

Ceftizoxime (CZX) に関する研究

国井乙彦・深谷一太・友利玄一

東京大学医学研究所内科

新しい cephalosporin 系抗生物質 Ceftizoxime について検討を行なった。臨床材料分離の *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などに対し本剤は Cefazolin をはるかに上回るすぐれた抗菌力を示した。

健康成人男子に cross over 法にて 1g および 2g を 2 時間点滴静注した時の血清中濃度・尿中排泄について検討し、さらに Cefazolin 2g を 2 時間点滴静注時の成績と比較検討した。本剤 1g と 2g 投与の間には dose response が認められた。2g 投与時の血清中濃度は Cefazolin と比較するとやや低く、血清中からの消失が速やかであった。いっぽう、尿中排泄率および尿中濃度は Cefazolin より高かった。

正常ラットでは、本剤筋注後に胆汁中への高濃度の移行を認め、かつ尿中排泄も高いものであった。臨床的には、胆道感染症の 1 例に使用し有効であり、副作用を認めなかった。

まえがき

Ceftizoxime (CZX, FK 749) は藤沢薬品中央研究所で開発された新 cephalosporin 系抗生物質で、3 位に側鎖を持たないという独特の構造を有する。その化学構造は、Fig. 1 に示すとおりである。本剤の抗菌力は、実地臨床で起炎菌として遭遇することの多い *E. coli*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌にすぐれるので、有効性の高いことが考えられ、いわゆる第 3 世代の cephalosporin 系抗生物質の 1 員とみなされる^{1,2)}。本剤について行った検討成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Ceftizoxime (CZX)

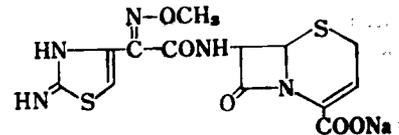


Table 1 Susceptibility of clinical isolates to CZX

Organisms	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of CZX														
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400
<i>E. coli</i>	$\times 1$	2	8	7	1*		1		1	1		1	2			1
	$\times 100$	11	6	2*	3						1		1		1	
<i>Klebsiella</i>	$\times 1$	4					1									
	$\times 100$	4				1										
<i>Proteus</i>	$\times 1$	5	1		1			1	2					1	1	
	$\times 100$	6	1			2	1					1	1			
<i>P. aeruginosa</i>	$\times 1$											6	5	7	6	5
	$\times 100$								1	2	11	5	6	2	1	1
<i>Enterobacter</i>	$\times 1$			1			1									
	$\times 100$	1					1									
<i>Serratia</i>	$\times 1$									1	1		1			
	$\times 100$				1		1			1						

* NIHJ

I. 方法ならびに成績

1. 感受性検査

当院において臨床材料から分離された各種グラム陰性桿菌について、日本化学療法学会標準法に準じて CZX に対する感受性検査を行ない Cefazolin (CEZ) のそれと比較した。パイオン1夜培養原液 (×1) とその100倍希釈液 (×100) をそれぞれ接種したときの感受性成績は Table 1 に示すとおりである。*P. aeruginosa* (29株) に対してはあまりすぐれた成績ではないが、*E. coli* (25株), *Klebsiella* (5株), *Proteus sp.* (12株) などに対してはその大部分の株が 1.56 µg/ml 以下の低い濃度で発育を阻止された。

E. coli (23株), *Klebsiella* (4株), *Enterobacter & Serratia* (5株), *P. mirabilis* (7株) に対する CZX と CEZ との MIC 相関は Fig. 2 に示すとおりで、100倍希釈液接種時では CEZ 100 µg/ml 以上の菌株 11 株中 10 株が CZX 6.25 µg/ml 以下の濃度で発育阻止された。

2. 血清中濃度・尿中排泄

試験前臨床検査において、肝・腎機能正常を確認しえ

Fig. 2 Correlagram between MICs of CZX and CEZ

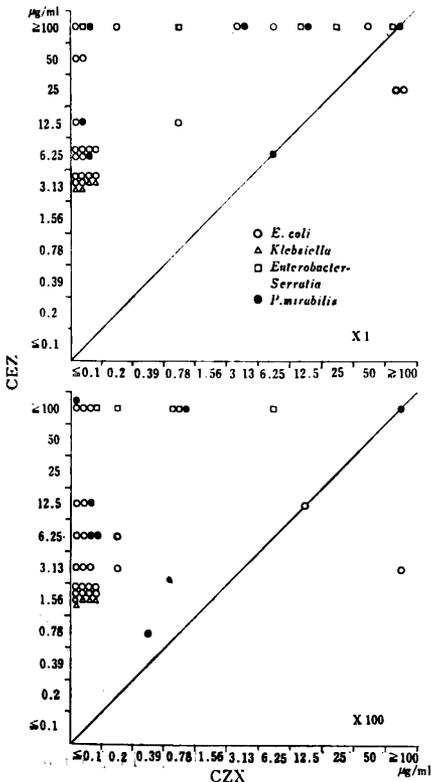


Table 2 Subjects

Case No.	Sex	Age (yrs)	Body weight (kg)
1	M	20	57
2	M	20	56
3	M	21	65
4	M	21	53
5	M	21	57
6	M	20	54

た健康成人男子6名 (Table 2) を対象とし CZX 1 g および 2 g, CEZ 2 g をそれぞれ生理食塩液 500 ml に溶解し2時間かけて点滴静注した。投与は、1週間の wash out 期間をおいた cross over 法によった。

体液内濃度測定は、クエン酸ナトリウム培地を用い *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法により施行した。標準曲線は、血清を検体とする時は consera で、尿を検体とする時は M/15 磷酸緩衝液 (pH 7.0) にて薬剤を溶解、希釈して作成した。血清はそのまま、尿は同緩衝液にて100倍に希釈して検体とした。

平均血清中濃度の推移を Fig. 3 に、その実測値を Table 3~5 に示した。

CZX 1g と 2g 投与時の血清中濃度の間には dose response が認められ、そのピークは点滴終了時それぞれ平均 38.7 µg/ml, 79.3 µg/ml であった。CEZ の 2g

Fig. 3 Serum levels of CZX and CEZ in cross over study (n=6)

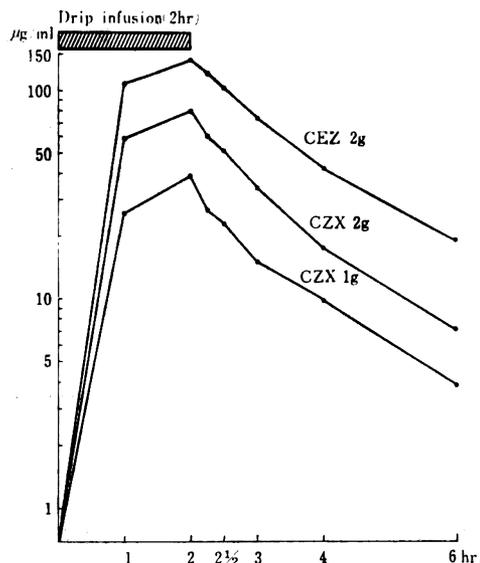


Table 3 Serum levels of CZX after 1 g drip infusion for 2 hours

Case No.	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)						
	1	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{2}$	3	4	6 hr
1	17.4	36.1	23.5	19.7	13.1	6.88	2.37
2	33.2	39.1	25.1	18.9	14.7	9.2	3.53
3	27.2	51.9	28.3	22.5	16.7	9.36	4.71
4	24.1	28.3	24.1	18.1	11.6	8.49	2.07
5	30.1	39.1	33.2	34.6	19.5	15.9	7.65
6	23.1	37.5	24.1	23.1	14.1	9.42	3.22
Mean	25.9	38.7	26.4	22.8	15.0	9.88	3.93
S. E.	2.3	3.1	1.5	2.5	1.1	1.27	0.84

Table 4 Serum levels of CZX after 2 g drip infusion for 2 hours

Cases No.	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)						
	1	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{2}$	3	4	6 hr
1	58.5	77.1	49.2	33.4	18.6	11.8	3.40
2	57.6	66.3	51.1	42.4	29.2	13.9	5.58
3	53.0	66.9	53.0	51.5	33.4	15.6	6.43
4	52.0	70.2	55.1	53.3	34.6	13.1	5.98
5	74.9	112.0	89.6	77.1	57.2	36.5	15.4
6	57.2	83.0	59.3	49.2	31.4	13.1	5.83
Mean	58.9	79.3	59.6	51.2	34.1	17.3	7.10
S. E.	3.4	7.1	6.2	6.0	5.2	3.9	1.71

Table 5 Serum levels of CEZ after 2 g drip infusion for 2 hours

Case No.	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)						
	1	2	2 $\frac{1}{4}$	2 $\frac{1}{2}$	3	4	6 hr
1	108.0	133.0	112.0	90.1	60.6	34.0	12.8
2	110.0	133.0	129.0	109.0	77.9	48.8	20.2
3	108.0	129.0	117.0	100.0	68.7	44.9	18.1
4	103.0	131.0	103.0	87.0	70.6	34.0	13.8
5	107.0	147.0	138.0	127.0	93.2	44.9	30.6
6	115.0	163.0	127.0	108.0	69.6	45.8	17.1
Mean	108.5	139.3	121.0	103.5	73.4	42.1	18.8
S. E.	1.6	5.4	5.2	6.0	4.5	2.6	2.6

ずつ同量投与時の比較では、本剤の血清中濃度は CEZ よりやや下回った。

薬剤投与後の各時間帯における尿中濃度および尿中排泄率は Table 6, Table 7, Table 8 のとおりである。尿中濃度は点滴時 (0~2 時間) 尿に最高値を示し CZX 1 g 投与時 3,528 $\mu\text{g/ml}$, 2 g 投与時 6,650 $\mu\text{g/ml}$

となり CEZ の 5,185 $\mu\text{g/ml}$ を上回った。点滴終了 4 時間 (0~6 時間) までの尿中排泄率は、CZX 1 g 投与時 87.3%, 2 g 投与時 89.1% に達し、CEZ では 80.1% であった。

Table 9 に薬動学的恒数 K_{el} , $T_{1/2}$ (β -phase), body clearance を示した。

Table 6 Urinary excretion of CZX after 1 g drip infusion for 2 hours

Collection period	0~2		2~4		4~6		0~6 hr
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Excretion rate (%)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Excretion rate (%)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Excretion rate (%)	
Case No.							
1	5,440	46.2	2,270	30.7	518	7.5	84.4
2	919	44.1	2,040	32.6	874	8.3	85.1
3	1,660	41.5	1,270	29.9	325	7.8	79.2
4	5,670	53.9	3,930	35.4	774	10.4	99.6
5	4,090	49.5	3,530	33.5	943	12.7	95.8
6	3,390	42.4	2,250	27.0	677	10.2	79.5
Mean	3,528	46.3	2,548	31.5	685	9.5	87.3
S. E.	793	1.9	405	1.2	94	0.8	3.5

Table 7 Urinary excretion of CZX after 2 g drip infusion for 2 hours

Collection period	0~2		2~4		4~6		0~6 hr
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Excretion rate (%)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Excretion rate (%)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Excretion rate (%)	
Case No.							
1	2,840	60.4	1,950	29.3	853	9.0	98.6
2	6,630	53.0	5,640	35.3	1,650	9.1	97.4
3	7,160	46.5	3,730	31.7	1,560	10.1	88.4
4	13,000	49.4	7,390	31.8	2,330	9.3	90.5
5	3,870	37.0	4,320	28.5	1,600	10.4	75.9
6	6,400	47.4	2,470	29.0	509	7.4	83.8
Mean	6,650	49.0	4,250	30.9	1,417	9.2	89.1
S. E.	1,448	3.2	827	1.0	264	0.4	3.5

Table 8 Urinary excretion of CEZ after 2 g drip infusion for 2 hours

Collection period	0~2		2~4		4~6		0~6 hr
	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Excretion rate (%)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Excretion rate (%)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Excretion rate (%)	
Case No.							
1	10,000	45.0	1,780	35.6	661	10.9	91.5
2	2,550	40.8	3,050	33.6	1,250	8.1	82.5
3	5,020	37.7	4,690	35.2	1,440	8.6	81.5
4	8,050	35.4	7,920	27.9	2,910	10.9	74.1
5	2,320	33.6	3,570	28.6	867	7.8	70.0
6	3,170	44.4	3,910	27.4	1,020	9.4	81.2
Mean	5,185	39.5	4,153	31.4	1,358	9.3	80.1
S. E.	1,299	1.9	851	1.6	330	0.6	3.0

Table 9 Pharmacokinetic parameters

Drug(dose)	Kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (β) (hr)	Body clearance (ml/min)
CZX(1 g)	1.36	1.18	280
CZX(2 g)	1.20	1.30	302
CEZ(2 g)	0.85	1.55	75

3. 動物実験

体重 300 g 前後のウイスター系雄ラット 3 匹に CZX 40 mg/kg を筋注して、その血清中濃度、尿および胆汁中排泄を検討した。尿・胆汁中濃度測定は薄層カップ法で行ない、血清中濃度測定はディスク法によった。標準曲線は M/15 磷酸緩衝液 (pH 7.0) を希釈液に用いて作成した。

その成績は Fig. 4 に示されるとおりで、胆汁・尿への良好な移行が認められた。

4. 臨床成績

76才男子の胆道感染症の 1 例にだけ使用した。その経過は Fig. 5 に示すとおりである。入院前 5 日間発熱があり、GOT 41, GPT 49, Al-P 18.7 と肝機能障害を認め胆道感染症を疑われて入院した。CZX 1 日 2 g ずつ 2 回、朝はソリタ T 3 500 ml に溶解し約 2 時間かけて点滴静注し、就寝前には生理食塩液 20 ml に溶解して約 5 分かけて one shot 静注した。投与開始後速やかに下熱し白血球数も正常化したので 5 日後投与量を半減したところ、翌日 37.8℃ と発熱し、同時に白血球数 17,800 と増加した。しかし、発熱は 1 日でおさまった。3 日後 CZX 投与を終了し抗生物質を用いないで経過を観察したが、順調で 6 日後退院した。CZX の効果は有

効と判定した。副作用は認められなかった。

Fig. 4 Serum levels, and biliary and urinary excretion of CZX in rats (40 mg/kg i. m.)

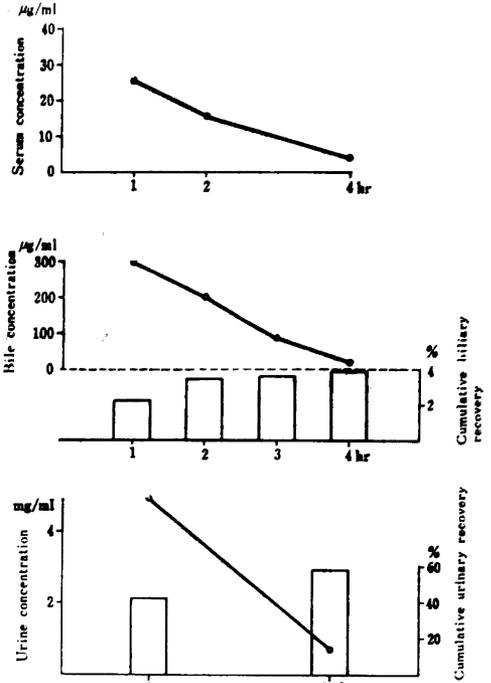
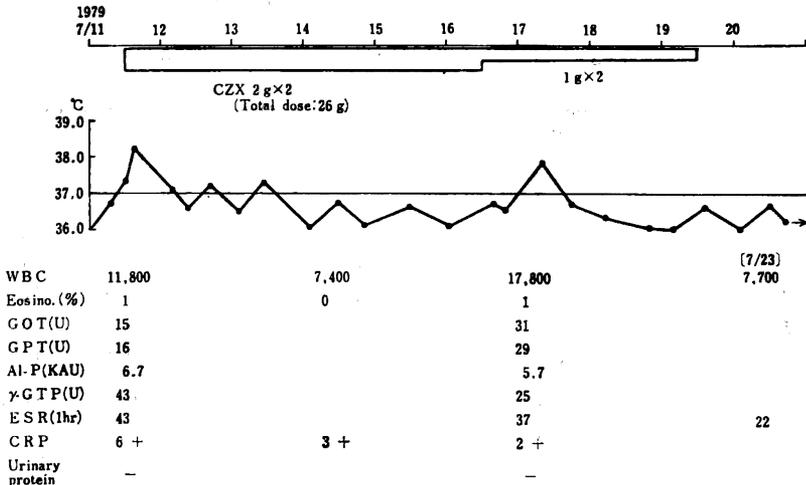


Fig. 5 K. N., 76 yrs, M, Biliary tract infection



II. 考 察

Ceftizoxime (CZX, FK 749) は新しい cephalosporin 系抗生物質の1つとしてすぐれた抗菌力を有することが認められた。とくに *E. coli*, *Klebsiella* など日常起炎菌として遭遇することの多い菌種に対する抗菌力がすぐれていることは期待される場所である。とくに化学構造上の相似性が大きい Cefotaxime (CTX) と抗菌力の範囲、程度もよく類似しているが、本剤は CTX と異なり代謝を受けやすいエステル結合を有しないので原体のまま大量に尿中に排泄され著しく高い尿中濃度を得ることができることは大きな利点と考えられる。

CEZ の体内動態と比較すると、本剤の血清中濃度は低く推移しその半減期も短いものであった。CZX の遊離型の血清中濃度を、磷酸緩衝液を用いた標準曲線により算出しても血清タンパク結合率が31%と低率であるためその差は小さいと考えられる。

CEZ 感性菌に対して本剤の MIC 値はその100分の1くらい小さく、したがってかなりの程度まで投与量を減らしてもそれに匹敵する臨床効果を収めることが可能と考えられる。

私どもは1例だけの臨床経験であり多くを語ることができないが、本剤は充分期待される新製剤と替うことができよう。

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 FK 749 (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* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16(5): 540~548, 1979

STUDIES ON CEFTIZOXIME (CZX)

OTOHIKO KUNII, KAZUFUTO FUKAYA and GEN-ICHI TOMORI

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Laboratory and clinical studies on CZX, a new cephalosporin antibiotic, were carried out and the following results were obtained.

1. Clinical gram-negative isolates tested against CZX showed far superior susceptibility to CEZ in special reference to *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus*.

2. CZX was administered in doses of one and two grams to six healthy male adults by drip infusion over two hours. Two grams of CEZ were also given in cross over method.

Dose response was found between the serum levels obtained in one and two grams of CZX administration.

Serum levels of CZX after two grams drip infusion were lower and the elimination from serum was faster than those of CEZ. Both recovery rates from urine and urinary levels of CZX were higher.

Serum levels, and biliary and urinary excretion of CZX were determined following intramuscular injection in dose of 40mg/kg to three normal rats. Both of rates of biliary and urinary excretion were considered to be satisfactorily high.

3. Clinically, one patient with biliary tract infection was treated with CZX, and responded well, without showing any side effect.