

Ceftizoxime に関する基礎的、臨床的検討

徳永勝正・志摩 清・福田安嗣・徳臣晴比古
熊本大学医学部第一内科学教室

新しく開発された注射用 cephalosporin 剤 Ceftizoxime について基礎的・臨床的検討を行ない、以下の結論を得た。

1. 抗菌力

本剤の抗菌力は *S. aureus* に対しては、CEZ より弱い傾向にあるが、グラム陰性菌、とくに *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *S. marcescens* に対しては、CEZ より数段強い抗菌力を示した。また *P. aeruginosa* に対して抗菌力を示した。

2. 臨床成績

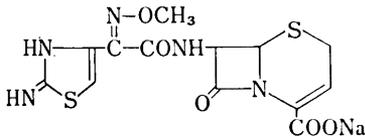
本剤を各種感染症11例に使用し、著効2例、有効7例、無効2例の成績を得た。

3. 副作用

1例に軽度の一過性の嘔気を認めたが、副作用とするには問題がある。肝機能、腎機能、末梢血液検査等の臨床検査成績に異常は認められなかった。

Ceftizoxime (CZX) は、新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質であり、その化学構造式は Fig. 1 のとおりである。

Fig. 1 Chemical structure of CZX



その抗菌力は他のセファロスポリン類に比べ、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性球菌に対する抗菌力はやや弱いがグラム陰性菌に対しては非常に強い活性を示す。また嫌気性菌に対しても *Bacteroides fragilis* を含め、強い抗菌力を示す。本剤はセファロスポリナーゼ型およびペニシリナーゼ型の β -lactamase に安定で、特定の菌由来の酵素によって、特異的に著明に分解されることはなく、細菌に対する作用は、他のセファロスポリン剤と同様に殺菌的に作用するといわれている¹⁾。

今回、われわれは本剤の基礎的検討を行なうとともに、臨床的に、その効果ならびに副作用の検討を行なったので、その成績について報告する。

I. 抗菌力

1. 測定方法

患者由来の各種分離菌株に対する Ceftizoxime, CEZ の試験管内抗菌力を日本化学療法学会標準法²⁾ (培地: heart infusion agar (栄研), 接種菌量: 1 昼夜培養の 100 倍希釈菌液の 1 白金耳, 培養: 20 時間, 37°C) に従

い、寒天平板希釈法によって測定した。

2. 成績

成績は Table 1 および Fig. 2~7 に示すとおりである。

S. aureus (49株)

本剤の MIC は 0.1~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認め、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育が阻止されたものは、49 株中 47 株、96%であった。CEZ のそれは 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、0.78 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。

E. coli (48株)

本剤の 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で全株が発育が阻止され、MIC のピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあり、48 株中 34 株 (71%) が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布している。CEZ では 0.78~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認め、全株の 71% は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。

K. pneumoniae (48株)

本剤は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育が阻止されており、ピークは *E. coli* と同様に 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下に認められ、48 株中 35 株で 73% が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布している。CEZ ではピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であったが、200 $\mu\text{g/ml}$ 以上に、48 株中の 4 株が認められた。

Proteus (20株)

本剤は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 19 株、0.1 $\mu\text{g/ml}$ で 1 株という MIC を示したが、CEZ は、6.25~200 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布しており、200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が 3 株認めら

Table 1 Susceptibility distribution

		MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i> (49)	CZX		1	2	1	14	29	2						
	CEZ			2	7	21	13	3	1	1	1			
<i>E. coli</i> (48)	CZX	34	9	3	1	1								
	CEZ					4	20	10	2	5	6	1		
<i>K. pneumoniae</i> (48)	CZX	35	6	2	1			2	2					
	CEZ						26	5	5	1	3	1	3	4
<i>Proteus</i> (20)	CZX	19	1											
	CEZ								5	6	1	4	1	3
<i>P. aeruginosa</i> (36)	CZX								3	6	19	5	2	1
	CEZ													36
<i>S. marcescens</i> (48)	CZX	4	14	7	1	9	8	2	2				1	
	CEZ												5	43

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates (Inoculum size: $10^8/\text{ml}$)

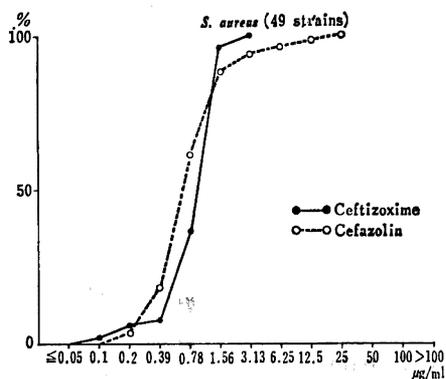


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates (Inoculum size: $10^8/\text{ml}$)

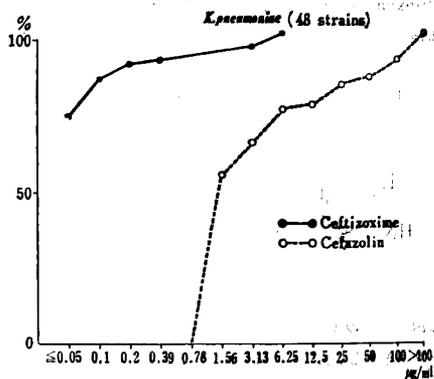


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates (Inoculum size: $10^8/\text{ml}$)

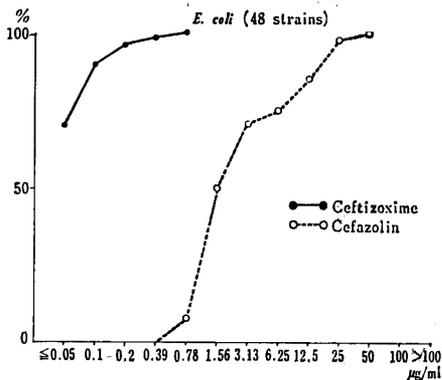


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates (Inoculum size: $10^8/\text{ml}$)

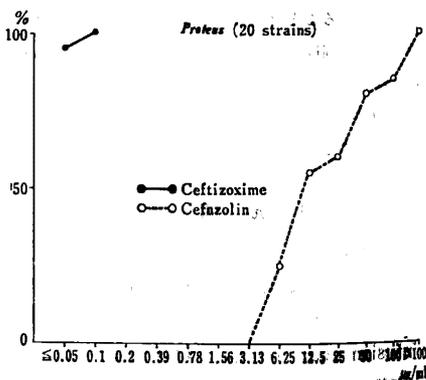


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates (Inoculum size: 10^6 /ml)

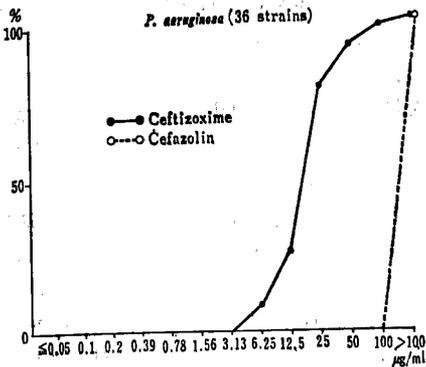
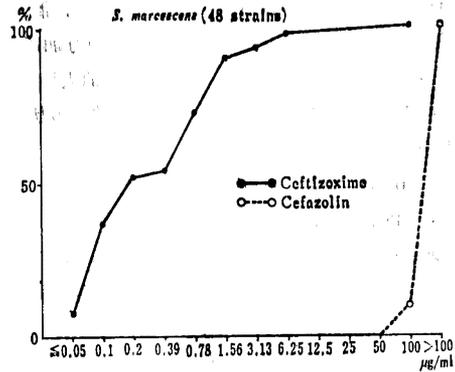


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates (Inoculum size: 10^6 /ml)



れた。

P. aeruginosa (36株)

本剤の MIC は 6.25~200 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、ピークは 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。25 $\mu\text{g/ml}$ 以下では 36 株中 28 株、78% の株に発育阻止が認められた。CEZ は抗菌力を示さなかった。

S. marcescens (48株)

本剤の MIC は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下~100 $\mu\text{g/ml}$ と広く分布しているが、0.1 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認め、6.25 $\mu\text{g/ml}$ までに 48 株中 47 株が発育を阻止されており、0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 4 株あり、100 $\mu\text{g/ml}$ は 1 株であった。また全株の 90% は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止されている。CEZ では、100 $\mu\text{g/ml}$ に 5 株、200 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 43 株認められた。

I. 臨床成績

1. 投与対象および投与方法

当第一内科および関連施設において、本剤の投与を行なった症例は昭和 53 年 11 月~54 年 9 月に入院した患者 11 症例である (Table 2)。その症例構成は呼吸器感染症 6 例、呼吸器感染症以外の症例として、尿路感染症 1 例、閉塞性黄疸に発熱を有する症例 1 例、胃癌術後腹膜炎を併発した症例 1 例、敗血症 2 例の 5 症例であり、いずれも基礎疾患を有している。おのおのの症例について、起炎菌の推移および臨床効果について検討した。効果判定は、発熱、咳嗽、喀痰などの自覚症状の消失、胸部レ線所見の改善、検査成績上、炎症所見の消失、細菌学的効果のいずれもが認められるものを著効、これらの臨床症状および他覚所見の改善の程度によりそれぞれ有効、無効とした。本剤の投与は 1 回 1~3 g を 1~3 回/

日の静注 (20%ブドウ糖液 20 ml に溶解)、または 2~3 時間の点滴静注 (糖液または電解質液 500 ml に溶解) にて行なった。投与日数は 4~21 日間、総投与量は 15~68 g であった。症例 9 で AMK を併用した以外は他の抗菌剤、消炎剤は併用しなかった。

2. 成績

本剤投与による臨床効果は著効 2 例、有効 7 例、無効 2 例でこのうち呼吸器感染症に対しては著効 1 例、有効 4 例、無効 1 例であった。以下、各症例について述べる。

症例 1 71 才 男性 気管支肺炎 (合併症: 気管支喘息)

外来にて気管支喘息として経過観察中であったが、昭和 53 年 12 月末から喀痰量の増加、37℃台の発熱を見るようになり、胸部レ線像にて、右下肺野に陰影の出現を認めしたが、喀痰培養にては、有意の細菌は証明し得なかった。

入院後本剤 2×2 div 開始後、3 日目から解熱、喀痰量の著明減少、胸部レ線像の改善を認め、有効と判定した。

症例 2 54 才 男性 気管支肺炎 (合併症: 心ノウ炎術後、珪肺症)

心ノウ炎術後の経過は良好であったが、昭和 54 年 1 月 20 日頃から、高熱 (39℃)、喀痰量の増加、呼吸困難が出現し、胸部にて湿性ラ音を聴取したので、入院の上、本剤 2×2 div を開始し、2 日目には解熱を認め、4 日目には、ラ音も消失したが、食事の誤飲にて死亡、死因は誤飲による呼吸不全であり、本剤との関係はなく、本剤の効果は有効であったと思われる。

症例 3 53 才 男性 気管支肺炎 (合併症: 肺癌術後) 肺癌の手術後の症例であり、咳嗽、喀痰、38℃台の発

熱にて再入院、胸部レ線像により肺癆の再発は否定的であったので、本剤を 2×2 div にて投与を開始したところ、3日目に解熱、7日目には喀痰は消失し、胸部レ線像も著明に改善しており、喀痰培養では投与前に *S. aureus*, *E. coli* を認めたが、3日後には消失していた。本症例は、臨床的にも細菌学的にも著効であり、著効と判定した。

症例 4 62才 女性 慢性気管支炎急性増悪

症例 5 48才 女性 気管支拡張症急性増悪

両症例とも発熱、喀痰量増加を認め、本剤 1g を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解し、1日3回静注投与を行なったもので、3日目には解熱を認め、喀痰量も減少したが、胸部レ線像は変化を認めなかったため、有効と判定した。

症例 6 54才 女性 混合感染 (合併症: 気管支胸腔瘻, 肺結核下葉切除)

本症例は4年前に右下葉切除術を受け、術後気管支胸

腔瘻を形成し、再燃消退をくり返している症例であり、今回も発熱、喀痰量の増加を認め、本剤を 3×1 div にて10日間、2×1 div にて11日間使用したところ、解熱は軽度認められたが、咳嗽、喀痰量の減少は認められなかった。投与中の喀痰培養にて嫌気性グラム陰性菌、陽性菌を認め、LCM, CLDM 等に変えたところ、臨床的に好転が認められた。本剤による効果はなかったものと考え、無効と判定した。

症例 7 28才 女性 膀胱炎 (合併症: 多発性筋炎)

膀胱炎としての自覚症状は、残尿感と排尿痛があり、このような症状を今回まで数回くり返しており、今回は尿培養にて、*E. coli*, *P. morganii* を共に 10^5 /ml 以上認めたため、本剤を 20% ブドウ糖液 20 ml に 2g を溶解して1日2回の静注を行なったところ、注射直後に軽い嘔気を訴えたが、3回目の注射時以降には訴えはなく、継続投与が可能であった。臨床効果は、自覚症状は消失し、尿培養にても菌の消失を認め有効であった。

Table 2 Summary of therapy

No.	Sex, Age	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Organism
1	M 71	49	Bronchopneumonia (Bronchial asthma)	Mild	Normal flora (Sputum)
2	M 54	45	Bronchopneumonia Silicosis (Post operation of pericarditis)	Moderate	?
3	M 53	62	Bronchopneumonia (Post operation of lung cancer)	Mild	<i>S. aureus</i> → (Negative) <i>E. coli</i> → (Negative) (Sputum)
4	F 62	46	Acute exacerbation of chr. bronchitis	Moderate	?
5	F 48	50	Acute exacerbation of bronchiectasis	Moderate	GNB → (Negative) (Sputum)
6	F 54	67	Mixed infection of bronchopleurofistula (Right lower lobectomy) of T. B.	Moderate	Anaerobic GPB → (+) GNB → (+) (Sputum)
7	F 28	48	Chronic cystitis (Polymyositis)	Mild	<i>E. coli</i> 10^5 /ml → (Negative) <i>P. morganii</i> → (Negative) 10^5 /ml (Urine)
8	M 70	58	F. U. O. (D. M., Stagnation icterus)	Severe	?
9	M 60	54	Acute peritonitis (Gastric cancer)	Severe	<i>E. coli</i> → (Negative) (Pus)
10	F 25	40	Septicemia (D. M.)	Moderate	Negative (Blood)
11	F 70	59	Septicemia (1-Ureter stone)	Severe	Negative (Blood)

症例8 70才 男性 不明熱、(合併症:閉塞性黄疸糖尿病)

糖尿病のコントロールを外来にて行なっていたところ、昭和54年1月中旬頃から39℃の発熱を認め、その後、黄疸が出現し、増強してきたため、CEZ, SBPC等の抗生剤を投与したが解熱をみないため、本剤2gを1日2回、点滴静注にて投与したところ、解熱は認められたが、黄疸の軽減は認められなかったため外科的処置のため、外科転科となった。本剤の臨床効果は解熱を認め、有効と判定した。

症例9 60才 男性 腹膜炎(合併症:胃癌)

胃癌術後、腹膜炎を併発し、腹水から *E. coli* を証明し、CEZ, AMK の併用療法を行なったが、症状の改善が認められないため、CEZ を本剤に変え、2g, 1日2回の点滴静注にて投与を開始したところ、解熱し、腹水から菌は消失し、著明な改善が認められた。本症例は、AMK を併用しているが、本剤の効果が強く表われ

ており、著効と判定した。

症例10 25才 女性 敗血症(合併症:糖尿病)

症例11 70才 女性 敗血症(合併症:左尿管結石)

この2症例ともに、血液培養は陰性であったが、敗血症の可能性は非常に高いと思われる症例である。症例10は、若年性糖尿病で、血糖コントロール中に、38~39℃の発熱をみ、白血球数の増多、CRPの強陽性、血沈亢進を認め、本剤を使用、解熱、白血球数減少、CRPの改善を認め有効と判定した。症例11は、IVPの検査施行日の夕方から、悪感をともなう39℃の発熱を認め、白血球数も増加しており、本剤を使用したか、体温は37~38℃が続き、時に39℃の熱発を認め、無効と判定した。

Ⅱ. 副作用ならびに臨床検査成績

本剤投与による副作用と思われる症状としては、症例7において投与2回目までに一過性の嘔気を訴えたが、3回目以後は訴えず、投与可能であった。この症例には、

with Ceftizoxime

Daily dose (g)	Dose			Effect	Side effect
	Route	Duration (day)	Total dose (g)		
2 × 2	d. i.	10	40	Good	(-)
2 × 2	d. i.	4	16	Good	(-)
2 × 2	d. i.	10	40	Excellent	(-)
1 × 3	i. v.	7	21	Good	(-)
1 × 3	i. v.	5	15	Good	(-)
3 × 1 2 × 1	d. i.	10 11	52	Poor	(-)
2 × 2	i. v.	12	48	Good	Transient slight nausea
2 × 2	d. i.	10	40	Good	(-)
2 × 2	d. i.	10	40	Excellent	(-)
2 × 2	d. i.	17	68	Good	(-)
2 × 2	d. i.	12	48	Poor	(-)

Table 3 Effects of Cefprozime on clinical

No.	Sex	Age		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	B (%)	E (%)	N (%)	L (%)	M (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)
1	M	71	B	354	12.8	35.4	12,800	0	0	77	21	1	24.8
			A	439	14.8	44.6	8,300	0	0	77	12	10	
2	M	54	B	397	12.3	36.7	12,800						
			A	371			6,000						
3	M	53	B	385	11.3	32.7	13,400	1	1	84	12	2	
			A	360	10.8	30.0	6,600	0	2	53	31	14	
4	F	62	B	384	10.3	38.2	11,100	0	2	87	11	0	
			A	392	11.0	39.5	7,300	0	3	69	28	0	
5	F	48	B	313	9.7	28.8	8,700	0	4	87	9	0	
			A	340	10.5	31.5	4,100	0	5	62	28	5	
6	F	54	B	359	10.5	30.8	8,700	0	0	81	14	5	25.1
			A	322	9.8	28.0	4,900	1	2	75	20	2	
7	F	28	B	393	9.5	27.4	5,700						
			A	400	9.6	30.2	4,700						
8	M	70	B	330	10.9		15,200		3	93	4		
			A	301	9.6		24,400	2	1	77	9	7	
9	M	60	B	340	11.2	35.4	21,600		3	81	14	2	14.5
			A	362	12.0	37.6	7,000		4	66	25	5	
10	F	25	B	392	11.6	34.6	13,400						55.1
			A	448	13.4	38.7	8,100	2	1	60	35	2	
11	F	70	B	384	11.2	32.6	6,300	1	0	71	15	12	10.2
			A	360	10.8	30.0	6,900	1	2	64	25	8	

2g を20 ml にて溶解し、one shot で静注したが、このためかと考えられる。その他の症例ではまったく異常な症状はみられなかった。検査成績の主なものを Table 3 に示した。末梢血検査、尿検査、血清 GOT、GPT、Al-P、LDH、BUN、Creatinine の値には本剤投与による影響と思われる異常な変動は認められなかった。

IV. 考 按

基礎疾患を有する感染症は難治性であり、その起原菌はグラム陰性桿菌が主体である。近年、化学療法剤の研究、開発が行なわれているが、やはり基礎疾患を有する感染症の治療効果は満足する成績が得られていない現状である。

今回、グラム陽性菌だけでなく、グラム陰性菌にも有効とされる Cefprozime について、基礎的ならびに臨床的検討を行なう機会を得た。

試験管内実験では、*S. aureus* に対しては、CEZ よりピークは1管程度弱いようであるが、3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下にて全株発育阻止されており、高度耐性株は認められなかった。症例3における喀痰中の *S. aureus* は消失し著効を示していることから、本剤の効果はグラム陽性菌に対しても期待し得るものと思われる。また、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*Proteus*、*S. marcescens* 等の

グラム陰性菌に対しては CEZ よりはるかに優れている結果が得られており、この点は Cefprozime の持つ特長といえよう。しかも従来のセファロスポリン系抗生剤は *P. aeruginosa* に対しては抗菌力を示さないとされていたが、本剤は25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で78%の発育阻止が認められており、臨床効果も充分に期待はできると考えられる。事実、基礎疾患を有する呼吸器感染症6例に使用して5例に有効以上の成績を得ている。

セファロスポリン系抗生剤は、現在、多く使用されているが、アナフィラキシー様症状を呈する過敏症が問題である。この点に注意し、本剤の使用に際しては skin test を行なったが、しかし陽性例は認められず、また肝機能等の検査所見にも異常は認められなかった。

副作用と考えられるものは、一過性の嘔気を訴えただけであり、本症例は投与方法に問題があったものと考えられた。このように本剤は安全性の高い薬剤といえる。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK749 (Cefprozime), 1979 (東京)
- 2) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemotherapy 22 1126~1128, 1974

laboratory findings

BSR (lh)	CRP	GOT (K. U.)	GPT (K. U.)	Al-P (mu/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
100	+	40	27	76	14	1.00			
28	-	16	18	86	19	1.20			
36	4+	301	103	103	16	0.76			
84	4+	22	31	77	10	0.95	141	3.7	102
35	-	18	28	69	9	0.85	143	4.3	108
64	3+	24	18	64	7	1.05			
20	+	26	20	70	9	0.87			
34	+	28	26	130	12	0.97			
14	-	30	24	102	8	0.96			
64	6+	24	11	80	13	0.80			
95	+	18	14	82	10	0.85			
10		33	28	35	19	0.80			
20		30	26	45	19	0.55	144	3.8	107
120	6+	135	145	545	15	1.36			
138	6+	110	126	546	16	1.20			
110	6+	18	24	85	12	0.70	132	3.6	102
70	2+	19	20	78	13	0.80	142	4.1	110
	5+	17	16	150	13	0.80	140	4.7	98
	±	22	24	157	10	0.85	142	4.0	99
42	4+	21	21	115	20	1.15	137	3.7	99
85	±	15	15	70	9	1.00	141	4.9	103

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME

KATSUMASA TOKUNAGA, KIYOSHI SHIMA,
YASUTSUGU FUKUDA and HARUHIKO TOKUOMI

First Department of Internal Medicine,
Kumamoto University School of Medicine

1. Antibacterial activity

Ceftizoxime proved to be somewhat less active against *Staphylococcus aureus* than cefazolin (CEZ) but its activity against gram-negative bacteria, especially against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* and *Serratia*, was greater than that of CEZ by several tubes in the serial 2-fold dilutions. The antibiotic also showed activity against *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Clinical trial

Ceftizoxime was also studied in the treatment of 11 patients with bacterial infections. Ceftizoxime treatment produced an excellent clinical improvement in 2 cases, a moderate improvement in 7 and no clinical benefit in 2.

3. Side-effects

One patient complained of a transient nausea which, however, could not be obviously associated with the administration of ceftizoxime. No significant adverse findings were noted in the laboratory examinations that included liver function tests, renal function tests, routine hematologic examination and blood biochemical tests.