

Ceftizoxime に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・高松健次・久保研二・河野雅和・別府敬三

大阪市立大学医学部第一内科学教室

(主任：塩田憲三教授)

Ceftizoxime について基礎的ならびに臨床的検討を行った。

臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* の本物質に対する感受性分布のピークは、それぞれ 1.56, ≤ 0.1 , ≤ 0.1 , ≤ 0.1 , ≤ 0.1 , 25, ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$ に存在し、*S. aureus* に対する抗菌力は CEZ の抗菌力より劣るが、グラム陰性桿菌群に対する抗菌力は CEZ よりはるかにすぐれていることが認められた。

健康成人に Ceftizoxime 1 g を 1 時間で点滴静注した場合の血清中濃度の平均値は、点滴終了直後 49.2 $\mu\text{g/ml}$, 30 分後 27.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後 17.7 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間後 6.9 $\mu\text{g/ml}$, 5 時間後 2.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し半減期は 1.432 時間である。なお同一被検者について測定した Cefotiam 1 g 1 時間点滴静注後の血清中濃度の半減期は 0.988 時間であった。Ceftizoxime 1 g 1 時間点滴静注後 24 時間以内に 86.7% が尿中に回収された。

呼吸器感染症 14 例、尿路感染症 7 例に Ceftizoxime 1 日 1~4 g を 5~22 日間、点滴静注により投与し、呼吸器感染症では著効 2 例、有効 7 例、やや有効 3 例、無効 2 例、尿路感染症では著効 3 例、有効 3 例、無効 1 例の臨床効果が得られた。細菌学的には呼吸器感染症では有効 10 例、無効 1 例、不明 3 例、尿路感染症では有効 2 例、部分的有効 1 例、無効 2 例、不明 2 例であった。全症例 21 例中 3 例において GOT, GPT が、1 例において BUN が一過性に軽度上昇したが、その他副作用はまったく認められなかった。

Ceftizoxime, Sodium (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methoxyiminoacetamide]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4, 2, 0]oct-2-ene-2-carboxylate (以下 CZX と略す) は藤沢薬品中央研究所で新しく作られた注射用 cephalosporin 系抗生物質で、グラム陰性桿菌に対する強い抗菌力、 β -lactamase に対する安定性が特徴とされている^{1,2)}。

今回、この CZX について、臨床分離菌に対する抗菌力を Cefazolin (CEZ) と比較し、ヒトに 1 g を点滴静注した場合の血清中濃度の推移と尿中排泄を Cefotiam (CTM) 点滴静注時の成績と比較するとともに、内科系感染症に対する治療効果と副作用について検討を加えたので、それらの成績を報告する。

I. 抗菌力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣から分離した *S. aureus* 30 株、*E. coli* 31 株、*Klebsiella* 26 株、*P. mirabilis* 30 株、*P. vulgaris* 15 株、*P. aeruginosa* 30 株、ならびに喀痰分離の *H. influenzae* 52 株について、CZX に対する感受性を測定した。また、*P. aeruginosa*, *H. influenzae* 以外の菌株

については CEZ に対する感受性も同時に測定し両者の成績を比較した。いっぽう、標準菌株として *S. aureus* 209 PJC と *E. coli* NIHJC-2 に対する CZX と CEZ の MIC を同時に測定した。感受性の測定は日本化学療法学会標準法^{3,4)}により、HIA (Eiken) を用いた寒天平板希釈法により行ない、接種菌量は tripticase soy broth (Difco) 1 夜培養菌液を原液のまま、その 100 倍希釈液の 2 段階について実施した。

2. 成績

S. aureus 209 PJC に対する CZX の MIC は原液接種では 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CEZ の MIC は原液接種で 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種で 0.1 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下を示した。*E. coli* NIHJC-2 に対する CZX の MIC は原液接種、100 倍希釈液接種とも 0.1 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下を示し、CEZ の MIC は原液接種、100 倍希釈液接種とも 3.12 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

病巣分離株の CZX と CEZ に対する感受性分布は Table 1 に示したとおりである。*S. aureus* の感受性のピークは原液接種、100 倍希釈液接種ともに CZX に

Table 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to Ceftizoxime and Cefazolin

Organism	Inoculum size	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S. aureus</i>	Original	CZX					19	10	1						
		CEZ		2	19	9									
	100 \times diluted	CZX				7	18	5							
		CEZ		10	19	1									
<i>E. coli</i>	Original	CZX	12	8		7	1	2	1						
		CEZ						7	13	4	3	2	2		
	100 \times diluted	CZX	20	4	4	1		2							
		CEZ				1	2	19	5	3	1				
<i>Klebsiella</i>	Original	CZX	23	1	2										
		CEZ					8	8	2	1	4		1	2	
	100 \times diluted	CZX	24	2											
		CEZ					16	4	4			1		1	
<i>P. mirabilis</i>	Original	CZX	30												
		CEZ						1	9	13		5	2		
	100 \times diluted	CZX	30												
		CEZ						1	15	7		5	2		
<i>P. vulgaris</i>	Original	CZX	14												
		CEZ											1	14	
	100 \times diluted	CZX	15												
		CEZ									1	3	3	8	
<i>P. aeruginosa</i>	Original	CZX						1			1	6	11	11	
	100 \times diluted	CZX						1		6	16	3	4		
<i>H. influenzae</i>	Original	CZX	50	2											
	100 \times diluted	CZX	51	1											

対しては 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に、CEZ に対しては 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。*E. coli* はすべて CZX の 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、感受性分布のピークは原液接種、100 倍希釈液接種ともに 0.1 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下に認められた。CEZ に対する *E. coli* の感受性分布のピークは原液接種では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。*Klebsiella* 26 株中原液接種では 23 株が、100 倍希釈液接種では 24 株が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下の CZX により発育が阻止され、いっぽう CEZ に対する感受性分布のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、原液接種では 1 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性を示した。*P. mirabilis* の CEZ に対する感受性分布のピークは原液接種では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に、100 倍希釈液接種では 6.25

$\mu\text{g/ml}$ に認められ、2 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示したが、CZX に対しては、原液接種、100 倍希釈液接種いづれにおいてもすべて 0.1 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下の感受性を示した。*P. vulgaris* は CEZ の 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育を阻止される株はなく、原液接種では 15 株中 14 株が、100 倍希釈液接種でも 8 株が CEZ に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示したが、CZX に対してはすぐれた感受性を示し、原液接種では 14 株が、100 倍希釈液接種では 15 株がすべて 0.1 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下の CZX で発育が阻止された。*P. aeruginosa* に対する CZX の抗菌力には接種菌量の影響がかなり認められ、原液接種では 30 株中 11 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止されたが、100 倍希釈液接種では全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下の CZX で発

Fig. 1 Correlation of antimicrobial activity between Ceftizoxime and Cefazolin against *S. aureus*

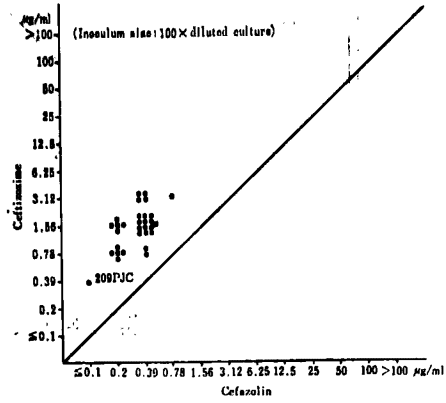
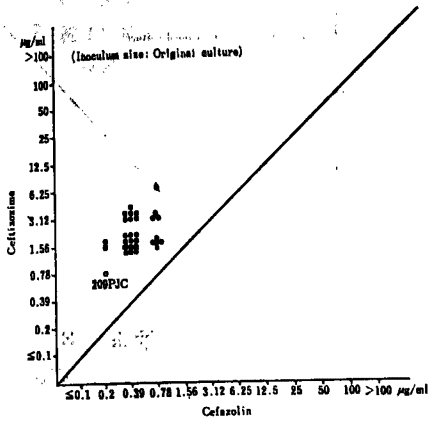


Fig. 2 Correlation of antimicrobial activity between Ceftizoxime and Cefazolin against *E. coli*

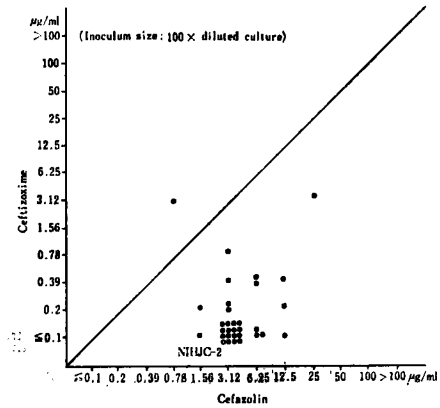
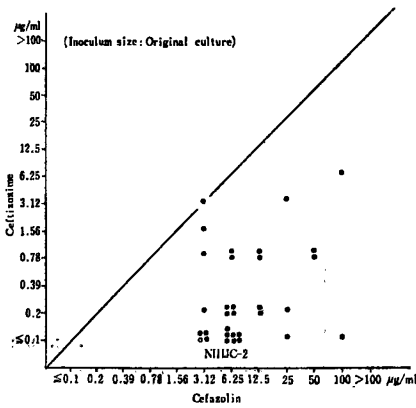


Fig. 3 Correlation of antimicrobial activity between Ceftizoxime and Cefazolin against *Klebsiella*

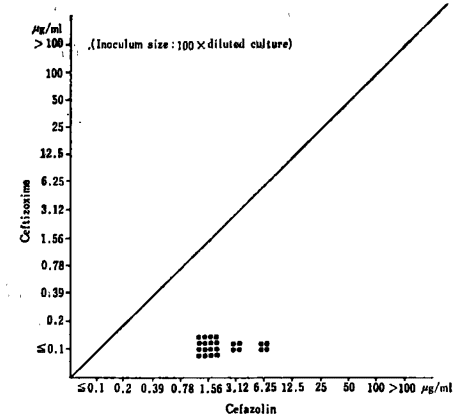
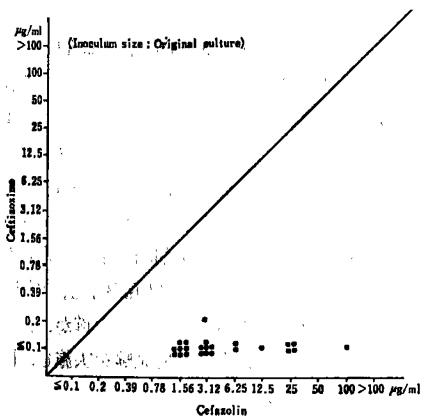


Fig. 4 Correlation of antimicrobial activity between Cefprozime and Cefazolin against *P. mirabilis*

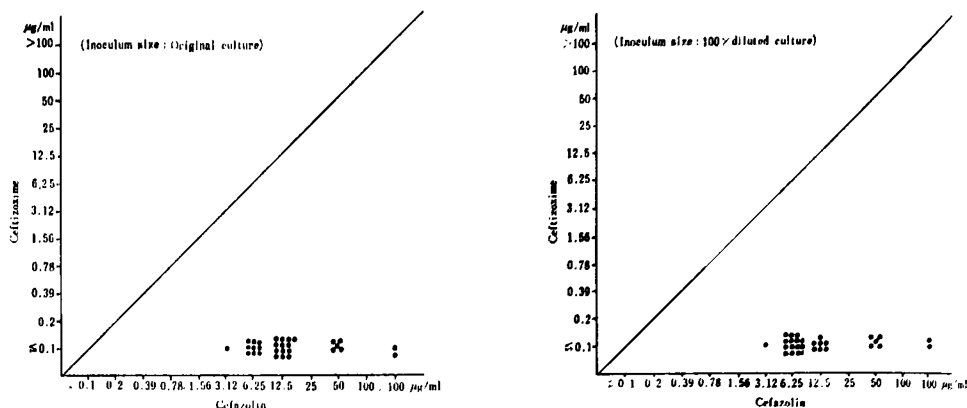
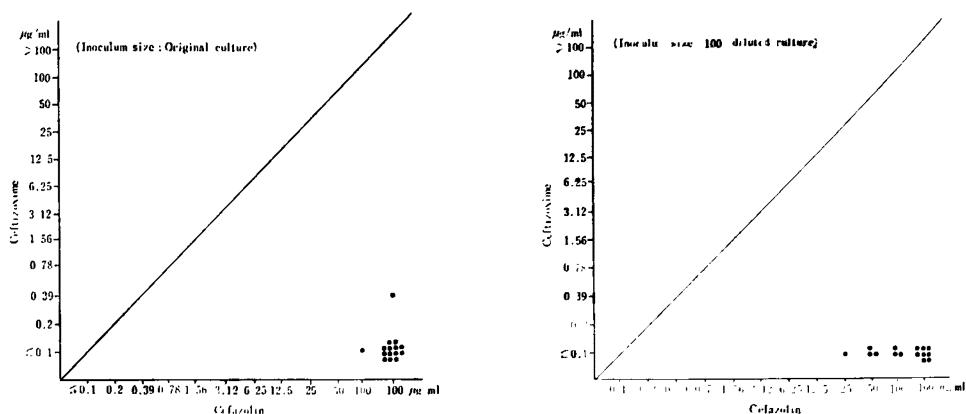


Fig. 5 Correlation of antimicrobial activity between Cefprozime and Cefazolin against *P. vulgaris*



育が阻止され、感受性分布のピークは 25 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。*H. influenzae* は CZX にすぐれた感受性を示し、原液接種、100 倍希釈液接種いずれにおいてもほとんどすべて 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の CZX で発育が阻止された。

S. aureus, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* ならびに *P. vulgaris* の個々の菌株の CZX と CEZ に対する感受性の相関を Fig. 1~5 に示した。

I. 吸収ならびに排泄

CZX 1g と CTM 1g を 1 時間を要して点滴静注した場合の血清中濃度の推移と尿中排泄量を cross over 法により比較した。

1. 研究対象ならびに研究方法

健康成人男子 volunteer (年齢 34~47 才, 体重 53.4~

76.9 kg) を対象とし, CZX 1g あるいは CTM 1g を 250 ml の生理食塩液に溶解し, 正確に 1 時間を要して点滴静注し, 点滴開始 30 分後, 点滴終了時, 点滴終了 30 分後, 1 時間後, 3 時間後, 5 時間後に採血し, 血清中抗生剤濃度を測定した。また同時に, 点滴開始より終了まで, 点滴終了直後から 1 時間後まで, 1 時間後から 3 時間後まで, 3 時間後から 5 時間後まで, 5 時間後から 7 時間後まで, 7 時間後から 23 時間後 (点滴開始から 24 時間後) までの尿をそれぞれ分割して採取し, 尿中抗生剤濃度と尿中への抗生剤回収率を測定した。

各 volunteer に対しては臨床検査を実施し, 肝・腎機能に異常が認められないことを確かめ, CZX, CTM 投与前にそれぞれ皮内反応試験を実施し, 陰性であることを確認した。

CZX と CTM の投与は 7 日間の間隔を置いて実施

し、前回の抗生剤投与の影響を除去した。

CZX, CTM の点滴静注はいずれも早朝絶食状態で実施し、点滴開始後 2 時間目の採血、採尿実施後に摂食を許可した。また点滴開始 2 時間後、4 時間後ならびに 6 時間後の採血、採尿の直後にそれぞれ 200 ml の冷水を飲用させた。

測定条件による誤差のかたよりを防止する目的で、前

後 2 回の検査日に、それぞれ 3 名ずつ CZX と CTM を投与することとし、濃度測定実施者は、どの被検者にいずれの抗生剤を投与したか不明の状態でご検体についての発育阻止円直径の読み取りを行ない、実験終了後に毎回の判定に際して同時に作成した CZX と CTM の標準曲線を基に濃度を算出した。

抗生剤濃度の測定は薄層平板カップ法により行ない、

Table 2 Serum levels of Ceftizoxime after intravenous drip infusion (1,000 mg) to healthy male volunteers

Volunteer	Age	B. W. (kg) Height (cm)	($\mu\text{g/ml}$)					
			½	1	1½	2	4	6 hr
1. G. Y.	47	$\frac{60.6}{164}$	24	60.5	28.5	17.5	5.9	2.0
2. Y. T.	36	$\frac{57.5}{155}$	42	52	23.0	17.5	7.2	2.0
3. T. N.	40	$\frac{55.3}{168}$	25	48.5	26.5	18.5	8.4	3.4
4. I. T.	34	$\frac{53.4}{170}$	32	46	26.5	19.3	7.0	2.4
5. T. T.	38	$\frac{73.4}{173}$	24	44	22.0	15.5	5.7	2.1
6. K. S.	46	$\frac{76.9}{169}$	31	44	27.5	18.0	7.3	3.2
Mean \pm S. E.			29.7 \pm 2.9	49.2 \pm 2.6	25.7 \pm 1.1	17.7 \pm 0.5	6.9 \pm 0.4	2.5 \pm 0.3

Table 3 Serum levels of Cefotiam after intravenous drip infusion (1,000 mg) to healthy male volunteers

Volunteer	Age	B. W. (kg) Height (cm)	($\mu\text{g/ml}$)					
			½	1	1½	2	4	6 hr
1. G. Y.	47	$\frac{60.6}{164}$	37	49	20.5	11.5	2.3	0.6
2. Y. T.	36	$\frac{57.5}{155}$	26.5	48	16.0	6.6	1.8	0.4
3. T. N.	40	$\frac{55.3}{168}$	40.5	44	21.0	14.0	2.7	0.8
4. I. T.	34	$\frac{53.4}{170}$	31	35	16.0	8.5	1.0	0.2
5. T. T.	38	$\frac{73.4}{173}$	34	36	15.5	7.9	1.4	<0.2
6. K. S.	46	$\frac{76.9}{169}$	35	48	19	8.7	1.8	0.5
Mean \pm S. E.			34.0 \pm 2.0	43.3 \pm 2.6	18.0 \pm 1.0	9.5 \pm 1.1	1.8 \pm 0.3	0.5 \pm 0.1

測定用培地にはクエン酸ナトリウム培地〔クエン酸ナトリウム (特級) 1%, 肉エキス (BBL) 0.3%, ポリペプトン (大五栄養) 0.5%, 寒天末 (1級) 1%〕, 検定菌には *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた。標準曲線は血清濃度測定のためには Moni-Trol 1 希釈, 尿中濃

度測定のためには pH 7.0, M/15 磷酸緩衝液希釈の CZX, CTM でそれぞれ作成した。また, 被検血清は希釈せずに測定に供し, 尿は pH 7.0, M/15 磷酸緩衝液で 20 倍ならびに 100 倍に希釈して測定に供した。

Table 4 Urine levels and urinary recoveries of Ceftizoxime after intravenous drip infusion (1,000 mg) to healthy male volunteers

Volunteer	Level	0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~24 hr	Total
	Recovery							
1. G. Y.	$\mu\text{g/ml}$	5,500	3,550	910	560	95	44	76.1
	%	27.5	21.3	13.7	6.7	3.3	3.7	
2. Y. T.	$\mu\text{g/ml}$	1,870	1,800	950	350	162	18	87.6
	%	29.9	17.1	27.1	8.4	3.3	1.8	
3. T. N.	$\mu\text{g/ml}$	5,500	2,650	990	202	92	42	88.1
	%	34.7	17.2	20.8	8.4	3.2	3.8	
4. I. T.	$\mu\text{g/ml}$	3,100	2,150	570	238	385	28	74.0
	%	27.9	14.0	21.4	5.5	2.7	2.6	
5. T. T.	$\mu\text{g/ml}$	1,550	3,400	1,200	640	88	24	99.1
	%	24.0	42.5	19.8	7.4	2.8	2.7	
6. K. S.	$\mu\text{g/ml}$	2,450	2,200	2,250	330	176	64	95.6
	%	29.4	22.0	24.8	10.6	3.4	5.4	
Mean \pm S. E.	$\mu\text{g/ml}$	3,328 \pm 720	2,625 \pm 291	1,145 \pm 236	387 \pm 72	166 \pm 46	37 \pm 7	86.7 \pm 4.1
	%	28.9 \pm 1.4	22.4 \pm 4.2	21.2 \pm 1.9	7.8 \pm 0.7	3.1 \pm 0.1	3.3 \pm 0.5	

Table 5 Urine levels and urinary recoveries of Cefotiam after intravenous drip infusion (1,000 mg) to healthy male volunteers

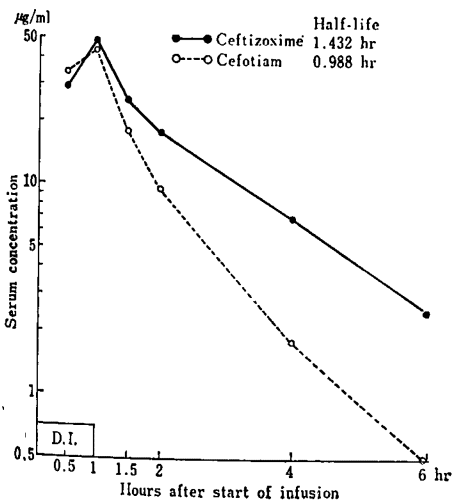
Volunteer	Level	0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~24 hr	Total
	Recovery							
1. G. Y.	$\mu\text{g/ml}$	5,740	4,500	1,200	234	72	2.7	70.7
	%	37.3	22.5	7.8	2.2	0.6	0.3	
2. Y. T.	$\mu\text{g/ml}$	4,130	2,380	159	69.5	50.6	7.8	76.2
	%	39.2	23.8	9.3	2.8	0.7	0.4	
3. T. N.	$\mu\text{g/ml}$	2,340	2,440	622	101	22.9	2.6	61.9
	%	29.3	20.7	8.7	2.1	0.8	0.2	
4. I. T.	$\mu\text{g/ml}$	4,780	3,360	197	85.6	13.6	4.0	86.0
	%	55.0	21.8	7.0	1.5	0.5	0.2	
5. T. T.	$\mu\text{g/ml}$	3,500	2,340	484	167	14.5	1.1	75.7
	%	41.3	23.4	8.2	2.1	0.6	0.1	
6. K. S.	$\mu\text{g/ml}$	1,920	2,160	1,180	118	28.0	8.3	66.2
	%	36.5	17.3	8.9	2.4	0.8	0.5	
Mean \pm S. E.	$\mu\text{g/ml}$	3,735 \pm 593	2,863 \pm 370	640 \pm 188	129 \pm 25	34 \pm 9	4.4 \pm 1.2	72.8 \pm 3.5
	%	39.8 \pm 3.5	21.6 \pm 1.0	8.3 \pm 0.3	2.2 \pm 0.2	0.7 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1	

2. 成績

6名の volunteer における CZX あるいは CTM 投与後の血清中濃度の推移と平均値は Table 2, 3, Fig. 6 に示したとおりである。CZX の血清中濃度の平均値は点滴終了時 $49.2 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$ を示し、点滴終了30分後 $25.9 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ 、1時間後 $17.7 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ 、3時間後 $6.9 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ 、5時間後 $2.5 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ と、血清中濃度の低下は比較的緩やかで、半減期は 1.432 時間を示した。いっぽう CTM の血清中濃度の平均値は、点滴開始30分後では $34.0 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$ と CZX の $29.7 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$ を上回ったが、点滴終了時には $43.3 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$ と CZX よりやや低値を示し以後比較的急速に低下し、点滴終了30分後 $18.0 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ 、1時間後 $9.5 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ 、3時間後 $1.8 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ 、5時間後 $0.5 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ を示し、半減期は 0.988 時間を示した。

CZX, CTM 投与後各時間における尿中濃度と尿中回収率の各 volunteer の成績ならびにその平均値を Table 4, 5, Fig. 7 に示した。CZX の尿中濃度の最高値は点滴開始から点滴終了までの間に認められ $3,328 \pm 720 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後時間の経過とともに尿中濃度は低下を示すが点滴終了5時間後から7時間後までの尿にも平均 $166 \pm 46 \mu\text{g/ml}$ の CZX が認められた。いっぽう CTM の点滴開始から点滴終了までの間の尿中濃度は $3,735 \pm 593 \mu\text{g/ml}$ 、点滴終了時から1時間後までの尿中濃度は $2,863 \pm 370 \mu\text{g/ml}$ と、ともに CZX より高い値を示したが、その後の尿中濃度は CZX より低く、点滴終了5時間後から7時間後までの尿中濃度は $34 \pm 9 \mu\text{g/ml}$ であった。

Fig. 6 Average serum levels of Ceftizoxime and Cefotiam after intravenous drip infusion of 1,000 mg to 6 healthy male volunteers by a cross-over method



点滴開始後24時間内の尿中回収率は CZX が $86.7 \pm 4.1\%$ 、CTM が $72.8 \pm 3.5\%$ であり、尿中濃度の持続と関連して、点滴開始2時間後以降の尿中回収率は CTM より CZX が高値を示した。

III. 臨床成績

1. 研究対象ならびに研究方法

昭和53年10月から昭和54年11月の間に、当内科入院の肺炎3例、肺化膿症2例、膿胸1例、びまん性汎細気管支炎2例、感染を伴った気管支拡張症2例、感染を伴った肺原性肺病2例、感染を伴った肺気腫1例、肺病2次感染1例、急性腎盂腎炎のべ3例、敗血症を伴った急性腎盂腎炎1例、慢性膀胱炎1例、慢性腎盂腎炎2例、計のべ21例に CZX を投与した。Table 6 に CZX 投与対象とその基礎疾患、原因菌、CZX 投与量を一括表に示した。なお症例16, 17は同一患者におけるそれぞれ別個の感染増悪に対して投与したものである。

CZX の投与は、すべての症例において点滴静注にて行なった。点滴静注は 200~500 ml の糖液または電解質液に溶解し、60~120 分間を費して静脈内に注入した。なお、CZX の投与に先立って皮内反応試験を実施し、反応陰性であることを確めた後に投与した。(皮内反応陽性のため CZX の投与を差し控えた患者は存在し

Fig. 7 Average urine levels and urinary recoveries of Ceftizoxime and Cefotiam after intravenous drip infusion of 1,000 mg to 6 healthy male volunteers by a cross-over method

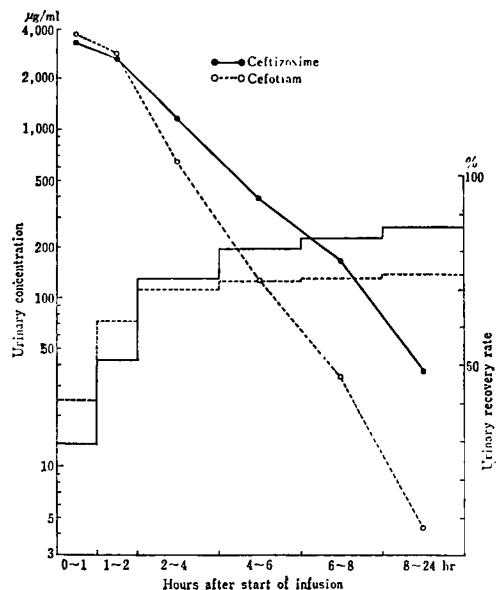


Table 6 Clinical results with Cefprozime

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Daily dose (mg)	Duration (days)
1	68	M	Pneumonia	Old pul. tbc Emphysema	?	2,000×2	16
2	60	M	Pneumonia	COPD	<i>H. influenzae</i>	2,000×2	7
3	68	M	Pneumonia	Lung cancer	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. maltophilia</i>	1,000×2	6
4	67	M	Lung abscess	Bronchiectasis Chronic hepatitis	<i>E. coli</i> <i>Enterobacter</i>	2,000×2	22
5	59	M	Lung abscess	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i>	2,000×2	15
6	23	M	Pyothorax	—	<i>Peptostreptococcus</i> <i>Bacteroides</i>	2,000×2	9
7	59	M	Diffuse panbronchiolitis	Chronic sinusitis	<i>H. influenzae</i>	2,000×2	11
8	41	M	Diffuse panbronchiolitis	—	<i>H. influenzae</i>	2,000×2	9
9	20	F	Infected bronchiectasis	Chronic sinusitis Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	2,000×2	10
10	50	F	Infected bronchiectasis	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i>	2,000×2	16
11	76	M	Infected pulmonary fibrosis	Pulmonary fibrosis Bulla	?	1,000×2 2,000×2	8 9
12	72	M	Infected pulmonary fibrosis	Pulmonary fibrosis	<i>K. pneumoniae</i>	1,000×2	10
13	63	M	Infected pulmonary emphysema	Pulmonary emphysema	<i>S. pneumoniae</i>	1,000×2	11
14	73	M	Infected lung cancer	Lung cancer	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	2,000×2	11
15	20	F	Acute pyelonephritis	—	?	2,000×2 500×2	3 7
16	60	F	Acute pyelonephritis	Brain metastasis of lung cancer	?	2,000×2	14
17	60	F	Acute pyelonephritis	Brain metastasis of lung cancer	<i>Enterobacter</i> <i>S. faecalis</i>	500×2 1,000×2	2 16
18	48	F	Acute pyelonephritis with septicemia	Pulmonary tbc	<i>E. coli</i>	2,000×2 1,000×2	1 19
19	78	F	Chronic cystitis	Lung cancer	<i>Citrobacter</i>	500×2	10
20	32	F	Chronic pyelonephritis	—	<i>E. coli</i>	2,000×2 500×2	4 1
21	66	F	Chronic pyelonephritis	Cyst of renal caryx, Liver cirrhosis	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	1,000×2	12

Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
Good	?	—
Excellent	Eradicated	—
Poor	?	—
Good	Eradicated	—
Fair	Eradicated	—
Good	Eradicated	—
Good	Eradicated	—
Poor	Eradicated	—
Excellent	Eradicated	—
Fair	Persisted	—
Fair Good	?	—
Good	Eradicated	—
Good	Eradicated	—
Fair	Eradicated	—
Excellent	?	—
Excellent	?	—
Good	<i>Enterobacter</i> Eradicated <i>S. faecalis</i> Persisted	—
Excellent	Eradicated	—
Good	Persisted	—
Poor	Persisted	—
Good	Eradicated	—

なかった。)

治療効果の判定に際して CZX 投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め、しかも CZX 投与中止後症状の再燃をみない場合を著効、CZX 開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、CZX 投与後症状の改善傾向を認めた場合、あるいは CZX 投与により明らかに症状の改善を認めた場合においても CZX 投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効、CZX 投与によっても症状の改善の認められない場合を無効と臨床効果を判定した。また同時に、CZX 投与に伴う原因菌の消失の有無を基として、細菌学的効果を判定した。

いっぽう、CZX の副作用の検討を目的として、自己覚症状の観察を行なうとともに、CZX 投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検索を実施した。

2. 成績

対象21例に対する CZX の臨床効果は Table 6 に示したとおり、呼吸器感染症 14 例中著効 2 例、有効 7 例、やや有効 3 例、無効 2 例、尿路感染症 7 例中、著効 3 例、有効 3 例、無効 1 例であった。

肺炎 3 例中、症例 1 は CZX 投与により急速に症状改善、胸部レ線陰影も改善したが、2 週間目頃から再びレ線陰影増加したため菌交代と考え他剤に変更した。症例 2 は CZX 投与 2 日後には体温正常化し、1 週後には胸部レ線陰影も消失、起炎菌の *H. influenzae* も消失し、著効と判定した。症例 3 は肺病に合併した肺炎であるが、喀痰から *K. pneumoniae* とともに *P. maltophilia* を分離した。CZX 投与にもかかわらず発熱持続し、胸部レ線所見の改善も認められなかった。

肺化膿症 2 例中、症例 4 は CER 無効、LCM 投与で解熱したが CRP (卅)、胸部陰影持続のため CZX を投与したところ、起炎菌と考えられた *E. coli*、*Enterobacter* は消失、胸部レ線所見も改善した。いっぽう症例 5 は 1 日 100 ml 内外の膿性痰、38°C 内外の発熱が持続し、CER 無効、CZX 投与により 2 日後から体温は正常化し、喀痰量は 1 日 20~40 ml に減少したが、胸部レ線陰影の改善は軽度にとどまり、喀痰性状も膿性持続のためやや有効と判定した。なお起炎菌の *Klebsiella*、*H. influenzae* はともに消失した。

症例 6 は嫌気性菌による膿胸であるが、CZX 投与により徐々に解熱し、胸部レ線所見も改善し、胸水中の *Peptostreptococcus* ならびに *Bacteroides* も消失した。

びまん性汎細気管支炎 2 例はともに *H. influenzae* が起炎菌と考えられたが、症例 7 では CZX 投与により臨床症状、胸部レ線所見改善し、*H. influenzae* の消失も認められた。いっぽう症例 8 では CZX 投与によっても臨床症状改善せず喀痰性状も不変、無効と判断した。

なお、この例においても *H. influenzae* は消失し、代わって *P. aeruginosa* が出現した。

感染を伴った気管支拡張症2例中、症例9は1日100 ml 内外の膿性痰を喀出していたが、CZX 投与開始後膿性痰は急速に減少、呼吸困難も消失、著効と判定した。起炎菌の *H. influenzae* も消失した。症例10は *P. aeruginosa* の感染が持続し、入退院を反覆していた患者であるが、CZX 投与により、膿性痰は減少し、他の臨床症状もある程度改善したが、*P. aeruginosa* は残存した。

症例11、症例12はともに肺線維症に感染症状の合併した患者であり、このうち症例11ではCZX 1日2gの投与によっては症状の改善が軽度であったが、1日4gに増量後、喀痰性状は非膿性化した。症例12では、CZX 投与により急速に解熱、喀痰性状改善し、喀痰量も減少した。なお、症例11では明らかな起炎菌は不明であったが、症例12の起炎菌 *K. pneumoniae* はCZX 投与により消失した。

症例13の感染を伴った肺気腫ではCZX 投与後急速に膿性痰消失、喀痰中 *S. pneumoniae* も消失したが、CZX 投与中止後徐々に症状再燃をみたため、有効と判定した。

症例14は肺病2次感染であるが、CZX 投与後徐々に解熱し、胸部レ線像も改善傾向を認めたが、CZX 投与12日目頃より再び発熱、症状の悪化を認めたため、他剤に変更し症状の改善をみた。

症例15は悪感戦慄を伴い39°C 前後の発熱を来した、腰部の鈍痛を訴え、膿尿あり、急性腎盂腎炎と診断

した。CEZ 1日4g 3日間投与し、膿尿は消失したが発熱、腰痛持続するためCZX 投与に変更、翌日から解熱、他の症状も消失した。

症例16、症例17は同一患者である肺病の脳転移のため排尿障害出現、カテーテル留置中尿路感染を反覆している患者である。第1回目は起炎菌不明のままCZX 投与を行ない翌日から解熱し、膿尿も消失し、著効と判定した。第2回目は膿尿を認め、*Enterobacter, S. faecalis* を分離したのでCZX を投与し、膿尿はかなり改善した。なお、*S. faecalis* は残存、*Enterobacter* は消失したが代わって *P. aeruginosa* が出現した。

症例18は39~40°Cの発熱、排尿痛を訴え膿尿(卅)、尿および動静脈血から *E. coli* を分離した。CEZ 1日2g 2日間投与するも発熱持続のためCZX 投与に変更し、3日目には完全に解熱し、尿所見も正常化し、*E. coli* も消失した (Fig. 8)。

症例19は肺病治療中に慢性膀胱炎を発症、CZX 投与により頻尿ならびに膿尿は消失したが尿中 *Citrobacter* は残存した。

症例20、症例21はいずれも慢性腎盂腎炎であるが、症例20ではCZX 投与により膿尿はやや軽快したが発熱持続のため無効と判定、尿中 *E. coli* も残存した。いっぽう症例21は腎盂造影にて右腎盂の変形を認めた症例であるがCZX 投与により膿尿は消失し、尿中 *E. coli, K. pneumoniae* も消失した。

以上21例について、CZX 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 7 に示したとおりである。症例2において、GPT が32から62に上昇したがCZX 中止1週

Fig. 8 Case 18 S.K. 48 y. o. F, Acute pyelonephritis with septicemia

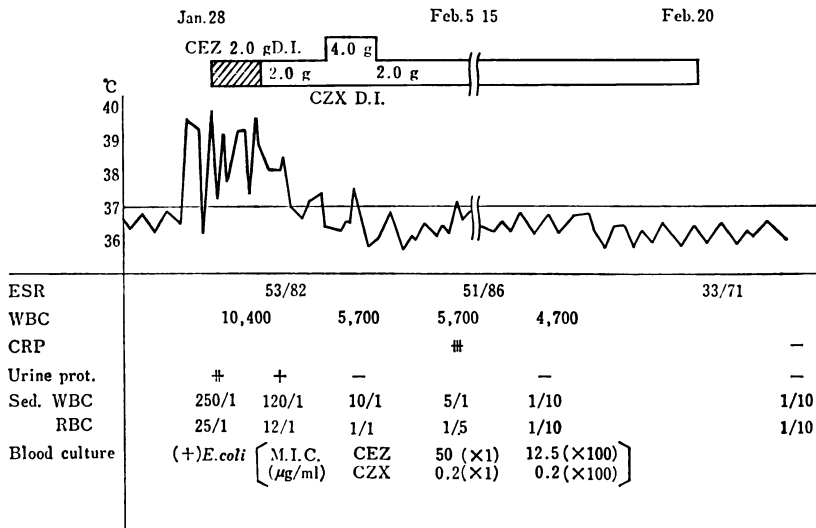


Table 7 Laboratory findings before and after administration of Cefprozime

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	SGOT (U)	SGPT (U)	Alk-Pase (KA)	BUN (mg/dl)	Serum creatinine (mg/dl)	Protein in urine
1	B	395	11.5	9,500	47	36	7.9	-	-	-
	A	388	11.2	12,200	48	48	6.9	11	0.7	±
2	B	425	13.9	12,400	25	32	5.9	22	1.0	-
	A	462	14.5	5,700	38	62	6.2	23	1.2	-
3	B	364	11.6	6,300	33	60	11.4	16	0.6	-
	A	390	12.3	19,800	25	22	8.7	22	0.5	/
4	B	364	11.1	9,400	57	70	5.5	10	0.6	-
	A	372	11.7	7,400	78	113	5.4	14	0.5	-
5	B	593	17.8	7,700	16	12	7.6	17	0.8	±
	A	546	16.2	14,300	20	26	8.4	22	0.9	±
6	B	410	13.7	20,900	18	20	6.4	12	1.0	±
	A	367	11.9	10,400	28	44	7.5	11	0.9	-
7	B	500	13.8	6,500	29	17	6.6	16	0.9	±
	A	472	12.8	5,300	-	-	-	-	-	/
8	B	454	14.5	13,800	20	31	3.9	14	-	-
	A	493	15.7	19,500	-	-	-	15	-	-
9	B	392	11.8	9,200	15	18	5.9	13	0.5	±
	A	434	13.1	7,200	31	30	6.6	16	0.7	-
10	B	475	13.8	7,300	35	20	6.4	17	0.8	±
	A	415	12.3	7,200	27	21	4.9	13	0.5	-
11	B	505	14.9	14,000	25	23	6.5	14	0.9	±
	A	438	13.3	8,100	-	-	-	-	-	/
12	B	363	12.8	12,900	28	24	5.6	13	1.0	-
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	/
13	B	483	15.1	10,300	24	25	6.3	14	0.6	±
	A	473	14.6	11,000	46	35	7.6	7	-	-
14	B	467	13.6	9,800	23	26	9.6	23	1.3	-
	A	483	13.7	9,700	38	36	8.2	14	1.3	-
15	B	417	12.6	5,500	24	23	4.0	10	0.8	+
	A	392	11.5	6,300	34	39	3.4	11	0.6	-
16	B	398	12.7	11,100	39	58	5.9	18	0.4	+
	A	338	10.8	11,500	30	36	4.6	34	0.7	±
17	B	240	18.9	8,600	27	43	4.9	31	0.4	+
	A	330	10.7	8,400	38	57	7.4	27	0.5	-
18	B	451	13.0	10,400	31	26	6.6	17	1.1	+
	A	443	12.9	4,800	33	24	6.1	18	1.0	-
19	B	381	11.2	6,100	34	19	5.1	17	0.6	-
	A	399	11.7	5,700	35	24	4.6	15	-	-
20	B	369	10.9	9,600	21	16	5.8	13	0.9	-
	A	382	11.3	9,500	22	23	6.3	14	0.7	±
21	B	315	11.1	4,400	41	27	11.1	14	0.6	-
	A	340	11.4	7,200	68	35	15.8	13	0.5	-

B: Before A: After

後には45と正常化した。症例3において、BUNが16 mg/dlから22 mg/dlと上昇が認められたが、基礎疾患の肺癌の悪化に伴う全身状態の悪化に起因するものと考えられた。症例4は慢性肝炎のためCZX投与前からGOT、GPTの高値が認められていたが、CZX投与によりGOT 78、GPT 113と上昇した。しかし、CZX中止1週後にはGOT 37、GPT 70に低下が認められた。症例5ではBUNが17 mg/dlから22 mg/dlに上昇したが、CZX中止1週間後には13 mg/dlに低下していた。症例6においてはGPTがCZX投与中一時56まで上昇したが、CZX中止時には44に、さらに中止2日後には34に低下した。症例16においてBUNが18 mg/dlから34 mg/dlに上昇したが、肺癌の脳転移による全身状態の悪化、直腸膀胱障害によるものと考えられた。症例17のGPT上昇は肺癌脳転移に対する抗瘤剤投与によるもの、また症例21のGOT、アリカリフォスファターゼ上昇は基礎疾患の肝硬変症、胆石症によるものと考えられた。これら以外の症例においては、CZX投与により臨床検査値の異常化は認められなかった。またCZX投与に伴う自覚的副作用はすべての症例において認められなかった。

Ⅳ. 考 按

CZXは β -lactamaseに対して強い安定性を示すとともに、*H. influenzae*、*P. aeruginosa*を含めてグラム陰性桿菌に対してすぐれた抗菌力を示すことを特徴として開発された抗生物質である^{1,2)}。今回検討した臨床分離菌の感受性検査成績をみても、*S. aureus*に対するCZXの抗菌力はCEZより劣るが、*E. coli*、*Klebsiella*、*P. mirabilis*、*P. vulgaris*、*H. influenzae*のほとんどすべての菌株が0.1 μ g/mlまたはそれ以下のCZXにより発育が阻止されることが認められた。また、*P. aeruginosa*も接種菌量の少ない場合、12.5~25 μ g/mlのCZXにより発育阻止が認められた。

健康成人に対してCZX 1gを1時間を要して点滴静注した場合の血清中濃度のピークはほぼ50 μ g/mlを示し、以後半減期1.432時間と、比較的徐々に血清中濃度は低下し、点滴終了5時間後もなお2.5 μ g/ml内外の血清中濃度が認められた。同一被験者についてcross over法によりCTM 1g点滴時の血清中濃度の推移を比較した結果、CTMの血清中濃度のピークは43 μ g/ml内外を示し、以後比較的急速に血清中濃度は低下し、点滴終了5時間後には0.5 μ g/ml程度となり、半減期は0.988時間であった。以上のようにCZXはかなり長時間血清中濃度が持続するので、通常の場合、1日2回の投与によっても治療効果を得ることが可能であろうと考

えられた。CZX 1g点滴静注時の尿中濃度のピークは3,000 μ g/mlを越え、血清中濃度が長時間持続することに関連して尿中濃度も長時間高値を維持し、点滴終了5時間後から7時間後までにおいてもなお平均166 μ g/mlを示した。24時間内の尿中回収率は平均86.7%と良好な値を示した。

CZXを投与した呼吸器感染症14例中12例は何らかの基礎疾患をもつ症例であったが、14例中著効2例、有効7例、やや有効3例、無効2例とかなりすぐれた臨床効果が得られた。治療前の起炎菌を確定し得た12例中*P. aeruginosa*による気管支拡張症では除菌し得なかったが、他の11例では、CZX無効で投与後の喀痰検査が不能であった1例を除いて、すべてCZX投与により起炎菌の消失が認められたことは注目に値する成績と考えられる。また*Peptostreptococcus*と*Bacteroides*による膿胸が外科的処置を加えることなくCZX投与だけで臨床的にも細菌学的にも有効の成績の得られたことは、本剤の嫌気性菌感染症に対する有効性を示唆するものと考えられる。

尿路感染症7例中4例は重篤な基礎疾患をもつ症例であったが、著効3例、有効3例、無効1例と、すぐれた臨床効果が認められた。

CZXの投与を行なった21例全例自覚的副作用は認められなかったが、3例において血清トランスアミナーゼの一過性の軽度上昇が、1例にBUNの一過性軽度上昇が認められたが、いずれもCZX投与終了後速やかに回復した。

(本論文の要旨は第26回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。)

文 献

- 1) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MINE, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Ceftizoxime (FK749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 540~548, 1979
- 2) KOJO, H.; M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Antibacterial activity of ceftizoxime (FK749), a new cephalosporin, against cephalosporin-resistant bacteria and its stability to β -lactamase. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 549~553, 1979
- 3) 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)
- 4) 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 16: 98~99, 1968
- 5) MIC 測定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME

FUMIO MIKI, KENJI TAKAMATSU, KENJI KUBO,

MASAKAZU KOHNO and KEIZO BEPPU

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

Fundamental and clinical studies were performed on ceftizoxime.

Peak sensitivity levels to the drug of clinical isolates of *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* were found at 1.56, ≤ 0.1 , ≤ 0.1 , ≤ 0.1 , ≤ 0.1 , 25 and ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The drug was thus demonstrated to be less active against *S. aureus* than CEZ but far greater than CEZ in its antibacterial activity against gram-negative bacilli.

Blood levels of ceftizoxime yielded by the i. v. drip infusion of 1 g for 1 hour in healthy adults averaged 49.2 $\mu\text{g/ml}$ just after completion of administration, 25.7 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes, 17.7 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour, 6.9 $\mu\text{g/ml}$ at 3 hours and 2.5 $\mu\text{g/ml}$ at 5 hours, with $T_{1/2}$ being estimated at 1.432 hours. $T_{1/2}$ of cefotiam as measured under the same conditions was 0.988 hour. Following the administration of 1 g of ceftizoxime by i. v. drip infusion for 1 hour 86.7% of the administered dose was recovered in urine within 24 hours.

Fourteen cases of respiratory infection and 7 cases of urinary tract infection were treated with ceftizoxime administered by i. v. drip infusion at a daily dosage of 1 to 4 g for 5 to 22 days. Clinical response to this drug was excellent in 2 cases, good in 7 cases, fair in 3 cases and poor in 2 cases of respiratory tract infection and excellent in 3 cases, good in 3 cases and poor in 1 case of urinary tract infection. Bacteriologically, the result of the treatment was good in 10 cases, poor in 1 case and uncertain in 3 cases of respiratory tract infection and good in 2 cases, fair (partially effective) in 1 case, poor in 2 cases and uncertain in 2 cases of urinary tract infection. Of 21 cases, the use of the drug was attended with a transient, slight elevation of GOT and GPT in 3 cases and of BUN in 1 case. Otherwise no noticeable side-effects were encountered.