

外科領域における cefozopran の臨床的検討

橋本伊久雄・沢田 康夫・中村 孝*

天使病院外科* (*現：国立弟子屈病院)

Cefozopran (CZOP) を急性腹膜炎 10 例，急性胆嚢および胆管炎 8 例，腹腔内膿瘍 1 例，術後創感染 1 例に使用した結果，臨床効果は著効 3 例，有効 15 例，やや有効 2 例であり，有効以上の有効率は 90.0% であった。

細菌学的効果は 10 例中 6 例で起炎菌の消失を認め，1 例で一部消失，3 例で菌交代を認めた。

本剤に起因する副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

Key words: cefozopran, 外科的感染症, cephalosporin

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，また 7 位側鎖に aminothiadiazolymethoxyiminoacetyl 基を導入した新しいセファロスポリン系抗生物質であり，武田薬品工業株式会社により開発された。

本剤は，グラム陽性菌，陰性菌に幅広い抗菌力を示し，緑膿菌には，ceftazidime (CAZ) と同等以上の抗菌力を示す。 β -lactamase に対して極めて安定であり，親和性も極めて低い。

CZOP 1 g, 60 分点滴静注後の最高血中濃度は，平均 68.3 μ g/ml で，血中濃度半減期は約 1.6 時間，尿中排泄は 24 時間で 94.0% である。血清蛋白結合率はヒトで 8.2% である^{1)~4)}。

以上の成績から，著者らは，CZOP を臨床使用して有効性が期待できると考えたので外科領域感染症に使用し，若干の知見を得たので報告する。

対象症例は平成 2 年 6 月 23 日から平成 3 年 4 月 24 日までに当院外科に入院した 20 症例で全て治験参加の同意を得られたものである。疾患別では胃潰瘍穿孔による急性腹膜炎 1 例，急性虫垂炎に合併せる急性腹膜炎 9 例，胆石症による急性胆嚢，胆管炎 8 例，急性虫垂炎の術後に合併せる腹腔内膿瘍 1 例，急性虫垂炎術後の創感染 1 例であった。年齢は 17 歳から 77 歳(平均 52.6 歳)，男性 11 名，女性 9 名であった。

投与方法は 1 回 1 g を生理食塩液 100 ml に溶解して，30~60 分にて点滴静注し，投与回数は 1 日 2 回であった。投与日数は 5~18 日間であった。

臨床効果判定は，著効，有効，やや有効，無効の 4 区分とし，投与 3 日目までに自他覚所見の改善，また，起炎菌の消失を認めたものを著効，4~5 日にて，症状の半数以上が消失または軽快し，起炎菌の消失また

は減少の著明なものを有効，6~7 日にて症状の軽快または起炎菌の減少したものをやや有効，7 日以上経過しても症状の減少しないものを無効とした。

CZOP 投与前後に可能な限り臨床材料から起炎菌の分離同定を行い，消失，一部消失または減少，不変，菌交代の 4 段階で細菌学的効果を判定した。安全性については，CZOP 投与中の自他覚的随伴症状と投与前後の臨床検査所見より本剤との関連性について検討した。

Table 1, 2 に本剤投与症例を示す。

臨床効果は胃潰瘍穿孔による腹膜炎 1 例は有効，急性虫垂炎術後に合併せる急性腹膜炎 9 例では著効 2，有効 5，やや有効 2 例であった。胆石症による急性胆嚢，胆管炎 8 例では，著効 1，有効 7 例であった。急性虫垂炎の術後に合併せる腹腔内膿瘍 1 例は有効，急性虫垂炎術後の創感染 1 例は有効であった。以上総症例 20 例では著効 3，有効 15，やや有効 2 例であり，有効以上の有効率は 90.0% であった。

細菌学的効果については，投与前に起炎菌が分離同定されたのが胃潰瘍穿孔による腹膜炎 1 例，急性虫垂炎に合併せる急性腹膜炎 9 例中 7 例，急性虫垂炎術後に合併せる腹腔内膿瘍 1 例，急性虫垂炎術後の創感染 1 例の計 10 例であった。この 10 例中 6 例で起炎菌の消失を認め，1 例で一部消失，3 例で菌交代を認めた。

菌の消長については，Table 3 に示す通り投与前に検出された 18 株中 16 株が消失し，消失率 88.9% であった。交代菌としては *Eubacterium lentum*, *Corynebacterium* sp., *Bacteroides fragilis* 各 1 株が検出された。

本剤に起因する副作用は認められなかった。

臨床検査値は Table 4 に示す通りで，手術の影響が

考えられる異常値は認められるが、本剤に起因すると考えられる異常は認められなかった。

以上、今回の我々が検討した症例では緑膿菌検出例は認められなかったが、CZOP は中等ないし重症の感染症例に対し優れた臨床効果を示し、また安全性も優れたものであったので外科感染症治療剤として有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. J Antimicrob Chemother 29: 509~518, 1992
- 2) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on conden-

sed-heterocyclic azolium cephalosporins IV. Synthesis and antibacterial activity of 7β -[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3yl)-2(Z)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. J Antibiot 45: 709~720, 1992

- 3) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A, Imada A: *In vitro* and *in vivo* activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. Antimicrob Agent Chemother 36: 1358~1366, 1992
- 4) 大森弘之, 原 耕平, 守殿貞夫: 第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I. Cefozopran (SCE-2787), 岡山, 1992

Table 1. Summary of cases treated with ceftazidime

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms	MIC $\mu\text{g/ml}$ (10^6CFU/ml)	Treatment			Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect
						Daily dose (g \times times)	Duration (days)	Total dose (g)			
1	T. Y. 76 M	Perforative peritonitis	Perforation of gastric ulcer Cerebral infarction	<i>S. agalactiae</i> <i>C. ramosum</i>	0.05 0.2	1 \times 2	10	20	Eradicated	Good	None
2	H. S. 34 M	Acute peritonitis	Acute appendicitis	<i>E. coli</i> <i>E. faecium</i>	0.05 >100	1 \times 2	9.5	19	Eradicated	Good	None
3	O. N. 77 F	Acute peritonitis	Acute appendicitis	<i>E. coli</i> ↓ <i>Corynebacterium</i> sp.	0.1 ↓ 0.05	1 \times 2	9	18	Replaced	Good	None
4	T. A. 17 M	Acute peritonitis	Acute appendicitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. morbillorum</i> <i>B. fragilis</i> ↓ <i>S. morbillorum</i>	\leq 0.025 0.78 6.25 ↓ 0.78	1 \times 2	8.5	17	Partially eradicated	Fair	None
5	M. H. 44 F	Acute peritonitis	Acute appendicitis	<i>S. pyogenes</i> ↓ <i>B. fragilis</i>	0.025 ↓ 12.5	1 \times 2	9	18	Replaced	Fair	None
6	H. K. 65 F	Acute peritonitis	Acute appendicitis	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	0.05 >100	1 \times 2	11.5	23	Eradicated	Good	None
7	T. S. 42 M	Acute peritonitis	Acute appendicitis	Negative		1 \times 2	7.5	15	Unknown	Excellent	None
8	M. S. 30 F	Acute peritonitis	Acute appendicitis	<i>E. coli</i> <i>B. vulgatus</i>	0.1 3.13	1 \times 2	13.5	27	Eradicated	Good	None
9	Y. K. 25 M	Acute peritonitis	Acute appendicitis	<i>S. dysgalactiae</i> ↓ <i>E. lentum</i>	0.39 ↓ 12.5	1 \times 2	6.5	13	Replaced	Good	None
10	E. K. 45 M	Acute peritonitis	Acute appendicitis	Negative		1 \times 2	5	10	Unknown	Excellent	None

Table 2. Summary of cases treated with cefozopran

No.	Name Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms	MIC $\mu\text{g/ml}$ (10^6CFU/ml)	Treatment			Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effect
						Daily dose (g \times time)	Duration (days)	Total dose (g)			
11	T. F. 44 F	Acute cholecystitis	Cholelithiasis	Not done		1 \times 2	7.5	15	Unknown	Good	None
12	H. H. 71 F	Acute cholecystitis	Cholelithiasis	Not done		1 \times 2	9	18	Unknown	Good	None
13	T. S. 69 M	Acute cholecystitis	Choledo- cholithiasis	Not done		1 \times 2	14.5	29	Unknown	Good	None
14	T. S. 74 M	Cholangitis	Choledo- cholithiasis	Negative		1 \times 2	12	24	Unknown	Good	None
15	T. K. 68 F	Acute cholecystitis	Cholelithiasis Diabetes mellitus	Not done		1 \times 2	12.5	25	Unknown	Good	None
16	K. S. 57 F	Acute cholecystitis	Cholelithiasis	Not done		1 \times 2	18	36	Unknown	Good	None
17	D. S. 58 M	Acute cholecystitis	Cholelithiasis	Not done		1 \times 2	5	10	Unknown	Excellent	None
18	Y. K. 60 M	Acute cholecystitis	Cholelithiasis	Not done		1 \times 2	13.5	27	Unknown	Good	None
19	M. K. 39 M	Intraperitoneal abscess	Acute appendicitis	<i>B. fragilis</i>	3.13	1 \times 2	9	18	Eradicated	Good	None
20	F. S. 57 F	Postoperative wound infection	Acute appendicitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i>	0.05 100	1 \times 2	7	14	Eradicated	Good	None

Table 3. Bacteriological response

Organism	Eradicated	Persisted	Appeared
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1		
<i>Streptococcus morbillorum</i>		1	
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1		
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1		
<i>Enterococcus faecium</i>	1		
<i>Eubacterium lentum</i>			1
<i>Corynebacterium</i> sp.			1
<i>Clostridium ramosum</i>	1		
gram-positive	5	1	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2		
<i>Escherichia coli</i>	4		
<i>Bacteroides fragilis</i>	4		1
<i>Bacteroides vulgatus</i>	1		
gram-negative	11	0	1
Total	16	1	3

Table 4. Laboratory findings before and after administration

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}$)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (KA)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	480	14.5	41.8	6,000	1.0	34.3	19	8	8.6	18.6	0.7
	After	348	10.5	32.7	11,600	0.0	54.6	37	43	10.1	19.4	0.4
2	Before	390	13.0	37.7	8,900	1.0	25.2	16	13	8.2	12.9	0.9
	After	393	13.3	39.4	9,100	1.0	34.6	35	50	7.1	9.1	0.7
3	Before	355	11.5	33.5	9,100	3.0	19.2	25	9	8.2	21.7	0.8
	After	367	11.5	34.8	6,200	2.0	42.3	26	13	7.6	10.2	0.6
4	Before	458	14.2	41.8	13,900	1.0	24.0	30	23	7.3	15.5	0.8
	After	451	13.7	41.3	8,800	1.0	45.2	22	26	7.1	13.0	0.7
5	Before	415	11.8	35.2	13,400	2.0	26.0	19	10	7.1	18.4	0.8
	After	396	10.6	32.0	14,300	1.0	37.9	17	12	8.0	11.4	0.7
6	Before	322	9.4	28.4	12,600	4.0	31.5	19	11	5.1	10.5	0.8
	After	415	12.1	38.2	4,600	3.0	36.6	38	15	5.7	13.0	0.6
7	Before	444	14.8	41.9	8,300	4.0	19.9	19	25	8.2	13.6	0.8
	After	416	13.7	38.6	4,500	7.0	19.9	38	57	9.5	12.7	1.0
8	Before	376	11.2	33.2	13,100	1.0	44.2	17	21	15.4	12.5	0.6
	After	301	8.6	25.7	4,500	4.0	24.6	43	54	7.9	14.3	0.6
9	Before	373	11.4	33.0	15,400	1.0	18.2	14	5	6.2	9.7	1.0
	After	491	14.9	44.9	6,400	3.0	29.3	21	21	5.7	12.3	0.8
10	Before	484	14.6	43.9	8,900	2.0	18.7	19	35	5.1	12.8	0.9
	After	492	15.0	45.2	6,100	3.0	NT	43	47	5.2	17.0	0.9
11	Before	468	14.4	42.8	11,300	1.5	23.2	13	12	NT	8.6	1.0
	After	438	13.7	40.7	11,000	1.0	23.1	24	17	5.4	10.0	0.9
12	Before	413	13.1	37.4	9,800	2.0	27.8	60	35	15.1	17.5	0.9
	After	398	12.2	36.9	4,000	1.0	58.0	30	22	9.6	9.9	0.7
13	Before	443	14.6	42.5	6,600	1.0	19.6	42	71	13.6	24.6	1.1
	After	379	12.6	36.8	7,400	1.0	16.0	43	34	5.8	11.5	0.8
14	Before	338	11.3	33.5	7,900	1.0	41.0	98	92	80.0	10.8	0.6
	After	354	11.4	34.8	11,600	2.0	35.0	57	48	21.5	12.4	0.6
15	Before	498	15.1	45.0	14,800	0.0	23.6	25	25	9.9	8.5	1.0
	After	452	14.2	41.3	5,200	3.0	28.8	26	19	5.4	8.5	0.6
16	Before	373	11.2	32.7	10,300	1.0	12.8	104	74	14.5	19.4	0.8
	After	417	12.7	37.7	4,100	5.0	33.9	35	37	20.6	9.1	0.6
17	Before	513	15.4	46.8	5,200	3.0	22.6	62	178	11.8	10.4	1.0
	After	511	15.5	46.6	5,000	4.0	22.4	33	70	10.0	9.1	0.9
18	Before	375	12.0	36.8	7,700	2.0	17.6	25	24	10.7	41.6	3.2
	After	369	11.6	36.0	5,100	3.0	32.4	22	43	9.0	31.7	2.4
19	Before	490	15.2	43.5	15,200	3.0	36.4	19	16	5.9	15.5	1.2
	After	487	14.8	43.7	5,900	3.0	36.7	27	27	6.8	14.8	0.8
20	Before	410	13.8	41.1	9,700	1.0	31.2	15	9	9.1	14.9	1.0
	After	395	13.3	39.4	5,760	1.0	37.6	17	11	7.2	17.4	0.9

NT: not tested

Clinical studies on cefozopran
for surgical application

Ikuo Hashimoto, Yasuo Sawada
and Takashi Nakamura*

Department of Surgery, Tenshi General Hospital
Kita 12-jo, Higasi 3-31, Higasi-ku, Sapporo, Japan
(Franciscan Missionaries of Mary)

*Present : (Teshikaga National Hospital)

Cefozopran (CZOP), a newly developed cephalosporin, was used with 20 hospitalized patients 10 with acute peritonitis, 8 with acute cholecystitis or cholangitis, 1 with intraperitoneal abscess and 1 with postoperative wound infection. CZOP at a dose of 1 g was administered twice a day for 5 to 18 days.

Clinical response was excellent in 3 cases, good in 15 cases and fair in 2 cases. Organisms were isolated from 10 cases (18 strains) and 6 cases were eradicated and 16 strains eradicated after CZOP administration.

No adverse reactions were observed in these patients. Therefore, it was supported that CZOP could be used safely and usefully by intravenous administration to patients with infectious diseases in the surgical field.