

## 外科領域感染症における cefozopran 臨床的検討

菅 沢 章・金子 徹也・豊田 暢彦・日前 敏子

野坂 仁愛・西村 興亜・貝原 信明

鳥取大学医学部第一外科\*

新しく開発された広い抗菌スペクトルを有するセファロsporin系抗生物質 cefozopran を術後創感染 6 例、腹腔内膿瘍 3 例、胆管炎、肝膿瘍、限局性腹膜炎各 1 例に 1 日 1 g を 2 回、4～20 日間点滴静注し臨床的検討を行った。

臨床効果は全例有効であり、自・他覚的副作用および本剤に起因すると思われる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

**Key words:** cefozopran, CZOP, 外科領域感染症, 臨床検討

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社において合成<sup>1)</sup>、開発された新しい注射用セファロsporin系抗生物質で、その化学構造上の特徴として 3 位側鎖に imidazopyridazinium 基を有している。

*Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特にセファロsporin ナーゼ高度産生菌である *Citrobacter freundii* および *Enterobacter cloacae* に対して既存のセフェム剤より強い抗菌力を示す<sup>2)</sup>。また各菌種に対して MIC と MBC がほぼ一致し、殺菌的に作用する抗生物質である<sup>3)</sup>。各種  $\beta$ -ラクタマーゼに対しても極めて高い安定性を示し、かつ結合親和性が低い<sup>2)</sup>。

健康成人を対象とした静脈内投与試験<sup>4)</sup>において投与量に依存した血中濃度が得られ、その半減期はおおよそ 1.8～2.0 時間であり、1 g の投与量で投与 10 時間後においてもほとんどの細菌の MIC<sub>90</sub> を上回る濃度を示している。本剤は体内ではほとんど代謝を受けず、大部分が未変化体として尿中に排泄される腎排泄型で、投与後 24 時間までの尿中回収率は約 80～90 % である。

以上より、CZOP の各種感染症に対する有用性が期待されたので、外科領域における感染症の臨床的検討を行った。

対象は平成 2 年 6 月から平成 4 年 3 月までの間に鳥取大学第一外科に入院した感染症 12 例で、年齢は 24 歳から 79 歳にわたり、男性 7 例女性 5 例である。感染の内訳は胃癌、食道癌、膵癌および直腸癌術後の創感染 6 例、虫垂炎術後および胃癌術後の腹腔内膿瘍 3 例、総胆管癌に併発した胆管炎 1 例、胆管癌術後の肝膿瘍 1 例、総胆管癌術後の限局性腹膜炎 1 例の合計 12 例で

あった。

投与方法はいずれも 1 回 1 g を生食 100 ml に溶解し、1 日 2 回、30～60 分間で点滴静注した。投与日数は 4～20 日間であった。

本剤の使用前に検出し得た症例は 12 例中 11 例で、グラム陽性菌が 7 菌種 8 株、グラム陰性菌が 8 菌種 11 株であった。そのうち、主な菌は *S. aureus* 2 株、*Streptococcus* spp. 3 株、*E. cloacae* 2 株、*P. aeruginosa* 3 株で *S. aureus* の 2 株はいずれも methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) であった。

臨床効果判定は熱型、白血球数、検出菌の推移、腹部および局所の自・他覚的症状・所見などより主治医が総合的に判定した。副作用については随伴症状および血液像、肝機能、腎機能などの臨床検査値異常変動の有無を観察した。

対象者の背景、薬剤の投与量、分離菌の推移、成績を Table 1, 2 に示す。12 例中、壊疽性虫垂炎による腹腔内膿瘍 (case 5) を除く 11 例が基礎疾患に癌を有する患者であったが、臨床効果は全例有効であった。10 日間以上投与した症例が 4 例あったが、いずれの症例も 8 日後までには臨床症状の改善が認められており、有効と判定した。このうち、2 例は MRSA と *P. aeruginosa* の混合感染で、1 例は *P. aeruginosa* 感染例であった。疾患別臨床効果の内訳を Table 3 に示す。

11 例の分離菌計 19 株に対する細菌学的効果は、グラム陽性菌で MRSA 2 株、*Streptococcus* spp. 3 株を含む 7 株が消失し、*Enterococcus faecium* 1 株が存続した。グラム陰性菌では *Escherichia coli* 1 株、*Citrobacter freundii* 1 株、*E. cloacae* 2 株、*P. aeruginosa* 2 株を含む 9 株が消失し、*P. aeruginosa* およ

Table 1-1. Clinical results of treatment with ceftazopran

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Administration				Organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
					Daily dose (g × time)	Duration (day)	Total dose (g)	Route				
1	T. Y.	66	M	Postoperative wound infection Gastric cancer	1 × 2	16	32	d. i.	<i>S. morbillorum</i> ↓ (-)	(0.78) Eradicated	good	-
2	T. N.	63	F	Postoperative wound infection Gastric cancer	1 × 2	8	16	d. i.	<i>Staphylococcus</i> sp. ↓ (-)	Eradicated	good	-
3	I. T.	69	M	Postoperative wound infection Esophageal cancer	1 × 2	20	40	d. i.	<i>P. aeruginosa</i> MRSA ↓ <i>P. aeruginosa</i>	(100) (1.56) Partially eradicatd	good	-
4	S. T.	70	F	Liver abscess Bile duct cancer	1 × 2	10	20	d. i.	MRSA <i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	Eradicated	good	-
5	M. W.	24	F	Postoperative intraabdominal abscess	1 × 2	8	16	d. i.	<i>E. coli</i> <i>M. morganii</i> <i>S. bovis</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> ↓ (-)	(0.05) (0.1) (0.05) (>100)	good	-
6	H. U.	79	F	Localized peritonitis Bile duct cancer	1 × 2	14	28	d. i.	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	(0.78) Eradicated	good	-
7	S. M.	70	M	Cholangitis Bile duct cancer	1 × 2	7	14	d. i.	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)	(0.05) (0.05) Eradicated	good	-
8	S. S.	76	M	Postoperative intraabdominal abscess Gastric cancer	1 × 2	4	8	d. i.	(-)	Unknown	good	-

MRSA : methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

d. i. : drip infusion

Table 1-2. Clinical results of treatment with ceftiofuran

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Administration				Organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
					Daily dose (g × time)	Duration (day)	Total dose (g)	Route				
9	S. M.	34	M	Postoperative wound infection Rectal cancer	1 × 2	5	10	d. i.	<i>E. faecium</i> (>100) <i>S. constellatus</i> (0.1) <i>B. fragilis</i> (12.5) ↓ <i>E. faecium</i> (>100) <i>B. fragilis</i> (12.5)	Partially eradicated	good	—
10	T. N.	69	M	Postoperative wound infection Pancreatic cancer	1 × 2	5	10	d. i.	<i>E. cloacae</i> (1.56) ↓ (—)	Eradicated	good	—
11	M. S.	78	F	Postoperative intraabdominal abscess Gastric cancer	1 × 2	6	10	d. i.	<i>P. anaerobius</i> (0.39) ↓ (—)	Eradicated	good	—
12	P. M.	70	M	Postoperative wound infection Esophageal cancer	1 × 2	8	16	d. i.	<i>E. cloacae</i> (0.1) ↓ (—)	Eradicated	good	—

d. i. : drip infusion

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with ceftazidime

Case No.		RBC ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eos (%)	Platelet ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	372	12.3	37.5	7200	2	33.5	23	60	104	18	1.0
	A	383	12.3	37.5	6600	3	29.5	38	88	92	15	0.8
2	B	352	11.1	32.8	21500	3	49.2	43	51	55	10	0.7
	A	300	9.3	28.3	8100	2	58.0	40	50	53	11	0.7
3	B	281	9.7	28.3	10800	0	45.1	72	90	185	14	0.7
	A	318	10.5	31.5	9000	4	32.9	128	104	217	16	0.6
4	B	337	10.3	31.5	26800	1	38.9	20	22	369	7	0.7
	A	292	9.0	27.2	7800	2	37.2	32	43	715	11	0.7
5	B	393	12.5	36.7	13400		42.7	31	65	95	8	0.5
	A	394	12.5	36.7	10000		38.4					
6	B	328	10.1	30.8	11200	15	31.9	23	28	195	13	0.6
	A	334	10.7	31.6	7200	5	26.9	14	8	110	18	0.5
7	B	299	9.8	29.3	16800		38.7	86	147	410	14	0.8
	A	386	12.6	37.4	6500			22	29	187	10	0.7
8	B	333	11.2	33.5	12600	1	24.1	34	33	385	15	0.8
	A	296	10.1	29.1	7500	1	37.0	29	28	327	12	0.7
9	B	356	11.2	33.3	16400	14	32.2	68	118	524	19	0.6
	A	316	10.1	29.3	8300	0	44.4	59	101	514	15	0.8
10	B	273	8.9	26.4	5400		22.4	57	39	374	21	0.5
	A	293	9.6	28.8	5000		42.1	85	47	880	21	0.7
11	B	304	8.4	25.1	15700	0	26.3	17	28	383	19	0.5
	A	406	11.9	34.8	12100	0	34.4	36	32	280	18	0.6
12	B	271	9.7	26.7	8600	0	19.7	82	153	705	43	1.0
	A	369	13.1	37.2	4400	1	15.0	14	13	650	11	0.5

B : Before      A : After

Table 3. Clinical efficacy of ceftiozan classified by infections

Diagnosis	Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)
Postoperative wound infection	6		6			6/6
Cholangitis	1		1			1/1
Liver abscess	1		1			1/1
Localized peritonitis	1		1			1/1
Postoperative intraabdominal abscess	3		3			3/3
Total	12		12			12/12 (100)

Table 4. Bacteriological response of ceftiozan classified by isolates

Isolates		No. of cases	Eradicated	Persisted	Eradication rates(%)
Gram-positive cocci	<i>S. aureus</i> (MRSA)	2	2		2/2
	<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1		1/1
	<i>Streptococcus</i> spp.	3	3		1/1
	<i>E. faecium</i>	1		1	1/1
	<i>P. anaerobius</i>	1	1		1/1
	Sub-total	8	7	1	7/8
Gram-negative rods	<i>E. coli</i>	1	1		1/1
	<i>C. freundii</i>	1	1		1/1
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1		1/1
	<i>E. cloacae</i>	2	2		2/2
	<i>M. morgani</i>	1	1		1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1	2/3
	<i>B. fragilis</i>	1		1	0/1
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1		1/1
	Sub-total	11	9	2	9/11 (81.8)
total	19	16	3	16/19 (84.2)	

び *Bacteroides fragilis* 各 1 株が存続した。全体の菌消失率は 84.2% (16/19) と高かった (Table 4)。

安全性は長期間投与例も含めて全例に随伴症状を呈するような自・他覚的副作用は認められなかった。また認められた臨床検査値の異常変動は手術または基礎疾患によるものと考えられ、本剤に起因すると考えられるものは認められなかった。

本剤は *P. aeruginosa* に対する強い抗菌力を保持しつつ、MRSA を除くグラム陽性菌にも優れた抗菌力を有し、かつ既存のセフェム系抗生物質に耐性の *C. freundii* および *E. cloacae* にも有効な薬剤であり、創部浸出液、腹膜など各体液および組織への移行も十分な薬剤であるとされている<sup>5)</sup>。

今回、われわれは術後創感染を中心に肝膿瘍、胆管炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍の各種外科領域感染症に対する CZOP の臨床検討を行ったところ、これら各種感染症から分離された菌種もグラム陽性菌が 7 菌種、グラム陰性菌が 8 菌種と多岐にわたったが、その成績は、

臨床効果、細菌学的効果とも本剤の基礎的な評価を裏付ける結果であった。また、本剤は腎排泄型の薬剤であり、胆汁中への移行は少ないといわれているが、胆管炎に対する効果も良好であった。その理由として、分離された *C. freundii* および *Klebsiella pneumoniae* に対する本剤の MIC がいずれも 0.05  $\mu\text{g/ml}$  と低く、学会での報告にもあるように<sup>5)</sup>、本剤の強い抗菌力によるものと考えられる。

以上より、本剤は広範囲な抗菌スペクトルとその体内動態から類推されるように、1日2g分2の投与量で各種細菌による外科領域感染症に対し有効な薬剤であり、1日2gで長期間投与しても安全性に信頼のおける有用な薬剤であると結論される。

#### 文 献

- 1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins, J Antibiotics 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 cephem antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 29: 509-518, 1992
- 4) 山本俊夫, 足立幸彦, 長峯保郎, 諏訪雅男, 南野達夫: Cefozopran の臨床第 I 相試験, 診療と新薬 30: 281-304, 1993
- 5) 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 (CZOP, SCE-2787), 岡山, 1992

### Clinical study on cefozopran for surgical infection

Akira Sugezawa, Tetsuya Kaneko, Nobuhiko Toyota,  
Tosiko Hisaki, Kimiyasu Nozaka, Okitsugu Nisimura,  
and Nobuaki Kaibara

First Department of Surgery, Faculty of Medicine,  
Tottori University  
36-1 Nishi-machi, Yonago 683, Japan

A clinical evaluation of cefozopran (CZOP), a newly developed parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum, was conducted in 12 cases with surgical infections. The cases were 6 patients with postoperative wound infections, 3 with intraabdominal abscess, 1 with cholangitis, 1 with liver abscess and 1 with localized peritonitis. CZOP was administered by intravenous drip infusion at a dose of 1 g twice daily for 4-20 days.

The clinical effect of CZOP was good in all cases. No adverse effects were observed.