測定した¹⁻³⁾。Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)の判定はmethicillinのMIC 12.5 µg/ml以上で行った。

自他覚的副作用・臨床検査値異常については疾患・重症度・年齢などの薬剤とは別の因子と投与期間・総投与量などの薬剤側に関係の深い因子との関係を検討するものとした。異常の有無判定と異常の程度分類は総論的に0.無し、2.明らかな異常、3.生命の危険あり、と判定し、0と2の間を1として評価した。特に臨床検査値については基本的に化学療法学会の抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準⁴⁾に準じて行い、

A. 異常→異常上昇

前値に対して後値が200%以上の変動で

正常値上限の2倍以上の場合……………2
2倍未満の場合……………1

B. 正常→異常上昇

後値が正常値上限の120%以上の変動で
変動後の値が正常値上限の2倍以上……………2
2倍未満……………1

としたが、

C. 正常→正常

有意な変動……………2
有意でない変動……………1

D. 低下

の様な場合には個々について定義した。また、項目では1.赤血球系、2.白血球、3.好酸球、4.血小板、5.肝酵素、6.腎系、7.その他、の別に異常を判定し、各項目中に複数所見があるときには最も重篤と判定された点数を採用した。臨床検査値異常については、投与直前に検査がなくても治療開始3日以内に行われた検査は正常値に関しては投与前に準じて扱うものとした。

各項目別判定としては

1. 赤血球系

Hb 3.0 g/dl 以上の変動あるいは輸血が必要な場合……………2

後値が異常値で Hb 1.5 g/dl 以上の変動、輸血不要の場合……………1

3. 好酸球

増悪で変動後10%を越えた場合……………2

増悪で変動後10%を越えない場合……………1

4. 血小板

増悪で変動後5万以下の場合……………2

増悪で変動後10万以下の場合……………1

とした。

なお、2種類の属性による階級により作製されたTable内の各度数について排反事象あるいは対立する事象を設定できるときは2×2分割表として、また表が順序概念により各度数を算定したものである場合にはcutoff pointの前後で設定される2×2分割表とし

Table 4-1. Details about patients treated with cefozopran

Case No.	Age	Sex	Disease site, prior surgery underlying disease, complication	Bacterium isolated at start ↓ Bacterium isolated at end	MIC (μg/ml)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects
1	57	F	Liver abscess hepatic resection po	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ not tested	12.5 3.13	1×2	11	22	Unknown	Excellent	—
2	69	M	Liver abscess	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ not detected	0.024	1×2	10	20	Eradicated	Excellent	—
3	40	F	Liver abscess hepatic resection(S6) po	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> ↓ not detected	25	1×2	9	18	Eradicated	Excellent	—
4	79	M	Liver abscess with cholangitis, choledocholithiasis	not tested ↓ not tested		1×2	11	21	Unknown	Excellent	—
5	63	M	Cholecystitis cholecystolithiasis	not tested ↓ not tested		1×3	9	26	Unknown	Excellent	AST(GOT) 32 → 101 Al-P 11.9 → 23.2
6	76	M	Cholecystitis	not tested ↓ not tested		1×2	7	14	Unknown	Excellent	—
7	40	M	Cholangitis choledocholithiasis	not tested ↓ not detected		1×2	15	30	Unknown	Excellent	—
8	94	F	Cholangitis cholangioma	not detected ↓ not detected		1×2	16	32	Unknown	Excellent	—
9	76	M	Cholangitis choledocholithiasis	not tested ↓ not tested		1×2	10	20	Unknown	Excellent	—
10	47	M	Cholangitis PTCD cholangioma	<i>Morganella morganii</i> ↓ not tested	3.13	1×2	7	13	Unknown	Excellent	—
11	47	M	Cholangitis PTCD hepatic resection po	<i>Serratia marcescens</i> ↓ <i>Serratia marcescens</i>	0.78	1×2	7	14	Persisted	Good	—
12	71	F	Cholangitis PTCD gallbladder ca.	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> ↓ healed	6.25	1×2	12	24	Eradicated	Good	—
13	50	M	Cholangitis PTCD pancreas-head ca.	not detected ↓ not tested		1×2	7	14	Unknown	Good	—

po, event occurred postoperatively; ca., carcinoma; abs, possibly abscess-forming infection;

AST, aspartate aminotransferase; PTCD, percutaneous transhepatic cholangiodrainage

Table 4-2. Details about patients treated with cefozopran

Case No.	Age	Sex	Disease site, prior surgery underlying disease, complication	Bacterium isolated at start ↓ Bacterium isolated at end	MIC (μg/ml)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects
14	78	M	Cholangitis PTCD cholangioma	<i>Escherichia coli</i> ↓ healed	0.05	1×2	9	18	Eradicated	Excellent	BUN 15.6 → 29.4
15	65	M	Cholangitis T-tube choledocholithotomy	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ↓ not detected	>100 0.05	1×2	7	14	Eradicated	Good	—
16	38	M	Peritonitis perforated appendicitis appendicectomy & drainage	<i>Propionibacterium acnes</i> ↓ healed	0.05	1×2	7	14	Eradicated	Excellent	—
17	19	F	Peritonitis adnexitis	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ healed	100	1×2	8	16	Eradicated	Excellent	Hb 15.2 → 11.6 Amylase 323 → 929
18	47	M	Peritonitis perforated appendicitis	<i>Streptococcus constellatus</i> ↓ healed	0.78	1×2	9	18	Eradicated	Excellent	—
19	49	M	Peritonitis perinephritic abscess	<i>Bacteroides fragilis</i> ↓ healed	3.13	1×2	12	24	Eradicated	Good	ALT (GPT) 6 → 62
20	78	F	Peritonitis perforated appendicitis	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Streptococcus equinus</i> <i>Bacteroides vulgatus</i> ↓ healed	0.05 0.39 0.1 6.25	1×2	11	22	Eradicated	Excellent	—
21	34	M	Peritonitis perforated appendicitis	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ↓ not detected	12.5 0.05	1×2	8	16	Eradicated	Excellent	—
22	44	M	Peritonitis perforated appendicitis	not detected ↓ not detected		1×2	6	12	Unknown	Excellent	ALT (GPT) 49 → 90
23	56	M	Peritonitis perforated jejunum	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Enterococcus avium</i> ↓ not detected	0.1 0.39 0.2 >100	2×2	9	36	Eradicated	Good	Hb 15.0 → 11.9 WBC 10700 → 20600

po, event occurred postoperatively; ALT, alanine aminotransferase; PTCD, percutaneous transhepatic cholangiodrainage

Table 4-3. Details about patients treated with cefozopran

Case No.	Age	Sex	Disease site, prior surgery underlying disease, complication	Bacterium isolated at start ↓ Bacterium isolated at end	MIC (μg/ml)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects
24	50	F	Peritonitis perforated appendicitis	<i>Escherichia coli</i> ↓ not detected	0.05	1×2	8	16	Eradicated	Excellent	—
25	65	F	Peritonitis rupture of pyosalpinx	Coagulase-negative <i>staphylococci</i> ↓ healed	0.39	1×2	7	14	Eradicated	Excellent	Hb 12.3 → 10.7
26	63	M	Intra-abd. infection subphrenic abscess (origin unknown)	<i>Streptococcus anginosus</i> ↓ healed	0.2	1×2	11	22	Eradicated	Excellent	—
27	66	M	Intra-abd. infection po abs subphrenic resion, subtotal gastrectomy	<i>Alcaligenes denitrificans</i> subsp. <i>xyloxydans</i> ↓ healed	50	1×2	12	24	Eradicated	Good	—
28	63	M	Intra-abd. infection po subtotal gastrectomy	<i>Enterococcus faecalis</i> ↓ healed	6.25	1×2	6	12	Eradicated	Excellent	—
29	55	F	Intra-abd. infection po abs total gastrectomy, splenectomy & pancreatic tail resection	not tested ↓ not tested		1×2	12	24	Unknown	Good	—
30	51	M	Intra-abd. infection po abs anterior resection for rectum ca.	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ healed	3.13 0.05 0.78	1×2	13	25	Eradicated	Excellent	—
31	52	F	Intra-abd. infection po abs total gastrectomy for stomach ca.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus bovis</i> ↓ healed	0.78 0.1 0.78	1×2	15	28	Eradicated	Excellent	AST (GOT) 28 → 89 ALT (GPT) 12 → 92 LAP 237 → 339 (< 250)
32	61	F	Intra-abd. infection po abs subtotal gastrectomy for stomach ca.	<i>γ-streptococcus</i> sp. ↓ <i>γ-streptococcus</i> sp.		1×2	15	28	Persisted	Fair	—
33	13	M	Intra-abd. infection po abs appendicectomy	not detected ↓ healed		1×2	14	28	Unknown	Excellent	AI-P 183 → 346 IU

intra-abd., intra-abdominal; po, event occurred postoperatively; ca., carcinoma; abs, possibly abscess-forming infection; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

Table 4-4. Details about patients treated with cefozopran

Case No.	Age	Sex	Disease site, prior surgery underlying disease, complication	Bacterium isolated at start ↓ Bacterium isolated at end	MIC (μg/ml)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects
34	65	F	Intra-abd. infection po mainly at pelvic region, cholecystectomy for gallbladder ca., diabetes mellitus	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Peptostreptococcus magnus</i> ↓ <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	0.05 0.05 0.2 25 0.39	1×2	14	27	Decreased	Good	AST (GOT) 40 → 81 ALT (GPT) 35 → 66
35	30	M	Intra-abd. infection po abs cholecystectomy & choledocholithotomy	<i>Citrobacter freundii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ not tested	0.1 0.78	1×2	10	19	Unknown	Fair	—
36	39	M	Wound infection knee (I) excoriation	not detected ↓ healed		1×2	8	16	Unknown	Excellent	—
37	71	F	Wound infection po lower midline l-hemicolectomy for colon ca.	<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Peptostreptococcus magnus</i> <i>Bacteroides ovatus</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Alcaligenes denitrificans</i> subsp. <i>xylosoxydans</i>	0.78 6.25 0.05 >100 0.1 >100	1×2	14	28	Replaced	Fair	Hb 11.8 → 9.9 Al-P 199 → 298 BUN 12 → 34
38	80	F	Wound infection po mastectomy (I)	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ healed	25	1×2	7	13	Eradicated	Fair	—
39	73	M	Wound infection po lower abdomen	<i>Providencia rettgeri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i> ↓ <i>Escherichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i>	0.2 0.1 6.25	1×2	10	20	Decreased	Excellent	—
40	55	F	Wound infection po hepaticolithiasis, hepatic lobectomy (r)	<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterococcus faecalis</i> ↓ healed	0.05 25	1×2	6	12	Eradicated	Excellent	—
41	74	F	Wound infection po mastectomy (I)	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ not detected	3.13	1×1	10	10	Eradicated	Fair	—

intra-abd., intra-abdominal; po, event occurred postoperatively; ca., carcinoma; abs, possibly abscess-forming infection; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

Table 4-5. Details about patients treated with cefozopran

Case No.	Age	Sex	Disease site, prior surgery underlying disease, complication	Bacterium isolated at start ↓ Bacterium isolated at end	MIC (μg/ml)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects
42	41	F	Wound infection po choledocholithotomy	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.56	1×2	6	12	Decreased	Fair	—
43	54	F	Wound infection po mastectomy (I)	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ healed	100	1×2	7	14	Eradicated	Excellent	WBC 8300 → 2800
44	58	F	Wound infection po sternotomy	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ not detected	1.56	1×2	6	11	Eradicated	Excellent	—
45	52	M	Wound infection po ileocecal wound, appendicectomy	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ healed	0.78	1×2	10	20	Eradicated	Excellent	—
46	27	M	Wound infection po ileocecal wound, appendicectomy fatty liver	Coagulase-negative <i>staphylococci</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> ↓ healed	0.78 0.78	1×2	7	14	Eradicated	Excellent	—
47	57	F	Wound infection po upper midline, cholecystectomy	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Coagulase-negative <i>staphylococci</i> ↓ healed	0.78 1.56	1×2	5	10	Eradicated	Excellent	—
48	36	M	Wound infection po ileocecal wound, appendicectomy	<i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus</i> sp. ↓ healed		1×2	10	20	Eradicated	Excellent	—
49	37	M	Wound infection po ileocecal wound, appendicectomy	not detected ↓ not detected		2×2	7	28	Unknown	Excellent	—
50	70	M	Wound infection po choledocholithotomy	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ healed	0.78	1×2	15	28	Eradicated	Excellent	—
51	89	F	Wound infection po upper midline, cholecystectomy	not tested ↓ <i>Staphylococcus aureus</i>		1×2	12	24	Unknown	Fair	—
52	54	F	Wound infection po lower midline, sigmoid resection with invaded abdominal wall for advanced sigmoid ca.	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Bacteroides</i> <i>thetaiotaomicron</i> ↓ healed	12.5 25	1×2	10	19	Eradicated	Excellent	—
53	68	M	Wound infection po upper midline subtotal gastrectomy for stomach ca.	<i>Staphylococcus aureus</i> ↓ healed	25	1×2	11	22	Eradicated	Excellent	Hb 13.1 → 11.6 AST (GOT) 24 → 86 ALT (GPT) 21 → 113 LDH 555 → 802

po, event occurred postoperatively; ca., carcinoma; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

Table 4-6. Details about patients treated with cefozopran

Case No.	Age	Sex	Disease site, prior surgery underlying disease, complication	Bacterium isolated at start ↓ Bacterium isolated at end	MIC (μg/ml)	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects
54	20	M	Lymphadenitis groin (r)	Coagulase-negative <i>staphylococci</i> ↓ healed	0.39	0.5×2	9	9	Eradicated	Excellent	—
55	23	M	Periproctal abscess	Coagulase-negative <i>staphylococci</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> ↓ healed	0.78 0.2	1×2	15	30	Eradicated	Excellent	—
56	40	M	Periproctal abscess idiopathic rectal ulcer	<i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Bacteroides vulgatus</i> ↓ <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacteroides fragilis</i>		1×2	14	28	Replaced	Poor	—
57	59	M	Infected anal fistula abscess arround	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Enterococcus avium</i> <i>Bacteroides vulgatus</i> ↓ <i>Bacteroides ovatus</i> <i>Streptococcus morbillorum</i>	0.05 0.05 0.1 >100 6.25	1×2	14	28	Unknown	Unknown	—
58	38	M	Intra-abd. infection po abs subtotal gastrectomy for advanced stomach ca.	<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Enterococcus faecium</i> ↓ not tested	0.1 >100	1×2	14	8	Unknown	Unknown	—

po, event occurred postoperatively; ca., carcinoma

て Fisher の直接確率計算法とカイ 2 乗検定とを用い、発現状況の有意性を検討した。

また、本試験は薬物動態研究と同様、患者の自由な意志に基づく参加協力を旨とするヘルシンキ宣言に沿って進められ、書面ないし、口頭による承諾を得、遂行された。

2. 結果

1) 臨床効果

各症例ごとの要約は Table 4 に示した。

疾患別の臨床効果は Table 5-1 に示した。疾患別の臨床効果判定が行われた 56 例では著効 (68%), 有効 9 例, やや有効 8 例, 無効 1 例, 有効率 84% の結果であった。すなわち、肝膿瘍 4 例では著効 4 例, 胆嚢炎 2 例では著効 2 例, 胆管炎 3 例では著効 3 例, PTCD

中の胆管炎 5 例では著効 2 例, 有効 3 例, T-tube ドレナージ中の胆管炎 1 例は有効, 腹膜炎 10 例では著効 8 例, 有効 2 例, 有効率 100%, 腹腔内感染 1 例は著効, 術後腹腔内感染 9 例では著効 4 例, 有効 3 例, やや有効 2 例, 創感染 1 例は著効, 術後創感染 17 例では著効 11 例, やや有効 6 例, 有効率 65%, リンパ節炎 1 例は著効, 肛門周囲膿瘍 2 例では著効 1 例, 無効 1 例の結果であった。

起炎菌の分離状況別の臨床効果は Table 5-2 に示した。起炎菌の検索が進められた 49 例では著効 33 例 (67%), 有効 8 例, やや有効 7 例, 無効 1 例, 有効率 84% の結果であった。培養陰性例 6 例では著効 5 例, 有効 1 例, 単数菌感染例 24 例では著効 15 例 (63%), 有効 4 例, やや有効 5 例, 有効率 79%, 複数菌感染例

Table 5-1. Clinical efficacy in different infections

Disease	Numbers of patients with clinical efficacy of				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Liver abscess	4	0	0	0	4
Cholecystitis	2	0	0	0	2
Cholangitis	3	0	0	0	3
Cholangitis PTCD	2	3	0	0	5
Cholangitis T-tube	0	1	0	0	1
Peritonitis	8	2	0	0	10
Intra-abd. infection	1	0	0	0	1
Intra-abd. infection po	4	3	2	0	9
Wound infection	1	0	0	0	1
Wound infection po	11(65)	0	6	0	17
Lymphadenitis	1	0	0	0	1
Periproctal abscess	1	0	0	1	2
Total	38(68)	9	8	1	56
Efficacy, 84 %					

PTCD, percutaneous transhepatic cholangiodrainage; intra-abd., intra-abdominal; po, event occurred postoperatively

Table 5-2. Clinical efficacy in single or mixed infections

Infection	Numbers of patients with clinical efficacy of				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Not cultured	5	1	0	0	6
Single	15(63)	4	5	0	24
	(45)				(49)
Mixed	13(68)	3	2	1	19
	(39)				(39)
Total	33(67)	8	7	1	49
Efficacy, 84 %					

Table 5-3. Clinical efficacy by severity of infection

Severity	Numbers of patients with clinical efficacy of				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Mild	4	1	1	0	6
Moderate	20(74)	4	3	0	27
Serious	14(61)	4	4	1	23
Total	38(68)	9	8	1	56
Efficacy, 84 %					

19 例では著効 13 例（68 %），有効 3 例，やや有効 2 例，無効 1 例，有効率 84 % の結果であった。

対象感染症の重症度別の臨床効果は Table 5 - 3 に示した。対象感染症の重症度判定は臨床効果判定の行われた 56 例全例において可能で，軽症 6 例では著効 4 例，有効 1 例，やや有効 1 例，有効率 83 %，中等症 27 例では著効 20 例（74 %），有効 4 例，やや有効 3 例，有効率 89 %，重症 23 例では著効 14 例（61 %），有効 4 例，やや有効 4 例，無効 1 例，有効率 78 % の結果で

あった。

2) 細菌学的効果

分離菌別の細菌学的効果を Table 6 - 1 に示した。分離菌に細菌学的効果判定が行われた 71 株では消失 65 株(92 %)，減少 2 株，不変 4 株，消失率 92 % の結果であった。*Staphylococcus aureus* 8 株では消失 8 株，Coagulase-negative staphylococci (CNS) 5 株では消失 5 株，*Streptococcus agalactiae* 1 株では消失，*Streptococcus anginosus* 1 株では消失，*Streptococcus*

Table 6-1. Bacteriological response by bacterial species

Bacterium isolated at start	Numbers of strains with bacteriological response of			
	Eradicated	Decreased	Persisted	Total
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	0	0	8
Coagulase-negative staphylococci	5	0	0	5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0	0	1
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	0	0	1
<i>Streptococcus bovis</i>	1	0	0	1
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	0	0	1
<i>Streptococcus equinus</i>	1	0	0	1
<i>Streptococcus</i> sp.	1	0	0	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	0	2	6
<i>Enterococcus faecium</i>	2	0	0	2
<i>Enterococcus avium</i>	1	0	0	1
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	0	0	1
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	2	0	0	2
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	2	0	0	2
<i>Escherichia coli</i>	9	0	1	10
				(14)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1	0	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	0	0	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0	0	1
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	1	1
<i>Proteus vulgaris</i>	2	0	0	2
<i>Providencia rettgeri</i>	1	0	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	1	0	8
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	2	0	0	2
<i>Alcaligenes denitrificans</i> subsp. <i>xylosoxydans</i>	1	0	0	1
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0	0	1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1	0	0	1
<i>Bacteroides vulgatus</i>	2	0	0	2
<i>Bacteroides ovatus</i>	1	0	0	1
Total	65(92)	2	4	71
		Eradication rate, 92 %		

Table 6-2. Bacteriological response in single or mixed infections

Infection	Numbers of patients with bacteriological response of			
	Eradicated	Decreased	Replaced	Total
Single	20(87)	1	0	23
Mixed	13(76)	2	2	17
Total	33(83)	3	2	40
		Eradication rate, 88 %		

bovis 1 株では消失, *Streptococcus constellatus* 1 株では消失, *Streptococcus equinus* 1 株では消失, *Streptococcus* sp. 1 株では消失, *Enterococcus faecalis* 6 株では消失 4 株, 不変 2 株, *Enterococcus faecium* 2 株では消失 2 株, *Enterococcus avium* 1 株では消失, *Propionibacterium acnes* 1 株では消失, *Peptostrepto-*

coccus magnus 2 株では消失 2 株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 2 株では消失 2 株, *E. coli* 10 株では消失 9 株, 不変 1 株, *Klebsiella oxytoca* 1 株では消失, *Enterobacter cloacae* 2 株では消失 2 株, *Enterobacter aerogenes* 1 株では消失, *Serratia marcescens* 1 株では不変, *Proteus vulgaris* 2 株では消失 2 株,

Table 7-1. Minimum inhibitory concentration of cefozopran for each bacteria isolated at start of treatment

Bacterium Isolated at start	No. of strains	No. of strains inhibited by MIC (μg/ml) of :													
		0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i>	8							1	2			3		2	
Coagulase-negative staphylococci	5					2	2	1							
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1				1										
<i>Streptococcus anginosus</i>	1				1										
<i>Streptococcus bovis</i>	1						1								
<i>Streptococcus constellatus</i>	1						1								
<i>Streptococcus equinus</i>	1			1											
<i>Enterococcus faecalis</i>	7									2	3	2			
<i>Enterococcus faecium</i>	2														2
<i>Enterococcus avium</i>	1														1
<i>Propionibacterium acnes</i>	1		1												
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	2			1		1									
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	2		2												
<i>Escherichia coli</i>	8		5	3											
<i>Citrobacter freundii</i>	1			1											
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1	2												
<i>Klebsiella oxyloca</i>	1						1								
<i>Enterobacter cloacae</i>	1								1						
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1		1												
<i>Serratia marcescens</i>	1						1								
<i>Morganella morganii</i>	1								1						
<i>Proteus vulgaris</i>	2				2										
<i>Providencia rettgeri</i>	1				1										
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (14)					2	6	1	1						
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	2						1			1					
<i>Alcaligenes denitrificans</i> subsp. <i>xylosoxydans</i>	1												1		
<i>Bacteroides fragilis</i>	1								1						
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1											1			
<i>Bacteroides vulgatus</i>	1									1					
<i>Bacteroides ovatus</i>	1														1
Total	70	1	11	6	5	5	13	3	5	5	3	6	1	2	4
		(16)													
		(19)													

Numbers in parentheses are percentages

Table 7-2. Bacteriological eradication at the MIC ($\mu\text{g/ml}$) of cefazopran

Bacterium isolated at start	No. of strains eradicated by end/No. of strains isolated at start														Total
	0.024	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staphylococcus aureus</i>							1/1	2/2		3/3		2/2			8/8
Coagulase-negative staphylococci							1/1								5/5
<i>Streptococcus agalactiae</i>				1/1	2/2	2/2	1/1								1/1
<i>Streptococcus anginosus</i>				1/1											1/1
<i>Streptococcus bovis</i>						1/1									1/1
<i>Streptococcus constellatus</i>						1/1									1/1
<i>Streptococcus equinus</i>															1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>			1/1					1/2	2/2	1/2					1/1
<i>Enterococcus faecium</i>														2/2	4/6
<i>Enterococcus avium</i>														1/1	2/2
<i>Propionibacterium acnes</i>		1/1													1/1
<i>Peptostreptococcus magnus</i>			1/1	1/1											2/2
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>															2/2
<i>Escherichia coli</i>		2/2	2/3												7/8
<i>Citrobacter freundii</i>	1/1	1/2													
<i>Klebsiella pneumoniae</i>						1/1									2/3
<i>Klebsiella oxytoca</i>									1/1						1/1
<i>Enterobacter cloacae</i>															1/1
<i>Enterobacter aerogenes</i>		1/1													1/1
<i>Serratia marcescens</i>						0/1									0/1
<i>Morganella morganii</i>															
<i>Proteus vulgaris</i>				2/2											2/2
<i>Providencia rettgeri</i>				1/1											1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					2/2	5/5	0/1								7/8
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>						1/1			1/1						2/2
<i>Alcaligenes denitrificans</i> subsp. <i>xylosoxydans</i>											1/1				1/1
<i>Bacteroides fragilis</i>								1/1							1/1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>										1/1					1/1
<i>Bacteroides vulgatus</i>									1/1						1/1
<i>Bacteroides ovatus</i>														1/1	1/1
Total	1/1	10/11 (91)	4/5	5/5	5/5	11/12 (92)	2/3	3/3	4/5	2/2	5/6	1/1	2/2	4/4	59/65 (91)

Numbers in parentheses are percentages

Providencia rettgeri 1 株では消失, *Pseudomonas aeruginosa* 8 株では消失 7 株, 減少 1 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 2 株では消失 2 株, *Alcaligenes denitrificans* subsp. *xylosoxydans* 1 株では消失, *Bacteroides fragilis* 1 株では消失, *Bacteroides thetaiotaomicron* 1 株では消失, *Bacteroides vulgatus* 2 株では消失 2 株, *Bacteroides ovatus* 1 株では消失, の結果であった。なお, 今回分離された *S. aureus* はすべて MRSA であった。

宿主ごとに判定された起炎菌の分離状況別の細菌学的効果は Table 6-2 に示した。宿主別に細菌学的効果判定が行われた 40 例では消失 33 例 (83%), 減少 3 例, 菌交代 2 例, 不変 2 例, 消失率 88% の結果であった。単数菌感染例 23 例では消失 20 例 (87%), 減少 1 例, 不変 2 例, 消失率 87%, 複数菌感染例 17 例では消失 13 例 (76%), 減少 2 例, 菌交代 2 例, 消失率 88% の結果であった。

3) 分離菌種別の MIC

治療開始時の分離菌に対する cefozopran の MIC ($\mu\text{g/ml}$) について Table 7-1 に示した。MIC の測定された 70 株では 0.024 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 11 株, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 6 株, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 5 株, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 5 株, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 13 株, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 3 株, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 5 株, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 5 株, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 3 株, 25 $\mu\text{g/ml}$ 6 株, 50 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 100 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上 4 株の結果であった。

S. aureus 8 株では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, 25 $\mu\text{g/ml}$ 3 株, 100 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, CNS 5 株では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, *S. agalactiae* 1 株では 0.2 $\mu\text{g/ml}$, *S. anginosus* 1 株では 0.2 $\mu\text{g/ml}$, *S. bovis* 1 株では 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *S. constellatus* 1 株では 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *S. equinus* 1 株では 0.1 $\mu\text{g/ml}$, *E. faecalis* 7 株では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 3 株, 25 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, *E. faecium* 2 株では 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上 2 株, *E. avium* 1 株では 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上, *P. acnes* 1 株では 0.05 $\mu\text{g/ml}$, *P. magnus* 2 株では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, *P. asaccharolyticus* 2 株では 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, *E. coli* 8 株では 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 5 株, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 3 株, *C. freundii* 1 株では 0.1 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* 3 株では 0.024 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, *K. oxytoca* 1 株では 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *E. cloacae* 1 株では 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *E. aerogenes* 1 株では 0.05 $\mu\text{g/ml}$, *S. marcescens* 1 株では 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *M. morgalii* 1 株では 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *P. vulgaris* 2 株では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, *P. rettgeri* 1 株では 0.2 $\mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* 10 株では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 2

株, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 6 株, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, *A. calcoaceticus* 2 株では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, *A. denitrificans* subsp. *xylosoxydans* 1 株では 50 $\mu\text{g/ml}$, *B. fragilis* 1 株では 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *B. thetaiotaomicron* 1 株では 25 $\mu\text{g/ml}$, *B. vulgatus* 1 株では 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *B. ovatus* 1 株では 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の結果であった。

MIC 別, 菌株別に起炎菌の消失状況を Table 7-2 に示した。MIC が計測され細菌学的効果が評価された 65 株の中の 59 株 (91%) は消失し, 各 MIC ごとにみた場合, 0.024 $\mu\text{g/ml}$ 1 株では 1 株, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 11 株では 10 株, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 5 株では 4 株, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 5 株では 5 株, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 5 株では 5 株, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 12 株では 11 株, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 3 株では 2 株, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 3 株では 3 株, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 5 株では 4 株, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 2 株では 2 株, 25 $\mu\text{g/ml}$ 6 株では 5 株, 50 $\mu\text{g/ml}$ 1 株では 1 株, 100 $\mu\text{g/ml}$ 2 株では 2 株, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 4 株では 4 株が消失した。

4) 副作用および臨床検査値の異常変動

本剤の投与による自他覚的副作用はみられなかった。

臨床検査は投与前後について前後で実施できたのは 58 例の中 56 例でその成績を Table 8 に示した。これらの中で各項目ごとに治療開始前後で変動を検討した症例の中から, 異常変動の有無の発現状況を Table 9 に示した。

赤血球系の異常変動は 55 例の中, 軽度 2 例, 中等度 2 例の 4 例, 白血球数の異常変動は 55 例の中, 軽度 1 例, 中等度 2 例の 3 例, 好酸球数の異常変動は 47 例では認めず, 血小板数の異常変動は 53 例の中, 軽度 1 例, 肝酵素の異常変動は 55 例の中, 軽度 7 例, 中等度 2 例の 9 例, 腎機能検査の異常変動は 52 例の中, 軽度 2 例, 中等度 1 例の 3 例の結果であった。統計学的に有意な発現状況を示したのは疾患別にみると一次性腹膜炎で血色素の低下が 9 例中 3 例に認められ, 他の疾患に比して有意の高頻度であった ($p=0.012$)。また, 術後の腹腔内感染で 10 例中 4 例に軽度の肝障害が認められた。重症度別では重症と判定された 24 例中 4 例に血色素の低下を認め, 軽症・中等症と判定された群に比して有意に高頻度であった ($p=0.031$)。肝酵素の異常変動についても重症と判定された 24 例で 7 例認められ, 軽症・中等症と判定された群に比して有意に高頻度であった ($p=0.029$)。これに対して総投与量別にみた場合, 20~29 g 投与群で 25 例中 7 例と肝酵素の異常変動発現が多いように思われるが, 統計学的には有意ではなかった ($p=0.10$)。

症例 17 の 38 歳のカタル性虫垂炎で虫垂切除を受け

Table 8-1. Laboratory data before (B) and after (A) treatment with cefozopran

Case No.	RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	AST (GOT) (IU)	ALT (GPT) (IU)	Al-P (KAU IU $\cdot$)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1. B	319	10.1	29.2	51	2	28.2	30	28	21.5	14.0	0.8
A	375	11.5	33.3	39	3	24.4	28	17	29.1	17.0	1.0
2. B	287	9.9	30.7	91	2	57.1	23	20	12.9	12.0	0.9
A	255	8.6	26.3	72	9	57.6	25	33	8.4	14.0	1.1
3. B	436	13.0	38.1	159	0	61.5	24	14	11.5	7.8	0.7
A	399	12.1	36.2	60	3	43.4	34	35	10.0	8.2	0.8
4. B	323	11.1	30.6	111	0	15.0	36	4	148*	16.0	1.0
A	324	11.0	30.3	39	3	19.9	26	14	93*	17.4	0.8
5. B	522	12.8	40.2	124	2	37.4	31	32	11.9		
A	536	13.4	41.4	104	4	28.4	50	101	23.2	10.5	0.7
6. B	467	15.7	46.1	160	0	15.7	16	13	5.2	32.8	1.5
A	431	14.2	42.5	47	1	26.1	20	35	5.3	18.5	1.3
7. B	329	12.1	36.6	105	0	9.5	671	249	30.1	8.0	1.0
A	423	14.7	45.1	66	2	30.4	38	28	14.0	20.0	0.9
8. B	351	10.8	35.3	113	8	18.8	258	326	64.9	20.0	0.9
A	331	10.1	32.9	84	4	18.9	52	61	26.4	14.0	0.8
9. B	348	10.3	31.9	214	0	38.8	63	58	27.1	17.0	1.3
A	377	10.7	34.0	60	1	38.3	26	50	13.9	10.0	1.3
10. B	419	13.4	38.6	102	2	36.1	54	78	41.0		
A	393	12.2	36.3	75	4	29.3	90	114	40.0		
11. B	297	9.2	27.9	107	9	34.5	29	63	26.0	28.0	1.3
A	343	10.4	31.5	77	13	40.9	37	82	36.6	16.0	1.0
12. B	297	10.1	30.3	73	0	7.4	23	14	19.3	20.0	1.2
A	333	10.7	33.9	49	2	16.6	21	13	15.2	14.0	0.8
13. B	369	11.2	32.5	120	2	28.6	116	130	373*	16.6	0.9
A	378	11.6	33.8	121	0	31.1	35	35	281*	10.9	0.8
14. B	270	9.5	25.7	197	0	22.9	44	50	411*	15.6	1.1
A	300	10.7	29.5	107	1	25.8	54	53	403*	29.4	1.1
15. B	407	12.9	39.9	126	7		26	18	7.7	17.1	1.2
A	410	12.8	40.1	95	4		33	25	7.6	11.5	0.9

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

Table 8-2. Laboratory data before (B) and after (A) treatment with cefozopran

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	AST (GOT) (IU)	ALT (GPT) (IU)	Al-P (KAU IU*)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
16. B	446	14.0	41.3	108	0	21.6	13	13	5.3	14.0	1.5
A	435	13.5	40.2	79	5	36.4	16	23	7.4	20.0	1.3
17. B	500	15.2	46.0	29	0	14.8	22	13	3.8	14.0	1.1
A	413	11.6	38.6	46	1	24.7	32	20	4.3	9.0	0.8
18. B	530	16.4	50.9	210	0	22.8	20	22	7.9	11.0	1.2
A	485	14.6	45.6	74	1	27.5	30	28	7.5	8.0	0.8
19. B	296	9.3	29.9	166	2	16.9	46	6	10.2	35.1	1.8
A	391	12.4	36.8	66	3	18.9	32	62	13.2	24.2	1.1
20. B	445	13.1	41.0	157	1	16.3	33	15	6.2	20.3	1.2
A	389	11.2	35.5	42	9	34.0	21	14	4.8	13.9	0.8
21. B	447	13.6	41.3	159	0	17.8	18	14	3.5	18.7	1.4
A	432	12.6	39.3	40	4	26.5	18	11	3.0	17.0	1.0
22. B	436	13.1	40.2	109	8	22.2	48	49	7.7		
A	457	14.2	42.0	106	7	36.5	55	90	6.9	11.5	1.0
23. B	454	15.0	45.7	107	0	25.5	147	85	38.2	12.6	0.8
A	364	11.9	37.0	206	3	29.7	30	25	13.5	16.2	0.5
25. B	464	13.6	41.2	152	0	18.4	41	35	4.5	14.2	1.1
A	438	12.3	38.9	73	2	28.1	33	32	4.8	8.6	0.8
25. B	413	12.3	38.2	170	0	28.7	12	9	6.9	15.0	0.8
A	366	10.7	32.9	56	2	48.8	26	21	6.7	8.0	0.7
26. B											
A	378	10.7	32.7	39	1	23.6	20	12	7.4	11.0	0.8
27. B	287	8.3	24.7	88	2	41.1	15	12	8.5	8.0	1.0
A	409	11.8	35.0	86	1	39.7	26	45	10.8	14.0	0.9
28. B	423	14.4	40.6	253	0	42.8	40	35	240*	6.3	0.6
A	395	13.1	37.8	59	1	62.2	32	21	170*	7.4	0.5
29. B	291	9.8	28.2	72	4	35.3	67	10	26.7	19.4	0.7
A	318	9.7	30.5	45	5	54.9	44	17	37.6	9.3	0.6
30. B	279	8.5	26.3	108	0	28.0	17	24	6.0	30.3	0.9
A	309	9.1	28.9	40	3	30.3	23	23	5.6	17.3	

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

Table 8-3. Laboratory data before (B) and after (A) treatment with cefozopran

Case No.	RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	AST (GOT) (IU)	ALT (GPT) (IU)	Al-P (KAU) (IU*)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
31. B	405	12.3	36.0	166	0	84.8	28	12	13.5	16.3	0.5
A	386	11.8	35.4	94			89	92	17.5	15.9	0.5
32. B	339	10.0	31.0	76	0		16	18	450*	8.0	0.6
A	404	11.0	36.0	73	0		36	55	655*	6.0	0.6
33. B	342	9.9	30.0	179	0	41.0	21	35	183*	13.0	0.6
A	347	10.0	31.0	69	0	38.0	22	45	346*	13.0	0.4
34. B	341	10.1	32.0	125	1	45.0	40	35	412*	19.0	0.4
A	327	9.5	31.6	55	1	46.0	81	65	513*	14.0	0.5
35. B	388	11.5	34.3	103	2	76.4	27	45	19.4	9.0	1.4
A	379	11.2	32.9	67	6	36.9	20	43	9.9	12.0	1.0
36. B	365	11.2	35.7	42	0	31.2	62	62	10.2	14.0	0.8
A	332	10.1	32.0	44	2	22.7	35	54	8.6	9.0	0.9
37. B	400	11.8	35.0	92	0	32.0	11	8	199*	12.0	0.4
A	337	9.9	30.4	78			18	19	298*	34.0	0.5
38. B	374	12.2	37.2	108	1	28.8	20	11	5.6	22.0	1.0
A	367	12.4	31.4	81	2	41.7	20	12	5.1	16.0	0.8
39. B	396	12.0	36.3	123	0	50.3	26	20	10.4	8.0	0.9
A	408	12.3	36.6	87	4	49.6	25	18	13.1	14.0	0.8
40. B	324	10.5	30.0	87	1	2.3	41	49	8.6	44.0	1.3
A	298	9.2	27.5	92	0	15.1	34	18	14.3	21.0	0.9
41. B	365	12.0	35.5	169	1	40.5	97	140	18.1	9.0	1.1
A	361	11.7	34.9	76	1	53.4	42	49	8.9	13.0	0.9
42. B	327	9.6	27.2	39	3	20.4	33	34	5.8	6.0	0.7
A	374	10.3	30.7	63	2	57.9	18	20	7.0	4.0	0.7
43. B	423	12.5	36.8	83	0	22.6	18	16	7.1	15.0	0.7
A	414	11.9	36.2	28	0		32	37	7.0	16.0	0.7
44. B	353	10.8	33.1	120	0	65.6	18	17	9.9	15.0	0.9
A	322	10.3	29.9	87	3	39.0	21	14	8.8	20.0	0.9
45. B	476	16.1	48.1	86	2	26.0	26	38	8.0	17.0	0.9
A	481	16.0	49.1	61	3	26.4	24	38	6.7	14.0	1.0

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

Table 8-4. Laboratory data before (B) and after (A) treatment with cefozopran

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	AST (GOT) (IU)	ALT (GPT) (IU)	Al-P (KAU) (IU*)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
46. B	509	15.9	49.6	94	1	21.4	38	90	7.2	11.0	1.1
A	533	16.4	51.0	64	2	22.3	34	75	6.9	10.0	1.1
47. B	468	13.2	40.9	60	4	19.7	49	65	10.1	13.0	0.7
A	448	12.9	39.3	58	3	17.3	27	41	8.3	9.0	0.6
48. B	345	10.5	32.8	100	5	46.5	18	29	7.0	9.0	1.1
A	373	11.2	34.6	53		24.9	16	22	4.8	9.0	1.2
49. B	462	14.4	43.4	48.7		28.1	14	12	8.3	18.8	0.7
A	476	14.9	43.9	80.8		22.7	16	23	7.7	16.1	0.5
50. B	462	14.1	41.7	117.0		24.4	25	19	11.6	16.0	0.6
A	448	13.6	40.2	76.2		29.4	28	28	13.3	17.0	1.2
51. B	323	10.1	31.3	49.6		19.5	16	12	6.4	9.0	0.6
A	331	10.3	32.0	33.1		25.1	17	6	4.6	12.0	0.8
52. B	491	13.4	39.7	82.5	3	26.4	12	8	6.8		
A	387	10.9	32.0	36.0	4	34.5	20	11	4.9		
53. B	489	13.1	40.0	58.3	6	31.6	24	21	14.0	16.0	1.0
A	435	11.6	36.8	42.8	8	23.5	86	113	7.4	16.0	0.8
54. B	470	14.7	42.1	97	0	41.4	15	13	222*	11.9	1.0
A	444	14.2	40.0	65	7	35.9	17	22	159*	14.8	1.1
55. B	465	14.1	43.5	139	4	33.4	13	8	6.8	8.0	1.1
A	498	14.7	46.3	72	7	32.9	15	18	7.2	11.0	0.9
56. B	301	9.4	29.0	87		53.0	35	22	135*	19.0	0.7
A	317	9.4	29.0	64			26	41	160*	9.0	0.6
57. B	439	10.5	33.2	92	2	44.2	21	14	207*	28.9	1.2
A	398	9.4	30.2	76	2	33.5	23	7	171*	28.9	1.5
58. B	303	9.2	28.0	43	5	12.2	28	3	347*	20.0	0.7
A	299	8.9	27.0	113		6.0	44	59	375*	72.0	1.0

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase

Table 9. Graded worsening of laboratory data observed after treatment of cefozopran classified by different factors in patients

		No. with mild worsening/No. with moderate worsening/All patients observed					
		Erythrocyte	Leucocyte	Eosinophilia	Platelets	Liver enzymes	Kidney function
Total		2/2/55	1/2/55	0/0/47	1/0/53	7/2/53	2/1/52
Different infections							
	Liver abscess	0/0/4	0/0/4	0/0/4	0/0/4	0/0/4	0/0/4
	Cholecystitis	0/0/2	0/0/2	0/0/2	0/0/2	0/1/2	0/0/1
	Cholangitis	0/0/3	0/0/3	0/0/3	0/0/3	0/0/3	0/0/3
	Cholangitis PTCD	0/0/4	0/0/4	0/0/4	0/0/4	0/0/4	1/0/3
	Cholangitis T-tube	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1
	Peritonitis	<u>1/2/9¹⁾</u>	0/1/9	0/0/9	0/0/9	2/0/9	0/0/9
	Intra-abd. infection po	0/0/10	0/1/10	0/0/8	1/0/9	<u>4/0/10²⁾</u>	0/1/10
	Wound infection	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1
	Wound infection po	1/0/17	1/0/17	0/0/12	0/0/16	1/1/17	1/0/16
	Lymphadenitis	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1
	Periproctal abscess	0/0/2	0/0/2	0/0/1	0/0/2	0/0/2	0/0/2
	Infected anal fistula	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1
Severity of infections							
	Mild	0/0/6	0/0/6	0/0/5	0/0/6	0/0/6	0/0/6
	Moderate	0/0/25	1/0/25	0/0/22	0/0/25	0/2/25	0/0/23
	Serious	<u>2/2/24³⁾</u>	0/2/24	0/0/20	1/0/22	<u>7/0/24⁴⁾</u>	2/1/24
Age (years) of patients							
	10-19	0/1/2	0/0/2	0/0/2	0/0/2	1/0/2	0/0/2
	20-29	0/0/3	0/0/3	0/0/3	0/0/3	0/0/3	0/0/3
	30-39	0/0/6	0/1/6	0/0/3	1/0/6	1/0/6	0/1/6
	49-49	0/0/8	0/0/8	0/0/7	0/0/8	2/0/8	0/0/7
	50-59	0/1/14	1/1/14	0/0/13	0/0/13	1/0/14	0/0/13
	60-69	1/0/9	0/0/9	0/0/9	0/0/9	1/2/9	0/0/8
	70-79	1/0/10	0/0/10	0/0/8	0/0/9	1/0/10	2/0/10
	80-89	0/0/2	0/0/2	0/0/1	0/0/2	0/0/2	0/0/2
	90-99	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1	0/0/1
Total dose (g) of cefozopran administered							
	0-9	0/0/2	0/1/2	0/0/1	1/0/2	1/0/2	0/1/2
	10-19	1/1/24	1/0/24	0/0/24	0/0/24	1/0/24	1/0/22
	20-29	1/0/25	0/0/25	0/0/18	0/0/23	<u>5/2/25⁵⁾</u>	1/0/24
	30-39	0/1/4	0/1/4	0/0/4	0/0/4	0/0/4	0/0/4

Underlined item (or items) compared with all; ¹⁾p=0.012, ²⁾p=0.047compared by gradings; ³⁾p=0.031, ⁴⁾p=0.029, ⁵⁾p=0.10 (NS)

Intra-abd., intra-abdominal; po, event occurred postoperatively; PTCD, percutaneous transhepatic cholangiodrainage

た女性でアミラーゼ値の上昇がみられたが、投与前323が投与後929 IU まで上昇していた。炎症症状の軽快の中でみられたもので膵炎が先行していた可能性は否定できるように思われる。主治医は自他覚的症候はないもののメシル酸カモスタットを投与するなどし、1週後には軽快したことを報告し、本剤との関係はあるかも知れないと評価している。

C. 考 察

わが国では現在国内外の数社より、たくさんの注射

用セフェム剤が開発・市販されている。武田薬品でも既に cefotiam (CTM), cefmenoxime (CMX) を開発、販売している。CTM はわが国で最初に7位に aminothiazole 基を導入した cephem 剤でグラム陰性菌の外膜透過性を改善し、グラム陰性桿菌に対する抗菌力を飛躍的に増すとともに3位に N-methyl-thiotetrazole 基を導入し生体内での代謝を受けにくくした薬剤として開発されている。また、引き続き7位側鎖への methoxyimino 基の導入により β-ラ

クタマーゼに対する安定性を増強させた CMX はさらにそれらの抗菌力が増強された。われわれは CTM では 71 %⁹⁾, CMX では 82 %⁶⁾の有効率が得られたことを報告した。また術後感染を対象とし, CTM は cefazolin (CEZ) に対して, 高い有効率を示し, とくに浅性感染の場合には有意に高い有効率を認めることが示された⁷⁾。同様に CMX についても CTM に比較して優れた成績が示された⁸⁾。すなわち, 術後感染を標的にした場合には外科領域には CMX があれば問題がないと考えられる。しかし, CMX は他の第 3 世代 cephem 剤と同様にグラム陽性菌中でも黄色ブドウ球菌に対する抗菌力が 1, 2 世代 cephem 剤に比して劣っている⁹⁾。Miyake らは 3 位の N-methyl-thiotetrazole 基を condensed-heterocyclic azolium 基に置換し, 多剤耐性ブドウ球菌から緑膿菌に至るまでより優れた抗菌力を有する薬剤 SCE-2787 すなわち cefozopran の合成に成功し, 生物学的評価研究をすすめるように提唱した¹⁰⁾。引き続いて Iwahi らは本剤と ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX), cefpirome (CPR), ceftclidin (CFCL) の 4 剤の cephem 剤について比較検討し, methicillin 感受性の黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌については CAZ, CFCL より強力で, FMOX, CPR とほぼ同等の抗菌力を有し, 緑膿菌に対する MIC₅₀ は CPR より低く, CAZ とほぼ同等であること, methicillin 耐性のブドウ球菌や腸球菌に対しても抗菌作用を持ち, この 4 剤の cephem 剤の中で最も低い MIC を示していること, マウス感染実験の結果などをふまえて, 臨床試験開始を勧めた¹¹⁾。これら経過を踏まえてわれわれも CZOP の臨床試験に着手したのである。

まず, 基礎的な検討としては乳癌術後の創感染に対する有用性を示そうと考え seroma 内への移行を検討することにした。乳癌術後の創感染は創治癒の遅延の一因で軽症例も含めると決して少なくはないようである¹²⁾。その予防は単に抗菌剤のみにより解決されるものではないかもしれない。今回の試験で乳房切断術後の seroma 内への本剤の移行は良好で 30 分点滴した場合, 点滴終了直後では血清レベルが高値となるが, 開始後 4 時間移行では逆転し, AUC では血清レベルと全く差がないことが示された。これは seroma 内容は産生と吸収の間の平衡状態で, 血漿中の本剤が治療水準で移行していくことを期待してよいことを意味すると考えられる。すなわち, 本剤により乳癌術後の創感染の治療を行う根拠が示された訳である。同様の検討は圓谷らによって aspoxicillin (ASPC) について行われ, 術後 1 日目のドレーン排液では ASPC を one

shot 静注した場合に 2～3 時間以降で血清レベルとの間で逆転が起きることを示している¹³⁾。また, 平出らは cefoperazone (CPZ) について 5 時間以降で同様に血清レベルとの間で逆転が起きることを示している¹⁴⁾。さらにわれわれの成績では乳癌術後の seroma は検索した 4 例の中 3 例までが細菌汚染しているのを見いだした。これは創の一次治癒を妨げることはないにしても醜形を残さない創治癒に影響している可能性もあり, 今後引き続いて検討する必要がある。今回の試験は術後 2 週間以上の経過を経たサンプリングの影響を無視すべく比較的 seroma の大きい症例について行ったが, この知見を直ちに小さな seroma に適応してよいかはなお検討の余地がある。

抗菌剤の臨床効果から有効率を算定することは各臨床試験毎の背景因子に多少に差があっても総合的には信頼でき, 有用である。本剤での有効率は第 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 cefozopran (以下新薬シンポジウム) での外科領域について¹⁵⁾有効率 210/251 (83.7 %) に対し, 大阪市大で 47/56 (84 %) と全く同様である。しかし, 著効率は新薬シンポジウム 75/251 (29.9 %) に対して, 大阪市大で 38/56 (68 %), すなわち非常によく効いたという印象になっているのだが, このような他の施設との差が何に由来しているのか疑問が残るところである。われわれの過去の成績に限ってみると CTM での有効率 17/24 (71 %), 著効率 8/24 (33 %)⁵⁾, CMX での有効率 23/28 (82 %), 著効率 9/28 (32 %) で今回の全国レベルでの成績に近かった。単数菌感染か複数菌感染かなど感染巣からの分離菌の分離状況別に有効率をみた場合, 重症度別にみた場合でも有効率に差を認めなかった。新薬シンポジウムでは重症度との間に相関を認めているが, われわれの成績からは認められなかった。われわれの扱った症例では軽症 6 例, 中等症 27 例, 重症 23 例, 新薬シンポジウムでは軽症 30 例, 中等症 174 例, 重症 47 例に対して重症例を多く扱っていたようで, それが原因している可能性もある。また, 重症度判定は定義が明確でないためにわれわれは中等症を必要以上に重症例としていたのかもしれない。

細菌学的効果は分離菌毎にみた場合, 検索し得た 71 株の中の 65 株 92 % で消失を認め, 黄色ブドウ球菌 8 株, しかも 8 株全株が MRSA であったが, すべて, 緑膿菌 8 株でも 7 株までが消失していた。黄色ブドウ球菌の 5 株は CZOP の MIC が 25 μ g/ml を上回っていたが, 消失判定された。生体との相互作用に特異性があるのかも知れない。MRSA とわかって使用するには問題があるが, 緑膿菌を含め, 多剤耐性菌に侵入され

る外科領域感染症に本剤が起炎菌判明以前に使用されてよいと考えられる。

自他覚的副作用は認められず、臨床検査値異常も治療対象となった疾患の種類やあるいはその重症度由来するよう本剤が原因とは考えにくく、安全性についても十分に信頼できる。

以上、CZOP は外科領域感染症に使用して極めて安全で高い有効率、特に高い著効率が期待できる薬剤である。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29 : 76-79, 1981
- 2) 日本化学療法学会 (五島瑳智子委員長)：日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1989)，微量液体希釈法による MIC 測定法 (微量液体希釈法) — 日本化学療法学会標準法 —。Chemotherapy 38 : 102-105, 1990
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria-Second Edition, Approved Standard M11-A2, NCCLS, Villnova, USA, 1990
- 4) 清水喜八郎，国井乙彦，原 耕平，熊澤浄一，嶋田甚五郎，品川長夫，砂川慶介，高橋 久：日本化学療法学会副作用判定基準判定委員会報告。1991
- 5) 澤田 晃，他 11 名：外科領域における Cefotiam (SCE-963) の臨床試用成績。Chemotherapy 27 (S-3) : 459-466, 1979
- 6) 澤田 晃，酒井克治，藤本幹夫，上田隆美，川端徳幸，土居 進，佐々木武也，前田貞邦，政田明徳，川島正好：外科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床試用成績。Chemotherapy 29 (S-1) : 667-674, 1981
- 7) 白羽弥右衛門，他 16 名：術後感染に対する Cefotiam (SCE-963) と Cefazolin の比較試験。Chemotherapy 27 (S-3) : 472-491, 1979
- 8) 酒井克治，他 38 名：術後感染に対する Cefmenoxime と Cefotiam の二重盲検比較試験。Chemotherapy 30 : 786-805, 1982
- 9) 酒井克治：最新抗生剤要覧。改定第 6 版，薬業時報社東京大阪，1988
- 10) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hamamoto N, Imada A : Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins. IV. Synthesis and antibacterial activity of 7 β -[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, 1991
- 11) 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
- 12) 森本 健，中谷守一，木下博明，酒井克治：特集 術後感染予防の化学療法—外科領域—乳癌術後感染の検討。化学療法の領域 6 : 2536-2542, 1990
- 13) 圓谷 博，渡辺岩雄：Aspoxicillin の乳腺・皮膚組織及び乳癌術後創内浸出液中の移行に関する検討。Jap J Antibiotics 38 : 1509-1514, 1985
- 14) 平出星夫，柿原 稔，河野道弘，初瀬一夫，門田俊夫，黒川胤臣，望月英隆，加辺純雄，田巻国義，玉熊正悦：Cefoperazone (CPZ) の乳房組織および術後創部浸出液中への移行について。診療と新薬 23 : 135-140, 1986
- 15) 原 耕平，守殿貞夫，大森弘之：新薬シンポジウム，Cefozopran 第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会，岡山 1992

New parenteral cephem, cefozopran, in treatment of patients with surgical infections

Ken Morimoto, Hiroaki Kinoshita, Shuichi Nakatani, Shoji Kubo, Daisuke Kubota

Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545

Takami Ueda

Department of Surgery, Hattori Central Hospital

Mikio Fujimoto, Koh-ichi Ohno

Department of Surgery, Fujiidera City Hospital

Kunio Ohmori

Department of Surgery, Higashisumiyoshi Morimoto Hospital

Susumu Doi

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

Present address, Osaka City Sumiyoshi Municipal Hospital

Sanae Hirata

Department of Surgery, Osaka Municipal Shirokita Citizens' Hospital

Osamu Yamazaki

Department of Surgery, Momoyama Municipal Hospital of Osaka City

Katsuji Sakai

Tanabe Central Hospital

We gave cefozopran, a new semisynthetic parenteral cephem, to five patients with wound seroma after radical mastectomy, in a study of its pharmacokinetics. We also treated 58 surgical infections with this drug and evaluated its clinical efficacy in 56 of them. In the pharmacokinetic study, 1.0 g was infused intravenously for 30 min. The peak levels in the serum were 64.6 to 125.7 $\mu\text{g/ml}$ at 0.5 hour, with a decrease to <0.3 to 8.4 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours. At 24 hours, the drug was not detected in the serum. The peak levels in the seroma were 14.4 to 28.0 $\mu\text{g/ml}$ at 2 to 4 hours, with a decrease to 8.4 to 21.0 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours. The levels in the serum were simulated well by a two-compartment model, and the levels in the seroma were simulated well by a one-compartment model. Areas under the curve (AUC) were higher in the seroma than in the serum for four patients.

Of the 56 infections, clinical efficacy was excellent in 38 (68 %), good in 9, fair in 8, and poor in one, with an efficacy rate of 84 %. The efficacy was not correlated to the number of strains isolated per patient or the severity of the infection. The bacteriological response for each bacterium isolated was evaluated. Sixty-five strains (92 %) were eradicated, two strains decreased, and four strains persisted, with an eradication rate of 92 %. The bacteriological response of the host was evaluated in 40 infections. Bacteria were eradicated in 33 infections (83 %), decreased in three, were replaced in two, and persisted in two, with an eradication rate of 88 %. In 23 single-bacterial infections, bacteria were eradicated in 20 (87 %). In 17 mixed-bacterial infections, bacteria were eradicated in 13 (76 %) and replaced in two infections, with an eradication rate of 88 %.

Minimum inhibitory concentrations (MICs) were calculated for the 71 bacterial strains isolated. In the 65 strains evaluated for the bacteriological response, no correlation was observed between MIC and eradication.

No side effects were observed during this trial. Large abnormal changes in laboratory data during treatment with this drug were analyzed by stratification into subgroups classified by the factors responsible. Hemoglobin decreased in three of the nine patients with primary peritonitis ($p=0.012$) and in four of the 24 patients with serious infections ($p=0.031$). Abnormal changes in liver enzymes were observed in seven of the 24 patients ($p=0.029$). The number of abnormal changes observed did not depend on the total dose, although in seven of the 25 patients given a total dose of 20 to 29 g, abnormal changes in liver enzymes were observed ($p=0.10$). These abnormal changes seemed to arise from factors other than cefozopran.

These results showed that a high efficacy rate could be expected with cefozopran without serious toxicity when used for surgical infections.