

Ceftizoxime の治験成績

早川 裕・東 冬彦・藤森 一平

川崎市立川崎病院内科

舌蜂窩織炎 1 例, 気管支炎 3 例, 肺炎 4 例, 胆のう炎 2 例, 急性腎盂腎炎 2 例, 慢性腎盂腎炎 8 例の計 20 例に対し, Ceftizoxime の臨床効果を検討した。

Ceftizoxime の投与方法は 10 例で筋注, 2 例で静注, 8 例で点滴静注である。1 日投与量は 10 例で 1 g, 1 例で 2 g, 9 例で 4 g である。投与期間は 5 日から 22 日で, 総量は 6 g から 64 g にわたった。

疾患別の治療効果は, 舌蜂窩織炎 1 例では有効, 気管支炎 3 例では全例有効, 肺炎 4 例では有効 2 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であった。胆のう炎 2 例では全例有効であった。急性腎盂腎炎 2 例では全例著効, 慢性腎盂腎炎 8 例では著効 5 例, 無効 3 例であった。

起炎菌別の臨床効果は, *Streptococcus pneumoniae* 1 例では有効, *Enterococcus* 3 例では有効 1 例, 無効 2 例, *Escherichia coli* 3 例では全例著効, *Micrococcus* 2 例では全例著効, *Klebsiella pneumoniae* 1 例では著効, *Proteus mirabilis* 1 例では著効, *Proteus vulgaris* と *Enterobacter* の混合感染例では無効であった。

著効および有効の症例は 20 例中 15 例で, 有効率は 75% であった。

皮疹等の副作用は認めなかった。本剤使用前後の臨床検査では, 本剤を 1 g/日, 7 日間投与した急性腎盂腎炎の 1 例で, GOT 16 IU→45 IU へと上昇を認めた。

以上, Ceftizoxime は各種細菌感染症に対し, 有用な薬剤と思われる。

セファロsporin 系抗生剤は広域スペクトラムを有するので, 細菌感染症に対し最も頻用されている。近年, 細菌感染症における起炎菌として, グラム陰性桿菌の占める比重は一段と大きくなりつつある。このたび, 藤沢薬品工業株式会社ではセファロsporin 系新抗生剤 Ceftizoxime (CZX, FK 749) を開発したが, 本剤はこれまでのセファロsporin 系抗生剤に比して優れた特徴を有する。すなわち, 臨床分離株の原液接種条件において耐性株出現頻度が他のセファロsporin 系抗生剤よりも低率であること^{1,2)}, β -lactamase に対して安定であること, Ampicillin 耐性 R-plasmid を保有する菌株に対しても抗菌作用の低下をほとんど認めないこと^{1,3)} である。

今回, 私たちは, 内科領域の各種感染症に対し, 本剤を使用したので, ここにその成績を報告する。

試験方法 (Table 1)

対象は各種細菌感染症 20 例で, すべて入院患者である。試験期間は昭和 53 年 10 月 14 日から昭和 54 年 7 月 28 日である。性別は男 10 例, 女 10 例, 年齢は 21 才から 91 才にわたり, 平均 63.2 才である。基礎疾患は 17 例に認められ, その内訳は脳血管障害 6 例, 糖尿病 4 例, 悪性腫瘍 2 例, 胆石症 2 例, その他 3 例である。対象となった 20 例においては抗生物質をはじめとする薬剤アレルギーやその他

アレルギー既往歴は無く, 本剤の皮内反応も全例陰性であることを投与前に確認した。

感染症の内訳は, 舌蜂窩織炎 1 例, 気管支炎 3 例, 肺炎 4 例, 胆のう炎 2 例, 急性腎盂腎炎 2 例, 慢性腎盂腎炎 8 例である。

起炎菌は, 舌蜂窩織炎および肺炎では不明である。気管支炎では *Streptococcus pneumoniae* 1 例で, 不明 2 例である。胆のう炎では *Enterococcus* および *Enterobacter* の各 1 例である。急性腎盂腎炎では *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* の各 1 例である。慢性腎盂腎炎では *Escherichia coli* 2 例, *Micrococcus* 2 例, *Enterococcus* 2 例, *Proteus mirabilis* 1 例, *Proteus vulgaris* と *Enterobacter* の混合感染の 1 例である。菌数は, 尿路感染症ではすべて 10^5 /ml 以上であった。

薬剤の投与方法は, 尿路感染症 10 例ではすべて注射用蒸留水 2~3 ml に溶解して筋注, その他の感染症では症例 7 の肺炎例および症例 10 の胆のう炎例の静注 (注射用蒸留水 5~20 ml に溶解) を除き, 点滴静注である。点滴静注の際はソリタ T₃ 200ml (症例 4, 5, 6, 9) あるいは 500 ml (症例 1, 2, 3, 8) に本剤を溶解し, 12

Table 1 Clinical effects of Cefprozime

Case No.	Case		Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Causative bacteria		Administration of CZX			Clinical effect	Side effect	Remarks
	Age	B. W. Sex (kg)			Before	After	Total dose (g)	Daily dose (g)	Duration (days)			
1	21	M 64	Phlegmone of tongue	Moderate	Normal flora	N. D. *	40	4	10	Good	(-)	Pretreatment of JM was poor.
2	58	M 69	Acute bronchitis (Cerebral hemorrhage)	Moderate	N. D.	N. D.	20	4	5	Good	(-)	
3	61	F 58	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	Moderate	Normal flora	N. D.	20	4	5	Good	(-)	
4	73	M 40	Chronic bronchitis	Moderate	N. D.	<i>S. pneumoniae</i>	40	4	10	Good	(-)	
5	37	F 89	Pneumonia (Diabetes mellitus)	Moderate	Normal flora	N. D.	64	4	16	Good	(-)	
6	60	M 50	Pneumonia (Lung cancer)	Moderate	Normal flora	N. D.	64	4	16	Good	(-)	
7	74	M 50	Pneumonia (Cerebral thrombosis)	Severe	Normal flora	<i>A. calcoaceticus</i>	36	4	9	Fair	(-)	
8	73	F 35	Pneumonia (Cerebral hemorrhage)	Moderate	Normal flora	<i>P. aeruginosa</i>	44	2	22	Poor	(-)	
9	60	M 64	Cholecystitis (Cholelithiasis)	Moderate	<i>Enterococcus</i>	N. D.	28	4	7	Good	(-)	
10	73	M 52	Cholecystitis (Cholelithiasis)	Moderate	<i>Enterobacter</i>	N. D.	36	4	9	Excellent	(-)	
11	60	F 52	Acute pyelonephritis	Moderate	<i>E. coli</i>	$>10^5/\text{ml}$	7	1	7	Excellent	S-GOT ↑	
12	60	F 38	Acute pyelonephritis (Diabetes mellitus)	Moderate	<i>K. pneumoniae</i>	$>10^5/\text{ml}$	7	1	7	Excellent	(-)	
13	52	F 52	Chronic pyelonephritis (Diabetes mellitus)	Mild	<i>E. coli</i>	$>10^5/\text{ml}$	6	1	6	Excellent	(-)	
14	56	F 63	Chronic pyelonephritis (Cerebral thrombosis)	Mild	<i>E. coli</i>	$>10^5/\text{ml}$	7	1	7	Excellent	(-)	
15	69	F 54	Chronic pyelonephritis (Diabetes mellitus)	Mild	<i>Micrococcus</i>	$>10^5/\text{ml}$	7	1	7	Excellent	(-)	
16	91	F 40	Chronic pyelonephritis (Neurogenic bladder)	Moderate	<i>Micrococcus</i>	$>10^5/\text{ml}$	7	1	7	Excellent	(-)	Catheterization (+)
17	77	F	Chronic pyelonephritis (Senile dementia)	Mild	<i>P. mirabilis</i>	$>10^5/\text{ml}$	7	1	7	Excellent	(-)	Catheterization (+)
18	75	M 50	Chronic pyelonephritis (Cerebral hemorrhage)	Moderate	<i>Enterococcus</i>	$>10^5/\text{ml}$	7	1	7	Poor	(-)	Catheterization (+)

(Continued)

19	68 M	59	Chronic pyelone- phritis(Cerebral thrombosis)	Mild	<i>P. vulgaris</i> <i>Enterobacter</i> >10 ⁵ /ml ↓ <i>Enterococcus</i> >10 ⁵ /ml	7	1	7	Poor	(-)
20	66 F	27	Chronic pyelone- phritis (Peritonitis carcima- tosa, Gastric cancer)	Mild	<i>Enterococcus</i> >10 ⁵ /ml ↓ <i>Enterococcus</i> >10 ⁵ /ml	7	1	7	Poor	(-)

* N. D.: Not determined

時間ごとに1回2時間にて施行した。1日投与回数は全例で2回であり、1日投与量は尿路感染症10例ではすべて1g、その他の感染症では1例で2g、9例で4gである。投与期間は5日から22日で、総量は6gから64gにわたった。

効果判定基準として、尿路感染症では尿中起炎菌の消失および臨床症状、検査成績の改善が48時間以内に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、起炎菌が消失しないものを無効の3つに分けた。呼吸器感染症および胆道感染症では臨床症状、検査成績の推移により、有効、やや有効、無効の3つに分けた。

成 績

疾患別に治療効果をみると、舌蜂窩織炎1例では有効、気管支炎3例では有効3例、肺炎4例では有効2例、やや有効1例、無効1例であった。胆のう炎2例では全例有効であった。急性腎盂腎炎2例では全例著効、慢性腎盂腎炎8例では著効5例、無効3例であった。著効およ

び有効の症例は20例中15例で、有効率は75%であった (Table 1)。

起炎菌別に臨床効果をみると、*Streptococcus pneumoniae* 1例では有効、*Enterococcus* 3例では有効1例、無効2例、*Escherichia coli* 3例では著効3例、*Micrococcus* 2例では著効2例、*Klebsiella pneumoniae* 1例では著効、*Proteus mirabilis* 1例では著効、*Proteus vulgaris* と *Enterobacter* の混合感染1例では無効であった。

以下、実際の症例について示す。

症例 5 37才の女性で、37.6℃の発熱、咳嗽および喀痰を訴えて来院した。入院時検査所見で赤沈1時間値135 mm と著明に亢進、CRP(6+)、胸部レ線で両肺野に浸潤影を認め、肺炎と診断した。本剤を1回2.0g、1日2回点滴静注16日間施行したところ、直ちに解熱し、咳嗽、喀痰も消失し、赤沈値、血清CRPも改善、胸部レ線での浸潤影も消失したので有効と判定した (Fig. 1)。

Fig. 1 Case 5: T.S. 37 yrs. Female, Pneumonia (Diabetes mellitus)

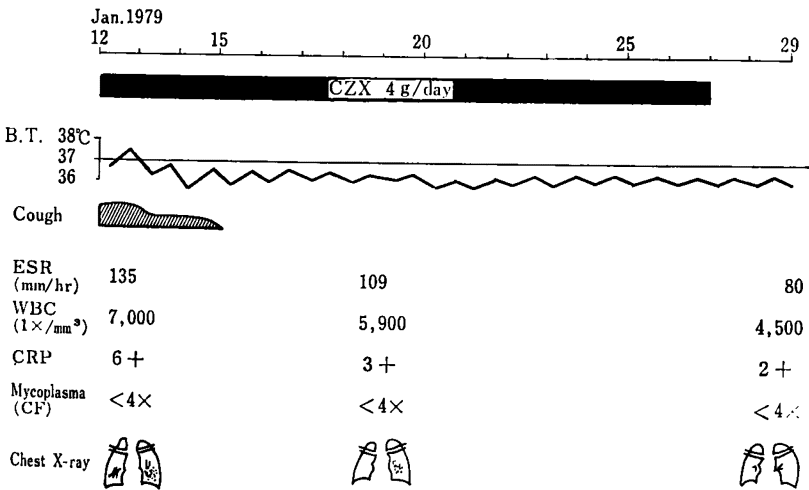


Fig. 2 Case 7: T.K. 74 yrs. Male, Pneumonia (Cerebral thrombosis)

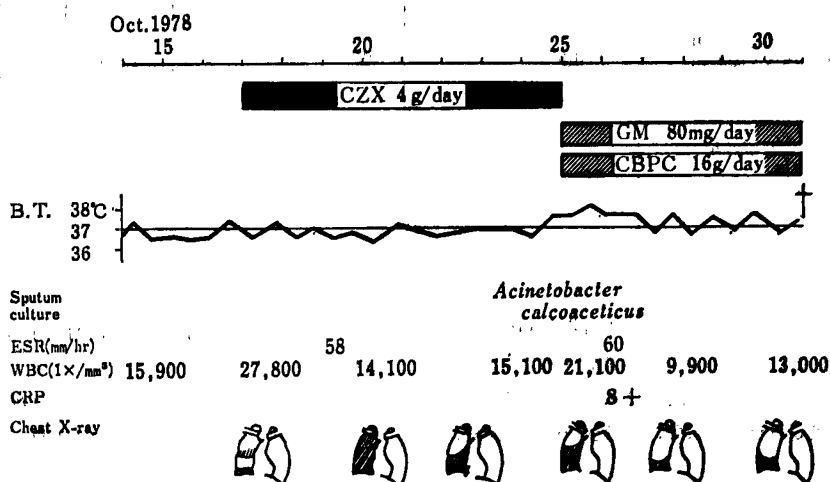


Table 2 Clinical laboratory test before and after administration of CZX (1)

No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		Hb(g/dl)		Ht(%)		WBC($/\text{mm}^3$)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	385	436	12.6	14.8	40.4	44.4	6,500	4,400	16.7	25.1
2	470	482	16.7	17.6	48.1	51.6	8,200	7,000	14.0	14.7
3	422	422	12.7	13.4	41.7	41.2	13,300	7,600	23.8	38.0
4	251	363	8.0	10.2	23.9	33.5	5,400	6,300	26.9	28.6
5	373	401	11.6	12.2	35.8	35.7	7,000	4,500	26.8	32.1
6	413	372	14.0	12.9	43.9	42.4	7,500	4,200	37.8	28.0
7	493	426	14.8	12.8	49.6	36.2	27,800	21,100	27.2	25.9
8	400	328	13.4	11.8	39.0	36.2	9,600	6,400	27.1	32.1
9	416	451	13.6	13.9	40.9	44.6	13,900	7,800	22.9	43.6
10	394	415	12.7	14.5	39.2	43.2	6,900	6,800	35.5	43.2
11	415	393	12.4	12.0	36.0	37.8	3,400	4,200	19.1	25.4
12	352	403	9.9	11.0	32.2	35.5	9,500	7,500	14.5	29.5
13	396	368	12.6	12.3	38.0	36.6	5,900	5,000	28.3	28.2
14	409	421	12.0	13.8	39.2	41.2	4,800	7,400	18.1	17.8
15	418	418	12.8	13.3	36.5	40.3	4,400	4,800	14.5	17.3
16	414	371	12.6	12.0	38.9	37.3	6,800	7,200	20.4	18.9
17	339	348	11.9	11.2	33.6	34.7	9,300	5,600	21.4	32.7
18	393	405	13.5	13.9	39.2	40.4	11,500	7,800	19.4	18.6
19	503	464	15.1	14.2	46.5	44.1	5,500	5,300	13.8	12.3
20	347	491	10.9	13.4	38.8	45.0	4,800	11,800	16.7	18.7

Table 3 Clinical laboratory test before and after administration of CZX (2)

No.	GOT(IU)		GPT(IU)		Al-P(IU)		BUN(mg/dl)		Creatinine(mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	15	15	8	12	80	77	12.2	12.0	1.2	1.2
2	36	39	33	24	145	152	14.4	13.0	1.0	1.1
3	24	—	19	—	27	—	15.0	—	0.9	—
4	10	20	7	15	97	100	17.9	16.0	0.9	1.0
5	9	8	1	5	101	98	13.6	12.9	1.1	1.1
6	21	29	11	11	140	124	9.2	6.1	0.9	0.9
7	17	25	15	14	167	127	31.4	15.6	0.7	0.5
8	51	34	13	12	224	156	26.7	11.2	0.9	0.7
9	165	19	218	24	214	129	16.6	14.4	0.8	0.9
10	60	74	71	83	784	805	10.8	10.8	1.0	1.1
11	16	45	2	25	114	108	22.2	21.3	0.9	1.0
12	27	16	16	14	169	193	18.0	19.5	0.9	1.1
13	18	16	28	15	89	73	22.1	14.0	0.9	1.0
14	19	19	38	15	112	124	9.9	6.9	0.8	0.7
15	20	21	14	14	131	133	11.5	9.9	0.8	0.8
16	19	13	24	3	107	103	15.6	14.5	0.7	0.7
17	25	7	7	7	202	105	9.9	13.6	0.7	0.7
18	26	28	7	24	131	161	12.0	10.3	1.0	0.9
19	15	13	2	3	104	114	13.9	13.7	1.0	0.9
20	17	20	6	11	73	109	8.2	13.0	0.4	0.4

症例 7 74才の男性で、脳血栓症で昭和53年9月13日入院。入院中の10月15日頃から37.6℃の発熱、白血球数 $15,900/\text{mm}^3$ と増多、胸部レ線で右中下肺野の陰影を認め、肺炎と診断した。本剤を1回1.0g、1日4回静注し、解熱傾向、白血球数もやや減少した。しかし、10月25日再び発熱があり、喀痰培養で *Acinetobacter calcoaceticus* の検出、白血球数も $21,100/\text{mm}^3$ と増多し、胸部レ線でも右肺野の浸潤影の拡大を認めた。そこで、本剤の効果判定は、一時的な解熱、白血球数の減少を認めたことにより、やや有効とした。その後の経過として、Ceftizoxime を中止後、GM 80mg/日、CBPC 16g/日の併用投与としたところ、白血球数も減少し、胸部レ線所見の改善を認めた。しかし、10月31日喀痰による突然の窒息で死亡した (Fig. 2)。

副作用

本剤投与による皮疹、悪心、嘔吐や投与を中止するほどの筋肉痛、静脈痛は認めなかった。

本剤の諸検査成績への影響をみる目的で、使用前後に採血した。20例に赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数を、19例に GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ、BUN、血清クレアチニン

の各検査を実施した。

症例 11の急性腎盂腎炎例で、本剤1g/日、7日間使用後 GOT が16 IU→45 IUへと上昇し、本剤中止後32日目34 IU、67日目に19 IUへと改善した。本剤による影響と考えられた。その他の検査成績では、とくに本剤によると考えられる異常値はなかった。また、好酸球増多を呈した例もなかった。

考察

Ceftizoxime は新たに開発されたセファロスポリン系抗生剤である。

疾患別に本剤の臨床効果を検討すると、呼吸器疾患では7例中、有効5例、やや有効1例、無効1例で良い成績といえよう。無効例を検討すると、やや有効とした症例 7 の肺炎例では、本剤使用中に一旦改善した臨床症状の悪化とともに、opportunistic infection として重要な位置を占めつつある *Acinetobacter calcoaceticus* が検出されたのには注目された。無効とした肺炎例 (症例 8) では、本剤だけが、他の呼吸器感染症に比して1日2gの少量であったので、もっと多量投与を行えば、効果があったのかも知れない。

胆のう炎の2例では、1日4gの投与量で全例有効

で、満足すべき成績であった。

尿路感染症では、すべて筋注で1日1gの投与としたが、慢性腎盂腎炎8例中5例が著効、無効3例であった。著効例の起炎菌をみると、*Escherichia coli* 2例、*Micrococcus* 2例、*Proteus mirabilis* 1例であった。本剤は、これらの起炎菌に対する除菌効果は良好であった。一方、無効例の起炎菌をみると、*Enterococcus* 2例、*Proteus vulgaris* および *Enterobacter* の混合感染1例であり、これらの菌に対する除菌効果は不十分であった。

副作用では、臨床症状で特記すべきものはなかった。臨床検査成績では、急性腎盂腎炎の1例で、本剤1g/日、7日間投与後、GOT 16 IU→45 IU へと上昇を認めた。本剤中止後32日目34 IU、67日目19 IU へと改善した。

以上、臨床効果および副作用を勘案すると本剤は、各種細菌感染症に対し、有用性があると思われた。

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 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MIHE, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Ceftizoxime (FK 749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 540~548, 1979
- 3) 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 β -lactamase. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 549~553, 1979

CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME (CZX) IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

YUTAKA HAYAKAWA, FUYUHIKO HIGASHI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Ceftizoxime, a newer cephalosporin derivative, was given in 20 patients with 4 cases of pneumonia, 3 cases of bronchitis, 2 cases of cholecystitis, one case of phlegmone of tongue, and 10 cases of pyelonephritis. In patients of pyelonephritis, ceftizoxime was given 0.5 gram twice a day and in other infection, was one gram or 2 grams twice a day intravenously or by intravenous drip-infusion.

As a result, one case of phlegmone, three cases of bronchitis, two cases of pneumonia and two cases of cholecystitis showed satisfactory response. The 7 patients with pyelonephritis responded satisfactorily.

Pathogenic organisms were disappeared in 3 cases of *E. coli*, 2 cases of *Micrococcus*, and each one case of *S. pneumoniae*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*.

No adverse reaction due to ceftizoxime was clinically observed in all cases, but one case demonstrated a transient elevation of serum GOT.