

Ceftizoxime の基礎的臨床的研究

島田 馨・稲松孝思・佐藤京子
東京都立養育院付属病院内科

25株の *B. fragilis* と13株の *B. thetaiotaomicron*, 5株の *B. vulgatus* の Ceftizoxime に対する感受性を測定した。被検菌株の80%の発育を阻止する MIC₈₀ は *B. fragilis*: 1.56 µg/ml, *B. thetaiotaomicron*: 12.5 µg/ml, *B. vulgatus*: 6.25 µg/ml であった。

高令者13名と健康青年男子5名について、Ceftizoxime 1g 静注時の血中濃度を対比すると、15分後で高令者 80.1 µg/ml, 健康青年 64.3 µg/ml の血中濃度を得、半減期は高令者が3.68時間、健康青年 1.39時間であった。この成績から、高令者での1g 静注12時間後の血中濃度は5.3 µg/ml と推定され、高令者では中等症の全身性感染症に対しては Ceftizoxime 1g, 1日2回の静注が1つの基準になると考えられた。

敗血症1例を含む12例の臨床例に1日1g~4gを投与し、著効4, 有効5, 無効2, 判定対象外1の成績であり、無効例は真菌性肺炎と *P. aeruginosa*, *Enterococcus* の混合尿路感染で元来が Ceftizoxime の適応外の例であった。尿路感染に対しては0.5g, 1日2回の投与で充分の効果が得られた。敗血症の起炎菌は、ABPC, CEZ に耐性の *E. coli* であり、Ceftizoxime が奏効したが、ペニシリン, セファロスポリン耐性菌が漸増している今日、Ceftizoxime の有用性は高いものがある。

臨床検討で副作用は認められなかった。

Ceftizoxime は藤沢薬品中央研究所で開発されたセファロスポリン系抗生物質で、従来のセファロスポリンが無効であった *Enterobacter*, *Serratia*, インドール陽性 *Proteus* にも有効であり、セファロスポリンに耐性の *E. coli* や *Klebsiella* に対しても強い抗菌力を示す薬剤である。今回、昭和53年8月から昭和54年6月までの期間中に *Bacteroides fragilis* group に対する Ceftizoxime の MIC と、13例の高令者における血中濃度、尿中排泄を検討し、さらに CEZ 耐性の *E. coli* 敗血症を含む12例に使用したのでその成績を報告する。

***Bacteroides fragilis* group に対する抗菌力**

1) 方法

臨床材料由来の *Bacteroides fragilis* 25株, *Bacteroides thetaiotaomicron* 13株, *Bacteroides vulgatus* 5株を被検株とした。MIC の測定は日本化学療法学会の標準法¹⁾に準じ、GAM 液体培地で1夜培養した被検菌を10⁸/ml に調整、マイクロプランターを用いて GAM 寒天に接種し、Gas Pak ジャーで24時間培養後に判定した。

2) 成績

成績はTable 1 に示したが、MIC は0.39~25 µg/ml に分布し、被検菌の80%の発育を阻止する MIC₈₀ は、*Bacteroides fragilis* で1.56 µg/ml, *Bacteroides thetaiotaomicron* で12.5 µg/ml, *Bacteroides vulgatus* でも6.25 µg/ml であった。

高令者での Ceftizoxime の血中濃度

1) 方法

Ceftizoxime 1g を生理食塩液 20 ml に溶解し、約5分かけて静注、15分、30分、60分、120分、240分、360分に採血して血中濃度を測定し、120分、240分、360分では採尿もあわせ行なって尿中排泄も検討した。濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌、クエン酸ナトリウム培地を測定用培地とした薄層ディスク法を用い、血中濃度は保存血清で、尿中濃度は M/15リン酸緩衝液 (pH. 7.0) で調整した検量線によった。

被検者は68~96才(平均79才)の高令者13名で、この例での BUN は13~25 mg/dl, 血清クレアチニンは0.45~1.25 mg/dl であった。

2) 成績

13名の高令者に Ceftizoxime 1g 静注した際の血中濃度推移の平均を Fig. 1 に示し、5名の健康青年男子(28~37才, 平均34.0才, 体重55~73 kg, 平均62.6 kg) の成績²⁾と比較検討した。高令者の血中濃度は健康青年男子のそれに比して高く、血中からの消失も遅延しており、静注15分後の血中濃度は高令者で 80.1±4.0 µg/ml, 健康青年男子では 64.3±3.6 µg/ml, 半減期は高令者で3.68時間、健康青年男子では1.39時間であった。6時間までの尿中回収率を高令者10名について測定すると

Table 1 Susceptibility to *Bacteroides* species of Cefprozime

	No. of strains	Minimum inhibitory concentrations ($\mu\text{g/ml}$)							
		0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
<i>B. fragilis</i>	25	1	11	11	1				1
<i>B. thetaiotaomicron</i>	13			1	4	4	4		
<i>B. vulgatus</i>	5	1		2		1			1

Medium: GAM medium
Inoculum size: $10^6/\text{ml}$

Fig. 1 Serum concentration of Cefprozime in aged (One gram/5 min, intravenously)

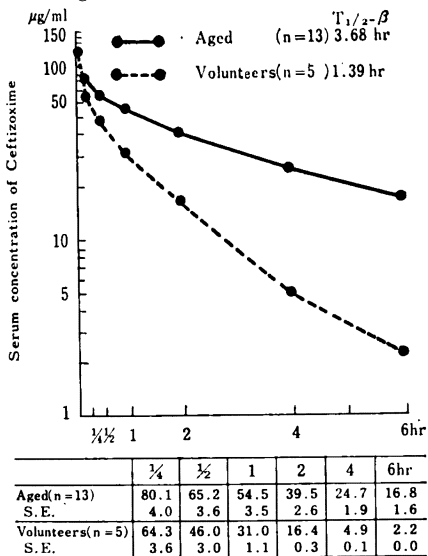


Fig. 3 Simulated serum concentration with repeated doses of Cefprozime 1 g, I. V., twelve hourly

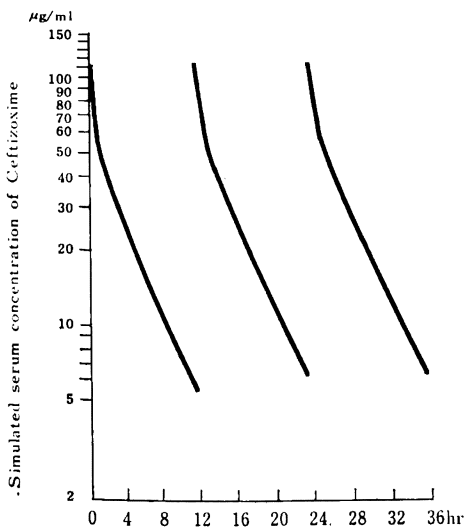


Fig. 2 Urinary excretion of Cefprozime in aged

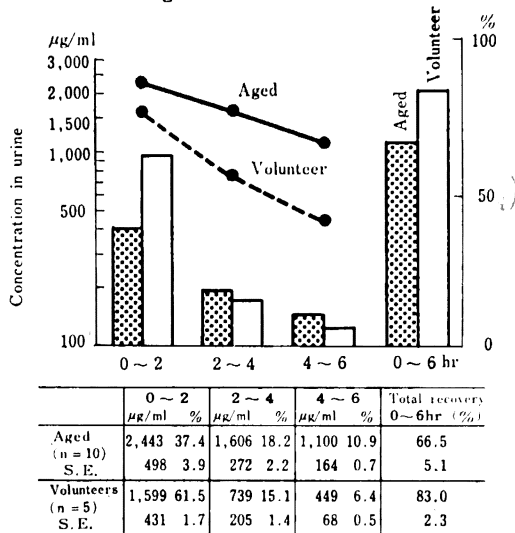


Fig. 4 Simulated serum concentration with repeated doses of Cefprozime 1 g, I. V., eight hourly

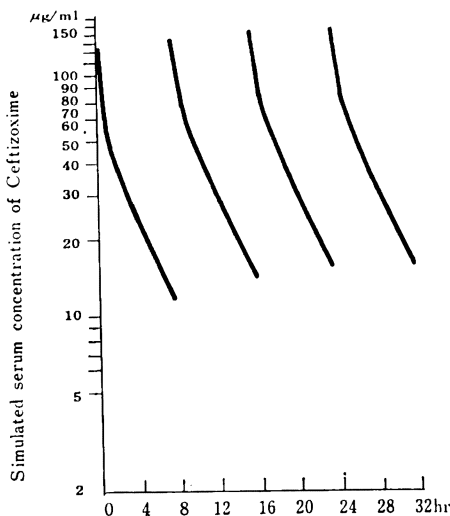


Table 2 Clinical effects with Cefprozime

Case No.	Age, Sex	B. W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Administration of Cefprozime			Isolated bacteria (Source)	
					Daily dose g × times	Duration Route (days)	Total dose		
1 (H.K.)	81 F	50	Sepsis (Urinary tract infection, Dementia)	Severe	2 × 2, d. i. 2 × 2, i. m. 1 × 2, i. m.	1) 6 7	14	42	<i>E. coli</i> (Blood) ↓ Not determined
2 (T.O.)	82 F		Pyelonephritis (CVD, Anemia)	Moderate	1 × 2, i. m. 0.5 × 2, i. m.	11) 2	13	24	<i>Klebsiella</i> (Urine) (>10 ⁵ /ml) ↓ (-)
3 (H.M.)	78 F	33	Pyelonephritis (CVD)	Moderate	0.5 × 2, i. m.		5	5	Unknown
4 (T.N.)	73 F	51	Pyelonephritis (Parkinsonism)	Moderate	0.5 × 2, i. m.		5	5	<i>E. coli</i> (Urine) (>10 ⁵ /ml) ↓ Not determined
5 (F.K.)	74 F	24	Chronic cystitis (CVD)	Moderate	0.5 × 2, i. m.		5	5	<i>P. mirabilis</i> (Urine) <i>Enterococcus</i> (>10 ⁵ /ml) <i>Enterobacter</i> ↓ (-)
6 (S.I.)	79 M	48	Pyelonephritis (CVD)	Moderate	0.5 × 2, i. m.		5	5	<i>P. aeruginosa</i> (Urine) <i>Enterococcus</i> (>10 ⁵ /ml) ↓ No change
7 (G.K.)	86 M	35	Bronchopneumonia (Myeloma)	Severe	1 × 3, i. m. 1 × 2, i. m.	5) 5	10	25	<i>Klebsiella</i> (Sputum) ↓ Not determined
8 (N.I.)	75 M		Pneumonia (Pulmonary emphysema, Renal dysfunction, Parkinsonism)	Moderate	2 × 2, d. i.		14	56	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> (T. T. A.) ↓ Not determined
9 (K.E.)	81 M	40	Pneumonia (Bronchiectasis)	Severe	2 × 2, d. i.		1	4	Not detected ↓ <i>P. aeruginosa</i> (T. T. A.)
10 (Y.N.)	92 F	28	Bronchopneumonia (Chronic bronchitis, Old pulmonary tbs)	Moderate	0.5 × 2, i. m.		9	9	<i>Klebsiella</i> (Sputum) ↓ Not determined
11 (K.K.)	91 F	27	Pneumonia (Diabetes mellitus, CVD)	Severe	1 × 2, i. m.		4	8	<i>Candida albicans</i> <i>Klebsiella</i> (Sputum) ↓ <i>Candida albicans</i> (Lung)
12 (S.K.)	43 F	66	Acute phlegmone of back (Renal failure, Diabetes mellitus)	Moderate	1 × 2, d. i. 0.5 × 2, d. i. 0.5 × 1, d. i.	6) 9 5	20	23.5	Not determined

66.5 ± 5.1%で、青年男子の83.0 ± 2.3%に比して低率であった (Fig. 2)。しかし尿中濃度は0 ~ 2時間, 2 ~ 4時間, 4 ~ 6時間とも高令者群のほうが健康青年男子より高値を示しており、これは尿量が高令者群で少なかったことに起因している。

この高令者と健康青年男子で得られた血中濃度の成績

を用い、two compartment open model 式によって薬動力学係数を求め、これをもとにして1g, 12時間ごとおよび1g, 8時間ごとの静注を行なった際の simulation curve を作成して蓄積性について検討したが、この投与スケジュールでは高令者に蓄積性は認められなかった (Fig. 3 および 4)。

Clinical findings			Clinical effect	Side effect	Remarks
Fever (°C)	WBC (/mm ³)	CRP			
38.4 ↓ Subsided	9,800 ↓ 7,300	2+ ↓ ±	Good	(-)	Effect of pretreatment of ABPC was poor. MICs of CZX and CEZ were 0.78 and 100 µg/ml in overnight culture, and less than 0.39 and 6.25 µg/ml in 100 fold dilution, respectively.
39 ↓ 37	13,100 ↓ 6,400	7+ ↓ 4+	Good	(-)	Effect of pretreatment of ABPC was poor. Indwelling catheterization.
39 ↓ 37	8,700 ↓ 5,100	7+ ↓ 3+	Excellent	(-)	Effect of pretreatment of CEZ was unknown.
38 ↓ 37	11,600 ↓ 5,000	3+ ↓ 1+	Excellent	(-)	Pretreatment was none. Indwelling catheterization.
37 ↓ 37	11,800 ↓ 7,900	8+ ↓ 2+	Good	(-)	Pretreatment was none. Indwelling catheterization.
37 ↓ 37	6,200 ↓ 5,000	3+ ↓ 1+	Poor	(-)	Pretreatment was none. Indwelling catheterization.
	16,100 ↓ 4,800	8+ ↓ 2+	Good	(-)	Effect of pretreatment of ABPC was poor. Combination with γ-globulin.
38.4 ↓ Subsided	9,700 ↓ 4,900	14+ ↓ 1+	Excellent	(-)	Pretreatment was none. MICs against <i>H. influenzae</i> of CZX and CEZ were ≤0.025 and 50 µg/ml in both inoculum size.
37.4 ↓ 39.6	13,000 ↓ 32,500	8+ ↓ 8+	Unevalu- able	(-)	Combined therapy with TOB and LCM following CZX was also poor.
37.6 ↓ Subsided	7,200 ↓ 9,000	8+ ↓ 1+	Good	(-)	Pretreatment was none.
38.4 ↓ 39.6	11,200	8+	Poor	(-)	Effect of pretreatment of CEZ plus GM was unclear.
38.6 ↓ Subsided	8,400 ↓ 7,000	11+ ↓ (-)	Excellent	(-)	Pretreatment was none.

臨床的検討

1) 対象ならびに方法

当院の入院患者12例に使用した。1例を除き、すべて73才以上の高齢者である。対象疾患は、敗血症1、尿路感染症5、呼吸器感染症5、蜂窩織炎1であり、尿路感染症は全例が脳血管障害などによる神経因性膀胱を基礎

に有する例である。対象となった症例には問診により薬物その他のアレルギー既往歴がないこと、および本剤投与前に皮内反応を行ない、全例陰性であることを確認した。細菌学的検索では10例からグラム陰性桿菌 (*H. influenzae* 1例を含む) が分離されている。Ceftizoximeは尿路感染症には0.5g、1日2回の筋注、呼吸器感染症

Table 3 Laboratory findings before and after treatment of Ceftizoxime

Case No.	Age	Sex	Total dose (g)	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	S-GOT (I. U.)
1	81	F	42	372→324	11.4→10.4	35.1→33.1	13.0→26.8	9,800→7,300	13→11
2	82	F	24	292→254	8.6→7.2	26.1→23.1	20.0→25.7	13,100→6,400	8→9
3	78	F	5	443→413	13.3→11.8	38.9→33.5	17.2→17.0	8,700→5,100	14→8
4	73	F	5	378→361	11.3→10.7	34.9→33.3	19.6→23.4	11,600→5,000	6→8
5	74	F	5	322→337	9.2→9.4	28.5→29.4	25.2→35.4	11,800→7,900	17→9
6	79	M	5	229→230	6.9→6.7	21.7→21.9	20.6→20.8	6,200→5,000	7→9
7	86	M	25	284→251	9.1→8.2	27.8→25.6	14.7→29.5	16,100→4,800	8→25
8	75	M	56	406→414	11.7→12.2	36.2→37.6	15.8→13.4	9,700→4,900	21→8
10	92	F	9	346→345	10.8→10.7	32.7→32.6		7,200→9,000	
12	43	F	23.5	372→338	10.5→9.5	32.3→29.6	26.7→24.7	8,400→7,000	
Normal range									0~21

や敗血症、蜂窩織炎例には0.5~2gを1日2回筋注または点滴静注した。筋注時にはCeftizoximeを0.5%リドカイン液で溶解し、点滴静注時には1回投与量をソリタT₃ 250 ml (症例1)~500 ml (症例8および9)、あるいは生理食塩液 500 ml (症例12)に溶解し、120分 (症例1, 8および12)、あるいは8時間持続点滴 (症例9)を行なった。

臨床効果判定は原則として以下の基準によった。

Excellent: Ceftizoxime 投与開始3日以内に明らかな解熱傾向があらわれ、1週以内に完全に解熱し、薬剤投与終了時にはCRPを含めた炎症所見がほぼ消失したものの。

Good: 速やかに解熱したが、膿尿や胸部X線陰影の改善が遅れたものの。

Fair: 解熱傾向は認められるが、1週間後も完全に37

℃以下にならず、膿尿や胸部X線陰影の著明な改善が得られなかったもの。

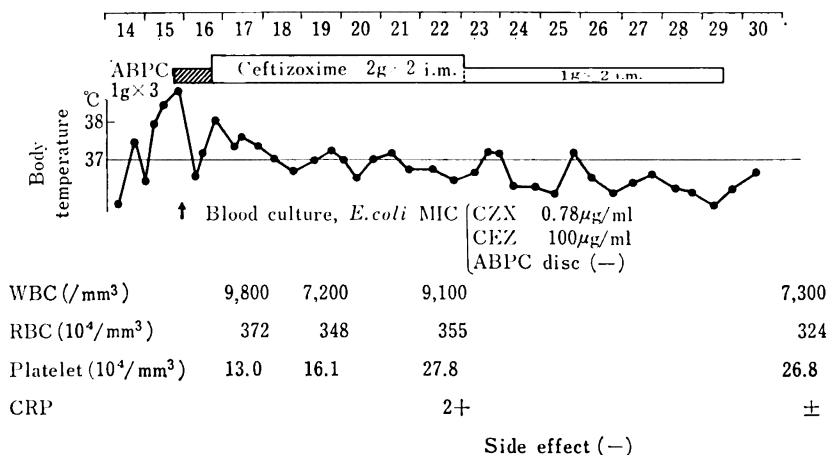
Poor: 3日以内に解熱傾向もなく、薬剤投与を継続しても発熱その他の所見に何ら改善が得られなかったもの。

なお症例9はCeftizoxime 開始2日後に喀痰培養の結果が *Pseudomonas aeruginosa* と判明し、臨床症状の改善の徴も得られなかったので投与を1日で中止した例で、投与期間が短いために効果判定の対象から除外した。

2) 成績 (Table 2)

効果判定を行なった11例のうち、excellent 4, good 5, poor 2であった。尿路感染症5例では、excellent 2, good 2, poor 1であり、poorの症例6での起炎菌は、*P. aeruginosa* と *Enterococcus* であった。呼吸器

Fig. 5 Case No. 1, H. K. 81. Female, Sepsis



考 察

S-GPT (I. U.)	Al-Pase (I. U.)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
10→10	34→40	9.1→11.9	0.7→0.9
14→1	24→22	17.7→10.5	0.9→1.3
4→16	33→29	15.4→10.0	1.1→0.8
1→6	33→34	15.8→12.6	0.6→0.6
8→5	34→49	31.0→16.0	0.8→0.7
3→4	41→38		0.6→0.2
24→13	31→30	60.0→17.6	1.2→0.6
11→7	24→32	49.6→31.9	2.9→2.2
		42.0→39.3	0.5→0.6
			3.7→3.6
0~18	13~50	9.0~20.0	0.6~1.4

感染症4例では, excellent 1, good 2, poor 1 であり, poor の1例は, Ceftizoxime 投与4日目に死亡したが投与前の喀痰からは *Candida albicans* (卅), *Klebsiella* (+) が, 死亡時剖検の肺炎部分からは *Candida albicans* が純培養状に検出され, *Candida* 肺炎と判明した例である。蜂窩織炎は excellent, 敗血症は good であったが, 敗血症の症例1の経過を示す。

H. K. 81才, 痴呆症状があり硬膜下血腫を疑って入院, 検査中の症例で, 膀胱炎が持続していたが発熱を示したので, 血液培養を行なうと同時に ABPC 1日3g の投与を行なった。翌日になっても発熱は38℃を越えたので Ceftizoxime 2g を1日2回点滴静注, 翌日から点滴静注を筋注にかえた。投与3日目頃には37℃前後の微熱が出発する程度となり, Ceftizoxime 開始8日目からは1回1g, 1日2回の筋注に減量してさらに7日間投与後に中止したが中止時には全く平熱化し, CRP や白血球数も正常に復していた。本例からの血液分離菌は *E. coli* で3濃度ディスクでは ABPC (-) であり, 10^8 /ml 菌液接種の化療標準法で MIC を測定すると, CEZ は100 µg/ml, Ceftizoxime は0.78 µg/ml であった。Ceftizoxime の副作用はなく, その後の経過を観察しても敗血症の再発はない (Fig. 5)。

12例について副作用は認められず, また使用前後の検査値を検討した10例をみる限り異常値を呈したものはない (Table 3)。症例7において GOT が8から25単位に上昇したが, 本剤の影響というよりも生理的な変動と考えられた。

Ceftizoxime の *Bacteroides fragilis* group に対する抗菌力は CEZ より遙かに優れ, 1.56 µg/ml で *B. fragilis* の80%の株の, 6.25 µg/ml で *B. thetaiotaomicron* の80%の株の発育を阻止するので, この成績は Cefotaxime とほぼ同等と考えられる^{3,4)}。なお被検株の β -lactamase は測定されていないが, *B. fragilis* group の菌株の活性と Ceftizoxime の MIC との関係は今後に残された課題である。

Ceftizoxime の高令者に対する適切な投与量, 投与間隔を設定する目的で行なった高令者における血中濃度の検討では, Ceftizoxime 1g 静注時の半減期は3.68時間と延長し, 6時間後の血中濃度は16.8 µg/ml と高値を示した。この Ceftizoxime の高令者における薬力学的な検討の詳細は第26回日本化学療法学会西日本支部総会で報告したが⁵⁾。今回検討した成績をもとにして simulation curve を求め静注12時間後の血中濃度を推定すると5.3 µg/ml 以上に達することになるので, Ceftizoxime の抗菌力からみて高令者では中等症程度の全身性感染症でも1g, 1日2回の静注が1つの基準となると考えられる。

臨床例では評価対象となった11例のうち, excellent 4例, good 5例, poor 2例で, poor の症例は1例が真菌性肺炎, 1例が *P. aeruginosa* と *Enterococcus* の混合尿路感染で, Ceftizoxime 元来の抗菌スペクトラムから見ても適応外の疾患と考えられる症例であった。敗血症の症例は2g, 1日2回の投与で治療を開始し良好な臨床効果を得たが, この例は Ceftizoxime を試みた最初の症例であり, 有効性を確認する目的で1日4g の治療を行なったが, 起炎菌の MIC が0.78 µg/ml であったことからさらに少量でも有効ではなかったかと考えられる。尿路感染症も最初の例 (症例2) は1日2g 投与したが, それ以後の例は0.5g, 1日2回を原則とし, 充分の効果を得た。これらがすべて複雑性尿路感染症であった点, 一般の尿路感染症には1回0.5g, 1日2回かそれ以下でも効果が期待できそうである。呼吸器感染症では, 1日2g 以上の投与例が4例, 1日1g の例が1例であったが, 1日2g 以上必要なのか1g でもよいのかは症例を追加し解析する必要がある。

最後に敗血症の起炎菌は ABPC に耐性であり CEZ の MIC も100 µg/ml で従来のペニシリン, セファロsporin系抗生物質では治療不可能な例であった。本邦でのセファロsporin耐性菌は漸増の趨勢にある今日, Ceftizoxime は極めて有用性の高い薬剤であるが, 同時に Ceftizoxime 耐性菌の出現を抑えるような使用方法の確立が望まれる。

文 献

- 1) 小酒井望, 上野一恵, 五島穂智子, 三橋 進, 中山一誠, 島田 馨, 玉井健三, 小栗登子: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 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 FK749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 3) NEU, C. H.; N. ASWAPOKEE, P. ASWAPOKEE & K. P. FU: HR 756, a new cephalosporin active against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents & Chemother. 15: 273~281, 1979
- 4) 島田 馨, 稲松孝思, 佐藤京子: Cefotaxime の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-1): 262~265, 1980
- 5) 稲松孝思, 佐藤京子, 島田 馨: 高齢者における FK749 の薬物動態について。第26回日本化学療法学会西日本支部総会, 1979 (大阪)

ANTIMICROBIAL ACTIVITY, PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EXPERIENCE OF CEFTIZOXIME

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU and KYOKO SATO

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

The susceptibility of 25 strains of *B. fragilis*, 13 strains of *B. thetaiotaomicron* and 5 strains of *B. vulgatus* to ceftizoxime was determined. The MIC₈₀ (MIC which inhibits 80% of the strains tested) was 1.56 µg/ml for *B. fragilis*, 12.5 µg/ml for *B. thetaiotaomicron* and 6.25 µg/ml for *B. vulgatus*.

Serum concentrations in 13 aged volunteers after intravenous injection 1 g of ceftizoxime were compared to those of younger volunteers. The average serum level at 15 minutes after injection and serum half-life were 80.1 µg/ml and 3.68 hours in the aged group, and were 64.3 µg/ml and 1.39 hours in the younger volunteers. The serum level at 12 hours after injection was calculated to be 5.3 µg/ml in the aged group. On the basis of these results, intravenous injection of 1 g of ceftizoxime twice a day would be a recommendable schedule for moderate to severe systemic infection of the aged.

Ceftizoxime was given to 12 patients and evaluation was feasible in 11 patients (one with septicemia, five with urinary tract infection, four with respiratory tract infection and one with phlegmone). Nine patients showed satisfactory response. The patients with urinary tract infection responded satisfactorily to intramuscular injection of half a gram of ceftizoxime given twice a day. The patient with septicemia due to *E. coli* resistant to CEZ and ABPC showed favorable response to ceftizoxime. Two patients who failed to respond were the one with fungal pneumonia and another with urinary tract mixed infection due to *P. aeruginosa* and *Enterococcus*.

No adverse reaction was observed.