

## 呼吸器感染症における cefozopran の

## 基礎的・臨床的検討

杉本 勇二・松本 行雄・小西 龍也・阪田 拓哉

寺本 英巳・千酌 浩樹・山崎 整児・櫃田 豊

佐々木孝夫

鳥取大学第三内科\*

新しい注射用セファロsporin系抗生物質 cefozopran の呼吸器感染症に対する基礎的、臨床的検討を行い、下記の結果を得た。

呼吸器臨床分離株に対する本剤の MIC<sub>50</sub> は methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 0.39 µg/ml, *Streptococcus pneumoniae* 0.05 µg/ml, *Haemophilus influenzae* 0.05 µg/ml 以下, *Branhamella catarrhalis* 0.39 µg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 1.56 µg/ml であった。

びまん性汎細気管支炎 1例に 1 g を点滴静注し、最高血中濃度 86.7 µg/ml, 最高喀痰中濃度 2.7 µg/ml を得た。

呼吸器感染症 10例における本剤の臨床効果は著効 1例, 有効 8例, 無効 1例で、有効率は 90% であった。

副作用は 1例に嘔気を認め、臨床検査値では 2例に血清 K 値の増加と 1例に好酸球の上昇を認めたがいずれも軽度であった。

以上より本剤は呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

**Key words:** cefozopran, 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新しい注射用セファロsporin系抗生物質であり、β-ラクタマーゼに対し安定で、本酵素に対する結合親和性が低く、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対して幅広い抗菌スペクトラムを有している<sup>1)</sup>。今回、我々は本剤の喀痰由来臨床分離株に対する抗菌力と慢性気道感染症患者における血中ならびに喀痰中移行を検討した。また臨床検討として呼吸器感染症患者に本剤を投与し、臨床効果および副作用について検討した。

### I. 材料と方法

#### 1. 抗菌力

鳥取大学医学部第三内科において呼吸器疾患患者の喀痰より分離した methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 15株, *Streptococcus pneumoniae* 13株, *Haemophilus influenzae* 11株, *Branhamella catarrhalis* 13株, *Pseudomonas aeruginosa* 21株の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。薬剤は CZOP と比較対照薬剤として cefoperazon (CPZ), ceftazidime (CAZ), cefclidin (CFCL) を使

用した。MIC は日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に準じて寒天平板希釈法により、接種菌量  $1 \times 10^6$  CFU/ml で測定した。測定用培地として *H. influenzae* には 5% Fildes enrichment (Difco) 加 Mueller-Hinton agar (BBL), *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* には 5% ウサギ脱線維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), その他の菌種には Mueller-Hinton agar (BBL) を使い、マイクロプランター MIT-27 P (佐久間製作所) を使用し被検菌を接種した。

#### 2. 血中および喀痰中濃度

同意の得られたびまん性汎細気管支炎患者 1例の感染増悪時に本剤 1g を 1時間で点滴静注し、点滴終了直後、1, 2, 3, 5, 7, 9時間後に採血を行った。また点滴開始後 10時間まで 1時間ごとに蓄痰をした。血中、喀痰中濃度の測定は武田分析研究所にて、Bioassay 法にて行った。

#### 3. 呼吸器感染症における臨床的検討

対象は平成元年 9月 から平成 3年 1月 にかけて鳥取大学第三内科に入院し、治験参加の同意の得られた呼

Table 1. *In vitro* antibacterial activities of ceftazidime against clinical isolates

Test organism (No. of strains)	Drugs	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	50%	80%
MSSA (15)	Cefozopran	0.2 ~6.25	0.39	1.56
	Cefoperazon	1.56~50	3.13	3.13
	Ceftazidime	3.13~100	12.5	12.5
	Cefclidin	3.13~100	6.25	12.5
<i>S. pneumoniae</i> (13)	Cefozopran	$\leq 0.05$ ~0.39	0.05	0.39
	Cefoperazon	$\leq 0.05$ ~3.13	0.2	3.13
	Ceftazidime	0.1 ~6.25	0.2	6.25
	Cefclidin	0.2 ~3.13	0.39	3.13
<i>H. influenzae</i> (11)	Cefozopran	$\leq 0.05$ ~0.1	0.05	0.1
	Cefoperazon	$\leq 0.05$ ~0.1	0.05	0.05
	Ceftazidime	$\leq 0.05$ ~0.39	0.1	0.2
	Cefclidin	$\leq 0.05$ ~0.39	0.2	0.39
<i>B. catarrhalis</i> (13)	Cefozopran	$\leq 0.05$ ~1.56	0.39	0.78
	Cefoperazon	0.1 ~1.56	0.39	0.78
	Ceftazidime	$\leq 0.05$ ~0.2	0.05	0.1
	Cefclidin	0.39~1.56	0.78	0.78
<i>P. aeruginosa</i> (21)	Cefozopran	0.1 ~25	1.56	12.5
	Cefoperazon	0.39~>100	6.25	>100
	Ceftazidime	0.2 ~>100	1.56	12.5
	Cefclidin	0.1 ~6.25	0.78	3.13

MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

吸器感染症 10 例で、その内訳は肺炎 3 例、肺化膿症 1 例、びまん性汎細気管支炎 4 例、慢性肺気腫 1 例、肺線維症 1 例であった。男性 5 例、女性 5 例で、年齢は 36~75 歳であった。投与法は本剤 1 回 0.5 g から 2.0 g を生理食塩水あるいは維持液 100 ml から 200 ml に溶解し、1 日 2 回点滴静注した。

臨床効果の判定は起炎菌の消長、喀痰量、発熱、白血球数、CRP<sup>3)</sup>に加え胸部 X 線写真の経過から、著効、有効、やや有効、無効、不明の 5 段階で判明した。副作用については症状を厳密に観察し、臨床検査値異常を示した症例について本剤との関連性を検討した。

## II. 成績

### 1. 抗菌力 (Table 1)

MSSA に対する CZOP の MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub> はそれぞれ 0.39  $\mu\text{g/ml}$ 、1.56  $\mu\text{g/ml}$  で CPZ、CAZ、CFCL に比し数段優れた成績であった。ペニシリン低感受性株 6 株を含む *S. pneumoniae* 13 株に対しては CZOP の MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub> はそれぞれ 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下、0.39  $\mu\text{g/ml}$  であり、CPZ、CAZ、CFCL に比し優れていた。*H. influenzae* に対する CZOP の MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub> は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下、0.1  $\mu\text{g/ml}$  であり、CAZ、CFCL よりやや優れ、CPZ にやや劣る成績であった。*B. catarrhalis* に対する CZOP の MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub> はそれぞれ 0.39  $\mu\text{g/ml}$ 、0.78  $\mu\text{g/ml}$  で CPZ、CFCL とほぼ同等で、CAZ には劣っていた。*P. aeruginosa* に対する CZOP の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>80</sub> は、それぞれ 1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、12.5

$\mu\text{g/ml}$  で、CAZ とほぼ同等で、CPZ より優れ、CFCL には劣る成績であった。

### 2. 血中および喀痰中濃度

Fig. 1 に 1 g 投与時のびまん性汎細気管支炎 (36 歳、42 kg、男性) 症例の成績を示した。最高血中濃度は点滴終了時 86.7  $\mu\text{g/ml}$  に達し、以後漸減した。喀痰中濃度は最高 2.7  $\mu\text{g/ml}$  に達し、10 時間目においても 1.0  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を保っていた。喀痰移行率は 3.1 % であった。

### 3. 呼吸器感染症における臨床的検討

本剤を投与した症例の診断名、投与量、細菌検査結果、臨床効果、副作用を Table 2 に、投与前後の臨床検査成績を Table 3 に示した。

臨床効果は著効 1 例、有効 8 例、無効 1 例で、有効率 90 % であった。起炎菌を推定しえたものは 5 例で、*H. influenzae* 2 株、*P. aeruginosa* 2 株、*Moraxella phenylpyruvica* 1 株であり、本剤投与にて全て消失し、有効以上の成績が得られた。無効 1 例は慢性肺気腫の感染増悪と考えられた症例であったが、起炎菌不明で、本剤投与 4 日にて改善傾向がみられず無効と判定し、imipenem/cilastatin に変更および人工呼吸管理にて軽快した。

副作用は、1 日 4 g 投与の 1 例に軽度嘔気を生じ、本剤との関連が疑われた。1 日 2 g に減量後も嘔気は消失しなかったが、軽度であったため感染改善まで投与継続し、本剤投与終了後速やかに嘔気は消失した。臨

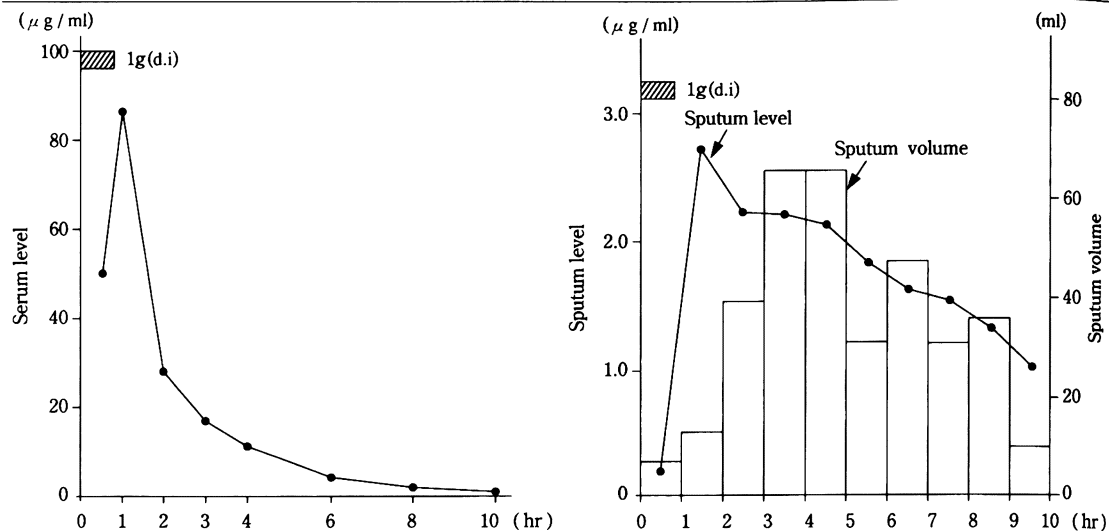


Fig. 1. Serum and sputum levels after administration of 1 g of ceftazidime by drip infusion

Table 2. Clinical and bacteriological effect of ceftazidime

Case	Name	Age	Sex	B.W (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Administration			Clinical effect	Side effect
								Daily dose (g) × (times)	Duration (day)	Total dose (g)		
1	K.Y.	36	M	42	Diffuse panbronchiolitis	None	Unknown	1 × 2	8	16	Good	K ↑
2	M.Y.	59	F	40	Diffuse panbronchiolitis	None	<i>H. influenzae</i> 8 × 10 <sup>8</sup> ↓ (-)	0.5 × 2	7	7	Excellent	None
3	S.M.	63	F	41	Pneumonia	Chronic liver disease	Unknown	0.5 × 2	7.5	7.5	Good	None
4	K.M.	58	F	33	Diffuse panbronchiolitis	None	<i>M. phenylpyruvica</i> 8 × 10 <sup>8</sup> ↓ (-)	0.5 × 2	9	9	Good	None
5	N.I.	69	F	67	Pneumonia	None	Unknown	1 × 2	11	22	Good	Eo ↑
6	H.U.	65	M	45	Pulmonary fibrosis	Niemann-Pick disease	Unknown	2 × 2 1 × 2	4 2.5	13	Good	Nausea
7	K.D.	75	F	43	Lung abscess	Chronic bronchitis	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 <sup>7</sup> ↓ (-)	1 × 2	10	19	Good	None
8	S.G.	71	M	60	Diffuse panbronchiolitis	Mitral insufficiency	<i>P. aeruginosa</i> 1 × 10 <sup>7</sup> ↓ (-)	1 × 2	14	27	Good	K ↑
9	K.O.	71	M	60	Pneumonia	Pulmonary emphysema	<i>H. influenzae</i> 1 × 10 <sup>7</sup> ↓ (-)	1 × 2	14	27	Good	None
10	S.M.	69	M	50	Pulmonary emphysema	None	Unknown	1 × 2	4	6	Poor	None

床検査値の異常として2例に軽度血清K値の増加, 1例に好酸球の増加がみられた。

### III. 考 察

CZOPは *Staphylococcus* 属を含むグラム陽性菌から *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌まで幅広くパランスのとれた抗菌力を示すとされる<sup>1)</sup>。呼吸器感染症

Table 3. Laboratory findings before and after administration of ceftazidime

Case		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eo (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	CRP (mg/dl)	ESR (mm/hr)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	K <sup>+</sup> (mEq/l)
1	B	403	12.1	35.7	9100	4	34.5	11.44	107	8	10	84	121	4	0.5	3.6
	A	425	12.3	37.7	6700	1	46.8	0.29	62	11	16	57	107	11	0.7	5.2
2	B	321	10.3	30.2	8000	2	36.1	1.42	69	20	23	94	161	8	0.7	4.2
	A	351	11.1	33.3	5400	3	35.3	<0.07	<37	21	21	76	130	11	0.7	4.4
3	B	383	12.6	37.3	11100	7	30.1	1.34	100	20	18	100	145	11	0.5	4.7
	A	361	11.8	35.5	5800	8	43.1	0.32	99	85	35	76	147	12	0.6	4.7
4	B	303	10.1	29.5	6300	0	42.3	4.36	71	13	8	99	132	11	0.6	4.3
	A	315	10.0	30.2	4600	3	43.2	0.07	51	17	14	102	137	12	0.5	4.5
5	B	416	12.5	37.7	7200	9	27.0	4.62	40	15	22	89	144	15	0.6	4.1
	A	486	14.6	44.5	6700	13	26.1	0.24	26	15	22	118	156	14	0.6	4.4
6	B	547	12.3		13500	1		5.56		25	27			30	1.2	3.9
	A	521	12.1	39.3	13300	2	32.0	1.07	18	14	19	127	113	32	1.4	4.2
7	B	359	11.8	36.0	8200	0	42.4	0.84	85	15	15	57	203	14	0.9	4.5
	A	372	12.4	36.7	6400	1	33.3	0.08	36	27	16	47	141	12	0.8	3.9
8	B	474	12.8	39.4	8800	0	31.2	6.58	60	18	14	117	193	11	0.7	4.1
	A	482	12.8	40.3	5500	7	25.5	0.45	55	24	17	123	182	17	0.6	5.7
9	B	489	15.5	45.6	22300	0	15.7	12.90	18	20	35	83	224	15	0.9	3.2
	A	445	14.3	41.7	14000	3	28.3	0.29	21	30	43	35	173	18	0.8	4.5
10	B	497	16.4	48.2	8800	0	31.1	8.68	16	26	27	73	220	24	1.8	5.3
	A	488	16.3	47.3	15100	0	27.3	3.41	14	23	18	70		27	2.0	5.9

B: Before A: After

の主要起炎菌に対する我々の検討においても、菌株数は少ないもののグラム陽性菌 MSSA, *S. pneumoniae* に対して、比較対象薬剤として用いたセファロsporin系抗生物質三剤 CPZ, CAZ, CFCL と比較し数段優れた抗菌力を示した。またグラム陰性菌 *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *B. catarrhalis* に対しても優れた抗菌力を有し、MSSA, *P. aeruginosa* を含む呼吸器感染症起炎菌に有用性が示唆された。

本剤の喀痰中移行に関し、他のセファロsporin剤と類似し、慢性気道感染症例において CZOP 1g 点滴静注時の検討で最高喀痰中濃度は 2.6~4.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と報告されている<sup>9)</sup>。我々の成績でも最高血中濃度 86.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に対して、喀痰中は投与終了後の 1 時間で最高 2.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と報告例とほぼ同程度であり、投与後 10 時間においても喀痰中に 1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度が認められた。抗菌力と比較し、MSSA, *P. aeruginosa* を含む呼吸器感染症に対し臨床の有効性が期待された。

本剤の臨床効果は、有効率 90% とよい成績であった。今回グラム陽性菌検出例はなかったが、グラム陰性菌を 5 株検出し、*P. aeruginosa* を含め全て消失した。*P. aeruginosa* (case 8), *M. phenylpyruvica* (case 4) それぞれ 1 株の MIC は、1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 0.025  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下であった。特に *P. aeruginosa* に対し、細菌学的にも、臨床的にも有効であったことは、呼吸器感染症において本剤の期待が高くなるものと思われる。

副作用は 1 例に嘔気がみられたが軽度で継続投与可能であり、臨床検査値異常も 2 例に血清 K 値と 1 例に末梢血好酸球の上昇がみられたが軽度で、特に重篤なものはない。

以上より本剤は、呼吸器感染症に対し有用な薬剤となりうるものと考えられた。

#### 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 cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1358~1366, 1992
- 2) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76-79, 1981
- 3) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美：慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究。 *Chemotherapy* 34: 316~330, 1986
- 4) 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)。Ceftazidime (SCE-2787), 岡山, 1992

Basic and clinical studies on ceftazidime  
in respiratory infections

Yuji Sugimoto, Yukio Matsumoto, Tatsuya Konishi,  
Takuya Sakata, Hidemi Teramoto, Hiroki Chikumi,  
Seiji Yamasaki, Yutaka Hitsuda, Takao Sasaki

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University  
36-1 nishi-mati, Yonago 683, Japan

We performed laboratory and clinical studies on ceftazidime (CZOP), a new parenteral cephalosporin, in respiratory infections, with the following results.

The MICs of CZOP against clinical isolates were determined with an inoculum size of  $10^6$  cfu/ml. The MIC<sub>50</sub> was 0.39  $\mu$ g/ml for *Staphylococcus aureus* (MSSA),  $\leq 0.05$   $\mu$ g/ml for *Streptococcus pneumoniae*,  $\leq 0.05$   $\mu$ g/ml for *Haemophilus influenzae*, 0.39  $\mu$ g/ml for *Branhamella catarrhalis* and 1.56  $\mu$ g/ml for *Pseudomonas aeruginosa*.

The peak serum level was 86.7  $\mu$ g/ml and the peak sputum level was 2.7  $\mu$ g/ml, when 1 g of CZOP was drip infused for 1 hour in 1 patient with diffuse panbronchiolitis.

Clinical evaluation of CZOP in 10 patients with respiratory infections was excellent in 1, good in 8 and poor in 1, the efficacy rate being 90%. Nausea was observed in 1 patient. Mild elevation of serum  $k^+$  was seen in 2 patients, and eosinophilia was noticed in 1 patient.

These results suggest that CZOP is a useful antibacterial agent in respiratory infections.