

Ceftizoxime (CZX) にかんする臨床的検討

山本俊幸・加藤政仁・永坂博彦・森 幸三・武内俊彦
名古屋市立大学医学部第一内科

北浦三郎・南條邦夫・加藤錠一
名古屋市立東市民病院内科

呼吸器感染症5例、不明熱1例の中等症以上の内科的感染症6例に Ceftizoxime を使用した結果、有効3例、やや有効2例、判定不能1例の成績を得た。

副作用としては自覚的なものはみられなかったが、臨床検査値の異常としては1例に軽度の BUN の上昇をみたが、本剤によるものか否かは不明であった。

少数例の検討であり結論を出し得ないが、中等症ないし中等症以上の感染症に臨床効果が期待できる薬剤であると考えられる。

Ceftizoxime (CZX) は藤沢薬品中央研究所で開発された新しい注射用セファロスポリン系抗生物質で、グラム陰性桿菌に対して従来のセファロスポリン剤より強力な抗菌力を有し、諸細菌の産生する β -lactamase に対して安定で、インドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *H. influenzae* などにも抗菌活性を示すことが知られている^{1,2)}。また、生体内動態としては血清中濃度は Cefazolin の約 2/3 で、半減期は 1.3~1.5 時間であり、体内で代謝をうけず、投与後 8 時間までに 70~90% が尿中に排泄され、さらに、喀痰、髄液、胆汁中にも高濃度に移行するといわれている^{1,3)}。今回、私どもは本剤を呼吸器感染症を主とする内科的感染症に使用した結果について報告する。

対 象

対象症例は昭和53年10月から昭和54年2月までに当科およびその関連病院に入院した32才から84才にわたる男性患者6例であり、平均年齢は67.5才であった。その疾患別内訳は種々な基礎疾患を合併した気管支肺炎5例、不明熱1例であった (Table 1)。なお6症例全例において皮内反応は陰性であり、またアレルギー既往歴のある患者はなかった。

投与量ならびに投与方法

投与量としては1回1g 1日2回投与したもの4例、1回2g 1日2回投与したもの2例であり、いずれも 200 ml ないし 500 ml の電解質液に溶解し、1ないし2時間をかけて静脈内点滴投与した。

投与日数は10日から25日間であり、平均投与日数および総投与量は 16.5 日間、43.3 g である。

効果判定基準

気管支肺炎について下記の判定基準に従って判定した。

- 著効(++)：薬剤投与後7日以内にすべての自・他覚症状の消失ないし著しい改善のみられたもの
 有効(+): 7日以内に明らかな改善のみられたもの
 やや有効(±): 7日以内に軽度の改善のみられたもの
 無効(-): 7日以内に改善のみられなかったもの

成 績

前項の判定基準に従って判定した結果、有効3例、やや有効2例、判定不能1例の成績であった。以下、各症例について略記する。

症例1；75才、男性、肺癌に合併した気管支肺炎症例である。咳嗽、喀痰、呼吸困難とともに喀痰中から *E. coli* を検出していたが、本剤投与3日目に胸部X線所見の改善を認め、7日目は喀痰、呼吸困難の消失とともに喀痰中 *E. coli* の消失をみたが、赤沈値ならびに CRP 値の正常化がみられず有効と判定した症例である。また、本症例において投与終了後5日目に軽度の BUN の上昇 (21→22→35 mg/dl) を認めたが、同時に測定した血清クレアチニン値は (未測定→1.5→1.4 mg/dl) と変化していない。

症例2；76才、男性、肺癌、肺結核に合併した気管支肺炎の症例である。発熱、咳嗽とともに喀痰中から *K. pneumoniae* を検出しており、本剤投与翌日から下熱したが、投与7日後には胸部X線所見の軽度の改善をみたに過ぎず、また、喀痰中の *K. pneumoniae* は除菌で

Table 1 Clinical responses of Ceftizoxime (CZX)

| Case No. | Name | Age | Body weight (kg) | Clinical diagnosis Underlying disease | Severity | Prior drug (Effect) |
|----------|-------|-----|------------------|--|----------|--|
| 1 | T. I. | 75 | 49.5 | Bronchopneumonia Pulmonary cancer | Severe | — |
| 2 | E. O. | 76 | 51.0 | Bronchopneumonia Pulmonary cancer Pulmonary tuberculosis | Severe | MINO 200 mg/day (Poor) |
| 3 | G. A. | 84 | 50.0 | Bronchopneumonia | Severe | CBPC 5~10 g/day (Poor) |
| 4 | K. M. | 32 | 48.3 | Bronchopneumonia Disseminated intra- vascular coagulopathy Monocytic leucemia | Severe | SBPC 10 g/day (Poor) CEZ 3 g/day (Poor) |
| 5 | N. Y. | 64 | 57.0 | Bronchopneumonia Old pulmonary tuberculosis | Moderate | — |
| 6 | E. H. | 74 | 54.0 | Unknown fever HONKIN'S disease | Severe | — |

Table 2 Laboratory data of Ceftizoxime (CZX)

| Case No. | | Blood examination | | | | | | | | |
|----------|---------|--------------------------------------|--------------|-----------|---|----------------------------|----------------|---------------|--------------|--------------|
| | | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | WBC (/mm ³) | Neutro. (%) | Lymph. (%) | Mono. (%) | Eosi. (%) |
| 1 | Before | 467 | 14.1 | 41.3 | 21.4 | 10,700 | 68 | 26 | 2 | 3 |
| | 9 days | 513 | 15.0 | 44.7 | 24.2 | 9,400 | | | | |
| | After | 445 | 12.6 | 38.2 | 16.2 | 9,200 | 68 | 24 | 5 | 2 |
| 2 | Before | 283 | 9.3 | 28.1 | 20.3 | 9,600 | 90 | 5 | 5 | 0 |
| | 6 days | 296 | 10.6 | 29.9 | 12.6 | 16,900 | | | | |
| 3 | Before | 416 | 12.2 | 37.4 | 34.6 | 11,000 | | | | |
| | 7 days | 467 | 13.2 | 39.4 | | 18,400 | 82 | 16 | 1 | 1 |
| 4 | Before | 350 | 10.4 | 30.8 | 2.1 | 800 | 30 | 18 | 52 | 0 |
| | 8 days | 304 | 9.1 | 26.0 | | 1,700 | 39 | 4 | 57 | 0 |
| | 15 days | 247 | 7.2 | 20.7 | | 1,200 | | | | |
| 5 | 3 days | 451 | 14.3 | 39.8 | 16.3 | 6,200 | 93 | 7 | 0 | 0 |
| | After | 408 | 11.6 | 34.0 | | 4,900 | | | | |
| 6 | Before | 366 | 10.5 | 29.8 | 7.7 | 2,700 | 49 | 36 | 9 | 15 |
| | 14 days | 371 | 11.1 | 33.1 | 15.8 | 2,900 | 49 | 34 | 12 | 5 |
| | After | 315 | 9.2 | 28.1 | 10.6 | 1,300 | 4 | 76 | 20 | 0 |

| Isolated organism | Daily dose | Duration (Days) | Combined drug | Clinical effects | Bacteriological effects | Side effects |
|----------------------------|-------------------------------|-----------------|---------------------------|------------------|-------------------------|--------------|
| <i>E. coli</i> → (-) | 1.0 g × 2 | 18 | — | (+) | (+) | (-) |
| <i>K. pneumoniae</i> → (-) | 1.0 × 2 | 10 | Prednisolone 10 mg/day | (±) | (+) | (-) |
| <i>K. pneumoniae</i> → ? | 2.0 × 2 | 13 | TOB 60 mg/2 days | (+) | (?) | (-) |
| ? → GNB | 2.0 × 2 | 21 | Betamethasone 8 mg/day | (±) | (?) | (-) |
| ? → ? | 1.0 × 1 1.0 × 2 1.0 × 1 | 4 6 2 | — | (+) | (?) | (-) |
| ? → ? | 1.0 × 2 | 25 | Glutathione 300 mg/day | (?) | (?) | (-) |

| Baso. (%) | GOT (I. U.) | GPT (I. U.) | Al-P (I. U.) | BUN (mg/dl) | Na (mEq/l) | K (mEq/l) | Cl (mEq/l) | Urine | ESR [1° mm] | CRP |
|-----------|-------------|-------------|--------------|-------------|------------|-----------|------------|--------|-------------|-----|
| 1 | 51 | 54 | 221 | 21 | 138 | 4.5 | 100 | Normal | 45 | 2+ |
| | 36 | 27 | 199 | 22 | 126 | 4.8 | 87 | Normal | 65 | 4+ |
| 1 | 58 | 29 | 189 | 35 | 134 | 4.0 | 96 | | 33 | 1+ |
| 0 | 32 | | 303 | 15 | 135 | 4.4 | 100 | Normal | 74 | 5+ |
| | 45 | 47 | 258 | 17 | 134 | 4.7 | 99 | | | |
| 0 | 26 | 54 | 98 | 21 | | | | | 91 | 6+ |
| 0 | 49 | | | 11 | | | | | | 2+ |
| 0 | 81 | | 187 | 22 | 128 | 4.0 | 89 | | 1 | |
| 0 | 38 | 39 | 90 | 21 | 132 | 4.3 | 98 | Normal | 1 | |
| 0 | 22 | | 68 | 21 | 130 | 4.2 | 95 | Normal | 10 | |
| 0 | 25 | 11 | 79 | 17 | 135 | 4.5 | 96 | Normal | 10 | 1+ |
| | 32 | | 78 | 14 | 128 | 4.5 | 92 | | 18 | |
| 1 | 77 | 50 | 217 | 15 | 131 | 3.8 | 110 | Normal | 18 | 5+ |
| 0 | 21 | 30 | 212 | 9 | 140 | 3.8 | 107 | Normal | 23 | ± |
| 0 | 63 | 78 | 137 | 17 | 137 | 3.3 | 105 | Normal | 25 | 5+ |

きたが、他の自他覚所見の改善がみられず、やや有効と判定した症例である。

症例 3; 84才, 男性, 発熱, 咳嗽, 膿性痰とともに喀痰中から *K. pneumoniae* が検出され, Carbenicillin 10g/日 3 日間の投与で無効であったため本剤が投与された症例である。本例においては Tobramycin 60 mg が隔日に併用投与された。投与 3 日目には下熱, 呼吸困難の消失をみるとともに, 10 日目には胸部 X 線異常所見の消失ならびに CRP 値の改善 (6+ → 2+ → 1+) を認めたが, 白血球数の減少がみられず, 有効と判定した症例である。細菌学的には投与後の菌検索が行なわれず不明であった。

症例 4; 32才, 男性, 単球性白血病に合併した気管支肺炎の症例であり, 同時に血管内凝固症候群を合併していたきわめて重症例である。副腎皮質ホルモン製剤が継続投与されており, 本剤投与前に Sulbenicillin, Cefazolin がそれぞれ投与されたがいずれも無効であり本剤が投与された。本剤投与後約 1 週間下熱傾向がみられ, 5 日目の胸部 X 線において異常陰影の改善がみられたが, その他の所見の改善は明らかでなく, やや有効と判定した。

症例 5; 64才, 男性, 陳旧性肺結核に合併した気管支肺炎症例であり, 本剤投与 7 日目の胸部 X 線において異常所見の消失をみ, 咳嗽, 喀痰は軽度に持続したが, 呼吸困難は消失し, 有効と判定した症例である。

症例 6; 74才, 男性, 38°C 前後の発熱, CRP 陽性 (5+) 等から不明熱として精査中の症例であるが, 肝機能障害, B 胆汁から *E. cloacae* の検出ならびに右季肋部痛等の腹部所見などから胆道感染症を疑われ, 本剤の投与が行なわれた。25 日間の投与で一過性的下熱 (下熱期 14 日間) を認め, 一見有効のように考えられ, その後の発熱が薬剤過敏によることも考慮されたが, その後に行なわれたリンパ節生検等から Hodgkin's disease が判明したため, 効果判定から除外した症例である。

副作用

自覚的な副作用としては 6 例全例において認められず, 臨床検査値の異常としてはすでに述べたとおり, 症例 1 において軽度の BUN の上昇を認めたが, その他検索し得た範囲内では異常をきたしたものはなく, 肝機能障害例においてもさらに増悪する傾向はみられなかった (Table 2)。

考案

すでに述べたとおり, CZX は他のセファロsporin 剤と異なり, β -lactamase に抵抗性を示し, インドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *H. influenzae* などにも抗菌活性を示すことが特徴とされているが^{1,2)}, 今回, 私共が検討した症例からの分離菌は *E. coli* ならびに *K. pneumoniae* であり, この特徴を立証することはできなかった。しかし, 今回の効果判定が行なえた 5 症例については悪性腫瘍を基礎に発症したか, あるいは高齢者の感染症で比較的重篤な症例であり, 有効 3 例, やや有効 2 例の結果を得たことは, 今後, 本剤が中等症以上の感染症に対してその臨床効果が期待できるものと考ええる。また, 1 日投与量については 2g 投与 4 例, 4g 投与 2 例であったが, 少数例であり比較できなかった。しかし 2g 投与例でも 3 例中 2 例に有効であったので症例を中等症に限れば 2g でも充分と思われた。

最後に副作用については自覚的なものは全例でみられなかった。1 例 (症例 1) において臨床検査値の異常として軽度の BUN の上昇がみられた。本例においては投与開始時すでに 21mg/dl と高値を示しており, 血清クレアチニン値は変化していないので本剤が直接その原因となったか否かについては不明である。また症例 4 に貧血傾向, 症例 6 に貧血傾向と GPT 上昇を認めるが, いずれも基礎疾患による変動と考える。

以上, 今回の私共の成績はわずか 6 例という少数例のものであり, 結論をだすことは困難であるが, いずれにしても今後さらに症例を増した検討が必要と考える。

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 FK 749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) NISHIDA, M.; T. KAMIMURA, N. OKADA, Y. MATSUMOTO, Y. MINE, T. MURAKAWA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Comparison of antibacterial activity of a new cephalosporin, Ceftizoxime (FK749) with other cephalosporin antibiotics. J. Antibiotics 32: 1319~1327, 1979
- 3) NAKASHIMA, K.; H. HASHIMOTO, K. SUZUKI & K. NISHIJIMA: Clinical pharmacokinetics and safety of FK 749 in healthy volunteers. 11th ICC and 19th ICAAC, 555, 1979

CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME (CZX)

TOSHIYUKI YAMAMOTO, MASAHITO KATO, HIROHIKO NAGASAKA,

KOZO MORI and TOSHIHIKO TAKEUCHI

First Department of Internal Medicine, Nagoya City University, School of Medicine

SABURO KITaura, KUNIO NANJO and JOICHI KATO

Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi Hospital

Ceftizoxime was used in a total of 6 cases of moderately severe or severe infections in the field of internal medicine, 5 of respiratory tract infection and 1 of a fever of unknown origin. The results in this series were good in 3 cases, fair in 2 cases and unknown in one case.

No subjective symptoms occurred as adverse reactions by the drug. In one case the treatment with the drug was associated with a slight elevation of BUN, but it was uncertain as to whether or not this abnormality was attributable to the drug.

Although no conclusive statement can be made from this study of a small group of cases, it can be said at least that the drug may be anticipated to prove of clinical benefit in the treatment of moderately severe or severe infection.