

新セファロスポリン系抗生物質 Ceftizoxime (CZX) の抗菌力、 吸収、排泄、代謝、臓器移行性および外科臨床応用について

中山一誠・秋枝洋三・田島華陽・川村 弘

川口 広・西本章子・石山俊次

日本大学医学部第三外科

Ceftizoxime について基礎的・臨床的検討を行なった。

抗菌スペクトルは広く、抗菌力は病原分離 *S. aureus* では他のセファロスポリン系およびセファマイシン系薬剤より劣るが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* および *S. marcescens* に対しては最も優れた感受性分布を示した。*P. aeruginosa* に対しては CBPC と同等の抗菌力を示した。

血中、尿中濃度を健康人3名に本剤を1,000 mg one shot 静注し、*B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする cup 法ならびに disc 法にて測定した。その結果、血清中濃度は投与後5分でピークとなり、平均 106 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。尿中濃度は投与後、1時間でピークとなり、平均 4,850 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、6時間までの平均尿中回収率は51.7%であった。血清中濃度のデーターについて薬動力学的に検討した結果、 K_{12} (hr^{-1}): 1.72, K_{21} (hr^{-1}): 1.11, K_{el} (hr^{-1}): 2.01, $T_{1/2}(\beta)$: 1.35 (hr), AUC : 64.1 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$) の値を得た。

生体内代謝について、TLC, bioautogram を用い人尿について検討した結果 Ceftizoxime は生体内で代謝されないことを証明した。臓器内濃度は、SD系ラットに20 mg/kg 筋注した成績では、腎、血清、肝、肺の順であった。

臨床成績は外科感染症24例に使用し、著効4例、有効18例、無効2例であった。

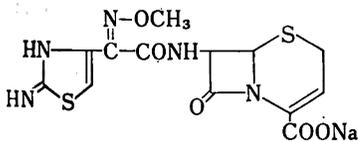
副作用については発疹2例、悪心・嘔吐1例、GPTの上昇を1例に認めた。

はじめに

Ceftizoxime (CZX) は、藤沢薬品中央研究所で開発された新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質である。本剤の特徴は、7-アミノセファロスポラン酸の3位に置換基がないのが他剤と構造的に全く異なる点である (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of Ceftizoxime

1) Chemical structure



2) Chemical name

Sodium (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-ene-carboxylate

3) Generic name

Ceftizoxime

4) Molecular formula (Molecular weight)

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ (405.38)

Ceftizoxime¹⁻³⁾ の特徴は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌力を示し、スペクトルの面でも、従来のセファロスポリン系薬剤では無効であったインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *H. influenzae* や嫌気性菌まで拡大された。 β -Lactamase に対しても安定で、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。作用機序的にはペニシリン結合蛋白 I a, I b, III に強く結合し、強い殺菌作用を有している。本剤は生体内では腎排泄型であるが、筋注、静注により投与量に比例した血中濃度が得られ、生体内で代謝されずに排泄される。Ceftizoxime は白色ないし微黄白色の結晶性粉末で水にきわめて溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール、n-プロパノール、アセトン、エーテル、酢酸エチル、ベンゼンおよびクロロホルムにほとんど溶けない。本剤について、昭和53年8月から昭和54年3月にかけて臨床応用に必要な基礎的検討とともに臨床検討を行なった。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する Ceftizoxime の抗菌力を検討した。方法は、bacto-peptone (Difco) 2.0 ml に1白金耳の菌を接種し37°C, 24時間培養した菌液 ($10^8/$

ml) を用い、寒天平板希釈法⁴⁾ (agar plate dilution method) により heart infusion agar (栄研) pH 7.4 を使用しマイクロプランターにより、37°C、18~20時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。

2. 病原分離菌の感受性

抗菌スペクトルと同様の方法を用い、主として外科病棟からの分離菌、黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター、セラチアおよび緑膿菌について MIC を求めた。Inoculum size は全ての菌種について 10^8 /ml、 10^9 /ml の2段階について検討した。

3. Ceftizoxime の吸収、排泄

1) 標準曲線

Ceftizoxime の standard curve は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする cup 法および disc 法にて作製した。培地はクエン酸ナトリウム培地 pH 6.5 を用いた。

菌数 10^8 /ml を含んだ 10 ml の single seed layer を用いた。血清中濃度の standard curve は Moni-Trol I 血清により cup 法⁵⁾ にて、尿中濃度は pH 7.0 PBS による standard curve により、paper disc 法にて測定した。

2) 血清中濃度、尿中濃度

血清中濃度、尿中濃度の測定は上述の方法に従い、材料は男子健康成人3名に本剤 1,000 mg を注射用蒸留水 20 ml に溶解して、約2分かけて静注した。採取時間は血清は $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 6 時間に、尿は $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 6 時間に採取した。

4. Ceftizoxime の pharmacokinetics

血清中濃度のデータを用い two compartment open model method⁶⁾ により FACOM 230-38 にて回帰し、pharmacokinetic parameter を求め、この parameter を用い、12時間までの血清中濃度予測値を算出した。

5. 生体内代謝

Ceftizoxime の生体内代謝を検討するため、薄層クロマトグラフィ (TLC) を用い、bioautogram による抗菌活性物質の検討と、代謝物の有無について検討した。

検体は Ceftizoxime 1,000 mg 投与後1時間の人尿を用いた。TLC の系は、支持体には Eastman chromagram 6061 (silicagel) を、溶媒系は n-ブタノール: 酢酸: 水 (4:1:2) を用いた。Bioautogram には検定菌として、*M. luteus* ATCC 9341株を、培地は nutrient 培地を用い 37°C、18~20時間培養後における抗菌スポットの Rf 値を計測した。

6. 臓器内濃度

Sprague-Dawley 系、雄、成熟ラット、生後4~5週合、体重 180~200 g を用い、3匹1群として Ceftizo-

xime 20 mg/kg 筋注しその臓器移行を検討した。Ceftizoxime 投与後 $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1 および 2 時間後に屠殺し、断頭直血後、各臓器を別出し生理食塩水で洗滌後、pH 7.0 PBS を 2~3 倍量加え、テフロンホモジナイザーにてホモジナイズし、その遠沈上清を被検液として組織内濃度を、paper disc 法にて測定した。測定条件は、standard curve に記載したとおりである。

7. 臨床検討

外科感染症 24 症例に本剤を使用し臨床的検討をおこなった。疾患別内訳は、創感染 3 例、肛門周囲膿瘍 1 例、急性虫垂炎 1 例、急性腹膜炎 1 例、限局性穿孔性腹膜炎 3 例、汎発性穿孔性腹膜炎 5 例、気管支拡張症 1 例、肺炎 1 例、肺化膿症 1 例、急性腎盂腎炎 3 例、複雑性尿路感染 1 例、骨髄炎 2 例および菌血症 1 例の計 24 症例である。年齢は 7 才から 79 才まで、平均 38.6 才である。性別は、男性 14 例、女性 10 例である。CZX 使用症例の効果の判定は教室の判定基準⁷⁾ に従った。

I. 成績

1. 抗菌スペクトル

グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを示した。しかし *Streptococcus faecalis* に対しては 100 μ g/ml 以上の耐性を示した。また *P. aeruginosa* に対しても抗菌力を示した (Table 1)。

2. 病原分離菌の感受性分布

1) 黄色ブドウ球菌

S. aureus 27 株に対し、Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM), Cefamandole (CMD) および Cefuroxime (CXM) などその感受性分布を比較した。CZX の感受性は $\leq 0.05 \sim > 100 \mu$ g/ml に幅広く分布した。 10^8 /ml では 1.56~3.13 μ g/ml にピークを示し 27 株中 16 株 (59.3%) が分布した。 10^9 /ml では 3.13 μ g/ml にピークを示し 27 株中 12 株 (44.4%) が分布した。100 μ g/ml 以上の耐性菌は、 10^8 /ml、 10^9 /ml とともに 3 株を認めた。他剤との比較では、CFX よりは多少優れた成績であるが、他剤よりは劣る成績を示した (Table 2, Fig. 2)。

2) 大腸菌

E. coli 27 株に対しブドウ球菌と同様の薬剤と比較検討した。 10^8 /ml では全ての株が 0.2 μ g/ml 以下に、 10^9 /ml では 1.56 μ g/ml 以下に分布し、耐性株は 1 株も認められなかった。他剤との比較では、 10^8 /ml、および 10^9 /ml とともに CTM より多少優れた感受性分布を示し、その他の薬剤との比較でも最も優れた感受性分布を示した (Table 3, Fig. 3)。

Table 1 Antibacterial spectrum of CZX

Organism	CZX	CTM
1. <i>Staphylococcus aureus</i> JC-1	>100	>100
2. <i>S. aureus</i> 209-P	0.8	0.2
3. <i>S. aureus</i> TERAJIMA	3.13	0.8
4. <i>S. aureus</i> SMITH	25	1.56
5. <i>S. aureus</i> NEUMANN	1.56	0.8
6. <i>S. aureus</i> ATCC 6538	1.56	0.4
7. <i>Streptococcus</i> Cook	>100	50
8. <i>S. faecalis</i> ATCC 8043	>100	>100
9. <i>Micrococcus lysodeikticus</i>	≤0.05	≤0.05
10. <i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.8	12.5
11. <i>Klebsiella pneumoniae</i> PCL 602	≤0.05	0.1
12. <i>Bacillus pumilus</i> IFO 3813	>100	1.56
13. <i>B. subtilis</i> ATCC 6633	25	0.4
14. <i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 9654	>100	>100
15. <i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i> 11778	100	>100
16. <i>Corynebacterium</i> sp. Nozi	3.13	0.8
17. <i>Escherichia coli</i> K-12	0.1	0.2
18. <i>E. coli</i> B	0.1	0.1
19. <i>E. coli</i> BMW	0.1	≤0.05
20. <i>E. coli</i> C-14	0.1	≤0.05
21. <i>E. coli</i> NIHJ	0.1	0.1
22. <i>E. coli</i> JC-2	0.1	0.1
23. <i>Shigella sonnei</i> 1	0.1	0.4
24. <i>Aerobacter aerogenes</i> IAM 1102	0.1	0.1
25. <i>Proteus morgani</i> No. 1001	0.8	100
26. <i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	0.1	0.1
27. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	6.25	>100

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field

S. aureus 27 strains(10⁶ cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	1		1	1	3	7	9	2					3
CEZ	3			8	12	1		1	1				1
CET	2	1	1	17	3						1	1	1
CER	5	7	11	1				2					1
CFX	1		1		1	1	17	3	2				1
CMZ	2				1	19	2	1	1				1
CTM	3	1		1	16	4	1						1
CMD	3			7	13	1	2						1
CXM	2		2		10	10				1	1		1

(Continued)

	(10 ⁸ cells/ml)												
	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	1				1	5	12	4	1				3
CEZ	1	1		7	13	2							3
CET	1	1	1	13	7				1			2	1
CER	3	3	5	10	2			1	2				1
CFX		1				3	16	4		2			1
CMZ	1					17	6			2			1
CTM	1		1	2	9	11						2	1
CMD	2		1	1	17	3				2			1
CXM	1				1	17	5						3

Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field

E. coli 27 strains(10⁶ cells/ml)

	(10 ⁶ cells/ml)												
	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	4	18	5										
CEZ						19	7		1				
CET							2	8	12	4	1		
CER							18	5	1	3			
CFX							8	14	5				
CMZ					2	18	7						
CTM	1	14	10	2									
CMD				1	14	7	2	2	1				
CXM							8	17	2				

	(10 ⁸ cells/ml)												
	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX		14	11	1		1							
CEZ						6	9	9	3				
CET							1	1	11	9	5		
CER							11	9	3	1	2	1	
CEX								15	8	4			
CMZ						12	10	4	1				
CTM		5	13	7		2							
CMD					9	5	8	2	1	1	1		
CXM							3	12	11	1			

Fig. 2 Cross resistance between CZX and CTM

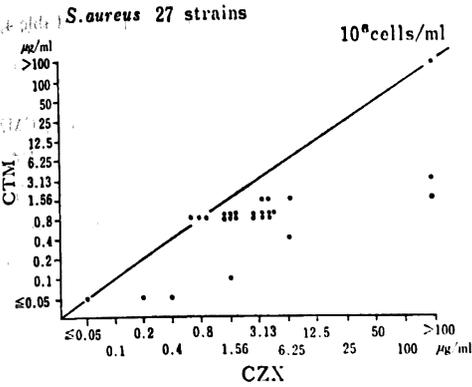


Fig. 3 Cross resistance between CZX and CTM

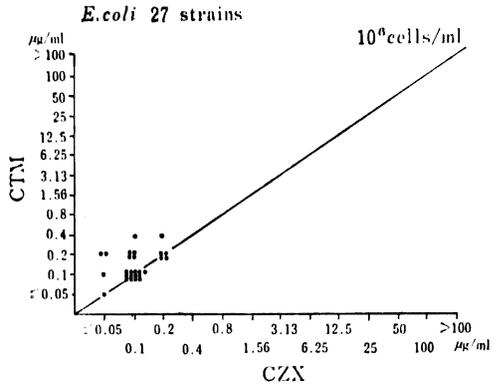


Table 4 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field

Klebsiella 27 strains

(10⁶ cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZ X	15	7	2		1	1						1	
CE Z						12	8	2	1		1		3
CET							1	18	3		1	1	3
CER						1		12	9	1	1	1	2
CFX						2	16	5					4
CMZ				4	17	2						1	3
CTM		8	13	1	1		1			1	1		1
CMD				1	11	10	1		1	1		1	1
CXM					1	5	14	2	1		1	1	2

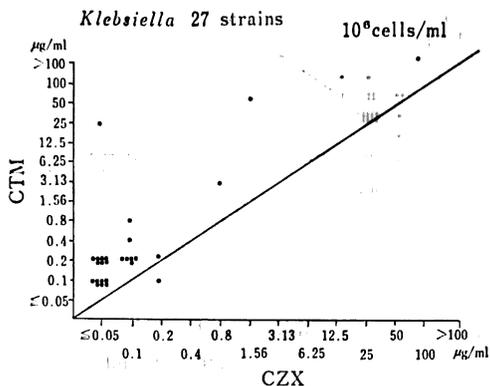
(10⁸ cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZ X	3	17	3				2	1					1
CE Z						4	9	2	7	1			4
CET								3	13	6		1	4
CER						1		2	19	1			4
CFX							4	16	3				4
CMZ					5	16	2						4
CTM		1	14	7				1	1		1		2
CMD					5	13	4	1			1		3
CXM							9	12	1		1		4

3) 肺炎桿菌

K. pneumoniae 27 株に対して、前述の薬剤について比較検討した。10⁸/ml では 27 株中 26 株 (96.3%) は 1.56 μg/ml 以下に分布し、1 株は 100 μg/ml に分布し

Fig. 4 Cross resistance between CZX and CTM



た。10⁸/ml では 27 株中 26 株は 6.25 μg/ml 以下に分布し、1 株は 100 μg/ml 以上に分布した。他剤との比較では本剤が最も優れた感受性分布を示した (Table 4, Fig. 4)。

4) エンテロバクター

Enterobacter sp. 22 株について、CEZ, CFX, CMZ, CTM, CMD および CXM などその感受性分布を比較検討した。10⁸/ml では 0.2 ~ >100 μg/ml に分布し、そのピークは 0.2 ~ 0.4 μg/ml に 22 株中 11 株 (50%) が分布した。10⁸/ml でも同様の分布を示したが、その分布は耐性側に 1 段階 shift した成績を示した。他剤との比較では、10⁸/ml、10⁸/ml とともに最も優れた感受性分布を示した (Table 5, Fig. 5)。

5) セラチア

S. marcescens 27 株に対して、エンテロバクターと同様の薬剤と比較検討した。10⁸/ml では ≤0.1 ~ 50 μg/ml に分布しそのピークは、≤0.1 μg/ml に 27 株中 12 株 (44.4%) が分布し、3.13 μg/ml 以下では 27 株中 25 株

Table 5 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field

Enterobacter 22 strains

(10⁸ cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX			7	4		4	1		1		3		2
CEZ								1				1	20
CFX												4	18
CMZ											3	1	18
CTM				3	4	3		1	1	3	1		6
CMD						4	1	3	3	3			8
CXM							1	2	8				11

(10⁸ cells/ml)

	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX			4	5	2	1	2	2	1			3	2
CEZ												1	21
CFX												1	21
CMZ												1	21
CTM								1		6		3	12
CMD							1	3	4	2			12
CXM									8		2		12

benicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC), Ticarcillin (TIPC), Piperacillin (PIPC), Apalcillin (APPC), Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Tobramycin (TOB), Sisomicin (SISO), Amikacin (AMK) および Sagamicin (SAGA) などとその感受性分布を比較した。CZX の感受性分布は、 10^8 /ml では $12.5 \sim >100$ $\mu\text{g/ml}$ に、 10^8 /ml では $25 \sim >100$ $\mu\text{g/ml}$ に分布し、

CBPC とほぼ同等の成績を示し、他剤との比較で最も劣る感受性分布を示した (Table 7)。

3. Ceftizoxime の吸収、排泄

1) 標準曲線

Cup 法, disc 法ともに $20 \mu\text{g/ml}$ から $0.3 \mu\text{g/ml}$ ままで直線関係を示し、Moni-Trol I および pH 7.0 PBS においても類似の標準曲線を示した。

Table 7 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field
P. aeruginosa 27 strains (10⁶ cells/ml)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX									1	6	8	11	1
CFS				1	5	15	5		1				
CBPC									5		10	9	3
SBPC									3	11	8	4	1
TIPC								2	6	12	4	2	1
PIPC						4	11	8	3		1		
APPC				1	4	10	10		1	1			
GM					5	12	9	1					
DKB					7	15	5						
TOB			9	3	13	2							
SISO				4	17	6							
AMK						8	11	7	1				
SAGA				1	5	18	3						

(10⁸ cells/ml)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX										1	3	13	10
CFS						3	13	7		1	1		2
CBPC											6	17	4
SBPC										2	4	17	4
TIPC										9	4	10	4
PIPC							2	8	7	8	1		1
APPC					2	9	8	6	1		1		
GM					1	4	10	11	1				
DKB					3	13	11						
TOB			4	13	10								
SISO				1	11	11	4						
AMK						2	5	12	8				
SAGA						9	16	2					

2) 血清中濃度

CZX の血清中濃度は、CZX 投与後 $\frac{1}{2}$ 時間で高値を示し、平均 106 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。 $\frac{1}{4}$ 時間で 48.8 $\mu\text{g/ml}$ 、 $\frac{1}{2}$ 時間で 28.8 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間で 15.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 6.9 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 2.3 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間でも 1.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Table 8, Fig. 7)。

3) 尿中濃度

尿中濃度は CZX 投与後 $\frac{1}{2}$ 時間で平均 1,906.7 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間でピークとなり 4,850 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 2,300 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 973.3 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間で 241.7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。6 時間までの平均尿中回収率は 51.7% であった (Table 9, Fig. 8)。

4. Ceftizoxime の薬動学的検討成績

上述の bioassay による血清中濃度のデータを用いた pharmacokinetic parameter は、 K_{12} : 1.716 (hr^{-1})、 K_{21} : 1.105 (hr^{-1})、 K_{el} : 2.011 (hr^{-1})、 $T_{\frac{1}{2}(\beta)}$: 1.346 (hr^{-1})、 $C(t=0)$: 129 ($\mu\text{g/ml}$)、 AUC : 64.14 ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$) の値を得た (Table 10)。

また、CZX 投与後 12 時間までの simulation curve を表に示した (Table 11, Fig. 9)。

5) 生体内代謝

人尿 3 検体ともに Rf 値 0.6 に単一な抗菌活性のある spot を認め、standard の CZX の spot と一致し、その他には抗菌活性のある spot は認められなかった。し

Table 8 Serum levels of CZX

1.0 g, i. v.	($\mu\text{g/ml}$)						
	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6 hr
O. S. (14.1 mg/kg)	103.0	52.5	20.5	16.0	9.5	3.5	1.6
M. F. (16.1 mg/kg)	95.0	49.0	30.8	15.5	3.8	1.14	N. D.
H. K. (15.5 mg/kg)	120.0	45.0	35.0	14.5	7.5	2.4	1.4
Average (15.2 mg/kg)	106.0	48.8	28.8	15.3	6.9	2.3	1.0

N. D.: Not detected

Fig. 7 Serum levels of CZX

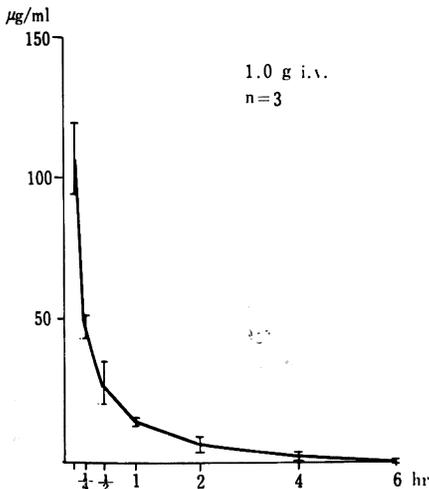


Fig. 8 Urinary excretions of CZX

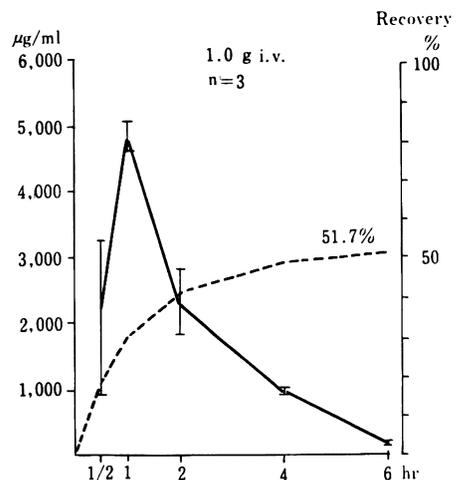


Table 9 Urinary excretions of CZX

1.0 g, i. v.

	1/2	1	2	4	6 hr	Recovery
O. S.	990	4,850	2,225	1,030	280 $\mu\text{g/ml}$	621.5 mg
	240	26	60	100	76 ml	62.1 %
	237.6	126.1	133.5	103.0	21.3 mg	
M. F.	1,480	4,600	2,800	990	195 $\mu\text{g/ml}$	383.8 mg
	68	17	37	80	114 ml	38.4 %
	100.6	78.2	103.6	79.2	22.2 mg	
H. K.	3,250	5,100	1,875	900	250 $\mu\text{g/ml}$	544.4 mg
	80	23	65	16	123 ml	54.4 %
	260.0	117.3	121.9	14.4	30.8 mg	
Average	1,906.7	4,850.0	2,300.0	973.3	241.7 $\mu\text{g/ml}$	516.6 mg
	199.4	107.2	119.7	65.5	24.8 mg	51.7 %

Table 10 Pharmacokinetic parameter of CZX

Parameter	O. S.	M. F.	H. K.	Average
A, $\mu\text{g/ml}$	153.0	84.95	98.58	108.9
B, $\mu\text{g/ml}$	22.71	8.501	16.35	20.03
α , /hr	7.028	2.314	3.458	4.317
β , /hr	0.4492	0.5056	0.4356	0.5148
k_{12} , /hr	3.749	0.4036	1.288	1.716
k_{21} , /hr	1.300	0.6701	0.8654	1.105
k_{e1} , /hr	2.429	1.746	1.740	2.011
$C(t=0)$, $\mu\text{g/ml}$	175.7	93.45	114.9	129.0
$T_{1/2}(\beta)$, hr	1.543	1.371	1.591	1.346
V_c , liter	5.692	10.70	8.701	7.754
$V_d\beta$, liter	30.78	36.95	34.77	30.29
V_{dss} , liter	22.11	17.15	21.65	12.04
Cl-body, liter/hr	13.82	18.68	15.14	15.59
AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$	72.33	53.53	66.04	64.14

たがって、CZX は生体内では代謝されることなく排泄されることを確認し得た (Fig. 10)。

6. 臓器内濃度

CZX 20 mg/kg 筋注時の成績は、腎が最も高く、次いで血清、肝、肺、筋肉、脾、心の順であった。なお脳と辜丸はいずれの時間でも測定不能であった。2時間まで測定可能なのは腎と血清であり、本剤の排泄は比較的早い。注射部位の筋肉に関しては、2時間までの間に吸収された (Table 12, Fig. 11)。

7. 臨床成績

外科的感染症 24 症例に本剤を使用した。1回使用量は 500 mg 3例, 1,000 mg 17例, および 2,000 mg 4例で、one shot 静注または点滴静注した。溶解液としては 20%ブドウ糖あるいは 10%クリニット 20 ml に溶解し、3~5分かけて静注または 5%キシリットまたはブドウ糖 500 ml に溶解し約 1時間かけて点滴静注した。症例 13 の局所への使用は 500 ml のハルトマン液に 4.0 g を溶解して局所の灌流をおこなった。使用日数は最低 1日から最長 16日平均 7.2日である。

Table 11 Serum levels of CZX (Simulation) ($\mu\text{g/ml}$)

Time (hr)	Average	O. S.	M. F.	H. K.
0	129	176	93.5	115
1/2	95.2	107	78.2	89.7
0.25	54.6	46.7	55.1	56.2
0.5	28.1	22.7	33.3	30.6
1	13.4	14.6	13.5	13.7
1.5	9.42	11.6	6.33	9.06
2	7.17	9.25	3.92	6.94
2.5	5.53	7.39	2.38	5.52
3	4.28	5.90	1.95	4.43
3.5	3.31	4.71	1.47	3.56
4	2.55	3.77	1.13	2.86
4.5	1.98	3.01	0.876	2.30
5	1.53	2.40	0.679	1.85
6	0.912	1.53	0.409	1.20
7	0.545	0.979	0.247	0.775
8	0.326	0.625	0.149	0.501
9	0.195	0.399	0.0898	0.324
10	0.116	0.254	0.0542	0.210
11	0.0696	0.162	0.0327	0.136
12	0.0416	0.104	0.0187	0.0878

Fig. 9 Serum levels of CZX (Simulation)

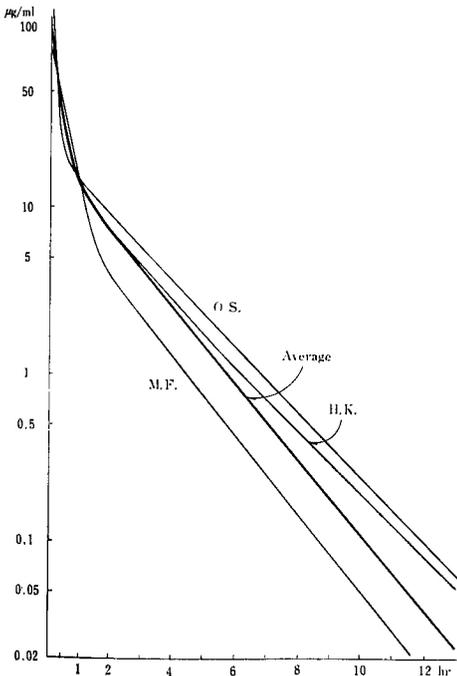


Fig. 10 Bioautograms of CZX

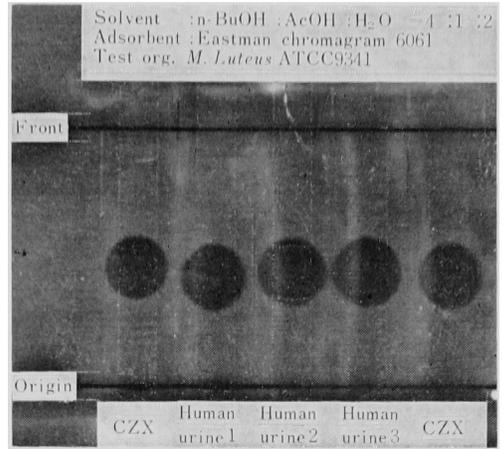
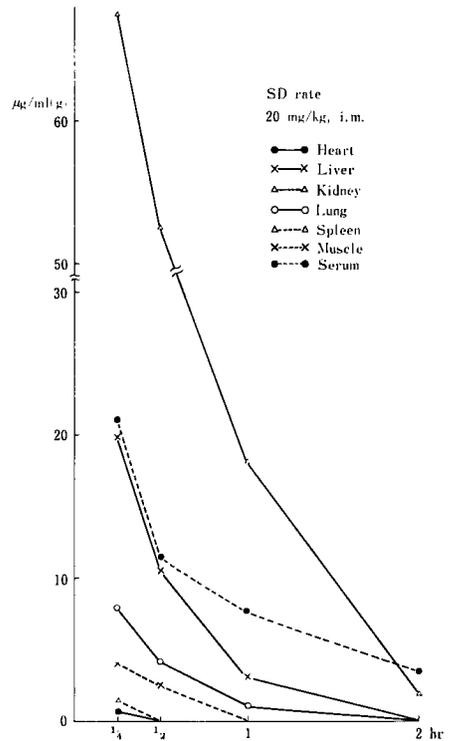


Fig. 11 Tissue concentrations of CZX



総量は最低 1.5 g から最高 62 g, 平均 18.1 g である。起炎菌は 24 例中 21 例に菌検索を行ない, 17 例に菌を検出した。その種類は, 単独感染として *E. coli* 7 例, *P. aeruginosa* 3 例, *K. pneumoniae* 1 例, *P. mirabilis* 1 例, *H. influenzae* 1 例, *A. hydrophila* 1 例であり,

Table 13 Clinical responses to CZX

No.	Name	Age	Sex	Disease	Administration			Organism
					Dosis/day,	Duration,	Total	
1	S. E.	9	F	Diffuse peritonitis (Perforated appendicitis)	0.5 g × 2, i. v.	4	4 g	<i>E. coli</i>
2	K. O.	7	F	Diffuse peritonitis (Perforated appendicitis)	0.5 g × 2, i. v.	5	5 g	<i>K. pneumoniae</i>
3	M. S.	9	F	Acute peritonitis	(1.0 g × 2, d. i. 1.0 g × 1, d. i. 1.0 g × 1, i. v.)	(3 2 2)	10 g	Unknown
4	S. U.	68	F	Bronchiectasis	1.0 g × 2, i. v.	4	8 g	<i>H. influenzae</i>
5	K. K.	52	M	FUO (Lung abscess)	(2.0 g × 2, i. v. 2.0 g × 3, i. v.)	(5 7)	62 g	Unknown
6	Y. H.	76	M	Complicated UTI	1.0 g × 2, i. v.	16	32 g	<i>P. aeruginosa</i>
7	M. K.	34	F	Acute pyelonephritis	1.0 g × 2, d. i. 1.0 g × 2, i. v.	6 7	26 g	<i>E. coli</i>
8	K. K.	64	F	Acute pyelonephritis	2.0 g × 2, d. i.	1	4 g	<i>E. coli</i>
9	J. F.	9	M	Wound infection (After skin graft)	0.5 g × 1, i. v.	3	1.5 g	<i>P. aeruginosa</i>
10	E. A.	79	M	Wound infection (Postoperative)	1.0 g × 2, i. v. 1.0 g × 3, i. v.	3 2	12 g	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>
11	Y. T.	57	M	Wound infection (Tuberculous lymphadenitis)	1.0 g × 1, i. v. 1.0 g × 2, i. v.	1 9	19 g	No growth
12	K. U.	38	M	Puvo-rectal abscess	1.0 g × 2, i. v.	5	10 g	<i>P. mirabilis</i>
13	K. O.	32	M	Osteomyelitis	2.0 g × 2, i. v. 4.0 g × 1, local	6 3	36 g	No growth
14	M. Y.	20	M	Diffuse peritonitis (Perforated appendicitis)	1.0 g × 2, i. v. 1.0 g × 1, i. v.	4 2	10 g	<i>E. coli</i>
15	M. U.	7	M	Diffuse peritonitis (Perforated appendicitis)	1.0 g × 2, i. v.	6	12 g	<i>E. coli</i>
16	I. I.	36	M	Localized peritonitis (Perforated appendicitis)	1.0 g × 2, i. v. 1.0 g × 1, i. v.	5 1	11 g	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>
17	M. H.	20	M	Localized peritonitis (Perforated appendicitis)	1.0 g × 1, i. v. 1.0 g × 2, i. v.	1 4	9 g	<i>E. coli</i> (ascite) <i>E. coli</i> (Pus) <i>P. aeruginosa</i>
18	S. U.	75	F	Pneumonia	1.0 g × 1, i. v. 1.0 g × 2, i. v.	2 8	18 g	No growth
19	M. U.	56	F	Acute pyelonephritis	1.0 g × 2, i. v. 2.0 g × 2, i. v.	4 10	48 g	No growth
20	M. M.	19	M	Osteomyelitis	1.0 g × 2, i. v.	4	8 g	<i>P. aeruginosa</i>
21	H. A.	38	F	Burn infection Septicemia	2.0 g × 3, i. v. 3.0 g × 3, i. v.	3 4	54 g	<i>Aeromonas hydrophila</i>
22	S. S.	68	F	Acute appendicitis	1.0 g × 1, i. v. 1.0 g × 2, i. v.	1 3	7 g	Unknown
23	Y. N.	23	M	Localized peritonitis (Perforated appendicitis)	1.0 g × 1, i. v. 1.0 g × 2, i. v.	1 8	17 g	<i>E. coli</i>
24	H. T.	31	M	Diffuse peritonitis (Perforated appendicitis)	1.0 g × 1, i. v. 1.0 g × 2, i. v.	2 5	12 g	<i>E. coli</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>

混合感染として *E. coli* と *P. aeruginosa* 3例, および検出不能 (no growth) 4例である。その結果, 臨床効果は24例中, 著効4例, 有効18例, 無効2例で, 有効率91.7%であった。細菌学的効果は, 起因菌を検出した17例中, 著効3例, 有効13例, 無効1例で, 有効率94.1%であった。無効例2例については, 肺化膿症例の1例と *P. aeruginosa* による複雑性尿路感染の1例である (Table 13)。副作用に関しては, 悪心・嘔吐1例, 発疹2例, GPTの上昇1例である。悪心・嘔吐例は本剤投与3日目に生じたため投与中止し, とくに処置せずに症状消失した。しかし, 明らかに本剤によるかは不明である。発疹の1例 (症例8) は投与1日目に全身発疹が生じ, 投与中止7日目には消失した。他の1例 (症例13) は, 投与6日目に全身発疹が生じたが, 投与は中止せずにグリチルリチン静注を併用し投与終了翌日から発疹は消失した。GPT上昇例は手術の影響も考えられ, 明らかに本剤によるかは不明である (Fig. 12)。以上の他に GOT 上昇例 (症例21)があるが投与前から高値を示しており原疾患 (熱傷, 敗血症) に起因する。

Adj. therapy	Efficacy	Side effect
Operation and drainage	Good	None
Operation and drainage	Good	None
None	Excellent	None
None	Good	None
None	Failure	None
Indwelling catheter	Failure	None
None	Excellent	None
None	Excellent	Rash
None	Good	Nausea, Vomiting
None	Good	None
Incision	Good	None
Operation	Good	None
Operation	Good	Rash
Operation	Good	None
Operation	Good	None
Operation	Good	None
Operation	Excellent	None
None	Good	None
None	Good	None
Operation	Good	GPT ↑
None	Good	None
None	Good	None
Operation	Good	None
Operation and drainage	Good	None

Table 12 Tissue concentrations of CZX

($\mu\text{g/g, ml}$)

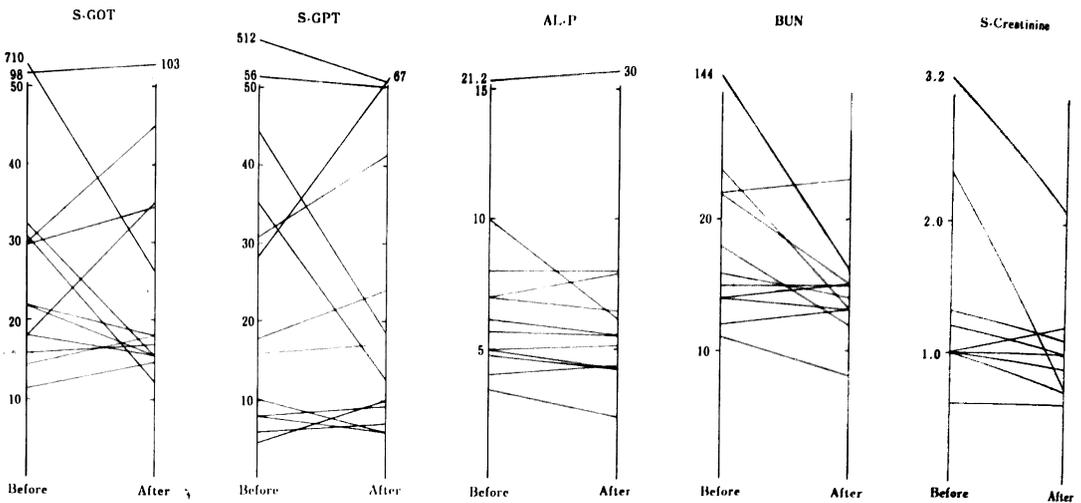
	1/4	1/2	1	2 hr
Brain	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Heart	0.54	N. D.	N. D.	N. D.
Liver	19.8	10.5	3.15	N. D.
Kidney	67.5	52.5	18.0	1.98
Lung	7.95	4.20	1.02	N. D.
Spleen	1.62	N. D.	N. D.	N. D.
Muscle	4.05	2.61	N. D.	N. D.
Muscle (inj.)	7.8	17.7	16.8	N. D.
Testes	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
Serum	21.0	11.5	7.7	3.5

N. D.: Not detected

考 案

Ceftizoxime の抗菌スペクトルは CTM に類似しており, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有する。さらに嫌気性菌に対しても抗菌力を有する点が従来のセファロスポリン系薬剤とは異なる。しかし *S. faecalis* および *P. aeruginosa* に対しては抗菌力が弱い¹⁾。外科病巣の由来菌に対しては, *S. aureus* では CEX と同等かあるいは多少優れているが, 他のセファロスポリン系薬剤より劣る^{2,3,8-13)}。*E. coli* に対しては, 大多数の株が $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以下で阻止され, CTM よ

Fig. 12 Laboratory data before and after administration of CZX



り多少優れた成績であり、その他の薬剤との比較では最も優れている。とくに耐性株を認めない点に特徴がある¹⁰⁻¹³⁾。*K. pneumoniae* に対しても、*E. coli* の成績と同様であるが、耐性株が1株認められた¹⁰⁻¹³⁾。*Enterobacter* sp. については、他剤との比較で最も優れた感受性分布を示したが、耐性株も5株認められた。*S. marcescens* についても *Enterobacter* sp. と同様である¹⁰⁻¹³⁾。現在臨床上、*Enterobacter* sp. および *S. marcescens* に対する薬剤の少ない点、本剤はfirst choiceの薬剤となり得るが、耐性株も少数ながら存在するため、使用上注意を要する。*P. aeruginosa* に対しては我われの成績ではCBPCより約1段階劣る成績であるため、適応は考えにくい^{1,14)}。*Proteus* group, *Citrobacter*, *H. influenzae*, *P. cepacia* および嫌気性菌に対しては適応は充分考えられる¹⁻³⁾。

吸収、排泄に関してはCeftizoxime 1,000 mg 静注の成績ではCETより高い濃度を示すがCEZより劣る^{10,15,16)}。したがって投与ルートとしては、本剤の抗菌力が優れている点からして500 mg以上の筋注、静注あるいは点滴静注のいずれのルートでもよいと考えられる。代謝に関しては、本剤は生体内で代謝されることなく排泄される。Pharmacokinetic parameter に関してはとくに問題はなく、T_{1/2}に関しては、CET, CFXより長いがCEZよりは短い^{10,15,16)}。臓器内濃度に関しては、腎、血清、肝、肺の順に高く分布しており、CEZを除く他のセファロスポリン系薬剤と大差はない^{10,11,15,16)}。

胆汁中への移行については、血清中濃度の約1/2と考えられ、CEZより胆汁中への移行は良好である¹⁾。

臨床使用に関しては、グラム陰性桿菌群では *P. aeruginosa* を除き幅広い適応が考えられるが、いっぽうグラム陽性菌感染症に対してはCER, CET, CEZなどに一歩をゆずる。嫌気性菌感染症に対してはcephamycin系抗生物質とともに第1選択薬剤となり得る。

β -Lactamase 抵抗性に関しては、CFX, CMZ, CXMより安定な物質である^{1,2,10-12)}。しかし、抗菌力、 β -lactamase 抵抗性、細菌に対する膜透過性、PBPに対する態度などと臨床効果とは必ずしも相関するとは言えない。

使用量に関しては中等症以上がその適応となり、1日量1.0~2.0 gまでで充分と考えられる。副作用に関してはとくに問題はない。

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) KOJO, H.; M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Antibacterial activity of ceftizoxime (FK 749), a new cephalosporin, against cephalosporin-resistant bacteria, and its stability to β -lactamase. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16 :549~553, 1979
- 3) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MINE, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Ceftizoxime (FK 749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16 :540~548, 1979
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 23:1~2, 1975
- 5) 岩本英男, 石山俊次: カップ法による検討. *最新医学*

- 27 (2): 287~292, 1972
- 6) GIBALDI, M. & D. PERRIER: *Drugs and the Pharmaceutical Science*, vol. 1, Pharmacokinetics, Marcel Dekker, New York
- 7) 石山俊次, 坂部 孝, 潮沙都也, 古橋雅一, 高橋右一, 笠原 達, 長崎祥祐, 川上 郁, 坂本俊雄, 西岡伸也, 中山一誠, 岩井重富, 岩本英男: 合成 cephalosporin C の臨床研究. *Jap. J. Antibiotics* 18: 272~281, 1965
- 8) ISHIYAMA, S.; I. KAWAKAMI & I. NAKAYAMA: Laboratory and clinical results of cephaloridine in surgical infections. *Postgrad. Med.* 43: 148~151, 1967
- 9) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 坂田育弘, 村田郁夫, 大橋 満, 水足裕子: 外科における Ceftezole の抗菌力, 吸収, 排泄, 臓器内分布, 代謝および臨床応用について. *Chemotherapy* 24 (4): 1006~1017, 1976
- 10) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 村田郁夫, 大橋 満, 水足裕子: Cefoxitin の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行および外科臨床応用について. *Chemotherapy* 26 (S-1): 389~399, 1978
- 11) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 秋枝洋三, 大橋 満, 村田郁夫, 水足裕子: 新 cephamycin 系抗生物質 CS-1170 の抗菌力, pharmacokinetics 臓器移行性, 代謝と外科臨床応用. *Chemotherapy* 26 (S-5): 381~393, 1978
- 12) 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 秋枝洋三, 村田郁夫, 水足裕子, 石山俊次: 新半合成セファロsporin系抗生物質 Cefuroxime の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について. *Chemotherapy* 27 (S-6): 471~481, 1979
- 13) 中山一誠, 岩井重富, 鷹取睦美, 大橋 満, 村田郁夫, 水足裕子, 坂部 孝, 石山俊次: 新 cephalosporin 系抗生物質 Cefamandole の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について. *Chemotherapy* 27 (S-5): 370~380, 1979
- 14) 中山一誠, 岩井重富, 鷹取睦美, 大橋 満, 村田郁夫, 秋枝洋三, 水足裕子, 石山俊次: 新セファロsporin系抗生物質 Cefsulodin (SCE 129) の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性, および臨床応用. *Chemotherapy* 27 (S-2): 240~252, 1979
- 15) ISHIYAMA, S.; I. NAKAYAMA, H. IWAMOTO, S. IWAI, M. OKUI & I. MATSUBARA: Absorption, tissue concentration and organ distribution of cefazolin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1969: 467~480, 1970
- 16) NAKAYAMA, I.; H. IWAMOTO, S. IWAI, H. MIZUASHI & S. ISHIYAMA: Comparative study of CS-1170 and Cefoxitin: Absorption, distribution, and metabolism. *Current Chemotherapy. Proceeding of the 10th International Congress of Chemotherapy* 1978: 851~852

THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY, ABSORPTION, EXCRETION,
METABOLISM, DISTRIBUTION IN TISSUES AND THE CLINICAL
USE IN SURGICAL INFECTION OF A NEW CEPHALOSPORIN
ANTIBIOTIC, CEFTIZOXIME (CZX)

ISSEI NAKAYAMA, YOZO AKIEDA, KAYO TAJIMA, HIROSHI KAWAMURA,
HIROSHI KAWAGUCHI, AKIKO NISHIMOTO
and SHUNJI ISHIYAMA

The Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

Basic and clinical studies were conducted on ceftizoxime. The drug was demonstrated to have a broad antibacterial spectrum; although it proved to be less active against clinical isolates of *S. aureus* than other cephalosporins and antibiotics of the cephamycin series, it surpassed these latter agents in its activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* and *S. marcescens*. Against *P. aeruginosa* the drug was as active as CBPC.

Blood and urine levels of the drug yielded by one shot i.v. injection of 1,000 mg were determined in 3 healthy volunteers by cup and disc methods using *B. subtilis* ATCC 6633 as test organism. The results indicate that an average peak serum level of 106 $\mu\text{g/ml}$ was attained 5 minutes after the i.v. dose. Urine levels were peaked (4,850 $\mu\text{g/ml}$ on the average) at 1 hour after dosing and an average of 51.7% of the administered dose was recovered in urine within 6 hours after dosing. From the serum assay data estimates were obtained for the following pharmacokinetic parameters: $K_{12}(\text{hr}^{-1})$: 1.72, $K_{21}(\text{hr}^{-1})$: 1.11, $K_{el}(\text{hr}^{-1})$: 2.01, $T_{1/2}(\beta)$: 1.35 (hr), AUC: 64.1 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$).

Analyses of human urine by TLC and bioautography demonstrated that ceftizoxime is not metabolized in the body. Following an i.m. dose of 20 mg/kg in SD rats highest tissue levels were noted for the kidney, followed by the serum, liver and lung in that descending order.

The drug was used for the control of surgical infection in a series of 24 cases. The results were rated as excellent in 4 cases, as good in 18 cases and as poor in 2 cases. Side-effects that attended the use of the drug were skin eruptions in 2 cases, nausea and vomiting and elevation of GPT, encountered in one case each.