

外科領域における cefozopran の基礎的、臨床的検討

横山 隆・児玉 節・竹末 芳生・沖田 光昭・桧山 英三
 中光 篤志・村上 義昭・山東 敬弘・津村 裕昭・宮本 勝也
 立本 直邦・水流 重機・松浦雄一郎

広島大学医学部総合診療部・第一外科*

藤本三喜夫・中井 志郎

広島記念病院外科

三好 信和・中井 隼雄

呉共済病院外科

新しく開発されたセフェム系抗生物質である cefozopran (CZOP) について臨床分離株に対する抗菌力を検討するとともに外科的感染症に投与して臨床効果、安全性について検討した。

入院患者病巣から分離した各種細菌に対する CZOP の最小発育阻止濃度 (MIC) について検討した結果、次の通りであった。グラム陽性球菌では methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, coagulase negative *Staphylococcus* については良好な抗菌力を示したが、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. に対しては抗菌力は弱かった。グラム陰性桿菌では、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* に対して全ての株の MIC が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* に対しても CZOP は良好な抗菌力を示した。*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* の MIC₅₀ はそれぞれ 3.13, 0.78 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ はともに 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

消化器外科感染症患者 37 例に対して CZOP を投与して検討した。その結果臨床効果は有効 35 例、やや有効 2 例と優れた効果を認めた。副作用は認めず、投与前後の臨床検査値を検討し、1 例に GOT, GPT の上昇、1 例に好酸球増多、1 例に好酸球増多、BUN 上昇、1 例に BUN, クレアチニン、血清 K の上昇を認めた。しかし、何れも軽微な変化で、投与を中止するような重篤なものは認められなかった。

以上のように CZOP は優れた抗菌力を有し、かつ臨床効果も優れており、副作用も少ない優れた薬剤と考えられた。

Key words: cefozopran, セフェム系抗生物質, 抗菌力, 消化器外科感染症

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社において開発された新しい注射用セフェム剤である。本剤は *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性球菌, *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を有し、また β -ラクタマーゼに高い安定性を示す。排泄は主に尿中であり、胆汁中排泄は少ない¹⁾。

現在 Methicillin-resistant *S. aureus* (以下 MRSA) の院内感染が大きくクローズアップされているが、この蔓延の原因として第三世代セフェム剤の汎用が問題となっている²⁾。その理由として第三世代セフェム剤が *S. aureus* に対

して抗菌力が弱いことが指摘されている。しかし CZOP はこの *S. aureus* にも強い抗菌力を有し、また *P. aeruginosa* にも抗菌力をもっており抗菌活性のバランスが良いとされている。

現在、外科領域の感染症は各種管理の進歩により手術適応が拡大したり、高齢者の増加により、感染防御能の低下した宿主に発生しやすく、難治化した場合の起炎菌としては、*S. aureus*, *P. aeruginosa* の検出率が高い³⁾。かかる背景を考えた時、本剤の外科感染症に対する抗菌力、臨床効果、安全性を検討することは十分意義あることと考える。そこでわ

*〒734 広島市南区霞町1-2-3

れわれは CZOP の供与を受け、主として消化器外科領域における本剤の基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

I. 基礎的検討

1. 材料および方法

広島大学第一外科に入院・加療を行った主として消化器外科患者病巣から分離した、*S. aureus*, coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Xanthomonas maltophilia* について CZOP およびその他若干のセフェム系抗生物質の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会、MIC 小委員会の定めた方法⁴⁾に準拠し、寒天平板希釈法により測定した。なお接種菌量は 10^6 cells/ml とし、培地は感受性測定用培地 (栄研) を使用した。また、*S. aureus* については、methicillin (DMPPC) の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株を methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) とし、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の株を methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) とし、2 群にわけて検討した。

2. 成績

結果は Table 1 に MIC の分布領域 (range), MIC 50%, MIC 90% として表示した。すなわち MSSA 17 株では CZOP の MIC は $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀, MIC₉₀ ともに $1.56 \mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると Flomoxef (FMOX) は幅広い分布を示し、一部に高い MIC 株が認められた。Cefuzonam (CZON), Cefotiam (CTM) は CZOP よりやや優れていた。MRSA 24 株では一部に MIC の低い株が認められるものの MIC のピーク値は $50 \mu\text{g/ml}$ であり効果は期待しがたいと考えられた。比較した他剤も同様であった。CNS 28 株の CZOP の MIC は幅広い分布を示すが MIC₉₀ は $12.5 \mu\text{g/ml}$ と比較的良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると CTM とほぼ同等、CZON, FMOX より優れていた。*Enterococcus* spp. 58 株の CZOP の MIC はピーク値が $12.5 \mu\text{g/ml}$ と高く、臨床的には効果は期待しがたいと考えられた。他剤と比較するといずれの薬剤よりも優れていた。*E. coli* 38 株では CZOP の抗菌力は極めて優れており、全株 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布していた。他剤と比較すると FMOX よりやや劣るものの CZON, CTM より優れていた。*K. pneumoniae* 17 株の CZOP の MIC は全株 $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下と極めて優れた抗菌力を有していた。*K. oxytoca* 7 株も $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し同様であった。*E. cloacae* 12 株では全株では $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布

し、良好な抗菌力を有していた。他剤と比較すると CZOP が最も優れていた。*E. aerogenes* 8 株では CZOP の MIC 分布をみると全株 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、良好な抗菌力を有していた。他剤と比較しても最も良好であった。*C. freundii* 10 株の CZOP の MIC 分布をみると全株 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下と良好な抗菌力を有していた。他剤と比較すると最も優れた抗菌力を有していた。*M. morganii* 8 株の CZOP の MIC 分布をみるとピーク値は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であり、1 株 $50 \mu\text{g/ml}$ の株があるものの他はすべて $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。他剤と比較すると CZON より劣るものの他よりは優れていた。*S. marcescens* 11 株の CZOP の MIC 分布をみると MIC₅₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ と優れていたが、一部に MIC の高い株が認められた。他剤と比較すると CZON より MIC の低い株が多く、他の薬剤より優れていた。*P. aeruginosa* 52 株の CZOP の MIC 分布をみると MIC₅₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、良好な抗菌力を有していた。他剤と比較すると CAZ より 1 濃度段階劣る株が認められるものの他剤より優れていた。*Acinetobacter* spp. 9 株の CZOP の MIC 分布をみると 5 株が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布しており、耐性菌の多い菌にしては比較的良好な抗菌力を有していた。比較した他剤の何れよりも優れていた。*X. maltophilia* 8 株の CZOP の MIC の分布をみるといずれも MIC 値が高く、臨床効果は期待しにくいと考えられた。FMOX, CZON よりやや劣っていた。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

広島大学第一外科および関連病院外科に入院、加療を行った消化器外科患者で本試験の同意の得られた 37 例に CZOP を投与して、臨床効果、細菌学的効果、安全性を検討した。

投与症例の一覧表を Table 2 に示した。

CZOP の投与は生理食塩水または 5% ブドウ糖 100 ml に本剤 0.5~1.0 g を溶解して、30~60 分かけて点滴静注した。

投与の対象疾患は胆道系感染症 14 例、術後創感染 8 例、腹膜炎 8 例、腹腔内膿瘍 3 例、皮下膿瘍 1 例、腹壁膿瘍 1 例、肛門周囲膿瘍 1 例、膿胸 1 例であった。投与症例の年齢分布については Table 3 に示したように 60 歳以上の高齢者が過半数を越えていた。

臨床効果の判定は当教室の基準に従い、次のごとく定めた。

著効 (Excellent): 投与後 2 日以内に著しい炎症症状の改善を認めたもの。

有効 (Good): 投与後次第に症状の改善を認めたも

Table 1-1. Comparative *in vitro* antimicrobial activity of cefozopran and other antibiotics

Clinical isolates (No. of strains)		Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
			Range	50 %	90 %
<i>S. aureus</i>	MSSA (17)	Cefozopran	0.78~ 12.5	1.56	1.56
		Flomoxef	0.2 ~ 25	0.39	12.5
		Cefuzonam	0.2 ~ 100	0.78	0.78
		Cefotiam	0.39~ 12.5	0.78	0.78
	MRSA (24)	Cefozopran	0.39~>100	100	>100
		Flomoxef	6.25~>100	100	>100
		Cefuzonam	6.25~>100	>100	>100
		Cefotiam	3.13~>100	>100	>100
CNS (28)	Cefozopran	≤ 0.05 ~ 50	3.13	12.5	
	Flomoxef	≤ 0.05 ~>100	12.5	50	
	Cefuzonam	≤ 0.05 ~>100	3.13	100	
	Cefotiam	≤ 0.05 ~>100	3.13	12.5	
<i>Enterococcus</i> spp. (58)	Cefozopran	0.78~>100	12.5	>100	
	Flomoxef	12.5 ~>100	100	>100	
	Cefuzonam	0.1 ~>100	50	>100	
	Cefotiam	25 ~>100	100	>100	
<i>E. coli</i> (38)	Cefozopran	≤ 0.05 ~ 0.1	0.1	0.1	
	Flomoxef	≤ 0.05 ~ 0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	
	Cefuzonam	≤ 0.05 ~ 0.1	0.1	0.2	
	Cefotiam	≤ 0.05 ~ 0.1	0.2	0.39	
<i>K. pneumoniae</i> (17)	Cefozopran	≤ 0.05 ~ 0.2	0.1	0.2	
	Flomoxef	≤ 0.05 ~ 0.1	≤ 0.05	0.1	
	Cefuzonam	≤ 0.05 ~ 0.2	0.1	0.2	
	Cefotiam	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39	
<i>K. oxytoca</i> (7)	Cefozopran	0.1	0.1	0.1	
	Flomoxef	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	
	Cefuzonam	≤ 0.05 ~ 0.1	≤ 0.05	0.1	
	Cefotiam	0.1 ~ 0.78	0.2	0.78	
<i>E. aerogenes</i> (8)	Cefozopran	≤ 0.05 ~ 1.56	0.39	1.56	
	Flomoxef	3.13~ 100	25	100	
	Cefuzonam	0.2 ~ 50	6.25	50	
	Cefotiam	0.39~>100	100	>100	
<i>C. freundii</i> (10)	Cefozopran	≤ 0.05 ~ 12.5	0.1	6.25	
	Flomoxef	0.78~ 100	6.25	100	
	Cefuzonam	0.2 ~ 50	0.39	50	
	Cefotiam	0.39~>100	1.56	>100	
<i>M. morgani</i> (8)	Cefozopran	0.39~ 50	0.39	50	
	Flomoxef	≤ 0.05 ~ 100	0.1	100	
	Cefuzonam	3.13~>100	3.13	>100	
	Cefotiam	0.1 ~ 50	0.1	50	
<i>S. marcescens</i> (11)	Cefozopran	0.2 ~ 50	0.78	25	
	Flomoxef	1.56~>100	25	>100	
	Cefuzonam	0.39~>100	6.25	12.5	
	Cefotiam	25 ~>100	>100	>100	

MSSA : methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 1-2. Comparative *in vitro* antimicrobial activity of ceftazidime and other antibiotics

Clinical isolates (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50 %	90 %
<i>P. aeruginosa</i> (52)	Ceftazidime	1.56~ 100	3.13	25
	Flomoxef	0.78~>100	1.56	25
	Ceftazidime	>100	>100	>100
	Cefotiam	1.56~>100	50	>100
<i>Acinetobacter</i> spp. (9)	Ceftazidime	1.56~ 100	3.13	25
	Flomoxef	12.5 ~>100	50	>100
	Ceftazidime	6.25~>100	50	>100
	Cefotiam	25 ~>100	100	>100
<i>X. maltophilia</i> (8)	Ceftazidime	25 ~>100	>100	>100
	Flomoxef	12.5 ~ 25	12.5	25
	Ceftazidime	3.13~>100	25	>100
	Cefotiam	~>100	>100	>100

の。

やや有効(Fair)：投与後次第に症状の改善を認めるも抗菌剤以外の因子が関与し、薬剤のみの効果は少ないと思われるもの。

無効(Poor)：症状の不変、もしくは増悪をきたしたものの。

また副作用については投与中の自覚的所見より判定し、臨床検査値については可及的に投与前後に採血、採尿して検討した。

2. 成績

Table 2 に示すように総合臨床効果は有効 35 例、やや有効 2 例と有効以上の有効率は 94.6 % と優れた臨床効果を認めた。1 回投与量、1 日投与回数と臨床効果の関係をみると Table 4 のごとくいずれの群も良好な結果であり、差異検討することは出来なかった。投与期間、臨床的な重症度別の臨床効果との関連を Table 5、6 のように検討したが、いずれも差異を認めなかった。疾患別の臨床効果を Table 7 のように検討した結果、本剤は胆汁中移行は良好ではないが胆道系感染ではいずれも良好な効果を認めた。

細菌学的効果を検討すると、投与前後に細菌検査を検討し得た症例は 28 例であり、投与前に細菌検査を行うも投与後に行わなかった症例が 4 例、投与前に細菌検査を行うも菌が検出できなかった症例が 2 例、投与前に細菌検査が行えなかった症例が 3 例であった。投与前に検出された細菌に対する効果をみると Table 8 のようにグラム陽性球菌では 84.2 % が除菌され、グラム陰性桿菌では 77.8 % が除菌された。グラム陰性桿

菌では特に *P. aeruginosa* が 6 株中消失 3 株、存続 2 株、不明 1 株と除菌されにくいものと考えられた。嫌気性菌は 88.9 % が除菌され、良好な結果であった。なお、投与後新たな出現菌としては MRSA 2 株、*Pseudomonas cepacia* 2 株が認められたが、それらの症例は臨床的にいずれも炎症所見はほとんど認められなかった。

自覚的所見を検討すると、投与中に本剤に起因すると思われる症状は認められなかった。

臨床検査値の変動を投与前後で、本剤との因果関係が否定できなかったものについて日本化学療法学会の判定基準⁹⁾にそってみると症例 4 で GOT, GPT の上昇、症例 15 において投与終了時、好酸球、BUN の軽度上昇、症例 27 で好酸球の上昇、症例 28 では高齢者であり、BUN、血清クレアチニンが投与前から高く、投与後の判定基準からは異常とは言えないが、血清 K の上昇が認められたので、本剤との因果関係が否定できないという意味において臨床検査値異常と考えた。以上 4 症例で臨床検査値異常が否定できなかったが、いずれも軽微な変化であり、投与中止となるような重症の異常は認めなかった。

III. 考 案

現在、消化器外科領域における感染症の起炎菌として最も多いのは非手術症例ではグラム陰性桿菌、術後感染では MRSA および *P. aeruginosa* である。術後感染での MRSA の検出率の高いのは腸内細菌として起炎菌になりやすいグラム陰性桿菌を対象とした感染予防投与の抗菌剤による選択現象によるもので、ことに

Table 2-1. Clinical results of ceftiozan administration

Case No.	Age (y) and Sex	Diagnosis		Severity	Ceftiozan			Isolated organism Before MIC for ceftiozan After	Clinical course	Clinical efficacy	Side effects Remarks
		Underlying disease			Dose (g × /day)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	67 M	Post-op intraabdominal infection	Pancreatic cancer	Moderate	1 × 2	5	9	<i>S. aureus</i> (0.78) <i>E. faecium</i> (>100) <i>S. constellatus</i> (0.2) (-)	CRP improved Leucocytosis improved Pus discharge improved	Good	(-)
2	63 F	Cholangitis	Hepatic cirrhosis	Moderate	1 × 3	6	18	<i>P. aeruginosa</i> (25) <i>P. aeruginosa</i> (25)	CRP improved Local findings improved	Good	(-)
3	45 M	Perforative peritonitis due to appendicitis		Moderate	0.5 × 3	7	10.5	<i>B. fragilis</i> (-)	Local findings improved Fever dropped	Good	(-)
4	22 F	Perforative peritonitis due to appendicitis	Multiple sclerosis	Moderate	1 × 3	6	15	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> Not done	Local findings improved	Fair	GOT ↑ 24 → 41 → 17 GPT ↑ 17 → 92 → 15
5	71 M	Diffuse peritonitis due to colon perforatio	Angina pectoris Pulmonary fibrosis	Moderate	1 × 3	4	9	<i>B. distasonis</i> (12.5) <i>B. capillosus</i> (0.39) (-)	Local findings improved	Good	(-)
6	62 M	Diffuse peritonitis due to duodenal perforatio		Moderate	1 × 3	8	22	<i>C. hominis</i> (0.2) (-)	CRP, Leucocytosis improved Pus discharge improved	Good	(-)
7	58 F	Acute Cholecystitis	DM Gallbladder cancer	Moderate	1 × 3	13	37	(-) (-)	Local findings improved Fever dropped Leucocytosis improved	Good	(-)
8	71 M	Acute Cholecystitis	DM	Moderate	1 × 3	7	21	<i>K. oxytoca</i> (0.025) <i>E. anium</i> (50) <i>Enterococcus</i> sp.	CRP, improved Local findings improved Fever dropped	Good	(-)
9	71 M	Acute Cholecystitis	Choleystocholechohli-thiasis	Moderate	1 × 3	6	16	<i>E. coli</i> (-)	Local findings improved Fever dropped	Good	(-)

DM : diabetes mellitus

Table 2-2. Clinical results of cefozopran administration

Case No.	Age (y) and Sex	Diagnosis Underlying disease	Severity	Cefozopran			Isolated organism Before MIC for cefozopran After	Clinical course	Clinical efficacy	Side effects Remarks
				Dose (g × /day)	Duration (days)	Total dose (g)				
10	69 M	Post-op intraabdominal infection	Moderate	1 × 3	13	26	<i>P. aeruginosa</i> (0.78)	CRP, Leucocytosis improved Pus discharge improved Fever dropped	Good	(—)
		Gastric cancer					<i>E. faecium</i> (>100) (—)			
11	58 M	Acute cholecystitis	Moderate	0.5 × 3	8	8	<i>S. aureus</i> (6.25)	CRP, Leucocytosis improved Local findings improved Fever dropped	Good	(—)
							<i>K. oxytoca</i> (0.05) (—)			
12	78 M	Post-op wound infection	Moderate	0.5 × 2	5	4.5	<i>E. aerogenes</i> (0.1)	Pus discharge disappeared	Good	(—)
		Gastric cancer					<i>P. aeruginosa</i> (0.78) (—)			
13	59 F	Acute cholecystitis	Moderate	0.5 × 2	8	8	<i>E. cloacae</i>	Leucocytosis improved Pus discharge disappeared Local findings improved	Good	(—)
		Hepatic cirrhosis					(—)			
14	42 M	Subcutaneous abscess	Mild	1 × 2	7	13	<i>P. aeruginosa</i> (0.78)	CRP, Leucocytosis improved Pus discharge improved	Good	(—)
		Bladder tumor					<i>B. ovatus</i> (>100) C. N. S. (0.78) <i>E. avium</i> (>100) <i>P. aeruginosa</i> <i>B. avatus</i> <i>E. avium</i>			
15	63 M	Acute cholecystitis	Moderate	1 × 2	7	12	<i>S. pneumoniae</i> (0.05)	CRP, Leucocytosis improved Pus discharge improved	Good	Eosino ↑ 1.9 → 7.4 → 1.3 BUN ↑ 9 → 18 → 9
		Cholelithiasis					(—)			
16	64 M	Post-op wound infection	Moderate	1 × 2	6	12	<i>E. faecalis</i> (12.5)	Leucocytosis improved Local findings improved	Good	(—)
		Perforative peritonitis					(—)			
17	45 M	Periproctal abscess	Moderate	1 × 2	4	8	not done	Local findings improved	Good	(—)
							not done			
18	66 M	Post-op wound infection	Moderate	1 × 2	5	10	<i>E. faecium</i> (>100)	Pus discharge disappeared	Good	(—)
		Ileus					<i>B. fragilis</i> (>100) (—)			

Table 2-3. Clinical results of ceftiozan administration

Case No.	Age (y) and Sex	Diagnosis		Severity	Ceftiozan			Isolated organism Before MIC for ceftiozan After	Clinical course	Clinical efficacy	Side effects Remarks
		Underlying disease			Dose (g × /day)	Duration (days)	Total dose (g)				
19	48 F	Perforative peritonitis due to small intestine ruptura		Moderate	1 × 3	7	20	not done	Leucocytosis improved Local findings improved	Good	(-)
								not done			
20	71 M	Purulent pleurisy		Moderate	1 × 3	6	15	<i>Str. intermedium</i> (0.1)	CRP, Leucocytosis improved Fever dropped	Good	(-)
		Gastric cancer post-op	(-)								
21	78 F	Cholecystitis		Moderate	1 × 2	5	10	<i>B. fragilis</i> (12.5)	Local findings improved	Good	(-)
			not done								
22	51 M	Post-op wound infection		Moderate	0.5 × 2	3	3	<i>Enterococcus</i> sp.	Pus discharge disappeared	Good	(-)
		Anal carcinoma	<i>P. cepacia</i> (-)								
23	77 M	Post-op wound infection		Moderate	0.5 × 2	5	5	<i>M. morgani</i> (0.05)	Local findings improved Pus discharge disappeared	Good	(-)
		ingenal hernia	C. N. S. (0.78)								
24	40 M	Post-op wound infection		Moderate	0.5 × 2	5	5	<i>B. fragilis</i> (6.25)	CRP, Leucocytosis improved Pus discharge disappeared	Good	(-)
		Appendicitis	(-)								
25	58 M	Acute cholecystitis		Moderate	1 × 2	7	14	<i>K. pneumoniae</i> (0.025)	Leucocytosis improved Local findings improved Fever dropped	Good	(-)
		Cholelithiasis	not done								
26	39 F	Cholecystitis		Moderate	1 × 2	5	10	(-)	Local findings improved	Good	(-)
		Gastric cancer	<i>P. cepacia</i>								
27	17 M	Perforative peritonitis		Moderate	1 × 2	5	10	<i>E. coli</i> (0.05)	Leucocytosis improved Local findings improved Fever dropped	Good	(-)
			<i>S. morbillorum</i> (0.39)								
28	82 F	Diffuse peritonitis		Severe	1 × 3	7	21	<i>E. faecalis</i> (6.25)	Local findings improved	Good	Eosino ↑ 0 → 15
			not done								

Table 2-4. Clinical results of ceftiozan administration

Case No.	Age (y) and Sex	Diagnosis		Severity	Ceftiozan			Isolated organism Before MIC for ceftiozan After	Clinical course	Clinical efficacy	Side effects Remarks
		Underlying disease			Dose (g x /day)	Duration (days)	Total dose (g)				
29	66 M	Cholecystitis		Moderate	1 x 2	5	10	not done	Local findings improved	Good	BUN ↑ 32.8 → 48.1 → 25.0 S-Cr ↑ 1.37 → 2.27 → 1.37 K ↑ 4.2 → 6.0 → 4.4
		Cholelithiasis						(-)			
30	54 F	Cholecystitis		Moderate	1 x 2	6	10	<i>B. distasonis</i> (3.13)	Local findings improved	Good	(-)
		Gastric cancer						<i>P. cepacia</i>			
31	74 F	Acute cholecystitis		Moderate	1 x 2	5	10	<i>S. carnis</i> (0.05)	Local findings improved	Good	(-)
		Cholelithiasis						<i>E. faecalis</i> (25) <i>E. coli</i> (0.025) <i>E. faecalis</i>			
32	51 F	Post-op wound abscess		Moderate	1 x 2	5	10	<i>B. fragilis</i> (12.5)	CRP improved Fever dropped	Good	(-)
		Appendicitis						MRSA			
33	75 F	Abdominal abscess		Mild	0.5 x 2	12	11.5	<i>E. coli</i> (0.05)	Pus discharge improved	Fair	(-)
		DM Ileus						<i>E. coli</i> (0.05) MRSA			
34	61 F	Acute cholecystitis		Moderate	1 x 2	6	11	<i>S. constellatus</i> (0.78)	Leucocytosis improved Fever dropped	Good	(-)
								<i>E. lentum</i> (3.13) (-)			
35	68 F	Post-op intraabdominal infection		Moderate	1 x 2	8	16	MRSA	Leucocytosis improved Pus discharge improved	Good	(-)
		Colon cancer Liver metastasis						<i>E. faecium</i> (>100) MRSA <i>E. faecium</i>			
36	65 M	Post-op wound infection		Moderate	0.5 x 2	6	5.5	<i>E. coli</i> (0.2)	Local findings improved Pus discharge disappeared	Good	(-)
		Cholecystitis						(-)			
37	75 M	Post operative peritonitis		Moderate	0.5 x 2	9	9	<i>K. pneumoniae</i> (0.05)	Local findings improved Pus discharge improved	Good	(-)
		Gastric cancer DM Bronchial asthma						<i>P. aeruginosa</i> (0.78) <i>E. faecalis</i> (12.5) (-)			

DM : diabetes mellitus

Table 3. Distribution of sex and age

Age(yrs)	Sex		Total
	Male	Female	
17~19	1		1
20~29		1	1
30~39		1	1
40~49	4	1	5
50~59	3	4	7
60~69	8	3	11
70~79	8	2	10
80~82		1	1
Total	24	13	37

汎用された第三世代セフェム剤が原因とする説が有力である。確かに第三世代セフェム剤はグラム陰性桿菌には強い抗菌力を有するもののグラム陽性球菌には抗菌力が弱い。このような背景をもとに現在グラム陽性菌、陰性菌にバランスよく抗菌力を有する抗菌剤が望まれている。その点からすると CZOP の抗菌力はバランスがとれている。一方、消化器外科感染症の宿主側因子を検討すると、高齢者や悪性腫瘍に対して拡大手

術がなされた患者など感染防御機構の障害された宿主の感染が多い。そこで副作用の少なく、安全性の高い抗菌剤が要求される。 β -ラクタム剤が外科領域で汎用された理由の一つに、このような患者に使用するので一般的に安全性が高い薬剤を求めたためでもある。確かに CZOP は臨床例に使用して重篤な副作用、臨床検査値異常も認められず安全性が高いと考えられ、またその抗菌力を反映して臨床効果でも極めて優れていた。また胆汁中移行は高い薬剤ではないにもかかわらず、胆道系感染に優れた臨床効果を認めた。胆道感染に対して胆汁中移行が大きな要因になるとする意見が多いが、抗菌力が優れていれば十分効果を発揮しうるものと考えられる。一方本剤投与後の出現菌として MRSA, *P. cepacia* がそれぞれ 2 例に検出された。いずれの症例も炎症症状はほとんどなくこれらの菌により新たな感染を起こしたとは考えられないが、CZOP は抗菌力を有しているわけではない。従って、本剤のようにバランスはとれているものの強い抗菌力を有する薬剤を使用する場合には、菌交代の可能性も考えておくことも化学療法の立場からすると重要であると考えられた。

Table 4. Clinical efficacy classified by daily dose

Daily dose (g)	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
0.5×2	9		8	1		8/9
0.5×3	1		1			1/1
1.0×2	17		17			17/17(100)
1.0×3	10		9	1		9/10(90.0)
Total	37		35	2		35/37(94.6)

Table 5. Clinical efficacy classified by administration

Duration (days)	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
3~4	14		14			14/14(100)
6~7	15		14	1		14/15(93.3)
8~9	5		5			5/5
10~13	3		2	1		2/3
Total	37		35	2		35/37(94.6)

Table 6. Clinical efficacy classified by severity

severity	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Mild	2		1	1		1/2
Moderate	34		33	1		33/34(97.1)
Severe	1		1	1		1/1
Total	37		35	2		35/37(94.6)

Table 7. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Perforative peritonitis	4		3	1		3/4
Diffuse peritonitis	3		3			3/3
Intraabdominal abscess	3		3			3/3
Postoperative peritonitis	1		1			1/1
Cholangitis/Cholecystitis	14		14			14/14(100)
Subcutaneous abscess	1		1			1/1
Periproctal abscess	1		1			1/1
Abdominal wall abscess	1			1		0/1
Postoperative wound infection	8		8			8/8
Purulent pleurisy	1		1			1/1
Total	37		35	2		35/37(94.6)

Table 8. Bacteriological efficacy

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown
Aerobic gram-positive bacterium				
<i>S. aureus</i>	2	2		
MRSA	1		1	
CNS	2	2		
<i>S. pneumoniae</i>	1	1		
<i>S. constellatus</i>	2	2		
<i>S. intermedius</i>	1	1		
<i>S. morbillorum</i>	1	1		
<i>S. carnis</i>	1	1		
<i>E. faecalis</i>	4	2	1	1
<i>E. faecium</i>	4	3	1	
<i>E. avium</i>	1			1
<i>Enterococcus</i> sp.	1	1		
Sub total	21	16(84.2%)	3	2
Aerobic gram-negative bacterium				
<i>E. coli</i>	6	4	1	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	1		1
<i>K. oxytoca</i>	2	2		
<i>E. cloacae</i>	1	1		
<i>E. aerogenes</i>	1	1		
<i>M. morgani</i>	1		1	
<i>P. aeruginosa</i>	6	1	2	1
<i>P. cepacia</i>	1	2		
<i>C. hominis</i>	1			
Sub total	21	14(77.8%)	4	3
Anaerobes				
<i>B. fragilis</i>	6	4		2
<i>B. distasonis</i>	2	2		
<i>B. capillosus</i>	1	1		
<i>B. ovatus</i>	1		1	
<i>E. lentum</i>	1	1		
Sub total	11	8(88.9%)	1	2
Total	53	38(82.6%)	8	7

文 献

- 1) 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(1)。Cefozopran (SCE-2787), 岡山, 1992
- 2) 横田 健: MRSA の歴史と現状。MRSA 感染症の現状と対策(横田 健編) p.9~20, メディカルレビュー社, 東京, 1991
- 3) 児玉 節, 横山 隆, 竹末芳生, 中光篤志, 山東敬弘, 津村裕昭, 松浦雄一郎: 術後感染症における背景因子の検討。日本外科学会雑誌 92: 1284~1287, 1991
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 5) 日本化学療法学会: 抗菌薬による治療症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687~689, 1991

Basic and clinical studies of cefozopran in the surgical field

Takashi Yokoyama, Takashi Kodama, Yoshio Takesue, Mitsuaki Okita, Eizo Hiyama, Atsushi Nakamitsu, Yoshiaki Murakami, Takahiro Santo, Hiroaki Tsumura, Katsuya Miyamoto, Naokuni Tachimoto, Shigeki Tsuru, Yuichiro Matsuura
First Department of Surgery, General Examination Division, Hiroshima University Hospital

Mikio Fujimoto, Shiro Nakai

Department of Surgery, Hiroshima Memorial Hospital

Nobukazu Miyoshi, Hayao Nakai

Department of Surgery, Kure Kyosai Hospital

We investigated the antimicrobial activity of cefozopran (CZOP), a newly developed cephem antibiotic, against clinical isolates, and assessed the clinical effect and safety of CZOP administered to patients with surgical infections. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of CZOP against various bacteria isolated from lesions of inpatients were determined. The antibiotic exhibited excellent antimicrobial activity against gram-positive cocci including methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus*, while its antimicrobial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* spp. was poor. Against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca*, gram-negative bacilli, the MICs of all strains were lower than 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Cefozopran also exerted excellent antimicrobial activity against *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, and *Morganella morganii*. MICs of *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* were 3.13 and 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively, and the MIC₉₀ was 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for both. Cefozopran was administered to 37 patients with gastrointestinal surgical infection. It was clinically effective in 35 and slightly effective in 2, showing favorable results. There were no side effects. The clinical laboratory test values before and after administration showed elevations of GOT and GPT in one patient, eosinophilia in one, eosinophilia and elevated BUN in one, and elevations of BUN, creatinine and serum K in another. All these changes were slight, and administration did not have to be discontinued. Cefozopran has excellent antimicrobial activity, exerts excellent clinical effects and does not induce side effects so frequently.