

呼吸器感染症における cefozopran の臨床的検討

小田切繁樹・鈴木 周雄・高橋 宏・高橋 健一

小倉 高志

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科*

Cefozopran の呼吸器感染症患者における喀痰移行と臨床的有用性を検討し、以下の成績を得た。

1) 喀痰移行

本剤の喀痰への移行を慢性気管支炎、気管支拡張症、び慢性汎細気管支炎 (DPB) 各 1 例の計 3 例で検討した。何れも 2.0 g 単回の点滴静注で、喀痰中濃度は投与後 3～5 時間でピークに達し、その値は夫々 3.4, 5.3, 12.0 ($\mu\text{g/ml}$) であった。一方、血中濃度は点滴終了時にピーク値をつけ、その値は夫々 181.4, 114.7, 91.2 ($\mu\text{g/ml}$) であり、 $T_{1/2}$ は夫々 1.13, 1.56, 1.45 時間であった。最高喀痰濃度の最高血中濃度比は夫々 0.019, 0.046, 0.132 であった。

2) 臨床的有用性

呼吸器感染症 17 例に本剤 1 日 1.0～4.0 g・分 2 で $\frac{1}{2}$ ～14 日間投与した。臨床効果は有効 8 例、やや有効 3 例、無効 5 例、不明 1 例で、有効率は 50.0 % であった。分離原因菌 11 株の細菌学的効果は消失 5 株、減少 1 株、不変 5 株で消失率は 45.5 % であった。副作用は 1 例にショック様症状が発現し死の転帰となり、本剤との因果関係は「多分関係あり」と考えられるが、明確ではなかった。臨床検査値異常は末血で好酸球増多 1 例を、血清 GOT・GPT 上昇 1 例を認めたが、臨床的に特に問題となるものではなかった。

Key words: cefozopran, 呼吸器感染症, 喀痰移行

Cefozopran は武田薬品工業株式会で創製された注射用セファロsporin系抗生物質である。本剤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 ラクタマーゼに対しても高い安定性を示し、セファロsporinaゼ高度産生菌である *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し、*Pseudomonas aeruginosa* に対しても ceftazidime と同等以上の抗菌力を示すとされている^{1)～3)}。本剤 2 g の 60 分点滴静注後の C_{max} は $118.2 \pm 14.7 \mu\text{g/ml}$ で明らかな dose-dependency を有し、体内動態的に喀痰移行は本剤 1 g 点滴静注 (1 h) で $1 \mu\text{g/ml}$ 以上が 6 時間維持され、ラットにおける放射活性の組織内分布でも肺に良好な移行が示されている⁴⁾。

今回、我々は呼吸器感染症に対し本剤の投与を行い、喀痰への移行と臨床的有用性を検討したので報告する。

I. 方 法

対象は平成元年 9 月～3 年 1 月の 17 カ月間に当科に入院し、本治療に同意の得られた 17 名の呼吸器感染症入院患者であった (Table 1)。

(1) 喀痰移行

3 名の患者 (慢性気管支炎、気管支拡張症、DPB 各 1 名) について、本剤の喀痰への移行を何れも 2.0 g 単回の点滴静注で経時的に測定し、あわせて血中濃度も測定・検討した。検体は点滴終了時から 8 時間にわたり原則として 1～2 時間間隔で可能な限り採取し、濃度測定まで -80°C の冷所で保管し、*Escherichia coli* NIHJ (血清)、*Providencia rettgeri* ATCC9250 (喀痰) を検定菌としてアガーウェル法による Bioassay 法で行った。尚、標準希釈液はヒト血清 (血清)、リン酸塩緩衝液 (喀痰) を用いた。

(2) 臨床的有用性

17 症例の疾患内訳は慢性気道感染 12 例 (気管支拡張症 6、慢性気管支炎 5、DPB 1) と肺炎質感染 5 例 (肺炎 4、肺化膿症 1) であった。患者背景では、年齢は 25～83 才 (平均 57.9 才、60 才以上 58.9 %)、男女比は 13 : 4、基礎疾患は肺結核症 (V) 2 例、慢性気管支炎・慢性肺気腫と肺良性腫瘍 (疑) 各 1 例で、合併症は慢性呼吸不全 8 例 (47.1 %) が際立って多かった。本剤の用法・用量は 1 日量 1.0～4.0 g・分 2 (1g

*〒236 横浜市金沢区富岡東 6-16-1

Table 1. Summary of patients with respiratory tract infections treated with cefozopran

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Severity of infection	Underlying disease	Complication	Treatment			Causative organism	Effect		Adverse reaction
							Daily (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacterio- logical	
1	61	M	Chronic bronchitis	Mild	(-)	(-)	1×2	7	14	<i>M. catarrhalis</i> (++)→(-) <i>H. parainfluenzae</i> (+)→(-)	Good	Eradicated	GOT ↑ GPT ↑
2	73	M	Chronic bronchitis	Moderate	(-)	CRF Chronic sinusitis Pul. Tbc(V)	1×2	14	28	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ (-)	Fair	Eradicated	(-)
3	78	F	Chronic bronchitis	Moderate	(-)	(-)	1×2	13	26	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ (+)	Fair	Unchanged	Eo. ↑
4	77	M	Chronic bronchitis	Moderate	(-)	CRF SP EB	1×2	0.5	1	NF	Unknown	Unknown	Shock
5	83	M	Chronic bronchitis	Moderate	(-)	CRF CPE Sus. lung tumor	1×2	7	14	Not done	Poor	Unknown	(-)
6	41	M	Diffuse panbronchiolitis	Mild	(-)	CRF Chronic sinusitis	1×2	7	14	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ (+)	Fair	Unchanged	(-)
7	37	F	Bronchiectasis	Moderate	(-)	(-)	2×2	14	56	<i>P. aeruginosa</i> (++) ↓ (+)	Good	Decreased	(-)
8	48	F	Bronchiectasis	Moderate	Pul. Tbc(V)	(-)	2×2	13	52	<i>P. aeruginosa</i> (++) ↓ (-)	Good	Eradicated	Eo. ↑
9	51	M	Bronchiectasis	Moderate	(-)	CRF	2×2	7	28	<i>P. aeruginosa</i> (++) ↓ (+)	Poor	Unchanged	(-)
10	61	M	Bronchiectasis	Mild	Pul. Tbc(V)	CRF	1×2	6.5	13	<i>P. aeruginosa</i> (++) ↓ (++)	Good	Unchanged	(-)
11	71	F	Bronchiectasis	Moderate	(-)	Pulmonary fibrosis CRF	1×2	14	28	<i>P. aeruginosa</i> (+) ↓ (+)	Good	Unchanged	(-)
12	65	M	Bronchiectasis	Moderate	(-)	(-)	2×2	13.5	54	<i>P. aeruginosa</i> (++) ↓ (-)	Good	Eradicated	(-)
13	25	M	Pneumonia	Moderate	(-)	(-)	0.5×2	12.5	12.5	NF ↓ NF	Good	Unknown	(-)
14	49	M	Pneumonia	Moderate	(-)	Bronchial asthma	0.5×2	5.5	5.5	NF ↓ NF	Poor	Unknown	(-)
15	61	M	Pneumonia	Moderate	CPE Chronic bronchitis	CRF DLF	1×2	10	20	NF ↓ NF	Poor	Unknown	(-)
16	66	M	Pneumonia	Moderate	(-)	(-)	0.5×2	14	14	NF ↓ NF	Good	Unknown	(-)
17	37	M	Pulmonary suppuration (secondary)	Moderate	Suspicion of benign lung tumor	(-)	1×2	3.5	7	NF ↓ NF	Poor	Unknown	(-)

NF: normal flora, CRF: chronic respiratory failure, Pul. Tb(V): pulmonary tuberculosis (V), SP: spontaneous pneumothorax, EB: emphysematous bulla, Sus.: suspicion, CPE: chronic pulmonary emphysema, DLF: disorder of liver function

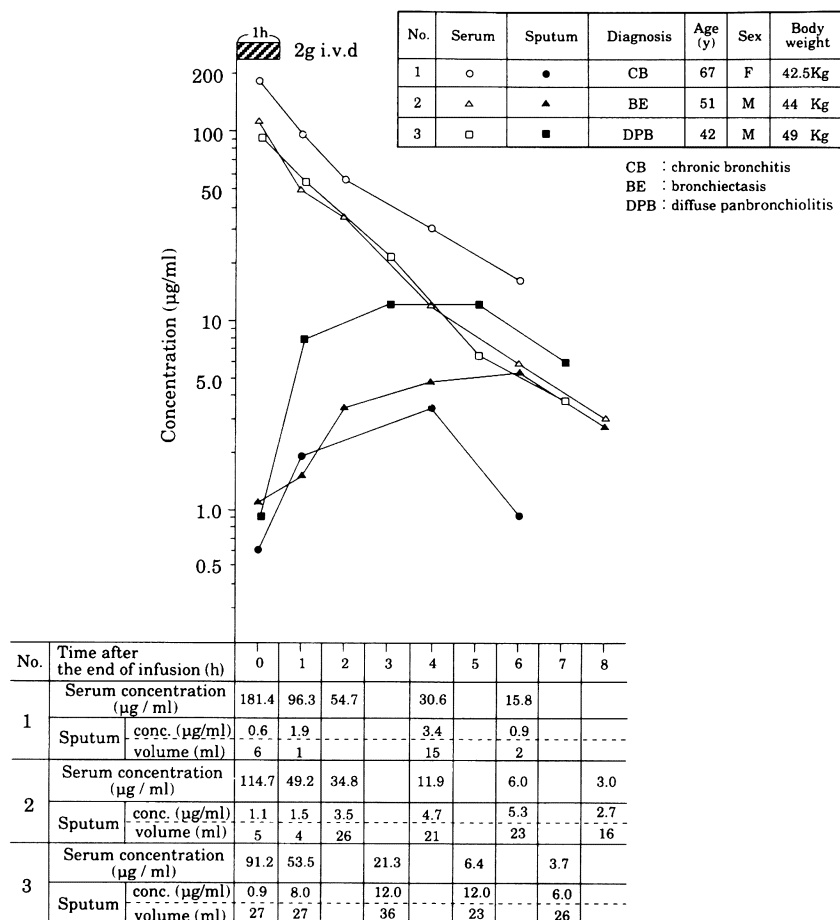


Fig.1. Serum and sputum concentration of cefozopran

分2 3例, 2g分2 10例, 4g分2 4例)で, 投与日数は $\frac{1}{2}$ ~14日(7~14日→13例, $\frac{1}{2}$ 日は副作用発現例)であった。

臨床効果の判定は臨床症状と検査所見の改善を基準とし, 本剤投与により速やかに改善が認められたものを「著効」, 速やかではないが, 確実に改善を認めたものを「有効」, やや改善を認めたものを「やや有効」, 全く改善の認められなかったものを「無効」と判定した。

細菌学的効果の判定は, 本剤投与前後の喀痰からの検出菌の消長を基にして, 「消失」, 「減少」, 「不変」, 「菌交代」, 「不明」と判定した。

副作用及び臨床検査値異常の有無は自覚症状ならびに末梢血, 尿, 血液生化学的肝腎機能などの検査を行い総合的に判定した。

II. 結 果

(1) 喀痰移行

本剤投与後の喀痰中濃度と血清中濃度の推移をFig. 1に示した。喀痰中濃度は, No. 1では点滴終了1時間後に $1.9 \mu\text{g/ml}$, 4時間後に $3.4 \mu\text{g/ml}$, 6時間後に $0.9 \mu\text{g/ml}$ を示した。同様に, No. 2では $1.5 \mu\text{g/ml}$ (1時間後), $4.7 \mu\text{g/ml}$ (4時間後), $5.3 \mu\text{g/ml}$ (6時間後), $2.7 \mu\text{g/ml}$ (8時間後), No. 3では $8.0 \mu\text{g/ml}$ (1時間後), $12.0 \mu\text{g/ml}$ (3時間後, 5時間後), $6.0 \mu\text{g/ml}$ (7時間後)であった。ピーク値は夫々 $3.4 \mu\text{g/ml}$ (No. 1, 4時間後), 5.3 (No. 2, 6時間後), $12.0 \mu\text{g/ml}$ (No. 3, 3時間後, 5時間後)であった。一方, 血清中濃度は, No. 1では点滴終了時, 1, 2, 4, 6時間後に夫々, 181.4, 96.3, 54.7, 30.6, 15.8 $\mu\text{g/ml}$ の各値であり, 同様に, No. 2では114.7(終了

Table 2. Clinical efficacy

Diagnosis			Clinical efficacy					Total		Efficacy rate(%)	
			Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown			Excellent	Excellent + Good
Airway infection	Chronic airway infection	Bronchitis		1	2	1	1	5	12		6/11 (54.5)
		Diffuse panbronchiolitis			1			1			
		Bronchiectasis		5		1		6			
Acute pulmonary parenchymatous infection		Pneumonia		2		2		4	5		2/5
		Pulmonary suppuration				1		1			
Total				8	3	5	1	17			8/16 (50.0)

Table 3. Efficacy of cefozopran in infections with *Pseudomonas aeruginosa*

Diagnosis	No. of cases	Daily dose				Total No. of responders	Efficacy rate
		1 g×2		2 g×2			
		No. of cases	No. of responders	No. of cases	No. of responders		
Bronchiectasis	6	2	2	4	3	5	5/6
Chronic bronchitis	2	2	0			0	
Diffuse panbronchiolitis	1	1	0			0	
Total	9	5	2	4	3	5	5/9
Efficacy rate by dose		2/5		3/4			

時), 49.2 (1 時間後), 34.8 (2 時間後), 11.9 (4 時間後), 6.0 (6 時間後), 3.0 $\mu\text{g/ml}$ (8 時間後), No. 3 では 91.2 (終了時), 53.5 (1 時間後), 21.3 (3 時間後), 6.4 (5 時間後), 3.7 $\mu\text{g/ml}$ (7 時間後) の各値であった。T_{1/2} は夫々 1.13 (No. 1), 1.56 (No. 2), 1.45 時間 (No. 3) であった。最高血中濃度に対する最高喀痰中濃度の比は夫々 1.9 % (No. 1), 4.6 % (No. 2), 13.2 % (No. 3) であった。

(3) 臨床的有用性

17 症例の一覧を Table 1 に示した。17 例全体の臨床効果は有効 8 例, やや有効 3 例, 無効 5 例, 不明 1 例で有効率は 50.0 % と数値的には不良であった (Table 2)。これを疾患別にみると, 慢性気道感染例が 12 例 (70.6 %) と全体の 7 割強を占め, このうち 9 例 (75.0 %) が緑膿菌感染例であった。従って, この緑膿菌感染症例群の成績が本治験成績を大きく左右することになるので, この成績を Table 3 に, 代表的症例を Fig. 2 に, 夫々示す。

細菌学的には 10 例より 11 株の原因菌が分離・同定された。その内訳は *Pseudomonas aeruginosa* 9 株, *Moraxella catarrhalis* と *Haemophilus parainfluenzae* 各 1 株で, これら 11 株に対する本剤の細菌学的効果

は, *Moraxella catarrhalis* と *Haemophilus parainfluenzae* は共に消失したが³, *Pseudomonas aeruginosa* は 9 株中, 消失 2 株, 減少 3 株, 不変 4 株であった (Table 4)。

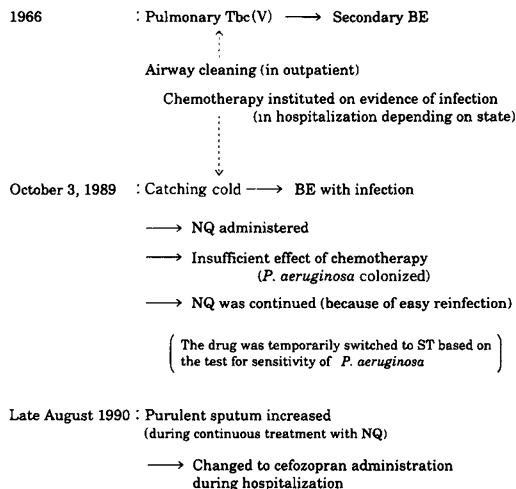
副作用は 1 例に発現した。その内容はショック様症状で, 直ちにステロイド剤などを投与するも一時的な反応にとどまり, 5 時間後に死亡した。本剤との因果関係は「多分関係あり」と考えられるが, これは中等度の慢性呼吸不全病態に I 度気胸を合併した全身状態不良の病態下で発症し, 且つ, 典型的なアナフィラキシーショックとは異なり, 進行が緩徐で, 併用薬との相互作用も除外できない。

臨検値異常は 2 例に認められた。その内容は GOT 34 → 72, GPT 39 → 64 の上昇, 末血好酸球数増多 0 → 6.0 → 11.0 → 3.5 % の各 1 例で, 程度はいずれも軽度であり, 臨床的に何ら問題はなかった。

III. 考 察

新注射用セフェム系抗生物質 cefozopran はグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広く強い抗菌力を示し, 既存のセフェム剤にみられないバランスのとれた抗菌性を有し, その作用は殺菌的で, β -ラクタマーゼに対しても高い安定性を示す。投与後の

Course before initiation on cefozopran therapy :



Course after initiation on cefozopran therapy :

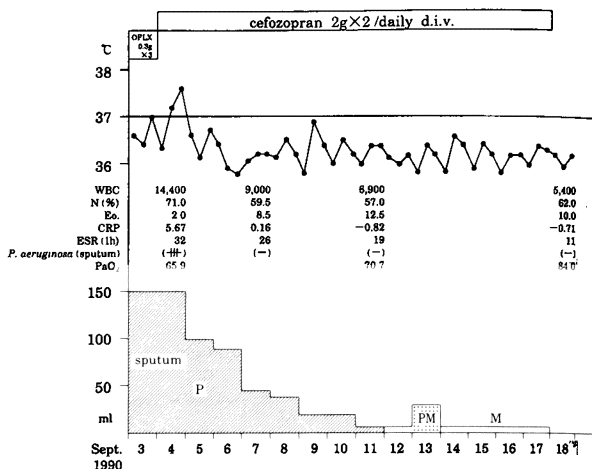


Fig.2. Case No.8 48 y, ♀, Bronchiectasis

Table 4. Bacteriological response

Organisms	No. of strains	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Eradication rate (%)
<i>M. catarrhalis</i>	1	1				1/ 1
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1				1/ 1
<i>P. aeruginosa</i>	9	3	1	5		3/ 9
Total	11	5	1	5		45.5 (5/11)

血中濃度は用量依存性で、気道・肺への移行も良好であることから、慢性気道感染症例の多い当施設では使い易い薬剤であり、これが実際の臨床の場でどのように反映されるか興味を持たれた。

今回、我々は既述の如く 17 例の呼吸器感染症に本剤を投与したが、このうちに 12 例と全体の 7 割強が慢性気道感染症例であり、更にこの 12 例中 9 例とその 75.0 % が緑膿菌感染症例であるので、この緑膿菌性の慢性気道感染症例群に焦点をあてねばなるまい。

固より、緑膿菌性の慢性気道感染は、基本的に、陳旧性の、気道既存構造の高度な器質的変化を基盤にインフルエンザ菌を中心とした反復感染を経て辿りついた最終感染である。従って、この化学療法は、(1)疾患背景より十分な病巣濃度が得られ難い。(2)良好な抗緑膿菌性抗生物質が開発されてはきたが、これらの抗菌力はブドウ糖発酵性 GNB に対する抗菌力と比較すると未だかなり弱い。(3)本菌は易耐性化の特徴を有する、の三因子により一般に難治である。そして、ひとたび

緑膿菌感染が発症すれば、これを化学療法で治療せしめても、これが成立する解剖学的背景を基盤として次第に本菌持続感染へと移行し、さらには、慢性呼吸不全へと進展する。従って、かかる慢性呼吸不全の存在は、緑膿菌性慢性気道感染の中でも特に陳旧例で、高度器質的変化の広範な進展を強く示唆するものであり、化療観点からは難治中の難治例となるものであるが、本緑膿菌感染群ではこの慢性呼吸不全例が 5 例 [5/9 (55.6 %)] と高率であった。かかる難治性背景のため本剤の本群に対する有効率も 5/9 (55.6 %) と、第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会の本剤新薬シンポジウム⁴⁾における本菌感染症例群の有効率 77.1 % (37/48) と比較して、著しく劣るも、これは上述の本群の難治性背景によるものと考えられる。新薬シンポジウムの上述の有効率 77.1 % はセフェム単剤の緑膿菌治療成績としては極めて良好というべき成績であるが、これは、本菌に対する本剤の抗菌力がセフェムではベストとされているセフトジジムを 1 管ほど上回

り、且つ、体内動態的にもかなり良好に気道・肺に移行することを反映した結果であろう。我々の上述の有効率5/9 (55.6%) も難治性の背景という観点からみれば、一般的にはむしろ良好と理解できる結果と考えるが、これも本剤の良好な抗菌力と病巣移行性を反映したものと理解している。この一端を理解して頂くべく、Fig. 2 に代表的症例を呈示した。本例（ニューキノロン剤の長期連投については、気道既存構造の高度且つ広範な器質的变化を基盤に緑膿菌が定着し、抗菌剤不在下では容易に反復性に感染病態へ進展するために、止むを得ずニューキノロン剤の長期連投にふみきったものである）に於ける本剤の真髄は、ニューキノロン連投下症例の緑膿菌感染では併用化学療法にても殆ど除菌できなかった（筆者のこれまでの経験）にも拘わらず、本剤4 g 分2の単剤療法で速やかに除菌が得られた点にある。臨床分離株に対する本剤のMIC₅₀は1.56 µg/ml 以下であり、一方本剤1 gの点滴静注で1 µg/ml 以上の喀痰移行が6時間以上維持され、加えて本剤はdose-dependencyを示すので、本剤2 gの点滴静注では本剤の喀痰中濃度が1.56 µg/ml をクリアできる。従って、緑膿菌感染に対してはTable 3からも理解できる如く、1日4 g・分2は必要となる。

緑膿菌性の慢性気道感染を除いた残りの症例群は慢性気管支炎3例、肺炎4例、肺化膿症（続発性）1例の計8例で、これらに対する本剤の化療効果は有効3例、無効4例、不明1例（副作用発現例）であった。細菌学的には、慢性気管支炎1例が*Haemophilus parainfluenzae*と*Moraxella catarrhalis*の複数菌感染例で本化療にて有効（臨床効果）・消失（細菌学的効果）したが、その他7例は何れも原因菌を特定できなかった。背景的にみると、臨床効果不明例を除いたこれら6例では慢性呼吸不全2例、気管支喘息・良性肺腫瘍疑各1例と計4例に基礎疾患・合併症があり、この4例の臨床効果は何れも無効であったが、これの全くない2例の臨床効果は何れも有効であった。従って、原因菌不明の状況下では明言は差し控えるべきではあるが、“原因菌不明例では球菌か嫌気性菌が原因菌の可能

性が高い”に従えば、これら4例の本化療無効の原因としては、症例背景の問題と共に本剤の抗菌力が及びにくい嫌気性菌に因る感染の可能性が考えられる。

副作用は既述の如くで、本剤との因果関係が仮にあったとして、その発現機序はアレルギー性のものと考ええる。新薬シンポジウムの本剤使用1,640例中でショック様症状の発現をみたものは本件1例のみ（発現率0.06%）であり、かかる極めて低い発現率では、すでに市場されている同系他剤でも十分に発現しうるものであり、既述の本剤の緑膿菌に対する優れた臨床効果の価値を損なうものではなかろう。臨床検査値異常は既述の如く、臨床的には何ら問題となるものではなかった。

以上より、本剤は難治性の緑膿菌による慢性気道感染に対しても期待のできる有用の薬剤となろう。

文 献

- 1) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. J Antimicrob Chemother 29: 509~518, 1992
- 2) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins IV. Synthesis and antibacterial activity of 7β-[2-(5-amino-1, 2, 4-thiadiazol-3-yl)-2(Z)-alkoxyminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium)methyl cephalosporins including SCE-2787. J Antibiot 45: 709~720, 1992
- 3) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A, Imada A: 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
- 4) 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

Clinical studies on cefozopran

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Hiroshi Takahashi,
Kenichi Takahashi, Takashi Ogura

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural
Cardiovascular and Respiratory Disease Center
6-16-1 Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

The penetration of cefozopran into sputum and its clinical efficacy were studied in patients with respiratory tract infections. The results are as follow.

1) Penetration of cefozopran into sputum

The penetration of cefozopran into sputum was investigated in one case each of chronic bronchitis, bronchiectasis and diffuse panbronchiolitis (DPB). Each patient was given a single dose of 2.0 g of cefozopran by intravenous drip infusion. The concentration of drug in the sputum reached a peak 3 to 5 hours after administration, and its peaks in the 3 patients were 3.4, 5.3, and 12.0 $\mu\text{g/ml}$. The serum concentration, on the other hand, reached a peak at the end of infusion, and its peaks in 3 patients being 181.4, 114.7, and 91.2 $\mu\text{g/ml}$ and its $T_{1/2}$ being 1.13, 1.56, and 1.45 hours. The peak drug concentration ratio of sputum to serum were 0.019, 0.046, and 0.13.

2) Clinical efficacy

Cefozopran was administered in a dose of 1.0 to 4.0 g daily in a b.i.d. regimen to 17 patients with respiratory tract infection for 1/2 to 14 days. The clinical effect was good in 8 patients, fair in 3 patients, poor in 5 patients, and unknown in one patient, the overall efficacy rate being 50.0%. Bacteriological effects of cefozopran on 11 strains of causative clinical isolates were eradicated in 5 strains, decreased in one strain, and unchanged in 5 strains. The eradication rate of causative pathogens was 45.5%. One patient fell into a shock-like state and died. The causal relation of this event to cefozopran was considered "probable", but was not considered definite.

Laboratory tests showed elevation of eosinophil count in one patient and elevation of serum GOT and GPT in one patient, but these changes had not clinical implications.