

## 呼吸器感染症に対する ceftazidime の臨床的検討

松島 敏春・川西 正泰・木村 丹・安達 倫文  
 矢野 達俊・中村 淳一・小橋 吉博・富澤 貞夫  
 谷口 真・寒川 昌信・田辺 潤・田野 吉彦

川崎医科大学附属川崎病院第二内科\*

呼吸器感染症 7 例(慢性気管支炎 5 例, 肺炎 2 例)を対象とし, 注射用セフェム系抗生剤 ceftazidime (CZOP) を使用し, その有効性および安全性を検討した。症状, 検査所見, X 線像の改善度, 喀痰分離菌の消長からみた臨床効果は, 著効 1, 有効 3, やや有効 2, 判定不能 1 で, 有効率は 67% であった。喀痰分離菌 5 株のうち 4 株は消失し, 1 株は減少した。副作用として発熱が 1 例で認められたが, 臨床検査値の異常変動は認められなかった。

**Key words:** ceftazidime, respiratory infection, clinical efficacy

武田薬品工業株式会社で新しく開発された注射用セフェム系抗生剤である ceftazidime (CZOP) は, グラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広い抗菌力を有し, その安全性にも優れていることが, 臨床第 I 相, 前期第 II 相試験迄で確認されていた。そこで私共は, CZOP を呼吸器感染症に使用し, その有効性, 安全性, 有用性を検討したいと考えた。

対象とした症例は (Table 1), 平成 2 年 1 月から 3 年 6 月迄の 1 年 6 カ月の間に当科に入院した呼吸器感染症患者のうち, 本剤の臨床的効果が期待でき, 本試験参加の同意が被験者から得られた 7 名である。年齢は 69 歳から 79 歳迄, 平均 69.6 歳で, 男 3 例, 女 4 例で, 感染症の内訳は肺炎 2 例, 慢性気管支炎 5 例であった。

CZOP は 1 回量 0.5 g, 1.0 g, 2.0 g の何れかを 1 日 2 回, 1 回 60 分かけて点滴静注した。使用期間は 7 日から 15 日 (まる 14 日間) 迄, 平均 11.0 日で症例当りの使用量は 6.5 g から 56 g 迄, 平均 20.0 g であった。

臨床効果の判定は, 既に私共が発表し, 使用してきている方法<sup>1)</sup>に従い, 安全性に関しては化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告<sup>2)</sup>によった。

その結果, 症例 1 から 5 迄の慢性気管支炎患者における臨床効果は, その判定根拠を Table 2 に示した如く, 症例 1, 3, 4 では何れも解熱し, 膿性痰の改善, 核の左方移動を含む白血球数の減少, CRP 亢進の改善が得られており, 有効と判断した。残りの症例 2, 5 では解熱, 喀痰の性状, 量の改善, 白血球数や CRP 亢進の改善が部分的であり, やや有効と判定した。

肺炎 2 例のうち, 症例 6 は速やかな解熱, 膿性痰, 咳嗽の

消失, CRP 亢進の改善に加え, 右下肺部の浸潤影も速やかに吸収したので, 著効と判定できる。残る症例 7 では, 発熱や浸潤影の改善はみられたが, 基礎疾患である肺気腫に由来する呼吸困難(喘息発作)が増強したため, ステロイド剤の併用のやむなきに至り, 判定不能とした。

喀痰培養は全例で施行されたが, 有意な菌が分離されたのは 4 症例で 5 株 (*Staphylococcus aureus* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株, *Moraxella catarrhalis* 2 株, *Escherichia coli* 1 株) であった。このうち 4 株は消失したが, *M. catarrhalis* の 1 株は減少したにとどまった。

副作用に関しては症例 4 で発熱がみられた。すなわち, CZOP 投与 11 日目に 39.6°C の発熱が突然現れた。他の随伴症状はなく, 全身状態もよく, 検査所見も異常を認めなかったため, そのまま投薬を続行していたが, 発熱が持続した。再発熱出現後に CZOP の投与を中止したところ, 発熱は認められなくなった。このことから, 一旦解熱していた体温が CZOP 投与開始 11 日目から, 再び著明に上昇したのは, 多分当該薬剤による薬物熱であろうと考えた。



各症例の CZOP 使用前後の臨床検査値を Table 3 に示したが, 全例において, 異常変動となるものはなかった。症例 2 において CZOP 使用後好酸球が実数 639/mm<sup>3</sup> と 500 をこえたが, 本患者は喘鳴を伴い, 末梢血好酸球は日頃から増減があるため, 治験薬に関連したものとは考え難い。

幅広い抗菌域と強い抗菌力を有し<sup>3)</sup>, 安全性にも優れているとされる新しい注射用セフェム剤, CZOP を臨床後期第 II 相試験として GCP<sup>4)</sup>に則り, 7 例の呼吸

Table 1. Patients with respiratory tract infection treated with cefozopran

| No. | Age (y) | Sex | Diagnosis                        | Dose (g × times /day) | Duration | Clinical effect | Isolated organisms ( before after )  | Bacteriological effect | Side-effects |
|-----|---------|-----|----------------------------------|-----------------------|----------|-----------------|--|------------------------|--------------|
|     |         |     | Underlying disease               |                       |          |                 |  |                        |              |
| 1   | 49      | F   | Chronic bronchitis<br>(-)        | 1 × 2                 | 11       | good            | <i>S. aureus</i><br><i>P. aeruginosa</i><br>(-)  | eradicated             | -            |
| 2   | 56      | M   | Chronic bronchitis<br>(-)        | 2 × 2                 | 13       | fair            | <i>H. parainfluenzae</i><br><i>α-Streptococcus</i><br><i>Neisseria</i><br><i>α-Streptococcus</i><br><i>Neisseria</i> | unknown                | -            |
| 3   | 71      | F   | Chronic bronchitis<br>(-)        | 0.5 × 2               | 11       | good            | <i>M (B). catarrhalis</i><br><i>M (B). catarrhalis</i>   | decreased              | -            |
| 4   | 75      | F   | Chronic bronchitis<br>(-)        | 1 × 2                 | 13       | good            | <i>M (B). catarrhalis</i><br><i>A. calcoaceticus</i>   | replaced               | Fever        |
| 5   | 79      | M   | Chronic bronchitis<br>(-)        | 0.5 × 2               | 7        | fair            | <i>α-Streptococcus</i><br><i>Neisseria</i><br><i>α-Streptococcus</i><br><i>Neisseria</i>                             | unknown                | -            |
| 6   | 79      | F   | Pneumonia<br>(-)                 | 2 × 2                 | 15       | excellent       | <i>E. coli</i><br>(-)  | eradicated             | -            |
| 7   | 78      | M   | Pneumonia<br>Pulmonary emphysema | 2 × 2                 | 8        | unknown         | <i>γ-Streptococcus</i><br><i>α-Streptococcus</i><br><i>Staphylococcus</i> sp.  | unknown                | -            |

Table 2. Basic data for evaluating the clinical effect

| No. | Symptoms     |          |          |          | Laboratory findings     |              | Chest X-ray   | Isolated organisms ( before after )                             | Clinical effect |
|-----|--------------|----------|----------|----------|-------------------------|--------------|---|---|-----------------|
|     | B.T          | P.S      | V.S      | cough    | WBC (neutrophil)        | CRP          |   |   |                 |
| 1   | 39.0<br>36.0 | P<br>M   | ++<br>+  | ++<br>±  | 7200 (90)<br>3700 (59)  | 1.50<br>0.17 | n. f  | <i>S. aureus, P. aeruginosa</i><br>(-)                          | good            |
| 2   | 37.4<br>36.5 | P<br>P   | ##<br>## | ++<br>++ | 10500 (65)<br>7100 (33) | 0.56<br>0.10 | n. f  | (-)<br>(-)  | fair            |
| 3   | 38.2<br>37.0 | P<br>M   | ++<br>++ | +<br>+   | 17800 (87)<br>8600 (71) | 11.0<br>4.18 | n. f  | <i>M (B). catarrhalis</i> (++)<br><i>M (B). catarrhalis</i> (±) | good            |
| 4   | 37.0<br>36.8 | PM<br>M  | +<br>+   | +<br>-   | 6600 (67)<br>3000 (46)  | 1.56<br>0.10 | n. f  | <i>M (B). catarrhalis</i><br><i>A. calcoaceticus</i>            | good            |
| 5   | 39.0<br>38.0 | PM<br>PM | ++<br>++ | +<br>+   | 10100<br>8200 (75)      | 11.0<br>11.0 | n. f  | (-)<br>(-)  | fair            |
| 6   | 38.9<br>36.6 | P<br>-   | +<br>-   | +<br>-   | 6200 (73)<br>6300 (53)  | 11.0<br>0.35 |  | <i>E. coli</i><br>(-)   | excellent       |
| 7   | 38.1<br>36.4 | PM<br>PM | +<br>+   | +<br>+   | 7000 (63)<br>7300 (88)  | 11.0<br>n. d |  | (-)<br>(-)  | unknown         |

B.T : body temperature, P.S : sputum properties, V.S : sputum volume, P : pyoid, PM : pyo-mucous, M : mucous.

Table 3. Laboratory findings of patients treated with cefozopran

| No. | WBC (/mm <sup>3</sup> ) |      | RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) |     | Hb (g/dl) |      | Platelets (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> ) |      | Eosino (%) |   | GOT (IU) |    | GPT (IU) |    | AL-P (IU) |     | S-Cr (mg/dl) |     | BUN (mg/dl) |    |
|-----|-------------------------|------|---|-----|-----------|------|---|------|------------|---|----------|----|----------|----|-----------|-----|--------------|-----|-------------|----|
|     | B                       | A    | B                                       | A   | B         | A    | B   | A    | B          | A | B        | A  | B        | A  | B         | A   | B            | A   | B           | A  |
|     | 1                       | 7200 | 3700                                    | 390 | 393       | 12.6 | 12.6  | 21.1 | 26.4       | 1 | 4        | 19 | 21       | 9  | 12        | 123 | 96           | 0.6 | 0.5         | 10 |
| 2   | 10500                   | 7100 | 494                                     | 446 | 17.4      | 15.8 | 18.3  | 13.3 | 4          | 9 | 34       | 28 | 39       | 33 | 182       | 156 | 1.0          | 0.7 | 11          | 7  |
| 3   | 17800                   | 8600 | 433                                     | 396 | 14.3      | 13.4 | 11.6  | 24.4 | 0          | — | 26       | 30 | 12       | 21 | 174       | 206 | 0.3          | 0.2 | 14          | 10 |
| 4   | 6600                    | 3000 | 343                                     | 395 | 10.9      | 12.4 | 24.6  | 17.2 | 1          | 2 | 16       | 16 | 13       | 8  | 146       | 160 | 0.6          | 0.6 | 10          | 14 |
| 5   | 10100                   | 8200 | 430                                     | 387 | 14.4      | 12.6 | —   | 22.3 | —          | 1 | 13       | 17 | 11       | 12 | 98        | 94  | 1.0          | 1.0 | 13          | 18 |
| 6   | 6200                    | 6300 | 351                                     | 390 | 10.7      | 12.0 | 16.8  | 31.2 | 1          | 3 | 23       | 21 | 20       | 21 | 191       | 216 | 0.6          | 0.5 | 14          | 20 |
| 7   | 7000                    | 7300 | 381                                     | 374 | 10.8      | 10.8 | —   | 22.2 | 9          | 1 | 16       | 15 | 3        | 8  | 176       | 170 | 1.0          | 0.8 | 11          | 18 |

B: before A: after

器感染症に使用した。

その結果、臨床効果判定のできる6症例での有効率は6例中4例、67%であった。CZOPの全国集計によると呼吸器感染症における著効、有効を合せた有効率は435例中374例、86.0%と高く、中でも肺炎では175例中158例、90.3%と極めて高く、慢性気道感染症でも120例中93例、77.5%と高いものであったとされている。従って、私共の成績はそれを下回っており、その理由は症例数が少なく症例に偏りがあった可能性や効果判定が厳しい可能性がある。私共がやや有効とした症例は、解熱あるいは体温の下降、白血球数の正常化など部分的には改善しており、有効ととれなくもないが、私共がこれ迄判定基準としてきたものに従った。

細菌学的には、喀痰分離菌5株中4株が消失し、1株が減少と良い成績であり、全国集計と一致していた。中でも注目されるのは、これら菌が証明され、消失、減少した症例が全て有効例であり、細菌学的効果と臨床効果が完全に一致した点である。もう一つの注目される点は、緑膿菌を除菌できていた点である。

副作用に関しては、1例でCZOPによると考えられる発熱が出現した。体温こそ39.0°Cをこえる程高かったが、発疹などの他の随伴症状や臨床検査値の異常変動を伴っておらず、本剤の中止により、速やかに解熱した。臨床検査値異常変動も全く認められず、全国集計での臨床検査値異常変動の出現が少なかったことと一致するものとする。

呼吸器感染症を対象として検討した今回の私共のCZOPの有効性は67%と必ずしも高くなかった。しかし、優れた点がいくつか認められ、多数例を集めた全国集計での成績は極めて優れているので、今後更に検討していく価値のある薬剤と考える。

#### 文 献

- 1) 松島敏春ほか：Cefdinirに関する臨床的検討。Chemotherapy, 37 (S-2) : 525-535, 1989
- 2) 日本化学療法学会：副作用判定基準検討委員会報告。1991
- 3) 武田薬品工業㈱：SCE-2787 (cefzopran) 参考資料
- 4) 日本製薬工業協会：医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) 及びGCPマニュアル。1990

Clinical evaluation of cefozopran in respiratory infections

Toshiharu Matsushima, Masayosi Kawanishi, Makoto Kimura, Michifumi Adachi,  
Tatsutoshi Yano, Junichi Nakamura, Yoshihiro Kobashi, Sadao Tomizawa,  
Makoto Taniguchi, Masanobu Samukawa, Jun Tanabe, and Yoshihiko Tano,  
Internal Medicine (II), Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital  
2-1-80 Nakasange, Okayama 700, Japan

The clinical efficacy and safety of cefozopran (CZOP) were studied in 7 patients with respiratory infections. CZOP was administered in daily doses of 1.0 g, 2.0 g, or 4.0 g for an average of 11.0 days by drip intravenous infusion. The clinical efficacy in seven patients with respiratory infections (five chronic bronchitis and two pneumonia) was excellent in one, good in three, fair in two. The one other patient could not be evaluated because of use of steroid for his dyspnea. Four of 5 strains of isolated bacteria were eradicated and one strain decreased. Drug fever, as a side effect, was noted in only one patient.