

新第3世代注射用 cephem 系抗生剤 cefozopran の
呼吸器感染症における細菌学的，臨床的検討

廣瀬 英彦・高橋 淳・渡辺 貴和雄・御手洗 聡

永 武 毅・松本 慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科*

山本 眞志・隆杉 正和・出川 聡

医療法人保善会田上病院内科

田中 宏史・川上 健司・石川 秀文

香岐公立病院内科

森戸 俊博・吉嶺 裕之

田川市立病院内科

田 口 幹 雄

国立療養所川棚病院呼吸器科

力富 直人・坂本 翊・渡辺 浩

医療法人伴帥会愛野記念病院内科

新注射用セフェム系抗生物質 cefozopran の呼吸器感染症に対する基礎的・臨床的検討を行った。起炎性の明確な呼吸器病原細菌に対する抗菌力は MIC₅₀、MIC₉₀ で見ると、*Haemophilus influenzae* 46 株に対しては 0.39, 0.78 μg/ml, *Streptococcus pneumoniae* 41 株では 0.1, 0.78 μg/ml, *Branhamella catarrhalis* 43 株では 0.78, 3.13 μg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 37 株では 6.25, 100 μg/ml, *Staphylococcus aureus* 47 株では 3.13, 100 μg/ml, であった。慢性気道感染症患者 3 名に本剤 2.0 g を 60 分点滴静注をした時の血清中最高濃度は、132.1 μg/ml, 217.1 μg/ml, 109.3 μg/ml であった。それぞれの喀痰中最高濃度は 9.0 μg/ml, 6.3 μg/ml であり良好な喀痰中への移行を示した。本剤を 24 例の呼吸器感染症患者に投与し、細菌学的・臨床的效果を検討した。24 例の内訳は、肺炎 6 例、慢性気管支炎 16 例、気管支拡張症 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例であり、投与量は、1 回 0.5 g 1 日 2 回投与が 5 例、1 回 1 g 1 日 2 回投与が 13 例、1 回 2 g 1 日 2 回投与が 6 例であった。臨床効果は著効 13 例、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 1 例であり、著効率が 54.2% ときわめて高く“切れ味が良い”薬剤であり、著効、有効を合わせた有効率は 91.7% と優れた成績であった。24 例中 22 例 (91.7%) で起炎菌が判明し、その細菌学的効果は、*H. influenzae* 7 株、*S. pneumoniae* 9 株、*S. aureus* の 1 株が全て消失、*B. catarrhalis* 10 株中 9 株が消失した。臨床的副作用は薬剤性発熱と薬疹が各 1 例ずつ見られた。臨床検査値異常では、4 症例 (16.7%) に出現し、その内訳は好酸球増多 3 例、GOT、GPT 上昇 2 例、BUN 上昇 1 例であった。いずれも軽度で、投与終了後速やかに改善した。以上より、本剤は呼吸器感染症に有用性の高い、いわゆる“切れ味の良い”薬剤であると考えられた。

Key words: cefozopran, 呼吸器感染症

第3世代 cephem 系抗生剤は β-lactamase に安定性が
高く、グラム陰性菌にも優れた抗菌力を有し、かつ、安全性

も高いために現在細菌感染症治療に広く使用されている。
呼吸器感染症においても、これらは主要な起炎菌である

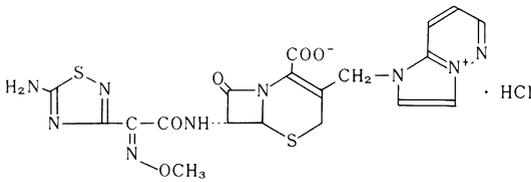


Fig. 1.

Haemophilus influenzae, *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* に対して広く抗菌力を有し、また一部嫌気性菌にも抗菌力を有しており評価が高い。しかるに最近の第3世代cephem系抗生剤の多用によって、院内感染起炎菌として多剤耐性の *Staphylococcus aureus* の増加が臨床上的問題となり、また、*Pseudomonas aeruginosa* も慢性気道感染症の重要な起炎菌であることに変わりはない。

本研究の対象となったcefazopran (CZOP) (Fig. 1) は武田薬品工業株式会社において開発された注射用第3世代cephem系抗生剤であり¹⁾、これまで本系統抗菌剤の弱点であった *S. aureus* だけではなく、*P. aeruginosa* にも有効性が期待でき、きわめて幅広い抗菌力を有するという特徴がある²⁾。

今回私共は、当科呼吸器感染症患者喀痰由来の起炎性の明らかな呼吸器病原菌に対して、*in vitro* 抗菌力を検討した。また、実際の呼吸器感染症患者に本剤を投与し、本剤の呼吸器感染症における有用性を検討すると共に、血清中・喀痰中薬剤濃度の測定を行い、本剤の適切な1回投与量に対する考察を加えたので報告する。

I. 方 法

1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

呼吸器感染症の患者の喀痰より $10^7/\text{ml}^{3)}$ 以上に分離された呼吸器病原性明確な菌株のうち、1987年以後に分離された菌株を用いてCZOPおよび今日臨床使用されている主要な抗菌剤の *in vitro* 抗菌力を検討した。

菌株は *H. influenzae* 46株、*S. pneumoniae* 41株、*B. catarrhalis* 43株、*S. aureus* 47株、*P. aeruginosa* 37株を用い、日本化学療法学会標準法⁴⁾に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。被検菌液は、*H. influenzae* では5%馬消化血液加Mueller-Hinton broth (BBL)、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では5%馬脱線維血液加Mueller-Hinton broth (BBL) を使用し、その他の菌種ではMueller-Hinton broth (BBL) を用いて37°C、18時間培養にて菌液を調整した。接種菌液の菌量は、各々、同一のbrothにて希釈し、 10^6cfu/ml とした。被検菌株の接種にはタイプングアパラーツD型を用いた。MIC測定用薬剤含有寒天平板培地は、*H. influenzae* では5%馬消

化血液加Mueller-Hinton broth (BBL)、*S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* では5%馬脱線維血液加Mueller-Hinton broth (BBL) を使用し、その他の菌種ではMueller-Hinton broth (BBL) を使用した。

2. CZOPの体液内濃度測定法

CZOPの濃度測定は、*Escherichia coli* NIHJ株を検定菌とするcup法にて行った。検定培地はHeart infusion agar (BBL) を用いた。標準希釈系列の作成には、Monitroll (DADE) を用い、血中濃度、喀痰中濃度の測定に用いた。

3. 臨床的有用性

1) 対象症例

CZOP投与の対象とした症例は24例の呼吸器感染症で、肺炎6例、慢性気管支炎16例、気管支拡張症1例、びまん性汎細気管支炎 (DPB) 1例であった。年齢は41~86歳に分布し、平均61.4歳であった。性別では、男性16例、女性8例であった。

2) 投与量・投与方法

前記対象患者に対するCZOPの投与は、本剤の *in vitro* 抗菌力、喀痰中移行性、安全性等を考慮して行った。投与方法としてはすべて1日2回の点滴静注とし、投与量は重症度や薬剤移行により1回500mg~2000mgによる臨床的検討を行った。

3) 効果判定基準

既報⁵⁾に基づき、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の4段階で判定した。

4) 副作用・臨床検査値異常の検討

臨床症状の詳細な検討を行うと共に、血液生化学的検査、尿検査等を実施し、副作用・臨床検査値異常の検討を行った。

II. 成 績

1. 呼吸器病原菌に対する各種抗菌剤のMIC (Table 1)

1) *H. influenzae*

H. influenzae 46株に対する本剤の抗菌力は0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、他の第3世代cephem剤であるceftazidime (CAZ)、cefmenoxime (CMX) に比較し約2管劣るものの、imipenem/cilastatin (IPM/CS) との比較では、MIC₅₀、MIC₉₀共に1管優れていた。

2) *S. pneumoniae*

S. pneumoniae 41株に対する本剤の抗菌力は0.05~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、CAZに比較し、1管優れ、cefotiam (CTM) と同等であった。

3) *B. catarrhalis*

B. catarrhalis 43株に対する本剤の抗菌力は0.1~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀はそれぞれ0.78、

Table 1. Comparative in vitro antimicrobial activity of cefozopran and other antibiotics

Organisms (No. of strains)	Agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>H. influenzae</i> (46)	cefopran	0.1 ~ 1.56	0.39	0.78
	piperacillin	0.025~ 6.25	0.025	0.1
	cefmenoxime	0.025	0.025	0.025
	ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.1	0.2
	imipenem	0.1 ~12.5	0.78	1.56
<i>S. pneumoniae</i> (41)	cefopran	0.05 ~ 6.25	0.1	0.78
	piperacillin	0.025~ 3.13	0.025	0.2
	cefotiam	0.025~ 6.25	0.1	0.39
	ceftazidime	0.1 ~12.5	0.2	3.13
	imipenem	0.025~ 0.2	0.025	0.025
<i>B. catarrhalis</i> (43)	cefopran	0.1 ~ 6.25	0.78	3.13
	ampicillin	0.025~50	1.56	6.25
	cefazolin	0.1 ~12.5	3.13	6.25
	cefotiam	0.2 ~ 3.13	1.56	1.56
	cefmenoxime	0.025~ 0.78	0.2	0.39
<i>S. aureus</i> (47)	cefopran	0.78 ~>100	3.13	100
	methicillin	1.56 ~>100	6.25	>100
	cefmetazole	1.56 ~>100	6.25	100
	imipenem	0.05 ~>100	0.1	>100
	minocycline	0.39 ~ 50	1.56	25
<i>P. aeruginosa</i> (37)	cefopran	0.05 ~>100	6.25	100
	piperacillin	0.025~>100	6.25	>100
	ceftazidime	0.025~>100	6.25	50
	imipenem	0.025~ 25	3.13	25
	cefsulodin	0.025~>100	12.5	>100

Table 2. Serum levels of cefozopran

Case No.	Dose	Infusion time	Time after administration (h)						
			1	1.5	2	3	5	7	9
1	0.5 g	1 h	74.8	30.1	24.3	15.9	8.8		
6	2 g	1 h	217.2	126.0	99.4		48.3		14.6
10	2 g	1 h	132.1	93.7	61.2	37.2	28.0	22.1	
15	2 g	1 h		109.3	73.1		40.9	31.5	

($\mu\text{g/ml}$)

3.13 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CTM より約 1 管優れた値であった。

4) *S. aureus*

S. aureus 47 株に対する本剤の抗菌力は、0.78 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、IPM/CS より劣るものの、cefmetazole (CMZ), methicillin (DMPPC) と同等か約 1 管優れていた。

5) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa 37 株に対する本剤の抗菌力は、0.05 ~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、MIC₅₀, MIC₉₀値はそれぞれ 6.25, 100 $\mu\text{g/ml}$ であり CAZ とほぼ同等の抗菌力を有していた。

2. 呼吸器感染症患者における血清中濃度、喀痰中濃度の測定成績

本剤投与時の血清中濃度を 2000 mg 投与の 3 例、

500 mg 投与 1 例で測定し、2000 mg 投与 3 例では喀痰中濃度も同時に測定した。

1) 血清中濃度

本剤投与後の血清中濃度を Table 2 に示した。血清中濃度は、2000 mg 投与 2 例での peak 値がそれぞれ、132 (case No.10), および 217 (case No.6) $\mu\text{g/ml}$ であり、もう 1 例は投与終了後 30 分で 109 $\mu\text{g/ml}$ (case No.15) を示した。また 500 mg 投与例では peak 値が 74 $\mu\text{g/ml}$ (case No.1) であった。

2) 喀痰中濃度の解析

本剤投与後の喀痰中濃度を Fig. 2 に示した。喀痰中濃度は 2000 mg 投与例の 3 例で、初回投与後の peak 値がそれぞれ 8.99 $\mu\text{g/ml}$ (7 時間後, case No.10), 2.65 $\mu\text{g/ml}$ (5 時間 30 分後, case No.6) および 2.53 $\mu\text{g/ml}$ (5 時間 40 分後, case No.15) であった。なお

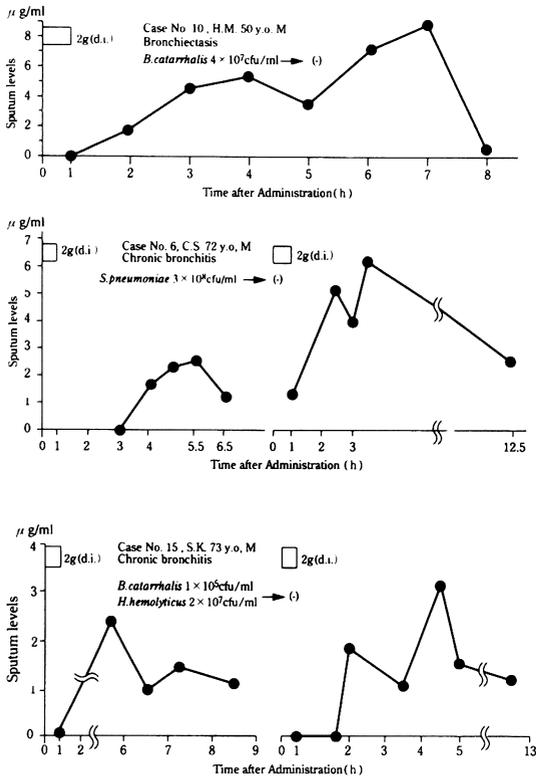


Fig. 2. Sputum levels after drip infusion of ceftiozan

2例で、2回目投与後まで測定し、喀痰中濃度がそれぞれ、6.32 μg/ml (3時間30分後, case No.6)と3.19 μg/ml (4時間40分後, case No.15)であり、1回目より高値を示した。喀痰中移行率を血清中濃度から計算すると(最高血清中濃度と最高喀痰中濃度の比)はそれぞれ、6.8% (8.99/132 μg/ml case No.10)および1.2% (2.65/217 μg/ml case No.6),であった。この移行率は既存のβ-ラクタム剤とほぼ同等であった^{6,7)}。

3. 呼吸器感染症における臨床的有用性

CZOPによる治療を行った呼吸器感染症24症例の概要をTable 3に示した。投与方法は全て1日2回点滴静注法である。1回投与量別では500 mg投与5例、1000 mg投与13例および2000 mg投与6例であった。また投与日数は8日以下が15例で最も多く、残り9例は10日から14日であった。

1) 臨床的効果の検討

① 起炎菌ならびに細菌学的効果

起炎菌が不明であったのは2症例のみであり、喀痰定量培養法により起炎菌が決定された22症例、28株

の菌種別細菌学的効果をTable 4に示した。起炎菌としては、*H. influenzae* 7株、*S. pneumoniae* 9株、*B. catarrhalis* 10株、*S. aureus* 1株、*Haemophilus haemolyticus* 1株であった。このうち*B. catarrhalis* 1株が消失しなかったが、他は全て消失した。また菌交代は1例も認められなかった。

② 疾患別臨床効果

CZOPを投与した24症例の疾患別臨床効果をTable 5に示した。肺炎6例、慢性気管支炎16例、気管支拡張症1例、びまん性汎細気管支炎1例であり、肺炎の1例でやや有効、慢性気管支炎で1例が無効であった以外は全て有効以上(著効+有効)であった。

③ 投与量別臨床効果

CZOPを投与した24症例の投与量別臨床効果をTable 6に示した。著効を含めた有効以上の有効率は、1回500 mg投与で80.0% (4/5)、1回1000 mg投与で92.3% (12/13)、1回2000 mg投与では、100% (6/6)であった。さらに著効だけを比べると、1回0.5 g投与では40% (2/5)、1回1.0 g投与では46.2% (6/13)に対して、1回2.0 g投与では83.3% (5/6)と1回投与量1.0 g以下と1回投与量2.0 gではその差はより顕著であった。

2) 副作用及び臨床検査値異常の検討

① Table 3に示すように臨床的副作用としてはdrug feverと皮疹が各1例ずつ認められた。症例7では本剤投与開始後速やかに解熱を認めたが7日目より37.1~37.2°Cの発熱が再度認められたものである。既に感染症状は軽快していたために本剤中止したところ2日後に平熱化し、drug feverと考えられた。症例22では7日目に皮疹が認められた。本症例でも既に感染症状は軽快していたため本剤中止し、抗ヒスタミン剤にて治療したところ、中止6日後に皮疹は消失した。

②臨床検査値の投与前後の値をTable 7-1~7-2に示した。検査値異常としては、症例1で好酸球増多を、症例4、21では好酸球増多ならびに肝機能異常を、症例9でBUNの上昇を認めた。症例1は投与終了後に好酸球数 $1092/\text{mm}^3$ まで増加したが、4日後には正常範囲に復していた。症例4では、好酸球が投与3日目より増加し、投与中の7日目に最高値(実数 $1232/\text{mm}^3$)に達したが、投与終了時には実数 $567/\text{mm}^3$ まで減少した。しかし、投与終了後40日目でも実数は $816/\text{mm}^3$ と高値で異常値を示していたが、その後正常化した。また肝機能は、投与終了時にGOT 105 U/L、GPT 88 U/Lまで上昇したが、投与終了後40日目には正常化した。症例21の肝機能異常は、投与終了時の検査で、GOT 53 U/L、GPT 51 U/Lと上昇したが、投与

Table 3-1.

Case No. Sex Age. Weight	Diagnosis Underlying disease	Bacteriological effect	MIC of cefozoprem ($\mu\text{g/ml}$)	Dose Duration	Clinical effect	Side effect
1. H. O. M 73, 53	Chronic Bronchitis CPE	<i>B. catarrhalis</i> 5×10^8 ↓ (-)	0.78	0.5 g \times 2 7 days	Excellent	Eo \uparrow
2. G. M. M 76, 55	Chronic Bronchitis Pneumoconiosis	<i>S. pneumoniae</i> 3×10^8 ↓ (-)	0.10	1.0 g \times 2 7 days	Excellent	(-)
3. S. H. F 78, 40	Chronic Bronchitis Chronic Sinusitis	<i>B. catarrhalis</i> 1×10^7 ↓ (-)	6.25	1.0 g \times 2 7 days	Excellent	(-)
4. H. Y. M 64, 53	Chronic Bronchitis CPE	<i>H. influenzae</i> 5×10^7 ↓ (-)		1.0 g \times 2 14 days	Excellent	Eo \uparrow GOT \uparrow GPT \uparrow
5. H. H. F 79, 37	Pneumonia Chronic Sinusitis	<i>S. pneumoniae</i> 1×10^7 ↓ (-)		1.0 g \times 2 14 days	Good	(-)
6. C. S. M 72, 50	Chronic Bronchitis Bronchial Asthma Pneumoconiosis	<i>S. pneumoniae</i> 3×10^8 ↓ (-)	0.025	2.0 g \times 2 8 days	Excellent	(-)
7. S. O. F 66, 50	Chronic Bronchitis Bronchiectasis	<i>B. catarrhalis</i> 2×10^8 ↓ (-)	3.13	2.0 g \times 2 8 days	Excellent	Drug fever
8. S. A. F 52, 49	Pneumonia Chronic Bronchitis	<i>B. catarrhalis</i> 5×10^7 <i>S. pneumoniae</i> 5×10^7 ↓ (-)	0.78 0.025	1.0 g \times 2 11 days	Good	(-)
9. T. M. M 86, /	Pneumonia Old Tbc	<i>S. pneumoniae</i> 1×10^7 <i>H. influenzae</i> 3×10^8 ↓ (-)		2.0 g \times 2 13 days	Excellent	BUN \uparrow
10. H. M. M 50, 42	Bronchiectasis Old Tbc	<i>B. catarrhalis</i> 4×10^7 ↓ (-)		2.0 g \times 2 7 days	Excellent	(-)
11. S. Y. M 68, 33	Chronic Bronchitis CPE	<i>S. aureus</i> 2×10^7 ↓ (-)	0.78	0.5 g \times 2 7 days	Good	(-)
12. K. H. M 86, 36	Chronic Bronchitis HT	<i>B. catarrhalis</i> 5×10^9 ↓ (-)		2.0 g \times 2 7 days	Excellent	(-)
13. T. K. M 71, 45	Pneumonia Bronchiectasis	<i>B. catarrhalis</i> 5×10^7 ↓ (-)	0.78	1.0 g \times 2 14 days	Good	(-)
14. K. K. M 78, /	Chronic Bronchitis Pneumoconiosis	<i>S. pneumoniae</i> 3×10^8 <i>H. influenzae</i> 1×10^9 ↓ (-)	0.05 0.39	1.0 g \times 2 7 days	Excellent	(-)
15. S. K. M 73, 44	Chronic Bronchitis Pneumoconiosis	<i>B. catarrhalis</i> 1×10^5 <i>H. hemolyticus</i> 2×10^7 ↓ (-)		2.0 g \times 2 10 days	Good	(-)
16. K. T. F 41, 55	Pneumonia Chronic Bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> 7×10^7 ↓ (-)	0.05	1.0 g \times 2 7 days	Excellent	(-)
17. T. N. F 84, 40	Pneumonia Pleuritis Chronic Bronchitis	<i>H. influenzae</i> 7×10^7 <i>B. catarrhalis</i> 2×10^7 ↓ (-)	0.20 100	1.0 g \times 2 8 days	Fair	(-)
18. S. M. M * 69, 49	Chronic Bronchitis HT	<i>S. pneumoniae</i> 1×10^8 ↓ (-)	0.05	1.0 g \times 2 7 days	Excellent	(-)
19. T. S. F * 72, 40	Chronic Bronchitis HT	<i>H. influenzae</i> 7×10^8 ↓ (-)	0.20	1.0 g \times 2 12 days	Good	(-)

CPE: chronic pulmonary emphysema old Tbc: old tuberculosis HT: hypertension

* Case of dose finding study

Table 3-2.

Case No. Sex Age. Weight	Diagnosis Underlying disease	Bacteriological effect	MIC of ceftazidime ($\mu\text{g/ml}$)	Dose Duration	Clinical effect	Side effect
20. T. T. M * 57, 60	Chronic Bronchitis Old Tbc	unknown		1.0 g \times 2 7 days	Good	(-)
21. T. H. M * 65, 47	Chronic Bronchitis CPE	<i>S. pneumoniae</i> 3×10^8 <i>H. influenzae</i> 1×10^8 ↓ (-)	0.10 0.39	0.5 g \times 2 12 days	Good	Eo \uparrow GOT \uparrow GPT \uparrow
22. S. I. M * 81, 47	Chronic Bronchitis CPE	<i>H. influenzae</i> 7×10^8 ↓ (-)	0.39	0.5 g \times 2 8 days	Excellent	Eruption
23. H. T. F * 61, 51	Chronic Bronchitis Chronic Sinusitis	<i>B. catarrhalis</i> 6×10^7 ↓ <i>B. catarrhalis</i> 4×10^7	3.13 25	0.5 g \times 2 7 days	Poor	(-)
24. K. M. M 72, 50	DPB Ischemic Heart Disease	unknown		1.0 g \times 2 14 days	Good	(-)

CPE: chronic pulmonary emphysema old Tbc: old tuberculosis DPB: diffuse panbronchiolitis

* Case of dose finding study

Table 4. Bacteriological results of treatment with ceftazidime

Causative organisms	No. of isolated	Bacteriological effect			% of bacteriological effect
		Eradicated	Decreased	Persistent	
<i>H. influenzae</i>	7	7			100%
<i>S. pneumoniae</i>	9	9			100%
<i>B. catarrhalis</i>	10	9		1	90%
<i>S. aureus</i>	1	1			
<i>H. haemolyticus</i>	1	1			
Total	28	27		1	96.4%

Table 5. Clinical effect of the treatment with ceftazidime

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				% of satisfactory clinical response
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	6	2	3	1		83.3%
Chronic bronchitis	16	10	5		1	93.8%
Bronchiectasis	1	1				
Diffuse panbronchiolitis	1		1			
Total	24	13	9	1	1	91.7%

Table 6. Clinical effect of differential dose of ceftazidime

Dose	No. of cases	Clinical effect				% of satisfactory clinical response
		Excellent	Good	Fair	Poor	
0.5 g \times 2	5	2	2		1	80.0%
1.0 g \times 2	13	6	6	1		92.3%
2.0 g \times 2	6	5	1			100%
Total	24	13	9	1	1	91.7%

終了約30日後の追跡調査で正常化した。症例9ではBUNが投与中に最高値27 mg/dlを示し、投与終了時が23 mg/dlであり本剤中止後も変動が見られた。こ

のため本剤との関連性は疑われたが明確ではなかった。なお、いずれも特に治療を要せず、重篤なものは見られなかった。

Table 7. Laboratory findings before and after the treatment with cefozopran

Case No.	Before After	RBC /mm ³	Hgb. g/dl	Hct. %	WBC /mm ³	Eo. %	Palte. /mm ³	GOT U	GPT U	A-1-P IU	LDH U	γ-GTP U	LAP U	BUN mg/dl	S-Cr. mg/dl	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	CRP	ESR mm/h
1	Before	431	14.9	43.9	12200	2	27.6	19	14	179	501	30	61	12.0	0.90	145	3.8	105	6+	58
	After	394	13.2	40.0	9800	12	33.5	15	13	132	440	25	46	11.0	0.80	144	3.8	107	1+	24
2	Before	395	13.5	40.6	13500	0	17.4	11	5	5.3(KA)	309	21.3	102	21.9	1.46	141	3.6		2+	34
	After	357	12.4	37.0	5400	1	18.6	12	3	4.8(KA)	248	17.8	177	13.1	1.18	138	4.0	100	±	24
3	Before	458	12.8	43.0	11100	1	24.8	10	4	6.6(KA)	283	6.2	85	25.3	1.25	142	4.1	100	+	28
	After	462	13.4	47.3	5600	6	20.7	12	6	7.7(KA)	311	9.9	99	15.1	1.11	143	3.9	100	-	22
4	Before	439	13.3	38.3	9800	1	25.9	30	23	7.4(KA)	265	37	87	12.1	1.30	140	4.0	102	2+	16
	After	406	12.9	35.3	6300	9	35.1	105	88	7.6(KA)	320	57	106	11.3	1.20	145	4.7	102		8
5	Before	441	12.9	36.8	8600	0	17.0	42	32	7.5(KA)	343	18	110	19.5	1.50	138	3.8	102	3+	18
	After	424	11.8	36.6	3100	2	30.4	30	24	5.2(KA)	393	10	64	11.2	1.00	140	4.8	100	-	23
6	Before	367	11.3	34.0	7500	3	24.1	11	6	160		12		13.0	0.80	142	3.9	104	4+	42
	After	430	12.8	39.9	6400	1		16	13	189				19.0	0.80	146	4.1	104	2+	32
7	Before	373	12.0	36.3	7800	5	30.4	26	42	193	297	24	56	14.0	0.70	143	5.1	99	5+	82
	After	363	11.6	35.0	7200	1	34.1	11	11	240	267	15	52	13.0	0.70	140	4.6	101	2+	82
8	Before	406	12.7	37.6	9800	1	29.9	28	20	5.3(KA)	274	30	84	8.8	1.00				4+	91
	After	391	11.9	36.2	6800	2	27.6	25	21	4.2(KA)	313	13	64	11.0	1.00				-	60
9	Before	386	10.9	36.3	6600	1	23.0	18	13	191	381	16	42	17.0	1.00	143	4.1	112	2+	50
	After	432	12.7	37.9	6000	0	27.2	13	13	194	232	10	43	23.0	1.00	142	4.7	109	-	27
10	Before	430	14.2	42.0	17700	0	13.9	17	15	196	253	45		6.0	0.80	141	3.6	100	6+	26
	After	425	15.2	41.6	7000	2	26.7	15	14	213		57								±
11	Before	396	11.7	36.7	6200	3	28.9	23	12	7.6(KA)	232	12	102	16.7	0.70	140	4.2	100	+	36
	After	402	12.0	37.2	8800	1	29.4	39	15	6.7(KA)	293	11	105	12.5	0.70	147	3.4	102	-	23
12	Before	352	11.0	34.9	6400	5	26.4	17	9	7.1(KA)		46		20.9	1.40	143	4.8	105	±	
	After	321	9.8	31.5	5200	18	19.9	17	10	6.2(KA)		39		17.3	1.40	136	4.2	100	-	5
13	Before	344	11.0	33.5	6800	1	44.2	28	20	7.3(KA)	314	11	83	12.0	1.00	138	4.0	104	3+	
	After	372	11.4	35.6	4900	3	30.0	34	25	5.3(KA)	242	13	59	13.6	1.10	140	4.8	102	-	3
14	Before	361	11.8	38.4	5700	0	24.7	8	9	8.6(KA)	233	21.2	81	29.2	1.33	140	4.1		3+	105
	After	362	11.4	37.6	4600	0	30.8	15	9	7.5(KA)	294	22.7	92	17.2	1.44	142	3.7		-	50
15	Before	394	11.9	38.0	10100	0	20.5	9	5	4.4(KA)	248			11.8	0.87	142	4.5	100	6+	75
	After	468	13.9	45.9	8600	0	39.9	18	7	5.2(KA)	262	6.9		12.7	0.80	133	4.7	91	4+	100
16	Before	433	13.5	40.1	14900	0	16.8	31	27	7.2(KA)	272	28	50	11.6	1.00	141	4.4	105	5+	121
	After	412	13.3	38.5	4700	4	18.3	36	32	8.3(KA)	217	19	54	13.2	1.00	140	4.8	100	-	43
17	Before	430	9.4	31.5	7200	0	29.4	24	18	5.4(KA)	297	10	50	21.6	1.10	137	7.8	101		84
	After	383	8.5	29.1	3800	8	35.8	28	22	4.9(KA)	313	13	48	12.9	0.90					60
18	Before	431	14.2	40.9	10500	0	30.7	28	24	6.6(KA)	267	16	54	16.2	1.30	140	4.4	100	3+	24
	After	440	14.6	42.2	5200	1	32.9	29	26	6.6(KA)	222	11	50	16.8	1.30	140	5.2	102	-	11
19	Before	408	12.8	40.3	11000	0	14.8	18	9	196	355	8	45	15.4	0.80	135	4.0	102	4+	47
	After	402	12.5	39.4	5300	2		24	16	191	321	10	42	14.1	0.60	138	4.8	103	-	68
20	Before	476	15.1	43.8	4900	0	17.5	16	18	193		25		8.0	0.80	145	4.0	107	2+	8
	After	512	16.1	46.4	5200	1		17	20	187		19		10.0	0.80	142	4.4	104	-	4
21	Before	372	12.8	35.8	7700	1	18.8	28	20	173	269	10	40	9.0	0.90	138	4.0	105	2+	38
	After	406	13.9	38.6	7600	10	20.4	53	51	158	347	16	49	8.0	0.90	142	4.3	105	-	26
22	Before	374	11.3	34.6	5100	11	27.5	18	7	307	291	10	47	19.0	1.10	142	4.2	105	+	54
	After	381	11.4	35.2	7000	0	27.8	18	9	302	282	11	48	20.0	1.10	142	4.2	107	-	40
23	Before	426	14.3	43.3	7300	2	19.3	26	32	200	299	53	79	16.0	0.70	143	4.6	105	±	8
	After	426	14.5	43.3	6800	5	19.8	27	33	218	332	58	85	19.0	0.70	147	4.9	107	-	5
24	Before	416	14.4	40.0	20800	2	23.0	13	6	162	351			15.0	1.10	145	4.4	105	6+	71
	After	394	14.0	37.7	7100	1	21.5	20	18	158	315	27	48	20.0	1.00	143	5.0	106	+	60

3) 代表的症例の検討

① 症例6, 72歳, 女性 (Fig. 3)

昭和60年に慢性気管支炎, 気管支喘息と診断され, 平成

元年9月に肺癌で右中葉切除術を受けた。その後慢性気管支炎急性増悪を繰り返していた。平成2年3月6日より膿性喀痰増量し, 来院時の喀痰のグラム染色にて好中球多数, グ

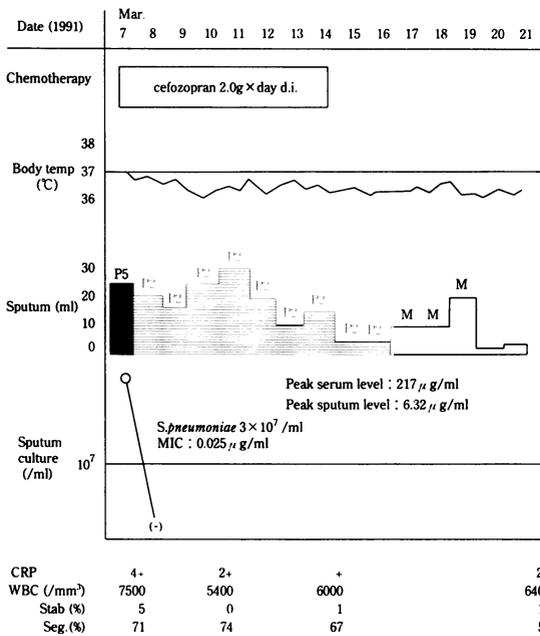


Fig. 3. Chronic bronchitis, pneumoconiosis, bronchial asthma (Case No.6 C. S., 72 y. o., M)

ラム陽性双球菌多数, およびその貪食像を認めた。*S. pneumoniae* による急性増悪と推定され, CZOPの1回2000mg, 1日2回投与を開始した。喀痰定量培養法にて*S. pneumoniae*が 3×10^7 培養され, 投与開始翌日には,*S. pneumoniae*は消失した。喀痰膿性は投与翌日にはP5よりP2に低下しており, 呼吸困難やラ音等の症状も速やかに消失した。さらに炎症反応が速やかに改善し, 著効と判定した。起炎菌である*S. pneumoniae*に対する本剤のMICは $0.025 \mu\text{g/ml}$ で, また当患者における体内動態の検討では, 血清中ピーク濃度は $217 \mu\text{g/ml}$, 喀痰中ピーク濃度は $6.32 \mu\text{g/ml}$ であり, 喀痰中濃度はMICをはるかに凌駕していた。

② 症例8, 52歳, 女性 (Fig. 4)

昭和62年より慢性気管炎で外来通院中, 平成2年6月初旬より咳嗽, 悪寒, 左背部痛, 6月11日より 38°C の発熱が出現した。6月12日に来院し, 胸部レントゲン写真上, 左下肺野の肺炎と診断し入院となった。CZOPの1回1000mg, 1日2回投与を開始したところ, 投与翌日には解熱し, 3日目には起炎菌である*B. catarrhalis*と*S. pneumoniae*は共に消失した。また, 胸痛も速やかに消失し, 喀痰量も減少, 膿性度も低下した。臨床検査上でも, 白血球数, CRP共に改善がみられた。胸部レントゲン写真上でも6月15日ですでに浸潤影がほぼ消失し, 有効と判定した。本症例の*B. catarrhalis*と*S. pneumoniae*の本剤に対

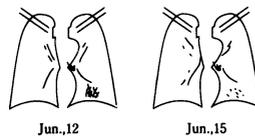
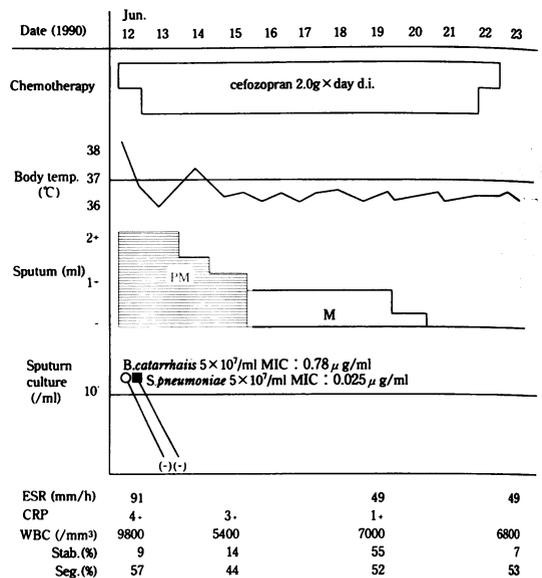


Fig. 4. Pneumonia, chronic bronchitis (Case No.8 S. A., 52 y. o., F)

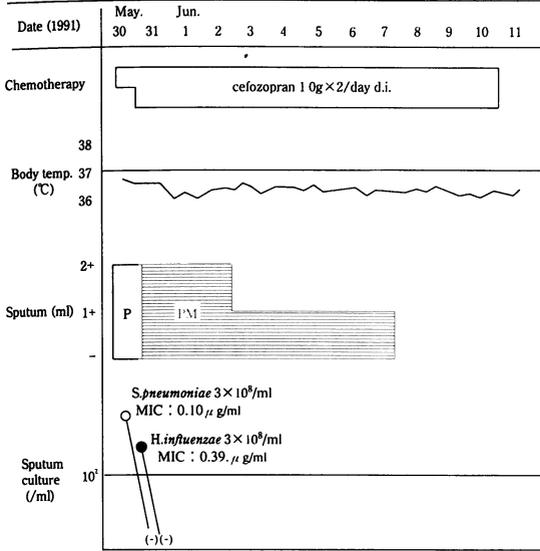
するMIC値はそれぞれ $0.78 \mu\text{g/ml}$, $0.025 \mu\text{g/ml}$ であった。

③ 症例21, 65歳, 男性 (Fig. 5)

平成3年5月中旬より咳嗽が増強しており, 微熱等の症状もあるため, 5月13日受診し, 5月16日入院となった。CZOPを1回1000mg, 1日2回投与を開始し, 投与翌日には起炎菌である*H. influenzae*と*S. pneumoniae*共に消失しており, 4日目に炎症反応も改善してきており, 著効と判定した。起炎菌である*H. influenzae*と*S. pneumoniae*の本剤に対するMIC値はそれぞれ $0.10 \mu\text{g/ml}$, $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。

4) 無効症例の解析

症例23, 慢性気管炎にて入院治療中の61歳, 女性患者 (Fig. 6)。平成3年2月4日, 前日までの外泊後より膿性痰出現し, 喀痰量増加した。喀痰グラム染色にてグラム陰性双球菌を認めたため*B. catarrhalis*による急性増悪と考え, 新経口ペネムの投与を開始した。投与4日間で臨床症状改善せず, 菌も消失しないため無効と判定し, 注射薬であるCZOPに変更した。本剤投与4日目の喀痰グラム染色でも菌が消失せず, 喀痰量および膿性度共に不変で臨床的にも, 細菌学的にも無効と判定した。このため経時的にMICを測



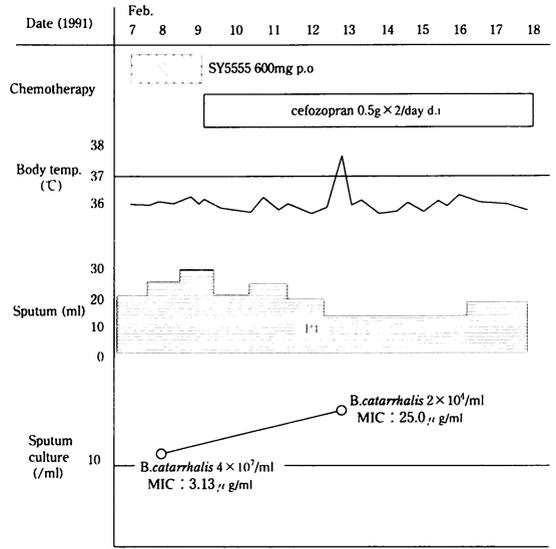
ESR	38	37	30	26
CRP	+	±	+	
WBC (/mm ³)	7700	6000	9200	7600
Stab. (%)	1	1	1	2
Seg. (%)	62	32	41	42
F.o. (%)	1	7	10	10

Fig. 5. Chronic bronchitis, chronic pulmonary emphysema (Case No.21 T. H., 65 y. o., M)

定したところ、投与前の MIC は 3.13 µg/ml であったが、投与中に 25 µg/ml と耐性化していた。本症例は、1 回投与量が 0.5 g で 1 日 2 回の点滴静注がなされたが、慢性気管支炎で病巣移行も悪いと考えられ、MIC も 3.13 µg/ml と低感受性であった。したがって投与量が不十分であった為と考えられる。

III. 考 察

CZOP は新しく開発された注射用第 3 世代 cephem 系抗生物質である。本系統の薬剤は既に広く臨床応用されており、呼吸器感染症において起炎菌の中心である *H. influenzae*, *S. pneumoniae* および *B. catarrhalis* の 3 菌種に対して優れた抗菌力を有し、実際の場合でも抗菌力を反映した高い臨床的評価を受けている。また、第 3 世代 cephem 剤では、慢性呼吸器感染症で治療上の問題となる *P. aeruginosa* に対しても抗菌力を有する薬剤も開発されてきた。しかし、*S. aureus* に対しては、本系統薬剤の抗菌力は弱い為、今日の第 3 世代 cephem 剤が多用される状況の中で多剤耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の増加が院内感染を中心に見られるようになった。CZOP は、耐性菌の代表である *P. aeruginosa* と *S. aureus* の 2 菌種の両者に抗菌力を拡大した薬剤であり、本剤の *in vitro* 抗菌力では、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *S. aur-*



ESR (mm/h)	8	10	9	5
CRP	+	+	-	
WBC (/mm ³)	7300	5000	5100	6800
Stab. (%)	2	2	0	3
Seg. (%)	45	36	49	44

Fig. 6. Chronic bronchitis (Case No.23 H. T., 61 y. o., F)

us, *P. aeruginosa* の 5 大起炎菌に対しては、有用性を期待できる抗菌力を有していた。特に前 2 者に対しては、高い抗菌力を有しており、実際に本剤の臨床使用がなされた症例での MIC 値は、*H. influenzae* が³, 0.20 µg/ml (case No.17, 19), 0.39 µg/ml (case No. 21, 22), *S. pneumoniae* が³, 0.025 µg/ml (case No. 6, 8), 0.05 µg/ml (case No.14, 16, 18), 0.10 µg/ml (case No. 2, 21) と良好ですべて臨床的にも有効であった。*B. catarrhalis* では MIC が³ 0.78 µg/ml (case No.1, 8, 13), 3.13 µg/ml (case No.7, 23), 6.25 µg/ml (case No.3) であり、3.13 µg/ml の 1 例で無効であったが他は有効であった。無効の 1 例 (case No.23) は 1 回投与量が 500 mg であり、MIC が同じでも 1 回投与量が 2000 mg の症例 (case No. 7) では菌は消失し有効であった事と比べて、1 回投与量の不足より十分な喀痰中薬剤濃度が得られず、耐性化したものと考えられた。*S. aureus* に対する *in vitro* 抗菌力は第 2 世代に属する CMZ よりすぐれた抗菌力を示し、1 例ではあったが、臨床的検討でも菌は消失し、有効であった。*P. aeruginosa* に関しては症例が無く、臨床的検討はできなかったが、*in vitro* 抗菌力では、*P. aeruginosa* に対して現在広く用いられている CAZ とほぼ同等の抗菌力を示し、かつ、喀痰中濃度

から考えても、本剤の臨床的有用性が期待できる。

本剤の投与量に関しては、1回500mg、1回1000mg、1回2000mgの3群での投与を検討した⁸⁾。症例数にややばらつきが見られるものの、1回量が多くなるほど有効性が高くなる傾向が認められた。また、本剤の特徴として著効率が全体で54.2% (13/24) ときわめて高く^{9,10,11)}、薬剤の“切れ味”^{12,13)}が非常に良いことが示された。そして、起炎菌が *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, の2菌種であれば、両菌種の MIC₉₀値がいずれも0.78 μg/mlであったこと、さらには症例検討でも500mg投与例でMIC 0.78 μg/mlの *B. catarrhalis* や *S. aureus* が消失したことから、1回500mgの投与でも症例によっては十分治療可能と考えられる。

また、*B. catarrhalis* に関しては、MIC₉₀値が3.13 μg/mlであること、MIC 3.13 μg/mlの株が1回500mg投与の症例では残存した事を考えると最低1回1000mg投与が必要であろうと思われる。

本剤はその抗菌域の特徴として *S. aureus*, *P. aeruginosa* も有用性が期待できることがあげられる。本検討でも、それぞれの MIC₅₀値が3.13 μg/ml, 6.25 μg/mlであり、MIC₉₀値がどちらも100 μg/mlであった。1回2000mg投与でも喀痰中ピーク値が最高値を示した症例10で8.99 μg/mlであったことを考えると、この両菌による呼吸器感染症では1回投与量として2000mgが望ましいと考えられる。

したがって、院外発症の呼吸器感染症に対しては1回500mg~1000mgの1日2回の点滴静注にて十分と考えられたが、合併症のために重症な患者で感染症の治療を急ぐ必要がある場合や、院内感染で耐性菌が対象となることが考えられる場合は、1回2000mg 1日2回投与が望ましいと考える。

なお、全国集計でも臨床的副作用は2.9% (48/1640) で本剤に特異的な、あるいは重篤な例は見られていない。また、検査値異常は14.1% (231/1640, 413件) でいずれも軽度なものが多く、ほとんどの例で、投与継続中または投与中止後速やかに改善または正常化している¹⁴⁾。

以上、本剤は呼吸器感染症に対して、幅広い抗菌域を有すると共に“切れ味”の良い抗菌剤であると結論される。

文 献

- Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins. The journal of antibiotics 45: 709~720, 1992
- 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 Chemoter, 36: 1358~1366, 1992
- 松本慶蔵, 宇塚良夫, 田口幹雄: 喀痰内細菌叢定量培養法 (喀痰定量培養法— $\geq 10^7$ /mlの意義と再検討)。メディヤサークル 29: 181~199, 1984
- 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本真志: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34: 316~330, 1986
- 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 原田知行, 松本慶蔵: 呼吸器感染症を場とする Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) に関する基礎的・臨床的研究—濃度測定法と慢性気道感染症を中心として—。Chemotherapy 33(S-4): 712~725, 1985
- Nagatake, T.: Clinical significance of respiratory infection caused by *Branhamella catarrhalis* with special reference to β -lactamase producing strains. Tohoku J. Exp. Med. 147: 1~13, 1985
- 松本慶蔵: 抗生物質製剤の用法・用量設定についての考え方と問題点—臨床第I相から広範応用まで—。臨床薬理 2(1): 9~22, 1986
- 高橋 淳, 吉田俊昭, 力富直人, 隆杉正和, 宇都宮嘉明, 田尾 操, 大森明美, 渡辺貴和雄, 永武 毅, 松本慶蔵, 田中宏史, 田口幹雄, 広瀬英彦: 呼吸器感染症における cefclidin の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 40(S-4): 377~388, 1992
- 田尾 操, 田中宏史, 永武 毅, 渡辺貴和雄, 松本慶蔵: 慢性呼吸器感染症における Meropenem の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 40(S-1): 421~431, 1992
- 大石和徳, 松本慶蔵, 力富直人, 苑田文成, 坂本 翔, 渡辺貴和雄, 永武 毅: 呼吸器感染症を場とする Cefepime の基礎的・臨床的研究: Chemotherapy 39(S-2): 188~197, 1991
- 松本慶蔵, 他 (20施設): 呼吸器感染症を場とする Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床的研究。Chemotherapy 29(S-1): 565~585, 1981
- 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 力富直人, 高橋 淳, 田口幹雄, 隆杉正和, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症における Aztreonam の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 33(S-1): 520~534, 1985
- 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, cefozopran (CZOP, SCE-2787), 岡山, 1992

Clinical usefulness of the new cephem cefozopran
in the treatment of bacterial respiratory infection

Hidehiko Hirose, Atsushi Takahashi, Kiwao Watanabe,
Satoshi Mitarai, Tsuyoshi Nagatake, Keizo Matsumoto

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
1-12-4, Sakamoto, Nagasaki 852, Japan

Masashi Yamamoto, Masakazu Takasugi, Satoshi Degawa

Department of Internal Medicine, Tagami Hospital

Hirofumi Tanaka, Kenji Kawakami, Hidefumi Ishikawa

Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital

Toshihiro Morito, Hiroyuki Yoshimine

Department of Internal Medicine, Tagawa Public Hospital

Mikio Taguchi

Department of Internal Medicine, Kawatana National Hospital

Naoto Rikitomi, Tasuku Sakamoto, Hiroshi Watanabe

Department of Internal Medicine, Aino Memorial Hospital

cefazopran is a new cephem antibiotci. We performed laboratory and clinical studies on this drug to evaluate its usefulness in respiratory tract infections.

The antibacterial activity (MIC_{50} : 50 % minimum inhibitory concentration) of cefozopran was 0.39 $\mu\text{g/ml}$ against *Haemophilus influenzae*, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ against *Streptococcus pneumoniae*, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ against *Branhamella catarrhalis*, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ against *Staphylococcus aureus* and 6.25 $\mu\text{g/ml}$ against *Pseudomonas aeruginosa*. The concentrations in serum and sputum were determined by bioassay using *Escherichia coli* NIHJ as a test organism. In patients with respiratory infection receiving i. v. drip infusion of cefozopran, the maximal concentrations of cefozopran in serum ($n=2$) were 132 and 217 $\mu\text{g/ml}$. The maximal concentrations of cefozopran in sputum ($n=3$) were 8.99 (8 hours after i. v. drip infusion of cefozopran), 6.32 (2.5 hours after the second i. v. drip infusion of cefozopran) and 3.19 (2.5 hours after the second i. v. drip infusion of cefozopran) $\mu\text{g/ml}$.

Twenty-four patients with respiratory infections were studied for clinical evaluation of cefozopran, which was administered at a 1.0, 2.0 or 4.0 g daily for 7 to 14 days. Causative organisms were *H. influenzae* (7), *S. pneumoniae* (9), *B. catarrhalis* (10), *S. aureus* (1) and *Haemophilus haemolyticus* (1). The bacteriological effect was 96.4 %, and the clinical therapeutic effect was 91.7 %.

From these result, we conclude that cefozopran is an effective and useful antibiotic for the treatment of respiratory infections.