

Ceftizoxime の *in vitro* 抗菌力とその臨床効果

荒井澄夫・西岡きよ・本田一陽・小西一樹
坂本正寛・丹野恭夫・照喜名重一・大場奈々子
多田正一・会田 博・佐藤裕子・滝島 任

東北大学医学部第一内科学教室

新しい cephalosporin 系抗生物質である Ceftizoxime (CZX) についての基礎的および臨床的な検討から次の成績を得た。

1) 抗 菌 力

臨床分離菌277株についての感受性成績では、CZX が *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. marcescens*, *Enterobacter* のいずれに対しても対照とした他の抗生物質に比し低い MIC を示した。

2) 臨 床 成 績

内科領域感染症17例に CZX 1日量1g~4gを投与したところ、呼吸器感染症14例では著効2例、有効7例、やや有効3例、無効1例、判定不能1例であり、尿路感染症2例および化膿性腹膜炎1例はともに有効であった。

副作用として白血球減少症1例、発熱1例が認められた。

は じ め に

Ceftizoxime (CZX, FK 749) は、藤沢薬品工業株式会社に於いて新しく開発された cephalosporin 系抗生物質で、とくにグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示すことが報告されている^{1,2)}。

われわれは、本剤の *in vitro* における抗菌力を、臨床材料から分離された菌株を用いて検討するとともに、昭和53年10月から昭和54年7月の期間に入院した患者に本剤を投与しその臨床効果および副作用を検討したので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 使用菌株および方法

使用菌株は、臨床材料から分離された *E. coli* 76株 (喀痰由来39株、尿30株、膿2株、血液3株、胸水2株)、*K. pneumoniae* 50株 (喀痰由来43株、尿3株、膿2株、血液1株、胸水1株)、*H. influenzae* 53株 (全株喀痰由来)、*S. marcescens* 49株および *Enterobacter* 49株の計277株である。なお、喀痰由来株は定量培養法³⁾により $\geq 10^7$ cells/ml 検出されたものである。MIC 測定は日本化学療法学会標準法⁴⁾に従がい、寒天平板希釈法によった。増菌培地としては trypticase soy broth (BBL)、感受性測定培地としては感受性ディスク用培地 (栄研) を使用した。ただし、*H. influenzae* に

ついては3% Fildes' enrichment (Difco) 加 brain heart infusion broth (Difco) で増菌し、5% Fildes' enrichment (Difco) 加 brain heart infusion agar (Difco) で感受性を測定した。接種菌量は 10^6 cells/ml とし、調整した菌液をタイピングアバートによって接種した。

2. 結 果

CZX の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. marcescens* および *Enterobacter* に対する抗菌力を累積発育阻止百分率50%および75%値で Table 1 に示した。50%, 75%の菌株を発育阻止する CZX のMICはそれぞれ *E. coli*: ≤ 0.05 , ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae*: ≤ 0.05 , ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$, *H. influenzae*: ≤ 0.05 , 0.1 $\mu\text{g/ml}$, *S. marcescens*: ≤ 0.2 , 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *Enterobacter*: 0.1, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、対照としたいずれの抗生物質よりも低濃度であった。

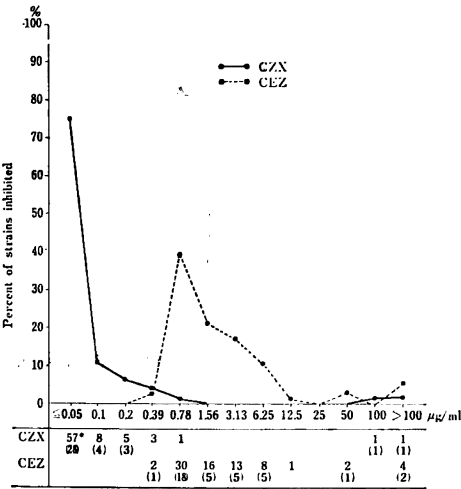
E. coli, *K. pneumoniae*:

Fig. 1 および Fig. 2 に *E. coli* および *K. pneumoniae* の CZX に対する感受性分布を CEZ に対するそれと比較して示した。CZX は、*E. coli* に対して 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で76株中70株 (92.0%), *K. pneumoniae* に対して 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で50株全株の発育阻止を示し、CEZ に比しきわめて強い抗菌力であった。なお、MIC ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$

Table 1 Summary of activities of CZX and various antibiotics against GNR

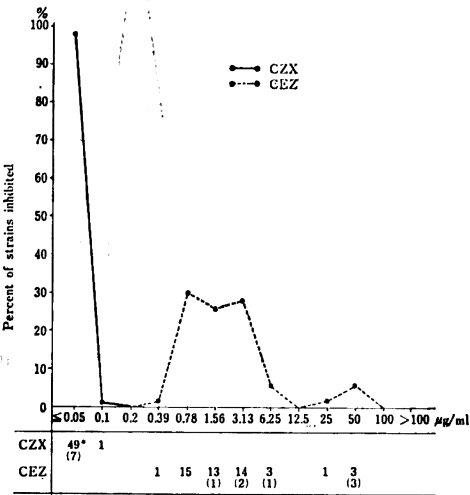
Antibiotics	MIC (μg/ml)									
	<i>E. coli</i> (76)		<i>K. pneumoniae</i> (50)		<i>H. influenzae</i> (53)		<i>S. marcescens</i> (49)		<i>Enterobacter</i> (49)	
	For 50% inhibition	For 75% inhibition	For 50% inhibition	For 75% inhibition	For 50% inhibition	For 75% inhibition	For 50% inhibition	For 75% inhibition	For 50% inhibition	For 75% inhibition
CZX	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	0.1	≤0.2	0.39	0.1	0.1
CEZ	1.56	3.13	1.56	3.13	25	50	>100	>100	>100	>100
CMZ	0.78	1.56	0.39	0.78			6.25	25	>100	>100
CTM	0.1	0.2	0.1	0.2					0.39	1.56
ABPC	50	200	25	25	0.39	3.13			100	200
SBPC	25	200	200	200			12.5	>100	6.25	12.5
PIPC	3.13	200	3.13	6.25			3.13	50	1.56	3.13
APPC			3.13	6.25			6.25	25	3.13	3.13
GM	0.39	0.39	0.39	0.39			0.39	0.39	0.39	0.39
SISO	≤0.2	0.39	≤0.2	≤0.2			0.78	0.78	≤0.2	0.39
TOB	0.39	0.78	0.39	0.39			1.56	3.13	0.39	0.78
DKB	0.78	0.78	0.39	0.39			3.13	6.25	0.78	0.78
AMK	0.78	1.56	0.78	0.78			1.56	1.56	0.78	1.56

Fig. 1 Susceptibility distribution of *E. coli* (76 strains)



*Number of strains inhibited (Inoculum size: 10⁸ cells/ml)
Figures in parentheses are number of strains isolated from clinical materials except sputum.

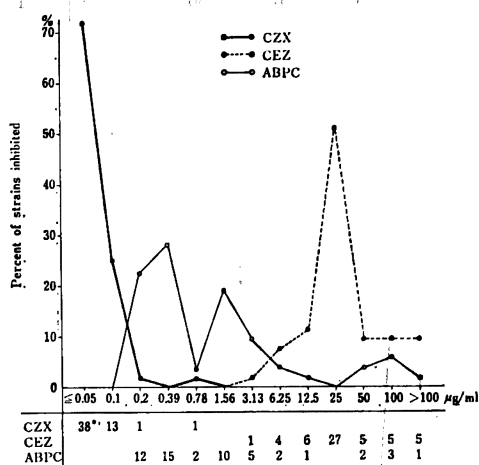
Fig. 2 Susceptibility distribution of *K. pneumoniae* (50 strains)



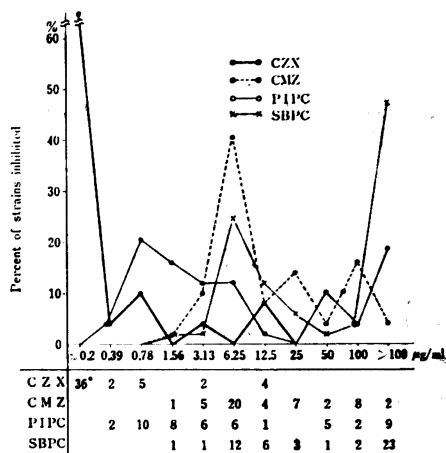
*Number of strains inhibited (Inoculum size: 10⁸ cells/ml)
Figures in parentheses are number of strains isolated from clinical materials except sputum.

Table 2 Summary of activities of CZX and various antibiotics against *H. influenzae*

Antibiotics	MIC($\mu\text{g/ml}$)			
	β -lactamase(-) (6 strains)		β -lactamase(+) (6 strains)	
	MIC for 50% inhibition	MIC for 75% inhibition	MIC for 50% inhibition	MIC for 75% inhibition
CZX	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05
ABPC	0.39	1.56	50	100
SBPC	0.78	12.5	12.5	25
PIPC	≤ 0.05	0.1	25	50
CEZ	25	50	25	50
CMZ	6.25	6.25	3.13	6.25
CTM	0.78	3.13	0.39	1.56

Fig. 3 Susceptibility distribution of *H. influenzae* (53 strains)

*Number of strains inhibited (Inoculum size: 10^8 cells/ml)

Fig. 4 Susceptibility distribution of *S. marcescens* (49 strains)

*Number of strains inhibited (Inoculum size: 10^8 cells/ml)

を示した耐性株は *E. coli* 2株だけで、*K. pneumoniae* には認められなかった。

H. influenzae:

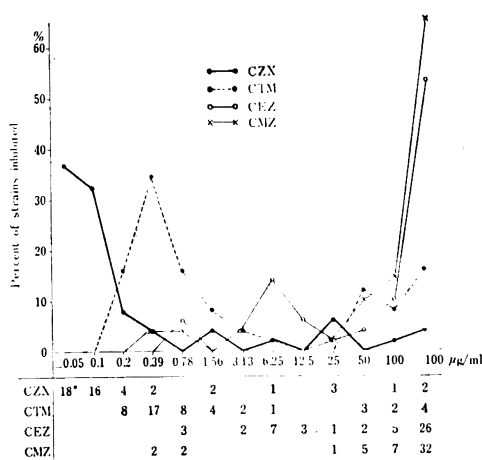
CZX, CEZ および ABPC に対する感受性分布は Fig. 3 に示すとおりで、ABPC では MIC 0.2~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ と広範囲に及ぶのに対し CZX ではすべての株が $0.78 \mu\text{g/ml}$ の MIC であった。Table 2 に β -lactamase 産生および非産生 *H. influenzae* の感受性を示した。ABPC, SBPC, PIPC は β -lactamase 産生株に対し高い MIC を示したのに対し、CZX は β -lactamase

産生・非産生のいずれの株に対してもきわめて低濃度でその発育を阻止した。

S. marcescens, *Enterobacter*:

S. marcescens および *Enterobacter* の CZX に対する感受性分布を他の抗生物質と比較して Fig. 4 および Fig. 5 に示した。*S. marcescens* は、49株中43株 (87.8%) が CZX $0.78 \mu\text{g/ml}$ で発育阻止を受けたのに対し PIPC では12株 (24.5%) だけで、CMZ および SBPC では存在しなかった。*Enterobacter* 49株では、CZX の MIC 値のピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ にあり、 $0.78 \mu\text{g/ml}$

Fig. 5 Susceptibility distribution of *Enterobacter* sp. (49 strains**)



* Number of strains inhibited (Inoculum size: 10^6 cells/ml)

** *E. cloacae* 33 strains, *E. aerogenes* 16 strains

MIC の菌株は CZX では 40 株 (81.6%) であったのに対し CTM 33 株 (67.3%), CEZ 3 株 (6.1%), CMZ 4 株 (8.1%) であった。また $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した株は, CZX では 6 株 (10.2%), CTM 9 株 (18.3%), CEZ 34 株 (69.3%), CMZ 45 株 (91.8%) であった。

II. 臨床成績

1. 症例, 投与方法

CZX を投与した症例および投与方法を Table 3 に一括して示した。すなわち, 昭和53年10月から昭和54年7月までの期間に東北大学第一内科に入院した患者のうち, 9才から84才までの男性12人, 女性5人を対象とした。疾患別では, 呼吸器感染症14例(肺炎6例, 慢性気管支炎1例, 慢性細気管支炎2例, 慢性閉塞性肺疾患の増悪期3例, 慢性気管支拡張症2例), 尿路感染症2例および術後腹膜炎1例である。起炎菌としては, 呼吸器感染症では喀痰中から比較的大量に分離された菌を起炎性ありと推定した。喀痰, 膿, 尿から分離された菌は, *H. influenzae* 7株, *K. pneumoniae* 3株, *E. coli* 2株, *S. epidermidis* 2株および *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *Pneumococcus*, *S. aureus*, *S. faecalis* の各1

株である。

投与方法は主として1回量 CZX 1g~2g を5% glucose, Solita T3 または生理食塩液100~500 mlに溶解し1.5~2時間の点滴静注とした。Case No. 8, 14, 16, 17では1回量0.5g~1gを0.5%リドカイン溶液2 mlに溶解し筋注した。投与期間は3日~65日で, 総投与量は10gから260gである。期間中は他の抗生物質の併用をしなかった。なお, CZX 投与前施行した本剤の皮内反応は全例陰性であった。

2. 臨床効果判定基準

臨床症状と細菌学的・臨床検査成績との推移を考慮して下記の基準にもとづいて判定した。

著効: 3日以内に臨床症状の消失と臨床検査成績の改善を認め, かつ1週間以内に起炎菌の消失を認めたもの。

有効: 7日以内に臨床症状の消失と臨床検査成績の改善傾向を認め, かつ起炎菌の明らかな場合, 1週間以内に起炎菌の消失を認めたもの。

やや有効: 臨床症状と臨床検査成績の改善に7日以上を要し, かつ起炎菌の明らかな場合起炎菌の完全な消失が認められなかったもの。

無効: 臨床症状と臨床検査成績の改善が7日以後にもまったく認められなかったもの。

3. 結果

1) 疾患別の臨床効果

Table 4 に示すとおり, 呼吸器感染症14例のうち起炎菌の明らかなもの11例では, 肺炎4例中有効1例, やや有効2例, 無効1例および慢性呼吸器疾患の急性増悪7例中著効2例, 有効4例, やや有効1例であった。起炎菌不明の2例はいずれも臨床症状の改善を認め有効と判定した。Case No. 5 は, CZX 投与により発熱を認めたので3日で投薬を中止した症例で効果判定から除外した。

尿路感染症2例 (Case No. 16, 17) および化膿性腹膜炎1例 (Case No. 15) は有効であった。

2) 起炎菌別の効果

Table 5 に示すように, 著効は *H. influenzae* 感染症2例, 有効は *H. influenzae* 感染症 (*P. aeruginosa* との混合感染を含む) 3例, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. epidermidis*, *S. faecalis* 感染症各1例であった。やや有効は, *H. influenzae* と *Pneumococcus* (Case No. 1), *H. influenzae* と *S. aureus* (Case No. 12), *K. pneumoniae* と *E. coli* (Case No. 14) とが同時に分離された症例であった。無効例は, *S. epidermidis* と *K. pneumoniae* とが同時に分離された Case No. 4 で原疾患の肺癌に肺炎を合併した症例であった。

Table 3 Summary of

Case No.	Name	Sex, Age	Diagnosis (Underlying disease)	Severity of illness	Chief complaint	
					Before	After
1	K. S.	M 70	Pneumonia (Lung cancer)	Mild	Sputum	Unchanged
2	K. S.	M 60	Pneumonia (Lung cancer)	Moderate	Rale	Disappeared
3	H. C.	M 74	Pneumonia (Chr. pulmonary emphysema)	Moderate	Sputum Dyspnea	Disappeared
4	U. W.	M 73	Pneumonia (Lung cancer)	Moderate	Fever Dyspnea	Unchanged
5	K. C.	M 20	Pneumonia (VSD)	Severe	Cyanosis Dyspnea	Unchanged
6	T. N.	M 43	Chr. bronchitis (-)	Moderate	Fever (38.0°C) Sputum	Disappeared
7	S. N.	M 70	Chr. fibrous bronchiolitis (-)	Moderate	Sputum Dyspnea	Decreased Disappeared
8	Y. K.	F 27	Chr. bronchiolitis (-)	Moderate	Sputum Fever (37.4°C)	Decreased Disappeared
9	Y. K.	F 28	Infected bronchiectasis (-)	Moderate	Sputum Cough	Disappeared
10	M. S.	F 64	Infected bronchiectasis (Chr. sinusitis)	Moderate	Cough Sputum	Disappeared
11	M. K.	M 66	COLD (D. M.)	Moderate	Sputum Dyspnea	Disappeared
12	T. F.	M 61	COLD (-)	Moderate	Sputum Dyspnea	Disappeared
13	C. K.	M 77	Chr. pulmonary emphysema (Arterial fibrillation)	Mild	Sputum Dyspnea	Disappeared
14	S. T.	F 84	Pneumonia (Lung cancer)	Moderate	Sputum	Decreased
15	K. Y.	M 9	Peritonitis after appendectomy	Moderate	Fever (38.3°C)	Disappeared
16	A. O.	F 55	Chr. urethrocystitis (Bronchial asthma)	Mild	—	—
17	T. A.	M 66	Chr. UTI (Prostatic hypertrophy)	Mild	—	—

* n.f. : Normal flora

therapy with CZX

Causative organisms		Days admin. Daily dose	Total dose	Route and Method of administration
Before	After			
<i>H. influenzae</i> 1×10^7 <i>Pneumococcus</i> 1×10^7	Negative	15 days 4 g	60g	DI. 2 times 1.5 hr, Solita T3 200 ml
n. f.*	n. f.	10 4 g	40g	DI. 2 times 1.5 hr, 5% Glucose 250 ml
<i>S. epidermidis</i> 3×10^5	n. f.	65 4 g	260g	DI. 2 times 1.5 hr, 5% Glucose 250 ml
<i>S. epidermidis</i> 3×10^5 <i>K. pneumoniae</i> 1×10^5	2×10^6 5×10^4	29 4 g	116g	DI. 2 times 1.5 hr, 5% Glucose 250 ml
n. f.	<i>E. cloacae</i> (卅)	3 4 g	12g	DI. 2 times 1 hr, 5% Glucose 100 ml
n. f.	n. f.	4 ¹⁾ 29 ¹⁾ 30 ²⁾ 4 g 1 g 1 g	75g	1) DI. 2 times 1.5 hr, 5% Glucose 250 ml 2) Inhalation 2 times
<i>H. influenzae</i> 5×10^8	<i>P. aeruginosa</i> 10^4	24 2 g	48g	DI. 2 times 1.5 hr, 5% Glucose 250 ml
<i>H. influenzae</i> 2×10^8	$<10^2$	11 2 g	22g	IM. 2 times 0.5% Lidocaine 2 ml
<i>H. influenzae</i> 1×10^6	n. f.	30 2 g	60g	DI. 2 times 1.5 hr, 5% Glucose 250 ml
<i>H. influenzae</i> 1×10^5 <i>P. aeruginosa</i> 4×10^5	<i>Candida</i> 1×10^4	9 2 g	18g	DI. 2 times 2 hr, 5% Glucose 250 ml
<i>H. influenzae</i> 1×10^7	n. f.	12 2 g	24g	DI. 2 times 1.5 hr, Normal saline 250 ml
<i>S. aureus</i> 3×10^7 <i>H. influenzae</i> 4×10^8	n. f.	20 2 g	40g	DI. 2 times 2 hr, 5% Glucose 500 ml
<i>K. pneumoniae</i> 1×10^8	n. f.	25 4 g	100g	DI. 2 times 1.5 hr, 5% Glucose 250 ml
<i>K. pneumoniae</i> 6×10^7 <i>E. coli</i> 4×10^7	<i>E. cloacae</i> 10^6	10 2 g	20g	IM. 2 times 0.5% Lidocaine 2 ml
<i>E. coli</i>	Negative	5 ¹⁾ 2 ²⁾ 14 ¹⁾ 2 g 4 g 2 g	46g	1) DI. 2 times 2 hr, 5% Glucose 500 ml 2) DI. 4 times
<i>S. faecalis</i> 4×10^5	Negative	11 ¹⁾ 1 ²⁾ 1 g 2 g	13g	1) IM. 2 times 2) IM. Once 0.5% Lidocaine 2ml
<i>P. vulgaris</i> 1×10^7	Negative	10 1 g	10g	IM. 2 times 0.5% Lidocaine 2 ml

Table 4 Clinical effectiveness of CZX by diagnosis

Diagnosis	Causative organisms	Clinical effectiveness					Total
		Excellent	Good	Fair	Poor	?	
Pneumonia	+		1 1	2	1	1	6
Acute exacerbation of chronic respiratory disease	+	2	4 1	1			8
Urinary tract infection	+		2				2
Peritonitis	+		1				1
Total		2	10	3	1	1	17

Table 5 Summary of effects of CZX on clinical symptom and causative organisms

Case No.	Causative organisms	MIC (μ g/ml)				CZX Daily dose	Days of reducing symptom after admin.	Days of reducing organisms after admin.	Results of clinical trial	
		CZX		CEZ					Clinical effect	Side effect
		10 ⁸ **	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶					
1	<i>H. influenzae</i> <i>Pneumococcus</i>	0.2	0.1	0.39	0.39	4 g	Not reduced	5 days	Fair	—
7	<i>H. influenzae</i>	<0.39	<0.39	50	12.5	2 g	2 days	7 days	Excellent	—
8	<i>H. influenzae</i>		0.1			2 g	5 days	5 days	Good	—
9	<i>H. influenzae</i>	0.78	0.2	6.25	6.25	2 g	7 days	5 days	Good	—
10	<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>					2 g	7 days	5 days	Good	—
11	<i>H. influenzae</i>					2 g	4 days	3 days	Excellent	—
12	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	3.13	3.13	1.56	0.39	2 g	12 days	6 days	Fair	—
3	<i>S. epidermidis</i>					4 g	7 days	7 days	Good	—
4	<i>S. epidermidis</i> <i>K. pneumoniae</i>					4 g	Not reduced	Not reduced	Poor	—
13	<i>K. pneumoniae</i>	12.5	<0.39	>400	50	4 g	6 days	7 days	Good	—
14	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	3.13 12.5	0.1 0.39	6.25 1.56	1.56 1.56	2 g	7 days	10 days	Fair	—
15	<i>E. coli</i> (1) (2) (3)	0.2 0.39 0.2	0.1 0.2 0.05	25 200 200	0.78 12.5 12.5	2 g→4 g→2 g	7 days	7 days	Good	—
17	<i>P. vulgaris</i>	6.25	<0.39	>400	100	1 g		4 days	Good	—
16	<i>S. faecalis</i>					1 g→2 g		4 days	Good	Leucopenia on 11th day
5	n.f.*					4 g	Not reduced	Not reduced		Drug fever on 1st day
2	n.f.*					4 g	2 days		Good	—
6	n.f.*					4 g→1 g	1 days		Good	—

* n.f: Normal flora

** Inoculum size (cells/ml)

Table 6 Summary of the antibiotics therapy before administration of Ceftizoxime (CZX)

Case No.	Therapy before administration of Ceftizoxime						Results of Ceftizoxime
	Drugs	Daily dose	Duration	Causative organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Clinical effect
2	CZX*	4 g	14 days	<i>H. influenzae</i>	Good	Good	Good
3	CEZ	4 g	12 days	<i>H. influenzae</i>	Poor	Poor	Good
4	CET	2 g	10 days	<i>S. epidermidis</i> <i>K. pneumoniae</i>	Poor	Poor	Poor
5	CEZ*	4 g	14 days	<i>Candida</i>	Poor	Poor	Unclear
8	AMPC	2 g	35 days	<i>H. influenzae</i>	Poor	Poor	Good
12	ABPC	1.5 g	More than 100 days	<i>H. influenzae</i>	Poor	Poor	Fair
13	AMPC	1.5 g	42 days	<i>K. pneumoniae</i>	Poor	Poor	Good
14	CER	2 g	36 days	<i>K. pneumoniae</i>	Poor	Poor	Fair
15	CET CBPC	2 g 4 g	9 days 9 days	<i>E. coli</i>	Poor	Poor	Good
16	ABPC	1 g	14 days	<i>S. faecalis</i>	Poor	Poor	Good
17	AMPC	1.5 g	More than 100 days	<i>P. vulgaris</i>	Poor	Poor	Good

* Ceftizoxime or CEZ was used for double blind trials.

Table 7 Effects of CZX on clinical laboratory findings

Case No.	Total dose (days)	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		S-GOT (u)		S-GPT (u)		Al-P (KAu)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		Other findings
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	60 g (15)	424	431	13.1	13.7	40.9	41.1	6,600	6,400	25	17	24	9	6.0	4.6	17	16	0.7	0.8	—
2	40 g (10)	448	418	14.8	13.9	44.2	40.3	5,500	6,400	25	23	26	21	6.2	5.8	12	13	0.5	0.6	—
3	260 g (65)	453	435	13.6	13.0	40.1	35.0	14,200	7,600	22	18	10	12	5.2	5.1	15	16	1.0	1.0	—
4	116 g (29)	384	446	11.5	13.7	33.7	39.4	7,500	8,200	20	10	13	11	6.0	5.0	13	9	0.7	0.8	—
5	12 g (3)	596	566	17.6	16.5	53.6	49.8	11,000	12,800	36	45	9	21	11.1	9.6	30	18	1.1	1.2	Drug fever
6	75 g (63)	521	510	15.5	14.5	43.1	45.0	6,800	5,200	46	21	53	18	8.1	6.3	11	11	0.9	0.8	—
7	48 g (24)	399	361	12.9	12.5	37.4	36.2	5,600	5,700	8	—	3	—	6.6	—	6	—	1.0	—	—
8	22 g (11)	411	415	12.6	12.8	36.1	37.3	5,200	5,400	5	8	4	6	5.2	5.0	14	12	0.8	0.9	—
9	60 g (30)	403	480	12.5	12.5	37.0	35.0	4,700	4,800	6	10	3	5	6.0	7.0					—
10	18 g (9)	372	428	11.7	13.3	35.6	40.0	6,900	7,100	25	21	9	14	9.1	9.0	19	16	0.8	0.7	—
11	24 g (12)	523	493	16.3	15.8	49.1	46.6	9,400	6,300	24	24	29	29	8.7	7.8	18	16	1.0	1.0	—
12	40 g (20)	410	420	13.4	14.0	41.3	40.5	6,900	5,800	24	30	27	28	10.5	7.1	20	16	0.7	0.7	—
13	100 g (25)	411	421	12.2	14.5	36.8	41.3	6,800	7,500	14	12	9	14	7.1	5.1	17	19			—
14	20 g (10)	403	369	12.2	11.1	37.5	33.3	6,200	4,200	17	15	9	8	4.4	4.0	13	10			—
15	46 g (21)	515	434	15.7	13.7	44.9	40.1	15,700	4,600	32	30	22	25	6.7	10.4	15	14	0.6	0.5	—
16	13 g (12)	486	412	14.5	12.1	40.4	35.5	9,200	3,800	18	25	12	20	7.9	7.8	7	11	0.7	0.7	Leucopenia
17	10 g (10)	542	556	16.8	17.1	47.9	47.3	7,400	7,400	17	18	13	12	4.3	0.4	16	18	1.2	1.4	—

3) CZX 投与前抗生物質の検討

Table 6 に CZX 投与前開始前の抗生物質とその効果とを示した。AMPC 3 例, ABPC, CEZ 各 2 例, CET + CBPC, CET, CER, CZX 各 1 例の計 11 例で, CZX 投与前例 (Case No. 2) を除いてはいずれも無効であり, これら症例に CZX を投与前した。臨床的・細菌学的とも前薬無効症例中 6 例 (Case No. 3, 8, 13, 15, 16, 17) に CZX の投与前により十分にその効果が認められた。いっぽう本剤でも明らかな効果が認め得なかったのは 3 例 (Case No. 4, 12, 14) であった。従って, CZX 投与前抗生物質無効例 10 例中本剤有効 6 例, 無効 3 例, 判定不能 1 例であった。

4) 副作用

CZX 投与前後における肝機能, 腎機能を検査するとともに, 投与前の発疹, 発熱, 白血球減少, 悪心, 嘔吐などの副作用の有無を検索し, その結果を Table 7 に示した。GOT, GPT, アルカリ性フォスファターゼ (ALP) の上昇を認めた症例はなく, また BUN, creatinine の上昇も全例に認められなかった。いっぽう Case No. 16 では CZX 投与前 1 週後頃から白血球の減少を認め, いちおう本剤の副作用と推定し 12 日目に投与前中止した。中止 1 週後の検査では, 6,100 と白血球の正常化を認めた。Case No. 5 では, 投与前 1 日目から発熱 (38.8°C) を認めたため 3 日で投与前を中止したが, 3 日後には投与前の状態まで下熱した。なお, 本剤投与前中の悪心, 嘔吐, 発疹などの症状は全例に認められなかった。

III. 考 按

1. 抗菌力

CZX は, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Enterobacter* などのグラム陰性桿菌に対しても強い抗菌力を有することが明らかにされている。これらの菌は呼吸器感染症においてもその重要性が増大しつつあり, したがって本剤はこれらの菌種に有効な cephalosporin 系抗生物質として臨床分野においてもその存在は大きな意義を有すると思われる。とくに *S. marcescens*, *Enterobacter* など今後ますます増加すると考えられる opportunistic infection の化学療法の際の有用な抗生物質になるものと考えられる。また *H. influenzae* は慢性呼吸器感染症の起炎菌として重要な位置を占め, これに対しては従来から ABPC が *in vitro* で有効とされてきた^{5,6)}。しかし最近 *H. influenzae* の β -lactamase 産生菌が呼吸器感染症患者の喀痰から分離されてきており⁷⁾, 抗生物質選択の上で重要な課題となってきた。本剤はこれら β -lactamase 産生 *H. influenzae* に対しても低い MIC を示したことから臨床投

与においても十分な効果が期待し得ると思われる。さらに ABPC などの化学療法中, 時として *S. marcescens*, *Enterobacter* への菌交代現象が認められるが, 本剤はそれらの菌種に対しても高い抗菌活性を有するので菌交代現象の頻度を少なくするものと推察される。

2. 臨床

主として呼吸器感染症に CZX を投与前しその臨床効果を検討した。呼吸器感染症のうち *H. influenzae* に起因するものでは大部分の症例で有効に作用した。本剤使用中に菌交代現象を示したものは 2 例で, *P. aeruginosa* 1 例 (Case No. 7), *E. cloacae* 1 例 (Case No. 14) である。Case No. 5 は投与前日数が短期間であるため効果を判定しえなかった。呼吸器感染症以外でも術後腹膜炎 (Case No. 15, 20 kg) では本剤投与前に CET, CBPC などを大量に使用しても効果を認め得なかった症例であるが, 本剤使用により比較的速やかに治癒した。

起炎菌別の有効性では, *in vitro* の抗菌力とほぼ一致した成績を示した。すなわち *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* 感染症ではおおむね良好な臨床効果が得られたが, 肺病に合併した肺炎 (Case No. 4, 14) ではややその効果が低下した。このことは基礎疾患によっては難治化することを示唆するものである。

副作用として発熱のほかには 1 例に投与前開始 1 週目から白血球減少が認められたが投与前中止後速やかに回復がみられた。なお, 本例では肝機能, 腎機能の異常を認めなかった。その他の症例についても肝機能, 腎機能には異常を認めず, とくに 4 g 65 日間連続使用した例でも諸検査に異常を認めなかった。

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) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MINE, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Ceftizoxime (FK 749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* activities. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 540~548, 1979
- 3) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山弘一, 西岡きよ: インフルエンザ菌の臨床細菌学—慢性呼吸器感染症を中心に—. *内科* 26: 474~479, 1970
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 5) 荒井澄夫, 松本慶蔵, 横山弘一, 西岡きよ, 中村 隆: インフルエンザ菌の臨床細菌学—抗生物質感受性試験と Spheroplast 化—. *Chemotherapy* 19: 199~209, 1971

- 6) 松本慶蔵, 横山紘一, 荒井澄夫, 中村 隆: 慢性呼吸器感染症の起炎菌の動態と細胞学的所見 (気道感染図)。日本胸部疾患学会雑誌 9: 443, 1971
- 7) 西岡きよ, 荒井澄夫, 本田一陽, 会田 博, 滝島 任:

呼吸器感染症患者の喀痰より分離された β -lactamase 産生 *Haemophilus influenzae*。医学のあゆみ 106 :199~201, 1978

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME

SUMIO ARAI, KIYO NISHIOKA, ICHIYO HONDA, KAZUKI KONISHI,
MASAHIRO SAKAMOTO, YASUO TANNO, SHIGEKAZU TERUKINA, NANAOKO OBA,
MASATO TADA, HIROSHI AIDA, YUKO SATO and TAMOTSU TAKISHIMA

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

Laboratory and clinical investigations on ceftizoxime were performed and the results obtained were as follows:

1) Susceptibility of clinically isolated strains to ceftizoxime was tested by the agar plate dilution method and compared to susceptibility to several antibiotics of cephalosporin, penicillin and aminoglycoside derivatives.

The minimum inhibitory concentrations of ceftizoxime for 50% inhibition of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. marcescens* and *Enterobacter* were less than 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ and 0.1 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

2) Of 17 patients treated with ceftizoxime for respiratory tract infection (14 cases) and other infections, clinical results were effective in 16 patients.

Leucopenia and drug fever were observed in each one case by the administration of this drug.