

## Ceftizoxime に関する臨床的研究

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

松本文夫・芥藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也

山路武久・井原裕宜・北条敏夫・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科

Ceftizoxime の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter cloacae*, および *Serratia marcescens* に対する抗菌力は Cephaloridine, Cephalothin, Cefotiam よりはるかにすぐれた成績であった。

健康成人に Ceftizoxime 500 mg 1回筋注した際の血中濃度の peak は30分後に12.0~16.0 µg/ml に達し、以後1.42~1.80時間の血中半減時間をもって減少した。この際の8時間までの尿中回収率は64.3~83.2%であった。また本剤筋注30分前に probenecid 500 mg 併用した際の血中濃度の peak 値は12.5~23.4 µg/ml に上昇し、8時間までの尿中回収率も52.2~68.0%と低値であった。

敗血症、頸部リンパ節炎各1例、呼吸器感染症9例、胆道感染症2例、尿路感染症10例の計23例に Ceftizoxime を使用し、著効9例、有効8例、やや有効3例、無効1例、判定不能2例の成績を得た。

副作用として発熱1例、transaminase の上昇1例を経験したが、他に重大なものは認められなかった。

## はじめに

Ceftizoxime (CZX) は藤沢薬品中央研究所で創製された新しい注射用 cephalosporin 剤である。本剤は cephalosporanic acid の3位に置換基のないのが他の cephalosporin 剤と構造的に異なるところであり、β-lactamase に対し非常に安定で、gram 陰性桿菌に対しすぐれた抗菌力を有している。さらに従来の cephalosporin 剤が無効であった indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* などにも強い抗菌力を示すことを特徴としている。

今回、われわれは Ceftizoxime について基礎的研究を行うとともに、内科系諸感染症に対する臨床評価を試みたので、その成績を以下に報告する。

## I. 抗菌力

## 1. 測定方法

臨床分離の *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 各50株, *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) 20株, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) 12株, indole陽性 *Proteus* 12株, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 14株に対する CZX の抗菌力を日本化学療法学会標準法により測定した。すなわち、CZX 100 µg/ml から0.01 µg/ml までの2倍希釈系列で作製した pH 7.2 の heart infusion (HI agar; 栄研) に、

HI broth (栄研) にて1夜培養した菌液の100倍希釈菌液1白金耳(内径1mm)を接種し、37°C、24時間培養し、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

同時に Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ), Cefotiam (CTM) に対する感受性もあわせて測定し、本剤の感受性と比較検討した。

## 2. 成績

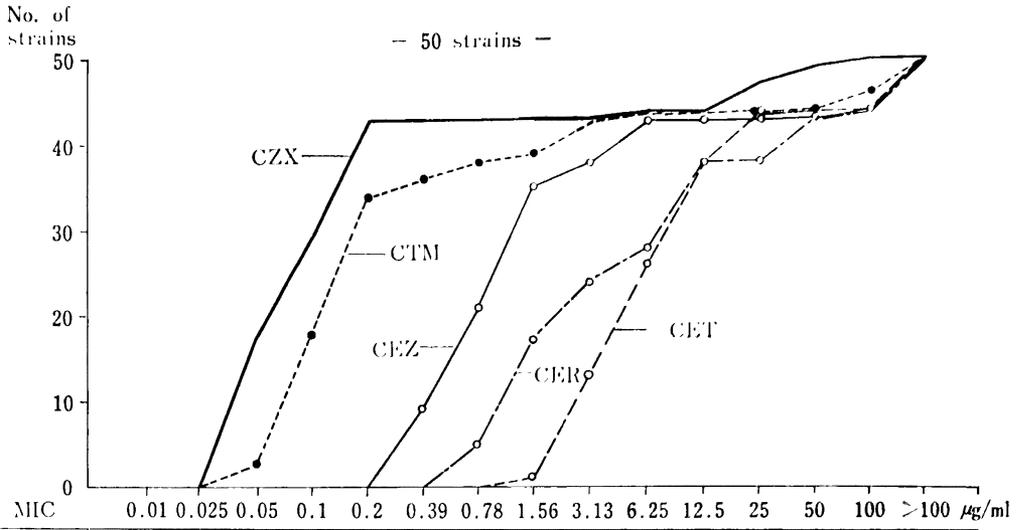
各菌種の CZX に対する感受性分布は Table 1~7 のとおりである。

*E. coli* 50株の CZX に対する感受性は0.05~50 µg/ml に分布しその peak は0.05 µg/ml であった。*E. coli* 50株中43株(86%)は0.2 µg/ml またはそれ以下で発育が阻止された。本剤の *E. coli* に対する抗菌力は CTM より1~2段階すぐれ、CEZ, CET, CER より5~6段階程度すぐれていた。

*E. coli* 50株について CZX と CEZ, CTM との感受性の相関を検討した成績は Fig. 1 のとおりである。CEZ, CTM に100 µg/ml またはそれ以上の MIC を示す6株は CZX にも6.25~50 µg/ml の MIC を示し、交叉耐性の傾向が認められたが、CEZ, CTM に3.13~6.25 µg/ml の MIC を示す菌株に対して、CZX は0.05~0.2 µg/ml とより感受性を示す菌株が多く認められた。

*K. pneumoniae* 50株に対する CZX の感受性は0.025

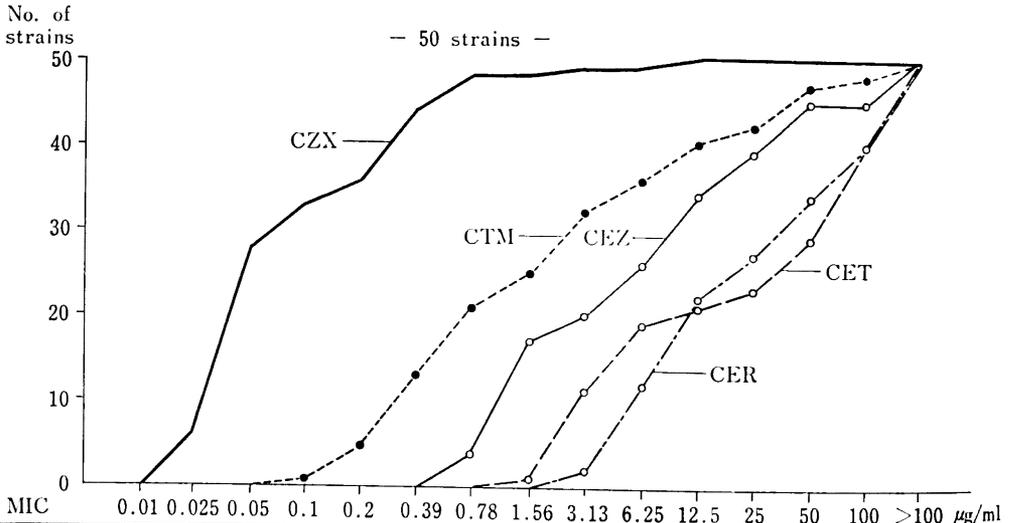
Table 1 Susceptibility of *E. coli* to CZX



MIC	0.01	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX			18	12	13						2	3	2		
CEZ						9	12	14	3	5			1		6
CET								1	12	13	12	6			6
CER							5	12	7	9	5		5	1	6
CTM			3	15	16	2	2	1	4	1				2	4

Inoculum size 100×

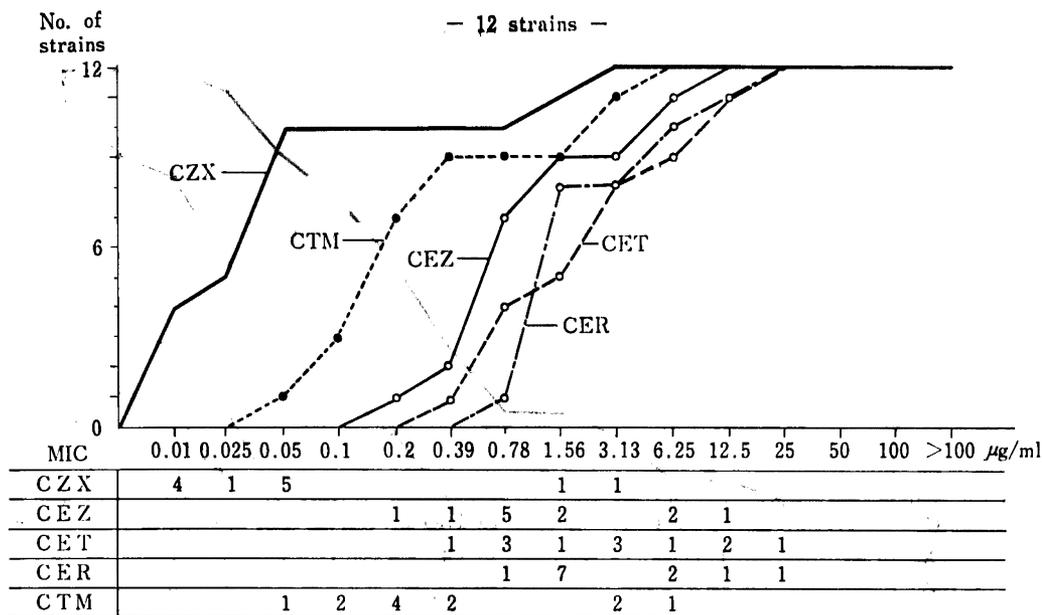
Table 2 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to CZX



MIC	0.01	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX		6	22	5	3	8	4		1		1				
CEZ							4	13	3	6	8	5	6		5
CET								1	10	8	2	2	6	11	10
CER									2	10	10	5	7	6	10
CTM				1	4	8	8	4	7	4	4	2	5	1	2

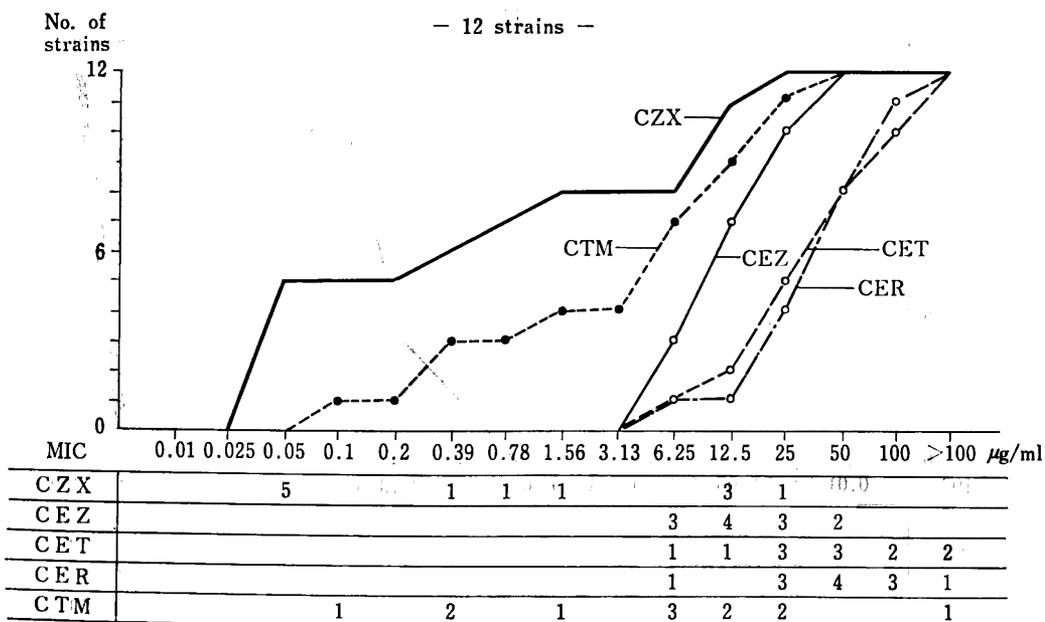
Inoculum size 100×

Table 3 Susceptibility of *Proteus mirabilis* to CZX



Inoculum size, 100×

Table 4 Susceptibility of indole (+) *Proteus* to CZX



Inoculum size 100×

Table 5 Susceptibility of *Enterobacter cloacae* to CZX

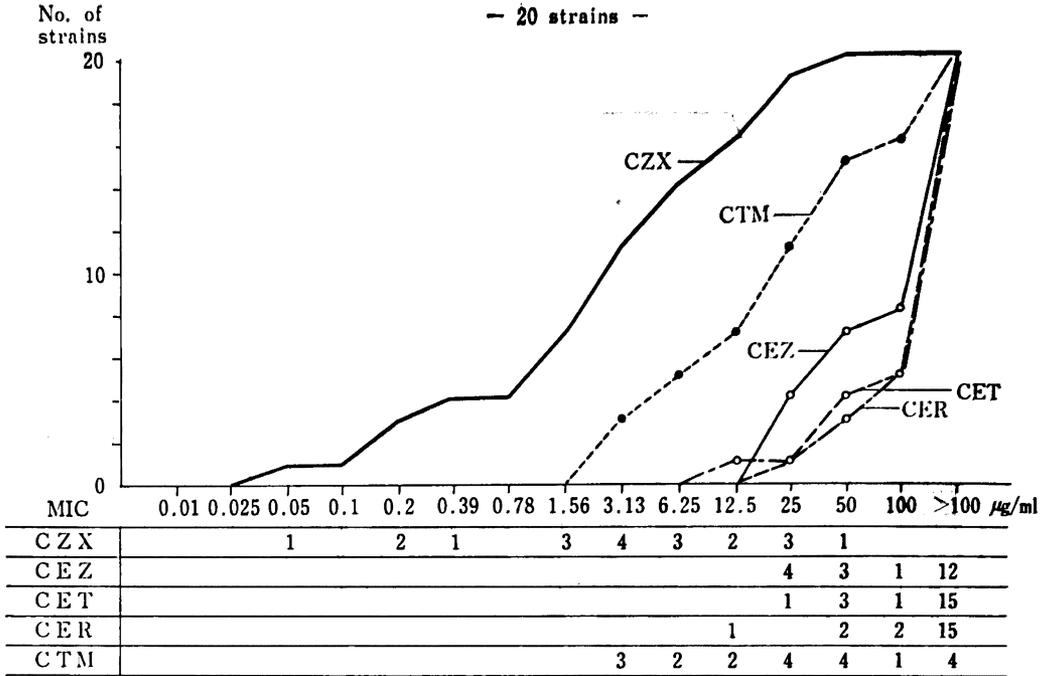


Table 6 Susceptibility of *Serratia marcescens* to CZX

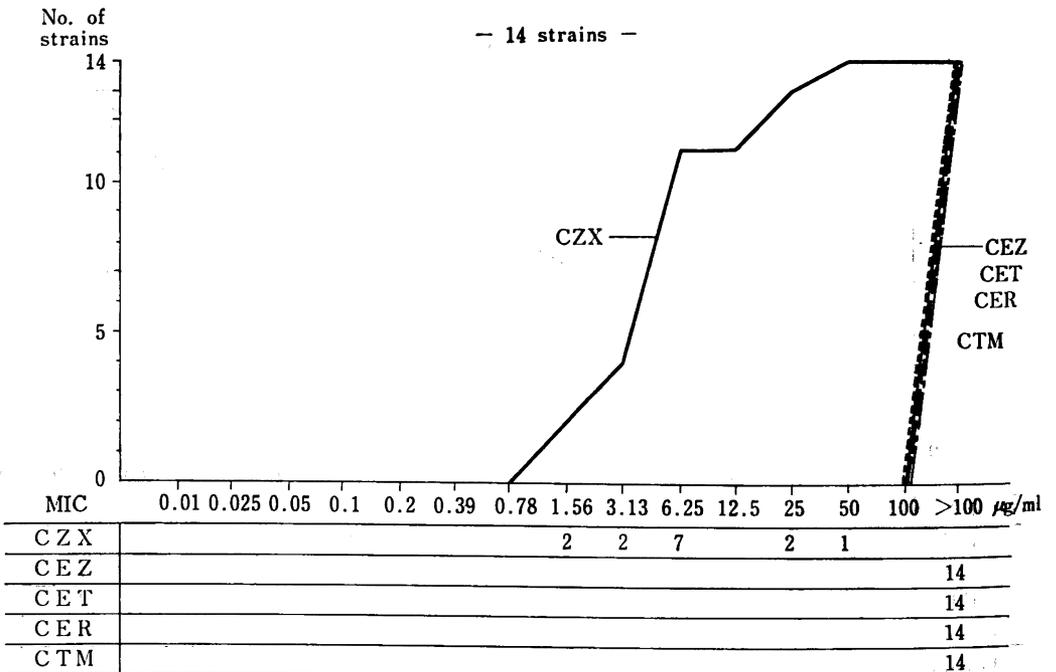
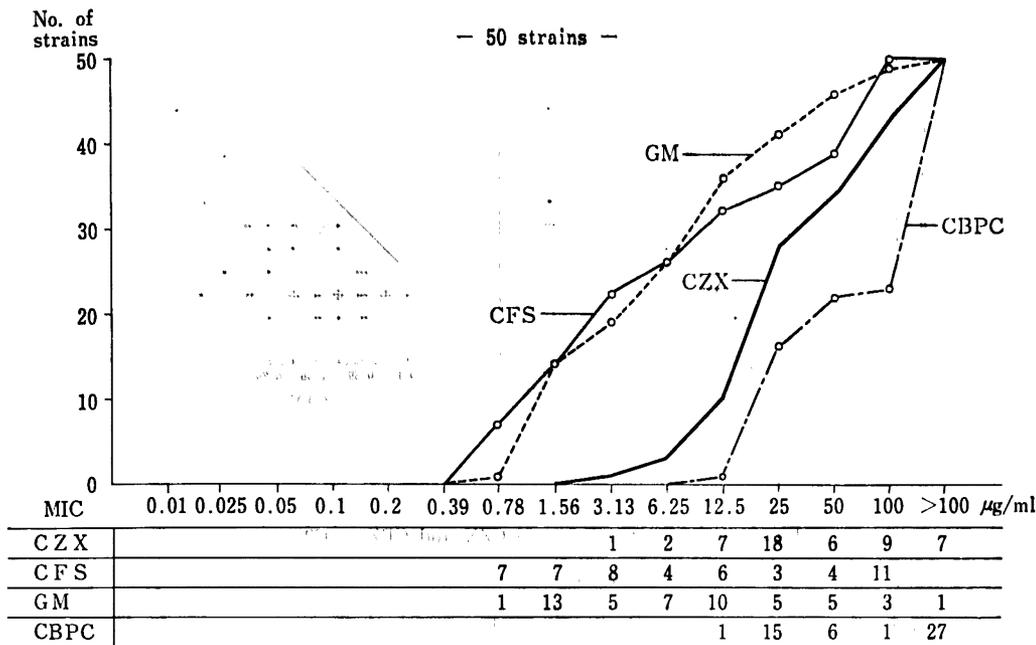
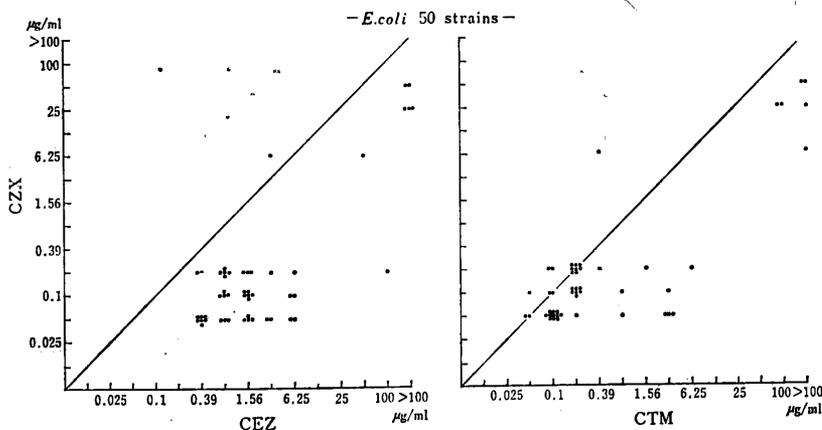


Table 7 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to CZX



Inoculum size 100×

Fig. 1 Correlogram between CZX and CEZ or CTM



~12.5 µg/ml に分布し、その peak は 0.05 µg/ml にあった。*K. pneumoniae* 50 株中 36 株 (72%) は 0.2 µg/ml またはそれ以下で発育が阻止された。*K. pneumoniae* に対する本剤の抗菌力は CTM より 5~6 段階程度すぐれ、CEZ, CET, CER より 7~10 段階程度すぐれてい

た。

*K. pneumoniae* 50 株について、CZX と CEZ, CTM との感受性の相関を検討した成績は Fig. 2 のとおりである。CEZ に 50 µg/ml またはそれ以上の MIC を示す 11 株はすべて本剤に 12.5 µg/ml 以下の MIC を示し、他

Fig. 2 Correlogram between CZX and CEZ or CTM

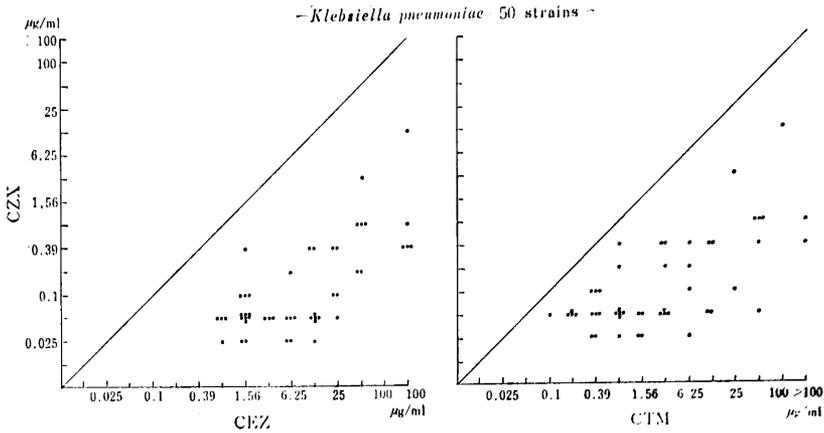
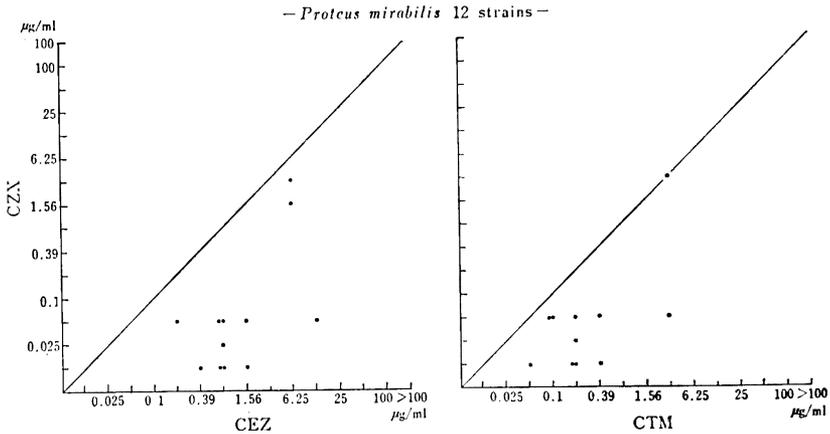


Fig. 3 Correlogram between CZX and CEZ or CTM



はすべて0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC であった。

*P. mirabilis* 12株に対する CZX の感受性は0.01~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、12株中10株(83.3%)は0.05またはそれ以下で発育が阻止された。本剤は CTM, CEZ, CET, CER などと比較して、きわめてすぐれた抗菌力を示した。

*P. mirabilis* 12株について、CZX と CEZ, CTM との感受性の相関を検討した成績は Fig. 3 のとおりである。

Indole 陽性 *Proteus* 12株に対する CZX の感受性は0.05~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、12株中8株(66.7%)は1.56  $\mu\text{g/ml}$  またはそれ以下で発育が阻止された。本剤の

indole 陽性 *Proteus* に対する抗菌力は CTM より3~4段階すぐれ、CER, CET, CEZ よりきわめてすぐれた抗菌力を示した。

Indole 陽性 *Proteus* 12株について CZX と CEZ, CTM との感受性の相関を検討した成績は Fig. 4 のとおりである。

*E. cloacae* 20株の CZX に対する感受性は0.05~50  $\mu\text{g/ml}$  と広く分布し、その peak は3.13  $\mu\text{g/ml}$  にあり、20株中14株(70%)は6.25  $\mu\text{g/ml}$  またはそれ以下で発育が阻止された。*E. cloacae* に対する抗菌力は他の cephalosporin 剤と比較してはるかにすぐれていた。

*E. cloacae* 20株について、CZX と CEZ, CTM との

Fig. 4 Correlogram between CZX and CEZ or CTM

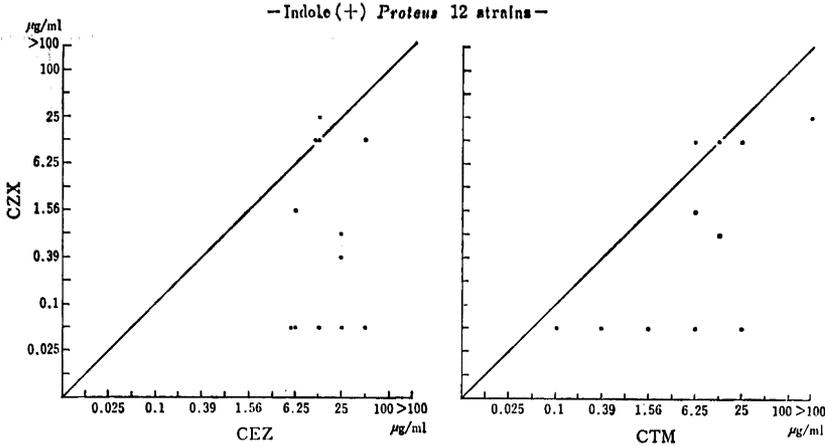
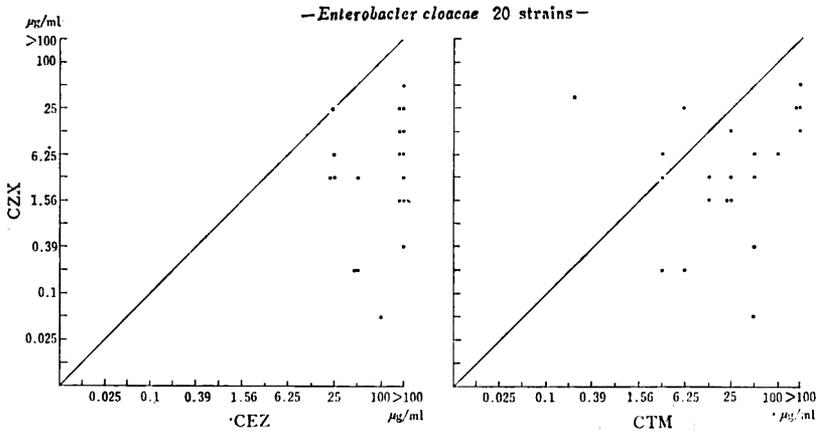


Fig. 5 Correlogram between CZX and CEZ or CTM



感受性の相関を検討した成績は Fig. 5 のとおりで、CEZ に100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  またはそれ以上の MIC を示す菌株に対しても本剤は0.05~50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  とすぐれた MIC を示す菌株が認められた。

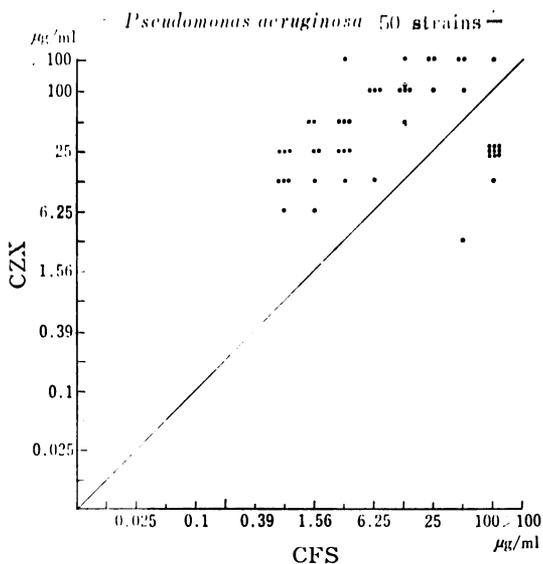
*S. marcescens* 14株の CZX に対する感受性は1.56~50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に分布し、その peak は6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。他の cephalosporin 剤ではすべてが100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の MIC を示しているのに対し、CZX では6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  またはそれ以下の MIC を示す菌株が14株中11株に認められた。

*P. aeruginosa* 50株に対する CZX の感受性は3.13~

100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  またはそれ以上に分布し、その peak は25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にあり、50株中28株 (56%) が25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  またはそれ以下で発育が阻止された。本剤の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は Gentamicin (GM), Cefsulodin (CFS) に3~4段階劣るが、Carbencillin (CBPC) よりすぐれた成績であった。

*P. aeruginosa* 50株について、CZX と CFS との感受性の相関を検討した成績は Fig. 6 のとおりである。本剤に100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  またはそれ以上の MIC を示す菌株に対して CFS は3.13~100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と小さな MIC を示す傾向が認められた。

Fig. 6 Correlogram between CZX and CFS



II. 血中濃度, 尿中排泄

1. 測定方法

健康成人 6 名を対象に CZX および CEZ 500 mg をそれぞれ 1 回 0.5% 塩酸リドカインに溶解し筋注した際の血中濃度, 尿中排泄をそれぞれ cross over 法で測定した。

健康成人に CZX および CEZ をそれぞれ 500 mg 1 回 0.5% 塩酸リドカインに溶解して筋注し, 15 分, 30 分, 1, 1.5, 2, 4, 6 時間後にそれぞれ採血分離し, その血清を血中濃度測定に供した。

血中濃度測定と同時に本剤筋注後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間の各尿について尿中濃度を測定し, これに各時間尿の尿量を乗じて, 各時間の尿中排泄量を求め, 使用量との比から尿中回収率を算出した。なお尿中濃度の測定は, 各時間尿を pH 7.2 の phosphate buffer solution (PBS) にて 50~100 倍に希釈して測定に供した。

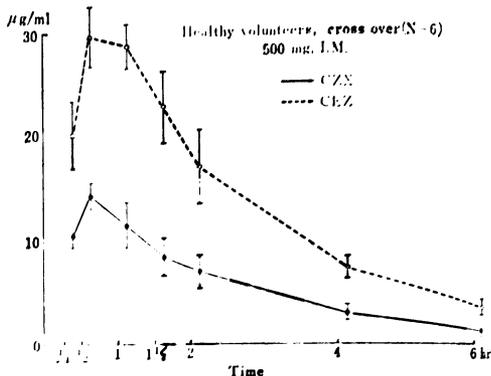
ついで probenecid の CZX 血中濃度, 尿中濃度におよぼす影響を検討する目的で, 同一健康成人 6 名について, probenecid 500 mg 内服 30 分後に CZX 500 mg を 1 回筋注し, 同様に血中濃度および尿中濃度を測定し, probenecid 非使用時のそれと比較検討した。

なお各濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法によりクエン酸ソーダ培地を使用して行った。標準曲線は血中濃度測定には Moni-Trol 血清希釈を, 尿中濃度測定には pH 7.2 PBS 希釈を用いた。

2. 成績

1) 健康成人における血中濃度, 尿中排泄

Fig. 7 Serum levels of CZX and CEZ



(1) 血中濃度

健康成人 6 名に cross over 法にて CZX および CEZ 500 mg 1 回筋注した際の血中濃度推移は Table 8, Fig. 7 のとおりである。CZX および CEZ 500 mg 筋注後 1/2 時間でそれぞれ平均 10.4 µg/ml および 19.7 µg/ml, 1/2 時間で peak に達し, それぞれ 14.2 µg/ml および 29.4 µg/ml の血中濃度が得られた。以後, 時間の経過につれて血中濃度は両者それぞれ平均 1.56 時間および 1.71 時間の血中半減時間 (T<sub>1/2</sub>) で減少し, 6 時間後にはそれぞれ平均 1.3 および 3.6 µg/ml となった。

Fig. 8 Urinary excretion of CZX and CEZ

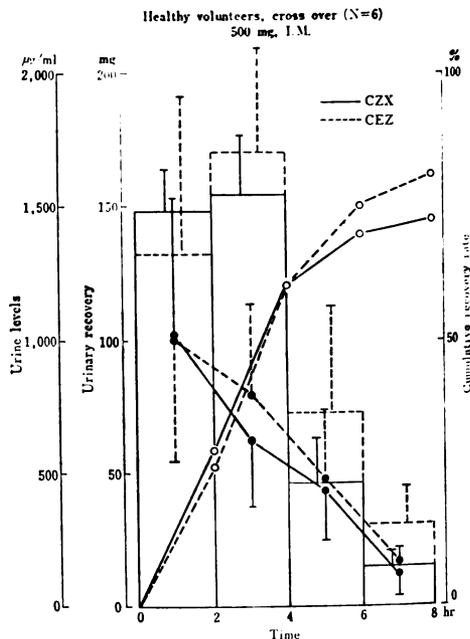


Table 8 Serum levels of CZX and CEZ

500 mg, I. M.

Drug	No.	Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )							Half life
		$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{4}$	2	4	6 hr	
CZX	1	9.1	12.0	9.2	5.4	4.2	1.5	1.0	1.51
	2	12.0	13.3	15.4	10.4	9.2	3.4	1.5	1.52
	3	9.3	15.0	8.6	6.4	5.4	3.2	0.8	1.47
	4	10.0	16.0	11.0	8.7	7.0	2.8	1.0	1.42
	5	12.2	15.0	11.5	9.6	7.8	3.0	1.5	1.64
	6	10.0	14.0	12.2	8.8	8.1	3.6	1.7	1.80
	Mean $\pm$ SD	10.4 $\pm$ 1.3	14.2 $\pm$ 1.4	11.3 $\pm$ 2.4	8.2 $\pm$ 1.9	7.0 $\pm$ 1.9	2.9 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.4	1.56
CEZ	1	19.3	27.4	28.0	19.3	14.5	6.5	2.6	1.52
	2	14.3	24.0	26.4	19.0	16.0	5.8	3.4	1.68
	3	22.5	33.0	32.6	29.0	22.4	8.0	3.8	1.63
	4	24.5	32.0	28.0	25.0	21.2	8.7	5.0	1.96
	5	19.3	30.2	27.6	24.0	15.0	6.7	3.2	1.62
	6	18.0	30.0	26.6	19.2	12.5	7.6	3.8	1.85
	Mean $\pm$ SD	19.7 $\pm$ 3.6	29.4 $\pm$ 3.3	28.2 $\pm$ 2.3	22.6 $\pm$ 4.1	16.9 $\pm$ 4.0	7.2 $\pm$ 1.1	3.6 $\pm$ 0.8	1.71

Table 9 Urinary excretion of CZX and CEZ

500 mg, I. M.

Drug	No.	0~2		2~4		4~6		6~8		0~8 hr	
		Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Recovery (%)
CZX	1	850	153.0	780	140.4	115	23.6	17.4	4.4	321.4	64.3
	2	750	157.5	750	183.8	315	64.6	32.0	10.2	416.1	83.2
	3	1,050	141.8	470	131.6	400	50.0	195.0	21.5	344.9	69.0
	4	305	140.3	380	159.6	470	32.9	112.0	15.7	348.5	69.7
	5	2,000	170.0	320	131.2	725	68.9	220.0	17.6	387.7	77.5
	6	1,100	121.0	1,020	178.5	550	38.5	130.0	20.8	358.8	71.8
	Mean $\pm$ SD	1,009.2 $\pm$ 562.1	147.3 $\pm$ 16.9	620.0 $\pm$ 273.0	154.2 $\pm$ 23.4	429.2 $\pm$ 208.0	46.4 $\pm$ 16.4	117.7 $\pm$ 82.5	15.0 $\pm$ 6.6	362.9 $\pm$ 33.8	72.6 $\pm$ 6.7
CEZ	1	440	55.0	1,350	216.0	115	25.9	145.0	29.0	325.9	65.2
	2	700	94.5	1,150	138.0	550	154.0	180.0	50.4	436.9	87.4
	3	1,100	143.0	710	159.8	850	55.3	170.0	14.5	372.6	74.5
	4	620	86.8	600	228.0	550	60.5	68.0	8.8	384.1	76.8
	5	1,750	192.5	390	122.9	200	79.0	250.0	43.8	438.2	87.6
	6	1,375	220.0	540	151.2	620	62.0	165.0	36.3	469.5	93.9
	Mean $\pm$ SD	997.5 $\pm$ 502.2	132.0 $\pm$ 64.7	790.0 $\pm$ 376.4	169.3 $\pm$ 42.8	480.8 $\pm$ 274.9	72.8 $\pm$ 43.4	163.0 $\pm$ 58.8	30.5 $\pm$ 14.9	404.5 $\pm$ 53.0	80.9 $\pm$ 10.6

Table 10 Serum levels of CZX

500 mg, I. M.		Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ )							Half life
Drug	No.	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$	2	4	6 hr	
CZX alone	1	9.1	12.0	9.2	5.4	4.2	1.5	1.0	1.51
	2	12.0	13.3	15.4	10.4	9.2	3.4	1.5	1.52
	3	9.3	15.0	8.6	6.4	5.4	3.2	0.8	1.47
	4	10.0	16.0	11.0	8.7	7.0	2.8	1.0	1.42
	5	12.2	15.0	11.5	9.6	7.8	3.0	1.5	1.64
	6	10.0	14.0	12.2	8.8	8.1	3.6	1.7	1.80
	Mean $\pm$ SD		10.4 $\pm$ 1.3	14.2 $\pm$ 1.4	11.3 $\pm$ 2.4	8.2 $\pm$ 1.9	7.0 $\pm$ 1.9	2.9 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.4
CZX with probenecid	1	13.0	14.0	12.0	9.7	8.7	3.6	2.0	1.90
	2	9.5	16.3	15.4	14.5	11.4	6.4	4.4	2.72
	3	16.0	23.4	18.4	11.0	7.8	4.2	2.4	1.72
	4	12.5	21.0	18.0	14.0	9.2	5.2	3.2	2.00
	5	9.2	12.5	11.0	11.0	9.2	5.3	1.2	1.69
	6	8.4	18.4	15.0	12.1	9.8	3.7	1.6	1.54
	Mean $\pm$ SD		11.4 $\pm$ 2.9	17.6 $\pm$ 4.2	15.0 $\pm$ 3.0	12.1 $\pm$ 1.9	9.4 $\pm$ 1.2	4.7 $\pm$ 1.1	2.5 $\pm$ 1.2

## (2) 尿中排泄

健康成人6名に cross over 法にて CZX および CEZ 500 mg 1回筋注した際の尿中排泄は Table 9, Fig. 8 のとおりである。尿中濃度は最初の2時間尿で最も高く、その値は両者それぞれ平均 1009.2  $\mu\text{g/ml}$  および 997.5  $\mu\text{g/ml}$  で時間の経過とともに尿中濃度の低下がみられた。筋注後8時間までの尿中回収率は前者で平均 72.6%、後者で 80.9%であった。

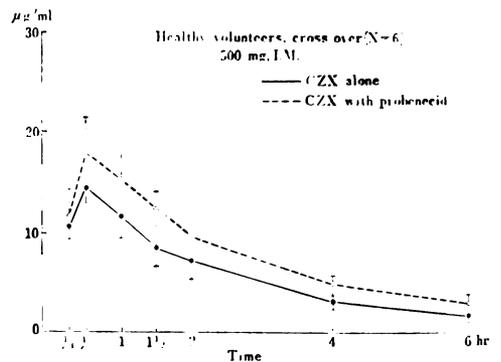
## 2) Probenecid の血中濃度、尿中排泄への影響

健康成人6名に probenecid 500 mg 1回内服、30分後に CZX 500 mg 1回筋注した際の血中濃度推移、尿中濃度、尿中回収率は Table 10, 11, Fig. 9, 10のとおりでである。

Probenecid 併用時の本剤 500 mg 筋注後の peak は $\frac{1}{2}$ 時間であり、平均血中濃度は 17.6  $\mu\text{g/ml}$  で、probenecid 非併用時の 14.2  $\mu\text{g/ml}$  に比較して高値を示し、 $T_{1/2}$ も前者では 1.92時間、後者で 1.56時間と probenecid 併用による明らかな延長が認められた。

Probenecid 併用時の本剤 500 mg 筋注後の平均尿中濃度は 0~2時間尿 898.3  $\mu\text{g/ml}$ 、2~4時間尿 536.7  $\mu\text{g/ml}$ 、4~6時間尿 368.3  $\mu\text{g/ml}$ 、6~8時間尿 119.3  $\mu\text{g/ml}$  と probenecid 非併用時のそれと比較して低値を示し、8時間までの尿中回収率は 60.5%で、非併用時の 72.6%より明らかに低率であった。

Fig. 9 Serum levels of CZX



## III. 臨床成績

## 1. 対象

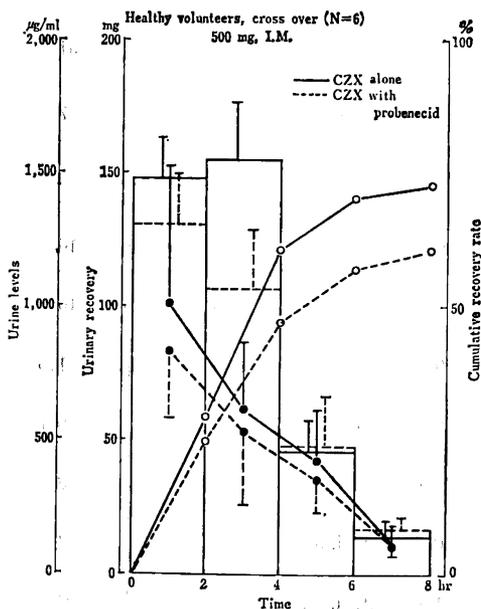
昭和53年8月から昭和54年7月にかけて敗血症1例、呼吸器感染症9例(肺炎6例、気管支拡張症感染2例、気管支炎1例)、胆道感染症2例(急性胆のう炎)、尿路感染症10例(急性膀胱炎2例、慢性膀胱炎3例、急性腎盂腎炎4例、慢性腎盂腎炎1例)および頸部リンパ節炎1例の計23例に CZX を臨床使用した。その内訳は男性11例、女性12例で、入院例は20例、外来例は症例17、18、23の3例だけで、年齢分布は22才から85才である。

Table 11 Urinary excretion of CZX

500 mg, I. M.

Drug	No.	0~2		2~4		4~6		6~8		0~8 hr	
		Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Recovery (%)
CZX alone	1	850	153.0	780	140.4	115	23.6	17.4	4.4	321.4	64.3
	2	750	157.5	750	183.8	315	64.6	32.0	10.2	416.1	83.2
	3	1,050	141.8	470	131.6	400	50.0	195.0	21.5	344.9	69.0
	4	305	140.3	380	159.6	470	32.9	112.0	15.7	348.5	69.7
	5	2,000	170.0	320	131.2	725	68.9	220.0	17.6	387.7	77.5
	6	1,100	121.0	1,020	178.5	550	38.5	130.0	20.8	358.8	71.8
	Mean $\pm$ SD	1,009.2 $\pm$ 562.1	147.3 $\pm$ 16.9	620.0 $\pm$ 273.0	154.2 $\pm$ 23.4	429.2 $\pm$ 208.0	46.4 $\pm$ 18.0	117.7 $\pm$ 82.5	15.0 $\pm$ 6.6	362.9 $\pm$ 33.8	72.6 $\pm$ 6.7
CZX with probenecid	1	1,010	136.4	650	143.0	325	37.4	110.0	8.8	325.6	65.1
	2	405	135.7	510	127.5	390	62.4	133.0	14.6	340.2	68.0
	3	710	92.3	320	92.8	610	67.1	120.0	18.0	270.2	54.0
	4	1,900	153.0	540	91.8	420	29.4	63.0	22.1	296.3	59.3
	5	1,050	126.0	1,040	104.0	265	68.9	168.0	21.8	320.7	64.1
	6	315	138.6	160	80.0	200	23.0	122.0	19.5	261.1	52.2
	Mean $\pm$ SD	898.3 $\pm$ 575.8	130.3 $\pm$ 20.6	536.7 $\pm$ 301.9	106.5 $\pm$ 24.0	368.3 $\pm$ 143.1	48.0 $\pm$ 20.5	119.3 $\pm$ 34.1	17.5 $\pm$ 5.1	302.4 $\pm$ 31.9	60.5 $\pm$ 6.4

Fig. 10 Urinary excretion of CZX



全症例ともに本剤使用前に皮内テスト陰性であること  
および問診によりアレルギーの既往の無いことを確認し

たのちに対象とした。

なお、慢性腎不全の症例9および本剤使用後異型肺炎  
と判明した症例10は不適症例と判断しそれぞれ2日、7  
日で本剤使用を中止して効果判定からは除外し、副作用  
判定にだけ使用した。

## 2. 使用方法

本剤の1日使用量は原則として1~2gとし、2回に  
分割使用したが症状に応じ適宜増減した。使用期間は2  
~18日間、総量は0.75~72gであり、他の抗生剤との併  
用を行った症例はない。点滴静注に際しては生理食塩  
液、5%ブドウ糖液またはソリタT 3号 250~500 ml  
を用い約1時間で注入し、静注時には生理食塩液または20  
%ブドウ糖液20 mlを用い約3分間で注入した。また筋  
注に際しては注射用蒸留水 2 mlに溶解して使用した。

## 3. 成績

臨床効果判定は、本剤使用後3日以内に自他覚所見の  
改善および原因菌の消失が認められたものを著効、7日  
以内に認められたものを有効、本剤使用によっても全く  
改善が認められないか、または増悪したものを無効と判  
定した。なお、細菌学的効果判定に際しては、原因菌が  
 $10^3$ 個/ml未満に減少したものを消失、 $10^3$ 個/ml以上残  
存した場合を存続、使用後他菌種に交代したものを菌交  
代と判定した。

Table 12 Clinical response to CZX

No. Case	Age, Sex (Weight)	Clinical diagnosis	Organisms	Administration		
				Daily dose	Duration	Total dose
1. T. T.	40, M (57 kg)	Sepsis susp.	N. D.	(1.0 g × 4, i. v. 2.0 g × 1, d. i.)	12 days	72 g
2. S. H.	70, M (48 kg)	Bacterial pneumonia	<i>Citrobacter</i> → <i>P. aeruginosa</i>	0.5 g × 2, i. m.	12	12
3. S. I.	85, M (62 kg)	Bacterial pneumonia	N. D.	0.5 g × 2, i. m.	11	11
4. A. K.	80, M (57 kg)	Bacterial pneumonia	<i>P. aeruginosa</i>	1.0 g × 2, d. i.	6	12
5. F. Y.	30, F (43 kg)	Pneumonia	N. D.	1.0 g × 2, i. v.	10	19
6. T. K.	68, F (43 kg)	Infected bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	(1.0 g × 2, d. i. 2.0 g × 2, d. i.)	5 10	50
7. T. S.	67, F (44 kg)	Infected bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	1.0 g × 2, i. v.	6	12
8. S. W.	32, M (64 kg)	Bronchitis	N. D.	0.5 g × 2, d. i.	5	5
9. R. K.	57, M (59 kg)	Bacterial pneumonia	N. D.	0.5 g × 2, i. m.	2	2
10. M. N.	50, M (56 kg)	PAP	N. D.	1.0 g × 2, d. i.	4	7
11. M. S.	68, M (52 kg)	Cholecystitis	<i>E. coli</i>	1.0 g × 2, d. i.	15	29
12. S. M.	73, M (57 kg)	Cholecystitis	<i>K. ozanae</i>	1.0 g × 3, d. i.	18	51
13. S. F.	66, F (52 kg)	Chr. cystitis	<i>K. pneumoniae</i>	0.5 g × 2, i. m.	7	7
14. H. M.	75, F (57 kg)	Chr. cystitis	<i>K. pneumoniae</i>	1.0 g × 2, d. i.	5	10
15. S. I.	85, M (50 kg)	Chr. cystitis	<i>K. pneumoniae</i>	0.5 g × 2, i. m.	16	16
16. T. Y.	58, M (45 kg)	Chr. pyelonephritis	<i>P. mirabilis</i>	1.0 g × 2, d. i.	8	16
17. J. U.	22, F (45 kg)	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	0.25 g × 1, i. m.	6	1.5
18. M. N.	39, F (53 kg)	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	0.25 g × 1, i. m.	3	0.75
19. Y. W.	49, F (45 kg)	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.0 g × 2, d. i.	4	8
20. K. I.	77, F (50 kg)	Acute pyelonephritis	<i>K. pneumoniae</i>	0.5 g × 2, i. m.	4	4
21. S. H.	72, F (36 kg)	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.0 g × 2, i. m.	12	24
22. E. H.	31, F (52 kg)	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.0 g × 2, d. i.	4	8
23. M. M.	31, F (50 kg)	Lymphadenitis	N. D.	1.0 g × 1, d. i.	9	9

Results		Side effect	Remarks
Bacteriol.	Clinical		
Inevaluable	Excellent	—	APL
Alternated	Fair	—	Parkinsonism
Inevaluable	Good	—	CVA
Persisted	Fair	—	Senile dementia
Inevaluable	Excellent	—	CRF
Eradicated	Good	—	
Eradicated	Good	—	
Inevaluable	Excellent	—	Brochial asthma
Inevaluable	Inevaluable	—	CRF, D. M.
Inevaluable	Inevaluable	—	
Eradicated	Good	—	Cholelithiasis
Eradicated	Good	Fever	Cholelithiasis
Eradicated	Fair	—	CVA
Eradicated	Good	—	CVA
Persisted	Poor	—	CVA
Eradicated	Good	Elevated GOT, GPT	CRF
Eradicated	Excellent	—	
Eradicated	Excellent	—	
Eradicated	Excellent	—	
Eradicated	Good	—	D. M.
Eradicated	Excellent	—	Hepatoma
Eradicated	Excellent	—	
Inevaluable	Excellent	—	

各症例に対する本剤の臨床効果は Table 12 に示したとおり、呼吸器感染症9例では著効2例、有効3例、やや有効2例および判定不能2例、胆道感染症の2例は有効、尿路感染症10例では著効5例、有効3例、やや有効および無効各1例であった。さらに、敗血症および頸部リンパ節炎の各1例では著効であり、これら成績をまとめると効果の判定しえた21例中著効、有効あわせて17例(有効率81.0%)、やや有効3例、無効1例の成績であった (Table 13)。

細菌学的効果 (Table 14) では *H. influenzae* 2株、*E. coli* 6株、*P. mirabilis* 1株、*K. ozanae* の1株はいずれも消失したが、*K. pneumoniae* の4株は消失3株、存続1株、*P. aeruginosa* の1株は存続、および *Citrobacter* の1株は菌交代の成績であった。細菌学的効果は結局16株中消失13株、存続2株、菌交代1株で、菌消失率は81.3%であった。

なお、他の抗生剤無効のため本剤が使用された症例1 (CBPC 10g/日+AMK 400mg/日)、症例4 (PIPC 4g/日+AMK 400mg/日) および症例12 (Cefoperazone 2~4g/日) の3例においては、著効、有効およびやや有効各1例の成績であった。

副作用としては1例 (症例12) に発熱が認められた以外は本剤によると思われるものは認められなかった。本症例においては CZX 使用12日目から37℃台の発熱が認められ、17~18日目には38℃台になったため投与を中止したところ、翌日からは平熱に復した。

さらに、本剤使用前後における末梢赤血球数、hemoglobin 値、血小板数、transaminase (GOT, GPT), alkaline phosphatase, BUN, 血清 creatinine 値などの変動を検討した成績は Table 15 に示すとおりである。慢性腎不全経過中の1例 (症例16) において、本剤使用終了4日後に transaminase の上昇 (GOT 13→57, GPT 16→55) が認められ、その後、7日後 (GOT 23, GPT 37), 16日後 (GOT 18, GPT 35), 26日後 (GOT 16, GPT 18) と低下したことから、本剤による一過性の transaminase 上昇と考えた。

その他、検査値の変動が若干みられたが、症例5、症例15および症例21における検査値の変動はそれぞれ慢性腎不全 (腹膜透析)、使用前からの腎機能障害および基礎疾患手術による影響など、いずれも基礎疾患との関連が疑われ、本剤との関係は否定した。その他、本剤によると思われる臨床検査値の変動は認められなかった。

#### IV. 考 案

##### 1. 抗菌力

Ceftizoxime は  $\beta$ -lactamase に対し安定で、各種

Table 13 Clinical response to CZX

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Inevaluable
Sepsis	1	1				
RTI	9	2	3	2		2
BTI	2		2			
UTI	10	5	3	1	1	
Lymphadenitis	1	1				
Total	21	9	8	3	1	

Table 14 Bacteriological response to CZX

Organisms	No. of cases	Eradicated	Persisted	Alternated
<i>H. influenzae</i>	2	2		
<i>E. coli</i>	6	6		
<i>P. mirabilis</i>	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	4	3	1	
<i>K. ozanae</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	
<i>Citrobacter</i>	1			1
Total	16	13	2	1

gram 陰性桿菌に対しすぐれた抗菌力を有し、とくに従来の cephalosporin 剤では無効であった *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter* などにも強い抗菌力を示す薬剤であるとされている<sup>1,2)</sup>。

著者らの検討成績でも CZX の抗菌力は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus sp.*, *Serratia* などに対し従来の cephalosporin 剤よりはるかにすぐれていることが明らかとなった。これは本剤の強い殺菌作用、 $\beta$ -lactamase に対する安定性などによるものと考えられる。

したがって、抗菌力の面からは、本剤は gram 陰性桿菌感染症に対して臨床効果が期待しえるものとする。

## 2. 血中濃度, 尿中排泄

健康成人に CZX 500 mg 筋注したさいの血中濃度は30分後に peak に達し、14.2  $\mu\text{g/ml}$  となり、以後比較的すみやかに低下し、6時間後には1.3  $\mu\text{g/ml}$  となった。この成績は CEZ 500 mg 筋注時のそれと比較して約 $\frac{1}{2}$ と低値であった。また本剤の  $T_{1/2}$  は1.56時間で CEZ の1.67時間と比較して短い。また CZX は体内で代謝を受けることなく、使用後8時間までに70~80%が尿中に排泄されると報告されている<sup>2)</sup>。著者らの検討でも、8時間までの尿中回収率は72.6%であった。

Probenecid 併用による CZX の血中濃度の peak は非併用時のそれよりも高値を示し、half life も明らか

な延長が認められた。また probenecid 併用時の尿中回収率 (60.5 $\pm$ 6.4%) は非併用時のそれ (72.6 $\pm$ 6.7%) よりはるかに低値であった。このことは CZX の腎排泄機序が CEZ<sup>3)</sup>, CTZ<sup>4)</sup> のそれと同様に本剤が糸球体濾過および尿細管分泌であることを示唆しており、probenecid によって尿細管での分泌が competition により抑制されることを示すものである。

したがって、probenecid の併用は本剤の高い血中濃度とその持続を必要とする場合に価値があると考えられる。

## 3. 臨床成績

内科系一般細菌感染症23例 (敗血症および頸部リンパ節炎各1例, 呼吸器感染症9例, 胆道感染症2例, 尿路感染症10例) に CZX を使用し、著効9例, 有効8例, やや有効3例, 無効1例, 効果判定不能2例の成績を得た。無効の1例は高令者の脳血管障害に合併した慢性膀胱炎の症例であり、脳血管障害に起因する神経因性膀胱のための残尿が無効の原因になったものとする。

また他の抗生剤の使用によっても無効であった症例で本剤の使用により著効ないし有効の成績を得たことは、本剤の臨床的有用性を示すものとする。

著者らの検討では呼吸器感染症, 尿路感染症には1日1.0~2.0 g の使用が必要であり、これによってより臨床効果が得られるものとする。

Table 15 Laboratory findings before and after CZX administration

Case		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Platelet ( $\times 10^4$ )	S-GOT (KU)	S-GPT (KU)	Al-P (BLU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1. T. T.	B	252	8.3	19.0	69	91	9.7	4.0	0.5
	A	325	10.3	17.2	56	49	7.9	5.5	0.4
2. S. H.	B	440	12.5	14.5	13	13	0.9	21.1	1.0
	A	437	12.9	15.5	20	18	1.0	18.8	1.0
3. S. I.	B	350	10.4	23.1	18	20	2.1	27.6	1.8
	A	372	11.0	19.6	11	16	2.0	22.8	1.7
4. A. K.	B	377	12.1	42.6	21	25	1.8	9.8	0.9
	A	373	12.1	33.3	25	30	1.9	10.8	0.9
5. F. Y.	B	222	6.7	26.2	13	10	1.6	65.5	19.0
	A	207	6.4	23.8	21	18	1.8	76.5	21.5
6. T. K.	B	428	13.2	25.2	22	13	1.8	17.0	0.9
	A	424	14.0	15.0	23	16	1.5	11.0	0.9
7. T. S.	B	525	12.8	25.2	17	11	1.8	22.8	0.7
	A	555	13.9	25.4	28	15	1.3		
8. S. W.	B			26.0	23	26	3.0*		1.4
	A			27.0	19	23	3.6		1.3
9. R. K.	B	181	5.0	16.0	12	14	2.0	116.2	13.2
	A	193	5.6	18.0	20	21	2.1	70.3	8.7
10. M. N.	B	539	16.6	21.8	15	12	1.8	19.3	1.0
	A	530	15.9	20.8	17	12	1.8	15.8	1.1
11. M. S.	B	386	12.5	13.6	60	64	11.6	10.9	0.9
	A	379	12.5	36.6					
12. S. M.	B	427	13.2	31.5	22	37	3.5	13.2	0.9
	A	412	12.8	36.5	17	19	2.0	18.0	0.8
13. S. F.	B	449	13.0	21.3	14	13	1.9	20.6	0.6
	A	455	13.3	18.0	11	11	2.3	19.8	0.6
14. H. M.	B	438	13.0	40.2	17	15	2.0	17.8	0.5
	A	420	12.3	45.2	11	10	2.1	10.1	0.4
15. S. I.	B	318	9.4	25.9	20	15	2.4	31.0	1.1
	A	330	9.6	45.3	16	22	2.3	48.0	1.0
16. T. Y.	B	357	10.3	36.2	13	16	1.3	63.0	6.0
	A	364	10.5	44.2	57	55	1.6	66.0	7.0
17. J. U.	B	450	12.9	22.8	11	8	1.5	11.7	0.8
	A	444	12.5	18.9	10	9	1.8	10.0	0.8
19. Y. W.	B	427	9.5	33.8	22	19	1.8	11.7	0.7
	A	432	10.1	28.5	20	11	1.7	15.4	0.9
20. K. I.	B	384	10.8	20.9	19	22	2.1	11.8	0.7
	A	437	12.0	31.8	11	18	2.0	15.0	0.6
21. S. H.	B	304	9.3	50.8	32	27	8.7		
	A	260	7.7	34.4	32	24	6.5		

B: Before

A: After

\*: KA unit

副作用としては23例中1例に発熱、1例に transaminase の上昇が認められたがいずれも一過性であり、重大なものとはとくに認められなかった。Cephalosporin 剤である本剤については発熱、充血などのアレルギー反応には十分な注意が必要であろう。また transaminase, BUN の上昇などについても今後多数例について十分な検討が必要であろう。

## V. 結 語

新注射用 cephalosporin 剤 Ceftizoxime について若干の臨床的検討を行い、以下のような結論を得た。

### 1. 抗菌力

*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 各50株, *Proteus mirabilis*, indole 陽性 *Proteus* 各12株, *Enterobacter cloacae* 20株および *Serratia marcescens* 14株の Ceftizoxime に対する感受性は *Escherichia coli* 0.05~50 µg/ml, *Klebsiella pneumoniae* 0.025~12.5 µg/ml, *Proteus mirabilis* 0.01~3.13 µg/ml, indole 陽性 *Proteus* 0.05~25 µg/ml, *Enterobacter cloacae* 0.05~50 µg/ml, *Serratia marcescens* 1.56~50 µg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 3.13~≥100 µg/ml であり, *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は Cefsulodin, Gentamicin にやや劣るが, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* には Cephaloridine, Cephalothin, Cefazolin, Cefotiam より勝る成績を得た。

### 2. 血中濃度, 尿中排泄

1) 血中濃度: 健康成人に Ceftizoxime 500 mg 1回筋注した際の血中濃度 peak は筋注1/2時間後に平均14.2±1.4 (12.0~16.0) µg/ml を示し, 以後減少して6時間後には1.3±0.4 (0.8~1.7) µg/ml となった。血中半減時間は1.56 (1.42~1.80) 時間である。

2) 尿中排泄: Ceftizoxime の尿中排泄は良好で, 健康成人では500 mg 筋注後8時間までに72.6±6.2 (64.3~83.2) %の尿中回収率が得られた。

3) 血中濃度, 尿中排泄におよぼす probenecid の影響: Ceftizoxime 500 mg 筋注30分前に probenecid を併用した際の血中濃度 peak は1/2時間にあり, 17.6±4.2 µg/ml に達し, 非併用時の14.2±1.4 µg/ml に比して高値を示した。また8時間までの尿中回収率も60.5±6.4 %で非併用時の72.6±6.7%より低率であった。

### 3. 臨床成績

敗血症, 頸部リンパ節炎各1例, 呼吸器感染症9例, 胆道感染症2例, 尿路感染症10例の計23例に Ceftizoxime を使用し, 著効9例, 有効8例, やや有効3例, 無効1例, 判定不能2例の成績を得た。

副作用として発熱1例, transaminase の上昇1例を経験したが, 他に重大なものは認めなかった。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 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)
- 3) KIRBY, M.; M. WILLIAMS & C. REGAMEY: Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. *J. Infect. Dis.* 128. (Suppl.): 534~539, 1973
- 4) 上田 泰, 松本文夫, 斉藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 小林千鶴子, 柴 孝也, 山路武久, 三枝幹文, 上村将夫, 桜井 馨: Ceftezole に関する臨床的研究. *Chemotherapy* 24: 802~810, 1976

## A CLINICAL STUDY ON CEFTIZOXIME

YASUSHI UEDA

Jikei University School of Medicine

FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA,

MASAHISA OHMORI, KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI,

HIRONOBU IHARA, TOSHIO HOHJO and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine

Ceftizoxime was demonstrated to be far stronger in its antibacterial activity against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, indole-positive *Proteus*, *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens* than cephaloridine, cephalothin, cefazolin and cefotiam.

In healthy adults the administration of ceftizoxime in a single i.m. dose of 500 mg yielded peak blood levels of 12.0~16.0  $\mu\text{g/ml}$  in 30 minutes and the half-life was estimated to be 1.42~1.80 hours. Within 8 hours following the administration 64.3 to 83.2% of the administered dose was recovered in urine. When probenecid, in a dose of 500 mg, was administered 30 minutes before an i.m. dose of 500 mg ceftizoxime, elevated peak blood levels of 12.5~23.4  $\mu\text{g/ml}$  were attained and the urinary recovery rate for initial 8 hours after dosing was decreased to 52.2~68.0%.

A total of 23 cases of bacterial infection, comprising 1 case each of sepsis and cervical lymphadenitis, 9 cases of respiratory tract infection, 2 cases of biliary tract infection and 10 cases of urinary tract infection, were treated with ceftizoxime. The results were rated as excellent in 9 cases, as good in 8 cases, as fair in 3 cases, as poor in 1 case and as unassessable in 2 cases.

The use of the drug was attended by pyrexia and elevation of transaminase in one instance each. Otherwise no serious adverse reactions were seen in none of the cases studied.