

外科感染症における cefozopran の 体内動態と臨床効果

谷 村 弘・中井 健裕・瀧藤 克也・下村 知雄

和歌山県立医科大学消化器外科*

岡村 光雄・尾野 光市

泉大津市立病院外科

田伏 克惇・井上 正也・長濱 実穂

国立大阪南病院外科

小林 康人・寺下 史朗

和歌山労災病院外科

山 本 真 二

海南市民病院外科

福永 裕充・玉置 陽司

済生会有田病院外科

橋本 忠明・谷 眞 至・正木 和人

国保日高総合病院消化器外科

田伏 洋治・矢本 秀樹・柏木 秀夫・中塚久仁英

国立田辺病院（現国立南和歌山病院）外科

新しい注射用セフェム系抗生物質 cefozopran (CZOP) について外科領域の感染症に対して基礎的・臨床的検討を行った。

1) T-tube 挿入 3 例に CZOP 1 g を点滴静注または静注した時の胆汁中濃度は投与 1～4 時間後で $3.4\sim 11.0\ \mu\text{g/ml}$ の最高濃度を示した。

2) 胆嚢摘出術 6 例に CZOP 1 g 静注した時の胆嚢組織および胆嚢胆汁中濃度は 1 時間後および 1.5 時間後でそれぞれ最高 $35.5\ \mu\text{g/g}$, $8.4\ \mu\text{g/ml}$ であった。

3) 胃切除術 5 例に術前 CZOP 1 g 静注した時の腹壁腹膜および皮下脂肪組織内濃度はいずれも 0.5 時間後に最高濃度となり、それぞれ $27.0\ \mu\text{g/g}$ および $18.5\ \mu\text{g/g}$ であった。さらに、術後 3 日間 CZOP 1 g 1 日 2 回点滴静注し、腹腔内滲出液中濃度を測定した結果、術後 1 日目 $18.2\pm 7.7\ \mu\text{g/ml}$, 2 日目 $12.6\pm 1.6\ \mu\text{g/ml}$, 3 日目 $10.0\pm 2.1\ \mu\text{g/ml}$ であった。

4) 術後創感染 6 例に CZOP 1 g 1 日 2 回点滴静注し、創部の膿汁中濃度を測定した結果、投与開始 2 時間後の膿汁中濃度は $16.2\pm 9.6\ \mu\text{g/g}$ であり、投与 7 日目においても $16.3\pm 11.8\ \mu\text{g/g}$ と良好な移行を示した。

5) 術後創感染 12 例、腹膜炎 9 例、腹腔内膿瘍 3 例、肛門周囲膿瘍 1 例、皮下膿瘍 1 例、計 26 例における臨床効果は、著効 5 例、有効 9 例、やや有効 7 例、判定不能 5 例であり、有効率は 66.7% であった。しかし、検出した 27 株の消失率は 88.9% であった。

副作用として、軽度の心窩部痛が 1 例、臨床検査値異常として 1 例に直接ビリルビン上昇および赤血球沈渣の出現を認めたが、いずれも特に問題となるものではなかった。

以上より、CZOP は各体液・組織、特に腹水や膿汁への移行に優れ、外科感染症に有用な薬剤であるといえる。

Key words: cefozopran, 組織移行, 外科感染症

Cefozopran (CZOP) はセファロスポリン骨格の3位側鎖にimidazo [1,2-*b*] pyridazinium 基を, 7位側鎖にaminothiadiazoly 基を導入することにより, 強い抗緑膿菌活性を保持するとともに, グラム陽性菌の細胞壁透過性を高めた注射用セフェム剤である¹⁾。

本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く強い抗菌力を示し, メチシリン感受性の *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力 (MIC₉₀ 0.78 µg/ml) は ceftazidime (CAZ) および cefclidin (CFCL) より強く, flomoxef (FMOX) および cefpirome (CPR) とほぼ同等で, *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力 (MIC₉₀ 6.25 µg/ml) は CPR より強く, CAZ に匹敵するといわれる。また種々の β-ラクタマーゼに対しても安定で, これらの β-ラクタマーゼとの親和性も低かった²⁾。

今回, われわれは, 外科領域における感染症について, 特に創感染に対する効果を腹腔内感染と比較しながら, CZOP の基礎的・臨床的検討を行った。

I. 対象および方法

1989年6月から1991年3月までの1年10カ月間に和歌山県立医科大学消化器外科および関連施設にて加療を受けた40例を対象とし, 全例に本人あるいはその家族より同意を得た。また, CZOP 投与に先立ち, 皮内反応試験を実施し, 陰性であることを確認した。

1. 体内動態の検討

1) 胆石症あるいは総胆管結石にて T-tube を挿入した3例に3日間の外脚のクランプ後, CZOP 1g 投与し, 投与6時間後までの血清中濃度および胆汁中濃度を測定した。投与方法は30分点滴静注が2例, 静注が1例であった。血中濃度については cefmenoxime (CMX) 1g と比較した。

2) 胆嚢摘出術施行予定の6例に術中 CZOP 1g を静注し, 投与3時間後までの血清中濃度, 胆嚢組織および胆嚢胆汁中濃度を測定した。

3) 胃癌にて胃切除術施行した5例において, 術中 CZOP 1g 静注し, 腹壁腹膜および皮下脂肪組織内濃度を測定した。さらに, 同症例にて術後3日間 CZOP 1g 30分点滴静注1日2回投与を続け, ドレーン排液 (サージドレーン) をホスバックにて採取し, 腹腔内滲出液中濃度を測定した。測定値は Ht 測定にて補正を行った。

4) 術後創感染を発症し, CZOP 1g 30分点滴静注して臨床効果を検討した症例のうち, 6例において, 感染創部における膿汁中濃度を殺菌処理したペーパーディスクにより採取し, 測定した。投与期間は3~10日間で, できる限り毎日採取した。

CZOP の薬剤濃度測定は試験菌として *Escherichia*

coli NIHJ を用いた agar well による Bioassay 法で行った。血清および膿汁については採取後ただちに, 胆汁および胆嚢胆汁については採取後, 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 6.0) で希釈した後, -20°C で凍結保存した。また胆嚢組織, 腹壁腹膜および皮下脂肪組織については, 採取後生理食塩液で軽く洗浄し, ガーゼで清拭した後-20°C で凍結し, 測定時まで保存した。なお, 創感染の症例では, pH 試験紙 (Machery-Nagel 社) を用いて感染巣の pH を測定した。さらに, デジタル温度指示計 (神港電機計器販売, DFT-500-E 型, 熱電対 PCE-1 型) の温度センサー部分の片面を発赤部位に軽くあて表面温度を測定した。

2. 臨床的検討

術後創感染12例, 腹膜炎9例, 腹腔内膿瘍3例, 肛門周囲膿瘍1例, 皮下膿瘍1例の外科感染症26例に CZOP 0.5~1g, 1日2回 (1回投与が2例, 途中から3回投与に変更が1例) 投与した。男性18例, 女性8例で平均年齢は47.7歳であった。

臨床効果は, 試験担当医師により, 創感染は疼痛, 発赤, 発熱, 排膿などの炎症所見, その他は腹腔内感染症としての臨床症状と理学的所見から, 著効, 有効, やや有効, 無効, 判定不能の5段階に評価した。

細菌学的検討は, 各施設において可能な限り起炎菌の同定を実施するとともに, 採取した検体を東京総合臨床検査センターに送付して集中測定を行い, 起炎菌の同定および MIC の測定を実施した。

本剤投与開始前および投与終了後に実施した臨床検査は, 腎機能として BUN, 血清クレアチニンとともに, 尿蛋白, 尿糖, ウロビリノーゲン, 尿沈渣のほか, 尿の色調については, 特に着色尿の有無を記録し, 患者の状態, 既往歴, 併用薬剤, 投薬との時間的關係などを勘案して薬剤との因果関係を判定した。

II. 成績

1. 体内動態の検討成績

1) T-tube 挿入3例に CZOP 1g 投与した際には, 1時間後の血清中濃度は 47.1 ± 7.6 µg/ml で, 6時間後は 7.8 ± 1.3 µg/ml であった。胆汁中濃度は投与開始1~4時間後に最高濃度に達し, それぞれ 3.4 µg/ml, 8.4 µg/ml, 11.0 µg/ml であり, 6時間後は 7.0 µg/ml, 6.0 µg/ml, 2.0 µg/ml であった (Fig. 1)。6時間までの回収率は 0.04~0.11% であった。そのうち, 2例は有菌胆汁であったので, 胆汁中細菌の推移をみると, MIC が 0.05 µg/ml であった *Klebsiella pneumoniae* はこの濃度で6時間以内に消失した。翌日に cefmenoxime (CMX) 1g 静注または30分点滴静注を行い, 同様に血清を採取し, 血清中濃度を cross-

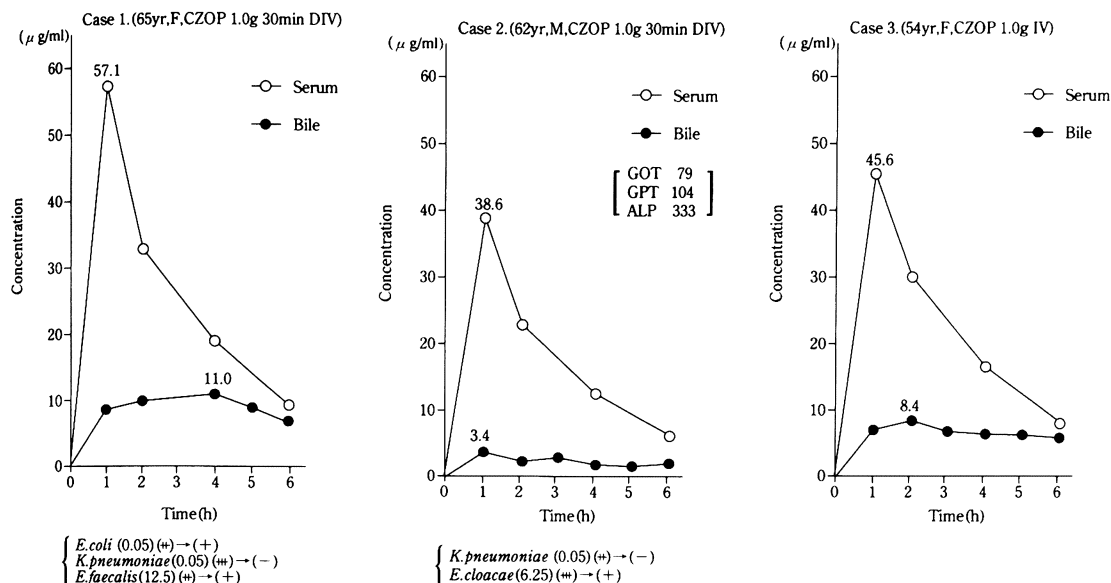


Fig. 1. Concentration of cefozopran in serum and bile

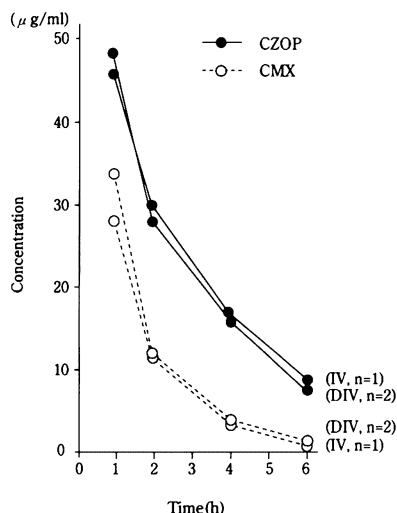


Fig. 2. Concentration of cefozopran and cefmenoxime in serum (Crossover, 1.0g 30min DIV or IV, n=3)

overにて比較した結果、1g 静注、1g 30分点滴静注とも、CZOPの血清中濃度は1～6時間にわたり、CMXより明らかに高い濃度を示した (Fig. 2)。

2) 胆嚢摘出術6例にCZOP 1g 静注投与した際には、胆嚢組織内濃度は投与1時間後に最高濃度35.5 µg/gに達し、3時間後の最高濃度は11.9 µg/gであった。また、胆嚢胆汁中濃度は投与1.5時間後に8.4 µg/mlの最高濃度に達し、投与3時間後でも3.4 µg/

mlであった (Fig. 3)。

3) 胃切除術5例にCZOP 1g 静注投与した際には、投与0.5時間後の腹壁腹膜および皮下脂肪組織内濃度はそれぞれ27.0 µg/gおよび18.5 µg/gであった (Fig. 4)。

さらに、同症例において術後3日間CZOP 1g 1日2回30分点滴静注し、腹腔内滲出液中濃度を経日的に測定した結果、術後1日目18.2±7.7 µg/ml、2日目12.6±1.6 µg/ml、3日目10.0±2.1 µg/mlであった (Fig. 5)。

4) 創感染6例にCZOP 1g 30分点滴静注して創部における膿汁中濃度を測定した結果、投与開始1時間後では42.6 µg/g、2時間後では17.7±9.2 µg/g、4時間後で13.7±8.5 µg/gと良好な移行を示した (Fig. 6)。

10日間の移行率を経日的に検討すると、消化管瘻孔が原因であった症例22と症例26を除くと、投与開始日の膿汁中濃度は24.3±14.7 µg/g、投与6日目においても22.2±10.7 µg/gと開始日とほぼ同じ値を示し、投与9日目でも21.1 µg/gであった (Fig. 7)。

2. 臨床成績

術後創感染12例、腹膜炎9例、腹腔内膿瘍3例、肛門周囲膿瘍1例、皮下膿瘍1例の外科感染症26例に、CZOP 0.5～1g、1日1～3回、3～12日間投与した際の臨床効果は、著効5例、有効9例、やや有効7例、判定不能5例で、有効率は66.7% (14/21)であった (Table 1)。症例22と症例26は投与中に消化管瘻と判

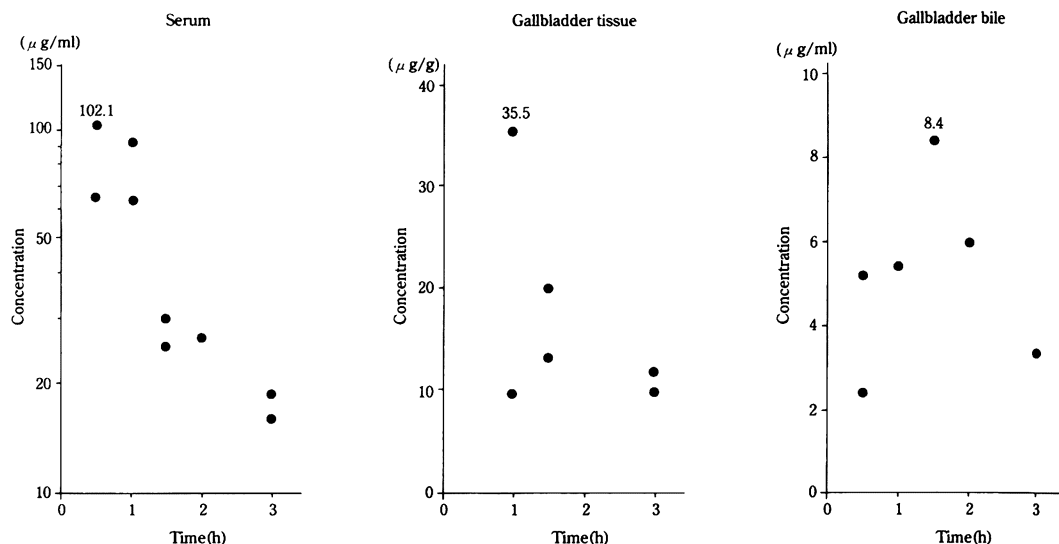


Fig. 3. Concentrations of ceftiofuran in serum, gallbladder tissue and bile (CZOP 1.0g IV, n=6)

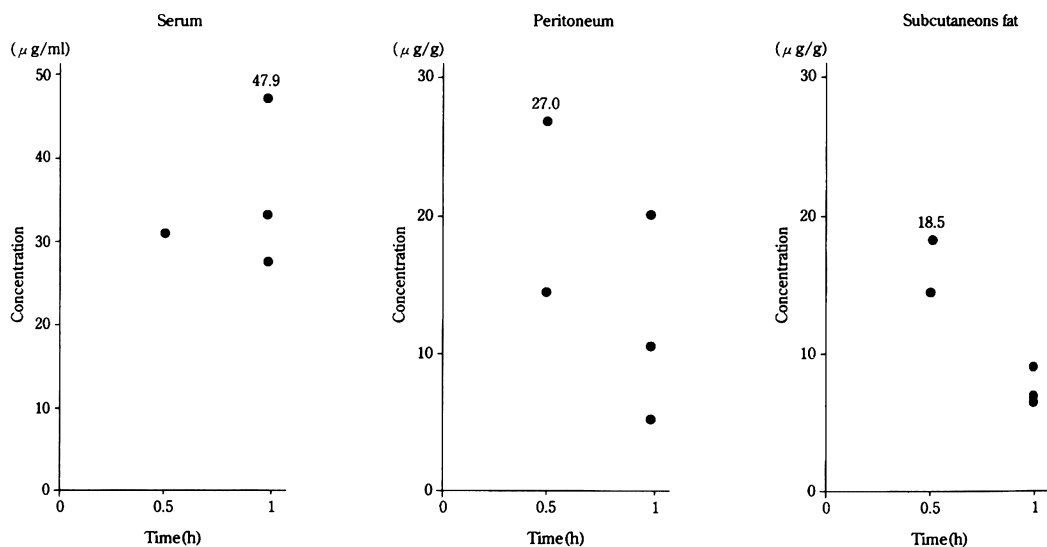


Fig. 4. Concentrations of ceftiofuran in abdominal tissues (CZOP 1.0g IV, n=5)

明したため、症例 23 は LMOX 2 g (感受性なし) 併用のため、症例 24 は再手術により中止したため、症例 25 は予防投与と判定されたため、いずれも臨床効果の判定から除外した。したがって、創感染 8 例の臨床効果は、著効 2 例、有効 3 例、やや有効 3 例となった。これに対して、腹膜炎 8 例では著効 3 例、有効 3 例、やや有効 2 例であった。

CZOP の臨床効果をまとめてみると、肛門周囲膿瘍、腹膜炎では臨床効果が良好で、腹腔内膿瘍ではこの量ではやや不足きみであった。

次に、代表的な症例について報告する。

症例 3 は、腸間膜線維腫症にて腫瘍摘出および結腸と回腸部分切除術後に、創部の発赤と圧痛を発生し、切開にて多量の膿が排出した症例であった。*Bacteroides fragilis* が検出されたが、CZOP 0.5 g, 1 日 2 回, 5 日間投与により、発赤、腫脹、排膿、疼痛および熱感のすべての項目が (-) となり、著効と判定した。

症例 5 は、胃癌にて残胃全摘術後に左上腹部の創感染を発生した症例であった。*Eubacterium lentum* が検出されたが、CZOP 1 g, 1 日 2 回, 5 日間投与により、解熱、白血

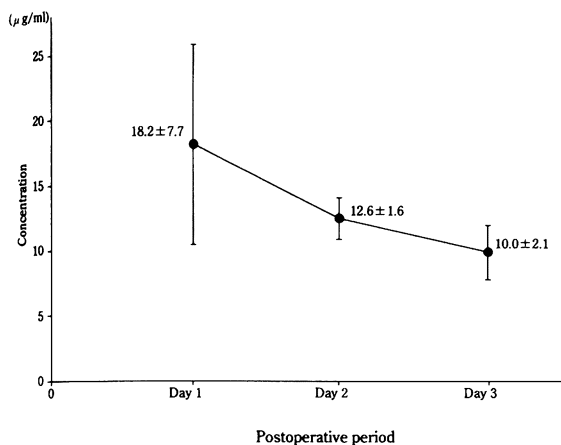


Fig. 5. Concentration of cefozopran in ascitic fluid (CZOP 1g×2/day, 3days, n=5)

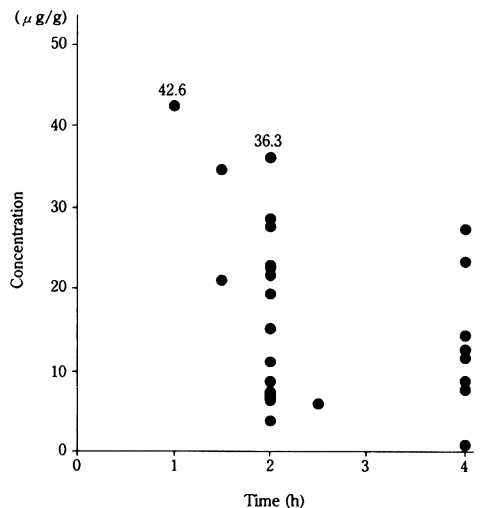


Fig. 6. Concentration of cefozopran in pus (CZOP 1g, n=6)

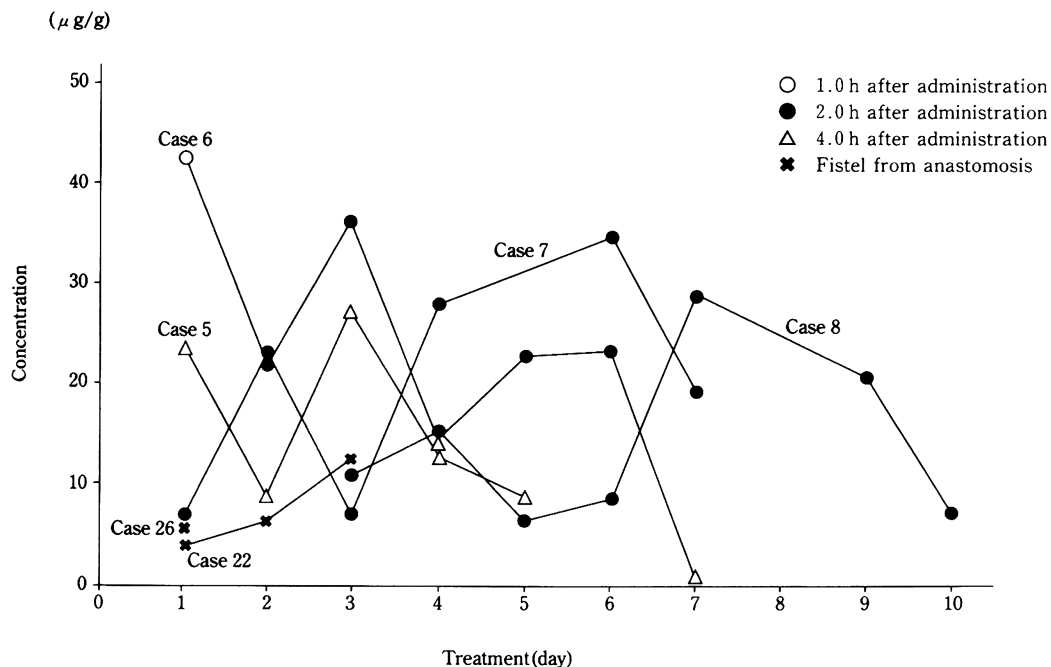


Fig. 7. Concentration in pus during cefozopran treatment (CZOP 1g×2/day, n=6)

球数の正常化, CRP の陰性化と改善したので, 著効と判定した。

症例 9 は, 上行結腸憩室穿孔による限局性腹膜炎で, CZOP 0.5 g, 1 日 2 回, 5 日間投与により, 自発痛, 圧痛, 疼痛が (+2), 筋性防御および排膿 (+) のすべての項目が速やかに (-) となり, 白血球数も 9,300/μl から 4,300/μl と正常化したので著効と判定した。

症例 10 は, 虫垂炎穿孔の限局性腹膜炎で, 投与前に体温 39.6°C, 白血球数 11,700/μl, 自発痛, 圧痛, 筋性防御が (+3), 腹部膨満 (+2) の所見であった。起炎菌として *Streptococcus bovis* が検出されたが, CZOP 1 回 0.5 g, 1 日 2 回から 1 回 1 g, 1 日 2 回に増量して, 6 日間投与した結果, 解熱, 白血球数も 5,800/μl と正常化し, その他の所見も消失したので, 有効と判定した。

Table 1-1. Clinical efficacy of ceftiozan in surgical infections

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis Underlying disease	Pretreatment	Ceftiozan			Isolated organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Efficacy		Remarks
				g $\times$ times	days	total (g)			Bacteriological	Clinical	
1	26 F	Postoperative wound infection Urachal rest		0.5 $\times$ 1	4	2	<i>S. saccharolyticus</i> (+) <i>E. lentum</i> (+) $\downarrow$ <i>P. aeruginosa</i> (+)	0.025 0.39 0.78	Replaced	Good	
2	49 M	Postoperative wound infection Breast cancer	—	0.5 $\times$ 2	4	4	<i>P. aeruginosa</i> (+) $\downarrow$ <i>P. aeruginosa</i> (+)	0.78 0.78	Persisted	Fair	—
3	50 M	Postoperative wound infection Mesenteric fibromatosis	CZON 2g ASPC 4g	0.5 $\times$ 2	5	5	<i>B. fragilis</i> (+) $\downarrow$ (—)	25	Eradicated	Excellent	—
4	79 M	Postoperative wound infection Gastric cancer	—	0.5 $\times$ 2	5	5	N.T.		Unknown	Fair	
5	47 M	Postoperative wound infection Gastric cancer	CZX 2g	1.0 $\times$ 2	5	10	<i>E. lentum</i> (+) $\downarrow$ (—)	1.56	Eradicated	Excellent	
6	41 F	Postoperative wound infection Traumatic perforation of duodenum	CTM 2g	1.0 $\times$ 2	7	14	(—)		Unknown	Good	
7	38 F	Postoperative wound infection Mesenteric cyst	CTM 2g	1.0 $\times$ 2	8	16	(—)		Unknown	Good	
8	49 M	Postoperative wound infection Duodenal ulcer Cholelithiasis	—	1.0 $\times$ 2	10	20	<i>S. aureus</i> (MRSA) (##) $\downarrow$ (—)	>100	Eradicated	Fair	—
9	35 M	Localized peritonitis Perforated ascending colonic diverticulitis	—	0.5 $\times$ 2	5	5	N.T.		Unknown	Excellent	—
10	55 M	Localized peritonitis Perforated appendicitis	—	0.5 $\times$ 2 $\downarrow$ 1.0 $\times$ 2	1 6	13	<i>S. bovis</i> (+) $\downarrow$ (—)	6.25	Eradicated	Good	D-bil $\uparrow$ Urinary sediment(+)
11	60 F	Diffuse peritonitis Perforated appendicitis	—	1.0 $\times$ 2	4	8	<i>E. coli</i> (##) <i>K. pneumoniae</i> (##) <i>B. distasonis</i> (##) $\downarrow$ (—)	0.05 0.025 6.25	Eradicated	Fair	—
12	16 M	Diffuse peritonitis Perforated appendicitis		1.0 $\times$ 2	6	12	<i>E. coli</i> (##) <i>S. constellatus</i> (##) $\downarrow$ (—)	0.025 0.025	Eradicated	Fair	—
13	35 F	Diffuse peritonitis Adnexitis		1.0 $\times$ 2	6	12	CNS (+) <i>Corynebacterium</i> sp. (+) $\downarrow$ (—)	0.39 0.025	Eradicated	Excellent	—
14	38 F	Diffuse peritonitis Adnexitis bilateral		1.0 $\times$ 2 $\downarrow$ 0.5 $\times$ 2	5 2	12	<i>Alcaligenes</i> sp. (+) <i>E. avium</i> (+) $\downarrow$ (—)	25 6.25	Eradicated	Good	—
15	46 M	Diffuse peritonitis Perforated duodenal ulcer	—	1.0 $\times$ 2	7	14	<i>E. coli</i> (+) <i>B. distasonis</i> (+) $\downarrow$ <i>S. epidermidis</i> (+)	0.025 6.25 3.13	Replaced	Excellent	—
16	51 M	Diffuse peritonitis Perforated duodenal ulcer Diabetes mellitus	—	1.0 $\times$ 2	7	14	<i>S. equinus</i> (+) $\downarrow$ (—)	0.1	Eradicated	Good	—
17	71 F	Intraabdominal abscess Hepatic cirrhosis Diabetes mellitus	FOM 2g SBT-CPZ 2g	1.0 $\times$ 2	6	12	<i>S. haemolyticus</i> (##) <i>S. warneri</i> (+) $\downarrow$ <i>S. warneri</i> (+)	1.56 3.13 3.13	Partially eradicated	Fair	—

Table 1-2. Clinical efficacy of cefozopran in surgical infections

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis Underlying disease	Pretreatment	Cefozopran			Isolated organism	MIC (μg/ml)	Efficacy		Remarks
				g×times	days	total (g)			Bacterio-logical	Clinical	
18	60 M	Intraabdominal abscess	AMK 300mg PIPC 8g CPFX 600mg	1.0×2	3	15	CNS (≡)	1.56	Decreased	Fair	
		Gastric cancer Arterial thrombus of inferior limb		↓ 1.0×3	3		CNS (+)	1.56			
19	51 M	Intraabdominal abscess	SBT•CPZ 2g	1.0×2	10	20	<i>K. pneumoniae</i> (+)	0.05	Eradicated	Good	Epigastric pain
		Rectal cancer Diabetes mellitus					<i>E. avium</i> (+) (-)	25			
20	22 M	Periproctal abscess	—	0.5×1	3	1.5	<i>E. coli</i> (≡)	0.05	Eradicated	Good	—
		—					<i>S. bovis</i> (+) (-)	0.05			
21	24 M	Subcutaneous abscess	—	0.5×2	5	5	CNS (+)	0.39	Replaced	Good	—
		—					<i>B. cereus</i> (+)	>100			
22	75 F	Postoperative wound infection	CTM 2g	1.0×2	3	6	<i>E. coli</i> (≡)	0.1	Unknown	Not evaluated	—
		Ileus					<i>E. avium</i> (≡) <i>P. asaccharolyticus</i> (≡) ↓ N.T.	12.5 0.05			
23	18 M	Diffuse peritonitis	—	1.0×2	12	24	<i>E. cloacae</i> (+)		Unknown	Not evaluated	—
		Perforated transverse colon and small intestine					↓ N.T.				
24	69 M	Postoperative wound infection	—	1.0×2	3	6	<i>S. sanguis</i> (+)	0.1	Unknown	Not evaluated	
		Gastric cancer					↓ N.T.				
25	63 M	Postoperative wound infection	—	1.0×2	5	10	N.T.		Unknown	Not evaluated	—
		Gastric cancer									
26	72 M	Postoperative wound infection	CZX 2g	1.0×2	6	11	<i>S. aureus</i> (MRSA) (≡)	100	Unknown	Not evaluated	—
		Gastric cancer					↓ N.T.				

CZON: cefuzonam, ASPC :aspoxicillin, CZX : ceftizoxime, CTM : cefotiam, FOM : fosfomycin
SBT•CPZ : sulbactam•cefoperazone, AMK : amikacin, PIPC : piperacillin, CPFX : ciprofloxacin, N.T. : not tested
CNS: coagulase-negative *staphylococci*, MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

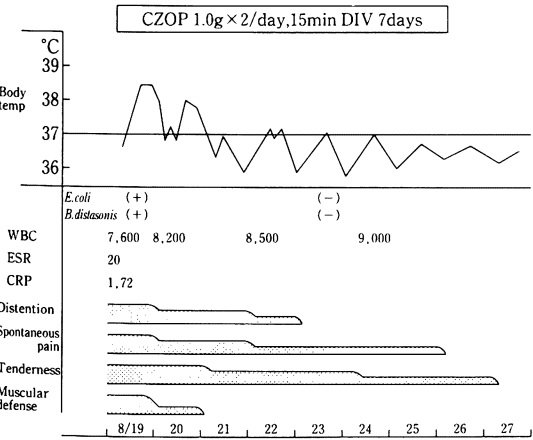


Fig. 8. Clinical course of diffuse peritonitis (Case15, 46yr, M, 50kg)

症例 13 は、骨盤の付属器炎に由来する汎発性腹膜炎で、投与前に体温 38.7℃、白血球数 21,900/μl、CRP 12.5 mg/dl、自発痛、圧痛、筋性防御が (+3)、腹部膨満 (+) の所見であった。CZOP 1g、1 日 2 回、6 日間投与にて、速やかな解熱、白血球数 6,400/μl、CRP 1.7 mg/dl と正常化し、その他の所見もすべて消失したので、著効と判定した。起炎菌として coagulase-negative *Staphylococci* (CNS) および *Corynebacterium* sp. が検出されたが、いずれも CZOP の MIC は 0.025~0.39 μg/ml であり、消失した。

症例 15 も、十二指腸潰瘍を合併した胃潰瘍の穿孔による汎発性腹膜炎で、体温 38.3℃、腹部膨満、自発痛、圧痛、筋性防御がすべて (+3) と重症であった。CZOP 1g、1 日 2 回、7 日間投与にて、解熱とともに、その他の所見もすべて速やかに陰性化したので著効と判定した (Fig. 8)。腹水より *E. coli*、*Bacteroides distasonis* が検出されたが、投与後には *Staphylococcus epidermidis* に菌交代した。

症例 19 は、直腸癌のため直腸切断術後、腹腔内膿瘍が発

Table 2. Bacteriological response of cefozopran

Isolated organism		No. of strains	Eradicated (Eradication rate, %)	Persisted
Gram positive	<i>S. aureus</i>	1	1	
	<i>S. warneri</i>	1		1
	CNS	3	2	1
	<i>Streptococcus</i> spp.	6	6	
	<i>E. avium</i>	2	2	
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	
	<i>E. lentum</i>	2	2	
Subtotal		16	14 (87.5)	2
Gram negative	<i>E. coli</i>	4	4	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
	<i>P. aeruginosa</i>	1		1
	<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1	
	<i>B. fragilis</i>	1	1	
	<i>B. distasonis</i>	2	2	
Subtotal		11	10 (90.9)	1
Total		27	24 (88.9)	3

症し、糖尿病を合併していた。起炎菌として *K. pneumoniae* および *Enterococcus avium* が検出されたが、CZOP 1g, 1日2回, 10日間投与し、排膿は停止した。

3. 細菌学的効果

起炎菌の判明した21例における細菌学的効果は、消失11例、減少1例、一部消失1例、菌交代3例、不変1例、不明4例で、消失率は82.4%であった (Table 1)。特に複数菌感染の9例では消失8例、減少1例、菌交代2例と良好であった。

これを菌株単位でみてみると、グラム陽性菌16株では、14株が消失し、存続したのは *Staphylococcus warneri* 1株と CNS 1株のみで、消失率は87.5%であった。グラム陰性菌11株では、10株が消失し、存続したのは *Pseudomonas aeruginosa* 1株のみで、消失率は90.9%であった。27株全体では、24株が消失し、消失率は88.9%であった (Table 2)。MRSA には MIC が 100 μ g/ml 以上と抗菌力は期待できないが、症例8では消失した。

4. 副作用および臨床検査値異常

CZOP 投与26例中、自他覚的副作用は1例 (3.8%)、臨床検査値異常を1例 (3.8%) に認めた。

副作用の1例 (症例19) は CZOP 1g 1日2回9日間投与したところで軽度の心窩部痛が発現したが、消化性潰瘍用剤を投与することにより、発現4日後には症状が消失した症例であった。症状発現翌日に本剤の投与を終了しているが、本剤との因果関係はあるかもしれない。

臨床検査値異常の1例 (症例10) は、本剤投与中に直接ビリルビン上昇 (0.4 $\rightarrow$ 0.6 $\rightarrow$ 0.2), と尿沈渣 (赤血球, $- \rightarrow +2 \rightarrow -$) の変化を認めた症例であった。本

剤の因果関係は不明である。

III. 考 察

1980年代に臨床使用されてきたいわゆる第3世代注射用セフェム剤は広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を特徴とするが、一部のものを除きグラム陽性菌や緑膿菌に対する抗菌力は十分とはいえない。CZOP は3位に導入したイミダゾピリダジニウム基の陽電化が非局在化し、縮合アゾリウム環上に分散することにより、抗緑膿菌活性を保持しつつ、グラム陽性菌の細胞膜透過性を高めてグラム陽性菌に対する抗菌力を強め、7位側鎖のアシル基にアミノチアジアゾリル基を修飾することにより、抗緑膿菌活性をさらに高めたものであり、その抗菌力はグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで幅広く強いバランスのとれた抗菌薬である¹⁻³⁾。

今回、本剤の外科領域感染症に対する効果を検討するために、まず、種々の体液・組織への移行を検討した。

胆嚢組織への移行は CZOP 1g 投与1時間後に 35.5 μ g/g、また、胆汁中への移行は CZOP 1g 投与時の最高濃度で 3.4 μ g/ml $\sim$ 11.0 μ g/ml であり、分子量は 552 と大きく、CZOP のヒトにおける血清蛋白結合率は 8.1% と低いのも特徴であることから、他のセフェム剤に比して高くないが、肝・胆道感染症の主要な起炎菌である *E. coli* や *K. pneumoniae* などの MIC は今回の臨床分離株でも *E. coli* 5株 0.025 $\sim$ 0.1 μ g/ml、*K. pneumoniae* 2株 0.025 $\sim$ 0.05 μ g/ml であり、十分上回っていた。今回、ビリルビンとの結合の競合を問題とするような黄疸例はなかった。また今回、当施設では肝・胆道感染症に対する臨床効果を検討でき

なかったが、新薬シンポジウムの発表によると CZOP の肝・胆道感染症に対する有効率は 98.3 % (59/60) と非常に高いものであった⁴⁾。したがって、CZOP の胆汁、胆嚢組織および胆嚢胆汁への移行濃度は治療上必要な十分な値に達していると考えられる。

腹壁腹膜および皮下脂肪組織への移行は CZOP 投与 0.5 時間後にそれぞれ 27.0 $\mu\text{g/g}$ および 18.5 $\mu\text{g/g}$ であった。また、術後腹腔内渗出液中濃度は術後 1 日目 18.2 $\pm$ 7.7 $\mu\text{g/ml}$ 、2 日目 12.6 $\pm$ 1.6 $\mu\text{g/ml}$ 、3 日目 10.0 $\pm$ 2.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの値は、今回、腹膜炎の起炎菌として分離された *E. coli*、*K. pneumoniae* はもちろん、*B. distasonis* 2 株 (MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$) を十分に上回るものであり、これら 13 株は投与後に全株消失した。事実、腹膜炎 8 例の臨床効果は著効 3 例、有効 3 例、やや有効 2 例と優れたものであった。

術後創感染 6 例での膿汁中濃度は投与開始 1 時間後 42.6 $\mu\text{g/g}$ 、2 時間後 17.7 $\pm$ 9.2 $\mu\text{g/g}$ 、4 時間後 13.7 $\pm$ 8.5 $\mu\text{g/g}$ であった。術後創感染の起炎菌は手術創の部位により異なる⁵⁻⁶⁾。上部消化管手術では好気性の単独菌感染が多く、下部消化管手術では *Enterococcus* sp., *P. aeruginosa*, *Bacteroides* sp. などの好気性菌と嫌気性菌との複数菌感染が多く、肝、胆、脾の手術ではこの中間となっている⁷⁾。

今回、術後創感染から検出された 6 株は、グラム陽性菌 2 株、グラム陰性菌 4 株 (うち嫌気性菌 3 株) であった。CZOP の MIC は 0.025 $\sim$ >100 $\mu\text{g/ml}$ と広い範囲に分布していたが、*P. aeruginosa* 1 株が存続したのみであった。*P. aeruginosa* の臨床分離株に対する MIC₅₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、十分期待されたが、今回の起炎菌および菌交代出現菌とも MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であったにもかかわらず、消失しなかった。しかし、CZOP の臨床効果そのものは、著効 2 例、有効 3 例、やや有効 3 例で術後創感染に対しても、満足すべき効果が得られた。その根拠として、経日的に膿汁中への CZOP の移行を検討した結果、症例 8 では投与 9 日目および 10 日目の濃度がそれぞれ 21.1 $\mu\text{g/g}$ 、7.5 $\mu\text{g/g}$ 、症例 7 では投与 6 日目および 7 日目でそれぞれ 34.8 $\mu\text{g/g}$ 、19.4 $\mu\text{g/g}$ と高濃度であった。これは本剤投与により炎症症状が改善されてきた後にも病巣部位に十分移行することを示しており、臨床効果を高めることに寄与していたと考えられる。

さて、いままでは創感染の評価法についての研究は、発赤や圧痛など局所所見と肉眼的観察によるものしかなかった。今回、創感染の評価法として新しい試みを行った。

測定に用いる温度計について、皮膚に貼付するだけ

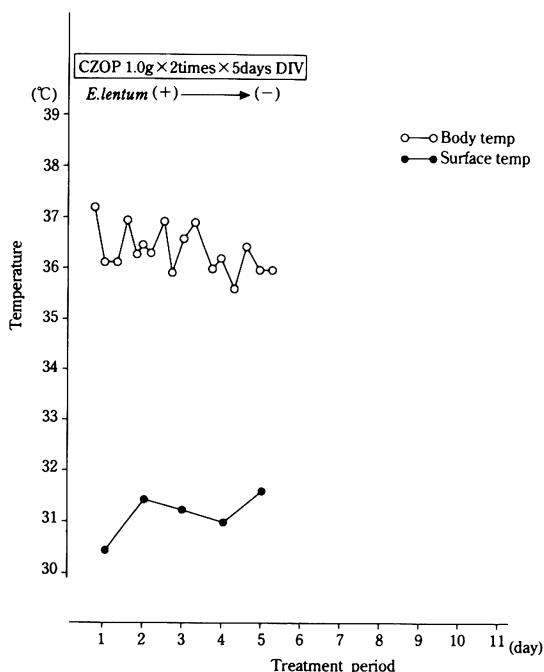


Fig. 9. Body and local surface temperature in case 5

のプロチェッカー (協和発酵) とペン型デジタル温度計と赤外線温度計を用いて、施行者 (外科医) 59 名にて患者の創部皮膚温を延 100 回測定し、患者の腋窩で測定した体温計との温度差を測定した。

また、21°C、30°C、35°C、37°C、41°C、50°C の 6 点で、水温を測定した場合の水銀温度計との温度差 (CV 値) を測定した。その結果、この 3 種類の温度計の比較に関する限り、ペン型がもっとも安定し、かつ温度差が出せることが判明したので、創感染の判定にはペン型を用いることにした。

局所皮膚温度を測定した結果、予想に反して、局所は阻血状態にあり、創部の表面温度は低下しており、炎症の沈静化によりかえって温度は回復してきた。不十分とはいえ、客観的データとして測定できた症例は 8 例中 5 例と少なかったが、いずれも本剤の有効性を証明できた (Fig. 9, 10, 11)。今後、さらに改良していきたい。

安全性については、尿沈渣に赤血球が一過性に出現した症例があったが、本剤の側鎖イミダゾピリダジンによる赤色尿はなかった。

以上より CZOP は各組織への移行も良好で、外科感染症に対する臨床効果にも優れ、有用な薬剤であるといえる。

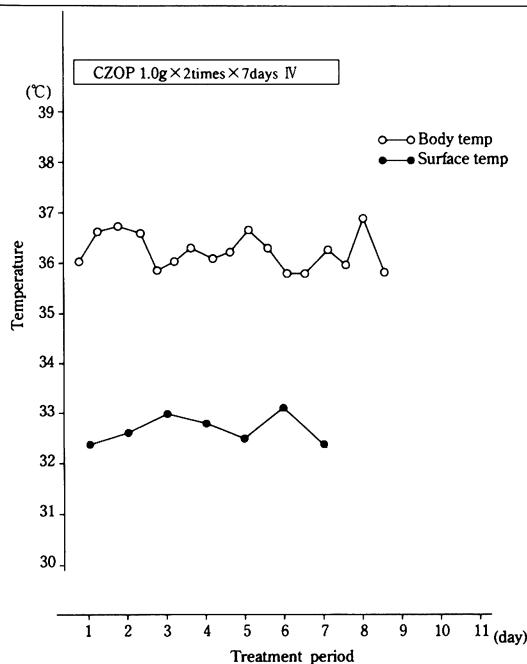


Fig. 10. Body and local surface temperature in case 6

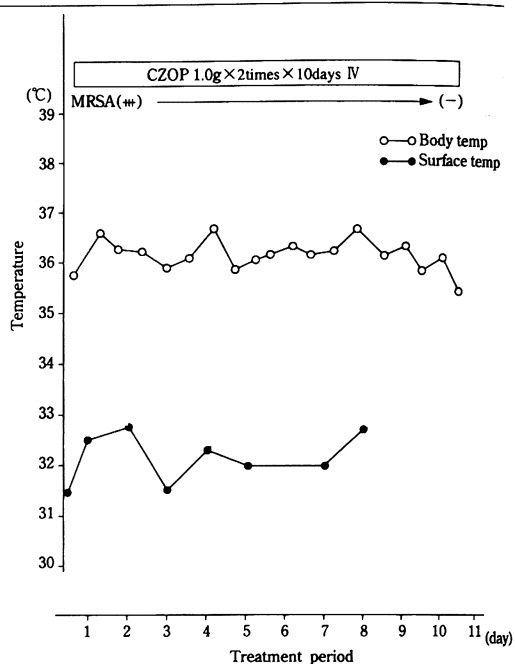


Fig. 11. Body and local surface temperature in case 8

文 献

- 1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azorium cephalosporins IV. J Antibiot 45: 709~720, 1992
- 2) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, 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) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new ce-

phem antibiotic. J Antimicrob Chemother 29: 509~518, 1992

- 4) 原 耕平, 守殿貞夫, 大森弘之: 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 (CZOP, SCE-2787), 岡山, 1992
- 5) 坂本幸具, 谷村 弘, 石本喜和男: 外科感染症とその背景. 消化器癌の手術部位と術後感染症の背景因子. 日本外科学会雑誌, 92: 1276~1279, 1991
- 6) 谷村 弘: 術後感染予防. 松本慶蔵編. セフェム系抗生物質, 医薬ジャーナル社. 172~176, 東京, 1991
- 7) 谷村 弘: 胆道感染症. 上田 泰, 清水喜八郎編. β ラクタム系薬. 南江堂. 769~780, 1987

Pharmacokinetics and clinical effect of cefozopran in surgical infections

Hiroshi Tanimura, Takehiro Nakai,

Katsunari Takifuji and Tomoo Shimomura

Department of Gastroenterological Surgery, Wakayama Medical College
27-Shichibancho, Wakayama 640, Japan

Teruo Okamura and Koichi Ono

Department of Surgery, Izumiotsu City Hospital

Katsuyoshi Tabuse,

Masaya Inoue and Miho Nagahama

Department of Surgery, National Osaka-minami Hospital

Yasuhito Kobayashi and Siro Terashita

Department of Surgery, Wakayama Rosai Hospital

Shinji Yamamoto

Department of Surgery, Kainan City Hospital

Hiromitsu Fukunaga and Yoji Tamaki

Department of Surgery, Saiseikai Arida Hospital

Tadaaki Hashimoto, Shinji Tani and Kazuto Masaki

Department of Gastroenterological Surgery, Hidaka General Hospital

Yoji Tabuse, Hideki Yamoto,

Hideo Kashiwagi and Kunihide Nakatsuka

Department of Surgery, National Tanabe Hospital

The effects of cefozopran(CZOP), a newly developed injectable cephem antibiotic, on infectious diseases in the surgical field were investigated clinically.

1) The bile concentration of 1 g of CZOP injected intravenously(iv) or administered by intravenous drip infusion(ivd) to 3 patients with indwelling a T-tube reached a maximum, 3.4~11.0 $\mu\text{g/ml}$, 1 to 4 hours after administration.

2) The maximal concentrations of 1 g of CZOP, administered iv to 6 cholecystectomy patients, in gallbladder tissue and bile, were 35.5 $\mu\text{g/g}$, and 8.4 $\mu\text{g/ml}$, 1 and 1.5 hours, respectively, after administration.

3) The concentrations of 1 g of CZOP, administered iv to 5 gastrectomy patients, in abdominal peritoneal and subcutaneous adipose tissue, peaked at 27.0 $\mu\text{g/g}$ and 18.5 $\mu\text{g/g}$, respectively, 0.5 hours after administration. CZOP was postoperatively administered by ivd at a dose of 1 g twice a day for 3 days. The concentrations in intraperitoneal fluid were 18.2 ± 7.7 $\mu\text{g/ml}$, 12.6 ± 1.6 $\mu\text{g/ml}$, and 10.0 ± 2.1 $\mu\text{g/ml}$ on days 1, 2 and 3, respectively.

4) CZOP was administered by ivd at a dose of 1 g twice a day to 6 patients with postoperative wound infection. The concentration in pus from the wound was 16.3 ± 11.8 $\mu\text{g/g}$ even on day 7. The concentration in pus was 16.6 ± 9.6 $\mu\text{g/g}$ 2 hours after the start of ivd.

5) The clinical effects of CZOP were excellent in 5, good in 9, fair in 7 and could not be evaluated in 5 out of 26 patients consisting of 11 patients with postoperative wound infection, 9 with peritonitis, 4 with intraperitoneal abscess, 1 with periproctal abscess and 1 with subcutaneous abscess. The efficacy rate was 66.7%. Although the side effects including mild epigastric pain in 1 and abnormal clinical laboratory values, which included an elevation of direct bilirubin and a positive change in urine sediment, occurred in one patient, they were not problematic.

These results suggest that CZOP shows good penetration into human tissue and body fluids and is useful for the management of infectious diseases in the surgical field.