

Ceftazidime (SN401) の臨床的検討

後 東 俊 博・滝 下 佳 寛・島 田 久 夫・上 田 聰 一郎

田 村 正 和・中 川 勝・螺 良 英 郎・森 岡 茂 治*

徳島大学医学部第三内科

高知市民病院呼吸器科*

内科領域で経験した感染症例 19 例に Ceftazidime (CAZ, SN 401) を経静脈内投与し、その臨床効果、細菌学的効果および副作用、臨床検査値に及ぼす影響について検討し以下の成績を得た。

1. 臨床的効果；呼吸器感染症 14 例（気管支肺炎 10 例、慢性気管支炎 2 例、急性気管支炎 1 例、肺化膿症 1 例）および敗血症が疑われた症例 2 例の計 16 例が効果判定の対象となった。総合臨床効果判定の結果、気管支肺炎 10 例では著効 3、有効 4、無効 3 であり気管支肺炎に対する有効率は 70% であった。また急性、慢性気管支炎の 3 例はいずれも有効、肺化膿症の 1 例は著効と判定され、呼吸器感染症全体での本剤の有効率は 11/14 (79%) であった。敗血症疑い例の 2 例では有効 1、無効 1 であり全症例での有効率は 12/16 (75%) であった。

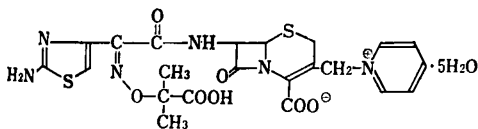
2. 細菌学的効果；検出菌核して最も多かった *P. aeruginosa* 6 株中では消失 1、減少 3、不変 2、*S. aureus* 4 株中では消失 2、減少 1、不変 1 であり、各々 1 株ずつ検出された *H. influenzae*, *Citrobacter*, *E. coli*, *K. pneumoniae* はすべて消失した。

3. 副作用および検査値異常；1 例に発疹、好酸球増多が出現し、他の 2 例に軽度の GPT 上昇を認めた。これらを合わせたものの出現率は 3/19 (16%) であったが、いずれも軽度であり、薬剤投与終了後速かに正常に復した。

4. 本剤は、重篤な基礎疾患を有する症例に合併した気管支肺炎例を中心とした検討で 75% の優れた有効性を示し、細菌学的には、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対する除菌が優れており、副作用の少ない安全な薬剤であることが示唆された。

アミノチアゾール基を有する新しいセフェム系抗生剤 Ceftazidime (CAZ, SN401) (Fig. 1) の特徴として、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広域な抗菌スペクトラムを有し、特に緑膿菌を含めたグラム陰性菌に優れた抗菌活性を有すること、 β -ラクタマーゼに対して極めて安定であること、MIC、MBC 値が近似することなどが挙げられている¹⁻⁶⁾。内科領域における各種感染症例に対する本剤の有効性を検討した。

Fig. 1 Chemical structure of CAZ



I. 対象および方法

対象は徳島大学第三内科および高知市民病院呼吸器科の入院患者のうち感染症が確定あるいは最も疑われた症例 19 症例である。19 症例の内訳は、男性 11 例、女性 8 例であり、平均年齢は 60.5 歳であった。これらを一

括して Table 1 に示す（ただし症例 10, 11 および症例 17, 18 は同一患者に 1～数か月の間隔をおいて発症したものである）。大多数（19 症例中 15 症例）に軽症から重症におよぶ何らかの基礎疾患を認めている（リンパ肉腫、胃癌、急性白血病、糖尿病、気管支喘息、PIE 症候群、肺癌、肺気腫、気管支拡張症、肝脾腫など）。

感染症別には呼吸器感染症が 16 症例と大多数を占めており、気管支肺炎 11 例、慢性気管支炎 2 例、肺化膿症 2 例、急性気管支炎 1 例である。呼吸器感染症以外には、敗血症が疑われた症例 3 例である。これらの感染症のうち症例 1, 7, 9 は後述する理由で効果判定から除外された。

原因菌別には、*P. aeruginosa* 6 例、*S. aureus* 4 例が多く検出され、他、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Citrobacter* などが検出された。症例 1, 2, 3 は、臨床上敗血症が最も疑われたが、血液の細菌培養ではすべて陰性であった。

CAZ の投与はすべて経静脈的に行ない、1 日量 2～4g (4g/日は 1 症例のみ) を 2 回に分けて静注または点滴静

Table 1 Clinical results of CAZ

Case No.	Name (Sex) Age	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organism	CAZ, g $\times$ days (Total, g) Route	Clinical effect	Side effect
1	K. O. (F) 68	(Lymphosarcoma)		2 $\times$ 13 (26) d.i.v.	UD	(-)
2	S. N. (M) 61	Sepsis susp (Gastric cancer)		2 $\times$ 12 (24) d.i.v.	(+)	(-)
3	Y. H. (M) 73	Sepsis susp (AML)		4 $\times$ 5 (20) d.i.v.	(-)	(-)
4	M. H. (F) 50	Bronchopneumonia (Diabetes mellitus)	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	2 $\times$ 18 (36) d.i.v.	(+)	(-)
5	Y. H. (M) 73	Chronic bronchitis (Bronchiectasis) (Bronchial asthma)	<i>P. aeruginosa</i>	2 $\times$ 9 (18) i.v.	(+)	(-)
6	Y. M. (F) 48	Bronchopneumonia (PIE syndrome)	<i>P. aeruginosa</i>	2 $\times$ 12 (24) d.i.v.	(+)	(-)
7	H. T. (M) 60	Bronchopneumonia (Atypical mycobacteriosis)	<i>M. intracellulare</i>	2 $\times$ 20 (40) i.v.	UD	(-)
8	S. Y. (F) 60	Bronchopneumonia (Bronchial asthma)	<i>Citrobacter sp.</i>	2 $\times$ 5 (10) i.v.	(#)	S-GPT 34 $\rightarrow$ 56
9	T. Y. (M) 49	Lung abscess	Normal flora	2 $\times$ 3 (5) i.v.	UD	Skin rash Eosinophilia 1 $\rightarrow$ 19%
10	H. K. (M) 66	Bronchopneumonia (Lung cancer)	β - <i>Streptococcus</i>	2 $\times$ 5 (10) i.v.	(++)	(-)
11	H. K. (M) 66	Bronchopneumonia (Lung cancer)	<i>S. aureus</i> β - <i>Streptococcus</i>	2 $\times$ 14 (28) i.v.	(#)	(-)
12	S. T. (M) 73	Acute bronchitis (Lung emphysema)	<i>S. aureus</i>	2 $\times$ 6 (11) i.v.	(+)	(-)
13	Y. T. (M) 63	Lung abscess (Diabetes mellitus)	<i>H. influenzae</i>	2 $\times$ 18 (36) i.v.	(#)	(-)
14	S. Y. (F) 46	Bronchopneumonia		2 $\times$ 6 (12) i.v.	(-)	(-)
15	T. H. (F) 71	Bronchopneumonia	Normal flora	2 $\times$ 12 (24) d.i.v., i.v.	(+)	(-)
16	S. K. (M) 65	Bronchopneumonia (Lung cancer)	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	2 $\times$ 8 (15) i.v.	(-)	S-GPT 19 $\rightarrow$ 75
17	F. I. (F) 71	Bronchopneumonia (Hepatomegalia) (Splenomegalia)	<i>P. aeruginosa</i>	2 $\times$ 10 (20) i.v.	(+)	(-)
18	F. I. (F) 71	Bronchopneumonia (Hepatomegalia) (Splenomegalia)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	2 $\times$ 7 (14) i.v.	(-)	(-)
19	Z. K. (M) 31	Chronic bronchitis (Bronchiectasis)	<i>P. aeruginosa</i>	2 $\times$ 15 (30) i.v.	(+)	(-)

注で行なった。投与総量は最少5gから最大40gであった。

効果の判定は、その総合効果を、自・他覚的所見および検査所見、細菌学的効果を指標として判定し、薬剤投与後3日以内に著しい改善を認めたものを著効、7日以内に改善が認められたものを有効、それ以外のものを無効とした。Table 1に示す19症例のうち3症例が効果判定より除外された。症例1はLymphosarcomaにて経過中高熱を発生し、臨床的に敗血症を疑い本剤を投与したが、結果的には、tumor feverであったと判断されたため、症例7は気管支肺炎を疑ったが、経過中の喀痰中細菌培養にて、*M. intracellulare*が検出され、非定型好酸菌症の確定診断が成されたため、また症例9は、肺化膿症例への投与であるが、本剤投与3日目より発疹、皮膚痒痒感を認めたため本剤を中止した結果、これら3症例はいずれも効果判定から除外された。結局効果判定の対象となったのは、呼吸器感染症14例、および敗血症の疑われた症例2例の計16例への投与である。

副作用に関しては、自・他覚所見に加うるに主として造血臓器、肝機能、腎機能に及ぼす影響をみる目的で、一般血値、血清トランスアミナーゼ、BUN、クレアチニンなどにつき可能な限り本剤投与前後で検査し判定資料とした。

II. 成績

1. 呼吸器感染症

効果判定の対象となった呼吸器感染症例は14例、内訳は、気管支肺炎10例、慢性気管支炎2例、急性気管支炎1例、肺化膿症1例であった。

1) 気管支肺炎

症例4 50歳、女性。基礎疾患として糖尿病がある。喀痰より*E. coli*, *P. aeruginosa*が検出された。本剤1回1g, 1日2回点滴静注にて18日間投与した。臨床症状、検査所見の改善をみ、有効と判定された。細菌学的には、*E. coli*は消失、*P. aeruginosa*の数の減少を認めた。

症例6 48歳、女性。PIE症候群にて経過中、発熱、膿性痰、CRPや赤沈の増悪を認め、気管支肺炎と診断、喀痰中より*P. aeruginosa*を認めた。本剤2g/日を点滴静注にて投与。約7日後には、炎症所見の消失を認めるとともに、喀痰中の*P. aeruginosa*も消失、有効と判定された。

症例8 60歳、女性。気管支喘息にて経過中、喀痰の膿性化および各種炎症所見の発現をみた。喀痰中より*Citrobacter* sp. が検出された。本剤投与により著明な臨床症状の改善、喀痰の消失を認めたため著効と判定した。

症例10 66歳、男性。肺癌に伴う肺炎例である。喀痰からは β -*Streptococcus*が検出された。本剤投与により臨床所見、検査所見ともに著しい改善がみられたため著効と判定。本患者は約1か月後に再度肺炎を発症した(Table 1には症例11として呈示)。このときは喀痰中に*S. aureus*を検出した。前回と同機本剤2g/日の投与で速かな改善がみられ、喀痰も消失し著効と判定された。

症例14 46歳、女性。発熱とともに、胸部X線右上肺下部に肺炎様陰影を認めた。本剤2g/日を6日間静注にて投与するも臨床に全く改善が認められず無効であった。本例の起炎菌は不明であった。本剤中止後、CEZ 4g/日、TOB 120mg/日を併用することにより臨床症状、所見は速かに改善した。

症例15 71歳、女性。発熱、咳、膿性痰を来とし、胸部X線右上肺中部内側に肺炎様陰影を認めた。起炎菌は不明であったが、本剤投与により5日目頃より下熱し、臨床所見の改善をみたため有効と判定した。

症例16 65歳、男性。肺癌患者に併発した肺炎例である。喀痰中より*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. calcoaceticus*が検出された。本剤2g/日、8日間の投与によっても臨床的に殆んど改善が認められなかったため無効と判定した。ただし細菌学的には、本剤投与により*S. aureus*, *K. pneumoniae*は共に消失したが、*A. calcoaceticus*は残存した。

症例17 71歳、女性。中等度発熱、咳、痰の増加とともに胸部X線に異常を認めた。基礎疾患として肝・脾腫を有する。喀痰より*P. aeruginosa*が検出された。本剤2g/日、10日間の投与により喀痰も消失し、臨床所見に改善がみられたため有効と判定した。本症例は約2か月後はほぼ同様の症状で再発(症例18)しており、このときは喀痰より*P. aeruginosa*と*S. aureus*が検出された。本剤2g/日を7日間投与したが、臨床症状および細菌学的にも効果は認められず無効と判定した。

2) 慢性気管支炎

症例5 73歳、男性。症例19 31歳、男性。いずれも気管支拡張症を基礎に有する症例で起炎菌は、*P. aeruginosa*である。膿性痰の増加に対し本剤2g/日を9~15日間投与することにより、臨床的に改善がみられ、細菌学的にも*P. aeruginosa*の減少を認めたため有効と判定した。

3) 肺化膿症

症例13 63歳、男性。基礎疾患として糖尿病をもつ。上気道炎様症状に引き続く左肺化膿症例である。喀痰中より*H. influenzae*が検出された。本剤2g/日投与により臨床症状の著しい改善、喀痰の消失および胸部X

線上の改善を認めたため著効と判定した。

4) 急性気管炎

症例 12 73 歳, 男性。慢性肺気腫にて長期間経過観察中の症例であるが, 刺激性の咳, 咽頭痛, 嘔声, 膿性痰を来した。喀痰中より *S. aureus* が検出された。本剤 2g/日, 6 日間投与した結果, 臨床的には有効であったが, 喀痰中 *S. aureus* は減少したものの消失には至らなかった。

以上, 呼吸器感染症への本剤の有効性をまとめると, 気管支肺炎例 10 例においては, 著効 3/10 (30%), 有効 4/10 (40%), 無効 3/10 (30%) で有効率は 7/10 (70%) であった。その他, 肺化膿症の 1 例で著効, 急性および慢性気管炎の 3 例でいずれも有効であり, 呼吸器感染症 14 例における本剤の有効率は 11/14 (79%) であった。

呼吸器感染症以外に, 起炎菌は不明であるが, 2 例の敗血症が最も疑われた症例に本剤を投与した結果 1 例に有効 (症例 2), 1 例に無効 (症例 3) の結果を得た。

したがって今回検討した全症例における本剤の有効率は 12/16 (75%) であった。

2. 細菌学的効果

喀痰より検出された各種の検出菌に対する本剤の効果を検討した。

最も多く検出されたのは *P. aeruginosa* であり 6 例に検出された。本剤投与により 6 例中 1 例は消失, 3 例に臨床所見の改善とともに減少をみた。2 例は不変であった。*S. aureus* 4 例中 2 例は消失, 1 例は減少, 1 例は不変であった。他, *E. coli*, *Citrobacter*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* などが各 1 例検出されたが, これらは本剤投与によりすべて消失した。

3. 副作用

本剤投与に伴う自・他覚的な副作用とともに造血機能, 肝・腎機能を中心にして検討した (Table 2)。

臨床症状, 所見上本剤によると考えられる副作用が 1 例 (症例 9; 肺化膿症例) に発現した。本例では本剤投与 3 日目より皮膚掻痒感および発疹が出現した。本剤投与中止により消失を認めたため本剤によるものと判定した。本剤投与が 3 日以内であったため本例は効果判定からも除外した。

検査所見上明らかに本剤に起因すると考えられた検査値異常が 3 症例 (症例 8, 9, 16) に認められた。症例 8, 16 では本剤投与により GPT が各々 34→56, 19→75 と上昇を認め, とともに投与終了により正常に復した。症例 9 では発疹出現とともに好酸球増多 (1%→19%, 実数では 72/cmm→1,615/cmm) を認めた。本剤投与中止により, 発疹も消退するとともに, 好酸球増多も徐々に改善した。すなわち自・他覚的副作用および検査値異常

Table 2 Laboratory findings of each case before and after C.M.Z. administration

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
RBC ($\times 10^9$)	438	342	175	327	408	376	391	468	410	287	310	396	385	390	405	404	431	371	604
Hb (g/dl)	13.5	11.7	5.6	8.4	7.5	12.3	11.2	14.7	13.9	11.1	12.6	13.8	12.2	12.7	12.6	12.5	13.2	12.1	11.8
WBC	10,400	12,800	13,700	7,300	7,700	7,400	9,100	11,300	7,200	9,300	4,000	11,300	12,800	3,400	7,600	11,800	5,000	9,000	11,000
Plat ($\times 10^9$)	19.0	11.5	1.0	25.6	53.8	13.2	35.5	39.5	31.5	21.2	18.2	nd***	25.2	4,700	9,200	12,500	4,500	11,300	11,300
GOT (KU)	27	45	20	13	14	18	47	29	505	20	20	11	20	52	13	22.7	nd	14.0	36.3
GPT (KU)	77	74	63	19	29	27	52	32	69	24	26	22	26	43	21	35	33	66	12
ALP (KAU)	89	38	24	9	9	16	39	34	310	12	14	14	20	31	10	19	69	25	8
ALP (KAU)	8.8	6.9	7.9	11.9	7.8	7.0	8.8	7.5	15.1	8.1	8.0	nd	8.5	7.8	5.4	nd	15.8	10.0	9.8
BUN (mg/dl)	31.3	10.0	9.2	11.2	9.5	8.1	8.7	8.1	10.9	7.8	6.9	nd	7.9	9.6	6.0	nd	9.5	10.0	10.0
Cr (mg/dl)	7	15	22	28	10	8	11	12	16	20	14	17	19	16	16	11	13	11	19
Cr (mg/dl)	20	17	16	22	11	11	16	18	12	14	15	19	18	16	11	13	14	11	13
Cr (mg/dl)	0.6	0.7	0.9	1.6	0.7	1.0	1.2	1.3	1.3	1.5	1.5	1.2	1.5	1.1	1.2	1.2	1.1	0.7	0.9
Cr (mg/dl)	0.6	0.5	1.1	2.1	0.6	1.1	1.2	1.4	1.1	1.3	1.2	1.2	1.3	1.1	1.2	1.0	1.0	0.8	0.3

• B : before treatment
• A : after treatment
• nd : not done

の発現率は、19 例中 3 例 (16%) であった。

また本剤投与前、既に軽度～中等度の検査値異常が認められた症例が 7 例存在した (肝機能異常 6 例、肝機能異常および BUN 高値 1 例) が、いずれも本剤投与による増悪は認められなかった。また何らかの基礎疾患を有する症例が大部分 (19 症例中 15 例) に認められ、しかもその多くは重篤なものであったが、本剤の投与はこれら基礎疾患に対しても何ら悪影響を及ぼすことはなかった。

III. 考察および結論

CAZ を内科領域で、種々の感染徴候を呈した 19 症例に投与し、効果判定の対象となった 16 症例での結果は、著効 4/16 (25%)、有効 8/16 (50%)、無効 4/16 (25%) と判定され、有効以上の有効率は 12/16 (75%) であった。

抗生剤の効果を判定する場合、対象となる感染症例の背景因子を分析することが最も重要な点の一つとして挙げられるが、今回われわれの検討した対象は、そのほとんどが何らかの、しかも重篤な基礎疾患を有しており、宿主の側からみた場合、著しく感染抵抗力が低下している、いわゆる immunocompromised host と呼ばれる状態のものが多かったことが指摘しうる。かかる状態下に発症した感染症は一般に難治化、重篤化し、抗生剤に対する反応も劣ることがしばしば示されている。にもかかわらずこれらの対象に併発した感染症に対して 75% の有効率が得られたことは、本剤の優れた有効性を示すものと考えられる。

本剤は、*in vitro* において、緑膿菌をも含めてグラム陰性桿菌に対する抗菌力が優れていることが特徴の一つでもあるが、これはわれわれの検討においても、2g/日の少量投与で、検出された *P. aeruginosa* 6 株中 4 株に減少ないし消失を認めたことや、*E. coli*, *Citrobacter*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* がすべて消失したことからも裏付けられる。しかし一方、*S. aureus* に対しては、4 株中消失をみたものが 2 株という結果を得ており

本剤の *S. aureus* に対する有効性がやや劣るであろうことが推測された。

本剤投与の影響によると考えられる副作用としては、発疹が 1 例に認められ、臨床検査値の異常に関しては、発疹が出現した症例に中等度の好酸球増多、および他の 2 例に軽度の GPT 上昇を認めたのみであり、本剤投与前、既に存在していた肝・腎機能異常や重篤な基礎疾患に対しても何ら悪影響を及ぼすことはなく安全性においても優れた薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) HARPER, P. B.; S. M. KIRBY & C. H. O'CALLAGHAN: *In vitro* properties of GR20263—a highly active broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. Current chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC 1: 269~271, 1980
- 2) ACRED, P.; D. M. RYAN, S. M. HARDING & P. W. MUGGLETON: *In vivo* properties of GR 20263. Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC 1: 271~273, 1980
- 3) HAMILTON-MILLER, J. M. T. & W. BRUMFITT: Activity of ceftazidime (GR20263) against nosocomially important pathogens. Antimicrob. Agents Chemother. 19: 1067~1069, 1981
- 4) LIVERMORE, D. M.; R. J. WILLIAMS & J. D. WILLIAMS: Comparison of the β -lactamase stability and the *in vitro* activity of cefoperazone, cefotaxime, cefsulodin, ceftazidime, moxalactam and ceftriaxone against *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antimicrob. Chemother. 8: 323~331, 1981
- 5) 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
- 6) 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 (CAZ)

TOSHIHIRO GOTOH, M.D., YOSHIHIRO TAKISHITA, M.D., SOICHIRO UEDA, M.D.,
HISAO SHIMADA, M.D., MASAKAZU TAMURA, M.D., MASARU NAKAGAWA, M.D.,
EIRO TSUBURA, M.D. and *SHIGEHARU MORIOKA, M.D.

The 3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tokushima University

* Internal Medicine, Kohchi Municipal Hospital

Ceftazidime (CAZ, SN 401), a new parenteral cepharosporin derivative, was given to 19 adult patients. Clinical efficacy of this drug was assessable in 16 patients with various infections, consisting of 14 cases of respiratory tract infections such as bronchopneumonia (10), chronic bronchitis (2), acute bronchitis (1) and pulmonary suppuration (1), and 2 cases of sepsis suspected. CAZ was given intravenously at a dose of 2~4 g/day. The cumulative clinical and bacteriological efficacy was obtained in 12 out of the 16 patients (75%): excellent in 4, good in 8 and poor in 4.

In the bacteriological study, *P. aeruginosa* isolated from sputum was decreased or eradicated in 4 out of 6 cases, and *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, and *Citrobacter* sp. were eradicated in all the cases by the administration of CAZ.

These results suggest that CAZ has clinical efficacy in GNR infections including those caused by *P. aeruginosa*.

Slight elevation of serum GPT level was observed in 2 patients, and skin rash and eosinophilia were noted in 1 case. No other side effects were observed.