

## Ceftizoxime (CZX) に関する臨床研究

村尾 誠・寺井継男・阿部庄作・大崎 饒

北海道大学医学部第一内科

矢口 憲・荻 光春

国立療養所西札幌病院内科

今 寛・見上 隆

北海道社会保険中央病院内科

鈴木克男

共済組合連合会幌南病院呼吸器科

佐々木雄一

岩見沢労災病院内科

森山洋子・黒田練介

岩見沢市立総合病院内科

南須原浩一

砂川市立病院内科

下村寿太郎

深川市立病院内科

原田一紀

市立旭川病院内科

近藤 清

帯広厚生病院内科

肺炎24例を含む呼吸器感染症41症例を中心に、尿路・胆道感染症を加えた49症例につき、新しいセファロスポリン系薬剤 Ceftizoxime の臨床効果を検討した。投与量は主として1回1gとし、1日2回静注または点滴静注により投与した。その結果、尿路感染症の7例はすべて有効で、このうち著効が5例(71.4%)にみられた。呼吸器感染症では肺炎24例中20例(83.3%)に有効で、このうち著効は9例(37.5%)、有効は11例(45.8%)であった。肺炎以外の気道感染では17例中著効2例、有効11例の13例(76.5%)に有効で、効果のないものはほとんど肺癌などの合併症や基礎疾患のあるものであったことを考えると、この有効率は高く評価できる。

分離菌のうち、*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* について測定した MIC は、これまでの報告における結果と同様、低い値であり、これらの菌には強い抗菌力を示すことがわかった。副作用として発疹が2例、トランスアミナーゼの異常が3例に出現した。これらは他のセファロスポリン系薬剤にもみられるものであり、頻度の上で出現率が著しく多いとか、程度が重いというものではなかった。

以上のことから、Ceftizoxime は呼吸器感染症の治療上有効な薬剤として、これまでのセファロスポリンに優るものとして検討されるべき薬剤と考えた。

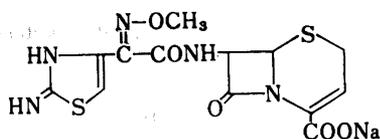
## はじめに

Ceftizoxime (CZX) は、藤沢薬品工業株式会社が開発したセファロスポリン系の新抗生剤である。化学構造は従来のセファロスポリン系薬剤と異なり、母核3位に側鎖をもたず、母核とアミノチアゾール核の間に、N-OCH<sub>3</sub> をつけているのが特徴であり (Fig. 1), β-ラクタマーゼに対し強い抵抗性を示すのが特徴とされている<sup>1)</sup>。

CZX は他のセファロスポリン系薬剤と同様に、広範囲の抗菌スペクトルをもち、*Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示す他、グラム陰性菌に対しては、これまでのものに比べ非常に強い抗菌力を示すことが示されている<sup>1)</sup>。

今回、呼吸器感染症を中心に、CZX の有用性を臨床的に検討したのでその成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Ceftizoxime (CZX)



## I. 対象

昭和54年2月から同年6月にかけて、当科およびその関連施設に入院した呼吸器感染および尿路・胆道感染症の患者、合計49例に CZX を使用し、その効果を検討した。

対象患者の内訳は Table 1 のとおりである。男性34名、女性15名、年齢17才から80才まで、その平均年齢は56才である。なお、対象の選択にあたり、呼吸器疾患については、膿性痰、発熱、胸部X線写真異常、白血球増多、CRP 陽性、赤沈亢進などから明らかに感染が存在するものに限定した。また、皮内テストにより CZX、CEZ アレルギーのあるもの、また、セファロスポリン

Table 1 Patients treated with Ceftizoxime

A) Respiratory tract disease	
Pneumonia.....	24 cases
Chronic bronchitis and bronchiectasis	12 cases
Complicated infection	
(Lung cancer, Bronchial asthma) ...	5 cases
(Lung fibrosis	
B) Urinary tract infection.....	
	7 cases
C) Acute cholecystitis.....	
	1 case

系薬剤に対するアレルギーの既往のあるもの、妊婦や授乳中のもの、重篤な腎・肝機能障害のあるものは除外した。

## II. 薬剤の投与量と投与方法

原則として CZX 0.5~1g を1日2回静注または点滴静注することとしたが、症例により重症の場合は1回2gまで(1日4gまで)主治医の判断で増量して使用できるものとした。なお、本剤の投与中、併用薬剤として他の抗生剤、消炎剤、解熱剤などの投与は極力避けることとしたが、止むを得ず併用したときは記載して参考資料とした。

## III. 効果の判定基準

臨床効果の判定は総合的に行なったが、肺炎と気道感染症ではやや異なった基準で行なった。肺炎では胸部X線写真上の陰影の改善に重きをおいたが、その陰影の消失に加えて、咳や痰などの自覚症状、白血球数、赤沈、CRP などの検査成績の推移をあわせて総合的に判定した。すなわち、投与7日以内に胸部X線写真上の陰影の明らかな改善があり、自覚症状、検査所見がすべて改善したものを著効(卅)、投与7日以内にX線写真上の陰影の改善をみとめるが、自覚症状、検査所見の改善に7日以上を要したものを有効(卍)、陰影の変化は充分でなかったが、自覚症状、検査所見の改善はみられたものをやや有効(+), X線写真上の陰影の変化、自覚症状、検査所見のいずれにも変化がないか、むしろ悪化したものを無効とし、4段階に分けた。その他の呼吸器感染症においては肺炎の場合に準じたが、自覚症状をもとにして検査成績の推移を加え総合的に判定した。すなわち、咳や痰などの呼吸器症状が1~2日で著しく改善し、検査成績も投与中あるいは投与後に著しく改善したものを著効とし、これらの自覚症状が3~4日で明瞭な改善を示し臨床検査成績が投与中あるいは投与後にかなり改善したものを有効、症状が充分ではないがある程度改善し、検査成績も改善があり、無効とはいえないものをやや有効、症状は変化しないか、あるいは変化しても検査成績上変化がみられない場合は無効とした。

尿路感染症、胆道感染症については自覚症状と検査成績から肺炎以外の呼吸器感染症における判定基準に準じて判定した。ただ、尿路感染症については、原因菌の消長を重要視した。

## IV. 成績

症例別の効果は Table 2, 3, 4 にまとめたとおりである。

Table 2 Clinical effects of Ceftizoxime (CZX)

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Severity of illness	Complication and/or Underlying disease
1	K. H.	M	17	Pneumonia	Moderate	—
2	S. Y.	M	54	Pneumonia	Moderate	—
3	T. Y.	F	58	Pneumonia	Severe	—
4	T. Y.	M	29	Pneumonia	Severe	—
5	U. K.	M	74	Pneumonia	Mild	Pulmonary emphysema Pulmonary tuberculosis
6	T. K.	M	29	Pneumonia	Mild	Acute gastritis
7	T. O.	F	71	Pneumonia	Moderate	—
8	T. S.	M	60	Pneumonia	Mild	Hepatitis
9	K. N.	M	76	Pneumonia	Moderate	Essential hypertension
10	K. O.	M	30	Pneumonia	Mild	—
11	M. I.	M	26	Pneumonia	Mild	Chronic hepatitis
12	N. M.	M	37	Pneumonia	Moderate	—
13	K. T.	M	55	Pneumonia	Moderate	Cardiac insufficiency
14	F. M.	M	59	Pneumonia	Moderate	Pulmonary tuberculosis
15	H. T.	M	58	Pneumonia	Moderate	SRY-DRAGER'S SYNDROM
16	K. M.	M	27	Pneumonia	Moderate	—
17	T. H.	M	51	Pneumonia	Moderate	—
18	H. M.	M	49	Pneumonia	Moderate	—
19	Y. N.	M	64	Pneumonia	Mild	Hypertension Coronary insufficiency
20	M. O.	F	27	Pneumonia	Moderate	—
21	Y. T.	M	73	Pneumonia	Moderate	Lung cancer
22	T. T.	M	70	Pneumonia	Moderate	Lung cancer
23	G. U.	M	54	Pneumonia	Moderate	Hypertension
24	M. K.	F	68	Pneumonia	Moderate	—

\* : Normal flora

The other antibiotic (TOB: 180 mg/day) was administered concomitantly only in one case (Case No. 15).

in patients with acute pneumonia

Dosage of CZX			Organisms detected in sputum	Clinical effect	Side effect
Daily dose (g x times)	Duration (days)	Route			
1.0 x 2	2	i. v.	n. f. *	Excellent	—
2.0 x 2	4	d. i.			
1.0 x 2	5	i. v.			
1.0 x 2	21	i. v.	<i>E. cloacae</i> → (-)	Excellent	—
1.0 x 2	14	i. v.	n. f.	Excellent	—
1.0 x 2	22	i. v.	?	Excellent	—
1.0 x 2	14	i. v.	<i>S. pneumoniae</i> → (-)	Good	—
1.0 x 2	14	d. i.	n. f.	Excellent	—
1.0 x 2	14	d. i.	?	Excellent	—
1.0 x 2	9	i. v.	n. f.	Good	Eruption on the 7 th day
1.0 x 2	5.5	d. i.	?	Excellent	—
1.0 x 2	11	d. i.	n. f.	Good	—
1.0 x 2	7	d. i.	n. f.	Excellent	—
1.0 x 2	14	d. i.	<i>S. epidermidis</i> → <i>E. cloacae</i>	Good	—
1.0 x 2	14	d. i.	n. f.	Good	—
1.0 x 2	14	d. i.	?	Fair	—
1.0 x 2	13	d. i.	?	Poor	—
1.0 x 2	14	i. v.	n. f.	Good	—
1.0 x 2	14	i. v.	n. f.	Good	—
1.0 x 2	14	i. v.	<i>K. pneumoniae</i> → (-)	Good	—
1.0 x 2	14	i. v.	<i>K. pneumoniae</i> → (-)	Good	—
1.0 x 2	13	d. i.	n. f.	Excellent	(Eruption on the 7 th day)
1.0 x 2	8	d. i.	?	Fair	—
1.0 x 2	22	i. v.	?	Fair	—
1.0 x 2	10	i. v.	?	Good	—
1.0 x 2	14	i. v.	?	Good	—

Table 3 Clinical effects of Ceftizoxime (CZX) in patients

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Severity of illness	Complication and/or Underlying disease
25	M. M.	F	70	Infected bronchiectasis	Moderate	---
26	Y. F.	F	54	Infected bronchiectasis	Severe	Hypertension Gallstone disease
27	M. I.	M	66	Infected bronchiectasis	Moderate	Pleurisy
28	H. S.	F	64	Infected bronchiectasis	Moderate	---
29	H. M.	M	64	Chr. bronchitis	Moderate	Hypertension, B. P. H.
30	Y. K.	M	65	Chr. bronchitis (Acute exacerbation)	Moderate	Pneumoconiosis
31	Y. T.	M	80	Chr. bronchitis (Acute exacerbation)	Moderate	Pneumoconiosis
32	S. N.	M	66	Chr. bronchitis	Moderate	Pneumoconiosis
33	K. I.	M	33	Chr. bronchitis	Moderate	---
34	T. U.	M	72	Chr. bronchitis (Acute exacerbation)	Moderate	Pulmonary emphysema
35	K. H.	M	62	Chr. bronchitis (Acute exacerbation)	Moderate	Bronchiectasis Pulmonary emphysema
36	S. M.	M	68	Chr. bronchitis	Moderate	---
37	M. Y.	M	57	Infected pulmonary fibrosis	Moderate	Lung cancer
38	R. T.	F	45	Infected bronchial asthma	Mild	Gastritis
39	T. H.	M	60	Infected bronchial asthma	Mild	---
40	G. N.	M	68	Infected lung cancer	Severe	---
41	K. N.	M	66	Infected lung cancer	Mild	Cancerous pleurisy

\*:Normal flora

Table 4 Clinical effects of Ceftizoxime (CZX) in patients

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Severity of illness	Complication and/or Underlying disease
42	T. N.	F	64	Acute UTI	Moderate	Multiple myeloma
43	K. S.	F	62	Chronic UTI (Acute exacerbation)	Severe	Sepsis (?)
44	K. Y.	F	53	Acute cystitis	Moderate	SHY-DRAGER's disease
45	E. M.	F	50	Acute pyelonephritis	Moderate	---
46	Y. T.	F	42	Acute pyelonephritis	Moderate	---
47	M. S.	F	67	Acute pyelonephritis	Moderate	---
48	M. H.	F	75	Acute pyelonephritis	Moderate	Chronic gastritis
49	M. H.	M	63	Acute cholecystitis	Moderate	Gallstone disease

## with chronic respiratory tract infection

Dosage of CZX			Organisms detected in sputum	Clinical effect	Side effect
Daily dose (g × times)	Duration (days)	Route			
2.0 × 2	14	d. i.	n. f. *	Good	—
2.0 × 2	14	d. i.	<i>S. aureus</i> → (-)	Excellent	—
1.0 × 2	7	d. i.	<i>H. influenzae</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Good	—
1.0 × 2	14	d. i.	<i>P. morgani</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Good	—
1.0 × 2	14	i. v.	<i>K. pneumoniae</i> → <i>K. pneumoniae</i>	Good	—
1.0 × 2	8	i. v.	<i>P. cepacia</i> → (-)	Excellent	—
1.0 × 2	11	i. v.	<i>S. epidermidis</i> → (-)	Good	—
1.0 × 2	14	d. i.	n. f.	Good	—
1.0 × 2	11	d. i.	n. f.	Good	—
1.0 × 2	12	i. v.	<i>Citrobacter</i> → <i>H. influenzae</i>	Good	—
1.0 × 2	9	d. i.	<i>H. influenzae</i> → ?	Good	—
1.0 × 2	14	d. i.	n. f.	Good	—
1.0 × 2	15	d. i.	<i>K. pneumoniae</i> → <i>Candida</i>	Fair	—
0.5 × 1	7	d. i.	n. f.	Good	—
1.0 × 2	7	d. i.	n. f.	Poor	—
0.5 × 2	13	i. v.	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Poor	—
1.0 × 2	10	i. v.	<i>K. pneumoniae</i> → (-)	Fair	Eruption on the 10 th day

## with urinary or biliary tract infection

Dosage of CZX			Organisms	Clinical effect	Side effect
Daily dose (g × times)	Duration (days)	Route			
0.5 × 2	7	i. v.	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>5</sup> /ml → (-)	Excellent	—
1.0 × 2	2	i. v.	<i>S. marcescens</i> > 10 <sup>5</sup> /ml → (-)	Excellent	—
2.0 × 2	7	i. v.			
1.0 × 2	9	d. i.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml → (-)	Excellent	—
0.5 × 2	14	i. v.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml → (-)	Good	—
1.0 × 2	5	d. i.	<i>E. coli</i> > 10 <sup>5</sup> /ml → (-)	Good	—
2.0 × 2	6.5	d. i.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml → (-)	Excellent	—
0.5 × 2	14	i. v.	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml → (-)	Excellent	—
0.5 × 2	17	i. v.	?	Fair	—

Table 5 Clinical effects of Ceftizoxime by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Pneumonia	24	9	11	3	1
Chr. bronchitis, Infected bronchiectasis	12	2	10		
Infected pulmonary disease	5		1	2	2
Subtotal	41	11 80.5%	22	5	3
Urinary tract infection	7	5	2		
Cholecystitis	1			1	
Subtotal	8	5	2	1	
Total	49	16 81.6%	24	6	3

## 1. 疾患別臨床効果 (Table 5)

## 1) 肺炎

肺炎と判断され、対象となった症例は24例あり、肺癌や肺結核に肺炎が合併したと考えられた症例が4例含まれていた。原因菌と考えられるものが分離された症例は5例で、他の19例のうち特別な菌が分離されなかったもの9例、正常細菌叢だけが分離されたものは10例であった。分離菌の内訳は、*K. pneumoniae* 2例、*S. pneumoniae* 1例、*S. epidermidis* 1例、*E. cloacae* 1例の合計5例であった。

効果は24例中著効9例と有効11例であり、著効と有効を合わせると20例(83%)に効果があった。なお、肺結核や肺癌に肺炎を合併したと考えられた症例4例は、1例が有効、3例がやや有効であった。

## 2) 肺炎以外の呼吸器感染症

気道感染症例17例のうち著効と有効を合わせると13例(76%)に効果があり、無効例は気管支喘息、肺癌に感染が合併したと考えられたおのおの1例で、やや有効は2例で、肺癌や肺線維症に感染を合併したおのおの1例にみられた。いっぽう、このような基礎疾患がない慢性気管支炎や気管支拡張症の12例についてみると、全例に有効で、著効2例、有効10例であった。なお、起炎菌と考えられた菌の分離された症例は有効症例13例のうち8症例で、その内訳は *H. influenzae* 2例、*K. pneumoniae*、*S. aureus*、*P. cepacia*、*S. epidermidis*、*P.*

*morganii*、*Citrobacter* がおのおの1例ずつみられた。

## 3) 呼吸器以外の感染症

急性胆のう炎1例と急性尿路感染症の7例である。急性胆のう炎は原因菌も不明で、その効果も不十分であるが、尿路感染症7例は全例有効で、中でも著効が5例(71.4%)にみられた。尿路感染症の起炎菌は *E. coli* 5例、*K. pneumoniae* と *S. marcescens* がおのおの1例にみられた。

## 2. CZX に対する分離菌の MIC (Table 6)

分離菌株は20株で、このうち *S. epidermidis*、*S. marcescens* 以外はすべて CZX の感受性がよい菌であった。ことに、*E. cloacae*、*P. morganii*、*K. pneumoniae* については、CEZ、CTM の MIC に比べて、その差が著しい。また、CZX の MIC が比較的大きい *S. epidermidis*、*S. marcescens* について、CEZ や CTM の MIC と比べてみて、同等あるいは少しよい値を示していた。

## 3. CZX 投与前の薬剤と CZX の有効性の比較

CZX の投与前に他の抗生剤を投与されていた症例は16例あり (Table 7)、再発のため CZX が使用された1例、副作用のため変更して CZX が使用された2例を除くと、これらの薬剤が無効または十分な効果が得られないため CZX が用いられた症例である。このうち、著効が4例、有効が6例ある。ことに ABPC、AMPC や SBPC が無効で、CZX が有効だったもの3例、CEZ が無効で CZX で有効だったものが2例あ

Table 6 Antibacterial activity of Ceftizoxime (CZX), Cefazolin (CEZ) and Cefotiam (CTM) against the organisms isolated

Case No.	Organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
		CZX		CEZ		CTM	
		$10^8$ *	$10^6$ *	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$
2	<i>E. cloacae</i>	3.13	0.1	>100	50	>100	0.78
5	<i>S. pneumoniae</i>	0.05	$\leq 0.025$	0.2	0.1	0.2	0.1
12	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.39	0.2	0.2	0.39	0.39
	<i>E. cloacae</i> **	6.25	0.2	>100	>100	>100	3.13
19	<i>K. pneumoniae</i>	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	1.56	1.56	0.39	0.2
26	<i>S. aureus</i>	0.78	0.2	0.39	0.2	0.39	0.39
27	<i>H. influenzae</i>	0.05	$\leq 0.025$	3.13	3.13	0.78	0.39
28	<i>P. morgani</i>	3.13	0.2	>100	1.56	>100	1.56
29	<i>K. pneumoniae</i>	0.05	$\leq 0.025$	>100	12.5	6.25	0.2
	<i>K. pneumoniae</i> **	0.78	0.78	50	25	6.25	6.25
30	<i>P. cepacia</i>	0.39	<0.1	200	1.56	>100	<0.1
31	<i>S. epidermidis</i>	100	50	6.25	1.56	1.56	0.78
41	<i>K. pneumoniae</i>	<0.1	<0.1	3.13	1.56	0.2	<0.1
42	<i>K. pneumoniae</i>	0.2	0.1	>100	>100	>100	50
43	<i>S. marcescens</i>	>400	50	>400	>400	>400	>400
44	<i>E. coli</i>	<0.1	<0.1	1.56	1.56	0.39	<0.1
45	<i>E. coli</i>	0.1	0.05	25	3.13	1.56	0.2
46	<i>E. coli</i>	0.78	0.1	6.25	1.56	0.2	0.1
47	<i>E. coli</i>	0.1	0.05	3.13	1.56	0.78	0.39
48	<i>E. coli</i>	0.2	0.05	6.26	1.56	0.39	0.2

\* : Inoculum size (cells/ml)

\*\* : Strains isolated after the treatment with Ceftizoxime

Table 7 Antibiotics before administration of Ceftizoxime and its clinical effect compared to those of Ceftizoxime in identical case

Case No.	Before Ceftizoxime		Effects of Ceftizoxime
	Antibiotics	Effect or reason to change	
2	AMPC	Poor	Excellent
3	JM	Side effects	Excellent
8	ABPC	Poor	Good
15	SBPC	Poor	Poor
22	CEZ	Poor	Fair
25	CEZ	Poor	Good
26	CFX	Fair	Excellent
28	SBPC	Relapse	Good
29	CEZ	Fair	Good
31	CBPC	Side effects	Good
34	CEZ	Poor	Good
37	CET	Unknown	Fair
39	CEZ	Poor	Poor
40	AMK	Poor	Poor
41	CET	Unknown	Fair
43	AMK	Poor	Excellent

Table 8 Laboratory findings (1)

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (mg/dl)		Ht (%)		Pt ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Differential (%)									
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	Eosin.		Baso.		Neutr.		Lymph.		Mono.	
											B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	510	483	16.1	15.6	48	45			9,600	6,000	0	1	0	0	94	51	3	46	3	2
2	456	468	14.2	14.7	44	47	17.0	21.0	13,000	5,700	0	0	0	0	77	58	21	42	2	0
3	376		11.4		38		21.0		6,900		0		0		79		19		2	
4	438	466	15.0	13.9	41	43	19.0	22.0	7,200	5,800	2	2	0	0	57	49	36	45	5	4
5	505	440	15.7	13.5	46	40			9,900	5,100	1	3	0	0	92	49	5	48	2	0
6	495	442	16.3	14.3	44	40	19.5	21.4	9,300	7,300	1	4	0	1	52	39	46	55	1	1
7	349	324	10.5	10.2	32	30	28.1	43.8	7,300	3,700	0	2	1	2	77	56	17	38	5	2
8	447	464	14.4	15.3	45	47	25.0	16.0	5,900	4,400	2	0	0	0	46	40	49	57	3	3
9	413	369	13.1	11.5	39	35			8,500	4,600	2	1	0	0	71	55	26	46	1	1
10	569	482	17.6	13.0	51	41	11.4	31.0	9,800	4,500	2	0	0	0	84	49	14	48	0	3
11	436	425	14.2	13.2	41	40	13.2	21.3	12,000	6,900	0	4	0	0	75	62	19	31	6	3
12	566	499	16.2	14.7	47	42			7,500	5,500										
13	523	507	15.5	14.9	45	44	20.4	30.9	8,300	4,400	3	0	0	0	73	72	18	24	6	4
14	420	420	12.8	13.0	38	39	16.1	24.0	8,300	6,200	4	3	1	0	47	52	45	40	3	5
16	443	448	13.4	13.7	38	41	18.7	17.8	7,000	5,100	0	1	0	0	80	49	16	46	4	4
17	394	398	13.6	13.2	37	39	27.7	25.6	7,100	7,500	0	0	0	1	93	24	6	72	1	3
18	492	474	15.3	14.9	45	44	11.5	24.5	4,400	5,100	1	1	0	1	86	62	11	32	2	4
19	422	453	14.3	15.1	41	43	14.8	38.4	2,200	6,200	6	1	0	5	1	45	92	46	1	3
20	395	375	12.7	12.0	38	34	12.0	20.0	3,200	4,500	0	7	0	0	82	41	15	46	3	6
21	445	461	13.5	13.5	39	40	16.2	17.5	12,000	7,700	2	1	0	0	86	94	10	5	2	0
22	294				25		13.0		15,300											
23	580	534	19.4	17.8	53	48	15.4	27.3	5,800	5,600	0	2	0	0	83	59	17	39	0	0
24	474	450	14.8	15.2	41	42	19.3	18.6	9,600	4,700	0	0	0	0	57	59	39	33	4	8
25	311	370	10.9	12.5	33	37	25.0	30.0	6,800	5,500	1	0	0	0	62	76	31	22	6	2
26	452	488	15.4	14.2	45	46	24.0	22.0	5,000	4,300	2	2	0	0	45	50	52	45	1	3
27	449	444	13.5	13.3	41	40	21.8	23.3	6,200	9,200	1	0	1	2	72	67	26	31	0	0
28	439	420	13.6	12.5	40	37	30.0	30.0	5,800	5,700	0	0	0	6	62	49	34	38	4	7
29	398	401	13.2	13.3	39	40	24.8	26.8	9,800	6,600	2	0	0	0	74	62	24	38	0	0
30	484	447	14.7	14.1	45	43	17.0	15.0	6,700	4,000	2	0	0	0	67	64	25	29	6	7
31	559	541	16.5	15.8	51	49	48.0	49.0	14,800		1	1	0	0	75	73	16	19	8	7
32	413	436	10.8	11.4	35	37	44.0	49.0	11,100	8,300	0	0	0	0	79	84	17	11	4	5
33	526	481	17.0	15.6	49	46	19.1	20.2	13,800	7,800	5	4	0	0	80	52	13	38	2	6
34	453	470	12.7	13.7	39	40			10,600	9,500										
35	471	473	15.8	15.1	47	44			13,200	10,600										
36	514	424	14.4	11.8	44	38	16.7	19.3	5,800	3,900	0	1	0	1	73	45	17	49	10	4
37	430	451	15.1	15.3	46	45	19.0	18.0	10,300	12,000	3	4	0	0	59	75	27	14	11	7
38	412	391	12.3	12.2	37	36	16.4	11.7	6,800	5,900	23	32	0	0	46	50	28	17	3	1
39	455	423	13.2	12.8	41	37			10,000	8,000										
40	312	377	9.0	11.2	28	32			8,700	6,900										
41	403	407	14.9	16.4	44	48	12.0	13.0	13,300	11,900	0	1	0	0	79	82	19	14	2	3
42	276	280	8.8	8.7	28	28			3,800	3,200	0	0	0	0	61	68	39	31	0	1
43	314		10.6		33		12.0		13,500		0		0		90		9		1	
44	326	350	9.9	11.1	31	31	22.0	25.0	10,900	8,200	0	4	0	0	78	69	20	26	2	1
45	345	382	11.0	11.9	32	36	30.8	23.2	14,300	5,500	1	1	1	0	81	68	16	28	1	3
46	416	415	14.5	14.2	41	41	16.0	20.0	11,200	6,000	0	1	0	0	67	43	33	52	0	4
47	446		11.0		34		11.9		17,900		0		0		84		15		1	
48	412	429	11.7	14.5	34	35	18.1	22.0	6,700	4,200	0	0	0	0	78	64	22	36	0	0
49	396	418	13.3	14.0	39	40	24.3	21.2	9,900	9,800	3	3	2	0	54	66	40	29	1	2

B: Before administration of Ceftizoxime, A: After administration

Table 9 Laboratory findings (2)

Case No.	S-GOT (u)		S-GPT (u)		S-Al-P (KAU)		Total bilirubin		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		Urine protein		Electrolyte (mEq/l)					
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	Na <sup>+</sup>		K <sup>+</sup>		Cl <sup>-</sup>	
															B	A	B	A	B	A
1	17	27	9	16	11.5	11.8							30mg/dl	-	135	141	4.1	4.6	97	101
2	21	33	13	32	5.7	6.9			19.0	19.2	1.1	1.1	±	-	142	141	4.2	4.9	107	104
3	18		14		119**				11.2				±	-	145		4.0		111	
4	25	20	15	20					20.9	15.7	1.4	1.3	20mg/dl	-	144	144	4.2	4.7	103	101
5	22	18	22	22	77**	78**	2.3	0.5	14.0	14.0			-	-	133	137	4.5	4.7	98	100
6	39	48	59	61	7.7	6.9	0.6	0.5	22.0	13.6	1.2	0.9	+	-	140	142	4.0	4.0	103	102
7	31	25	28	13	8.7	7.7					0.7	0.6	±	-	139	140	3.6	4.3	104	104
8	69	25	84	23	186**	200**			14.5	9.7			-	-	142	142	4.4	4.0	105	103
9	17	17	12	5	6.6	6.8	0.2	0.2	11.1	17.6	1.3	1.4	-	-	142	147	3.9	4.6	102	108
10	23	14	13	9	5.6	5.2	0.3	0.2	24.6	22.8	1.5	1.6	30mg/dl	-	144	143	4.8	4.7	106	106
11	21	33	27	36	4.7	5.0	0.6	0.2	11.3	10.4	1.3	1.2	±	-	131	132	4.0	4.4	102	102
12	39	48	45	108	9.8	9.5			25.8	17.9			+	-						
		→40*		→35*																
13	31	34	42	77	8.9	10.6			13.4	17.0			+	-						
14	18	27	9	71	5.4	8.0			17.2	12.0	0.9	0.9	-	-						
16	28	43	22	52	7.9	6.9	0.6	0.5	15.8	13.3	1.0	1.1	-	-	141	142	4.0	4.2	104	105
		→39*		→42*																
17	68	80	52	87	18.5	19.3	0.5	0.5	23.6	14.5	1.0	0.9	+	-	138	136	4.7	4.7	104	101
		→39*		→37*																
18	126	38	162	54	19.1	15.2	0.6	0.5	15.1	16.1	1.3	1.0	+	-	133	138	3.8	4.5	98	109
19	25	25	23	22	10.4	11.1	0.8	0.4	24.8	17.1	1.0	0.9	±	-	138	138	4.5	4.7	107	103
20	15	11	8	6	3.9	3.8			20.4	16.5			+	-						
21	19	20	7	8	8.5	8.0			32.4	26.4			-	-						
22	50		18		15.9						0.7		-	-						
23	33	29	21	30	3.7	5.4			27.6	19.3			+	-	145	143	4.0	5.1	102	106
24	17	29	16	23	4.9	5.2	0.4	0.4	26.0	21.8			±	-	143	138	3.9	4.2	100	100
25	18	17	3	1	6.1	5.0			10.3	7.5			-	±						
26	15	17	6	7	7.6	6.5					0.8	1.0	-	±						
27	13	14	7	9	59**	62**	0.5	0.5	19.7	18.2	1.5	1.4	-	-	136	136	6.0	5.3	99	101
28	13	12	7	7	4.9	4.1			11.5	11.9			-	-						
29	16	18	9	11	27	21	0.4	0.5	15.7	14.3	1.3	1.4	-	-	142	143	3.9	3.4	107	107
30	19	24	9	20	5.0	5.0			28.0	14.0	1.1	0.9	±	-						
31	24	30	11	32	6.0	6.0			23.0	18.0	0.9	0.9	±	-						
32	24	21	33	20	5.0	6.0			23.0	16.0	0.7	0.7	-	-						
33	26	21	16	35	6.9	5.9			23.9	18.4			-	-						
34	19	14	8	6	4.9	4.5			8.0	10.0			±	-						
35	15	13	13	15	6.9	6.8			13.0	11.0			-	-						
36	17	23	9	12	7.6	9.7			33.4	20.4			-	-						
37	24	22	15	13	6.0	6.2	0.6	0.6	14.8	17.0	1.1	1.1	-	-	137	136	3.7	3.8	100	103
38	17	29	8	22	5.4	4.9	0.5	0.4	9.7	9.8	1.3	1.2	±	±	139	141	3.7	4.7	91	101
40	22	29	8	15	9.9	12.3			19.0	11.0	1.1	0.8	-	-	138	127	3.7	4.5	101	91
41	23	25	15	21	8.1	8.3			18.3	22.6	1.1	1.5	-	-	139	135	3.8	3.1	103	102
42	9	14	6	6	53**	73**	0.3	0.4	19.8	19.2	1.3	1.1	+	-	143	140	4.0	4.3	106	105
43	28		16		6.8		0.4		24.2				+	-	134		4.0		98	
44	53	52	27	18	4.3	5.7			14.0	15.7	0.7	1.0	±	±	139	142	2.6	2.6	100	88
45	32	51	33	38	8.0	5.5	0.7	0.4	13.3	9.8	0.8	0.7	±	-	136	137	3.9	4.1	100	103
		→32*		→30*																
46	9	8	7	6	2.9	2.9	0.5	0.5	10.1	12.0	0.8	0.8	+	-	139	141	4.1	4.2	103	102
47	9		2		8.0		0.5		14.0		1.0		+	-	138		2.9		101	
48	22	20	14	12	4.4	4.9	0.5	0.6	10.8	13.9	0.9	1.0	+	-	139	138	4.5	3.9	104	101
49	18	11	26	12	21.8	13.8	0.5	0.6	9.3	12.5	1.0	1.0	-	-						

\* Values on follow up, \*\*Unit (Normal range: 20~200)

B: Before administration of Ceftizoxime, A: After administration

た。

#### 4. 副作用

発疹のみられた症例は3例あり、1例(症例20: M. O.)は軽度で、抗ヒスタミン剤の投与により2日で消失し、本剤の投与を継続しており、本剤との因果関係ははっきりしない。しかし、他の2症例(症例8: T. S. と症例41: K. N.)では発疹が明瞭にみられ、本剤の投与を中止しており、本剤との因果関係を否定できない。症例8での発疹は投与開始後7日目に粟粒大の紅い発疹が軀幹に出現、ほぼ全身に広がっている。痒痒感はなく、中止後4日目から減少し、8日目には消失している。症例41の発疹は投与開始後10日目に出現しほぼ全身に発赤を伴う膨疹が出現している。投与中止後3日目に消失している。なお、発疹以外には本剤との関連が疑われる副作用はみとめられなかった。

#### 5. 検査所見

治療効果により改善した結果として期待される値以外に、CZXの投与前後で臨床検査値の変化をみたものが9症例あった。もっとも多かったものはGOT、GPT、アルカリフォスファターゼの異常で、7症例にみられ、赤血球数の軽度の変化が1例、好酸球増多をみたものが1例あった。好酸球増多をみた1例(症例20)は、発疹出現をみた症例で、その発疹と本剤との関連は考えにくい。また、赤血球の減少をみた症例は、その程度も軽く、自覚症状にも変化がない。薬剤使用との因果関係も不明である。GOTとGPTの異常がみられた7例のうち、4例は投与前から異常値を示しており、本剤との関係は考えられない。しかし、他の3例(症例12, 16, 45)ではCZX投与前に正常値を示し、投与中に一過性に増加したものであり、本剤との因果関係を否定できない。

なお、本剤投与中に、尿所見、血清電解質、尿素窒素、クレアチニンなどに異常が出現した症例はなかった(Table 8, 9)。

#### V. 考 察

呼吸器感染症においては原因菌の分離が容易でないために、起炎菌に基づく抗生剤の選択は必ずしも容易ではない。しかし、これまでの報告では、肺炎における起炎菌として *S. pneumoniae*, *S. aureus* が多く、また、慢性気管支炎などの気道感染の原因としては、これらの菌の他に *H. influenzae* が重要であるとされている<sup>2)</sup>。なお、最近では、各種抗生剤の投与の影響もあり、これらの菌の他に、嫌気性菌やグラム陰性菌の検出される例が増し<sup>3)</sup>、抗生剤の選択にあたってはこれらの菌に対する抗菌力をも配慮する必要が生じてきた。

CZXは従来のセファロスポリン系薬剤、CTM, CMZ, CEZに比べ、グラム陽性菌に対してはやや抗菌力が劣るが、慢性気管支炎の起炎菌として注目されている *H. influenzae* に対しても、また、*Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌やグラム陰性桿菌ことに *K. pneumoniae* などに強い抗菌力を示すことが知られており<sup>1)</sup>、上に述べた理由と併せて、*in vitro* の検索結果からは、呼吸器感染症、ことに慢性気道感染症に十分な効果が期待できる薬剤と考えられる。

今回対象となった呼吸器感染症の症例は41症例であったが、このうち、正常細菌叢以外の菌が分離されたものは17株あるが、このすべてが起炎菌と断定しえないので、起炎菌の面から本剤の有効性を十分に論ずることはできない。そこで、臨床効果の面から考え、細菌感染の強く疑われる呼吸器感染41例(このうち肺炎24例)について、33例(80.5%)に有効以上の効果がみられたことは高く評価すべきである。ことに、あまり有効でなかった症例の中に肺腫を合併症としているものが多いことを考えると、合併症のない症例における効果はさらに大きなものと考えられる。また、Table 7のように、CZXを投与する前に、他の抗生物質が投与されていて、変更により、よりよい効果が得られた症例が16例中10例あることも本剤の効果を判断する上の参考になる。

今回の対象患者から得られた分離菌のうち、20株について、CZXのMICをCEZおよびCTMと比較して測定したところ、本剤は、*H. influenzae* に対して強い感受性を示し、*E. coli*, *K. pneumoniae* では0.1 µg/ml以下のMICであり、グラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すというこれまでの報告<sup>1)</sup>をうらなう結果でもある。

本剤の生体に及ぼす影響については、第26回日本化学療法学会東日本支部総会において国内での1127例の解析結果が報告された<sup>4)</sup>。今回49症例について得られた結果からまとめてみると、副作用として、他のセファロスポリン系薬剤にもみられる発疹が2例(4.0%)にみられ、また、トランスアミナーゼ値の変動は3例(6%)にみられた。トランスアミナーゼの変化は、他のセファロスポリン系薬剤と同様軽度で一過性の変化であった。その機序についてはよくわからない。なお、本剤との関連が否定できない発疹は2例にみられ、皮内テストは陰性でありながら本剤の投与開始後7日または10日目に出現している。1例はABPC、他の1例はCETを投与されていた症例である。49例中2例(4.0%)という数字はセファロスポリン系薬剤における発疹の出現頻度1~4%<sup>4)</sup>に比べ、症例数が少ないことをあわせて考えると、必ずしも頻度が多いとは考えにくい。

## 文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) CROFTON, J.: The chemotherapy of bacterial respiratory infections. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 101: 841~859, 1970
- 3) 松本慶蔵, 玉置公俊, 宇塚良夫: 起炎病原体—近年におけるその変遷を中心にして。臨床成人病 6 (10): 1457~1463, 1976
- 4) 真下啓明: 化学療法必携 (改定第2版), 99頁, 金原出版

## CLINICAL EVALUATION OF NEW CEPHALOSPORIN, CEFTIZOXIME, FOR RESPIRATORY INFECTION

MAKOTO MURAO, TSUGIO TERAJ, SHOSAKU ABE and YUTAKA OSAKI

The First Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

HIROSHI YAGUCHI and MITSUHARU OGI

Department of Internal Medicine, National Sanatorium, Western Sapporo Hospital

HIROSHI KON and TAKASHI MIKAMI

Department of Internal Medicine, Hokkaido Social Insurance Central Hospital

KATSUO SUZUKI

Department of Internal Medicine, Konan Hospital

YUICHI SASAKI

Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital

YOUKO MORIYAMA and RENSUKE KURODA

Department of Internal Medicine, Iwamizawa Municipal Hospital

KOUICHI NASUHARA

Department of Internal Medicine, Sunagawa Municipal Hospital

JUTAROU SHIMOMURA

Department of Internal Medicine, Fukagawa Municipal Hospital

KAZUNORI HARADA

Department of Internal Medicine, Asahikawa Municipal Hospital

KIYOSHI KONDO

Department of Internal Medicine, Obihiro Kousei Hospital

New cephalosporin, ceftizoxime (CZX) was evaluated in the treatment of 49 cases composed mainly of respiratory tract bacterial infection (41 cases) including 24 cases of pneumonia.

Ceftizoxime was administered at a daily dose of two grams divided into 2 intravenously or by drip infusion, diluted with glucose or saline solution.

As a result, in pneumonia cases, it was evaluated that 20 cases out of 24 (83%) were effective; excellent results were noted in 9 cases (38%). Poor and fair effects were observed mainly in cases associated with lung cancer. In bronchial infection such as chronic bronchitis and bronchiectasis, good results were noted in 13

cases (76%) out of 17 cases. Poor results were limited in cases of pulmonary malignancies complicated with lung infection. It was well effective in all cases (7 cases) of urinary tract infections.

Measurements of minimal inhibitory concentration (MIC) of this drug to clinically isolated pathogens in this study demonstrated that this drug was extremely sensitive to gram-negative bacteria.

Skin eruption and/ or elevation of alkaline phosphatase in 3 cases were observed as side effect of ceftizoxime during this trial.

It could be concluded from this study that ceftizoxime was highly useful and it may be used for the treatment of respiratory tract bacterial infections.