Ceftizoxime (CZX) に関する基礎的研究

—臨床分離株感受性ならびに家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行—

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和・藤原 徹
神戸市立中央市民病院小児科

新注射用 cephalosporin 系抗生剤 Ceftizoxime について，基礎的検討を行なった。
本剤の抗菌力は，*S. aureus* では Cefazolin よりやや劣っていたが，*E. coli* をはじめとするグラム陰性桿菌でははるかにすぐれており，*E. coli* 33 株では，接種菌量10^6 cells/ml で，0.1 μg/ml 以下で22株，0.39 μg/ml 以下では28株が発育を阻止された。B群溶連菌20株に対する本剤の MIC（接種菌量10^8 cells/ml）は，0.1 μg/ml が17株，0.05，0.2，3.13 μg/ml それぞれ1株であった。

家兎黄色ブドウ菌球性髄膜炎5羽に本剤を 100 mg/kg 静注後の髄液中濃度平均値のピークは30分にあり，6.42±0.78 μg/ml，以後1，2，3時間の順に，それぞれ6.06±1.13，4.03±0.8，2.94±0.75 μg/mlであった。AUC 髄液血清比百分率は，15～60分 5.7%，15～120分 8.9%，15～180分 11.4%，髄液中濃度T½は122.3分，T½髄液血清比は4.16であった。

以上の成績を既報の Cefotaxime のそれと比較すると，AUC 比においてやや劣り，T½においてはるかにすぐれている。Cefotaxime の化膿性髄膜炎に対する臨床使用効果と，上述の *E. coli*，B群溶連菌，および全国集計において示された*H. influenzae*，*S. pneumoniae* に対する本剤の抗菌力をあわせ考えると，本剤は化膿性髄膜炎に対する臨床試用に充分値する新抗生剤であると判断される。

Ceftizoxime (CZX) は藤沢薬品中央研究所で開発された新注射用 cephalosporin 系抗生剤で，7-aminocephalosporanic acid の3位に置換基がない点が特異的で，その抗菌域はきわめて広く，ほとんどのグラム陰性菌に抗菌力を示し，殺菌的であるといわれ，その基礎および成人における臨床成績は第26回日本化学療法学会東日本支部総会において，新薬シンポジウムとして討議され，有用性が認められた[1]。われわれも小児科領域における検討の前段階として，本剤について基礎的検討を行ない，若干の成績を得たので，報告する。

材料および方法

1) 臨床分離株に対する MIC

臨床材料由来の *S. aureus* 15株，B群溶連菌20株，*E. coli* 33株，*Salmonella* 6株，*K. pneumoniae* 6株，*K. oxytoca* 43株，*Proteus* 12株，*Enterobacter* 3株，*Citrobacter* 2株，*S. marcescens* 3株，*P. aeruginosa* 9株，計152株について，日本化学療法学会法に準じて MIC を測定し，Cefazolin (CEZ) と比較した。接種菌量は10^8 cells/ml と10^6 cells/ml である。ただしB群溶連菌については，10^8 cells/ml 接種時の MIC だけ検討した。

2) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行

体重2kg前後の白色健常家兎5羽を用いた。髄膜炎作製方法は既報[2]のとおりである。

本剤100 mg/kg を1回 one shot 静注し，2時間まで15分ごとに8回，以後30分ごとに2回，計10回血液，髄液を採取し本剤濃度を測定，3時間目の採取後，屠殺剖検して，髄膜炎を確認した。

本剤の濃度測定には，*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌（6×10^8 cells/ml）とする paper disc 法を用いた。測定用培地の組成は，クエン酸ソーダー1%，ポリペプトン0.5%，肉エキス (BBL) 0.3%，寒天 (Difco) 1%で，1平板に6 ml を用い，菌液を0.3%になるように接種した。Standard の作製には pH 7.0 1/15 Mリン酸緩衝液を用いた。本法による測定下限は 0.2 μg/ml であった。

成　　績

1) 臨床分離株に対する MIC

菌種別の MIC 分布を Table 1（接種菌量: 10^8 cells/ml）および Table 2（接種菌量: 10^6 cells/ml）に示した。

S. aureus 15株に対する MIC は，10^8 cells/ml では 0.025～12.5 μg/ml に分布し，ピークは1.56 μg/ml，10^6 cells/ml では 0.025～3.13 μg/ml に分布し，ピークは

Table 1 Sensitivity of the clinical isolates to Ceftizoxime (CZX) and Cefazolin (CEZ) (Inoculum size: 10^8 cells/ml)

Organism	Drug	No. of strains	MIC (μg/ml)															
			0.0063	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
S. aureus	CZX	15			1	1			1	1	6	4		1				
	CEZ							1	2	4	3	4						1
Group B *S. pyogenes*	CZX	20				1	17	1				1						
	CEZ						1	18	1									
E. coli	CZX	33				3	3	2	8	8	4	1				2	1	1
	CEZ										3	3	5	6	6	4	1	5
S. typhi	CZX	4			2	2												
	CEZ										1	3						
Salmonella Group B	CZX	2					2											
	CEZ										1	1						
K. pneumoniae	CZX	6				2	2	1		1								
	CEZ												2	2			1	1
K. oxytoca	CZX	43		2	12	13	6	1	1		1	3	3				1	
	CEZ														4	9		30
P. mirabilis	CZX	8									4	4						
	CEZ													4	3			1
P. vulgaris	CZX	1							1									
	CEZ																	1
P. morganii	CZX	2								1					1			
	CEZ														1			1
P. rettgeri	CZX	1																1
	CEZ																	1
Enterobacter	CZX	3														1		2
	CEZ																	3
Citrobacter	CZX	2							2									
	CEZ																	2
S. marcescens	CZX	3							1	1								1
	CEZ											1						2
P. aeruginosa	CZX	9														5	2	2
	CEZ																	9

0.78〜1.56 μg/ml にあり，CEZ に比べて1〜2管程度高い株が多かった。しかし CEZ には10^8 cells/mlで 100 μg/ml 以上の株が1株あったが，本剤では12.5 μg ml であり，また CEZ より MIC が低い株が2株みられた。

B群溶連菌では，10^8 cells/ml たけについて検討したが，感受性ピークは本剤 0.1 μg/ml，CEZ 0.2 μg/ml で本剤のほうが1管すぐれていた。しかし本剤に対しては MIC 3.13 μg/ml の株が1株みられた。

E. coli 33株では，10^8 cells/ml で本剤は0.05〜100 μg/ml 以上と広く分布したが，3.13 μg/ml 以下で29株が抑制されたのに対して，CEZ は 1.56〜100 μg/ml 以上で，3.13 μg/ml で抑制されたのは6株にすぎず，50 μg/ml 以上の株が本剤4株，CEZ 10株と明らかに本剤のほうがすぐれていた。10^6 cells/ml においても，本剤のピークは0.1 μg/ml にあったのに対して，CEZ は1.56 μg/ml であり，100 μg/ml 以上の株は本剤1株，CEZ 3株であった。

Salmonella においては，10^8 cells/ml，10^6 cells/ml ともに，本剤は CEZ より 3〜4 管すぐれており，*P. mirabilis* でもほぼ同様であり，*K. pneumoniae*，*K. oxytoca* では数管以上すぐれていた。

CEZ がほとんど抗菌力を示さない indole 陽性 *Prot-*

Table 2 Sensitivity of the clinical isolates to Ceftizoxime (CZX) and Cefazolin (CEZ) (Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Organism	Drug	No. of strains	MIC (μg/ml)															
			0.0063	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
S. aureus	CZX	15			2			1		5	6	1						
	CEZ							3	4	5	2		1					
E. coli	CZX	33		1	4	6	11	3	3	2	1					1		1
	CEZ									3	11	10	4	1		1		3
S. typhi	CZX	4			3	1												
	CEZ									1	3							
Salmonella Group B	CZX	2				2												
	CEZ										2							
K. pneumoniae	CZX	6			3	3												
	CEZ										4	1					1	
K. oxytoca	CZX	43	11	18	3	9	1								1			
	CEZ										6	9	10	3			5	10
P. mirabilis	CZX	8	4	3		1												
	CEZ											3	3	1			1	
P. vulgaris	CZX	1			1													
	CEZ																	1
P. morganii	CZX	2				1				1								
	CEZ												1					1
P. rettgeri	CZX	1																1
	CEZ																	1
Enterobacter	CZX	3													3			
	CEZ																	3
Citrobacter	CZX	2	1			1												
	CEZ																	2
S. marcescens	CZX	3					1	1					1					
	CEZ											1						2
P. aeruginosa	CZX	9											1		6	2		
	CEZ																	9

eus, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* においても本剤は *P. rettgeri* 1株の100 μg/ml 以上を除いてかなりの抗菌力を示した。*P. aeruginosa* 9株に対する本剤の MIC は，10^8 cells/ml では50，100，>100 μg/ml にそれぞれ5，2，2株，10^6 cells/ml では6.25，25，50 μg/ml にそれぞれ1，6，2株が分布していた。

2) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行

家兎5羽における各時点での血中，髄液中濃度およびその平均値と standard error を Table 3 に示した。なお，炎症の程度と必ずしも平行はしないが，参考として髄液糖血糖比百分率を掲げた。50.4～59.5%に分布し平均54.1%であった。健常家兎での平均値は65.6%である[2]。

血中濃度のピークは5羽とも静注後15分にあり，平均180±20.9 μg/ml で，以後急速に低下し，30分128.8±19.3，1時間51.4±8.0，2時間11.1±2.8，3時間3.75±1.23 μg/ml であった。いっぽう髄液中濃度のピークは，15分のもの1羽，30分2羽，45分1羽，1時間1羽であったが，平均では30分がもっとも高く6.42±0.78 μg/ml，以後徐々に下降し，1時間で6.06±1.13，2時間で4.03±0.8，3時間でも2.94±0.75 μg/ml を保っていた。

Table 3 の成績から，最小2乗法によって血中，髄液中濃度半減時間（T½）を計算し，また15分から1，2，3時間までの曲線下面積（AUC）を算出して，Table 4 に示した。

Table 3 The serum and cerebrospinal fluid levels of Ceftizoxime after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits (μg/ml)

Rabbit No.	Specimen	Minutes after i. v. 15	30	45	60	75	90	105	120	150	180	CSF sugar / Blood sugar (%)
1	Serum	190	129	72	49	38	25	17.3	9.8	5.9	3.3	50.4
	CSF	6.25	8.6	7.8	8.4	6.9	6.6	5.7	5.2	4.4	3.8	
2	Serum	170	83	44	25	14.9	8.2	5.4	2.8	1.1	0.65	50.4
	CSF	6.0	6.1	6.4	5.1	4.9	3.8	2.9	2.8	1.95	1.95	
3	Serum	248	190	104	75	60	43	29.5	20	14.9	8.2	56.0
	CSF	5.1	7.8	7.8	9.1	7.8	8.0	6.9	6.6	6.2	5.5	
4	Serum	118	94	72	53	37	28	19	13.5	8.8	3.2	54.3
	CSF	3.6	5.0	4.7	3.8	3.9	3.3	3.2	3.0	2.45	1.65	
5	Serum	174	148	77	55	27.4	26	17.3	9.5	5.6	3.4	59.5
	CSF	6.9	4.6	4.6	3.9	3.9	3.5	2.8	2.55	1.85	1.8	
Mean ±standard error	Serum	180 ±20.9	128.8 ±19.3	73.8 ±9.5	51.4 ±8.0	35.5 ±7.4	26.0 ±5.5	17.7 ±3.8	11.1 ±2.8	7.26 ±2.27	3.75 ±1.23	54.1
	CSF	5.57 ±0.57	6.42 ±0.78	6.26 ±0.71	6.06 ±1.13	5.48 ±0.8	5.04 ±0.95	4.30 ±0.84	4.03 ±0.8	3.38 ±0.85	2.94 ±0.75	

Table 4 The half-lives (T½) and areas under the curve (AUC) of Ceftizoxime after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	T½ (min) CSF	Serum	CSF/Serum	AUC (min・μg/ml) 15～60 CSF	Serum	%	15～120 CSF	Serum	%	15～180 min CSF	Serum	%
1	108.5	27.9	3.89	355.88	4,807.5	7.4	745.88	6,453	11.6	1,012.88	6,826.5	14.8
2	73.1	20.2	3.62	270.75	3,667.5	7.4	504	4,003.5	12.6	633.75	4,088.25	15.5
3	178.8	33.5	5.34	340.5	6,832.5	5.0	798.75	9,532.5	8.4	1,167.75	10,402.5	11.2
4	102.4	32.3	3.17	201	3,772.5	5.3	408	5,531.25	7.4	551.25	6,045.75	9.1
5	88.5	27.7	3.19	219	5,092.5	4.3	420.38	6,636.75	6.3	541.13	6,998.25	7.7
Mean	122.3	29.4	4.16	277.43	4,774.5	5.8	575.41	6,431.25	8.9	781.36	6,871.8	11.4

平均髄液中濃度T½は122.3分，血中濃度のそれは29.4分で，T½髄液血清比は平均4.16であった。ただしNo. 3だけが5.31ととびぬけて大きく，他の4羽は3.17～3.89に分布していた。

AUC髄液血清比百分率はそれぞれ5.7（15～60分），8.9（15～120分），11.4%（15～180分）であった。

考　　按

本剤は抗菌域が広く，ほとんどすべてのグラム陰性桿菌に有効で，β-lactamaseに安定であるといわれる[1]。成績の項で述べたように，本剤の抗菌力は，*S. aureus* ではCEZよりやや劣っていたが大差はなく，B群溶連菌では1管すぐれていた。*E. coli* をはじめとするグラム陰性桿菌では，本剤はCEZよりはるかにすぐれ，耐性株も少なく，*P. aeruginosa* 9株でも，接種菌量10^6 cells/mlでは，25 μg/mlに6株とピークがあり，他の2株は50 μg/ml，1株は6.25 μg/mlで抑制された。*E. coli* の全国集計[1]では，被検1,732株中，ピークは0.05～0.1 μg/mlにあり，1,636株94.5%が0.39 μg/ml以下（10^6 cells/ml）で，今回の成績と大差はなかった。

本剤の *K. oxytoca* に対するMICは，10^8 cells/ml接種で0.0125～100 μg/ml，10^6 cells/mlで0.0063～25 μg/

Table 5 The transfer of some antibiotics into the cerebrospinal fluid after an intravenous administration of 100 mg/kg in the staphylococcal meningitis in rabbits

Drug	Highest CSF level		T½ (min)			AUC C/S(%)	
	μg/ml	Time(min)	Serum	CSF	C/S	15～60	15～120 min
Ceftizoxime	6.42	30	29.4	122.3	4.16	5.8	8.9
Cefotaxime*	6.09	30	29.2	47.6	1.6	9.2	11.7
Cefazolin**	9.2	45	43	116	2.7	5.3	7.3
Ampicillin**	4.45	30	25	52	2.08	11.4	16.8

*Ref. 4) ** Ref. 6)

ml に分布していた。本菌に対してもっとも狭い分布域を示すのは，検討した範囲では，β-lactamase にまったく安定とされる Cefmetazole で，10^6 cells/ml では 0.39～3.13 μg/ml に分布し，ほとんどの株が0.78 μg/mlであった[3]。この点本剤は，抗菌力ははるかに強いが，分布域は広い。しかし25 μg/ml の1株を除けば，他の42株は0.1 μg/ml 以下で，それほどの差ではなく，Cefotaxime が0.0063～0.78 μg/ml に分布していた[4]のに比べると，むしろ狭い。本剤の新薬シンポジウム[1]で発表された安定性の実験結果からも立証されていることではあるが，以上の点も本剤の β-lactamase 安定性がすぐれていることを示すものであろう。

今回は検討できなかったが，本剤の *H. influenzae* に対する MIC は，被検396 株中，255株が0.025 μg/ml ないしそれ以下，63 株が 0.05 μg/ml，72 株が 0.1 μg/ml で98.5%を占め，0.2～0.78 μg/ml にピークを有する Ampicillin (ABPC) よりはるかにすぐれており，また *S. pneumoniae* に対しては，0.2 μg/ml 以下で被検50 株全部が阻止され，うち44 株は0.05 μg/ml 以下であった(いずれも10^6 cells/ml 接種)[1]。

すでに述べたように，現在わが国の小児化膿性髄膜炎の主要起炎菌は，新生児期・乳児期初期は *E. coli* とB群溶連菌，それ以後では *H. infuenzae* と *S. pneumoniae* である[5]。以上のように本剤はこの4菌種いずれにも優秀な抗菌力を示すから，化膿性髄膜炎の化学療法が行きづまりつつある今日[6]，その髄液中への移行を検討することは重要である。

本剤の家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における2時間までの AUC 髄液血清比百分率は平均8.9%で，Cefotaxime の11.7%[4]，ABPC の16.8%[6]には劣るが，CEZ の7.3%[6]よりはすぐれている。また T½髄液血清比は平均4.16で，とびぬけて大きかった No. 3 の5.34 を除いても3.5程度であり，Cefotaxime の1.6[4]はもちろん，CEZ の2.7[6]をも越えており，今までに検討した抗生剤中最大である (Table 5)。本剤の成人血中濃度T½は70～80分[1]であり，Cefotaxime の44～52分[7]より長いことを考えると，髄液中濃度T½の Cefotaxime との開きは，人体ではさらに大きいであろうと思われる。とびぬけて高い髄液中濃度はいずれの抗生剤でも得がたいことを考えると，T½が長いこと，すなわち菌と有効濃度との接触時間の長いことは，すぐれた長所と考えられることはすでに述べた[6]とおりである。Cefotaxime が小児の化膿性髄膜炎に対してすぐれた効果を発揮することはすでに発表した[8]が，上述の parameter の対比からみて，本剤も有用性をもつであろうことは想像に難くない。1例ではあるが成人例で，本剤1g 静注後1時間の髄液中濃度は4.7～6.0 μg/ml で，同時血中濃度の約20%強[1]と，期待に背かない成績であった。したがって，本剤は化膿性髄膜炎に対して臨床使用するに充分値すると考えられる。ただし上述の，本剤が Cefotaxime に比べて，AUC 髄液血清比百分率ではやや劣るが，T½髄液血清比ではははるかにまさるという点が，また血清蛋白との結合率が，Cefotaxime ではヒト37%，家兎71%であったのに対して，本剤はそれぞれ31%，25%[1]で，家兎においては大差があることが，総合的な臨床効果としてどのように反映されるかは，今後の問題であり，きわめて興味の持たれる点である。

化膿性髄膜炎に使用する場合，大量長期投与を避けられないので，副作用の僅少なことが必要である。成人領域での本剤の副作用は，1,127 例の検討で，発疹，発熱，消化器症状計26 件2.3 %であり，検査値異常は検討症例数がそれぞれ異なるが，末梢血では好酸球増多がもっとも多く 3.5%，GOT，GPT 上昇はそれぞれ 2.9，2.6%，BUN 上昇は0.3%にすぎなかった[1]。これをCefotaxime の新薬シンポジウムのときの成績[7]と比較すると，副作用の発現率は 2.5 %で，その種類も類似しており，検査

値異常では，好酸球増多1.0%，GOT，GPT 上昇それぞれ2.2，1.9%，BUN 上昇0.4%で，大差があるとは考えられず，副作用の面でも本剤は化膿性髄膜炎に試用して危険はなさそうである。

以上から本剤は化膿性髄膜炎に対する臨床試用に充分値する新抗生剤であると判断される。

（本論文の要旨は，1979年11月，東京における第26回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。）

文　献

1) 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) 森川嘉郎，春田恒和，藤原　徹，小林　裕：家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する実験的研究 I．半合成 Penicillin について。Jap. J. Antibiotics 31 (5): 260～268，1978

3) 小林　裕，他（3施設）：小児科領域における CS-1170 の基礎的，臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 32(1): 41～59，1979

4) 小林　裕，森川嘉郎，春田恒和，藤原　徹：Cefotaxime に関する基礎的研究—臨床分離株感受性ならびに家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行—。Chemotherapy 28 (S-1)：73～80，1980

5) 小林　裕，春田恒和，森川嘉郎，藤原　徹：本邦における1966年以降13年間の小児化膿性髄膜炎の動向—127施設におけるアンケート調査成績—。Jap. J. Antibiotics 32 (8)：795～805，1979

6) 小林　裕：細菌性髄膜炎の現況とその化学療法。臨床成人病 9 (7): 1127～1136，1979

7) 第27回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム Cefotaxime (HR 756)，1979（福岡）

8) 小林　裕，他（4施設）：小児化膿性髄膜炎に対する Cefotaxime の臨床評価。第27回日本化学療法学会西日本支部総会演題，1979（大阪）

FUNDAMENTAL STUDIES ON CEFTIZOXIME (CZX) —SENSITIVITY OF THE CLINICAL ISOLATES AND PASSAGE INTO THE CEREBROSPINAL FLUID IN STAPHYLOCOCCAL MENINGITIS IN RABBITS—

YUTAKA KOBAYASHI, YOSHIRO MORIKAWA, TSUNEKAZU HARUTA and TORU FUJIWARA

Department of Pediatrics,
Kobe Central Municipal Hospital

Fundamental studies of ceftizoxime, a new cephalosporin antibiotic for injection use, were made and the following results were obtained.

Antibacterial activity of the drug was slightly lower than that of cefazolin against *S. aureus* but was much higher against gram-negative rods such as *E. coli*. When the inoculum size of 10^6 cells/ml was used, a concentration of the drug lower than 0.1 μg/ml inhibited the growth of 22 out of 33 strains of *E. coli* and that lower than 0.39 μg/ml 28 strains, respectively. The MIC of 20 strains of group B *Streptococcus* to ceftizoxime was determined with the inoculum size of 10^8 cells/ml; 17 strains had an MIC of 0.1 μg/ml, each one strain of 0.05, 0.2 and 3.13 μg/ml, respectively.

Average concentrations of the drug in CSF following a single intravenous injection of 100 mg/kg into 5 rabbits with staphylococcal meningitis were as follows; a maximum level was obtained 30 min. after the injection, *i.e.*, 6.42±0.78 μg/ml; 6.06±1.13 μg/ml (1 hr.); 4.03±0.8 μg/ml (2 hrs.); and 2.94±0.75 μg/ml (3 hrs.), respectively. The CSF/serum ratio of AUC was 5.8% (15~60 min.), 8.9% (15~120 min.) and 11.4% (15~180 min.), and the T½ of the CSF concentration 122.3 min. and the CSF/serum ratio of T½ 4.16, respectively.

When the above results were compared with those of cefotaxime which had already been reported, it was found that ceftizoxime had a slightly lower AUC ratio but a significantly longer T½. When the clinical experiences of cefotaxime in the treatment of bacterial meningitis and also its antibacterial activities against *E. coli* and group B *Streptococcus* described above and *H. influenzae* and *S. pneumoniae* reported in nationwide surveys were taken into consideration, it was concluded that ceftizoxime is a potent new antibiotic worth trying in the treatment of bacterial meningitis.