

外科領域における cefozopran の臨床的検討

鳥越 義継・宮内 好正
熊本大学医学部第一外科学教室*

林田 信夫・原 正彦
熊本地域医療センター外科

山口 卓雄・内野 良仁・安川 俊文
熊本労災病院外科

田中 道宣・下川 恭弘・木村 正美
人吉総合病院第一外科

豊 永 政 和
多良木病院外科

岡村 健二・合島 雄治・菅村 充晃・金子 隆幸・成田 久季
出水市立病院外科

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質である cefozopran (CZOP) を外科領域感染症 20 例 (術後創感染 8 例, 胆のう炎 6 例, 胆管炎 2 例, 汎発性腹膜炎, 腹壁膿瘍, 肛門周囲膿瘍, 皮下膿瘍各 1 例) に対して使用し, その臨床効果および安全性に関する検討を行った。

投与方法は, 1 回 0.5~2 g を 1 日 2 回点滴静注し, 投与期間は 3~14 日間であった。臨床効果は著効 2 例, 有効 14 例, やや有効 1 例, 無効 2 例, 判定不能 1 例で, 有効率は 84.2% であった。また, 胆のう炎, 胆管炎の 8 例は全例有効以上であった。細菌学的効果は 9 例で検討され, 消失 4 例, 菌交代 2 例, 部分消失 2 例, 不変 1 例で, 除菌率は 66.7% であった。また, *Pseudomonas aeruginosa* 2 株と *Enterococcus faecalis* 4 株中 3 株は消失した。

本剤を投与した 20 例中自覚的副作用を認めた症例は 1 例もなかった。臨床検査値の異常変動は肝機能異常, 腎機能異常 1 例, 肝機能異常 1 例の計 2 例に認められた。

本剤は外科領域感染症に対して有効であり, 有用な薬剤であると思われた。

Key words: cefozopran, 外科感染症

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社で合成された新規の注射用セフェム系抗生物質で, グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く強い抗菌力スペクトルを有し, 既存のセフェム剤に比べてバランスのとれた薬剤である。また, 本剤は β -lactamase に対して安定で, 本酵素産生株にも強い抗菌力を示す等の特長をもっている¹⁾⁻³⁾。

CZOP の安全性については, 既に前臨床試験において検討されており, 臨床第一相試験においてヒトでの体内動態と安全性が確認されている⁴⁾⁻⁷⁾。

今回我々は外科領域感染症患者に本剤を投与し, 臨床効果と安全性について検討したので報告する。

対象は平成 2 年 9 月から平成 3 年 6 月までに, 熊本

大学医学部第一外科関連 5 施設に入院した患者で, 本治験へ参加の同意の得られた外科領域感染症 20 例 (男 10 例, 女 10 例) である。その内訳は術後創感染 8 例, 胆のう炎 6 例, 胆管炎 2 例, 汎発性腹膜炎, 腹壁膿瘍, 肛門周囲膿瘍, 皮下膿瘍各 1 例である。年齢は 19 歳から 86 歳 (平均 62.6 歳) であった。

CZOP の投与方法は 1 回 0.5 g から 2 g を 1 日 2 回 (2 例において途中投与回数を変更した) 点滴静注し, 投与期間は 3 日間から 14 日間であった。

臨床効果の判定は, 臨床症状, 検査所見から著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に判定した。細菌学的検討として, 起炎菌の同定を行い, その MIC 測定は日本化学療法学会標準法⁸⁾に従って行った。

*〒860 熊本市本荘 1-1-1

Table 1-1. Clinical results of ceftazidime administration

Case No.	Age (y) and Sex	Diagnosis Underlying disease	Severity	Ceftazidime			Isolated organism Before (MIC for ceftazidime) After	Effect		Side effects
				Dose (g x /day)	Duration (days)	Total dose (g)		Bacteriological	Clinical	
1	70 F	Cholangitis	Mild	1 x 2	9	18	<i>K. pneumoniae</i> (0.1) <i>E. faecium</i> (>100)	Unknown	Good General condition improved	(-)
		Cholelithiasis Gallbladder cancer								
2	78 F	Post-op wound infection	Moderate	1 x 2	14	27	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. calcoaceticus</i> MRSA <i>E. faecium</i>	Replaced	Good Leucocytosis improved Local findings improved	(-)
		Rectal cancer								
3	19 F	Subcutaneous abscess	Severe	1 x 2	4	8	<i>B. fragilis</i> (6.25) (-)	Eradicated	Good Local findings improved	(-)
4	69 F	Post-op wound infection	Severe	1 x 2	9	17	<i>E. faecalis</i> (6.25) (-)	Unknown	Poor	(-)
		Diffuse peritonitis								
5	74 M	Post-op wound infection	Moderate	1 x 2	14	28	<i>M. Morganii</i> (0.78) <i>E. faecium</i> (>100) <i>M. Morganii</i> <i>E. faecium</i>	Unchanged	Good Pus discharge improved	(-)
		Sigmoid colon cancer DM								
6	61 F	Acute cholecystitis	Moderate	1 x 2	7	14	<i>E. faecalis</i> (6.25) (-)	Unknown	Good Leucocytosis improved Fever dropped	(-)
		Cholelithiasis								
7	68 M	Post-op wound infection	Mild	1 x 2	8	14	<i>P. aeruginosa</i> (3.13) (-)	Eradicated	Excellent Pus discharge disappeared Local findings improved	(-)
		Liver abscess Hepatic cirrhosis Cholelithiasis								
8	86 M	Post-op wound infection	Severe	1 x 2	8	16	<i>E. coli</i> (0.05) C.N.S. (1.56) <i>E. avium</i> (>100) <i>B. distasonis</i> (6.25)	Unknown	Fair	(-)
		Sigmoid colon cancer								
9	47 M	Abdominal abscess	Moderate	0.5 x 2 1 x 1	2 1	3	<i>B. distasonis</i> (50) <i>S. morbillorum</i> (0.1) (-)	Unknown	Good Fever dropped	(-)
		Diffuse peritonitis								
10	76 M	Cholangitis	Moderate	1 x 2	8	14	<i>E. faecalis</i> (12.5) <i>B. thetaiotaomicron</i> (>100) (-)	Unknown	Good Fever dropped	(-)
		Bile duct cancer Cholestatic hepatitis								
11	56 F	Post-op wound infection	Severe	1 x 2 1 x 3	6 3	21	<i>E. faecalis</i> (12.5) <i>B. thetaiotaomicron</i> (>100) (-)	Eradicated	Good Local findings improved Pus discharge disappeared	S-GOT 35 → 210 → 30 S-GPT 23 → 135 → 12 BUN 13.6 → 48.9 → 20.4 S-Cr 0.8 → 3.69 → 1.21
		Sigmoid colon cancer Diffuse peritonitis								
12	50 F	Cholecystitis	Moderate	0.5 x 2	10	10	<i>E. faecalis</i> (12.5) <i>B. thetaiotaomicron</i> (>100) (-)	Unknown	Good CRP improved Fever dropped	(-)
		Cholelithiasis								
13	72 M	Cholecystitis	Moderate	1 x 2	7	14	<i>E. faecalis</i> (12.5) <i>B. thetaiotaomicron</i> (>100) (-)	Unknown	Good Leucocytosis improved Local findings improved	(-)
		Cholelithiasis								

Post-op: post-operative DM: diabetes mellitus

Table 1-2. Clinical results of ceftiozan administration

Case No. and Sex	Age (y)	Diagnosis Underlying disease	Severity	Ceftiozan			Isolated organism Before (MIC for ceftiozan) After	Effect		Side effects
				Dose (g×/day)	Duration (days)	Total dose (g)		Bacteriological	Clinical	
14	38 M	Diffuse peritonitis	Severe	1×2	7	14	C.N.S. (0.78)	Eradicated	Good Leucocytosis improved General condition improved Pus discharge improved	S-GOT 22 → 58 → 21 S-GPT 19 → 67 → 21 Al-p 160 → 303 → 202 r-GTP 50 → 104 → 24 T.Bil 0.9 → 1.9 → 0.8
		Duodenal ulcer								
15	70 F	Cholecystitis	Moderate	2×2	5	20		Unknown	Good Leucocytosis improved General condition improved	(—)
		Cholelithiasis								
16	63 F	Cholecystitis	Moderate	2×2	5	20		Unknown	Good Leucocytosis improved General condition improved Fever dropped	(—)
		Duodenal ulcer								
		Cholelithiasis								
17	70 M	Cholecystitis	Moderate	2×2	5	20		Unknown	Excellent General condition improved	(—)
		Cholelithiasis								
		Hepatic failure								
18	33 M	Perirectal abscess	Moderate	1×2	8	16	<i>E. faecalis</i> (12.5) <i>P. anaerobius</i> (0.2)	Partially eradicated	Good Local findings improved Fever dropped	(—)
		DM								
19	73 F	Post-op wound infection	Moderate	1×2	7	13	MRSA (>100) <i>E. faecium</i> (>100) <i>P. prevotii</i> (0.1)	Partially eradicated	Poor	(—)
		Colon cancer								
20	64 M	Post-op wound infection	Mild	1×2	6	12	<i>E. faecalis</i> (0.25) <i>E. cloacae</i> (0.78)	Replaced	Good Local findings improved	(—)
		Ileus								
		Lateral inguinal hernia								

Post-op: post-operative DM: diabetes mellitus

安全性に関しては、投与開始から終了まで自覚的副作用の有無を観察し、また、投与前後には臨床検査を実施し、その変動を検討した。

対象症例の臨床成績を Table 1 に示した。なお、症例 9 は投与 3 日目に治験薬投与を中止し、再手術したため効果判定から除外した。臨床効果は著効 2 例、有効 14 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、有効率は 84.2 % であった。また、本剤は腎排泄型の薬剤であるために胆のう、胆汁への薬剤移行は良好とはいえないものの、胆のう炎 6 例、胆管炎 2 例は全例有効以上であり、胆道感染症に対しては 100 % の有効率であった。特に症例 6、症例 13、症例 15、症例 16 及び症例 17 では、本剤投与後 2～4 日目で白血球数の正常化が認められ、症状（心窩部痛など）も速やかに改善し、肝機能検査値も改善あるいは改善傾向を示していた。

症例 14 は、十二指腸潰瘍穿孔にともなう汎発性腹膜炎で、投与前、腹部膨満、筋性防御等腹部症状+++、白血球数 14000 と重症例であった。腹部 X-p にて free air を認めたため、幽門側胃切除および腹腔ドレナージ術を施行し、術後 CZOP 1 回 1 g、1 日 2 回投与にて治療を開始した。投与 2 日目より排膿の減少を認め、3 日目に消失。臨床所見も 1 日目より改善傾向を示し、7 日目にはすべて消失した。白血球数も投与終了時の検査において正常化したため、有効と判定した。細菌学的には、投与前、ドレーン排液より coagulase-negative *staphylococci* が検出されたが、4 日目には除菌されていた。

投与前に起炎菌が分離された症例は 13 例あり、単独菌感染 2 例、複数菌感染 11 例であった。細菌学的効果は、消失 4 例、菌交代 2 例、部分消失 2 例、不変

Table 2. Laboratory findings before and after ceftazidime treatment

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-p (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	495	14.8	44.0	5100	26.8	1028	771	535	11.0	0.80
	After	471	13.9	41.6	4600	29.9	20	36		20.0	0.70
2	Before	361	11.1	34.5	12900	7.4	23	30	7.2	34.7	0.70
	After	363	11.5	35.6	4900	17.3	30	38	12.1	12.9	0.80
3	Before						13	3	6.7	17.1	1.00
	After	418	13.3	39.6	7200	33.2	18	9	7.1	10.8	0.90
4	Before	385	12.1	36.0	13600		58	23	7.2	22.0	0.90
	After	328	10.5	31.1	16100	12.3	47	62	21.8	14.9	0.50
5	Before	375	11.9	34.7	13000	35.5	126	80	7.3	15.3	0.90
	After	315	9.8	29.0	6900	29.9	11	6	5.4	14.8	0.80
6	Before	423	13.9	41.2	20200	28.3	98	135	11.6	22.9	1.30
	After	375	11.8	36.2	7000	17.5	23	17	6.5	10.7	1.17
7	Before	449	13.4	40.4	6000	26.1	13	25	10.9	16.3	1.20
	After	457	13.7	40.5	6300	19.4	23	45	10.8	23.3	1.12
8	Before	310	9.8	28.9	9500	21.4	20	10	4.9	29.1	1.19
	After	311	9.5	28.9	6000	53.4	14	13	7.4	24.7	1.30
9	Before	349	10.7	32.1	13400	31.5	22	26	9.3	20.2	1.30
	After	364	10.9	32.8	9200	33.0	16	22		10.4	2.20
10	Before	290	9.7	29.3	8600	16.2	56	60	51.4	13.1	1.13
	After	334	11.4	33.5	5500	24.4	88	55	56.9	15.7	1.14
11	Before	399	9.9	30.9	11800	48.3	35	23	23.2	13.6	3.69
	After	405	10.0	30.9	6700	27.4	104	70	22.1	48.9	0.80
12	Before	362	10.8	33.1	4800	20.0	91	134	29.0	6.6	0.80
	After	338	10.2	30.6	3800	30.9	77	68	20.0	13.1	0.89
13	Before	418	14.5	43.4	12300	16.7	112	110	24.8	20.3	1.32
	After	439	15.0	43.4	4900	21.4	49	66	11.8	20.6	1.31
14	Before	483	17.1	48.0	14000	22.7	22	19	160	14.9	1.00
	After	439	15.2	43.2	6700	38.3	58	67	303	14.2	0.90
15	Before	265	9.5	26.7	13300	15.9	168	249	41.6	24.0	1.06
	After	274	9.4	26.9	6300	26.5	38	80	37.8	19.0	0.79
16	Before	376	10.6	32.5	11800	37.9	197	335	81.3	20.0	0.77
	After	365	10.2	31.8	4800	34.0	19	25	27.1	9.0	0.62
17	Before	522	15.4	46.3	8400	13.8	345	552	29.0	24.0	1.19
	After	471	14.2	41.8	4700	23.8	34	71	13.0	21.0	1.20
18	Before	396	12.6	38.1	21100	26.9	32	88	9.6	11.0	1.07
	After	395	12.5	37.8	9100	33.9	27	88	7.8	19.0	1.07
19	Before	398	10.4	32.7	16600	45.5	22	10	15.3	19.0	0.63
	After	364	9.8	30.5	16600	58.0	16	9	15.6	16.0	0.40
20	Before	330	10.8	31.6	5700	30.7	71	48	14.3	13.0	0.80
	After	366	11.7	34.9	5900	27.1	72	52	12.4	10.0	0.80

1例, 不明4例で, 菌の消失率は66.7%であった。また, 細菌学的効果判定のなしかた9例において, 投与前に分離された株17株中13株は消失しており, *Enterococcus faecalis* 4株中3株, *Pseudomonas aeruginosa* 2株は消失した。なお, 消失しなかった株は *Enterococcus faecium* 2株, *Morganella morganii* 1株, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 1株であった。

本剤を投与した20例において自覚的副作用は1例も認められなかった。臨床検査値の異常変動は GOT 上昇, GPT 上昇, BUN 上昇および血清クレアチニン上昇1例, GOT 上昇, GPT 上昇, A1-p 上昇, γ -GTP 上昇および総ビリルビン上昇1例の計2例に認められたが, いずれの変動も本剤投与終了後速やかに正常化しているため, 特に問題とはならないと考えられた。

以上より, 本剤は外科領域感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。また, 本剤は腎排泄型の薬剤であるが, 今回の検討では胆道感染症の8例全例が有効であり, 本剤の特長であると思われた。

文 献

1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on conden-

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

- 2) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. J Antimicrob Chemother 29: 509-518, 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) 神子田 武 他: SCE-2787 (HCl) のマウスおよびラットにおける急性毒性試験 薬理と治療 20, Supple. 11: 2591-2597, 1992
- 5) 茶谷文雄 他: SCE-2787 (HCl) のラットにおける4週間静脈内投与毒性試験 薬理と治療 20, Supple. 11: 2599-2614, 1992
- 6) 佐々木 啓 他: SCE-2787 (HCl) のビーグル犬における4週間静脈内投与毒性試験 薬理と治療 20, Supple. 11: 2615-2633, 1992
- 7) 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

Clinical study on cefozopran in surgery

Yoshitugu Torigoe and Yoshimasa Miyauchi

First Department of Surgery, School of Medicine, Kumamoto University
1-1-1 Honjo Kumamoto 860, Japan.

Nobuo Hayashida and Masahiko Hara

Department of Surgery, Kumamoto Regional Medical Center

Takuo Yamaguchi, Yoshihito Uchino and Toshifumi Yasukawa

Department of Surgery, Kumamoto Rosai Hospital

Michinori Tanaka, Yasuhiro Shimokawa and Masami Kimura

First Department of Surgery, Hitoyoshi General Hospital

Masakazu Toyonaga

Department of Surgery, Taraki Public Hospital

Kenji Okamura, Yuji Gogima, Mituteru Sugamura,

Takayuki Kaneko and Hisaki Narita

Department of Surgery, Izumi Municipal Hospital

The clinical effects and safety of cefozopran (CZOP), a newly developed injectable cephem antibiotic, on infectious diseases in the surgical field were investigated in 20 patients (8 with postoperative wound infection, 6 with cholecystitis, 2 with cholangitis, 1 with diffuse peritonitis, 1 with abdominal abscess, 1 with perirectal abscess and 1 with subcutaneous abscess). The drug was intravenously infused at a dose of 0.5-2.0g twice a day for 3-14 days. The drug was clinically evaluated as being excellent in 2 patients, good in 14 patients, fair in 1, and poor in 2. The efficacy rate was 84.2%. All 8 patients with cholecystitis or cholangitis showed effective or better results following CZOP administration. Bacteriological effects of the drug were assessed in 9 patients. Results in 4, 2, 2 and 1 of the patients were eradicated, replaced, partially eradicated and unchanged, respectively. The eradication rate was 66.7%. Two strains of *P. aeruginosa* and 3 of the 4 strains of *E. faecalis* disappeared after administration. None of the 20 patients given CZOP showed subjective or objective side effects of the drug. Abnormal changes in clinical laboratory test values were observed in 2 patients; hepatic and renal dysfunction in one, and hepatic dysfunction alone in the other. This drug was considered to be effective and useful for treating infectious diseases associated with surgery.