

Cefozopran に関する基礎的、臨床的検討

野末 則夫^{*}・斧 康雄・宮司 厚子・大谷津 功・青木ますみ

西谷 肇・宮下 琢・芳賀 敏昭・宮下 英夫

帝京大学医学部第二内科

(*現：藤枝市立志太総合病院内科*)

あたらしい注射用セファロスポリン系抗生物質 cefozopran について基礎的、臨床的検討を行った。本剤の臨床材料分離株の感受性試験では、*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* のグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示し、ceftazidime, imipenem とほぼ同等の抗菌力を有していた。

臨床的に、肺炎3例、肺気腫に感染を合併した症例1例に投与した。成績は著効3例、やや有効1例であった。

副作用は1例で軽度の GOT, GPT の上昇を認めたが、本剤との関連は不明であった。

Key words: 注射用セフェム, cefozopran 臨床分離株感受性, 感染症例における効果

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社で新しく開発された注射用セファロスポリン系抗生物質である。その特徴として、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広く強い抗菌力を示し、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては ceftazidime とほぼ同等の抗菌力を示す¹⁾。

セファロスポリナーゼ高度産生菌である *Citrobacter freundii* および *Enterobacter cloacae* に対して現在のセフェム系より強い抗菌力を示し、各種細菌産生の β -lactamase に対して安定であり、かつ親和性は低い²⁾。人における体内動態としては、血清蛋白結合率が極めて小さく、1000 mg 静注時の生物学的半減期は約 1.5 時間であり、そのほとんどが未変化体のまま尿中へ排泄される³⁾。今回、われわれは CZOP について基礎的、臨床的検討を行ったので、その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床材料から分離した *Pseudomonas aeruginosa* 20 株, *Escherichia coli* 20 株, *Klebsiella pneumoniae* 18 株に対する CZOP の最小発育阻止濃度 (MIC) を、日本化学療法学会標準法に準じて寒天平板希釈法で測定した (接種菌数は 10^6 cells/ml)。同時に ceftazidime (CAZ), imipenem (IPM) についても同様に測定し、相互の MIC の比較検討を行った。

2. 成績

CZOP の抗菌力を比較対照として用いた CAZ, IPM とともに Table 1 に示す。

P. aeruginosa 20 株に対する CZOP の MIC は

0.8~25 μ g/ml に分布しているが、そのピークは 1.56 μ g/ml と 3.13 μ g/ml であり CAZ, IPM とほぼ同等の強い抗菌力を認めた。

E. coli 20 株に対する MIC では、そのピークが 0.1 μ g/ml であり強い抗菌力を認めたが、一部の株に対しては MIC が 12.5 μ g/ml と若干抗菌力の低下を認めた。CAZ も同様の傾向にあった。

K. pneumoniae に対しては、18 株中 13 株が MIC 0.2 μ g/ml 以下に分布し、そのピークは 0.1 μ g/ml であり強い抗菌力を認めた。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

対象とした患者は男性 4 例であり、年齢の分布は 40 歳から 75 歳までであった。疾患別では肺炎 3 例、肺気腫に感染を合併した 1 例であった。

投与方法は、1日 1 g を生理食塩水 100 ml に溶解し 30 分かけて点滴静注した。これを 1日 2回、3日間から 10日間まで使用した。なお可能な限り原因菌の検索を実施した。一方、本剤の副作用有無の検討として、自他覚症状を観察するとともに、投与前後に末梢血液像、肝機能等の臨床検査を行って、本剤投与による影響をも検討した。効果判定は自覚症状、他覚的所見、細菌学および臨床検査成績等から総合判断し、著効、やや有効、無効の 4段階に分類した。

2. 成績

臨床的には著効 3 例、やや有効 1 例であった。Table 2 に各症例の概要を示したが、各症例について簡単に

Table 1. *In vitro* activities of cefozopran and comparative drugs

Organism	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>P. aeruginosa</i> (20 strains)	Cefozopran					2	5	5	2	3	3				3.13	25
	Ceftazidime				4	5	5	5	3	3	3				3.13	25
	Imipenem				2	6	8	1	1	1	2				3.13	12.5
<i>E. coli</i> (20 strains)	Cefozopran	2	9	1			1		2	5					0.1	12.5
	Ceftazidime		6	5			1		1	3	1	3			0.2	50
	Imipenem		6	6	1	7									0.2	0.8
<i>K. pneumoniae</i> (18 strains)	Cefozopran	2	9	2		1			1	3					0.1	12.5
	Ceftazidime		5	6	2		1			1	1	2			0.2	50
	Imipenem	2		9	1	5	1								0.2	0.8

Table 2. Clinical results of cefozopran

No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	Daily dose duration	Organism isolated	Clinical course			Clinical effect	Side effect
						CRP	ESR	WBC		
1	75	M	Pneumonia Old Tbc	1 g \times 2 \times 9	Normal flora	9.5 ↓ 0.4	79 ↓ 58	6300 ↓ 4300	Excellent	—
2	40	M	Pneumonia (-)	1 g \times 2 \times 3	Normal flora	39.2 ↓ 25.2		13400 ↓ 9500	Fair	—
3	73	M	Bronchitis Emphysema	1 g \times 2 \times 9	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ (-)	13.4 ↓ 0.3>	33 ↓ 8	11200 ↓ 6900	Excellent	—
4	67	M	Pneumonia (-)	1 g \times 1 \times 1 1 g \times 2 \times 9	Normal flora	3.3 ↓ 0.3>	44 ↓ 13	13100 ↓ 7900	Excellent	—

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with cefozopran

No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC	Eosino (%)	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-p (IU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	394	12.5	7500	0	12.3	17	15	104	11.8	0.9
	A	391	12.3	4300	3	28.3	29	24	133	11.6	0.9
2	B	524	15.8	13400		25.2	62	61	254	6.7	1.0
	A	442	13.6	7800	4	52.9	70	111	230	12.1	0.8
3	B	436	14.8	11200	0	16.5	38	22	155	15.6	1.0
	A	400	13.1	6900	2	21.9	35	21		12.5	0.8
4	B	505	15.4	13100			15	10	151	11.2	1.1
	A	409	13.4	7900	1	28	13	16	149	12.3	1.0

B : before treatment A : after treatment

説明する。

症例 1. 75 歳 男性

近医にて胃カメラ施行後意識消失。意識消失は一過性的のものであり、神経学的にも異常所見を認めず。同日より 38°C の発熱を認め、胸部レントゲン像より肺炎と診断された。

Cefmetazole を 4 日間投与したが解熱せず。

本剤に変更後 3 日目に解熱を認めた。CRP も投与 6 日目で 9.5 mg/dl から 2.0 mg/dl と改善した。喀痰培養では原因菌は検出されなかった。臨床症状、検査データの改善より著効と判定した。

症例 2. 40 歳 男性

39°C の発熱にて当院受診。胸部レントゲン像より肺炎の診断。白血球数 13400, CRP 39.2 mg/dl と強い炎症反応を認めた。本剤投与 3 日間でも解熱せず。血液検査上、炎症所見の軽度改善を認めたが PIPC, MINO に変更しすみやかに解熱を認めた。やや有効と判定した。

尚、マイコプラズマ抗体の上昇は認めなかった。

症例 3. 73 歳 男性

肺気腫にて当院外来通院中であったが、夜間の発熱、呼吸困難の増強、喀痰の増加を認め来院。胸部レントゲン上明らかな肺炎像は認めなかったが、末梢血液検査にて白血球数 11200, CRP 13.4 mg/dl と強い炎症所見を認めた。喀痰培養にて *Streptococcus pneumoniae* を検出した。本剤投与にて CRP は 3 日間で 2.2 mg/dl, 7 日目で陰性化し、自覚症状の著明改善を認めた。*S. pneumoniae* は除菌され、著効と判定した。

症例 4. 67 歳 男性

悪寒、発熱、咳嗽、喀痰の増加にて当科受診。Cefuroxime axetil 750 mg/日で 4 日間治療を行うも症状改善せず再診。胸部レントゲンにて肺炎を認めたため入院。本剤の投与にて CRP の改善、肺炎像の著明改善を認め、著効と判定した。起炎菌は検出されなかった。

3. 副作用

自他覚的副作用は特に認めなかった。本剤投与前後の臨床検査成績を Table 3 に示した。

症例 2 で GOT, GPT の軽度上昇を認めるも、本剤投与前より軽度上昇を認めており、本剤との関連は不明とした。尚、本剤投与終了後は正常値に戻っている。

III. 考 察

CZOP の特徴の一つとして、*P. aeruginosa* や *Citrobacter*, *Enterobacter* に対して強い抗菌力を有している事が挙げられる。われわれの検討でも、*P. aeruginosa* に対してわずか 20 株ではあるが、MIC のピークが 1.56 $\mu\text{g/ml}$ から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と低値であり強い抗菌力を認めた。これはすでに臨床で使用され、その抗緑膿菌効果が確認されている CAZ, IPM と比較しても遜色のないものであり、臨床的にもよく遭遇する compromised host の感染症に対しても十分有用性が期待できるものと思われる。もちろん *E. coli*, *K. pneumoniae* といった日常診療でよくみられるグラム陰性菌に対しても優れた抗菌力を有している。われわれはグラム陽性菌の *Staphylococcus aureus* については検討していないが、本剤は *S. aureus* の penicillin-binding protein (PBPs) の 1 と 2 に強い親和性を示し、その抗菌力は *S. aureus* に対して有効であるとされている CAZ, cefclidin よりも強いと報告されている⁴⁾。臨床的には 4 例と症例数は少ないが、3 例で著効を認めており、そのうち 2 例は本剤投与前に他剤による化学療法が施行されていた症例である。このように本剤は他剤無効例に対してもその有用性が期待される。

副作用に関しては、自他覚的に特に認めなかった。1 例で GOT, GPT の軽度上昇を認めたが、本剤との関連は不明であった。ただし症例数が少ないので今後症例を増やして検討する必要がある。しかし、その安全性に関しては、動物による各種毒性試験、一般薬理

試験で確認されており, CZOP は比較的安全性の高い薬剤と考えられる。以上の結果から CZOP はその抗菌力, 特にいままでの抗緑膿菌剤耐性の *P. aeruginosa* や第3世代セフェム耐性の *Citrobacter*, *Enterobacter* に対して有用性が期待されると考えられたが, 今後さらに投与量, 投与回数, 投与期間等について症例を増やして検討していきたい。

文 献

1) 辻 明良:新薬シンポジウム。Cefozopran (抗菌力), 第40回日本化学療法学会西日本支部総会, 岡

山, 1992

- 2) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, et al.: *In vitro* and *in vivo* activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob Agent Chemother* 36: 1358~1366, 1992
- 3) 嶋田甚五郎:新薬シンポジウム。Cefozopran (吸収, 分布, 代謝, 排泄), 日本化学療法学会西日本支部総会, 岡山, 1992
- 4) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, et al.: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 29: 509~518, 1992

Fundamental and clinical study of cefozopran

Norio Nozue *, Yasuo Ono, Atsuko Guji, Isao Ohyatsu,
Masumi Aoki, Hajime Nishiya, Taku Miyashita,
Toshiaki Haga and Hideo Miyashita

Department of Internal Medicine, Division 2,
Teikyou University, School of Medicine

* Present address: Fujieda shida general hospital
1-5-1 Maejima, Fujieda city, Sizuoka 426, Japan

Cefozopran, a newly developed injectable cephalosporin, was studied fundamentally and clinically. As a result of sensitivity test of clinical isolates to this drug, the drug showed excellent antimicrobial activity against gram-negative bacilli such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*, which was almost equivalent to that of ceftazidime and imipenem. This drug was administered to 3 patients with pneumonia and one patient with pulmonary emphysema associated with infection. The drug was markedly effective in 3 and slightly effective in 1. Slight elevations of GOT and GPT were observed in one patient, but their relation to this drug was unknown.