

Cefuzonam の臨床試験

武 部 和 夫

弘前大学医学部第三内科

増田 光男・村上 誠一・佐藤 達朗

青森市民病院第一内科

木村 健一・高橋 清仁・小坂 志朗

青森県立中央病院内分科

(昭和62年1月12日受付)

内科的感染症 16 例について Cefuzonam の臨床効果、副作用、ならびに臨床検査値への影響などについて検討した。疾患の内訳は、急性気管支炎 1 例、慢性気管支炎急性増悪 1 例、肺炎 6 例、マイコプラズマ肺炎 2 例、PAP 1 例、肺線維症感染 1 例、急性腎盂腎炎 2 例、および急性膀胱炎 2 例であったが、マイコプラズマ肺炎と PAP は臨床効果判定から除外した。疾患別臨床効果は、肺炎 6 例中、著効 3 例、有効 2 例、無効 1 例、急性気管支炎 1 例中、著効 1 例、慢性気管支炎急性増悪 1 例中、著効 1 例、急性腎盂腎炎 2 例中、著効 1 例、やや有効 1 例、急性膀胱炎 2 例中、著効 1 例、有効 1 例であった。評価対象症例 13 例中、著効 7 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。自覚的副作用は認められなかった。RBC、Hb、Ht の減少が 1 例に認められた。

Cefuzonam (CZON, L-105) は日本レダリー株式会社で開発されたセファロsporin の注射剤であり、7 位側鎖に aminothiazolyl-methoxy-iminoacetamido 基、3 位側鎖に thiadiazolyl-thiomethyl 基を導入したもので、各種の β -lactamase に対して安定な抗生剤である。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムをもっており、陽性菌では *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* などに優れた抗菌力を有し、グラム陰性菌には *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *S. marcescens* などに優れた抗菌力を示すとされている。本剤は静注、点滴静注により、投与量に比例した高い血中濃度が得られ、その β 相の半減期は約 1 時間とされている。また、本剤の尿中移行も比較的良好であり、胆汁中排泄も良好と報告されている¹⁾。

以上のような特徴のある本剤を内科的感染症 16 例に投与し、本剤の臨床効果、副作用、臨床検査値などへの影響の検討を行なった。

I. 対象および方法

対象患者は急性気管支炎 1 例、慢性気管支炎の急性増悪 1 例、肺炎 6 例、マイコプラズマ肺炎 2 例、PAP 1 例、肺線維症に感染の合併したもの 1 例、急性腎盂腎炎 2 例、急性膀胱炎 2 例である。対象患者の年齢は 27 歳から 86

歳までであり、60 歳以上は 7 例であった。性別では男性 6 例、女性は 10 例であった。基礎疾患を合併していたものは 8 例であり、その種類は糖尿病 3 例、末端肥大症 1 例、SLE と左腎石合併 1 例、肺水腫 1 例、気管支拡張症 1 例、シーハン症候群、陈旧性肺結核と慢性腎不全 1 例であった。本剤の 1 日投与量は 1g を 2 回投与が 12 例、2g を 2 回投与が 4 例であった。投与方法は約 60 分間の点滴が 13 例、静注が 3 例であった。本剤の投与日数は 4 日より 14 日間であった (Table 1)。

臨床効果の判定は、呼吸器感染症では一般症状 (発熱、せき、喀痰、チアノーゼ、呼吸困難など)、他覚所見 (ラ音など)、白血球数および CRP、赤沈値の改善、肺炎ではレ線所見の改善から著効、有効、やや有効、無効に分類した。尿路感染症では自覚症状 (発熱、排尿痛、頻尿、腰痛、残尿感など) と尿沈渣の改善、尿細菌の消長などから著効、有効、やや有効、無効に分類した。マイコプラズマ肺炎と PAP はセファロsporin 剤が無効とされているので、本剤の有効率の算出からは除外した。しかし、本剤の副作用および臨床検査値の異常の発生率にはこれらの症例を加えて算出した。

II. 臨床成績

各症例の概要を Table 1 に示した。起炎菌と推定されたものは慢性気管支炎の急性増悪の症例で *E. coli*、肺線

Table 1. Summary of 16 cases treated with L-105

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Organisms isolated	L-105			Response		Side effect	Laboratory findings
								Dose(g)	Days	Route	Bacteriological	Clinical		
1	H.O.	64	F	41.5	Acute bronchitis	Sheehan syndrome Old tuberculosis Chronic renal failure	Unknown	1 × 2	14	d.i.	Unknown	Excellent	—	—
2	T.I.	65	F	32.0	Acute exacerbation of chronic bronchitis	Bronchiectasis	<i>E. coli</i>	1 × 2	14	d.i.	Eradicated	Excellent	—	—
3	T.N.	32	M	63.5	Pneumonia	—	Normal flora	1 × 2	5	d.i.	Unknown	Excellent	—	—
4	M.M.	76	F	58.0	Pneumonia	Diabetes mellitus	Normal flora	1 × 2	14	d.i.	Unknown	Excellent	—	—
5	S.T.	59	M	55.0	Pneumonia	Diabetes mellitus	Normal flore	2 × 2	14	d.i.	Unknown	Excellent	—	—
6	K.T.	70	F	48.0	Pneumonia	—	Unknown	1 × 2	14	d.i.	Unknown	Good	—	—
7	T.I.	70	F	55.0	Pneumonia	—	Normal flora	1 × 2	10	i.v.	Unknown	Good	—	—
8	S.O.	86	M	46.0	Pneumonia	Pulmonary edema	Unknown	1 × 2	4	d.i.	Unknown	Poor	—	—
9	K.T.	35	F	47.5	Mycoplasma pneumonia	—	Normal flora	2 × 2	14	d.i.	Unknown	Good	—	—
10	N.K.	27	M	53.0	P.A.P.	—	Normal flora	1 × 2	4	d.i.	Unknown	Good	—	—
11	T.Y.	34	M	66.0	Mycoplasma pneumonia	—	Normal flora	1 × 2	4	d.i.	Unknown	Fair	—	—
12	Y.I.	68	F	48.0	Pulmonary fibrosis with infection	—	<i>S. pneumoniae</i>	2 × 2	14	d.i.	Eradicated	Good	—	RBC ↓ Hb ↓ Ht ↓
13	J.H.	40	F	52.0	Acute pyelonephritis	—	<i>S. agalactiae</i> (10 ⁷)	2 × 2	7	d.i.	Eradicated	Excellent	—	—
14	K.T.	40	F	52.0	Acute pyelonephritis	SLE l-renal stone	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	1 × 2	12	d.i.	Eradicated	Fair	—	—
15	Y.K.	44	M	44.0	Acute cystitis	Acromegaly	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	1 × 2	7	i.v.	Eradicated	Excellent	—	—
16	Y.Y.	57	F	35.0	Acute cystitis	Diabetes mellitus	<i>S. aureus</i> (10 ⁴)	1 × 2	7	i.v.	Eradicated	Good	—	—

() : Bacteria count.

Table 2 Clinical effect classified by diagnosis

Diagnosis	No. of patients	Clinical response				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute bronchitis	1	1				1/1 (100.0)
Acute exacerbation of chronic bronchitis	1	1				1/1 (100.0)
Pneumonia	6	3	2		1	5/6 (83.3)
Pulmonary fibrosis with infection	1		1			1/1 (100.0)
Acute pyelonephritis	2	1		1		1/2 (50.0)
Acute cystitis	2	1	1			2/2 (100.0)
Total	13	7	4	1	1	11/13 (84.6)

雑症に感染の合併した症例で *S. pneumoniae*, 尿路感染症で *S. agalactiae* 1株, *E. coli* 2株, *S. aureus* が1株見出された。これら起炎菌と推定された菌は本剤投与後にすべて消失した。本剤による臨床効果を Table 2 に示した。急性気管支炎の1例では著効, 慢性気管支炎の急性増悪の1例も著効であった。6例の肺炎では3例が著効, 2例が有効であり, 1例が無効であった。無効例の肺炎は重症例で, 白血球数 27,200, CRP 6+ で, 本剤を4日間 (1,000 mg × 2/日) 使用したが解熱せず, 喀痰量は(卅)で本剤投与で変化なく, 呼吸困難も(卅)で改善されず, 胸部 X-P における肺炎像はむしろ悪化していた。その後 Cefprozime を使用して症状, 胸部 X-P の肺炎像が改善された。肺線維症に肺の感染症を合併した1例では有効であった。呼吸器感染症の有効率は 88.8% であった。2例の急性腎盂炎では1例が著効, 1例がやや有効であり, 2例の急性膀胱炎では1例が著効, 1例が有効であった。全症例では著効が7例, 有効が4例, やや有効が1例, 無効が1例であり, 著効例が比較的多かった。全症例での有効率は 84.6% であった。

Cefuzonam を投与した 16 例中の自覚的副作用は認められなかった。Cefuzonam 投与前後の赤血球数, Hb, Ht, 白血球数, 血小板数, 血清 GOT, GPT, 血清 Al-P, BUN, 血清クレアチニンの値を Table 3 に示した。

本剤投与後に異常値を示した症例の検討を試みた。症例 1 では本剤投与 5 日目に赤血球数, Hb, Ht がそれぞれ 379 万から 300 万, 12.2 g/dl から 9.5 g/dl, 37.0% から 29.4% に減少した。本症では慢性腎炎が基礎疾患

として合併しており, また本剤投与 6 日前より高熱を呈し, そのため Ht が上昇していた。本剤投与で解熱し, 補液で感染症前の状態の赤血球数, Hb, Ht の値に戻ったものと考えられた。症例 12 は, 本剤投与終了時に赤血球数および Hb, Ht の減少が認められた。症例 16 も本剤投与前後で, 赤血球数が 397 万から 354 万, Hb が 11.0 g/dl から 9.6 g/dl, Ht が 35.2% より 31.0% に減少していたが, 本例では糖尿病性腎症を合併していたので, 本剤投与後の赤血球数, Hb, Ht の減少は糖尿病性腎症によるものと考えられた。以上から本剤投与による臨床検査値の異常は症例 12 の 1 例で, その発現率は 6.25% であった。

III. 考察およびまとめ

Cefuzonam は新しい半合成セファロスポリンの注射剤であり, 本剤は好気性, 嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを示し, 特にブドウ球菌には CEZ とほぼ同等の強い抗菌力を有しており, またグラム陰性菌に対しても第 3 世代のセフェム剤と同等の抗菌力を示すとされている。これまでの第 3 世代のセフェム剤は第 1, 2 世代のセフェム剤に比べてグラム陰性菌に対する抗菌力は増強しているが, 反面, グラム陽性菌, 特にブドウ球菌に対する抗菌力が低下しているとされている。Cefuzonam は従来の第 3 世代セフェム剤と異なり, グラム陽性球菌, 特にブドウ球菌に強い抗菌力を有する特徴のあるセフェム剤である。また各種の β -lactamase にも安定であるとされている。

以上のような抗菌力に特徴のある Cefuzonam を呼吸

Table 3 Laboratory findings of 16 cases before and after L-105 treatment

No.	Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (IU/l)		GPT (IU/l)		Al-P (KA)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
		A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	H.O.	379	334	12.2	10.5	37.0	32.6	5,600	6,400	17.7	19.9	34	31	22	30	20.5	20.5	34	23	1.7	1.4
2	T. I.	399	422	11.9	12.8	36.1	38.5	6,000	3,600	34.0	38.5	12	23	13	15	197*	188*	9.7	11.5	0.7	0.9
3	T. N.	513	500	16.0	16.0	49.0	47.8	4,100	4,800	36.0	32.2	30	26	40	36	176*	168*	8.7	12.0	0.8	0.9
4	M.M.	446	—	13.4	—	40.3	—	7,200	—	17.7	—	22	—	17	—	118*	—	15.8	—	0.9	—
5	S. T.	309	365	9.7	11.4	30.9	36.9	14,700	6,800	31.8	16.8	19	34	9	6	11.9	11.9	14	16	0.9	1.0
6	K. T.	418	424	13.2	13.5	39.6	40.3	10,600	—	—	48.4	16	26	27	15	164*	160*	11	10	0.6	0.7
7	T. I.	411	428	12.1	12.7	37.7	38.8	8,100	—	14.5	23.0	11	12	9	7	4.9	4.9	23	19	0.8	0.9
8	S. O.	348	336	11.5	11.0	34.2	32.9	27,200	12,400	36.5	38.0	24	25	18	11	161*	151*	22.6	8.6	1.2	0.9
9	K. T.	341	411	10.6	12.5	32.5	39.6	4,800	3,300	21.7	—	14	—	7	—	3.8	—	12	—	0.9	—
10	N. K.	383	343	13.4	13.4	37.9	33.4	9,200	—	37.9	39.9	20	16	31	26	109*	122*	13.5	9.8	0.9	0.8
11	T. Y.	490	514	14.7	15.1	45.4	46.3	10,900	—	50.3	67.8	48	34	118	101	534	337	12.1	12.1	0.9	0.9
12	Y. I.	390	357	11.6	10.7	35.1	33.9	15,900	5,400	34.5	35.3	28	18	32	8	7.9	8.9	17	18	0.9	1.0
13	J. H.	460	426	14.0	12.6	43.5	40.1	13,600	5,700	14.6	20.4	14	16	11	12	6.2	5.5	15	16	0.8	0.8
14	K. T.	368	358	11.4	10.8	35.4	32.4	23,700	3,100	30.8	52.0	19	41	20	33	323*	208*	13.9	12.9	0.9	0.8
15	Y. K.	452	462	13.5	13.8	42.6	42.9	6,500	4,400	23.8	43.5	32	17	16	15	10.9	12.7	12	11	0.7	0.7
16	Y. Y.	397	354	11.0	9.6	35.2	31.0	10,600	6,600	29.9	43.8	5	8	5	2	13.6	9.3	30	25	1.1	1.3

*: International unit/l

器感染症と尿路感染症に投与し、本剤の有用性と安全性を検討した。呼吸器感染症(マイコプラズマ肺炎とPAPを除く)9例中著効5例、有効3例、無効1例で、有効率は88.8%であった。起炎菌と推定された検出菌は *E. coli* と *S. pneumoniae* であったが、本剤投与後に消失した。尿路感染症4例中2例が著効、1例が有効、1例がやや有効であり、有効率は75%であった。尿路感染症で検出された菌は *E. coli* 2株、*S. agalactiae* 1株、*S. aureus* 1株であったが、本剤投与後にこれらの菌は消失した。全例での本剤の有効率は84.6%、除菌率は100%であった。本剤の自他覚的副作用は本剤が投与された16例では認められなかった。本剤投与後の臨床検査値異常は赤血球数、Hb、Htの減少を1例にみられた。臨床検査値異常は16例中1例、6.25%にみられた。

本邦では第33回日本化学療法学会総会において、Cefuzonamの新薬シンポジウムが既に行なわれている。新薬シンポジウムでの内科領域での有効率、除菌率などと著者らのこれらの値を比較してみた。内科領域での解析対象症例数は324例で、50歳以上の症例が多かった。1日投与量は2g投与例が多かった。疾患別臨床効果は肺炎で89.3%、慢性気管支炎75.6%、呼吸器感染症全体では76.0%であった。尿路感染症の有効率は87.2%、内科領域での全疾患の有効率は76.5%であった。基礎疾患を有するものの有効率は73.0%、基礎疾患のないものの有効率は81.7%であり、基礎疾患のあ

るものではないものに比べて有効率が低かった。著者らの本剤による有効率は84.5%で、新薬シンポジウムの内科領域のそれとほぼ同様であった。著者らの症例で基礎疾患のない例での有効率は100%、基礎疾患のある例の有効率は75%であり、新薬シンポジウムの内科領域での結果と同様の傾向を示した。

本剤による副作用は著者らの症例では全く認められなかったが、新薬シンポジウムでは内科領域で5.9%、泌尿器科領域で1.5%、外科領域で0.9%、産婦人科領域で10.0%、耳鼻咽喉科領域で6.1%、全体で3.3%であった。副作用の主なものゝ発疹1.3%、発熱0.3%、下痢が0.4%であり、発疹は本剤投与1日目から4日目までと8日目より14日目までに出現し、発熱は4日目より6日目に、下痢は1日目より7日目までに出現していた。

本剤による臨床検査値異常は、著者らは1例に赤血球、Hb、Htの減少が認められたが、新薬シンポジウムでは肝機能障害、好酸球数の増加が報告されているが、これまでの他のセフェム剤に比べて特に臨床検査値異常が多くはなかった。

以上、Cefuzonamは内科系感染症に対して優れた臨床効果を示し、副作用、検査値異常も他のセファロsporin剤と同様であり、有用性の高い抗生剤と思われた。

文 献

- 1) 第33回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。L-105、東京、昭和60年5月

CLINICAL STUDY OF CEFUZONAM

KAZUO TAKEBE

The Third Department of Internal Medicine,
Hirosaki University School of Medicine

MITSUO MASUDA, SEIICHI MURAKAMI and TATSURO SATO

The First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital

KENICHI KIMURA, KIYOSHITO TAKAHASHI and SHIRO KOSAKA

The Department of Endocrinology, Aomori
Prefectural General Hospital

Cefuzonam was studied about its clinical efficacy, side effects and laboratory values with 16 cases of infectious diseases: 1 case with acute bronchitis, 1 with chronic bronchitis, 6 with pneumonia, 2 with mycoplasma pneumonia, 1 with PAP, 1 with pulmonary fibrosis with infection, 2 with acute pyelonephritis and 2 with acute cystitis. However, mycoplasma pneumonia and PAP was excluded from clinical efficacy.

The cases studied showed the following clinical efficacy:

6 cases of pneumonia; 3 excellent, 2 good, 1 poor.

1 case of acute bronchitis; excellent

1 case of acute exacerbation of chronic bronchitis; excellent

2 cases of acute pyelonephritis; 1 excellent, 1 fair

2 cases of acute cystitis; 1 excellent, 1 good

As a whole, excellent responses were observed in 7 cases, good in 4, fair in 1 and poor in 1, and the efficacy rate was 84.5%. The side effect was not observed. The decrement in RBC, Hb and Ht was noted in one case.