

Cefozopran の *in vitro* 抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的検討

徳江 豊*・庄司 聡・高橋 洋・菊池 宏明・渡辺 彰

東北大学加齢医学病研究所*

滝沢 茂夫・中村美加栄

聖隷三方原病院呼吸器科

(*現：国立がんセンター中央病院)

Cefozopran (CZOP) の呼吸器分離 7 菌種 (計 160 株) に対する抗菌力を ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), cefuzonam (CZON), imipenem (IPM), 一部の菌種では ampicillin (ABPC) と比較検討すると共に, 呼吸器感染症 13 例における臨床効果, 細菌学的効果, 安全性を検討した。 *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力は IPM, CZON にはやや劣るが, CTX, CAZ より 1~4 管優れる。 *Haemophilus influenzae* に対する CZOP の抗菌力は ABPC とほぼ同等である。 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* に対する CZOP の抗菌力は検出薬剤中最も優れている。 *Serratia marcescens* に対する抗菌力は CAZ, CZON とほぼ同等で, IPM, CTX より 1~2 管優れている。 *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は, IPM, CAZ とほぼ同等で, CZON, CTX より 2~4 管優れている。

肺炎 9 例, 気管支拡張症 3 例, 肺線維症の二次感染 1 例の計 13 例に本剤を 1 日 1~2 g, 4~15 日間投与した。効果判定可能な 12 例における臨床効果は著効 2 例, 有効 7 例, 無効 3 例であった。起病菌として *H. influenzae* 5, *S. aureus* 2, *Streptococcus pneumoniae* 1, *P. aeruginosa* 1 の計 9 株を分離し, 本剤の投与により *P. aeruginosa* 以外の 8 例の菌消失を得た。副作用はなかったが臨床検査値の異常変動として好酸球増多 3 例, GOT・GPT 上昇 3 例, ALP 上昇 2 例に認めた。以上より CZOP は呼吸器感染症に対して有用なセファロsporin系抗生物質と考えられる。

Key words: CZOP, 抗菌力, 呼吸器感染症

Cefozopran (CZOP) は, 武田薬品工業株式会社で開発された注射用セファロsporin系抗生物質であり, ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌にバランスのとれた抗菌スペクトルを有し, セファロsporinase 高度産生菌である, *Citrobacter freundii* および *Enterobacter cloacae* に対しても既存のセフェム剤より強い抗菌力を示すとされる¹⁾が, これらの特徴が臨床成績にどの様に反映されるか検討に値すると思われる。

今回私どもは, 呼吸器由来の種々の臨床分離病原細菌に対する CZOP の MIC を測定し, ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), cefuzonam (CZON), imipenem (IPM) および一部 ampicillin (ABPC) と比較検討し, さらに CZOP の種々の呼吸器感染症に対する臨床効果, 細菌学的効果および副作用を検討して, その臨床的位置付けについて考察したので以下に報告する。

I. 対象と方法

1. 抗菌力測定

MIC 2000 システム (Dynatech Laboratories Inc.) による微量液体希釈法を用いて MIC を測定した。検討薬剤は CZOP, CAZ, CTX, CZON, および IPM の計 5 剤である。但し, *Haemophilus influenzae* については CAZ, IPM, ABPC を用いた。

対象は東北大学加齢医学病研究所付属病院および仙台厚生病院で分離された methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 20 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 20 株, *Haemophilus influenzae* 20 株, *Escherichia coli* 20 株, *Klebsiella pneumoniae* 20 株, *Enterobacter cloacae* 20 株, *Serratia marcescens* 20 株, *Pseudomonas aeruginosa* 20 株の 7 菌種, 計 160 株である。

Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) を用いて各

薬剤の倍数希釈系列を作成し、MIC 2000 システムのディスペンサーを用いて 96 個のウェルを有するマイクロタイター・プレートに無菌的に 0.1 ml ずつ分注した。但し、*H. influenzae* については倍地中に 5% Fildes enrichment を加えた。一方、上記の株を MHB で 37°C、20 時間培養し、その 10 倍希釈液を同じシステムのイノキュレーターを用いて各ウェルに 0.0015 ml ずつ接種した。菌液を接種後、37°C、20 時間培養して各ウェル内の混濁を肉眼的に観察し、感受性を判定した。

2. 臨床的検討

1) 対象と薬剤投与方法・量

平成 1 年 11 月から平成 2 年 10 月までに当科に入院中の種々の呼吸器感染症患者で、試験参加の同意の得られた 13 例に CZOP を投与した。内訳は、肺炎 9 例、気管支拡張症 3 例、肺線維症の二次感染 1 例である。なお、有意の病原細菌が分離されなかった例も対象としたが、これらの例は膿性痰の出現や赤沈値促進、白血球増多、CRP 陽性等の所見から細菌感染の存在が確実であると考えられた例である。

症例の年齢分布は 40 歳から 78 歳、平均 61.2 歳であり、男女比は 8 対 5 であった。CZOP の一日投与量は 1 g が 4 例、2 g が 9 例であり、投与期間は 4 日から 14 日にわたり、平均 10.8 日であった。

2) 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定に際しては臨床症状（咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音など）および臨床検査成績（細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、胸部 X 線所見等）の改善を目標としたが、従来から私どもは、呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。

著効：喀痰から病原細菌が消失し、臨床症状の改善が速やかでかつ著しく、投与開始 3 日以内に改善傾向が強く認められた例、およびこれに準ずる例。

有効：喀痰から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始 5 日以内に認められた例、およびほぼこれに準ずる例。

やや有効：細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかった例、または細菌学的効果はなかったが投与開始 1 週間以内に臨床症状の改善が得られた例。

無効：細菌学的にも臨床的にも改善の認められない例、あるいは悪化した例。

なお、細菌学的効果の明確でなかった症例についても上記の判定基準に準じて効果判定を行っている。

II. 成 績

1. 抗菌力

Table 1 に、個々の菌種に対する CZOP、CAZ、

CTX、CZON、IPM および一部の菌種では ABPC の MIC の分布範囲と MIC₅₀ および MIC₉₀ を示した。

S. aureus の内 MSSA に対する CZOP の抗菌力は IPM、CZON にはやや劣るが、CTX、CAZ より 1～4 管優れていた。MRSA に対する抗菌力は IPM とほぼ同等であった。*H. influenzae* に対する CZOP の抗菌力は ABPC とほぼ同等であった。*E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae* に対する CZOP の抗菌力は検討薬剤中最も優れていた。*S. marcescens* に対する抗菌力は CAZ、CZON とほぼ同等で、IPM、CTX より 1～2 管優れていた。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は、IPM、CAZ とほぼ同等で、CZON、CTX より 2～4 管優れていた。

2. 臨床成績

1) 臨床効果：Table 2 に症例の一覧を示した。本剤を投与した 13 例中 12 例で臨床効果の判定が可能であり、その内訳は著効 2 例、有効 7 例、無効 3 例であった。無効の 3 例はいずれも呼吸器疾患を基盤に持つ、中等症のやや難治性感染の例であった。臨床効果判定から除外した 1 例は臨床検査値異常のため 4 日目で投与を中止した例であった。

2) 細菌学的効果：13 例中 8 例から計 9 株の有意病原細菌を分離した。内訳は、*H. influenzae* 5 株、*S. aureus* 2 株、*Streptococcus pneumoniae* 1 株および *P. aeruginosa* 1 株であった。本剤の投与により 9 株中 8 株が消失したが、症例 3 の *H. influenzae* は *Staphylococcus* sp. に菌交代しており、臨床的にも無効であった。消失の得られなかったのは、症例 12 で複数分離された *S. aureus* と *P. aeruginosa* のうちの *P. aeruginosa* の 1 株であり、この例も臨床的にも無効であった。

3) 副作用：本剤投与に伴う副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した。Table 3 には臨床検査成績の推移を示した。臨床的副作用は認めなかったが、好酸球増多 3 例、GOT・GPT 上昇 3 例、ALP 上昇 2 例を認めた。いずれも本剤との関連が考えられたが、軽度であり特に重篤とは言えなかった。

III. 考 察

β -ラクタム抗生物質は高い抗菌活性を有し、かつ、比較的毒性が低いいため広く感染症治療に用いられている。いわゆる第三世代注射用セフェム剤は広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を特徴とするが、一部のものを除きグラム陽性菌や緑膿菌に対する抗菌力は充分とは言えない。この点に関して今回検討した CZOP はブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌にバランスのとれた抗菌スペクトルを有し、 β -

Table 1. MIC ranges, MIC₅₀ and MIC₉₀ of ceftazidime, cefotaxime, imipenem and ampicillin against 160 strains of clinical isolates of seven species

Species(*)	Agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50 %	90 %
<i>S. aureus</i> (MSSA) (20)	ceftazidime	0.2 ~ 3.13	1.56	1.56
	cefotaxime	1.56 ~ 12.5	12.5	12.5
	cefuzonam	0.78 ~ 12.5	3.13	6.25
	imipenem	0.1 ~ 1.56	0.78	0.78
	ampicillin	\leq 0.05 ~ 0.2	\leq 0.05	\leq 0.05
<i>S. aureus</i> (MRSA) (20)	ceftazidime	\leq 1.56 ~ 100	12.5	50
	cefotaxime	50 ~ >100	>100	>100
	cefuzonam	12.5 ~ >100	>100	>100
	imipenem	3.13 ~ >100	100	>100
	ampicillin	0.2 ~ >100	12.5	50
<i>H. influenzae</i> (20)	ceftazidime	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39
	cefotaxime	0.05 ~ 3.13	0.1	0.2
	imipenem	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
	ampicillin	0.1 ~ 1.56	0.2	0.39
	ceftazidime	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39
<i>E. coli</i> (20)	ceftazidime	\leq 0.05 ~ 3.13	0.1	0.2
	cefotaxime	0.2 ~ 25	0.2	1.56
	cefuzonam	\leq 0.05 ~ 50	0.1	3.13
	imipenem	\leq 0.05 ~ 25	0.1	3.13
	ampicillin	0.3 ~ 6.25	0.2	1.56
<i>K. pneumoniae</i> (20)	ceftazidime	\leq 0.05 ~ 12.5	\leq 0.05	0.1
	cefotaxime	0.1 ~ 0.78	0.2	0.39
	cefuzonam	\leq 0.05 ~ 50	\leq 0.05	0.2
	imipenem	\leq 0.05 ~ 100	0.1	0.39
	ampicillin	0.2 ~ 0.78	0.2	0.39
<i>E. cloacae</i> (20)	ceftazidime	\leq 0.05 ~ 25	0.1	0.39
	cefotaxime	0.1 ~ >100	0.39	1.56
	cefuzonam	0.1 ~ >100	0.39	0.78
	imipenem	0.1 ~ >100	0.39	1.56
	ampicillin	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
<i>S. marcescens</i> (20)	ceftazidime	\leq 0.05 ~ 12.5	0.2	0.39
	cefotaxime	0.1 ~ 25	0.2	0.78
	cefuzonam	0.1 ~ >100	0.39	1.56
	imipenem	0.1 ~ >100	0.2	0.78
	ampicillin	0.2 ~ 1.56	0.78	1.56
<i>P. aeruginosa</i> (20)	ceftazidime	0.39 ~ 12.5	3.13	6.25
	cefotaxime	0.39 ~ 12.5	1.56	3.13
	cefuzonam	0.78 ~ >100	12.5	>100
	imipenem	1.56 ~ >100	12.5	100
	ampicillin	0.39 ~ 12.5	1.56	6.25

() : number of strains tested

ラクタマーゼに対し高い安定性を示し、かつ親和性は低く、既存のセフェム剤より強い抗菌力を示すとされる。

我々の *in vitro* 抗菌力の検討からは、グラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、緑膿菌に対する抗菌力も

IPM, CAZ と同等であった。CZOP の MSSA に対する MIC₉₀ が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、MRSA に対しても IPM と同等の抗菌力を示した。第三代セフェム系薬剤の多くが *S. aureus* に対して抗菌力が不十分であり、その広範な使用と時を同じくして MRSA の増加が多

Table 2. Therapeutic effects of cefozopran on respiratory tract infections

No.	Age (yrs.) Sex BW	Diagnosis Underlying disease	Daily dose × duration (total dose)	Bacteriological response	Clinical response				Clinical effect	Adverse reactions
					body temper- ature (°C)	ESR (mm/h)	CRP	WBC (/mm ³)		
1	55 ♂ 54	bronchiectasis + infection	1.0 g × 2/day × 14 (27.0 g)	normal flora	37.5	106	6+	13500	good	-
		bronchiectasis		normal flora	36.9	70	2+	5600		
2	53 ♀ 52	pneumonia	0.5 g × 2/day × 14 (13.5 g)	normal flora	37.5	98	6+	6400	excellent	-
		-		not tested	36.5	42	-	4200		
3	78 ♂ 41	fibrosis of the lung + infection	0.5 g × 2/day × 4 (3.0 g)	<i>Haemophilus influenzae</i>	37.3	100	5+	11300	no good	-
		fibrosis of the lung lung cancer		<i>Staphylococcus</i> sp.	38.2	116	6+	10200		
4	76 ♀ 49	pneumonia	0.5 g × 2/day × 9 (8.5 g)	not tested	37.2	19	+	6300	no good	eosinophils ↑
		bronchiectasis		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37.2	35	+	7200		
5	68 ♀ 39	pneumonia	0.5 g × 2/day × 13 (13.0 g)	normal flora	37.9	71	4+	8000	good	-
		-		normal flora	36.8	77	+	5600		
6	69 ♂ 52	pneumonia	1.0 g × 2/day × 8 (14.0 g)	<i>Haemophilus influenzae</i>	38.2	45	6+	13200	good	eosinophils ↑
		old pulmonary tuberculosis		normal flora	36.6	35	2+	5600		
7	66 ♀ 27	bronchiectasis + infection	1.0 g × 2/day × 14 (28.0 g)	<i>Staphylococcus aureus</i>	37.2	65	6.0	9200	good	-
		bronchiectasis		normal flora	36.9	62	1.2	3900		
8	45 ♂ 60	pneumonia	1.0 g × 2/day × 14 (27.0 g)	<i>Haemophilus influenzae</i>	39.2	49	10.8	10900	good	-
		bronchiectasis		normal flora	35.9	8	0.2	7800		
9	49 ♂ 50	pneumonia	1.0 g × 2/day × 12 (24.0 g)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	37.2	45	9.2	10600	good	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑
		-		normal flora	36.8	28	0.1	4400		
10	75 ♂ 70	pneumonia	1.0 g × 2/day × 14 (28.0 g)	<i>Haemophilus influenzae</i>	38.5	90	6.3	6400	excellent	GOT ↑ GPT ↑
		-		normal flora	36.0	52	0.1	4000		
11	53 ♂ 59	pneumonia	1.0 g × 2/day × 4 (7.0 g)	<i>Haemophilus influenzae</i>		41	18.2	19800	unknown	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑
		bronchiectasis		normal flora		84	18.9	11700		
12	40 ♀ 33	bronchiectasis + infection	1.0 g × 2/day × 8 (15.0 g)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38.8	66	24.0	17600	no good	-
		bronchiectasis		<i>Staphylococcus aureus</i>	38.5	91	17.4	8200		
13	59 ♂ 48	pneumonia	1.0 g × 2/day × 15 (28.0 g)	normal flora	37.6	82	23.3	14000	good	eosinophils ↑
		-		normal flora	36.4	34	1.6	7300		

Table 3. Laboratory findings before and after administration of cefozopran

No.	RBC ×10 ⁴ /mm ³	Hb g/dl	PLt ×10 ⁴ /mm ³	WBC /mm ³	Eosino (%)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	422	13.2	52.4	13500	3.0	18	9	198	16.7	0.7
	↓ 413	↓ 12.6	↓ 45.8	↓ 5600	↓ 4.0	↓ 17	↓ 10	↓ 170	↓ 14.0	↓ 0.8
2	398	12.9	31.9	6400	2.0	42	36	189	15.0	0.6
	↓ 413	↓ 13.0	↓ 31.1	↓ 4200	↓ 6.0	↓ 16	↓ 23	↓ 72	↓ 16.9	↓ 0.6
3	371	10.9	42.1	11300	0	23	5	238	10.0	0.6
	↓ 325	↓ 9.4	↓ 38.8	↓ 10200	↓ 1.5	↓ 22	↓ 14	↓ 191	↓ 15.0	↓ 0.5
4	452	14.6	11.8	6300	10	26	25	211	20.8	0.7
	↓ 436	↓ 14.4	↓ 18.7	↓ 6600	↓ 32.5	↓ 36	↓ 26	↓ 199	↓ 13.7	↓ 0.7
5	385	12.0	25.0	8000	0	14	15	184	14.5	0.7
	↓ 371	↓ 11.4	↓ 23.6	↓ 5600	↓ 0	↓ 19	↓ 18	↓ 180	↓ 16.8	↓ 0.6
6	434	13.6	21.4	13200	2.0	25	18	152	16.8	1.1
	↓ 374	↓ 11.7	↓ 25.0	↓ 5600	↓ 16.0	↓ 21	↓ 15	↓ 108	↓ 14.0	↓ 1.0
7	421	10.9	41.2	9200	1.1	17	12	244	11	0.7
	↓ 381	↓ 9.8	↓ 39.8	↓ 3900	↓ 0.9	↓ 15	↓ 6	↓ 204	↓ 11	↓ 0.7
8	478	14.1	23.7	10900	0.1	28	37	188	16	0.9
	↓ 440	↓ 13.4	↓ 33.9	↓ 7800	↓ 1.4	↓ 24	↓ 51	↓ 167	↓ 19	↓ 0.8
9	406	13.3	18.0	10600	0.5	14	8	158	17	0.9
	↓ 407	↓ 13.1	↓ 30.3	↓ 4400	↓ 3.0	↓ 45	↓ 77	↓ 253	↓ 18	↓ 0.9
10	438	12.8	13.2	6400	1.0	14	15	174	11	0.8
	↓ 457	↓ 13.6	↓ 12.8	↓ 4000	↓ 4.6	↓ 49	↓ 41	↓ 212	↓ 14	↓ 0.9
11	482	14.8	26.1	19800	0	25	21	256	19	1.0
	↓ 472	↓ 14.4	↓ 27.8	↓ 11700	↓ 2.4	↓ 41	↓ 93	↓ 1076	↓ 18	↓ 0.7
12	481	13.4	35.3	17600	0	10	9	150	6.8	0.5
	↓ 396	↓ 11.3	↓ 42.9	↓ 8200	↓ 3.0	↓ 11	↓ 7	↓ 123	↓ 7.2	↓ 0.4
13	447	14.0	58.9	14000	9.5	43	64	230	14.6	0.9
	↓ 447	↓ 13.9	↓ 36.2	↓ 7300	↓ 10.5	↓ 26	↓ 62	↓ 184	↓ 13.9	↓ 0.9

数の施設から報告されてきたことに鑑みれば、本剤の臨床的位置付けはおのずから明確であると思われる。

呼吸器感染症患者13例に本剤を投与し、その有効性を検討した結果、基礎疾患の無い肺炎では5例すべて有効以上と満足すべき結果であったが、気管支拡張症を基礎に持つ感染症では6例中4例が有効以上であった。無効であった3例は、いずれもやや重症の呼吸器基礎疾患を有していたこと、1日投与量が1gであったことより、病巣への薬剤移行が不十分であったこと

が考えられる。2g投与の例では、9例中8例が有効以上という結果からも1g投与では不十分であることが示唆された。また、細菌学的な効果においては、*H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* は全て除菌されたが、*P. aeruginosa* の1株は存続した。

副作用は認められなかったが、臨床検査値異常として、好酸球増多、肝機能異常がそれぞれ3例認められた。いずれも重篤なものではなかったが、留意すべき点であると思われる。

以上のことから、CZOP はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌活性を有する薬剤であり、症例の病態および薬剤の体内動態を把握した上での適切な投与計画をおこなうことで、本剤のより高い、呼吸器感染症の治療における

有用性が期待できるといえよう。

文 献

- 1) 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 Cefozopran (CZOP, SCE-2787). 岡山, 1992

In vitro antimicrobial activity of cefozopran and its therapeutic efficacy in respiratory infections

Yutaka Tokue #, Satoru Shoji, Hiroshi Takahashi, Hiroaki Kikuchi, Akira Watanabe
Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University
4-1 Seiryomachi, Aobaku, Sendai 980, Japan

Shigeo Takizawa, Mikae Nakamura
Department of Respiratory Disease, Seirei Mikatagahara Hospital
(# Present address: National Cancer Center Hospital)

The newly developed cephalosporin antibiotic agent, cefozopran (CZOP), was evaluated *in vitro* and *in vivo*. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of CZOP, ceftazidime, cefotaxime, cefuzonam, ampicillin and imipenem against 20 strains each of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* were determined by the micro-broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system. CZOP showed excellent antimicrobial activity against gram-positive bacteria and gram-negative bacteria. The MICs of CZOP were almost equal to the other cephalosporins or were lower. Daily dose of 1 g (4 cases) or 2 g (9 cases) or CZOP were given to 13 patients with respiratory tract infections for 4 to 14 days (mean: 10.8 days). The clinical efficacy was excellent in 2, good in 7 and poor in 3. One case was excluded from the clinical evaluation because of only three days treatment to develop abnormal laboratory findings. Nine causative organisms were identified: 5 strains of *H. influenzae*, 2 strains of *S. aureus*, one strain of *Streptococcus pneumoniae* and one strain of *P. aeruginosa*. The bacterial eradication rate was 8/9. Eosinophilia and an elevation of transaminase were observed in each of the three patients. From these results, we conclude that CZOP is one of the most useful cephalosporin antibiotic agents in the treatment of respiratory tract infections.