

呼吸器感染症に対する cefozopran の臨床的検討

大道 光秀・平賀 洋明

札幌鉄道病院呼吸器科*

新しい注射用セファロsporin 剤である cefozopran を呼吸器感染症に投与し、臨床効果および安全性を検討した。

急性肺炎 10 例、慢性気管支炎 4 例、肺線維症+感染 2 例、気管支拡張症+感染 2 例、気管支喘息+感染 1 例の計 19 例に、1 回 0.5~1 g を 1 日 2 回、7~14 日間点滴静注した。

臨床効果は著効 4 例、有効 11 例、やや有効 4 例であった。

細菌学的効果は、原因菌を分離した 8 例中 6 例で菌が消失し、2 例では一部消失した。

副作用は 1 例で発熱を認めた。臨床検査値異常は、好酸球増多 2 例、GOT, GPT の上昇 1 例、GOT, GPT, γ -GTP, LAP の上昇 1 例を認めた。

Key words: cefozopran, 呼吸器感染症

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業で開発された半合成セファロsporin 剤で、ブドウ球菌を含むグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を有している¹⁻³⁾。

今回、本剤を呼吸器感染症に使用し、その有効性・安全性を検討したので報告する。

平成元年 8 月から平成 3 年 1 月までに当科に入院し、呼吸器の感染症状、すなわち膿性痰の咯出、発熱、咳嗽、CRP 陽性化、白血球増多、胸部 X 線写真で異常陰影の増加などが明らかな急性肺炎 10 例、慢性気管支炎 4 例、肺線維症+感染 2 例、気管支拡張症+感染 2 例、気管支喘息+感染 1 例の計 19 例で治験への参加の同意が得られたものを対象とした。ただし、初診時重症で予後不良と思われる症例、本治験開始前に抗菌薬剤が投与され、すでに症状が改善しつつある症例、妊娠中および授乳中の患者、薬剤アレルギーの既往のある患者、肝あるいは腎障害を有する症例には投薬しなかった。

投与方法は、本剤 1 回量を 5% ブドウ糖注射液または電解質液 100~300 ml に溶解し、1 日 2 回 1 時間点滴静注した。1 回量は 0.5 g が 6 例で 1 g が 13 例である。投与期間は 7 日が 1 例、7.5 日が 1 例、8 日が 1 例、9 日が 2 例、9.5 日が 1 例、10 日が 4 例、11 日が 1 例、12 日が 1 例、14 日が 1 例であった。総投与量は 9~28 g であった。

投与症例の背景因子として、性別は男性 12 例、女性 7 例で、年齢は 16 歳から 84 歳で、平均 56.7 歳であり、10 代が 1 例、20 代が 1 例、30 代が 2 例、40 代が

1 例、50 代が 3 例、60 代が 5 例、70 代が 5 例、80 代が 1 例であった。また、基礎疾患合併症を有するものが 15 例で、そのうち呼吸器系の基礎疾患は慢性気管支炎 1 例、呼吸不全 1 例、陳旧性肺結核 2 例、肺線維症 2 例であった。

喀痰中から分離された原因菌は *Staphylococcus aureus* 1 例、*Streptococcus pneumoniae* と *Haemophilus* sp. が 1 例、*Pseudomonas aeruginosa* と *Enterobacter aerogenes* が 1 例、*P. aeruginosa* と *S. aureus* が 1 例、*Klebsiella oxytoca* 1 例、*S. pneumoniae* と *P. aeruginosa* が 1 例、*Escherichia coli* が 1 例、*S. pneumoniae* が 1 例であった。

臨床症状は投与前、投与中の毎日、胸部 X 線写真、RBC, Hb, Ht, WBC, 血小板数、白血球分画、S-GOT, S-GPT, Al-P, BUN, 血清クレアチニン値、直接クームステストなどは投与前、中、後に測定した。

効果判定は三木⁴⁾、松本⁵⁾の治療効果評価方式の点数化に空洞、蓄水、密度、濃度変化を加えた改定平賀⁶⁾の様式により著効、有効、やや有効、無効、判定不能の 5 段階で判定した。

有用性については副作用などを勘案して極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、判定不能の 5 段階にて判定した。

使用した 19 例の概要は Table 1 に示した。臨床効果は著効 4 例、有効 11 例、やや有効 4 例であった。疾患別には肺炎 10 例中著効 3 例、有効 6 例、やや有効 1 例で、慢性気管支炎 4 例では有効 2 例、やや有効 2 例、肺線維症+感染 2 例では有効 1 例、やや有効 1 例、気

*〒060 札幌市中央区北 3 条東 1-1

Table 1-1. Clinical summary of patients treated with cefozopran

No.	Name Age, Sex, B. W.	Clinical diagnosis	Underlying disease Complication	Dose (days) Total	Isolated organism	BT	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Evaluation		Adverse reaction	
											Bacterio- logical	Clinical	Symptom	Laboratory findings
1	M. O. 31, F, 48.9	Pneumonia	(-)	1g × 2 (7.5) 15	(-)	37.5 ↓ 37.3	9,800 ↓ 5,900	6+ ↓ -	54 ↓ 22	Improved	Unknown	Good	-	-
2	H. O. 57, M, 74.0	Pneumonia	DM	1g × 2 (13) 26	(-)	37.0 ↓ 36.2	8,900 ↓ 7,100	6+ ↓ 2+	112 ↓ 94	Fairly improved	Unknown	Good	-	-
3	Y. H. 16, M, 62.6	Pneumonia	(-)	1g × 2 (14) 28	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	39.0 ↓ 36.3	11,900 ↓ 6,100	6+ ↓ 1+	14 ↓ 11	Improved	Eradicated	Excellent	-	GOT ↑ GPT ↑ γ-GTP ↑ LAP ↑
4	E. Y. 20, F, 45.9	Pneumonia	(-)	1g × 2 (9) 18	(-)	39.7 ↓ 36.7	9,200 ↓ 10,300	6+ ↓ 4+	29 ↓ 54	Improved	Unknown	Fair	-	-
5	H. O. 60, F, 49.8	Pneumonia	(-)	0.5g × 2 (9.5) 9.5	(-)	36.9 ↓ 36.6	7,300 ↓ 4,000	2+ ↓ -	46 ↓ 10	Remarkably improved	Unknown	Good	-	-
6	A. H. 63, M, 69.0	Pneumonia	Chronic bronchitis	0.5g × 2 (10) 10	<i>S. pneumoniae</i> <i>Haemophilus</i> sp. ↓ (-)	37.2 ↓ 36.5	9,700 ↓ 4,900	5+ ↓ -	31 ↓ 6	Remarkably improved	Eradicated	Excellent	-	-
7	T. Y. 84, F, 35.5	Pneumonia	IHD	1g × 2 (10) 20	(-)	37.5 ↓ 37.2	5,100 ↓ 4,100	3+ ↓ -	14 ↓ 16	Remarkably improved	Unknown	Good	-	Eos. ↑
8	Y. T. 43, F, 81.0	Pneumonia	Duodenal ulcer Liver dysfunction	1g × 2 (7) 14	(-)	38.0 ↓ 36.0	7,300 ↓ 6,300	3+ ↓ ±	28 ↓ 16	Remarkably improved	Unknown	Good	-	-
9	S. N. 70, F, 60.5	Pneumonia	Hypertension Anemia IHD Liver dysfunction	1g × 2 (12) 24	(-)	37.5 ↓ 36.6	7,300 ↓ 5,000	6+ ↓ +	47 ↓ 39	Improved	Unknown	Good	-	Eos. ↑
10	K. M. 33, M, 54.0	Pneumonia	Arrhythmia Liver dysfunction	1g × 2 (14) 28	(-)	38.6 ↓ 36.6	15,100 ↓ 3,600	6+ ↓ -	38 ↓ 5	Remarkably improved	Unknown	Excellent	-	GOT ↑ GPT ↑

DM : diabetes mellitus IHD : ischemic heart disease

Table 1-2. Clinical summary of patients treated with cefozopran

No.	Name Age, Sex, B. W.	Clinical diagnosis	Underlying disease Complication	Dose (days) Total	Isolated organism	BT	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Evaluation		Adverse reaction	
											Bacterio- logical	Clinical	Symptom	Laboratory findings
11	S. K. 61, M, 42.0	Chronic bronchitis	Respiratory failure Anemia Heart failure	1 g × 2 (9) 18	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. aerogenes</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	39.0 ↓ 37.0	9,500 ↓ 7,400	2+ ↓ 2+	19 ↓ 20	Unchanged	Partially eradicated	Good	-	-
12	N. H. 58, F, 53.5	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis	0.5 g × 2 (8) 8	(-)	36.2 ↓ 35.9	8,800 ↓ 4,200	6+ ↓ 2+	81 ↓ 38	Improved	Unknown	Good	-	-
13	K. I. 62, F, 51.5	Chronic bronchitis	Liver dysfunction IHD, RA, GU Anemia Renal dysfunction	0.5 g × 2 (9) 9	(-)	36.6 ↓ 37.0	12,400 ↓ 9,900	3+ ↓ 4+	27 ↓ 16	Unchanged	Unknown	Fair	Fever	-
14	S. Y. 75, M, 45.0	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis Hypertension Cerebral arteriosclerosis Anemia	0.5 g × 2 (9) 9	(-)	36.9 ↓ 36.6	11,400 ↓ 11,300	6+ ↓ 5+	50 ↓ 52	Unchanged	Unknown	Fair	-	-
15	T. K. 61, M, 47.0	Pulmonary fibrosis +infection	Pulmonary fibrosis RA, IHD, Anemia, Hyperlipidemia Renal dysfunction Liver dysfunction	1 g × 2 (10) 20	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	38.5 ↓ 36.5	25,500 ↓ 12,700	6+ ↓ 4+	134 ↓ 96	Unchanged	Partially eradicated	Good	-	-
16	M. S. 59, M, 67.0	Pulmonary fibrosis +infection	Pulmonary fibrosis Old pulmonary tuberculosis	1 g × 2 (10) 20	<i>K. oxytoca</i> ↓ (-)	36.4 ↓ 36.6	10,200 ↓ 10,300	2+ ↓ 1+	20 ↓ 16	Unchanged	Eradicated	Fair	-	-
17	T. S. 77, M, 43.5	Bronchiectasis +infection	Hypertension Cerebral arteriosclerosis	1 g × 2 (9) 18	<i>S. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	39.2 ↓ 36.4	11,700 ↓ 5,300	6+ ↓ 1+	68 ↓ 30	Unchanged	Eradicated	Excellent	-	-
18	N. K. 74, M, 51.0	Bronchiectasis +infection	Cerebral infarction Anemia	1 g × 2 (11) 22	<i>E. coli</i> ↓ (-)	37.6 ↓ 36.8	7,400 ↓ 4,700	2+ ↓ -	10 ↓ 7	Fairly improved	Eradicated	Good	-	-
19	S. S. 73, M, 55.0	Bronchial asthma +infection	Bronchial asthma Chronic hepatitis IHD Arrhythmia	0.5 g × 2 (9.5) 9.5	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)	37.0 ↓ 36.1	8,600 ↓ 5,200	4+ ↓ -	33 ↓ 9	Unchanged	Eradicated	Good	-	-

RA : rheumatoid arthritis IHD : ischemic heart disease GU : gastric ulcer

Table 2-1. Clinical laboratory test findings before and after administration of cefozopran

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosinophils (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (IU)	LDH (U)	γ -GTP (mU/ml)	LAP (mU/ml)	BUN (mg/dl)
1	Before	390	11.8	9,800	1	27.5	10	5	124	263	8	37	11.1
	After	402	12.2	5,900	1	30.6	21	17	97	232	7	35	18.3
2	Before	412	12.8	8,900	2	30.0	23	9	178	217	35	51	12.1
	After	421	12.6	7,100	4	33.3	21	18	172	234	23	51	10.5
3	Before	555	14.5	11,900	0	17.8	14	14	219	267	21	62	8.0
	After	554	14.9	6,100	0	24.1	149	348	200	398	53	80	10.2
4	Before	459	13.6	9,200	0	17.1	23	11	113	372	17	40	4.2
	After	436	12.6	10,300	0	42.1	11	8	112	344	15	37	7.5
5	Before	376	11.5	7,300	0	45.6	11	7	184	262	13	40	16.4
	After	369	10.9	4,000	3	29.0	24	23	182	286	12	37	14.4
6	Before	424	15.0	9,700	1	30.0	12	8	116	270	20	42	15.8
	After	442	15.1	4,900	4	37.7	18	16	121	272	14	40	10.3
7	Before	368	11.8	5,100	7	27.4	23	12	198	423	17	37	10.0
	After	346	11.1	4,100	15	27.9	19	10	199	375	20	36	9.9
8	Before	441	14.6	7,300	5	18.5	26	37	112	330	32	52	15.4
	After	417	13.7	6,300	4	23.4	31	55	107	—	24	—	10.6
9	Before	368	11.9	7,300	7	18.5	70	157	206	398	206	116	17.0
	After	364	11.7	5,000	11	39.6	29	45	108	357	108	81	12.9
10	Before	431	15.0	15,100	0	37.0	13	8	191	274	90	51	4.9
	After	452	15.0	3,600	4	33.2	68	121	154	293	68	55	5.3
11	Before	544	12.4	9,500	1	43.7	8	1	159	285	9	29	12.4
	After	499	11.2	7,400	5	57.6	5	2	114	237	9	26	11.1
12	Before	386	12.9	8,800	0	19.7	23	19	145	325	13	37	11.4
	After	397	12.6	4,200	2	30.8	21	16	124	396	17	41	15.6
13	Before	377	9.1	12,400	3	46.5	46	48	369	419	267	84	21.6
	After	326	7.5	9,900	7	39.7	46	36	333	463	307	84	11.9

Table 2-2. Clinical laboratory test findings before and after administration of ceftiozan

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosinophils (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (IU)	LDH (U)	γ -GTP (mU/ml)	LAP (mU/ml)	BUN (mg/dl)
14	Before	464	12.0	11,400	8	45.5	13	9	118	275	28	43	16.7
	After	439	11.2	11,300	4	53.8	12	7	88	280	19	36	10.8
15	Before	375	11.0	25,500	4	42.9	104	101	630	371	282	132	19.6
	After	330	9.6	12,700	5	41.1	26	44	508	256	126	95	17.1
16	Before	532	16.0	10,200	8	27.4	20	13	173	414	18	52	17.0
	After	524	15.6	10,300	10	27.6	22	13	143	350	17	48	14.8
17	Before	336	10.9	11,700	0	22.9	19	12	85	275	31	42	16.9
	After	368	11.9	5,300	0	37.7	18	16	90	286	34	42	8.0
18	Before	333	12.2	7,400	0	15.0	17	8	198	311	50	49	18.5
	After	290	10.6	4,700	1	13.2	16	9	146	291	43	43	17.1
19	Before	411	14.0	8,600	0	29.1	11	16	265	322	148	70	9.1
	After	396	13.3	5,200	2	32.8	16	16	224	331	143	65	10.5

管支拡張症+感染の2例では著効1例, 有効1例, 気管支喘息+感染1例は有効であった。

細菌学的効果は8例で検討できた。投与前に検出された *S. aureus* 1例, *S. pneumoniae*, *Haemophilus* sp. 1例, *K. oxytoca* 1例, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 1例, *E. coli* 1例, *S. pneumoniae* 1例の計6例では細菌は消失した。残り2例は複数菌が検出され一部の細菌が消失した。すなわち *P. aeruginosa*, *E. aerogenes* 1例では *E. aerogenes* が, *P. aeruginosa*, *S. aureus* 1例では *P. aeruginosa* が消失した。

有用性は極めて有用2例, 有用13例, やや有用4例であった。

副作用は1例で投与9日目に発熱を認めた。即投与中止した結果, 翌日より発熱は認めなかった。

投与前, 中, 後に測定したRBC, Hb, Ht, WBC, 好酸球, 血小板数, S-GOT, S-GPT, Al-P, BUN, 血清クレアチニン値, 直接クームテストなどの臨床検査値の異常は, Table 1, 2の如く, 好酸球増多2例, GOT, GPTの上昇1例, GOT, GPT, γ -GTP, LAPの上昇1例であった。

本剤はブドウ球菌を含むグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を有している¹⁻³⁾。われわれの成績でも投与前に検出された *S. aureus* 2株中1株, *S. pneumoniae* 3株全株, *Haemophilus* sp. 1株, *E. coli* 1株, *K. oxytoca* 1株, *E. aerogenes* 1株, *P. aeruginosa* 3株中2株が除菌された。また, 多数例の報告⁷⁾で *P. aeruginosa* の消失率は69.0%と高率であり, その結果を反映して *P. aeruginosa* 検出例での臨床効果は78.0%と高い有効率であり本剤の特徴と思われた。

臨床効果について, われわれの成績では, 肺炎10例中著効3例, 有効6例, やや有効1例で有効率90.0%であり, 全国成績でも肺炎感染症206例で86.9%の有効率であった。慢性呼吸器感染症では, われわれの成績では9例中著効1例, 有効5例, やや有効3例で, 全国成績では142例で有効率82.4%と高い有効率であった⁷⁾。

副作用に関して, われわれの成績では本剤に起因すると思われる副作用は発熱が1例認められた, 全国成績では発熱は1,640症例中9例, 0.5%に認められた, 全国集計における副作用発現は48例で2.5%であり, 他の抗生剤と差は認められなかった。

臨床検査値の異常は好酸球増多2例, GOT, GPTの上昇1例, GOT, GPT, γ -GTP, LAPの上昇1例であった。好酸球増多の2例は無処置で1週間後に正常値に回復した。トランスアミナーゼが上昇した2例で

はグリチロンなどの投与で1例は3週後に、他の1例は4週間後に正常値に回復した。全国集計⁷⁾では、1,640例中231例14.1%で臨床検査値の異常が認められ、主なものはトランスアミナーゼの上昇、好酸球の上昇であり、他剤と差は認められなかった。

以上より、本剤はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌、特に緑膿菌に対し優れた抗菌力を有し、呼吸器感染症の治療において有用性の高い薬剤と思われた。

文 献

- 1) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 29: 509-518, 1992
- 2) 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)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. *J Antibiotics* 45: 709-720, 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) 三木文雄: 呼吸器感染症に対する抗菌剤の効果判定基準 2. 肺炎・肺化膿症. *Chemotherapy* 28: 1416~1420, 1980
- 5) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美: 慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究. *Chemotherapy* 34: 316~330, 1986
- 6) 平賀洋明, 阿部政次, 菊池弘毅, 中橋 勝: 他剤無効の慢性呼吸器感染症に対するセフォキシチンの臨床的研究. *Jap J Antibiotics* 33: 1111~1124, 1980
- 7) 大森弘之, 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I. Cefozopran (SCE-2787), 岡山, 1992

A clinical study of ceftazidime in respiratory tract infections

Mitsuhide Ohmichi and Yohmei Hiraga

Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company
N3E1 Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

We investigated the clinical efficacy and safety of ceftazidime (CZOP), a new parenteral cephalosporin, in patients with respiratory tract infections.

A total of 19 patients (pneumonia 10, chronic bronchitis 4, pulmonary fibrosis with infection 2, bronchiectasis with infection 1, bronchial asthma with infection 1) received 0.5~1 g CZOP b.i.d. by drip infusion. The clinical efficacy was excellent in 4, good in 11 and fair in 4 cases.

In one case, drug fever was observed. In laboratory findings, elevation of eosinophilin 2, elevation of GOT and GPT in 1 and elevation of GOT, GPT, γ -GTP and LAP in 1 case were observed.