

新セフェム系抗生物質 ceftazopran の *in vitro* 抗菌力ならびに

## 呼吸器感染症における臨床的研究

山崎 透・生田 真澄・時松 一成・一宮 朋来

増田 満・永井 寛之・後藤陽一郎・田代 隆良

那須 勝

大分医科大学医学部第二内科\*

新しく開発された注射用セフェム系抗生剤 ceftazopran (CZOP) について、臨床分離菌に対する抗菌活性を測定し、呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床材料から分離した 15 菌種 541 株（グラム陽性球菌 67 株，腸内細菌 379 株，ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 78 株，*Bacteroides fragilis* 17 株）について、日本化学療法学会規定の方法により最小発育阻止濃度を測定し、ceftazidime (CAZ)，ceftizoxime (CZX) の抗菌力と比較した。CZOP は *Staphylococcus aureus*，*Streptococcus pneumoniae*，*Enterobacter* spp.，*Pseudomonas aeruginosa*，*Citrobacter freundii* には最も強い抗菌力を持ち、他の菌種に対しては、CAZ，CZX とほぼ同等の抗菌力を示した。

2. 臨床成績：呼吸器感染症 3 例を対象に 1 日量 1～2 g を 2 回にわけて 14 日間投与した。臨床効果は全例有効と判定された。本剤投与による自・他覚的副作用は 1 例に直接クームス試験陽性化を認めたが、自他覚所見、他の臨床検査値異常を認めなかった。

**Key words:** ceftazopran, セフェム, MIC, 呼吸器感染症

第 3 世代セフェム剤は、第 1, 2 世代セフェム剤に比較して、広範囲抗菌スペクトラムをもち、より強力な殺菌作用を有している。さらに  $\beta$ -lactamase に非常に安定であり、第 1, 2 世代セフェム剤に対して耐性になっている細菌にも抗菌活性を示す。しかしながら、グラム陽性球菌に対する抗菌力は第 1, 2 世代セフェム剤よりも弱い。

現在、第 3 世代セフェム剤と同等の抗菌力、抗菌スペクトラムをもち、その上グラム陽性菌、*Pseudomonas aeruginosa* にも強い抗菌活性を示すようなセフェム剤の開発が進んでいるが、ceftazopran (CZOP) はそのような特徴をもつ薬剤の一つとされるセフェム系抗生物質であり、武田薬品工業株式会社で開発された<sup>1)</sup>。

今回私達は、本剤を入手する機会があったので、本剤の臨床分離菌に対する抗菌力を既存の注射用セフェム剤のそれと比較した。さらに、呼吸器感染症患者に投与した場合の臨床効果を検討したので、考察を加えて報告する。

### I. 材料ならびに方法

#### 1. 臨床分離菌に対する抗菌力

大分医科大学医学部付属病院において、1989 年に各種の臨床材料から分離された次に示す 15 菌種 541 株について抗菌力を測定した。

*Staphylococcus aureus* 43 株（メチシリン耐性 *S. aureus*-MRSA-22 株，メチシリン感受性 *S. aureus*-MSSA-21 株），*Streptococcus pneumoniae* 24 株，*Haemophilus influenzae* 43 株，*Escherichia coli* 53 株，*Klebsiella pneumoniae* 42 株，*Proteus mirabilis* 24 株，*Proteus vulgaris* 25 株，*Morganella morganii* 27 株，*Citrobacter freundii* 36 株，*Enterobacter cloacae* 51 株，*Enterobacter aerogenes* 24 株，*Serratia marcescens* 54 株，*P. aeruginosa* 52 株，*Acinetobacter calcoaceticus* 26 株，*Bacteroides fragilis* 17 株

対照薬剤は、ceftazidime (CAZ)，ceftizoxime (CZX) とした。測定方法は、日本化学療法学会規定の方法に従い<sup>2)</sup>、最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。測定用平板培地はミューラーヒントン寒天培地 (BBL) を使用し、含有薬剤の濃度系列は 100  $\mu\text{g/ml}$  から 2 倍希釈した 12 系列または 14 系列を作製した。接種菌量は  $10^6$  cells/ml とし、マイクロプランター（佐久間製作所）にて接種し、37°C，18～20 時間培養後判定した。*B. fragilis* は GAM 寒天培地（日水）を用い、アネロビックチャンパー（Forma 社）にて 37°C，24 時間培養、*H. influenzae* は 5% Fildes 消化血液加ミューラ

\*〒 879-55 大分県大分郡挾間町医大ケ丘 1-1

ーヒントン寒天培地を用い、好気性菌と同様に行った。なお、コントロール株として、*S. aureus* PCI 209 P、*E. coli* NIHJ を用いた。

## 2. 臨床的検討

### 1) 対象症例

本剤を使用した症例は、呼吸器感染症に限定した。疾患の内訳は、膿胸 1 例、間質性肺炎に伴う下気道感染症 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例の、計 3 例であった。性別は男性 2 例、女性 1 例で、年齢は 56 歳から 82 歳であった。

### 2) 投与量、投与方法、投与期間

1 日投与量は、2 例が 1 g、1 例が 2 g であり、これを朝・夕 2 回に分けて、生理食塩液 100 ml に溶解し点滴静注した。なお、本剤投与前には必ず皮内テストを施行し、陰性であることを確認して投与した。投与期間は全例 14 日間、総投与量は 14 g から 28 g であった。

### 3) 効果判定

臨床効果の判定は、喀痰の性状、量の推移、咳嗽、呼吸困難などの自覚症状、体温、白血球数（好中球%）、CPR、血沈値などの炎症所見、胸部 X 線所見、喀痰中分離菌の消長などから総合的に著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した。

### 4). 副作用

本剤投与前後の自覚症状、臨床検査値の変動を検討した。

## 成 績

### 1. 臨床分離菌に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する本剤と CAZ、CZX の MIC 値の分布を Table 1 に示した。

対照菌株とした *S. aureus* PCI209P に対して CZOP 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、CAZ 12.5  $\mu\text{g/ml}$ 、CZX 1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* NIHJ に対して CZOP 0.05  $\mu\text{g/ml}$ 、CAZ 0.05  $\mu\text{g/ml}$ 、CZX  $\leq 0.0125 \mu\text{g/ml}$  の MIC 値を示した。

グラム陽性球菌のうち *S. aureus* に対する本剤の抗菌力は、CAZ、CZX より優れた抗菌力を示した。*S. pneumoniae* に対しては全株 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布し、CAZ より優れ、CZX とほぼ同等の優れた抗菌力を示した。

グラム陰性桿菌のうち *H. influenzae* に対する本剤の抗菌力は、CAZ、CZX に劣るものの MIC 値は全株 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布していた。腸内細菌群に対しては、*C. freundii*、*E. cloacae*、*E. aerogenes* に対して最も強い抗菌力を示した。その他の菌種には、他剤と同等かもしくはやや抗菌力が弱かった。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌については、CAZ とほぼ同等の優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* 2

株では MIC 分布は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  から  $>100 \mu\text{g/ml}$  にあり、そのピーク分布は 1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>50</sub> は 3.13  $\mu\text{g/ml}$ 、MIC<sub>90</sub> は 50  $\mu\text{g/ml}$  であった。

*B. fragilis* に対する CZOP の抗菌力は、CAZ と同様であり十分な抗菌力を示さなかった。

### 2. 呼吸器感染症における臨床成績

本剤を使用した 3 例の一覧表を Table 2 に、使用前後の主な臨床検査値を Table 3 に示した。

#### 1) 臨床効果

症例 No.1 (膿胸) は分離菌は不明であったが、胸痛、膿性痰の消失、解熱等臨床症状の改善、胸部 X 線写真所見の改善 (胸水消失)、炎症所見の陰性化が得られ有効とした。症例 No.2 (下気道感染症) は特発性間質性肺炎を基礎疾患にもち、分離菌不明であったが、本剤投与により膿性痰の改善、喀痰量の減少、炎症所見、自覚症状は改善がみられ有効と判定した。喀痰から *H. influenzae* が分離された症例 No. 3 (びまん性汎細気管支炎) は除菌され、膿性痰が粘性痰となり、量も減少し、胸部 X 線写真所見および自覚所見がともに改善したため有効と判定した。

#### 2) 副作用

自覚的な副作用は、全例認められなかった。

臨床検査値の異常は症例 No.3 で本剤投与後 1 週間で直接クームステスト陽性がみられた。しかし、その後の追跡調査ではハプトグロブリン、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸、フェリチンは正常であり、血色素量、ヘマトクリット値に著変なく、溶血性貧血等の自覚所見も認められなかった。その他の臨床検査値の異常変動は認められなかった。

## 考 察

新しい抗菌剤の開発は、抗菌スペクトラムの拡大と抗菌力の増強、体内動態の改善さらに安全性の面から検討されている。本剤は、ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌にまで幅広く抗菌活性をもち、セファロスポリナーゼ高度産生菌である *C. freundii* および *E. cloacae* に対しても既存のセフェム剤より強い抗菌力を示す。また、 $\beta$ -ラクタマーゼに安定で結合親和性が極めて小さく、血清蛋白結合率が極めて低く、そのほとんどが遊離体として存在し、優れた生体内効果が期待されると報告されている。

今回私達が行った各種臨床分離菌に対する本剤の抗菌力の成績は、グラム陽性菌については、*S. aureus*、*S. pneumoniae* に対して比較薬剤の中で最も優れ、M RSA を除き十分な抗菌力を示した。グラム陰性菌に対しては、*H. influenzae* や *K. pneumoniae*、*E. coli*、*M. morgani* などの腸内細菌に十分な抗菌力があり、特に従来の第三世代セフェム剤に高度耐性を示す

Table 1. MICs of cefozopran, ceftazidime, ceftizoxime against clinical isolates

| Organism<br>(No.)                          | Antimicrobial<br>agent | MIC( $\mu\text{g/ml}$ ) |                   |                   |
|--|------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------|
|  |                        | Range                   | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |
| MSSA<br>(21)                               | Cefozopran             | 0.78 ~ 50               | 1.56              | 25                |
|  | Ceftazidime            | 6.25 ~ >100             | 12.5              | >100              |
|  | Ceftizoxime            | 1.56 ~ >100             | 3.13              | >100              |
| MRSA<br>(22)                               | Cefozopran             | 1.56 ~ 100              | 25                | 100               |
|  | Ceftazidime            | 12.5 ~ >100             | >100              | >100              |
|  | Ceftizoxime            | 3.13 ~ >100             | >100              | >100              |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i><br>(24)    | Cefozopran             | 0.025 ~ 0.78            | 0.05              | 0.20              |
|  | Ceftazidime            | 0.05 ~ 1.56             | 0.20              | 1.56              |
|  | Ceftizoxime            | $\leq 0.0125$ ~ 0.78    | 0.05              | 0.39              |
| <i>Haemophilus influenzae</i><br>(43)      | Cefozopran             | 0.05 ~ 1.56             | 0.20              | 0.20              |
|  | Ceftazidime            | $\leq 0.0125$ ~ 0.39    | $\leq 0.0125$     | 0.05              |
|  | Ceftizoxime            | $\leq 0.0125$ ~ 0.20    | $\leq 0.0125$     | 0.025             |
| <i>Escherichia coli</i><br>(53)            | Cefozopran             | 0.05 ~ 1.56             | 0.05              | 0.10              |
|  | Ceftazidime            | 0.05 ~ 1.56             | 0.10              | 0.20              |
|  | Ceftizoxime            | $\leq 0.0125$ ~ 1.56    | 0.025             | 0.2               |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i><br>(42)       | Cefozopran             | 0.05 ~ 0.39             | 0.10              | 0.20              |
|  | Ceftazidime            | 0.05 ~ 0.78             | 0.10              | 0.78              |
|  | Ceftizoxime            | $\leq 0.0125$ ~ 0.10    | $\leq 0.0125$     | 0.10              |
| <i>Enterobacter cloacae</i><br>(51)        | Cefozopran             | 0.05 ~ 25               | 0.10              | 3.13              |
|  | Ceftazidime            | 0.05 ~ >100             | 0.2               | 50                |
|  | Ceftizoxime            | 0.05 ~ >100             | 0.2               | 50                |
| <i>Enterobacter aerogenes</i><br>(24)      | Cefozopran             | 0.05 ~ 1.56             | 0.10              | 0.78              |
|  | Ceftazidime            | 0.05 ~ 100              | 0.20              | 50                |
|  | Ceftizoxime            | $\leq 0.0125$ ~ 50      | 0.1               | 50                |
| <i>Serratia marcescens</i><br>(54)         | Cefozopran             | 0.10 ~ >100             | 0.20              | >100              |
|  | Ceftazidime            | 0.10 ~ >100             | 0.39              | >100              |
|  | Ceftizoxime            | 0.025 ~ >100            | 1.56              | 50                |
| <i>Citrobacter freundii</i><br>(36)        | Cefozopran             | 0.05 ~ 25               | 0.10              | 3.13              |
|  | Ceftazidime            | 0.1 ~ >100              | 0.78              | >100              |
|  | Ceftizoxime            | $\leq 0.0125$ ~ >100    | 0.78              | 100               |
| <i>Proteus mirabilis</i><br>(24)           | Cefozopran             | 0.20 ~ 0.78             | 0.20              | 0.39              |
|  | Ceftazidime            | 0.025 ~ 0.10            | 0.05              | 0.10              |
|  | Ceftizoxime            | $\leq 0.0125$           | $\leq 0.0125$     | $\leq 0.0125$     |
| <i>Proteus vulgaris</i><br>(25)            | Cefozopran             | 0.20 ~ 50               | 0.78              | 12.5              |
|  | Ceftazidime            | $\leq 0.0125$ ~ 0.39    | 0.05              | 0.2               |
|  | Ceftizoxime            | $\leq 0.0125$ ~ 0.39    | $\leq 0.0125$     | 0.1               |
| <i>Morganella morganii</i><br>(27)         | Cefozopran             | 0.05 ~ 50               | 0.20              | 12.5              |
|  | Ceftazidime            | 0.05 ~ >100             | 0.10              | 50                |
|  | Ceftizoxime            | 0.025 ~ >100            | 0.10              | 100               |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i><br>(26) | Cefozopran             | 0.78 ~ >100             | 1.56              | 100               |
|  | Ceftazidime            | 1.56 ~ 25               | 3.13              | 12.5              |
|  | Ceftizoxime            | 3.13 ~ 50               | 6.25              | 25                |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i><br>(52)      | Cefozopran             | 0.39 ~ >100             | 3.13              | 50                |
|  | Ceftazidime            | 0.39 ~ >100             | 3.13              | >100              |
|  | Ceftizoxime            | 0.78 ~ >100             | 50                | >100              |
| <i>Bacteroides fragilis</i><br>(17)        | Cefozopran             | 12.5 ~ >100             | >100              | >100              |
|  | Ceftazidime            | 12.5 ~ >100             | >100              | >100              |
|  | Ceftizoxime            | 1.39 ~ 100              | 6.25              | 100               |

*Enterobacter* spp., *C. freundii* に対しても優れた抗菌力を示した。ブドウ糖非発酵菌については、*P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* では本剤は最も強い抗菌力を示し、CAZ と同等ないしやや優れていた。すなわち、本

剤の抗菌力の面からの特徴は、グラム陽性球菌に対しては、従来の第3世代セフェム剤より優れた抗菌力を示し、グラム陰性桿菌とくに第3世代セフェム剤の抗菌力がそれほど強く示されなかった *P. aeruginosa*, *Enter-*

Table 2. Clinical efficacy of cefozopran

| No. | Age, Sex<br>Weight (kg) | Clinical<br>diagnosis | Dosage (g)<br>(g×times×days) | Bacteria<br>in sputum                     | WBC                | CRP               | Response | Side effect                     |
|-----|-------------------------|-----------------------|------------------------------|---|--------------------|-------------------|----------|---------------------------------|
| 1   | 82, M<br>43             | Empyema               | 0.5×2×14                     | Normal flora<br>↓<br>(-)                  | 10960<br>↓<br>4830 | 6.95<br>↓<br>0.20 | good     | (-)                             |
| 2   | 75, M<br>47             | LRTI                  | 0.5×2×14                     | Normal flora<br>↓<br>Normal flora         | 6070<br>↓<br>8450  | 3.62<br>↓<br>2.45 | good     | (-)                             |
| 3   | 56, W<br>39             | DPB                   | 1×2×14                       | <i>H. influenzae</i><br>↓<br>Normal flora | 10330<br>↓<br>4930 | 1.04<br>↓<br>0.52 | good     | Direct coombs test<br>: (-)→(+) |

LRTI : lower respiratory tract infection DPB : diffuse panbronchiolitis

Table 3. Laboratory findings before and after administration of cefozopran

| No. |        | RBC<br>(10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | Hb<br>(g/dl) | Pl<br>(10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) | Eosin.<br>(%) | GOT<br>(IU/l) | GPT<br>(IU/l) | ALP<br>(IU/l) | LDH<br>(IU/l) | BUN<br>(mg/dl) | Creat<br>(mg/dl) |
|-----|--------|--|--------------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|------------------|
| 1   | before | 426  | 13.0         | 26.1                                      | 0.5           | 17            | 6             | 189           | 299           | 13.2           | 0.97             |
|     | after  | 385  | 11.4         | 26.5                                      | 2.3           | 30            | 22            | 163           | 312           | 14.3           | 0.88             |
| 2   | before | 382  | 11.0         | 59.3                                      | 1.4           | 31            | 23            | 192           | 341           | 22             | 0.7              |
|     | after  | 355  | 10.0         | 39.3                                      | 3.8           | 21            | 27            | 201           | 272           | 20             | 0.5              |
| 3   | before | 348  | 11.6         | 36.0                                      | 0.5           | 12            | 2             | 210           | 395           | 16             | 0.7              |
|     | after  | 316  | 10.7         | 30.8                                      | 2.3           | 14            | 2             | 183           | 284           | 18             | 0.6              |

obacter sp., *C. freundii* などに対して優れた活性をもつ点があげられよう。

以上の成績より呼吸器感染症の主な分離菌に対しては、全般的に良好な抗菌活性を有することが確認され、本剤はいわゆる第三世代セフェム剤のなかでは *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. に対して強い抗菌力をもつことが特徴であることから、難治性呼吸器感染症に対しても有用性が高いことが推察された。

呼吸器感染症 3 例における臨床効果は、全例有効であった。このうち 2 例は分離菌不明であったが、自他覚所見より有効と判断した。*H. influenzae* が検出されたびまん性汎細気管支炎例は本剤投与後 4 日で除菌され、*in vitro* の抗菌力が反映されたものと考えられた。今回私達の検討では、*P. aeruginosa* が分離菌とされた症例は含まれていなかったが、*in vitro* の抗菌力および *P. aeruginosa* 単独感染での有効率 77.1%，菌消失率 54.3% という報告<sup>3)</sup>からも *P. aeruginosa* 感染症においても臨床効果が期待できると思われた。副作用は 1 例に直接クームス陽性化がみられた。本剤投与症例 202 例のうちクームス陽性化がみられたのは 3 例 (1.5%)<sup>3)</sup>であったが、近年開発された他のセフェム系薬剤では、cefpirome 0.6% (154 例中 1 例)<sup>4)</sup>, cefclidin 6.5% (168 例中 11 例)<sup>5)</sup>, cefepime 4.9% (103 例中 5 例)<sup>6)</sup>であり、これらの薬剤と比較しても高頻度ではなく、また貧血が顕著化したという報告もみられていない。自他覚所見、その他の臨床検査値に異常はなく、他施設の成績からも安全性の面は他のセフェム剤と同様に

考えて良いであろう。

以上の成績から、本剤は呼吸器感染症に対して有効かつ安全に使用しうる有用性の高い抗菌剤の一つと考えられ、特に、広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力より原因菌不明の場合や難治性呼吸器感染症に威力を発揮するものと思われる。

本論文の要旨は第 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 (SCE-2787) (平成 4 年 12 月、岡山) の関連演題として発表した。なお本研究は、厚生省 GCP に基づいて行われた。

#### 文 献

- 1) SCE-2787 参考資料。武田薬品工業株式会社
- 2) 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) 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 (SCE-2787)、岡山、1992
- 4) 第 38 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、Cefpirome、長崎、1990
- 5) 第 38 回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム、Cefclidin、札幌、1991
- 6) 第 38 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、Cefepime、長崎、1990

*In vitro* antimicrobial activity of cefozopran and  
its therapeutic efficacy in respiratory infection

Tohru Yamasaki, Masumi Ikuta, Issei Tokimatu,  
Tomoku Ichimiya, Mituru Masuda, Hiroyuki Nagai,  
Yoichirou Goto, Takayosi Tashiro and Masaru Nasu  
Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University,  
1-1 Idaigaoka, Hasama-chou, Oita-gun, Oita 879-55, Japan

We conducted a basic study on cefozopran (CZOP), a new developed cephem antibiotic for injection, and clinically studies its application in the treatment of respiratory infections, with the following results.

1. Antibacterial activity

Against 541 strains of 15 species isolated from clinical materials (67 strains of Gram-positive cocci, 379 of enterobacteria, 78 of nonglucose-fermentable Gram-negative bacilli, and 17 of *Bacteroides fragilis*) the minimum growth inhibitory concentration (MIC) of CZOP was mesured by the criteria of the Japanese Society of Chemotherapy. Comparison was then made with the antibacterial activity of ceftazidime (CAZ) and ceftizoxime (CZX). CZOP proved to be active also against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter calcoaceticus*. Against other species of bacteria, it was equally or more powerful than CAZ or CZX.

2. Clinical study results

CZOP was administered to 3 patients with respiratory infections at 1~2 g/day b.i.d. for 14 days. The clinical efficacy was rated as good in 3 cases. We noted no objective or subjective side effects related to the antibiotic, though a positive reaction in the direct Coombs test in one case.