

呼吸器感染症に対する cefozopran の基礎的・臨床的検討

泉 孝英・西村 浩一・小山 弘

京都大学胸部疾患研究所第二内科*

藤 村 直 樹¹

高槻赤十字病院呼吸器科

(1#現：国立療養所比良病院)

今 井 弘 行²

京都市立病院呼吸器科

(2#現：右京保健所)

濱 本 康 平³

三菱京都病院呼吸器科

(3#現：京都市立病院)

中山 昌彦・石田 智子

京都第一赤十字病院呼吸器科

石井 昌生・長谷川 幹

神戸市立玉津病院内科

Cefozopran(以下 CZOP)の各種下気道感染症に対する基礎的、臨床的検討を行ったので、その結果を報告する。

1. 体内動態：肺切除患者 1 例に、CZOP 1 g を静注して肺組織への移行を測定した。また腎機能が正常な高齢者 2 例において、CZOP を 1 g 点滴静注して血中濃度推移と尿中濃度を測定した。

投与 1 時間後の肺組織内濃度は 33.8 $\mu\text{g/g}$ で血清との濃度比は 91.4 % (肺組織内濃度/血清中濃度)であった。また、2 例の高齢者における血中濃度半減期は各々 3.23 時間および 3.58 時間であり、投与 24 時間後の尿中排泄率は各々 78.3 % 及び 98.0 % であった。

2. 各種下気道感染症 30 例に CZOP を投与し、その臨床的有用性を検討した。臨床効果判定が可能であった 27 症例の内訳は肺炎 15 例、肺化膿症 3 例、気管支拡張症(感染時)4 例、膿胸 1 例、気管支炎 1 例、びまん性汎細気管支炎 3 例であった。その臨床効果は著効 14 例、有効 10 例、無効 2 例で有効率は 92.6 % (25/27) と非常に高いものであった。副作用は、嘔気 1 例、皮疹 2 例が発現したが、いずれも軽度で速やかに消失した。また臨床検査値異常は 6 例で発現し、その内訳は好酸球増多と GOT の上昇が 1 例、GOT の上昇が 1 例、GOT と GPT の上昇が 2 例、血清 K の上昇が 2 例であったが、いずれも軽度の上昇であり、治療薬投与終了後速やかに回復するものであった。

以上の結果より CZOP は呼吸器感染症に対して有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words : cefozopran, 呼吸器感染症, 体内動態, 組織移行

Cefozopran(以下 CZOP)は、武田薬品工業株式会社で開発された注射用セフェム系抗生物質である。本剤は、セファロsporin骨格の 3 位に imidazopyridinium 基を、また

7 位に aminothiadiazolyl 基を有するという構造的特徴により、*Staphylococcus aureus* をはじめとするグラム陽性菌から *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌にわた

Table 1. Concentration of ceftazidime in serum and lung tissue

Name	Sex	Age	Diagnosis	Dosage (g)	Sample	Time after administration	
						1 h	2 h
J N					serum ($\mu\text{g/ml}$)	37.0	21.6
M		68	Lung cancer	1.0	lung tissue ($\mu\text{g/g}$)	33.8	

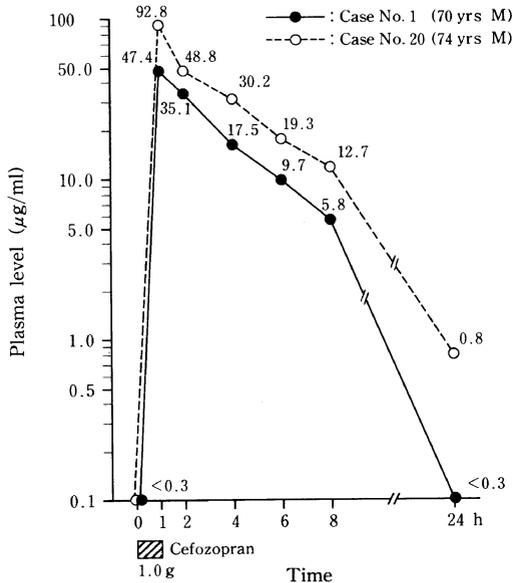


Fig. 1. Plasma level of ceftazidime

り優れた抗菌力を有している^{1,2)}。また β -ラクタマーゼに対しても極めて安定である。

今回各種下気道感染症患者を対象として、CZOP の臨床的有用性を検討するとともに、肺組織への移行と高齢者における体内動態を測定したので報告する。なお、投与開始に先立ち患者には検討の目的、内容などを説明し、同意の得られた患者のみを対象とした。

I. 基礎的検討(肺組織内濃度)

1. 対象および方法

肺癌患者 1 例(68 歳, 男性)を対象として予め切除が予想される時間の 1 時間前に CZOP 1g を one shot 静注し, しかる後, 切除術を施行した。切除肺のうちできるだけ腫瘍から離れた組織を約 1g 取り, 生理食塩水で数回洗浄後乾いたガーゼで清拭した後, -60 度で凍結保存した。また同時に血清も 1ml 採取した。血清については投与 2 時間後にも採取した。検体中の薬剤濃度は武田薬品工業株式会社にて *E. coli* NIHJ 株を用いた bioassay 法により測定した。

2. 成績

投与 1 時間後の肺組織内濃度は $33.8 \mu\text{g/g}$, また血

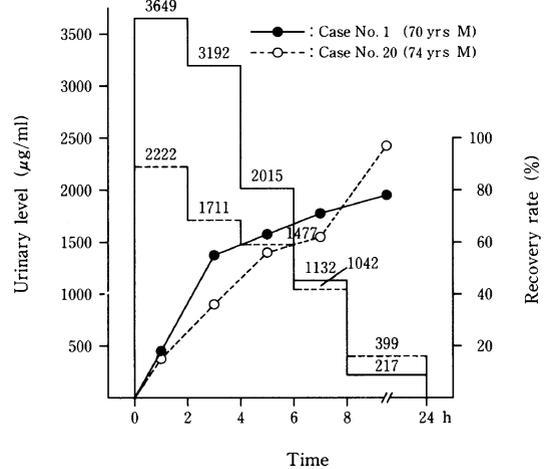


Fig. 2. Urinary levels and recovery rates of ceftazidime

清中濃度は $37.0 \mu\text{g/ml}$ であり, その濃度比は 91.4% (肺組織内濃度/血清中濃度)であった。投与 2 時間後の血清中濃度は $21.6 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 1)。

II. 基礎的検討(体内動態)

1. 対象および方法

呼吸器感染症と診断され, 血清クレアチニン値, BUN 値から腎機能が正常と考えられた 2 例の高年齢 (70 および 74 歳男性, Table 2. 4, No. 1, 20) を対象とし, 投与開始初日に朝 1 回投与した。CZOP は 1g を 100 ml の生理食塩水に溶解し, 60 分かけて点滴静脈内投与した。血清は投与直前と投与 1 時間後(点滴終了時), 2, 4, 6, 8, 24 時間後に採血した。また, 尿は 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~24 時間後の蓄尿から一部採取した。得られた検体中の薬剤濃度は武田薬品工業株式会社にて *E. coli* NIHJ 株を用いた bioassay 法により測定した。

2. 結果

No. 1 では投与終了時 $47.4 \mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度を示し, 投与 24 時間後には測定限界以下 ($<0.3 \mu\text{g/ml}$) になり, 半減期は 3.23 時間であった。尿中への総排泄率は 24 時間後までで 98.0% であった。

No. 20 では投与終了時 $92.8 \mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度

Table 2-1. Clinical result with cefozopran

No.	Name Age・Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dose of cefozopran		Isolated organism (MIC : $\mu\text{g/ml}$)	WBC	CRP	Chest X-ray	Clinical effect	Side effect Remarks
				g \times times	days						
1	T W 70・M	Broncho pneumonia	Old tuberculosis	1.0 \times 1 ↓ 0.5 \times 2	4	NF	8800	0.2	Slightly improved	Good	(-)
2	I M 30・M	Pneumonia	(-)	0.5 \times 2	8	NF	4200 ↓ 5300	2+ ↓ -	Marked improved	Excellent	(-)
3	S T 64・F	Broncho pneumonia	Bronchiectasis Respiratory insufficiency	0.5 \times 2	8	<i>P. aeruginosa</i> (0.2) ↓ ND	5600 ↓ 5900	2+ ↓ -	Improved	Good	(-)
4	S S 33・M	Pneumonia	(-)	0.5 \times 2	10	<i>S. aureus</i> (0.78) ↓ (-)	10800 ↓ 5000	6+ ↓ -	Marked improved	Excellent	(-)
5	H N 66・M	Pneumonia	(-)	0.5 \times 2	13	NF	6200 ↓ 6700	\pm ↓ -	Unchanged	Good	(-)
6	K Y 79・M	Pneumonia	(-)	0.5 \times 2	13	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	8000 ↓ 5000	6+ ↓ -	Improved	Good	K \uparrow
7	A K 43・F	Pneumonia	(-)	1.0 \times 2	5	NF	8100 ↓ 5500	1.2 ↓ 0.4	Marked improved	Excellent	(-)
8	N M 34・M	Pneumonia	(-)	1.0 \times 2	6	NF	5000 ↓ 7100	1.8 ↓ <0.3	Marked improved	Excellent	(-)
9	A S 45・M	Pneumonia	Old tuberculosis	1.0 \times 2	6	<i>S. aureus</i> (0.78) <i>S. pneumoniae</i> (0.2) ↓ (-)	9700 ↓ 7800	4.7 ↓ 3.2	Marked improved	Excellent	(-)
10	K U 52・M	Pneumonia	Bronchial asthma Diabetes mellitus	1.0 \times 2	8	<i>S. aureus</i> (1.56) ↓ (-)	15900 ↓ 15200	6+ ↓ \pm	Improved	Excellent	(-)
11	K A 62・M	Pneumonia	Bronchiectasis	1.0 \times 2	13	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> (0.05) <i>H. parainfluenzae</i> ↓ (-)	9600 ↓ 7300	4.2 ↓ <0.3	Marked improved	Excellent	Eruption
12	Y N 69・M	Pneumonia	Pulmonary fibrosis Liver dysfunction	1.0 \times 2	13	NF	9200 ↓ 8500	11.2 ↓ <0.3	Marked improved	Excellent	(-)
13	T T 77・M	Broncho pneumonia	Pulmonary emphysema	1.0 \times 2	14	<i>H. Influenzae</i> ↓ (-)	10000 ↓ 4500	4+ ↓ 4+	Slightly improved	Good	(-)
14	S W 64・M	Pneumonia	Squamous cell carcinoma (br- onchus) Deafness	1.0 \times 2	16	<i>K. ozaenae</i> ↓ (-)	9300 ↓ 6800	\pm ↓ -	Improved	Good	GOT \uparrow GPT \uparrow
15	K S 52・M	Pneumonia	Bronchiectasis valvular disease	2.0 \times 2	14	NF	8700 ↓ 5300	6.7 ↓ <0.3	Marked improved	Excellent	(-)

NF : normal flora ND : not done

Table 2-2. Clinical result with ceftazidime

No.	Name Age·Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dose of ceftazidime		Isolated organism (MIC : $\mu\text{g/ml}$)	WBC	CRP	Chest X-ray	Clinical effect	Side effect Remarks
				g×times	days						
16	T H 33·F	Lung abscess	(-)	1.0×2	8	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	11000 ↓ 4600	6.7 ↓ <0.3	Marked improved	Excellent	(-)
17	K K 46·M	Lung abscess	Dental caries	1.0×2	9	<i>E. cloacae</i> (0.05) <i>H. parainfluenzae</i> ↓ (0.39) (-)	5100 ↓ 4600	1.4 ↓ <0.3	Marked improved	Excellent	GOT ↑ GPT ↑
18	A H 39·M	Lung abscess	Liver dysfunction	1.0×2	15	NF	13300 ↓ 6300	5+ ↓ +	Slightly improved	Good	Eruption
19	K U 73·M	BOOP	(-)	1.0×2	11	NF	9600 ↓ 5300	2+ ↓ -	/	NE	K ↑
20	S H 74·M	Bronchitis	Lung cancer	1.0×1	3	NF	4800 ↓ 4700	- ↓ -	/	NE	(-)
21	K N 79·M	Bronchitis	Pyothorax	1.0×2	12	NF	5100 ↓ 5500	5.1 ↓ 1.2	/	Good	(-)
22	Y N 63·M	Diffuse panbronchiolitis	(-)	0.5×2	8	NF	11400 ↓ 15500	4+ ↓ 3+	/	Poor	(-)
23	K M 59·M	Diffuse panbronchiolitis	(-)	1.0×2	14	<i>H. influenzae</i> (0.1) ↓ <i>P. aeruginosa</i>	6150 ↓ 5940	5.1 ↓ 0.8	/	Good	(-)
24	I T 53·M	Diffuse panbronchiolitis	(-)	1.0×2	15	<i>P. aeruginosa</i> (0.2) ↓ (-)	9500 ↓ 5700	+ ↓ ±	/	Good	Nausea Eosinophilia GOT ↑
25	Y I 71·F	Diffuse panbronchiolitis	Colon polyp	2.0×2	8	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ (0.1) (-)	14500 ↓ 7300	+ ↓ -	/	Excellent	(-)
26	M O 63·M	Bronchiectasis with infection	Bronchiectasis	1.0×2	8	<i>S. pneumoniae</i> (0.2) <i>S. liquefaciens</i> (0.2) ↓ (-)	10100 ↓ 7600	9.1 ↓ 1.2	/	Excellent	(-)
27	S N 76·M	Bronchiectasis with infection	Bronchiectasis Old tuberculosis Cataract Anemia	1.0×2	10	<i>E. coli</i> (0.05) ↓ (-)	11400 ↓ 4500	12.7 ↓ 0.3	/	Excellent	GOT ↑
28	S S 73·F	Bronchiectasis with infection	Bronchial asthma Hypertension Hyperthyroidism	1.0×2	17	<i>A. calcoaceticus</i> (0.2) <i>E. cloacae</i> (0.1) <i>E. agglomerans</i> (0.1) ↓ (-)	15500 ↓ 6500	3.2 ↓ <0.3	/	Good	(-)
29	S M 80·M	Pyothorax	Old tuberculosis	1.0×2	10	NF	11600 ↓ 11100	4+ ↓ 5+	/	Poor	(-)
30	T N 42·M	Pleurisy	(-)	1.0×2	10	NF	13600 ↓ 7000	2+ ↓ -	/	NE	(-)

NF : normal flora NE : not evaluable

BOOP : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

Table 3. Clinical efficacy of cefozopran

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Pneumonia	9	6			15/15 (100)
Lung abscess	2	1			3/3
Bronchiectasis with infection	2	2			4/4
Pyothorax				1	0/1
Bronchitis		1			1/1
Diffuse panbronchiolitis	1	1		1	2/3
Total	14	11	0	2	25/27 (92.6)

を示し、投与 24 時間後には $0.8 \mu\text{g/ml}$ になり、半減期は 3.58 時間であった。尿中への総排泄率は 24 時間後までで 78.3% であった (Fig. 1, 2)。

III. 臨床的検討

1. 対象症例および投与方法

平成元年 7 月から平成 4 年 2 月の間に京都大学胸部疾患研究所第二内科および関連施設に入院した呼吸器感染症患者 30 例を対象とした。内訳は男性 25 例、女性 5 例、年齢は 30~80 歳 (平均 58.8 歳)、疾患別には、肺炎 15 例、肺化膿症 3 例、気管支炎拡張症 (感染時) 4 例、気管支炎 2 例、びまん性汎細気管支炎 3 例、胸膜炎 1 例、Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) 1 例であった。投与方法は 1 日 $0.5\sim 2 \text{ g}$ を 1 日 2 回、3~17 日間投与で、総投与量は $3\sim 35 \text{ g}$ (平均 19.1 g) であった。なお起炎菌と考えられた菌株については MIC 測定を長崎大学検査部微生物室に依頼した。

2. 効果判定基準

投与前後の自他覚症状、胸部 X 線所見、細菌学的検査結果、白血球数、CRP などの炎症所見を総合的に勘案して、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の 5 分類で判定した。

3. 臨床成績

30 例の臨床成績を Table 2 に示す。この内対象外疾患 2 例 (胸膜炎、BOOP) 投与日数不足 1 例 (1 回 1 g を 3 回投与のみ) の計 3 例を判定不能とし、残り 27 例を評価対象とした (Table 3)。全体の有効率は 92.6% (25/27) であった。また疾患別の有効率は肺炎群で 100% (15/15)、肺化膿症、気管支炎拡張症 (感染時)、気管支炎では全例有効以上。びまん性汎細気管支炎では 3 例中 2 例で有効以上、膿胸の 1 例は無効であった。

起炎菌は、*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus*

pneumoniae など 16 例で 23 株同定された。その内 22 株の消長が観察され、1 株の菌交代を含め (*H. influenzae* から *P. aeruginosa*) 全て消失した。

Table 2 に、各症例の副作用、ならびに臨床検査値異常を示した。副作用としては、嘔気が 1 例、皮疹が 2 例認められた。嘔気は、投与継続中に治療なしで消失した。皮疹の 1 例は、投与中止により速やかに消失、もう 1 例は投与中止後フルオシノニドの噴霧により消失した。臨床検査値異常変動は、好酸球増多と GOT の上昇が 1 例、GOT の上昇が 1 例、GOT と GPT の上昇が 2 例、血清 K の上昇が 2 例であったが (No. 6: 投与前 4.4 → 投与終了時 5.4 → 追跡 4.6, No. 19: 投与前 3.9 → 投与中 5.7 → 投与終了時 4.4 (単位 mEq/l)), いずれも一過性かつ軽度な変動であった。

IV. 考察

各種抗生物質のなかでも β -ラクタム系薬剤は作用点が細菌の細胞壁の合成阻害にあるという点から、殺菌作用の強さならびに選択毒性による安全性の高さから最も汎用されている。今回われわれは武田薬品工業株式会で新しく開発されたセフェム系注射用抗生物質である CZOP について、基礎的・臨床的検討を行った。

呼吸器感染症における組織内濃度は通常喀痰中への移行が調べられることが多い。喀痰中濃度は細菌が実際に存在している部位での薬剤濃度を見ているという点で意義の高い検討であろう。しかし、組織の侵襲程度による排出量の違い、喀痰中への分泌と喀痰喀出との時間的なずれなどの問題も含んでおり、喀痰中濃度だけでなく肺組織への移行も検討すべきであると考え、今回肺切除患者について検討を行った。対象は 1 例について実施しただけであったが、その対血清濃度比は 91.4% であり flomoxef の 39.8~61.2%³⁾、

Table 4-1. Laboratory findings of patients treated with ceftiozan

Case NO.	RBC (*10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Platelet (*10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	γ-GTP (IU)	AL-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-creatinine (mg/dl)
1	B	448	13.5	1.0	25.2	25	11	10	6.9 ^a	14.2	1.1
	A	448	12.8	1.0	30.2	21	8	9	5.9 ^a	15.3	1.0
2	B	426	13.7	0.0	20.1	20	11	—	6.2 ^a	8.4	1.1
	A	429	14.1	0.0	31.6	18	15	22	6.4 ^a	10.0	1.1
3	B	428	10.3*	1.0	32.1	40	20	20	8.5 ^a	18.4	0.9
	A	441	10.4*	5.0	37.3	20	9	—	9.0 ^a	13.6	0.7
4	B	456	15.0	0.0	18.6	13	16	19	4.9 ^a	7.3	1.0
	A	459	15.6	4.0	44.0	13	9	18	4.0 ^a	9.4	1.0
5	B	383*	12.8	1.0	23.7	19	14	—	177	7.0	1.0
	A	361*	12.1	1.0	27.1	33	29	—	169	—	—
6	B	439	14.4	0.0	22.5	31	10	39	8.5 ^a	29.1*	1.6
	A	351*	11.5*	4.0	47.7*	42*	26	26	7.7 ^a	25.7*	1.3
7	B	484	14.1	2.0	32.1	17	11	16	135	21.2	0.7
	A	424	13.0	1.0	23.2	27	20	15	126	10.9	0.6
8	B	484	15.5	14.0*	21.0	33	20	14	157	13.6	1.1
	A	490	15.0	10.0*	36.5	22	17	16	170	12.4	1.0
9	B	397*	12.7*	0.0	19.9	17	9	22	190	15.9	0.8
	A	383*	12.2*	2.0	22.8	27	16	—	—	11.2	0.7
10	B	468	14.2	0.0	38.8	17	27	96	153	26.0*	0.9
	A	518	16.0	0.0	57.6	16	37	100	181	27.2*	1.1
11	B	387*	12.7*	0.0	34.8	17	19	121*	313*	15.2	0.5
	A	422*	13.5*	7.0	21.2	21	16	42	219	14.1	0.5
12	B	357*	11.4*	3.0	32.5	40*	51*	99*	322*	14.0	0.7
	A	372*	12.0*	2.0	25.9	25	39*	49	237	18.2	0.6
13	B	431	13.5	1.0	45.9	16	7	18	179	14.3	0.7
	A	412	12.7	2.0	29.1	17	8	19	165	7.8	0.6
14	B	377*	10.7*	0.0	72.3*	19	16	18	220	7.6	0.6
	A	367*	10.8*	6.0	39.6*	79*	89*	18	203	10.1	—
15	B	286*	8.4*	1.0	26.2	22	10	8	183	16.4	0.8
	A	302*	8.9*	7.0*	22.4	36	23	10	135	11.9	0.6

B : before treatment A : after treatment * : abnormal a : K. A.

Table 4-2. Laboratory findings of patients treated with cefozopran

Case NO.	RBC (*10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Platelet (*10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	γ-GTP (IU)	AL-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-creatinine (mg/dl)
16 B	426	13.7	11000*	1.0	15.2	42*	17	25	133	13.8	0.6
16 A	393*	12.7	5100	1.0	19.9	21	12	17	127	13.4	0.5
17 B	477	15.9	5100	0.0	19.3	24	16	—	193	13.6	1.3
17 A	424	13.9	4600	6.0*	31.6	46*	48*	—	187	14.8	1.0
18 B	428	14.1	13300*	1.0	36.8	65*	48*	110*	231*	6.0*	1.1
18 A	415	13.2	6300	3.7	46.9	54*	98*	80*	181*	11.0*	1.1
19 B	438	11.0*	9600*	0.0	62.9*	18	26	—	5.2 ^{ab}	17.9*	0.9
19 A	465	11.9*	5300	3.0	43.7*	16	8	15	5.7 ^{ab}	17.3*	0.9
20 B	430	13.1	4800	4.0	12.0	19	15	13	8.6 ^{ab}	18.7	1.0
20 A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
21 B	373*	10.4*	5100	3.0	32.6	12	5	5	8.0 ^{ab}	10.0	0.9
21 A	400	11.5	5500	9.0*	32.8	21	6	6	10.2 ^{ab}	11.1	0.8
22 B	416	12.8	11400*	2.0	31.1	17	14	20	163	16.9	0.8
22 A	448	13.7	15500*	4.0	51.4	22	16	21	160	10.5	0.8
23 B	477	10.4*	7880	1.0	35.4	13	10	31	248	14.0	0.9
23 A	428	9.4*	6350	3.9	25.7	11	5	21	192	14.0	0.8
24 B	382*	9.4*	9500*	2.0	29.5	32	6	48	103	14.1	1.0
24 A	439	11.1*	5700	11.0*	25.9	52*	26	40	137	22.2*	—
25 B	510	14.6	14500*	3.0	33.5	19	10	34	83	19.0	0.9
25 A	466	13.5	7300	3.7	32.8	23	21	29	80	19.0	0.7
26 B	425	14.5	10100*	0.0	22.7	26	7	32	180	14.0	1.5
26 A	403	13.8	7600	3.0	31.9	24	16	35	180	20.7	1.1
27 B	361*	11.9*	11400*	0.0	21.3	20	10	—	—	12.9	—
27 A	354*	11.5*	4500	1.0	33.1	43*	18	—	—	14.0	0.8
28 B	408*	12.1*	15500*	4.0*	16.3	28	15	14	190	12.5	0.4
28 A	371*	10.9*	6500	9.0*	27.5	19	8	9	155	10.2	0.5
29 B	364*	11.1*	11800*	0.0	49.7*	20	5	—	9.3 ^{ab}	15.8	1.1
29 A	293*	8.6*	11100*	0.3	43.3	21	16	—	7.4 ^{ab}	12.2	0.8
30 B	435	13.5	13600*	1.0	16.1	65*	24	—	—	5.2*	0.8
30 A	388*	12.3	7800	6.0	17.1	—	—	—	—	—	—

B : before treatment A : after treatment * : abnormal a : K. A.

cefpimizole の 38.4~57.0%⁴⁾ と比し高い移行率を示した。

また、高齢者 2 例において体内動態を検討したが、その血中濃度半減期は 3.23 時間および 3.58 時間であり、臨床第 I 相試験の成績 1.59 時間⁵⁾ と比しやや長いものの、1 日 2 回投与でも体内蓄積の心配は無かった。従って高齢者でも腎機能が正常であれば通常用法・用量(1 回 1 g, 1 日 2 回投与)で投与しても問題ないと考えられた。臨床効果はすでに述べた様に、肺炎に代表される急性感染症では全例著効もしくは有効であった。びまん性汎細気管支炎では 1 日 1 g 投与例が無効であったが、1 日 2 g 投与例では *P. aeruginosa* が起炎菌であった例でも有効であったことから、投与量不足も無効であった一因であると考えられた。細菌学的効果は基礎試験の成績を反映した優れた消失率で、複数菌感染例でもすべて消失した。安全性の面でも特に危惧されるような副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

以上の成績から CZOP は呼吸器感染症の治療に対

して有用性の高い優れた薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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 cephalospolin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob Agent Chemother* 36:1358-1366, 1992
- 2) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 29:509-518, 1992
- 3) 伊藤亜司: 新オキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 35(S-1):599-603, 1987
- 4) 伊藤亜司: AC-1370 の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 32(S-9):207-212, 1984
- 5) 山本俊夫, 足立幸彦, 長峰保郎, 諏訪雅男, 南野達夫: Cefozopran の臨床第 I 相試験。 *診療と新薬*, 30 (2):281-304, 1993

Fundamental and clinical studies of
cefazopran in respiratory tract infections

Takateru Izumi, Kohichi Nishimura and Hiroshi Koyama

The Second Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University
53 Kawahara-cho, syogoin, sakyo-ku, kyoto 600-01, Japan

Naoki Fujimura

Department of Respiratory Diseases, Takatsuki Red Cross Hospital

Hiroyuki Imai

Department of Respiratory Diseases, Kyoto Municipal Hospital

Kohhei Hamamoto

Department of Respiratory Diseases, Mitsubishi kyoto Hospital

Masahiko Nakayama and Tomoko Ishida

Department of Respiratory Diseases, Kyoto First Red Cross Hospital

Masaki Ishii and Tsuyoshi Hasegawa

Department of Internal Medicine, Kohbe Municipal Tamatsu Hospital

The fundamental and clinical effects of cefazopran (CZOP) on various lower respiratory tract infections were investigated, with the following results:

1. Drug disposition: The disposition of 1 g of CZOP injected intravenously to the pulmonary tissues was determined in one patient who underwent pneumonectomy. Changes in drug concentration in blood and urine were also determined after the intravenous injection of 1 g of CZOP in 2 elderly subjects with normal renal function. The concentration in pulmonary tissues was 33.8 $\mu\text{g/g}$ one hour after administration, and the ratio of the concentration in pulmonary tissues to that in serum was 91.4%. The half-times in blood were 3.23 hours and 3.58 hours and urinary excretion rates were 78.3% and 98.0% 24 hours after administration in the 2 elderly subjects, respectively.

2. The clinical usefulness of CZOP was investigated in 30 patients with various lower respiratory infections. The 27 patients whom the clinical effects were evaluated consisted of 15 with pneumonia, 8 with lung abscess, 4 with bronchiectasis (upon infection), 1 with pyothorax, 1 with bronchitis, and 3 with diffuse panbronchiolitis. The drug was clinically excellent in 14, good in 10, and poor in 2. The efficacy rate was very high, 92.6% (25/27). One patient showed nausea and 2 showed eruption as side effects, but these effects were mild and disappeared rapidly. Six patients showed abnormal findings in the clinical tests: eosinophilia and GOT elevation in 1, GOT elevation in 1, GOT and GPT elevations in 2, and serum potassium elevation in 2. These elevations were slight, and improved rapidly after administration of the drug. The results suggest that CZOP is highly useful for respiratory tract infections.