

Ceftizoxime の基礎的、臨床的研究

中川圭一・渡辺健太郎・中沢浩亮・木原令夫

鈴木達夫・川口義明・十河真人

東京共済病院内科

横沢光博

東京共済病院検査科

Ceftizoxime (CZX) につき基礎的、臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1) 臨床材料から分離した *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する Ceftizoxime の MIC は, *Pseudomonas aeruginosa* を除けば従来の CEPs に比しかなりすぐれた感受性を示している。

2) Ceftizoxime 500 mg 筋注時の血清中濃度は6例の平均値で1/2 hr 後 16.3 $\mu\text{g/ml}$, 1 hr 後 16.6 $\mu\text{g/ml}$, 2 hr 後 8.93 $\mu\text{g/ml}$, 4 hr 後 4.25 $\mu\text{g/ml}$, 6 hr 後 1.73 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 尿中排泄率は8時間までに6例の平均で72.6%であった。同時に cross over 法で比較した Cefmetazole 500 mg 筋注時の血清中濃度は Ceftizoxime に比し若干下廻り, その half life は Ceftizoxime が 1.6 hr, Cefmetazole が 1.2 hr であった。Cefmetazole の尿中排泄率は8時間までに77.6%であった。

3) Ceftizoxime 1.0~2.0 g 点滴注入時の血清中濃度および喀痰内濃度を9例の慢性気道感染症の患者において測定した。2.0 g 点滴例では喀痰中濃度の peak は 3.25~10.8 $\mu\text{g/ml}$, 1.0 g 点滴例では 0.96~5.8 $\mu\text{g/ml}$ の比較的高濃度が喀痰中に移行した。

4) 臨床成績は敗血症1例有効, 呼吸器感染症11例中著効1例, 有効8例, 無効2例, 尿路感染症5例中臨床的著効1例, 有効2例, 無効2例, 細菌学的には菌消失3例, 菌交代1例, 不変1例, 胆道感染症3例中臨床的有効2例, 無効1例, 細菌学的に菌消失1例の結果を得た。

5) 臨床的には副作用を呈したものは1例もなく, GOT, GPT 上昇2例, 好酸球増多3例, 貧血1例が認められた。

以上の結果から, 本剤は有用性のあるCEPsと考えられる。

藤沢薬品工業株式会社に新しく開発された Ceftizoxime (CZX, FK 749) につき, 基礎的、臨床的検討を行ったので, それらの成績について報告する。

I. 抗 菌 力

1. 材料および方法

臨床材料から分離した各種グラム陰性桿菌25株に対する Ceftizoxime の抗菌力を MIC で測定した。MIC の測定法は日本化学療法学会標準法に従い, 接種菌量は原液 (overnight culture) の100倍希釈液を用いた。

2. 成 績

Table 1 に示すように, *E. coli* に対する本剤の MIC は $<0.05 \mu\text{g/ml}$ ~25 $\mu\text{g/ml}$ で, その70%が $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$, 90%が $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ を示し, *Klebsiella pneumoniae* に対しては <0.05 ~0.39 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, 25株中24株が $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$, 70%が $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ を示

した。*Enterobacter cloacae* に対する MIC は $0.1 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ を示し, 50%が $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$, 70%が $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$, 90%が $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ を示した。*Serratia marcescens* に対しては, $0.1 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, 50%が $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$, 70%が $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$, 90%が $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ を示し, 50%が $\leq 25 \mu\text{g/ml}$, 70%が $\leq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

II. 吸収および排泄

1. 対象および方法

体液中濃度測定法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌, クエン酸ナトリウム培地を測定培地とする paper disc 法で行った。標準曲線の作成には血清中濃度測定に対して Moni-Trol I 血清, 尿中および喀痰中濃度測定には $1/15$ M PBS (pH 7.0) を用いた。喀痰は等量

Table 1 *In vitro* antibacterial activity of Ceftizoxime on clinical isolates

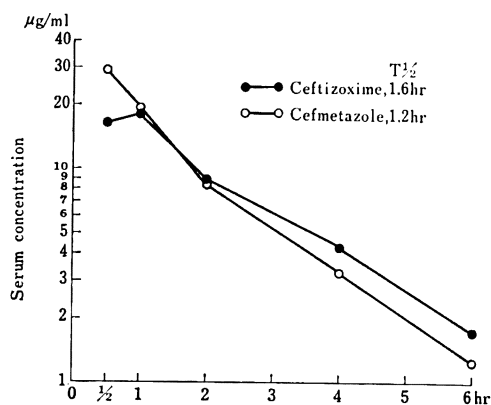
Organisms (No. of isolates)	Range of MIC($\mu\text{g/ml}$)	MIC($\mu\text{g/ml}$) for:		
		50% inhibition	70% inhibition	90% inhibition
<i>E. coli</i> (25)	<0.05~25	0.05	0.1	3.13
<i>K. pneumoniae</i> (25)	<0.05~ 0.39	0.05	0.05	0.2
<i>E. cloacae</i> (25)	0.1~>100	0.39	6.25	50
<i>S. marcescens</i> (25)	0.1~12.5	0.39	0.78	6.25
<i>P. aeruginosa</i> (25)	6.25~>100	25	100	100

Table 2 Cross-over comparison of serum concentration with Ceftizoxime and Cefmetazole following intramuscular injection of 0.5 g (n=6)

Serum concentration of Ceftizoxime($\mu\text{g/ml}$)						Serum concentration of Cefmetazole ($\mu\text{g/ml}$)					
Case No.	1/2	1	2	4	6 hr	Case No.	1/2	1	2	4	6 hr
1	16.0	14.6	8.76	2.27	0.38	1	27.8	14.1	5.75	1.56	—*
2	14.5	17.0	12.9	6.80	2.40	2	23.4	19.4	10.5	3.78	—
3	21.5	20.6	8.07	4.65	1.30	3	25.0	17.3	8.73	3.01	—
4	20.6	20.2	6.99	4.21	3.40	4	33.5	18.6	10.2	4.13	—
5	12.5	11.8	6.27	2.27	0.38	5	41.7	24.2	6.85	3.01	—
6	12.6	15.3	10.6	5.27	2.54	6	23.2	21.5	8.50	4.21	—
Mean	16.28	16.58	8.93	4.25	1.73	Mean	29.10	19.18	8.42	3.28	—
S. E.	1.60	1.39	1.00	0.72	0.51	S. E.	2.97	1.42	0.76	0.41	—

*<1.5 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 1 Cross-over comparison of serum concentration with Ceftizoxime and Cefmetazole following intramuscular injection of 0.5 g (n=6)



の PBS (pH 7.0) を加え, stomacher にかけて homogenize する方法によった。

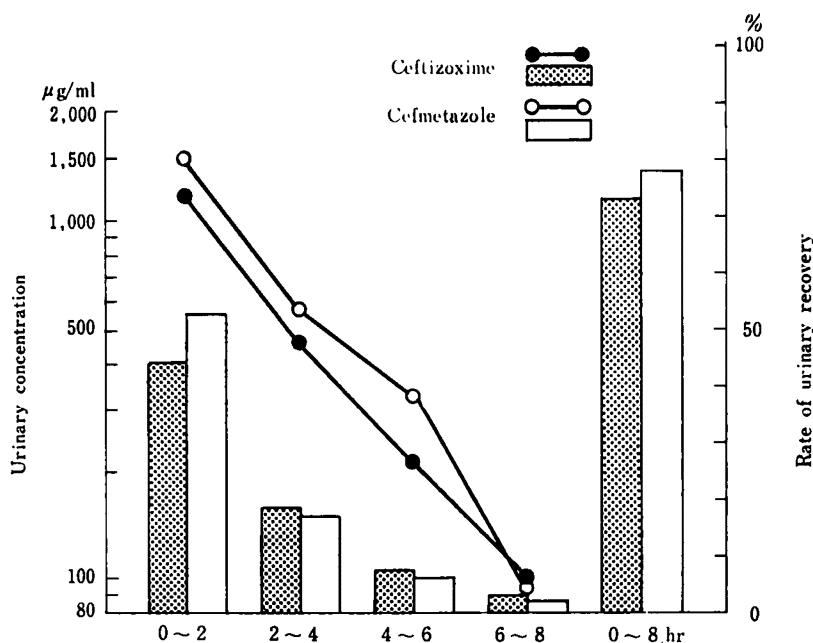
Ceftizoxime 500 mg 筋注後の血清中濃度および尿中排泄率について Cefmetazole 500 mg 筋注後のそれらと健康成人男子 6 名を対象に cross over 法により比較検討した。また本剤 1.0~2.0 g 点滴注入時の喀痰内移行について慢性気管支炎 9 例を対象として, 血清中濃度もあわせて検討した。

2. 成績

1) Ceftizoxime 500 mg 筋注時の血清中濃度および尿中排泄率

Ceftizoxime 投与後の血清中濃度の成績は Table 2, Fig. 1 に示すとおり, 6 例の平均で 1/2 時間後 16.28 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後 16.58 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 8.93 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 4.25 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 1.73 $\mu\text{g/ml}$ を示し, Cefme-

Fig. 2 Cross-over comparison of urinary excretion with Cefprozime and Cefmetazole following intramuscular injection of 0.5 g (n=6)



	Urinary concentration and recovery rate				µg/ml
	0~2	2~4	4~6	6~8	0~8 hr
Cefprozime	1,161 ± 310 (43.9%)	454 ± 191 (18.4%)	211 ± 50 (7.6%)	98 ± 31 (2.7%)	72.6%
Cefmetazole	1,492 ± 367 (52.5%)	560 ± 123 (17.0%)	320 ± 85 (6.1%)	94 ± 24 (2.0%)	77.6%

tazole の血清中濃度に比し立ちあがり若干遅れるが、その持続時間はやや長く、Cefprozime および Cefmetazole の血清中濃度半減期はそれぞれ 1.6 時間および 1.2 時間であった。また尿中排泄率は Fig. 2 に示すとおり、8 時間までに 6 名の平均で Cefprozime では 72.6%、Cefmetazole は 77.6% であり、最初の 2 時間で Cefmetazole の排泄率が Cefprozime に比し若干すぐれていた。

2) Cefprozime 1.0~2.0 g 点滴注入時の喀痰内移行
Table 3 に示すとおり、2.0 g D.I. が 5 例、1.0 g D.I. が 4 例であり、点滴時間は 2.0 g 投与の 1 例だけが 1 時間で、他はすべて 2 時間かけて行った。

Cefprozime の血清中濃度は 2.0 g、1 時間点滴例の最高濃度が 170 µg/ml と高く、2 時間点滴例では 76.0~113.0 µg/ml であり、1.0 g 投与例では 42.0~63.0 µg/ml で、2.0 g 投与例よりかなり低い値を示した。喀痰内

濃度は点滴開始後 2 時間ごとに 3~4 回、喀痰を採取し濃度測定を行ったが、喀痰量の少ない症例では蓄痰して測定に供した。Table 3 にみるとおり、その peak は 2.0 g 点滴例では 3.25~10.8 µg/ml で、1.0 g 点滴例では 0.96~5.8 µg/ml を示し、血清中濃度と同じく多少のパラッキはあるものの dose response が認められた。また 8.70 µg/ml を検出した症例 6 は血痰であったが、P(膿性)痰か M(粘液性)痰のいずれが移行し易いか、喀痰性状による差異は判然としなかった。

III. 臨床成績

1. 対象および投与方法

昭和 53 年 8 月から昭和 54 年 12 月まで本院に入院した敗血症 1 例、急性肺炎 6 例、慢性気管支炎 2 例、急性気管支炎 1 例、気管支拡張症に感染合併 2 例、慢性尿路感染症 4 例、急性尿路感染症 1 例、および胆道感染症 3 例の

Table 3 Serum and sputum level of Cefprozime following drip-infusion with patients of chronic bronchitis

1. Two hour drip-infusion of 1 g

Case No.	Sampling time(hr)	1	2	3	4	6	8
1	A*		42.0	14.0			
	B**		1.24 P ₄ M ₂	2.62 P ₄ M ₂	0.96 P ₄ M ₂		0.96 P ₄ M ₂
	B/A(%)		3.0	18.7			
2	A	26.0	49.0		19.5	10.0	
	B		5.4 P ₆		5.8 P ₁ M ₅		
	B/A(%)		11.0		29.7		
3	A	39.0	63.0		27.0	15.9	
	B	Average level during 0~6 hour following drip-infusion: 3.58 μ g/ml, sputum: M ₆					
4	A	36.0	54.0		16.8	8.1	
	B	Average level during 0~6 hour following drip-infusion: 0.96 μ g/ml, sputum: M ₆					

* : Serum level (μ g/ml) **: Sputum level (μ g/ml)

2. One hour drip-infusion of 2 g

Case No.	Sampling time(hr)	1	2	4	6
5	A	170.0	85.0	44.0	22.3
	B		7.2 P ₄ M ₂		7.2 P ₄ M ₂
	B/A(%)		8.5		32.3

3. Two hour drip-infusion of 2 g

Case No.	Sampling time(hr)	0	1	2	3	4	6
6	A		80.2	84.6		32.4	14.0
	B		0.7 M ₆			4.85 M ₆	8.70 M ₆
	B/A(%)		0.9			15.0	62.1
7	A			76.0			
	B				3.25	2.30	

8	A	21.0	113.0		
	B	6.9	6.0	10.8	8.0
	B/A(%)	32.9	5.3		
9	A	93.1	104.0		8.62
	B	2.63	3.52		3.10
	B/A(%)	2.8	3.4		35.0

計20例を対象とした。年齢は31才から77才、男性9例、女性11例で、気管支喘息3例を除いて、薬物その他のアレルギー既往歴を有する例は無かった。

Ceftizoxime は1回1～2gを1日2～3回、静注あるいは点滴静注により7～23日間(平均13.6日間)投与した。総投与量は7～80g、平均34.7gに及んだ。静注は生理食塩液または5%グルコース、各20mlに溶解し3～5分間にて注入し、点滴静注は生理食塩液または市販輸液200～500mlに溶解し、約60～120分間にて投与した。20例中9例(症例3,4,5,6,10,13,15,17,19)は朝に点滴静注し、夕方に静注を行った。なお、全例で本剤投与前に皮内反応を実施し、陰性であることを確認した。

本剤投与前の検出菌は、血液、喀痰、尿および胆汁から14例で認められた。内訳は *E. coli* 4例、*H. influenzae* 2例、*K. pneumoniae* 1例、*P. vulgaris* 1例、*S. marcescens* 1例、*P. aeruginosa* 1例、*S. aureus* 2例、*K. pneumoniae* と *E. coli* の混合感染1例、*K. pneumoniae* と *S. aureus* の混合感染1例で、グラム陰性桿菌が多数を占めていた。

2. 成績

症例の一覧表は Table 4 に示すとおりである。各症例についての経過、効果判定根拠、および副作用について以下報告する。

症例1 63才、男性。血液培養で *E. coli* を検出した症例で、1日量 CEZ 2g×2回投与し、下熱したが投与6日目から再発熱したので CEZ を中止し、Ceftizoxime 1日3g (1g×3)、13日間、その後1g×2、8日間投与し全治した。本例から分離した *E. coli* に対する Ceftizoxime の MIC は 10^8 cells/ml 接種で1.56 µg/ml、 10^6 cells/ml 接種で0.1 µg/ml を示し、CEZ の MIC は 10^8 cells/ml 接種で>100 µg/ml、 10^6 cells/ml 接種で12.5 µg/ml を示した。CEZ 無効で、Ceftizoxime 有効

の症例であった。

症例2 72才、男性。気管支喘息、心不全が基礎疾患としてある症例で、入院前熱発のため CEX 1日1g、3日間の投与を受けたが無効のため入院。右肺にびまん性の陰影が認められ、白血球数10,100であったので Ceftizoxime 1日量2gの投与を開始したところ、投与3日目から37℃以下となり投与10日後には胸部レ線像の改善、白血球増多、CRP の改善が認められ、著効と判定された。

症例3 61才、女性。陳旧性肺結核と気管支喘息が基礎疾患としてあり、外来通院中であったが熱発したので入院した。右上肺野に肺炎陰影あり、白血球増多 9,200で Ceftizoxime 1日2g投与したところ、投与7日後に胸部レ線像および白血球増多の改善をみたが、12日後の胸部レ線像で右側に肺炎陰影が出現し、白血球数も9,600となった。Ceftizoxime を続行しているうちに右肺野の陰影も消失したので、いちおう有効と判定した。

症例4 36才、男性。第10病日に入院した右中肺野の中等症の肺炎で、Ceftizoxime 投与翌日下熱、7日後には臨床症状の著明改善、白血球増多の正常化、肺炎陰影の縮小、赤沈値の改善が認められたので、有効と判定したが、胸部レ線像の陰影は長く残存し、消失までに約2カ月を要した。また本剤投与により GOT、GPT の上昇が認められた。

症例5 67才、女性。両下肺野の肺炎で、Cefotaxime 2g、5日間、次いで Ceftizoxime 2g、7日間投与したが下熱せず、白血球増多も持続したので CBPC 10g+prednisolone 20mg 併用13日間て治療に向った。本例に対し、Ceftizoxime は無効と判定された。

症例6 70才、男性。気管支喘息に合併した軽症肺炎で発熱はなかったが、喀痰からは *H. influenzae* が分離され、投与7日後の胸部レ線像で肺炎陰影の消失、白血球増多の改善が認められたので、7日間の投与で中止した。したがって、Ceftizoxime は有効と判定された。

Table 4 Clinical results of

Case		Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Administration of Ceftizoxime			
No. Name	Age, Sex			Route	Daily dose g × times	Duration (days)	Total (g)
1. K. O.	63 M	Sepsis (Pyelonephritis Diabetes mellitus)	Moderate	i. v. i. v.	1×3 1×2	13 8 } 21	55
2. G. K.	72 M	Pneumonia (Bronchial asthma Cardiac insufficiency)	Moderate	i. v.	1×2	10	20
3. T. A.	61 F	Pneumonia (Bronchial asthma Pulmonary tuberculosis)	Moderate	d. i. i. v.	1×1 } 1×1 }	23	46
4. N. K.	36 M	Pneumonia	Moderate	d. i. i. v.	1×1 } 1×1 }	20	40
5. T. C.	67 F	Pneumonia (Cancer of colon)	Moderate	d. i. i. v.	1×1 } 1×1 }	7	14
6. T. N.	70 M	Pneumonia (Bronchial asthma)	Mild	d. i. i. v.	1×1 } 1×1 }	7	14
7. K. A.	75 M	Pneumonia (Gastric cancer)		d. i.	1×2	20	40
8. A. Y.	34 F	Infected bronchiectasis		d. i.	1×2	14	28
9. T. T.	83 M	Acute bronchitis	Mild	i. v.	1×2	7	7
10. Y. N.	31 F	Chronic bronchitis (Cystic fibrosis)	Moderate	d. i. i. v.	2×1 } 2×1 }	12	46
11. Y. N.	31 F	Chronic bronchitis (Cystic fibrosis)	Severe	d. i.	2×2	20	80
12. K. I.	68 F	Infected bronchiectasis	Mild	d. i.	2×2	7	28
13. G. N.	77 M	Chronic & complicated UTI (Benign prostatic hypertrophy)		d. i. i. v.	1×1 } 1×1 }	10	20
14. M. O.	73 M	Chronic & complicated UTI (Renal insufficiency)		d. i.	1×2	18	36
15. W. S.	56 F	Acute pyelonephritis		d. i. i. v.	1×1 1×1(2) }	14 3(11) } 14	39
16. H. Y.	72 F	Chronic & complicated UTI (CVD)		d. i.	1×2	11	20
17. K. H.	50 F	Chronic & complicated UTI (Abdominal abscess)		d. i. i. v.	1×1 } 1×1 }	10	20
18. E. N.	46 F	Acute cholecystitis (Cholelithiasis)	Moderate	d. i.	2×2	14	56
19. S. O.	67 M	Acute cholecystitis (Carcinoma of gall bladder)	Severe	d. i. i. v.	2×1 } 2×1 }	12	48
20. C. O.	71 F	Acute cholangitis following cholecystectomy	Mild	d. i.	1×2	14	28

Ceftizoxime

TABLE 1

Isolated organisms Material	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect	Pretreatment clinical effect Other remarks
<i>E. coli</i> : Blood ↓ (-)	+	+	-	CXM: Poor CEZ: Relapsed
Normal flora ↓	+	Unevaluable	-	CEX: Poor
Normal flora ↓	+	Unevaluable	-	(-)
Not determined ↓	+	Unevaluable	-	MINO: Unknown
Normal flora ↓	+	Unevaluable	-	
<i>S. aureus</i> : Sputum ↓	-	?	-	Cefotaxime: Poor
<i>H. influenzae</i> : Sputum ↓	+	+	-	(-)
Normal flora ↓	+	+	-	
<i>K. pneumoniae</i> : Sputum <i>S. aureus</i> ↓	+	+	-	
Normal flora ↓	+	+	-	
<i>H. influenzae</i> : Sputum ↓	+	+	-	
(-) ↓	+	+	-	
<i>S. aureus</i> : Sputum ↓	+	Unevaluable	-	
Not determined ↓	+	Unevaluable	-	
<i>E. coli</i> (10 ⁷ /ml): Sputum ↓	+	+	-	(-)
(-) ↓	+	+	-	
<i>P. aeruginosa</i> : Sputum ↓	-	-	-	CEZ: Poor
<i>P. aeruginosa</i> ↓	+	Unevaluable	-	(-)
Normal flora ↓	+	Unevaluable	-	(-)
Normal flora ↓	+	Unevaluable	-	(-)
<i>P. vulgaris</i> (>10 ⁸ /ml) ↓	+	+	-	(-) Indwelling catheterization
(-) ↓	+	+	-	
<i>E. coli</i> (10 ⁷ /ml): Urine ↓	-	+	-	CEZ: Poor
(-) ↓	+	+	-	(-)
<i>E. coli</i> (10 ⁸ /ml): Urine ↓	+	+	-	(-)
(-) ↓	+	Altered	-	Indwelling catheterization
<i>S. marcescens</i> (10 ⁸ /ml) ↓	+	Altered	-	Indwelling catheterization
<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁸ /ml) ↓	+	Altered	-	Indwelling catheterization
<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁸ /ml) ↓	-	-	-	CET: Poor
: Urine ↓	-	-	-	
Not determined ↓	+	?	-	(-)
Not determined ↓	-	?	-	(-)
<i>K. pneumoniae</i> : Bile <i>E. coli</i> ↓	+	+	-	(-)
(-) ↓	+	+	-	(-)

Table 5 Laboratory findings before and after

Case			Blood examination											
			Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Differential			
			B	A	B	A	B	A	B	A	Neut. (%)		Lymph. (%)	
No.	Age	Sex									B	A	B	A
1	63	M	8.6	11.3	28.6	37.2	284	386	16,000	5,400	77	51	17	41
2	72	M	8.4	8.5	30.3	30.1	329	319	10,100	6,200	77	66	20	31
3	61	F	13.4	13.0	41.3	40.8	456	444	9,200	5,300	66	38	17	38
4	36	M	14.1	14.5	40.0	39.5	464	463	10,600	8,400	75	58	23	37
5	67	F	12.1	12.8	34.6	38.0	357	384	6,000	7,000	63	78	29	12
6	70	M	12.2	14.7	35.7	43.3	348	433	10,100	6,200	71	41	23	39
7	75	M	8.9	13.9	26.1	42.2	276	448	10,900	8,500	85	63	7	27
8	34	F	13.6	14.2	42.9	40.0	442	435	15,200	5,500	86	34	10	53
9	83	M	14.0	13.2	44.6	40.6	490	471	11,000	7,400	80	79	16	16
10	31	F	15.0	15.7	48.5	46.7	524	512	7,700	4,000	78	60	13	38
11	31	F	12.7	13.2	42.0	42.5	475	515	4,000	5,000	68	70	26	26
12	68	F	12.6	12.6	39.8	39.2	427	414	10,500	5,800	85	70	13	23
13	77	M	13.4	10.6	39.9	28.9	398	296	10,400	6,800	82	73	15	9
14	73	M	13.0	11.6	40.3	36.8	436	413	12,300	14,000	66	78	23	6
15	56	F	11.4	11.6	33.5	33.0	346	357	13,300	5,400	91	61	9	26
16	72	F	12.7	12.3	34.5	34.8	388	375	17,300	8,700	91	60	9	34
17	50	F	10.8	9.6	33.1	29.5	374	328	4,500	4,400	59	50	37	43
18	46	F	11.6	10.6	40.2	34.4	476	367	17,100	4,000	79	51	16	42
19	67	M	11.6	7.3	39.5	26.0	450	321	9,800	12,200	80	89	14	8
20	71	F	13.0	13.7	38.8	39.8	418	436	9,100	5,500	58	42	32	48
Normal range			M											
			F											
			13.0~18.0		40~50		420~550							
			12.6~16.0		35~45		370~470		4,000~8,000					

B: Before treatment, A: After treatment

症例7 75才, 男性。第12病日に入院した右下肺野の肺炎で, Ceftizoxime 1日2g投与15日間で肺炎陰影はほとんど消失, 白血球増多の正常化, 赤沈値の著明改善が認められ, 有効と判定された。

症例8 34才, 女性。気管支拡張症の感染例で, 膿性痰1日量100ml以上あり, 喀痰から *H. influenzae* が検出され, 白血球増多は15,200, 体温は37℃以下であったが, 本例に Ceftizoxime 2g, 14日間投与したところ喀痰量の減少, 白血球増多の正常化がみられ, 本剤は有効と判定された。

症例9 83才, 男性。胸部レ線所見では異常所見なく,

体温も37℃以下であったが, 咳嗽, 喀痰 (*S. aureus* 分離), 胸部ラ音, 白血球増多11,000, 赤沈値42mmと感染症状著明であったので, Ceftizoxime 1日2g投与したところ7日間投与で諸症状, 所見改善し, 有効と判定された。

症例10 31才, 女性。胸部レ線所見では cystic fibrosis ともいふべき所見で, 体温38.2℃, 喀痰量1日80ml, 喀痰中の細菌 *E. coli* $10^7/\text{ml}$, 白血球増多はなかったが慢性気管支炎の急性増悪の状態となったので Ceftizoxime 1日4gを12日間投与したところ, 喀痰量は10ml前後となり, 喀痰中 *E. coli* も消失したので有効

treatment with Ceftizoxime

count of WBC						Hepatic function						Renal function			
						S-GOT (I. U.)		S-GPT (I. U.)		Al-Pase (K. A.)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
						Mono. (%)		Eosi. (%)		Baso. (%)					
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
3	4	2	0	1	4	12	9	1	3	7.3	5.8	19.5	20.2	1.6	1.5
3	2	0	1	0	0	22		6		6.8		14.8		0.9	
3	9	14	14	0	1	8	9	7	6	6.3	6.7	18.9	20.1	0.9	0.7
2	4	0	0	0	1	12	29	18	38	11.8	9.2	13.3	12.5	1.6	1.3
7	7	0	1	1	0	14	17	8	10	9.2	8.0	12.6	18.9	0.9	1.0
6	8	0	11	0	0	18	10	9	6	5.4	6.0	13.5	16.2	1.2	1.3
6	4	2	6	0	1	11	16	6	11	6.4	10.1	19.9	16.4	0.8	0.9
3	7	0	4	1	2	20	42	8	24	14.5	15.8	10.4	11.0	0.8	0.7
3	1	2	0	0	1	9	10	4	6	8.7	7.6	51.6	26.1	2.6	1.6
6	0	3	1	0	1	10	15	2	9	6.0	5.1	9.4	13.8	0.9	0.8
1	4	2	1	3	0	19	9	15	5	5.0	4.9	11.9	9.4	0.9	0.7
1	5	0	0	1	2	10	13	6	9	8.9	8.6	21.2	22.8	0.9	0.9
3	5	0	3	0	0	13	22	11	16	7.7	6.9	82.6	12.8	3.1	1.8
6	15	3	0	2	1	11	8	3	6	9.9	9.2	21.0	20.8	1.4	1.5
0	4	0	6	0	3	19	11	28	8	15.2	7.5	34.9	19.7	2.5	1.0
0	1	0	4	0	1	21	20	39	14	7.7	6.0	13.4	11.6	0.9	0.8
3	5	0	1	1	1	8	8	5	4	7.0	6.0	8.3	5.2	0.8	0.8
3	2	1	4	1	1	25	7	55	6	19.2	10.2	13.0	11.3	0.8	0.6
6	2	0	0	0	1	67	51	47	26	48.0	100.9	16.0	7.4	1.2	1.0
15	5	3	3	2	2	17	12	16	7	6.1	6.8	14.3	12.2	0.5	0.8
						5~20		2~19		2.7~10.0		7.0~22.0		0.7~1.3	

と判定された。

症例11 31才，女性。症例10と同一症例で前回の治療後2ヵ月を経過した時点で再び同じような急性増悪を起したので，再びCeftizoxime 1日4gを20日間投与したが，喀痰量も減少せず，投与中体温も上昇し無効と判定された。喀痰中細菌は今回は *P. aeruginosa* で，Ceftizoxime の本菌に対するMICが10⁸ cells/ml 接種で200 μg/ml，10⁶ cells/ml 接種で50 μg/mlを示し，本剤は細菌学的にも無効であった。

症例12 68才，女性。右下肺野に浸潤像はあるが infected bronchiectasis と診断された症例で，入院日微

熱，咳嗽（＋），喀痰量（＋），白血球増多10,500であったのでCeftizoxime 1日4g，7日間投与したところ下熱，咳嗽，喀痰の減少，白血球数の正常化，右下肺野の浸潤像の改善がみられ，有効と判定された。

症例13 77才，男性。前立腺肥大を伴う複雑性尿路感染症で血膿尿を呈し，発熱38℃，白血球増多10,400，尿培養で *Proteus vulgaris* >10⁶ cells/ml であったが，Ceftizoxime 1日2g，3日間使用したところ，3，4日目判定で細菌培養（－），下熱，白血球増多の改善，血膿尿の改善をみたので，著効と判定された。なお，*Proteus vulgaris* に対するCeftizoximeのMICは

Table 6 Cross-over comparison of pain with Ceftizoxime and Cefmetazole following intramuscular injection (n=6)

1. Pain at the time of injection

Degree of pain		Fair	Severe	Intractable
Preparation I*		2	4	
Preparation I**		1	5	
Preparation I***			2	4

* Ceftizoxime dissolved in Lidocaine

** Ceftizoxime dissolved in distilled water

*** Cefmetazole dissolved in distilled water

2. Pain on pressure at the site of injection

Time following injection		10'	30 min	1	2	4	6	24 hr
Degree of pain*		- + ++	- +	- +	- +	- +	- +	- +
Preparation I		5 1	6	6	6	6	6	6
Preparation I		1 5	4 2	4 2	4 2	5 1	6	6
Preparation I		4 2	3 3	5 1	5 1	6	6	6

* -: No pain

+: Painful

++: Fairly painful

3. Spontaneous pain following injection

Time following injection		10	30 min	1	2	4	6	24 hr
Degree of pain**		- ± + ++	- ± +	- ±	- ±	- ±	- ±	- ±
Preparation I		3 3	3 3	4 2	5 1	5 1	5 1	5 1
Preparation I		1 4 1	1 3 2	4 2	5 1	5 1	5 1	5 1
Preparation I		3 3	2 3 1	2 4	4 2	4 2	5 1	5 1

** -: No pain

±: No spontaneous pain but slightly painful in motion

+: Slightly painful in no motion

++: Fairly painful in no motion

10^8 cells/ml 接種で $6.25 \mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml 接種で $<0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。

症例14 73才, 男性。左腎不全に伴う複雑性尿路感染症で, 膿尿, 尿中細菌 *E. coli* 10^7 cells/ml, 白血球増多 12,300などの症状所見があり, これに対し Ceftizoxime 1日2g, 18日間投与したところ, 尿中細菌は(-)となったが白血球増多, 膿尿は改善されなかったため, 臨床的には無効, 細菌学的には有効と判定された。

症例15 56才, 女性。典型的な急性腎盂腎炎で Ceftizoxime 7日間投与で臨床症状の改善, 膿尿の消失, 尿中細菌(投与前 *E. coli* 10^8 cells/ml)の陰性化がみられたので, 臨床的にも細菌学的にも有効と判定された。

症例16 72才, 女性。脳動脈硬化症で留置カテーテル装着中の患者で, 常に *P. aeruginosa* が検出され尿路感染症はあるものの asymptomatic であったため発熱 39°C , 白血球増多 17,300をきたしたので, Ceftizoxime

1日2g使用したところ、翌日下熱した。本剤投与前分離菌は *Serratia* 10^{10} cells/mlであったが11日間の投与で *P.aeruginosa* 10^{10} cells/ml となり、膿尿は改善しなかったが、いちおう臨床的には有効と判定された。

症例17 50才、女性。Abdominal abscess に合併した複雑性の慢性膀胱炎で血膿尿を呈し、尿中細菌は *K.pneumoniae* 10^6 cells/ml が検出された。本例に対し Ceftizoxime 1日2g、10日間投与したが臨床的にも細菌学的にも効果なく、無効と判定された。

症例18 46才、女性。胆のう結石に合併した急性胆のう炎で、胆汁採取ができなかったが典型的な臨床症状を呈し、Ceftizoxime 1日4g、14日間投与で下熱、右季肋部痛の消失、白血球増多の改善がみられたので、臨床的に有効と判定された。

症例19 67才、男性。胆道癌に合併した胆道感染症で、本剤投与により下熱したが、投与前より高かった alkaline phosphatase の上昇、白血球増多、その他の検査所見は悪化し、臨床的に無効と判定された。

症例20 71才、女性。胆のう摘出後の胆のう炎で、Ceftizoxime 1日2g 投与により5日後から発熱 37°C 以下となり、7日後には白血球増多の改善、局所症状の改善がみられ、14日間投与後の胆汁中細菌（投与前 *Klebsiella*, *E.coli*）も陰性となり、臨床的に細菌学的にも有効と判定された。

IV. 副作用

発熱、発疹などのアレルギー症状を呈したものは1例もなく、本剤投与により臨床検査値に異常をきたしたものが若干例に認められた。投与前後の臨床検査値は Table 5 にみられるとおりで、GOT, GPT の上昇が症例4, 8にみられたが、本剤によるものと考えられる。

症例19では本剤投与前から高値の alkaline phosphatase が投与後上昇したが、本剤の影響ではなく、原疾患の悪化のためと思われる。好酸球増多は症例6、症例7、および症例15の3例にみられ、本剤投与後 RBC, Ht, Hb の減少したものが症例18、症例19の2例にみられたが、後者は基礎疾患のためと思われる。

V. Ceftizoxime の筋注時の疼痛について

Ceftizoxime 500 mg を lidocaine で溶解したもの、蒸留水で溶解したもの、および Cefmetazole 500 mg を蒸留水で溶解したものの3者につき、6名の volunteer に筋注した際の注射時の疼痛と注射後の局所の自発痛および圧痛について cross over 法により比較検討した。

Table 6 に示すとおり、注射時の疼痛では Cefmetazole が最も強く、次いで Ceftizoxime の蒸留水溶解液、lidocaine 溶解液の順となっている。注射後の圧痛

においては、lidocaine 溶解液ではほとんどなく、蒸留水溶解液では Ceftizoxime と Cefmetazole の間に大した差異はなく、注射後の2時間で圧痛はほぼ消失した。自発痛においては lidocaine 溶解液注射例が当然のことながら、注射後30分位までは痛みを訴えないが1時間以後の痛みは3者間に著しい差異はなく、注射後2時間以後はほとんど痛みを訴えなかった。

VI. 考 察

Ceftizoxime はグラム陰性桿菌に対する抗菌力がきわめて強力で、またそのスペクトルも広く従来の CEPs では無効であったインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *H.influenzae* や嫌気性菌などにもすぐれた感受性を示すことが報告されている¹⁾。われわれの病院における臨床分離の *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* に対しても従来の CEPs に比しすぐれた抗菌力を示しているが、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては低感受性であることが示されている。これらの強力な抗菌力は、本剤が β -lactamase である cephalosporinase および penicillinase の両者に対して、きわめて安定であることに基因する²⁾。

また本剤は、先に述べたように筋注、静注いずれの方法によっても投与が可能であり、500 mg 筋注した際の疼痛はきわめて軽度で、2時間以内に圧痛および自発痛も消失する。また500 mg 筋注時の血清中濃度を Cefmetazole と cross over で比較したところ、Ceftizoxime の half life が1.6時間であるのに反し Cefmetazole は1.2時間で、本剤が若干 long action の傾向にある。また本剤 D.I. 後の血清中濃度は Table 3 に示すとおり、1g 2時間 D.I. では点滴終了時の最高濃度は $42.0 \sim 63.0 \mu\text{g/ml}$ を示し、2g 2時間点滴では点滴終了時に $76.0 \sim 113.0 \mu\text{g/ml}$ を示し、かなり高い血清中濃度が得られている。これらの成績は新薬シンポジウムの成績¹⁾とほぼ一致するものであり、点滴6時間後の血清中濃度は2gの際は $7.1 \mu\text{g/ml}$ 、1gの際は $2.8 \mu\text{g/ml}$ と報告されている¹⁾。

また慢性気道感染症における喀痰への移行は2g D.I. で $3.25 \sim 10.8 \mu\text{g/ml}$ 、1g D.I. で $0.96 \sim 5.8 \mu\text{g/ml}$ と他の CEPs に比し高い peak 値が得られ³⁾、慢性気道感染症に対する効果が期待される。

これらの基礎的事項を踏まえてわれわれの臨床成績を検討してみよう。

本剤投与例中1例の sepsis（症例1）が経験されたが、*E.coli* によるものであり有効であった。本例に対しては Ceftizoxime の *E.coli* に対するすぐれた抗菌力

が効を奏したものであろう。われわれの経験した気道感染症に対する Cefprozime の効果は、11 例中有効以上が 9 例（有効率 81.8%）で、すぐれた治療効果をおさめている。このうち肺炎は 6 例中 5 例有効（有効率 83.3%）ですぐれた成績であるが、症例 4 は normal flora で喀痰中から起炎菌らしいものは分離できなかったが、本剤 2 週間の投与で胸部 X 線像を除く臨床症状、所見の著しい改善がみられた。しかし、胸部 X 線所見は治療前からの中等症に属する陰影であったが、その改善は遅々たるもので肺炎陰影消失までには 2 ヶ月を要した。本例は基礎疾患もなく発病するまで健康者として正常生活を送っていただけに、本剤の効果は期待に反したものであった。また症例 3 に対して本剤が結果的には有効であったが、治療途上に明らかに反対側に新しい陰影が出現したことから、本例に対して本剤は切れ味のよい抗生剤とはいえなかった。また無効の 1 例は Cefotaxime も無効であり、CBPC が有効であった例であるが喀痰からの分離菌が *S. aureus* であったことによるものと思われる。

また慢性気道感染症 5 例中 1 例の *Pseudomonas aeruginosa* によるもの（症例 11）を除けばすべて有効であったが、これらの結果は本剤の喀痰への移行が良好であることを物語るものであろう。

尿路感染症に対する本剤の投与例は 5 例で、臨床的に著効 1 例、有効 2 例、無効 2 例の結果を得たが、5 例中 4 例は複雑性のものであり、症例 13 は *Proteus vulgaris* によるものであったが著効を呈したことから、本例に対する効果は本剤の抗菌スペクトルの広さを反映しているものであろう。

また胆道感染症に対しては 3 例中 2 例に臨床的有效であったが、起炎菌の判明したものは 1 例だけであり、症例数が少ないので胆道感染症に対する本剤の治療効果をわれわれの症例だけで評価することはできなかった。

以上、本剤の各種感染症に対する臨床効果を基礎的事項を踏まえて検討したが、気道感染症に対する有効率は従来の CEPs に比し若干すぐれているものの急性肺炎の症例においては本剤のすぐれた抗菌力を反映したと思われる治療効果をおさめたものはほとんどみられなかった。しかし、慢性気道感染症の *Pseudomonas* によるものを除いた 4 例に対しては満足すべき効果が得られたことから、本剤は慢性気道感染症の治療に対し有効性が期待される。

また尿路感染症に対しては 1 例ではあるが、*P. vulgaris* による複雑性のものに著効を奏したことから、本剤の merit である GNB に対するすぐれた感受性と広いスペクトルを利しての尿路感染症への効果が期待される。

胆道感染症に対しては、われわれの症例はわずかに 3 例なので、本剤の本症に対する有用性を論ずることはできないものの CEZ に比し胆汁排泄もすぐれているとの報告¹⁾があるので、本症に対しても本剤の有効性が期待される。

本剤の副作用は臨床的には 1 例もなく、本剤投与後の検査値異常も少数例で、しかも軽度であることから、本剤は有用性の高い CEPs の 1 つであらう。

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 FK749 (Cefprozime), 1979 (東京)
- 2) Kojo, H.; M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Antibacterial activity of cefprozime (FK 749), a new cephalosporin, against cephalosporin-resistant bacteria, and its stability to β -lactamase. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 549~553, 1979
- 3) 中川圭一, 他: 慢性気道感染症における抗生剤の喀痰内移行と治療効果。第 27 回日本化学療法学会総会, 1979

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY, PHARMACOLOGICAL STUDY
FOLLOWING INTRAMUSCULAR INJECTION, SPUTUM LEVEL
AND CLINICAL EVALUATION ON CEFTIZOXIME

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE,
HIROAKI NAKAZAWA, TOSHIO KIHARA, TATSUO SUZUKI,
YOSHIAKI KAWAGUCHI and MAKOTO SOGO
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA
Clinical Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

Following results were obtained by bacteriological, pharmacological and clinical studies on ceftizoxime.

In vitro antibacterial activities of ceftizoxime to clinically isolated *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens* were superior to other cephalosporins except of *Pseudomonas aeruginosa*.

Serum concentration and urinary excretion of ceftizoxime were compared with cefmetazole following intramuscular injection of each half a gram by cross-over method in six normal volunteers. As a result, half lives in serum of ceftizoxime and cefmetazole were 1.6 hours and 1.2 hours respectively. Urinary excretions for six hours following injection of ceftizoxime and cefmetazole were 72.6% and 77.6% respectively.

Peak levels in sputum of ceftizoxime following drip-infusion of 1 to 2 grams were 3.25 to 10.8 $\mu\text{g/ml}$ at the dose of 2 grams, and 0.96 to 5.8 $\mu\text{g/ml}$ at the dose of one gram. These levels in sputum of ceftizoxime seem to be favorable compared to other cephalosporins.

Clinical response to ceftizoxime in one septicemia due to *E. coli* was satisfactory. Of 11 cases with respiratory tract infection, one case was excellent, 8 cases were good and 2 cases were poor. Of five cases with urinary tract infection, one case due to *P. vulgaris* was excellent, 2 cases were good and 2 cases were poor. Of three cases with biliary tract infection, 2 cases were good and one case was poor.

No adverse reaction was observed clinically. In the laboratory findings, transient elevation of transaminase in 2 cases, eosinophilia in 3 cases and anemia in one case were observed.