

呼吸器感染症に対する cefozopran の基礎的ならびに臨床的検討

東山 康仁・山下 祐子・光武耕太郎・松田 治子
宮崎 義継・田中 研一・岩本 雅典・橋本 敦郎
前崎 繁文・古賀 宏延・河野 茂・原 耕平

長崎大学第二内科*

餅田 親子・菅原 和行・賀来 満夫

長崎大学付属病院検査部細菌室

(長崎大学第二内科関連施設)

注射用セフェム系抗菌剤 cefozopran について、基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床分離株 16 菌種 510 株に対する最小発育阻止濃度を測定し、他 4 薬剤 imipenem (IPM), ceftizoxime (CZX), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON) と比較検討した。その結果、本剤は methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含むグラム陽性球菌に対しては IPM にはやや劣るものの、CZON と同等の優れた抗菌力を有し、グラム陰性桿菌に対しても *Proteus vulgaris* を除いて他の薬剤とほぼ同等またはそれ以上の優れた抗菌活性を認めた。とくにセファロスポリナーゼ高度産生菌である *Citrobacter freundii* および *Enterobacter cloacae* に対しては、他のセフェム系薬剤に比較して最も強い抗菌活性を認め、*Pseudomonas aeruginosa* に対しても CAZ とほぼ同等の抗菌活性を示した。

2) 血清中および喀痰中濃度：慢性呼吸器疾患患者 7 例について、本剤を点滴静注した時の血清中および喀痰中濃度を測定した。本剤を一回点滴静注直後に投与量に応じて 19.8 $\mu\text{g/ml}$ から 118.6 $\mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度を認め、最高喀痰中濃度は 2 から 6 時間後に 1.0 $\mu\text{g/ml}$ から 5.6 $\mu\text{g/ml}$ に達し、移行率は 1.4~10.6 % と本剤の喀痰中への速やかな移行性が示唆された。

3) 臨床的検討：呼吸器感染症患者 48 例に対して本剤を投与し、臨床効果および副作用について検討した。48 例中著効 13 例、有効 25 例、やや有効 1 例、無効 6 例、判定不能 3 例で有効率は 84.4 % と良好な成績を示した。副作用としては下痢、嘔気が各 1 例に、痒痒感、発熱およびリンパ節腫大が 1 例、皮疹が 2 例、痒痒感と皮疹が 1 例にみられた。臨床検査値異常としては GOT および GPT の上昇が 2 例、GPT の上昇が 2 例、LDH の上昇が 1 例、白血球数減少が 4 例、好中球減少が 1 例、好酸球増多が 4 例に認められた。これらの副作用および臨床検査値異常は一過性かつ軽度であり、重篤な症状を呈したものはなく、本剤の安全性が示唆された。

Key words: cefozopran, 抗菌力, 喀痰内移行, 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セフェム系抗生物質で、グラム陽性菌やグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有する^{1,2)}。また *Pseudomonas aeruginosa* やセファロスポリナーゼ高度産生菌の *Citrobacter freundii* や *Enterobacter cloacae* に対しても既存のセフェム系薬剤より強い抗菌力を示す³⁾。本剤の蛋白結合率は低く、血中ではほとんどが遊離体で存在し、血中半減期は約 2 時間でその 80 % が 6 時間以内に尿中に排泄される。

今回われわれは基礎的検討として、本剤の各種細菌に対する *in vitro* の抗菌力を測定するとともに、本剤投与後の血中および喀痰中濃度を測定した。また臨床的検討として、呼吸器感染症 48 例に対して本剤を投与し、その臨床効果ならびに副作用について検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室において各種

臨床材料から分離された、グラム陽性菌 5 菌種 180 株〔*Streptococcus pneumoniae* 30 株, *Streptococcus pyogenes* 30 株, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 30 株, *Staphylococcus epidermidis* 30 株, *Enterococcus faecalis* 30 株〕, グラム陰性菌 11 菌種 330 株〔*Escherichia coli* 30 株, *Haemophilus influenzae* 30 株, *Klebsiella pneumoniae* 30 株, *Proteus*

mirabilis 30 株, *Proteus vulgaris* 30 株, *E. cloacae* 30 株, *C. freundii* 30 株, *P. aeruginosa* 30 株, *Morganella morganii* 30 株, *Acinetobacter anitratus* 30 株, *Moraxella catarrhalis* 30 株〕の計 510 株を用いて, CZOP および他 4 剤〔imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), ceftizoxime (CZX), cefuzonam (CZON)〕の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し比較検討した。MIC の測定は MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたミ

Table 1-1. Antibacterial activity of ceftazopran and other antibiotics against clinical isolates (30 strains)

Test organisms	Antibiotic	MIC (μg/ml) *		
		Range	50 %	90 %
<i>Staphylococcus aureus</i> [MSSA]	ceftazopran	0.39-1.56	0.39	0.78
	imipenem	≤0.025-0.05	≤0.025	≤0.025
	ceftazidime	1.56-12.5	3.13	6.25
	ceftizoxime	0.39-50	1.56	25
	cefuzonam	0.1-0.78	0.2	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> [MRSA]	ceftazopran	0.39-25	0.78	12.5
	imipenem	≤0.025-50	≤0.025	3.13
	ceftazidime	3.13->50	12.5	>50
	ceftizoxime	0.78->50	50	>50
	cefuzonam	0.2->50	0.78	25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ceftazopran	0.2-6.25	0.78	1.56
	imipenem	≤0.025-50	0.39	25
	ceftazidime	1.56-50	12.5	50
	ceftizoxime	0.1->50	25	>50
	cefuzonam	0.1-25	0.78	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ceftazopran	≤0.025	≤0.025	≤0.025
	imipenem	≤0.025	≤0.025	≤0.025
	ceftazidime	≤0.025-0.1	0.05	0.05
	ceftizoxime	≤0.025	≤0.025	≤0.025
	cefuzonam	≤0.025	≤0.025	≤0.025
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ceftazopran	≤0.025-0.2	≤0.025	0.2
	imipenem	≤0.025	≤0.025	≤0.025
	ceftazidime	0.05-1.56	0.1	1.56
	ceftizoxime	≤0.025-0.2	≤0.025	0.2
	cefuzonam	≤0.025-0.1	≤0.025	0.05
<i>Enterococcus faecalis</i>	ceftazopran	0.39-6.25	3.13	6.25
	imipenem	0.1-0.39	0.2	0.2
	ceftazidime	0.78->50	50	>50
	ceftizoxime	0.1->50	3.13	>50
	cefuzonam	≤0.025-25	1.56	12.5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ceftazopran	0.1-1.56	0.78	1.56
	imipenem	≤0.025	≤0.025	≤0.025
	ceftazidime	≤0.025-0.05	≤0.025	0.05
	ceftizoxime	≤0.025-0.39	0.05	0.2
	cefuzonam	≤0.025-3.13	0.2	0.39

MSSA : methicillin sensitive *S. aureus*

MRSA : methicillin resistant *S. aureus*

* : 50% and 90% MICs required to inhibit 50 and 90% of strains, respectively.

Table 1-2. Antibacterial activity of cefozopran and other antibiotics against clinical isolates(30 strains)

Test organisms	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) *		
		Range	50 %	90 %
<i>Escherichia coli</i>	cefazopran	$\leq 0.05-0.2$	≤ 0.05	≤ 0.05
	imipenem	$\leq 0.05-0.2$	0.1	0.1
	ceftazidime	$\leq 0.05-1.56$	0.1	0.2
	ceftizoxime	$\leq 0.05-3.13$	≤ 0.05	0.1
	cefuzonam	$\leq 0.05-1.56$	≤ 0.05	0.1
<i>Citrobacter freundii</i>	cefazopran	$\leq 0.05-50$	0.2	6.25
	imipenem	0.1-3.13	0.78	1.56
	ceftazidime	0.05- > 100	1.56	> 100
	ceftizoxime	$\leq 0.05- > 100$	1.56	> 100
	cefuzonam	$\leq 0.05-50$	0.78	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	cefazopran	$\leq 0.05-0.1$	≤ 0.05	≤ 0.05
	imipenem	$\leq 0.05-0.78$	0.1	0.39
	ceftazidime	$\leq 0.05-0.39$	0.1	0.2
	ceftizoxime	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefuzonam	$\leq 0.05-0.39$	≤ 0.05	0.2
<i>Enterobacter cloacae</i>	cefazopran	$\leq 0.05-12.5$	0.1	6.25
	imipenem	0.1-1.56	0.39	1.56
	ceftazidime	$\leq 0.05- > 100$	0.39	> 100
	ceftizoxime	$\leq 0.05- > 100$	0.2	> 100
	cefuzonam	$\leq 0.05- > 100$	0.2	100
<i>Proteus vulgaris</i>	cefazopran	0.1- > 100	> 100	> 100
	imipenem	0.78-12.5	3.13	12.5
	ceftazidime	$\leq 0.05-6.25$	0.78	3.13
	ceftizoxime	$\leq 0.05-50$	1.56	12.5
	cefuzonam	$\leq 0.05- > 100$	> 100	> 100
<i>Proteus mirabilis</i>	cefazopran	0.1-0.2	0.2	0.2
	imipenem	0.2-1.56	0.2	0.39
	ceftazidime	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	ceftizoxime	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefuzonam	$\leq 0.05-0.1$	≤ 0.05	0.1
<i>Morganella morganii</i>	cefazopran	0.1- > 100	0.1	0.78
	imipenem	0.78- > 100	3.13	6.25
	ceftazidime	$\leq 0.05- > 100$	0.1	1.56
	ceftizoxime	$\leq 0.05- > 100$	1.56	6.25
	cefuzonam	$\leq 0.05- > 100$	0.1	1.56
<i>Acinetobacter anitratus</i>	cefazopran	0.39-3.13	0.78	3.13
	imipenem	0.1-6.25	0.2	0.39
	ceftazidime	0.78-12.5	3.13	6.25
	ceftizoxime	1.56- > 100	6.25	12.5
	cefuzonam	6.25-50	25	50
<i>Haemophilus influenzae</i>	cefazopran	0.05-0.39	0.1	0.1
	imipenem	$\leq 0.025-6.25$	0.39	0.39
	ceftazidime	$\leq 0.025-0.1$	0.05	0.1
	ceftizoxime	$\leq 0.025-0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025
	cefuzonam	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	cefazopran	0.78- > 100	3.13	50
	imipenem	0.1-50	1.56	25
	ceftazidime	0.39- > 100	1.56	25
	ceftizoxime	1.56- > 100	100	> 100
	cefuzonam	0.39- > 100	50	> 100

* : 50% and 90% MICs required to inhibit 50 and 90% of strains, respectively.

クロブイオン希釈法を採用し、接種菌量は 10^5 CFU/ml となるよう調整した。なお、本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法による MIC 値測定法との間にはきわめて良好な相関性がみとめられている⁴⁾。

1) 実験成績

臨床材料分離株 16 菌種 510 株に対する本剤および他 4 薬剤の抗菌活性の成績を、MIC 域、MIC₉₀ および MIC₉₀ 値で Table 1 に示した。

グラム陽性菌では、MSSA に対する MIC 域は $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ で IPM には劣るものの、セフェム系薬剤の中では CAZ より 3 管、CZX より 5 管優れた成績で、CZON と同等の成績であった。MRSA に対する MIC 域は $0.39 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は $12.5 \mu\text{g/ml}$ で他のセフェム系薬剤の中では 1 ～ 3 管優れた成績であった。*S. epidermidis* に対する MIC 域は $0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で IPM より 4 管、CAZ や CZX より 5 管以上優れた成績で、CZON と同等であった。*S. pyogenes* に対しても全株 $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC で、他の 4 薬剤と同等で、極めて優れた成績であった。*S. pneumoniae* に対する MIC 域は $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は $0.2 \mu\text{g/ml}$ で IPM や CZON には劣るものの、その他の薬剤と同等あるいはそれ以上の成績であった。*E. faecalis* に対しても MIC₉₀ は $6.25 \mu\text{g/ml}$ で、セフェム系薬剤のなかで一番優れた成績であった。以上のように、グラム陽性菌に対する本剤の MIC はセフェム系薬剤の中では CZON と並んで、極めて優れた成績であった。

グラム陰性菌では、*M. catarrhalis* に対する MIC 域は $0.1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で比較した薬剤の中では最も劣っていた。*E. coli* に対する MIC 域は $\leq 0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ で IPM を含んだ他の 4 薬剤よりも優れた成績であった。*C. freundii* に対する MIC 域は $\leq 0.05 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は $6.25 \mu\text{g/ml}$ で IPM に次いで低い MIC を示し CAZ、CZX より 5 管、CZON より 3 管優れた成績であった。*K. pneumoniae* に対する MIC 域は $\leq 0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ で IPM より 3 管、CAZ および CZON より 2 管優れ、CZX と同等の極めて優れた成績であった。*E. cloacae* ではセフェム系薬剤の中で本剤だけが MIC₉₀ が $6.25 \mu\text{g/ml}$ と抗菌活性を示した。*P. vulgaris* には MIC₉₀ が $>100 \mu\text{g/ml}$ と抗菌活性を認めなかった。*P. mirabilis* に対しては他の薬剤に 1 ～ 2 管劣るものの MIC₉₀ が $0.2 \mu\text{g/ml}$ と十分な抗菌活性を示した。*M. morganii* に対する MIC₉₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ と IPM より 3 管、セフェム系薬剤と比較しても 1 ～ 3 管優れ、最高の抗菌活性を示した。A.

Table 2. Concentration of cefozopran in serum or sputum

Name Sex Age	Diagnosis	Dosage (mg)	Sample	Time (hr.)										
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
K U M 49	Diffuse panbronchiolitis	500	serum sputum	19.8	9.8	6.1		2.7		2.1	1.7		0.7	1.1 (μg/ml)
I H F 83	Chronic bronchitis	500	serum sputum	37.8	23.1	16.8	12.6	9.6		0.1	0.2	0.1	0.1	
K T M 34	Diffuse panbronchiolitis	1000	serum sputum	47.7	22.7	11.5	1.0	4.9	1.1	1.3	0.7	2.0	1.0	
H F M 70	Chronic bronchitis	1000	serum sputum	72.8	35.9	35.9	20.5		0.9	7.1	1.0	4.8		
M H F 76	Chronic bronchitis	1000	serum sputum	59.4	38.2	28.3						2.9		
H F M 79	Chronic bronchitis	1000	serum sputum	56.6	28.9	17.2	4.1	2.9	4.3	5.0	3.3			
T H M 69	Chronic bronchitis	2000	serum sputum	118.6	55.1	32.9				7.5	5.1	2.7		

*anitrat*us に対する MIC 域は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ で IPM より 3 管劣るもののセフェム系薬剤に比較すると 1～4 管優れた成績であった。*H. influenzae* に対しては MIC 域は $0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $0.1 \mu\text{g/ml}$ で CZX および CZON より 2 管劣っているものの IPM より優れた抗菌活性を有していた。*P. aeruginosa* に対する MIC 域は $0.78 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $50 \mu\text{g/ml}$ と弱い抗菌活性を示した。以上のようにグラム陰性菌に対する MIC は IPM にはやや劣るものの、*C. freundii* や *E. cloacae* に対しては他のセフェム系薬剤に比較して優れた抗菌力を有し、また *P. aeruginosa* に対しても CAZ に近い抗菌活性を有している事が示された。

2. 血中および喀痰中濃度

1) 測定方法

慢性呼吸器疾患患者 7 例（慢性気管支炎 5 例、びまん性汎細気管支炎 2 例）に対して本剤 500 mg から 2000 mg を 1 時間かけて 1 回点滴静注し、点滴終了直後から時間毎に採血した。あわせて点滴開始後 1 時間毎に全喀痰を畜痰させて、血清中および喀痰中の本剤の濃度を測定した。

なお、血清中濃度は *E. coli* NIHJ 株、また喀痰中濃度は *Providencia rettgeri* ATCC 9250 株を検定菌とした bioassay 法により測定した。

2) 測定成績

Table 2 に示したように 500 mg 投与の 2 例では最高血中濃度は投与直後にそれぞれ $19.8 \mu\text{g/ml}$, $37.8 \mu\text{g/ml}$ を示し、最高喀痰中濃度はそれぞれ 5 時間後に $2.1 \mu\text{g/ml}$, 2 時間後に $1.3 \mu\text{g/ml}$ を示した。1000 mg 投与の 4 例では 500 mg 投与例と同様に投与直後に最高血中濃度を示し、それぞれ $47.7 \mu\text{g/ml}$, $72.8 \mu\text{g/ml}$, $59.4 \mu\text{g/ml}$, $56.6 \mu\text{g/ml}$ であった。また、最高喀痰中濃度はそれぞれ 5 時間後に $1.3 \mu\text{g/ml}$, 5 時間後に $1.0 \mu\text{g/ml}$, 6 時間後に $5.6 \mu\text{g/ml}$, 3 時間後に $4.1 \mu\text{g/ml}$ であった。2000 mg 投与例では投与直後に $118.6 \mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度を示し、4 時間後に喀痰中濃度は $3.6 \mu\text{g/ml}$ と最高値を示した。以上のように本剤の喀痰中への移行率は $1.4 \sim 10.6\%$ で従来のセフェム系抗生剤と同等あるいはそれ以上の良好な成績を示した。

II. 臨床的検討

1. 対象症例および投与方法

1989 年 7 月から 1991 年 5 月の間に長崎大学医学部第 2 内科および関連施設に入院した呼吸器感染症患者 48 例（男性 28 例、女性 20 例）を対象として、本剤の有効性を検討した。症例の内訳は、肺炎 22 例、肺化膿

症 2 例、慢性気管支炎 18 例、気管支拡張症 1 例、びまん性汎細気管支炎 2 例、マイコプラズマ肺炎 1 例、Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) 2 例であった。投与方法は、1 回 0.25 g から 2 g を 1 日 2 回点滴静注し、投与期間は 4～19 日間、総投与量 $3.5 \sim 56 \text{ g}$ であった。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は、本剤投与前後の自他覚症状、喀痰内細菌検査、白血球数、CRP、血沈、胸部 X 線などの検査所見を参考にして、総合的に、著効(卍)、有効(+)、やや有効(+), 無効(-), 判定不能(NE)の 5 段階にて判定した。

3. 臨床成績

48 症例の臨床所見を Table 3 に、総合的な臨床効果判定を Table 4 に示した。これらの症例のうち症例 7 はマイコプラズマ肺炎の診断により判定不能とし、症例 47 および症例 48 例は BOOP の診断により判定不能とした。判定可能な 45 例中、著効 13 例、有効 25 例、やや有効 1 例、無効 6 例で、有効以上は 38 例、有効率は 84.4% であった。疾患別有効率は、肺炎で 22 例中 20 例が有効以上 (90.9%)、肺化膿症 2 例中 1 例著効、慢性気管支炎で 18 例中 16 例が有効以上 (88.9%)、気管支拡張症の 1 例は無効びまん性汎細気管支炎 2 例中 1 例が有効であった。なお、6 例（症例 2、症例 3、症例 24、症例 26、症例 44、症例 45）において、投与後の臨床症状、炎症所見、胸部 X 線に改善がみられず無効と判定した。

細菌学的効果を Table 5 に示した。起炎菌は 28 例で 30 株分離され、そのうち 28 株の消長が確認された。*H. influenzae* は 12 例に分離され、消長の追えた 11 例全株が除菌されたが、そのうちの 1 例は *P. aeruginosa* に菌交代した。*S. pneumoniae* は 3 例に、*M. catarrhalis* は 2 例分離され、全例とも除菌された。*P. aeruginosa* は 3 例に分離され、2 例は除菌されたが 1 例は存続した。*S. aureus* は 2 例に分離され、1 例は除菌されたが 1 例は存続した。 α -*Streptococcus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus morbillorum*, *Haemophilus parainfluenzae*, *E. cloacae*, *Prevotella bivia*, *Prevotella melaninogenica*, *Pasturella haemolytica* は各 1 例に検出され、すべて除菌された。以上のように 28 株のうち 26 株が消失し、消失率は 92.9% であった。

4. 副作用

Table 3 の右端のカラムに、各症例の副作用および臨床検査値異常を示した。自覚症状では下痢、嘔気が各 1 例に、痒痒感、発熱およびリンパ節腫大が 1 例、

Table 3-1. Clinical and bacteriological effect of ceftiozan

Case No.	Age Sex BW	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) total	Isolated organism [] : MIC, μ g/ml	BT	WBC	CRP	ESR	Efficacy	Side-effect Remarks
1	38 M 60	Broncho pneumonia (Bronchiectasis)	0.25 g $\times$ 2 (14) 7 g	<i>H. influenzae</i> (++) ↓ Normal flora	37.2 ↓ 36.5	6900 ↓ 3800	+ ↓ -	14 ↓ 8	++	-
2	75 M 42	Pneumonia	0.5 g $\times$ 2 (4) 3.5 g	<i>S. aureus</i> (++) [0.78] ↓ <i>S. aureus</i> (+)	38.0 ↓ 38.2	5000 ↓ 3000	3+ ↓ 6+	N.D. ↓ N.D.	-	-
3	78 M 56	Pneumonia	0.5 g $\times$ 2 (4) 4 g	Normal flora ↓ Normal flora	35.9 ↓ 38.4	7200 ↓ 7000	11.4 ↓ 9.2	32 ↓ N.D.	-	-
4	18 M 62	Acute pneumonia	0.5 g (7) 7 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.7 ↓ 36.3	10300 ↓ 5700	10.0 ↓ 0.15	13 ↓ 4	##	Neutro. (%) 72 $\rightarrow$ 20 $\rightarrow$ 42
5	77 F 42	Pneumonia (Pulmonary emphysema)	0.5 g $\times$ 2 (10) 10 g	Normal flora ↓ <i>X. maltophilia</i> <i>A. xylosoxydans</i>	38.2 ↓ 36.8	17800 ↓ 2700	4+ ↓ -	16 ↓ 9	++	WBC 17800 $\rightarrow$ 4700 $\rightarrow$ 2700 $\rightarrow$ 2900 $\rightarrow$ 3800
6	51 M 55	Pneumonia (Liver dysfunction)	0.5 g $\times$ 2 (12) 11.5 g	<i>S. morbillorum</i> (##) ↓ Normal flora	37.9 ↓ 36.3	9100 ↓ 5900	6+ < ↓ -	95 ↓ 19	++	GOT 19 $\rightarrow$ 96 $\rightarrow$ 83 $\rightarrow$ 38 GPT 21 $\rightarrow$ 124 $\rightarrow$ 125 $\rightarrow$ 74
7	36 M 52	Mycoplasma pneumonia	0.5 g $\times$ 2 (12) 12 g	Normal flora ↓ N.D.	37.6 ↓ 38.2	6400 ↓ 3800	N.D. ↓ N.D.	N.D. ↓ N.D.	NE	Itching Lymph node enlargement Fever
8	36 M 52	Pneumonia	0.5 g $\times$ 2 (14) 13.5 g	Normal flora ↓ Normal flora	36.7 ↓ 36.8	9500 ↓ 6500	0.7 ↓ 0.3	36 ↓ N.D.	++	GOT 27 $\rightarrow$ 62 $\rightarrow$ 32 GPT 26 $\rightarrow$ 75 $\rightarrow$ 47
9	59 M 45	Pneumonia (Diffuse pan-bronchiolitis)	0.5 g $\times$ 2 (14) 14 g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	38.3 ↓ 36.8	6400 ↓ 7000	2+ ↓ +	49 ↓ 78	++	-
10	47 M 54	Pneumonia	1 g $\times$ 2 0.5 g $\times$ 2 (12) 17.5 g	Normal flora ↓ Normal flora	39.6 ↓ 37.1	4700 ↓ 5400	6+ < ↓ -	59 ↓ 18	##	Diarrhea
11	84 M 37	Pneumonia (Chronic bronchitis)	1 g $\times$ 2 0.5 g $\times$ 2 (14) 20 g	<i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ [0.05] <i>C. tropicalis</i> (++) <i>C. glabrata</i> (+)	37.4 ↓ 36.1	7500 ↓ 4100	6+ < ↓ $\pm$	70 ↓ 48	++	WBC 7500 $\rightarrow$ 2200 $\rightarrow$ 4100
12	71 F 53	Pneumonia	1 g $\times$ 2 (6) 12 g	<i>H. parainfluenzae</i> (++) <i>P. melaninogenicus</i> (##) ↓ Normal flora	39.2 ↓ 36.7	6200 ↓ 2900	5+ ↓ $\pm$	123 ↓ N.D.	##	Nausea WBC 6200 $\rightarrow$ 2700 $\rightarrow$ 2900 $\rightarrow$ 3800

Excellent ++ Good + Fair - Poor NE: not evaluable N.D.: not done BW: body weight BT: body temperature

Table 3-2. Clinical and bacteriological effect of cefozopran

Case No.	Age Sex BW	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) total	Isolated organism [] : MIC, μ g/ml	BT	WBC	CRP	ESR	Efficacy	Side-effect Remarks
13	27 F 55	Pneumonia	1 g $\times$ 2 (8)	Normal flora	37.4	14100	14.63	44	++	Eosino. (%) 2 $\rightarrow$ 9 $\rightarrow$ 10
			15 g	Normal flora	36.4	9500	0.46	15		
14	34 M 43	Pneumonia (Hypertension Hyperlipemia)	1 g $\times$ 2 (10)	<i>S. pneumoniae</i> (4 $\times$ 10 ⁷)	36.9	14000	0.35	33	++	Eosino. (%) 0 $\rightarrow$ 6 $\rightarrow$ 0 $\rightarrow$ 2
			19 g	Normal flora	36.2	9200	0.02	21		
15	62 F 51	Pneumonia (Hyperthyroidism)	1 g $\times$ 2 (11)	Normal flora	37.0	7900	13.1	130	++	Eruption
			21 g	Normal flora	36.9	4400	0.5	N.D.		
16	62 F 50	Pneumonia (Chronic nephritis)	1 g $\times$ 2 (11)	Normal flora	39.0	13800	7.25	70	##	—
			22 g	Normal flora	36.6	5900	<0.25	26		
17	46 M 54	Pneumonia	1 g $\times$ 2 (13)	Normal flora	38.9	15300	7.3	45	++	—
			25 g	Normal flora	36.9	7100	0.1	12		
18	82 M 38	Pneumonia	1 g $\times$ 2 (14)	<i>E. cloacae</i> (+) [0.1]	37.6	5200	6+ <	115	++	—
			28 g	<i>E. faecalis</i> (##)	36.2	4200	+	118		
19	19 F	Pneumonia (Bronchiectasis)	1 g $\times$ 2 (14)	<i>H. influenzae</i> (4 $\times$ 10 ⁸)	37.8	6500	3+	72	++	—
			28 g	Normal flora	36.7	7000	—	30		
20	75 F 35	Acute pneumonia (Diabetes mellitus)	1 g $\times$ 2 (15)	Normal flora	38.7	15000	35.3	117	##	—
			30 g	Normal flora	36.6	3300	0.16	24		
21	84 F 47	Acute pneumonia (Bronchiectasis)	1 g $\times$ 2 (19)	<i>S. aureus</i> (##)	36.3	6500	3+	N.D.	++	—
			37 g	<i>X. maltophilia</i> (++)	36.1	5600	+	35		
22	61 F 43	Broncho pneumonia (Bronchiectasis Diabetes mellitus)	2 g $\times$ 2 (11)	<i>P. aeruginosa</i> (##) [0.78]	36.0	9600	5.07	14	++	—
			42 g	Normal flora	36.0	6000	1.1	5		
23	58 M 53	Pneumonia	2 g $\times$ 2 (14)	<i>H. influenzae</i> (++) [0.1]	37.6	9800	5+	42	++	—
			54 g	—	36.5	4100	$\pm$	27		
24	66 M 58	Lung abscess Pyothorax (Chronic bronchitis)	1 g $\times$ 2 (4)	<i>H. influenzae</i> (++)	38.5	19300	6+ <	107	—	—
			8 g	<i>P. bivia</i> (++)	↓	↓	↓	↓		
				N.D.	37.8	14500	6+ <	142		

Excellent ++ Good + Fair — Poor NE : not evaluable N.D. : not done BW : body weight BT : body temperature

Table 3-3. Clinical and bacteriological effect of cefozopran

Case No.	Age Sex BW	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) total	Isolated organism [] : MIC, μ g/ml	BT	WBC	CRP	ESR	Efficacy	Side-effect Remarks
25	68 M	Lung abscess	2 g $\times$ 2 (14) 56 g	<i>α-Streptococcus</i> (##) ↓ (-)	37.7 ↓ 36.5	12600 ↓ 6100	4+ ↓ -	119 ↓ 47	##	-
26	67 M 53	Chronic bronchitis	0.5 g $\times$ 2 (7) 7 g	Normal flora ↓ Normal flora	38.9 ↓ 38.4	13500 ↓ 10600	6+ ↓ 6+	142 ↓ 143	-	GPT 28 → 42 → 51
27	69 F 54	Chronic bronchitis	0.5 g $\times$ 2 (13) 13 g	<i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ Normal flora	38.7 ↓ 36.9	11100 ↓ 3900	3+ ↓ -	68 ↓ 41	##	-
28	78 M 49	Chronic bronchitis (Pulmonary emphysema)	0.5 g $\times$ 2 (14) 13.5 g	<i>H. influenzae</i> (4×10^8) [0.1] ↓ Normal flora	36.9 ↓ 35.6	11500 ↓ 5100	2+ ↓ -	50 ↓ 22	##	Eosino. (%) 2 → 10 → 7 → 9
29	81 F 36	Chronic bronchitis (Squamous cell carcinoma)	0.5 g $\times$ 2 (14) 13.5 g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	35.8 ↓ 36.4	10200 ↓ 4300	5.47 ↓ 0.53	150 ↓ 118	##	-
30	59 F 43	Chronic bronchitis (Polyarteritis nodosa)	0.5 g $\times$ 2 (14) 14 g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ [0.1] Normal flora	37.5 ↓ 36.4	10500 ↓ 10500	4+ ↓ 3+	45 ↓ 16	##	-
31	79 M 41	Chronic bronchitis (Lung cancer) goiter	0.5 g $\times$ 2 (14) 14 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.7 ↓ 36.5	7800 ↓ 5800	1.19 ↓ 0.27	N.D. ↓ 22	##	-
32	81 F 33	Chronic bronchitis (Cancer of pharynx)	0.5 g $\times$ 2 (14) 14 g	Normal flora ↓ Normal flora	38.2 ↓ 37.3	12100 ↓ 7600	6+ < ↓ 3+	121 ↓ 114	##	-
33	83 M 48	Chronic bronchitis (Old tuberculosis) Pulmonary emphysema	0.5 g $\times$ 2 (14) 14 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.5 ↓ 36.8	12900 ↓ 6700	8.4 ↓ 1.2	46 ↓ 8	##	GPT 5 → 28 → 36
34	73 M 45	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis)	1 g $\times$ 2 (8) 16 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.3	9700 ↓ 10500	3+ ↓ +	N.D. ↓ N.D.	##	Eruption
35	70 M 50	Chronic bronchitis (Pneumoconiosis) Respiratory failure	1 g $\times$ 2 (11) 22 g	<i>M. catarrhalis</i> (1×10^8) [0.2] ↓ Normal flora	37.8 ↓ 36.8	7000 ↓ 6500	4+ ↓ -	N.D. ↓ 10	##	-
36	55 F 38	Chronic bronchitis	1 g $\times$ 2 (14) 28 g	<i>H. influenzae</i> (1×10^8) [0.05] ↓ Normal flora	36.7 ↓ 36.0	4300 ↓ 2800	2.16 ↓ 0.25	N.D. ↓ N.D.	##	WBC 4300 → 4500 → 3700 → 2800

Excellent # Good + Fair - Poor NE: not evaluable N.D.: not done BW: body weight BT: body temperature

Table 3-4. Clinical and bacteriological effect of cefozopran

Case No.	Age Sex BW	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) total	Isolated organism [] : MIC, μ g/ml	BT	WBC	CRP	ESR	Efficacy	Side-effect Remarks
37	59 F 45	Chronic bronchitis (Polyarteritis nodosa)	1 g $\times$ 2 (14) 28 g	Normal flora ↓ Normal flora	39.7 ↓ 37.1	15800 ↓ 12400	6+ ↓ 4+	N.D. ↓ N.D.	+	LDH 335 → 337 → 671
38	65 F 37	Chronic bronchitis (Old tubercu- losis)	1 g $\times$ 2 (14) 28 g	<i>H. influenzae</i> (3×10^8) ↓ [0.1] Normal flora	37.0 ↓ 36.0	9800 ↓ 4600	3+ ↓ —	85 ↓ 29	卄	Eosino. (%) 2 → 8 → 4 → 10
39	75 M 56	Chronic bronchitis (Diabetes mel- litus)	1 g $\times$ 2 (14) 28 g	Normal flora ↓ Normal flora	35.6 ↓ 36.2	9600 ↓ 6200	2.38 ↓ <0.25	N.D. ↓ N.D.	卄	—
40	76 F 28	Chronic bronchitis	1 g $\times$ 2 (14) 28 g	<i>P. haemolytica</i> (2.3×10^8) ↓ Normal flora	37.6 ↓ 36.6	7900 ↓ 5700	3.46 ↓ <0.25	101 ↓ N.D.	卄	—
41	79 M 45	Chronic bronchitis (Pulmonary emphysema Asthma)	1 g $\times$ 2 (14) 28 g	<i>H. influenzae</i> (1.8×10^8) ↓ Normal flora	38.2 ↓ 36.6	12300 ↓ 5800	14.8 ↓ 0.84	125 ↓ 89	卄	—
42	70 M 46	Chronic bronchitis (Pneumoco- niosis Pulmonary emphysema)	1 g $\times$ 2 (15) 30 g	<i>M. catarrhalis</i> (3×10^8) ↓ [0.39] Normal flora	37.2 ↓ 37.0	11200 ↓ 8800	6+ ↓ +	108 ↓ 32	卄	—
43	69 M 48	Chronic bronchitis (Pulmonary em- physema)	2 g $\times$ 2 (8) 32 g	<i>H. influenzae</i> (2×10^8) ↓ [0.1] Normal flora	37.2 ↓ 35.9	6000 ↓ 3400	3+ ↓ —	30 ↓ 37	卄	—
44	74 M 47	Bronchiectasis (Old tuberculo- sis)	0.25 g $\times$ 2 0.5 g $\times$ 2 (7) 4.75 g	<i>S. agalactiae</i> ↓ <i>Candida</i> spp.	38.2 ↓ 37.0	8900 ↓ 7400	3+ ↓ 4+	32 ↓ 46	—	—
45	53 M 60	Diffuse panbronchiolitis	1 g $\times$ 2 (13) 26 g	<i>P. aeruginosa</i> (3×10^8) ↓ [1.56] <i>P. aeruginosa</i> (4×10^7)	37.8 ↓ 37.7	4700 ↓ 4400	3+ ↓ 2+	60 ↓ 87	—	Eruption Itching
46	67 F 37	Diffuse panbronchiolitis	1 g $\times$ 2 (14) 28 g	<i>P. aeruginosa</i> (1×10^6) ↓ —	37.3 ↓ 37.2	11500 ↓ 5000	+ ↓ —	37 ↓ 18	卄	—
47	61 F 48	BOOP (Rheumatoid arthritis)	0.25 g $\times$ 2 (15) 7.5 g	Normal flora ↓ Normal flora	37.2 ↓ 37.0	6500 ↓ 3700	3+ ↓ 3+	N.D. ↓ 98	NE	—
48	49 F 50	BOOP	1 g $\times$ 2 (7) 14 g	Normal flora ↓ Normal flora	36.7 ↓ 37.5	10300 ↓ 10300	9.42 ↓ 5.93	149 ↓ 163	NE	—

卄 Excellent 卄 Good + Fair — Poor NE: not evaluable N.D.: not done BW: body weight BT: body temperature

BOOP: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

Table 4. Clinical efficacy of cefozopran treatment

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia	5	15		2	20/22 (90.9 %)
Lung abscess	1			1	1/2
Chronic bronchitis	7	9	1	1	16/18 (88.9 %)
Bronchiectasis				1	0/1
Diffuse panbronchiolitis		1		1	1/2
Total	13	25	1	6	38/45 (84.4 %)

Table 5. Bacteriological efficacy of cefozopran

	Eradicated	Decreased	Persisted	Unknown	Eradication rate
<i>S. aureus</i>	1		1		
α - <i>Streptococcus</i>	1				
<i>S. pneumoniae</i>	3				
<i>S. agalactiae</i>	1				
<i>S. morbillorum</i>	1				
<i>M. catarrhalis</i>	2				
<i>H. influenzae</i>	11			1	
<i>H. parainfluenzae</i>	1				
<i>E. cloacae</i>	1				
<i>P. aeruginosa</i>	2		1		
<i>P. bivius</i>				1	
<i>P. melaninogenicus</i>	1				
<i>P. haemolytica</i>	1				
	26	0	2	2	26/28 (92.9 %)

皮疹が2例、痒感と皮疹が1例みられ、副作用発現率は12.5% (6/48)であった。臨床検査値異常はGOTおよびGPTの上昇が2例、GPTの上昇が2例、LDHの上昇が1例、白血球減少が4例、好中球減少が1例、好酸球増多が4例認められ、発現率は29.2% (14/48)であった。いずれの副作用および臨床検査値異常も一過性かつ軽度であり、重篤な症状を呈したものはなかった。

III. 考 察

CZOPは武田薬品工業株式会社が開発された広域スペクトルの注射用セフェム系抗菌剤で、多くの菌のペニシリン結合蛋白に対する強い親和性により²⁾、グラム陽性菌から*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌に至るまで幅広い抗菌力を有する。われわれの検討でも良好な成績が得られ、グラム陽性菌および*P. vulgaris*を除くグラム陰性菌に対して極めて優れた抗菌活性を認めた。

慢性気道感染症7例における本剤の血中および喀痰中濃度の測定では、点滴静注直後に投与量に応じて19.8 $\mu\text{g/ml}$ から118.6 $\mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度を認め、最高喀痰中濃度は2から6時間後に1.0 $\mu\text{g/ml}$ から

5.6 $\mu\text{g/ml}$ に達し、移行率は1.4~10.6%で、本剤の喀痰中への良好な移行性が示唆された。

呼吸器感染症患者48例に本剤を投与し、その有効性を検討した結果、急性の肺実質感染症あるいは慢性の気道感染症のいずれに対しても良好な有効率を認めた。

この中で肺炎症例は22例であり、そのうち8例がTable 3に示したような呼吸器系の基礎疾患を有し、残りの14例には基礎疾患はみられなかった。さらに基礎疾患の有無別により本剤の有効率を比較してみると、基礎疾患有り群では8例中7例が有効以上、基礎疾患無し群では14例中12例 (83.3%)が有効以上であり、両群間に有意差は認められなかった。

本剤がやや有効であった症例は1例 (No.37)、無効であった症例は6例 (No.2, 3, 24, 26, 44, 45)であった。No.2と3の症例はいずれも白血球数が正常で起炎菌が不明であったため、細菌性以外の感染症も否定できなかった。No.24は肺膿瘍、膿胸の症例で*Fusobacterium*などの嫌気性菌が分離されたために、本剤が無効であった可能性が考えられる。No.26と44はいずれも*Candida albicans*に菌交代し、症状の改善がみられなかった。No.37のやや有効であった症例は本

剤投与後6日目に腸閉塞を発症し、このため炎症反応が再度悪化した症例である。No.45の症例は *P. aeruginosa* が持続感染しているびまん性汎細気管支炎の症例で本剤による除菌はできなかった。

細菌学的な除菌効果をみると *P. aeruginosa* の1例と *S. aureus* の1例以外はグラム陽性菌、陰性菌ともに速やかな菌消失が得られた。

副作用の発現率は12.5%、臨床検査値異常発現率は29.2%、従来のセフェム薬に比較してやや高い頻度に見られた。しかしいずれの異常も一過性かつ軽度であり、重篤な症状を呈したものはなく、安全性の面では問題ないものと思われた。

以上のごとく、CZOPはグラム陽性菌からグラム陰性菌にまで幅広い菌種に対して優れた抗菌活性を有する薬剤であり、安全性も高く、呼吸器感染症の治療において極めて有用性の高い優れた抗菌剤であると思われる。

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 7 β -[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2(z)-alkoxyminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. J antibiotics 45:709~720, 1991
- 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) 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) 山口恵三: ミクロブイヨン希釈法 (MIC 2000) による細菌感受性試験, Chemotherapy 30: 1515~1516, 1982

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 7 β -[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2(z)-alkoxyminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. J antibiotics 45:709~720, 1991

Laboratory and clinical studies on cefozopran

Yasuhito Higashiyama, Yuko Yamashita, Koutaro Mitsutake, Haruko Matsuda,
Yoshitsugu Miyazaki, Kenichi Tanaka, Masanori Iwamoto, Atsurou Hashimoto,
Shigefumi Maesaki, Hironobu Koga, Shigeru Kohno and Kohei Hara

The Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine

Chikako Mochida, Kazuyuki Sugawara and Mitsuo Kaku
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

The newly developed injectable cephem, cefozopran (CZOP), was evaluated *in vitro* and *in vivo*. The results were as follows;

1. Antimicrobial activity : Minimal inhibitory concentrations (MICs) against 510 clinical isolates including 16 different species were determined by the microbroth dilution method and were compared with those of imipenem, ceftizoxime, ceftazidime, and cefuzonam. CZOP showed excellent antimicrobial activity at the same level as cefuzonam against gram-positive bacteria including MRSA, although the MICs were superior to that of imipenem. The MIC values of CZOP for gram-negative bacteria except *P. vulgaris* were equivalent to those of other cepheims tested. Especially for *C. freundii* and *E. cloacae*, which produce cephalospolinase, CZOP have stronger antibacterial activity in comparison with other cepheims.

2. CZOP concentrations in serum and sputum : To 7 patients with chronic respiratory tract infection, CZOP was given intravenously and concentrations were measured in serum and sputum. The peak serum concentrations, from 19.8 $\mu\text{g/ml}$ to 118.6 $\mu\text{g/ml}$, were observed immediately after infusion, and the peak sputum concentrations, from 1.0 $\mu\text{g/ml}$ to 5.6 $\mu\text{g/ml}$, 2~6 hours after infusion. The penetration ratio into sputum was 1.4~10.6 %, suggesting that CZOP had rapid and good penetration into the lung.

3. Clinical efficacy and adverse reactions : Forty-eight patients with pulmonary infections were treated with CZOP, and the overall efficacy rate was 84.4 % (excellent in 12, good in 26, fair in 1, poor in 6 and not evaluable in 3). Among side effects, diarrhea was observed in 1 case, nausea in 1, itching, fever and lymphnode swelling in 1, eruption in 2 and itching and eruption in 1. Among abnormal laboratory findings, the elevation of GOT and GPT was observed in 2 cases, the elevation of GPT in 2, the elevation of LDH in 1, leukopenia in 4, neutropenia in 1 and an increase in the number of eosinophils in 4. These abnormalities were all mild and transient, suggesting that CZOP is a useful and safe antibacterial agent.