

## 呼吸器感染症における Ceftazidime (SN401) の臨床的検討

小林宏行・高村研二・川俣倫子・押谷 浩

吉林大学第一内科呼吸器

新セフェム系抗生剤 Ceftazidime (CAZ, SN401) (1回 1g, 1日 2回点滴静注) の慢性気管支炎に対する臨床評価を検討した。

8例の慢性気管支炎の感染性増悪例に対し有効5例, 無効3例, 有効率 62.5% であった。無効例3例のうち2例は緑膿菌常時排菌の長期の難治例であり, 他の1例も呼吸不全を伴った長期の難治例であった。

臨床的ならびに検査値のうえから副作用はみられなかった。

以上より, 本剤は慢性気管支炎感染性再燃例に臨床的有用性が充分期待でき得ると考えられた。しかしながら *in vitro* の優れた抗緑膿菌作用を臨床的に検討するには, 呼吸器緑膿菌感染症の難治的背景から, 投与量, 方法などに対して再度, 検討するに価値ある薬剤と考えられた。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は, アミノチアゾール基をもつ新しいセフェム系抗生物質であり, *in vitro* においてグラム陽性菌・グラム陰性菌に対して広域な抗菌性を有し, 特に  $\beta$ -ラクタマーゼに対して安定であり, かつ抗緑膿菌作用もみられることが特徴としてあげられている<sup>1)</sup>。一方, *in vivo* において良好な血中濃度が比較的長く持続し, 血清蛋白との結合率は低く, 血清の存在下においても抗菌力が変動しないことも知られている。

著者らは, 今回, 呼吸器感染症に対して, 本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

## I. 対象と方法

成人の慢性気管支炎感染性再燃例8例を対象とし, 本剤1回1g, 1日2回を各々約1.5~2時間かけて点滴静注を行なった。

原則として, 本剤使用前後における喀痰中の細菌検査, 胸部レ線像, 末梢血所見および臨床症状を観察し, 成績の判定は本剤使用終了時にこれを行なった。

臨床症状, 所見の評価にあたっては, 特に体温, 喀痰量とその性状, 白血球数, 血沈, CRP を観察した。喀痰量は1日50ml以上を卍, 50~10mlを卍, 10ml以下を十として記した。また, 胸部レ線像は, 本剤使用前の異常陰影の広がり比べて“1”がその90%以上が消失, “2”を有意改善, “3”を不変, “4”を悪化としたが, ここで取り扱った慢性気管支炎例については, むしろ器質化された陰影を主とし, 消退は望めないものが多かったが, これらすべてを含めて有意所見として取り扱った。

## II. 成績

発熱, 膿性痰, 白血球増加, CRP 陽性などのうち,

いずれか3項目以上を有するものを対象とした。集積された例は8例であった (Table 1)。

## 1. 各個症例について

症例1: 慢性的に喀痰中に緑膿菌を有する例であり, SBPC が投与されていたが, 本剤投与3日前より膿性痰増加, 喘鳴が増強した。本剤投与を5日間施行したが, 臨床症状, 検査値の改善もなく無効と判定された。以後, GM, CFS などの併用が施行されたが, 有意な臨床効果は得られなかった。

症例2: 従来より慢性気管支炎にて通院治療中, 3日前より喀痰量増加にて ABPC 内服を施行したが前日より発熱, 入院した。以後本剤使用, 3日後には解熱, 7日後に膿性痰も消失, かつ白血球数, CRP も正常化し有効と判定された。K. pneumoniae が起炎菌とみられた例であった。

症例3: 慢性気管支炎で外来管理中, 7日前より上気道炎症状が持続, 2日前より喘鳴, 呼吸困難を伴い来院した。本剤使用3日後頃より膿性痰消失, 7日頃より平熱化し, 胸部ラ音も消失, 有効と判定された。

症例4: 当日, 朝より発熱, 膿性痰あり脱水症状を伴い入院。夕方より本剤使用3日後平熱化, かつ膿性痰も消失, 7日後の白血球数5,300と正常化し有効と判定された。H. influenzae が起炎菌と推された。

症例5: 慢性気管支炎例で, かつ呼吸不全状態で入院中, CTM, TOB の併用がなされていたが, 抗療法性であった。今回, 上記薬剤使用中, 喘鳴, 呼吸困難, 膿性痰増加, かつ発熱出現し1日後本剤を使用した。症状改善が得られず, 2日後気管切開施行, 4日後本剤中止し無効と判定した。CTX, TOB およびステロイド剤が併

Table 1 RTI treated with CAZ

Cases	Disease	Organisms	Dosis	Fever	Sputum	WBC	X-ray	CRP	Plat.	GOT	GPT	ALP	BUN	Creat.	Side effect	Clinical effect
1 T. F. 46. F	Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> (卅)	1.0×2×5	(-)	PM+	8,100	3	3+	23.4	20	18	9.6	13.6	0.7	(-)	(-)
		<i>P. aeruginosa</i> (卅)			PM+	9,300		3+	19.4	17	13	6.7	14.1	0.7		
2 S. Y. 72. M	Chronic bronchitis	<i>K. pneumoniae</i> (卅)	1.0×2×14	37.8	PM+	13,300	2	5+	30.3	21	17	9.3	19.3	0.8	(-)	(+) )
		(-)		M ±	6,100	(-)		36.3	19	19	8.4	16.3	0.7			
3 M. K. 72. M	Chronic bronchitis	n.s.	1.0、2×12	37.3	PM+	7,600	2	3+	26.6	17	14	6.9	20.3	0.8	(-)	(+) )
		n.s.		(-)	5,200	1+		28.4	21	13	5.8	17.4	0.6			
4 G. M. 62. F	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> (卅)	1.0、2×7	38.4	PM+	13,100	2	6+	25.4	24	13	6.6	24.4	0.9	(-)	(+) )
		n.s.		M +	5,300	2+		35.6	21	14	6.9	18.3	0.8			
5 W. S. 71. M	Chronic bronchitis	<i>E. coli</i> (+)	1.0×3×4	38.3	PM±	15,300	2	6+	19.4	35	17	6.9	25.4	0.9	(-)	(-)
		<i>Acinetobacter</i> (+)		37.4	PM-	9,600		5+	19.6	34	19	6.6	28.3	0.9		
6 K. M. 69. M	Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> (+)	1.0×2×11	37.0	PM+	7,600	3	4+	28.3	16	9	5.9	17.1	0.6	(-)	(+) )
		n.s.		M -	8,100	(-)		24.6	13	11	6.3	14.3	0.7			
7 T. M. 59. F	Chronic bronchitis	n.s.	1.0×2×9	37.2	PM±	7,600	3	4+	31.4	19	16	5.8	19.4	0.6	(-)	(+) )
		n.s.		(-)	5,900	1+		35.6	14	11	6.0	18.3	0.4			
8 K. H. 49. M	Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> (卅)	1.0×2×7	36.6	PM+	9,300	3	4+	36.1	21	14	6.9	16.4	0.7	(-)	(-)
		<i>P. aeruginosa</i> (卅)		36.5	PM+	8,500		3+	39.4	13	16	7.4	13.2	0.8		

用開始された。なお、気管切開部よりの喀痰中より、*E. coli*, *Acinetobacter* などが検出されたが菌量の点から起炎菌と推定されるに至らなかった。以後、本例は、漸次好転の経過をみているが、6か月後も呼吸不全のため治療困難な例である。

症例6：慢性気管支炎に気管支拡張症を合併した例である。3日前より発熱、膿性痰増加し来院。本剤使用2日後平熱化、8日後膿性痰は完全に消失し、CRPも陰性化し、有効と判定された。喀痰中 *S. pneumoniae* は菌量の点から起炎菌とみられなかった。

症例7：従来より感染の反復例である。今回、上気道炎に罹患後、膿性痰、喘鳴増強し入院した。本剤使用4日後より膿性痰消失、8日後より微熱も平熱化し、有効と判定された。喀痰中起炎菌は不明であった。

症例8：10年以上も持続する慢性気管支炎に巨大嚢胞を伴い、種々の治療に抵抗性である緑膿菌感染症である。今回、CFS、AMK治療中であったが、膿性痰減少せず、本剤を試みた。7日間投与したが、臨床症状および検査値にも改善がみられず無効と判定された。

以上8例に本剤を使用し、有効5例、無効3例、有効率62.5%であった。

## 2. 起炎菌の変化

起炎菌と判定された菌種は、*P. aeruginosa* 2件(症例1, 8), *K. pneumoniae* 1件(症例2), *H. influenzae*

1件(症例4)であった。*K. pneumoniae* および *H. influenzae* 検出例は、臨床症状の好転とともにこれら菌種は除菌されていたが、*P. aeruginosa* 例はともに残存し、かつ臨床症状の好転がみられなかった。

## 3. 副作用

本剤投与中および投与後において、本剤に起因すると思われる愁訴、所見はみられなかった。また、検査成績上も異常所見はみられなかった。

## III. 考 按

先にも述べたように、本剤は、*in vitro* の成績において、抗緑膿菌作用を含めて、極めて広範な抗菌作用をもつセフェム系薬剤ということができよう。また、その血中持続も、半減期は90~100分と比較的長期である<sup>2)</sup>ことが特徴とされている。

一方、呼吸器感染症、特に慢性気管支炎における感染性再燃の際の起炎菌の多くは、*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Klebsiella* sp., *H. influenzae*, および長期化した例においては、*P. aeruginosa* が主たる菌種であり、その他、*E. coli* などがみられるのがほとんどである。してみると、本剤はかかる慢性気道感染症の感染性再燃時において抗菌性の観点からかなり期待できうる薬剤といえよう。

本剤のヒト肺、気管支組織に対する移行性は、未だ確たる成績に乏しいが、PETTERSSONらの呼吸器感染症13

例中 12 例に有効であったという成績<sup>3)</sup>より、体内動態的にみても呼吸器感染症に有用性が期待できることが推せよう。

著者らの成績において、8 例中無効例は 3 例にみられたが、このうち 2 例は *P. aeruginosa* の長期排菌例であった。Niimi<sup>4)</sup>によると、本剤は他の抗生剤に比べ、*P. aeruginosa* に対する抗菌力は、MIC で 0.4~100mg/l, MIC 50% 1.6mg/l, MIC 90% 12.5mg/l あり、Piperacillin, Cefotaxime, Cefsulodin よりも優れていることが示されている。一方、本治験で無効であった *P. aeruginosa* 排菌例は、いずれも病像が長期化しており、肺胞気道系の器質的変化も高度な例であり、薬剤の病巣部への移行性にむしろ問題があったものとも解せよう。本治験の経験から呼吸器の緑膿菌感染症に対しては、今後投与の増加、投与回数等の点で工夫が残されるものといえよう。また、菌が検出され得なかった無効例(症例 5)も長期化した例であり、現在まで種々の抗生剤に対しても抗療法性の慢性、難治例であった。このような例をみると膿性痰の原因治療は、抗菌剤の射程距離を逸脱した例とも考えられ、他の補助療法が必要となる。

有効例は、いずれも慢性気管支炎を基礎に有するが、比較的急速な経過で感染性増悪が招来された例であり、本剤使用により短期間に膿性痰、発熱等が消失した例であり、本治験から得た経験からは、かかる例にあって

は、本剤投与により、その治療期間が短縮し得るのではないかと考えられた。

副作用に関しては、8 例中その発現は、まったくみられなかったが、やはり集積母体を拡大して論ぜられるべき問題であろう。

以上より、本剤は慢性気管支炎の感染性増悪に対して臨床的有用性が充分期待できる薬剤と考えられ、今後充分に検討しうる価値を有するものとみられた。

#### 文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; P. ACKRED, 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
- 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) PETERSSON, T.; P. AHVONEN & E. STORGARDS: Clinical experience in the treatment of lower respiratory tract infections with ceftazidime. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. B): 303~305, 1981
- 4) NEU, H. C.: *In-vitro* activity of ceftazidime, a  $\beta$ -lactamase stable cephalosporin. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. B): 131~134, 1981

## CLINICAL EVALUATION OF CEFTAZIDIME IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

HIROYUKI KOBAYASHI, KENJI TAKAMURA, TOMOKO KAWAMATA  
and HIROSHI OSHITANI

The First Department of Internal Medicine, Kyorin University,  
School of Medicine

Clinical efficacy of ceftazidime (CAZ, SN401), a new cephem antibiotic, was evaluated in patients with chronic bronchitis, by drip infusion of 1 g, b. i. d. In 8 cases of exacerbation of infections in chronic bronchitis, good response was obtained in 5 cases, poor in 3, with efficacy rate of 62.5%. Out of 3 cases evaluated as poor, 2 were prolonged intractable cases continually excreting *P. aeruginosa*. The other was also a prolonged intractable case accompanied with dyspnea.

Neither abnormality in laboratory findings nor clinical side effect was observed. From the above results, CAZ was expected to be highly useful in the treatment of infectious recurrence of chronic bronchitis.

In view of intractability of respiratory tract infections by *P. aeruginosa*, however, CAZ was considered worthwhile further studying in terms of dosage, administration method, etc., in order to find the best clinical application of the high *in vitro* activity of CAZ against *P. aeruginosa*.