

## Ceftizoxime に関する基礎的・臨床的検討

小林 芳夫・小沢 幸雄・山上 恵一

慶応義塾大学医学部内科

内田 博・安藤 泰彦・富岡 一

慶応義塾大学医学部中央検査部

新しく開発された cephalosporin 系抗生剤である Ceftizoxime に対する基礎的、臨床的検討を加えた。

その結果、Ceftizoxime の *E. coli*, *K. pneumoniae* に対する抗菌力は Cefazolin, Cefotiam および Cefmetazole のいずれよりも優れていた。また Ceftizoxime は *S. marcescens* に対しても Cefotiam あるいは Cefmetazole より抗菌力が優れていた。*E. cloacae* に対しても Ceftizoxime は優れた抗菌力を示し、しかも Sulbencillin あるいは Ticarcillin よりもその抗菌力は強かったが、*P. aeruginosa* に対する MIC 値は高値でこれら2剤より劣っていた。しかし、Ceftizoxime は Gentamicin あるいは Dibekacin との間に *P. aeruginosa* 27株中21株に対し相乗作用を示し、本菌感染症に対する臨床面への期待をつながせた。

尿路感染症5例に Ceftizoxime を臨床使用したが、4例に有効であり、特記すべき副作用もなく、今後期待し得る抗生剤と考えられた。

## 緒 言

Ceftizoxime は藤沢薬品工業株式会社において開発された新しい注射用 cephalosporin 系抗生剤で、その特徴として従来の cephalosporin 系剤に比較して *E. coli*, *K. pneumoniae* に対する抗菌力が優れている点と *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*), *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) および *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) に対しても *in vitro* において優れた抗菌力を示すという点があげられる<sup>1)</sup>。われわれは、慶応義塾大学病院における臨床材料由来グラム陰性桿菌に対する本剤の *in vitro* における抗菌力を現在市販の各種  $\beta$ -lactam 系剤の抗菌力と比較検討し、また本剤の臨床治験をおこなったのでその成績を報告する。

## I. 材料・対象と方法

## 1. 基礎的検討

供試薬剤：Ceftizoxime (CZX: 藤沢薬品工業株式会社), Cefazolin (CEZ: 藤沢薬品工業株式会社), Cefotiam (CTM: 武田薬品工業株式会社), Cefmetazole (CMZ: 三共株式会社), Sulbencillin (SBPC: 武田薬品工業株式会社), Ticarcillin (TIPC: 藤沢薬品工業株式会社), Gentamicin (GM: 塩野義製薬株式会社), Dibekacin (DKB: 明治製菓株式会社) の標準品を各社から提供を受けて使用した。

被検菌株：慶応義塾大学病院中央検査部微生物室細菌

に1977年から1978年にかけて提出された血液培養検体から分離・同定された *E. coli* 22株, *K. pneumoniae* 22株, *S. marcescens* 10株, *E. cloacae* 12株, *P. aeruginosa* 23株と、1975年から1978年にかけて同室において血液培養検体から分離・同定された *P. aeruginosa* 27株を使用した。

最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration: MIC) の測定は化学療法学会標準法に従った<sup>2)</sup>。接種菌液は Bacto-heart infusion broth による24時間培養菌液の phosphate buffered saline solution (PBS: pH 7.2) Dulbecco(-) による100倍希釈菌液を使用した。判定は37°C, 18時間培養後におこなった。

CZX と GM あるいは DKB との *P. aeruginosa* に対する併用効果の検討は、すでに報告した平板倍數希釈法でおこなった<sup>3)</sup>。接種菌液は Bacto-heart infusion broth による24時間培養菌液の PBS による100倍希釈菌液を使用し、判定は MIC の測定法に準じた。

平板培地の作製は Bacto-heart infusion agar を使用した。各薬剤の濃度調整には PBS を使用した。

## 2. 臨床的検討

1978年12月から1979年7月までの間に、慶応義塾大学病院内科に入院した急性腎盂腎炎患者2名、慢性腎盂腎炎の急性増悪患者2名および慢性尿路感染症1名

計5名を対象とした。性別は男性3名、女性2名で、年齢は16才から65才までであった。また、CZX皮肉テストは、対象患者すべてにおいて陰性であった。

CZXの投与は、1回0.5gあるいは1.0gとし、1日2回筋注、点滴静注あるいは静注で行なった。なお、本剤投与期間中は他の抗生剤の使用を避けた。

## II. 成 績

### 1. 基礎的検討

1) 血液由来グラム陰性桿菌に対するCZXの抗菌力  
1977年から1978年にかけて血液由来 *E. coli* 22株、*K. pneumoniae* 22株、*S. marcescens* 10株、*E. cloacae* 12株、*P. aeruginosa* 23株に対するCZXと他のβ-

lactam系抗生剤のMICをTable 1からTable 5に各菌種別に示した。

CZXの*E. coli*に対するMICは、Table 1に示したように0.006 μg/ml~0.1 μg/mlに分布し、22株中11株に対し0.05 μg/mlのMICであった。これら22株に対するCEZのMICは0.39 μg/ml~6.25 μg/mlで、そのうち9株に対し0.78 μg/mlのMICを示した。CTMの*E. coli*に対するMICは0.05 μg/ml~0.39 μg/ml、CMZでは0.2 μg/ml~1.56 μg/mlの範囲にあり、12株に対してCTMでは0.1 μg/mlの、CMZでは0.78 μg/mlのMICを示した。

すなわち、*E. coli*に対するCZXの抗菌力は、CEZ、CTM、CMZのいずれよりも優れていた。22株の*K.*

Table 1 Minimum inhibitory concentrations of CZX, CEZ, CTM and CMZ for *E. coli*

| Antibiotics | No. of strains inhibited with indicated MIC (μg/ml) |      |       |      |     |     |      |      |      |      |      |
|-------------|---|------|-------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|
|             | 0.006   | 0.01 | 0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 |
| CZX         | 4   | 1    | 4     | 11   | 2   |     |      |      |      |      |      |
| CEZ         |   |      |       |      |     |     | 1    | 9    | 5    | 5    | 2    |
| CTM         |   |      |       | 5    | 12  | 4   | 1    |      |      |      |      |
| CMZ         |   |      |       |      |     | 2   | 6    | 12   | 2    |      |      |

All 22 strains were isolated from bloods of patients admitted to Keio University Hospital from 1977 to 1978. An inoculum was a 100 fold dilution of a heart infusion overnight culture.

Table 2 Minimum inhibitory concentrations of CZX, CEZ, CTM and CMZ for *K. pneumoniae*

| Antibiotics | No. of strains inhibited with indicated MIC (μg/ml) |      |       |      |     |     |      |      |      |      |      |      |    |    |      |
|-------------|---|------|-------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|------|
|             | 0.006   | 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 |
| CZX         | 2   | 9    | 7     | 2    |     | 2   |      |      |      |      |      |      |    |    |      |
| CEZ         |   |      |       |      |     |     |      | 3    | 8    | 3    | 2    | 1    | 1  | 2  | 2    |
| CTM         |   |      |       |      | 6   | 4   | 4    | 2    | 3    | 1    | 1    | 1    |    |    |      |
| CMZ         |   |      |       |      |     |     | 6    | 9    | 4    |      | 2    | 1    |    |    |      |

All 22 strains were isolated from bloods of patients admitted to Keio University Hospital from 1977 to 1978. An inoculum was a 100 fold dilution of a heart infusion broth overnight culture.

Table 3 Minimum inhibitory concentrations of CZX, CEZ, CTM and CMZ for *S. marcescens*

| Antibiotics | No. of strains inhibited with indicated MIC (μg/ml) |     |     |      |      |      |      |      |      |    |    |      |
|-------------|---|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|------|
|             | 0.05  | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | ≥100 |
| CZX         | 3   | 2   |     |      | 1    | 2    | 2    |      |      |    |    |      |
| CEZ         |   |     |     |      |      |      |      |      |      |    |    | 10   |
| CTM         |   |     |     |      |      |      | 1    | 1    | 1    |    | 1  | 6    |
| CMZ         |   |     |     |      |      |      | 1    | 4    |      |    | 1  | 4    |

All 10 strains were isolated from bloods of patients admitted to Keio University Hospital from 1977 to 1978. An inoculum was a 100 fold dilution of a heart infusion broth overnight culture.

*pneumoniae* に対しては Table 2 に示したように, CZX は 20 株に対し 0.006  $\mu\text{g/ml}$ ~0.05  $\mu\text{g/ml}$ , 残る 2 株に対し 0.2  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。CEZ では 16 株に対して 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ~6.25  $\mu\text{g/ml}$ , 残る 6 株に対し 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC であった。CTM, CMZ は 22 株中 21 株に対して各々 0.1  $\mu\text{g/ml}$ ~6.25  $\mu\text{g/ml}$ , 0.39  $\mu\text{g/ml}$ ~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示し, 残る 1 株に対して 12.5  $\mu\text{g/ml}$  の MIC で, CZX は *E. coli* に対すると同様 *K. pneumoniae* に対しても CEZ, CTM, CMZ のいずれよりも優れた抗菌力を示した。

Table 3 に *S. marcescens* 10 株に対する CZX, CEZ, CTM, CMZ の MIC を示したが, CZX は 5 株に対し 0.05  $\mu\text{g/ml}$ ~0.1  $\mu\text{g/ml}$  の MIC で, 残る 5 株に対しても 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ~3.13  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。いっぽう CEZ は 10 株全株に対し MIC が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であり, CTM では 7 株に対し, CMZ では 5 株に対し 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC であり, CZX は CEZ, CTM, CMZ に比べ *S. marcescens* に対しても優れた抗菌力を示した。

*E. cloacae* 12 株に対する CZX の MIC を SBPC, TIPC の MIC とともに Table 4 に示した。CZX は 12 株中 7 株に対し 0.05  $\mu\text{g/ml}$ ~0.2  $\mu\text{g/ml}$  の MIC で, 残る 5 株中 4 株に対し 3.13  $\mu\text{g/ml}$ ~12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 1 株に対し 100  $\mu\text{g/ml}$  の MIC であった。SBPC では 10 株中 4 株に対し 200  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC で, 残る 8 株のうち

1 株に対し 50  $\mu\text{g/ml}$ , 7 株に対し 3.13  $\mu\text{g/ml}$ ~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の MIC であり, TIPC では 4 株に対し 100  $\mu\text{g/ml}$  以上, 1 株に対し 25  $\mu\text{g/ml}$ , 残る 7 株に対し 0.39  $\mu\text{g/ml}$ ~3.13  $\mu\text{g/ml}$  の MIC であった。すなわち CZX, SBPC, TIPC の抗菌力を比較すると, CZX がもっとも優れ, 次に TIPC, SBPC の順であった。

*P. aeruginosa* 23 株に対する CZX, SBPC, TIPC の MIC は Table 5 に示したとおりで, CZX の MIC は 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ~800  $\mu\text{g/ml}$  まで幅広く分布し, CZX の MIC が 50  $\mu\text{g/ml}$  であるものが 9 株ともっとも多く, 次いで 25  $\mu\text{g/ml}$  の株が 6 株認められた。これに対し SBPC の MIC は 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ~400  $\mu\text{g/ml}$ , TIPC は 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ~200  $\mu\text{g/ml}$  に分布し 25  $\mu\text{g/ml}$  以下の株を SBPC では 9 株, TIPC では 14 株認め, 両者とも CZX に比べ分布範囲が狭く, かつ強い抗菌力を示した。

#### 2) *P. aeruginosa* に対する CZX と GM および CZX と DKB との併用効果の検討

1975 年から 1978 年にかけて血液から分離した *P. aeruginosa* 27 株に対する CZX と GM および CZX と DKB との併用効果を比較検討し 発育阻止果積株数を Fig. 1, Fig. 2 に示した。すなわち, CZX 単独では 12.5  $\mu\text{g/ml}$  で 2 株, 25  $\mu\text{g/ml}$  で 18 株, 50  $\mu\text{g/ml}$  で 23 株, 100  $\mu\text{g/ml}$  で 27 株全株の発育を阻止した。これに GM 0.1  $\mu\text{g/ml}$  を併用した場合, CZX 6.25  $\mu\text{g/ml}$  においても 1 株の発育阻止を認め, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  では 13 株,

Table 4 Minimum inhibitory concentrations of CZX, SBPC and TIPC for *E. cloacae*

| Antibiotics | No. of strains inhibited with indicated MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |     |     |      |      |      |      |      |      |    |    |     |     |            |
|-------------|--|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-----|------------|
|             | 0.05   | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | $\geq 400$ |
| CZX         | 2  | 3   | 2   |      |      |      | 1    | 1    | 2    |    |    | 1   |     |            |
| SBPC        |  |     |     |      |      |      | 1    | 2    | 4    |    | 1  |     | 1   | 3          |
| TIPC        |  |     |     | 1    | 2    | 2    | 2    |      |      | 1  |    | 1   | 1   | 2          |

All 12 strains were isolated from bloods of patients admitted to Keio University Hospital from 1977 to 1978. An inoculum was a 100 fold dilution of a heart infusion broth overnight culture.

Table 5 Minimum inhibitory concentrations of CZX, SBPC and TIPC for *P. aeruginosa*

| Antibiotics | No. of strains inhibited with indicated MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |    |    |     |     |     |     |
|-------------|--|----|----|-----|-----|-----|-----|
|             | 12.5   | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | 800 |
| CZX         | 1  | 6  | 9  | 2   | 2   | 2   | 1   |
| SBPC        | 2  | 7  | 6  | 3   | 3   | 2   |     |
| TIPC        | 5  | 9  | 2  | 4   | 3   |     |     |

All 23 strains were isolated from bloods of patients admitted to Keio University Hospital from 1977 to 1978.

An inoculum was a 100 fold dilution of a heart infusion broth overnight culture.

Fig. 1 Cumulative number of strains of *P. aeruginosa* inhibited by CZX alone and in combination with GM

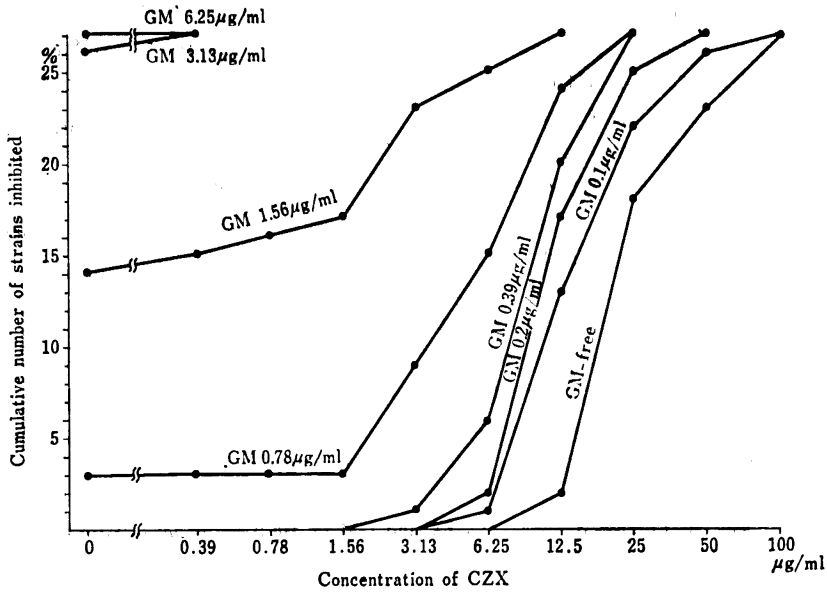
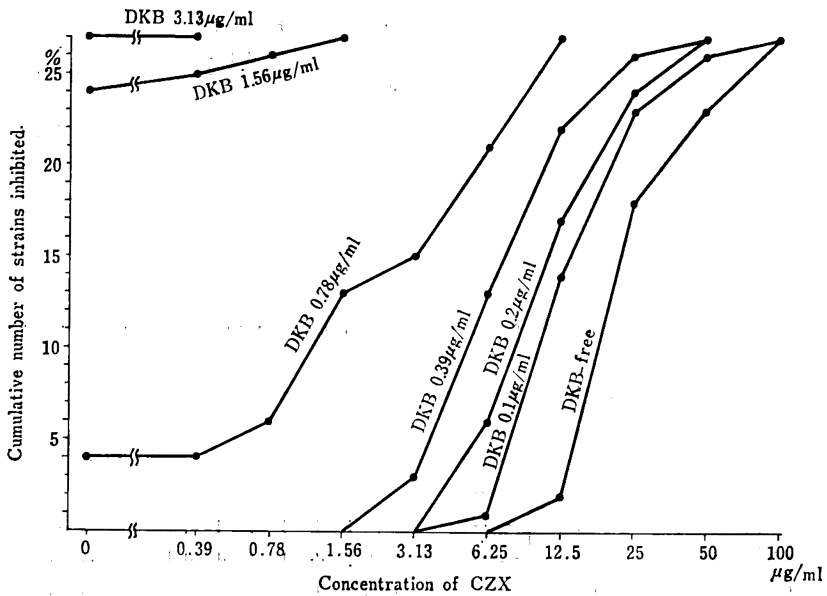


Fig. 2 Cumulative number of strains of *P. aeruginosa* inhibited by CZX alone and in combination with DKB



25  $\mu\text{g/ml}$  では 22 株の発育阻止を認めた。GM 0.2  $\mu\text{g/ml}$  の併用では、CZX 12.5  $\mu\text{g/ml}$  で 17 株、25  $\mu\text{g/ml}$  で 24 株、50  $\mu\text{g/ml}$  で 27 株全株の発育阻止を認め、さらに高濃度の GM 0.39  $\mu\text{g/ml}$  の併用では CZX 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で 6 株、12.5  $\mu\text{g/ml}$  で 20 株、25  $\mu\text{g/ml}$  で 27 株全株の発育阻止を認めた。すなわち、GM 0.1  $\mu\text{g/ml}$  ~ 0.39  $\mu\text{g/ml}$  は Fig. 1 に示したように GM 単独では 1 株の発育阻止も認められない濃度であり、したがって CZX と GM との *P. aeruginosa* に対する併用効果が認められた。

CZX と DKB との併用による発育阻止累積株数は Fig. 2 に示すとおり、DKB 単独では発育阻止を認めない 0.1  $\mu\text{g/ml}$ 、0.2  $\mu\text{g/ml}$ 、0.39  $\mu\text{g/ml}$  の各濃度の DKB の併用により、CZX の 12.5  $\mu\text{g/ml}$  で各々 14 株、17 株、22 株の発育阻止を認め、CZX の 25  $\mu\text{g/ml}$  で 23 株、24 株、26 株の発育阻止を認め、GM と同様 DKB でも CZX との間に併用効果が認められた。

次に *P. aeruginosa* 27 株の各株について CZX と GM、および CZX と DKB との併用効果を比較検討すると、Fig. 3 のように CZX と GM との併用効果が CZX と DKB との併用効果より優れている株と、Fig. 4 に示したように DKB が GM に比べ CZX との併用効果が優れている株とが認められるが、Fig. 3, Fig 4

Table 6 Effects of combination of Ceftizoxime and Gentamicin or Dibekacin on *P. aeruginosa*

| Effect        | Ceftizoxime plus: |           |
|---------------|-------------------|-----------|
|               | Gentamicin        | Dibekacin |
| Indifferent   | —                 | —         |
| Additive      | —                 | —         |
| Superadditive | 6*                | 6         |
| Synergistic   | 21                | 21        |

\*: Number of strains affected

Fig. 3 Combined effect of CZX and GM or DKB on *P. aeruginosa* (1)

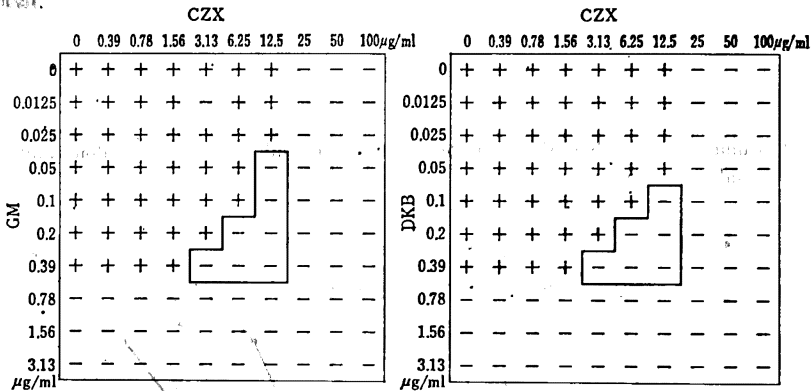
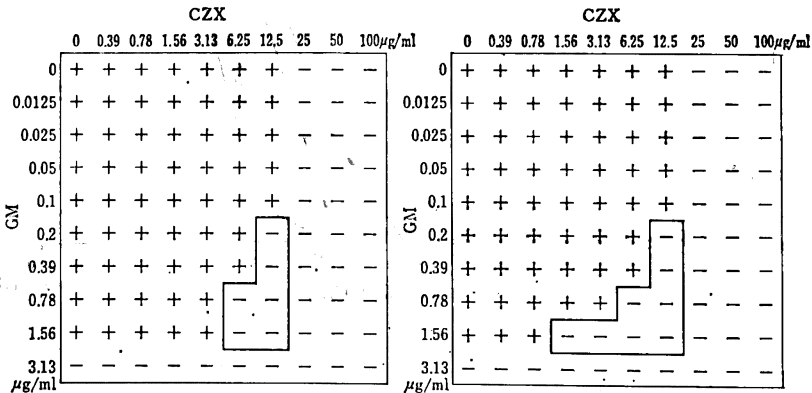


Fig. 4 Combined effect of CZX and GM or DKB on *P. aeruginosa* (2)



の斜線部における(-)の数、すなわち combination index<sup>4)</sup>が6以上の場合を相乗作用、2~5の場合を超相加作用、1の場合を相加作用、0の場合を無関心作用として判定し、Table 6 に示した。CZX と GM および CZX と DKB との併用のいずれの場合にも27株中6株に対し超相加作用を、21株に対し相乗作用を認め、GM と DKB では *P. aeruginosa* に対する CZX との併用効果に優劣は認められなかった。

## 2. 臨床的検討

Table 7 に CZX 投与症例5例につき年齢、性別、疾患名(基礎疾患名)、1日投与量、投与期間、投与方法、検出菌および膿尿の推移、臨床効果および副作用を示した。

第1例は65才の女性で、某医から貧血および腎障害を指摘され精査のため本院に入院した。尿沈渣にて膿尿(15~20/1視野)、尿培養にて *K. pneumoniae* を  $10^5$ /ml 以上認め、さらに37°C 前後の微熱が出たため CZX 1回0.5gを注射用蒸留水2mlに溶解し1日2回筋注投与を10.5日間持続したところ、膿尿は減少し *S. epidermidis* を  $10^3$ /ml 認めるにとどまったので、有効と判定した。

第2例は34才の女性で、約1年前から尿路感染症をくりかえしていた症例である。昭和54年4月3日夕から頻尿出現、4月6日には40°Cに及ぶ発熱を認め本院外来を受診し、Ampicillin 2.0g/日の経口投与を受けたが解熱せず翌日本院に入院した。入院時の尿培養において *E. coli*  $10^5$ /ml 以上検出されたため、CZX 0.5gを5%糖液500mlに溶解し1日2回点滴投与したところ3日目に完全解熱、菌陰性化および自覚症状の改善を認めたため、著効と判定した。

第3例は16才男性で、蛋白尿の精査のため昭和54年

4月2日腎生検施行、施行後3日間 Cephalexin 2.0g/日を投与され経過順調で4月6日退院した。しかし、同日夕から悪寒、腰痛、38°Cの発熱を認め4月7日再入院、尿培養未施行のまま CZX 1.0gを点滴時には5%糖液500ml、静注時には5%糖液20mlに溶解し1日2回投与した。3日目から解熱傾向に入り8日目には完全解熱および腰痛の消失を認めたため、有効と判定した。

第4例は、61才の男性で、昭和50年1月本院泌尿科で膀胱癌手術を施行された症例であるが、昭和54年5月から37~38°Cの発熱、食思不振を訴え本院内科を受診、入院した。尿培養では *Enterococcus* が  $10^3$ /ml 検出されただけであったが、膿尿(20~30/1視野)および蛋白尿(卅)を認めた。CZX 0.5gを注射用蒸留水2mlに溶解し1日2回24日間筋注投与したが、解熱傾向および一時的な膿尿改善を認めただけで再び膿尿(15~20/1視野)出現したため、やや有効と判定した。

第5例は、29才の左尿管結石患者(男性)に併発した急性腎盂腎炎症例であるが、入院が土曜午後のため尿細菌培養未実施のまま、CZX 1回0.5gを注射用蒸留水2mlに溶解し1日2回筋注した。本剤投与3日目に解熱および膿尿の改善を認めたため、著効と判定した。

Table 8 に CZX 投与症例5例中使用前後に臨床検査を施行した4例についてその結果を示した。第4例に赤血球数および血色素量の著明な減少が認められたが、これは原疾患の膀胱癌からの出血によるもので本剤の影響とは考えられなかった。他には特記すべき副作用は認められなかった。

## III. 考 按

新しく開発された cephalosporin 系抗生剤である CZX について基礎的・臨床的検討を加えたが、本剤は

Table 7 Cases treated with Ceftizoxime (CZX)

| Case No. | Age, Sex | Diagnosis (Underlying disease and/or complication) | Therapy with CZX     |        |                | Organisms isolated (Before/After)                             | Pyuria (Before/After) | Clinical effect | Side effect |
|----------|----------|--|----------------------|--------|----------------|---|-----------------------|-----------------|-------------|
|          |          |  | Daily dose (g×times) | Days   | Route          |   |                       |                 |             |
| 1        | 65 F     | Chr. pyelonephritis (Anemia)                       | 0.5×2                | 10.5   | i. m.          | <i>K. pneumoniae</i> > $10^5$<br><i>S. epidermidis</i> $10^3$ | 15~20/F<br>1/1~2/F    | Good            | None        |
| 2        | 34 F     | Chr. pyelonephritis                                | 0.5×2                | 6.5    | d. i.          | <i>E. coli</i> > $10^5$<br>Negative                           | 卅<br>7~8/F            | Excellent       | None        |
| 3        | 16 M     | Acute pyelonephritis                               | 1.0×2<br>1.0×2       | 3<br>5 | d. i.<br>i. v. | Unknown   | 4~5/F<br>3~4/F        | Good            | None        |
| 4        | 61 M     | Chr. UTI (Renal failure, Bladder tumor)            | 0.5×2                | 24     | i. m.          | <i>Enterococcus</i> $10^3$<br>Unknown                         | 20~30/F<br>15~20/F    | Fair            | None        |
| 5        | 29 M     | Acute pyelonephritis (1-Renal stone)               | 0.5×2                | 6.5    | i. m.          | Unknown<br>Negative   | 卅<br>3~4/F            | Excellent       | None        |

Table 8 Laboratory findings

| Case No. |        | RBC<br>( $\times 10^4$ ) | Hb<br>(g/dl) | Ht<br>(%) | WBC    | Eos.<br>(%) | Pt<br>( $\times 10^4$ ) | GOT<br>(u.) | GPT<br>(u.) | Al-P<br>(I. u.) | BUN<br>(mg/dl) | Creatinine<br>(mg/dl) |
|----------|--------|--------------------------|--------------|-----------|--------|-------------|-------------------------|-------------|-------------|-----------------|----------------|-----------------------|
| 1        | Before | 343                      | 9.8          | 31.2      | 2,700  | 3           | 16.1                    | 14          | 4           | 79              | 17.8           | 1.2                   |
|          | After  | 325                      | 9.6          | 29.3      | 3,200  | 2           | 20.2                    | 18          | 11          | 103             | 23.4           | 1.3                   |
| 2        | Before | 422                      | 12.2         | 36.5      | 4,600  | 1           | 17.7                    | 11          | 5           |                 | 16.4           | 1.0                   |
|          | After  | 402                      | 11.3         | 34.5      | 5,300  | 0           | 24.9                    | 11          | 2           |                 | 10.4           | 1.0                   |
| 3        | Before | 455                      | 13.7         | 39.8      | 11,100 | 2           |                         |             |             |                 |                |                       |
|          | After  | 475                      | 14.2         | 41.3      | 4,600  | 2           |                         |             |             |                 |                |                       |
| 4        | Before | 361                      | 9.2          | 29.5      | 9,800  | 1           |                         | 12          | 6           | 149             | 65.7           |                       |
|          | After  | 186                      | 4.8          | 15.1      | 18,600 | 2.5         |                         | 14          | 7           | 106             | 67.2           |                       |

*E. coli*, *K. pneumoniae* に対して現在広く使用されている CEZ よりはるかに優れた抗菌力を示し、また尿路感染症 5 例中 4 例に有効以上の効果が得られ、かつ特記すべき副作用を認めなかったことは、今後本剤が臨床的にも充分使用に耐えうる抗生剤であると言えよう。

これに加えて、本剤は *E. cloacae* および *S. marcescens* に対しても優れた抗菌力を *in vitro* で認めたことは今後このような菌種による感染症の治療薬剤としても期待されよう。とくに敗血症の原因菌としての *S. marcescens* は、すでに報告した<sup>5)</sup> とおり同じ  $\beta$ -lactam 系抗生剤である SBPC, TIPC には高度耐性を示すものが多いところから、本剤が *S. marcescens* 感染症に有効な  $\beta$ -lactam 系抗生剤として主要な地位を占めていくものと考えられる。

また本剤は *P. aeruginosa* に対して SBPC, TIPC に比し抗菌力がやや劣るものの従来の cephalosporin 系剤とは異なり比較的良好的な抗菌力が認められた。しかし、その MIC は多くの株で  $25 \mu\text{g/ml}$ ~ $50 \mu\text{g/ml}$  であり (Table 5), これは他のグラム陰性桿菌に対する MIC に比しはるかに高値であるため、本菌感染症に対する本剤の投与量、投与方法には充分注意を払う必要があると思われる。

次に CZX と GM あるいは DKB との併用効果の意義に触れる。抗 *P. aeruginosa* penicillin 系剤 CBPC あるいは SBPC 単独では *P. aeruginosa* 敗血症の治療に失敗すること、こういう場合には aminoglycoside 系抗生剤との併用投与が必要であること、また *in vitro* における CBPC, SBPC, TIPC と aminoglycoside 系抗生剤との併用効果については、すでに報告してきた<sup>6-8)</sup>。本剤の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は SBPC, TIPC に比しやや劣るため、*P. aeruginosa* 敗血症に本剤を単独使用した場合治療に失敗する可能性が高いと考え

られる。そこで GM あるいは DKB との *P. aeruginosa* に対する併用効果を検討してみたが、いずれの併用の場合においても 27 株中 21 株 (77.8%) に対して相乗効果を認めた。したがって *P. aeruginosa* 敗血症に対しては本剤を GM あるいは DKB と併用投与すれば治療に成功する可能性は高くなると考えられよう。

#### 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 23 (8): 1~2, 1975
- 3) KOBAYASHI, Y.: Effect of combined use of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* *in vitro*. *Keio J. Med.* 25 (4): 151~162, 1976
- 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: Tobramycin にかんする臨床的研究. *Chemotherapy* 23 (3): 956~964, 1975
- 5) 小林芳夫, 富岡 一, 内田 博: 敗血症原因菌の動向. *最新医学* 34 (7): 1398~1405, 1979
- 6) 富岡 一, 小林芳夫: 血液疾患における敗血症. *最新医学* 31 (7): 1342~1350, 1976
- 7) 小林芳夫, 富岡 一, 長谷川弥人: 緑膿菌感染症に対する抗生剤療法の *in vitro* における検討. *Jap. J. Antibiotics* 30 (3): 209~214, 1977
- 8) 富岡 一, 小林芳夫: Ticarcillin のグラム陰性桿菌に対する基礎的検討. *Chemotherapy* 25 (9): 2463~2470, 1977

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME

YOSHIO KOBAYASHI, YUKIO OZAWA and KEIICHI YAMAGAMI

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

HIROSHI UCHIDA, YASUHIKO ANDO and SUSUMU TOMIOKA

Central Laboratories, School of Medicine, Keio University

Laboratory and clinical studies on ceftizoxime, a newly developed cephalosporin antibiotic, were carried out.

Ceftizoxime showed a greater antibacterial activity against *E. coli* and *K. pneumoniae* than cefazolin, cefotiam and cefmetazole, and against *S. marcescens* than cefotiam and cefmetazole. The compound also proved to be noticeable against *E. cloacae*, the activity being greater than that of sulbenicillin and ticarcillin, whereas against *P. aeruginosa*, it showed a higher MIC value and hence was less active than those two drugs. However, there was evidence of synergism of the effect of ceftizoxime when combined with gentamicin or with dibekacin, against 21 of the 27 strains of *P. aeruginosa* tested, thus suggesting possible clinical effectiveness in the treatment of *P. aeruginosa* infection.

Five patients with urinary tract infection were treated with ceftizoxime, of whom 4 responded with a significant clinical improvement. No side effects were encountered in any of these patients studied.

The results have indicated that the drug may be promising in antimicrobial chemotherapy.