

## Ceftizoxime に関する基礎的、臨床的研究

清水喜八郎・熊田 徹平

東京女子医科大学内科

奥住 捷子

東京大学中央検査部

新しいセファロスポリン剤である Ceftizoxime について、基礎的、臨床的検討をおこなった。抗菌力については、CZX の *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は、Cefotaxime とほぼ同じであり、CEZ よりはかなりすぐれていた。その傾向は、接種菌量を少なくするとはっきりした。

吸収、排泄は Ceftizoxime 血中濃度、尿中排泄を3例の健康人に1g静脈内投与をおこない、3例平均で15分 29.7  $\mu\text{g/ml}$ , 30分 26.3  $\mu\text{g/ml}$ , 1時間 11.8  $\mu\text{g/ml}$ , 2時間 5.8  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間 1.8  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間 0.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。

6時間までの尿中回収率は、3例平均 91.4% であった。臨床成績は、1例の菌血症、1例の肺炎、5例の尿路感染症、2例の胆道感染症、1例の腹膜炎に使用し、9例に有効であり、副作用は認められなかった。

Ceftizoxime (CZX) は、藤沢薬品中央研究所でつくられた新 cephalosporin 系抗生剤であり、7-aminocephalosporan 酸の3位に、置換基がないのが他剤と構造的に異なる点である。本剤は、とくにグラム陰性桿菌に対する抗菌力がつよく、また抗菌スペクトルが拡大されたことが1つの特徴である。

以下、本剤について昭和53年8月から昭和54年9月までにおこなった基礎的、臨床的研究成績を報告する。

## 抗 菌 力

## 1. 測定方法

臨床分離の *E. coli* 23株, *Klebsiella* 13株, *Enterobacter* 53株, *Serratia* 24株, *Pseudomonas aeruginosa* 26株について、CZX の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法により、測定をおこなった。同時に Cefotaxime (CTX), Cefazolin (CEZ) の MIC をあわせ測定し、本剤の MIC と比較した。

18時間培養後の菌液 ( $10^8/\text{ml}$ ) と、その100倍希釈液 ( $10^6/\text{ml}$ ) の MIC を併せ測定した。

## 2. 測定成績

CZX の *E. coli* に対する抗菌力は、Table 1 にしめすとおり、培養液をそのまま接種した場合の MIC は、 $<0.1\sim 3.2\ \mu\text{g/ml}$  に分布していた。その成績は、CTX に比してややすぐれ、CEZ (MIC  $1.6\sim 100\ \mu\text{g/ml}$ ) に比して、きわめてすぐれた成績が認められた。100倍希釈液を接種した場合の MIC は原液接種に比してすぐれ

ており、すべての株の MIC は、 $0.1\ \mu\text{g/ml}$  以下であった。CTX においても、ほとんどの株が MIC  $0.1\ \mu\text{g/ml}$  以下であり、ほぼ同様の成績をしめしたが、CEZ の MIC は  $1.6\sim 12.5\ \mu\text{g/ml}$  をしめし、これに比して CZX の MIC はかなりすぐれていた。CZX と CTX の correlogram をしめしたのが Fig. 1 であり、両剤はほぼ同等の抗菌力をしめした。

CZX の *Klebsiella* に対する MIC は Table 2 にしめすとおりであった。 $10^8/\text{ml}$  接種の場合は、MIC は  $0.2\sim 0.8\ \mu\text{g/ml}$  をしめし、 $10^6/\text{ml}$  接種の場合は、全株  $0.1\ \mu\text{g/ml}$  以下であった。CTX の MIC に比して、 $10^8/\text{ml}$  接種の場合は、ややすぐれていたが、 $10^6/\text{ml}$  接種の場合は、全株  $0.1\ \mu\text{g/ml}$  以下で同様であった (Fig. 2)。CEZ との比較では、 $10^8/\text{ml}$ ,  $10^6/\text{ml}$  接種のいずれも、本剤のほうがすぐれた MIC をしめした。

*Enterobacter* に対する本剤の MIC は、 $10^8/\text{ml}$  接種の場合は  $0.2\ \mu\text{g/ml}$  から  $100\ \mu\text{g/ml}$  以上に分布し、 $10^6/\text{ml}$  接種の場合も、 $0.1\ \mu\text{g/ml}$  から  $100\ \mu\text{g/ml}$  以上に広く分布した。

CTX の MIC も広く分布し、本剤と同様の傾向をしめしたが、CEZ は  $10^6/\text{ml}$ ,  $10^8/\text{ml}$  接種のいずれの場合も、ほとんどの株が MIC  $50\ \mu\text{g/ml}$  以上をしめした (Table 3)。

*Serratia* に対する本剤の MIC は、 $10^8/\text{ml}$  接種の場合は、ほとんどの株が MIC  $100\ \mu\text{g/ml}$  以上であり、この成績は、CTX, CEZ の MIC とほぼ同様であった。

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to CZX, CTX and CEZ

Drugs		(µg/ml)												
		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
CZX	× 1	3	1	6	1	9	1	1						1
	× 100	23												
CTX	× 1			11		6	4		1			1		
	× 100	19		4										
CEZ	× 1						1	7	6	3	3	1	2	
	× 100						16	3	3	1				

Fig. 1 Correlogram between CZX and CTX

*E. coli* 23 strains

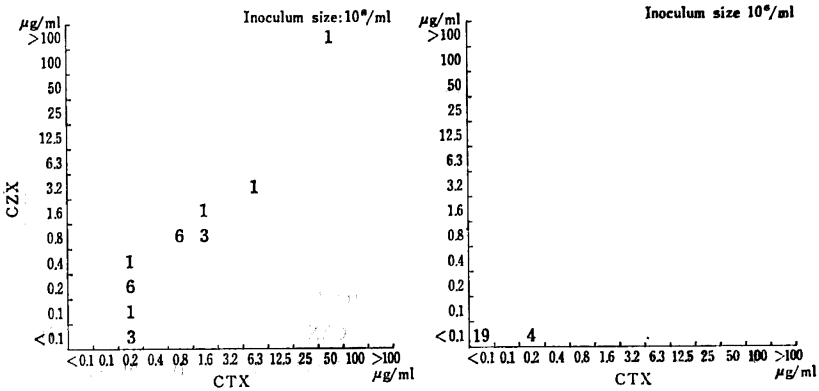


Table 2 Susceptibility of *Klebsiella* to CZX, CTX and CEZ

Drugs		(µg/ml)												
		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
CZX	× 1			1	8	4								
	× 100	13												
CTX	× 1				4	3	4	2						
	× 100	13												
CEZ	× 1							3	3	2	1	1		3
	× 100						7	2	1	2				1

Fig. 2 Correlogram between CZX and CTX

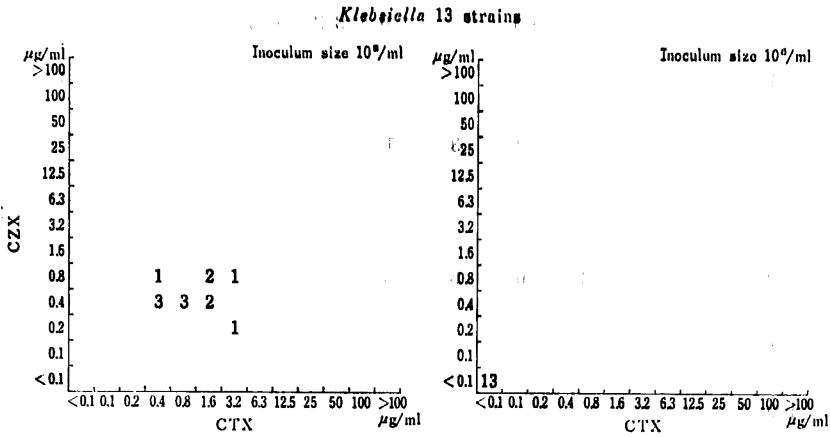


Table 3 Susceptibility of *Enterobacter* to CZX, CTX and CEZ

Drugs		(μg/ml)												
		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
CZX	× 1			1		2	2	3	14	6	11	7	1	6
	× 100		15	8	16	6	1				2	2	2	1
CTX	× 1						1	3	8	12	13	4	3	9
	× 100		11	20	9	6	1			1		1		4
CEZ	× 1											1		52
	× 100										1	7	4	41

しかし、10<sup>8</sup>/ml接種の場合は、CZXのMICは、0.1以下~6.3 μg/mlに分布し、CTXの0.2~25 μg/mlの成績に比してややすぐれていた (Table 4, Fig. 3)。CEZは、10<sup>8</sup>/ml接種の場合も全株100 μg/ml以上のMICをしめた。

*Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤のMICは、Table 5にしめすとおりであった。10<sup>8</sup>/ml接種の場合は、MICは50 μg/mlから100 μg/ml以上に分布し、10<sup>6</sup>/ml接種の場合は、25 μg/mlから100 μg/ml以上に分布し、この成績は、CTXのMICとはほぼ同様であった。CEZのMICは、全株100 μg/ml以上であった。

吸 収, 排 泄

1. 体液濃度測定方法

試験菌、*B. subtilis* ATCC 6633を用いた薄層カップ法によった。上記試験菌の10<sup>8</sup> spore/mlのspore suspensionを作成し、クエン酸ナトリウム培地に0.2%に接種し、培地10 mlをペトリ皿に注ぎ、薄層を作成し、カップ法により測定した。CZXの標準液は、血中濃度測定のために、conseraを用い、100 μg/mlから倍々希釈で、0.2 μg/mlまでの濃度段階を調整し、尿中濃度測定のためには、1/5M、pH 7.0リン酸緩衝液を用い、同様の濃度段階を調整し、標準曲線を作成した。検体をカップ内に添加し、氷室に2時間放置後、37°Cで18時間培養後判定した。血清はそのまま、尿は20倍、50倍、100倍



希釈の検体を用いた。

### 2. 被検対象および実験方法

健康成人3例(年齢M:31才, F:31才, T:37才, 体重M:65 kg, F:70 kg, T:60 kg)に CZX 1gを20 mlの5% glucoseに溶解し, 約3分かけて静脈内に投与した。投与後, 血中濃度は15分, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間値について, 尿中濃度は1時間, 2時間, 4時間, 6時間までの尿を蓄尿し, おのおのの検体について測定した。尿中回収率は, 測定時間毎に尿量をあわせ測り, 前記尿中濃度からおのおのの尿中排泄量を算出し, 投与量に対する回収率を計算した。

### 3. 実験成績

血中濃度の測定成績は, Table 6, Fig. 4 にしめすとおりであった。

1g 静注時の血中濃度は, 投与後15分で, 3例平均29.7  $\mu\text{g/ml}$ , 30分値26.3  $\mu\text{g/ml}$ , 1時間値11.8  $\mu\text{g/ml}$ , 2時間値5.8  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間値1.8  $\mu\text{g/ml}$ , 6時間値0.9  $\mu\text{g/ml}$ , と漸減した。

尿中排泄率は, Table 7 にしめすとおりであり, 6時間までの回収率は, 88.7%, 93.2%, 92.3%であり, 3例平均で91.4%をしめた。

Table 6 Serum concentration of CZX ( $\mu\text{g/ml}$ )

Name	¼	½	1	2	4	6hr
M	25.0	15.0	8.0	5.0	1.3	0.68
F	39.0	39.0	15.0	6.2	2.5	1.0
T	25.0	25.0	12.5	6.2	1.6	1.0
Average	29.7	26.3	11.8	5.8	1.8	0.9

Fig. 4 Serum concentration of CZX

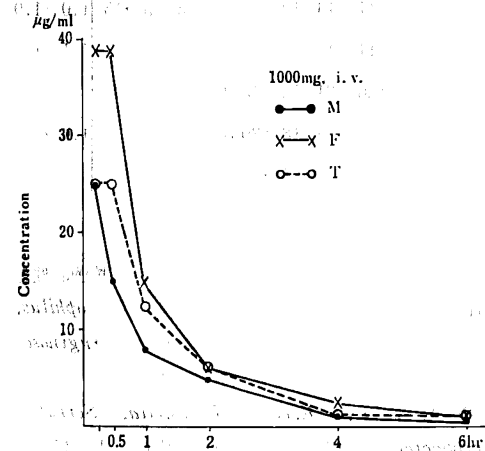


Table 7 Urinary recovery of CZX

(0~6 hr)

Name	Recovery rate (%)
M	88.7
F	93.2
T	92.3
Average	91.4

### 臨床成績

Table 8 にしめすとおり, 尿路感染症に伴う菌血症1例, 肺炎1例, 尿路感染症5例, 胆道感染症2例, 穿孔性腹膜炎1例, 計10例の入院例に CZX を使用した。使用量は, 1回0.5g 3例, 1g 7例, 1日2回投与した。投与法は, 筋注, 静注, 点滴静注であり, 投与期間は5~13日であり, 総投与量は6~20gであった。

菌血症の症例は, 尿中, 血中から *E. coli* を検出し, 本剤1g ずつ1日2回投与。投与2日目から下熱し, 血中, 尿中の菌は陰性化し, CRP 陰性化した著効例であった。

肺炎の症例は, 喀痰中から肺炎球菌を分離し, 本菌の CZX に対する MIC は0.2  $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤投与3日目から, 肺炎球菌の消失にともない下熱, CRP 陰性化, X線所見の改善が認められ, 有効と判定した例であった。

尿路感染症の5例は, *Enterobacter* 1例, *E. coli* 3例, *Citrobacter* 1例の計5例に使用し, 4症例は, 菌消失, 尿所見の改善, 臨床症状の改善を認め, 有効と判定したが, 症例7の慢性腎盂腎炎の症例では, 一時 *Citrobacter* が消失したが再び出現し, 膿尿もやや改善したが, 投与中止直後に膿尿を認め, 無効と判定した。

胆道感染症については, 臨床症状の改善, 末梢白血球数, 血沈, CRP, 原因菌の推移を観察し, 効果判定をおこなった。1例は, 胆汁から *E. coli* を検出, 本剤投与により, 菌消失, 他の1例は, 菌検索がおこなわれなかったが, いずれの症例とも, 下熱, 右季肋部痛の減少, CRPの改善, と有効と判定した。虫垂炎による穿孔性腹膜炎の症例は, 術後弛張熱が続き, 各種抗生物質 (Cephalothin, Ceftezol, Gentamicin) などを使用したが出熱せず, 本剤使用により下熱した。血液培養にて, *Bacteroides* を検出, 下熱後には消失し, *Bacteroides* の菌血症に本剤が有効であったことが推察された。

以上10症例に使用し, 慢性腎盂腎炎の1例をのぞいて9例に有効であった。副作用は, 10例全例に認められず, 投与前後において, 可能な限り測定をおこなった臨床検査値では, 異常値を認めなかった (Table 9)。

Table 8 Clinical results with Cefprozime

No.	Case, Age, Sex, Weight	Diagnosis (Underlying diseases)	Causative organisms	Dose/day, Route, Duration	Clinical effect	Side effect	Remarks
1	W. U. 79, F 43 kg	Bacteremia, UTI (Diabetes mellitus)	(Blood) <i>E. coli</i> → (-) (Urine) <i>E. coli</i>	1.0 g / 2, i. v. 10 days	Excellent	-	
2	S. W. 73, F 33 kg	Pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> → (-) (MIC: 0.2)	0.5 g × 2, i. v. 13 days	Good	-	
3	T. E. 80, M 40 kg	Chr. UTI (Prostatic hypertrophy)	<i>E. cloacae</i> → (-)	1.0 g × 2, i. v. 5 days	Good	-	GM (Poor)
4	K. S. 33, F 41 kg	Acute cystitis	<i>E. coli</i> → (-)	0.5 g × 2, i. v. 6 days	Good	-	
5	W. K. 40, F 43 kg	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> → (-)	1.0 g × 2, i. v. 8 days	Good	-	
6	T. K. 32, F 41 kg	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> → (-)	1.0 g × 2, i. v. 7 days	Good	-	
7	T. T. 78, M 40 kg	Chr. pyelonephritis (Parkinsonism, perianal abscess)	<i>Citrobacter</i> → (-) → <i>Citrobacter</i>	0.5 g × 2, i. m. 12 days	Poor	-	
8	Y. S. 77, M 50 kg	Cholecystitis	<i>E. coli</i> → (-)	1.0 g × 2, d. i. 9 days	Good	-	
9	Y. K. 35, M 60 kg	Cholecystitis	?	1.0 g × 2, d. i. 10 days	Good	-	
10	T. N. 48, M 59 kg	Perforative peritonitis	<i>Bacteroides</i> → (-)	1.0 g × 2, i. v. 8 days	Excellent	-	SBPC+ GM (Poor)

Table 9 Laboratory findings

No. Case, Sex	RBC (10 <sup>4</sup> ×)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platelet (10 <sup>4</sup> ×)	GOT (Ku)	GPT (Ku)	Al-P (KAu)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1 W. U., F	435 →	14.3 →	43 →	6,400 →	6.6 →	103 → 19	57 → 23	5 → 8	18 →	1.2 →
2 S. W., F	346 → 364	11.8 → 12.2	36.5 → 38	6,300 → 6,800		73 → 21	86 → 29	18 → 14	25 → 20	1.5 → 1.2
3 T. E., M	314 →	8.4 →			15.4 → 20.8					
4 K. S., F	429 → 400	13.0 → 11.3	38 → 35	9,200 → 4,600	16.6 → 21.6	19 → 18	16 → 18	4 → 5	14 → 16	0.9 → 0.7
5 W. K., F	381 → 380	12.0 → 12.5		8,300 → 6,200	25.4 → 25.3	13 → 12	15 → 8	3 → 2	11 → 16	1.0 → 1.0
6 T. K., F	441 → 430	14.2 → 14.0		9,300 → 7,400		17 → 14	10 → 10	4 → 6	13 → 15	1.0 → 1.0
7 T. T., M	380 → 385	12.0 → 12.9	36 → 39	5,600 → 6,400	12.8 → 20.9	11 → 12	4 → 9	9 → 8	13 →	1.1 → 1.2
8 Y. S., M	391 →	14.0 →		17,300 → 4,700		126 → 31	52 → 16	9 → 6	43 → 10	1.8 → 0.8
9 Y. K., M	372 → 384	12.0 → 12.3		7,300 → 7,000	20.0 → 21.0	27 → 14	18 → 20	10 → 7		1.0 →
10 T. N., M	371 → 361	12.8 → 12.4	38 → 37	3,200 → 5,000	10.8 → 24.6	52 → 21	85 → 33	48 → 22		

## 考 察

CZX は、本邦の藤沢薬品において開発された新セフトロキサリン剤であり、3位に置換基がないことが他剤ときわめて異なる点である。第26回日本化学療法学会東日本支部総会において、本剤に関する研究会の成績が報告され、全国研究機関の集計成績が示された。本剤は、

グラム陰性桿菌に対して、きわめてすぐれた抗菌活性をしめし、抗菌スペクトルの面においても、*Hemophilus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, indole 陽性 *Proteus* まで拡大された<sup>1)</sup>。

私達の成績でも、*E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter* などにより抗菌力をしめし、とくに接種

菌量が少ない場合には、とくにすぐれた抗菌力をしめした。また緑膿菌に対してもかなりよい抗菌力をしめし、これらの成績は全国集計の成績とほぼ同一の値をしめした。接種菌量が少ないときに、よい MIC をしめすことの一因は、 $\beta$ -lactamase に安定であることをしめすものであることが知られている<sup>2)</sup>。臨床効果に反映するのは、接種菌量の少ない場合の MIC であるとすれば、本剤の吸収、排泄の成績から、臨床的有用性が期待されることが考えられる。

本剤の吸収、排泄については、血中半減期は、CEZ より短く、CET より長く、とその中間に位置するといわれており<sup>1)</sup>、私達の成績もほぼそれと同じ成績がえられた。投与後 8 時間までに 70~90% が尿中に排泄されるといわれ<sup>1)</sup>、この成績についてもほぼ同じ傾向の値がえられた。

以上のような抗菌力と血中濃度の成績から、本剤の臨床効果を発揮するに必要な投与量の設定が必要となってくるが、1回 0.5g、1日 2回、1回 1g、1日 2回投与を考えて投与した。全国集計においても、約 75% の症例が 1日 1~2g 投与であった。

菌血症、肺炎は 2 例とも有効であったが、尿路感染症 5 例中 1 例が無効であった。本症例の原因菌である *Citrobacter* の本剤についての MIC が測定されていなかったが、本例においては、あるいは投与量が少なかったかもしれない。

胆道感染症の 2 例には、有効であり、本剤の胆汁内移行が良好なところから、本剤は胆道感染症に対して有用に使用できうるものと思われる。

また穿孔性腹膜炎後、*Bacteroides* の菌血症例に本剤を使用して有効であったが、本剤は、*Bacteroides* に対しても MIC 0.4~25  $\mu$ g/ml の MIC をしめすところから嫌気性菌感染、とくに *Bacteroides* 感染に対しても、有用に用いられることが考えられる。

以上の 10 例に本剤を使用し、使用途中における副作用および薬剤使用前後における各種臨床検査値に異常を認めず、副作用は認められなかった。このことは、全国集計においても他のセファロsporin 剤に比しほぼ同程度の頻度で副作用が報告されたが重篤なものは認めておらず安全性の高い薬剤と考えられるが、なお、今後の検討が必要である。

## 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 FK 749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) 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  $\beta$ -lactamase. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 549~553, 1979

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME

KIHACHIRO SHIMIZU and TEPPEI KUMADA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

HAYAKO OKUZUMI

Central Clinical Laboratory, University of Tokyo

Basic and clinical studies were made of ceftizoxime (CZX) with the results summarized as follows:

## 1) Antibacterial activity

CZX was shown to be reliably effective against *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Serratia*, with its MIC values being remarkably low especially when the inoculum size was small.

## 2) Absorption and excretion

The concentrations of CZX in the blood and urine were determined following the intravenous administration of 1 g in 3 healthy volunteers. Its half-life was shorter than that of CEZ and longer than that of CET. An average of 91.4% of the administered dose was recovered in urine within 6 hours after administration.

## 3) Clinical results

The drug was used in 1 case of bacteremia, 1 case of pneumonia, 5 cases of urinary tract infection, 2 cases of bile duct infection and 1 case of peritonitis and proved to be effective in 9 of these 10 cases (excepting 1 case of urinary tract infection). The dosage was 1 to 2 g per day. Side-effects were encountered in none of the treated cases.