

新規半合成 (*syn*) methoxyimino cephalosporin 剤 Ceftizoxime (FK 749) に 関する基礎的・臨床的研究

—インフルエンザ菌および肺炎球菌性呼吸器感染症を中心として—

松本 慶蔵・穴戸 春美・水 武 毅・宇塚 良夫

田口 幹雄・渡辺 貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

Ceftizoxime は、 β -lactamase に比較的安定な新規半合成 (*syn*) methoxyimino cephalosporin 剤である。本剤の呼吸器病原性の明確な臨床分離株に対する 10^8 /ml 接種時 MIC の幾何平均値は、*Haemophilus influenzae* 0.0186 μ g/ml, *Streptococcus pneumoniae* 0.0461 μ g/ml, *Klebsiella pneumoniae* \leq 0.05 μ g/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 15.4 μ g/ml, *E. coli* \leq 0.05 μ g/ml, *Enterobacter* sp. 0.09 μ g/ml であった。CEZ 耐性グラム陰性桿菌に対して本菌の抗菌力が高いことならびに β -lactamase 産生 ABPC 耐性ヘモフィルス(英国由来)の MIC が接種菌量 10^8 /ml 以下では ABPC 感受性菌のそれと同程度であることから、本剤は β -lactamase に比較的安定であると考えられた。

本剤 20 mg/kg 筋注後のラット臓器内濃度は、腎>血清>肝>肺の順で、各ピーク値は15分後にあった。本剤の喀痰中移行率は、1.35~4.66% (平均 2.95%) と他の cephem 環剤に比し高率であった。腎機能正常患者の血中半減期は1.39時間、1.58時間であった。

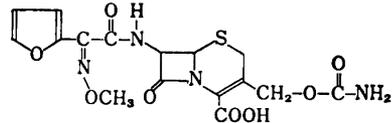
Haemophilus influenzae と *Streptococcus pneumoniae* を起炎菌とする呼吸器感染症に対しては本剤 0.5 g, 1日2回、点滴静注にて起炎菌の消失が認められ有効であった。*Pseudomonas aeruginosa* による呼吸器感染症では、起炎菌の MIC がいずれも \geq 100 μ g/ml であったため、起炎菌は消失せず無効であった。本剤の副作用は、21例中1例に一過性軽度 Al-P の上昇が認められただけで、本剤は安全に使用できた。従って、本剤の主な投与対象とした *Haemophilus influenzae* と *Streptococcus pneumoniae* による呼吸器感染症に関する限り、本剤の臨床的有用性は高いと結論される。

近年の β -lactam 剤における構造-活性相関に関する研究成果は、cephalosporin 剤 (CEPs) において 7-ACA の主として 7 位側鎖が抗菌力と密接な関連性を有することを明らかにした^{1,2)}。CEPs より β -lactamase 抵抗性の増強された cephem 環剤として 7 α -methoxy-cephem 構造を有する cephamycin 剤が登場したのに引き続き、7-ACA の 7 位側鎖に *syn* 異性体の methoxyimino 基を導入し β -lactamase 安定性を図った CEPs として最初に Cefuroxime (CXM)³⁾ が開発された。その後、7 位に (*syn*) methoxyimino 基を有する CEPs としては、 β -lactamase 安定性に加えて抗菌力の増強をも企図し、Cefotaxime (CTX)⁴⁾ および Ceftizoxime (FK 749, CZX) が相次いで開発された。これらの (*syn*) methoxyimino CEPs (Fig. 1) のうち、私どもは、すでに、CXM⁵⁾ および CTX⁶⁾ について主として呼吸器感染症への臨床応用に関する基礎的・臨床的研究を行ない、所期の開発目的がほぼ達成されていたことを報告した。

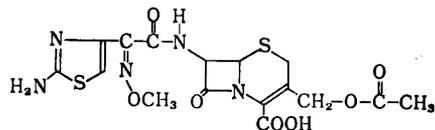
今回、私どもは、藤沢薬品中央研究所で半合成された CZX⁷⁾ について、既存の β -lactam 剤、とくに cephem 環剤、中でも本剤と類似の化学構造を持ち、すでに私どもが検討を終えた (*syn*) methoxyimino CEPs と比較しながら、呼吸器感染症への本剤の臨床応用を主な目的として、基礎的・臨床的研究を

Fig. 1 Chemical structures of (*syn*) methoxyimino cephalosporins

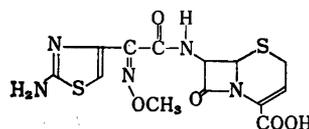
Cefuroxime (CXM)
(Glaxo, 1976)



Cefotaxime (CTX)
(Hoechst-Roussel, 1977)



Ceftizoxime (CZX)
(Fujisawa, 1978)



行った。呼吸器病原菌に対する感受性、 β -lactamase 産生ヘモフィルスの接種菌量による抗菌力の変動、ラット臓器内濃度ならびに臨床例における喀痰中濃度(移行率)、血中濃度、尿中排泄率などの基礎的検討を行うとともに、本剤の抗菌スペクトラム・抗菌力を考慮し、かつ呼吸器感染症起炎菌の重要性に鑑み、インフルエンザ菌ならびに肺炎球菌感染症を中心として、呼吸器感染症における有効性と安全性の検討により本剤の臨床的有用性を評価し、興味ある新知見が得られたので報告する。

方 法

1. 抗菌力

(1) 呼吸器病原菌に対する抗菌力

呼吸器感染症の喀痰定量培養にて 10^7 /ml以上に分離された病原性の明確な臨床分離株で、*Streptococcus pneumoniae* (*Str. pneumoniae* と略記) 51株、*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae* と略記) 31株、*Klebsiella pneumoniae* (*Kl. pneumoniae* と略記) 27株、*Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa* と略記) 33株、*Escherichia coli* (*E. coli* と略記) 9株、*Enterobacter* sp. 10株を用いて、日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。接種菌液は、*H. influenzae* では5%馬消化血液加 BHI broth (FILDES 変法培地)、*Str. pneumoniae* では5%馬脱繊維血液加 HI broth、その他の菌種では HI broth を用いて、37°C、18時間培養後の菌液ならびにおおの同一 broth で 10^6 cfu/mlに希釈した菌液を使用した。(以下、例えば 10^6 cfu/ml 1白金耳接種を 10^6 /ml接種のように略記する。)被検菌株の接種にはタイピングアバラーツ D型を用い、MIC測定用薬剤含有培地は、*H. influenzae* では5%馬消化血液加 BHI agar (FILDES 変法培地)、*Str. pneumoniae* では5%馬血液加 HI agar、その他の菌種では HI agar を用いて、測定した。

(2) 英国由来 β -lactamase 産生 Ampicillin (ABPC)

耐性ヘモフィルスの接種菌量による MIC の変動教室保存の上記菌株⁸⁾のうち5株 (*H. influenzae* AS 741001, LH 9348, 6086-P, LH 2803; *H. parainfluenzae* LH 29035) について、本剤ならびに对照薬剤として ABPC および Cefazolin (CEZ) を選び、これら3剤の MIC を、培養原液の10倍希釈系列菌液の接種により、各接種菌量ごとに測定した。接種菌液は、5%馬消化血液加 BHI broth にて37°C、18時間振盪培養した菌液を原液とし、同 broth にて希釈作製した。前記(1)の *H. influenzae* における MIC 測定系と同一測定系を用いた。これと同一実験系において、呼吸器病原性 β -lactamase 非産生 ABPC 耐性 *H. influenzae* 2株

(H51-122, H52-129) および呼吸器病原性 ABPC 感受性 *H. influenzae* 2株 (H51-1, H51-35) を対照菌株として用いた。

2. 体液内・臓器内濃度

(1) 測定法

CZX の濃度測定法は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする cup 法を用いた。自家製クエン酸ナトリウム培地〔クエン酸ナトリウム1%, ポリペプトン(大五栄養)0.5%, beef extract (BBL) 0.3%, 寒天末1%〕を検定培地とした。標準液希釈系列の作製および測定検体の希釈には $1/15$ M PBS (pH 7.2) またはプールヒト血漿を用いた。血中半減期($T_{1/2}$)は、one compartment model として最小二乗法による exponential curve fitting を用いて算出した。

(2) ラット臓器内濃度

Wistar 系ラット雄、体重約100gの大腿部に本剤20 mg/kg を筋注後、経時的に1群(3匹)を脱血屠殺し、血液、肺、肝、腎を摘出した。血液は4°Cにて凝固させた後血清を分離して検体とし、他は臓器重量の2倍量の $1/15$ M PBS (pH 7.2) を加えて universal homogenizer (日本精機)にて乳剤とし検体とした。

(3) 臨床例における喀痰中濃度

H. influenzae (5例) および *Ps. aeruginosa* (2例) による呼吸器感染症の7症例において、喀痰中濃度を本剤投与後経時的に測定した。うち4例では、経時的に血中濃度を測定し、 $T_{1/2}$ を算出するとともに、血中ピーク値に対する最高喀痰中濃度、すなわち喀痰中移行率を算出した。なお、喀痰は、20% N-acetyl cysteine 溶液を喀痰の $1/5$ 量加えて homogenize した後、検体とした。

3. 臨床的有用性の評価

(1) 対象症例

本剤投与の対象とした症例は、呼吸器感染症では慢性気管支炎11例、慢性細気管支炎1例、肺炎3例、気管支拡張症2例、急性扁桃炎1例、計18例、尿路感染症3例と合わせ21例である。

(2) 投与量・投与方法

呼吸器感染症に対する本剤の投与量・投与方法は、本剤の *in vitro* 抗菌力と喀痰中移行率を考慮して、*H. influenzae* と *Str. pneumoniae* が起炎菌の場合には本剤1回量0.5gを1日2回、点滴静注投与を原則とした。本剤の点滴静注は、1回量を5%ブドウ糖液、10%マルトース液、電解質輸液剤等の200 ml, 250 ml, または500 ml に溶解し、1時間または2時間かけて行った。

(3) 臨床効果判定基準

効果判定は、著効 (excellent)、有効 (good)、やや

有効 (fair), 無効 (poor) の4段階にて行い, 基準は既報⁹⁾に記載した方法によった。

(4) 副作用の検討

臨床症状の詳細な観察を行うとともに, 血液学的検査, 肝機能検査, 腎機能検査, 尿検査等を実施し, 副作用の有無を検討した。

成 績

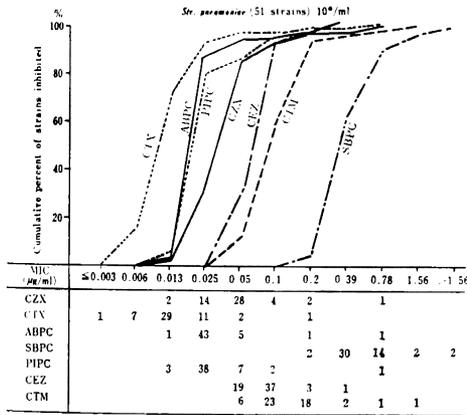
1. 抗菌力

(1) 病原性明確な呼吸器病原菌に対する MIC 測定成績

① *Str. pneumoniae* (Fig. 2)

同時測定した他薬剤と同様に, 本剤の 10⁸/ml 接種時 MIC は, 10⁷/ml 接種時 MIC よりわずかに低下する傾向が認められた。両 MIC とともに, 本剤は 0.05 μg/ml に MIC のピークを示し, (syn) methoxyimino CEPs の

Fig. 2 MICs of CZX and other β-lactam antibiotics against respiratory pathogenic *Str. pneumoniae*



CTX およびペニシリン剤 (PCs) の ABPC と Piperacillin (PIPC) には劣るものの, CEZ および Cefotiam (CTM) より MIC ピーク値で 2~4 倍優れ, SBPC より同 8 倍優れていた。

② *H. influenzae* (Fig. 3)

本剤の MIC は, 10⁶/ml 接種時で 0.013~0.025 μg/ml に, 10⁸/ml 接種時で 0.013~0.05 μg/ml に分布し, 同時測定した他薬剤に比し明らかに接種菌量による変動が少なかった。本剤の 10⁸/ml 接種時 MIC 分布は, CTX のそれとほぼ同一であったが, 10⁸/ml 接種時 MIC で比較すると本剤が CTX より優れ, *in vitro* 抗菌力では, 現段階で本剤がもっとも優れていた。

③ *Kl. pneumoniae* (Table 1)

本剤は CTX とともに, 全株が ≤0.05 μg/ml で発育を阻止され, CTM, CEZ より, おおの 4 倍, 32 倍以上優れた *in vitro* 抗菌力を示した。

Fig. 3 MICs of CZX and other β-lactam antibiotics against respiratory pathogenic *H. influenzae*

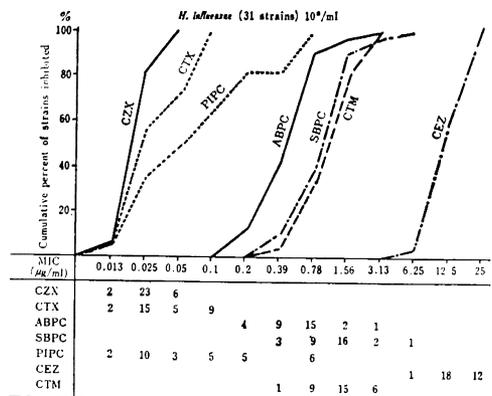
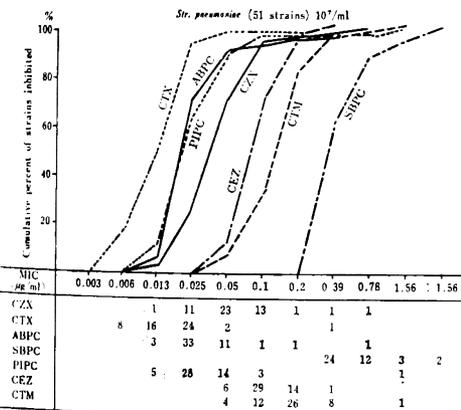
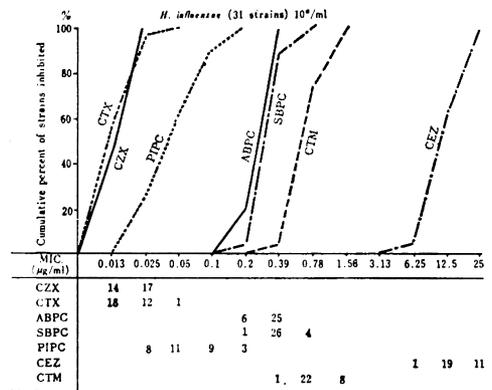


Table 1 MICs of CZX and other cephalosporins against respiratory pathogenic *Kl. pneumoniae* (Inoculum size: 10^6 cfu/ml)

Antibiotics	No. of strains tested	MIC(μ g/ml)											
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	
CZX	27	27											
CTX	27	27											
CTM	27	1	8	11	7								
CEZ	22				1	9		10				1	1

Table 2 MICs of CZX and other cephalosporins against respiratory pathogenic *Ps. aeruginosa* (Inoculum size: 10^6 cfu/ml)

Antibiotics	No. of strains tested	MIC(μ g/ml)													
		0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800	
CZX	33	1	1	2	1	1	6	17	2	1	1				
CTX	35	3	1	2	3	4	14	3	2	1	1	1			
CTM	35								1	1	3	2	3	25	
CEZ	35								1	1					33

Table 3 MICs of CZX and other cephalosporins against respiratory pathogenic *E. coli* (Inoculum size: 10^6 cfu/ml)

Antibiotics	No. of strains tested	MIC(μ g/ml)												
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200
CZX	9	9												
CTX	11	8	3											
CTM	11	9	2											
CEZ	11					4	3	1					1	2

④ *Ps. aeruginosa* (Table 2)

本剤のMICは0.39~200 μ g/mlとCTXと同様に幅広い分布を示し、そのMIC分布のピークは25 μ g/mlにあり、CTXのそれと比し2倍劣るものの、CTM、CEZのそれには64倍以上優れていた。

⑤ *E. coli* (Table 3)

本剤では、全株が ≤ 0.05 μ g/mlで発育を阻止され、CTX、CTM、CEZより優れていた。かつ、CEZのMICが200 μ g/mlの2株は、本剤で ≤ 0.05 μ g/ml、CTXで ≤ 0.05 と0.1 μ g/ml、CTMで ≤ 0.05 と0.2 μ g/mlのMICを示し、CEZ耐性菌に対しても本剤がもっとも優れて

いた。

⑥ *Enterobacter* sp. (Table 4)

MIC分布では、本剤がCTX、CTM、CEZより優れた*in vitro*抗菌力を示した。かつ、耐性菌に対しても本剤がもっとも優れていた。すなわち、CEZに ≥ 800 μ g/mlのMICを示す高度耐性菌3株は、本剤で ≤ 0.05 、0.1、0.39 μ g/ml、CTXで0.2、0.39、6.25 μ g/ml、CTMで1.56、3.13、200 μ g/mlの各MICであった。

(2) 英国由来 β -lactamase 産生 ABPC 耐性ヘモフィルス の接種菌量による MIC 値の変動
 β -Lactamase 非産生 ABPC 耐性 *H. influenzae* と

Table 4 MICs of CZX and other cephalosporins against respiratory pathogenic *Enterobacter* sp. (Inoculum size: 10⁶ cfu/ml)

Antibiotics	No. of strains tested	MIC(μg/ml)															
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.58	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800
CZX	10	6	2		1	1											
CTX	10		4	4	1				1								
CTM	10				1	4	3	1						1			
CEZ	10					1		1	1			2	1	1		1	2

BPC 感受性 *H. influenzae* (ともに呼吸器病原性の確な喀痰由来株) 各 2 株を対照菌株として、英国の髄炎患者由来 β-lactamase 産生 ABPC 耐性ヘモフィス 5 株の接種菌量ごとの MIC 測定成績を一括して g. 4 に図示する。10⁸/ml 接種時およびそれより接種量の少ない範囲内で比較すると、ミニプラスミド型¹⁰⁾

β-lactamase 産生 ABPC 耐性ヘモフィス 5 株に対する本剤の MIC は ABPC 感受性 *H. influenzae* 2 株に対する MIC とほぼ同じ値であり、本 β-lactamase に対し本剤は安定であることが示された。前述の範囲を越えて接種菌量が増加するに伴い、本剤の MIC の急激な上昇傾向を認めるが、この現象は、私どもが既報⁹⁾で

Fig. 4 Correlation between inoculum size and the MICs of CZX, CEZ, and ABPC against β-lactamase-producing ABPC-resistant *Haemophili*, *H. influenzae* AS 741001 (—●—), LH 9348 (—■—), 6086-P (—◆—), LH 2803 (—▼—), and *H. parainfluenzae* LH 29035 (—▲—), β-lactamase-non-producing ABPC-resistant *H. influenzae* H 51-122 (—○—) and H 52-129 (—△—), and ABPC-sensitive *H. influenzae* H51-1 (.....x.....) and H 51-35 (.....+.....)

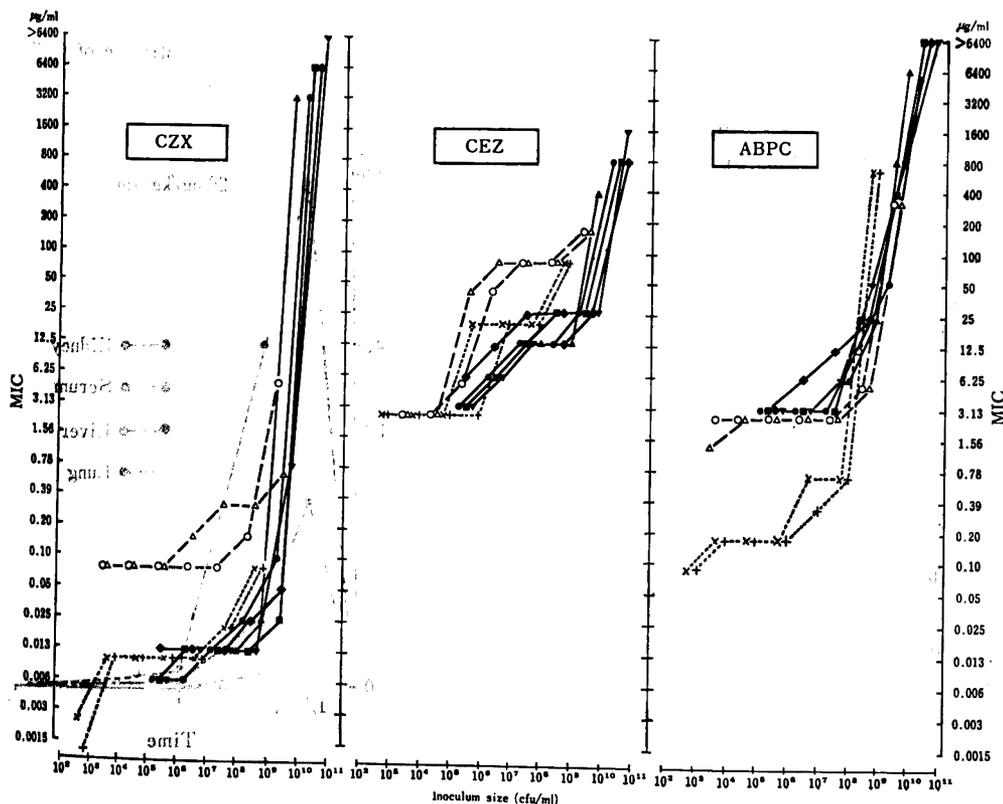


Table 5 Peak serum levels and maximal sputum levels of CZX in patients with respiratory

Case No.	Diagnosis	Creatinine clearance (ml/min)	Single dose (g)	Route of administration	Peak serum level ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (hr)	Maximal sputum level ($\mu\text{g/ml}$)	Sputum Serum ratio (%)
6	Bronchiectasis	n. d. *	0.5	d. i.	25.3	1.58 ($r=0.994$)**	1.18	4.66
8	Pneumonia	97.3	0.5	d. i.	31.1	1.39 ($r=0.995$)	1.37	4.41
2	Chronic bronchitis	54.9	0.5	d. i.	54.9	1.72 ($r=0.973$)	0.76	1.38
4	Chronic bronchitis	n. d.	1.0	d. i.	n. d.	n. d.	0.49	n. d.
5	Chronic bronchitis	n. d.	1.0	d. i.	n. d.	n. d.	0.43	n. d.
15	Chronic bronchitis	29.0	0.75	d. i.	54.2	2.85 ($r=0.995$)	0.73	1.35
16	Chronic bronchiolitis	n. d.	2.0	d. i.	n. d.	n. d.	0.25	n. d.

*: Not done **: Correlation coefficient ***: Inoculum size 10^6 cfu/ml

指摘した“Beta”現象による影響が加味されていたものと考えられる。

2. 体内・臓器内濃度測定成績

(1) ラット臓器内濃度 (Fig. 5)

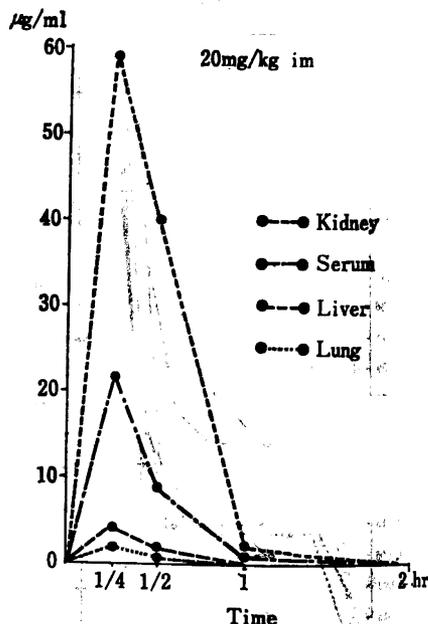
本剤 20 mg/kg 筋注後のラット臓器内濃度推移は、測定した各臓器ともに15分後にピークとなり、そのピーク値は、腎 (59.2 $\mu\text{g/ml}$) > 血清 (21.6 $\mu\text{g/ml}$) > 肝 (4.53 $\mu\text{g/ml}$) > 肺 (2.34 $\mu\text{g/ml}$) の順であり、以後ピーク値の順に濃度は低下し、2時間後ではすべての臓器に本剤が検出不能であった。血清中 $T_{1/2}$ は8.36分 ($r=0.994$) であった。

(2) 臨床例における喀痰中濃度と血中濃度

喀痰中濃度を測定した7症例のピーク血中濃度、 $T_{1/2}$ 、クレアチニン・クリアランス値、最高喀痰中濃度、喀痰中移行率、起炎菌とそのMIC値、および臨床効果を一括して Table 5 に示し、そのうち4例の血中濃度測定成績を Fig. 6 に、1例の本剤投与中における喀痰中濃度推移を Fig. 7 に示す。なお、Case No. は、後述 (Table 6) のそれと同一である。

本剤の点滴静注投与による喀痰中移行率は1.35~4.66%と比較的高率であった。最高喀痰中濃度は、*H. influenzae* が起炎菌の場合にはそのMIC値の30倍以上の

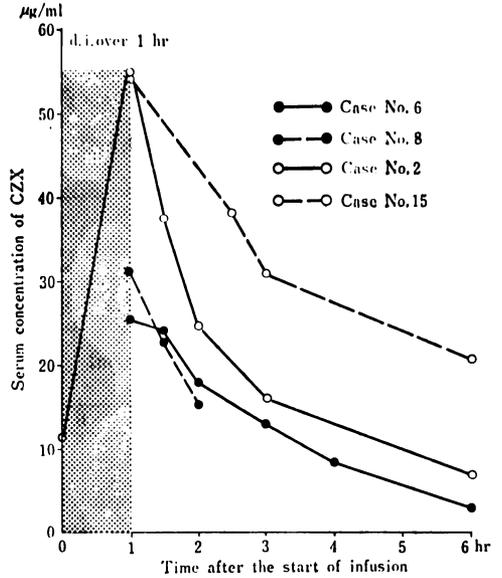
Fig. 5 Tissue concentration of CZX in rats (n=3)



infections in relation to clinical effect

Causative organisms		MIC*** ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical effect
<i>H. influenzae</i>	$10^7/\text{ml}$	≤ 0.025	Good
(-)			
<i>H. influenzae</i>	$10^8/\text{ml}$	0.013	Excellent
(-)			
<i>H. influenzae</i>	$10^7/\text{ml}$	≤ 0.025	Good
(-)			
<i>H. influenzae</i>	$10^7/\text{ml}$	0.013	Good
(-)			
<i>H. influenzae</i>	$10^7/\text{ml}$	0.013	Good
(-)			
<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^8/\text{ml}$	100	Poor
(-)			
<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^8/\text{ml}$	200	Poor
(-)			
<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^7/\text{ml}$	>100	Poor
(-)			
<i>Ps. aeruginosa</i>	$10^7/\text{ml}$	>100	Poor

Fig. 6 Serum concentrations of CZX after the first dose in case No. 2, 6 and 8 or the last dose on day 8 in case No. 15



点滴静注時の $T_{1/2}$ は、1.39時間、1.58時間であった。

(3) 臨床例における尿中排泄率

Case No. 21 における血中濃度推移および尿中排泄率を Fig. 8 に示す。静注後 7 時間までに 46.5% が尿中に回収された。

濃度に達し起炎菌は消失したが、*Ps. aeruginosa* が起炎菌の場合にはその MIC 値が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であり retrospective な見地からは本剤の適応とはなり得ない症例であった。腎機能正常例における本剤 0.5 g, 1 時間

Fig. 7 Sputum and serum levels of CZX

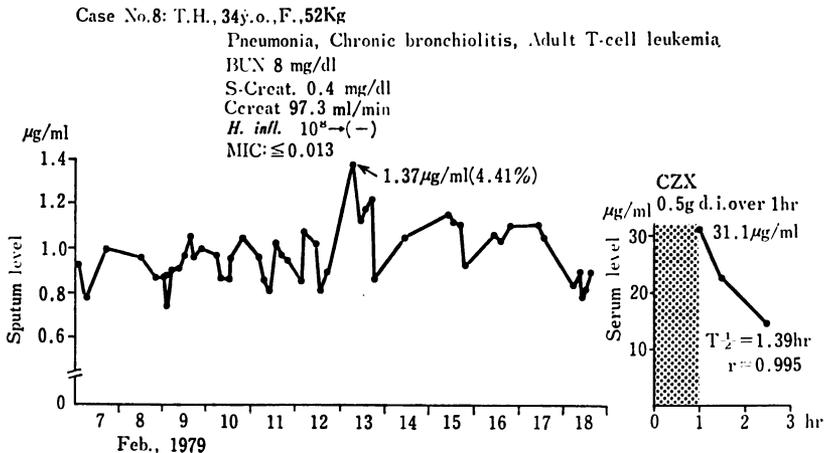
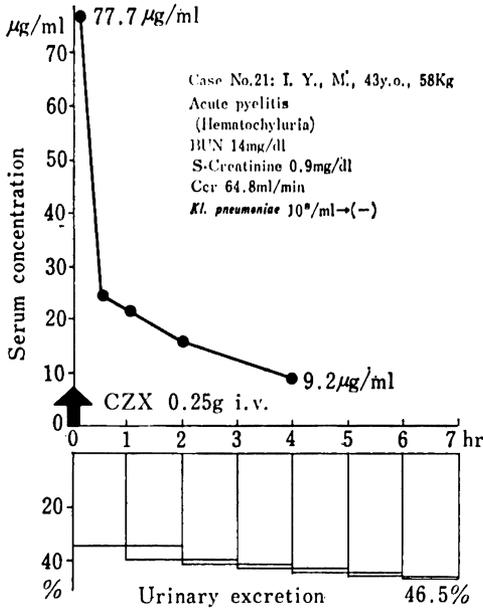


Fig. 8 Serum concentration and urinary excretion of CZX after the first dose



3. 臨床的有用性

臨床的有用性の評価のため本剤を投与した症例の概要を Table 6 に、また臨床検査成績を Table 7 に示す。なお、Case No. 2, 11, 12 ならびに Case No. 8, 9 は、おのおの、同一患者における時期を異にした感染症であり、また、Case No. 18 と 19 は同一患者で同一時期に発症したおのおのの部位における起炎菌を異にした別個の感染症である。

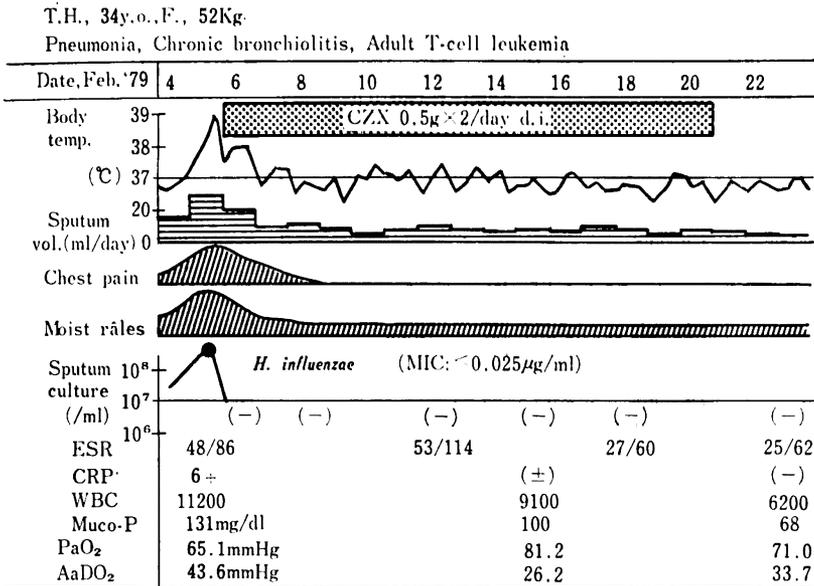
(1) 呼吸器感染症における本剤の有効性 (Case No. 1~18)

喀痰は、すべて定量培養を施行し、起炎菌を明確にするように努めた。混合感染例 (Case No. 17) と扁桃炎の症例 (Case No. 18) 以外の 16 症例において、1 ないし 2 種類の起炎菌を推定し得たので、臨床効果との関連ならびに起炎菌の消長との関連を Table 8 に示す。今回、呼吸器感染症において主な対象とした *H. influenzae* および *Str. pneumoniae* を起炎菌とする場合、すなわち、*H. influenzae* 9 例、*Str. pneumoniae* 2 例、*H. influenzae* + *Str. pneumoniae* 3 例、計 14 例の慢性気管支炎、気管支拡張症、肺炎のうち、重篤な基礎疾患を有する 1 例 (Case No. 5; 多発性骨髄腫) で起炎菌は消失したものの臨床効果がやや有効であった以外は、すべて著効 (1 例) または有効 (12 例) で起炎菌は消失 (12 例) または部分消失 (1 例) した。これは、本剤 0.5 g, 1 日

Table 6 Clinical response to CZX treatment for respiratory tract infections (Case No. 1~18) and

Case No.	Name Sex, Age Body weight	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	MIC of CZX* (µg/ml)
1	M. K. F, 54y.o. 40 kg	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 10^8 /ml ↓ (-)	0.013
2	K. O. M, 71y.o. 60 kg	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 10^7 /ml ↓ (-)	≤ 0.025
3	S. N. M, 74y.o. 43 kg	Chronic bronchitis	Multiple myeloma	<i>H. influenzae</i> 10^7 /ml ↓ (-)	≤ 0.025
4	H. Y. M, 75y.o. 64 kg	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 10^7 /ml ↓ (-)	0.013
5	T. S. M, 86y.o. 48 kg	Chronic bronchitis	None	<i>H. influenzae</i> 10^7 /ml ↓ (-)	0.013
6	K. T. M, 62y.o. 56 kg	Bronchiectasis	CPE	<i>H. influenzae</i> 10^7 /ml ↓ (-)	≤ 0.025
7	K. N. F, 43y.o. 42 kg	Bronchiectasis	None	<i>H. influenzae</i> 10^8 /ml ↓ (-)	n. d.**
8	T. H. F, 34y.o. 52 kg	Pneumonia	Chronic bronchiolitis Adult T-cell leukemia	<i>H. influenzae</i> 10^8 /ml ↓ (-)	0.013

Fig. 9 Clinical course of a patient with pneumonia (Case No. 8)



2回、点滴静注という比較的少量の投与により有効であったことから、本剤の *in vitro* 抗菌力と喀痰中移行率の成績が臨床的にも反映された結果と考えられる。これに対し、*Ps. aeruginosa* 感染症の場合には、起炎菌の

MIC が2例ともに 100 µg/ml 以上といずれも本剤耐性であったため、起炎菌は減少せず臨床的にも無効であった。*H. influenzae*+*Str. pneumoniae* を起炎菌とする3例中2例では両菌種ともに消失したが、他の1例(Case No. 10)において *H. influenzae* は消失したものの *Str. pneumoniae* が MIC (10⁸/ml 接種時) で 0.05 µg/ml から 1.56 µg/ml へと耐性化し、10⁸/ml から 10⁷/ml へとわずかに減少したにとどまった。

本剤の臨床効果を著明に示す典型的な2症例を呈示する。いずれも本剤 0.5g, 1日2回点滴静注法により著効(Case No. 8) または有効(Case No. 6)の成績が得られた急性または慢性の急性増悪期に認められた *H. influenzae* 感染症である。

Case No. 8 (Fig. 9): 患者は、T.H., 34才、女性である。昭和50年8月頃から咳嗽出現、感冒として某医から内服治療を受けていた。同年10月頃から膿性痰を伴い、呼吸困難、チアノーゼが認められるようになった。その後、化学療法による軽快とその中止による増悪をくり返していたが、某病院にて慢性細気管支炎を疑われ、その精査のため入院した。入院後血液所見から成人型T細胞性白血病と診断した。急性炎症反応を伴わない *Kl. pneumoniae*, *Str. pneumoniae* 等による感染の後、高熱、咳嗽・喀痰の急増と強い急性炎症反応を伴う *H. influenzae* 肺炎の発症が3回にわたり認められた。Fig. 9は、3回目の *H. influenzae* 肺炎罹患時に本剤 0.5g, 1日2回、点滴静注により著効を呈した Case No. 8の

urinary tract infections (Case No. 19~21)

Administration of CZX				Clinical effect	Side effect
Daily dose	Duration (days)	Route	Total dose		
0.5 g × 2	9	d. i.	9g	Good	Transient slight elevation of Al-P
0.5 g × 2	7	d. i.	7g	Good	None
0.5 g × 2	4	d. i.	4g	Fair	None
1.0 g × 2	7	d. i.	14g	Good	None
1.0 g × 2	11	d. i.	20g	Good	None
0.5 g × 2	12	d. i.	12g	Good	None
1.0 g × 2	8	d. i.	14g	Good	None
0.5 g × 2	15	d. i.	15g	Excellent	None

(Continued)

Case No.	Name Sex, Age Body weight	Diagnosis	Underlying disease	Causative organisms	MIC of CZX* (μ g/ml)
9	T. H. F, 34y. o. 52 kg	Pneumonia	Chronic bronchiolitis Adult T-cell leukemia	<i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml ↓ (-)	n. d.
10	S. M. M, 76y. o. 43 kg	Chronic bronchitis	CPE	<i>Str. pneumoniae</i> 10 ⁸ /ml <i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml ↓ <i>Str. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml	0.05 0.025 1.56
11	K. O. M, 70y. o. 61 kg	Chronic bronchitis	None	<i>Str. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml <i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)	n. d. n. d.
12	K. O. M, 71y. o. 60 kg	Chronic bronchitis	None	<i>Str. pneumoniae</i> 10 ⁸ /ml <i>H. influenzae</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)	n. d. n. d.
13	Y. T. M, 55y. o. 50 kg	Chronic bronchitis	CPE	<i>Str. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)	n. d.
14	M. G. M, 79y. o. 46 kg	Chronic bronchitis	CPE	<i>Str. pneumoniae</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)	0.05
15	C. E. F, 76y. o. 64 kg	Chronic bronchitis	Chronic renal failure	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁸ /ml ↓ <i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁸ /ml	100 200
16	H. T. M, 64y. o. 65 kg	Chronic bronchiolitis	None	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml ↓ <i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷ /ml	>100 >100
17	Y. H. F, 34y. o. 41 kg	Pneumonia	Hypertension Pulmonary congestion	Mixed infection ↓ (-)	
18	C. S. F, 21y. o. 45 kg	Acute tonsillitis	None	Non-Group A, B, C, & G β -hemolytic <i>Streptococcus</i> ↓ (-)	n. d.
19	C. S. F, 21y. o. 45 kg	Acute cystitis	None	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁵ /ml ↓ (-)	n. d.
20	S. M. F, 28y. o. 48 kg	Acute cystitis	None	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml ↓ (-)	0.05
21	I. Y. M, 43y. o. 58 kg	Acute pyelonephritis	Hematochyluria	<i>Kl. pneumoniae</i> 10 ⁸ /ml ↓ (-)	0.025

*: Inoculum size 10⁶cfu/ml

** : Not done

検査所見、臨床症状の経過を示す。なお、本患者における臨床経過と化学療法 (Case No. 9 を含む)、各種 X線検査所見、免疫学的検査所見、喀痰炎症細胞診、などについての詳細は別報¹¹⁾にて報告した。

Case No. 6 (Fig. 10): 患者は、K. T., 62才、男性である。約3年前から2カ月に1度ぐらいの咳嗽、喀痰が認められるようになり、約2年前からは咳嗽、喀痰の頻度が増加し、膿性痰が4~5日間認められることがあった。その後労作時呼吸困難が次第に増強し、ほとんど毎日膿性痰を喀出するようになった。昭和53年5月~7月当科入院、%VC 100%, 一秒率31%, 残気率50%, Flow volume curve は emphysematous pattern を示

し、気管支造影および選択的肺胞気管支造影 (SAB) を行い、気管支拡張症、慢性肺気腫 (CPE) と診断した。以後 *H. influenzae* 感染をくり返したが、適切な抗生剤療法を受け、軽快していた。今回は、膿性痰が増加し、発熱があり、検査所見にて急性炎症反応が著明に認められ、喀痰定量培養にて *H. influenzae* が10⁷/mlに分離されたので、本菌による急性増悪と診断し、本剤0.5g, 1日2回、点滴静注を開始した。下熱、膿性痰の減少→消失、検査所見の正常化とともに *H. influenzae* の消失が速やかに認められ、有効と判定した。

(2) 尿路感染症における本剤の有効性 (Case No. 19 ~21)

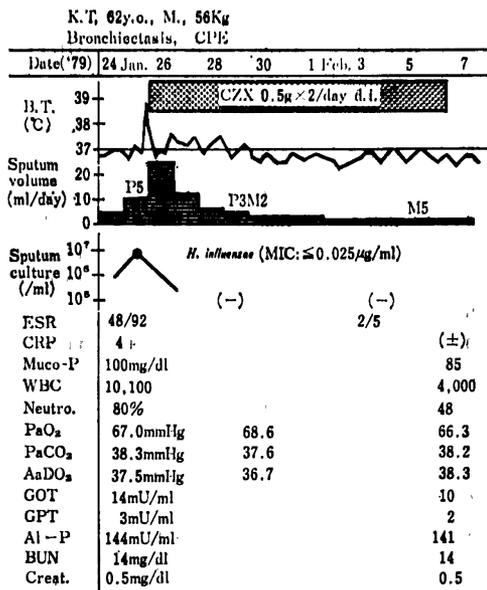
Administration of CZX				Clinical effect	Side effect
Daily dose	Duration (days)	Route	Total dose		
0.5 g ×2	12	d. i.	11.5 g	Good	None
0.5 g ×2	9	d. i.	9 g	Good	None
1.0 g ×2	10	d. i.	20 g	Good	None
0.5 g ×2	7	d. i.	7 g	Good	None
0.5 g ×2	8	d. i.	7 g	Good	None
0.5 g ×2	5	d. i.	5 g	Good	None
0.75 g ×2	8	d. i.	12 g	Poor	None
2.0 g ×2	14	d. i.	56 g	Poor	None
1.0 g ×3	15	d. i.	42 g	Good	None
1.0 g ×2	8	d. i.	16 g	Excellent	None
1.0 g ×2	8	d. i.	16 g	Excellent	None
0.5 g ×2	5	i. v.	5 g	Excellent	None
0.25 g ×1	7	i. v.	1.75g	Excellent	None

尿路感染症 3 例における起炎菌は, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis* と略), *E. coli* および *Kl. pneumoniae* であった。全例において, 起炎菌は速やかに消失し, 臨床症状の改善が著明であり, 著効と判定した。

(3) 副作用および安全性

呼吸器感染症 18 例, 尿路感染症 3 例, 計 21 例中, 副作用として 1 例 (Case No. 1) に一過性の軽度アルカリ性フォスファターゼ (Al-P) の上昇が認められただけであり, 重篤な副作用はなく, 今回の症例では本剤は安全に投与できた。

Fig. 10 Clinical course of a patient with bronchiectasis (Case No. 6)



考 察

CZX の開発は, 従来の (*syn*) methoxyimino CEPs の特長を生かし, かつその不十分な点を補うため, 抗菌力と β -lactamase 安定性の増強に加えて, 生体内代謝安定性を増すことに主眼がおかれた, 各方面にわたる種々の検討結果から, 7-ACA または 6-APA を基に半合成された本剤が当初の目的に合致する優れた化合物であると考えられた。本剤の 7 位側鎖には, CTX と同一で (*syn*) methoxyimino 基と aminothiazol 基を有する。これに対し, 本剤の化学構造上の特異な点は, 臨床応用された CEPs としては初めて, 3 位の置換基を持たないことである。これまでに知られた CEPs の構造活性相関によれば, CEPs の 7 位側鎖は主に抗菌活性に相関するといわれることから, CTX と同一の 7 位側鎖を有する本剤は, CTX とほぼ同様の広域なスペクトラムと高い抗菌力を有する化合物であることが示唆されていた。いっぽう, 主に生体内代謝安定性と相関するといわれる 3 位側鎖では, 本剤のユニークな化学構造が, 臨床応用に際し, 有利であろうと期待された。

以上のような特徴的構造を有する本剤について, 私どもは, 呼吸器感染症への臨床応用を目的に, *in vitro* と *in vivo* での研究成果を基にして, 臨床使用を試み, 所期の目的を達成することができた。本剤の呼吸器感染症に対する化学療法剤としての CEPs における概略的な位置付けをすれば, Fig. 11 に示すように, 抗菌力な

Table 7 Laboratory findings before and after the administration of CZX.

Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (mm^3)		CRP	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	385	412	12.6	13.1	37	41	4,000	3,900	(-)	(-)
2	410	396	13.6	13.7	38	36	11,800	8,100	4+	1+
3	251	299	6.7	7.4	22	22	5,900	5,800	6+	6+
4	437	427	13.9	12.6	45	41	8,800	6,000	2+	2+
5	359	336	10.9	11.3	36	35	6,500	3,000	1+	(-)
6	429	453	13.2	14.0	40	42	10,100	4,000	4+	(±)
7	397	396	12.8	12.9	38	38	4,600	3,100	4+	(-)
8	400	361	12.0	10.8	36	32	11,200	6,200	6+	(-)
9	432	419	12.2	11.2	36	35	11,100	9,200	5+	(-)
10	443	456	14.5	14.1	43	37	5,100	4,400	1+	(-)
11	381	471	13.9	14.5	39	42	5,500	6,000	(-)	(-)
12	456	494	15.7	17.1	34	35	10,900	10,800	2+	1+
13	529	470	16.6	14.1	48	42	7,900	7,200	4+	(-)
14	350	387	10.9	12.5	34	36	2,500	3,500	(-)	(-)
15	390	378	13.1	13.0	30	32	5,200	4,000	(-)	(-)
16	486	495	11.9	12.2	41	40	7,100	7,200	1+	1+
17	447	448	10.3	10.2	33	33	8,500	5,400	6+	3+
18	471	453	14.9	14.1	45	43	15,400	6,800	5+	(±)
19	471	453	14.9	14.1	45	43	15,400	6,800	5+	(±)
20	406	381	11.7	12.1	36	37	9,200	7,500	1+	(-)
21	425	411	13.6	13.5	41	40	3,700	3,600	5+	(±)

* mU/ml

らびに喀痰中濃度の成績からみて、従来の CEPs に比し優れているといえる。すなわち、呼吸器感染症の起炎菌の約 71% を占める 4 大起炎菌¹²⁾ —*Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*— に対する MIC 測定値 (細菌学的効果との相関の高い $10^8/\text{ml}$ 接種時¹³⁾ の成績を用いた) の幾何平均値で抗菌力を表示し、かつ 0.5 g を 1 回量 (0.5 g の成績が得られていない薬剤ではそれに近い投与量) として投与中の最高喀痰中濃度の平均値をもって呼吸器感染症の病巣部への薬剤到達性を推測すると、本剤の呼吸器感染症 4 大起炎菌に対する抗菌力は、CTX とほぼ同一で、もっとも高く、かつ喀痰中濃度においては、CTX を凌駕した。したがって、本剤は、Fig. 11 で比較した従来の代表的 CEPs すなわち、(syn) methoxyimino CEPs である CXM^{5,14)} と CTX⁹⁾、いわゆる第 2 世代の CEPs のひとつ CTM¹⁵⁾、抗緑膿菌性狭域 CEPs である CFS¹⁶⁾ および現在市販の CEZ¹⁷⁾ と比較して呼吸器病原菌に対する抗菌力と喀痰中濃度との両面を加味して、もっとも優れた CEPs であるといえよう。ただし、疾患の種類、病期および個体差により喀痰中移行率が大きく影響されるため、対象として急性感染症 (肺炎) が含まれる本剤

の移行率が慢性感染症主体の他剤よりも高くなっている可能性が考えられるので、喀痰中移行率の評価は、今後十分に症例が蓄積された段階で下すべきである。

H. influenzae や *Str. pneumoniae* による呼吸器感染症の臨床例では、本剤 0.5 g、1 日 2 回、点滴静注によって、喀痰中濃度が起炎菌の MIC を凌駕し、Table 8 に示すように、本剤使用中に $10^8/\text{ml}$ 接種時本剤 MIC が $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ へと耐性化した *Str. pneumoniae* (Case No. 10) を除けば、起炎菌はすべて消失しかつ臨床的著効・有効率は 92.9% と高率であった。*H. influenzae*, *Str. pneumoniae* 呼吸器感染症に対する本剤の高い有効性が臨床的にも実証された。なお、耐性化した *Str. pneumoniae* についての他薬剤との交差耐性の有無等に関する詳細は別に報告する。

呼吸器病原性の明確な *Ps. aeruginosa* に対する本剤の MIC 分布 (Table 2) と本剤の他 CEPs より比較的優れた喀痰中移行率からみれば、本剤 1~2 g、1 日 2 回、点滴静注により約半数程度に有効性が期待できると考えられたが、今回対象とした *Ps. aeruginosa* による呼吸器感染症の 2 症例 (Case No. 15, 16) とともに、起炎菌の MIC が $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ であったため、起炎菌は

S-GOT (U.)		S-GPT (U.)		Al-P (K. A. U.)		S-Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)	
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
33	31	20	19	8.1	12.6	0.9	1.0	20	18
12	15	8	17	5.5	5.6	1.4	1.2	28	24
11	20	7	13	9.4	5.8	1.4	1.2	34	24
19	25	14	17	6.0	5.5	1.7	1.0	17	17
20	16	10	15	3.3	4.2	1.4	1.2	29	23
14	10	3	2	144*	141*	0.5	0.5	14	14
25	22	14	14	6.0	5.5	1.0	1.0	10	10
14	18	7	5	132*	134*	0.4	0.4	8	10
23	18	4	4	134*	111*	0.6	0.6	9	10
12	14	8	10	6.7	7.8	0.9	0.9	19	19
15	15	13	10	5.7	6.1	0.9	0.9	22	16
15	12	19	9	9.5	6.7	1.0	1.1	25	16
28	27	16	15	213*	162*	1.0	0.9	16	14
22	29	15	21	3.7	5.8	1.0	1.2	28	24
14	14	12	8	8.7	7.4	2.0	1.9	48	34
18	21	8	11	147*	156*	0.9	0.8	15	13
25	27	12	11	141*	123*	0.6	0.7	12	12
19	19	17	14	6.0	2.0	1.0	1.0	9	9
19	19	17	14	6.0	2.0	1.0	1.0	9	9
19	22	17	17	8.0	6.5	1.0	0.9	9	14
25	30	18	24	163*	155*	0.9	0.9	14	11

Table 8 Correlation between causative organisms of respiratory infections determined by the quantitative sputum culture method and clinical or bacteriological effect

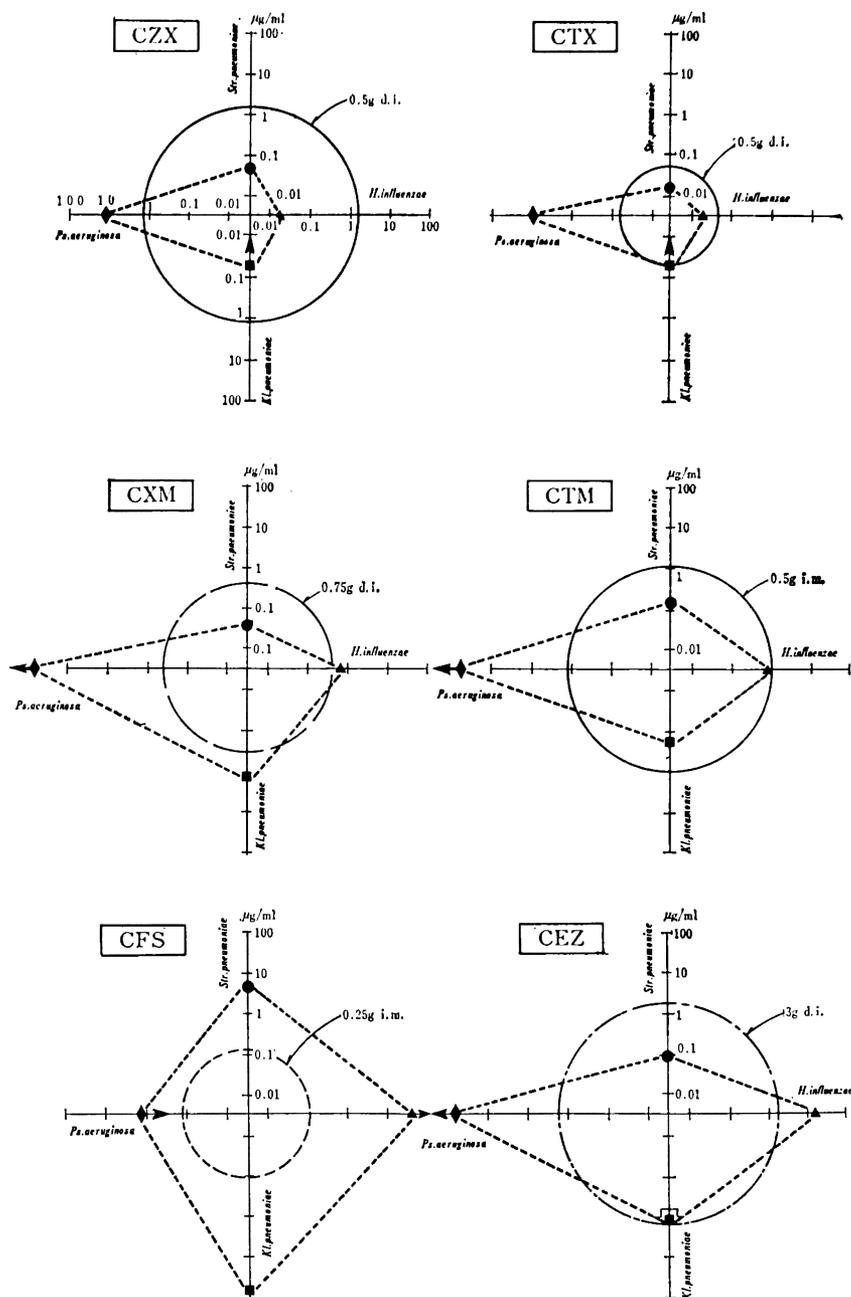
Causative organisms	No. of cases	Clinical effect				Bacteriological effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor	Eradicated	Partially eradicated	Persisted	Superinfected
<i>H. influenzae</i>	9	1	7	1	0	9	0	0	0
<i>Str. pneumoniae</i>	2	0	2	0	0	2	0	0	0
<i>H. influenzae</i> + <i>Str. pneumoniae</i>	3	0	3	0	0	2	1	0	0
<i>Ps. aeruginosa</i>	2	0	0	0	2	0	0	2	0
Total	16	1	12	1	2	13	1	2	0

消失せず、臨床的にも無効であった。本剤の *Ps. aeruginosa* 呼吸器感染症に対する有効性に関しては、今後、症例を増しさらに検討を重ねた上で結論すべきであり、今回はその判断を保留したい。

呼吸器病原菌のうち、前述の4大起炎菌以外の菌種では、今回測定した *E. coli* (Table 3), *Enterobacter* sp. (Table 4) について、他剤と比較すると、とくに CEZ 耐性菌に対する抗菌力はきわめて優れていた。これらの

グラム陰性桿菌の産生する β -lactamase に対して本剤の抵抗性が強いことが示唆される。 β -lactamase に対する本剤の抵抗性については、*H. influenzae* における今回の成績 (Fig. 4) や、R-plasmid および chromo-some 由来の各種 β -lactamase を用いた成績¹⁸⁾ において明らかのように、本剤は、従来の β -lactam 剤に比較して PCase 型および CEPase 型ともに β -lactamase に対しきわめて安定であった。今回、私どもの臨床例で

Fig. 11 Geometric mean MICs of cephalosporins against four major respiratory pathogens, *i. e.*, *Str. pneumoniae* (●), *H. influenzae* (▲), *Kl. pneumoniae* (■), and *Ps. aeruginosa* (◆), and the mean of maximal sputum concentrations of cephalosporins during administration as a dose was 0.5 g (—; CZX, CTX, and CTM), 0.75 g (— —; CXM), 0.25 g (— — — —; CFS), or 3 g (— · — ·; CEZ).



↑ means $>$ or \leq
Inoculum size: 10^8 cfu/ml

は、*E. coli*, *Enterobacter* sp. 等による呼吸器感染症の症例がなく、これを臨床的に確めることはできなかったが、今後、 β -lactamaseを産生し β -lactam 剤に耐性を示す呼吸器感染症起炎菌の増加が予想されるので、この方面でも本剤の効果が発揮されよう。

従来の cephem 環剤とはまったく異なる 3 位側鎖のない本剤の特異な化学構造が、生体内代謝安定性において優れていると期待されていたが、これを 7 位側鎖が同一で *in vitro* 抗菌力がほぼ等しい CTX[®] と比較してみると、T_{1/2}、喀痰中移行率において、本剤のほうが明確に優れていた。すなわち、腎機能正常患者における T_{1/2} では、CTX が 0.5 g, 1 時間点滴静注時 1.07 時間, 1 g, 1 時間点滴静注時 1.32 時間, 2 g, 1 時間点滴静注時 0.90 時間であったのに対し、本剤が 0.5 g, 1 時間点滴静注時 1.38 時間, 1.58 時間と長く、喀痰中移行率では、CTX が平均 0.54% (0.13~0.8%) であったのに比較して、本剤が平均 2.95% (1.35~4.66%) と約 5 倍の高率であった。

本剤の副作用は、21 例中 1 例において軽度 AI-P の一過性上昇が認められただけであって、本剤の安全性は高いと考えられた。したがって、今回臨床例の主体となった *H. influenzae* と *Str. pneumoniae* による呼吸器感染症に関する限り、本剤のきわめて高い有効性とあわせて考えると、本剤の臨床的有用性は高いと結論される。

文 献

- PERLMAN, D., (editor): Structure-activity relationships among the semisynthetic antibiotics. Academic Press, New York, 1977
- O'CALLAGHAN, C. H.: Classification of cephalosporins by their antibacterial activity and pharmacokinetic properties. J. Antimicrob. Chemother. 1 (Suppl.): 1~12, 1975
- O'CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES & D. M. RYAN: Cefuroxime—a new cephalosporin antibiotic. J. Antibiotics 29: 29~37, 1976
- CHABBERT, Y. A. & A. J. LUTZ: HR 756, the *syn* isomer of a methoxyimino cephalosporin with unusual antibacterial activity. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 749~754, 1978
- 松本慶蔵, 矢野春美, 野口行雄, 宇塚良夫, 永武 毅, 玉置公俊, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄: Cefuroxime に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-6): 450~461, 1979
- 松本慶蔵, 鈴木 寛, 井手政利, 永武 毅, 玉置公俊, 田口幹雄, 渡辺貴和雄, 土橋賢治: Cefotaxime に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-1): 436~446, 1980
- KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MINE, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Ceftriaxone (FK 749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. Antimicrob. Agents Chemother. 16: 540~548, 1979
- 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 宇塚良夫, 鈴木 寛, 野口行雄, 永武 毅: インフルエンザ菌の抗生物質感受性 (PC 耐性菌の出現) と血清型別および保存法と輸送。Chemotherapy 26: 167~174, 1978
- 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久男, 西村きよ, 本田一陽: Cefatrizine に関する基礎的・臨床的研究——インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌呼吸器感染症を中心に——。Chemotherapy 24: 1800~1806, 1976
- 三橋 進: 薬剤耐性因子——その発見の歴史と遺伝学的意義——。Chemotherapy 27: 567~580, 1979
- 永武 毅, 山本真志, 松本慶蔵, 鈴木 寛, 井手政利, 矢野春美: 成人型 T 細胞性白血病を基礎として頻りに繰り返したインフルエンザ菌性肺炎とその予防。臨床成人病 10: 135~142, 1980
- 松本慶蔵, 矢野春美, 野口行雄, 鈴木 寛: 感染症と化学療法。内科 45: 88~96, 1980
- 松本慶蔵, 他 (39施設): 細菌性肺炎及び肺化膿症を対象とする Cefotiam (SCE-963) の臨床評価——Cefazolin を対照とする二重盲検比較試験——。Chemotherapy 27 (S-3): 399~421, 1979
- 五島聖智子, 辻 明良, 小川正俊, 金子康子, 桑原章吾: Cephalosporinase に安定な新誘導体 Cefuroxime の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用および不活化酵素に対する安定性の検討。Chemotherapy 27: 1~18, 1979
- 松本慶蔵, 他 (14施設): 呼吸器感染症を対象とした Cefotiam (SCE-963) の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-3): 373~392, 1979
- 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 玉置公俊, 鈴木 寛, 矢野春美, 渡辺貴和雄: 緑膿菌慢性呼吸器感染症を対象とした Cefsulodin (SCE-129) の基礎的, 臨床的研究——逆戻り菌交代に関する考察——。Chemotherapy 27 (S-2): 229~239, 1979
- 松本慶蔵, 横山紘一, 荒井澄夫, 西岡きよ, 中村 隆, 唐牛 襄, 小野里融, 斎藤順治, 芦川紘一, 五十嵐卓, 林 雅人, 高橋荘祐: Cefazolin に関する基礎的検討と呼吸器感染症を中心とした細菌感染症に対する効果について。Chemotherapy 18: 552~558, 1970
- KOJO, H.; M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Antibacterial activity of ceftizoxime (FK 749), a new cephalosporin, against cephalosporin-resistant bacteria, its stability to β -lactamase. Antimicrob. Agents Chemother. 16: 549~553, 1979

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF CEFTIZOXIME,
A NEW *SYN* METHOXYIMINO CEPHALOSPORIN ANTIBIOTIC,
WITH THE SPECIAL REFERENCE TO RESPIRATORY INFECTIONS
DUE TO *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* AND
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

KEIZO MATSUMOTO, HARUMI SHISHIDO, TSUYOSHI NAGATAKE,
YOSHIO UZUKA, MIKIO TAGUCHI and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Ceftizoxime is a new semisynthetic cephalosporin antibiotic, which possesses the *syn* isomer of the methoxyimino and the aminothiazol groups at the 7 position of the cephem ring without the 3-substituent. Clinical and laboratory study has been made of ceftizoxime in order to evaluate its usefulness mainly in respiratory infections.

Antibacterial activity of ceftizoxime was superior to the other broad-spectrum cephalosporin antibiotics against the respiratory pathogenic bacteria. The geometric mean MICs of ceftizoxime were 0.0186 $\mu\text{g/ml}$ against *Haemophilus influenzae*, 0.0461 $\mu\text{g/ml}$ against *Streptococcus pneumoniae*, ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ against *Klebsiella pneumoniae*, 15.4 $\mu\text{g/ml}$ against *Pseudomonas aeruginosa*, ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ against *Escherichia coli*, and 0.09 $\mu\text{g/ml}$ against *Enterobacter* sp. Beta-lactamase stability of ceftizoxime was established, utilizing β -lactamase-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (4 strains) and *Haemophilus parainfluenzae* (1 strain).

Ceftizoxime concentration of tissues in rats after intramuscular injection of 20 mg/kg was in the order: Kidney >Serum >Liver >Lung.

The half-life of ceftizoxime in a patient with normal renal function was 1.39 hr or 1.58 hr. The ratios of maximal sputum level to peak serum concentration ranged from 1.35% to 4.66% (mean: 2.95%) in patients with respiratory infections.

Eighteen respiratory infections and three urinary tract infections were subjected to clinical evaluation of ceftizoxime, indicating favorable clinical response, *i. e.*, the rates of clinical therapeutic efficacy were 83.3% and 100%, respectively. One of them showed reversible, slight elevation of alkaline phosphatase. The safety of this cephalosporin antibiotic was good.

From the above results, it was concluded that ceftizoxime is one of the most effective and useful antibiotics for the treatment of respiratory bacterial infections, particularly for those due to *Haemophilus influenzae* and/or *Streptococcus pneumoniae*.