

Cefozopran の臨床的検討

長谷川健司・山岡 直樹・山木戸英人・山木戸道郎

広島大学医学部第二内科学教室*

新しく開発された注射用セフェム系抗生物質である cefozopran (CZOP) を呼吸器感染症 7 例 (びまん性汎細気管支炎 2 例, 肺炎 5 例) に対して使用し, その臨床効果および安全性に関する検討を行った。

投与方法は 1 回 0.5 または 1 g を 1 日 2 回静注または点滴静注し, 投与期間は 4~25 日間であった。基礎疾患の重篤化により判定不能となった 1 例を除く 6 例での臨床効果は有効 3 例, やや有効 2 例, 無効 1 例であった。

本剤を投与した 7 例中 1 例に食欲低下を認めたが, 臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words: cefozopran, 呼吸器感染症

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社で合成された新規の注射用セフェム系抗生物質である。本薬は 3 位側鎖に imidazopyridazinium 基を導入しており, zwitter ion 構造を有することから, グラム陰性菌の外膜透過性を高め, 側鎖の窒素原子上の陽電荷の非局在化により, グラム陽性菌の細胞壁の透過性をも高めたことで, グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広く強い抗菌力スペクトルを有し, 既存のセフェム剤に比べてバランスのとれた薬剤である。本薬は β -lactamase に対して安定で, 本酵素産生株にも強い抗菌力を示すなどの特長をもっている¹⁻³⁾。

CZOP の安全性については, 既に前臨床試験において検討されており, 臨床第一相試験においてヒトでの体内動態と安全性が確認されている⁴⁻⁷⁾。

今回われわれは呼吸器感染症患者 7 例に本剤を投与し, 臨床効果と安全性について検討したので報告する。

対象は平成 1 年 10 月から平成 3 年 6 月までに, 広島大学医学部第二内科に入院した患者で, 本治験へ参加の同意の得られた呼吸器感染症 7 例 (男 3 例, 女 4 例, 年齢は 17 歳~75 歳, 平均 52 歳) である。その内訳は, びまん性汎細気管支炎 2 例, 肺炎 5 例であった。基礎疾患としては, 肺癌 2 例, 慢性副鼻腔炎, 慢性関節リウマチ, 糖尿病, びまん性汎細気管支炎各 1 例であった。CZOP の投与方法は 1 回 0.5 g~1 g を 1 日 2 回静注または点滴静注した。投与期間は 4 日間から 25 日間であった。

臨床効果の判定は, 自他覚症状 (咳嗽, 喀痰, 呼吸困難, 胸痛, ラ音, 脱水症状, チアノーゼ) のほかに

白血球数, CRP, ESR, 胸部レ線像などの臨床検査と起炎菌の推移, 喀痰量および性状などを参考にして総合的に判断し, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に判定した。

安全性に関しては, 投与開始から終了まで自他覚的副作用の有無を観察し, また, 投与前後には臨床検査を実施し, その変動を検討した。

対象症例の臨床成績を Table 1 に示した。なお, 症例 7 は基礎疾患に肺癌, 合併症に糖尿病, 放射性肺炎, DIC をもった症例であったが, 本剤投与期間中に転移部 (骨, 肝臓) を含めて腫瘍の増大が認められ, 全身状態も悪化したため効果判定から除外した。臨床効果はびまん性汎細気管支炎ではやや有効 2 例, 肺炎では有効 3 例, 無効 1 例であった。特に症例 3 は基礎疾患に肺線維症を有する症例であるが, 慢性感染巣の急性増悪を繰り返しており, 今回は 3 カ月前に imipenem/cilastatin にて症状改善したが, 1 カ月前より再増悪し, imipenem/cilastatin, cefoperazone に反応せず, latamoxef, tobramycin の大量療法を行ったが, 副作用のため治療の継続が困難となったため本剤を使用した。投与開始後速やかに呼吸困難, 胸部ラ音などの症状が改善し, 投与終了時には, CRP, ESR などに検査所見も正常化したため有効と判定した。

細菌学的効果については, 4 例で起炎菌が分離され, *Haemophilus influenzae* 1 株は消失したが, *Pseudomonas aeruginosa* 3 株は存続した。*P. aeruginosa* による感染症患者の難治療性は知られているところであるが, 本薬においても同様に治療の限界があり, 適切

Table 1. Clinical and bacteriological effects of cefozopran

No.	Age Sex	Clinical diagnosis (Underlying disease)	Dose (days) T total	Isolated organism	B. T.	WBC	CRP	ESR	Chest X-P*	Clinical effect	Side effect Remarks
1	71 F	DPB (Chronic sinusitis)	1 g × 2 (25) 50 g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	36.4 ↓ 36.6	12800 ↓ 15500	5.9 ↓ 0.8	88 ↓ 75	(+)	Fair	
2	30 M	Pneumonia	0.5 g × 2 (10) 10 g	<i>H. influenzae</i> ↓ No sputum	36.8 ↓ 35.6	9000 ↓ 5900	0.3 ↓ 0.3	5 ↓ 3	(H)	Good	
3	69 F	Pneumonia (DPB, Pulmonary fibrosis, RA)	1 g × 2 (15) 30 g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	36.8 ↓	7500 ↓ 6800	3.6 ↓ 0.5		(+)	Good	Anorexia Chromaturia
4	75 M	Pneumonia (Lung cancer)	1 g × 2 (10) 20 g	N. F. ↓ N. F.	38.9 ↓ 36.4	12600 ↓ 7200	15.0 ↓ 0.3	58 ↓ 20	(H)	Good	
5	32 M	DPB	1 g × 2 (5) 10 g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>		9000 ↓ 6200	3.0 ↓ 0.7	34 ↓ 33	(-)	Fair	
6	17 F	Pneumonia	0.5 g × 2 (4) 3.5 g	N. T. ↓ N. F.	37.4 ↓ 38.2	9000 ↓ 10600	1.9 ↓ 3.0	76 ↓ 72	(-)	Poor	
7	71 F	Pneumonia (Lung cancer, DM, DIC, Radiation pneumonitis)	1 g × 2 (16) 31 g	<i>S. aureus</i> (MRSA) ↓ <i>S. aureus</i> (MRSA)	39.0 ↓ 37.6	25100 ↓ 29500	28.7 ↓	128 ↓	(?)	Unevaluable	

DPB : diffuse panbronchiolitis

RA : rheumatoid arthritis

DM : diabetes mellitus

DIC : disseminated intravascular coagulation

N. F. : normal flora

N. T. : not tested

* (H) : improved

(-) : not changed

(?) : unevaluable

* (H) : improved

(-) : not changed

(?) : unevaluable

Table 2. Laboratory findings of patients treated with cefozopran

No.		RBC	Hb	Ht	Eosino.	Platelets	S-GOT	S-GPT	ALP	BUN	S-Cr
		($\times 10^4/\text{mm}^3$)	(g/dl)	(%)	(%)	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	(U/l)	(U/l)	(IU)	(mg/dl)	(mg/dl)
1	B	468	13.7	43.6	4	41.5	23	14	73	12	0.64
	A	440	12.9	40.6	0	32.2	17	9	67	9	0.48
2	B	409	13.7	40.4	6	30.2	24	18	97	14	0.75
	A	421	13.5	39.9		19.6	22	17	92	11	0.64
3	B	340	10.2	32.1	5	52.1	18	11	64		
	A	329	10.3	30.7	1	39.6	12	8	49	18	0.74
4	B	414	14.0	41.0	1	19.9	16	7	73	12	0.91
	A	438	13.8	43.4	2	32.8	18	8	71	15	0.78
5	B	487	14.8	42.3	7	38.6	17	10	26	10	0.68
	A	478	14.0	41.0	6	39.1	24	26		11	0.30
6	B	410	13.3	37.2	2	32.4	19	10	68	14	0.44
	A	402	12.8	36.7	5	41.1	17	18	72	16	0.42
7	B	398	10.7	31.7	0	31.0	16	15	200	20	0.66
	A	317	8.5	25.0	0	27.1	25	21	276	15	0.55

B : before A : after

な使用が必要であると考えられた。

本剤を投与した7例中1例に投与6日目より投与終了時まで食欲低下が認められたが、本症例では他の抗生物質でも同様に食欲低下が認められており、本症例に特有の副作用であると考えられた。臨床検査値の異常変動は1例も認められなかった。なお1例に赤色尿が認められた。

今回の検討では、他剤無効例が多く(6例中5例)、また、起炎菌として分離された *P. aeruginosa* は耐性化している可能性が高く、難治性の感染症患者を対象としていたために有効症例が少なかったが、CZOP は呼吸器感染症の治療薬として今後有用性が期待される薬剤であると考えられた。

文 献

- 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 Antibiot* 45 (5) : 709-720, 1992
- Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T : Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 29 : 509-518, 1992
- 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. 36 (7) : 1358-1366, 1992
- 神子田 武, 他 : SCE-2787 (HCl) のマウスおよびラットにおける急性毒性試験。薬理と治療, 20, Supple. 11 : 2591-2597, 1992
- 茶谷 文雄, 他 : SCE-2787 (HCl) のラットにおける4週間静脈内投与毒性試験。薬理と治療, 20, Supple. 11 : 2599-2614, 1992
- 佐々木 啓, 他 : SCE-2787 (HCl) のビーグル犬における4週間静脈内投与毒性試験。薬理と治療, 20, Supple. 11 : 2615-2633, 1992
- 山本 俊夫, 他 : Cefozopran の臨床第1相試験。診療と新薬, 30 : 281-304, 1993

Clinical study of cefozopran

Kenji Hasegawa, Naoki Yamaoka, Hideto Yamakido and Michiro Yamakido

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima university

The clinical effects and safety of cefozopran (CZOP), a newly developed injectable cephem antibiotic, on respiratory tract infections were investigated in 7 patients (2 with diffuse panbronchiolitis and 5 with pneumonia). The drug was intravenously infused at a dose of 0.5-1.0 g twice a day for 4-25 days. The drug was clinically evaluated as being good in 3 patients, fair in 2 patients, and poor in 1. The drug's clinical effect could not be evaluated in 1 patient because of an increase in the severity of the underlying disease. Anorexia was observed in 1 of the 7 patients, but no abnormal changes in clinical laboratory test values were observed.