

形成外科領域における Ceftizoxime の基礎的・臨床的検討

沖本雄一郎・大浦武彦・吉田哲憲・飯田和典

北海道大学医学部形成外科学教室

(主任：大浦武彦教授)

Ceftizoxime は新しく開発された注射用 cephalosporin 系抗生物質である。今回われわれは基礎的検討として成熟家兔19羽に対し同剤の 20 mg/kg を one shot で静注し、その血中濃度、皮膚内濃度を経時的に測定した。Control として Cefazolin (CEZ) を用いた。Ceftizoxime の血中濃度は投与10分後にピークを示し、その値は 41.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、その後片対数グラフ上をほぼ直線的に下降、投与後4時間で 0.9 $\mu\text{g/ml}$ の値をとった。同剤の皮膚内濃度はきわめて早期に上昇し投与10分後にピークを示しその値は 35.8 $\mu\text{g/g}$ となり、投与30分後には 25.3 $\mu\text{g/g}$ を示し血中濃度の 23.0 $\mu\text{g/ml}$ を上回った。投与4時間後には 0.7 $\mu\text{g/g}$ となった。

次に、臨床的検討として各種全身検査の結果がすべて正常範囲内であった全層植皮術施行患者3例に対し、Ceftizoxime 1 g を one shot 静注で投与しその血中濃度、全層皮膚内濃度を調べた。基礎的検討と同様に良好な移行を示し、血中濃度は投与10分後に 58.5 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示し、1時間後には 28.5 $\mu\text{g/ml}$ となった。皮膚内濃度は投与1時間後に 21.0 $\mu\text{g/g}$ の値を示した。

臨床的応用として、各種全身検査結果がすべて正常範囲内であった5例の感染症患者に本剤を1回1g、1時間の点滴静注または筋注にて投与した。2例に菌の消失、1例に菌数の減少をみた。本剤に起因すると思われる副作用は経験しなかった。

臨床各領域の感染症の原因菌として1950年から1960年代の初めにかけてはブドウ球菌を主体とするグラム陽性球菌が多数であったが、化学療法の進歩に伴い1960年代以後グラム陰性桿菌の分離が増加傾向にあり¹⁻³⁾、Table 1 に示すとおり当科における1973年から1976年までの熱傷患者326例中、菌の検出をみた88例の分析でも、グラム陰性桿菌が56%を占めている⁴⁾。

さて Ceftizoxime (CZX) は、藤沢薬品中央研究所で合成された新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質で、Fig. 1 の化

もに当科領域感染症に対する臨床応用を試みる機会を得たので報告する。

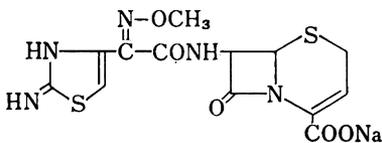
なお、control 群として Cefazolin (CEZ) を用いた動物実験を行った。

I. 実験材料および方法

1. 基礎的検討

体重 2.5 kg ~ 3.5 kg の成熟家兔に局所炎症による影響をさけるため、実験3日前にあらかじめ脱毛処置を施しておき臨床的な常用量に相当する CZX, CEZ 20 mg/kg を耳静脈から one shot で静注し、静注後 30分、1時間、2時間、3時間、4時間と経時的に血中濃度と皮膚内濃度を測定した。採血は腰椎麻酔下で股動脈に挿入したカニューレから行い、3,000 r.p.m 15分間遠心分離して得られた血清を検体とした。皮膚は肉様膜から上層の組織を採取し、重量測定後、M/15 pH 7.0 磷酸緩衝液で約2倍に希釈し polytron homogenizer により摩擦熱による抗生物質への影響を避けながら、homogenize したのち 3,000 r.p.m. 20分間遠心分離し、得られた上清を検体とした。薬剤濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層平板ディスク法で行った。基層用培地にはクエン酸培地を使用し東洋ペーパーディスク薄型 8 mm (東洋濾紙) を用い、各ディスク

Fig. 1 Chemical structure of Ceftizoxime (CZX)



学構造を有している。本剤はとくにグラム陰性桿菌に対する抗菌力が非常に強く、またその範囲も広いといわれ、緑膿菌に対する抗菌力は Ticarcillin (TIPC) と同等で Carbenicillin (CBPC) より優れているとされ⁵⁾。形成外科領域においてもその効果が期待されている。今回本剤について基礎的検討として家兔を使用した動物実験で血中濃度および当科領域で最も問題となる皮膚内濃度を経時的に測定し、その動態を調べると

Table 1 Organisms from burned surfaces (1973~1976)

	Years				Total	
	1973	1974	1975	1976		
No. of patients	61	52	85	128	326	
Bacterial positive cases	20	17	23	28	88	
					No. of strains	%
<i>S. aureus</i>	13	6	12	18	49	28.8
<i>Enterococcus</i>	2	1	1	1	5	2.9
<i>Streptococcus</i>	2	1	1	1	5	2.9
<i>E. coli</i>	4	2	4	3	13	7.6
<i>Eptrobacter</i>	1	0	2	3	6	3.5
<i>Citrobacter</i>	1	0	0	1	2	1.2
<i>Klebsiella</i>	2	1	3	2	8	4.7
<i>Serratia</i>	0	0	0	2	2	1.2
<i>Proteus sp.</i>	4	4	3	3	14	8.2
<i>P. morgani</i>	0	1	1	0	2	1.2
<i>P. rettgeri</i>	1	0	2	0	3	1.8
<i>P. inconstans</i>	0	1	0	0	1	0.6
<i>P. aeruginosa</i>	6	8	12	10	36	21.2
Other GNB	1	0	3	4	8	4.7
<i>Peptococcus</i>	0	0	0	1	1	0.6
<i>Candida</i>	1	2	2	10	15	8.8

Table 2 Concentrations of CEZ in rabbits after intravenous injection (one shot) of 20 mg/kg (n=12)

Case No.	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$) at indicated hr					Skin levels ($\mu\text{g/g}$) at indicated hr				
	1/2	1	2	3	4	1/2	1	2	3	4
1'	90.0	54.0	26.0	11.0	7.00	32.2	9.5	4.21	3.57	2.21
2'	90.0	52.0	31.0	20.0	11.50	31.2	8.7	9.06	3.14	2.72
3'	115.0	56.0	31.0	15.5	11.00	48.7	25.8	15.90	5.30	2.63
4'	59.0	29.0	5.6	2.2	Trace*	26.1	6.9	2.61	1.29	Trace**
5'	60.0	36.0	9.0	3.6	1.65	21.1	12.2	3.03	1.48	Trace
6'	75.0	42.0	12.0	5.6	3.30	23.8	16.0	3.10	2.04	Trace
7'	130.0	88.0	47.0	20.0	1.55	28.9	13.2	2.19	2.97	1.20
8'	56.0	37.0	13.5	4.7	1.85	19.2	7.7	3.12	1.63	Trace
9'	74.0	50.0	25.0	10.5	7.00	17.4	20.4	6.70	4.63	2.16
10'	66.0	44.0	8.6	6.3	3.90	10.7	12.3	1.42	Trace	Trace
11'	68.0	41.0	12.5	3.6	1.55	21.3	9.5	2.96	1.34	Trace
12'	86.0	66.0	28.5	14.5	8.60	32.9	20.3	4.21	3.17	2.72
n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Mean	80.8	49.6	20.8	9.8	4.91	26.1	13.5	4.88	2.55	1.14
S.D.	22.9	15.8	12.5	6.4	3.97	9.7	5.9	4.05	1.53	1.25

* Less than 0.78 $\mu\text{g/ml}$, ** Less than 0.37 $\mu\text{g/g}$

に検体を 15 μ l 浸み込ませ tripleuplicate method で測定した。標準曲線は CZX および CEZ M/15 磷酸緩衝液 (pH 7.0) によるものを用いて作成した。

なお、追試実験として CZX の one shot 静注後 10 分、20 分後の血中濃度および皮膚内濃度の測定を同様の方法で行った。

2. 臨床的検討

(1) 北大病院形成外科および美唄労災病院形成外科に入院、全層植皮術を予定している患者で術前行われた各種全身検査結果がすべて正常範囲内であった者 3 例に対し、術中 CZX 1 g を one shot で静注、投与 1 時間後 (Case S.K. だけ投与 10 分後、30 分後、1 時間後、2 時間後に採血) に採血、全層皮膚の採皮を行い、血清および採取した全層皮膚の一部を検体として CZX の移行を調べた。移行濃度測定法は基礎的検討の際と同様であった。

(2) 昭和 54 年 2 月から昭和 54 年 8 月までの間に北大病院形成外科および美唄労災病院形成外科に入院中であり、行われた全身検査結果が全て正常範囲内であった感染症患者 5 例に対し CZX を投与しその臨床的効果を検討した。5 例の内訳は術後潰瘍 4 例、熱傷潰瘍 1 例である。1 日投与量は 2 g とした。投与法は 5% glucose 250 ml に CZX 1 g を溶解、1 時間かけて点滴静注した例が 3 例、生理食塩液 3 ml に溶解し筋注した例が 2 例であった。本剤の臨床効果をより明確にさせるため併用薬剤は使用しなかった。臨床効果は分離菌の消長、発熱、白血球数、潰瘍面の状態などを指標に著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した。

II. 実験成績

1. 基礎的検討

(1) Control 群

家兎に CEZ 20 mg/kg を one shot で静注した際に 12 羽の血中濃度、皮膚内濃度の推移を Table 2、測定値の平均値の推移を Fig. 2 に示す。血中濃度は静注後 30 分でピークを示し、その値は 80.8 μ g/ml であり、その後時間の経過とともに片対数グラフ上をほぼ直線的に下降する傾向を示し、諸家の報告と差を認めなかった^{6,7)}。いっぽう、皮膚内濃度も血中濃度と同様の動態を示し静注後 30 分で 26.1 μ g/g とピークを示した後、片対数グラフ上をほぼ一直線に下降し投与開始後 4 時間で 1.1 μ g/g の値を示した。

(2) CZX 群

19 羽の家兎に CZX 20 mg/kg one shot で静注した際の血中濃度、皮膚内濃度の推移を Table 3、測定値の平均値の推移を Fig. 3 に示した。血中濃度は静注後 10 分でピークを示し、その値は 41.0 μ g/ml であった。その

Fig. 2 Concentrations of CEZ

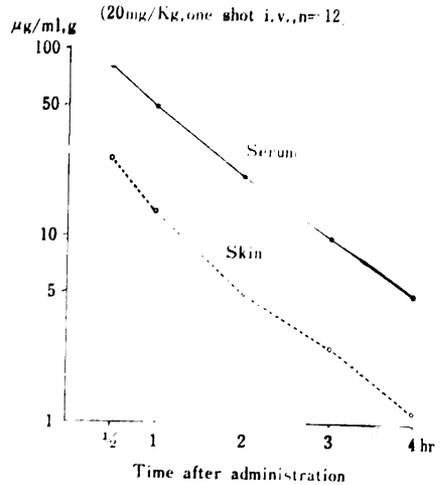
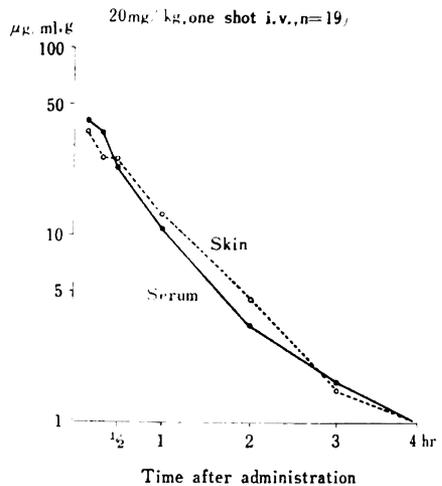


Fig. 3 Concentrations of CZX



後、片対数グラフ上を時間の経過とともにほぼ直線的に下降し投与開始 4 時間後に 0.9 μ g/ml の値を示した。皮膚内濃度はきわめて早期に上昇し、投与 10 分後にピークを示しその値は 35.8 μ g/g となり、投与 30 分後には 25.3 μ g/g を示し、血中濃度の 23.0 μ g/ml を上回った。静注 4 時間後に 0.68 μ g/g の値をとった。

2. 臨床的検討

(1) CZX のヒト血中濃度および皮膚内濃度

術前各種全身検査結果がすべて正常範囲内であった全層植皮術施行患者 3 名に対し、CZX の血中濃度、皮膚内濃度を測定した。得られた結果を Table 4 に示したが、基礎的検討から推測されると同様の血中、皮膚内への本剤の移行が示唆される。

Table 3 Concentrations of CZX in rabbits after intravenous injection (one shot) of 20 mg/kg (n=19)

Case No.	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$) at indicated hr							Skin levels ($\mu\text{g/g}$) at indicated hr						
	$\frac{1}{6}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	4	$\frac{1}{6}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	4
1			36.0	26.0	8.80	5.60	2.95			30.2	22.3	16.9	8.90	Trace**
2			42.0	33.0	7.00	2.80	2.60			42.7	33.9	11.4	7.67	4.95
3			18.0	12.0	4.50	2.30	2.50			31.1	15.5	11.0	3.74	3.00
4			39.0	18.0	5.00	2.45	1.75			35.6	20.2	3.4	1.21	Trace
5			19.8	12.0	2.85	1.51	1.51			33.6	14.4	6.3	0.78	1.50
6			23.5	13.5	3.70	2.65	1.11			45.2	18.6	10.3	1.59	2.28
7			24.5	8.8	1.95	1.02	Trace*			26.2	8.9	1.1	Trace	Trace
8			29.0	10.2	2.00	1.95	0.42			29.2	13.8	1.9	0.87	Trace
9			15.5	5.8	1.48	0.82	Trace			22.7	8.7	1.3	Trace	Trace
10			23.5	11.0	5.60	2.70	2.05			29.6	23.8	5.9	2.39	1.17
11			21.5	8.5	1.85	0.67	Trace			27.4	10.7	1.2	Trace	Trace
12			18.5	5.0	2.61	1.22	1.15			7.95	6.55	2.10	1.12	Trace
13			21.0	6.8	2.30	0.40	Trace			16.1	8.29	1.53	Trace	Trace
14			24.5	9.2	2.65	1.30	0.60			20.1	6.62	2.53	Trace	Trace
15			18.5	3.7	1.70	0.40	0.40			13.5	5.13	1.57	Trace	Trace
16		31.0	18.0	5.5	2.60	1.40	Trace		25.5	16.3	5.8	Trace	Trace	Trace
17		40.0	18.0	5.3	2.40	0.86	Trace		26.0	19.0	9.10	1.72	Trace	Trace
18	40.0		15.5	6.4	2.20	1.10	Trace	35.6		16.3	6.91	5.26	Trace	Trace
19	42.0		11.5	4.3	1.30	Trace	Trace	36.0		17.3	5.84	1.15	Trace	Trace
n	2	2	19	19	19	19	19	2	2	19	19	19	19	19
Mean	41.0	35.5	23.0	10.8	3.29	1.64	0.90	35.8	25.8	25.3	12.9	4.52	1.49	0.68
S.D.	—	—	8.2	7.6	2.03	1.28	1.03	—	—	10.0	7.8	4.57	2.61	1.37

* Less than 0.40 $\mu\text{g/ml}$, ** Less than 0.3 $\mu\text{g/g}$

Table 4 Concentrations of CZX after intravenous injection of 1 g

Case	Sex	Age (yrs)	Wt (kg)	Materials	Concentrations ($\mu\text{g/ml}$, g) of CZX at indicated hr				
					Before	$\frac{1}{6}$	$\frac{1}{2}$	1	2
A. I.	F	23	44	Serum Skin				36.0 22.4	
K. S.	F	13	50	Serum Skin				28.5 29.5	
S. K.	M	25	54	Serum Skin	0	58.5	25.0	21.0 11.0	13.5
Mean		20.3	49.3	Serum Skin	0	58.5	25.0	28.5 21.0	13.5

(2) 5例の感染症患者に本剤を投与した詳細を Table 5 に、検出された菌に対する本剤のMIC を Table 6 に、臨床検査成績を Table 7, 8 に示す。

5例に本剤の臨床応用を行い、その内訳は術後創感染

4例、熱傷感染1例である。投与量は1回1g 1日2回、投与方法は1時間点滴静注3例、筋注2例、投与期間は4日から13日であった。投与後2例に菌の消失、1例 (Case No. 5) に菌数の減少を認めた (Table 5)。抗菌

Table 5 Clinical effects of Ceftizoxime

Case No.	Age, Sex	Diagnosis	Severity of illness	Treatment with CZX			Organisms isolated from pus	
				Daily dose (g × times)	Days	Route	Before	After
1	40 M	Postoperative wounded infection	Moderate	1.0 × 2	13	d. i.	<i>S. aureus</i>	Negative
2	66 M	Postoperative wounded infection	Severe	1.0 × 2	11	i. m.	<i>P. mirabilis</i> <i>A. faecalis</i> <i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>
3	49 M	Postoperative wounded infection	Moderate	1.0 × 2	7	d. i.	<i>S. aureus</i>	Negative
4	49 M	Postoperative wounded infection	Moderate	1.0 × 2	4	i. m.	<i>K. pneumoniae</i> <i>P.morganii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
5	21 F	3rd degree burn	Severe	1.0 × 1 1.0 × 2	1 6.5	i. v. d. i.	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>

* Chemotherapy before Ceftizoxime and its effect

Table 6 Minimum inhibitory concentrations of CZX, CEZ and CTM against clinical isolates

Case No.	Organisms	10 ⁸ cells/ml			10 ⁶ cells/ml		
		CZX	CEZ	CTM	CZX	CEZ	CTM
1	<i>S. aureus</i>	>100	>100	>100	>100	50	>100
2	<i>P. mirabilis</i>	3.13	25	25	0.1	6.25	0.39
	<i>A. faecalis</i>	>400	25	100	100	25	100
	<i>S. aureus</i>	>400	200	100	>400	100	100
	<i>S. aureus</i> *	>400	200	100	>400	100	100
3	<i>S. aureus</i>	—	—	—	—	—	—
4	<i>K. pneumoniae</i>	0.78	>100	>100	≤0.025	>100	0.39
	<i>P.morganii</i>	>100	>100	>100	6.25	>100	100
	<i>P. aeruginosa</i> *	—	—	—	—	—	—
5	<i>P. aeruginosa</i>	100	>100	>100	50	>100	>100
	<i>Enterobacter</i>	3.13	>100	>100	0.2	>100	>100
	<i>P. aeruginosa</i> *	100	>100	>100	12.5	>100	>100
	<i>S. aureus</i> *	>100	50	25	100	12.5	6.25

* Strains appearing after the treatment with CZX

力(MIC)は Table 6 に示したが、従来の報告⁵⁾に比し *S. aureus* に対する抗菌力はやや低い反面、最近各科領域で問題となっている *P. aeruginosa*^{2,4)} に対しても良好な抗菌力を示している。なお、本剤投与に起因すると思われる副作用、臨床検査値異常は全例に認められなかった。

III. 考 案

抗生物質の投与量、投与方法の指標となるものは一般的には血中濃度が現実的であるとされ、抗生物質が血中へよく移行するということは感染病巣への薬剤の移行がすぐれている可能性が大であるということになる。抗生物質の血中濃度と投与量と投与間隔の理論的根拠となる

(CZX)

Clinical effect	Side effect	Remarks*
Excellent	(-)	(-)
Fair	(-)	CEX (1.5 g/day) LCM (1.2 g/day) Poor
Excellent	(-)	CEX (2 g/day) Poor
Fair	(-)	CBPC (2 g/day) Poor
Good	(-)	CP (1.5 g/day) ?

ものに EAGLEら⁸⁻¹⁰⁾の一連の業績がある。彼らの実験成績によると、最小発育阻止濃度のペニシリンGを溶連菌に対し1時間30分作用させると大部分の菌は死滅し、生き残った菌も3時間は増殖しない。この生き残った菌を正常動物に再接種した場合、増殖再開に6時間前後かかると報告されている。Cephalothin (CET) と大腸菌の組み合わせで EAGLE らの実験と同様の検討¹¹⁾を行った場合もほぼ一致した結果であった。これらの実験に基づき島田ら¹²⁾は宿主の抵抗力に応じた抗生物質の投与スケジュールの仮説をたてている。すなわち、抗生物質の cover 時間 (血中濃度が MIC を上回る時間) を 1 ~ 1.5 時間以上維持すること、抗生物質の谷間時間 (血中濃度が MIC を下回る時間) は宿主の抵抗力が零の場合 (免疫不全患者、白血病などの血液疾患患者、重症熱傷患者など) は3時間以内、宿主の抵抗力が正常の場合は6時間以内にする投与方法である。

この仮説に残された問題点は血中濃度のレベルで議論

Table 7 Laboratory findings (1)

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eos. (%)	Pt ($\times 10^4$)	Electrolyte (mEq/l)		
								Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
1	Before	435	12.3	44	6,400	2	17	142	4.2	103
	After	408	12.7	39	3,800	0	19	141	4.0	105
2	Before	371	11.7	34	6,200			143	4.5	106
	After	345	11.1	31	4,900			136	5.2	99
3	Before	514	14.8	45	7,400			143	4.5	107
	After	466	13.5	42	5,200			141	4.5	110
4	Before	432	14.1	41	5,100	0	13	145	4.6	105
	After	422	13.6	40	6,200	1	19	141	5.6	100
5	Before	413	11.8	43	6,700	3	16	141	3.3	99
	After	346	12.0	34	6,400	3	10	140	3.6	102

Table 8 Laboratory findings (2)

Case No.		S-GOT (u)	S-GPT (u)	Al-P (KAu)	T-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Urine protein
1	Before	19	14	6.8	0.60	13.6	0.9	—
	After	26	18	4.8	0.45	11.3	0.8	—
2	Before	28	16	8.6	0.80	11.0	0.7	—
	After	10	11	6.7	0.60	10.0	0.8	—
3	Before	24	21	7.7	0.46	9.3	1.0	—
	After	17	13	7.5	0.55	10.5	0.9	—
4	Before	15	9	6.1	0.60	11.0		—
	After	21	13	5.4	0.40	16.0		—
5	Before	33	22	4.9	0.46	10.2	0.6	—
	After	23	17	4.2	0.46	8.6	0.5	—

していることである。感染治療で必要なのはあくまでも抗生物質の病巣内濃度を有効濃度以上にもっていくことにより、臨床的効果を期待することである。

そこで著者らは、動物実験により投与方法による有効血中濃度、有効皮膚内濃度の比較検討を行ってきており¹³⁻¹⁶⁾、一連の実験結果から2時間持続点滴静注法ではMICのレベルまで皮膚濃度が到達していない危険性が大きくone shot静注あるいは1時間以内の点滴静注のほうがすぐれているとの結論を得ている¹⁶⁾。

今回、最近増加傾向にある感染症起因菌であるグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すCZXのone shot静注法による基礎的検討および臨床的検討を試みた。

19羽の家兎に20 mg/kgのCZXをone shot静注した際の血中濃度、皮膚内濃度の平均値の推移をFig. 3に示すが血中濃度の動態は第11回国際化学療法学会で報告されている実験とほぼ一致している¹⁷⁾。当初、著者らは投与開始30分後から濃度測定を行ったのであるが、分析の結果すでにその時期には皮膚内濃度が血中濃度を上回り、より早期に血中から皮膚内への本剤の移行がなされることが解った⁵⁾。ついで投与開始10分、20分後の濃度測定を追試した結果、われわれが従来実験してきた各抗生物質に比し¹³⁻¹⁶⁾きわめて早期に本剤は皮膚内へ移行し、皮膚内濃度が血中濃度を上回るのは投与開始後20-30分後と推定された。

EAGLE、島田らの投与間隔の理論と著者らの推奨する投与方法を相関させる意味でCZX投与1.5時間後の血中濃度、皮膚内濃度を調べてみると、Fig. 3からおのおの6 µg/ml, 7.5 µg/gと推定され、本剤の抗菌力とこれらの濃度と比較してみると検定された87種⁵⁾のグラム陰性桿菌中75種の菌株(86%)に対し皮膚濃度がMICを越え、その抗菌スペクトルが広範囲であることが実証された。

また、臨床的検討では、基礎的検討によって予想されたと同様の血中濃度(1時間値28.5 µg/ml)、皮膚内濃度(1時間値21.0 µg/g)の上昇が測定された。感染症患者への使用経験でも他抗生物質の併用を行わない条件下で5例中2例に菌の消失、1例に菌の減少を認め副作用は認めなかった。

以上、われわれの行った基礎的、臨床的検討で本剤は皮膚への移行が早期から行われ、しかも各種グラム陰性桿菌のMICをcoverする時間が1.5時間以上持続することから、形成外科領域において今後の臨床応用が期待される。なお、本剤の単独使用で臨床的に効果が不確実な場合は他剤との併用にてその相乗作用¹⁸⁾を考慮することとなる。

文 献

- 1) 上田 泰, 斉藤 篤, 山路武久, 大森雅久, 柴 孝也, 井原裕吉: グラム陰性桿菌感染症の化学療法. 日本臨床 35: 1413~1421, 1977
- 2) 清水喜八郎: 病原菌の最近の推移: グラム陰性菌. 最新医学 31: 1300~1305, 1976
- 3) DUPONT, H. L. & W. W. SPINK: Infections due to gramnegative organisms: An analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958~1966. *Medicine* 48: 307~322, 1969
- 4) 大浦武彦, 吉田哲憲: グラム陰性菌感染症. 熱傷における感染症を中心として. 救急医学 2: 395~402, 1978
- 5) 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 FK 749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 6) 村川武雄, 若井秀美, 横田好子, 西田 実: 抗生物質と消炎剤, 特にタンデリールとの併用に関する基礎的研究. *Chemotherapy* 19: 1086~1093, 1971
- 7) VOMEL, W. & R. HOFFMANN: Grundlagen für die Bewertung der chemotherapeutischen Wirkung von Cefazolin beim Menschen. *Infection* 2: 40~48, 1974
- 8) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: The bactericidal action of penicillin *in vivo*: The participation of the host, and the slow recovery of the surviving organisms. *Ann. Int. Med.* 33: 544~571, 1950
- 9) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. Importance of the aggregate time penicillin remains at electively bactericidal levels. *Amer. J. Med.* 9: 280~299, 1950
- 10) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & H. LEVY: "Continuous" vs "discontinuous" therapy with penicillin, the effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *N. Engl. J. Med.* 248: 481~488, 1953
- 11) 尾崎 守, 西村欣也, 小林功二, 青葉誠二, 木村美司, 中村光男, 小林謙二, 板倉隆志, 加藤 博: 注射用 cephalosporin C 系抗生物質の殺菌効果について, 第1報. *Chemotherapy* 23: 3179~3191, 1975
- 12) 島田 馨, 稻松孝思: 敗血症における抗生物質の投与理論とその臨床的検討, とくに cephalosporin 系抗生物質について. 最新医学 32: 1497~1504, 1977
- 13) 吉田哲憲, 大浦武彦, 沖本雄一郎, 飯田和典, 斉藤 玲: 抗生物質の投与速度と皮膚および熱傷組織内濃度の動態について. 熱傷 1: 195~201, 1976
- 14) 吉田哲憲, 大浦武彦, 沖本雄一郎, 飯田和典, 斉藤 玲: 熱傷皮膚抗生物質濃度の動態について. 熱傷 2: 237~243, 1977
- 15) 吉田哲憲, 大浦武彦, 沖本雄一郎, 飯田和典, 斉藤 玲:

- 形成外科領域における Ticarcillin の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 25: 2681~2689, 1977
- 16) 吉田哲憲, 沖本雄一郎, 飯田和典, 松本敏明, 大浦武彦: 抗生物質の皮膚への移行についての研究。形成外科 12: 305~313, 1979
- 17) 11th International Congress of Chemotherapy and 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Program and Abstract 555~558, 1979
- 18) 小林秀夫, 富岡 一: FK 749 に対する基礎的検討。第28回日本感染症学会東日本地方会総会, 第26回日本化学療法学会東日本支部総会, 合同学会プログラム pp.85, 1979

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME IN THE FIELD OF PLASTIC SURGERY

YUICHIRO OKIMOTO, TAKEHIKO OHURA, TETSUNORI YOSHIDA and KAZUNORI IIDA

Department of Plastic Surgery, Hokkaido University School of Medicine

(Director: Prof. T. OHURA)

Ceftizoxime, a new antimicrobial agent, was evaluated experimentally and clinically. The results obtained were as follows.

1) Serum and skin concentrations of ceftizoxime in rabbits

The subjects consisted of adult rabbits ranging from 2.5 kg to 3.5 kg in weight.

Twenty mg/kg of ceftizoxime were admitted intravenously in one shot. The highest serum concentration was 41.0 $\mu\text{g/ml}$ at 10 minutes after injection, and the value at 4 hours after injection was 0.9 $\mu\text{g/ml}$. The skin concentration reached peak at 10 minutes after injection indicated 35.8 $\mu\text{g/g}$, and the level declined and was negligible by 4 hours.

2) Serum and skin concentrations of ceftizoxime in adult patients

The subjects consisted of 3 adult patients who were operated "full thickness skin graft" under general anesthesia. One gram of ceftizoxime was injected intravenously in one shot. The peak concentration in the serum was 58.8 $\mu\text{g/ml}$ at 10 minutes after injection and showed 28.5 $\mu\text{g/ml}$ 30 minutes after injection. The skin concentration one hour after injection was 21.0 $\mu\text{g/g}$. These specimens were obtained from excess parts of removal full thickness skin for grafting.

3) Clinical studies

Five patients with wound infection who were within normal limits on laboratory data, were treated with 1.0 g of ceftizoxime twice a day intramuscularly or intravenously.

Causative organisms were disappeared in two cases, and diminished in one case.

No side effect was observed in these cases.