

Cefozopran の基礎的, 臨床的検討

澤江 義郎^{1,2)}・岡田 薫¹⁾・熊谷 幸雄¹⁾・高木 宏治¹⁾・二宮 清³⁾
下野 信行¹⁾・三角 博康¹⁾・江口 克彦¹⁾・重松 美加¹⁾・仁保 喜之¹⁾

- 1) 九州大学医学部第一内科
- 2) 九州大学医療技術短期大学部*
- 3) 国立療養所福岡東病院

新しく開発された注射用セファロsporin系抗生物質である cefozopran (CZOP) について基礎的, 臨床的検討をおこなった。

CZOP の臨床分離菌に対する抗菌力は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対して最も優れ, *Enterobacter* spp. や *Citrobacter freundii* に対しても第3世代セファロsporin系の対照薬にない抗菌力があつた。また, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* に対してもある程度の優れた抗菌力があつた。

肺炎5例, 急性気管支炎1例, 急性扁桃炎1例の計7例の呼吸器感染症に CZOP 1日1~3g, 3~16日間の使用により, 有効5例, やや有効1例, 無効1例の臨床効果が得られた。副作用として発疹が1例に認められ, 臨床検査異常として GPT 上昇2例, 好酸球増加が3例に認められた。

Key words: cefozopran, 抗菌力, 臨床効果, 副作用, 呼吸器感染症

新しく開発された注射用セファロsporin系抗生物質である cefozopran (CZOP) は 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) の7位のアミノ基側鎖に aminothiadiazoly 基と methoxyimino 基が挿入され, 3位のメチル基に全く新しい imidazopyridazinium が結合したものである。その抗菌力はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌力を有し, とくにセファロsporin-ゼ高度産生菌である *Citrobacter freundii* や *Enterobacter cloacae* などに対する抗菌力が優れているのが特徴で, 同時に, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* に対してもある程度の抗菌力を有しているといわれている¹⁾。

また, 点滴静注により dose-dependent な優れた血中濃度が得られ, 血中半減期が 1.8~2.0 時間で, 尿中に 80~90% が未変化体として排泄されるといわれている。しかも, 薬剤としての基礎的検討でも問題のないことが確認されている¹⁾。

そこで, われわれは CZOP の臨床分離株に対する抗菌力を測定するとともに, 臨床応用したときの臨床効果と副作用の有無, 有用性について検討した。

I. 材料及び方法

1) 臨床分離株に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の各種臨床材料から主と

して昭和63年4月から平成2年8月までの間に分離された methicillin-sensitive *S. aureus* 27株, methicillin-resistant *S. aureus* 27株, *E. faecalis* 27株, *Haemophilus influenzae* 26株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Enterobacter* spp. 24株, *Serratia marcescens* 27株, *C. freundii* 27株, *P. aeruginosa* 29株について, 日本化学療法学会標準法²⁾に準じて, CZOP と対照薬としての cefuzonam (CZON), ceftazidime (CAZ) 及び cefotaxim (CTX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を同時に測定した。なお, 測定培地として Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を用い, 接種菌液には感受性測定用ブイヨン (栄研) で一夜増菌培養したものを滅菌生理食塩液で 100 希釈したものを用いた。

2) 臨床効果と副作用の有無の観察

平成3年5月から平成4年7月までの間に九州大学第一内科及び関連施設にて加療された患者の中で, 本試験に参加の同意が得られた肺炎5例, 急性気管支炎1例, 急性扁桃炎1例の計7例に CZOP を投与し, その臨床効果と副作用の有無について検討した。

CZOP の投与量, 投与方法は, 原則として1回 0.5~1.5g を朝夕の1日2回, 生理食塩液 200ml に溶解して, 30~60分かけて点滴静注した。なお, 投与開

*〒812 福岡市東区馬出 3-1-1

始前に CZOP の皮内反応が陰性であったことを確認した。投与期間は原則として 3～14 日間としたが、必要に応じて延長してもよいこととした。

臨床効果の判定は自覚症状、胸部 X 線像などによる炎症局所所見の改善、起炎菌の消長、臨床検査成績の正常化などにより総合的に行った。即ち、自覚症状と炎症局所所見の改善とともに、起炎菌の消失、白血球数、CRP 値、血沈値の正常化のみられたとき「有効」とし、特に 3 日間以内の短期間に有効であったとき「著効」とした。自覚症状や炎症局所所見の改善が不十分であったときや臨床検査成績の改善が不十分であったとき「やや有効」とした。自覚症状や炎症局所所見、起炎菌、臨床検査値の正常化が全く認められなかったとき「無効」とした。

細菌学的効果は、起炎菌の消長により「菌消失」、「菌減少」、「菌不変」、「菌交代」と判定し、起炎菌が明らかでなく、菌の消長が明確にできなかったとき「不明」とした。また、喀痰の喀出が止まり、菌検索ができなくなったときも「菌消失」とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、血液学的検査や血清生化学的検査をできるだけ定期的に施行し、その成績の変動を観察した。

II. 成 績

1) 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株について測定した CZOP, CZON, CAZ, CTX の MIC 分布範囲, MIC₅₀ 及び MIC₉₀ を Table 1 に示した。

グラム陽性球菌に対する CZOP の抗菌力 (MIC) は methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) では 0.39～50 µg/ml に分布し, MIC₅₀ が 1.56, MIC₉₀ が 3.13 µg/ml と比較的優れており, CZON, CTX と同等で, CAZ より 2 段階優れていた。しかし, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) では 1.56～100 µg/ml に分布し, MIC₅₀, MIC₉₀ が 100 µg/ml と劣っていたが, 他の 3 剤よりは抗菌力の改善がみられた。また, *E. faecalis* では 6.25～100 µg/ml に分布し, MIC₅₀ が 12.5, MIC₉₀ が 25 µg/ml とやや劣るものの, CAZ や CTX がない抗菌力があり, CZON に認められた耐性株が少なかった。

グラム陰性杆菌に対する CZOP の抗菌力は, *H. influenzae* ではすべて 1.56 µg/ml 以下に分布し, MIC₅₀ が 0.20, MIC₉₀ が 0.39 µg/ml と優れていたが, 他の 3 剤より 1 段階以上劣っていた。しかし, *E. coli* ではすべてが 0.20 µg/ml 以下で, MIC₉₀ が 0.10 µg/ml と非異常に優れており, 他の 3 剤よりも勝っていた。*K. pneumoniae* では 0.10～12.5 µg/ml と幅広く分布し

たが, MIC₅₀ が 0.20, MIC₉₀ は 0.39 µg/ml で, 他の 3 剤よりやや優れていた。*Enterobacter* spp. では 0.10～100 µg/ml とさらに分布範囲が広がるものの, MIC₅₀ が 0.20, MIC₉₀ が 0.78 µg/ml で, 他の 3 剤より MIC₅₀ で 1～2 段階, MIC₉₀ では 5 段階以上優れていた。*S. marcescens* では 0.10～50 µg/ml に分布し, MIC₅₀ が 0.39, MIC₉₀ が 25 µg/ml とやや劣っていたが, CZON と同等, CTX よりも 1 段階勝るものの, CAZ より 1～2 段階劣っていた。*C. freundii* では 0.10～25 µg/ml に分布し, MIC₅₀ が 0.10 µg/ml で, MIC₉₀ も 6.25 µg/ml と非常に優れており, 他の 3 剤にはないものであった。*P. aeruginosa* では 0.39～100 µg/ml に分布するも, MIC₅₀ が 3.13, MIC₉₀ が 6.25 µg/ml と優れており, CAZ と同等で, CZON, CTX より数段階勝っていた。

2) 臨床効果と副作用

Table 2 に示すような肺炎 5 例, 急性気管支炎 1 例, 急性扁桃炎 1 例の計 7 例に CZOP を使用した。症例は 27～81 才の男性 5 例, 女性 2 例で, 70 才以上の高齢者が 3 例であった。体重 35～69 kg で, 平均が 52 kg であった。7 例中 4 例に基礎疾患として糖尿病と肝硬変症+肝癌, 貧血, 慢性関節リウマチ(ステロイド使用) 気管支喘息があり, とくに第 1 例では重症のものであった。

起炎菌として肺炎の 2 例から *S. pneumoniae*, 1 例から *K. pneumoniae* が検出された。他の 4 例は正常菌叢のみが検査のできなかったものであった。他の抗菌薬が前投与されていたものが 3 例あり, ニューキノロン系薬や cefotiam hexetil が 1～4 日間使用され, 無効のものであった。

CZOP の使用量, 使用期間は 1 日 1.0～3.0 g, 3～16 日間で, いずれも朝夕 2 回の分割投与であった。

臨床効果は, 肺炎の 5 例では有効 4 例, 無効 1 例で, 急性気管支炎例はやや有効, 急性扁桃炎例は有効であった。7 例全体では有効 5 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であった。

細菌学的効果は, 明らかにできた起炎菌はすべて消失し, 臨床的にも有効であった。

副作用として 1 例に発疹が出現し, 中止により改善した。CZOP 使用前後の臨床検査値変動は Table 3 にみられるように, 2 例に GPT 上昇, 3 例に好酸球増加が認められた。

III. 考 察

新しく開発された注射用セファロsporin系抗生物質の CZOP は, 優れた幅広い抗菌スペクトルと殺菌的抗菌力を有しているといわれている。そこで, われわ

Table 1. Antibacterial activity of cefozopran and other antibiotics against clinical isolates

Test organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$) *		
		Range	50 %	90 %
<i>Staphylococcus aureus</i> [MSSA] (27)	cefazopran	0.39~ 50	1.56	3.13
	cefuzonam	0.20~ 50	0.78	3.13
	ceftazidime	3.13~100<	12.5	12.5
	cefotaxim	0.39~ 25	1.56	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> [MRSA] (27)	cefazopran	1.56~100<	100	100
	cefuzonam	0.39~100<	100<	100<
	ceftazidime	6.25~100<	100<	100<
	cefotaxim	1.56~100<	100<	100<
<i>Enterococcus faecalis</i> (27)	cefazopran	6.25~100<	12.5	25
	cefuzonam	0.78~100<	12.5	50
	ceftazidime	25 ~100<	100<	100<
	cefotaxim	0.78~100<	100	100<
<i>Haemophilus influenzae</i> (26)	cefazopran	0.20~ 1.56	0.20	0.39
	cefuzonam	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	ceftazidime	≤ 0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	cefotaxim	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Escherichia coli</i> (27)	cefazopran	≤ 0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
	cefuzonam	≤ 0.05 ~ 0.78	0.10	0.39
	ceftazidime	≤ 0.05 ~ 1.56	0.10	0.20
	cefotaxim	≤ 0.05 ~ 0.39	≤ 0.05	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (27)	cefazopran	0.10~ 12.5	0.20	0.39
	cefuzonam	≤ 0.05 ~ 3.13	0.20	1.56
	ceftazidime	≤ 0.05 ~100	0.20	1.56
	cefotaxim	≤ 0.05 ~ 3.13	0.10	0.78
<i>Enterobacter</i> spp. (24)	cefazopran	0.10~100	0.20	0.78
	cefuzonam	0.20~100<	0.39	25
	ceftazidime	0.20~100<	0.78	50
	cefotaxim	0.10~100<	0.39	50
<i>Serratia marcescens</i> (27)	cefazopran	0.10~ 50	0.39	25
	cefuzonam	0.10~ 25	0.39	25
	ceftazidime	0.10~ 12.5	0.20	6.25
	cefotaxim	≤ 0.05 ~100	0.39	100
<i>Citrobacter freundii</i> (27)	cefazopran	0.10~ 25	0.10	6.25
	cefuzonam	≤ 0.05 ~100<	0.20	25
	ceftazidime	0.10~100	0.78	100
	cefotaxim	0.10~100<	0.20	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (29)	cefazopran	0.39~100<	3.13	6.25
	cefuzonam	1.56~100	50	100
	ceftazidime	0.78~100	1.56	6.25
	cefotaxim	0.78~100<	25	100

MSSA : methicillin sensitive *S. aureus*MRSA : methicillin resistant *S. aureus** : 50 % and 90 % MIC_s required to inhibit 50 and 90 % of strains, respectively

Table 2. Clinical results of cases treated with cefozopran

No	Case	Age (yr)	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Antibiotics given before	Dose (g × times × days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
1	S.Y.	71	M	54	Pneumonia	DM, LC, HCC	ND	—	1.5 × 2 × 16	Poor	Unknown	—
2	M.I.	27	F	45	Pneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i>	—	1.0 × 2 × 8	Good	Eradicated	—
3	Y.O.	53	M	57	Pneumonia	—	<i>K. pneumoniae</i>	TFLX	1.0 × 2 × 14	Good	Eradicated	—
4	E.T.	81	M	50	Pneumonia	Anemia	<i>S. pneumoniae</i>	CPFx + ISP	1.0 × 2 × 9	Good	Eradicated	Eruption
5	W.S.	74	F	35	Acute bronchitis	RA	ND	—	1.0 × 2 × 3	Fair	Unknown	—
6	U.E.	27	M	69	Acute tonsillitis	—	Normal flora	CTM-HE	1.0 × 2 × 7	Good	Unknown	—
7	Y.G.	41	M	55	Pneumonia	BA	Normal flora	—	0.5 × 2 × 8	Good	Unknown	—

DM : Diabetes mellitus LC : Liver cirrhosis HCC : Hepatocellular carcinoma RA : Rheumatoid arthritis BA : Bronchial asthma ND : Not done TFLX : tosufloxacin CPFx : ciprofloxacin ISP : isepamicin CTM-HE : cefotiam hexetil

れの臨床分離株について CZOP の MIC を測定するとともに、今日多用されている第 3 世代セファロスポリン系薬といわれている CZON, CAZ, CTX の同時に測定した MIC と比較検討した。

CZOP の抗菌力を MIC₉₀ でみると、*E. coli* に対して 0.10 µg/ml と最も優れており、ついで *K. pneumoniae* が 0.39 µg/ml であり、他の 3 剤と比較しても優れたものであった。さらに *Enterobacter* spp. には 0.78 µg/ml であり、MIC₅₀ µg/ml と他の 3 剤よりはるかに優れたものであった。同時に、セフェム系薬耐性菌として注目されている *C. freundii* に対しても 6.25 µg/ml で、MIC₅₀ は 0.10 µg/ml と他の 3 剤にはないものであった。また、*P. aeruginosa* にも 6.25 µg/ml と、CAZ とほぼ同等の優れたものであった。*H. influenzae* に対しては 0.39 µg/ml と優れていたが、他の 3 剤と比較すると劣っていた。一方、グラム陽性球菌の MSSA には 3.13 µg/ml と比較的優れていたが、MRSA には殆ど抗菌力が認められなかった。しかし、*E. faecalis* に対しては 25 µg/ml と、未だ十分とはいえないものの、他の 3 剤にない抗菌力であった。

これらの成績は他施設でのものとほぼ等しく¹⁾、われわれの測定し得なかった菌種についての成績では、*Streptococcus pneumoniae* 0.39 µg/ml、*Streptococcus pyogenes* 0.05 µg/ml、*P. mirabilis* 0.39 µg/ml と優れた MIC₉₀ 値が得られている。しかし、*Bacteroides fragilis* に対する抗菌力は >100 µg/ml と劣っていた¹⁾。

CZOP の吸収、排泄については検討する機会がなかったが、成人男子 3 名について 0.5 g の 1 時間点滴静注時に 29.1 µg/ml のピーク値が得られ、1.0 g ではピーク値は 68.3 µg/ml で、T_{1/2β} はそれぞれ 1.89, 1.59 時間と長くなっており、10 時間後までの尿中排泄率が 83.6, 94.0% と良好である¹⁾。そのため、腎機能低下例では当然のことながら半減期が著明に延期し、血中濃度が持続するので、投与法を工夫する必要がある。

われわれの CZOP 使用症例は肺炎 5 例、急性気管支炎、急性扁桃炎各 1 例の計 7 例の呼吸感染症例であったが、CZOP 1 日 1.0~3.0 g、3~16 日間の使用で、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 1 例の成績が得られ、ちなみに有効率は 71.4% であった。*S. pneumoniae*、*K. pneumoniae* の検出された 3 例はいずれも菌消失し、臨床効果も有効であった。他方、無効例は重症の数値にわたる基礎疾患を有しており、やや有効例は最終的にマイコプラズマの関与が考えられる症例であった。以上のことから、適応疾患を的確に捉えれば、CZOP は非常に有効な薬剤と考えられる。しかし、1 例に発疹が認められ、臨床検査値異常として GPT 上昇が 2 例、好

Table 3. Laboratory findings of cases treated with cefozopran

No	Case	Time*	Hematologic parameters						CRP	ERS (mm/hr)	Liver function					Renal function					
			Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)	Plat. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)			GOtGPT: (IU);(IU)	ALP (KAUorIU)	γ -GTP: (IU)	LDH: (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na	K	Cl	
1	S.Y.	B	7.0	226	24.0	8600	0		4+	170	66	42	176	157	592	0.8	16.8	1.0	135	4.4	100
		A	7.8	248	25.0	9000							170	203		0.8	16.2	1.0	139	3.9	99
2	M.I.	B	13.8	435	40.3	11600	0	15.8	4+	16	18	18	813	7	292	0.6	7.0	0.7	142	3.2	99
		A	14.5	449	41.8	3800	12	37.0	2+	71	16	19		12	245	0.3	9.0	0.6	141	4.2	100
3	Y.O.	B	14.1	468	41.3	11700	2	36.6	3+	39	30	29	117	14		0.3	9.8	0.9	140	3.9	98
		A	14.5	493	43.3	7700	8	27.0	-	6	18	11	148	12		0.4	13.0	0.9	138	4.1	99
4	E.T.	B	9.1	262	29.8	7300	0	22.6	6+	55	45	25	7.7	29		1.0	24.4	1.7	140	3.9	95
		A	9.4	269	30.3	5600	8	24.6	+	41	47	38	6.6				29.3	1.1	142	4.8	104
5	W.S.	B	12.8	419	40.3	11900	1	35.1	5+	46	21	13	4.8	44		0.4	17.8	0.8	142	3.7	103
		A	12.0	384	37.8	6300	3	32.5	3+	28	17	10	5.6	29		0.3	20.4	0.7	139	4.5	101
6	U.E.	B	13.6	494	41.4	12500	0	17.9	6+	6	15	14	6.3	23		0.6	15.3	1.2	137	3.8	99
		A	13.4	476	40.2	6300	0	27.0	-	5	31	63	6.1	21		0.3	16.4	1.1	141	4.5	104
7	Y.G.	B	15.2	462	43.6	16000	8	34.9	4+	50	18	19	8.8	57		1.0	7.0	0.8	147	4.1	107
		A	15.7	478	44.7	6700	9	36.0	-	33	19	19	7.9	46		0.8	7.4	0.9	147	4.3	102

* B : before A : after

酸球増加が3例と高率に認められたことはやや問題である。全国の内科施設での成績の集計¹⁾をみると、呼吸器感染症の有効率が85.4%で、とくに肺炎では88.4%となっており、われわれの成績よりは良好であった。また、尿路感染症では93.3%と優れた有効率となっている。細菌学的効果としては、グラム陽性菌では89.1%、グラム陰性菌では83.5%の菌消失率が得られている。また、副作用の出現率は2.9%であり、発疹や発熱がその主な症状であり、臨床検査値異常が14%に認

められ、GPT, GOT上昇、好酸球増加が主なものとなっている。今後とも注意してみてゆく必要がある。

文 献

- 1) 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
- 2) 日本化学療法学: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981

Bacteriological and clinical studies of cefozopran

Yoshiro Sawae^{1,2)}, Kaoru Okada¹⁾, Yukio Kumagai¹⁾, Koji Takaki¹⁾, Kiyoshi Ninomiya³⁾, Nobuyuki Shimono¹⁾, Hiroyasu Misumi¹⁾, Katsuhiko Eguchi¹⁾, Mika Shigematsu¹⁾ and Yoshiyuki Niho¹⁾

1) First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

2) School of Health Sciences, Kyushu University

3) Fukuoka-Higashi National Hospital

We performed bacteriological and clinical studies on Cefozopran (CZOP), a new cephalosporin antibiotic, with the following results.

1. Antimicrobial activity

The MICs of CZOP against various clinical isolates were determined with an inoculum size of 10^6 cells/ml. MIC₉₀ was 0.10 μ g/ml against *Escherichia coli*, 0.39 against *Klebsiella pneumoniae*, 0.78 against *Enterobacter* spp., 3.13 against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 6.25 against *Citrobacter freundii*, 12.5 against *Pseudomonas aeruginosa*, and 25 against *Enterococcus faecalis*. Its activity was more potent than control drugs; cefuzonam, ceftazidime and cefotaxime. MIC₉₀ of CZOP for *H. influenzae* was 0.39 μ g/ml, but it was less active than those of the control drugs.

2. Clinical efficacy

Five patients with pneumonia, including 1 with acute bronchitis, and 1 with acute tonsillitis were treated with CZOP at a daily dose of 1.0~3.0 g for 3~16 days. Clinical response was good in 5, fair in 1, and poor in one patient. Exanthema was seen in one patient, and elevation of GPT and eosinophilia were observed in 2, and 3 patients, respectively.