

## Ceftizoxime の臨床使用経験

武部 和夫・熊坂 義裕・今村 憲市・小沼 富男  
馬場 恒春・相楽 衛男・大平 誠一・松橋 昭夫  
増田 光男・貴田 岡正史・吉岡 光明・猪岡 元

中 畑 久

弘前大学医学部第三内科学教室

新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質 Ceftizoxime (CZX) を、尿路感染症15例、肺炎1例に使用して臨床効果の検討を試みた。1日量1.0g~4.0g、5日~17日間使用した。臨床効果は、著効9例、有効6例、判定不能1例で、全例にすぐれた効果が認められた。

検討症例から検出された *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する本剤の MIC は Cefazolin に比し著明に低く、Cefotiam とほぼ同等であった。

副作用としては、2例に好酸球増多を認めた。

### はじめに

Ceftizoxime (CZX) は 藤沢薬品中央研究所で作られた新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質であり、化学名は sodium (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolin-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4. 2. 0.] oct-2-ene-2-carboxylate で 7-アミノセファロスポラン酸の3位に置換基がないので、他の薬剤と構造が異なるとされている。

CZX は広範囲のグラム陰性細菌に対して抗菌力が非常に強く、諸種細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対して非常に安定であるとされている<sup>1)</sup>。

私どもは、CZX を内科系感染症、主として尿路感染症に使用し臨床効果を検討したので報告する。

### I. 対象および方法

対象は昭和53年11月から昭和54年4月までの期間に入院した患者16例で、その内訳は、急性腎盂腎炎5例、慢性腎盂腎炎5例、慢性膀胱炎5例、肺炎1例であった。年齢は18才から78才まで、性別は男6例、女10例である。基礎疾患として16例中12例が糖尿病、肝硬変症、脳卒中、腎結石、SHY DRAGER 症候群、radiation myelopathyなどを合併していた。神経疾患を合併した5例はいずれも神経因性膀胱を伴っており留置カテーテルを施行していた。

CZX 投与前に他の抗生剤の投与を受けていたものは6例あり、Table 1の症例15は、発熱のため某医を受診し、急性腎盂腎炎として6日間 penicillin 系剤の投与を受けたが軽快せず、来院したものである。また、他の5例は、著者らの施設で、他の抗生剤を9~39日間投与し

たにもかかわらず満足な臨床効果が得られなかったものである。CZX の投与量は1回0.5g~2.0gで、1日2回投与した。投与方法は筋注2例、静注2例、点滴12例で、投与期間は5日から17日間であった。

本剤投与時、他の抗生剤および消炎剤の併用は行なわなかった。

臨床効果の判定は、尿路感染症では、UTI 薬効評価基準<sup>2)</sup>に準じ、膿尿と細菌尿の推移から著効・有効・無効とした。また肺炎例では自覚症状の改善度から行なった。細菌学的効果は消失、減少もしくは一部残存、残存、菌交代とに判定し、菌量に無関係に投与後異なる菌種が出現した場合を菌交代とした。

### II. 臨床成績

各症例の概要を Table 1に示した。臨床効果は Table 2に示すとおり、急性腎盂腎炎で著効3例、有効1例、判定不能1例であった。判定不能の症例15は、某医で急性腎盂腎炎として治療を受けたが軽快せず、著者らの施設に来院した。来院時39℃以上の発熱(3日間持続)、CRP(6+)、末梢血白血球数15,700、尿沈渣中白血球が14~16/hpfで急性腎盂腎炎と診断し、CZX 1日2g、9日間使用し、下熱、CRP(+)と改善、末梢血白血球数9,300と減少し、尿沈渣中白血球が1~2/hpfと改善した。しかし、本剤投与前尿から細菌が検出されず、前に投与された抗生剤の効果を否定できないので判定不能とした。

慢性腎盂腎炎では著効2例、有効3例、慢性膀胱炎では著効4例、有効1例であり、肺炎1例は有効であった。

Table 1 Results of clinical investigations of

Case No.	Name	Age, Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment with CZX		
				Daily dose (g × times)	Days	Route
1	S. I.	74 F	Acute pyelonephritis (-)	1.0 × 2	8	d. i.
2	M. S.	44 F	Acute pyelonephritis (D. M.)	1.0 × 2	7	d. i.
3	S. F.	54 F	Chr. cystitis (Liver cirrhosis, D. M.)	2.0 × 2	7	d. i.
4*	M. F.	46 M	Chr. pyelonephritis (Neurogenic bladder SHY-DRAGER's syndrom)	1.0 × 2	7	d. i.
5*	H. S.	59 F	Chr. pyelonephritis (Neurogenic bladder SHY-DRAGER's syndrom)	1.0 × 2	5	d. i.
6*	T. I.	49 M	Chr. pyelonephritis (Neurogenic bladder Radiation myelopathy)	2.0 × 2	6	d. i.
7*	H. S.	60 F	Chr. pyelonephritis (Neurogenic bladder SHY-DRAGER's syndrom)	1.0 × 2	7.5	i. v.
8	K. H.	68 M	Chr. cystitis (Myocardial infarction, D. M.)	1.0 × 2	5	d. i.
9	H. K.	78 F	Chr. cystitis (Renal stone, Encephalosclerosis)	1.0 × 2	7	d. i.
10*	H. S.	59 F	Chr. pyelonephritis (Neurogenic bladder SHY-DRAGER's syndrom)	1.0 × 2	8	i. v.
11	K. A.	22 F	Acute pyelonephritis (-)	2.0 × 2	7	d. i.
12	K. K.	71 M	Chr. cystitis (B. P. H., D. M.)	1.0 × 2	11	i. m.
13	T. M.	76 M	Chr. cystitis (Cerebral apoplexy)	0.5 × 2	6	i. m.
14	C. S.	59 F	Acute pyelonephritis (D. M.)	1.0 × 2	7	d. i.
15	H. S.	18 F	Acute pyelonephritis (-)	1.0 × 2	8.5	d. i.
16	M. T.	71 M	Pneumonia (-)	2.0 × 2	17	d. i.

\*Cases indwelt catheter

All patients showed negative in the skin test of Ceftizoxime.

## 16 cases treated with Cefprozime (CZX)

Organisms, cells/ml		Clinical effect	Side effect	Remarks (Antibiotics before) (CZX and its effect)
Before	After			
<i>E. coli</i> $10^8$	(-)	Excellent	None	(-)
<i>E. coli</i> $10^8$	(-)	Excellent	None	(-)
<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> $6 \times 10^7$	(-)	Excellent	None	(-)
<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> $4 \times 10^5$	<i>S. faecalis</i> $2.3 \times 10^2$	Good	None	CEZ(2g/day), Poor
<i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> $2 \times 10^8$	<i>S. faecalis</i> $1.1 \times 10^4$	Good	None	(-)
<i>P. mirabilis</i> $3 \times 10^7$	<i>P. cepacia</i> $10^2$	Good	None	CTZ(2g/day) + DKB(100 mg/day), Poor
<i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> $4 \times 10^8$	(-)	Excellent	None	(-)
<i>K. pneumoniae</i> $10^6$	(-)	Good	None	(-)
<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> $1.6 \times 10^8$	(-)	Excellent	None	CEX(2g/day), Poor
<i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> $4.2 \times 10^8$	(-)	Excellent	None	Sigmamycin(1g/day), Poor
<i>E. coli</i> $6 \times 10^6$	(-)	Excellent	None	(-)
<i>K. pneumoniae</i> $10^5$	(-)	Excellent	Eosinophilia	(-)
G. N. B. $10^5$	(-)	Excellent	None	(-)
<i>E. coli</i> $4 \times 10^7$	(-)	Good	None	(-)
(-)	(-)	?	None	Penicillins, Poor
<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Good	Eosinophilia	CEZ(4g/day), Poor

Table 2 Results of clinical investigations of 16 cases treated with Ceftizoxime

Diagnosis	Clinical effect				Total
	Excellent	Good	Poor	Not evaluable	
Acute pyelonephritis	3	1		1	5
Chr. pyelonephritis	2	3			5
Chr. cystitis	4	1			5
Pneumonia		1			1

Table 3 Bacteriological effect of Ceftizoxime

Organisms	Disappeared	Decreased and/or persisted partially	Colonized
<i>E. coli</i>	4		
<i>K. pneumoniae</i>	2		
<i>P. mirabilis</i>			1 <i>P. cepacia</i>
G. N. B.	1		
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1		
<i>E. coli</i> + <i>P. mirabilis</i>	1		
<i>P. mirabilis</i> + <i>S. faecalis</i>		1 <i>S. faecalis</i>	
<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. mirabilis</i>	2		1 <i>S. faecalis</i>
<i>P. mirabilis</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1 <i>P. aeruginosa</i>	

肺炎例では昭和53年9月16日から膿性痰、発熱を認め、胸部レ線で右全肺野ほとんどに陰影を認め抗生剤投与でこれらの所見が改善されたが、その後再三増悪を繰り返していた。54年1月からDKB (100 mg/日)、CEZ (4 g/日)を投与したが軽快せず、2月6日から17日間 CZX (4 g/日)を使用した。その結果、下熱、胸部レ線像の改善、白血球数正常化、CRP (6+)の改善(終了時1+)が認められた。

CZXの細菌学的効果についてみると、細菌の検出された尿路感染症14例では本剤投与後11例に完全な菌消失を認めた。投与終了後もなお細菌が尿中に認められたものとして、症例4では投与前に*P. mirabilis*, *S. faecalis*が検出されたが、投与後には*S. faecalis* ( $2.3 \times 10^2$ /ml)だけが残り、症例5, 6では投与前に認められた菌は消失したが、それぞれに*S. faecalis*, *P. cepacia*が検出され菌交代がみられた。肺炎の症例16では

投与前、喀痰中に*P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*が認められたが、投与後には*P. aeruginosa*だけ残った。以上の細菌学的効果をまとめたものがTable 3である。

また、著者らの症例から検出された細菌に対するCZX, CEZ, CTMのMICをTable 4に示した。起炎菌のうちグラム陰性菌の大部分についてCZXのMICはCEZのそれに比べて著明にすぐれており、CTMとはほぼ等しかった。症例14から検出された*E. coli*に対するCZXのMICはCTMのそれに比べてすぐれていた。しかし、*S. faecalis*に関してはCEZ, CTMに比べてCZXのMICが劣っていた。

CZXの投与前後の赤血球数, Hb, Ht, 白血球数, 好酸球数, 血小板数, GOT, GPT, Al-P, BUN, クレアチニンをTable 5に示した。CZX投与後に、貧血が症例2, 好酸球増多が症例4, 12, 16, Al-Pの上昇が症

Table 4. MICs of Ceftizoxime, CEZ and CTM to the clinical isolates

Case No.	Organisms isolated	Inoculum size (cells/ml)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
			Ceftizoxime	CEZ	CTM
3	<i>E. coli</i>	$10^8$ $10^6$	<0.1 <0.1	3.13 0.78	0.2 <0.1
	<i>K. pneumoniae</i>	$10^8$ $10^6$	<0.1 <0.1	3.13 1.56	0.2 <0.1
4	<i>S. faecalis</i>	$10^8$ $10^6$	>400 >400	25 25	100 100
5	<i>K. pneumoniae</i>	$10^8$ $10^6$	0.2 <0.1	3.13 1.56	0.2 <0.1
	<i>P. mirabilis</i>	$10^8$ $10^6$	<0.1 <0.1	3.13 1.56	0.2 <0.1
6	<i>P. mirabilis</i>	$10^8$ $10^6$	50 0.39	>400 >400	— —
7	<i>K. pneumoniae</i>	$10^8$ $10^6$	<0.1 <0.1	3.13 1.56	0.39 0.1
	<i>P. mirabilis</i>	$10^8$ $10^6$	3.13 <0.1	25 3.13	25 <0.1
10	<i>K. pneumoniae</i>	$10^8$ $10^6$	<0.1 <0.1	3.13 1.56	0.39 <0.1
	<i>P. mirabilis</i>	$10^8$ $10^6$	3.13 <0.1	25 3.13	25 <0.1
14	<i>E. coli</i>	$10^8$ $10^6$	0.2 0.2	100 12.5	100 0.78

例3にみられた以外、特記すべき異常変動はなかった。

投与後貧血を示した症例は、基礎疾患として糖尿病性の腎症、網膜症、神経症を合併し、CZX投与10日前の赤血球数が399万、Hbが11.4g/dl、Htが36.3%で、浮腫は認められなかった。本剤投与により下熱したが、投与6日目から両眼瞼、両下腿足背に糖尿病性浮腫が軽度に出現してきた。7日で投与を終了しているが、投与終了時の赤血球数313万、Hb 8.8g/dl、Ht 27.4%であった。浮腫の出現およびHtの低下から、赤血球数の減少は細胞外液量の増加によることも考えられるので、CZX投与後の赤血球の減少がCZXによるものかどうか不明である。

好酸球増多の症例4は投与前が605/mm<sup>3</sup>、投与後850/mm<sup>3</sup>で、CZX投与前から軽度の増加がみられていたため、好酸球増多がCZXによるものかどうか不明であ

る。症例12は投与前が244/mm<sup>3</sup>、後に528/mm<sup>3</sup>となり、CZX以外に好酸球増多をきたす原因が考えられないので、本剤によるものと考えられる。また、症例16は投与前が184/mm<sup>3</sup>であったが、投与終了時688/mm<sup>3</sup>と増加しており、本例も本剤による副作用と考えられる。これらの症例12、16にはアレルギー随伴症状はみられなかった。

A1-Pの上昇した症例3はCZX投与前11.5KAu、投与3日目に19.6KAu、投与終了時(7日目)に15.5KAuと変動していたが、基礎疾患に肝硬変症があつてこれまでもA1-Pの変動がみられたので、本剤による副作用と考えられない。

発疹、発熱、下痢、嘔気などの副作用は認められなかった。

Table 5 Laboratory findings before and after Ceftizoxime (CZX) treatment

Case No.		RBC ( $\times 10^4$ ) (/mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eos. (%)	Pt. ( $\times 10^4$ ) (/mm <sup>3</sup> )	GOT (u.)	GPT (u.)	Al-P (KAu)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	Before	425	13.0	39.0	12,300	1	14.3	23	20	8.8	15.0	0.8
	After	457	13.8	42.0	6,700	3	21.6	27	22	9.6	12.0	1.2
2	Before	399	11.4	36.3	8,200			21	5	10.8	23.0	1.0
	After	313 →301	8.8 →8.5	27.4 →26.5	6,600 →9,000			19	9	10.3	19.0	0.9
3	Before	325	11.6	31.0	5,500	3		29	17	11.5	25.0	1.4
	After	349	11.0	33.0	4,900	1		25	16	15.5	29.2	1.3
4	Before	471	15.0	41.0	12,100	5		18	20	4.0	15.4	1.0
	After	475	14.4	41.0	8,500	10		22	27	4.5	13.0	1.0
5	Before	433	12.8	38.5	4,100	2		11	4	5.3	9.0	0.5
	After	414	11.7	36.0		2		12	4	4.8	6.0	0.3
6	Before	335	10.4	33.8	9,000			20	2	6.0		
	After	355	10.2		6,000			16	7	4.5		
7	Before	444	12.6	38.9	3,300			12	5	5.8	7.0	0.5
	After	430	12.2	37.3	3,600			7	2	5.1	8.0	0.3
8	Before	485	14.4	43.0	6,500	3	18.9					
	After	452	13.3	40.0	5,400	0	15.9					
9	Before	352	12.2	33.0	5,600			22	20	5.0	9.0	0.7
	After	423	14.4	39.0	5,500			14	12	5.5	7.4	0.7
10	Before	444	12.6	38.4	3,300							0.5
	After	430	12.2	37.8	3,600							0.6
11	Before	457	13.6	43.0	9,800	1		17	12	6.4	10.0	0.8
	After	404	12.0	37.5	4,200	4		20	13	7.0	14.0	0.8
12	Before	352	11.4	33.0	6,100	4	15.6	11	7	9.1	12.0	0.7
	After	312	11.4	32.0	4,800	11	15.4	2	2	10.9	10.0	0.6
13	Before	400	13.5	41.0	12,200	2	12.2	4	2	11.4	17.0	0.7
	After	411	13.1	40.0	7,600	5	11.4	7	2	8.8	15.0	0.6
14	Before	319	9.8	29.6	7,200	4		14	5	9.5	32.0	1.3
	After	310	8.7	28.9	7,400	0		17	5	6.8	21.0	0.9
15	Before	410	11.9	35.0	15,700	1		30	45	8.2	20.0	1.6
	After	440	12.4	37.5	9,300	0		28	29	6.3	14.0	1.2
16	Before	354	12.0	36.0	18,400	1	21.4	6	1	6.3	20.0	0.6
	After	373	12.4	37.0	8,600	8	21.4	5	2	6.1	14.0	0.5

### III. 考察およびまとめ

Ceftizoxime(CZX)はグラム陰性桿菌、とくに *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対して抗菌力が従来のセファロスポリン剤に比べて強く、また従来のセファロスポリン剤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* などの嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示すとされている<sup>1)</sup>。その作用型式は殺菌的であるとされている<sup>1)</sup>。また、*P. aeruginosa*, *P. cepacia* などにも、ある程度の抗菌作用をもっている。しかし、グラム陽性菌では *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する CZX の MIC が、CTM, CEZ に比べて劣り、*S. pneumoniae* に対しては CZX のほうがすぐれている。*S. faecalis*, *S. viridans* に対する CZX, CEZ, CTM, CMZ の MIC はいずれも弱い<sup>1)</sup>。いっぽう、これまで全国の内科系施設で CZX を投与された 477 例の分離菌別効果をみると、*S. aureus* では有効率が 90%, *S. pneumoniae* 88%, その他のグラム陽性菌では 60%, グラム陰性菌では *E. coli* 88.7%, *K. pneumoniae* 65.1%, *Enterobacter* 90.9%, *H. influenzae* 80.9%, *Pseudomonas* 38.9% であったと報告されている<sup>1)</sup>。著者らの症例の分離菌別細菌学的効果は、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* は CZX 投与で菌の消失がみられたが、*S. faecalis*, *P. aeruginosa* が治療後も残り、また *P. cepacia*, *S. faecalis* がそれぞれ 1 例に治療後出現、すなわち菌交

代が起こった。これらの菌に対する CZX の抗菌力が劣っている。

著者らは急性腎盂腎炎 5 例、慢性腎盂腎炎 5 例、慢性膀胱炎 5 例、肺炎 1 例に CZX を 1 日量 1.0~4.0g 投与して臨床効果判定で著効 9 例、有効 6 例、判定不能 1 例の成績を得た。有効率は 100% であった。とくに、慢性腎盂腎炎の 5 例は全部がカテーテル留置症例であった。一般にカテーテル留置症例には抗生剤の効果が良くないとされているが、著者らの症例では著効 2 例、有効 3 例とすべてに有効であった。

発疹、発熱、消化器症状などの副作用は認められず、検査値異常として 2 例に好酸球増多が認められた。赤血球数、Hb の減少が 1 例に認められたが本剤との関係は不明である。腎機能に対する影響について、軽度の腎機能障害例に CZX を投与しても腎機能の低下が認められなかった。

以上、CZX を尿路感染症 15 例、肺炎 1 例に使用して臨床効果の検討を試みた。1 日 1.0g~4.0g までの投与で全例にすぐれた効果を示した。副作用としては、好酸球増多が 2 例にみられただけである。

### 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 F K 749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980

---

**CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME (CZX)**

**KAZUO TAKEBE, YOSHIHIRO KUMASAKA, KENICHI IMAMURA, TOMIO ONUMA,  
TSUNEHARU BABA, MORIO SAGARA, SEICHI OHIRA, AKIO MATSUHASHI,  
MITSUO MASUDA, MASABUMI KITAOKA, MITSU HARU YOSHIOKA, GEN ENOOKA  
and HISASHI NAKAHATA**

The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hirosaki University

To evaluate the clinical efficacy of Ceftizoxime (CZX, FK 749), the treatment was made with the drug in 16 patients including 1 with pneumonia and 15 with urinary tract infections. Response was excellent in 9 patients and good in 6.

The MICs of Ceftizoxime against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*, which were isolated from urine of patients with cystitis and pyelonephritis, were considerably lower than those of cefazolin and similar to those of cefotiam.

Side effect noted was eosinophilia in 2 patients.