

Ceftizoxime の呼吸器感染症に対する治験

林 泉

いわき市立総合警域共立病院呼吸器科

新しい注射用セファロsporin系抗生物質 Ceftizoxime について臨床的検討を行った。

呼吸器感染症15例（肺炎7例，急性気管支炎6例，汎細気管支炎2例）に対して，本剤の少量短期間投与による検討を目的に，1回0.5～1g，1日2回，7～14日間（平均9.7日間）点滴静注を行った。その結果，15例中著効14例で，肺癌2次感染症1例ではやや有効と判定し，有効率は93.3%であった。本剤投与前，喀痰から常在菌以外に分離された起炎菌は *Staphylococcus aureus* 2例，*Klebsiella aerogenes* + *Enterobacter cloacae*，*Streptococcus pneumoniae*，および *Proteus vulgaris* の各1例，計5例で，これらはいずれも本剤投与後消失し，菌交代症はみられなかった。副作用は2例で認められ，1例は軽度一過性の transaminase 上昇であり，他の1例は drug fever であった。

以上の臨床的成績から，本剤は呼吸器感染症に対して充分有用性が認められる新しいセファロsporin系抗生物質と思われた。

Ceftizoxime (CZX, FK 749) はグラム陽性菌のうち *Staphylococcus aureus* には CEZ, CFX よりやや劣るが，*Streptococcus pneumoniae*，*Streptococcus pyogenes* には優れる。グラム陰性菌に対しては，従来のセファロsporin系抗生物質はもとより，新しく開発中のセファロsporin系抗生物質の中でも最も強い抗菌力を示す¹⁻²⁾。

ペニシラーゼ型の β -lactamase を産生するグラム陰性桿菌に対して plasmid 性あるいは染色体性によらず強い抗菌力を示し，ペニシラーゼの影響をほとんど受けない。また同じくセファロsporinナーゼ型の β -lactamase を産生する菌にもほとんど分解されないで，これらの菌にも強い抗菌力を示す¹⁻²⁾。

血清蛋白結合率が31%と低い。

血清中濃度のピーク値は CEZ の3/5，半減期は CEZ よりやや短く1.3～1.5時間である。

排泄は主に尿路系であり，0～8時間で70～90%を示す。

以上の本剤の性質を考え，呼吸器感染症を対象に従来のセファロsporin系抗生物質と比較し，少量短期間の投与を目的として昭和53年10月から昭和54年4月まで検討し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 (Table 1)

本院に入院した呼吸器感染症15例に本剤を投与した。内訳は基礎疾患のない急性気管支炎3例，気管支喘息に合併した気管支炎2例，気管支喘息および気管支拡張

症に合併した気管支炎1例，汎細気管支炎2例，基礎疾患のない肺炎2例，自然気胸に合併した肺炎1例，気管支拡張症および肺気腫に合併した肺炎1例，陳旧性肺結核および脳血栓に合併した肺炎1例，糖尿病を有する肺炎1例，肺癌の2次感染による肺炎1例，合計15症例である。

年齢は23才から82才までであるが，60才未満6例，60才以上9例，平均56.6才であった。性別では男性8例，女性7例である。

なお今回の検討症例中にはペニシリン系，セファロsporin系抗生物質その他の薬物過敏症，あるいは気管支喘息症例以外にはアレルギー既往歴を有する症例は無く，また本剤投与前の皮内反応が全例陰性であることを確認した。

本剤投与前の抗菌剤としては，症例8でサルファ剤1日750mg，症例10で CEX 1日1g，症例14で SBPC 1日10g，および症例15で CET 1日4g が用いられていたが，いずれも臨床効果が認められず本剤に切り替えたものである。その他の11例は各感染症に対し本剤を初めて用いた。

2. 投与方法ならびに投与量 (Table 1)

全例において点滴静注を行い，Ceftizoxime 500mg を1日2回投与したものの8例，1,000mg 1日2回投与が7例で，それぞれ5% glucose 300ml に溶解し60分間で投与した。基礎に糖尿病を有する症例15には生理食塩

Table 1 Therapeutic effect of Cefprozime

Case No.	Age, Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Daily dose (g × days)	Organism isolated
1	26 M	Acute bronchitis	Moderate	1 × 7	<i>S. aureus</i> ↓ (-)
2	49 F	Acute bronchitis	Severe	1 × 7	Normal flora ↓ Normal flora
3	23 F	Acute bronchitis (Asthma bronchiale)	Moderate	2 × 7	Normal flora ↓ Normal flora
4	61 M	Diffuse panbronchiolitis (Pulmonary emphysema)	Moderate	2 × 14	<i>S. aureus</i> 15 × 10 ⁸ /ml ↓ (-)
5	82 F	Pneumonia (Spontaneous pneumothorax)	Mild	2 × 7	Normal flora ↓ Normal flora
6	68 M	Pneumonia (Bronchiectasis (Pulmonary emphysema))	Mild	2 × 7	Normal flora ↓ Normal flora
7	68 M	Pneumonia (Old pulm. tuberculosis) (Cerebral palsy)	Severe	2 × 14	<i>K. aerogenes</i> <i>E. cloacae</i> ↓ (-)
8	59 F	Pneumonia (PAP ?)	Mild	1 × 7	Normal flora ↓ Normal flora
9	63 M	Panbronchiolitis (Bronchiectasis)	Severe	1 × 7	Normal flora ↓ Normal flora
10	33 F	Acute bronchitis	Moderate	1 × 7	Normal flora ↓ Normal flora
11	36 M	Acute bronchitis (Cystic bronchiectasis, Asthma bronchiale, Chronic hepatitis)	Moderate	1 × 7	Normal flora ↓ Normal flora
12	66 F	Acute bronchitis (Asthma bronchiale)	Severe	1 × 14	<i>S. pneumoniae</i> ↓ (-)
13	69 M	Pneumonia	Severe	2 × 14	Normal flora ↓ Normal flora
14	71 M	Pneumonia (Lung cancer)	Severe	2 × 12	Normal flora ↓ Normal flora
15	75 F	Pneumonia (Diabetes mellitus)	Severe	1 × 14	<i>P. vulgaris</i> ↓ (-)

on respiratory tract infection

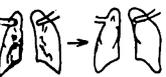
Chest X-ray photo.	Clinical findings				Clinical effect	Side effect
	Fever (°C)	ESR	WBC	CRP		
 O.B.	38.8 ↓ Subsided	1 ↓ 2	5,400 ↓ 6,200	+ ↓ -	Excellent	-
	38.0 ↓ Subsided	18 ↓ 2	5,200 ↓ 7,500	+ ↓ -	Excellent	-
 O.B.	37.9 ↓ Subsided	45 ↓ 6	9,400 ↓ 8,900	2+ ↓ -	Excellent	-
	38.2 ↓ Subsided	40 ↓ 14	8,200 ↓ 6,200	2+ ↓ -	Excellent	-
	39.0 ↓ Subsided	59 ↓ 37	10,600 ↓ 6,900	4+ ↓ -	Excellent	-
	38.3 ↓ Subsided	40 ↓ 46	9,300 ↓ 4,500	2+ ↓ -	Excellent	-
	38.0 ↓ Subsided	51 ↓ 28	5,900 ↓ 4,900	3+ ↓ +	Excellent	-
	38.0 ↓ Subsided	70 ↓ 9	5,100 ↓ 7,100	2+ ↓ -	Excellent	-
	36.8 ↓ 36.5	1 ↓ 0	8,100 ↓ 10,300	3+ ↓ -	Excellent	-
	38.6 ↓ Subsided	7 ↓ 3	3,600 ↓ 5,100	2+ ↓ -	Excellent	-
	38.2 ↓ Subsided	2 ↓ 3	9,400 ↓ 8,400	+ ↓ -	Excellent	-
	37.2 ↓ Subsided	28 ↓ 22	5,100 ↓ 4,900	- ↓ -	Excellent	-
	38.6 ↓ Subsided	55 ↓ 20	6,500 ↓ 4,200	5+ ↓ -	Excellent	Elevation of GOT, GPT
	37.0 ↓ 39.7	65 ↓ 51	6,200 ↓ 6,300	3+ ↓ 4+	Fair	Drug fever
	37.8 ↓ Subsided	40 ↓ 4	3,300 ↓ 6,400	5+ ↓ +	Excellent	-

Table 2 Laboratory findings before and after

Case No.	Total dose g	S-GOT (8~40)* U/ml	S-GPT (5~30) U/ml	Al-Pase (0~10) U/ml	Bilirubin (mg/dl)		BUN (7~18) mg/dl
					Direct (0~0.2)	Indirect (0.2~0.6)	
1	7	15→19	21→23	5.0→5.4			14.3→11.8
2	7	13→14	21→20	6.0→6.0	0.1→0.1	0.1→0.1	21.1→20.0
3	14	12→14	7→15	5.3→3.6	0.1→0.1	0.1→0.1	16.7→12.7
4	28	15→23	11→27	4.5→2.8	0.2→0.1	0.6→0.1	20.0→12.9
5	14	14→21	4→8	11.1→8.8	0.1→0.1	0.1→0.1	23.3→19.9
6	14	16→18	10→12	8.0→6.8	0.2→0.2	0.1→0.1	17.5→16.5
7	28	142→41	36→14	10.0→10.5	0.1→0.1	0.2→0.2	22.0→10.0
8	7	22→16	20→13	8.5→12.2	0.1→0.1	0.1→0.1	17.2→17.3
9	7	15→15	12→23	6.8→4.4	0.2→0.3	0.8→0.8	16.0→18.2
10	7	17→15	13→15	4.9→5.0	0.3→0.1	0.1→0.1	17.2→16.8
11	7	16→21	17→38	10.9→8.7	0.1→0.1	0.1→0.1	19.4→13.8
12	14	14→27	9→10	8.8→7.7			25.2→14.8
13	28	23→58→18	21→53→10	9.5→9.6→5.8			18.1→14.2
14	24	45→32	34→25	4.9→3.9	0.1→0.1	0.2→0.1	18.4→12.8
15	14	24→25	13→17	5.9→7.1	0.2→0.1	0.1→0.1	16.2→24.4

*(): Normal range

水100 ml を使用した。投与期間は7日間9例, 12日間1例, 14日間5例であった。

陳旧性肺結核の症例7ではINH, EB, RFP を, 気管支喘息発作の激しかった症例11と12ではネオフィリン1日500 mgをそれぞれ併用した。

3. 効果判定の基準

胸部X線上7日以内に明らかに陰影の減少もしくは消失, 起炎菌の消失あるいは起炎菌は不明でも臨床症状が明らかに改善され, Ceftizoxime 投与3日以内に解熱した場合を著効とし, 同じく臨床症状は著効範囲内でも解熱に4~5日を要し, 胸部X線上7日で1/2以上の改善を示さなかったものを有効とした。解熱に1週間以上を要し, 起炎菌の変動が不明あるいは消失せず, しかし終局的には改善したものをやや有効とし, Ceftizoxime 投与によっても起炎菌の消失や臨床症状の改善がみられないものを無効とする判定基準を設定し, 本剤の臨床効果を検討した。

15例中14例が著効と判定された。他の1例は肺炎で入院治療後肺癌が基礎にあることが判明した症例で, X-Pの改善が充分でないためやや有効と判定された。

15症例中重症7例, 中等症5例, 軽症3例であった。そのうち8例に1回500 mg 1日2回, 7例は1回1,000 mg 1日2回の投与を行った。

喀痰からの起炎菌が分離されたと考えられるものは5例で, *Staphylococcus aureus* 2例, *Klebsiella aerogenes*+*Enterobacter cloacae* 1例, *Streptococcus pneumoniae* 1例, *Proteus vulgaris* 1例であった。他に α または β -*Streptococcus* 9例, *Neisseria* 1例でこれらはいずれも normal flora として扱った。起炎菌はいずれも最終的には消失し, 菌交代症は見られなかった。

胸部 X-P で1例を除き14例は短期間に改善した。基礎に肺癌のあった1例は肺炎による末梢の陰影は消失したが, 中心部の陰影が残存した。

体温は治療前に38℃以上あったもの10例, 37℃以上のもの4例, 37℃以下のもの1例であったが, 全例すみやかに平熱化した。しかし1例に本剤によると思われる発

II. 成績 (Table 1, Table 2(1)および(2))

treatment with Ceftizoxime (1)

S-Creatinine (0.3~1.0) mg/dl	Urinary findings			Electrolyte(mEq/l)		
	Protein	Sugar	Urobilinogen	Na (136~143)	K (3.4~4.6)	Cl (94~106)
0.9→0.8	- → -	- → -	± → ±	141→140	4.4→4.3	107→105
0.9→0.9	- → -	- → -	± → ±	→144	→3.6	→105
0.8→0.7	+ → -	- → -	± → ±	140→139	3.7→4.5	100→101
0.7→0.8	- → -	- → -	± → ±	142→142	5.0→4.9	105→105
0.9→0.9	- → -	- → -	± → ±	140→142	4.4→5.0	104→101
1.0→0.8	- → -	- → -	± → ±	141→140	4.7→4.2	103→101
0.7→0.6	- → -	- → -	± → ±	134→126	4.3→4.6	97→ 95
0.8→0.8	- → -	- → -	± → ±	139→141	4.8→4.1	105→109
0.8→0.8	- → -	- → -	± → ±	144→142	5.1→4.8	98→ 94
0.7→0.6	- → -	- → -	± → ±	141→140	4.1→4.2	105→103
0.8→0.6	- → -	+ → -	± → ±	140→139	4.1→4.0	99→103
0.8→0.9	± → -	- → -	± → ±	142→140	3.6→4.5	107→101
0.6→1.1	- → -	- → -	± → ±	138→140	4.5→4.5	104→104
0.8→0.8	- → -	- → -	± → ±	137→136	4.9→4.5	101→101
1.2→1.2	± → -	- → -	± → ±	137→141	3.4→3.4	95→105

熱が投与後11日目に起っている。

ESR は充分な改善を示さなかったものが 6 例あったが、これらは炎症の改善がないためとは言えない。

WBC が有意に悪化したもの、また顆粒球減少を来たしたもの、好酸球増多を来たしたものなどは 1 例もなかった。

CRP は 1 例に悪化を認めたが、他は著明に改善した。

III. 副作用

Ceftizoxime 投与に起因すると思われる副作用が 2 例に認められた。1 例は第13症例で、1 日 2 g 投与例で投与後 1 週間後に transaminase の軽度上昇があり、注意深く経過を観ていたが本剤の投与を続けながら GOT 58, GPT 53 が最高値で、ほぼ 1 週間の経過で正常に戻った。他の 1 例は第14症例で、基礎に肺癌を有する症例であるが、炎症所見ならびに一般状態は改善し続けたのに本剤投与11日目から突然39℃台の発熱があり、12日目にも40℃近くまで上昇した。12日間の投与にて本剤を終了としたが以後平熱化した。Drug fever と考えられた。

その他の症例については、副作用と思われるものは認められなかった。

IV. 考 察

Ceftizoxime は近年開発されている新しいセファロスポリン系抗生物質の中でも抗菌力においてトップクラスのものであり、その他の基礎データから、また *in vitro* のデータなどから呼吸器感染症に対しても大いに有望であると考えられた。しかも、従来我々の経験では呼吸器感染症には、たとえば CEZ で 1 回 2 g、1 日 2 回の投与が一般的であるが、Ceftizoxime の性質から 1 回 500 mg、1 日 2 回投与による治療を試みた。併せて 1 回 1,000 mg、1 日 2 回投与も試みた。

それによると、重症症例が半数と入院治療を行う程度の呼吸器感染症群の中でも、やや重症例の多い患者群に対し 1 回 500 mg、1 回 1,000 mg いずれの場合でも著効を示したことは注目値する。

副作用に関する検討は充分注意深く行われたが、transaminase の一過性上昇が 1 例にみられた。これはあらゆる抗生剤にこの程度のもはみられるので、特記す

Table 2 Laboratory findings before and after

Case No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	Coombs' reaction	
					Direct	Indirect
1	551→456	15.1→14.7	50→44	16.7→15.0	- → -	- → -
2	426→421	13.2→12.0	41→40	31.0→21.0	- → -	- → -
3	529→579	15.5→15.2	47→48	37.2→27.5	- → -	- → -
4	468→572	15.0→15.2	43→50	24.6→23.6	- → -	- → -
5	428→352	11.5→11.3	37→34	40.6→47.4	- → -	- → -
6	415→380	12.8→12.5	39→38	21.5→16.2	- → -	- → -
7	325→342	9.4→9.2	31→30	26.3→37.8	- → -	- → -
8	456→420	13.5→12.9	43→39	4.0→3.8	- → -	- → -
9	666→755	20.9→20.2	67→70	11.0→4.6	- → -	- → -
10	443→423	13.1→12.7	43→41	33.0→29.2	- → -	- → -
11	597→583	15.9→14.8	49→45	14.6→12.6	- → -	- → -
12	431→426	12.6→11.9	39→37	21.5→18.4	- → -	- → -
13	404→445	13.0→13.4	39→41	15.3→21.1	- → -	- → -
14	345→332	11.5→10.3	34→31	38.0→29.8	- → -	- → -
15	457→302	11.4→9.3	38→29	12.0→18.3	- → -	- → -

べきものではないと思われる。他に本剤によると思われる発熱が1例でみられたが、投与中止後直ちに平熱化した。

以上の Cefprozime に関する臨床的検討成績から、本剤は呼吸器感染症に対して有用性が充分認められる新しいセファロsporin系抗生物質と思われた。

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 F K 749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)

- 2) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MINE, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Cefprozime (FK 749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 540~548, 1979
- 3) KOJO, H.; M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Antibacterial activity of cefprozime (FK 749), a new cephalosporin, against cephalosporin-resistant bacteria and its stability to β -lactamase. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 549~553, 1979

treatment with Cefprozime (2)

WBC (/mm ³)	Differential count of WBC (%)				
	B	E	N	L	M
5,400 → 6,200	0 → 0	3 → 5	47 → 51	50 → 42	0 → 0
5,200 → 7,500	0 → 0	5 → 1	39 → 39	56 → 60	0 → 0
9,400 → 8,900	0 → 0	0 → 1	58 → 54	42 → 45	0 → 0
8,200 → 6,200	0 → 0	1 → 4	67 → 43	32 → 53	0 → 0
10,600 → 6,900	2 → 0	0 → 0	72 → 62	26 → 36	0 → 0
9,300 → 4,500	2 → 1	0 → 1	76 → 52	22 → 47	0 → 0
5,900 → 4,900	0 → 5	0 → 0	85 → 73	15 → 22	0 → 0
5,100 → 7,100	0 → 6	0 → 0	72 → 70	28 → 23	0 → 1
8,100 → 10,300	0 → 0	0 → 0	88 → 81	12 → 19	0 → 0
3,600 → 5,100	0 → 5	0 → 0	29 → 59	70 → 35	1 → 1
9,400 → 8,400	0 → 0	0 → 0	76 → 63	24 → 36	0 → 1
5,100 → 4,900	11 → 16	0 → 0	47 → 53	42 → 31	0 → 0
6,500 → 4,200	1 → 0	0 → 0	20 → 41	75 → 59	4 → 1
6,200 → 6,300	0 → 0	2 → 3	74 → 76	24 → 21	0 → 0
3,300 → 6,400	0 → 2	0 → 0	51 → 71	47 → 24	2 → 3

CLINICAL STUDY OF CEFTIZOXIME IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

IZUMI HAYASHI

Department of Pneumology,
Iwaki Municipal Iwaki Public General Hospital

A clinical trial of ceftizoxime, a new parenteral cephalosporin antibiotic, was carried out on 15 patients with respiratory tract infections.

To reveal the efficacy of low dose, short period of ceftizoxime treatment, 0.5 to 1 g was administered twice a day for 7 to 14 days by intravenous drip infusion method to the patients including 7 cases of pneumonia, 6 of acute bronchitis and 2 of panbronchiolitis. As a result, clinical response was excellent in 14 cases and fair in one case with a secondary infection of lung cancer. The following organisms were isolated from sputum of 5 cases; *Staphylococcus aureus* in 2 cases, *Streptococcus pneumoniae* in 1, *Proteus vulgaris* in 1 and *Klebsiella aerogenes* and *Enterobacter cloacae* in 1. All of these organisms were eradicated by ceftizoxime therapy.

A slight transient elevation of transaminase and drug fever were observed in each one case as side effects. Ceftizoxime was considered to be a useful antibiotic for the treatment of respiratory tract infections.