

Cefozopran の外科系感染症に対する効果

草 地 信 也・炭 山 嘉 伸・栗 田 実・川 井 邦 彦

青 柳 健・吉 田 祐 一・長 尾 二 郎

東邦大学医学部外科学第3講座*

外科系感染患者 11 例に cefozopran (CZOP) を投与し、その効果を臨床的、細菌学的に検討した。

臨床効果は、著効 8 例、有効 3 例で有効率は 100% であった。細菌学的には、8 例中 7 例除菌、1 例減少であった。本剤に起因すると思われる理学的および血液・血清生化学的検査値異常所見は認められなかった。本剤は外科領域感染症の治療に有効であると考えられた。

Key words : cefozopran, 外科系感染症, 臨床効果

Cefozopran (以下 CZOP) は武田薬品工業が開発されたセファロsporin系の抗生物質で、セファロsporin骨格の3位側鎖にimidazo [1,2-b] pyridazinium基を導入し、また、7位側鎖にaminothiadiazolyl-methoxyacetyl基を導入したものである¹⁾。その特徴は、黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を有すること²⁾、ペニシリナーゼ型、セファロsporinaゼ型いずれの β -ラクタマーゼにも安定で親和性も低いこと、さらに、蛋白結合率も極めて低いことである³⁾。今回、11例の外科系感染症患者に本剤を投与し、その効果を臨床的、細菌学的に検討したので報告する。

対象症例は1990年8月から同年12月までの教室入院患者で、原疾患は肝癌1例、胃癌2例、直腸癌2例、結腸癌2例、食道癌1例、穿孔性虫垂炎1例、医原性結腸穿孔1例、総胆管結石による化膿性胆管炎1例の11例で、総胆管結石による化膿性胆管炎の症例を除く10例は術後感染症例であった (Table 1)。

これらの症例について、感染部位、分離菌、分離菌に対するCZOPのMIC、CZOP投与量、投与期間、細菌学的効果、臨床的效果、副作用、血液および血清生化学的検査成績を検討した。

臨床効果の判定は、自覚的所見、他覚的所見および臨床検査値の改善により以下の4段階に判定した。

1. 著効 (Excellent) : 自覚的・他覚的所見の著しい改善が5日以内に得られたもの
2. 有効 (Good) : 5日以内に全ての所見または一部の所見の改善が得られたもの
3. やや有効 (Fair) : 7日以内に一部の所見の改善がみられたもの

4. 無効 (Poor) : 7日以上経過しても症状の改善が認められなかったもの

5. 判定不能 (Unknown) : 他剤併用などにより判定不能なもの

細菌学的効果の判定は、起因菌の消長から、1. 消失、2. 減少または一部消失、3. 菌交代、4. 不変、5. 不明の5段階に判定した。

副作用の判定は、血液検査 (赤血球数、白血球数、血小板数、プロトロンビン時間)、生化学的検査 (GOT, GPT, γ -GTP, ALP, 直接および間接ビリルビン, LDH, LAP, BUN, 血清クレアチニン)、尿所見 (色調, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣)、血清電解質 (Na, K, Cl) を検査し、日本化学療法学会「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案」⁴⁾に基づき判定した。

なお、最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は日本化学療法学会標準法⁵⁾に準じて測定した。

対象症例の年齢、性、感染部位、1日投与量、投与期間、分離菌、MIC、細菌学的効果、臨床効果、副作用を Table 1 に示す。

感染部位は、術後肺炎2例、腹腔内膿瘍5例、穿孔性腹膜炎術後感染1例、胆管炎1例、創感染1例、尿路感染1例であった。

投与方法は、すべて点滴静注で、投与量は一回1~2g、1日2回投与で、投与期間は5日から9日間で、投与量は10gから36gであった。

腹腔内膿瘍5例からの分離菌は、*Enterococcus faecalis* 2株、*Enterobacter cloacae* 1株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株、*Peptostreptococcus asaccharolyticus* 1株であった。

Table 1. Clinical response to ceftazidime

No.	Name	Age (y)	Sex	Diagnosis	Dose/day	Route	Duration (days)	Total dose (g)	Adjuvant therapy	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	K. O.	48	M	Pneumonia (Hepatoma)	1 g \times 2	i. v. d.	5	10		<i>S. aureus</i> (MRSA) ↓ -	++ >100	Disappeared	Excellent	None
2	M. M.	80	F	Pneumonia (Esophageal cancer)	1 g \times 2	i. v. d.	7	14	-	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> (MRSA) ↓ -	+++ +++ 0.39 50	Disappeared	Excellent	None
3	T. O.	62	M	Intraperitoneal abscess (Rectum cancer)	1 g \times 2	i. v. d.	7	14	-	<i>E. faecalis</i> ↓ -	+++ 25	Disappeared	Excellent	None
4	T. I.	86	F	Intraperitoneal abscess (Colonic cancer)	1 g \times 2	i. v. d.	7	14	Incision	<i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i> ↓ <i>E. cloacae</i> <i>E. faecalis</i>	++ ++ 25 ↓ + + 3.13 25	Decreased	Good	None
5	T. Y.	41	M	Intraperitoneal abscess (Gastric cancer)	1 g \times 2	i. v. d.	6	12	Incision	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. morbillorum</i> <i>E. faecium</i> ↓ ND	+++ ++ + 0.05 1.56 >100	Unknown	Excellent	None
6	K. T.	68	M	Intraperitoneal abscess (Gastric cancer)	1 g \times 2	i. v. d.	5	10	-	<i>P. asaccharolyticus</i> ↓ -	+ 0.05	Disappeared	Excellent	None
7	S. N.	64	F	Intraperitoneal abscess (Colonic cancer)	1 g \times 2	i. v. d.	7	14	-	<i>S. sanguis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. equinus</i> ↓ ND	++ ++ + 0.39 1.56 1.56	Unknown	Good	None
8	Y. A.	35	F	Perforative peritonitis	2 g \times 2	i. v. d.	9	36	-	<i>K. pneumoniae</i> <i>B. distasonis</i> ↓ -	+ + 0.1 6.25	Disappeared	Excellent	None
9	Y. N.	65	M	Cholangitis	1 g \times 2	i. v. d.	7	14	-	<i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i> sp. <i>Enterococcus</i> sp. ↓	+++ +++ +++	Disappeared	Excellent	None
10	Y. S.	55	M	Postoperative wound infection (Perforated acute appendicitis)	1 g \times 2	i. v. d.	8	16	Incision	C. N. S. <i>S. equinus</i> ↓	++ ++ 0.2 3.13	Disappeared	Good	None
11	Y. A.	57	M	Urinary tract infection (Rectum cancer)	1 g \times 2	i. v. d.	6	12	-	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ ND	++ +++ 1.56 0.78	Unknown	Excellent	None

ND: not done CNS: coagulase negative *Staphylococcus*
MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

検討した各症例について簡単に経過を示す。

症例1は肝癌に対し肝右葉切除後の経過観察中に発症した肺炎で、喀痰より *Staphylococcus aureus* (MRSA) が検出された。本剤1日1g \times 2、5日間投与で、感染徴候の消失が認められたので著効と判定した。

症例2は食道癌に対し胸部食道全摘後、経過観察中に発

症した肺炎で、喀痰より *P. aeruginosa* と MRSA が検出された。本剤1日1g \times 2投与し、5日後には感染徴候の著明な改善をみとめ、7日間投与で感染徴候の消失を認めたので著効と判定した。

症例3は直腸癌に対して骨盤内臓器全摘手術と尿路変更術がなされた。術後第4病日から骨盤腔膿瘍となりE.

Table 2. Clinical efficacy of cefozopran

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Overall efficacy rate(%)
Pneumonia	2	2				2/ 2
Intraperitoneal abscess	5	3	2			5/ 5
Perforative peritonitis	1	1				1/ 1
Cholangitis	1	1				1/ 1
Postoperative wound infection	1		1			1/ 1
Urinary tract infection	1	1				1/ 1
Total	11	8	3			11/11(100%)

faecalis が分離されていた。本剤 1 日 1g × 2 投与し、4 日後にはドレーンの排液の減少と感染徴候の消失を認め、6 日間で投薬を終了し、著効と判定した。

症例 4 は横行結腸癌に対する脾頭十二指腸切除後の脾液瘻を原因とした腹腔内膿瘍で、*E. faecalis* と *E. cloacae* が分離されていた。本剤 1 日 1g × 2 投与し、投与 4 日後には感染徴候の減弱と排液の減少が得られ、6 日間で投薬を終了したが、切開排膿が併せて行われたことから有効とした。

症例 5 は胃癌に対して、胃全摘術がなされ、縫合不全を原因とした腹腔内膿瘍である。*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus morbillorum*, *E. faecalis* が分離された。本剤 1 日 2g × 2 投与し、3 日後には著明な解熱を認め、6 日間投与で感染徴候が消失したので著効とした。

症例 6 は胃癌に対して胃全摘術がなされ、縫合不全を合併しない術後の腹腔内膿瘍の症例である。*P. asaccharolyticus* が分離されていたが、本剤 1 日 1g × 2 投与し、5 日間投与で感染徴候が消失し、除菌され、著効とした。

症例 7 は術後イレウスのために小腸切除がなされた。腹腔内膿瘍に対し、本剤 1 日 1g × 2 投与し、5 日後には感染徴候は減弱された、7 日で投与を終了したが、感染症状の完全消失にはいたらず、有効とした。

症例 8 で医原性結腸穿孔による汎発性腹膜炎症例で、腹水より *K. pneumoniae* と *Bacteroides fragilis* が分離された。本剤 1 日 2g × 2 投与し、5 日後には解熱と除菌が認められ、9 日間で投与を終了し、著効とした。

症例 9 は、総胆管結石による化膿性胆管炎症例で、PTCD 胆汁から *Citrobacter* sp., *Enterococcus* sp. が分離された。本剤 1 日 1g × 2 投与し、5 日後には感染徴候の著しい改善がみられ、7 日間投与で感染徴候が消失し、除菌され著効とした。

症例 10 は急性虫垂炎術後の創感染症例で、coagulase negative *Staphylococcus* と *Streptococcus equinus* が分離された。本剤 1 日 1g × 2、7 日間投与とともに創を開放したため、感染症状の消失を認めるも、有効とした。

症例 11 は直腸癌に対する骨盤内臓器全摘術後の尿路感染症例で、尿より *K. pneumoniae* と *P. aeruginosa* が分離

されていた。本剤 1g × 2、5 日間の投与により感染徴候が消失し、除菌された。著効と判定した。

以上、臨床効果は、著効 8 例、有効 3 例で有効率は 100% であった (Table 2)。

感染部位別では、術後肺炎、腹膜炎術後、化膿性胆管炎、尿路感染症は全例著効、腹腔内膿瘍は著効 3 例、有効 2 例、創感染は有効 1 例であった。

CZOP 投与前の分離菌は MRSA 2 株、*E. faecalis* 3 株の他 13 株で、*E. faecalis* の 2 株が除菌されず、除菌率は 84.6% (11/13) であった (Table 3)。

分離菌の MIC をみると、グラム陽性菌では、*S. aureus* 2 株はいずれも MRSA で、それぞれ >100 μg/ml, 50 μg/ml であった。*E. faecalis* は 2 株で、MIC はいずれも 25 μg/ml であった (Table 1)。その他の菌に対して本剤は良好な MIC 値を示した。

副作用として、本剤に起因すると思われる理学的所見は認められず、また、血液および生化学的異常所見も認められなかった。

これらのことから、本剤は外科領域感染症の治療に有効であり、副作用も少ないと考えられた。

文 献

- 1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins IV. Synthesis and antibacterial activity of 7β-[2-(5-amino-1, 2, 4-thiadiazol-3-yl)-2(Z)-alkoxyimino-acetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. J. Antibiot 45: 709~720, 1992
- 2) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A, Imada A: *In vitro* and *in vivo* activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. Antimicrob Agent Chemother 36: 1358~1366, 1992
- 3) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new

Table 3. Bacteriological response to ceftazidime

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted
<i>S. aureus</i> (MRSA)	2	2	
<i>Staphylococcus</i> sp. (CNS)	1	1	
<i>S. equinus</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	2	1	1
<i>Enterococcus</i> sp.	1	1	
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1	
<i>E. coil</i>	1	1	
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>E. faecium</i>	1		1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	
<i>B. distasonis</i>	1	1	
Total	14	12 (85.7)	2

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

- 4) 国井乙彦：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案。Chemotherapy 39 :

687~689, 1991

- 5) 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

Clinical evaluation of ceftazidime for the surgical infections

Shinya Kusachi, Yoshinobu Sumiyama,

Minoru Kurita, Kunihiko Kawai,

Ken Aoyagi, Youichi Yosida, Jiro Nagao

The Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine
2-17-6, Ohashi, Meguro, Tokyo 153, Japan

Ceftazidime was administered to eleven patients with infection in the field of surgery.

Clinical responses were excellent in 8 cases and good in 3 cases. Overall efficacy rate was 100%.

Bacteriological effect was evaluated in 8 cases. Bacteriological responses were eradicated in 7 cases and decreased in 1 case.

None of the patients developed side effects or abnormal changes in laboratory findings that might be attributed to the treatment.

From the above results, CZOP was considered to be a useful drug for the treatment of surgical infection.