

## Cefozopran の臨床的検討

武 部 和 夫

弘前大学医学部第三内科\*

田村 豊一・遠藤 勝実・高田 博仁・藤田 典子・後 藤 尚

北秋中央病院内科

今 村 憲 市

今村クリニック

新しい注射用セフェム剤である cefozopran (CZOP) を急性気管支炎 1 例, 肺炎 10 例の合計 11 例に, 1 日 2.0 g (分 2) 投与 (10 例) と 1 日 4.0 g (分 2) 投与 (1 例) を 5 日から 20 日間点滴投与した。分離菌は *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* がそれぞれ 1 株であった。

臨床効果は著効 4 例, 有効 7 例で有効率は 100 % であった。細菌学的効果は分離された起炎菌 3 株すべて消失した。投与後出現菌は肺炎例に *Achromobacter xylosoxydans* 1 株であった。

副作用としては軽度の白血球数減少, 好酸球数増加, GPT 上昇が各々 1 例にみられた。

**Key words:** cefozopran, CZOP, セフェム系抗生物質, 呼吸器感染症

Cefozopran は武田薬品工業株式会社研究所で開発された新しい注射用セフェム剤で, セファロスポリン核の 3 位に heterocyclic azolium を持ち, 7 $\beta$  側鎖に aminothiadiazoly 基を有している。Thiadiazoly 基を持つセファロスポリン系抗生物質はグラム陽性と陰性菌に強い抗菌力を持ち, また *Pseudomonas aeruginosa* に対してもよい抗菌力を持つとされている。また [imidazo(1,2-*b*)pyridazinium-1-yl] methyl 基を 3 位に持つ thiadiazoly 系セファロスポリンは methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対して抗菌力を持つとされている<sup>1)</sup>。本剤はブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含む陰性菌に抗菌力を持っている。また cefozopran は各種  $\beta$ -lactamase に安定で, かつ親和性が低く,  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を示している。

本剤の血中半減期 ( $T_{1/2\beta}$ ) は約 1.8~2.0 時間で組織移行も良好である<sup>2)</sup>。

この様な特徴を持つ cefozopran の呼吸器感染症に対する臨床効果および安全性を検討した。

平成元年 9 月から 2 年 11 月までの間に弘前大学第三内科の関連病院を受診した呼吸器感染症 11 例に本剤を投与した。その内訳は急性気管支炎 1 例, 肺炎 10 例であった。性別は男性 5 例, 女性 6 例であり, 年齢は 32 歳より 88 歳までであり, 65 歳以上は 7 例であ

た。基礎疾患の合併は 4 例にみられ, それぞれ陳旧性肺結核とペースメーカー心, 肝機能障害, 糖尿病と高血圧, 気管支拡張症と糖尿病であった。本剤の投与量は 1.0 g を 1 日 2 回投与が 10 例, 2.0 g を 1 日 2 回投与が 1 例であった。投与方法はすべて約 60 分間点滴で投与し, 投与期間は 5 日から 20 日間であった。

臨床効果は急性気管支炎および肺炎で発熱, 咳嗽, 喀痰の量とその症状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼなどの自覚症状, 白血球数, CRP, 赤沈などの動きを指標とし, 肺炎についてはさらに胸部レ線所見の推移をも加味して, 著効, 有効, やや有効, あるいは無効と判定した。

各症例の概要を Table 1 に示した。急性気管支炎の 1 例は著効であり, 肺炎の 10 例では著効が 3 例, 有効が 7 例であり, 有効率は 100 % であった。また起炎菌と推定されたものは肺炎例で *P. aeruginosa* 1 株, *Moraxella catarrhalis* 1 株, *Streptococcus pneumoniae* 1 株の 3 株であるが, cefozopran 投与後にすべて消失していた。本剤投与後の出現菌は *Achromobacter xylosoxydans* のみであった。本剤によると思われる副作用は特にみられず, 本剤投与後の臨床検査値異常は症例 4 で軽度の好酸球増多, 症例 8 で軽度の白血球数の減少がみられた。症例 3 は肝機能障害を合併している本剤投与前に血清 GPT が上昇していた症例である

\*〒036 弘前市在府町 5

Table 1. Clinical results of cefozopran

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis Underlying disease	Severity	Treatment			Isolated organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Bacterio- logical effect	Clinical effect	Side effects
				dose (g $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)					
1	65 • M	Pneumonia —	Moderate	1 $\times$ 2	14	28	(-) ↓ (-)	Unknown	Excellent	—	
2	66 • M	Pneumonia Old pulmonary tuberculosis Artificial pacemaker	Mild	1 $\times$ 2	6	12	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	0.78	Good	—	
3	32 • M	Pneumonia Hepatic damage	Mild	1 $\times$ 2	15	30	<i>M. catarrhalis</i> ↓ (-)	0.39	Good	GPT ↑	
4	88 • M	Pneumonia —	Mild	1 $\times$ 2	14	28	(-) ↓ N. D.		Good	Eosinophilia	
5	69 • F	Pneumonia Diabetes mellitus Hypertension	Moderate	1 $\times$ 2	20	40	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)		Good	—	
6	66 • F	Pneumonia Bronchiectasia Diabetes mellitus	Moderate	1 $\times$ 2	15	30	(-) ↓ <i>A. xyloxydans</i>	100	Good	—	
7	37 • F	Pneumonia —	Mild	1 $\times$ 2	13	25	(-) ↓ (-)	Unknown	Good	—	
8	38 • F	Pneumonia —	Moderate	2 $\times$ 2	15	60	(-) ↓ (-)	Unknown	Excellent	leucopenia	
9	33 • F	Pneumonia —	Mild	1 $\times$ 2	10	20	N. D. ↓ N. D.	Unknown	Good	—	
10	73 • F	Pneumonia —	Mild	1 $\times$ 2	14	28	(-) ↓ N. D.	Unknown	Excellent	—	
11	79 • M	Acute bronchitis —	Mild	1 $\times$ 2	5	10	N. D. ↓ N. D.	Unknown	Excellent	—	

N. D. : Not done

Table 2. Laboratory findings

Case No.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eos. (%)	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	AL-P (KA) (IU)*	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	425	12.4	37.8	5,210	1.0	16.6	19	11	4.9	11.9	0.70
	A	472	13.3	40.2	4,820	2.4	25.6	24	20	5.8	12.0	0.70
2	B	431	13.8	41.0	5,530	2.2	24.2	22	15	6.2	12.3	0.70
	A	456	14.7	44.1	6,170	2.6	23.9	27	26	6.5	13.1	0.60
3	B	489	15.0	44.4	6,160	3.0	18.1	62	43	6.4	10.0	1.00
	A	474	14.4	43.9	4,660	6.3	23.9	92	164	6.7	9.0	1.00
4	B	384	11.4	36.3	18,030	0.2	27.2	30	13	5.3	26.5	1.40
	A	337	9.8	31.1	7,730	12.5	34.4	15	5	4.7	8.4	0.80
5	B	421	12.4	36.1	14,530	0.4	33.1	16	13	7.8	13.5	0.40
	A	429	12.7	37.9	6,340	5.5	33.3	16	11	5.5	9.5	0.50
6	B	357	10.7	32.9	5,330	0.5	17.8	20	9	7.5	14.6	0.90
	A	358	10.8	33.3	8,590	0.5	19.0	22	11	7.7	9.4	0.70
7	B	405	12.2	37.9	5,820	2.9	26.5	25	12	4.0	12.8	0.70
	A	388	11.4	36.2	4,740	8.0	20.1	17	14	3.5	15.8	0.60
8	B	404	12.5	36.2	6,180	0.4	31.0	57	30	5.5	8.4	0.50
	A	371	11.0	34.3	2,640	6.8	28.9	20	15	3.7	10.3	0.60
9	B	399	11.9	36.7	3,600	0.0	17.7	14	7	129*	11.0	0.80
	A	375	11.3	34.5	3,500	6.0	26.2	21	15	108*	8.0	0.60
10	B	350	11.6	35.0	14,900	0.0	25.7	13	6	185*	9.0	0.70
	A	356	11.4	36.0	3,800	1.0	32.0	19	11	186*	16.0	0.50
11	B	367	12.7	39.2	3,600	0.0	12.2	34	15	132*	16.0	1.30
	A	369	12.6	38.4	3,800	0.0	13.0	32	16	138*	18.0	1.20

B : Before treatment      A : After treatment

が、本剤使用中に血清 GPT が前値の約 3 倍に上昇しており、本剤との関係が疑われた。

Cefozopran は武田薬品工業株式会社研究所で開発された注射用セフェム剤である。Iwahi ら<sup>3)</sup>の成績では、methicillin 感受性 *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対する本剤の抗菌力は ceftazidime (CAZ), cefclidin (CFCL) より優れており、flomoxef (FMOX), cefpirome (CPR) と同力価としており、*Streptococcus* 属, *Enterobacter* 属, *Haemophilus influenzae* に関しては、CAZ, FMOX より優れ、CPR とほぼ同力価であり、*P. aeruginosa* に対する本剤の MIC<sub>90</sub> は CAZ のそれと似ているとしている。その他、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力も FMOX のそれと同等で、優れた抗菌力を持っている。また cefozopran は各種の  $\beta$ -lactamase に安定で、かつ親和性が低く、 $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を示している。本剤の血中の血中半減期 (T<sub>1/2 $\beta$</sub> ) は約 1.8~2.0 時間であり、24 時間累積尿中回収率は 80%~90% で未変化体で回収され、喀痰中移行、種々の組織移行なども良行である。

呼吸器感染症について考察すると、主要な起炎菌は *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 等であり、本剤の抗菌力はこれらの呼吸器感染症の起炎菌を十分カバーできると考えられる。以上のような特徴のある本剤の 11 例の呼吸器感染症につき治験を試み、その臨床効果につき検討を加えた。11 例の呼吸器感染症のうち、1 例が急性

気管支炎で、残りはすべて肺炎であり、65 歳以上が 7 例であった。本剤 2~4 g (1 例のみ 4 g) を 1 日 2 回に分け、5~20 日間投与して全例有効以上であった。喀痰より分離された起炎菌と推定される菌は *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* が各々 1 株検出されたが、本剤投与によって全株消失していた。

本剤による副作用は認めず、本剤の臨床検査値に対する影響については、軽度の白血球数減少、好酸球数増加と血清 GPT 上昇が認められた。

以上の結果により、cefzopran は呼吸器感染症においてすぐれた臨床効果を示し、安全性も高く、有用性の優れた抗菌剤と考えられる。

#### 文 献

- 1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hamamoto N, Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins. IV. Synthesis and antibacterial activity of 7 $\beta$ -[2-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)-2(Z)-alkoxyiminoacetamido]-3-(condensed-heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. *J Antibiot* 45: 709-720, 1992
- 2) 第 40 回日本化学療法学会西日本部総会新薬シンポジウム, Cefozopran, 岡山, 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

## Clinical studies of cefozopran

Kazuo Takebe

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Hirosaki University.Toyokazu Tamura, Katsumi Endo, Hirohito Takada,  
Noriko Fujita, Takashi Goto.

Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital

Kenichi Imamura

Imamura Clinic

Cefozopran is a new semi-synthetic parenteral cephalosporin, having a condensed azolium moiety in the 3 position and an aminothiadiazoly groups in the 7  $\beta$  side chain developed by Takada Chemical Industries. Cefozopran was administered to 11 patients with respiratory tract infections.

The diagnoses were acute bronchitis in 1 patients and pneumonia in 10. The daily dose of this drug was 2.0g or 4.0g b.i.d., and the duration ranged from 5 to 20 days. The clinical efficacies were excellent in 4 cases and good in 7 and the rate of clinical efficacy was 100 %.

The isolates were each 1 strain of *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis* and *S. pneumoniae*.

The bacteriological responses were eradicated in all cases. Abnormal laboratory findings were a slight increase in S-GPT, leucopenia and eosinophilia in each one case.