

肺感染症に対する Ceftizoxime (CZX) の使用経験

吉田 司・田村 豊一・矢迫 博美

岩手県立中央病院呼吸器科

川名 林 治

岩手医科大学医学部細菌学教室

吉田 武 志

岩手医科大学中央臨床検査室

われわれは今回 Ceftizoxime (CZX, FK 749) を7名の肺感染症患者に使用した。その内訳は急性肺炎5例、急性気管支肺炎1例と初診時、急性肺炎と思われた肺結核症1例である。基礎疾患は陳旧性肺結核症が1例あった。

Ceftizoxime の投与方法は、全例で1gを5%キシリット300mlに溶解し1日2回とし、期間は8～15日であった。胸部X線写真、血液、尿などの諸検査に加えて、起因菌と思われた細菌のMICをも測定した。効果判定は著効、有効、やや有効、無効、評価不能の5段階とし、胸部X線写真の改善度、喀痰中細菌の消長を主とし、臨床検査成績、自覚症状および副作用の有無などの総合的見地から見た。

成績は著効1例、有効5例で、肺結核症の1例は効果判定を保留した。胸部X線写真はCeftizoxime投与終了後、肺結核と判明した1例を除いて、すべて陰影の縮小、消失を見た。喀痰中から検出され、起因菌と思われた細菌は*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacter*で、CeftizoximeのMICは接種菌量 10^8 /mlで0.025～1.56 μ g/ml, 10^9 /mlで0.05～3.13 μ g/mlと低い値を示し、本剤投与後すべて消失した。

副作用は1例に見られ、Ceftizoxime使用6日目に発熱、不安感の症状で発症し、その後、胸部苦悶感、食思不振、下痢、悪心、嘔吐などを訴えたが、薬剤中止翌日から、これらの症状はすべて消失した。

藤沢薬品工業株式会社に開発された新しいセファロスポリン系抗生物質 Ceftizoxime (CZX) は、7-アミノセファロスポン酸の3位に置換基を持たない構造的特徴を有し諸種細菌の産生する β -lactamase に対して非常に安定で、多剤耐性菌に対しても感受性菌と同様の強い抗菌力を示す¹⁾といわれている。このため、とくにグラム陰性桿菌に対する抗菌力が非常に強く、またその範囲も広くなり²⁾、従来のセファロスポリン剤では無効であったインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* のほかに、呼吸器感染症の起炎菌として大きな役割を演じているといわれる *Haemophilus influenzae*, さらに嫌気性菌などによる感染症にも効果が大きいと期待される前臨床試験成績が得られていた。

このような特徴を有する本剤について臨床的検討を行ったので、その成績を以下報告する。

I. 対象および方法

1. 対 象

対象患者は昭和54年2月から同年5月まで、当科に入

院した20～71才の男性5例、女性2例、計7例である。肺感染症の内訳は急性肺炎5例、急性気管支肺炎1例と初診時急性肺炎と思われた肺結核症1例である。疾患を重症度別に分けると、軽症1例、中等症5例、重症1例である。基礎疾患は急性肺炎の1例に陳旧性肺結核が見られた。薬剤その他のアレルギー既往歴は全例で認められなかった。

2. 研究方法

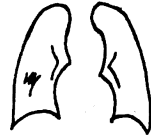
Ceftizoxime の投与方法は、全例で1gを5%キシリット300mlに溶解し、約90分で点滴注入し、1日2回とした。投与を計画した日数は14日であったが、実際は8～15日、平均13日、投与総量は15～28g、平均24gであった。なお、本剤投与前皮内反応テストは全例陰性であった。

細菌学的検査：患者の喀痰を採取し、直接塗抹標本を作り、単染色およびグラム染色を実施するとともに、マッコンキー培地、NAC培地、ブドウ球菌培地 No. 110、

Table 1 Therapeutic effect of CZX on

Case No.	Age, Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Daily dose (g × days)
1	30 M	41	Acute pneumonia	Mild	1×1 $\downarrow$ 2×13 $\downarrow$ 1×1
2	71 M	41	Acute pneumonia (Old pulmonary tuberculosis)	Moderate	2×14
3	49 M	71	Acute pneumonia	Moderate	1×1 $\downarrow$ 2×13 $\downarrow$ 1×1
4	31 F	54.5	Acute pneumonia	Moderate	1×1 $\downarrow$ 2×13 $\downarrow$ 1×1
5	60 F	55.5	Acute bronchopneumonia	Moderate	1×1 $\downarrow$ 2×7
6	20 M	65.5	Pulmonary tuberculosis	Moderate	2×8
7	57 M	55	Acute pneumonia	Severe	1×1 $\downarrow$ 2×13

respiratory tract infection

Organism isolated Before ↓ After	Clinical finding of chest X-ray photo		Clinical effect	Side effect
	Before	After		
<i>Enterobacter</i> ↓ Normal flora	 54.2.22	 3.10	Good	—
<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	 54.2.28	 3.16	Good	—
<i>H. parainfluenzae</i> ↓ <i>Enterobacter</i> <i>Acinetobacter</i>	 54.3.13	 3.31	Good	—
<i>S. pneumoniae</i> ↓ Normal flora	 54.3.27	 4.12	Good	—
<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	 54.3.30	 4.9	Good	Drug fever
<i>H. parainfluenzae</i> ↓ Normal flora	 54.4.4	 4.12	Not evaluable	—
<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	 54.4.17	 5.2	Excellent	—

血液寒天培地, サブロー培地などに培養する一方, GAM 寒天培地などを用い嫌気性培養をおこなった。

分離菌について, 生物化学的性状および必要に応じ血清学的に同定をおこなった。

感受性検査: 分離菌を角シャーレにのばした培地に塗抹し, これに3濃度または1濃度ディスクを用いて感受性を検査した。

一方, 病原と推定される菌については, Ceftizoxime を含有させた培地を化療法³⁾に準じて作製し, 10^6 /ml および 10^8 /ml の菌を接種し, その MIC を測定した。

検査項目中, s-GOT, s-GPT, Al-P, total bilirubin, BUN, s-creatinine は autoanalyzer technicon SMA 12% を用いて測定した。

3. 効果判定基準

効果判定は著効, 有効, やや有効, 無効および評価不能の5段階とし, 胸部X線写真の改善度, 喀痰中細菌の消長を主とし, 自覚症状, 臨床検査成績および副作用の有無などの総合的見地から判定した。効果判定5段階中, 実際は著効, 有効, 評価不能の3判定で充分であった。

II. 成 績

Table 1 に, 個々の症例について, Ceftizoxime 使用前後の喀痰の細菌叢, 胸部X線写真, 臨床効果および副作用の有無について掲げた。

Ceftizoxime 使用前に喀痰中から検出され, 起因菌と

思われた細菌は, 症例1から順に *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae* + *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus influenzae* であり, 使用後はこれらの菌のすべてが消失し, 症例3を除いて常在菌叢に変わった。これらの細菌に対する Ceftizoxime の MIC は Table 2 のように, 10^6 /ml で $0.025 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, 10^8 /ml では $0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

胸部X線写真は, 治療後肺結核と判明した症例6を除いて, すべて陰影の縮小または消失を見, とくに症例7の陰影の改善が早く, 治療終了後なお陰影のわずかに残っていた症例1, 症例4, 症例5も, 薬剤中止し無処置1週間後には, 陰影は完全に消失した。

効果判定は, 重症例にもかかわらず自覚症状, 胸部X線写真および臨床検査所見で改善の著しく早かった症例7が著効, 結核である症例6は評価不能, 他は有効であった。

副作用は, 投与中熱発した1例だけであった。

Ceftizoxime 投与による検査値への影響は, まず赤血球系については, 投与後, 造血機能の抑制は見られず, むしろ症例4, 症例7は, 投与前すでに貧血があり, 輸血および造血剤による治療がないにもかかわらず, むしろその程度が改善した。血小板数は, Ceftizoxime 投与後, 症例3で33.7万から13.8万とかなり減少したが, 症例6, 7ではむしろ増加した。好酸球は症例2, 4でやや増加したが, 副作用のあった症例5では, 投与前8%とやや高値を示したが, 投与後2%と減少した。

S-GOT, s-GPT, Al-P, total bilirubin の肝機能に関しては, Ceftizoxime 投与前後で著しい変化は見られず, 症例2, 3は s-GPT が投与前やや高値を示していたにもかかわらず, 投与後とくに検査値の上昇は見られず, むしろ症例2は正常値となった。

BUN, s-creatinine に関しては, Ceftizoxime 投与前後でほとんど変化が見られなかった (Table 3)。

副作用症例について

副作用のあった症例5について記述する (Fig. 1)。Ceftizoxime 投与6日目 (4月7日), 午後6時, いつものように5%キシリット300 ml に Ceftizoxime 1g を混入し, 90分で点滴静注した。23時30分, 熱発と不安感で不眠を訴え, その後, 悪感, 胸内苦悶感も生じた。脈脈はあったが, とくに冷汗, 脈拍の微弱, 血圧下降などのショック症状も発疹もなかった。次の日 (8日), 下痢も加わり, さらに歩行により呼吸困難を訴えた。9日には下痢は消失した。10日朝6時, 悪心嘔吐を訴えている。10日から Ceftizoxime を中止した。副作用発症か

Table 2 MIC of CZX against isolated organisms

Case No.	Organism	10^6 /ml	10^8 /ml
1	<i>Enterobacter</i>	1.56	3.13
2	<i>H. influenzae</i>	0.05	0.05
	<i>S. pneumoniae</i>	0.025	0.05
3	<i>H. parainfluenzae</i>	0.05	0.1
4	<i>S. pneumoniae</i>	0.05	0.1
5	<i>H. influenzae</i>	0.1	0.2
6	<i>H. parainfluenzae</i>	1.56	3.13
7	<i>H. influenzae</i>	0.78	3.13

Table 3 Laboratory findings before and after treatment with CZX

Case No.	1		2		3		4		5		6		7	
Age, Sex	30, M		71, M		49, M		31, F		60, F		20, M		57, M	
Body weight (kg)	41		41		71		54.5		55.5		65.5		55	
Total dose (g)	28		28		28		28		15		16		27	
	Before After		Before After		Before After		Before After		Before After		Before After		Before After	
RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	428	484	487	466	474	470	346	416	439	406	493	476	327	369
Hb (g/dl)	11.8	13.8	13.0	13.4	14.6	14.3	9.9	11.9	12.6	11.3	14.2	13.4	11.8	13.0
Ht (%)	36	43	42	40	42	42	28	33	37	34	40	38	35	39
Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	17.0	15.2	29.7	21.0	33.7	13.8	16.8	16.6	26.0	23.5	27.9	29.3	14.4	23.0
WBC ($/\text{mm}^3$)	4,100	9,700	9,200	8,100	6,400	7,400	6,700	2,900	6,000	15,800	15,500	11,700	5,700	4,500
Eosinophile cell (%)	0	0	4	7	2	0	2	6	8	2	3	1	0	1
S-GOT ($10\sim 50$)* (mu/ml)	29	33	32	32	34	36	16	24	27	27	20	15	20	34
S-GPT ($10\sim 40$)* (mu/ml)	25	33	42	25	71	54	11	18	21	20	17	24	17	35
Al-P ($38\sim 85$)* (mu/ml)	74	79	133	121	97	58	86	93	95	93	74	78	41	51
Total Bilirubin ($0.2\sim 1.0$)* (mg/dl)	0.3	0.5	0.4	0.5	0.4	0.6	0.5	0.3	0.2	0.4	0.8	1.0	0.6	0.6
BUN ($10\sim 20$)* (mg/dl)	13	17	14	15	14	11	14	13	16	11	13	13	13	17
S-Creatinine ($0.4\sim 1.4$)* (mg/dl)	1.1	1.5	1.0	1.0	1.2	1.3	0.7	0.7	1.1	0.8	0.9	1.0	1.2	1.2

*(): Normal range

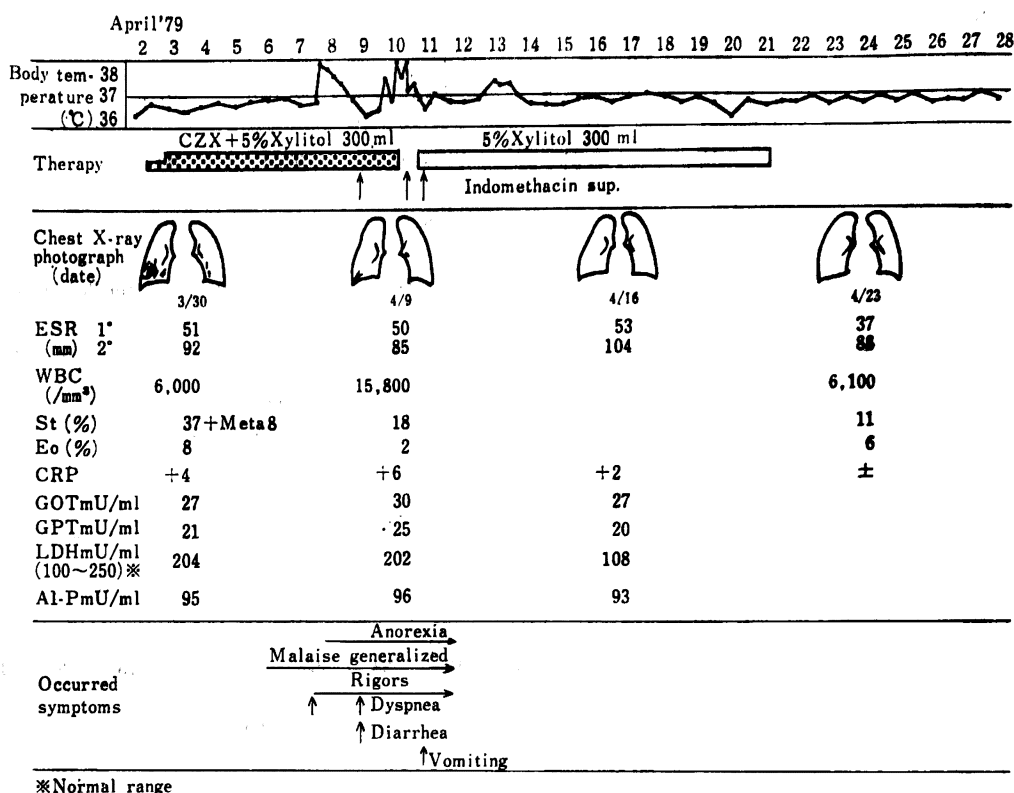
らその日まで、食思不振、全身倦怠感を訴えたが、中止翌日からは上記の種々の症状は消失し、食欲も生じ、気分良好となり、平常に戻った。副作用発生時の処置として、発熱に対しインダシン坐薬を使用したほかに、特別な処置は行わなかった。検査値では、CRP (6+) に上昇したほか特別な異常変化は見られなかった。胸部X線写真は、Ceftizoxime 使用前、右下肺野に多少濃淡のある浸潤陰影が見られたが、副作用出現時の4月9日 (Ceftizoxime 投与7日後) では、肋骨横隔膜角にわずかの陰影を残して、著しい改善を見ている。Ceftizoxime 中止1週間後には陰影は完全に消失した。

III. 考 察

急性肺炎、急性気管支肺炎、当初肺炎と思われた肺結核症の7例に、Ceftizoxime を使用したが、症例が少ないので、もちろん結論的なことは言えないが、2, 3 気付いたことを記述する。

症例7の呼吸困難を伴った重症肺炎を除いて、軽症ないし中等度の肺感染症であったが、症例2, 3, 5は、外来治療として、CEX を、おのおの26日, 7日, 27日と比較的長く使用したにもかかわらず病状の悪化が見られたので、入院の上 Ceftizoxime を使用した症例である。

Fig. 1 Case 5 T.S. 60 y. Female, Acute bronchopneumonia



このことから、肺結核を除いた6症例、全例に有効以上の効果があったことは、特筆されて良い。起因菌と思われた細菌の MIC が 0.05~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と優れた値を示し、Ceftizoxime 投与後、これらの細菌がすべて消失していることから、この薬剤が、良い効果をもたらしたことは頷ける。

Ceftizoxime による種々の検査成績に与える影響であるが、赤血球系の造血機能には、悪影響はほとんど見られず、むしろ症例4, 7のように、投与前にすでに貧血のあった患者が輸血・造血剤の治療をせずに、むしろ貧血が改善したことは、この改善した機序は不明であるが、注目し得る結果ではないだろうか。肝臓に対する Ceftizoxime の影響であるが Table 3 で見ると、投与前後で、GOT, GPT の値に著変が見られないが、1週間目の値で見ると、症例1は GOT 77 mu/ml, GPT 81 mu/ml と一過性に軽度の上昇を見た。一方、投与前、GPT 値の軽度上昇のあった症例2, 3は、いずれも Ceftizoxime 使用前に投薬を受けた CEX の影響によるため

と思われるが、Ceftizoxime の使用によりとくに悪化は見られず、症例2はむしろ正常となった。これらのことから肝臓への影響はあっても少ないのではないかと推定した。腎臓に対しては本剤使用前後で、検査成績にはほとんど影響なかった。

副作用の1例について詳細に記述したが、Fig. 1のように種々の症状の出現、白血球増多、CRP強陽性などの異常は、副作用に対する特別な処置もなく、Ceftizoxime 中止2日目には自覚症状は完全に消失し、後日検査成績も正常化した。この副作用のため、Ceftizoxime の使用は総計 15 g であったが、中止時胸部X線写真は著しい改善を見、その後なら抗生物質の使用もなく治癒した。

われわれの症例では、Ceftizoxime の投与量、投与期間は、1日2g、8~15日間で投与総計15~28gであり、投与終了後、肺結核を除いた6例中3例は、胸部X線写真上、わずかながら陰影の残存が見られたが、Ceftizoxime の中止にもかかわらず、残存陰影の消失を見

た。このことから、今後症例、とくに重症例を多く経験しなければ結論めいたことは言えないが、少なくとも、中等度程度の症例には、1日2gで2週間以上の投与は必要ないような印象を受けた。

文 献

- 1) KOJO, H.; M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Antibacterial activity of ceftizoxime (FK 749), a new cephalosporin, against cephalosporin-resistant bacteria, and its stability to β -lactamase. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 549~553, 1979
- 2) 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)
- 3) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。 *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974

CLINICAL EXPERIENCE WITH CEFTIZOXIME IN THE TREATMENT OF PULMONARY INFECTIONS

TSUKASA YOSHIDA, TOYOKAZU TAMURA and HIROYOSHI YAOI

Department of Respiratory Disease,
Iwate Prefectural Central Hospital

RINJI KAWANA

Department of Bacteriology, School of Medicine,
Iwate Medical University

TAKESHI YOSHIDA

Central Clinical Laboratory,
Iwate Medical University

Ceftizoxime therapy was performed in 7 cases of pulmonary infections including 5 cases with acute pneumonia, one with acute broncho pneumonia and one with pulmonary tuberculosis who was tentatively diagnosed as acute pneumonia on the first examination.

In every case, ceftizoxime was administered 1 g in 300 ml of 5% xylitol by drip infusion method twice a day for 8 to 15 days. Minimum inhibitory concentrations (MIC) of clinically isolated organisms (may be causative) were determined for ceftizoxime and cefazolin, and radiographic examination of the chest was made as well as other laboratory examinations including routine haematology and urinalysis. The overall clinical efficacy of each case was rated on a five-step scale (marked, moderate, slight, poor and unevaluable), according primarily to degree of improvement in chest X-ray photograph and bacteriological effect from sputum and also by reference to other laboratory findings, subjective symptoms including adverse reactions.

Clinical response was marked in one case and moderate in 5 cases, whereas unevaluable case in one with pulmonary tuberculosis. A substantial contraction or disappearance of opacities on chest X-ray photograph was attained following ceftizoxime therapy in all cases except one case of pulmonary tuberculosis. MICs of *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Enterobacter* isolated as causative organisms from sputum were 0.025 to 1.56 $\mu\text{g/ml}$ at the inoculum size of 10^6 cells/ml and 0.05 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$ at 10^8 /ml. All these organisms disappeared following ceftizoxime therapy.

Adverse reactions occurred in one case; fever and anxiety developed on the 6th day of ceftizoxime therapy, which subsequent feeling of chest distress, anorexia, diarrhea, nausea and vomiting, which all disappeared on the next day of the drug discontinuation.