

## 難治性呼吸器感染症における Ceftazidime (SN401) の臨床治験

井田 士朗・滝 島 任

東北大学医学部第一内科

新しいセファロスポリン系抗生剤 Ceftazidime (CAZ, SN401) を、大部分何らかの基礎疾患をもった中等度～重症呼吸器感染症患者の治療に使用した。14例すべての症例において喀痰中に有意な起炎菌を証明し得たが、その菌種の内訳をみると、*P. aeruginosa* が11例、*H. influenzae* が4例、*P. maltophilia*、*E. cloacae* が各々1例ずつであった(複数検出例もあるので症例数を超える)。これらに対し、本剤を1回1～3g、1日2回、点滴静注により投与した。その結果、治療後これらの起炎菌の消失した症例は14例中10例(71%)であり、*P. aeruginosa* についてのみみても11例中8例(73%)で、本剤の*P. aeruginosa* 感染症に対する有効性が実証された。さらに症状の軽快、検査所見の改善などの臨床効果を総合判定した結果14例中9例(64%)に有効であるという結論を得た。

従来、難治性呼吸器感染症と呼ばれているものの中で緑膿菌が主役をなしているものでは、本菌を有効に除菌できる抗生剤が少なかったため治療に難渋してきた。このたびグラクソ社より開発された Ceftazidime (CAZ, SN401) は本菌に対し *in vitro* で優れた抗菌活性を有することが示された<sup>1,2)</sup>。そこでわれわれは、本菌による呼吸器感染症に本剤を使用し得たので、その臨床効果についての検討を行なった。

## I. 研究対象

治験対象者は、昭和56年7月から57年1月まで当科に入院していた43歳から76歳までの14名(男7名、女7名)の患者で、多くは慢性気道感染症以外に何らかの基礎疾患をもっており、全例、喀痰中に有意な起炎菌を証明し得たケースを選んだ。

## II. 実施方法

CAZ 1～3g を1日2回、5%ブドウ糖液 100～300ml に溶解したものを90～120分かけて点滴静注した。使用日数は7～59日(平均24日)、総投与量は28～160g(平均95g)であった。

## III. 治療効果の判定

判定基準は症状の軽快(呼吸困難の消失、喀痰量の減少など)、臨床検査値の改善(喀痰中の起炎菌減少あるいは消失、胸部X線陰影の改善、血沈、CRP、白血球数の正常化など)を指標にして決めた。すなわち、治療後短時日(通常1週間以内)に症状が軽快し、喀痰中の起炎菌が消失、炎症が治まった場合には“著効”、臨床症状、検査データとも改善が徐々に起炎菌が消失するのに1週間以上要した場合には“有効”、上記に加えて完全な除菌ができなかった場合には“やや有効”、そして、

症状の改善なく、除菌不能だった場合には“無効”と判定した。

起炎菌を決めるに際し、喀痰定量培養法により $1 \times 10^7$ /ml以上の菌数を示す菌種を起炎菌とみなした<sup>3)</sup>。

## IV. 結果

## 1. 臨床成績

14例の細菌性呼吸器感染症(chronic bronchitis 12例、acute pneumonia 2例)に対するCAZの治験成績をTable 1にまとめた。個々の症例をみると、その特徴は、大部分何らかの基礎疾患があって、そのうえに呼吸器感染が重なったもので(14例中13例)、気道感染を繰り返し、喀痰中に起炎菌が全例に証明された。その内訳をみると*P. aeruginosa* 11例、*H. influenzae* 4例、*P. maltophilia*、*E. cloacae* 各1例であった(複数検出例もあるので症例数を上回る)。さらにTable 1をみてみると、症例2, 10, 11, 12では喀痰中の*P. aeruginosa*(うち症例2, 11は*H. influenzae*との混合感染)が短時日のうちに消失、臨床症状の大幅な改善が認められた。一方、症例1, 3, 6では除菌できたものの、原疾患のためか症状の改善があまり目立たず、本剤投与終了後再び*P. aeruginosa*が出現してきた。殊に、症例6では*H. influenzae*が消失した代わりに*P. aeruginosa*が現われ、菌交代を生じた。症例9では速やかな菌の消失がみられたが、原疾患のmetastatic lung cancerが悪化し症状の改善をみるに至らず、症例8においては、当初*P. aeruginosa*と*P. maltophilia*がほぼ同数( $5 \times 10^7$ /ml)認められたのが、本剤投与により*P. maltophilia*が残り、*P. aeruginosa*の代わりに*E. cloacae*が出現してきて、aminoglycosideとの併用で漸く除菌でき

Table 1 Clinical results of CAZ in the treatment of intractable respiratory tract infections

| Case No. | Name | Sex | Age | Diagnosis<br>(Underlying disease)  | Severity<br>of illness | Manifestations   |   | Causative<br>organisms                        | Eradication<br>of organism<br>(day) | Dosage<br>(g × time/day) | Duration<br>(day) | Clinical<br>effect | Side<br>effect |
|----------|------|-----|-----|--|------------------------|--|---|---|-------------------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------|----------------|
|          |      |     |     |  |                        | Before   | After   |   |                                     |                          |                   |                    |                |
| 1        | C.S. | F   | 76  | Chronic bronchitis<br>(Fibrosing lung disease)<br>(Rheumatoid arthritis) | Moderate               | Productive cough<br>WBC 5,000<br>ESR 110mm/hr.   | Improved<br>3,800<br>46mm/hr.                 | <i>P. aeruginosa</i>                          | 17                                  | 2 × 2                    | 29                | Good               | —              |
| 2        | R.S. | M   | 55  | Chronic bronchitis<br>(Fibrosing lung disease)                           | Moderate               | Productive cough<br>Dyspnoeic respiration<br>WBC 9,900<br>ESR 28mm/hr.                             | Improved<br>6,700<br>14mm/hr.                 | <i>H. influenzae</i><br><i>P. aeruginosa</i>  | 2                                   | 2 × 2                    | 7                 | Excellent          | —              |
| 3        | S.S. | F   | 54  | Chronic bronchitis<br>(Pulmonary tuberculosis)                           | Moderate               | Productive cough<br>WBC 5,600<br>CRP 3+  | Improved<br>3,600<br>+                        | <i>P. aeruginosa</i>                          | 9                                   | 2 × 2                    | 12                | Good               | —              |
| 4        | M.Y. | M   | 47  | Chronic bronchitis<br>(Bronchiectasis)                                   | Severe                 | Productive cough<br>Dyspnoeic respiration<br>WBC 15,300  | No changed<br>17,300                          | <i>P. aeruginosa</i>                          | —                                   | 3 × 2                    | 23                | Poor               | —              |
| 5        | T.S. | F   | 52  | Chronic bronchitis<br>(Fibrosing lung disease)                           | Severe                 | Productive cough<br>Dyspnoeic respiration<br>WBC 3,800<br>ESR 116mm/hr.                            | No changed<br>7,600<br>68mm/hr.               | <i>P. aeruginosa</i>                          | —                                   | 2 × 2                    | 40                | Poor               | —              |
| 6        | R.S. | M   | 55  | Chronic bronchitis<br>(Fibrosing lung disease)                           | Moderate               | Productive cough<br>WBC 8,700  | Improved<br>6,600                             | <i>H. influenzae</i>                          | 9                                   | 2 × 2                    | 20                | Good               | —              |
| 7        | K.H. | F   | 60  | Chronic bronchitis<br>(Thymoma)  | Severe                 | Dyspnoeic respiration<br>Fever (37.8°C)<br>WBC 11,500<br>ESR 140mm/hr.                             | Improved<br>No changed<br>7,900<br>120mm/hr.  | <i>P. aeruginosa</i>                          | —                                   | 2 × 2                    | 21                | Poor               | GOTT(?)*       |
| 8        | T.M. | F   | 62  | Chronic bronchitis<br>(Bronchial asthma)                                 | Moderate               | Productive cough<br>Dyspnoeic respiration<br>WBC 3,700<br>ESR 26mm/hr.                             | Improved<br>4,000<br>9 mm/hr.                 | <i>P. aeruginosa</i><br><i>P. maltophilia</i> | 17                                  | 2 × 2                    | 28                | Fair               | —              |
| 9        | G.K. | M   | 59  | Chronic bronchitis<br>(Metastatic lung cancer)                           | Moderate               | Productive cough<br>WBC 12,500   | Improved<br>16,000                            | <i>E. cloacae</i>                             | 4                                   | 1 × 2                    | 59                | Good               | —              |
| 10       | Y.H. | F   | 43  | Chronic bronchitis   | Moderate               | Productive cough<br>Dyspnoeic respiration<br>WBC 7,900   | Improved<br>11,000                            | <i>P. aeruginosa</i>                          | 7                                   | 2 × 2                    | 27                | Excellent          | —              |
| 11       | M.E. | F   | 51  | Chronic bronchitis<br>(Bronchial asthma)                                 | Moderate               | Productive cough<br>Dyspnoeic respiration<br>Fever (39.4°C)<br>WBC 5,600<br>ESR 36mm/hr.<br>CRP 3+ | Improved<br>Deferescence<br>9,300<br>24mm/hr. | <i>H. influenzae</i><br><i>P. aeruginosa</i>  | 4                                   | 2 × 2                    | 15                | Excellent          | —              |
| 12       | C.M. | M   | 73  | Chronic bronchitis<br>(Bronchiectasis)                                   | Moderate               | Productive cough<br>Dyspnoeic respiration<br>WBC 7,900   | Improved<br>11,000                            | <i>P. aeruginosa</i>                          | 4                                   | 2 × 2                    | 17                | Excellent          | —              |
| 13       | K.N. | M   | 57  | Acute pneumonia<br>(Diabetic coma)                                       | Moderate               | Productive cough<br>Fever (39°C)<br>WBC 5,400  | No changed<br>Deferescence<br>6,600           | <i>P. aeruginosa</i>                          | 10                                  | 2 × 2                    | 20                | Fair               | —              |
| 14       | E.O. | M   | 66  | Acute pneumonia<br>(Myocardial infarction)                               | Moderate               | Productive cough<br>X-ray findings<br>Fever (38.7°C)<br>WBC 2,600<br>ESR 85mm/hr.<br>CRP 5+        | Improved<br>Deferescence<br>7,100<br>46mm/hr. | <i>H. influenzae</i>                          | 9                                   | 3 × 2                    | 20                | Good               | —              |

\* SISO was administered concurrently.

た。症例 13 は Diabetic coma に Aspiration pneumonia を併発した症例で、除菌には一時成功しても、何度も感染を繰り返した。症例 4, 5, 7 は本剤による臨床効果が認められなかったケースであるが、症例 4, 5 の場合、起炎菌の *P. aeruginosa* の本剤に対する感受性が低く、治療前より効果が期待できなかったものである。また症例 7 では *in vitro* で本剤に対する感受性が認められたにもかかわらず *in vivo* ではついに除菌できなかったケースである。

以上の各症例における本剤の効果判定を Fig. 1 に示す。要するに、*P. aeruginosa* を中心とする難治性呼吸器感染症に対する本剤の治療有効率（著効＋有効）は 64%（14 例中 9 例）であった。

## 2. 副作用

CAZ 投与前後における肝機能、腎機能および血液像を検査するとともに、投与中の発熱、発疹などのアレルギー症状、悪心、嘔吐などの副作用の有無を検査し、その結果を Table 2 にまとめた。

症例 7 および 8 において軽度の GOT の上昇（43～45 IU/l）、症例 6 において軽度の GPT の上昇（42 IU/l）、症例 4, 9 において軽度のアルカリフォスファターゼの上昇（93～95 U/l）がみられたが、いずれも一過性で必ずしも本剤に基づく肝機能障害と断定するに至らなかった。

また、症例 13 の BUN 上昇は重篤な糖尿病によるも

Fig. 1 Clinical evaluation of CAZ in the treatment of intractable respiratory tract infections

| No.       | 1                           | 2 | 3 | 4 | 5 | Clinical efficacy (%) |
|-----------|-----------------------------|---|---|---|---|-----------------------|
| Excellent | [Bar chart showing 4 cases] |   |   |   |   | 4/14 (29)             |
| Good      | [Bar chart showing 5 cases] |   |   |   |   | 5/14 (36)             |
| Fair      | [Bar chart showing 2 cases] |   |   |   |   | 2/14 (14)             |
| Poor      | [Bar chart showing 3 cases] |   |   |   |   | 3/14 (21)             |

のと考えられた。

一方、血清クレアチニンの上昇および血液像の異常化は全例に認められず、また、本剤投与中の発熱、発疹、悪心、嘔吐などの症状もなかった。

## V. 考 察

起炎菌の明らかにされた難治性呼吸器感染症の患者 14 名に CAZ を投与し、その臨床効果について検討した。治療開始前に喀痰より分離された菌は、*P. aeruginosa* 単独が 8 例、*H. influenzae* 単独が 2 例、両者の混合感染が 2 例、*P. aeruginosa* と *P. maltophilia* の混合感染が 1 例、*E. cloacae* が 1 例であった。本剤の *in vitro* における抗菌スペクトルをみると、最近の新しい cephalosporin 系抗生剤と同じくグラム陰性桿菌に広く抗菌活性を有し、殊に本剤は緑膿菌に比較的強い抗菌力

Table 2 Effects of CAZ on clinical laboratory findings

| Case No. | Total dose (g)(day) | RBC ( $\times 10^4$ ) |          | Hb (g/dl) |      | Ht (%) |      | WBC    |        | S-GOT (U) |       | S-GPT (U) |    | Al-P (U) |     | BUN (mg/dl) |    | S-Cr (mg/dl) |     |
|----------|---------------------|-----------------------|----------|-----------|------|--------|------|--------|--------|-----------|-------|-----------|----|----------|-----|-------------|----|--------------|-----|
|          |                     | B*                    | A*       | B         | A    | B      | A    | B      | A      | B         | A     | B         | A  | B        | A   | B           | A  | B            | A   |
|          |                     | 1                     | 116 (29) | 469       | 452  | 11.9   | 11.7 | 38.1   | 36.0   | 5,000     | 3,800 | —         | 20 | —        | 7   | —           | 79 | —            | —   |
| 2        | 28 (7)              | 486                   | 465      | 14.1      | 13.5 | 42.3   | 40.7 | 9,900  | 6,700  | 28        | 25    | 26        | 25 | 58       | 51  | 16          | 15 | 1.3          | 1.4 |
| 3        | 48 (12)             | 290                   | 273      | 10.2      | 9.8  | 31.6   | 30.3 | 5,600  | 3,000  | 18        | 17    | 5         | 9  | 48       | 45  | 22          | 26 | 1.2          | 1.2 |
| 4        | 38 (23)             | 597                   | 593      | 15.7      | 16.2 | 50.3   | 51.3 | 15,300 | 17,300 | 18        | 18    | 16        | 14 | 70       | 95  | 14          | 14 | 1.2          | 1.3 |
| 5        | 160 (40)            | 451                   | 408      | 12.8      | 12.3 | 40.2   | 36.7 | 3,800  | 7,600  | 30        | 15    | 16        | 8  | 111      | 107 | 7           | 7  | 1.0          | 1.1 |
| 6        | 80 (20)             | 465                   | 490      | 13.5      | 14.5 | 40.7   | 43.0 | 3,700  | 6,600  | 25        | 21    | 25        | 42 | 51       | 44  | 15          | —  | 1.4          | —   |
| 7        | 31 (21)             | 286                   | 309      | 8.2       | 9.0  | 24.8   | 26.2 | 11,500 | 7,900  | 32        | 45    | 19        | 35 | 87       | 75  | 7           | 10 | 0.8          | 0.8 |
| 8        | 112 (28)            | 490                   | 486      | 14.0      | 14.1 | 40.9   | 41.7 | 3,700  | 4,000  | 33        | 43    | 22        | 29 | 72       | 76  | 15          | 19 | 0.9          | 1.0 |
| 9        | 118 (59)            | 376                   | 321      | 10.5      | 9.0  | 32.8   | 28.1 | 12,500 | 16,000 | 21        | 32    | 20        | 15 | 72       | 93  | 15          | 15 | 0.9          | 0.8 |
| 10       | 108 (27)            | 511                   | 539      | 11.6      | 13.0 | 37.0   | 41.2 | 7,900  | 11,000 | 23        | 16    | 9         | 12 | 58       | 49  | 14          | 20 | 1.2          | 1.0 |
| 11       | 60 (15)             | 435                   | 430      | 11.7      | 12.2 | 37.5   | 37.2 | 5,600  | 9,300  | 15        | 19    | 11        | 21 | 58       | 56  | 15          | 21 | 1.1          | 1.0 |
| 12       | 68 (17)             | 465                   | 476      | 14.7      | 15.0 | 44.7   | 45.0 | 9,000  | 6,500  | 15        | —     | 11        | —  | 72       | —   | 15          | —  | 1.3          | —   |
| 13       | 80 (20)             | 322                   | 285      | 9.7       | 9.0  | 29.2   | 27.4 | 5,400  | 6,600  | 14        | 34    | 8         | 35 | 47       | 45  | 11          | 28 | 1.0          | 1.3 |
| 14       | 120 (30)            | 332                   | 349      | 10.4      | 10.5 | 30.9   | 31.2 | 12,600 | 7,100  | 24        | 19    | 34        | 10 | 96       | 63  | 17          | 22 | 1.3          | 1.4 |

\* B: Before, A: After

を示すことから、今回の主に緑膿菌による難治性呼吸器感染症に対する本剤の治験は大いに興味をもたれた<sup>1,3,4)</sup>。事実 *P. aeruginosa* 単独感染例では8例中5例、*H. influenzae* との混合感染例では2例中2例とも完全に除菌することができた。したがって、本剤の *P. aeruginosa* 感染に対する除菌効果は優秀なものであり、おそらくは臨床効果の方もそれ相応に満足いくものと期待された。われわれの14例の治験有効率(著効+有効)が64%であったことは、仮に、ほとんどの症例が何らかの基礎疾患をもったうえでの慢性呼吸器感染症であったことを考慮しなくとも、期待に違わぬ好結果であったといえることができる。しかし、その中でいくつか残された問題がなかったわけではない。例えば、本剤投与で一旦除菌されたものが投与終了後再びぶり返して同菌が出現してきたケース(症例1, 3)、菌交代のみられたケース(症例6)、さらに耐性菌により全く無効だったケース(症例4, 5)、また *in vitro* では本剤に感受性を示したにもかかわらず、*in vivo* では除菌不能だったケース(症例7)などは本剤単独による治療の限界を示している症例であ

った。このような症例の中で、aminoglycoside 系抗生剤と本剤の併用で効果が得られたケース(症例8)は、今後の有効な治療手段の一つを示すものかも知れない。

<謝辞> 細菌学的検査等の労を負った当教室の西岡きよ氏に感謝致します。

#### 文 献

- 1) VERBIST, L. & J. VERHAEGEN: GR-20263, a new aminothiazolyl cephalosporin with high activity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 807~812, 1980
- 2) O'CALLAGHAN, C. H.; P. ACRED, P. B. HARPER, D. M. RYAN, S. M. KIRBY & S. M. HARDING: GR20263, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 876~883, 1980
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛: 喀痰内細菌叢定量培養法  $\geq 10^7/ml$  の意義。日本胸部疾患学会雑誌 16(2), 77~89, 1978
- 4) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I. SN401 (Ceftazidime), 東京, 1982

## CLINICAL EVALUATION OF CEFTAZIDIME IN THE TREATMENT OF INTRACTABLE RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

SHIRO IDA and TAMOTSU TAKISHIMA

The 1st Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

To evaluate the clinical efficacy of ceftazidime (CAZ, SN401), a newly developed cephalosporin, in the treatment of bacterial infections, CAZ was administered to 14 patients with chronic respiratory tract infections, mostly with some underlying diseases. In all of the patients, pathogenic organisms were isolated from their sputum: namely, *P. aeruginosa* (11 cases), *H. influenzae* (4), *P. maltophilia* (1) and *E. cloacae* (1). These patients were given 2 to 6 g of CAZ daily in 2 divided doses by drip infusion. Pathogenic organisms isolated from sputum were eradicated in 10 out of the 14 cases (Efficacy rate: 71%) after the treatment with CAZ. The overall assessment of clinical efficacy of CAZ was found to be excellent or good in 9 cases out of the 14 cases (Efficacy rate: 64%).

Ceftazidime is, therefore, expected to be a remarkable therapeutic antibiotic for the treatment of intractable respiratory infections especially caused by *P. aeruginosa*.