

Ceftazidime (SN401) に関する研究

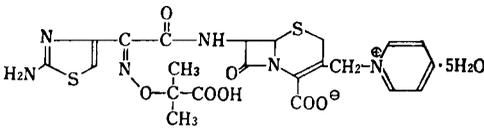
国井乙彦・小松 喬・西谷 肇
 斧 康雄・滝沢剛則・三輪史朗
 東京大学医科学研究所内科
 深 谷 一 太
 横浜通信病院内科

新しいセフェム系抗生物質 Ceftazidime (CAZ, SN401) について、2, 3 の検討を行なった。
 臨床材料分離株の感受性試験では、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, その他諸種グラム陰性桿菌で、CPZ, CMZ, CEZ より優れた成績を得た。

臨床的に7例に使用した。1回0.5~1gを、1日2回、点滴静注ないし静注で、2~10日間用いた。有効3例、やや有効2例、不明・判定不能2例の成績であった。1例に悪心・嘔吐を認め、投薬を中止した。BUN 上昇・好酸球一過性増加1例と、GOT 軽度上昇1例をみた。

Ceftazidime (CAZ, SN401) はアミノチアゾール基をもつ非経口セファロsporin系の新しい抗生物質で、英国のグラクソ社研究陣によって開発されたもので Fig. 1 のような化学構造式を有している。

Fig. 1 Chemical structure of CAZ



Molecular formula : $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$
 Molecular weight : 636.6

本物質はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムを有し、特に *Pseudomonas aeruginosa* を含めたグラム陰性菌には優れた抗菌活性を有し、また、染色体性およびプラスミッド由来の種々の β -lactamase に対して極めて安定であるとされている¹⁾。さらに、動物感染実験では *in vitro* の抗菌力を反映して優れた治療効果を示すと報告されている²⁾。

この新抗生物質について検討し、若干の成績を得たので報告する。

I. 方法ならびに成績

1. 感受性試験

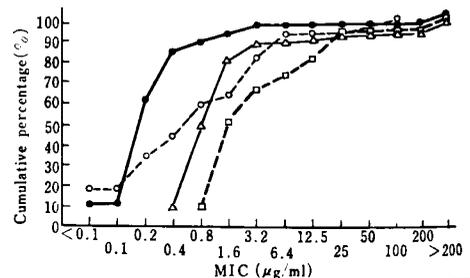
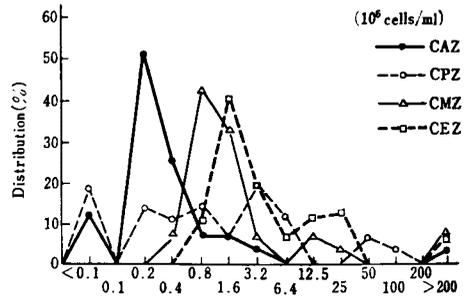
当病院で臨床材料から分離された起炎菌と考えられる種々のグラム陰性桿菌101株について、本剤に対する感受性測定を日本化学療法学会標準法に準じて行なった。

Heart infusion (HI) ブイヨン(栄研)1夜培養原液を同一ブイヨンで100倍稀釈した液をそれぞれマイクロプランター(佐久間)を用いて接種した。

E. coli (41株) に対する本剤の MIC は <0.1~3.2

$\mu\text{g/ml}$ (1株のみ >200 $\mu\text{g/ml}$) の範囲に分布し、そのピークは0.2 $\mu\text{g/ml}$ にあり、約90%は0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。本剤の MIC を同時に測定した CPZ, CMZ, CEZ の MIC と比較してみるとそれらのどれよりも優れた MIC を示していた (Fig. 2)。

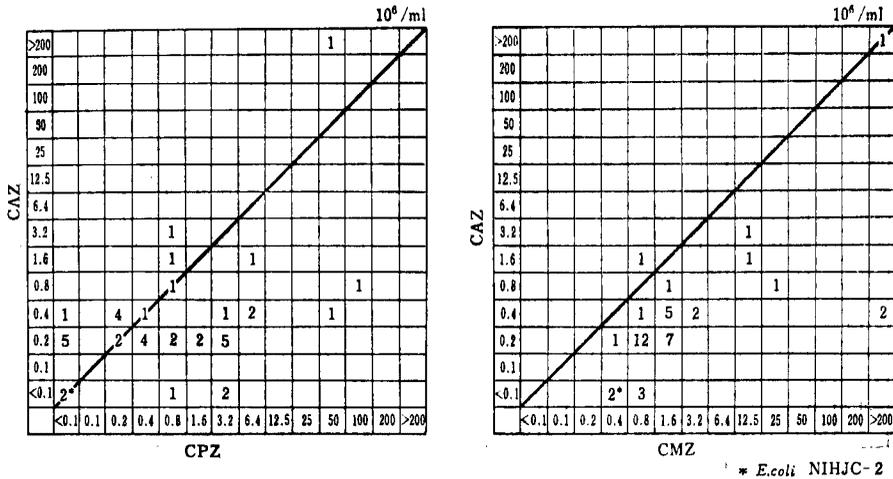
Fig. 2 MICs of CAZ, CPZ, CMZ and CEZ to *E. coli* (41 strains)



	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	200	>200	Total
CAZ	5*		20	10	2	2	1								41
CPZ	8*		6	4	6	2	8	4				2	1		41
CMZ				3*	17	13	2		2	1					41
CEZ					4*	16	8	2	4	5					41

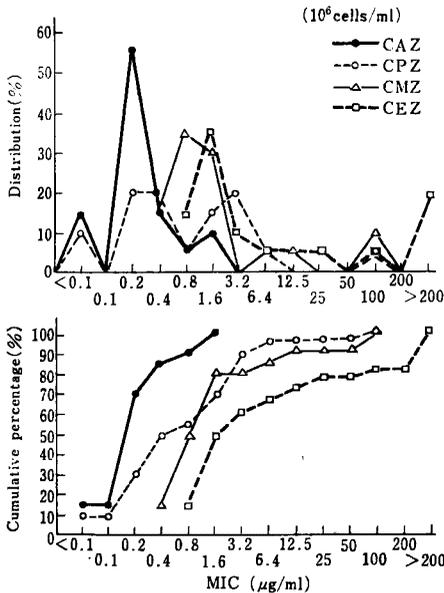
**E. coli* NIHJ C-2

Fig.3 Correllogram between MICs of CAZ, CPZ and CMZ to *E. coli* (41 strains)



* *E. coli* NIHJC-2

Fig.4 MICs of CAZ, CPZ, CMZ and CEZ to *Klebsiella* (20 strains)



	<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	200	>200	Total
CAZ	3(1)	11	3(1)	1	2										20
CPZ	2	4	4(1)	1	3	4(1)	1						1		20
CMZ			3(1)	7	6(1)	1	1							2	20
CEZ			3	7(1)	2	1	1(1)	1					1	4	20

() : *K. oxytoca*

本剤の MIC と CPZ および CMZ の MIC の相関を Fig.3 に示す。本剤の方が 1~数段階低い MIC を示す株が多かった。

Klebsiella (20 株) に対する本剤の MIC は <math><0.1</math>~1.6 E. coli の場合と同様に、90% の株が 0.8

下で、CPZ, CMZ, CEZ のどれよりも優れた MIC 分布を示した (Fig.4)。

本剤と CPZ および CMZ の MIC 相関を Fig.5 に示したが、*E. coli* の場合と同様に、本剤の方が 1~数段階低い MIC を示す株が多かった。

P. aeruginosa (20 株) に対する本剤の MIC は <math><0.1</math>~3.2

本剤と CPZ および CMZ との MIC 相関を Fig.7 に示した。本剤の方が CPZ より 1~3 段階低い MIC を示した株が大部分であり、CMZ よりは、はるかに低い MIC を示したものが大部分であった。

そのほか少数株であるが *P. mirabilis* (5 株), *P. vulgaris* (6 株), *P.morganii* (1 株), *Acinetobacter* (2 株), *Citrobacter* (2 株), *Enterobacter* (1 株), *Serratia* (3 株) については本剤の MIC と CPZ および CMZ の MIC との相関を Fig.8 に示した。CPZ に比べて数段階低い MIC を示す株が多く、CMZ との比較では本剤の方がすべての株において 2~数段階低い MIC を示した。

2. 臨床例

臨床的には亜急性細菌性心内膜炎 1 例、ヘルペス髄膜炎に随伴した原因不明の発熱 1 例、肺線維症+感染 2 例、気管支喘息+感染 1 例、肺炎 1 例、腎盂腎炎 1 例計 7 例に 1 日 0.5 または 1g 宛 2 回点滴静注または静注により 2~10 日間使用した。

臨床効果は有効 3 例、やや有効 2 例、不明・判定不能

Fig. 7 Correlogram between MICs of CAZ, CPZ and CMZ to *P. aeruginosa* (20 strains)

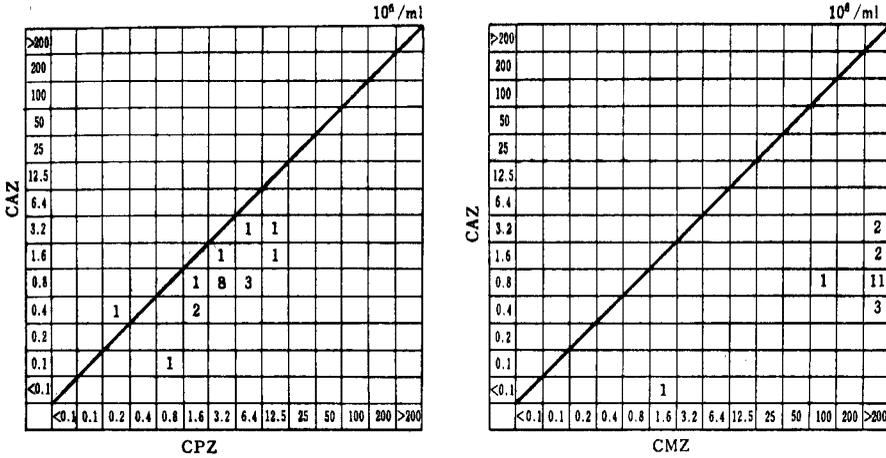


Fig. 8 Correlogram between MICs of CAZ, CPZ and CMZ to *P. mirabilis* (●:5 strains), *P. vulgaris* (○:6 strains), *P.morganii* (▲:1 strain), *Acinetobacter* (△:2 strains), *Citrobacter* (■:2 strains), *Enterobacter* (□:1 strain) and *Serratia* (×:3 strains)

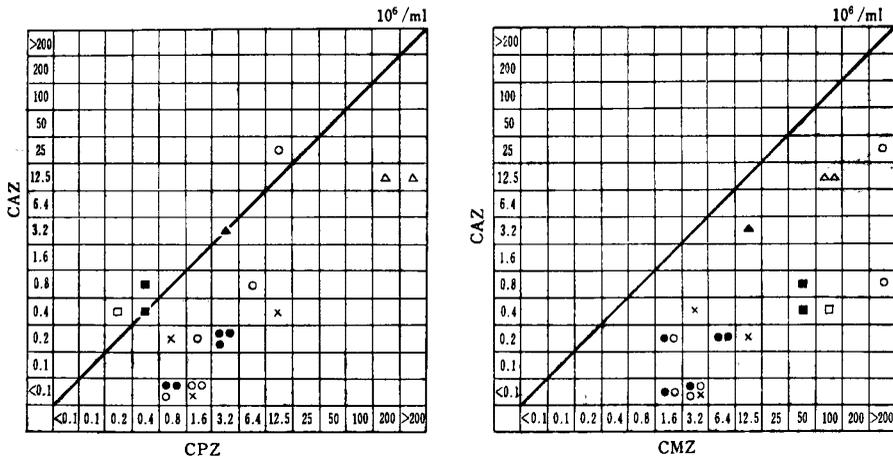
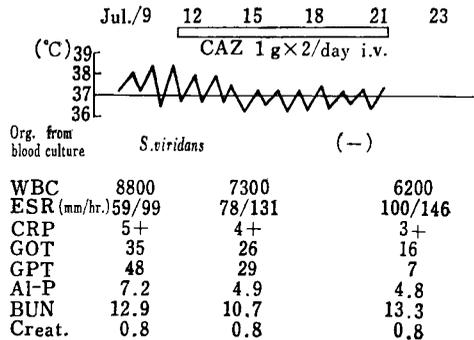


Fig. 9 K. W. 51 y. o., M., Bacterial endocarditis



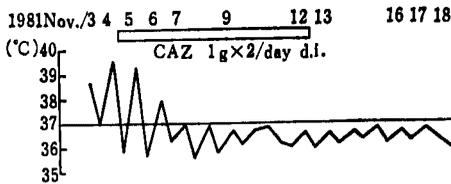
2例の成績であった。不明の1例は悪心、嘔吐が重ねて注射中に起こることが経験されたので中止した1例である。検査値異常ではBUNの軽度上昇(20.5→29.0mg/dl)と好酸球の一過性増加をみた1例とGOT軽度上昇(34→50)をみた1例があった。

症例1 51歳男、亜急性細菌性心内膜炎 (Fig. 9)。発熱、全身倦怠感を主訴として来院し心雑音を指摘され、細菌性心内膜炎+大動脈弁閉鎖不全と診断され入院した。入院時血液培養により *S. viridans* が証明され、本剤1gを生理的食塩液20mlに溶解し、5分かけて1日に朝、夕の2回静注を10日間施行した。

本剤投与後38°C台の発熱は次第に下降し37°C台となり菌陰性化をみた。CRPは5+→3+と軽快したが陰性化をみるに至らなかった。白血球数は8,800→6,200

と正常化した。赤沈100mm/1hr.ともう一步の改善が望まれた。本症例では菌検出後MICを検討し、本剤

Fig. 10 T. T. 28 y. o., M., Associated infection with herpes simplex meningitis



WBC	2900	4700	4800
ESR(mm/hr.)	16/41	13/36	15/36
CRP	2+	2+	
GOT	138	97	100
GPT	196	285	299
Al-P	7.1	17.2	17.0
CSF:			
Cell counts	70/3		31/3
Protein(mg/dl)	89		113
Glucose(mg/dl)	52		31

が6.25, CEZ 0.78, ABPC 3.13, PCG 6.25 μ g/mlであることが判明したので、本剤10日間使用後はCEZに切り替えて、完全に平熱化、CRPの陰性化をみているので、本剤の効果はやや有効と判定した。

症例2 28歳男、ヘルペス髄膜炎+感染 (Fig. 10)。

基礎疾患として慢性腎炎を有し、azathiopurineによる治療中、発熱、頭痛、悪心が出現し入院した。尿、血液、髄液等の細菌培養陰性、真菌、結核菌も陰性。髄液圧上昇、細胞数70/3(単核球増加)、蛋白113mg/dl、糖40mg/dl、後にヘルペス抗体価上昇によりヘルペス髄膜炎と診断された。入院当初は細菌性髄膜炎も否定しきれずABPC, CTXなどが投与され解熱したが、ヘルペス髄膜炎と診断がついてから投与が中止された。しかし、その後再び発熱したため、その原因は不明であったが本剤を1g点滴1日2回7日間行なったところ翌日から解熱し3日目には平熱となり、自覚的所見も次第に改善された。本剤投与前に結核性髄膜炎の可能性も考えてINH, RFPが投与されており、本剤投与以前から既にGOT, GPT上昇の傾向が認められていた。INH, RFPの投与を中止した後、本剤投与を続けたにもかかわらずGOT, GPTは下降しているため、このトランスアミナーゼ上昇は本剤よりもむしろINH, RFPによる可能性が強いと思われる。

本症例においては結果的にみると本剤使用により解熱が認められたが、起炎菌不明でしかも治療対象とした感染病巣も不明確であるため治療効果判定は不明とした。

症例3 81歳男、肺線維症+感染。

発熱38.7°C、白血球数9,500、CRP5+など認め、胸部X線上、肺異常陰影の悪化を伴った。CAZ1回1g、1日2回、5%糖250mlに溶解し、1時間点滴静注を

行ない、7日間施行した。次第に解熱し、CRPも好転したので中止したが翌日再び発熱し、他剤(CPZ+MINO)を開始した。本剤の効果をやや有効と判定した。起炎菌は不明であった。

副作用を認めなかったが、検査値異常として、投与後GOT 50と軽度上昇を認めた。

症例4 80歳女、肺線維症・中葉症候群+感染。

入院17日前脳卒中を起こし、その後37.5°Cくらいの微熱が続いてMINO1日200mgを服用していたが、39.0°Cに発熱し、白血球数16,600となったので、X線上、肺陰影は不変であったが、CAZ1回1gを、1日2回、5%糖250mlに溶解し、1時間点滴を開始した。3回施行したが、悪心を訴え始め、第3回点滴中に嘔吐を来したので、ここで使用を中止し、他剤(PIPC)に変更し、2日後悪心は消失した。

本例は、本剤投薬20日前からジゴキシン1日0.125mgを服用していたが、特にその中毒症状の所見は認められなかった。

喀痰なく、起炎菌不明であった。効果判定も不能であった。

症例5 67歳女、肺炎。

亀背を示す以外、基礎疾患はなかった。入院前日39.0°Cとなり、胸部X線像により、右下野に肺炎を認めた。体重33.5kgであったので、CAZ1回0.5gを、1日2回、ソリタT_s200mlに溶解して、1時間点滴静注を行ない、7日間施行した。

経過順調で有効と判定した。副作用はなかった。起炎菌は不明であった。

症例6 32歳女、急性腎盂腎炎。

尿路結石を有していた。入院前日、悪寒とともに40.0°Cに発熱、背腰痛を訴えて入院した。CAZ1回0.5gを1日2回、ソリタT_s200mlに溶解して1時間点滴を行ない、5日間施行した。

経過順調で有効と判定した。副作用を認めなかった。

入院時の中間尿培養では、*S. faecalis*+*S. epidermidis*を認めたが、 4×10^2 /mlであり、起炎菌と確定しえなかった。投与終了時には陰性となっていた。

症例7 66歳女、喘息+感染。

入院1週間前より咳・痰増加し、息切れが強くなった。喘鳴を呈し、1日約50mlの膿性痰の咯出を認めたので、CAZ1回1gを、1日2回、ソリタT_s200mlに溶解して1時間点滴静注し、6日間施行した。

喀痰量は減少し、膿性痰はその膿性度を減じ、咳・呼吸促進・喘鳴なども減少ないし軽快したので、有効と判定した。

終了直後より微熱の出現を認めたが、原因不明であ

Table 1 Clinical results of ceftazidime

Cases	Diseases	Underlying diseases	Isolated organisms	Doses		Clinical effect	Bacteriological effect	Adverse effect	Abnormal laboratory findings	
				Daily	Duration (day)					
1	K. W. 51yr. M	Bacterial endocarditis	Aortic insufficiency	<i>S. viridans</i> ↓ (-)	(g) 1 × 2 i.v.	10	Fair	Eradicated	None	None
2	T. T. 28 M	Associated infection	Herpes simplex meningitis	(-)	1 × 2 drip	7	Unknown	Unknown	None	None
3	G. S. 81 M	Associated infection	Lung fibrosis	Normal flora	1 × 2 drip	7	Fair	Unknown	None	GOT ↑
4	T. H. 80 F	Associated infection	Lung fibrosis + Middle lobe syndrome	Unknown	1 × 2 drip	1.5	Unassessable		Nausea Vomiting	
5	S. I. 67 F	Pneumonia	Kyphosis	Unknown	0.5 × 2 drip	7	Good	Unknown	None	None
6	I. N. 32 F	Pyelonephritis	Urolithiasis	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> 4 × 10 ⁷ /ml → (-)	0.5 × 2 drip	5	Good	Eradicated	None	None
7	M. A. 66 F	Associated infection	Bronchial, asthma	Normal flora	1 × 2 drip	6	Good	Unknown	None	Eo. ↑ BUN ↑

た。副作用は認めなかった。喀痰培養では常在菌叢のみであった。投薬後の検査で BUN 29.0mg/dl と軽度上昇をみた。

なお、投薬開始3日後の血算で、白血球数 8,100 のとき、好酸球 8%, 実数 648/mm³ と一過性の増加を認めたが、投薬直後には正常に復していた。

Table 1 に症例一覧表を示し、Table 2 に臨床検査値の推移を示す。

II. 考 察

CAZ は、抗菌力・抗菌スペクトルからみて、CTX, CZX, LMOX などに匹敵するグラム陰性桿菌の諸菌種に対する抗菌作用を示し、さらに CPZ を超える緑膿菌に対する抗菌力を有する。換言すれば、市販されたいわゆる第3世代セフェムの有する抗菌活性をかねそなえていることが、多くの菌種菌株の感受性試験から証明された^{1,2)}。

ただ、グラム陽性球菌とか、*B. fragilis* などわずかの菌種において、他に優る CEPs を認めるにすぎない。

体内動態の面では、血中半減期は 90 分前後であり、CPZ, LMOX より短いが、1日2回投薬により、まず臨床不安はないといえる^{2,3)}。

副作用の発現状況でも、その症状・頻度のうえで、特に問題はなく、構造上、antabuse 作用発来心配もないと考えられよう⁴⁾。

治療総会の新薬シンポジウムの発表における臨床効果も、先行第3世代 CEPs 治験時の成績に優るとも劣らないものであった。特に緑膿菌感染症における除菌率は、過去の諸剤の新薬シンポジウムにおける成績と比較すると全感染症の総計であるが、CFS 61.3%⁵⁾、CPZ 51.0%⁶⁾、CPM 53.2%⁷⁾ に対し、CAZ では 65% ともっとも大きい数字を示していることが注目される。

しかも、抗菌スペクトルが広いため、菌交代を来たすことも少ないといえることができる。CFSにおける菌交代出現率 30.6%⁵⁾ に対し、CAZ のそれは 11%²⁾ と低いことが示されている。

現在までの CAZ の検討成績を集積してみると、本剤は第3世代の CEPs の代表的薬剤となりうると思われる。あるいは、さらに第4世代へ一步をふみ出しているということもできよう。

本剤はアミノグリコシド系抗生物質 (AGs) に代わりうるものであるという人もあり⁷⁾、老人や腎障害者に、おそろおそろ AGs を選択することは、やがてなくなるのではないかと示唆されている。

私どものわずかな実験室的経験からも、CAZ の優れた抗菌作用は充分確認することができた。

少数例の臨床例からは、当薬剤の特色・価値を知ることとは不可能に近い。今後、企画実施される比較試験の成績において、最もよくその価値が現われるのが常であ

Table 2 Laboratory findings

Cases	1		2		3		5		6		7		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
RBC ($\times 10^4$)	379	340	433	430	447	380	361	385	426	434	514	426	
Hb (g/dl)	12	10.4	14.4	14.1	13.3	11.7	10.9	10.8	13.7	13.7	14.7	12.4	
Ht (%)	34	31	43	40	43.1	37.4	34.2	37.7	41.5	44.5	46.2	40.5	
WBC	9,300	6,200	8,300	4,800	9,500	8,300	7,200	5,300	13,800	8,100	6,800	5,500	
Differential WBC count (%)	B	1	0			0	0	0	2	0	0.5	1	0
	E	0	1			6	8	1	0	0	2.5	3	5
	N	82	85			74	67	81	67	86.5	64.0	59	53
	L.y	5	13			16	20	13	23	9.5	24.5	33	38
	M	12	1			4	5	5	8	4.0	8.0	4	4
Th ($\times 10^4$)	22.9	33.5	29.4	30.6	29.2	33.6	29.6	52.4	27.0	26.8	18.2	14.2	
GOT	35	16	26	28	34	50	22	29	29	26	23	21	
GPT	48	7	42	146	9	12	19	13	19	32	13	11	
Al-P	7.2	4.8	5.3	9.9	10.0	9.6	5.9	7.1			7.9	5.1	
T-Bil (mg/dl)			0.3	0.3	0.78	0.61	0.68	0.27					
BUN (mg/dl)	12.9	13.3	18.2	17.9	26.3	13.5	16.0	12.2	11.0	9.3	20.5	29.0	
Cr (mg/dl)	0.8	0.8	1.3	1.2	1.17	1.0	0.71	0.55	0.78	0.71	1.3	1.16	
Urine	Protein	±	-	-	-	-	-	±	-	+	-	+	+
	Sugar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urine sed.	R	2+	-	+	+	+	±	+	+	+	+	-	-
	W	2+	-	-	-	±	-	±	±	+	±	-	-
	Cylinder	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-

B: before, A: after

り、この成績に期待したい。

文 献

- 1) Ceftazidime 特集: J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. B): 1~352, 1981
- 2) 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
- 3) LÜTHY, R.; J. BLASER, A. BONETTI, H. SIMMEN, R. WISE & W. SIEGENTHALER: Comparative multiple-dose pharmacokinetics of cefotaxime, moxalactam, and ceftazidime. Antimicrob. Agents Chemother. 20: 567~575, 1981
- 4) 石神襄次: セフエム系抗生物質とアルコールの相互作用. 医薬ジャーナル 17: 1301~1304, 1981
- 5) 第26回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II. Cefsulodin, 東京, 1978
- 6) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I. T-1551, 福岡, 1979
- 7) 第29回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II. SM-1652, 広島, 1981
- 8) GOZZARD, D. I.; A. M. GEDDES, I. D. FARRELL, S. J. EYKYN, I. PHILLIPS, R. WISE & R. M. BROWN: Ceftazidime—a new extended-spectrum cephalosporin. Lancet 1: 1152~1156, 1982

STUDIES ON CEFTAZIDIME (SN401)

OTOHIKO KUNII, TAKASHI KOMATSU, HAJIME NISHIYA

YASUO ONO, TAKENORI TAKIZAWA and SHIRO MIWA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

KAZUFUTO FUKAYA

Yokohama Teishin Hospital

Laboratory and clinical studies were performed on a new cephem-antibiotic, ceftazidime (CAZ, SN401).

A sensitivity test using clinical isolates showed that the antibacterial activity of CAZ was higher than those of cefoperazone, cefmetazole and cefazolin against all of *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* and a variety of Gram-negative rods.

Seven patients were treated with CAZ. The drug was given 0.5 to 1 g b.i.d. for 2 to 10 days either by intravenous drip infusion or bolus injection.

Three cases were evaluated as good, two as fair, and two were unknown or unassessable. As one patient complained of nausea and vomiting, the treatment was stopped. An elevation of BUN and transient increase in eosinocytes were observed in one patient and a slight elevation of GOT in one patient.