

## 呼吸器感染症に対する cefozopran の 基礎的、臨床的検討

普久原 浩・稲留 潤・嘉数 朝一・中村 浩明

兼島 洋・斎藤 厚

琉球大学第一内科教室\*

草野 展周・仲宗根 勇・古堅 興子・平良 真幸

外間 政哲

琉球大学医学部附属病院中央検査部

宮城 護・親川 富憲・北川大二郎

宜野湾記念病院内科

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質 cefozopran (CZOP) について、基礎的ならびに臨床的に検討を行い、以下の結果を得た。

1. 基礎的検討：各種臨床分離菌 13 菌種 321 株を用いて、cefazopran (CZOP) とセフェム系抗生剤 ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), ceftizoxime (CZX) とカルバペネム系抗生剤 imipenem/cilastatin (IPM/CS) との抗菌力を比較した。CZOP はセフェム系 3 剤と比しグラム陽性菌に対して優れ、IPM/CS と比しグラム陰性菌ではやや優れた抗菌力を示した。

2. 体内濃度：慢性気管支炎患者 1 例において、本剤 1 g を 30 分間点滴静注したところ、点滴静注終了直後に最高血中濃度 50.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を認め、最高喀痰濃度は 1~2 時間後に 4.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を示し、本剤の速やかに良好な肺内移行性が示唆された。

3. 臨床的検討：呼吸器感染症 16 例（肺炎 11 例、慢性気管支炎 4 例、急性気管支炎 1 例）に CZOP を投与した。臨床効果は、著効 9 例、有効 5 例、やや有効 1 例、不変 1 例で 87.5% の有効率を示した。副作用は認めず、臨床検査値異常は 2 例に軽度な GPT の上昇が認められた。

以上のことから、本剤は呼吸器感染症に対し有用な薬剤であると考えられる。

**Key words:** cefozopran, 抗菌力, 喀痰移行性, 呼吸器感染症

Cefozopran (CZOP) は、武田薬品工業株式会社が開発したブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対してバランスのとれた抗菌力を有するセフェム系注射用抗生物質である<sup>1)</sup>。

今回、CZOP の有用性を検討する目的で基礎的検討と併せ、呼吸器感染症患者に対する臨床的検討を行ったので、その結果を報告する。

### I. 基礎的検討

#### 1. 抗菌力

##### 1) 対象と方法

琉球大学医学部附属病院検査部において、各種臨床検査材料より 1991 年に分離された菌種 (MRSA のみは 1986 から 89 年までに分離された菌株) のうち、各

種感染症の主要菌 6 菌種 321 株：Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 20 株, Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 23 株, *Streptococcus pneumoniae* 25 株, *Enterococcus faecalis* 24 株, *Haemophilus influenzae* 25 株, *Moraxella(Branhamella) catarrhalis* 20 株, *Escherichia coli* 22 株, *Klebsiella pneumoniae* 25 株, *Enterobacter cloacae* 22 株, *Citrobacter freundii* 20 株, *Proteus mirabilis* 20 株, *Serratia marcescens* 23 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 25 株について、MIC 2000 system (ダイナテック社) を用いたマイクロブイオン希釈法にて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した<sup>2)</sup>。

\*〒903-01 沖縄県西原町上原 207 番地

対照薬としては ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), ceftizoxime (CZX) および imipemem/cilastatin (IPM/CS) を使用した。使用培地は一般細菌用としては CSMHB (cation-supplemented Mueller-Hinton Broth : Mueller-Hinton broth 1 L + Mg<sup>2+</sup> 5 μg/L + Ca<sup>2+</sup> 50 μg/L) を用いた。また, *S. pneumoniae* については CSMHB + 3% LHB (lysed horse blood) を使用し, 薬剤の培地含有濃度系列は 50 μg/ml を最高濃度として倍数希釈により 12 系列を作製し, 接種菌量はすべて 10<sup>4</sup> CFU/well になるように調整して行った。

## 2) 実験成績

CZOP と他の対照薬の MIC の range, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> を Table 1 に示した。

MRSA に対する CZOP の抗菌力は 12.5 ~ > 50 μg/ml を示し, 他の薬剤同様抗菌力は殆ど認めなかった。

MSSA に対する CZOP の抗菌力は 0.39 ~ 6.25 μg/ml を示し, IPM/CS より劣るものの CAZ や CZX より優れ, CZON と同等の抗菌力を示した。

*S. pneumoniae* に対する CZOP の抗菌力は 0.05 ~ 0.39 μg/ml を示し, IPM/CS や CZON より劣るものの CAZ より優れ, CZX とほぼ同等の抗菌力を示した。

*E. faecalis* に対する CZOP の抗菌力は 3.13 ~ 25 μg/ml で IPM/CS より劣るものの他の薬剤より優れた抗菌力を示した。

*H. influenzae* に対する CZOP の抗菌力は ≤ 0.025 ~ 0.78 μg/ml と CZON や CZX, CAZ より劣るものの IPM/CS より優れた抗菌力を示した。

*M(B). catarrhalis* に対する CZOP の抗菌力は ≤ 0.025 ~ 6.25 μg/ml で他の薬剤よりやや低い抗菌力を示した。

*E. coli* に対する CZOP の抗菌力は ≤ 0.025 ~ 0.05 μg/ml と CZX に次いで優れた抗菌力を示した。

*K. pneumoniae* に対する CZOP の抗菌力は ≤ 0.025 ~ 0.1 μg/ml と CZX と同様非常に優れた抗菌力を示した。

*C. freundii* に対する CZOP の抗菌力は ≤ 0.025 ~ 3.13 μg/ml と 2 相性を示し, その中間を IPM/CS が示した。他のセフェム剤より優れた抗菌力を示した。

*P. mirabilis* に対する CZOP の抗菌力は 0.1 ~ 0.2 μg/ml と他のセフェム剤より劣るものの IPM/CS より優れた抗菌力を示した。

*S. marcescens* に対する CZOP の抗菌力は ≤ 0.025 ~ 1.56 μg/ml と他の薬剤より優れた抗菌力を示した。

*E. cloacae* に対する CZOP の抗菌力は ≤ 0.025

~ 12.5 μg/ml と IPM/CS とほぼ同様で他のセフェム剤より優れた抗菌力を示した。

*A. calcoaceticus* に対する CZOP の抗菌力は 0.2 ~ > 50 μg/ml と IPM/CS より劣るものの, 他のセフェム剤よりやや優れた抗菌力を示した。

*P. aeruginosa* に対する CZOP の抗菌力は 0.78 ~ > 50 μg/ml と IPM/CS と CAZ より劣るものの, CZON と CZX よりやや優れた抗菌力を示した。

## 2. 血中濃度および喀痰中濃度

### 1) 測定方法

慢性気管支炎患者 1 例 (65 歳, 女性) に本剤 1 g を 30 分間点滴静注し, 点滴終了時および点滴開始 1 時間後から 1 時間毎に 8 時間後まで採血を施行し, 同時に点滴開始時より 8 時間後まで喀痰を蓄痰させた。これら血清中および喀痰中の本剤の濃度を Bioassay 法を用いて測定した。

### 2) 測定成績

Fig. 1 に示したように, 最高血中濃度は点滴終了直後の 50.7 μg/ml で 8 時間後では 1.8 μg/ml の濃度を示した。喀痰中濃度は 1 ~ 2 時間目で 4.1 μg/ml とピークを示し, 7 ~ 8 時間目でも 2.7 μg/ml の高い濃度を示した。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象と方法

#### 1) 対象症例

琉球大学第一内科教室および関連施設において入院患者で治験参加の同意を得られた呼吸器感染症 16 例に本剤を使用し, その臨床効果, 細菌学的効果および安全性を検討した。症例の内訳は, 肺炎 11 例, 慢性気管支炎 4 例, 急性気管支炎 1 例であった。性別は男性 12 例, 女性 4 例で年齢は 18 歳から 78 歳であった。

#### 2) 投与量, 投与方法, 投与期間

本剤 1 回 0.25 g ~ 1.0 g, 1 日 2 回を生理食塩水 100 ml に溶解して 30 分かけて点滴静注した。投与期間は 3 日から 15 日間で総投与量は 4.25 g から 30.0 g であった。

#### 3) 臨床効果判定

臨床効果の判定は喀痰の性状・量の推移や呼吸困難等の自覚症状, 体温, 白血球数 (好中球数%), CRP, 血沈値等の炎症反応, 胸部 X 線所見, 喀痰中分離菌の消失等から総合的に著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に判定した。

#### 4) 副作用および臨床検査値異常の検討

本剤投与前後の自他覚症状, 臨床検査値の変動を検討した。

### 2. 成績

Table 1. Comparative *in vitro* activity of ceftazopran, ceftazidime, cefuzonam, ceftizoxime and imipenem/cilastatin against clinical isolates.(1)

	Organism (No. tested)	Range	MIC( $\mu\text{g/ml}$ )	
			50%	90%
<i>S. aureus</i> (MSSA) (23)	ceftazopran	0.39~6.25	0.78	1.56
	ceftazidime	6.25~>50	6.25	12.5
	cefuzonam	0.39~6.25	0.78	3.13
	ceftizoxime	1.56~>50	6.25	>50
	imipenem/cilastatin	$\leq 0.025$ ~0.39	0.05	0.1
<i>S. aureus</i> (MRSA) (20)	ceftazopran	12.5~>50	50	50
	ceftazidime	>50	>50	>50
	cefuzonam	>50	>50	>50
	ceftizoxime	>50	>50	>50
	imipenem/cilastatin	12.5~>50	50	>50
<i>S. pneumoniae</i> (25)	ceftazopran	0.05~0.39	0.05	0.39
	ceftazidime	0.1~3.13	0.2	3.13
	cefuzonam	$\leq 0.025$ ~0.1	$\leq 0.025$	0.1
	ceftizoxime	$\leq 0.025$ ~0.78	0.05	0.39
	imipenem/cilastatin	$\leq 0.025$ ~0.025	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>E. faecalis</i> (24)	ceftazopran	3.13~25	6.25	25
	ceftazidime	25~>50	>50	>50
	cefuzonam	3.13~50	25	50
	ceftizoxime	25~>50	>50	>50
	imipenem/cilastatin	0.39~3.13	1.56	1.56
<i>H. influenzae</i> (25)	ceftazopran	$\leq 0.025$ ~0.78	0.2	0.78
	ceftazidime	$\leq 0.025$ ~0.2	0.1	0.1
	cefuzonam	$\leq 0.025$ ~0.05	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftizoxime	$\leq 0.025$ ~0.1	$\leq 0.025$	0.1
	imipenem/cilastatin	0.2~3.13	0.78	1.56
<i>M. catarrhalis</i> (20)	ceftazopran	$\leq 0.025$ ~6.25	0.2	3.13
	ceftazidime	$\leq 0.025$ ~0.39	$\leq 0.025$	0.2
	cefuzonam	$\leq 0.025$ ~1.56	0.1	0.78
	ceftizoxime	$\leq 0.025$ ~0.39	$\leq 0.025$	0.2
	imipenem/cilastatin	$\leq 0.025$ ~0.39	$\leq 0.025$	0.2
<i>E. coli</i> (22)	ceftazopran	$\leq 0.025$ ~0.05	0.05	0.05
	ceftazidime	$\leq 0.025$ ~0.2	0.1	0.2
	cefuzonam	$\leq 0.025$ ~0.1	0.05	0.1
	ceftizoxime	$\leq 0.025$ ~0.05	$\leq 0.025$	0.05
	imipenem/cilastatin	0.1~0.78	0.1	0.2
<i>K. pneumoniae</i> (25)	ceftazopran	$\leq 0.025$ ~0.1	0.05	0.05
	ceftazidime	0.05~0.39	0.1	0.2
	cefuzonam	$\leq 0.025$ ~0.2	0.05	0.1
	ceftizoxime	$\leq 0.025$ ~0.2	$\leq 0.025$	0.1
	imipenem/cilastatin	0.1~0.78	0.2	0.39
<i>C. freundii</i> (20)	ceftazopran	$\leq 0.025$ ~3.13	0.05	3.13
	ceftazidime	$\leq 0.025$ ~50	0.2	50
	cefuzonam	$\leq 0.025$ ~25	0.1	25
	ceftizoxime	$\leq 0.025$ ~50	0.1	50
	imipenem/cilastatin	0.1~0.78	0.39	0.39
<i>P. mirabilis</i> (20)	ceftazopran	0.1~0.2	0.1	0.2
	ceftazidime	$\leq 0.025$ ~0.1	$\leq 0.025$	0.05
	cefuzonam	$\leq 0.025$ ~0.1	$\leq 0.025$	0.05
	ceftizoxime	$\leq 0.025$ ~0.1	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem/cilastatin	0.2~3.13	0.39	3.13
<i>S. marcescens</i> (23)	ceftazopran	$\leq 0.025$ ~1.56	0.1	0.1
	ceftazidime	0.05~6.25	0.2	0.39
	cefuzonam	$\leq 0.025$ ~3.13	0.2	0.78
	ceftizoxime	$\leq 0.025$ ~1.56	0.1	0.39
	imipenem/cilastatin	0.2~1.56	0.39	0.78

Table 1. Comparative *in vitro* activity of ceftazopran, ceftazidime, cefuzonam, ceftizoxime and imipenem/cilastatin against clinical isolates.(2)

Organism (No. tested)	Range	MIC( $\mu\text{g/ml}$ )		
		50%	90%	
<i>E. cloacae</i> (22)	ceftazopran	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.39	6.25
	ceftazidime	0.1 $\sim$ >50	1.56	>50
	cefuzonam	0.05 $\sim$ >50	1.56	50
	ceftizoxime	$\leq 0.025 \sim$ >50	0.78	50
	imipenem/cilastatin	0.1 $\sim$ 12.5	0.39	6.25
<i>A. calcoaceticus</i> (25)	ceftazopran	0.2 $\sim$ >50	0.78	>50
	ceftazidime	0.78 $\sim$ 50	1.56	50
	cefuzonam	6.25 $\sim$ >50	12.5	>50
	ceftizoxime	0.78 $\sim$ >50	3.13	>50
	imipenem/cilastatin	0.1 $\sim$ 1.56	0.39	0.78
<i>P. aeruginosa</i> (27)	ceftazopran	0.78 $\sim$ >50	6.25	50
	ceftazidime	1.56 $\sim$ >50	1.56	50
	cefuzonam	6.25 $\sim$ >50	25	>50
	ceftizoxime	12.5 $\sim$ >50	50	>50
	imipenem/cilastatin	0.78 $\sim$ 50	1.56	25

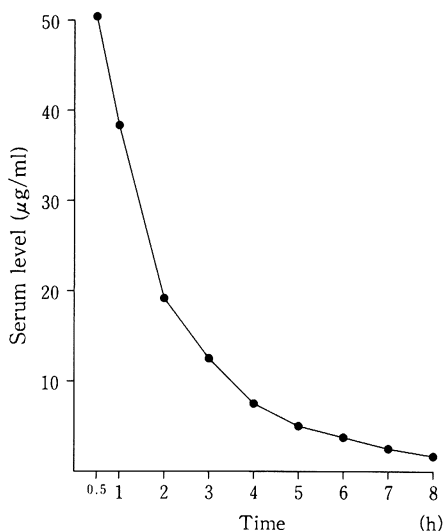
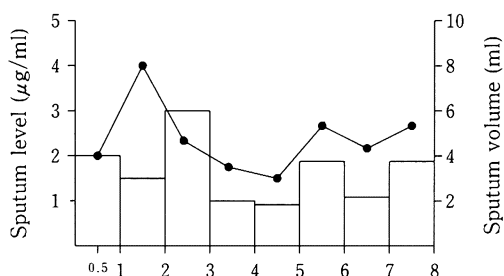


Fig. 1. Sputum and serum levels of ceftazopran

## 1) 臨床効果および細菌学的効果

16症例の臨床効果および細菌学的効果を Table 2 に示した。16例中、著効9例、有効5例、やや有効1

例、不変1例で有効率87.5%で著効率も56.25%と満足すべき成績であった。疾患別では肺炎が11例中10例が有効以上で90.9%の有効率であった。

細菌学的効果では、8例で起炎菌が同定され、効果判定が可能であった6例で *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* が各2株分離され、*P. aeruginosa* の2株を除く4株が消失し、消失率66.6%の成績であった。

## 3. 副作用

自覚的・他覚的な副作用は、全例に認められなかった。臨床検査値異常は Table 3 の症例5と症例8の2例でGPTの上昇を認めたが、2例とも軽度で一過性の上昇で無処置で改善した。なお、症例12ではダージェン、ビソルボン、カマグの内服を併用しており、GPTの上昇発現後併用内服薬のみすべて中止して4日目に検査値の改善傾向がみられたため、併用薬によるGPTの上昇と考えられた。

## III. 考 察

1980年代に発達した第3世代セフェム剤によりグラム陰性菌に対する抗菌力が増強した反面、グラム陽性菌の代表的起炎菌である *S. aureus* に対する抗菌活性が低下したため、*S. aureus* 感染の増加が問題となっている。そのため、抗菌力の広さと安全性で他の抗生物質より優れている第3世代セフェム剤に *S. aureus* に対する強い抗菌力をもつ抗生剤の開発が期待されている。

CZOPはグラム陽性菌、陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルと強い殺菌力を有する新しい注射用セフェム系抗生剤である<sup>3,4)</sup>。

我々は、臨床分離株に対する本剤の抗菌力の成績を

Table 2. Clinical and bacteriological efficacy of cefozopran

No.	Age(Y) Sex B. W.(kg)	Clinical diagnosis	Dose(g) (day) Total(g)	Bacteriology	B. T. (°C)	WBC ( /mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Efficacy	Side effect
1	78 Male 59	Pneumonia	1.0×2 (15)	normal flora	38.3	9,500	15.1	116	Excellent	(—)
			30.0	ND	36.6	6,200	0.5	60		
2	64 Male 63	Chronic bronchitis	1.0×2 (13)	normal flora	37.6	5,000	3+	61	Good	(—)
			25.0	normal flora	36.0	3,100	—	21		
3	65 Female 41	Chronic bronchitis	1.0×2 (12)	<i>P. aeruginosa</i>	36.6	7,100			Good	(—)
			24.0	<i>P. aeruginosa</i>	36.7	5,100				
4	44 Male 44	Chronic bronchitis	1.0×2 ( 3)	<i>P. aeruginosa</i>	38.8	7,000	2+	28	No change	(—)
			6.0	<i>P. aeruginosa</i>	37.0	9,600	5+	37		
5	62 Male 57	Pneumonia	1.0×2 ( 7)	<i>H. influenzae</i>	38.2	8,000	9.8	103	Excellent	(—)
			13.0	normal flora	37.0	5,100	0.5	96		
6	75 Female 42	Pneumonia	0.5×2 (14)	<i>S. pneumoniae</i> ,	37.4	8,900	6+	87	Good	(—)
			14.0	<i>P. aeruginosa</i> normal flora	36.3	5,100	1+	50		
7	53 Female 56	Pneumonia	1.0×2 ( 8)	<i>S. pneumoniae</i>	37.3	14,100	6+	104	Excellent	(—)
			16.0	ND	36.6	9,900	1+	61		
8	33 Male 59	Pneumonia	1.0×2 (13)	<i>S. pneumoniae</i>	38.8	16,000	6+	117	Excellent	(—)
			25.0	normal flora	36.7	4,500	—			
9	45 Male 50	Pneumonia	1.0×2 (12)	<i>H. influenzae</i>	38.1	15,900	6+	80	Excellent	(—)
			22.0	normal flora	35.8	5,200	1+	30		
10	45 Male 53	Acute bronchitis	0.5×2 (11)	ND	37.8	12,400	3+	28	Good	(—)
			10.0	ND	37.0	7,200		24		
11	76 Male 45	Chronic bronchitis	0.25×2 ( 9)	ND	36.7	3,800	2+	58	Excellent	(—)
			4.25	ND	36.4	5,600	—	66		
12	50 Male 64	Pneumonia	1.0×2 (15)	ND	38.0	14,800	32.4	75	Good	(—)
			30.0	ND	35.8	4,800	0.3	35		
13	18 Male 76	Pneumonia	1.0×2 ( 8)	ND	37.5	8,200	5.2	28	Excellent	(—)
			16.0	ND	36.5	6,300	0.4	18		
14	47 Female	Pneumonia	1.0×2 ( 9)	<i>S. aureus</i> ,	37.6	9,600	+	19	Fair	(—)
			18.0	<i>M(B). catarrhalis</i> ND	36.6	6,300	—	37		
15	66 Male 55	Pneumonia	0.5×2 ( 5)	normal flora	35.8	9,800	28.6	36	Excellent	(—)
			5.0	ND	36.4	6,300	1.1	15		
16	72 Male 46	Pneumonia	1.0×2 ( 8)	ND	37.0	29,000	10.9	25	Excellent	(—)
			16	ND	36.6	5,600	0.9	35		

ND: not done

Table 3. Laboratory findings of cases treated with cefozopran

Case No.	Treatment	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Differential count of WBC (%)	eosino. (%)	neutro. (%)	lympho. (%)	Platelet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	$\gamma$ -GTP (IU/L)	T-Bil (mg/dl)	LDH (IU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	B	339	12.1	34.0	1	72	10	50	21	23	20	0.8	309	9.0	0.7	132	3.9	94	
	A	347	12.0	35.7	1	69	22	47.7	12	12		0.5	416	11.0	0.82	138	3.8	98	
2	B	417	13.2	40.2	0	43	32	10.5	41	41	64	1.2	504	14.0	1.05	141	4.0	106	
	A	449	14.3	43.1	6	51	30	10.3	47	68	50	0.5	319	10.0	0.99	138	4.3	101	
3	B	427	13.6	42.1	1	80	14	23.6	10	8	13	0.3	276	11.0	0.76	143	4.0	104	
	A	312	11.3	32.5	5	57	35	33.6	11	8	9	0.4	269	7.0	0.66	149	4.3	105	
4	B	482	14.2	42.6	2	82	11	29.6				0.4		17.0	0.87	139	3.6	96	
	A	480	14.0	42.8	0	87	10	24.8	86	105	65	0.6		13.0	0.77				
5	B	362	10.8	32.3	0	86	6	43.0	51	64	116	0.6	278	16.0	0.85	137	4.4	92	
	A	351	10.6	31.6	2	78	10	48.5	83	145	140	0.7	289	10.0	0.83	136	4.9	96	
6	B	387	11.9	37.0					18	9	10	0.6	348	15.0	0.8	136	3.4	100	
	A	380	11.9	38.0	4	74	18		26	16	10	0.4	358	12.0	0.7	139	4.3	102	
7	B	504	14.7	44.0	1	85	8	41.9	34	58	41	0.8	395	4.0	0.7	137	3.2	101	
	A	480	14.6	44.0	2	70	27	47.9	27	40	32	0.4	356	6.0	0.7	140	4.2	104	
8	B	450	14.7	39.0	0	94	5	41.9	18	18	11	0.4	322	11.0	1.0	130	3.8	99	
	A	479	14.6	43.0	1	78	18	47.9	19	38	13	0.3	255	8.0	0.9	135	5.3	101	
9	B	472	13.0	45.0	0	75	21	31.5	21	23	11	0.8	402	12.0	0.8	131	4.4	93	
	A	463	14.0	45.0	1	47	45	35.5	21	25	19	0.4	309	10.0	0.8	134	4.7	98	
10	B	548	15.8	46.0	1	60	36	20.9	28	39	36	0.8		11.0	0.8	138	3.8	104	
	A	518	15.0	43.0	6	41	40		30	27	34	0.7		8.0	0.7	137	4.5	100	
11	B	418	13.7	41.0	2	48	41	13.5	26	12	15	0.9		16.0	1.1	136	3.8	98	
	A	388	12.7	39.0	1	63	34	19.9	27	18	17	0.5		13.0	1.0	142	4.1	107	
12	B	421	13.6	40.0	0	79	13	20.8	17	18	12	0.1		6.0	0.8	133	3.1	105	
	A	414	13.3	40.0	2	59	35		25	66	23	0.1		10.0	0.9	141	4.4	103	
13	B	450	15.6	47.0	6	59	32	26.6	15	18	23	0.9	326	8.0	1.1	140	3.9	99	
	A	502	15.8	44.0	8	53	30		16	19	24	1.1	244	11.0	1.1	138	4.1	101	
14	B	459	14.2	42.0	2	77	19	20.0	24	13	23	0.3	254	13.0	0.7	138	3.2	102	
	A	418	12.6		9	49	42	19.0	25	12	24	0.3		11.0	0.5	141	3.6	108	
15	B	450	13.5	39.0	0	92	5	15.1	43	60	48	1.7	492	24.0	1.3	133	3.7	104	
	A	502	15.1	45.0	0	53	42	26.9	35	86	30	0.9	490	18.0	1.0	142	4.2	109	
16	B	407	11.5	37.0	0	89	9	14.0	20	16	13	0.7	231	35	1.8	140	4.0	107	
	A	405	11.5	37.0	5	52	38	23.4	21	19	14	0.4	243	27	1.5	140	4.9	106	

B: before A: after

代表的抗生剤であるセフェム系のCAZ, CZON, CZXとカルバペネム系のIPM/CSで比較した。他のセフェム剤との比較では、グラム陽性菌では本剤の*S. aureus*に対するMIC<sub>90</sub>は1.56  $\mu$ g/mlで最も優れた抗菌力を示した。*S. pneumoniae*に対しては本剤のMIC<sub>90</sub>は0.39  $\mu$ g/mlでCZONに次ぐ優れた抗菌力であった。*E. faecalis*に対する本剤のMIC<sub>90</sub>は6.25  $\mu$ g/mlと抗菌力がやや弱いものの他のセフェム剤より強い成績を示した。しかし、MRSAに対する抗菌力は弱かった。グラム陰性菌に対しては、*K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus*で本剤が最も優れた抗菌力を示した。特に、cephalospolinase 高度産生菌が多い*E. cloacae*や*C. freundii*に対して本剤は既存のセフェム剤より強い抗菌力をもつ特性を示している。また、*H. influenzae*, *M(B). catarrhalis*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*に対する抗菌力も満足すべき成績であった。カルバペネム系薬剤のIPM/CSとの比較ではグラム陽性菌ではIPM/CSが優れており、グラム陰性菌では*H.*

*influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*では本剤が優れ、*M(B). catarrhalis*, *C. freundii*, *P. aeruginosa*ではIPM/CSが優れた成績を示した。一般的に呼吸器感染症の主な起炎菌に対して良好な抗菌活性を有することが確認された。

慢性気管支炎患者における本剤1.0 gを30分点滴静注したときの最高血中濃度は50.7  $\mu$ g/mlで8時間後でも1.8  $\mu$ g/mlと高い濃度を示し、喀痰中濃度も1~2時間目で4.1  $\mu$ g/mlとピークを示し、7~8時間でも2.7  $\mu$ g/mlと速やかに良好な喀痰移行性を示した。

16例の呼吸器感染症における臨床検討において、著効9例、有効5例、やや有効1例、不変1例で高い有効率(87.5%)を示し、特に非常に高い著効率(56.3%)は注目に値する。細菌学的検査では起炎菌は6例で検出され、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*の各2株が消失し、*P. aeruginosa*の2株は不変で消失率66.7%の成績であった。副作用は認めず、臨床検査値の異

常は2例でGPTの上昇を認めたが、軽度で一過性の上昇であり、無処置で改善した症例で満足すべき成績であった。

以上の成績から、本剤は呼吸器感染症における注射用セフェム系抗生物質として有用性の高い薬剤であると考えられた。特に、原因菌不明や難治性の細菌性呼吸器感染症に対して威力を発揮するものと期待される。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 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 (CZOP, SCE-2787), 岡山, 1992
- 4) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. *Antimicrob Agent Chemo-ther.* 29: 509~518, 1992

Basic and clinical studies on ceftazopran  
in respiratory infections

Hiroshi Fukuhara, Juhn Inadome,  
Tomokazu Kakazu, Hiroaki Nakamura,  
Hiroshi Kaneshima and Atsushi Saito

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus,  
207 Uehara, Nishihara, Okinawa 903-01, Japan

Nobuchika Kusano, Isamu Nakasone, Yoshiko Furugen,  
Shinko Taira and Seitetsu Hokama

Central Clinical Laboratory, University of the Ryukyus Hospital  
Mamoru Miyagi, Tominori Oyakawa, Daishirou Kitagawa  
Department of Internal Medicine, Ginowan Memorial Hospital

We performed basic and clinical studies on ceftazopran (CZOP), a new parenteral cephalosporin antibiotic, following results were obtained.

1. Antimicrobial activity:

The minimum inhibitory concentrations (MIC) of CZOP against a total of 321 clinically isolated strains of 13 species were measured and compared with those of three cephalosporins (ceftazidime, cefuzonam, ceftizoxime) and one carbapenem (imipenem/cilastatin) using the MIC-2000 System (Dynatech Laboratories).

CZOP showed stronger bactericidal activity than other three cephalosporin antibiotics against Gram-positive bacteria, and than imipenem/cilastatin against Gram-negative bacteria. CZOP had wide bactericidal activity against these clinically isolated strains except Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

2. CZOP levels in serum and sputum

Serum and sputum levels of CZOP (1 g intravenous drip infusion for 30 minutes) were measured by the method of bioassay in a patient with chronic bronchitis.

Peak serum levels were 50.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at the end of drip infusion. Peak sputum levels were 4.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  at 1-2 hour after infusion.

This suggests that CZOP has rapid and good penetration into the lung.

3. Clinical study results:

CZOP was given sixteen patients (pneumonia 11, chronic bronchitis 4, acute bronchitis 1) with respiratory infection. The overall efficacy rate was 87.5 % (excellent 9, good 3, fair 1, no change 1). No adverse reaction was noted, though mild and transient elevations in GPT were observed in two patients.

From the above results, we consider CZOP to be useful antibiotics for the treatment of bacterial respiratory tract infection.