

Ceftizoxime (FK749) に関する基礎的、臨床的研究

大久保 況・岡本緩子・右馬文彦・上田良弘・前原敬悟・牧野純子

関西医科大学第一内科

新しい cephalosporin 系抗生物質 Ceftizoxime についてその臨床分離菌に対する抗菌力およびラット臓器内濃度を測定するとともに臨床的検討をも実施し、以下の成績を得た。

1) *S. aureus* に対する抗菌力は Cefotaxime と同等で、Cefazolin, Cefuroxime, Cefotiam, Cefmetazole よりいくぶん弱い。が、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* に対しては Cefotaxime とともにこれらの薬剤より強い抗菌力を示した。*P. mirabilis*, *S. marcescens* に対しては検討薬剤中もっとも強い抗菌力を示した。

2) ラットに 100 mg/kg 筋肉内投与したときの臓器内分布を検討した結果、腎>肝>血>肺>筋>脾>脳の順であった。またその濃度は Cefazolin, Cephalothin, Cephaloridine より高値であった。

3) 尿路感染症 4 例、呼吸器感染症 2 例、胆嚢炎 1 例、不明熱 1 例の計 8 例に Ceftizoxime を 1 日 2～4 g, 3.5～13 日間、点滴静注した。その結果、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 1 例の成績が得られた。副作用、臨床検査値の悪化例は 1 例もみられなかった。

序 文

今回、藤沢薬品研究所で開発された Ceftizoxime は、従来の cephalosporin 系抗生剤との間に交叉耐性が少なく、以前に同所から出された Cefazolin (CEZ) より感染治療効果も優れているとされている¹⁾。

本剤は CEZ の構造式の 3 位の置換基をなくし、7 位の置換基を変えた新しい製剤で、最近開発された cephalosporin 剤である Cefotiam (CTM), Cefuroxime (CXM), Cefmetazole (CMZ), Cefotaxime (CTX) と同様に、その臨床効果が期待されるものである。

われわれは本剤につき基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

材料と方法

I. 感受性検査

臨床材料から分離したグラム陽性および陰性菌について Ceftizoxime に対する MIC を測定し、同時に他の cephalosporin 系 (CEPs) のそれと比較検討した。なお測定方法は化学療法学会標準法²⁾ (寒天平板希釈法) によった。接種菌量はペプトン水 24 時間培養の原液 (約 10^8 cells/ml) でグラム陽性菌および陰性菌を、さらにグラム陰性菌では原液の 100 倍希釈液 (約 10^6 cells/ml) でも検討した。

II. ラットの臓器内濃度

1) 試験管内回収実験

ラットに投与実験を行なうに先き立ち、瀕死させたラットの各臓器エマルジョンに既知の Ceftizoxime の生食水溶液 (終末濃度 8 μ g/ml および 80 μ g/ml) を加えて 4℃ で 1 夜放置し、充分拡散均一化させてから上清からの Ceftizoxime の回収率を測定した。濃度測定は検定菌として枯草菌 ATCC 6633 を用いる帯培養法³⁾により実施した。

2) 臓器内濃度

体重約 200 g のラットに 100 mg/kg の Ceftizoxime を筋注し、3 匹を 1 群とし、 $\frac{1}{2}$ 時間後、1 時間後、2 時間後の各臓器内濃度を測定した。なお濃度測定は回収実験に準じて実施した。標準曲線は Ceftizoxime のリン酸緩衝液 (pH 7.2) 希釈液で作成した。

III. 臨床的検討

投与対象は昭和 53 年 10 月から 54 年 3 月までに当院内科に入院した患者で気道感染症 2 例 (肺炎 1 例、気管支喘息の細菌感染 1 例)、尿路感染症 4 例、胆嚢炎 1 例、下肢静脈血栓症 (3 カ月前発症) で加療中の不明熱者 1 例、計 8 例である。投与方法は 1～2 g を 100～500 ml の電解質に溶解し、1 日 2 回 1～2 時間の点滴静注で 3.5～13 日間投与し、その効果を検討し、同時に副作用についても観察した。なお、他の抗生剤、消炎剤は併用しなかった。

成 績

I. 感受性検査

S. aureus 41 株に対する Ceftizoxime の MIC は、うち 30 株が 1.56～3.13 $\mu\text{g/ml}$ に集中し、CTM は 0.2～1.56 $\mu\text{g/ml}$ に、CMZ は 0.78～6.25 $\mu\text{g/ml}$ に、CXM は 0.39～3.13 $\mu\text{g/ml}$ に集まっている。いっぽう CEZ は 0.2～12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、CTX は 0.78～100 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布している (Table 1)。

E. coli 41 株に対する Ceftizoxime の MIC は、接種菌量 10^8 cells/ml では 34 株が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあり、

6 株が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示し、CTX ともっとも似た分布を示す。ただし耐性菌は CTX のほうが小さい MIC を示す (6.25～25 $\mu\text{g/ml}$)。接種菌量 10^8 cells/ml では 1～2 段階 MIC は大きくなっている (Table 2)。

Klebsiella 28 株に対する Ceftizoxime の MIC は、接種菌量 10^8 cells/ml では 23 株が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあり、やはり CTX ともっとも似た分布を示し、菌量を多くすると (10^8 cells/ml)、両者の MIC とも 1～2 段階大きくなる (Table 3)。

Table 1 *S. aureus* 41 strains (Inoculum size: 10^8 cells/ml)

Drug	M I C ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Ceftizoxime		1			1	22	8	1			6	2	
CEZ			3	10	15	5	3	2	3				
CTM			5	11	19	3				1	2		
CMZ					16	18	3	4					
CTX		1			2	15	12	4	2	2	2	1	
CXM				5	22	7	3				1	2	1

Table 2 *E. coli* 41 strains

Inoculum size	Drug	M I C ($\mu\text{g/ml}$)													
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10^8 cells/ml	Ceftizoxime	9	10	11	4			1					4	1	1
	CEZ						3	10	14	4	7	2	1		
	CTM		6	12	9	5	3				1	1	4		
	CMZ					8	15	4	12	2					
	CTX	11	11	6	5	1				1		6			
	CXM					1	5	5	9	6	5	4	4	2	

Inoculum size	Drug	M I C ($\mu\text{g/ml}$)													
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10^8 cells/ml	Ceftizoxime	3	11	6	7	3	3				1	1		2	4
	CEZ						1	3	5	9	8	7	5	1	2
	CTM			7	8	6	6	5	2			1	3	2	1
	CMZ					5	15	6	6	7	2				
	CTX	2	16	7	4	4	1				1	6			
	CXM					2	2	6	6	8	5	4	1	4	3

Table 3 *Klebsiella* 28 strains

Inoculum size	Drug	M I C ($\mu\text{g/ml}$)													
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 ⁶ cells/ml	Ceftizoxime	13	7	1	2				1		1	1			2
	CEZ				2	1		8	6	4	3		1	1	2
	CTM			10	7	4	3						3		1
	CMZ					3	16	4	1		1	1		1	1
	CTX	9	8	4	3							2	1	1	
	CXM				1			8	9	5		1		2	2
Inoculum size	Drug	M I C ($\mu\text{g/ml}$)													
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 ⁸ cells/ml	Ceftizoxime	6	7	1	3	2	2			1		1	2		3
	CEZ					1	1	7	6	1	2	3	1	2	4
	CTM			3	4	6	6	2	1		2				4
	CMZ						10	6	5	3	1			1	2
	CTX	3	6	6	1	4	1		1		1	1	1	1	2
	CXM					1		6	8	6	1		1		5

Table 4 *P. mirabilis* 36 strains

Inoculum size	Drug	M I C ($\mu\text{g/ml}$)													
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 ⁶ cells/ml	Ceftizoxime	31	1		1								3		
	CEZ								14	13	6	1			2
	CTM			1	14	13	3				1	2			2
	CMZ						3	13	13	5		2			
	CTX	14	12	3	2		2				2		1		
	CXM						1	24	6			1	1	1	2
Inoculum size	Drug	M I C ($\mu\text{g/ml}$)													
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 ⁸ cells/ml	Ceftizoxime		6	6	5	8	4					3		1	3
	CEZ									13	14	5	2		2
	CTM				1	3	11	8	6	2	1			2	2
	CMZ							9	15	9	1		1		1
	CTX	1	9	5	8	3	4	1				1	2		2
	CXM							19	8	3		1		3	2

Table 5 *S. marcescens* 31 strains

Inoculum size	Drug	M I C ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10^6 cells/ml	Ceftizoxime	7	3	3	1	1	4	6	5		1			
	CEZ													31
	CTM										7	4	1	19
	CMZ						1		4	6	3	2	3	12
	CTX	1	4	7	4	1	3	2	2	5	2			
	CXM											6	2	23
Inoculum size	Drug	M I C ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10^8 cells/ml	Ceftizoxime		2	5	6	1	2	2	3		2	3	2	3
	CEZ													31
	CTM													31
	CMZ						1				6	5	3	16
	CTX			7	5	1	4	3	2		2	3	2	2
	CXM												1	30

Table 6 *P. aeruginosa* 38 strains

Inoculum size	Drug	M I C ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10^6 cells/ml	Ceftizoxime				1				4	9	13	6	2	3
	CTX							1	9	12	9	6		1
Inoculum size	Drug	M I C ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10^8 cells/ml	Ceftizoxime							1		2	10	13	6	6
	CTX								1	12	9	9	6	1

P. mirabilis 36 株に対する Ceftizoxime の MIC は菌量 10^6 cells/ml では 3 株が $50 \mu\text{g/ml}$ にある以外は、他の比較抗生剤のうちもっとも優れ、32 株が $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下である。ただし菌量が 10^8 cells/ml となると 1～数段階 MIC が高くなり、CTX とほぼ同じ MIC を示す (Table 4)。

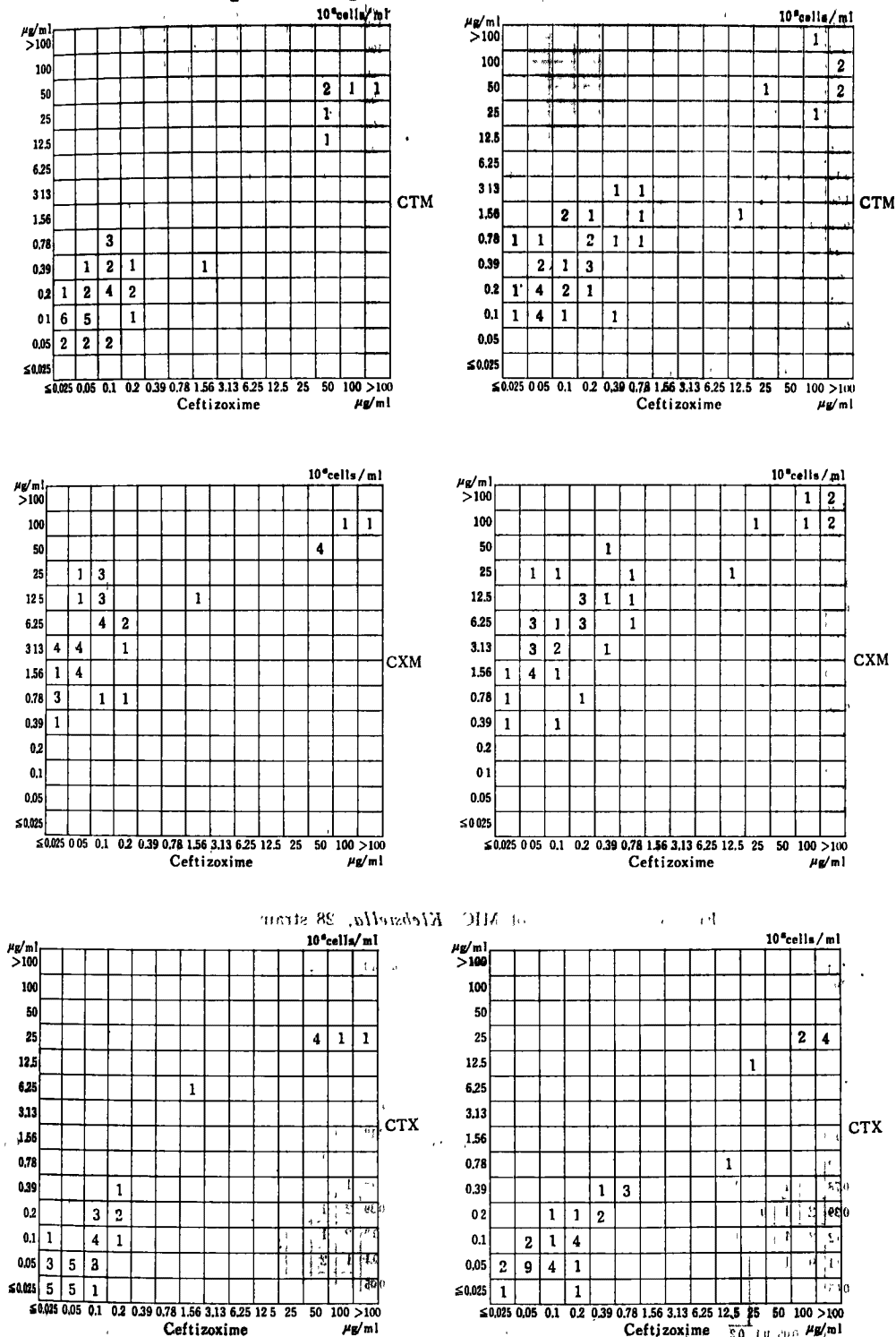
S. marcescens 31 株に対する Ceftizoxime の MIC は $0.05 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ と広く分布し、CTX よりやや強いが (菌量 10^6 cells/ml)、菌量が多くなると (10^8 cells/ml) 10 株が $25 \mu\text{g/ml}$ 以上となり、CTX に似ている。

これに対し、CMZ は菌量 10^6 cells/ml で $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上 (10^8 cells/ml では $25 \mu\text{g/ml}$ 以上)、CTM では $25 \mu\text{g/ml}$ 以上 (10^8 cells/ml では $100 \mu\text{g/ml}$ 以上)、CXM では $50 \mu\text{g/ml}$ 以上 (10^8 cells/ml では $100 \mu\text{g/ml}$ 以上)、CEZ はすべての株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性である (Table 5)。

P. aeruginosa 38 株では、CTX とほぼ同様、大部分が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上で菌量 10^6 cells/ml と 10^8 cells/ml とでは 1～2 段階の差がある (Table 6)。

以上の各菌株の MIC の相関関係は Fig. 1～6 に示

Fig. 2 Correlagram of MIC (*E. coli*, 41 strains)



(Continued)

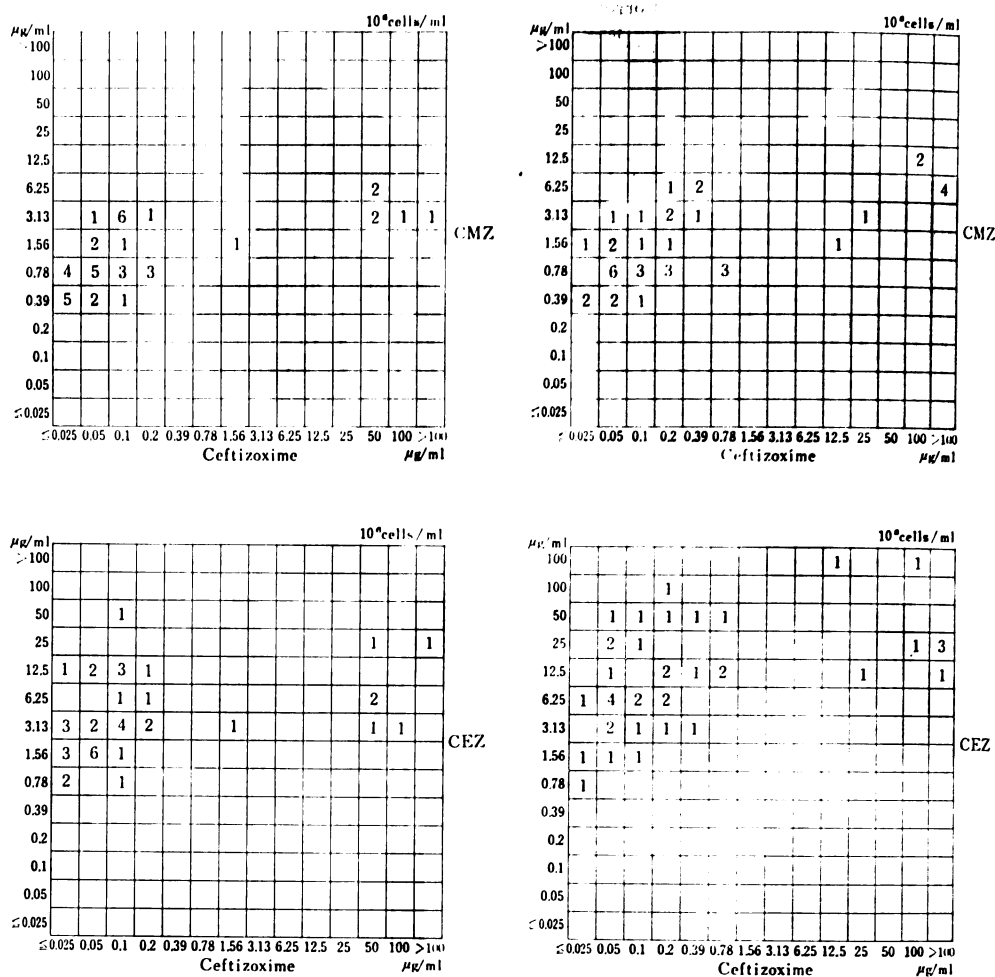
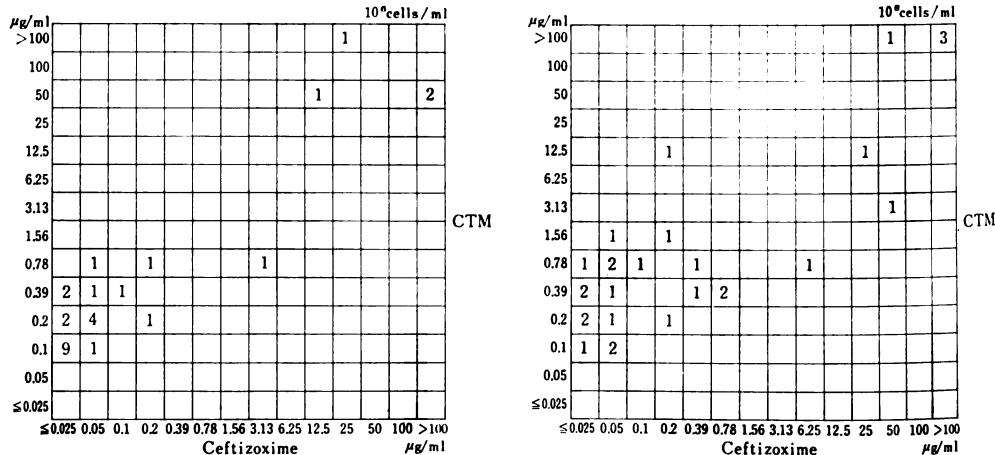
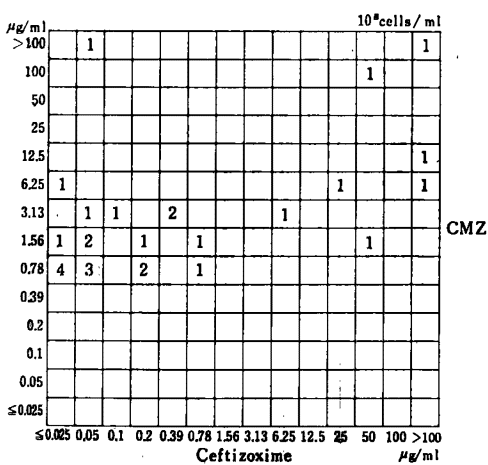
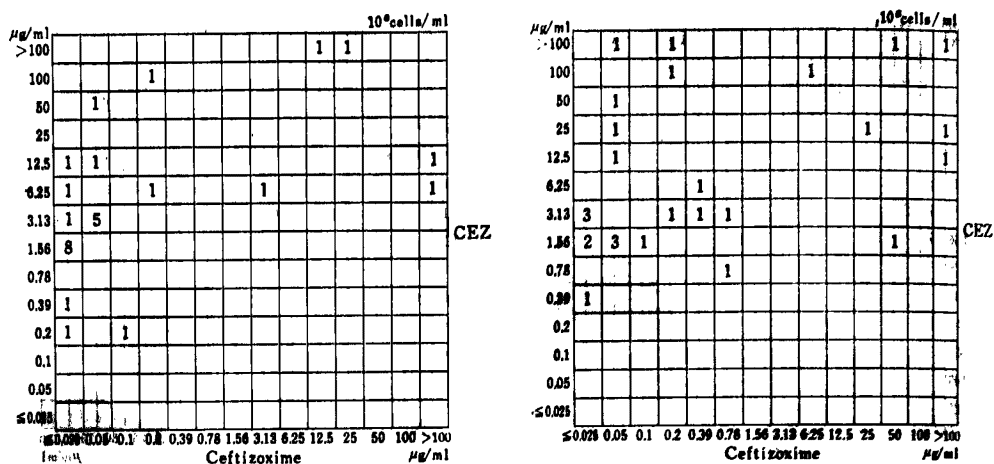
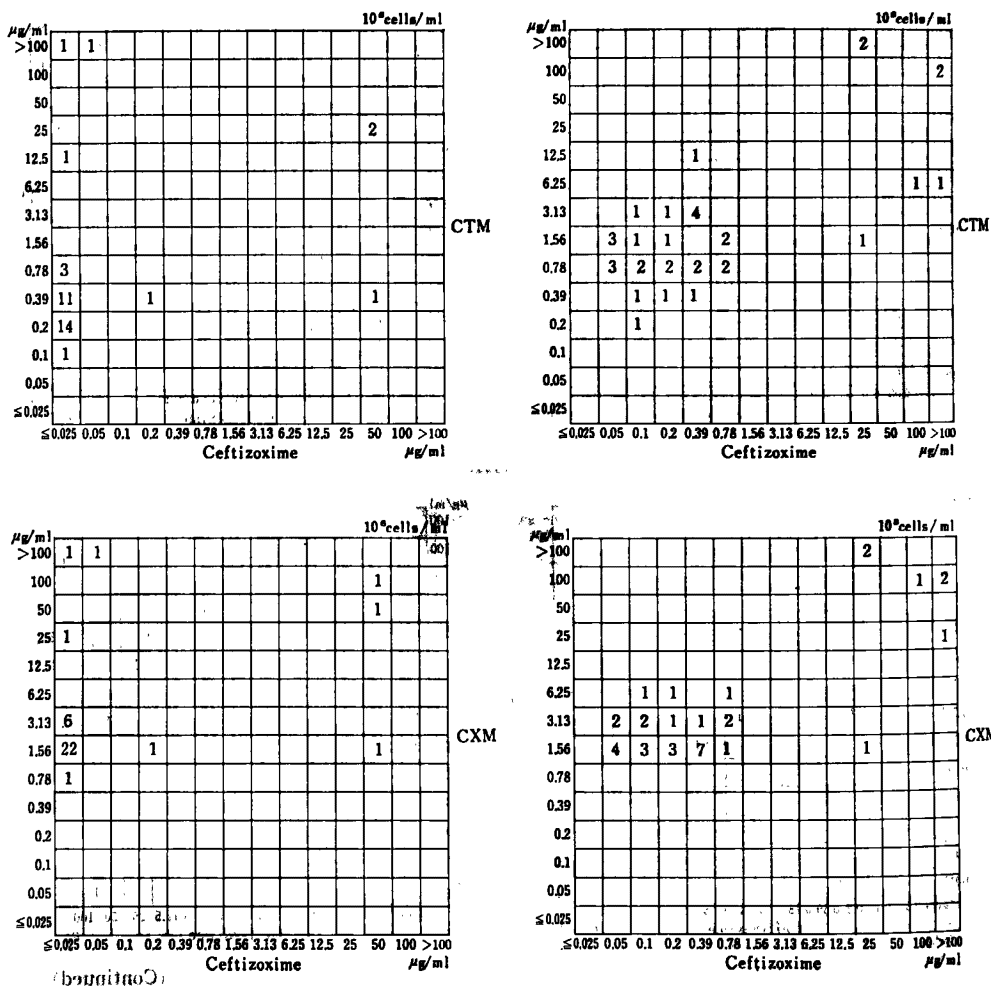


Fig. 3 Correlogram of MIC (*Klebsiella*, 28 strains)





(Continued)

Fig. 4 Correllogram of MIC (*P. mirabilis*, 36 strains)

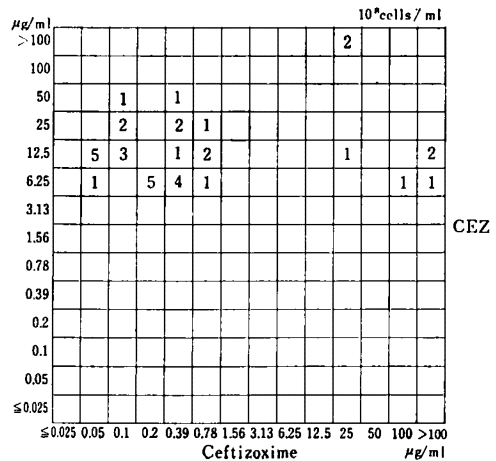
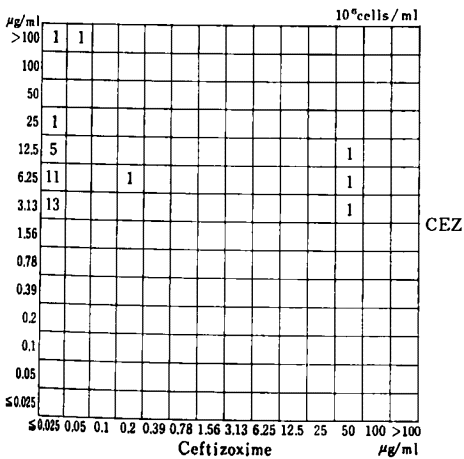
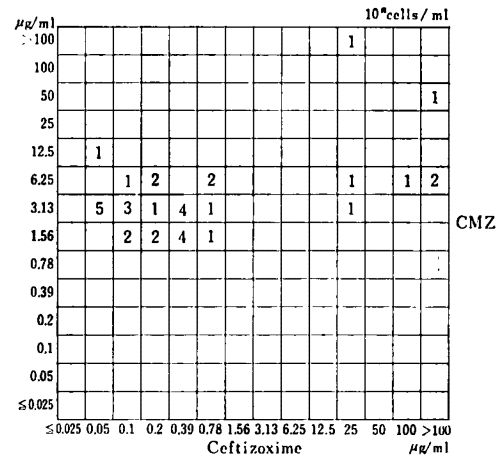
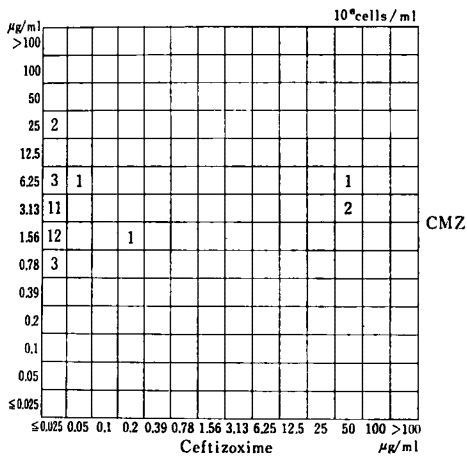
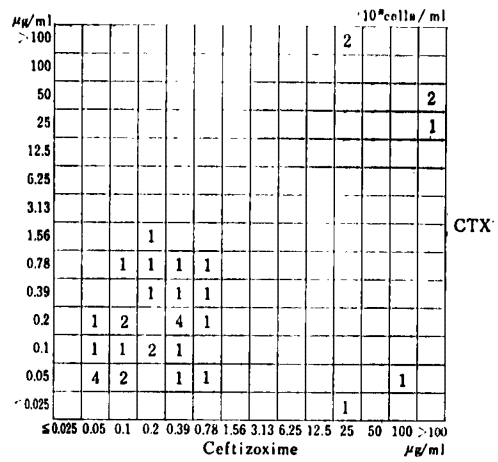
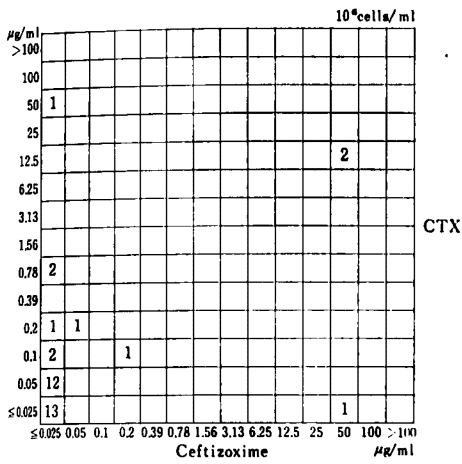
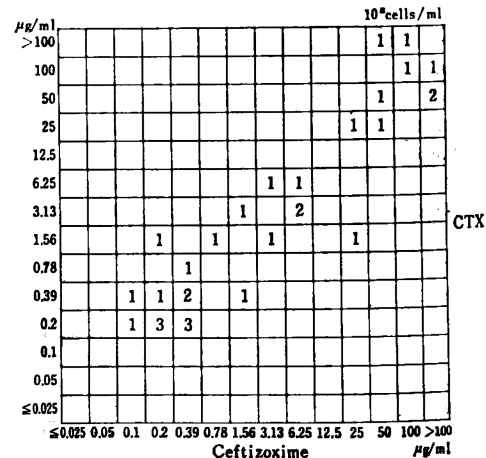
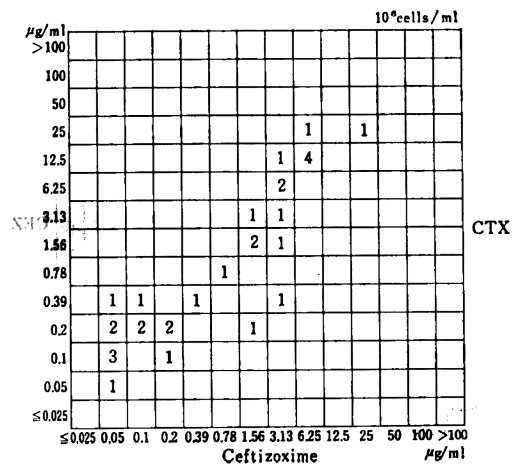
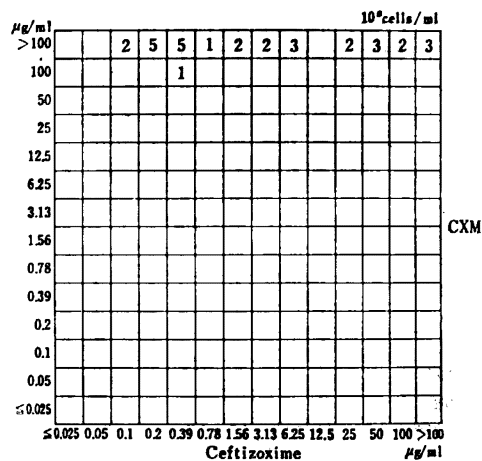
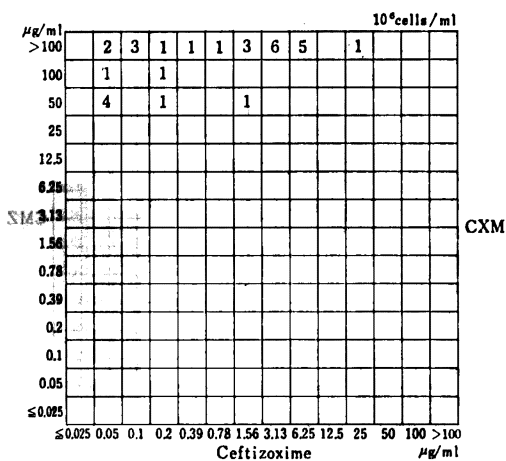
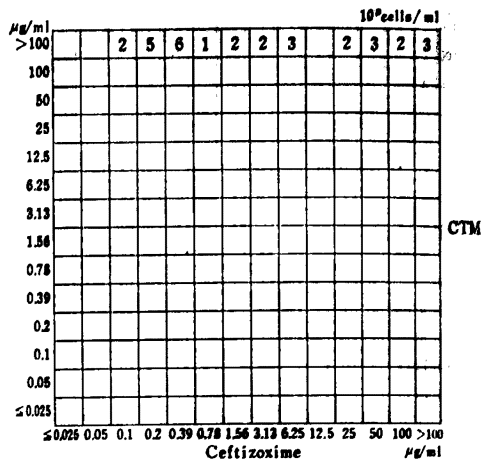
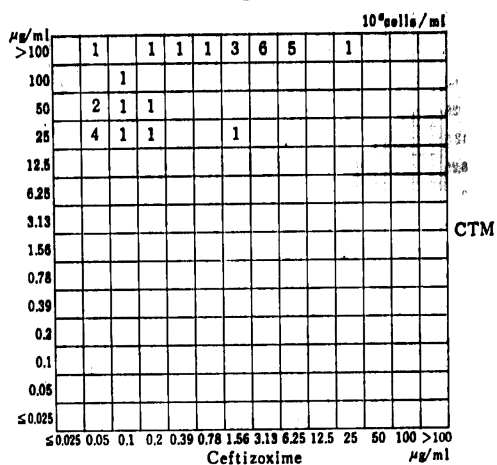


Fig. 5 Correlogram of MIC (*S. marcescens* 31 strains)

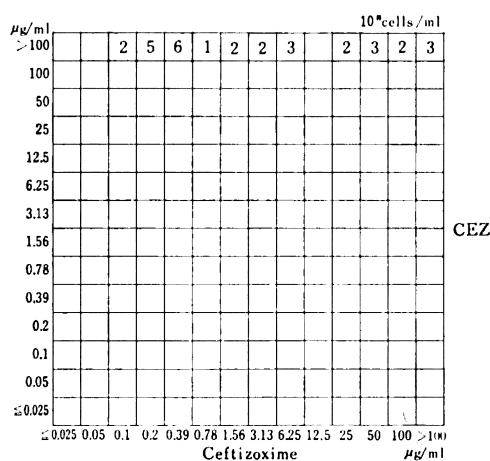
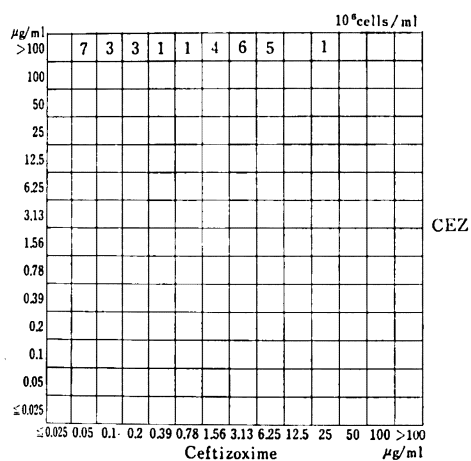
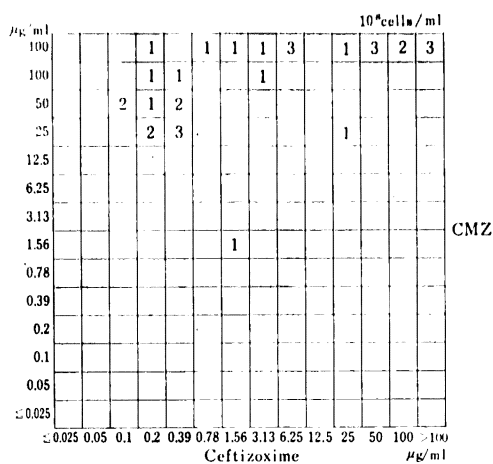
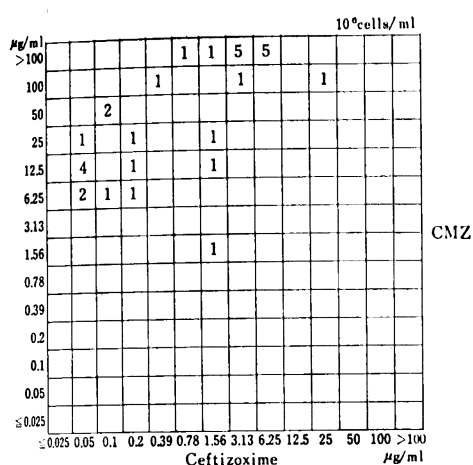
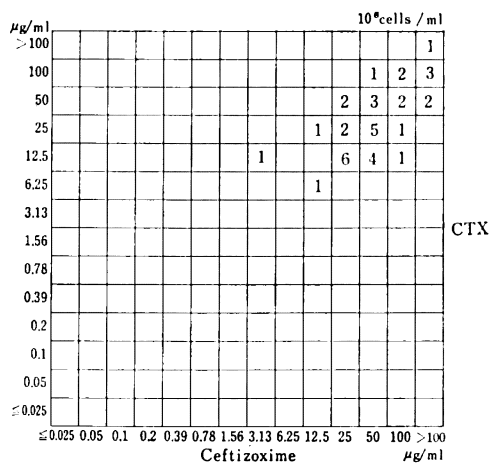
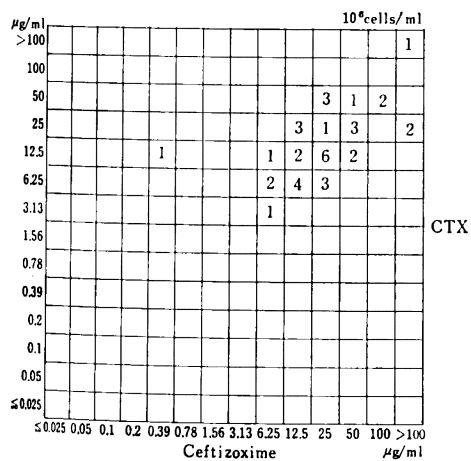
Fig. 6 Correlogram of MIC (*P. aeruginosa* 38 strains)

Table 7 *In vitro* recovery rate of Ceftizoxime from organ emulsion

Tissue	Theor. value	
	80 µg/ml	8 µg/ml
Liver	99.3%	100.0%
Spleen	89.4	82.5
Kidney	90.4	78.8
Lung	89.4	91.3
Muscle	93.8	92.5
Brain	88.1	83.8
Blood	83.1	92.5

したとおりで、CTM, CXM, CMZ, CEZ と比べて *S. aureus* では CZX が劣る菌株が多かったが、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* では CZX が優る菌株が 64~100% みられた。とくに *S. marcescens* では多くの菌株が 10^8 cells/ml 接種時でも他の 4 剤に耐性を示したが、CZX には高感受性を示したものが多かった。

CTX とは比較的相関した成績を示したが、 10^8 cells/ml 接種時に *E. coli* では CZX が CTX より劣る菌株が 56% みられたのに対し、CZX が優る菌株は 12% であった。一方 10^6 cells/ml 接種時には CZX が劣る菌株は *P. mirabilis* で 8%, *S. marcescens* で 13% みられたのに対し、CZX が優る菌株は *P. mirabilis* で 53%, *S. marcescens* で 58% みられた。

II. ラットにおける臓器内濃度

1) 試験管内回収実験

理論濃度 8 µg/ml では 80~110%, 80 µg/ml では 83~99% 程度を回収し得た (Table 7)。臓器間に大差はなかった。

2) 臓器内濃度

測定値 (free 値) は Table 8 および Fig. 7 のように腎にもっとも高く、ついで肝>血>肺>筋>脾>脳の順であった。これを前述の Ceftizoxime の試験管内回収率で補正した total 値を Table 9 および Fig. 8 に示してある。回収率が 100% に近いので当然のことながら free 値と total 値とは近似している。

Table 8 Tissue concentration of Ceftizoxime

Tissue	Hr	Rats 100 mg/kg i. m. [Free]				
		¼	½	1	2	4
Liver		154.7	91.8	44.3	7.9	0
Spleen		17.7	13.3	2.7	0.6	0
Kidney		500.0	286.7	129.7	39.5	0.8
Lung		84.3	48.3	16.7	5.3	0
Muscle		20.9	15.3	4.2	2.4	0
Brain		1.3	Trace	0	0	0
Blood		108.0	59.3	27.7	9.9	0.4

(µg/g, ml)

III. 臨床的研究

その一覧を Table 10 に示した。

症例 1 F.M. 32才 女 急性肺炎, 中等症

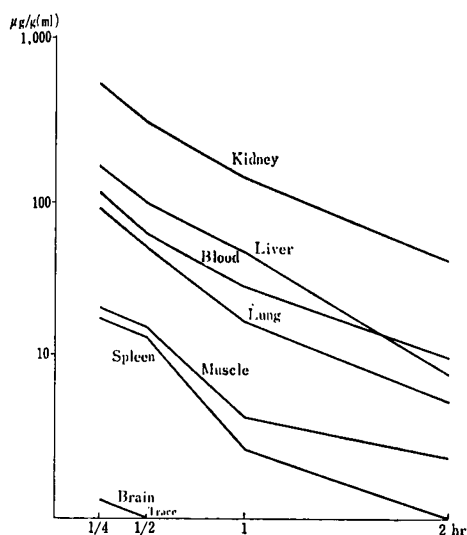
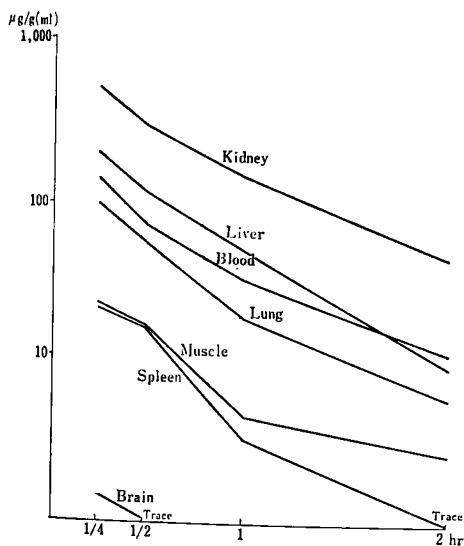
約 1 週間前から咳嗽および発熱あり, 5 日前からそれらが増強するとともに呼吸困難を伴うようになった。本剤の朝夕 1g 点滴静注を開始し, 4 日目には自覚症状が著明に改善され, 胸部 X 線像も良くなっていったが, 13 日間投与で中止したところ, 約 1 週後再発した。なお本剤の投与前の CRP は (卅), 中止時 (+), 喀痰菌は *Pseudomonas* 属, 1 週後 *S. marcescens*, 本剤中止時は normal flora であった。赤沈値は投与前 87mm, 中止時 20 mm となった。以上, 本剤の約 2 週投与で, 自覚症状の改善ならびに胸部 X 線像の一過性改善が認められたが, CRP が陰性化せず, また中止後再発したことからやや有効と判定した。

症例 2 Y.S. 36才 男 気管支喘息の細菌感染, 中等症

10 才頃から気管支喘息を発症していた患者で, 昭和 53 年 10 月頃から咳嗽および喀痰量が増加し, 漸次膿性喀痰を認めるようになった。約 1 カ月後, 本剤を朝夕 1g 投与し喀痰の性質はよくなり, 投与前の *K. pneumoniae* も消失し有効と判定した。

症例 3 S.T. 50才 女 急性腎盂腎炎

約 1 週間前から頻尿および排尿痛をきたして売薬を服用, 39℃ 台の発熱ならびに腰痛を認めるようになって当科をおとずれた。本剤を朝夕 2g, 8 日間投与し, 5 日

Fig. 7 Tissue concentration of Ceftizoxime
100 mg/kg i. m. Rats [Free]Fig. 8 Tissue concentration of Ceftizoxime
100 mg/kg i. m. Rats [Total]

日には平熱となり自覚症状ならびに尿所見ともに改善した。本例は投与前の尿中菌培養は陰性であったが、尿所見から腎盂腎炎の診断は明らかで、有効と判定した。

症例4 M.O. 78才 女 急性腎盂腎炎

長期にわたり糖尿病で加療しているが control 不良の患者で38℃台の発熱および左腰部痛をきたして入院し

Table 9 Tissue concentration of Ceftizoxime
Rats 100 mg/kg i. m. [Total]

Tissue	Hr 1/4	1/2	1	2	4
Liver	195.0	110.0	48.5	9.2	0
Spleen	21.0	16.0	3.3	Trace	0
Kidney	495.0	290.0	139.0	43.0	Trace
Lung	94.0	54.0	18.5	5.9	0
Muscle	22.5	16.5	4.6	2.7	0
Brain	1.5	Trace	0	0	0
Blood	135.0	70.0	32.0	11.1	Trace

(µg/g, ml)

た。基礎疾患もあるため1日4g(2g, 2回)のCeftizoximeを投与したところ、翌日から解熱傾向を認め5日目から平熱となり、自覚症状ならびに尿所見の改善がみられた。また投与前尿中菌は *E. cloacae* であったが、投与後消失したので有効と判定した。

症例5 S.M. 86才 女 慢性尿路感染症

脳動脈硬化症ならびに脳軟化症で入院中の患者でバルーン・カテーテル留置を行なっていて発熱、蛋白尿を認めるようになった。尿所見から尿路感染症と診断、本剤を1日4g(2g, 2回)投与4日目から平熱となり尿所見も改善したため6日間で中止、尿中の菌は本剤投与前 *C. freundii* で、中止時 *P. aeruginosa* を一過性に認めたが、一応本剤は有効と判定した。なお本剤投与前の GOT が68uで投与終了後に95uとなっているが、本例は元来、心筋障害があり、平常からこの程度のGOTの変動はしばしば認められ、本剤によるものと断定しがたい。

症例6 T.K. 75才 男 慢性尿路感染症

前立腺癌の肝および脳への転移を認め、バルーン・カテーテル留置中、発熱、悪心をきたし、尿沈渣に強度の尿路感染症の所見があった。Ceftizoximeを1日2g(1g, 2回)点滴静注し、翌日から下熱、漸次尿所見もよくなり、CRPも改善した。なお本例の投与前尿中菌は *E. coli* (10^6 cells/ml) であったが、投与終了時には消失した。本剤投与後の臨床検査値で赤血球数、ヘモ

Table 10 Clinical results with Ceftizoxime

No.	Name	Sex, Age	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms		Daily dose	duration (day)	Effect	Side effect
				Before	After				
1	F.M.	F 32	Acute pneumonia (-)	<i>Pseudomonas</i>	Normal flora	1g×2 D.I.	13	±	-
2	Y.S.	M 36	Chronic RTI (Bronchial asthma)	<i>K. pneumoniae</i>	Normal flora	1g×2 D.I.	10	+	
3	S.T.	F 50	Acute pyelonephritis (-)	Unknown	Negative	2g×2 D.I.	8	+	-
4	M.O.	F 78	Acute pyelonephritis (D.M.)	<i>E. cloacae</i>	Negative	2g×2 D.I.	10	+	-
5	S.M.	F 86	Chronic UTI (Balloon catheter) (Encephalomalacie)	<i>C. freundii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	2g×2 D.I.	5.5	+	-
6	T.K.	M 75	Chronic UTI (Balloon catheter) (Liver & brain metastasis) (Prostatic cancer)	<i>E. coli</i>	Negative	1g×2 D.I.	7	+	-
7	N.T.	M 37	F.U.O. (D.M., Vein infarct)	Unknown	Unknown	1g×2 D.I.	7	+	
8	T.M.	M 69	Acute cholecystitis (Gall stone) (Liver cirrhosis)	<i>K. aerogenes</i> (##)	<i>K. aerogenes</i> (+)	1g×2 D.I.	3.5	-	-

Table 11 Laboratory findings of

No.	Sex, Age		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Bas. (%)	Eos. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mon. (%)
1	F 32	B	517	16.1	45.0	12,500	0	0	77	22	1
		A	425	13.4	37.0	4,900	0	4	64	29	3
2	M 36	B	465	14.4	42.0	14,500	0	2	78	19	1
		A	504	15.8	47.0	12,500	0	0	65	33	2
3	F 50	B	392	12.5	34.0	14,400	0	0	80	20	0
		A	438	13.6	37.0	8,300	0	0	70	29	1
4	F 78	B	366	11.2	34.0	14,900	0	0	76	13	10
		A	340	10.5	30.0	7,900	0	0	70	11	19
5	F 86	B	319	10.4	31.0	23,000	0	0	94	5	1
		A	379	11.6	34.0	10,000	0	0	89	11	0
6	M 75	B	380	11.1	33.3	4,200	0	1	84	11	4
		A	329	9.5	28.4	3,500	2	4	71	22	1
7	M 37	B	230	7.3	23.6	5,100	1	0	78	16	6
		A	280	8.4	26.4	3,500	2	0	59	31	8
8	M 69	B	360	11.2	33.5	4,200	0	3	71	17	9
		A	358	11.0	33.4	5,100	0	3	66	25	7

グロビン量が低値を示したが、これは原疾患治療のために5FUを併用したことによる。

症例7 N.T. 37才 男 不明熱、軽症

糖尿病のある患者で約3カ月前から下肢の浮腫、左足背部潰瘍をきたし、疑下腿静脈閉塞症として外科で共同加療していた患者で、急に発熱あり、右膝関節腫脹をきたして入院した。血液培養も行なったが菌は検出されず、本剤1日2g(1g, 2回)投与7日間でCRPは(卅)より(±)となり赤沈値も改善され、自覚症状も消失した。有効と判定した。

症例8 T.M. 69才 男 急性胆嚢炎、中等症

元来、肝硬変症として他医で加療中の患者で39~40℃に達する高熱および右季肋部痛により入院、AMKを2日間投与しても不変で、Ceftizoximeを1日2g使用した。計7g投与(3.5日間)しても症状はなお持続し、本剤は無効と判定、後、CEZおよびLCMの併用により軽快した症例で、今回は確認し得てないが嫌気性菌の関与も考えられ、またその後、エコー検査で胆石像を認めた複雑性胆道感染症である。なお本剤投与前の胆汁中から*K. aerogenes*が検出されていた。なお本剤投与前のGOTが40で投与後51に上昇しt-bilirubinも1.1から2.1に上昇しているが、胆石症のため通常この程度の変動がみられる。

patients treated with Ceftizoxime

Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U.)	GPT (U.)	Al-P (K. A.)	T-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
30.7	16	8	6.3	0.5	10	0.9	139	4.8	101
23.3	16	10	5.1	0.5	10	0.8	142	4.6	103
22.5	15	11	7.7	0.5	13	0.9	144	4.3	105
18.7	22	14	7.3	0.5	14	1.0	144	5.2	105
13.2	45	36	13.2	1.2	17	1.4	142	4.3	103
22.0	19	18	11.7	0.4	12	1.2			
19.8	33	23	19.0	1.2	12	1.2	137	4.9	95
32.1	28	22	14.0	0.6	13	0.9	136	4.7	93
	68	21	10.6	0.6	22	1.0			
	95	27	10.7	0.9	14	0.9			
19.2	36	57	11.0	1.6	17	0.5	136	3.9	96
22.5	31	26	9.4	1.3	10	0.3	136	4.4	96
	20	14	19.9	0.8	13	0.7	144	4.2	107
	18	12	16.8	0.7	11	0.5	143	4.2	109
	40	10	19.7	1.1	13	1.1	144	4.3	104
	51	10	17.1	2.1	8	1.0	145	4.6	106

以上、呼吸器感染症2例、尿路感染症4例(うちバルーン・カテーテル使用2例)、血栓性静脈炎の不明発熱および複雑性胆道感染症1例の計8例にCeftizoximeを全例点滴静注で使用した結果、緑膿菌性肺炎でやや有効、胆石ならびに肝硬変症に伴った胆道感染症では無効であったが、他の6例には有効と認められた。

なお全例、自覚的にもまた諸検査成績(Table 11)にも本剤によると思われる副作用はみられなかった。

考 按

藤沢薬品中央研究所で、今回新しく作られたCeftizoximeは7-アミノセファロsporin酸の3位の置換基がない点を構造式上の特徴とする抗生剤で、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が強く、 β -lactamaseに対しCTXやCTMよりも安定で、しかもそれらと交叉耐性を示さないとされている¹⁾。

われわれはCeftizoximeの諸種細菌に対するMICを測定したところ、接種菌量 10^8 cells/mlで*S. aureus*には1.56~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、CEZやCTM、CXM、CMZよりやや劣るがCTXとはほぼ同等であった。*E. coli*に対するCeftizoximeのMICはCTXとよく似た感受性分布を示し、他のCEPsより優れていた。*S. marcescens*、*Klebsiella*および*P. aeruginosa*においてもCTXと同等かやや優れており他のCEPsより優れてい

た。いっぽう、*P. mirabilis* に対しては検査した CEPs のうちもっとも優れた感受性を示した。

MIC の感受性相関では CZX は CTM, CXM, CMZ, CEZ と比べて *S. aureus* に対しては劣る株が多く、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* に対しては優る株が多かった。CTX とは比較的相関した成績を示した。

ラットの臓器内濃度では優れた臓器内移行を示し (100 mg 筋注), これを CER, CEZ および CET のそれと比較すると、その順位は CEZ にはほぼ似るが、腎、肝、血液および肺の濃度は Ceftizoxime のほうがずっと高値であった。ただし CEZ は血液の1/2時間および1時間値が肺より低値である。

臨床的に尿路感染症4例、呼吸器感染症2例、胆嚢炎1例、不明熱1例の計8例に Ceftizoxime を1回1~2g、1日2回点滴静注した (投与期間は3.5~13日)。その効果判定では *P. aeruginosa* による肺炎の1例はやや有効、胆石のある胆嚢炎 (*K. aerogenes*) には無効であったが、他の6例には有効であった。また本剤によ

る副作用と思われる自覚症状および検査所見の異常値は認められなかった。ただし2例 (症例5, 8) で使用前後の GOT に変動をみたが、原疾患および経過から本剤によるとは考えられなかった。

以上の研究から Ceftizoxime は新しい CEPs 剤として優れたものの1つであると考えられる。

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 FK749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 3) 大久保 況, 岡本綴子: 体液, 組織中抗生物質濃度の生物学的微量測定—とくに培養法 band culture method について—。日本臨床 31 (2): 205~211, 1973
- 4) 大久保 況, 藤本安男, 岡本綴子, 呉 京修, 牧野純子: Cefazolin に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 18: 623~630, 1970

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME (FK 749)

HIROSHI OKUBO, YURUKO OKAMOTO, FUMIHIKO UBA,
YOSHIHIRO UEDA, KEIGO MAEHARA and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine,
Kansai Medical University

Ceftizoxime (FK 749), a new cephalosporin derivative developed by Fujisawa Research Laboratories, was examined on its activity against bacteria isolated from human infection foci, as well as on its distribution in rat's body. Some clinical trials were also carried out. The results obtained were as follows:

1) Antimicrobial activity: The activity of ceftizoxime against *S. aureus* strains was similar to that of cefotaxime, being somewhat weaker than those of cefazolin, cefuroxime, cefotiam and cefmetazole. *E. coli* and *P. aeruginosa* strains showed higher susceptibility to ceftizoxime, similarly to cefotaxime, than to other cephalosporin derivatives. Ceftizoxime was found to be the most potent drug against *P. mirabilis* strains among the cephalosporin derivatives tested.

2) Distribution in the rat's body: The distribution pattern of ceftizoxime in the rat's body after intramuscular injection of 100 mg/kg was similar to those of cephaloridine, cephalothin and cefazolin, although its level was much higher than those of other cephalosporins.

3) Clinical trials: Ceftizoxime was administered 1~2 g $\times$ 2/day by drip infusion for 3.5~13 days, to eight patients (UTI 4, RTI 2, cholecystitis 1, and FUO 1). Six of the patients responded well to the treatment, and one (pneumonia by *Pseudomonas*) fairly; while no response was seen in the patient of cholecystitis with bile-stone. Neither side effects nor abnormal laboratory findings attributable to the drug were observed.

These results obtained suggest that ceftizoxime should be one of the excellent cephalosporin derivatives newly developed.