

## Cefozopran の基礎的、臨床的検討

林 嘉光<sup>#</sup>・山田 保夫・山本 和英・武内 俊彦

名古屋市立大学第一内科\*

花木 英和・伊藤 剛<sup>#</sup>・多代 友紀

名古屋市立東市民病院第4内科

(\*現：春日井市民病院呼吸器科)

臨床材料から検出した細菌に対する cefozopran の MIC は *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては imipenem より劣っていたが、他のセフェム系抗生剤より優れ、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対しては同等の抗菌力を認めた。*Serratia marcescens*, *Serratia liquefaciens*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* に対しては他剤とほぼ同等か若干劣っていた。臨床的には18例に本剤を投与し、効果判定が可能であった13例は肺炎4例、肺や気管支に基礎疾患を持ち呼吸器感染症の急性増悪をきたした4例、膿胸2例、急性扁桃炎、肺化膿症、敗血症の各1例で、有効率は84.6%であった。本剤によると思われる副作用、臨床検査値異常は発疹が1例、肝機能値の異常変動4例、好酸球増多2例、血清カリウム値の上昇が2例に認められたが、重篤なものはない。

**Key words:** cefozopran, 抗菌力, 臨床的検討

Cefozopran はグラム陽性菌、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有する新しい注射用セフェム系抗生剤である<sup>1)</sup>。私たちは cefozopran について臨床分離株に対する抗菌力を他剤と比較し、また主に呼吸器感染症症例を対象に本剤を投与し、臨床的有用性について検討した。

当科で1986年11月～1988年11月までの間に分離された *Staphylococcus aureus* 27株, *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Serratia marcescens* 19株, *Serratia liquefaciens* 6株, *Proteus vulgaris* 27株, *Proteus mirabilis* 27株, *Morganella morganii* 27株, *Pseudomonas aeruginosa* 27株の計214株について寒天平板法を用いて日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>により、cefazopran の MIC を測定し、ceftazidime (CAZ), ceftizoxime (CZX), cefuzonam (CZON), imipenem/cilastatin (IPM/CS) の成績と比較した。接種菌量は  $10^6$  cells/ml である。

臨床的には各種感染症症例18例に cefozopran を投与し、臨床的効果、副作用について検討した。投与症例は1990年1月から1991年8月までに名古屋市立大学第一内科および関連病院である名古屋市立東市民病院第4内科に入院し、試験参加の同意を得た18症例に投与した。そのうち対象外疾患3例(肺結核1例、

頸部結核性リンパ節炎1例、クラミジア肺炎1例)、基礎疾患重篤のためステロイドを投与した1例、感染症所見が乏しく評価不能とした1例の5症例を除外した13例で臨床効果を、18例で安全性の検討を行った。

臨床効果の評価可能症例は男性11例、女性2例で年齢は26～88歳(平均59.7歳)であった。疾患の内訳は肺炎4例、肺や気管支に基礎疾患を持ち呼吸器感染症の急性増悪をきたした4例、膿胸2例、急性扁桃炎1例、肺化膿症1例、敗血症1例の計13例であった。安全性の検討対象とした18例は男性12例、女性6例で年齢は25～88歳(平均60.3歳)であった。

1日投与量および投与方法は、本剤を1回0.5あるいは1gを生理食塩水100mlに溶解し、30分以上かけて1日に2回点滴静注した。18症例の投与日数は3～16日(平均9.3日)、総投与量は3.5～27g(平均13.6g)であった。なお膿胸症例(症例10)では点滴静注と併用して1日1回本剤1gを生理食塩水100mlに溶解し、胸腔内に14日間注入した。

効果判定基準は臨床効果と細菌学的効果にわけて検討した。臨床効果は体温、咳嗽、喀痰量および性状、胸部X線像、白血球数、CRP、赤沈値などの改善を指標として、次のような基準により各主治医が判定した。

著効 (Excellent): 本剤投与後3日以内に自他覚所

Table 1. Sensitivity of clinical isolates

Organisms (No. of isolates)	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i> (27)	cefazopran	0.20~0.78	0.39	0.39
	ceftazidime	6.25~25	12.5	25
	ceftizoxime	0.39~6.25	0.78	3.13
	cefuzonam	0.20~0.78	0.39	0.39
	imipenem	$\leq 0.05\sim 0.10$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>E. coli</i> (27)	cefazopran	$\leq 0.05\sim 3.13$	0.10	0.39
	ceftazidime	0.20~6.25	0.39	1.56
	ceftizoxime	$\leq 0.05\sim 50$	$\leq 0.05$	0.20
	cefuzonam	$\leq 0.05\sim 25$	0.10	0.39
	imipenem	$\leq 0.05\sim 1.56$	0.10	0.20
<i>K. pneumoniae</i> (27)	cefazopran	$\leq 0.05\sim 0.20$	0.10	0.20
	ceftazidime	0.10~0.78	0.20	0.39
	ceftizoxime	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
	cefuzonam	$\leq 0.05\sim 0.39$	0.10	0.10
	imipenem	0.10~0.39	0.10	0.20
<i>S. marcescens</i> (19)	cefazopran	$\leq 0.05\sim 6.25$	0.39	3.13
	ceftazidime	$\leq 0.05\sim 1.56$	0.39	1.56
	ceftizoxime	$\leq 0.05\sim 12.5$	0.39	1.56
	cefuzonam	$\leq 0.05\sim 12.5$	1.56	6.25
	imipenem	0.10~1.56	0.39	0.78
<i>S. liquefaciens</i> (6)	cefazopran	0.10~0.39	0.1	0.39
	ceftazidime	$\leq 0.05\sim 0.39$	$\leq 0.05$	0.39
	ceftizoxime	$\leq 0.05\sim 0.78$	$\leq 0.05$	0.78
	cefuzonam	0.10~3.13	0.39	3.13
	imipenem	0.20~0.78	0.39	0.78
<i>P. vulgaris</i> (27)	cefazopran	0.20~100<	0.78	12.5
	ceftazidime	$\leq 0.05\sim 0.39$	$\leq 0.05$	0.10
	ceftizoxime	$\leq 0.05\sim 1.56$	$\leq 0.05$	0.39
	cefuzonam	0.20~6.25	0.39	0.39
	imipenem	1.56~6.25	1.56	3.13
<i>P. mirabilis</i> (27)	cefazopran	0.20~3.13	0.39	0.78
	ceftazidime	$\leq 0.05\sim 3.13$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
	ceftizoxime	$\leq 0.05\sim 3.13$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
	cefuzonam	0.39~1.56	$\leq 0.78$	$\leq 1.56$
	imipenem	$\leq 0.05\sim 3.13$	0.20	0.20
<i>M. morgani</i> (27)	cefazopran	0.20~1.56	0.39	0.78
	ceftazidime	$\leq 0.05\sim 6.25$	$\leq 0.05$	0.39
	ceftizoxime	0.78~12.5	1.56	6.25
	cefuzonam	$\leq 0.05\sim 6.25$	0.20	0.39
	imipenem	1.56~6.25	3.13	6.25
<i>P. aeruginosa</i> (27)	cefazopran	0.39~25	6.25	12.5
	ceftazidime	0.39~50	6.25	25
	ceftizoxime	0.39~100<	100	100<
	cefuzonam	0.78~100<	50	100<
	imipenem	0.20~25	1.56	3.13

Table 2-1. Clinical and bacteriological effect of ceftazopran

No.	Name Age, Sex, B. W.	Clinical diagnosis		Dose (days) Total	Isolated organism	B. T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Evaluation		Side effects & Remarks
		Underlying disease									Bact.	Clinical	
1	M. H. 72, F., 43	Pneumonia	1 g (13)	N. F.	38.4 ↓ 36.2	19200 ↓ 11100	30.7 ↓ 0.3	6 ↓ 16	Improved	Unknown	Good	(-)	
		Bronchial asthma	25 g										
2	M. M. 42, M., 67	Pneumonia	1 g (11)	N. F.	37.2 ↓ 36.3	6400 ↓ 5700	5.6 ↓ <0.3	72 ↓ 13	Remarkably improved	Unknown	Good	(-)	
			20 g										
3	M. A. 50, F., 43	Pneumonia	1 g (14)	N. F.	38.5 ↓ 36.5	26600 ↓ 11300	11.2 ↓ <0.3	90 ↓ 84	Remarkably improved	Unknown	Good	S-GOT (22 → 40 → 39) Eos (5 → 16 → 6) K <sup>+</sup> (4.0 → 5.5 → 4.1)	
		Bronchial asthma	28 g										
4	S. A. 32, M., 78	Pneumonia	1 g (7)	N. F.	39.5 ↓ 36.3	21700 ↓ 6300	29.6 ↓ <0.3	19 ↓ 5	Improved	Unknown	Good	S-GPT (17 → 73 → 35)	
			13 g										
5	M. T. 88, M., 45	Acute exacerbation of RTI	1 g (8)	S. marcescens ↓ N. F.	38.2 ↓ 37.1	14500 ↓ 10300	7.0 ↓ 13.3	1	Not Changed	Eradicated	Fair	eruption S-GPT (41 → 86) Al - Pase (193 → 333)	
		Heart failure	9 g										
		Chronic bronchitis	9 g										
6	Y. E. 75, M., 40	Acute exacerbation of RTI	0.5 g (10)	Not Done	36.8 ↓ 38.3	10400 ↓ 12400	2.4 ↓ 4.7	Not Done	Not changed	Unknown	Poor	Platelet (15.8 → 6.5)	
		Lung cancer	9 g										
7	S. Y. 46, M., 68	Acute exacerbation of RTI	1.0 g (7)	N. F.	38.3 ↓ 36.4	11100 ↓ 10500	10.1 ↓ 1.2	73 ↓ 55	Not changed	Unknown	Good	(-)	
		Bronchiectasis	13 g										
8	I. M. 74, M., 40	Acute exacerbation of RTI	0.5 g (10)	S. pneumoniae (H) ↓ S. pneumoniae (H)	37.0 ↓ 36.8	11900 ↓ 9700	9.6 ↓ 0.3	72 ↓ 13	Slightly improved	Decreased	Good	Eos (0 → 9 → 1) K <sup>+</sup> (4.6 → 6.0 → 5.6)	
		Bronchiectasis	10 g										

RTI : Respiratory tract infection

N. F. : Normal flora

Table 2-2. Clinical and bacteriological effect of cefozopran

No.	Name Age, Sex, B. W.	Clinical diagnosis		Dose (days) Total	Isolated organism	B. T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Evaluation		Side effects & Remarks
		Underlying disease									Bact.	Clinical	
9	K. M. 76, M., 39	Pyothorax		0.5 g (16) 16 g	Negative	38.8 ↓ 37.0	11300 ↓ 7100	11.6 ↓ 1.5	107 ↓ 60	Improved	Unknown	Good	(-)
10	I. H. 46, M., 50	Pyothorax		1.0 g (14) 27 g	<i>K. pneumoniae</i> (H) ↓ Negative	39.2 ↓ 35.7	6000 ↓ 2600	6.8 ↓ <0.3	106 ↓ 50	Improved	Eradicated	Good	WBC (6000 → 2600) S-GPT (10 → 46 → 31)
11	N. T. 26, M., 55	Acute tonsillitis		1.0 g (3) 5 g	N. F.	38.3 ↓ 35.7	14900 ↓ 6200	1.6 ↓ 1.2	20 ↓ 15	Not changed	Unknown	Good	GOT (20 → 44)
12	M. K. 68, M., 52	Lung abscess		1.0 g (14) 28 g	<i>Candida albicans</i> ↓ <i>Candida albicans</i>	38.0 ↓ 37.4	22300 ↓ 10700	23.6 ↓ 0.9	Not Done ↓ 130	Improved	Unknown	Good	Hb (11.7 → 7.5) RBC (360 → 249)
13	K. Y. 81, M. Unknown	Sepsis		0.5 g (10) 12 g	Negative	38.0 ↓ 37.4	8700 ↓ 6800	15.0 ↓ 0.4	68 ↓ 47	Not changed	Unknown	Good	(-)
14	Y. K. 55, F., 53	Acute bronchitis		0.5 g (5) 4.5 g	N. F.	36.8 ↓ 35.8	4300 ↓ 5500	<0.3 ↓ <0.3	30 ↓ 26	Not changed	Unknown	Unknown	(-)
15	O. S. 79, F., 57	Chlamydial pneumonia		0.5 g (4) 3.5 g	<i>E. faecalis</i> ↓ <i>E. faecalis</i>	39.2 ↓ 39.0	11800 ↓ 20700	15.6 ↓ 15.0	150 ↓ 140	Not changed	Unknown	Unknown	(-)
16	K. T. 76, F., 27	Pneumonia		0.5 g (6) 5 g	G. P. C ↓ N. F.	38.6 ↓ 37.2	15200 ↓ 7200	6.2 ↓ <0.3	32 ↓ 18	Improved	Eradicated	Unknown	(-)
17	K. I. 25, F., 46	Tuberculous lymphadenitis		0.5 g (13) 13 g	<i>M. tuberculosis</i>	37.2 ↓ 38.2	5300 ↓ 4500	0.9 ↓ 0.7	30 ↓ 47	Not changed	Unknown	Unknown	(-)
18	K. H. 75, M., 40	Pulmonary Tbc		1 g (3) 4 g	<i>M. tuberculosis</i>	38.6 ↓ 36.4	9400 ↓ 7600	8.1 ↓ 11.6	65 ↓ 64	Not changed	Unknown	Unknown	(-)

Tbc : Tuberculosis G. P. S : Gram-positive cocci

N. F. : Normal flora C. P. E. : Chronic pulmonary emphysema

Table 3. Clinical laboratory test before and after administration of ceftiofan

Case No.	Hb (g/dl)		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		S-GOT (K. U.)		S-CPT (K. U.)		Al-Pase (K. A. U.)		BUN (mg/dl)		Eosinophilic cell(%)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	14.8	13.5	423	364	17.1	29.6	19200	11000	191	29	N. D.	34	N. D.	191	28	16	N. D.	0
2	13.0	13.4	424	457	27.4	32	6400	5700	25	23	54	59	203	144	15.8	14.1	2	3
3	14.6	11.1	451	352	31.9	21.4	26600	11300	22	40	8	31	172	150	8.9	7.0	5	16
4	16.8	15.7	592	512	21.1	28.2	21700	6300	17	35	17	73	160	130	16.7	12.7	0	3
5	15.6	11.6	503	365	18.5	23.3	14500	11300	290	188	41	86	193	333	34	33	N. D.	2
6	12.1	9.2	407	322	15.8	6.5	10400	12400	180	168	76	30	981	630	17	20	3	3
7	14.5	13.3	487	448	38.7	40.6	11600	10500	15	14	11	13	205	171	19	19	1	1
8	13.1	12.9	323	318	38.8	54.9	11900	9700	42	25	24	12	204	182	25.7	13.0	0	1
9	12.6	10.4	387	320	31.1	18.7	11300	7100	73	33	69	31	328	67	40	9	N. D.	6
10	7.8	7.9	304	321	10.3	11.8	6000	2600	53	60	10	46	168	144	11	17	1	3
11	15.2	12.7	458	396	22.3	19.1	14900	6200	20	44	5	17	107	80	8	8	N. D.	2
12	11.7	7.5	360	249	27.3	52.8	22300	10700	46	15	26	11	221	166	80.5	20.9	1	1
13	14.2	11.1	444	336	10.5	25.4	11600	6800	67	23	49	17	128	115	66	8	0	1
14	12.6	11.7	419	379	18.1	26.2	4300	5500	58	20	62	24	175	155	9	14	0	3
15	11.3	11.3	378	382	36.2	53.2	11800	20700	67	48	47	48	796	518	9.2	14.2	0	1
16	12.8	12.5	404	398	22.7	46.5	15200	7200	26	35	16	30	353	291	8.9	8.7	0	0
17	10.6	10.9	365	379	21.1	22.3	5300	4500	17	15	14	12	121	121	11	10	3	5
18	11.8	10.4	379	338	47.4	38.0	9400	7600	14	N. D.	4	N. D.	143	N. D.	11.5	N. D.	1	4

N. D. : Not done

見の著しい改善と7日以内に胸部X線像の改善、白血球数、CRP、赤沈値の正常化がみられたもの。

有効(Good)：本剤投与後7日以内に自他覚所見、胸部X線像、臨床検査値の明らかな改善がみられたもの。

やや有効(Fair)：本剤投与後7日以内に自他覚所見の改善はみられるが、臨床検査所見の改善が不十分なもの。

無効(Poor)：本剤投与後7日以内に自他覚所見、臨床検査値の改善がみられなかったもの。

判定不能(Unknown)：臨床効果を判定できないもの。

細菌学的効果は分離菌の動向より消失(Eradicated)、減少(Decreased)、菌交代(Replaced)、不変(Unchanged)、不明(Unknown)と判定した。

試験管内抗菌力はTable 1に示した。各種臨床分離株に対するcefazopran, CAZ, CZX, CZON, IPM/CSの感受性およびMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>をまとめると、cefazopranの*S. aureus* 27株に対するMICは0.2~0.78 µg/mlに分布し、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>とも0.39 µg/mlでIPM/CSより劣るがその他の薬剤より優れていた。本剤の*E. coli* 27株に対するMICは≤0.05~3.13 µg/mlに分布し、他剤とほぼ同等の抗菌力を示した。*K. pneumoniae* 27株に対するMICは≤0.05~0.2 µg/mlに分布し、MIC<sub>50</sub>は0.1 µg/mlで他剤とほぼ同等であった。*S. marcescens* 19株に対するMICは≤0.05~6.25 µg/mlと幅広く分布し、MIC<sub>50</sub>は0.39 µg/ml, MIC<sub>90</sub>は3.13 µg/mlで、IPM/CSより劣るが他剤とほぼ同等であった。

*S. liquefaciens* 6株に対するMICは0.1~0.39 µg/mlに分布し、CAZ, CZXより若干劣っていたが優れた抗菌力を有していた。*P. vulgaris* 27株に対するMICは0.2~100 µg/ml以上に広く分布し、MIC<sub>50</sub>は0.78 µg/mlで、CAZ, CZON, CZXより劣っていた。*P. mirabilis* 27株に対するMICは0.2~3.13 µg/mlに分布し、CAZ, CZX, IPM/CSより劣っていた。

*M. morgani* 27株に対するMICは0.2~1.56 µg/mlに分布し、CAZ, CZONより劣るが、CZX, IPM/CSより優れていた。*P. aeruginosa* 27株に対するMICは0.39~25 µg/mlと幅広く分布し、MIC<sub>50</sub>は6.25 µg/mlであった。IPM/CSより劣るがCAZと同等で、CZON, CZXより優れていた。

臨床効果(Table 2)は肺炎4例では全例有効、基礎疾患にそれぞれ慢性気管支炎、肺癌、気管支拡張症を持つ4例の呼吸器感染症の急性増悪例では有効2例、やや有効1例、無効1例であった。膿胸の2例、急性扁桃炎、肺化膿症、敗血症のそれぞれ1例は有効であった。全体の有効率は84.6%であった。

症例5は88歳の男性で基礎疾患に慢性気管支炎があり、心不全を合併していた。本剤投与により臨床症状の改善があり、喀痰より検出された*S. marcescens*は除菌されたが発疹が出現したため投与中止し、やや有効と判定した。症例6の無効例は肺癌の進行例であり、本剤の効果は得られなかった。

細菌学的効果は検出された*Streptococcus pneumoniae* 1株、*K. pneumoniae* 1株、*S. marcescens* 1株のうち*S. pneumoniae* 1株は菌量の減少にとどまったが、他の2株は除菌された。

副作用は発疹が1例にみられたが、投与中止後消失した。臨床検査値の異常は肝機能値の異常変動4例(症例3, 4, 10, 11)、好酸球増多2例、血清カリウム値の上昇が2例に認められた。症例11では追跡検査はされていないが、それ以外の症例では投与終了後には臨床検査値の異常は改善し、重篤なものはなかった。

その他臨床検査値の変動がみられた症例5のGPT, Al-Paseの異常変動は心不全による肝うっ血の結果と考え、また、症例6の血小板減少、症例10の白血球減少、症例12の赤血球、ヘモグロビン減少はそれぞれ基礎疾患である肺癌、肝硬変、腎不全によるもので本剤との因果関係はないと判断した(Table 2, 3)。

以上よりcefazopranは各種呼吸器感染症に対して安全性が高く有用な薬剤と考えた。

## 文 献

- 1) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Siki S, Kondo M, Myake 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) 日本化学療法学会 MIC測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法の改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76-79, 1981

## Fundamental and clinical study of ceftazidime

Yoshimitsu Hayashi\*, Yasuo Yamada, Kazuhide Yamamoto, Toshihiko Takeuchi

First Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University

(\* Department of Respiratory Disease, Kasugai Municipal Hospital)

1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Hidekazu Hanaki, Tsuyoshi Ito, Yuki Tashiro

Fourth Department of Internal Medicine, Nagoya Higashi Municipal Hospital

Antimicrobial activity of ceftazidime against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*, which were detected from clinical cases, was inferior to that of imipenem, but its activity was superior to other cephem antibiotics. Its activity against *Klebsiella pneumoniae* was equivalent to that of other cephem antibiotics. Its activity against *Serratia liquefaciens*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* and *Morganella morganii* was equivalent or slightly inferior to other antibiotics. Ceftazidime was administered to 4 with pneumonia, 4 with acute aggravation of respiratory infectious diseases, who had underlying diseases of the lung and bronchus, 2 with pyothorax, 1 with acute tonsillitis, 1 with lung abscess and 1 with sepsis. The clinical effect was good in 84.6 % of the patients. The side effects from ceftazidime were skin rashes in 1, abnormal values of liver function test in 4, eosinophilia in 2 and an elevation of serum potassium in 2, but they were not severe.