

## Ceftizoxime (CZX) の基礎的・臨床的検討

沢江 義郎・岡田 薫・柳瀬 敏幸

九州大学医学部第一内科

滝井 昌英

福岡大学医学部第二内科

竹森 紘一・横田 英子・筒井 俊治・小森 須美子・藤井 シツエ

九州大学医学部付属病院検査部

新しく開発された注射用 cephalosporin 系抗生物質である Ceftizoxime (CZX) について、基礎的・臨床的検討を行なった。

CZX の臨床分離菌に対する抗菌力(MIC)を、接種菌量が  $10^6$  ( $10^8$ ) cells/ml のときに 12.5  $\mu\text{g/ml}$  ml 以下の MIC 値の占める割合でみると、*S. aureus* 95.7 (94.9)%, *S. epidermidis* 0%, *S. faecalis* 37.5 (12.5)%, *E. coli* 100 (98.6)%, *K. pneumoniae* 99.1 (97.4)%, *K. oxytoca* 100%, *Enterobacter* sp. 60.0 (8.9)%, *S. marcescens* 100 (71.4)%, *Proteus* sp. 100 (76.1)%, *Citrobacter* sp. 100 (50.0)%, *P. aeruginosa* 0%であった。

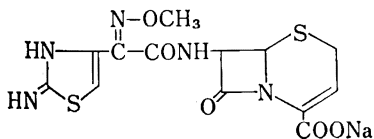
CZX 使用中の症例で血中濃度を測定したが、1g 静注の1例では15分値が39.0  $\mu\text{g/ml}$  で、半減期は1.69時間であった。また他の1例では投与6時間後にあたる注射前29.0  $\mu\text{g/ml}$ 、注射15分後90.0  $\mu\text{g/ml}$  と高値で、半減期も3.94時間であった。2g 2時間点滴静注では、終了時に62.5  $\mu\text{g/ml}$  のピークとなり、半減期は2.64時間であった。

肺炎3例、SBE 2例、肺化膿症、敗血症、化膿性髄膜炎、歯肉炎+尿路感染症+肺炎、反復性尿路感染症の各1例、計10例にCZXを1日2~6g、3~31日間使用し、著効2例、有効5例、やや有効1例、無効2例であった。細菌学的除菌効果もすぐれていた。副作用として発疹、下痢が各1例にみられ、GOT、GPTの上昇が1例にみられた。

新しく開発された注射用 cephalosporin (CEP) 系抗生物質である Ceftizoxime (CZX) は Fig.1 のような構造をしており、7-aminocephalosporanic acid の7位の側鎖に methoxy 基が挿入された  $\beta$ -lactamase 耐性の抗生物質であるが、3位に側鎖がないのも従来のものと異なる特徴とされている<sup>1)</sup>。

CZX はグラム陰性桿菌に対する抗菌力が非常に強く、かつ殺菌的であり、しかも、その抗菌スペクトルが indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *H. influenzae* といった従来の CEP 系薬剤に抗菌力の認められなかった菌種にまで拡大されているのが大きな特徴とされている<sup>1)</sup>。

Fig.1 Structure of Ceftizoxime (CZX)



われわれもこの CZX について、臨床分離菌に対する抗菌力、臨床応用したときの血中濃度、臨床効果と副作用の有無などを検討したので報告する。

## 1. 材料および方法

## 1.1. 臨床分離菌に対する抗菌力

主として昭和53年5月から11月までの間に、九州大学第一内科入院患者の咽頭粘液、喀痰、尿、血液などの臨床材料から分離された *Staphylococcus aureus* 17株、*Staphylococcus epidermidis* 2株、*Streptococcus faecalis* 8株、*E. coli* 22株、*Klebsiella pneumoniae* 20株、*Enterobacter* sp. 9株、*Serratia marcescens* 7株、*Proteus* sp. 6株、*Citrobacter* sp. 4株、*Pseudomonas aeruginosa* 11株と昭和52年9月から昭和53年6月までの間に九州大学病院検査部で臨床各科からの臨床材料から分離された *Staphylococcus aureus* 121株、*E. coli* 121株、*Klebsiella pneumoniae* 97株、*Klebs-*

*iella oxytoca* 20株, *Enterobacter* sp. 81株, *Proteus* sp. 40株の計 586株について, 日本化学療法学会標準法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液はトリプトソイブイオン(栄研)による1夜増菌培養液(以下 $10^8$ /ml)と滅菌生理食塩水による100倍希釈液(以下 $10^6$ /ml)とを用いた。測定に用いた薬剤は CZX のほかに, 対照薬として Cefazolin (CEZ) を選んだ。測定培地はハートインフュージョン寒天培地(栄研)を用いた。

### 1.2. 血中濃度と髄液内濃度

3症例(T. T. 56才, 男子, 58 kg, 化膿性髄膜炎; H. O. 44才, 女子, 48 kg, 細菌性心内膜炎; J. S. 56才, 男子, 50 kg, 細菌性心内膜炎)で CZX の血中濃度を測定した。また, そのうちの髄膜炎例で髄液内濃度を測定した。

CZX の1gを生理食塩液 20 ml に溶解し, 1日3回, 8時間ごとまたは1日4回6時間ごとに5分間かけて静注していたとき(T. T., H. O. 例)の2日目投与時の注射前, 注射後15分, 1, 2, 3, 4, 5時間に約5mlずつ採血した。CZX の2gを5%ブドウ糖液 500 ml に溶解し, 1日2回, 12時間ごとに2時間かけて点滴静注していたとき(J. S. 例)の2日目投与時注射前, 点滴終了直後, 点滴終了後1, 2, 4, 6時間に約5mlずつ採血した。これらの血液は凝固したのち血清を分離し, CZX 濃度測定時まで $-20^{\circ}\text{C}$ に保存した。

髄液採取は治療開始後9日目(第13病日)と15日目(第19病日)に, CZX の1gを5分間で注射した1時間後に行なった。このとき同時に, 血中濃度測定のための採血を行なった。これらの髄液および血清も $-20^{\circ}\text{C}$ に保存した。

CZX の血中濃度測定は *E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とする薄層カップ法で行なった。すなわち, tripticase soy broth (BBL) に $37^{\circ}\text{C}$ 1夜増菌培養した菌液を, nutrient agar (Difco) に0.5%に接種した培地を用いた。測定時に血清は pH 7.0,  $\frac{1}{15}\text{M}$  リン酸緩衝液(PBS)で5倍に希釈して用い, 標準曲線の作成には PBS で5倍に希釈した Moni-Trol I 液を用いた。

髄液内濃度測定は血清と同様に行なったが標準曲線の作成には PBS を用いた。

また, 2例の細菌性心内膜炎症例から得られた血清について, 同一症例の血液から検出された *Streptococcus sanguis* に対する血清発育阻止能および殺菌能を測定した。すなわち, 血清をトリプトソイブイオン(栄研)にて5倍から80倍ないし160倍まで倍数希釈し, 同ブイオンに1夜増菌培養した菌液を1滴ずつ添加し $37^{\circ}\text{C}$ 24時間培養した。そのときの菌発育の有無を肉眼的観察により判定し, 発育阻止倍数を測定した。さらに, その培

養液の1白金耳を血液寒天に塗布し, 接種菌の発育の有無を観察し, その血清希釈倍数で殺菌能を測定した。

### 1.3. 臨床効果と副作用の有無

昭和53年10月から54年4月に九州大学第一内科および福岡大学第二内科に入院した患者で肺炎3例, 肺化膿症1例, 細菌性心内膜炎2例, 敗血症1例, 化膿性髄膜炎1例, 反復性尿路感染症1例, 歯肉炎+尿路感染症+肺炎1例の計10例に CZX 1回1~2gを1日2~4回, 1日計2~6gを, 3~31日間使用したときの臨床効果と副作用の有無を検討した。投与方法は, ブドウ糖液 20 ml に溶解して one shot 静注または電解質 200~500 ml に溶液して1~2時間の点滴静注で行ない, 他の抗生剤は併用しなかった。なお本剤投与前に皮内反応テストを行ない, 全例陰性であることを確認した。

臨床効果の判定には, 解熱などの全身状態の改善と, 局所炎症所見ならびに起炎菌の消失, および検査成績の改善によった。すなわち, 解熱がみられ, 局所炎症所見の改善, 起炎菌の消失, CRP の陰性化, 白血球増多の改善, 赤沈値の正常化などが認められたものを「有効」とし, とくに1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。解熱などの全身状態および局所所見の改善はみられたが, 検査成績の完全な正常化がみられなかったときや薬剤の中止により再燃のみられたものを「やや有効」, 解熱などの臨床症状および検査成績の改善が認められなかったものを「無効」とした。とくに起炎菌の消長について, 菌消失, 菌減少, 菌消失せず, 菌交代といった細菌学的効果を併記した。

副作用については, 患者の訴えをよく聞くとともに, 血液学的検査や血清生化学的検査を定期的に施行し, その変化の有無を観察した。

## 2. 成績

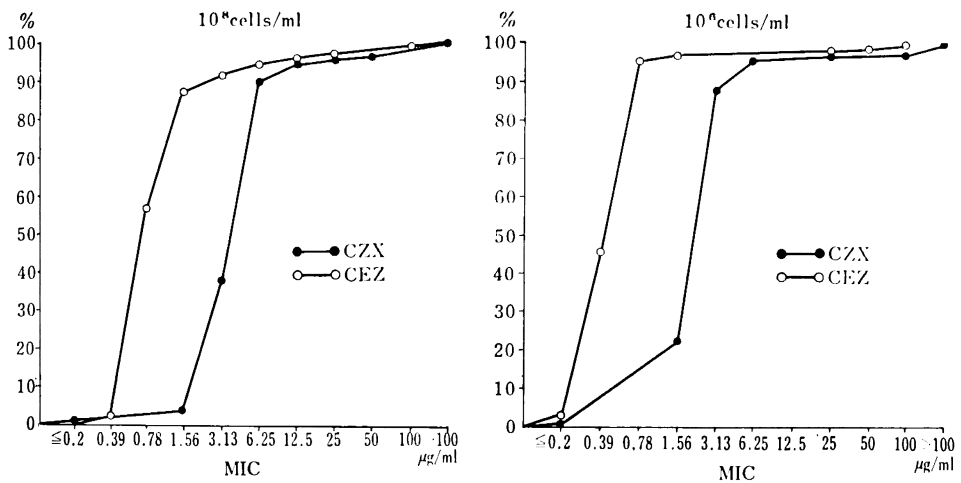
### 2.1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者および九州大学村属病院検査部の臨床材料から分離された菌株について, CZX の MIC を測定し, 同時に測定した CEZ の MIC と比較した。

*Staphylococcus aureus* 138株では, Table 1, Fig. 2 のとおり, 接種菌量が $10^8$ /ml のとき, CZX は大部分が $1.56\sim 12.5\ \mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 5株, 3.6%が $>100\ \mu\text{g}/\text{ml}$ の高度耐性菌であった。CEZ は大部分が $0.78\sim 6.25\ \mu\text{g}/\text{ml}$ であり,  $>100\ \mu\text{g}/\text{ml}$ のものは3株であった。接種菌量が $10^6$ /ml のとき CZX は大部分が,  $1.56\sim 6.25\ \mu\text{g}/\text{ml}$ であり,  $100\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上が5株で,  $10^8$ /ml のときより1段階抗菌力がよくなった。CEZ は大部分が $0.39\sim 0.78\ \mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 5株が $25\sim 100\ \mu\text{g}/\text{ml}$ で

Table 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* (138 strains)

Antibiotics	Inoc. size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100
CZX	$10^8$				5	46	72	7	1	1		5
	$10^6$	1			30	90	11		1		1	4
CEZ	$10^8$	1	2	75	42	6	4	1	2		2	3
	$10^6$	4	59	68	2				2	1	2	

Fig. 2 Cumulative percentage of *S. aureus* inhibited by increasing concentrations of CZX and CEZTable 2 Susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* (2 strains)

Antibiotics	Inoc. size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	$10^8$									1		1
	$10^6$								2			
CEZ	$10^8$					1	1					
	$10^6$			2								

あった。すなわち CZX は CEZ より 2~3 段階劣る成績であった。

*Staphylococcus epidermidis* 2 株では、Table 2 のとおり CZX は接種菌量が  $10^8/\text{ml}$  のとき 50 と  $>100 \mu\text{g/ml}$  で、 $10^6/\text{ml}$  のとき 2 株とも 25  $\mu\text{g/ml}$  であった。CEZ は  $10^8/\text{ml}$  のとき、3.13 と 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で、 $10^6/\text{ml}$  のとき 0.78  $\mu\text{g/ml}$  で、CZX のほうがはるかに劣る成績であった。

*Streptococcus faecalis* 8 株では、Table 3 のとおり

CZX は接種菌量が  $10^8/\text{ml}$  のとき 0.78  $\mu\text{g/ml}$  の 1 株を除いて 50  $\mu\text{g/ml}$  以上であり、 $10^6/\text{ml}$  のとき 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下のものが 3 株で、 $>100 \mu\text{g/ml}$  のものも 3 株であった。CEZ は  $10^8/\text{ml}$  のとき 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下が 3 株で、他は 25~50  $\mu\text{g/ml}$  であったが、 $10^6/\text{ml}$  では、25  $\mu\text{g/ml}$  の 5 株のほかは 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。すなわち、CZX は CEZ より 3 段階程度劣る成績であった。

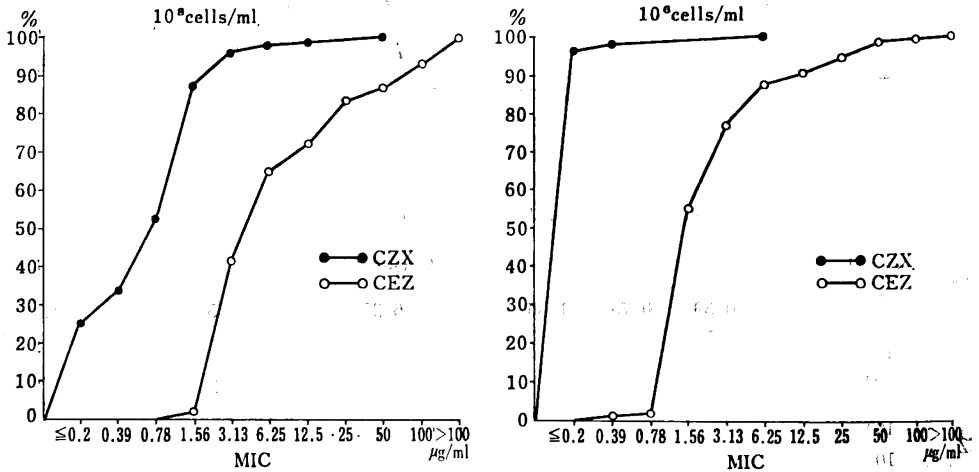
*E. coli* 143 株では、Table 4, Fig. 3 のように、CZX は接種菌量が  $10^8/\text{ml}$  のとき 50  $\mu\text{g/ml}$  の 2 株を除いて、

Table 3 Susceptibility of *Streptococcus faecalis* (8 strains)

Antibiotics	Inoc. size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	$10^8$			1						1	1	5
	$10^6$		1			1	1		2			3
CEZ	$10^8$	1					2		3	2		
	$10^6$		1	2					5			

Table 4 Susceptibility of *E. coli* (143 strains)

Antibiotics	Inoc. size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	$10^8$	36	12	27	50	12	3	1		2		
	$10^6$	137	3				3					
CEZ	$10^8$				3	56	34	10	16	5	9	10
	$10^6$		1	1	77	31	15	4	6	5	2	1

Fig. 3 Cumulative percentages of *E. coli* inhibited by increasing concentrations of CZX and CEZ

すべて  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下であり、しかも大部分が  $\leq 0.20 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  であった。 $10^8/\text{ml}$  のときは 137 株、96% が  $0.20 \mu\text{g/ml}$  ないしそれ以下で、そのほかは  $0.39$  と  $6.25 \mu\text{g/ml}$  にそれぞれ 3 株認められたにすぎなかった。他方 CEZ は  $10^8/\text{ml}$  のとき多くが  $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  で  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下が 103 株、72% であった。また、 $>100 \mu\text{g/ml}$  のものが 10 株認められた。 $10^6/\text{ml}$  のときは、123 株、86% が  $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  で、高度耐性菌は 3 株と少なかった。すなわち CZX は、CEZ よりも 3~4

段階すぐれた抗菌力であり、とくに接種菌量の少ないときに、その差は顕著であった。

*Klebsiella pneumoniae* 117 株では、Table 5, Fig. 4 のとおり、CZX は  $10^8/\text{ml}$  のとき大部分が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下であり、その多くが  $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  であった。しかし、 $100 \mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上のものが 2 株認められた。 $10^6/\text{ml}$  のときは 112 株、95.7% が  $0.2 \mu\text{g/ml}$  ないしそれ以下で、2 株が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  で、例外的に  $100 \mu\text{g/ml}$  以上のものが 1 株存在した。いっぽう、CEZ は  $10^8/\text{ml}$

Table 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* (117 strains).

Antibiotics	Inoc. size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	$10^8$	5	74	22	7	5		1	1		1	1
	$10^6$	112	2		1			1				1
CEZ	$10^8$					16	32	22	13	6	7	21
	$10^6$				36	46	8	4	5	7	7	4

Fig. 4 Cumulative percentage of *Klebsiella* sp. inhibited by increasing concentrations of CZX and CEZ

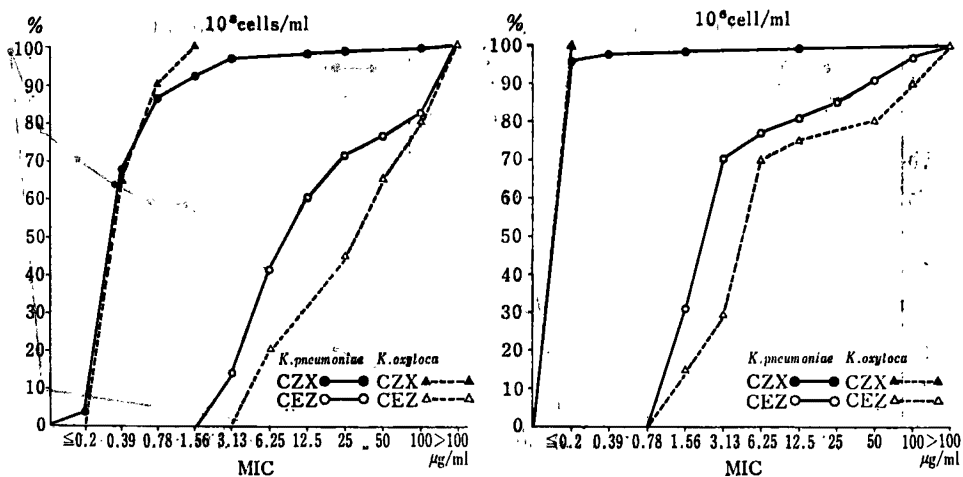


Table 6 Susceptibility of *K. oxytoca* (20 strains)

Antibiotics	Inoc. size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	$10^8$		13	5	2							
	$10^6$	20										
CEZ	$10^8$						4		5	4	3	4
	$10^6$				3	3	8	1		1	2	2

ml のとき 3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$  が 70 株, 59.8% で, そのほかは耐性で, >100  $\mu\text{g/ml}$  が 21 株, 17.9% もあった。10<sup>6</sup>/ml のときに多くが 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  で, >100  $\mu\text{g/ml}$  は 4 株, 3.4% 認められた。E. coli 同様に CZX が非常にすぐれた抗菌力であった。

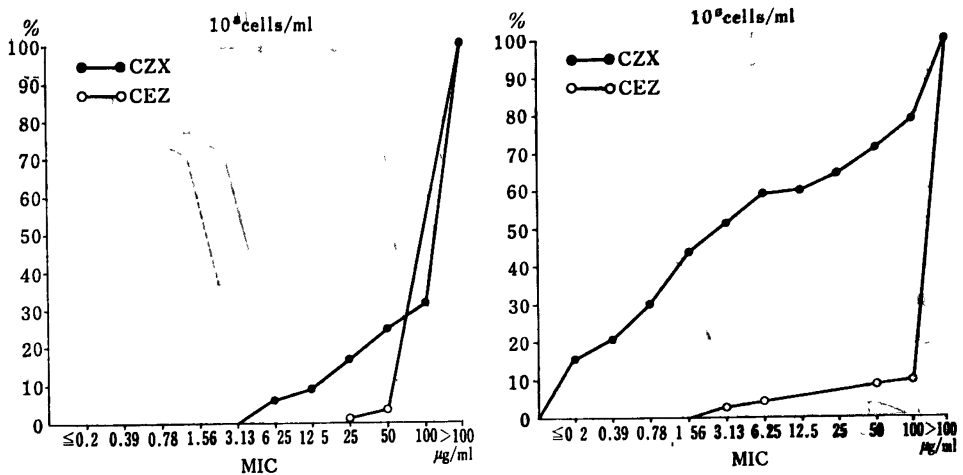
*Klebsiella oxytoca* 20 株では, Table 6 のとおり CZX は 10<sup>8</sup>/ml のとき 0.39~1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり, 10<sup>6</sup>/ml のときはすべて 0.2  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以下であった。CEZ は 10<sup>8</sup>/ml のとき 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の 4 株, 20% を除いてすべ

て 25  $\mu\text{g/ml}$  以上であり, 10<sup>6</sup>/ml のとき 14 株, 70% が 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  で, *Klebsiella pneumoniae* よりも感受性の劣るものの占める割合がやや多かった。

*Enterobacter* sp. 90 株では, Table 7, Fig. 5 のとおり, CZX は接種菌量が 10<sup>8</sup>/ml のとき 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  が 8 株, 9% にすぎず, >100  $\mu\text{g/ml}$  が 62 株, 69% と多かった。しかし, 10<sup>6</sup>/ml では 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下が 54 株, 60% で, 幅広く分布した。また >100  $\mu\text{g/ml}$  も 19 株, 21% に認められた。いっぽう, CEZ は, 両接種菌量とも

Table 7 Susceptibility of *Enterobacter* sp. (90 strains)

Antibiotics	Inoc. size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	$10^8$						5	3	6	8	6	62
	$10^6$	14	5	8	12	7	7	1	4	6	7	19
CEZ	$10^8$								1	2		87
	$10^6$					3	1			4	1	81

Fig. 5 Cumulative percentage of *Enterobacter* sp. by increasing concentrations of CZX and CEZTable 8 Susceptibility of *Serratia marcescens* (7 strains)

Antibiotics	Inoc. size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
		$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	$10^8$		2	1		1	1					2
	$10^6$	6	1									
CEZ	$10^8$										1	6
	$10^6$								1		2	4

大部分が100  $\mu\text{g/ml}$  以上で、 $10^8/\text{ml}$  のとき3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$  が4株認められたにすぎなかった。CZXにはCEZにない抗菌力が認められた。

*Serratia marcescens* 7株では、Table 8のとおり、CZXは接種菌量が $10^8/\text{ml}$  のとき>100  $\mu\text{g/ml}$  が2株で、他は0.39~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の間に分布したが、 $10^6/\text{ml}$  のとき、すべてが0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。CEZは $10^6/\text{ml}$  のときでも25  $\mu\text{g/ml}$  の1株を除いて100  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上で、CZXが非常にすぐれた成績であっ

た。

*Proteus* sp. 46株では、Table 9, Fig. 6のとおり、CZXは接種菌量が $10^8/\text{ml}$  のとき多くが3.13~25  $\mu\text{g/ml}$  で、少数が0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下であったが、 $10^6/\text{ml}$  のときはすべてが0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。他方、CEZは $10^8/\text{ml}$  のとき6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  が22株、48%で、 $10^6/\text{ml}$  のときに3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$  が37株、80%にすぎなかった。

*Citrobacter* sp. 4株では、Table 10のとおり、CZX



Table 12 Serum concentrations of CZX after the i. v. injection of 1g

Case	Serum concentration of CZX ( $\mu\text{g/ml}$ )						
	Before thei. v.	After the end of i. v. injection.					
		$\frac{1}{4}$	1	2	3	4	5hr
T. T.	1.9	39.0 (39.0)	21.0 (22.7)	15.5 (15.0)	13.0 (9.95)	6.0 (6.6)	4.3 (4.4)
H. O.	29.0	90.0 (89.9)	64.0 (64.7)	56.5 (54.3)		36.5 (38.2)	

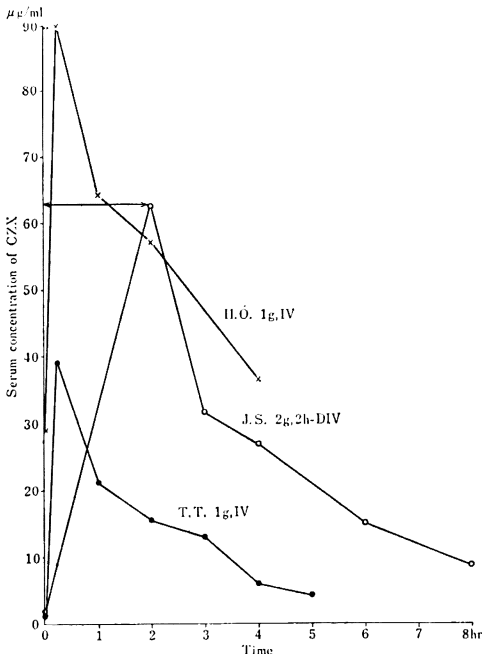
( ): Serum values of CZX calculated with their parameters

Table 13 Serum concentrations of CZX after the 2 hr-d. i. v. infusion of 2g

Case	Serum concentration of CZX ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	Before the d. i. v.	After the end of 2h-d. i. v. infusion				
		0	1	2	4	6 hr
J. S.	2.0	62.5 (62.5)	31.5 (32.9)	27.0 (25.3)	15.0 (15.0)	8.8 (8.75)

( ): Serum values of CZX calculated with their parameters

Fig. 7 Serum concentration curve of CZX in patients



は接種菌量が  $10^8/\text{ml}$  のとき 2 株が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下であったが,  $10^6/\text{ml}$  のときはすべて  $3.13 \mu\text{g/ml}$  以下であった。CEZ は  $10^6/\text{ml}$  のときでもすべて  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であった。

*Pseudomonas aeruginosa* 11 株では, Table 11 のとおり, CZX は接種菌量が,  $10^8/\text{ml}$  のときには  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性ばかりであったが,  $10^6/\text{ml}$  のときに  $25\sim 50 \mu\text{g/ml}$  のものが多かった。CEZ は  $10^6/\text{ml}$  でも  $>100 \mu\text{g/ml}$  ばかりで, CZX にやや抗菌力が認められた。

## 2.2. CZX の血中濃度と髄液内濃度

CZX を使用中の 3 症例で CZX の血中濃度を測定した成績はつぎのようであった。

CZX の 1g を 5 分間で静注したときの血中濃度は Table 12 のとおり, 8 時間ごとに注射していた髄膜炎例では, 注射前に前回のものが  $1.9 \mu\text{g/ml}$  も残存していたが注射後 15 分に  $39.0 \mu\text{g/ml}$  であり, 1 時間後  $21.0$ , 4 時間後  $6.0$ , 5 時間後も  $4.3 \mu\text{g/ml}$  であり, 半減時間は  $1.69$  時間であった。6 時間ごとに 1 日 4 回注射していた SBE 例では, 注射前が  $29.0 \mu\text{g/ml}$  と, すでに異常に高く, 注射終了 15 分後が  $90.0 \mu\text{g/ml}$  と高値で, 2 時間後  $56.5$ , 4 時間後  $36.5 \mu\text{g/ml}$  で, 半減時間は  $3.94$  時間であった。

CZX の 2g を, 2 時間かけて点滴静注した SBE 症



Table 14 Pharmacokinetic parameters of CZX

Parameter	$\alpha$ (hr <sup>-1</sup> )	$\beta$ (hr <sup>-1</sup> )	$k_{12}$ (hr <sup>-1</sup> )	$k_{21}$ (hr <sup>-1</sup> )	$k_{e1}$ (hr <sup>-1</sup> )	Cmax ( $\mu$ g/ml)	$t_{1/2}$ ( $\beta$ ) (hr)	Vd (l)	Body clearance (ml/min)	AUC ( $\mu$ g. hr/ml)	$t_{1/2}$ ( $\alpha$ ) (hr)
J.S. 56 y. m (2g d. i. v.)	8.89	0.26	6.09	1.43	1.63	62.5	2.64	30.6	138.8	249.1	0.078
T.T. 56 y. m (1g i. v.)	7.00	0.41	3.33	3.18	0.91	81.3	1.69	27.1	185.7	89.8	0.099
H.O. 44 y. f (1g i. v.)	8.68	0.18	5.81	2.43	0.63	217.7	3.94	18.7	54.9	303.7	0.080

Table 15 Liquor concentrations of CZX 1 hr after the i. v. injection of 1g (Case: T. T. 56 y. m. Meningitis)

Time	Concentration of CZX ( $\mu$ g/ml)		
	Liquor	Serum	Liquor/Serum
1) 9th day	6.0	29.0	0.21
2) 15th day	4.7	21.0	0.22

例の場合は Table 13 のとおり、注射 12 時間前に投与したものが 2.0  $\mu$ g/ml も残存していたが、点滴終了時に 62.5  $\mu$ g/ml となり、1 時間後 31.5、2 時間後 27.0  $\mu$ g/ml と高濃度で、4 時間後もなお 15.0  $\mu$ g/ml で、6 時間後が 8.8  $\mu$ g/ml であった。このときの半減時間は

2.64 時間と長いものであった。この 3 症例の血中濃度を図示したものが Fig. 7 である。

これらの血中濃度から 2-compartment open model によって求められた pharmacokinetic parameter は Table 14 のとおりであり、これらの数値から求められるそれぞれの時間の血中濃度の計算値を Table 12, 13 の中に表示した。実測値と計算値は比較的よく一致していたが、 $t_{1/2}(\beta)$ , Vd は症例ごとに異っていた。また、静注のときの終了直後の Cmax が、81.3  $\mu$ g/ml, 217.7  $\mu$ g/ml と計算された。

化膿性髄膜炎例で、CZX の 1g を静注後 1 時間の髄液内濃度は Table 15 のとおり、4.7~6.0  $\mu$ g/ml で、血中濃度との比は 0.21~0.22 と 2 回でほぼ一致していた。

Table 16 Serum inhibition and bactericidal test (Case: J.S. SBE)

Time (hr)	Serum concentration of CZX	I or C*	Serum dilution						Control
			$\times 5$	$\times 10$	$\times 20$	$\times 40$	$\times 80$	$\times 160$	
0	2.0	I	-	-	卅	卅	卅	卅	卅
		C	-	+	卅	卅	卅	卅	卅
2**	62.5	I	-	-	-	-	-	-	-
		C	-	-	-	-	-	-	±
3	31.5	I	-	-	-	-	-	-	-
		C	-	-	-	-	-	-	-
4	27.0	I	-	-	-	-	-	-	-
		C	-	-	-	-	-	-	+
6	15.0	I	-	-	-	-	-	卅	-
		C	-	-	-	-	+	+	-
8	8.86	I	-	-	-	-	卅	卅	-
		C	-	-	-	+	+	+	-

\* I: Serum inhibition test, C: Serum bactericidal test

\*\* the end of the d. i. v. infusion

SBE 2 症例について、CZX の血中濃度を測定するとともに、検出された *Streptococcus sanguis* に対する発育阻止能および殺菌能を測定したが、CZX の 2g を点滴静注した J.S. 例では Table 16 のとおり、血清発育阻止能は点滴開始前が10倍で、点滴終了時から2時間後までが160倍以上で、4時間後80倍、6時間後40倍であり、血清殺菌能はそれぞれ1段階低下した値であった。

CZX の 1g を静注していた H.O. 例では、Table 17 のとおり、静注前が40倍で、15分後だけが80倍以上で、その後は4時間まですべて40倍であった。しかし、塗抹培養では80倍まで発育してこなかった。これらの成績は、J.S. 例では CZX の血中濃度とよく一致していたが、H.O. 例では血中濃度が高値であり、十分な殺菌能があったにもかかわらず、予期した効力がなく、充分な

Table 17 Serum inhibition and bactericidal test (Case: H.O. SBE)

Time (hr)	Serum concentration of CZX	I or C*	Serum dilution					Control
			×5	×10	×20	×40	×80	
0	29.0	I	-	-	-	-	+	卅
		C	-	-	-	-	-	卅
¼	90.0	I	-	-	-	-	-	
		C	-	-	-	-	-	
1	64.0	I	-	-	-	-	+	
		C	-	-	-	-	-	
2	56.5	I	-	-	-	-	+	
		C	-	-	-	-	-	
4	36.5	I	-	-	-	-	+	
		C	-	-	-	-	-	

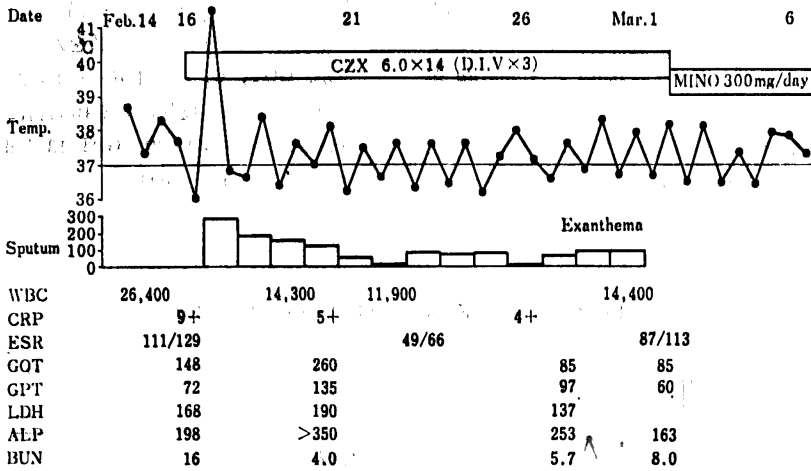
\* I: Serum inhibition test, C: Serum bactericidal test

Table 18 Clinical results with CZX

Case No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	Dosis(g) time, day	Clinical effect
1	K.S.	33	M	Pneumonia	—	<i>H. influenzae</i>	1×2×13	Excellent
2	K.R.	46	F	Pneumonia	Tracheotomy Herpes-enceph.	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	2×2×18	Good
3	M.I.	48	M	Pneumonia (PAP)	Aneurysm of pulm. artery	( <i>S. pyogenes</i> )	1×2×11	Good
4	K.Y.	56	M	Lung abscess	Pulm. cancer	?	2×3×14	Good
5	J.S.	56	M	SBE	AR	<i>S. sanguis</i>	2×2×13 1×4×18	Good
6	H.O.	44	F	SBE	ASR	<i>S. sanguis</i>	1×4×8	Fair
7	T.K.	48	M	Sepsis	—	<i>S. epidermidis</i>	1×3×6	Poor
8	T.T.	56	M	Purulent meningitis	Otitis media	<i>E. coli</i>	1×3×13 1×2×8	Good
9	S.F.	62	F	Periostitis Pneumonia, UTI	Apl. anemia	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> (P&U*)	1×3×3	Poor
10	M.M.	45	F	Relapsing UTI	—	<i>E. aerogenes</i>	1×2×5	Excellent

\* P: pharyngeal swab, U: urine

Fig. 8 Case K. Y. 56 y., M., Lung abscess



臨床効果が得られなかった。

2.3. 臨床効果と副作用の有無

九州大学第一内科および福岡大学第二内科の入院患者の肺炎3例, 肺化膿症1例, 細菌性心内膜炎 (SBE) 2例, 敗血症, 化膿性髄膜炎, 歯肉炎+尿路感染症+肺炎, 反復性尿路感染症の各1例の計10例に CZX を使用

した。症例は Table 18 のとおり, 33才から62才までの男子6名, 女子4名で, 多くが基礎疾患を有していた。起炎菌を明らかに出来なかったのは肺化膿症だけで, そのほかは表示した各種のグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌が関与していると考えられた。

CZX の使用量と投与法は, 1日2~4g, 3日から31日間, 2~4回に分けて点滴静注あるいは静注した。肺化膿症例だけ1日6gを3回に分けて使用した。

CZX の臨床効果を試みると, 肺炎の3例では *H. influenzae* によるものが著効, *K. pneumoniae* によるものおよび PAP で咽頭から *S. pyogenes* の検出されていた症例が有効であった。肺化膿症例は肺癌が基礎にあり, 完全な治癒は望めなかったが, Fig. 8 のとおり, 悪臭のある喀痰の消失, 肺陰影の改善などがあり有効であった。*S. sanguis* による SBE の2例では血清発育阻止能が160倍以上になっていたものが有効で, 40倍であったものはやや有効にとどまった。また, *S. epidermidis* の検出された敗血症例は, Fig. 9 のとおり無効で, むしろ CEZ が有効であった。*E. coli* による化膿性髄膜炎例は Fig. 10 のとおり解熱とともに自覚症状も消失し, 検査成績も正常化し, 有効であった。歯肉炎や尿路感染症に肺炎を合併した重症再生不良性貧血症例では, 歯肉部ペラークの *K. pneumoniae*, 尿中の *E. coli* は消失したが, 咽頭の *E. coli*, *Candida* は減少せず4日後に病状悪化により死亡し, 無効であった。剖検の結果では肺の所見は酸素性肺炎であった。また, *E. aerogenes* による反復性尿路感染症例では著効であ

Bacteriological effect	Side effect	Pre-treatment drug
Eradicated	GOT,GPT elevation	—
Eradicated Persisted	GOT elevation	AMK
Colonization ( <i>P. aeruginosa</i> )	Diarrhea	—
SBE ?	Exanthema	—
Eradicated	—	—
Eradicated	—	—
Eradicated	—	—
Eradicated	—	CET
Eradicated ( <i>Candida</i> ++)	—	SBPC
Eradicated	—	—

った。

以上全体として、著効2例、有効5例、やや有効1例、無効2例であった。細菌学的にも検出されていた多くの菌種は消失したが、*P. aeruginosa* と *Candida* が残存あるいは菌交代として出現した。

副作用として、1日6g使用した例で14日目に発疹をきたした。また、4日目に下痢をきたしたものが1例あ

った。しかし薬剤の中止により、発疹は6日後にほとんど消退したし、下痢は直ちに消失した。

薬剤の使用前後の検査成績をみたのが Table 19 であるが、GOT, GPT の上昇したものが1例(症例1)みられた。しかし投与終了後16日目に GOT 33, GPT 56, 50日目に GOT 21, GPT 13 と正常化した。他に1例(症例2)で GOT の軽度上昇がみられた。

Fig. 9 Case T. K. 48 y., M., Sepsis (*St. epid*)

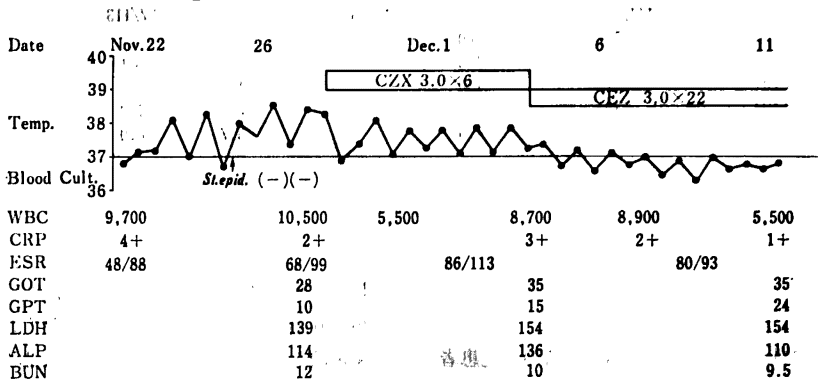
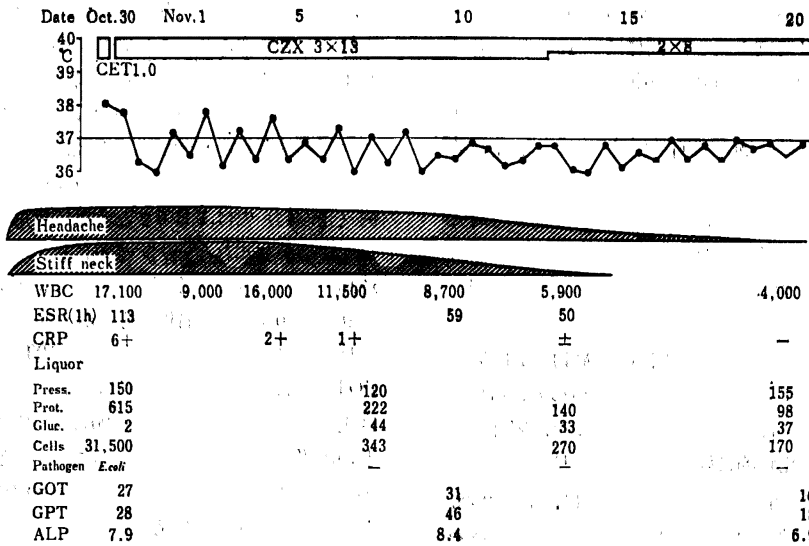


Table 19 Laboratory findings before and after administrations of CZX

Case No.	Case	Age	Sex	Hemanalysis							ESR (1h)	CRP	Liver function		
				Hb (mg/dl)	RBC ( $\times 10^4$ )	Ht (%)	WBC	N (%)	E (%)	Th ( $\times 10^4$ )			GOT (U)	GPT (U)	ALP (K. A.)
1	K. S.	33	M	15.0	477	44	18,400	85	0	12.2	28	6+	16	14	5.2
				13.9	435	40	4,800	59	4	24.6	7	-	103-21	160-13	9.3
2	K. R.	46	F	12.6	390	38	7,100	85	2			4+	21	22	5.3
				13.9	437	40	5,900	34	0	57	67	-	45	29	7.2
3	M. I.	48	M	15.6	495	48	6,800	71	2	6.9	13	1+	53	54	75*
											12	2+	35	48	85
4	K. Y.	56	M	10.8	356	34	26,400	90	0	14.6	111	9+	148	72	198*
				10.2	371	33	14,400	68	1	43.3	87	4+	85	60	163
5	J. S.	56	M	11.9	351	35	6,700	66	0	8.3	39	5+	132	70	7.8
				10.3	308	32	6,500	74	3	11.4	34	+	52	30	8.2
6	H. O.	44	F	7.3	262	23	10,300	75	2	16	101	4+	36	12	6.1
				6.0	219	19	7,400	61	3	11.2	146	1+	33	11	5.2
7	T. K.	48	M	11.8	401	39	10,500	47	1	12	68	2+	28	10	114*
							8,700	53	0		80	3+	35	15	136
8	T. T.	56	M	14.8	489	42	17,100	73	0	18.1	150	6+	27	28	7.9
				13.2	454	42	4,000	65	3		13	-	16	18	6.9
9	S. F.	62	F	7.4	241	23	1,200	58	0	0.5		5+	51	71	47*
				5.6	152	17	1,200								
10	M. M.	45	F	8.6	380	28	5,100	62	8	20.7	34	±	19	12	4.5
				8.4	381	27	5,300	55	5		24	-	19	12	5.1

\*: ALP (I. U.)

Fig. 10 Case T. T. 56 y. M., Purulent meningitis



3. 考 察

新しく開発された注射用 cephalosporin 系薬剤である CZX は、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が非常に強く、しかも抗菌スペクトルの拡大化、β-lactamase に安定などの特徴あるものと言われている<sup>1)</sup>。

われわれの臨床分離菌株に対する抗菌力をみた成績で

は、グラム陽性球菌の *S. aureus*, *S. faecalis* などには CEZ より 2 段階程度劣るものであったが、グラム陰性桿菌、なかでも *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* などにすばらしい抗菌力が認められた。とくに接種菌量が  $10^8$ /ml のときに大部分が  $0.20 \mu\text{g/ml}$  以下であり、CEZ よりも 3 段階以上すぐれていた。全国研究施設の成績の集計でもほぼ同様の成績が得られており、半数以上が  $0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$  であるとされている<sup>1)</sup>。*Enterobacter*, *Citrobacter* など CEZ の抗菌力がほとんど認められないものに、 $0.20 \mu\text{g/ml}$  から  $6.25 \mu\text{g/ml}$  の MIC のものが 60% もあり、*E. coli*, *Klebsiella* ほどのものではないにしても、有望な薬剤と思われる。また、*P. aeruginosa* にも抗菌力が認められるようになっているが、まだ充分なものとは言えないようである。

われわれの測定し得なかった菌種の中で、呼吸器感染症に多い *H. influenzae* に対する抗菌力が  $0.20 \mu\text{g/ml}$  以下とすぐれていること、*P. cepacia*, *Bacteroides* などにも  $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  程度の抗菌力が認められること<sup>1)</sup>は、特筆に値する。

しかし、接種菌量による MIC の変動が著しいこと、とくに  $10^8$ /ml のとき(±)領域が多くて判定が困難なことなど、問題がなくはない。

CZX を使用中の症例で血中濃度を測定したが、髄膜炎例に 1g の one-shot 静注で 15 分後が  $39.0 \mu\text{g/ml}$ 、半減期が 1.69 時間であったが、健康人の  $74.3 \pm 4.1 \mu\text{g/ml}$ , 1.29 時間<sup>1)</sup> に比べると、血中濃度が低いが、むしろ排泄が遅延している成績であった。さらに、大動脈弁

T. Bil. (mg/dl)	Renal function		Urinalysis	
	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Prot.	Sug.
1.5	26	1.0	±	-
0.5	21	1.0	-	-
0.5	13	0.8	-	-
1.2	19	1.0	-	-
0.6	19	1.0	±	-
0.8	15	0.8	-	-
1.6	16	0.8	+	-
0.4	8	0.3	-	-
0.6	22	1.1	±	-
0.4	17	1.0	-	-
0.6	15	1.5	±	-
0.3	22	1.6	+	-
0.5	12	0.9	-	-
0.4	10	1.0	-	-
1.2	20	1.0	±	±
0.4	8	0.9	-	-
0.8	12	0.6	±	±
0.3	18	0.8	-	-
0.2	20	1.0	-	-

狭窄閉鎖不全症例では注射前が 29.0  $\mu\text{g/ml}$  と高値で、15分後 90  $\mu\text{g/ml}$  と高く、半減期も、3.94時間と長くなっていた。2g 2時間点滴した同様に弁膜症の症例では、点滴終了時、62.5  $\mu\text{g/ml}$  と健康人の 79.3 $\pm$ 7.1 $\mu\text{g/ml}$ 、半減期 1.17時間<sup>1)</sup> と比べると、ピーク値がやや低値で、半減期が 2.64時間と著明に延長しており、血行動態の異常からきた変化かも知れない。また、髄液内移行について検討する機会を得たが、1g 静注後1時間で 4.7~6.0  $\mu\text{g/ml}$  移行しており、有効な濃度があると考えられた。これは血中濃度の約20%であることも判明した。

CZX の排泄経路は主として尿中で、最初の2時間に60%、6時間後までに85%であったと言われている<sup>1)</sup>。腎不全があれば当然排泄が遅延する<sup>2)</sup>。また、胆汁内移行、喀痰内移行も比較的良好のようである<sup>1)</sup>。

CZX を症例に応用したときの臨床効果は、著効2例、有効5例、やや有効1例、無効2例と、まずまずの成績であった。とくに、*H. influenzae*、*K. pneumoniae* などによる肺炎に有効で、*E. aerogenes* による尿路感染症にも当然のことながら著効であった。*S. sanguis* による SBE の2例に使用したが、1例は有効であったが、血清発育阻止能が40倍で、血中濃度が充分持続されていると考えられた症例で、除菌されているにもかかわらず、やや有効にとどまり、AMPC により治癒した。

また、*S. epidermidis* の検出された敗血症例では無効で、CEZ がむしろ有効であったことは、グラム陽性菌に対する抗菌力の低下を反映しているものと考えられ、興味ある成績で、本剤の適応を考えるときの問題点と思われる。ただ *S. aureus* の MIC だけから考えるときには、充分有効な範囲にあると判断される。

副作用として発疹と下痢が1例ずつ認められたが、1例(発疹例)では1日6g と大量に使用したことが関係しているかも知れない。いずれにしても、やや出現頻度が高すぎるようであるが、全国集計の1,127例では発疹が9例、0.8%、消化器症状が6例、0.5%にすぎない<sup>1)</sup>。また、検査成績で GOT、GPT の上昇が1例、GOT の軽度上昇1例が認められた。しかし GOT の軽度上昇例は CZX 投与終了後20日目の成績であり、CZX との因果関係は明らかでなかった。その他では貧血の認められた2例(症例6、9)で投与後軽度悪化しているが、本剤の副作用とは考えられない。これらの副作用についてはさらに症例を重ねて検討すべき問題であろう。

## 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) 滝井昌英, 力武 修, 児玉武利, 沢江義郎, 岡田 薫: 血液透析患者における Ceftizoxime (FK 749) の薬動力学的研究. *Chemotherapy* 28 (S-5): 420~424, 1980

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA and TOSHIYUKI YANASE

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

MASAHIDE TAKII

Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine

KOICHI TAKEMORI, HIDEKO YOKOTA, TOSHIHARU TSUTSUI,

SUMIKO KOMORI and SHIZUE FUJII

Central Laboratory of Kyushu University Hospital

Laboratory and clinical studies were performed on ceftizoxime, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic, and the results were as follows.

## 1. Antimicrobial activity

MICs of ceftizoxime against various clinical isolates were determined. With an inoculum size of  $10^8$  cells/ml, percentages of strains susceptible to 12.5  $\mu$ g/ml or less were 94.9% for *S. aureus*, 12.5% for *S. faecalis*, 98.6% for *E. coli*, 97.4% for *K. pneumoniae*, 100% for *K. oxytoca*, 8.9% for *Enterobacter* sp., 71.4% for *S. marcescens*, 76.1% for *Proteus* sp., 50% for *Citrobacter* sp., and 0% for *P. aeruginosa*. With  $10^6$  cells/ml MICs of ceftizoxime were much more potent than those with  $10^8$  cells/ml and most strains of *E. coli*, *K. pneumoniae* and *K. oxytoca* were inhibited by 0.20  $\mu$ g/ml or less.

## 2. Serum and liquor concentration

Serum concentrations of ceftizoxime were measured in patients being treated with ceftizoxime. In two patients given 1g of ceftizoxime intravenously serum concentrations were 1.9, 29.0  $\mu$ g/ml before iv injection; 39.0, 90.0  $\mu$ g/ml at 15 min.; and 6.0, 36.5  $\mu$ g/ml at 4 hr. after injection respectively. In a patient given 2g of ceftizoxime by drip infusion, serum concentrations were 2.0  $\mu$ g/ml before infusion; 62.5  $\mu$ g/ml at the end of infusion; and 8.8  $\mu$ g/ml 6 hr. after infusion.

Liquor concentrations of ceftizoxime 1 hr. after i. v. injection of 1g were 6.0 and 4.7  $\mu$ g/ml in the same patient, and liquor/serum ratio was 0.22.

## 3. Clinical efficacy

Three patients with pneumonia, 2 with SBE, 1 with lung abscess, 1 with sepsis, 1 with purulent meningitis, 1 with periostitis, and 1 with relapsing UTI were treated with ceftizoxime in daily doses of 2-6g for 3-31 days. Clinical response was excellent in 2, good in 5, fair in 1 and poor in 2 patients. Bacterial effect was very good, especially against gram-negative bacilli. Colonization of *P. aeruginosa* was seen in one patient.

Exanthema and diarrhea were noticed in one patient each and GOT and GPT increased in one patient.