

外科領域における cefozopran の臨床使用成績

松野 剛・上川 康明・合地 明・岡信 孝治

折田 薫三

岡山大学医学部第一外科*

新しく開発された広域抗菌スペクトルを有する注射用セファロスポリン系抗生物質である cefozopran の外科感染症における臨床的検討を行った。

臨床効果は胆管炎 1 例、限局性腹膜炎 2 例、横隔膜下膿瘍 1 例、術後腹腔内感染 1 例、術後創感染 3 例の計 8 例で評価した。投与は 1 回 0.5~1g, 1 日 2 回, 3~11 日間点滴静注した。有効 4 例, やや有効 2 例, 無効 2 例と, 8 例中 4 例に有効であった。自他覚的副作用はなく, 臨床検査値にも特記すべき異常は認められなかった。

Key words: cefozopran, CZOP, 外科感染症, 臨床検討

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社で合成, スクリーニングされた¹⁾新しい注射用セファロスポリン系抗生物質であり, グラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範囲の抗菌スペクトルを有している。特に 3 位側鎖に imidazopyridazinium 環を導入することにより, *Pseudomonas aeruginosa* に対する強い抗菌力を保持しつつ *Staphylococcus aureus* に対しても十分な抗菌力を有することを特長としている。また, 既存のセフェム系抗生物質に高度耐性を示す *Enterobacter cloacae* および *Citrobacter freundii* に対しても強い抗菌力を示す²⁾。各菌種に対する MIC と MBC はほぼ一致し, 殺菌的に作用する³⁾。各種 β -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²⁾。

健康成人を対象に実施された臨床第 I 相試験⁴⁾において, 本剤の静脈内投与後の血中濃度は用量依存的であり, その血中消失半減期 ($t_{1/2\beta}$) はおよそ 1.8~2.0 時間であった。1g を静脈内に投与した場合, 投与 10 時間後においても, 多くの病原菌の MIC₉₀ を上回る血中濃度が得られている。また本剤の 24 時間尿中排泄率は 80~90% で腎排泄型の薬剤であり, 大部分が体内で代謝されることなく未変化体のまま排泄される。

以上のような基礎的検討成績から本剤の各種感染症に対する有用性が期待されたので, 外科領域感染症についての臨床検討を行うこととした。

対象は平成元年 9 月から平成 3 年 9 月までの間に岡山大学第一外科に入院した外科感染症の患者 8 例 (男性 5 例, 女性 3 例) で, 年齢は 19~76 歳であった。疾患の内訳は胆管炎 1 例, 限局性腹膜炎 2 例, 横隔膜下

膿瘍 1 例, 術後腹腔内感染 1 例, 術後創感染 3 例であった。

本剤の 1 回投与量は 0.5g (1 例) または 1g とし, 1 日 2 回点滴静注した。投与期間は 3 日間から 11 日間で総投与量は 6g から 22g であった。臨床効果は本剤投与開始時の炎症症状ならびに排膿, 白血球数の推移などの自他覚所見から判定した。安全性については自他覚的随伴症状および臨床検査値異常変動の有無を観察した。これらの結果を Table 1, 2 に示す。

疾患別臨床効果を見ると術後創感染 3 例はいずれも有効で, 限局性腹膜炎は 1 例が有効, 1 例が無効であった。胆管炎および術後腹腔内感染の 3 例はやや有効または無効であった。腹膜炎の無効例 1 例は胃癌が横行結腸に浸潤した重症例であった。腹腔内感染の 1 例は胃癌術後の methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) による感染例で, 菌量の減少をみたもののやや有効であった。今回の検討では胆管症例が多く, 全体では 8 例中, 有効 4 例, やや有効 2 例, 無効 2 例であった。

投与前の菌を検出し得た症例は 3 例で, 分離菌は MRSA, *Streptococcus constellatus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *E. cloacae* および *Bacteroides fragilis* 各 1 株の計 6 株であり, MRSA を含む 3 株が残存した。

自他覚的副作用はなく, 本剤投与に関連すると思われる臨床検査値の異常変動はいずれの症例においても認められなかった。なお, 症例 3 (I.S., 男, 67 歳) において本剤投与開始翌日から赤色尿が認められ, 投与終了後に消失した。これは本剤の高用量を動物 (イ

*〒700 岡山市鹿田町 2 丁目 5-1

Table 1. Clinical results of cefozopran treatment

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Severity	Administration				Organisms	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects
				Underlying disease		Daily dose (g × t/ime)	Duration (day)	Total dose (g)	Route				
1	Y. M.	62	F	Retrograde cholangitis Rectal cancer Cholelithiasis post op. Hydronephrosis	Moderate	1×2	5	10	d. i.	N. T.	Unknown	Fair	(-)
2	N. T.	19	F	Localized peritonitis due to appendicitis	Mild	0.5×2	6	6	d. i.	N. T.	Unknown	Good	(-)
3	I. S.	67	M	Localized peritonitis Gastric cancer invasion to transverse colon post op.	Severe	1×2	5	10	d. i.	N. T.	Unknown	Poor	(-)
4	H. K.	45	M	Subdiaphragmatic abscess Cirrhosis Esophageal varices post op.	Moderate	1×2	11	22	d. i.	N. T.	Unknown	Poor	(-)
5	Y. N.	66	M	Intraabdominal infection Gastric cancer post op. Diabetes mellitus	Moderate	1×2	9	18	d. i.	MRSA (H) ↓ MRSA (+)	Decreased	Fair	(-)
6	I. M.	71	M	Wound infection Gallbladder cancer post op. Alcoholic cirrhosis Diabetes mellitus	Mild	1×2	3	6	d. i.	N. T.	Unknown	Good	(-)
7	T. K.	67	M	Wound infection Cholecystitis post op.	Moderate	1×2	6	12	d. i.	<i>E. coli</i> (H) <i>S. constellatus</i> (H) <i>B. fragilis</i> (H) ↓ <i>B. fragilis</i> (+)	Partially eradicated	Good	(-)
8	S. F.	76	F	Wound infection Descending colon cancer post op.	Mild	1×2	7	14	d. i.	<i>E. cloacae</i> (+) <i>E. faecalis</i> (+) ↓ <i>E. cloacae</i> (+)	Partially eradicated	Good	(-)

d. i.: drip infusion N. T.: not tested MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with cefozopran

Case No.		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos (%)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	329	11.5	33.7	2,400	4	19.5	52	49	138	31.2	1.17
	A	331	11.1	32.4	9,100	1	16.6	24	19	101	21.6	1.26
2	B	326	10.5	31.6	8,800	0	15.3	11	7	47	1.5	0.60
	A	351	11.3	33.6	6,000	2	23.3	15	9	52	10.3	0.62
3	B	418	14.4	42.8	6,000	8	29.2	13	8	131	13.1	0.89
	A	294	10.2	30.6	15,000	2	32.3	17	14	163	23.5	0.93
4	B	454	14.1	41.3	3,200	3	5.2	42	50	83	19.4	1.21
	A	400	12.4	37.3	7,700	15	69.9	61	59	185	9.5	1.16
5	B	410	13.3	37.2	16,200	1	73.6	56	66	325	25.1	0.96
	A	361	11.7	34.0	13,800	1	87.2	33	36	444	15.9	0.77
6	B	358	11.6	32.6	5,600	6	22.2	20	11	65	5.9	0.81
	A	374	11.5	34.3	7,400	9	27.6	13	8	68	8.2	0.83
7	B	389	11.1	32.6	6,400	—	—	13	8	—	—	—
	A	432	12.2	36.2	5,100	2	36.8	19	14	87	16.3	0.82
8	B	370	9.4	28.6	9,300	—	52.1	48	78	318	9.1	0.64
	A	417	10.4	32.2	8,700	—	52.1	18	18	159	14.1	—

B: Before A: After

ヌ、サル) に投与した時に認められた本剤の微量代謝物(赤色物質)⁵⁾によるものであろうと考えられ、副作用ではないと判断した。

本剤の創部浸出液中への移行は1gの30分点滴静注で投与開始後2～3時間の間20 μ g/mlの濃度に達し、6時間後でも約13 μ g/mlの濃度を維持していた⁵⁾。これは *P. aeruginosa* を含む多くの病原菌に充分有効な濃度であり、今回われわれが試みた外科領域感染症、特に創感染に有用であり、かつ安全に使用し得る薬剤であると思われた。

文 献

- 1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins. *J Antibiotics* 45(5): 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 evaluation of cefozopran in the field of surgery

Tuyoshi Matuno, Yasuaki Kamikawa, Akira Gouchi,
Kouji Okanobu, and Kunzou Orita

Department of Surgery I, School of Medicine, Okayama University
2-5-1, Shikata-cho, Okayama 700, Japan

We studied the clinical efficacy of cefozopran (CZOP), a newly developed injectable cephalosporin with a broad antibacterial spectrum, in surgical infections.

The clinical efficacy was determined in 8 cases: cholangitis (1), localized peritonitis (2), subdiaphragmatic abscess (1), intraabdominal infection (1) and postoperative wound infection (3). CZOP was administered by intravenous drip infusion at a dose of 0.5~1 g twice daily for 3~11 days. The clinical efficacy was good in 4 patients, fair in 2 and poor in 2, showing an overall efficacy rate of 4/8. No adverse drug reactions or abnormal laboratory changes were observed.