

## 呼吸器感染症における cefozopran の臨床的検討

小原 一雄・千田 恵美・八重樫 淳・守 義明

阿部 和康・千葉 太郎・小西 一樹・田村 昌士

岩手医科大学第三内科\*

細菌性呼吸器感染症患者 8 例に新しく開発されたセフェム系抗生剤 cefozopran を投与し、その臨床的有効性と有用性を検討した。内訳は細菌性肺炎 3 例、肺化膿症 1 例、慢性気管支炎 1 例、肺気腫の二次感染 2 例、びまん性汎細気管支炎 1 例である。cefopran の投与法は 0.5～2 g を 1 日 2 回、30～60 分の点滴静注で投与した。投与期間は 12～23 日で平均 15.5 日、総投与量は 14～46 g、平均 31.8 g であった。

本剤投与による臨床的效果は著効 2 例、有効 5 例、無効 1 例であった。細菌学的効果は起炎菌の同定された 5 例中 3 例で除菌された。随伴症状として食欲不振・腹部膨満感・腹痛が 1 例に、嘔気・食欲不振・下痢が 1 例に認められ、臨床検査値異常として好酸球増多 2 例、GOT の上昇が 1 例に認められたが本剤投与終了後にいずれも消失または正常化した。以上の結果により cefozopran は、細菌性呼吸器疾患に有効かつ有用な薬剤であると考えた。

**Key words:** cefozopran, セフェム系抗生剤, 呼吸器感染症, 臨床的検討

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社で開発された新規注射用セフェム系抗生物質である。セファロsporin 骨格の 3 位に imidazopyridazinium 基を、また 7 位に aminothiazolyl 基を有する構造により、*Staphylococcus aureus* 等のグラム陽性菌から *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌にまで広範な抗菌スペクトルを有している<sup>1)2)</sup>。今回われわれは本剤を 8 例の呼吸器感染症患者に投与し、その臨床効果を検討したので報告する。

1990 年 7 月より 1990 年 10 月までの間に当科に入院し同意を得られた呼吸器感染症患者 8 例を対象とし、その有効性ならびに有用性について検討した。

対象患者 8 例の年齢は 23 歳～76 歳 (平均 55.3 歳)、性別は男性 5 例、女性 3 例でそのうちの 5 例に陳旧性肺結核、閉塞性細気管支炎、慢性呼吸不全、慢性肺気腫の基礎疾患を認めた。

対象疾患の内訳は細菌性肺炎 3 例、肺化膿症 1 例、慢性気管支炎 1 例、肺気腫の二次感染 2 例、びまん性汎細気管支炎 1 例であった。CZOP の投与法は、一回投与量 0.5～2 g を 1 日 2 回、朝夕 30～60 分の点滴静注で投与した。投与期間は 12～23 日で平均 15.5 日であり、CZOP の総投与量は 14～46 g、平均 31.8 g であった。

臨床効果の判定は体温、咳嗽、喀痰量・性状、胸部

聴診所見等の臨床症状、血沈、白血球数、CRP 値、胸部 x-p 等の検査成績を考慮して著効、有効、やや有効、無効の 4 段階または判定不能に判定した。

細菌学的効果の判定は、起炎菌と推定される検出菌について消失、減少または部分消失、菌交代、不変の 4 段階または不明に判定した。有用性の判定は臨床効果および安全性を勘案して、極めて有用、有用、やや有用、有用性なしの 4 段階または判定不能に判定した。

各症例に対する CZOP の臨床成績を Table 1 に、本薬剤投与前と投与後の臨床検査値の推移について Table 2 に示した。

臨床効果を疾患別に検討する肺化膿症およびびまん性汎細気管支炎は 1 例ずつであるがいずれも著効、細菌性肺炎 3 例および慢性気管支炎 1 例は有効、慢性肺気腫の二次感染は有効 1 例、無効 1 例であった。あえて有効率を算出すれば全体での有効率は 85 % であった。

細菌学的効果の検討は 5 例から起炎菌として分離同定された 5 株についておこなった。菌種は *Haemophilus influenzae* 1 株、*S. aureus* 2 株、*Streptococcus pneumoniae* 1 株、*P. aeruginosa* 1 株であった。CZOP 投与後 *H. influenzae*、*S. aureus* は除菌されたが、*S. pneumoniae* は不変、*P. aeruginosa* は、*Pseudomonas alcaligenes* に菌交代を示した。

\*〒020 盛岡市内丸 19-1

Table 1. Clinical trials with cefozopran

Case No.	Age & Sex	Diagnosis (Underlying disease or complication)	Daily dose (g × times) Days Total dose (g)	Organism	Clinical evaluation	Bacteriological effect	Side effect
1	60 M	Pneumonia (Gastric cancer Chronic hepatitis)	0.5 × 2 14 14.0	Normal flora	Good	—	Anorexia Abdominal distention Abdominal pain GOT ↑ (29 → 50 → 25)
2	59 F	Pneumonia (Obstructive bronchiolitis Chronic respiratory failure)	1.0 × 2 23 44.0	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> <i>P. alcaligenes</i>	Good	Unchanged	—
3	66 M	Pneumonia (Chronic respiratory failure Bronchial asthma Diabetes mellitus Ischemic heart disease)	1.0 × 2 15 30.0	Normal flora	Good	—	Nausea Anorexia Diarrhea Eosinophilia (1.5 → 8.7 → 5.0)
4	27 M	Lung abscess	1.0 × 2 15 30.0	<i>S. aureus</i> ↓ —	Excellent	Eradicated	—
5	76 M	Chronic bronchitis (Larynx cancer ope.) (Old tuberculosis)	1.0 × 2 15 30.0	Normal flora	Good	—	—
6	64 M	Pulmonary emphysema with infection (Old tuberculosis Pulmonary emphysema)	1.0 × 2 15 30.0	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	Poor	Unchanged	—
7	67 M	Pulmonary emphysema with infection (Pulmonary emphysema)	1.0 × 2 15 30.0	<i>S. aureus</i> ↓ —	Good	Eradicated	—
8	23 F	Diffuse panbronchiolitis	2.0 × 2 12 46.0	<i>H. influenzae</i> ↓ —	Excellent	Eradicated	Eosinophilia (0 → 8 → 2)

Table 2. Laboratory findings before and after ceftiozan therapy

Case No.	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino (%)	RBC ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	$\gamma$ -GTP (IU)	ALP (IU)	S-creatinine (mg/dl)
1	B 17.2	74	12000	0.9	387	29	36	47	155	0.7
	A 2.6	64	8900	2.0	410	25	41	38	159	0.7
2	B 3.2	67	15200	0.8	298	12	5	13	154	0.1
	A 6.7	110	9900	1.0	280	19	11	—	—	0.2
3	B 22.0	18	14600	1.5	445	15	13	—	—	0.7
	A <0.5	7	7500	5.0	472	14	4	36	67	0.6
4	B 18.2	86	21200	1.0	405	20	20	46	125	0.5
	A <0.5	—	5800	3.0	382	9	6	17	86	0.4
5	B 5.8	60	12100	0.0	402	14	10	21	127	0.8
	A 0.5	60	7200	9.0	380	16	11	16	62	0.9
6	B 6.0	60	9500	3.0	356	16	1	16	82	0.8
	A 6.2	70	6200	1.0	331	28	21	16	76	0.8
7	B 7.7	—	4800	11.0	395	31	24	25	42	1.0
	A 6.0	—	4200	7.0	403	32	26	23	41	1.0
8	B 15.9	62	15900	0.0	476	11	7	14	97	0.5
	A <0.5	22	10700	2.0	423	12	21	13	73	0.4

B : before treatment    A : after treatment

臨床検査値異常については、1例でGOTの上昇、また2例で好酸球増多が認められたが、軽度であり投与終了後速やかに正常化した。

随伴症状として1例で食欲不振・腹部膨満感・腹痛が、別の1例で嘔気・食欲不振・下痢が認められたがいずれも軽度であり投与中止にいたらず対症療法で症状は消失した。これより安全性の検討は、安全である6例、ほぼ安全である1例、やや問題がある1例という結果であった。

以上より各症例について臨床効果、細菌学的効果および安全性より勘案した結果は、極めて有用2例、有用4例、やや有用1例、有用性なし1例であった。

臨床効果判定で無効と判定された症例を検討すると、基礎疾患として陳旧性肺結核および慢性肺気腫を有していた。CRPは投与8日目で一時期陰性化しているがその後再び6.2まで上昇している。起因菌として*S. pneumoniae*が認められたが投与後も残存し菌数の減少も認められなかった。CZOPの本菌に対するMICは1.56  $\mu\text{g/ml}$ であった。また本症例はその1年7カ月後、CZOPのceftazidime (CAZ)を対照薬とした第III相比較試験においても投与対象とされ、CAZが1日2g(分2)で14日間投与された。その時の起炎菌は*S. pneumoniae*(MIC:1.56  $\mu\text{g/ml}$ )、*P. aeruginosa*(MIC:3.13  $\mu\text{g/ml}$ )の2菌が検出され、両菌とも存続し臨床効果もやや有効であった。CAZ投与終了後、他の抗生物質は使用しなかった。本症例については薬剤の喀痰移行性は検討されていないが、存続した菌株がMICからはいずれも耐性菌とは考え難いこと、また、肺に陳旧性肺結核と慢性肺気腫を有することから病巣への薬剤移行が十分ではなかった可能性が考えられた。本症例のように中等症の感染症であっても薬剤の組織移行が十分ではないと考えられる症例については、1日4gの投与が必要な場合もあると考えられた。

近年 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) による感染が増加している。*S. aureus* に対する抗菌力が不十分な第III世代セフェム剤の濫用がその一因と考えられているが、CZOPの*S. aureus*に対するMIC<sub>90</sub>は1.56  $\mu\text{g/ml}$ と良好な成績である。またその菌消失率も85.0% (51/60)<sup>3)</sup>と高くMRSAを誘導する可能性は

低いと考えられる。また*P. aeruginosa*に対するMIC<sub>90</sub>は6.25  $\mu\text{g/ml}$ でその消失率は69.0% (78/113)<sup>3)</sup>と報告されており、最近の他のセフェム系抗生物質での成績cefepime 54.7% (47/86)<sup>4)</sup>、cefpirome 59.3% (48/81)<sup>5)</sup>、cefclidin 65.9% (89/135)<sup>6)</sup>と比較しても優れた成績といえよう。

以上の様に本剤は*S. aureus*等のグラム陽性菌から、*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌にまで広範な抗菌スペクトルを有している抗生物質である。起炎菌の変遷により、グラム陽性菌感染症特にMRSAの著増が問題となり、また*P. aeruginosa*感染症の重要性は現在も変わりはない。この様な状況下、本剤は極めて存在価値の高い次世代の抗生物質として期待される。当科における臨床成績も、肺炎3例はいずれも基礎疾患を有していたが全例有効であり、肺化膿症例でも著効であった。慢性気道感染症でも1日2g(分2)投与でほぼ満足できる成績が得られ、難治性と考えられるDPB例も1日4g(分2)投与で著効の効果が得られた。全体では8例中7例有効以上と極めて好成績であり、呼吸器感染症に対する有用性が期待される。

#### 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) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. J Antimicrob Chemother 29:509~518, 1992.
- 3) 大森弘之: 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(CZOP, SCE-2787), 岡山, 1992
- 4) 松本慶蔵: 第38回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムI。Cefepime, 長崎, 1990
- 5) 松本慶蔵: 第38回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII。HR-810(cefpirome: CPR), 長崎, 1990
- 6) 齋藤 玲: 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 (E1040), 札幌, 1991

Clinical studies on ceftazidime in  
respiratory tract infection

Kazuo Obara, Emi Chida, Jun Yaegashi,  
Yoshiaki Mori, Kazuyasu Abe, Taro Chiba,  
Kazuki Konishi, Masashi Tamura

Third Department of Internal Medicine Iwate Medical University  
19-1 Uchimaru 1, Morioka, Iwate Pref. 020, Japan

The clinical efficacy, usefulness and safety of ceftazidime (CZOP), a new cephem antibiotic for injection, was investigated in 8 patients with bacterial respiratory tract infections.

The diagnosis of these patients was bacterial pneumonia in 3, lung abscess in 1, chronic bronchitis in 1, pulmonary emphysema with infection in 2 and DPB in 5.

Ceftazidime was given in a daily dose of 0.5~2 g by drip for 30~60 minutes intravenously, for 12 to 23 days, with the total administrated dose ranging from 14 to 46 g. Clinical efficacy was rated as excellent in 2, good in 5 and poor in 1.

Bacteriological effect was determined to be eradicated in 3 strains and unchanged in 2. Adverse reactions were observed in two patients. They included nausea, appetite loss, a sensation of abdominal inflation, abdominal pain and diarrhea.

Abnormal laboratory findings were eosinophilia in 2 case and increases of GOT values in 1. From these studies it can be concluded that ceftazidime is an effective and useful antibiotic for bacterial respiratory tract infections.