

Ceftizoxime (FK 749) に関する基礎的・臨床的研究

中富昌夫・那須 勝・斎藤 厚・堤 恒雄・岡 六四
 広田正毅・泉川欣一・岩崎博圓・富田弘志・渡辺 講一
 重野芳輝・朝長 昭光・張 景弘・仲宗根恵俊・原 耕平
 長崎大学医学部第二内科学教室

猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋・林 愛
 長崎大学中央検査部

藤沢薬品工業で開発された Ceftizoxime (FK 749, CZX)¹⁾は、従来セファロスポリン剤に比較してグラム陽性菌の一部に対しては幾分劣る抗菌力であるが、グラム陰性菌に対しては10~100倍程度に優れると言われる。本剤について、基礎的・臨床的検討を加えたので報告する。標準菌株に対するMICはグラム陽性菌ではCEZ, CTM, CMD, CMZに比べて幾分劣り、グラム陰性菌には本剤が数段優れていた。臨床分離株に対するMICは、ブドウ球菌では対照薬より劣ったが、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *S. marcescens*, *Haemophilus* 属では10~100倍の抗菌力を示した。健康成人に静注した場合の最高血中濃度は、250 mg で14.3 µg/ml, 500 mg で27.0 µg/ml, 尿中回収率は約80%であった。患者に点滴静注した場合の最高血中濃度は、1 g で84~101 µg/ml, 2 g で74~210 µg/ml, 尿中回収率は68.3~95.6%であった。点滴後の最高喀痰内移行は1~2 g 投与で0.29~1.8 µg/ml であり、2 g 点滴後0.07 µg/ml が胆汁内へ移行した。喀痰内ヘモフィルス菌は本剤1 g 点滴で10⁸cells/ml から10⁴cells/ml まで10時間で減少した。肺炎5, 肺化膿症5, 慢性気管支炎13, 胸膜炎1, 腎盂炎2, 胆道炎1, 腹膜炎1に点滴静注した場合の臨床効果は、有効率77.8%で、細菌学的には、*S. pneumoniae*, β -*Streptococcus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. aerogenes*, *E. aerogenes* が除菌され、除菌率は83.3%であった。副作用としては GOT, GPT の軽度の上昇が1例に認められた。

序 文

Ceftizoxime (FK 749, CZX)¹⁾は藤沢薬品中央研究所で創製された注射用セファロスポリン系抗生物質である。その化学構造は Fig. 1 に示したが、Cefotiam (CTM, SCE 963)²⁾, Cefotaxime (HR 756)³⁾, SCE 1365⁴⁾などと共通して7-ACAの7位側鎖に aminothiazolin 環を有している。また3位側鎖に置換基がない点も本剤の特長といえる。

その抗菌力は特にグラム陰性桿菌に対して優れており、抗菌スペクトラムも広範で、従来のセファロスポリン剤が無効であったインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae* や嫌気性菌などにまで拡

大された。また諸種細菌の産出する β -lactamase に対して非常に安定で、多剤耐性菌に対しても感受性菌と同様の強い抗菌力を示すといわれる。

われわれは本剤について、標準菌株および各種臨床分離株に対する抗菌力、静脈注射した場合の血中濃度、尿中排泄、胆汁内移行、喀痰内移行とそれに伴う喀痰内ヘモフィルス菌の消長などの基礎的研究と呼吸器、尿路、胆道および腹腔感染症に投与した場合の臨床効果、細菌学的効果および副作用などを検討したので報告する。

基礎的研究

I. 抗菌力

実験方法

教室保存の標準株22株 (Table 1) と昭和53年1月~12月に長崎大学付属病院中央検査室で分離された各種臨床分離株536株 (*Staphylococcus aureus* 27, *S. epidermidis* 27, *Escherichia coli* 54, *Klebsiella aerogenes* 54, *Enterobacter cloacae* 52, *E. aerogenes* 54,

Fig. 1 Chemical structure of CZX

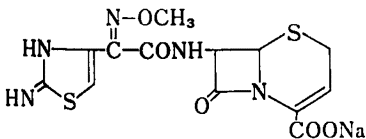


Table 1 Antibacterial activity of Ceftizoxime against standard strains

	Inoculum size: 10 ⁶ cells/ml					Inoculum size: 10 ⁸ cells/ml				
	MIC (μg/ml)					MIC (μg/ml)				
	CZX	CEZ	CTM	CMD	CMZ	CZX	CEZ	CTM	CMD	CMZ
<i>S. aureus</i> FDA 209P	1.56	0.10	0.10	0.05	0.39	3.13	0.10	0.20	0.10	0.78
" SMITH	1.56	0.20	0.39	0.20	0.78	1.56	0.39	0.78	0.39	1.56
" TERASHIMA	0.78	0.39	0.39	0.39	0.78	1.56	0.39	0.39	0.39	0.78
<i>M. luteus</i> PCI 1001	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025
" ATCC 9341	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3.13	0.20	0.20	≤0.025	0.78	25	0.20	0.20	≤0.025	0.78
<i>S. typhi</i> H 901	≤0.025	1.56	0.05	0.39	0.39	≤0.025	1.56	0.10	0.39	0.78
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤0.025	1.56	0.10	0.78	0.78	0.05	3.13	0.39	1.56	1.56
" BHN	≤0.025	1.56	0.05	0.10	0.39	≤0.025	1.56	0.05	0.20	0.39
" KP	≤0.025	0.78	≤0.025	0.10	0.39	≤0.025	1.56	0.05	0.10	0.39
<i>S. dysenteriae</i> EW-3	≤0.025	0.78	≤0.025	0.05	0.20	≤0.025	0.78	≤0.025	0.05	0.39
<i>S. flexneri</i> 2a EW-10	≤0.025	1.56	0.05	0.20	0.78	≤0.025	3.13	0.10	0.39	1.56
" 3a EW-14	≤0.025	1.56	0.05	0.20	0.78	≤0.025	3.13	0.10	0.39	1.56
<i>S. boydii</i> EW-29	≤0.025	0.78	≤0.025	0.05	0.39	≤0.025	1.56	0.05	0.10	0.78
<i>S. sonnei</i> EW-35	≤0.025	1.56	≤0.025	0.10	0.39	≤0.025	1.56	0.10	0.20	0.39
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	≤0.025	1.56	0.05	0.20	0.39	≤0.025	3.13	0.10	0.78	0.39
" DENKEN	≤0.025	0.78	≤0.025	0.05	0.20	≤0.025	1.56	0.05	0.10	0.39
<i>A. liquefaciens</i> Y-62	≤0.025	12.5	0.20	0.78	0.39	≤0.025	12.5	0.20	0.78	0.39
<i>P. vulgaris</i> ATCC 21100-1	≤0.025	3.13	0.05	0.20	0.78	≤0.025	6.25	0.39	0.78	1.56
<i>Ps. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.78	>100	>100	>100	>100	3.13	>100	>100	>100	>100
" KOBAYASHI	25	>100	>100	>100	>100	50	>100	>100	>100	>100
<i>Ps. stutzeri</i>	3.13	100	12.5	50	12.5	12.5	>100	25	100	25

Citrobacter freundii 25, *Proteus vulgaris* 54, *P. mirabilis* 27, *P. morgani* 54, *P. rettgeri* 27, *P. inconstans* 27, *Serratia marcescens* 54) について、日本化学療法学会標準法⁵⁾に基づいて、本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、Cefazolin (CEZ), Cefotiam (CTM), Cefamandole (CMD) および Cefmetazole (CMZ) のそれと比較した。増菌用培地には trypticase soy broth (BBL) を、測定用培地には heart infusion agar (栄研) を使用した。薬剤は 100 μg/ml から 2 倍希釈して 11 段階を作製し、接種菌量は 10⁶ cells/ml と 10⁸ cells/ml の 2 濃度で実施した。

また臨床分離の *Haemophilus parainfluenzae* biotype I~III 136 株と *H. influenzae* biotype I~V 91 株に対する本剤の MIC と、Ampicillin (ABPC), CMD, CMZ および Piperacillin (PIPC) のそれと比較した。測定用培地は 5% フィルデス消化血液寒天を使用し、接種菌量は 10⁶ cells/ml だけで実施した。

実験成績

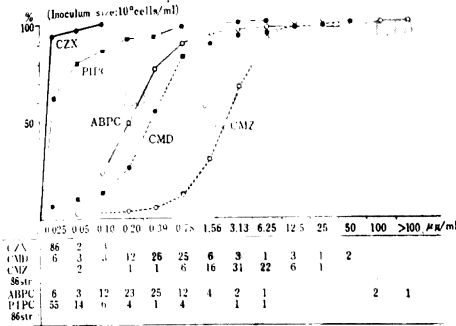
標準菌株に対する本剤と CEZ, CTM, CMD および CMZ の MIC 測定成績を一括して Table 1 に示した。

接種菌量が 10⁶ cells/ml の場合、10⁸ cells/ml 接種の場合より MIC が 1 管程度低い傾向が見られた。グラム陽性菌に対する本剤の MIC は他の 4 剤より幾分か劣る傾向であった。グラム陰性菌群に対する本剤の抗菌力は極めて良好で、対照 4 剤より 10~100 倍程度に優れていた。*Ps. aeruginosa* に対しても 0.78~50 μg/ml の MIC で、かなりの抗菌活性を示した。

臨床分離菌株に対する本剤と、CEZ, CTM, CMD および CMZ の MIC 測定成績を Fig. 2~14 に、また *Haemophilus* 属に対する本剤と CMD, CMZ, ABPC および PIPC の成績を Fig. 15, 16 に一括して示した。

グラム陽性球菌では、*Staphylococcus aureus* に対する本剤の抗菌力は対照 4 剤に比較して劣る成績であったが、その MIC のピークは 3.13 μg/ml にあり、全株が 6.25 μg/ml 以下で発育を阻止された。接種菌量によ

Fig. 16 Distribution of MICs of CZX and other drugs to 91 strains of clinical isolates, *Haemophilus influenzae* biotype I to V



Haemophilus parainfluenzae biotype I~III に対する本剤の抗菌力は著しく優れており、供試 136 株がすべて、0.025 µg/ml 以下の濃度で発育阻止された (Fig. 15)。

Haemophilus influenzae biotype I~V に対する本剤の抗菌力も極めて優れており、本剤 0.025 µg/ml 以下で、その大多数の株が発育を阻止された。*H. parainfluenzae* と同様に本剤と対照 4 剤の抗菌力の順位は本剤 > PIPC > ABPC ≥ CMD > CMZ の順であった (Fig. 16)。

II. 健康成人における血中濃度・尿中排泄

実験方法

年齢 25~39 才、体重 52~73 kg (平均 63.3kg) の健康成人男子 10 名に、本剤 250 mg および 500 mg を cross over

法で one shot 静注した後の血中濃度と尿中排泄を検討した。

本剤 250 mg または 500 mg を 5% ブドウ糖液 20 ml に溶解し、2~3 分間で静注した。投与は早朝空腹時とし、少なくとも 1 週間の間隔をおいて 2 回目を注射し、静注後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間および 6 時間目に採血を行なった。尿は静注後 ~1 時間、1~2 時間、2~4 時間および 4~6 時間に排泄される全量を滅菌コルベンを用いて採取した。

薬剤濃度測定は薄層ディスク法で行ない、検定菌としては *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を、測定用培地は

Fig. 17 Serum levels of CZX after I. V. injection

-Healthy volunteer (n = 10) -

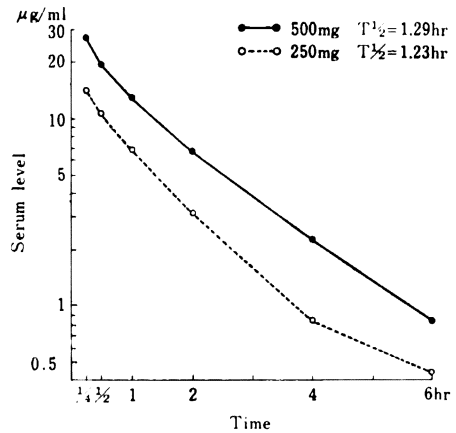


Table 2 Serum levels of Ceftizoxime after intravenous administration to 10 healthy volunteers -Cross over-

Name	Age (y.o.)	Wt. (kg)	250 mg, iv (µg/ml)						500 mg, iv (µg/ml)					
			0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0 hr	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0 hr
M. N.	39	62	17.3	13.4	8.8	4.0	1.0	0.5	33.2	26.5	15.6	8.2	2.6	1.0
Y. S.	29	60	17.7	13.0	7.6	—	1.9	1.1	31.9	20.2	13.4	6.5	4.0	2.0
H. T.	25	56	15.8	9.7	8.0	4.2	1.1	0.4	29.9	23.8	13.7	7.8	2.5	1.0
M. S.	25	62	14.3	11.2	6.2	3.3	0.8	0.4	26.2	20.7	16.6	8.9	3.2	1.1
A. S.	39	52	17.7	12.2	7.3	3.0	0.6	0.5	31.9	22.5	14.9	7.4	1.4	0.4
M. N.	38	67	13.2	9.9	8.6	3.4	0.7	0.4	31.3	20.8	13.9	7.7	2.7	1.0
N. H.	33	73	13.4	9.9	6.3	3.1	0.7	0.4	19.2	15.6	9.1	5.9	1.6	0.6
N. S.	25	70	9.7	6.6	4.9	1.9	0.4	0.2	24.9	12.6	8.6	4.2	1.4	0.4
Y. U.	26	59	12.2	7.2	5.6	2.2	0.4	0.2	18.8	15.4	12.1	6.0	1.3	0.4
H. T.	25	72	11.7	7.7	5.5	2.5	0.6	0.3	23.3	17.1	12.0	5.0	1.5	0.7
Mean		63.3	14.3	10.1	6.9	3.1	0.8	0.4	27.0	19.5	13.0	6.8	2.2	0.9
S. E.			0.87	0.76	0.43	0.26	0.14	0.08	1.70	1.36	0.83	0.47	0.29	0.16

クエン酸ナトリウム培地を使用した。標準曲線は、血中濃度測定用にはヒト血清（コンセーラ）を、尿中濃度測定には 15 Mリン酸緩衝液を用いて作製した。尿の希釈にも同リン酸緩衝液を用いた。

実験成績

血中濃度測定成績を一括して Table 2 に示し、それを Fig. 17 に図示した。

250 mg 静注の場合、静注後15分目の血中濃度は $9.7 \sim 17.7 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $14.3 \mu\text{g/ml}$ であった。以後は30分目 $10.1 \mu\text{g/ml}$ 、1時間目 $6.9 \mu\text{g/ml}$ 、2時間目 $3.1 \mu\text{g/ml}$ 、4時間目 $0.8 \mu\text{g/ml}$ 、6時間目 $0.4 \mu\text{g/ml}$ と漸次減少し、半減期は1.23時間であった。

500 mg 静注の場合、注射後15分目の血中濃度は $18.8 \sim 33.2 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $27.0 \mu\text{g/ml}$ であった。以後は30分目 $19.5 \mu\text{g/ml}$ 、1時間目 $13.0 \mu\text{g/ml}$ 、2時間目 $6.8 \mu\text{g/ml}$ 、4時間目 $2.2 \mu\text{g/ml}$ 、6時間目 $0.9 \mu\text{g/ml}$ であった。半減期は1.29時間と250 mg 静注時とほぼ同じで、Fig. 17に見られるように両投与量後の曲線は平行しており、250 mg と500 mg 投与に dose response が認められた。

Table 3 に尿中濃度および尿中排泄率を一括して示し、Fig. 18 にそれを図示した。

尿中濃度の最高は静注直後から1時間目までにあり、その値は250 mg 投与で平均 $1,458.7 \mu\text{g/ml}$ 、500 mg 投与で $2,968 \mu\text{g/ml}$ であった。以後は漸減し、4~6時間では250 mg 投与で $118.8 \mu\text{g/ml}$ 、500 mg 投与で $343.4 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率も尿中濃度と同様の傾向

を示し、注射後から1時間までに、250 mg 投与で47.2%、500 mg 投与で46.9%が回収された。以後は回収率は減少したが、注射後6時間目までの回収率は250 mg 投与で63.1~98.3%（平均80.7%）、500 mg 投与で64.9

Fig. 18 Urinary recovery of CZX after I.V. injection —Healthy volunteer (n=10)—

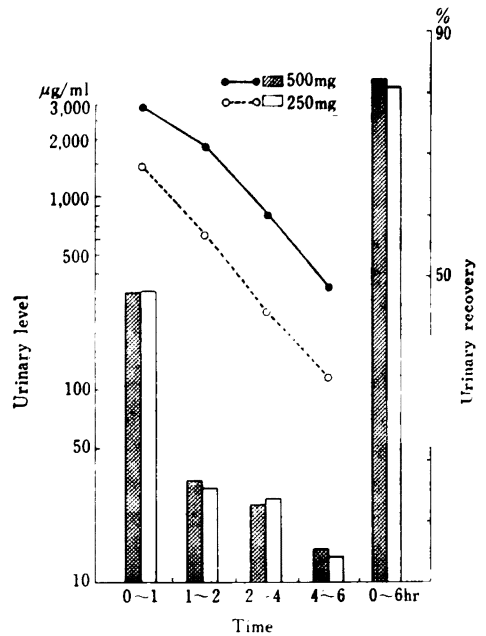


Table 3 Urinary levels and recovery of Cefprozime after administration to 10 healthy volunteers —Cross

Name	Age (y.o.)	Wt. (kg)	250 mg, iv								500			
			0~1		1~2		2~4		4~6 hr		Total	0~1		1~
			µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%	µg/ml	%	%	µg/ml	%	µg/ml
M. N.	39	62	2,430	54.4	973	19.5	326	19.6	222	4.8	98.3	4,900	58.8	1,920
Y. S.	29	60	1,310	60.3	588	13.4	251	11.2	103	4.7	89.6	2,230	52.6	1,900
H. T.	25	56	4,650	55.8	1,620	19.4	646	15.5	217	5.2	96.0	5,190	51.9	2,800
M. S.	25	62	1,330	43.6	525	12.8	79	7.3	103	4.1	67.8	4,210	44.6	2,270
A. S.	39	52	721	46.1	603	12.1	269	18.3	55	2.6	79.1	1,640	42.6	1,040
M. N.	38	67	457	37.5	186	16.7	243	14.1	152	5.2	73.5	1,260	47.9	1,170
N. H.	33	73	492	51.2	265	14.8	100	16.3	61	3.6	86.0	2,000	36.0	908
N. S.	25	70	1,160	51.0	601	13.5	279	9.8	124	3.5	77.8	1,390	45.3	1,420
Y. U.	26	59	447	28.6	661	15.9	181	14.5	60	4.1	63.1	2,250	45.0	3,480
H. T.	25	72	1,590	43.3	523	16.5	221	12.3	91	3.7	75.8	4,610	44.3	1,240
Mean		63.3	1,458.7	47.2	654.5	15.5	259.5	13.9	118.8	4.2	80.7	2,968	46.9	1,820.8
S. E.			405.2	3.0	126.9	0.8	49.5	1.2	19.3	0.3	3.5	495.3	2.0	267.0

~99.6% (平均82.0%)であった。尿中濃度は両投与量間に比例傾向があり、従って回収率は同様な値を示した (Table 3, Fig. 18)。

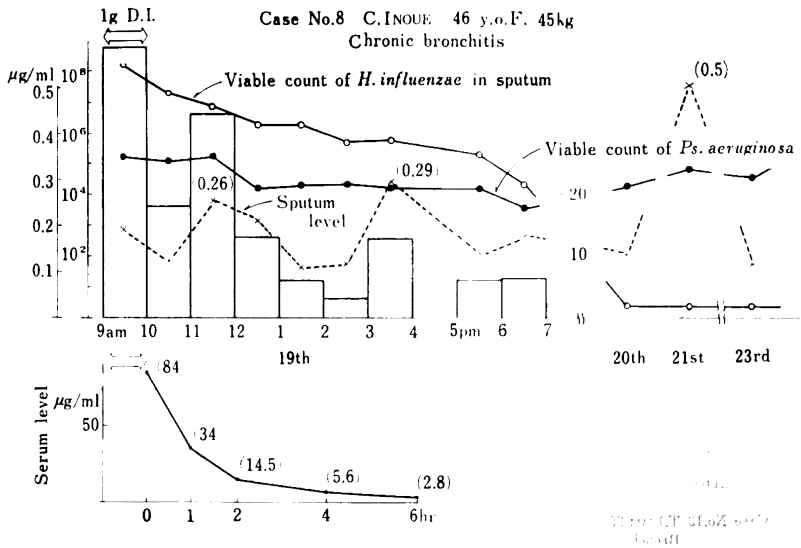
III. 患者における血中濃度・尿中排泄

実験方法

呼吸器感染症 6名 (症例 8, 1, 12, 10, 17, 22)
胆道感染症 1名 (症例 5) の計 7名に、本剤 1~2g を

1~2時間かけて点滴静注した場合の血中濃度と、うち 2名については尿中排泄を検討した。本剤は 5%糖液 300~500 ml に溶解して点滴静注した。採血は点滴終了時、点滴終了後 1時間目, 2, 4 および 6時間目の計 5 回実施した。尿は点滴中, 点滴終了から 1時間, 1~2, 2~4, 4~6時間までの各期間の全量を滅菌コルベんに採取した。

Fig. 19 Relationship between viable count of bacteria and sputum level of CZX in sputum



intravenous
over—

mg, iv

2	2~4		4~6 hr		Total
	%	µg/ml	%	µg/ml	
19.2	975	16.4	651	5.2	99.6
16.0	1,050	14.3	204	4.7	87.5
17.2	875	17.5	352	5.6	92.2
20.4	1,350	10.8	498	7.0	82.8
18.7	264	15.8	51	2.8	80.0
15.2	207	5.6	435	13.1	81.7
14.5	146	10.5	92	3.9	64.9
13.4	910	12.2	238	4.0	74.9
20.9	1,590	12.7	552	5.0	83.6
10.9	740	12.9	361	4.6	72.6
16.6	810.7	12.9	343.4	5.6	82.0
1.0	153.0	1.1	62.4	0.9	3.0

薬剤濃度の測定は、薄層カップ法で行ない、検定菌としては *E. coli* NIHJ JC-2, 測定用培地は nutrient agar (Difco) を使用した。標準曲線は血中濃度測定用には自家製ヒトプール血清を、尿中濃度測定用には 1/15 Mリン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作製した。尿希釈にも同緩衝液を使用した。

実験成績

血中濃度測定成績を Fig. 19, 20, 21, 22, 23, 24 および 25 の下段に図示した。

血中濃度のピーク値はいずれの症例でも、点滴終了時にあり、その値は 1g 1時間点滴の場合 84 µg/ml, 101 µg/ml, 2g 1時間点滴で 210 µg/ml, 91 µg/ml, 120 µg/ml, 74 µg/ml であり、2g 2時間点滴では 106 µg/ml であった。以後は図に示した傾向で漸減し、点滴終了後 6時間目でもかなりの濃度で証明された。

症例 8 (Fig. 19) に 1g 1時間点滴静注した場合の尿中排泄状況を Fig. 26 に示した。点滴中の 1時間に最高 4,400 µg/ml の本剤が排泄され、点滴終了後 6時間目ま

Fig. 20 Sputum and serum levels of CZX after administration

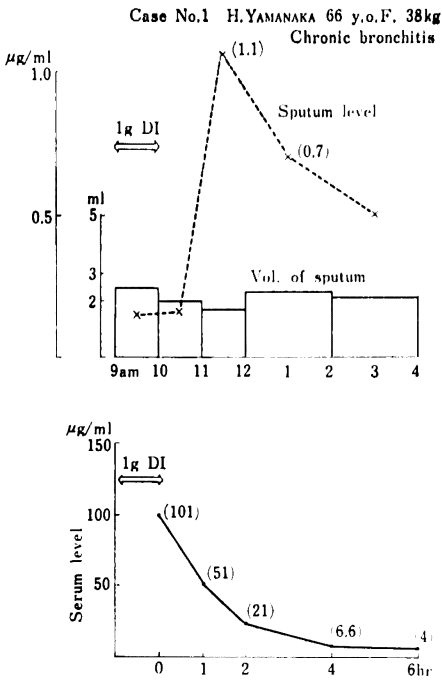


Fig. 21 Sputum and serum levels of CZX after administration

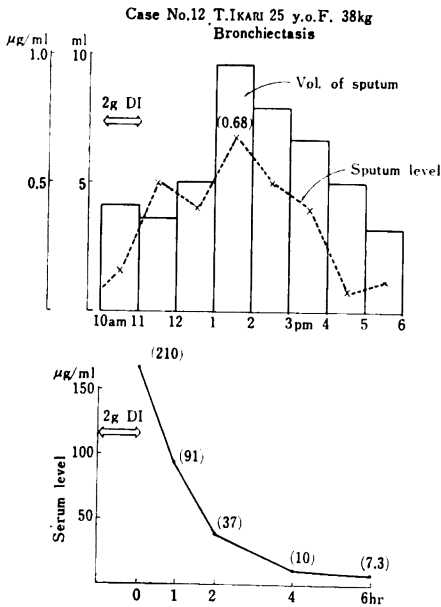
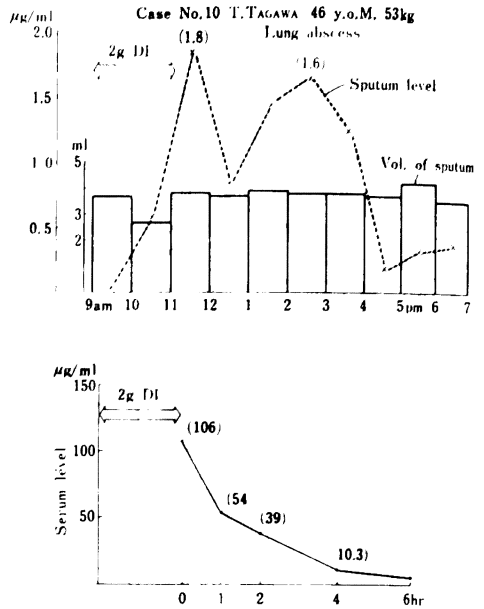


Fig. 22 Sputum and serum levels of CZX



での総回収量は 683.1 mg, 従って回収率は 68.3%であった。

同様に症例10 (Fig. 22) に 2g 2時間点滴静注した場合を Fig. 27 に示した。この場合尿中最高濃度は点滴終了時から1時間目であり、その値は 6,650 $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴終了から6時間目までの総回収量は 1,912.5 mg, 回収率は 95.6%であった。

IV. 喀痰内移行濃度

実験方法

III で述べた 6 名の呼吸器感染症に本剤点滴静注し、本剤の喀痰内移行を同時に測定した。

点滴開始から最高10時間にわたって、各1時間ごとに喀出される痰を全量滅菌シャーレにて採取した。なお症例17については 30 分ごとに分割して採取した。喀痰は -20°C に保存して薬剤濃度測定に供した。

喀痰内薬剤濃度測定は III の尿中濃度測定の場合と同様の方法で実施したが、喀痰を液化するために N-acetyl-L-cystein を喀痰の 1% 以内に添加してホモジナイズした。

実験成績

喀痰内移行濃度の経時的測定成績を各症例ごとに Fig. 19, 20, 21, 22, 23および24の上段に点線で示した。また Table 4 にはこれら 6 例の本剤の体重あたりの投与量と最高喀痰中移行濃度およびその到達時間を一括して示した。

Fig. 23 Sputum and serum levels of CZX

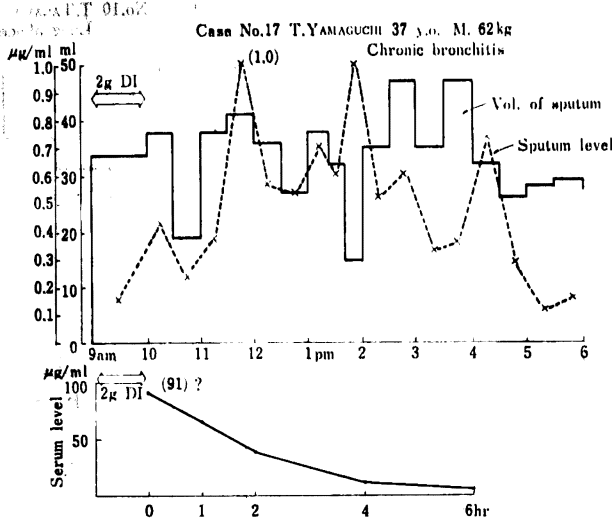


Fig. 24 Sputum and serum levels of CZX

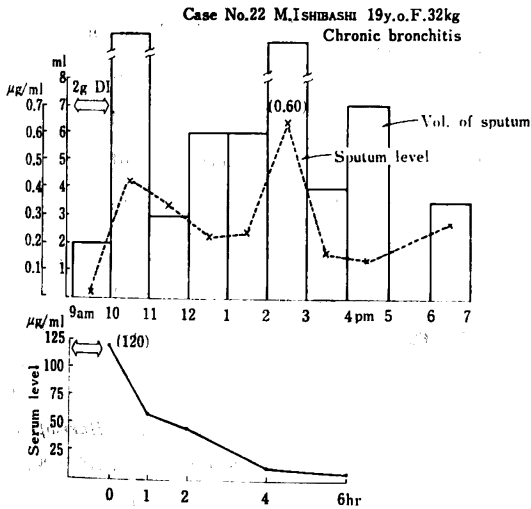
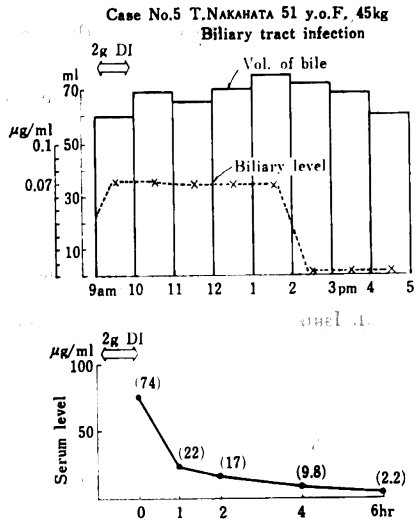


Fig. 25 Bile and serum levels of CZX



症例 8 (Fig. 19) の場合、本剤 1g 1 時間点滴開始後 3 時間目に 0.26 μg/ml, 7 時間目に 0.29 μg/ml が移行した。

症例 1 の場合、同様に 1g 1 時間点滴開始後 3 時間目に 1.1 μg/ml のピーク値を示した (Fig. 20)。

Fig. 21 には症例 12 の測定成績を示したが 2g 1 時間点滴開始後 4 時間目にピーク値 0.68 μg/ml の本剤が証明された。

症例 10 (Fig. 22) の場合、2g 2 時間点滴開始後 3 時

Fig. 26 Urinary recovery of CZX

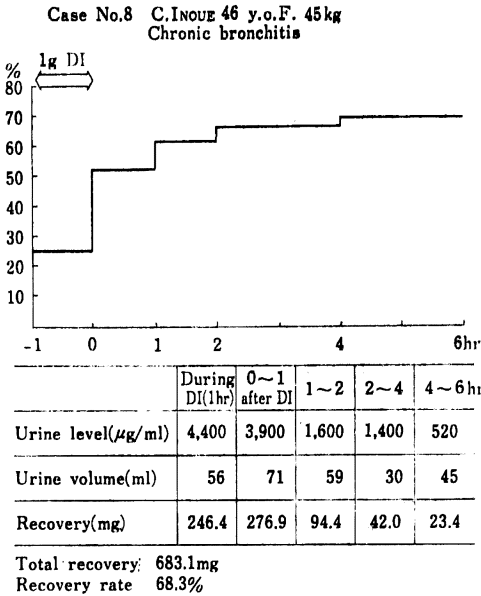


Fig. 27 Urinary recovery of CZX

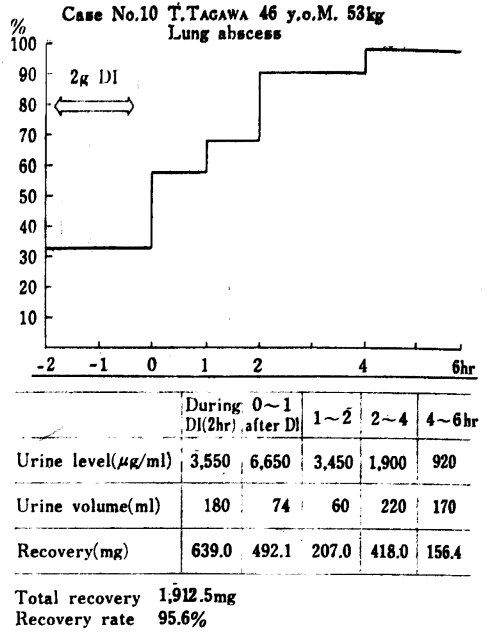


Table 4 Maximum sputum levels of Ceftizoxime according to dosis

Name	Body wt.	Diagnosis	Route	Dose	Maximum level ($\mu\text{g/ml}$)	
					Sputum (hr)	Serum
C. INOUE	45 kg	Chronic bronchitis	1 g DI/1h	20.8 mg/kg	0.29 (7h)	84
H. YAMANAKA	38 kg	Chronic bronchitis	1 g DI/1h	26.3 mg/kg	1.10 (3h)	101
T. IKARI	38 kg	Chronic bronchitis	2 g DI/1h	52.6 mg/kg	0.68 (4h)	210
T. TAGAWA	53 kg	Lung abscess	2 g DI/2h	37.7 mg/kg	1.80 (3h)	106
T. YAMAGUCHI	62 kg	Chronic bronchitis	2 h DI/1h	32.3 mg/kg	1.00 (3h)	91
M. ISHIBASHI	32 kg	Chronic bronchitis	2 g DI/1h	62.5 mg/kg	0.60 (6h)	120

間目にピーク値1.8 $\mu\text{g/ml}$ が移行した。

症例17 (Fig. 23) については、採痰間隔を短くして詳しく検討したが、ピーク値は点滴開始後2時間30分から3時間目の分画にあり、その値は1.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

症例22では2g 1時間点滴静注開始後5~6時間目に移行のピークがあり、0.60 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 24)。

本剤の体重あたりの投与量と喀痰内移行濃度ピーク値との間には明確な相関は認められなかった (Table 4)。

V. 喀痰内移行濃度と喀痰内細菌の動態

実験方法

症例 8. 46才女子、慢性気管支炎患者に本剤を投与し

た場合の喀痰内移行とそれに伴う喀痰内 *Haemophilus influenzae* および *Ps. aeruginosa* の消長を検討した。

本剤1g 点滴開始直後から10時間にわたって各1時間ごとの喀出痰をIVの場合と同様に滅菌シャーレで全量採取し、各喀出痰内生菌数を測定した。菌数測定用培地としては、BTB寒天培地(栄研)、血液寒天およびチョコレート寒天培地を使用した。N-acetyl-L-cysteinを喀痰の1%以内に添加ホモジナイズして液化し、生食水で10倍希釈段階を作製、その0.01 mlを接種後1夜培養した。喀痰の一部はIVの場合と同様に-20℃に保存し、

後日の薬剤濃度測定に供した。

実験成績

Fig. 19 にその成績を図示した。2本の実線で *H. influenzae* と *Ps. aeruginosa* の動向を示したが、前にも述べたように、本剤 0.26 $\mu\text{g/ml}$ が喀痰内へ移行し始めた3時間目頃から、*H. influenzae* はその数を減少し始め、当初の 10^8 cells/ml 台から、6時間目には $10^5 \sim 10^6$ cells/ml、10時間目には 10^4 cells/ml 台となった。治療開始2日目の早朝喀出痰以降は検出されなくなった。

一方、*Ps. aeruginosa* は終始 10^8 cells/ml 台に検出され、本剤による治療とは無関係であった。

VI. 胆汁内移行濃度

症例 5. 51才女子、基礎疾患に胆のう癌を有する胆道感染症に本剤投与後の胆汁内移行濃度を検討した。

実験方法

本剤 2g 1時間点滴静注後8時間にわたって T-tube から流出する胆汁を採取した。薬剤濃度の測定は III および IV の場合と同様で、*E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とする薄層カップ法で行ない、標準曲線は pH 7.0 $\frac{1}{5}$ M リン酸緩衝液で作製した。

実験成績

Fig. 25 の上段に測定成績を図示した。点滴開始後1時間目に 0.07 $\mu\text{g/ml}$ が移行したが、その後5時間目までこの値が持続し、著しく低濃度の移行であった。

臨床的研究

I. 対象症例

昭和53年8月～54年7月に長崎大学第二内科学教室および関連病院に入院した呼吸器感染症、尿路感染症、胆道感染症および腹膜炎患者を対象とした。その内訳は肺炎5例、肺化膿症5例、慢性気管支炎・気管支拡張症13例（1例が慢性気管支炎の急性増悪を2回繰り返した）、腎盂腎炎2例、胸膜炎1例、胆道感染症1例、腹膜炎1例の計27名（延べ28例）であった。

II. 投与方法・投与量および期間

本剤 1～2g（主に2g）を 300～500 ml の 5% 糖液に溶解して、1日1～2回（主に2回）点滴静注した。投与期間は7～85日（主に7～14日）にわたり、投与総量は14～170gであった。本剤投与中1例（症例25: AMK, ステロイド併用）を除き他の抗菌剤、消炎剤の併用は行なわなかった。

III. 臨床効果判定基準

臨床効果の判定は、本剤投与前後の臨床検査成績、自・他覚症状などを参考として、総合的に著効(III)、有効(II)、やや有効(+)および無効(-)の4段階に判定した。なお判定不能なものは(?)とした。判定基準の詳細

は別報に記載したとおりである⁶⁾。

IV. 副作用の検討

本剤投与前後に発疹、胃腸症状、発熱、注射部位疼痛などの自・他覚症状の発現の有無を検討するとともに、血液学的検査、肝機能検査および腎機能検査を実施した。

V. 臨床成績および副作用

Table 5, 6 に総合的臨床成績を中心として、検査成績の一部、副作用の一部などを一括して示した。総合的には著効7、有効14、やや有効5、無効1、判定不能1であった。判定可能な27例中有効以上は21例で、従って有効率は77.8%であった。

細菌学的な効果を Table 7 に示した。*S. pneumoniae* (1株)、 β -*Streptococcus* (1株)、*H. influenzae* (6株)、*E. coli* (2株)、*K. aerogenes* (2株) および *E. aerogenes* (1株) は全株除菌された。*Ps. aeruginosa* は5株中2株だけ除菌された。

Table 8 に本剤投与前後の血液学的、生化学的および腎機能検査の推移を示した。

血液学的には症例2で好酸球増多(1→10)が見られ、症例20で軽度の貧血が認められた。症例16に軽度の GOT, GPT の上昇が認められたが、一過性であり投与終了後5日後には GOT 19, GPT 23 となった。腎機能上の異常は認められなかった。

考 察

近年、新しい抗生物質の開発はめざましく、特にセフタロキシム系の新薬には見るべきものがある。Cefsulodin (CFS)⁷⁾ のように *Ps. aeruginosa* にだけ抗菌力を有する narrow spectrum のものも発表されているが、その主力はやはりグラム陰性桿菌に対する抗菌力の増強、抗菌スペクトラムの拡大といえよう⁷⁾。

今回、藤沢薬品工業株式会社で開発された Ceftizoxime は、従来のものと比較して、グラム陽性菌に対しては幾分劣るが、グラム陰性桿菌に対しては、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* などはもちろん、*H. influenzae*, インドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* や *B. fragilis* などに強い抗菌力を示すといわれる¹⁾。血中濃度は CEZ より低く、半減期もやや短く、筋注・静注によって体内で代謝されることなく、主として尿中に排泄されるといわれている¹⁾。

われわれの検討でも標準菌株および各種臨床分離株に対する本剤の抗菌力は対照とした CEZ, CTM, CMD, CMZ などの薬剤と比較して、*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* などのグラム陽性菌に対しては幾分劣っていたが、*E. coli*, *K. aerogenes*, *Enterobacter*,

Table 5 Clinical effects of

No.	Age, Name Sex, Wt.	Clinical diagnosis (Underlying diseases)	Severity	Dosis (Days) Total
1	H. YAMANAKA 66 F. 38	Chronic bronchitis (Cystic bronchiectasis)	Severe	2 g × 2 d.i. (7) 28 g
2	M. GOTO 69 M. 50	Chronic bronchitis (Pulmonary fibrosis)	Moderate	2 g × 2 d.i. (10) 40 g
3	M. MURATA 25 F. 39	Pyelonephritis (None)	Moderate	2 g × 2 d.i. (7) 28 g
4	M. MIHARA 63 F. 40	Bronchopneumonia (Bronchiectasis)	Moderate	1 g × 2 d.i. (10) 20 g
5	T. NAKAHATA 51 F. 45	Chronic biliary tract infection (Cancer of the gallbladder)	Moderate	2 g × 1 d.i. (7) 14 g
6	M. ONO 49 F. 53	Chronic bronchitis (Bronchiectasis) (Chronic nephritis)	Mild	1 g × 2 d.i. (10) 20 g
7	H. TANAKA 24 M. 59	*Bronchopneumonia (Eosinophilic granuloma) of the lung	Moderate	1 g × 2 d.i. (10) 20 g
*** 8	C. INOUE 46 F. 45	Chronic bronchitis (None)	Moderate	2 g × 2 d.i. (12) 48 g
9	T. MAEDA 59 M. 48	Pneumonia (None)	Severe	2 g × 2 d.i. (15) 60 g
10	T. TAGAWA 46 M. 53	Lung abscess (None)	Moderate	2 g × 2 d.i. (11) 44 g
11	I. URA 70 M. 47	Bronchopneumonia (Bronchiectasis)	Moderate	2 g × 2 d.i. (16) 64 g
12	T. IKARI 25 F. 38	Bronchiectasis (None)	Mild	2 g × 2 d.i. (12) 48 g
13	K. FUJITA 61 F. 31	Bronchiectasis (None)	Moderate	1 g × 2 d.i. (14) 28 g
14	I. HORIOKA 81 M. 51	Bronchiectasis (None)	Moderate	1 g × 2 d.i. (14) 28 g
15	I. YAMAKAWA 52 M. 44	Lung abscess (None)	Moderate	2 g × 2 d.i. (14) 56 g
16	S. HORIUCHI 36 F. 41	Chronic pyelonephritis (Chronic nephritis) (S-A block)	Moderate	2 g × 2 d.i. (7) 28 g

Ceftizoxime

Bacteriology	WBC (/mm ³)	CRP	ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
Normal flora ↓	5,800 ↓ 5,500	(+) ↓ (+)	68 ↓ 80	Improved	+	-
<i>Ent. aerogenes</i> (+) ↓ (-)	11,200 ↓ 8,100	4(+) ↓ (+)	91 ↓ 77	Not changed	††	- IgE 3,475 u/ml
<i>E. coli</i> (10 ⁵ /ml) ↓ (-)	20,600 ↓ 8,500	(+) ↓ (-)	16 ↓ 74		†††	-
<i>Ps. aeruginosa</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	9,100 ↓ 7,000	6(+) ↓ 2(+)	85 ↓ 36	Improved	+	-
<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Kl. aerogenes</i> <i>E. coli</i> ↓ (-)	4,800 ↓ 5,300	(-) ↓ ?			††	-
<i>H. influenzae</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	5,400 ↓ 5,700	(+) ↓ (+)	70 ↓ ?	Not changed	†††	- MIC 0.025 µg/ml 10 ⁸ /ml
** <i>Eubacterium</i> <i>Bacteroides</i> ↓	7,500 ↓ 9,200	4(+) ↓ (+)	40 ↓ 26	Improved	††	-
<i>H. influenzae</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	4,900 ↓ 5,800	(+) ↓ (-)	91 ↓ 75	Not changed	††	- MIC 0.025 µg/ml
Normal flora ↓	12,600 ↓ 6,500	6(+) ↓ (+)	83 ↓ 75	Improved	†††	-
Normal flora ↓	6,100 ↓ 7,200	2(+) ↓ (+)	118 ↓ 36	Improved	†††	-
<i>β-Streptococcus</i> ↓ (-)	6,900 ↓ 6,700	5(+) ↓ (+)	78 ↓ 18	Improved	†††	-
<i>Ps. aeruginosa</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	3,700 ↓ 4,900	(-) ↓ (+)	68 ↓ 50	Not changed	+	-
<i>Ps. aeruginosa</i> ↓ Normal flora	7,100 ↓ 5,400	2(+) ↓ (+)	118 ↓ 120	Improved	††	-
Normal flora ↓	5,800 ↓ 5,600	3(+) ↓ (-)	88 ↓ 28	Improved	††	-
Normal flora ↓	5,500 ↓ 3,500	6(+) ↓ (+)	56 ↓ 40	Improved	††	-
<i>Kl. aerogenes</i> ↓ <i>Enterococcus</i>	4,400 ↓ 4,000	(-) ↓ (-)	24 ↓ 18		+	GOT 23 ↓ 52 GPT 15 ↓ 39

(Continued)

No.	Age, Name, Sex, Wt.	Clinical diagnosis (Underlying diseases)	Severity	Dosis (Days) Total
17	T. YAMAGUCHI 37 M. 62	Chronic bronchitis (Cystic bronchiectasis)	Severe	2 g × 2 d.i. (12) 48 g
18	S. MATSUMOTO 77 M. 46	Lung abscess (CEP, Old TBC)	Moderate	2 g × 2 d.i. (16) 64 g
19	M. TOMIOKA 69 M. 49	Lung abscess (None)	Moderate	2 g × 2 d.i. (14) 56 g
20	N. YAMAGUCHI 71 M. 40	Bronchopneumonia (CEP, Lung Ca.)	Moderate	2 g × 2 d.i. (15) 60 g
21	N. MASUNAKA 54 M. 50	Cyst infection (Vanishing lung)	Moderate	2 g × 2 d.i. (12) 48 g
22	M. ISHIBASHI 19 F. 33	Chronic bronchitis (Bronchiectasis)	Severe	2 g × 2 d.i. (7) 28 g
23	K. FURUCHI 34 F. 58	Pleuritis (None)	Mild	2 g × 1 d.i. (8) 16 g
24	Z. SHIIBA 75 M. 42	Chronic bronchitis (Old TBC, Hypertension)	Moderate	1 g × 2 d.i. (12) 24 g
*** 25	C. INOUE 46 F. 45	Chronic bronchitis (Hepatitis)	Severe	2 g × 1 d.i. (85) 170 g
26	K. MATSUDA 55 F. 41	Chronic bronchitis (Sinuitis)	Severe	1 g × 2 d.i. (10) 20 g
27	M. IWANAGA 42 F. 38	Chronic bronchitis (Cor pulmonale)	Severe	2 g × 2 d.i. (14) 56 g
28	Y. HAMAGASHIRA 69 M. 53	Peritonitis (Dilatation of com.) (bile duct, D. M.)	Moderate	2 g × 2 d.i. (9) 36 g

* Eosinophilic granuloma of the lung

** Bronchial sampling

*** Same patient

Citrobacter, *Proteus*, *Serratia* などのグラム陰性菌に対しては10~100倍優れていた。また、*Haemophilus* 属に対する抗菌力を CEZ, CMD, ABPC, PIPC と比較したが、この場合も本剤が、これらの対照剤よりはるかに優れ、非常に低い濃度で発育を阻止した。

健康成人男子10名に本剤250 mg および500 mg を cross-over で one-shot 静注した場合の血清中濃度の注射後15分値は、250 mg の場合14.3 µg/ml (平均)、

500 mg の場合、27.0 µg/ml (平均) であった。両者に明らかな dose response が認められ、従って尿中回収率は両投与量によって差はなく、80%前後であった。この血中濃度値は CEZ のそれより低い傾向であった。

7名の患者に本剤を点滴静注した場合の最高血中濃度は、1 g 1時間点滴で84~101 µg/ml, 2 g 1~2時間点滴で74~210 µg/ml が、いずれも点滴終了時に測定された。この場合 dose response の傾向は認められたが、

Bacteriology	WBC (/mm ³)	CRP	ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
<i>H. influenzae</i> (+) ↓ (-)	6,100 ↓ 5,900	5(+) ↓ (-)	65 ↓ 20	Improved	卅	
Normal flora ↓ Normal flora	10,000 ↓ 3,800	6(+) ↓ (-)	90 ↓ 50	Improved	卅	-
Normal flora ↓ Normal flora	11,300 ↓ 4,300	3(+) ↓ (+)	158 ↓ 65	Improved	+	-
<i>Str. pneumoniae</i> (+) ↓ Normal flora	13,700 ↓ 5,900	6(+) ↓ 2(+)	71 ↓ 23	Improved	卅	-
Normal flora ↓ Normal flora	8,100 ↓ 6,800	4(+) ↓ (±)	66 ↓ 19	Improved	卅	-
<i>H. influenzae</i> (卅) ↓ (-)	11,500 ↓ 6,100	6(+) ↓ (+)	103 ↓ 106	Improved	卅	-
No sputum	6,300 ↓ 5,200	3(+) ↓ (-)	40 ↓ 23	Improved	卅	-
Normal flora ↓ Normal flora	5,500 ↓ 5,200	(+) ↓ (-)	104 ↓ 105	Not changed	-	-
<i>Ps. aeruginosa</i> (卅) ↓ <i>Ps. aeruginosa</i> (卅)	10,300 ↓ 9,000	(+) ↓ (+)	67 ↓ 7	Not changed	?	-
<i>H. influenzae</i> (卅) ↓ (-)	12,100 ↓ 5,000	6(+) ↓ (-)	59 ↓ 13	Improved	卅	-
<i>H. influenzae</i> (卅) ↓ (-)	7,300 ↓ 7,300	2(+) ↓ (+)	100 ↓ 50	Slightly improved	卅	-
Not done	6,400 ↓ 4,000	6(+) ↓ (+)			卅	Mucoprotein 139 ↓ 99

患者の体重、投与時間などの影響のためか明確でなかった。尿中回収率は2名でのみ測定したが、1g点滴の場合68.3%、2g点滴で95.6%で両者にかなりの差違が認められた。この時点での腎機能はいずれも正常範囲であった。

5名の慢性気管支炎と1名の肺化膿症に本剤を点滴静注した場合の喀痰内移行濃度を検討した。最高喀痰内移行濃度は1~2g点滴で0.29~1.8 µg/mlの範囲であ

り、肺化膿症例の喀痰内に最も高い値が測定された。最高移行濃度と体重当りの投与量、最高血中濃度間の関連を検討したが、これらの値の間には特別な相関は認められなかった。例数を重ねて、今後さらに検討する必要があるものと考えられた。

本剤2g点滴静注の場合の胆汁内移行を基礎疾患に胆のう癌を有する症例で検討した。胆汁内には0.07 µg/ml程度の移行が認められた。この値は報告されている

Table 6 Clinical effects of Ceftizoxime according to the infections

	Excellent	Good	Fair	Poor	Not evaluable	Total
Pneumonia	2	2	1	0	0	5
Lung abscess	1	3	1	0	0	5
Chronic bronchitis (Bronchiectasis)	3	6	2	1	1	13
Pleuritis	0	1	0	0	0	1
Pyelonephritis	1	0	1	0	0	2
Biliary tract infection	0	1	0	0	0	1
Peritonitis	0	1	0	0	0	1
Total	7	14	5	1	1	28

Table 7 Bacteriological effect of Ceftizoxime

Isolated organisms	Number	Eliminated	Persistent	Percentage
<i>Strept. pneumoniae</i>	1	1		100%
β - <i>Streptococcus</i>	1	1		100
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	6		100
<i>Escherichia coli</i>	2	2		100
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2	2		100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1		100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	2	3	40

ものと比較して著明に低値であり、薬剤濃度測定方法、基礎疾患、検体の保存法など種々の要素が関与しているものと考えられ、今後の検討が必要と思われた。

本剤の喀痰内移行とそれに伴う喀痰内 *H. influenzae*, *Ps. aeruginosa* の消長を、46才女子慢性気管支炎症例で検討した。本剤1g 1時間点滴静注開始後3時間目頃から、本剤0.26 $\mu\text{g/ml}$ の移行があり、その時期から当初 10^8 cells/ml 台に検出されていた *H. influenzae* が減少し始め、10時間目に 10^4 cells/ml にまで減少した。同時に検出されていた *Ps. aeruginosa* は終始 10^5 cells/ml 台に検出され、不変で、本剤投与とは無関係であった。*H. influenzae* は本剤で除菌されたが、この後 *Ps. aeruginosa* に菌交代し、臨床症状も再び悪化した。このような現象はわれわれが、他剤についてもこれまでたびたび報告してきたことと一致するものであった⁸⁻¹⁰⁾。2種以上の細菌、特に薬剤感受性が極端に異なる細菌が同時に持続して検出されている場合の抗生剤療法の再検討が重要であることを示唆する成績と考えられた。

肺炎5、肺化膿症5、慢性気管支炎13、胸膜炎1、腎盂炎2、胆道炎1および腹膜炎1の計28例の感染症に本剤1回1~2g、1日1~2回 7~85日間点滴静注し

た場合の臨床効果は著効7、有効14、やや有効5、無効1、判定不能1で、その有効率は77.8%であった。また細菌学的には *S. pneumoniae*, β -*Streptococcus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. aerogenes* および *E. aerogenes* などは全株除菌され、*Ps. aeruginosa* は5株中2株が除菌された。除菌率は83.3%となった。以上の臨床的・細菌学的効果はかなり良好なもので、*in vitro* の抗菌力の良さを反映する成績と考えられた。

本剤の投与後の副作用としては1例に好酸球増多(1→10)が、1例に軽度貧血(Ht 37.0→32.3)が認められたが、前者は投与前1~2週の検血でも好酸球が9~12%と高値を示しており、IgEも高値であり、本剤によるものかどうかは不明であった。また後者の場合は入院時の脱水状態が改善されたことの反映と考えられる。1例に一過性で軽度のトランスアミノ酶の上昇をみたものがあったが、その他自覚的・他覚的、また血液学的、腎機能上には特別な異常は認められなかった。

以上の成績から、本剤は安全な薬剤として、呼吸器感染症、尿路感染症をはじめとする細菌感染症に対して使用が期待されるものと考えられた。

Table 8-1 Laboratory findings before and after administration of Ceftizoxime

Case No.	Age, Sex		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	B (%)	E (%)	N (%)	L (%)	M (%)
1	66 F	B	405	10.6	34.8	5,800	4	3	69	23	1
		A	386	10.2	33.2	5,500	0	3	60	35	1
2	69 M	B	494	14.6	45.7	11,200	0	1	71	28	0
		A	464	13.6	42.2	8,100	0	10	59	28	3
3	25 F	B	402	12.6	37.9	20,600	0	0	96	4	0
		A	401	12.2	36.7	8,500	0	2	73	25	0
4	63 F	B	383	11.3	35.9	9,100	0	6	65	29	0
		A	351	10.6	33.5	7,000	0	6	60	34	0
5	51 F	B	395	11.9	37.4	4,800	0	0	57	41	2
		A	422	12.5	39.2	5,300	0	0	45	51	1
6	49 F	B	330	9.5	29.8	5,400	2	1	42	55	0
		A	342	9.8	31.4	5,700	2	2	58	36	2
7	24 M	B	485	14.2	41.7	7,500	0	26	60	12	2
		A	457	13.3	39.7	9,200	0	15	59	23	3
8	46 F	B	387	9.9	32.8	4,900	0	1	44	52	3
		A	354	9.3	30.8	5,800	3	2	39	49	7
9	59 M	B	365	12.1	35.5	12,600	1	0	83	16	0
		A	370	12.0	32.2	6,500	1	1.5	63	32	3
10	46 M	B	363	11.8	36.1	6,100	1	3	61	34	1
		A	372	12.1	37.7	7,200	2	5	47	38	8
11	70 M	B	473	13.9	43.1	6,900	1	0	71	26	2
		A	486	14.8	43.8	6,700	0	0	46	48	3
12	25 F	B	435	10.9	34.8	3,700	2	1	54	38	4
		A	389	9.9	31.1	4,900	0	3	54	41	1
13	61 F	B	390	10.9	31.8	7,100	0	0	59	35	6
		A	385	10.8	31.2	5,400	0	0	51	48	1
14	81 M	B	249	9.8	27.1	5,800	0	10	42	37	11
		A	263	9.8	28.9		2	17	40	35	6
15	52 M	B	398	9.3	28.7	5,500	0	1	69	26	4
		A	429	9.7	29.6	5,500	0	4	63	27	6
16	36 F	B	391	12.3	37.3	4,400	0	6	58	35	1
		A	395	12.3	37.9	4,000	1	1	43	53	1
17	37 M	B	477	12.9	40.8	6,100	0	2	50	46	2
		A	471	12.8	39.8	5,900	0	6	28	65	1
18	77 M	B	433	13.9	39.6	10,000	0	2	80	14	4
		A	399	12.7	36.7	3,800	0	6	53	36	5
19	69 M	B	316	10.2	29.0	11,300	0	2	77	17	4
		A	312	9.5	28.0	4,300	2	2	44	52	0
20	71 M	B	371	12.8	37.0	13,700	0	0	85	11	4
		A	329	10.9	32.3	5,900	2	0	73	20	5
21	54 M	B	458	13.3	40.3	8,100	0	4	82	13	1
		A	444	13.0	39.0	6,800	1	4	68	18	3
22	19 F	B	381	11.5	35.9	11,500	0	0	76	24	0
		A	381	11.3	34.8	6,600	0	1	41	57	0
23	34 F	B	438	12.7	41.5	6,300	0	1	62	32	5
		A	412	12.0	38.1	5,200	0	2	53	44	2
24	75 M	B	429	13.4	43.0	5,500	0	10	66	14	10
		A	389	12.2	40.0	5,200	1	5	79	7	8
25	46 F	B	440	12.8	40.4	11,800	0	0	89	11	0
		A	401	12.5	39.2	10,500	0	1	57	37	5
26	55 F	B	458	12.8	38.6	12,100	0	0	82	16	2
		A	407	11.3	34.1	5,000	1	5	64	24	6
27	42 F	B	444	12.3	38.4	7,300	0	4	48	48	0
		A	425	11.7	36.0	7,300	0	2	68	30	0
28	69 M	B	310	10.1	30.9	6,400	0	0	71	19	9
		A	311	10.1	31.1	4,000	0	3	62	35	0

Table 8-2 Laboratory findings before and after administration of Cefprozime

Case No.	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (I. U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	26.6	19	11	196.0	10	0.60	141	3.8	98
	28.4	19	7	186.0	11	0.60	143	4.0	98
2	23.8	24	10	180.0	15	0.90			
	34.4	19	8	159.0	12	0.80			
3		17	7	83.0	11	0.70	131	2.8	97
		19	16	106.0					
4	22.4	18	8	189.0	7	0.80	143	4.4	103
	23.4	22	13	182.0	9	0.80	141	5.1	103
5	18.0	21	12	246.0	10	0.50	140	3.7	107
	20.4	40	23	318.0	11	0.50	139	3.9	106
6		14	8	114.0	15	0.80	144	4.0	114
	24.4	15	6	118.0	13	0.80	142	3.9	109
7	22.6	18	7	146.0	13	1.00	142	4.3	105
	22.8	20	15	151.0	10	0.90	142	4.2	103
8	40.2	12	6	130.0	6	0.60	136	5.0	98
	46.2	16	5	119.0	7	0.50	139	4.9	105
9	22.4	17	12	164.0	18		139	3.9	103
	31.0	23	28	164.0	12		140	4.3	104
10	47.2	26	12	283.0	6	0.80	141	4.5	107
		14	6	181.0	7	0.80	142	4.5	108
11	29.0	57	45	7.0*	12	0.70	140	4.3	103
		21	17	10.0*	8	0.70	135	4.1	100
12		11	5	144.0	13	0.50	141	4.3	106
		11	10	142.0	11	0.60	142	4.0	107
13	24.7	10	10	10.5*	9		145	4.5	104
	18.0	12	10	8.6*	14		138	4.2	98
14	21.0	18	10	9.6*	11	1.30	141	4.4	106
	24.0	25	15	7.9*	16	1.30	142	4.7	108
15	24.1	14	10	7.7*	11	0.80	141	4.1	102
	38.7	14	10	12.8*	13	0.90	141	4.5	96
16	22.0	23	15	105.0	14	0.60	141	3.8	102
	20.0	52	39	120.0	12	0.60	140	3.8	103
17	41.2	7	2	172.0	13	0.70	140	4.7	100
	26.2	27	19	193.0	12	0.80	139	4.4	101
18	25.0	17	11	15.1*	19	0.80	139	4.1	98
	21.0	19	10	12.9*	15	1.00	142	4.3	102
19	34.0	14	10	9.4*	14	1.20	141	4.4	98
	24.5	14	11	9.3*	12	1.00	143	4.4	100
20	30.5	17	10	8.8*	15	1.30	140	4.5	92
	36.5	13	10	6.1*	8	1.20	137	5.1	95
21	26.2	15	9	204.0	6	0.70	143	3.8	107
	28.8	18	12		14	0.80			
22	33.8	8	1	220.0	5	0.40	134	3.9	94
	32.8	19	7	209.0	7	0.30	141	4.1	104
23		19	15	5.5*	7	0.90	139	4.1	99
	36.0	27	14	5.6*	9	1.00	140	3.7	98
24		80	48	8.4*	26	1.18	136	4.0	100
		47	39	8.4*	18	0.91	133	4.3	95
25		196	74	296.0	8	0.70	134	4.7	96
	32.0	19	11	185.0	19	0.70	140	3.4	102
26	18.6	9	3	166.0	14	0.70	142	4.0	106
	22.4	11	4	169.0	22	0.60			
27	24.4	14	5	231.0	9	0.40	136	4.7	99
	9.0	14	7	198.0	12	0.40	137	4.5	97
28		16	6	629.0	16	0.60	139	4.0	106
		11	4	370.0			144	3.9	107

* K. A. unit

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 F K749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) 中富昌夫, 那須 勝, 原 耕平, 他: 新抗生剤 Cefotiam (SCE 963) に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-3): 357~372, 1979
- 3) 中富昌夫, 那須 勝, 原 耕平, 他: Cefotaxime (HR 756) に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-1): 406~435, 1980
- 4) SCE 1365 参考資料。武田薬品工業株式会社
- 5) 日本化学療法学会: 最小殺菌阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23: 1~2, 1975
- 6) 中富昌夫, 那須 勝, 原 耕平, 他: T-1551 に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 投稿中
- 7) 中富昌夫, 那須 勝, 原 耕平, 他: Cefsulodin (SCE 129) に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-2): 210~228, 1979
- 8) 中富昌夫, 那須 勝, 原 耕平, 他: Cefuroxime に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-6): 438~449, 1979
- 9) 原 耕平, 中富昌夫, 那須 勝, 斎藤 厚: *Haemophilus* における慢性気道炎。臨床と細菌 4 (4): 319~325, 1977
- 10) 中富昌夫, 那須 勝, 原 耕平, 他: 慢性気道感染症における菌交代症に関する一考察。第19回日本胸部疾患学会総会, 1979

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME (FK 749), A NEW CEPHALOSPORIN ANTIBIOTIC

MASAO NAKATOMI, MASARU NASU, ATSUSHI SAITO, TSUNEO TSUTSUMI,
ROKUSHI OKA, MASAKI HIROTA, KIN-ICHI IZUMIKAWA, HIROMARU IWASAKI,
HIROSHI TOMITA, KOICHI WATANABE, YOSHITERU SHIGENO, AKIMITSU TOMONAGA,
KEIKO CHO, KEISHUN NAKASONE and KOHEI HARA

Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine

KATSUHIKO SAWATARI, CHIKAKO MOCHIDA, FUMIAKI IORI and AI HAYASHI
Department of Clinical Laboratory,
Nagasaki University Hospital

Laboratory and clinical studies on ceftizoxime (FK 749), a newly developed cephalosporin derivative, were carried out with the following results.

The *in vitro* antibacterial activity of ceftizoxime against 22 standard strains and 763 routine clinical isolates including gram-positive cocci, *Enterobacteriaceae* glucose non-fermentative gram-negative bacilli and *Haemophilus* species was compared with that of cefazolin, cefotiam, cefamandole, cefmetazole, ampicillin and piperacillin. Ceftizoxime was less active against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* than cefazolin, cefotiam, cefamandole, cefmetazole but was the most active of the antibiotics tested against *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. inconstans*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus parainfluenzae* and *H. influenzae*. Ceftizoxime was also given to ten healthy adult volunteers in single doses of 250 and 500 mg in a cross over study.

Mean peak serum levels were 14.3 $\mu\text{g/ml}$ at a dose of 250 mg and 27.0 $\mu\text{g/ml}$ at a dose of 500 mg. Urinary recovery rate for both doses was about 80 per cent for 6 hours after the end of intravenous drip infusion. Peak serum levels of ceftizoxime were 84~101 $\mu\text{g/ml}$ after intravenous drip infusion of 1 gram, and 90~210 $\mu\text{g/ml}$ after intravenous drip infusion of 2 grams. Urinary recovery rates were 68.3~95.6 per cent.

Peak sputum levels of ceftizoxime were 0.29~1.8 $\mu\text{g/ml}$ in the 6 patients with chronic bronchitis after intravenous drip infusion of 1~2 grams.

Biliary level of ceftizoxime after intravenous drip infusion of 2 grams was about 0.07 $\mu\text{g/ml}$. *Haemophilus influenzae* in the sputum of a patient with chronic bronchitis began to decrease from the initial 10^8 cells/ml to 10^4 cells/ml for the first 10 hours after intravenous drip infusion of 1 gram, and peak sputum level was 0.29 $\mu\text{g/ml}$ in this patient. This organism was eliminated from the sputum on the second day of treatment. *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the sputum was stable at about 10^5 cells/ml throughout the treatment period.

Twenty-eight patients with pulmonary, pleural, urinary, biliary or peritoneal infection were treated with ceftizoxime by intravenous drip infusion. Twenty one of the 27 patients responded satisfactorily to the treatment and the effectiveness rate was 77.8%.

One strain of *Streptococcus pneumoniae*, 1 of β -*Streptococcus*, 7 of *H. influenzae*, 2 of *E. coli*, 2 of *Kl. aerogenes*, 1 of *Ent. aerogenes* and 2 of *Ps. aeruginosa* were eliminated and the bacteriological efficacy rate was 83.3%. Serum transaminase value increased slightly in one patient.