

呼吸器感染症に対する ceftazopran の有用性の基礎的・臨床的検討

二木 芳人・角 優¹⁾・中林美枝子・窪田 好史・橋口 浩二
木村 雅司・玉田 貞雄・吉田耕一郎・多田羅 治²⁾・中島 正光
守 屋 修・沖本 二郎・副島 林造

川崎医科大学呼吸器内科*

¹⁾長岡西病院内科

²⁾吉備高原医療リハビリセンター内科

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 ceftazopran (CZOP) の主要呼吸器感染症病原菌に対する MIC を測定し他剤と比較した。また、呼吸器感染症 12 例に本剤を投与してその有効性・安全性を評価した。

1) CZOP の MSSA, MRSA および *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌活性は、imipenem/cilastatin (IPM/CS) には劣るが、Ceftazidime (CAZ) や Cefpirome (CPR) より優れていた。グラム陰性菌群に対する CZOP の MIC は *Moraxella (B) catarrhalis* を除き CAZ, CPR と同等であった。

2) 呼吸器感染症 11 例に対する CZOP の臨床効果は、著効 3, 有効 6, やや有効 1, 無効 1 例と良好で、12 例全例で副作用は見られなかった。

3) 本剤投与後、1 例で好酸球増多を、また 2 例で血清アミラーゼ高値を認めたが、いずれも軽度、一過性であった。

以上の結果、CZOP は呼吸器感染症の治療に CAZ や IPM/CS 同様有用であることが示唆された。

Key words: 呼吸器感染症, ceftazopran, 抗菌力, 臨床的検討

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 ceftazopran (CZOP) は、ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌群から緑膿菌を含むグラム陰性桿菌群まで、幅広くかつ強力な抗菌活性を有し¹⁻³⁾、人に投与された場合の体内動態や安全性にも問題はなく⁴⁾、従来の同系薬剤に優る有用性が期待し得るものと考えられている。今回われわれは、本剤につき、呼吸器感染病巣および血液培養より分離された各種臨床分離菌に対する MIC を測定して他剤のそれと、比較検討した。また、呼吸器感染症の 12 例に本剤を使用して、その臨床的有効性および安全性を評価したので報告する。

I. 対象ならびに研究方法

1) 抗菌力測定

使用菌株は教室保存の methicillin-sensilive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30 株, methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) 20 株, *Streptococcus pneumoniae* 10 株, *Moraxella catarrhalis* 26 株, *Haemophilus influenzae* 11 株, *Klebsiella pneumoniae* 50 株, および *Pseudomonas aer-*

uginosa 50 株の計 197 株で、*S. aureus* は呼吸器感染病巣および血液由来、その他は全て呼吸器感染病巣由来の臨床分離株である。

MIC の測定は、日本化学療法学会標準法に従い、MIC 2,000 システム (ダイナテック社) を用いたマイクロイオン希釈法にて測定した。対象薬剤として、Ceftazidime (CAZ), Cefpirome (CPR), Imipenem/cilastatin (IPM/CS) の MIC を同時に測定し、比較検討した。

2) 臨床的検討

対象症例は 1989 年 8 月から 1991 年 5 月までの間に、川崎医科大学呼吸器内科および関連施設に入院した呼吸器感染症患者 12 例で、その内訳は肺炎 5 例, 気管支拡張症 (感染時) 3 例, 慢性気管支炎の感染増悪各 4 例であり、肺炎の 1 例は投与開始後、マイコプラズマによるものと判明したので効果判定からは除外した。これらに対し、CZOP 1 回 0.5~1.0 g を 1 時間点滴静注で 1 日 2 回、6~15 日間使用して有効性を評価した。なお、本試験に先立ち、本試験の主旨、本剤の効

果、副作用などについて患者あるいはその代理人に十分説明し、口頭で同意を得た後投与を開始した。

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰量および性状などの臨床症状、胸部レ線所見、白血球数、CRP値、血沈値の正常化ないし改善の程度、さらに起炎菌の消長の有無などにより、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)および無効(Poor)の4段階に評価した。また本剤の副作用については、投与中の自覚症状とともに、投与前後の臨床検査成績について検討し安全性の評価とした。

II. 成績

1) 抗菌力

CZOPと対象薬のMICのrange, MIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に示した。

MSSAに対するMICはIPM/CSが、最も優れ、

0.12 μg/ml以下で全株が発育阻止されていた。CZOPはCPRとほぼ同等でrangeは0.5~1 μg/ml, MIC₉₀は1 μg/mlであった。MRSAについてはいずれの薬剤も幅広いMIC分布を示し、本剤はやはりCPRと同等で、IPM/CSにはやや劣るがCAZには優る結果であった。

S. pneumoniae に対しては、いずれも良好なMICを示し、CZOPではrange ≤ 0.01~0.5 μg/ml, MIC₉₀ 0.25 μg/mlでCPR, IPM/CSとほぼ同等で、CAZには優る結果であった。

M. catarrhalis に対しても、全ての薬剤が良好な活性を示したが、CZOPは他剤にやや劣り、そのMIC₉₀は4 μg/mlであった。

H. influenzae 11株については、IPM/CSでrange 0.5~4 μg/mlとやや劣り、CZOP, CAZ, CPR

Table 1. MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of ceftazidime and other antibiotics against 197 clinically isolated organisms.

Organisms (n)	Antibiotics	MIC (μg/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
MSSA (30)	CZOP	0.5~1	1	1
	CAZ	8~16	16	16
	CPR	1~2	2	2
	IPM/CS	≤ 0.01~0.12	0.03	0.03
MRSA (20)	CZOP	4~256<	32	64
	CAZ	32~256<	128	256
	CPR	4~256	64	128
	IPM/CS	0.5~128	4	64
<i>S. pneumoniae</i> (10)	CZOP	≤ 0.01~0.5	≤ 0.01	0.25
	CAZ	0.03~4	2	4
	CPR	≤ 0.01~0.12	0.06	0.12
	IPM/CS	≤ 0.01~0.03	≤ 0.01	≤ 0.01
<i>M. catarrhalis</i> (26)	CZOP	0.25~8	1	4
	CAZ	0.03~0.25	0.06	0.25
	CPR	0.03~4	0.12	2
	IPM/CS	≤ 0.01~0.12	0.03	0.12
<i>H. influenzae</i> (11)	CZOP	0.25~0.5	0.5	0.5
	CAZ	0.12~0.5	0.25	0.25
	CPR	0.06~0.25	0.12	0.25
	IPM/CS	0.5~4	1	2
<i>K. pneumoniae</i> (50)	CZOP	0.06~4	0.12	0.5
	CAZ	0.06~8	0.25	2
	CPR	0.03~8	0.06	0.5
	IPM/CS	0.12~1	0.12	0.25
<i>P. aeruginosa</i> (50)	CZOP	1~64	8	32
	CAZ	0.5~64	4	16
	CPR	0.5~64	8	32
	IPM/CS	0.5~32	4	4

Table 2. Clinical summary of cases treated with cefozopran

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying Diseases	Cefozopran		Organisms isolated (MIC · µg/ml)	evaluation		Side effect	
			daily dose	duration		Bacteriological	clinical		
1	64 F	Pneumonia Bronchiectasis	0.5 g × 2	× 9 days	<i>P. aeruginosa</i> (0.78)	→	Persisted	Good	—
2	65 F	Pneumonia Diabetes, Hypertension	1.0 g × 2	× 12 days	<i>S. aureus</i> (0.78) <i>β-streptococcus</i> <i>K. oxytoca</i> (0.1)	→	<i>E. faecalis</i> <i>A. calcoaceticus</i>	Good	—
3	73 M	Pneumonia (—)	1.0 g × 2	× 10 days	<i>E. faecalis</i>	→	Eradicated	Good	—
4	57 F	Pneumonia Colon cancer	1.0 g × 2	× 9 days	N. F.	→		Good	neutropenia S-amylase ↑
5	42 M	Mycoplasma pneumonia Bronchial asthma	1.0 g × 2	× 2 days	N. F.	→		Unevaluable	eosinophilia
6	39 F	Bronchiectasis (—)	0.5 g × 2	× 6 days	N. F.	→		Poor	—
7	69 F	Bronchiectasis Old myocardial infarction	1.0 g × 2	× 9 days	<i>S. pneumoniae</i>	→	Eradicated	Excellent	—
8	73 F	Bronchiectasis (—)	1.0 g × 2	× 8 days	<i>P. aeruginosa</i>	→	Persisted	Fair	—
9	70 M	Chronic bronchitis Pulmonary emphysema	1.0 g × 2	× 10 days	N. F.	→		Good	S-amylase ↑
10	70 M	Chronic bronchitis Pulmonary emphysema	0.5 g × 2	× 8 days	<i>H. influenzae</i>	→	Eradicated	Excellent	—
11	74 M	Chronic bronchitis (—)	1.0 g × 2	× 14 days	<i>Enterococcus</i> sp.	→	Eradicated	Good	—
12	81 M	Chronic bronchitis (—)	0.2 g × 2	× 15 days	<i>H. influenzae</i>	→	Eradicated	Excellent	—

Table 3. Laboratory findings before and after ceftiozan treatment

Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	Plat. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	AIP (IU/l)	Amy (IU/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	474	45.7	10,700	1	30.5	17	11	22	66	270	24	0.5
	A	463	42.4	7,900	2	32.3	10	8	19	75	210	15	0.7
2	B	416	36.2	7,700	2	21.7	12	13	7	51	397	11	0.5
	A	418	34.6	5,500	5	24.9	14	16	5	57	342	14	0.8
3	B	414	38.4	10,000	2	27.6	17	16	22	80	279	16	1.1
	A	423	38.9	9,000	5	22.6	18	27	18	85	288	20	1.2
4	B	325	34.6	13,300	0	19.8	9	12	9	56	216	12	0.6
	A	311	32.5	5,900	3	27.8	17	16	9	70	589	9	0.7
5	B	501	43.4	12,700	10	26.2	12	14	10	49	—	19	1.1
	A	445	39.5	8,800	39	24.8	9	11	10	56	—	17	1.1
6	B	269	8.0	14,800	2	25.1	9	10	5	37	228	11	0.6
	A	303	8.7	7,100	4	33.1	10	6	6	40	—	13	0.6
7	B	402	13.3	12,700	0	10.2	14	9	9	47	264	13	1.3
	A	342	11.1	5,400	0	23.7	10	19	9	40	298	5	0.9
8	B	458	13.2	8,900	5	23.5	14	14	5	75	340	15	0.6
	A	464	13.1	4,800	6	21.0	13	14	6	68	386	16	0.8
9	B	423	12.7	7,100	0	16.1	13	13	5	49	317	17	0.9
	A	446	13.8	7,200	4	—	17	11	7	48	378	14	0.9
10	B	534	17.4	10,900	0	35.8	17	13	35	118	—	15	0.8
	A	421	13.5	5,400	5	33.8	20	15	23	92	—	12	0.9
11	B	461	14.7	7,300	0	22.2	26	7	15	7.1*	—	15	0.8
	A	414	12.9	5,300	1	30.2	32	14	19	7.6	—	10	0.6
12	B	416	12.3	10,300	1	32.4	18	5	16	9.1*	—	16	0.7
	A	395	11.6	5,700	6	25.9	14	5	10	6.7	—	12	0.7

*K. A.

はいずれも MIC₉₀で0.25~0.5 µg/mlと優れた結果であった。

*K. pneumoniae*では、CZOPのMICは0.06~4 µg/mlに分布を示し、MIC₉₀は0.5 µg/mlで、CPR、IPM/CSとはほぼ同等であった。

*P. aeruginosa*に対してはCZOP、CAZ、CPR、IPM/CSのMIC₉₀は各々32、16、32 µg/mlで、IPM/CSがやはりMIC₅₀、MIC₉₀とも4 µg/mlで最も優れていた。

2) 臨床的検討

本剤投与症例12例の臨床効果、細菌学的効果および副作用の有無をTable 2に、また、本剤投与前後の臨床検査成績をTable 3に示した。

マイコプラズマ肺炎で除外した1例を除く11例での臨床効果は、著効3例、有効6例、やや有効、無効各1例であり、疾患別には4例の肺炎は全て有効、また、慢性気管支炎4例も全て有効以上であったが、気管支拡張症の3例では1例のみ著効で、他は効果不十分であった。

起炎菌の分離は、肺炎の3例で、*P. aeruginosa*と*E. faecalis*による単独菌感染の各1例と、*S. aureus*、B群β-streptococcusと*K. oxitoca*による混合感染の1例、また、慢性気道感染群では5例すべて単独菌感染で、*H. influenzae*の2例、*S. pneumoniae*、*P. aeruginosa*と*Enterococcus* sp.の各1例、総計8例から10株が同定された。本剤投与で、肺炎の混合感染例では*E. faecalis*と*A. calcoaceticus*の出現のみ、*P. aeruginosa*の2例ではいずれも不変であったが、他の5例は全て菌消失を確認した。

臨床的副作用は全例に認められなかった。臨床検査値では本剤投与後、末梢血好酸球増多を認めたものが1例(症例5)、血中アミラーゼ上昇を認めたものが2例(内1例は多核白血球の減少を伴う)認められた(Table 3)。アミラーゼ値は症例4では216→589 I.U./l(正常域100~460)、症例9では317→878 I.U./lで各々特に症状を伴わず、1週間後の再検では390、426 I.U./lと無処置で正常化している。

III. 考 察

CZOPの呼吸器感染症の主要病原菌に対する抗菌活性は、既存の注射用セフェム系抗生物質であるCAZやCPRに比し、*M. catarrhalis*ではやや劣るが、その他ではほぼ同等であり、特にMRSAを含む*S. aureus*、*S. pneumoniae*のグラム陽性菌群に対しては、市販の注射用セフェム薬では最も信頼度の高いCAZに優る成績を示した。また、本剤はヒトに1時間で点滴静注した場合、最高血中濃度は62~68 µg/mlと高く、

半減期(T 1/2 β)は約1.6時間と報告され⁴⁾、各々CAZのそれと極めて類似している。CZOPの尿中排泄率は24時間までに85%で、CAZの約60%を上まわる。さらにこの成績を、同様に幅広い抗菌スペクトルを有し臨床でも頻用されているIPM/CSの、呼吸器感染症での常用量500 mg点滴投与時と較べると、かなり良好な体内動態と考えられ、抗菌活性での若干の劣性を十分補い得るものであろう。

われわれの限られた臨床検討成績でも、CZOPは11例の呼吸器感染症に対して有効以上9例の良好な結果で、やはり*P. aeruginosa*や*A. calcoaceticus*では細菌学的効果は不十分であったが、*H. influenzae*や*S. pneumoniae*感染症では確実な除菌も得られている。全国集計成績でも本剤は、呼吸器感染症に肺炎で88.4%、慢性気管支炎で88.1%など優れた成績が示され⁴⁾、さらに用量設定試験においては、1日1.0 gおよび2.0 g投与の両群ともにCAZの1日2.0 g投与と同等の成績が示されている⁴⁾。

また、副作用は全科1,640症例中の48例、2.9%と低い発現率で、臨床検査値の異常変動の発現率も高くなかったが、われわれの検討成績で、血清アミラーゼの高値をCZOPの投与後に示したものが、アミラーゼ測定症例7例中2例に認められた。全国集計では48例中3例、6.3%の報告がある⁴⁾。いずれも軽度・一過性で、腹痛などの臨床症状を伴うものではなかったが、その機序や因果関係は不明であり、今後より多くの症例での検討が必要であらう。

以上の結果は、CZOPのCAZやIPM/CSに匹敵する呼吸器感染症の治療上の有用性を期待させるに十分なものであるが、安全性についてはさらに検討を要すると同時に、グラム陽性菌感染症を中心とした本剤の適応など、既存の類似薬との差別化と、各々の位置づけを明確にしておく事も今後は重要ではないかと考えられる。

文 献

- 1) 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)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. J Antibiot 45: 709~720, 1992
- 2) Nakano M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. J Antimicrob Chemother 29: 509~518, 1992

- 3) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Konodo 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) 原 耕平, 守殿貞雄: 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

Laboratory and clinical studies of cefozopran in respiratory tract infections

Yoshihito Niki, Masaru Sumi, Mieko Nakabayashi, Yoshifumi Kubota

Koji Hashiguchi, Masashi Kimura, Sadao Tamada

Koichiro Yoshida, Osamu Tatara, Masamitsu Nakajima

Osamu Moriya, Niro Okimoto, Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

577 Matsushima, Kurashiki City Okayama, 701-01 Japan

The antimicrobial activities of cefozopran (CZOP) against major pathogenic bacteria of respiratory tract infections were investigated and compared to those of other antibiotics. Twelve cases with respiratory tract infections were treated with CZOP and the efficacy and the safety were evaluated.

1. *In vitro* activities of CZOP against *Staphylococcus aureus* (both MSSA and MRSA) and *Streptococcus pneumoniae* were inferior to those of imipenem/cilastatin (IPM/CS) but superior to those of ceftazidime (CAZ) and cefpirome (CPR). MICs of CZOP against various gram-negative bacterial species except *Moraxella catarrhalis* were almost equal to those of CAZ and CPR.

2. Clinical efficacy of CZOP in 11 evaluable cases with respiratory tract infection was evaluated as excellent in 3 patients, good in 6 patients, fair in 1 patient and poor in 1 patient. No clinical side effects were observed all 12 CZOP administered cases, but eosinophilia was noted in one case, slight and transient elevation of serum amylase was observed in two cases.

According to the above, CZOP was considered to be one of useful drugs in the treatment of respiratory tract infections, like as CAZ and IPM/CS.