

Ceftazidime (SN401) の基礎的・臨床的検討

沢江義郎・岡田 薫・熊谷幸雄・柳瀬敏幸

九州大学医学部第一内科学教室, 医療技術短期大学部

新しく開発された注射用 cephalosporin 系抗生物質である Ceftazidime (CAZ, SN401) について, 基礎的・臨床的検討を行なった。

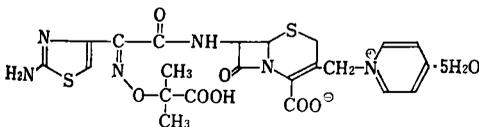
臨床分離菌に対する CAZ の抗菌力を日本化学療法学会標準法による MIC 値でみたところ, 12.5 μ g/ml 以下の占める割合は *S. aureus* 85%, *S. faecalis* 15%, *E. coli* 96%, *K. pneumoniae* 93%, *Enterobacter* sp. 85%, *S. marcescens* 82%, *Proteus* sp. 89%, *P. aeruginosa* 92% であり, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 以外の腸内細菌では, その大部分が 1.56 μ g/ml 以下で, 広いスペクトラムと優れた抗菌力をもっていた。

敗血症 2 例と急性咽頭炎, 慢性気管支炎, 急性腎盂腎炎, 急性膀胱炎の各 1 例, 計 6 例に, CAZ の 1 日 2~4g を 2~3 回に分けて 5~22 日間使用したところ, 著効 2 例, 有効 2 例, やや有効 2 例であった。また, 起炎菌と考えられた *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. maltophilia* は, 明確でない 1 例を除いていずれも消失した。副作用としては何ら認められなかった。検査成績にて 1 例に Al-P 上昇がみられたが, CAZ との関連は明らかでなかった。

新しく開発された注射用 cephalosporin 系抗生物質である Ceftazidime (CAZ, SN401) は, Fig. 1 のような構造をしており, 7-aminocephalosporanic acid の 7 位の側鎖に aminothiazolyl carboxypropyl oxyimino 基, 3 位の側鎖として pyridine が挿入された, これまでのものと異なった形のものである。その抗菌力はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌まで広いスペクトラムを有しており, とくにブドウ糖非発酵菌や *Serratia* といった従来の cephem 系薬剤の劣っていた菌種に対しても優れた抗菌力があるといわれている^{1,2,3)}。同時に, 静脈内投与により高い血中濃度を得られ, 半減時間は約 90 分とやや長く, 組織内移行も良好であるといわれている¹⁾。

われわれも本剤について, その抗菌力や臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無など, 基礎的・臨床的検討を行なったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CAZ



I. 材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九大第一内科入院患者の臨床材料から, 主として昭和 55 年 8 月から昭和 56 年 9 月までの間に分離された, *S. aureus* 27 株, *S. faecalis* 26 株, *E. coli* 27 株,

K. pneumoniae 27 株, *E. cloacae* 26 株, *E. aerogenes* 1 株, *S. marcescens* 27 株, *P. mirabilis* 20 株, *P. vulgaris* 6 株, *P. morgani* 2 株, *P. aeruginosa* 26 株について, 日本化学療法学会標準法により, CAZ および対照薬としての Cefoperazone (CPZ) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液はトリプトソイブイオン (栄研) の一夜増菌培養液を滅菌生理食塩水で 100 倍に希釈したもの (10^8 cells/ml と表示) を用いた。

2. 臨床効果と副作用の有無の検討

九大第一内科および関連病院内科に入院中の敗血症 2 例と急性咽頭炎, 慢性気管支炎, 腎盂腎炎, 膀胱炎の各 1 例, 計 6 例に CAZ を使用した。

CAZ の投与量と投与法は, 1 日 2~4g を 2~3 回に分けて, ソリタ T-3 液 200ml あるいは 5% ブドウ糖液 250ml に溶解して 1 時間かけて点滴静注した。しかし, 1 例では生理食塩液 20ml に溶解して 5 分間で静注した。なお, 本剤の投与前に皮内反応試験を行ない, 陰性であることを確認した。

臨床効果の判定には, 解熱などの全身状態の改善と局所炎症所見ならびに起炎菌の消失, 検査成績の改善によった。すなわち, 解熱がみられ, 局所炎症所見の改善, 起炎菌の消失, CRP の陰性化, 白血球増多の改善, 赤沈値の正常化などの認められたものを“有効”とし, とくに 1 週間以内の短期間に有効であったものを“著効”とした。

なお, この際に基礎疾患による検査成績の変化を評価

に加味する必要があった。また、血液疾患では、GMなどのアミノ配糖体系抗生剤の併用が、以前から使用されているものは、そのまま併用した。解熱などの全身状態および局所炎症所見の改善はみられたが、検査成績の完全な正常化がみられなかったときや、薬剤の中止により再熱のみられたものを“やや有効”とした。また、解熱などの臨床症状および臨床検査成績の改善が全く認められなかったものを“無効”とした。

なお、起炎菌の消長について、菌消失、菌減少、菌消失せず、菌交代といった細菌学的効果を併記した。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的、血清生化学的検査を定期的に行い、その成績の変動を観察した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九大第一内科入院患者由来の各種臨床分離菌について、日本化学療法学会標準法により接種菌量が 10^6 cells/mlのCAZのMICを測定し、同時に測定したCPZのMICと比較した。

S. aureus 27株では、Table 1のように、CAZは大部分の23株、85%が $12.5 \mu\text{g/ml}$ であり、1株が $25 \mu\text{g/ml}$ 、残りの3株は $100 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上で、や

や劣る抗菌力であった。CPZは23株85%が $3.13 \mu\text{g/ml}$ で、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下は25株93%であり、残りも25ないし $50 \mu\text{g/ml}$ となっており、CAZの方が2段階劣っていた。

S. faecalis 26株では、Table 2のように、CAZは4株、15%が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であったが、残りの22株は $100 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上で、大部分が高度耐性菌であった。CPZは $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下は4株、15%と少なかったものの、残りは $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ でCAZの方が2段階ないしそれ以上劣っていた。

E. coli 27株では、Table 3のように、CAZは $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の1株、3.8%を除いて他はすべて $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下と優れた抗菌力であり、24株89%は $0.10 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。CPZは $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の1株のほかに、 $0.10 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ が18株67%と大きな山があり、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ に5株19%の小さな山があって、 $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ にも2株が認められた。そこで、CAZがCPZよりも明らかに優れた抗菌力であった。

K. pneumoniae 27株では、Table 4のように、CAZは24株89%が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、その大部分は $0.10 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ であったが、6.25, 25, $100 \mu\text{g/ml}$ 以上にそれぞれ1株が認められた。CPZは24株89%が

Table 1 Susceptibility of *S. aureus* to CAZ and CPZ (27 strains)

Drug	MIC($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size: 10^6 cells/ml)												
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CAZ									23 (85.2)	1 (88.9)		2 (96.3)	1 (100)
CPZ							23 (85.2)	1 (88.9)	1 (92.6)	1 (96.3)	1 (100)		

(): cumulative %

Table 2 Susceptibility of *S. faecalis* to CAZ and CPZ (26 strains)

Drug	MIC($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size: 10^6 cells/ml)												
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CAZ					1 (3.8)			2 (11.5)	1 (15.4)			2 (23.1)	20 (100)
CPZ						1 (3.8)	1 (7.7)	1 (11.5)	1 (15.4)	10 (53.8)	12 (100)		

(): cumulative %

Table 3 Susceptibility of *E. coli* to CAZ and CPZ (27 strains)

Drug	MIC($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size: 10^6 cells/ml)												
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CAZ		4 (14.8)	9 (48.1)	11 (88.9)	1 (92.6)	1 (96.3)							1 (100)
CPZ		2 (7.4)	5 (25.9)	5 (44.4)	3 (55.6)	3 (66.7)	1 (70.4)		5 (88.9)	1 (92.6)	1 (96.3)		1 (100)

(): cumulative %

12.5 μ g/ml 以下であり、0.78 μ g/ml 以下は 19 株 70% で、3 株 11% が 100 μ g/ml ないしそれ以上であった。そこで、CAZ が CPZ より 1~2 段階優れているといえた。

Enterobacter sp. 27 株では、Table 5 のように CAZ は 100 μ g/ml 以上の 4 株 15% を除いて他はすべて 1.56 μ g/ml 以下であり、その多くが 0.20~0.78 μ g/ml と優れた抗菌力であった。CPZ は 100 μ g/ml 以上の 4 株以外はすべて 3.13 μ g/ml 以下で、CAZ と大差のない成績であった。

S. marcescens 27 株では、Table 6 のように、CAZ

は 12.5 μ g/ml 以下が 22 株 82% であったが、そのうちの 15 株 56% は 12.5 μ g/ml であった。また、3 株が 25 μ g/ml で、100 μ g/ml ないしそれ以上は 2 株 7% にすぎなかった。CPZ は 12.5 μ g/ml 以下は 6 株 22% にすぎず、残りの殆んどが 100 μ g/ml 以上の高度耐性菌であった。そこで CAZ が CPZ よりはるかに優れた抗菌力であった。

Proteus sp. 28 株では、Table 7 のように、CAZ は 25 株 89% が 0.20 μ g/ml 以下と優れた抗菌力であり、25 μ g/ml の 1 株と 100 μ g/ml 以上の 2 株の耐性株が認められたが、これは *P. vulgaris* と 2 株の *P. morganii*

Table 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CAZ and CPZ (27 strains)

Drug	MIC(μ g/ml) (Inoculum size: 10 ⁶ cells/ml)												
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CAZ		4 (14.8)	11 (55.6)	7 (81.5)	1 (85.2)	1 (88.9)		1 (92.6)		1 (96.3)			1 (100)
CPZ			10 (37.0)	6 (59.3)	3 (70.4)		3 (81.5)	1 (85.2)	1 (88.9)			1 (92.6)	2 (100)

(): cumulative %

Table 5 Susceptibility of *Enterobacter* sp. to CAZ and CPZ (27 strains)

Drug	MIC(μ g/ml) (Inoculum size: 10 ⁶ cells/ml)												
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CAZ		2 (7.4)	4 (22.2)	11 (63.0)	4 (77.8)	2 (85.2)							4 (100)
CPZ	2 (7.4)	2 (14.8)	2 (22.2)	10 (59.3)	4 (74.1)	2 (81.5)	1 (85.2)						4 (100)

(): cumulative %

Table 6 Susceptibility of *S. marcescens* to CAZ and CPZ (27 strains)

Drug	MIC(μ g/ml) (Inoculum size: 10 ⁶ cells/ml)												
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CAZ			2 (7.4)	3 (18.5)		2 (25.9)			15 (81.5)	3 (92.6)		1 (96.3)	1 (100)
CPZ						1 (3.7)	2 (11.1)	2 (18.5)	1 (22.2)			1 (25.9)	2 (100)

(): cumulative %

Table 7 Susceptibility of *Proteus* sp. to CAZ and CPZ (28 strains)

Drug	MIC(μ g/ml) (Inoculum size: 10 ⁶ cells/ml)												
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CAZ	3 (10.7)	20 (82.1)	2 (89.3)							1 (92.9)			2 (100)
CPZ			1 (3.6)	1 (7.1)	16 (64.3)	2 (71.4)	5 (89.3)			1 (92.9)			2 (100)

(): cumulative %

Table 8 Susceptibility of *P. aeruginosa* to CAZ and CPZ (26 strains)

Drug	MIC($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size : 10^6 cells/ml)												
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CAZ						11 (42.3)	9 (76.9)	3 (88.5)	1 (92.3)	2 (100)			
CPZ								11 (42.3)	6 (65.4)	5 (84.6)	4 (100)		

(): cumulative %

Table 9 Clinical response of the patients treated

Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Dosis of CAZ (g X day)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect	Remarks
1. S. N.	68	M	Sepsis	Carcinoma of the liver	<i>E. coli</i>	2.0 X 22	Fair	Eradicated	—	
2. S. Y.	74	F	Sepsis	Malignant lymphoma	<i>P. mirabilis</i>	3.0 X 9	Fair	Unknown	—	combined with GM 90mg and CBPC 15g
3. T. T.	16	F	Acute pharyngitis	Acute lymphocytic leukemia	<i>P. aeruginosa</i>	4.0 X 14	Excellent	Eradicated	—	combined with GM 120mg
4. T. K.	55	F	Chronic bronchitis	Rheumatoid arthritis	<i>P. aeruginosa</i>	2.0 X 10	Good	Eradicated	—	
5. N. O.	68	F	Acute pyelonephritis	Stone of urter Hypertention	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	2.0 X 5	Good	Eradicated	—	
6. M. S.	17	F	Acute cystitis	FUO (constitutional ?)	<i>P. maltophilia</i>	2.0 X 7	Excellent	Eradicated	—	

であった。CPZ は 25 株 89% が 0.20~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、多くが 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。3 株の耐性株は CAZ と同じ値であった。CAZ 感受性株で CAZ が CPZ より 3 段階以上優れた抗菌力であった。

P. aeruginosa 26 株では、Table 8 のように、CAZ はすべて 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、20 株 77% が 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPZ はすべて 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ は 17 株 65% であり、CAZ の方が CPZ より 2 段階優れた抗菌力であった。

2. 臨床効果と副作用

九大第一内科および関連病院内科に入院した Table 9 に示すような、敗血症 2 例と急性咽頭炎、慢性気管支炎、急性腎盂腎炎、急性膀胱炎の各 1 例、計 6 例に CAZ を使用した。

症例は 16 歳から 74 歳の男子 1 例、女子 5 例で、いずれも何らかの基礎疾患を有するものであった。第 1 例は進行した肝臓癌があり、38.5°C の弛張熱を来し、血中から *E. coli* が検出された。胆汁培養は胃切除術を受けており、施行できなかった。第 2 例は白血病化した悪性リンパ腫があり、強力な抗白血病剤の投与により白血球減少を来し、血中から *P. mirabilis* が検出された。尿からも *P. mirabilis* が検出されており、咽頭粘液か

らは *Enterobacter* sp. と *Candida* が検出されていた。第 3 例は急性リンパ球性白血病があり、ACMP 療法により白血球減少を来し、発熱とともに咽頭痛、嚥下困難が著明で、咽頭粘膜上のペラークから *P. aeruginosa* が多数検出された。第 4 例は慢性関節リウマチのため副腎皮質ステロイド剤の投与を受けており、頑固な咳嗽と喀痰が続いていたもので、喀痰から *P. aeruginosa* が検出された。第 5 例は左尿管結石があり、血尿と発熱を来し、尿から *E. coli* が多数検出されたが、ABPC 投与により *K. pneumoniae* に菌交代したものであった。第 6 例は 37.5°C 前後の微熱が持続していたが、39.5°C の弛張熱と残尿感、排尿後痛を来し、尿から 10^7 cells/ml の *P. maltophilia* が検出された。

CAZ の使用量は 1 日 2~4g、5~22 日間で、投与方法は第 6 例は静注法によったが、その他は 1 時間の点滴静注法によった。

臨床効果については、敗血症例の第 1 例では、菌血症は消失したと思われるが、発熱が続き、第 2 例は解熱したものの全身状態および CRP などの改善がなく、いずれもやや有効にとどまった。その他の 4 症例は有効ないし著効であったが、第 4 例は慢性関節リウマチによる炎症所見が強いため、第 5 例は早期の手術のため転院した

にも 12.5 μ g/ml 以下が 65% と、ある程度の抗菌力が認められている¹⁾。

そのほかに問題となる菌種として、*H. influenzae* や *Bacteroides* などがあるが、これらにも優れた抗菌力がある¹⁾。

これらの優れた抗菌力は、各種 β -lactamase に非常に安定であること、ペニシリン結合タンパクの PBP₃、PBP₁ とよく結合すること、外膜透過性の良いことなどによると思われる¹⁾。また、殺菌的作用が非常に強い特徴がある¹⁾。

この CAZ がヒトに投与されたときの血中濃度と排泄については、われわれは全く検討する機会がなかったが、CAZ 1g を 1 時間かけて健康成人に点滴静注したときのピーク値は 70 μ g/ml であり、半減時間は 91 分とやや長く、静注ではピーク値が 120 μ g/ml で半減時間は 97 分といわれている。同時に、尿中にそのまま代謝を受けず 6~8 時間後までに 80~88% が排泄されている^{1,7)}。これらのことから、臨床应用到際して CAZ の朝夕 1g ずつの投与で充分であろうと考えられた。

われわれが CAZ を臨床応用した症例は、敗血症 2 例と急性咽喉炎、慢性気管支炎、急性腎盂腎炎、急性膀胱炎の各 1 例と少なかったが、いずれも難治性のものであり、CAZ の 2~4g、5~22 日間の投与により、著効 2 例、有効 2 例、やや有効 2 例と満足すべき治療成績が得られた。特に起炎菌として、*E. coli*、*K. pneumoniae* のほか、*P. aeruginosa* や *P. maltophilia* によるものがあり、起炎菌の明らかにならなかった 1 例を除いて、いずれも除菌された。わが国での全国集計による内科領域の治療成績でも、全体で 80% の有効率であり、疾患による差はあまり認められていない。ただ敗血症は 69% とやや低率となっていた。起炎菌別有効率では、*P. aeruginosa* によるものが 68% で、心配された *S. aureus* によるものは 88% であった。さらに、CAZ による治療で、*S. faecalis*、*Acinetobacter*、*Candida* などへの菌交代が認められていた¹⁾。

われわれの症例では副作用は全く認められず、臨床検

査成績への影響は 1 例で Al-P の上昇がみられたほか、著明な変化は認められなかったが、全国集計によれば、発疹、下痢・軟便、悪心・嘔吐、発熱などが 2.2% に認められており、臨床検査成績でも GOT、GPT の上昇、好酸球増多などが認められており、さらに、症例を増やして検討する必要がある。

以上のように、抗菌力や臨床応用の検討から *P. aeruginosa* などの opportunistic infection が考えられる症例に特に有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 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
- 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) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEFORD: Comparison of *in vitro* activity of GR20263, a novel cephalosporin derivative, with activities of other betalactam compounds. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 884~889, 1980
- 4) HAMILTON-MILLER, J. M. T. & W. BRUMFITT: Activity of ceftazidime (GR20263) against nosocomially important pathogens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19: 1067~1069, 1981
- 5) MUGGLETON, P. W.; Why ceftazidime? *J. Antimicrob. Chemother.* 8. Suppl. B: 1~3, 1981
- 6) 沢江義郎, 岡田 薫, 柳瀬敏幸, 横井忠滋, 竹森 敏一, 横田英子: 6059-S の基礎的・臨床的検討 *Chemotherapy* 28 (S-7): 530~545, 1980
- 7) HARDING, S. M.; A. J. MONRO, J. E. THORNTON, J. AYRTON & M. I. J. HOGG: The comparative pharmacokinetics of ceftazidime and cefotaxime in healthy volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. B): 263~272, 1981

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTAZIDIME (SN401)

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA, YUKIO KUMAGAI and TOSHIYUKI YANASE

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine
and School of Health Sciences, Kyushu University

Laboratory and clinical studies were performed on ceftazidime (CAZ, SN401), a new aminothiazolyl cephalosporin.

The *in vitro* activity of CAZ against various clinical isolates was determined. Percentages of the strains susceptible to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less were 85% of *S. aureus*, 15% of *S. faecalis*, 96% of *E. coli*, 93% of *K. pneumoniae*, 85% of *Enterobacter sp.*, 82% of *S. marcescens*, 89% of *Proteus sp.* and 92% of *P. aeruginosa*. Especially, MICs for most of Enterobacteriaceae were 1.56 $\mu\text{g/ml}$ or less.

Six patients comprising 2 with sepsis, each 1 with acute pharyngitis, chronic bronchitis, acute pyelonephritis, and acute cystitis were treated with CAZ at a daily dose of 2~4 g for 5~22 days. Clinical response was excellent in 2, good in 2 and fair in 2 patients. Bacteriological effects were good in 5 cases and unknown in 1 case. No clinical side effect was observed. In laboratory findings, elevation of Al-P was observed in 1 case, but its association with CAZ was unknown.