

## Ceftizoxime の体内動態および臨床成績

齊藤 玲・加藤 康道・石川 清文  
上村 裕樹・小田 柿栄之輔・篠原 正英

北海道大学第二内科

富沢 磨須美

札幌北辰病院内科

中山 一朗

札幌鉄道病院内科

松井 克彦

滝川市立病院内科

木下与四男

札幌通信病院内科

新しい cephalosporin 系抗生物質 Ceftizoxime の体内動態と臨床成績について検討した。

健康成人男子 6 名に Ceftizoxime 1g を 1 時間および 2 時間点滴静注後の平均血中濃度は、点滴終了時それぞれ 69.0  $\mu\text{g/ml}$ 、30.6  $\mu\text{g/ml}$  とピークに達し、点滴終了後 4 時間でそれぞれ 3.4  $\mu\text{g/ml}$ 、1.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。血中半減期は、1 時間点滴 1.33 時間、2 時間点滴 1.06 時間であった。本剤の尿中への排泄は、最初の 2 時間までに 1 時間点滴静注で 56.2%、2 時間点滴静注で 51.0% と良好であり、6 時間までの尿中回収率はそれぞれ 82.5% および 86.1% であった。内科的感染症 24 例について臨床効果を検討した。尿路感染症 13 例では、有効 8 例、やや有効・無効各 2 例、判定不能 1 例、呼吸器感染症 7 例では有効 3 例、有効 3 例、やや有効 1 例であった。胆嚢炎 3 例では有効 2 例、やや有効 1 例、腹膜炎 1 例は有効であった。全体の有効率は 73.9% であった。副作用としては、軽度の下痢 2 例、発熱 1 例および発疹 1 例を認めた。

## はじめに

Ceftizoxime (CZX, FK 749) は、藤沢薬品中央研究所で開発された cephalosporin 系抗生物質で構造上 3 位に側鎖がないことが特徴とされている<sup>1)</sup>。本剤は、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis* に対してはもちろん従来の cephalosporin 系抗生物質では抗菌力が弱かった *H. influenzae*、インドール陽性 *Proteus*、*Serratia*、*Enterobacter*、*Citrobacter* や *B. fragilis* を含む嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示す<sup>1,2)</sup>。

今回、このような抗菌力の特長を有する CZX の体内動態および臨床成績について検討を行なったので報告する。

## I. 方 法

## 1. 体内動態

6 名の健康成人男子 volunteer (Table 1) に CZX 皮内反応陰性を確かめたうえで cross over 法により CZX 1g を生理食塩液 250 ml、500 ml に溶解しそれぞれ 1 時間、2 時間点滴静注し血中濃度および尿中排泄の推移を比較検討した。なお、第 1 回目と第 2 回目投与との間に 1 週間の wash out 期間をおいた。また、CZX 点滴直

前、終了時および終了後 4 時間の各血液検体について GOT、GPT、Al-P、BUN、creatinine などの変化を測定した。

採取検体の濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層平板ディスク法によった。基層培地にはクエン酸ナトリウム培地を用いた。標準液の調製は、血中濃度測定にはヒト血清を、尿中濃度測定には

Table 1 Healthy volunteers (n=6)

Case	Age	Sex	B. W. (kg)	Height (cm)	Ccr (ml/min)
K. A.	22	M	65	169	115.5
Y. K.	21	M	67	170	101.3
K. S.	24	M	57	160	115.8
M. U.	28	M	80	177	99.7
A. N.	21	M	63	163	99.3
K. O.	21	M	57	168	101.4
Mean	22.8		64.8	167.8	105.5

pH 7.0 磷酸緩衝液を使用した。尿は、この緩衝液で10倍以上に希釈して測定した。なお、血中濃度については最小自乗法により血中半減期  $T_{1/2}(\beta)$  を算出した。

## 2. 臨床成績

昭和53年8月から昭和54年2月までの期間に北海道大学附属病院第二内科および関連施設に入院した内科的感染症患者24名に、CZX 皮内反応陰性および薬剤アレルギー歴のないことを確かめたうえで、本剤を投与し、その臨床効果について検討した。投与は、1日1g~4gを2回に分け静注あるいは点滴静注した。投与期間は、7日間を原則とした。

効果判定は、細菌学的効果と臨床効果とに分けて検討した。細菌学的効果については、薬剤投与前後における病巣検体から得られた分離菌の消長により菌消失、再排菌を伴った菌消失、菌不変、菌交代などに区別した。なお、呼吸器感染症では喀痰の喀出がなくなったものについては菌消失として取りあつかった。一部の分離菌についてはCZXおよびCEZのMICを調べた。

臨床効果については、薬剤投与開始時の臨床症状の改善の程度と細菌学的効果とから主治医の判断によつて著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

本剤による臨床検査値に対する影響をみるため投与前後において赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、白血球像、血小板数、GOT、GPT、Al-P、BUN、creatinine、血清電解質などについて検査を行なった。

## II. 結 果

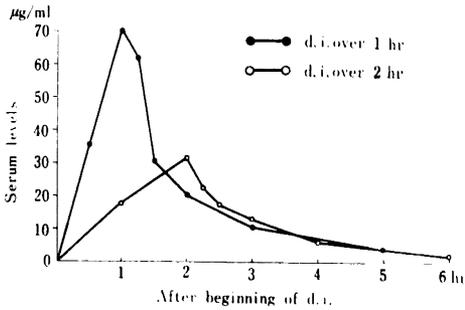
### 1. 体内動態

6名の健康成人男子 volunteer にCZX 1gを1時間および2時間点滴静注した時の血中濃度と血中半減時間についてTable 2およびFig. 1に示した。1時間点滴の場合、点滴開始後30分で27.5~45.0  $\mu\text{g/ml}$ 、平均34.7  $\mu\text{g/ml}$ 、点滴終了時においてピークに達し64.0~76.0  $\mu\text{g/ml}$ 、平均69.0  $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴終了後、漸減し平均値では15分50.8  $\mu\text{g/ml}$ 、30分29.8  $\mu\text{g/ml}$ 、1時間19.5  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間9.8  $\mu\text{g/ml}$ 、4時間3.4  $\mu\text{g/ml}$ と推移し平均値から算出した血中半減時間は1.33時間であった。2時間点滴した時の血中濃度は、点滴開始後1時間で14.5~18.5  $\mu\text{g/ml}$ 、平均16.8  $\mu\text{g/ml}$ であり点滴終了時にピーク値26.0~37.0  $\mu\text{g/ml}$ 、平均30.6  $\mu\text{g/ml}$ を示した。点滴終了後は、15分21.3  $\mu\text{g/ml}$ 、30分16.5  $\mu\text{g/ml}$ 、1時間12.2  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間5.7  $\mu\text{g/ml}$ 、4時間1.6  $\mu\text{g/ml}$

Table 2 Serum levels of CZX following drip infusion of 1g in 6 healthy volunteers

Admini- stration	Case	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )								$T_{1/2}(\beta)$ (hr)
		During d. i.			After d. i.					
		$\frac{1}{2}$	1	2 hr	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	4 hr	
D. I. over 1 hour	K. A.	32.0	64.0	—	52.0	31.0	22.0	9.4	3.5	1.59
	Y. K.	28.5	65.0	—	51.0	25.0	15.5	8.4	2.9	1.37
	K. S.	27.5	71.0	—	50.0	34.0	18.5	9.4	3.5	1.53
	M. U.	31.0	64.0	—	45.0	24.0	15.0	7.0	2.8	1.53
	A. N.	45.0	76.0	—	56.0	31.0	22.0	10.5	3.6	1.28
	K. O.	44.0	74.0	—	51.0	34.0	24.0	14.0	4.1	1.19
	Mean	34.7	69.0	/	50.8	29.8	19.5	9.8	3.4	1.33
	S. D.	7.8	5.4	/	3.5	4.4	3.7	2.4	0.5	
	S. E.	3.2	2.2	/	1.5	1.8	1.5	1.0	0.2	
D. I. over 2 hours	K. A.	—	14.5	28.5	20.0	14.0	12.5	5.8	1.6	1.08
	Y. K.	—	15.5	26.0	19.5	16.5	11.5	5.7	1.2	0.93
	K. S.	—	18.0	31.0	21.0	17.0	12.0	6.0	1.5	1.00
	M. U.	—	17.5	30.0	20.0	15.0	9.3	5.6	1.3	1.04
	A. N.	—	17.0	37.0	24.5	18.0	13.5	5.7	1.7	1.06
	K. O.	—	18.5	31.0	22.5	18.5	14.5	5.1	2.5	1.20
	Mean	/	16.8	30.6	21.3	16.5	12.2	5.7	1.6	1.06
	S. D.	/	1.5	3.7	1.9	1.7	1.8	0.3	0.5	
	S. E.	/	0.6	1.5	0.8	0.7	0.7	0.1	0.2	

Fig. 1 Serum levels of CZX following drip infusion of 1g



となり、その血中半減時間は1.06時間であった。

いっぽう尿中排泄については Table 3 および Fig. 2 にまとめて示した。尿中排泄は投与開始後2時間までに、1時間点滴で平均562 mg (56.2%)、2時間点滴で平均510 mg (51.0%)であり、また6時間までにはそれぞれ平均824.8 mg (82.5%)、860.9 mg (86.1%)が排泄された。尿中濃度は尿量により影響されるが、投与開始2時間で高い濃度を示し、1時間点滴では平均4,125 µg/ml、2時間点滴では平均6,233 µg/mlであった。

この試験の間の血液検体で測定した GOT, GPT, Al-P, BUN および creatinine の成績は、Table 4, Table 5 に示すとおりで、異常な変動は認められなかった。

2. 臨床成績

尿路感染症13例(急性膀胱炎1例、慢性膀胱炎5例、急性腎盂腎炎6例、慢性尿路感染症1例)、呼吸器感染症7例(肺炎、気管支肺炎4例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎2例)、胆嚢炎3例、急性腹膜炎1例の計24例について検討を行なった。これらの症例について概要を Table 6 に示した。症例は男6例、女18例で、年齢は24才から76才(平均50才)と比較的高齢者が多く、また高血圧、糖尿病などの基礎疾患をもつものが多かった。CZX 投与前、4例(症例6, 13, 17, 23)に CEZ (2~4 g/日)、2例に aminoglycoside 系抗生物質(症例3:DKB 100 mg/日、症例18:KM 400 mg/日)が投与されていたが、いずれも無効であった。CZX の投与量は1日1g (0.5 g×2, 1 g×1) 2例、2g (1 g×2) 19例、4g (2 g×2)→2g (1 g×2) 2例、2g (1 g×2)→4g (2 g×2) 1例であった。投与期間は、1例(症例1)を除くと、6日~14日間であっ

Table 3 Urinary excretion of CZX following drip infusion of 1g in 6 healthy volunteers

Admini- stration	Case	Urinary levels (µg/ml)				Urinary excretion (mg)				Recovery rate (%) 0~6 hr
		After beginning of d. i.				After beginning of d. i.				
		0~1	1~2	2~4	4~6 hr	0~1	1~2	2~4	4~6 hr	
D. I. over 1 hour	K. A.	2,500	2,000	960	290	312.5	282.5	231.4	56.6	88.2
	Y. K.	3,700	4,300	2,100	560	329.3	202.1	199.5	65.5	79.6
	K. S.	8,600	9,000	2,300	330	335.4	288.0	184.0	49.5	85.7
	M. U.	1,100	1,550	760	310	319.0	248.0	190.8	56.4	81.4
	A. N.	3,500	3,500	1,600	390	294.0	224.0	236.8	56.6	81.1
	K. O.	3,700	4,400	1,950	440	299.7	237.6	198.9	55.9	79.2
	Mean	3,850	4,125	1,612	387	315.0	247.0	206.9	56.8	82.5
	S. D.	2,534	2,661	629	101	16.2	33.3	21.9	5.1	3.6
S. E.	1,035	1,086	257	41	6.6	13.6	8.9	2.1	1.5	
D. I. over 2 hours	K. A.	6,500		2,050	775	487.5		235.8	85.3	80.9
	T. K.	2,300		810	430	540.5		259.2	120.4	92.0
	K. S.	18,000		6,500	1,450	540.0		227.5	87.0	85.5
	M. U.	2,200		1,500	675	561.0		262.5	84.4	90.8
	A. N.	3,800		2,000	925	494.0		260.0	67.8	82.2
	K. O.	4,600		2,500	1,050	437.0		300.0	115.5	85.3
	Mean	6,233		2,560	884	510.0		257.5	93.4	86.1
	S. D.	5,981		2,014	350	45.9		25.3	20.3	4.5
S. E.	2,441		822	143	18.7		10.3	8.3	1.4	

Fig. 2 Urinary excretion of CZX following drip infusion of 1g

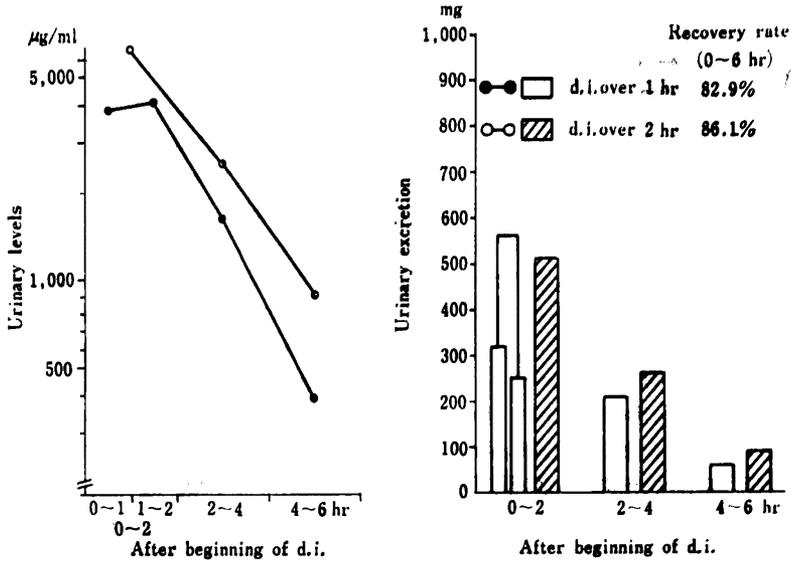


Table 4 GOT, GPT, Al-P, BUN and creatinine values in serum of 6 healthy volunteers following drip infusion of 1g over 1 hour

Case	After beginning of d. i.	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (KAu)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
K. A.	Before	47	23	3.4	20.4	0.7
	1 hr	46	18	2.9	19.4	0.5
	5 hr	29	20	3.5	17.9	0.6
Y. K.	Before	39	10	2.9	11.5	0.6
	1 hr	47	11	2.7	10.7	0.6
	5 hr	31	11	3.3	10.4	0.6
K. S.	Before	29	10	2.6	12.2	0.5
	1 hr	31	17	2.6	12.3	0.5
	5 hr	23	14	3.1	12.6	0.6
M. U.	Before	25	12	4.5	12.4	0.5
	1 hr	25	12	4.0	11.9	0.5
	5 hr	27	11	3.7	13.2	0.6
A. N.	Before	24	11	5.0	15.5	0.6
	1 hr	37	17	5.4	15.3	0.7
	5 hr	17	11	6.8	13.8	0.7
K. O.	Before	26	16	3.9	17.9	0.5
	1 hr	23	17	3.9	20.3	0.6
	5 hr	40	11	5.2	20.5	0.6

Table 5 GOT, GPT, Al-P, BUN and creatinine values in serum of 6 healthy volunteers following drip infusion of Ig over 2 hours

Case	After beginning of d. i.	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (KAU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
K. A.	Before	19	9	4.7	16.5	0.7
	2 hr	22	10	5.7	16.0	0.8
	6 hr	17	12	3.8	17.2	0.7
Y. K.	Before	14	7	3.5	12.7	0.7
	2 hr	17	7	4.2	10.7	0.6
	6 hr	17	9	4.1	9.7	0.7
K. S.	Before	13	10	3.8	12.4	0.8
	2 hr	17	11	4.1	15.2	0.9
	6 hr	27	10	5.1	14.8	0.8
M. U.	Before	31	24	4.9	16.8	0.7
	2 hr	37	23	5.4	15.3	0.7
	6 hr	21	18	7.8	17.2	0.7
A. N.	Before	19	11	7.0	14.5	0.8
	2 hr	29	10	4.4	12.7	0.8
	6 hr	13	15	5.6	13.0	0.8
K. O.	Before	13	8	5.3	28.5	0.9
	2 hr	13	7	6.8	24.4	0.8
	6 hr	17	9	9.1	24.4	0.8

た。静注例は1例だけで、他はすべて1時間～2時間の点滴静注例であった。CZXは、単独投与を原則としたが症例7で Netilmicin (150mg/日)、症例20で Lincomycin (1.2g/日) が併用投与された。

疾患別の臨床効果を Table 7 に示した。尿路感染症の13例では、有効8例、やや有効2例、無効2例で、1例は副作用(発疹)出現のため初回投与で中止したため判定不能とした。やや有効・無効の4例中2例は、膀胱機能障害のため尿道カテーテルを留置された難治性のものであった。呼吸器感染症7例では、著効3例、有効3例、やや有効1例であった。また、急性胆嚢炎1例、慢性胆嚢炎1例の2例は有効であったが、急性胆嚢炎の1例はやや有効であった。右子宮付属器炎原発性の急性腹膜炎は有効であった。効果判定例23例中著効3例、有効14例で、有効率は73.9%であった。

疾患別にみた細菌学的効果を Table 8 に示した。尿路感染症の13例では、菌消失8例、再排菌を伴った菌消失2例、菌不変1例、菌交代1例、不明1例であった。再排菌、菌不変、菌交代のみられた症例は、いずれも慢性のものであった。呼吸器感染症7例中投与前喀痰中から細菌が分離された6例全例に菌消失を認めた。胆嚢炎3例中投与前後で胆汁中の菌検査が実施された2例で

は、1例 *E. cloacae* が消失、1例 *K. pneumoniae* が菌交代した。細菌学的効果不明4例を除くと、20例中菌消失したものが15例で菌消失率は75.0%であった。

起炎菌別の細菌学的効果のまとめを Table 9 に示した。2種以上の菌が分離されたものはそれぞれの菌で記載している。グラム陽性菌では、 $\alpha$ -*Streptococcus* 1株、*S. pneumoniae* 2株はともに消失した。グラム陰性菌では、*E. coli* が主体で8株中6株が消失し、他の2株はともに慢性尿路感染症からの分離菌で、再排菌、菌不変(各1株)であった。その他菌消失株は、*K. pneumoniae* 4株中3株、*S. marcescens* 3株中1株、*H. influenzae* 2株、*C. freundii* 2株、*E. cloacae* 1株であった。菌交代例は2例あり、カテーテル留置の慢性膀胱炎例では *S. marcescens* が *C. albicans* に、急性胆嚢炎例では *K. pneumoniae* が *E. cloacae* に交代した。なお、Table 10 に分離菌の MIC の成績を示した。

副作用として、下痢2例、発疹1例、発熱1例を認めた。下痢2例はともに軽度で症例3では投与10日目に投与中止により、また症例24では投与4日目から本剤の減量と phelloberin-A 投与により症状は数日後に消失した。症例1では初回投与時に四肢、軀幹に小豆大赤色丘疹をきたしたため投与中止した。症状は中止後4、5

Table 6 Summary of 24 infected patients treated

Case No.	Name	Age, Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage of CZX				Pathogens (cells/ml)
				Daily dose (g × times)	Days	Total dose (g)	Route (min)	
1	I. S.	43 F	Cystitis acuta (D. M.)	1.0 × 1	1	1	d. i. (120)	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )
2*	K. T.	76 M	Cystitis chronica (D. M., Neurogenic bladder)	1.0 × 2	12	24	d. i. (120)	<i>S. marcescens</i> (10 <sup>6</sup> )
3*	E. S.	56 F	Cystitis chronica (D. M., Hypertension, Hemiplegia)	1.0 × 2	10	20	d. i. (120)	<i>S. marcescens</i> (10 <sup>7</sup> )
4	S. N.	75 F	Cystitis chronica (Hypertension, Angina pectoris)	1.0 × 2	7	14	d. i. (60)	<i>C. freundii</i> (10 <sup>5</sup> )
5	F. W.	61 F	Cystitis chronica (D. M., Hypertension)	1.0 × 2	7	14	d. i. (60)	<i>K. pneumoniae</i> (10 <sup>5</sup> )
6	Y. M.	53 F	Cystitis chronica (D. M., Hypertension)	1.0 × 2	13	26	d. i. (60)	<i>E. coli</i> <i>C. freundii</i> (10 <sup>5</sup> )
7*	I. A.	69 F	Pyelonephritis acuta (Myeloma, Osteoporosis, D. M., Hypertension, Neurogenic bladder)	2.0 × 2 1.0 × 2	6.5 7	40	d. i. (120)	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )
8	Y. J.	48 F	Pyelonephritis acuta (-)	1.0 × 2	7	14	d. i. (120)	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )
9	Y. S.	38 F	Pyelonephritis acuta (-)	1.0 × 2	7	14	d. i. (120)	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )
10	J. S.	46 F	Pyelonephritis acuta (-)	1.0 × 2	7	14	d. i. (120)	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )
11	M. H.	40 F	Pyelonephritis acuta (-)	1.0 × 2	8	16	d. i. (120)	<i>E. coli</i> (10 <sup>6</sup> )
12	R. M.	29 F	Pyelonephritis acuta (-)	1.0 × 2	6	12	d. i. (120)	<i>E. coli</i> (10 <sup>7</sup> )
13	S. Y.	71 F	UTI (Decubitus)	1.0 × 2	12	24	d. i. (60)	<i>E. coli</i> (10 <sup>5</sup> )
14	T. S.	31 F	Pneumonia (-)	0.5 × 2	10	10	i. v.	Not isolated
15	H. O.	26 F	Pneumonia (-)	1.0 × 2	11	22	d. i. (120)	<i>S. pneumoniae</i>
16	N. A.	38 M	Pneumonia (Rheumatoid arthritis)	1.0 × 2	13	26	d. i. (120)	<i>S. pneumoniae</i>
17	K. H.	31 M	Bronchopneumonia (-)	1.0 × 2	7	14	d. i. (60)	<i>α-Streptococcus</i> <i>S. marcescens</i>
18	Y. M.	52 F	Bronchitis acuta (Hypertension)	1.0 × 2	10	20	d. i. (60)	<i>K. pneumoniae</i>
19	Y. M.	63 F	Bronchitis chronica (Hypertension, Sinusitis)	1.0 × 2	7	14	d. i. (60)	<i>K. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>
20	M. K.	66 M	Bronchitis chronica (Pulmonary tuberculosis)	1.0 × 2	7	14	d. i. (60)	<i>H. influenzae</i>
21	Y. T.	53 M	Cholecystitis acuta (Cholelithiasis)	1.0 × 2 2.0 × 2	3.5 10.5	49	d. i. (60)	<i>S. aureus</i> (10 <sup>3</sup> )
22	F. I.	64 F	Cholecystitis acuta (D. M., Hypertension)	1.0 × 2	7	14	d. i. (60)	<i>K. pneumoniae</i>
23	M. N.	47 M	Cholecystitis chronica (Liver cirrhosis)	1.0 × 2	14	28	d. i. (60)	<i>E. cloacae</i> (10 <sup>7</sup> )
24	Y. S.	24 F	Peritonitis acuta (Adnexitis)	2.0 × 2 1.0 × 2	3.5 5	24	d. i. (60)	Not isolated

Effect		Side effect
Bacteriological	Clinical	
?	?	Eruption on the 1st day
Superinfection ( <i>C. albicans</i> )	Poor	(-)
Cure with relapse	Fair	Diarrhea on the 9th day
Cure	Good	(-)
Cure	Good	(-)
Cure with relapse ( <i>E. coli</i> )	Fair	(-)
Cure	Good	(-)
Persistence	Poor	(-)
?	Excellent	(-)
Cure	Excellent	(-)
Cure	Fair	(-)
Cure	Good	(-)
Cure	Good	(-)
Cure	Excellent	(-)
Cure	Good	(-)
?	Good	Drug fever on the 13th day
Superinfection ( <i>E. cloacae</i> )	Fair	(-)
Cure	Good	(-)
?	Good	Diarrhea on the 3rd day

日で消退した。症例 21 の急性胆嚢炎例では CZX 1~2g を 5% 糖液 250 ml に溶解し 1 日 2 回点滴投与したところ 13 日目から発熱がみられた。CRP, 白血球数などの検査値も正常であるため drug fever を疑い 15 日目に投与を中止した。40℃ の高熱であったが投与中止翌日には下熱した。薬剤の投与前後において検査した成績は Table 11 に示したが、とくに異常を認めるものはなかった。

### III. 考 案

新しい cephalosporin 系抗生物質 Ceftizoxime (CZX, FK 749) は、同じ第 3 世代の薬剤と言われる Cefotaxime と同一の側鎖を 7 位にもつが、3 位の側鎖がないのでアルキル基を有する Cefotaxime とは区別される。Cefotaxime の 3 位のアルキル基は、血中で代謝を受け脱アセチル化されて抗菌活性が低下すると言われている<sup>3)</sup>。それに反し、本剤は体内において代謝されることなく<sup>1)</sup>、特長とも言える。

6 名の健康成人男子 volunteer を対象とする CZX の体内動態の検討成績で、1g 1 時間および 2 時間点滴静注した検討成績では、点滴終了時それぞれ最高 69.0 μg/ml, 30.6 μg/ml を示した。この成績は、他の報告<sup>1)</sup>と類似するものであり、本剤の抗菌力からみて治療効果を充分期待しうる濃度と考えられる。血中半減時間は 1.33~1.06 時間であり、他の cephalosporin 系抗生物質と比べると中間的な値である<sup>1,4,5)</sup>。尿中排泄率は、6 時間までに 80% と良好であり、代謝物もないと言われることから尿路感染症に対してもきわめて有効なものと考えられる。

臨床成績については、内科的感染症 24 例について検討した。その有効率は 73.9% であった。慢性複雑性尿路感染症に対する臨床効果は、他の薬剤と同様やや劣ったが、他の疾患については良好な成績であった。起炎菌に対する細菌学的効果も *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* などに良く本剤の抗菌力<sup>1,2)</sup>と一致する成績であった。副作用として発疹、発熱のアレルギーを考えさせるものが 2 例あったが、いずれも軽度であった。その他に下痢 2 例を認めた。臨床検査成績では基礎疾患によると思われる AI-P の変動 (症例 7) 以外とくに異常を認めなかった。本剤の副作用は少ないと考えるが、薬剤アレルギーに関しては他の cephalosporin 系抗生物質と同様に充分注意すべきものとする。

以上、CZX について検討を行なったが、本剤は臨床的に有用な新しい cephalosporin 系抗生物質として期待しうるものである。

Table 7 Clinical effects of Ceftizoxime classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable
Cystitis acuta	1					1
Cystitis chronica	5		2	2	1	
Pyelonephritis acuta	6		6			
UTI	1				1	
Pneumonia Bronchopneumonia }	4	2	1	1		
Bronchitis acuta	1		1			
Bronchitis chronica	2	1	1			
Cholecystitis acuta	2		1	1		
Cholecystitis chronica	1		1			
Peritonitis acuta	1		1			
Total	24	3	14	4	2	1

(73.9%)

Table 8 Bacteriological effects of Ceftizoxime classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Bacteriological effect				
		Cure	Cure with relapse	Persistence	Superinfection	Unevaluable
Cystitis acuta	1					1
Cystitis chronica	5	2	2		1	
Pyelonephritis acuta	6	6				
UTI	1			1		
Pneumonia Bronchopneumonia }	4	3				1
Bronchitis acuta	1	1				
Bronchitis chronica	2	2				
Cholecystitis acuta	2				1	1
Cholecystitis chronica	1	1				
Peritonitis acuta	1					1
Total	24	15	2	1	2	4

(75.0%)

Table 9 Bacteriological effects of Ceftizoxime classified by the pathogens

Pathogens	No. of strains	Bacteriological effect			
		Cure	Cure with relapse	Persistence	Super-infection
<i>S. pneumoniae</i>	2	2			
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	1	1			
<i>H. influenzae</i>	2	2			
<i>E. coli</i>	8	6	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	4	3			1 ( <i>E. cloacae</i> )
<i>C. freundii</i>	2	2			
<i>E. cloacae</i>	1	1			
<i>S. marcescens</i>	3	1	1		1 ( <i>C. albicans</i> )
Total	23	18 (78.3%)	2	1	2

Table 10 MIC of Ceftizoxime (CZX) and CEZ to the clinical isolates  
MIC( $\mu$ g/ml)

Case No.	Organisms isolated	Inoculum size (cells/ml)	CZX	CEZ
1	<i>E. coli</i>	$10^8$	<0.1	3.13
		$10^6$	<0.1	1.56
2	<i>S. marcescens</i>	$10^8$	200	>400
		$10^6$	3.13	>400
3	<i>S. marcescens</i>	$10^8$	12.5	>400
		$10^6$	1.56	>400
4	<i>C. freundii</i>	$10^8$	1.56	>400
		$10^6$	0.2	100
5	<i>K. pneumoniae</i>	$10^8$	12.5	>400
		$10^6$	0.78	>400
6	<i>E. coli</i>	$10^8$	12.5	>400
		$10^6$	1.56	50
6	<i>C. freundii</i>	$10^8$	1.56	>400
		$10^6$	0.2	400
18	<i>K. pneumoniae</i>	$10^8$	<0.1	3.13
		$10^6$	<0.1	1.56
20	<i>H. influenzae</i>	$10^8$	0.2	>400
		$10^6$	<0.1	>400
22	<i>K. pneumoniae</i>	$10^8$	<0.1	50
		$10^6$	<0.1	6.25
22	<i>E. cloacae</i>	$10^8$	400	>400
		$10^6$	25	>400
23	<i>E. cloacae</i>	$10^8$	0.78	>400
		$10^6$	0.2	>400

Table 11 Laboratory findings of 24 patients

Case No.	Name		RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Differential (%)				
							B.	E.	N.	L.	M.
1	I. S.	Before	391	13.1	40	4,600	0	2	49	47	2
		After									
2	K. T.	Before	393	11.2	36.5	7,000	0	1	71	26	2
		After	395	11.5	37.0	7,900	0	0	67	29	4
3	E. S.	Before	380	11.8	35.0	9,800	0	1	91	7	1
		After	396	11.8	37.5	9,300	0	2	76	18	4
4	S. N.	Before	317	8.3	26.5	8,700	0	4	77	17	2
		After	335	9.1	28.0	8,100	0	3	61	35	1
5	F. W.	Before	480	13.8	42.0	5,800	0	4	55	40	1
		After	447	12.8	40.0	6,500	0	5	52	41	2
6	Y. M.	Before	333	11.5	33.0	8,900	0	1	67	32	0
		After	347	11.2	36.8	5,000	1	1	40	55	3
7	I. A.	Before	284	8.6	25.2	26,600	0	0	98	1	1
		After	377	11.3	32.9	5,200	0	1	72	23	4
8	Y. J.	Before	427	14.1	39.8	10,800	0	1	78	19	2
		After	451	14.8	42.1	6,500	0	3	65	28	4
9	Y. S.	Before	460	14.3	40.1	10,800	0	1	75	20	4
		After	471	14.4	40.2	7,100	0	2	65	28	5
10	I. S.	Before	455	14.5	40.3	10,200	0	2	77	18	3
		After	441	14.2	40.0	6,800	0	3	62	30	5
11	M. H.	Before	435	14.1	40.2	10,700	0	1	78	18	3
		After	461	14.4	41.0	6,500	0	2	66	28	4
12	R. M.	Before	415	13.8	38.9	11,200	0	1	77	19	3
		After	436	14.0	39.2	7,300	0	1	70	25	4
13	S. Y.	Before	339	9.8	29.8	6,700	0	1	53	40	6
		After	363	10.5	31.5	4,400	0	1	59	34	6
14	T. S.	Before	570	12.0		9,500					
		After	417	10.8		6,800					
15	H. O.	Before	347	11.8	35.0	15,300	0	1	76	19	4
		After	380	12.0	37.0	6,700	0	1	66	28	5
16	N. A.	Before	374	11.9	38.0	5,800					
		After	392	12.4	40.0	4,400					
17	K. H.	Before	470	15.4	46.0	4,900	0	1	57	38	4
		After	438	13.6	42.0	4,200	0	5	47	47	1
18	Y. M.	Before	444	14.0	43.0	6,300	0	1	57	38	4
		After	443	14.2	43.0	7,000	0	3	71	26	0
19	Y. M.	Before	364	11.5	36.0	5,500	0	0	53	46	1
		After	374	12.0	35.5	5,300	0	0	41	58	1
20	M. K.	Before	410	10.0	34.0	7,300	0	2	58	39	1
		After	480	10.6	36.5	8,500	0	1	48	51	0
21	Y. T.	Before	503	15.1	45.3	10,500	0	0.5	86.5	9	4
		After	452	13.5	40.1	4,200	2	1	38	57	2
22	F. I.	Before	285	7.9	26.0	4,000	0	1	66	28	5
		After	311	8.2	26.2	3,000	0	3	46	50	1
23	M. N.	Before	358	13.1	40.0	4,400	0	1	33	66	0
		After	390	14.3	44.0	4,200	1	0	49	46	4
24	Y. S.	Before	466	14.5	42.4	15,400	0	0	80	16.5	3.5
		After	403	12.7	36.4	5,200	0	0	60	35	5

before and after CZX treatment

Pt ( $\times 10^4$ / mm <sup>3</sup> )	S-GOT (u)	S-GPT (u)	Al-P (KAu)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Electolyte (mEq/l)			Coomass' direct
						Na+	K+	Cl-	
14.0	34	42	8.7	11.1	0.6	137.9	4.0	106	—
24.2	23	9	6.5	24.4	1.6	135.0	4.1	104	—
27.7	17	4	6.8	24.7	1.5	130.6	3.8	105	—
31.3	30	9	4.4	8.4	1.0	134.7	2.8	95	—
25.9	34	16	5.0	5.9	0.9	130.0	3.5	102	—
27.7	20	8	8.0	16.8	1.1	136.3	3.8	98	—
25.2	21	7	7.8	15.2	1.2	135.8	3.4	101	—
21.4	33	22	13.1	11.9	0.8	141.2	4.1	105	—
23.7	28	23	11.3	16.4	0.8	140.8	3.6	101	—
9.7	21	12	4.9	21.8	1.1	145.7	3.4	93	—
14.8	20	9	3.3	5.2	0.7	140.1	2.8	96	—
20.5	15	7	14.1	42.0	1.3	140.0	3.5	104	—
28.0	11	7	22.8	12.0	0.7	140.0	4.5	101	—
14.2	18	25	5.0	17.0	0.8	141.0	4.4	106	—
17.5	21	28	5.0	12.0	0.7	142.0	4.3	105	—
16.4	18	26	6.0	15.0	0.9	142.0	4.2	105	—
20.0	20	31	6.0	12.0	0.9	141.0	4.0	105	—
17.8	21	24	5.0	13.0	0.9	142.0	4.3	102	—
21.4	18	26	6.0	10.0	0.8	141.0	4.2	105	—
18.2	14	18	6.0	17.0	0.9	140.0	4.1	105	—
21.2	16	22	6.0	12.0	0.8	141.0	4.2	106	—
18.5	12	16	5.0	13.0	0.8	139.0	4.2	105	—
19.2	12	20	5.0	10.0	0.8	140.0	4.2	106	—
15.2	24	14		13.0	0.7	134.0	4.5	94	—
11.3	22	23		9.0	0.7	137.0	4.8	102	—
	22	8	6.3	14.0					
	24	14	8.4	12.0					
	14	11	8.8	12.0					
	38	26	7.6	12.0					
27.8	33	20	5.7	12.2	0.9				
18.9	14	12	5.0	8.7	0.9				
28.6	25	25	5.2	14.6	0.7				
34.8	31	20	5.0	11.2	0.6				
20.5	27	13	5.3	10.7	0.6	140.1	4.0	103	
24.4	26	13	5.9	10.9	0.6	138.4	3.7	103	
46.1	30	20	7.3	11.2	0.8	142.1	3.7	107	—
28.9	28	19	7.7	10.7	1.1	138.1	4.2	103	—
19.6	20	8	5.1	19.0	1.3	141.0	3.9	103	—
23.5	20	11	4.7	18.0	1.2	143.0	4.0	107	—
12.7	53	42	13.0	14.3	1.5	136.5	3.4	105	—
14.1	30	14	13.0	15.5	1.4	137.7	3.4	102	—
16.4	31	16	11.0	8.9	0.7	142.9	3.6	106	—
13.7	25	12	11.3	10.9	0.7	141.7	3.7	110	—
20.5	15	10	4.9	13.0	0.8	139.0	3.9	105	—
36.0	13	9	4.3	9.0	0.8	141.0	4.5	107	—

## 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 FK 749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MI NE, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHAKA: Ce-ftizoxime (FK 749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16 (5): 540~548, 1979
- 3) 第27回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム HR 756 (Cefotaxime), 1979 (福岡)
- 4) 斉藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 上村裕樹, 小田柿栄之輔, 富沢廣須美, 中山一朗: Cefamandole の体内動態と臨床成績. *Chemotherapy* 27 (S-5): 135~144, 1979
- 5) 斉藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 上村裕樹, 小田柿栄之輔, 富沢廣須美, 中山一朗, 木下与四男, 松井克彦: Cefotiam (SCE 963) の体内動態と臨床成績. *Chemotherapy* 27 (S-3): 192~201, 1979

## CEFTIZOXIME (CZX): PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EVALUATION

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA, HIROKI UEMURA,  
EINOSUKE ODAGAKI and MASAHIDE SHINOHARA

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

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

KATSUHIKO MATSUI

Department of Internal Medicine, Takikawa Municipal Hospital

YOSHIO KINOSHITA

Department of Internal Medicine Sapporo Communication Ministry Hospital

Pharmacokinetics and clinical effects of ceftizoxime (CZX), a new cephalosporin antibiotic, were investigated.

In 6 normal adults, intravenous administration of CZX in a dose of 1 g by drip infusion over 1 or 2 hours yielded a mean peak serum concentration of 69.0 or 30.6  $\mu\text{g/ml}$ , respectively, at the end of infusion, and the mean serum levels at 4 hours after the end of infusion were 3.4 and 1.6  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. The biological half-life of the compound was estimated to be 1.33 hours by 1-hour drip infusion and 1.06 hours by 2-hours drip infusion. The drug was recovered in the urine by as much as 56.2% of the dose given in the first 2 hours after start of 1-hour drip infusion or similarly by 51.0% after start of 2-hours drip infusion. The subjects exhibited mean urinary recovery rates of 82.5% and 86.1%, respectively, in 6 hours.

As to the clinical evaluation, 24 patients with various infections (13 cases of urinary tract infection, 7 cases of respiratory tract infection, 3 cases of cholecystitis and 1 case of peritonitis) were treated with CZX receiving 1 to 4 g per day intravenously. Of 13 cases of urinary tract infection, the treatment produced a moderate improvement in 8, a slight improvement in 2 and no appreciable amelioration in 2 while the therapeutic response was unestimable in 1 patient. Of 7 patients with respiratory tract infection, 3 showed an excellent response, 3 a good response and 1 fair response. Two cases of cholecystitis and 1 case of peritonitis showed moderately effective and an overall effectiveness rate was 78.3%. Side-effects encountered were diarrhea in 2 cases, drug fever in 1 case and rash in 1 case.