

呼吸器感染症に対する Ceftizoxime の臨床的検討

伊藤 亜司・小山 光紀・加藤 政男・荒井 信吾・滝沢 茂夫

竹田綜合病院呼吸器科

新しいセファロスポリン系抗生物質 Ceftizoxime を呼吸器感染症15例に投与し、その臨床効果および副作用について検討を行なった。対象疾患は肺炎10例、慢性気管支炎2例、肺化膿症、中葉症候群、およびけい肺2次感染症各1例で、全例1回1g、1日2回、5% glucose 100 mlに溶解し、点滴静注を行なった。

Ceftizoxime 投与による臨床効果は有効9例、やや有効1例、無効4例、判定不能1例であった。副作用は1例において投与2日目から薬疹が出現したが、投与中止により改善をみた。また2例において本剤投与後トランスアミナーゼの上昇が見られたが、投与中止により正常値に復した。

以上の成績により、呼吸器感染症に対する Ceftizoxime の有効性が認められた。

藤沢薬品工業株式会社で新しく開発された注射用セファロスポリン系抗生物質 Ceftizoxime (CZX, FK 749)につき臨床的検討を行なったのでその成績を報告する。

I. 対象および方法

対象は昭和54年2月から6月まで当院呼吸器科病棟に入院した呼吸器感染症15例で、疾患構成は肺炎10例、慢性気管支炎2例、肺化膿症、けい肺2次感染症、および中葉症候群の各1例である。年齢は24才から75才、平均56.5才、男8例、女7例である。

検討症例の基礎疾患としては Table 1 に示したように、症例2で肺癌、症例3で肺癌および糖尿病、症例6で肺気腫、症例11で気管支喘息、症例13でけい肺結核、および症例15でけい肺症がそれぞれみられた。また症例8ではペニシリンアレルギーの既往が、症例12では薬剤は不明であるが、アレルギーの既往が、症例10では魚アレルギーの既往がそれぞれ認められた。

本剤の投与方法は1gを5% glucose 100 mlに溶解し、1日2回、約1時間かけて点滴静注を行なった。投与期間は2週間を原則としたが、薬疹のため2日間で中止したものから最高21日間まで、平均13.8日間であった。本剤投与前に他の抗菌剤による治療を受けていたのは6例あり、いずれも無効のため Ceftizoxime に切り替えたものである。その種類は SBPC 10g/日(症例14, 15)、ABPC 6g/日(症例2)、CBPC 15g/日+AMK 400mg/日(症例3)、AMK 400mg/日(症例4)および ST 合剤4錠/日(症例1)であった。なお、本剤の投与中、肺癌に合併した肺炎(症例2)および症例4において AMK 400mg/dayの併用を行なった。

本剤投与前に皮内テストを実施し、全例が陰性であることを確認した後に本剤を投与した。

II. 効果判定基準

自・他覚的症状、胸部理学的所見および胸部X線像の改善の程度に、細菌学的効果を加味して臨床効果の判定を行ない、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分類した。

III. 臨床成績

Ceftizoxime 投与後の臨床成績は Table 1 に示した。全15例での成績は、有効9例、やや有効1例、無効4例、および判定不能1例であった。

疾患別にその効果をみると、肺炎10例中有効8例、無効2例で、肺癌に合併した肺炎例では ABPC 6g/日を3日間投与にて無効のため本剤2g/日と AMK 400mg/日の併用を行い、有効であった。無効であった症例4は本剤投与前に *S. pneumoniae* が分離され投与中 *S. aureus* に菌交代をみたものである。肺癌と糖尿病の基礎疾患に肺化膿症を併発した症例3では無効であった。慢性気管支炎2例中1例有効で他の1例は投与前起炎菌として *P. aeruginosa* が分離されており、本剤の効果はやや有効であった。けい肺症の2次感染例でも *P. aeruginosa* が検出されており、無効であった。中葉症候群の症例12は、本剤投与後の薬疹のため2日間で中止したので効果判定を留保した。

投与前分離菌別に細菌学的消長をみてみると、グラム陰性桿菌の *E. coli*, *Klebsiella*, *H. influenzae* は消失し、*P. aeruginosa* は存続した。グラム陽性球菌の

Table 1 Therapeutic effect of Ceftizoxime on

Case No.	Age and sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Daily dose (g × days)	Concomitant drugs	Organism isolated
1	56 M	Chronic bronchitis	Moderate	2 × 14	(-)	N. D. ↓ N. D.
2	61 M	Pneumonia (Lung cancer)	Moderate	2 × 14	AMK 400 mg/day	N. D. ↓ N. D.
3	51 M	Lung abscess (Lung cancer (Diabetes mellitus))	Moderate	2 × 12	(-)	(-) ↓ (-)
4	55 M	Pneumonia	Moderate	2 × 6	AMK 400 mg/day	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>S. aureus</i>
5	53 M	Pneumonia	Moderate	2 × 20	(-)	<i>E. coli</i> ↓ (-)
6	75 F	Pneumonia (Pulmonary emphysema)	Moderate	2 × 14	(-)	(-) ↓ <i>E. cloacae</i>
7	65 F	Pneumonia	Moderate	2 × 18	(-)	<i>S. aureus</i> ↓ (-)
8	38 F	Pneumonia	Moderate	2 × 14	(-)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>Acinetobacter</i>
9	53 F	Pneumonia	Moderate	2 × 14	(-)	(-) ↓ (-)
10	24 F	Pneumonia	Moderate	2 × 14	(-)	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>S. marcescens</i> ↓ (-)
11	71 F	Pneumonia (Bronchial asthma)	Moderate	2 × 17	(-)	(-) ↓ <i>P. aeruginosa</i>
12	57 F	Middle lobe syndrome	Mild	2 × 2	(-)	<i>S. pneumoniae</i> ↓ N. D.
13	62 M	Pneumonia (Silicotuberculosis)	Moderate	2 × 14	(-)	<i>K. pneumoniae</i> ↓ (-)
14	72 M	Chronic bronchitis	Moderate	2 × 21	(-)	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>
15	54 M	Secondary infection (Pulmonary silicosis)	Moderate	2 × 13	(-)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. pneumoniae</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>

N. D.: Not determined

respiratory tract infection

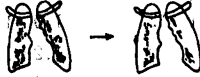
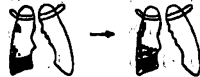




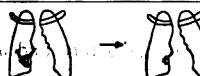
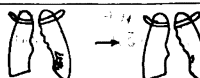
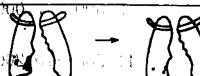
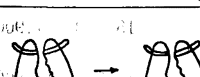
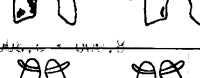
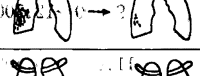

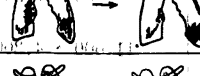
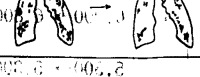
Chest X-ray photo.	Clinical findings				Clinical effect	Side effect
	Fever (°C)	ESR	WBC	CRP		
	38.8 ↓ Subsided	45 ↓ 10	5,600 ↓ 7,000	4+ ↓ -	Good	-
	39.7 ↓ Subsided	128 ↓ 121	11,500 ↓ 10,200	3+ ↓ 3+	Good	-
	39.7 ↓ 37.8	110 ↓ 130	15,400 ↓ 11,900	7+ ↓ 6+	Poor	-
	38.3 ↓ 39.3	58 ↓ 57	10,700 ↓ 15,800	6+ ↓ 6+	Poor	-
	37.3 ↓ Subsided	72 ↓ 28	8,900 ↓ 5,300	5+ ↓ +	Good	-
	37.2 ↓ 38.5	110 ↓ 89	9,800 ↓ 12,700	7+ ↓ 6+	Poor	-
	36.8 ↓ 36.2	110 ↓ 51	11,000 ↓ 6,800	3+ ↓ +	Good	-
	37.6 ↓ Subsided	35 ↓ 14	7,900 ↓ 7,100	2+ ↓ -	Good	-
	38.6 ↓ Subsided	70 ↓ 30	8,900 ↓ 7,300	6+ ↓ +	Good	-
	39.3 ↓ Subsided	22 ↓ 16	11,600 ↓ 4,200	6+ ↓ ±	Good	-
	37.5 ↓ Subsided	132 ↓ 17	6,900 ↓ 6,800	6+ ↓ ±	Good	-
	36.6	22	5,500 ↓ 5,300	±	Not evaluable	+
	38.0 ↓ Subsided	90 ↓ 10	9,500 ↓ 6,000	6+ ↓ -	Good	-
	37.0 ↓ Subsided	121 ↓ 88	4,100 ↓ 4,700	4+ ↓ 3+	Fair	-
	39.0 ↓ 38.4	90 ↓ 80	6,100 ↓ 4,900	4+ ↓ 3+	Poor	+

Table 2 Laboratory findings before and after

Case No.	Total dose (g)	S-GOT (8~40)* U/ml	S-GPT (5~35) U/ml	Al-Pase (2.7~10.0) KAU/ml	Total bilirubin (0.2~1.0)mg/dl	BUN (8~20) mg/dl	S-Creatinine (0.7~1.5) mg/dl
1	28	17→12	10→10	4.6→8.9	0.4→0.4	15.4→12.9	1.0→1.0
2	28	13→12	15→36	4.5→10.0	0.5→0.4	23.7→10.2	1.2→1.1
3	24	11→16	14→26	8.5→11.0	0.5→0.3	10.0→7.4	0.8→0.8
4	12	26→25	20→21	4.7→25.5	1.1→1.1	22.5→25.8	1.0→1.0
5	40	23→30	21→30	4.6→5.3	0.5→0.5	19.9→15.9	1.0→1.0
6	28	19→18	22→17	9.5→5.0	0.3→0.3	19.7→10.6	0.8→0.7
7	36	21→15	13→12	6.8→4.8	0.4→0.3	12.8→15.0	0.8→0.9
8	28	5→8	4→15		1.1→0.5	9.9→12.1	0.9→0.7
9	28	16→23	7→22	6.7→5.1	0.6→0.6	19.4→15.7	1.2→1.0
10	28	9→18	4→18	3.4→2.8	0.6→0.4	15.5→16.8	1.1→1.0
11	34	40→11	34→6	11.4→8.2	0.3→0.4	9.0→9.9	0.8→1.0
12	4	27→31	28→26	7.9→8.7	0.4→0.6	14.0→13.9	1.0→0.9
13	28	30→30	13→32	6.7→6.3	0.7→0.4	11.9→14.1	1.2→1.4
14	42	48→37	24→34		0.9→0.8	25.9→15.3	1.0→1.1
15	26	32→146→24	12→57→15	5.9→15.0→6.9		13.5→17.2	0.9→1.1

*(): Normal range

Table 3 Laboratory findings before and after

Case No.	Age and sex	RBC(10 ⁴ /mm ³) (♂ 450~550 ♀ 400~500)	Hb (mg/dl) (♂ 13~17 ♀ 12~15)	Ht (%) (♂ 40~45 ♀ 34~42)	Platelet (12~35) 10 ⁴ /mm ³	WBC (/mm ³) (5,000~8,000)
1	56 M	457→460	13.5→14.0	38 → 39	29.4→25.4	5,600→7,000
2	61 M	389→319	12.4→9.2	37 → 30	25.1→44.0	11,500→10,200
3	51 M	456→371	11.7→8.9	36.2→29.0	66.6→33.8	15,400→11,900
4	55 M	437→426	13.4→13.1	38 → 40	16.3→27.1	10,700→15,800
5	53 M	405→434	13.1→13.3	38 → 41	21.6→16.7	8,900→5,300
6	75 F	349→380	10.2→11.1	32 → 36	25.7→33.8	9,800→12,700
7	65 F	353→361	9.7→10.2	30 → 30	41.2→24.9	11,000→6,800
8	38 F	362→405	12.0→13.2	34 → 37	46.3→33.2	7,900→7,100
9	53 F	404→375	12.0→11.6	38 → 34	35.1→31.0	8,900→7,300
10	24 F	436→435	12.3→12.1	34 → 37	23.1→24.5	11,600→4,200
11	71 F	352→394	10.1→11.6	33 → 36	44.1→35.8	6,900→6,800
12	57 F	444→444	14.1→14.2	42 → 41	25.8→21.0	5,500→5,300
13	62 M	511→473	15.8→14.4	48 → 44	17.3→30.3	9,500→6,000
14	72 M	304→318	9.5→8.2	28 → 31	21.2→22.1	4,100→4,700
15	54 M	441→450	12.8→12.6	38 → 41	21.0→26.2	6,100→4,900

treatment with Cefprozime (1)

Urinary findings			Electrolyte(mEq/l)		
Protein	Sugar	Urobilinogen	Na (134~147)	K (3.6~5.1)	Cl (98~108)
- → -	- → -	± → ±	143→141	5.4→5.1	98→96
2+ → +	- → -	± → ±	137→131	4.3→4.2	103→101
2+ → ±	- → +	± → ±	136→131	4.6→4.3	98→93
- → -	- → -	+ → ±	138→135	4.2→3.9	102→96
± → -	- → -	± → ±	144→141	4.3→4.2	104→97
- → -	- → -	± → ±	143→143	3.8→4.2	100→97
± → -	- → -	± → ±	137→138	4.0→4.4	98→102
± → -	- → -	± → -	139→135	4.4→4.4	100→102
+ → -	- → -	± → ±	133→138	4.4→4.8	106→104
± → -	- → -	± → ±	133→143	3.3→4.2	102→102
- → -	- → -	± → ±	141→140	4.0→3.7	103→103
- → -	± → ±	- → -	139→140	4.7→4.2	107→105
+ → -	- → -	2+ → ±	134→139	4.0→4.9	100→101
- → -	- → -	± → ±	140→134	4.5→3.8	102→99
- → -	- → -	± → ±	140→133	4.0→4.1	103→103

treatment with Cefprozime (2)

Differential count of WBC (%)					Direct Coombs' reaction
B	E	N	L	M	
1→0	10→11	61→59	17→26	11→4	
0→0	4→1	62→55	28→34	6→9	
1→0	0→0	79→93	18→4	2→3	(-)→(-)
0→0	1→0	70→92	16→6	13→2	(-)→(-)
0→0	3→5	85→47	11→35	1→13	(-)→(-)
0→0	0→0	83→95	12→2	5→3	(-)→(-)
2→0	3→6	81→57	12→27	2→10	(-)→
0→0	3→7	73→62	24→25	0→6	(-)→(-)
0→0	0→2	85→72	12→23	13→3	(-)→(-)
0→1	0→4	84→31	11→61	5→3	(-)→
0→0	0→5	58→49	38→40	4→5	(-)→
5→0	6→7	51→60	35→24	3→9	(-)→(-)
0→0	0→0	73→65	13→27	14→8	(-)→
0→1	4→1	66→65	13→27	17→6	(-)→(-)
0→0	1→1	84→77	11→19	4→2	(-)→(-)

S. pneumoniae は存続, もしくは *S. aureus*, *Acinetobacter* へ菌交代し, *S. aureus* の1例では菌消失した。

本剤投与前に喀痰から分離された菌別に投与後の臨床効果を検討すると, 投与前菌が不明, もしくは検出できなかった6例と効果判定を留保した1例を除く8例では, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* のグラム陰性桿菌各1例では有効で, *P. aeruginosa* の1例はやや有効であり, いっぽう, グラム陽性球菌が検出された3例中 *Streptococcus pneumoniae* 2例中1例有効, 他の1例は無効であり, *Staphylococcus aureus* 1例は有効であった。 *Pseudomonas aeruginosa* と *Streptococcus pneumoniae* の混合感染例は無効であった。

以上の臨床的効果および細菌学的消長からみて, Ceftizoxime は *Haemophilus influenzae* を含むグラム陰性桿菌をはじめ, グラム陽性球菌が原因の呼吸器感染症において, 充分その臨床効果が期待しうらと思われた。

IV. 副作用

副作用は患者の状態, 症状および Table 2, Table 3 に示したように, 腎機能, 肝機能, 電解質, 末梢血液像について投与前, 投与後3日目, 7日目, 14日目にそれぞれ検索を行なった。

症例12において投与開始2日目に全身に蕁麻疹が出現したため本剤の投与を中止するとともに, ミノファージン, グルタチオン, 抗ヒスタミン剤の対症治療を行なった。その後7日目に発疹はまったく消失した。本症例は投与前から好酸球数が6%とやや高く, また薬剤名は不詳ながらもアレルギーの既往がみられていた。しかし, 肝機能その他検査値には影響はなかった。

また症例15で本剤投与14日目に S-GOT が 32 U/ml から 146 U/ml へ, S-GPT が 12 U/ml から 57 U/ml へ, Al-Pase が 5.9 K.A.U/ml から 15.0 K.A.U/ml へと上昇したが, 投与中止後肝庇護剤の投与により1週間後に正常値に復した。AMK 400 mg/日を4日間併用した症例4で Al-Pase と BUN の上昇が認められたが, 本剤による変動か否かは不明である。

その他の症例においては, 基礎疾患が原因と考えられる変動(症例2, 3の末梢血液像)あるいは生理的動揺範囲と考えられる変動以外に血液所見, 腎機能検査など

に影響はみられなかった。

V. 考 察

Ceftizoxime は従来のセファロsporin系抗生物質に比べて, グラム陽性菌はもちろんグラム陰性菌に対しても同等もしくはそれ以上の抗菌力を有し, とくに *Haemophilus influenzae*, インドール陽性 *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* などの病原菌に対して優れた抗菌力を有している^{1,2)}。

近年の呼吸器感染症の病原菌は以前とは様相を異にして来ており, *Haemophilus influenzae* は慢性気管支炎における病原性は当然のことながら, 急性肺炎の病原菌として占める割合も増加している。また *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* などのグラム陰性菌によると思われる肺炎も増加の一途を辿っていることから, これらの菌に対して強い抗菌力を有する Ceftizoxime の登場は意義深いと考えられる。今回われわれは呼吸器感染症15例に対し Ceftizoxime の投与を行ない, 前述のような成績を得たが, 全例の投与量を1日2gに抑えたにもかかわらず, 15例中9例に有効性が認められた。したがって, 一般の細菌性肺炎に対しては1日2gの投与量で充分であると思われる。また肺炎, 慢性気管支炎, 混合感染症の症例では1日2gの投与で無効例が多かったが, これらの症例では前述したように本剤投与前に強力な抗菌剤治療が実施されたが効果が得られなかったものであり, 今後このような症例に対しては増量により有効例が増すことも考えられる。

副作用に関しては, 発疹1例と一過性の肝機能障害2例の3例に見られたが, 今後さらに増量した場合, あるいは投与期間を延長した際には, 十分な注意が必要かと思われる。

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 FK749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MIKI, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Ceftizoxime (FK 749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 540~548, 1979

CLINICAL EVALUATION OF CEFTIZOXIME IN RESPIRATORY TRACT INFECTION

TSUGUSHI ITO, MITSUNORI KOYAMA, MASAO KATO,
SHINGO ARAI and SHIGEO TAKIZAWA

Department of Pneumology, Takeda General Hospital

Ceftizoxime (CZX, FK 749), a new parenteral cephalosporin antibiotic, was used in 15 cases with respiratory tract infections.

Ceftizoxime was administered to 10 cases of pneumonia, 2 cases of chronic bronchitis, and each one case of lung abscess, secondary infection of pulmonary silicosis and middle lobe syndrome, in the dose of one gram twice a day by intravenous drip-infusion dissolved in 100 ml of 5% glucose.

Out of 14 cases who were evaluated clinical effectiveness, nine cases were good, one case was fair and 4 cases were poor.

Exanthema was found in one case with middle lobe syndrome, and it was disappeared after discontinuing the administration of the drug. A transient elevation of transaminase in two cases was also restored to normal values after discontinuing the administration of the drug.

Ceftizoxime seemed to be useful cephalosporin antibiotic in the treatment of respiratory tract infections.