

Cefozopran の抗菌力と臨床成績

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部*

富澤 磨須美

札幌社会保険総合病院内科

中山 一朗

札幌鉄道病院第一内科

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

Cefozopran (CZOP) は新しい注射用セファロsporin系抗生物質である。臨床分離の7菌種180株について、CZOPのMICを 10^6 CFU/ml接種で測定した。対照薬 cefmetazole (CMZ), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), flomoxef (FMOX) と比較した。

MIC₉₀で見ると、*Staphylococcus aureus* は $3.13 \mu\text{g/ml}$ で、FMOXより高いが高度耐性菌はなかった。*Escherichia coli*, *Klebsiella* species は $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ で、対照薬より優れる成績であった。*Proteus mirabilis* は $0.2 \mu\text{g/ml}$ でCAZより高いが、CZON, FMOXと同等であった。*Morganella morganii* は $3.13 \mu\text{g/ml}$ で、CZON, FMOXと同等で、CAZより優れていた。*Serratia marcescens* は $25 \mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* は $100 \mu\text{g/ml}$ と、ともに感受性は低かった。

肺炎2例、急性気管支炎4例、慢性気管支炎8例、急性腎盂腎炎3例、急性膀胱炎1例、慢性膀胱炎3例の21例に対し、CZOPを1回0.5~1.0g 1日2回点滴静注、4~14日間投与し、臨床的検討を行った。著効4例、有効17例と有効率100%であった。細菌学的には*Klebsiella pneumoniae* 3株、*Haemophilus influenzae* 8株、*P. mirabilis* 2株など23株が消失し、菌交代が1例あった。副作用および臨床検査値異常は全例に認めなかった。

Key words: cefozopran, 抗菌力, 臨床効果

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社で開発された(-)-1-[[[6R,7R]-7-[(Z)-2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2-methoxy-iminoacetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]imidazo[1,2-b]pyridazinium hydroxide, inner salt monohydrochlorideの新しい注射用セフェム系抗生物質である。CZOPはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広い抗菌力を有し、また本剤は各種β-ラクタマーゼに対して非常に安定であり、*in vivo*における感染防御効果において優れている。本剤の抗菌力、内科的感染症に対する臨床効果について検討を行ったので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

北海道大学医学部附属病院検査部において、1989年

に臨床検体より分離された*Staphylococcus aureus* 27株、*Escherichia coli* 27株、*Klebsiella* species 27株、*Proteus mirabilis* 18株、*Morganella morganii* 27株、*Serratia marcescens* 27株、*Pseudomonas aeruginosa* 27株に対する本剤のMICを日本化学療法学会標準法により、接種菌量 10^6 cells/mlで測定した。また、対照薬剤として cefmetazole (CMZ), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), および flomoxef (FMOX) についても同様の方法でMICを測定した。なお、菌接種はマイクロプランター MIT-Pを用いた。

2. 臨床成績

1989年7月から1991年2月までに治療した感染症21例について、CZOPの臨床効果を検討した。CZOPの投与方法は1回0.5gまたは1g、1日2回の30分

*〒060 札幌市北区北12条西5丁目

または1時間の点滴静注で行った。投与期間は7日間を原則としたが、4~14日間であった。症例は肺炎2例、急性気管支炎4例、慢性気管支炎8例、急性腎盂腎炎3例、慢性腎盂腎炎1例、急性膀胱炎1例、慢性膀胱炎2例の21例であった。男8例、女13例、年齢は33~84歳で平均66.9歳であった。なお本剤の使用における患者の同意については、全例口頭にて確認を行った。効果判定は細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的効果は病巣よりの検体から検出した菌の消長をみて、菌消失 (eradicated), 菌減少 (decreased), 菌不変 (persisted), 菌交代 (replaced) に分けて判定した。臨床効果の判定は自覚症状の改善などを基準として、細菌学的効果も加味した総合評価として、著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効

(poor) の4段階で判定した。本剤使用中の副作用については、薬剤によると思われる症状を嚴重に観察した。なお、本剤投与前後に血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, EOS, 血小板など), 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-p など), 腎機能検査 (BUN, Cr など) などの測定を行った。

II. 結 果

1. 抗菌力

CZOP の臨床分離株に対する抗菌力を対照の CMZ, CAZ, CZON, FMOX の4剤と共に Table 1 に示した。

S. aureus の range は 0.80~25 $\mu\text{g/ml}$ で、MIC₅₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、FMOX より劣るが、他の3剤より優れた抗菌力を示した。

Table 1. Antibacterial activity of cefozopran and other antibiotics against clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i>	27	cefazopran	0.80~ 25	1.56	3.13
		cefmetazole	0.20~>100	0.80	100
		ceftazidime	1.56~>100	6.25	100
		cefuzonam	0.40~>100	0.80	100
		flomoxef	≤0.10~ 3.13	0.40	0.80
<i>E. coli</i>	27	cefazopran	≤0.10	≤0.10	≤0.10
		cefmetazole	0.40~ 50	0.80	3.13
		ceftazidime	≤0.10~ 1.56	0.20	0.80
		cefuzonam	≤0.10~ 3.13	≤0.10	0.80
		flomoxef	≤0.10~ 0.20	≤0.10	≤0.10
<i>Klebsiella sp.</i>	27	cefazopran	≤0.10~ 6.25	≤0.10	≤0.10
		cefmetazole	0.20~ 100	0.40	3.13
		ceftazidime	≤0.10~ 25	0.20	0.80
		cefuzonam	≤0.10~ 100	≤0.10	0.40
		flomoxef	≤0.10~ 100	≤0.10	1.56
<i>P. mirabilis</i>	18	cefazopran	≤0.10~ 0.40	≤0.10	0.20
		cefmetazole	12.5 ~>100	50	>100
		ceftazidime	≤0.10	≤0.10	≤0.10
		cefuzonam	≤0.10~ 0.40	≤0.10	0.40
		flomoxef	≤0.10~ 0.20	≤0.10	0.20
<i>M. morgani</i>	27	cefazopran	≤0.10~ 6.25	0.20	3.13
		cefmetazole	6.25~>100	12.5	100
		ceftazidime	≤0.10~>100	0.80	25
		cefuzonam	≤0.10~ 50	≤0.10	3.13
		flomoxef	0.80~>100	0.80	3.13
<i>S. marcescens</i>	27	cefazopran	0.20~ 50	1.56	25
		cefmetazole	50 ~>100	>100	>100
		ceftazidime	0.20~ 12.5	0.80	12.5
		cefuzonam	0.20~ 100	0.80	12.5
		flomoxef	0.40~ 100	12.5	50
<i>P. aeruginosa</i>	27	cefazopran	≤1.56~ 100	6.25	100
		cefmetazole	25 ~>100	>100	>100
		ceftazidime	0.80~ 100	6.25	100
		cefuzonam	12.5 ~>100	100	>100
		flomoxef	>100	>100	>100

Table 2-1. Summary of 21 infection patients treated with ceftiozan

No.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease & complication)	Organisms	Dose (g × times × days)	Evaluation		Side effects
					Bacteriological	Clinical	
1	82 M	Pneumonia (DM, UTI)	—	0.5 × 2 × 1.5 ↓ 1 × 2 × 12.5	Unknown	Good	—
2	70 M	Pneumonia (Hypoproteinemia)	<i>E. aerogenes</i> ↓ NF	1 × 2 × 7	Eradicated	Good	—
3	68 M	Acute bronchitis (DM, cirrhosis, hypertension)	<i>M. catarrhalis</i> ↓ NF	1 × 2 × 7	Eradicated	Good	—
4	51 F	Acute bronchitis (DM, hypertension, renal cyst)	NF	1 × 2 × 7	Unknown	Good	—
5	68 M	Acute bronchitis (DM, hypertension, cholelithiasis, renal insufficiency)	<i>H. influenzae</i> <i>S. morbillorum</i> ↓ NF	1 × 2 × 7	Eradicated	Excellent	—
6	69 F	Acute bronchitis (DM, hypertension)	<i>K. pneumoniae</i> ↓ NF	1 × 2 × 7	Eradicated	Excellent	—
7	66 F	Chronic bronchitis (Arrhythmia)	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	1 × 2 × 7	Replaced	Good	—
8	73 M	Chronic bronchitis (Hypertension, arrhythmia)	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	1 × 2 × 7	Eradicated	Good	—
9	66 F	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis, DM, hypertension)	<i>M. morgani</i> ↓ NF	1 × 2 × 7	Eradicated	Good	—
10	74 M	Chronic bronchitis (Ischemic heart disease)	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	1 × 2 × 7	Eradicated	Good	—
11	62 F	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	1 × 2 × 7	Eradicated	Good	—
12	60 F	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	1 × 2 × 7	Eradicated	Good	—
13	78 M	Chronic bronchitis (Hypertension, IHD)	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	1 × 2 × 8	Eradicated	Good	—
14	66 M	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	1 × 2 × 7	Eradicated	Good	—
15	33 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> ↓ —	0.5 × 2 × 7	Eradicated	Good	—

DM : diabetes mellitus

NF : normal flora

UTI : urinary tract infection

IHD : ischemic heart disease

Table 2-2. Summary of 21 infection patients treated with cefozopran

No.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease & complication)	Organisms	Dose (g × times × days)	Evaluation		Side effects
					Bacteriological	Clinical	
16	69 F	Acute pyelonephritis (DM)	<i>P. mirabilis</i> ↓ —	0.5 × 2 × 8	Eradicated	Good	—
17	58 F	Acute pyelonephritis (DM)	<i>E. coli</i> ↓ —	0.5 × 2 × 8	Eradicated	Good	—
18	74 F	Chronic pyelonephritis (DM, hypertension)	<i>P. mirabilis</i> ↓ —	1 × 2 × 4	Eradicated	Excellent	—
19	72 F	Acute cystitis (Idiopathic thrombocytopenia, polyp of colon)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> ↓ —	1 × 2 × 7	Eradicated	Excellent	—
20	84 F	Chronic cystitis (Gastric cancer, arrhythmia, coronary arteriosclerosis)	<i>C. diversus</i> <i>K. oxytoca</i> ↓ —	1 × 2 × 7	Eradicated	Good	—
21	62 F	Chronic cystitis (Neurogenic bladder, cerebral infarction, hypertension)	<i>K. pneumoniae</i> <i>C. diversus</i> ↓ —	0.5 × 2 × 7	Eradicated	Good	—

DM: diabetes mellitus

一方グラム陰性菌の MIC₉₀では, *E. coli*, *Klebsiella* sp. は ≤ 0.10 μg/ml, *P. mirabilis* 0.20 μg/ml, *M. morgani* 3.13 μg/ml とよい抗菌力で対照薬より優れる成績であった。

S. marcescens の MIC₅₀ は 1.56 μg/ml, MIC₉₀ では 25 μg/ml であったが, CAZ, CZON より 1 段階劣る成績であった。*P. aeruginosa* の MIC₅₀ は 6.25 μg/ml, MIC₉₀ は 100 μg/ml で CAZ と同等であった。

2. 臨床成績

個々の症例の概要を Table 2 に示した。CZOP の症例は, 肺炎 2 例, 急性気管支炎 4 例, 慢性気管支炎 8 例, 急性腎盂腎炎 3 例, 慢性腎盂腎炎 1 例, 急性膀胱炎 1 例, 慢性膀胱炎 2 例の 21 例に対し, その臨床効果は著効 4 例, 有効 17 例で全例に効果があり, 有効率 100% であった。細菌学的検査では *Haemophilus influenzae* 8 株, *E. coli* 3 株, *Klebsiella pneumoniae* 3 株, *Proteus mirabilis* 2 株, *Citrobacter diversus* 2 株, *Streptococcus morbillorum* 1 株, *Enterobacter aerogenes* 1 株, *Klebsiella oxytoca* 1 株, *Moraxella catarrhalis* 1 株, *Morganella morgani* 1 株など合計 23 株が 19 例で分離され, その細菌学的効果は菌消失 18 例, 菌交代 1 例であり, 投与前に検出された菌はいずれも消失した。

副作用は全例に認められず, Table 3 に示す通り投与前後における臨床検査の異常変動も認められなかった。なお, 異常変動の判定は日本化学療法学会の判定規準案に従った²⁾。

III. 考 察

CZOP は, グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し, 巾広く強い抗菌力を示す。

セファロsporinase 高度産生菌である *Citrobacter freundii* および *Enterobacter cloacae* に対して既存のセフェム系薬剤より強い抗菌力を示すといわれ, β-ラクタマーゼに対し高い安定性を示し, かつ親和性は低い。蛋白結合率は低く, 尿中排泄型の薬剤である。

本剤について, 臨床分離の 7 菌種 180 株に対する MIC を測定した。*S. aureus* に対しては, MIC₉₀ は 3.13 μg/ml で CAZ, CZON より低く, FMOX より高いが, 十分な強さとはいえない。*E. coli*, *Klebsiella* spp., *P. mirabilis* に対しては極めて強い抗菌力を示した。*M. morgani* の MIC₉₀ は 3.13 μg/ml であった。*S. marcescens* の MIC₅₀ は 1.56 μg/ml であった。*P. aeruginosa* に対しては, MIC₅₀ 6.25 μg/ml と, CAZ と同等な抗菌力を示した。21 例の内科的感染症に対して, 1 回 0.5~1.0 g 1 日 2 回の点滴静注で, 主として 7 日間の治療で, 著効 4 例, 有効 17 例と全例が有効以上で

Table 3. Laboratory findings before and after ceftiozan treatment

No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	T-Bili (mg/dl)	LDH (U/l)	γ -GTP (U/l)	LAP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1 B	313	9.3	28.1	9500	0	8.4	29	41	6.6	0.40	270	48	56	22.4	1.27	140	4.0	106
1 A	315	9.4	28.4	4400	1	16.8	20	19	6.5	0.42	316	36	48	14.5	0.94	144	3.8	104
2 B	427	13.6	40.1	9600	0	24.7	13	9	4.2	0.42	248	5	38	18.4	0.86	144	4.1	105
2 A	423	13.4	40.4	5000	4	18.7	12	8	4.0	0.42	248	5	36	14.9	0.82	144	3.8	105
3 B	309	10.3	29.9	4800	4.3	34.0	24	12	338.0	0.42	700	103	—	46.0	2.44	140	3.7	106
3 A	295	9.9	28.6	4600	3.8	28.8	21	10	279.0	0.41	544	101	—	42.9	2.28	140	3.7	102
4 B	420	15.3	44.7	8700	4.8	31.8	13	12	159.0	0.60	271	21	59	9.9	0.95	139	3.9	99
4 A	433	13.9	40.5	6700	4.8	28.3	11	8	142.0	0.55	294	15	55	6.2	0.70	141	3.9	100
5 B	438	14.3	42.4	8500	3.4	31.8	15	11	209.0	0.50	349	58	48	33.1	1.31	137	4.6	96
5 A	436	14.0	42.1	7000	4.9	29.6	29	24	177.0	0.42	344	38	67	17.1	1.28	140	4.2	101
6 B	347	11.3	32.8	10800	4.3	22.3	17	9	282.0	0.54	282	12	47	19.9	0.83	141	4.4	100
6 A	339	10.9	31.5	4700	4.2	24.4	16	9	81.0	0.56	260	9	48	20.0	1.02	142	4.1	103
7 B	390	13.1	38.6	6300	2	13.0	35	26	10.6	0.55	377	11	50	9.4	0.89	143	3.4	104
7 A	405	13.4	40.4	4000	3	13.1	36	29	11.5	0.60	334	10	49	10.0	0.81	143	3.9	106
8 B	446	14.2	40.4	10400	1	18.0	19	9	5.8	0.56	270	13	35	18.0	1.19	144	4.0	105
8 A	458	14.8	41.8	7500	2	19.1	22	16	5.8	0.48	302	15	35	21.0	1.14	144	4.0	108
9 B	581	16.0	50.5	9200	5.5	20.6	17	6	162.0	0.85	419	16	45	11.6	0.80	142	4.1	97
9 A	577	15.8	49.4	7800	5.0	18.9	22	14	168.0	0.87	450	18	52	17.1	1.00	142	4.5	100
10 B	446	14.1	41.6	10100	1	22.3	18	14	146.0	0.40	298	21	42	12.5	0.90	139	4.1	102
10 A	453	14.3	42.0	7700	2	21.5	25	20	142.0	0.40	304	19	40	11.8	0.88	140	4.0	103
11 B	455	14.2	41.8	10300	1	21.8	20	15	164.0	0.50	297	16	34	12.0	0.85	138	4.1	102
11 A	448	14.1	41.6	7800	3	20.5	22	17	166.0	0.50	302	15	35	11.8	0.84	139	4.2	101
12 B	446	14.1	41.5	10200	1	19.5	19	15	151.0	0.40	315	17	35	11.5	—	139	4.2	101
12 A	453	14.1	41.6	7300	2	18.7	22	17	154.0	0.40	308	16	37	11.8	—	140	4.2	102
13 B	434	14.0	40.9	10700	1	17.6	17	13	126.0	0.60	288	20	37	13.5	0.90	138	3.9	102
13 A	430	14.0	40.8	7500	3	18.8	21	18	130.0	0.50	296	21	38	13.0	0.91	139	4.0	102
14 B	481	15.0	43.2	10400	2	19.3	24	21	154.0	0.40	326	17	36	13.0	—	139	4.2	105
14 A	490	15.2	43.4	7400	4	18.8	22	20	151.0	0.40	322	19	37	12.5	—	139	4.1	103
15 B	471	14.8	42.2	11400	1	20.5	21	16	126.0	0.40	288	19	34	12.3	0.86	140	4.2	105
15 A	478	14.9	42.3	7200	3	19.8	19	14	128.0	0.40	284	20	37	11.8	0.84	139	4.1	103
16 B	434	14.1	41.1	11200	1	19.5	23	21	184.0	0.50	314	21	38	12.8	0.90	138	4.3	104
16 A	446	14.2	41.2	6800	4	18.7	26	24	180.0	0.50	307	20	36	12.0	0.86	139	4.1	101
17 B	467	14.8	42.1	10800	1	19.2	28	23	158.0	0.50	302	19	38	11.5	0.88	140	3.9	101
17 A	471	14.9	42.3	7500	2	20.5	31	26	161.0	0.50	316	20	40	11.0	0.85	139	4.0	102
18 B	381	11.0	32.9	12600	1.2	15.6	27	28	188.6	0.53	378	14	51	33.9	1.11	134	4.0	96
18 A	400	11.7	34.6	6200	4.6	18.1	27	26	181.0	0.56	276	13	48	28.1	1.03	140	4.1	103
19 B	394	9.5	29.5	5300	3	5.8	23	22	9.7	0.53	309	62	90	18.0	1.21	143	4.0	107
19 A	405	9.6	30.0	5800	1	4.6	19	18	9.6	0.55	258	60	90	17.0	1.22	145	4.1	108
20 B	388	13.5	40.7	8600	2	10.5	21	8	6.5	0.86	480	15	57	10.5	0.82	139	3.6	106
20 A	384	13.3	38.5	4600	1	11.1	22	8	7.4	0.95	394	17	57	12.6	0.86	141	3.6	105
21 B	397	12.5	38.6	6600	1	34.5	17	14	3.8	0.51	301	10	47	10.5	0.70	143	4.3	104
21 A	387	12.1	37.4	4700	1	30.1	19	18	3.7	0.48	308	10	44	8.9	0.72	143	4.2	103

あった。*H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* など主としてグラム陰性桿菌 23 株が病巣より検出されたが、すべて菌消失した。

副作用、臨床検査値異常も認められなかった。CZOP について、抗菌力、臨床効果などの検討を行った結果、本剤の有効性および安全性が認められ、有用性のある新しいセフェム系注射剤として期待されるものである。

文 献

- 1) 大森弘之, 原 耕平, 守殿貞夫: 第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I。Cefozopran (SCE-2787), 岡山, 1992
- 2) 副作用判定規準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案。Chemotherapy 39: 687~689, 1991

Susceptibility of clinical isolates to cefozopran and its clinical efficacy

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University
Nishi-5-chome, Kita-12-jo, Kita-ku, Sapporo, 060, Japan

Masumi Tomizawa

Department of Internal Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital

Ichiro Nakayama

First Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

Kiyoshi Satoh

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

We investigated the susceptibility and clinical efficacy of cefozopran (CZOP), a new parenteral cephem antibiotic.

The susceptibility to CZOP of 180 clinical isolates of seven species was tested using a plate dilution method with an inoculum size of 10^6 cells/ml.

The MIC₉₀ of CZOP was 3.13 μ g/ml against *Staphylococcus aureus*, that was inferior to flomoxef but superior to cefmetazole, ceftazidime and cefuzonam.

The MIC₉₀ of CZOP was ≤ 0.1 μ g/ml against *Escherichia coli* and *Klebsiella* species, 0.20 μ g/ml against *Proteus mirabilis*, and 3.13 μ g/ml against *Morganella morganii*. CZOP showed antibacterial activity greater than that of ceftazidime, cefuzonam and flomoxef. But it showed a poor activity against *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* with MIC₉₀ of 25 μ g/ml and 100 μ g/ml.

Twenty-one patients with bacterial infections (14 with respiratory tract infections and 7 with urinary tract infections) were treated with CZOP by 0.5~1.0 g b.i.d. drip infusion for 7 days.

The clinical response was excellent in 4 and good in 17 cases, the efficacy rate being 100 %. Twenty-three strains of clinical isolates from sputum and urine (*H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* etc.) were eradicated. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.