

## Ceftizoxime の基礎的ならびに臨床的研究

小川道雄・高田直樹・藤本憲一・浜 正純・神前五郎

大阪大学医学部第二外科学教室

小林延行

長堀病院外科

杉中秀寿

大阪大学歯学部口腔細菌学教室

Ceftizoxime に関する基礎的ならびに臨床的研究を行なった。Ceftizoxime は臨床分離グラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を示した。また従来のセファロスポリン剤が無効であったインドール陽性の *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter* spp. に対しても抗菌力を有していた。Ceftizoxime の胆汁中への移行は良好で、最高濃度は閉塞性黄疸患者の胆管内胆汁で 20  $\mu\text{g/ml}$  を越え、胆汁中回収率は 5 時間までで 0.11% であった。

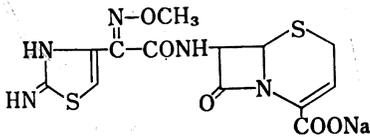
外科的感染症 11 例に Ceftizoxime を投与し、著効 7 例、有効 3 例、やや有効 1 例の成績を得、Ceftizoxime は外科的感染症とくに胆道感染症、腹膜炎に対し有用な薬剤であることが示唆された。

1 例に下痢をみた以外特記すべき副作用をみなかった。また本剤投与による臨床検査成績の悪化は認められなかった。

## はじめに

Ceftizoxime (CZX) は藤沢薬品中央研究所において新しく合成されたセファロスポリン系抗生物質で、グラム陰性桿菌に対する強い抗菌力を有しており、またそのスペクトルも従来のセファロスポリン剤より広いとされている<sup>1)</sup>。その構造式は Fig. 1 に示すとおりである。

Fig. 1 Chemical structure of CZX



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-carboxylate

今回われわれはこの Ceftizoxime の提供をうけたので、その抗菌力、血清および胆汁中濃度を検討し、あわせて外科領域の感染症患者に臨床応用を試みたので、それらの結果について報告する。

## 1. 研究方法

1) 臨床分離グラム陰性桿菌に対する Ceftizoxime の抗菌力

昭和54年2月から54年11月まで当科および関連施設に

おいて分離したグラム陰性桿菌14菌種 352 株について日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に準じて寒天平板段階希釈法で Ceftizoxime に対する感受性試験を行なった。対照薬剤として Cefazolin (CEZ), Cefotiam (CTM), Cefmetazole (CMZ) および Cefamandole (CMD) を用いたが、*Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes* spp., *Acinetobacter* spp. に対しては対照薬剤として Sulbenicillin (SBPC), Ticarcillin (TIPC) および Gentamicin (GM) を用いた。接種菌量は  $10^8$  cells/ml と  $10^6$  cells/ml とした。培地は heart infusion agar (栄研) である。

## 2) Ceftizoxime の胆汁中への移行

閉塞性黄疸患者(72才, 男, 胆道癌, 体重 58 kg) に対して PTC ドレナージを行なった後21日目と73日目に Ceftizoxime の胆汁移行を検討した。Ceftizoxime 1gを5%ブドウ糖液 100 ml に溶解し、1時間かけて点滴静注して血清、尿、胆汁中の Ceftizoxime 濃度を測定した。測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とする薄層カップ法による。Working standard の希釈には血清中濃度測定の場合は Moni-Trol Iを、尿、胆汁中の濃度測定の場合は 0.1 M phosphate buffer, pH 7.0 を用いた。検討時の肝機能検査結果については結果の項に示した。

## 3) 外科領域の感染症に対する Ceftizoxime の使用成績

投与対象は昭和54年2月から8月に当科およびその関

連病院に入院した患者で穿孔性腹膜炎5例、胆嚢炎4例、その他の外科領域の感染症患者2例で、Ceftizoximeを1~2g/日投与した。患者の内訳は男4例、女7例で、年齢は22才から83才である。投与方法はいずれも電解質またはブドウ糖液100~250 mlに溶解して30分~1時間の点滴静注で行なった。他の抗菌剤、消炎剤の併用を行なった症例は1例もなかった。

臨床効果の判定を ①自覚症状の改善、②他覚症状の改善(発熱、白血球数、創部の状態など)の項目をもとに以下のように分類した。

著効: 治療開始5日以内にともに満足するもの

有効: 治療開始5日以内にどちらかを満足するか、あるいは6日以後に3項目を満足するもの

やや有効: 治療開始6日以後にいずれか一方でも満足するもの

無効: いずれも改善しないもの、増悪したもの

また、これに起炎菌の消長を加味して教室の効果判定基準<sup>3)</sup>で以下の分類も行なった。

著効: 治療開始後5日以内に3項目すべてを満足するもの

有効: 治療開始後5日以内に1項目以上を満足するもの、あるいは6日以後に3項目を満足するもの

やや有効: 治療開始後6日以後にいずれか1項目以上を満足するもの

無効: 3項目いずれの改善もないもの、増悪したもの  
なお今回は外科手術を行なったもの、起炎菌を分離できなかったものについては1段階下に判定した。

2. 研究結果

1) 臨床分離グラム陰性桿菌に対するCeftizoximeの抗菌力

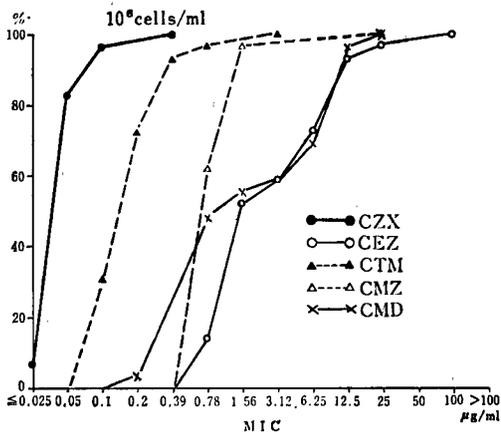
a) *Escherichia coli* (Fig. 2)

10<sup>8</sup> cells/mlの接種ではCeftizoximeの0.39 µg/mlで29株すべての発育が阻止された。また10<sup>8</sup> cells/mlの接種でも3.12 µg/mlで全株の発育が阻止された。対照薬剤のうちではCTMがこれについていたが、全株の発育阻止濃度は10<sup>8</sup> cells/mlでは3.12 µg/ml、10<sup>8</sup> cells/mlでは50 µg/mlを要した。接種菌量による抗菌力の低下はCMZでもっとも少なかった。

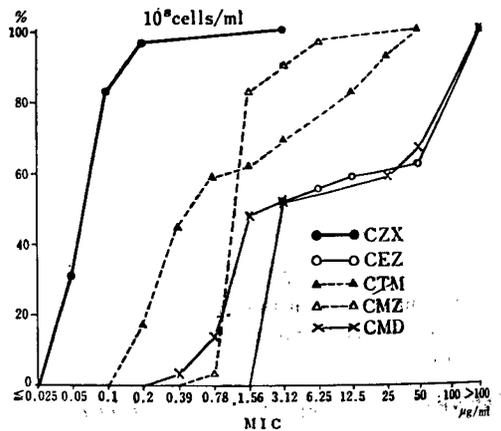
b) *Klebsiella* spp. (Fig. 3)

Ceftizoximeがきわめて強い抗菌力を示し、10<sup>8</sup> cells/mlの接種では1株を除き0.2 µg/ml以下の濃度で発育が阻止された。35株中25株(71.4%)は0.025 µg/ml以下で発育が阻止された。1株だけはMICは50 µg/ml(10<sup>8</sup>

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (29 strains)

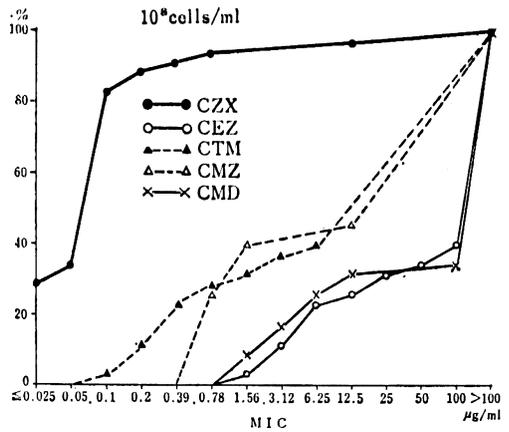
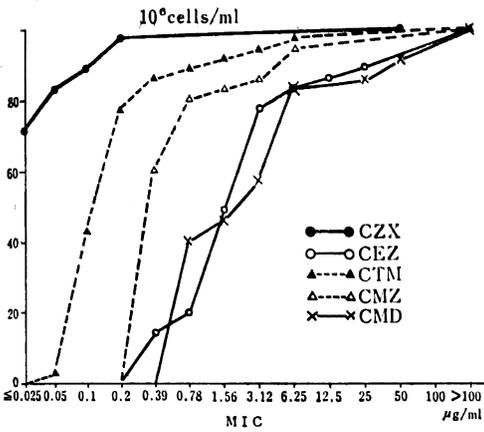


	No of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	29	2	22	4	1										
CEZ	29				4	11	2	4	6	1					1
CTM	29			9	12	6	1	1							
CMZ	29						18	10							1
CMD	29			1			13	2	1	3	8	1			



	No of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	29		9	15	4				1						
CEZ	29								15	1	1	1			11
CTM	29				5	8	4	1	2		4	3	2		
CMZ	29						1	23	2	2					1
CMD	29					1	3	10	1			2	2		10

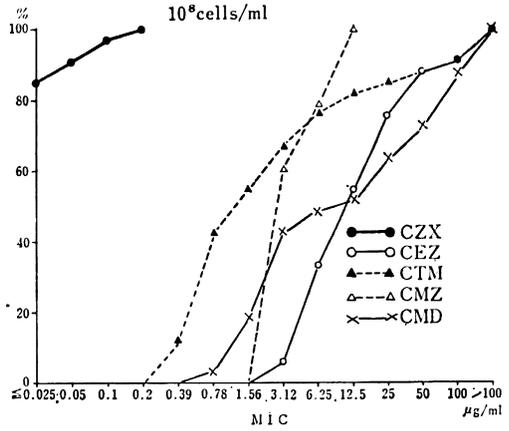
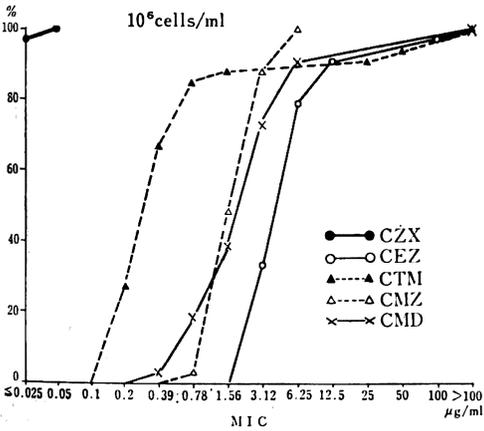
Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella* (35 strains)



	No of strains	<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	35	25	4	2	3										
CEZ	35				5	2	10	10	2	1	1				4
CTM	35		1	14	12	3	1	1	1						1
CMZ	35					21	7	1	1	3					2
CMD	35						14	2	4	9		1	2		3

	No of strains	<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	35	10	2	17	2	1	1				1				1
CEZ	35								1	3	4	1	2	1	2
CTM	35			1	3	4	2	1	2	1					21
CMZ	35						9	5			2				19
CMD	35							3	3	3	2				1

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (33 strains)



	No of strains	<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	33	32	1												
CEZ	33								11	15	4				2
CTM	33				9	13	6	1				1	1		2
CMZ	33					1	15	13	4						
CMD	33				1	5	10	8	6						3

	No of strains	<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	33	28	2	2	1										
CEZ	33								2	9	7	7	4	1	3
CTM	33					4	10	4	4	3	2	1			2
CMZ	33								20	6	7				
CMD	33					1	5	8	2	1	4	3	5		4

cells/ml), 100 µg/ml 以上 (10<sup>8</sup> cells/ml) であり, これは CEZ, CTM, CMD, CMZ に対しても耐性であった。Ceftizoxime は対照薬剤に比べ接種菌量を増加しても抗菌力の低下が少なかった。

c) *Proteus mirabilis* (Fig. 4)

Ceftizoxime は対照薬剤に比し強い抗菌力を示した。10<sup>6</sup> cells/ml 接種では 0.05 µg/ml の Ceftizoxime によって全株とも発育が阻止された。10<sup>8</sup> cells/ml では 0.2 µg/ml で発育が阻止された。

d) *Proteus vulgaris* (Fig. 5)

これも Ceftizoxime が最も強い抗菌力を示していたが, ただ接種菌量の増加によって抗菌力の低下がみられた。Ceftizoxime について抗菌力の強いのは CMZ であり, これはあまり接種菌量による差がなかった。

e) *Proteus morgani* (Fig. 6)

他の薬剤に比べ Ceftizoxime の抗菌力がもっともすぐれていた。10<sup>6</sup> cells/ml 接種では 50% 発育阻止濃度は 0.2 µg/ml であり, 25 µg/ml で 100% の発育が阻止された。10<sup>8</sup> cells/ml の接種では 50% 発育阻止濃度は 25 µg/ml であり, 10<sup>8</sup> cells/ml の接種では 6 株が > 100 µg/ml の耐性であった。

f) *Proteus rettgeri* (Fig. 7)

Ceftizoxime が対照薬剤に比し強い抗菌力を示した。10<sup>6</sup> cells/ml 接種では 0.1 µg/ml の Ceftizoxime が全株の発育を阻止した。10<sup>8</sup> cells/ml 接種でも 6.25 µg/ml でやはり全株の発育が阻止された。また 10<sup>8</sup> cells/ml 接種時の 50% 発育阻止濃度は 0.05 µg/ml であった。

g) *Proteus inconstans* (Fig. 8)

10<sup>6</sup> cells/ml の接種では Ceftizoxime の 0.1 µg/ml によって全株の発育を阻止された。また 10<sup>8</sup> cells/ml の接種でも 6.25 µg/ml で発育が阻止されたが, *P. rettgeri* に比べると 50% 発育阻止濃度はやや高かった。

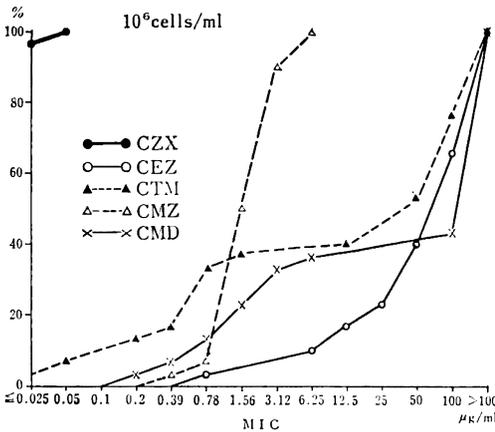
h) *Serratia marcescens* (Fig. 9)

*S. marcescens* に対して Ceftizoxime は従来のセファロスポリン系抗生物質にみられない強い抗菌力を示した。10<sup>6</sup> cells/ml の接種では, 50% 発育阻止に要する CZX の濃度は 1.56 µg/ml であり, 3.12 µg/ml で全株が発育を阻止された。10<sup>8</sup> cells/ml の接種では 50% 発育阻止に要する CZX の濃度は 12.5 µg/ml であった。対照薬剤の CEZ, CTM, CMD, CMZ は *S. marcescens* に対しほとんど抗菌力をもたなかった。

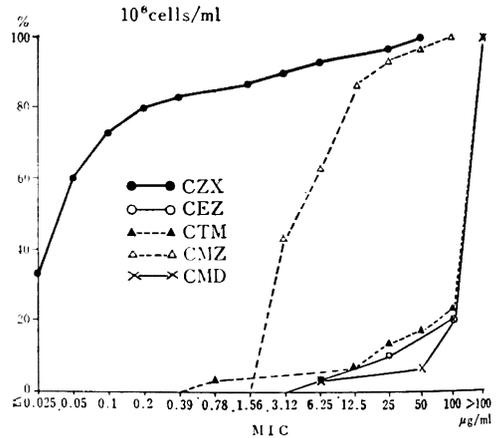
i) *Enterobacter cloacae* (Fig. 10)

10<sup>6</sup> cells/ml 接種では 50% 発育阻止濃度は 0.2 µg/ml

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (30 strains)

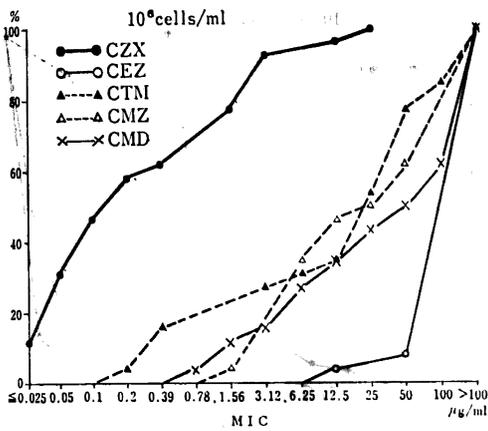


	No of strains	$\le 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	30	29	1				1								
CEZ	30								2	2	2	7	9	7	
CTM	30	1	1	2	1	5	1				1	4	7	7	
CMZ	30				1	1	13	12	3						
CMD	30				1	1	2	3	3	1				2	17

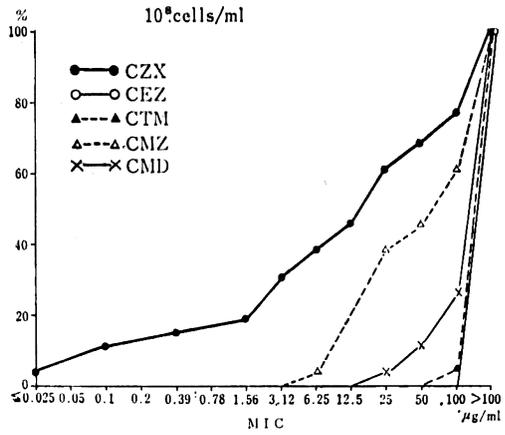


	No of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	30	10	8	4	2	1		1	1	1	1	1	1	1	
CEZ	30									1	1	2	3	3	24
CTM	30						1				1	2	1	2	23
CMZ	30								13	6	7	2	1	1	
CMD	30									1		1	4	24	

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. morgani* (26 strains)

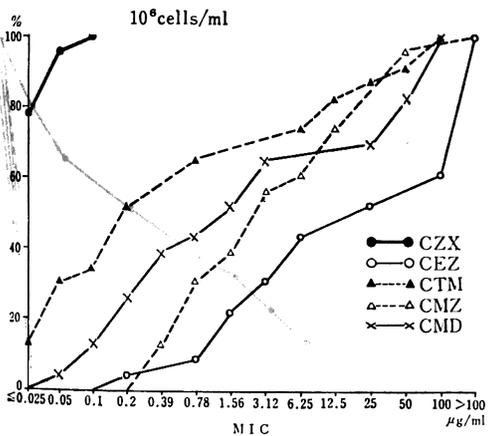


	No of strains	$\le 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	26	3	5	4	3	1		4	4		1	1			
CEZ	26												1	1	24
CTM	26				1	3			3	1	1	5	6	2	4
CMZ	26						1		8	3	1	3			10
CMD	26					1	2	1	3	2	2	2	3		10

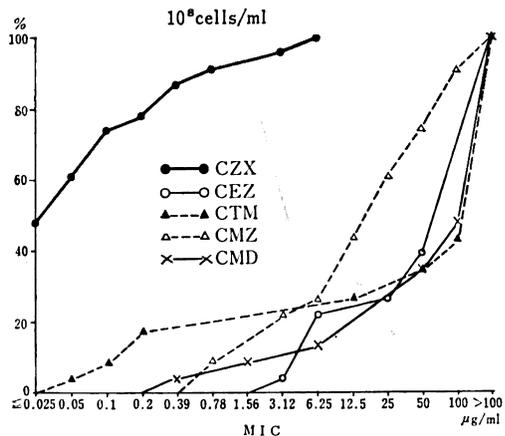


	No of strains	$\le 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	26	1		2		1		1	3	2	2	4	2	2	6
CEZ	26														26
CTM	26													1	25
CMZ	26								1			9	2	4	10
CMD	26											1	2	4	19

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. rettgeri* (23 strains)



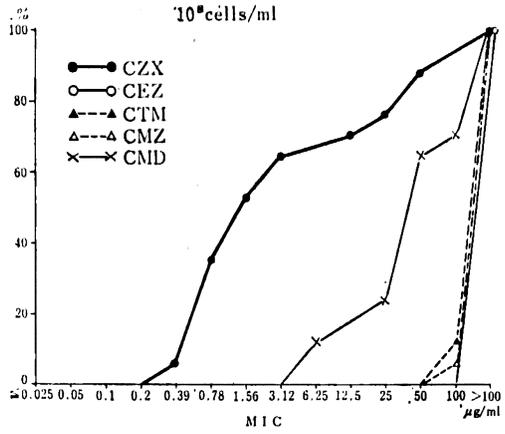
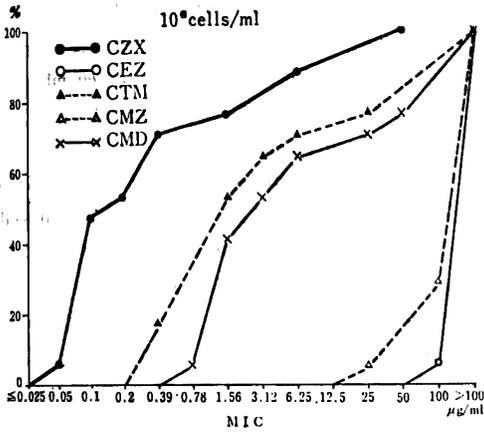
	No of strains	$\le 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	23	18	4	1											
CEZ	23				1	1	3	2	3			2		2	9
CTM	23	3	4	1	4		3		2	2	1	1	1	2	
CMZ	23					3	4	2	4	1	3	3	2		1
CMD	23		1	2	3	3	1	2	3			1	3	4	



	No of strains	$\le 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	23	11	3	3	1	2	1		1	1					
CEZ	23								1	4		1	3		14
CTM	23		1	1	2						2	2	2	2	13
CMZ	23							2		3	1	4	4	3	4
CMD	23					1		1		1			5	3	12



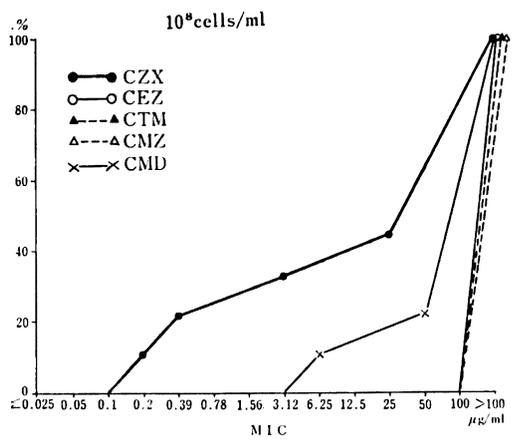
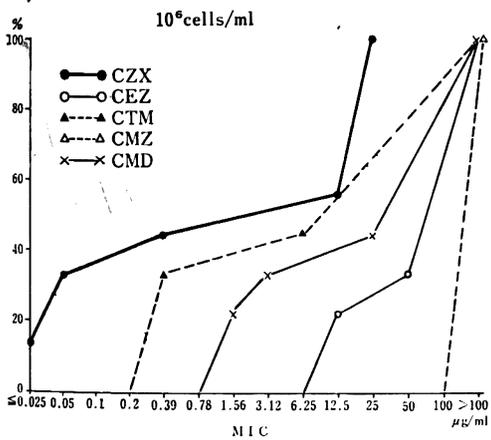
Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* (17 strains)



	No of strains	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	17		1	7	1	3		1		2			2		
CEZ	17													1	16
CTM	17					3		6	2	1		1			
CMZ	17													4	12
CMD	17						1	6	2	2		1	1		3

	No of strains	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
CZX	17						1	5	3	2		1	1	2	2
CEZ	17														17
CTM	17														2
CMZ	17														1
CMD	17									2		2	7	1	5

Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. aerogenes* (9 strains)



	No of strains	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100
CZX	9		1	2			1				1	4			
CEZ	9											2		1	6
CTM	9					3					1				
CMZ	9														9
CMD	9							2	1				1		5

	No of strains	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100
CZX	9				1	1				1					5
CEZ	9														9
CTM	9														9
CMZ	9														9
CMD	9									1			1		7

であり、50 µg/mlに全株の発育が阻止された。10<sup>8</sup> cells/mlの接種では抗菌力はやや低下するが、50%発育阻止濃度は1.56 µg/mlであった。10<sup>8</sup> cells/mlの接種ではCMDがわずかに抗菌力を有する他、CEZ, CMZ, CTMはほとんど抗菌力をもたなかった。

j) *Enterobacter aerogenes* (Fig. 11)

10<sup>9</sup> cells/ml接種時の50%発育阻止濃度は12.5 µg/mlであり、25 µg/mlで全株の発育が阻止された。10<sup>8</sup> cells/mlの接種では50%発育阻止濃度は>100 µg/mlと高くなった。対照薬剤のうち CEZ, CTM, CMZ は抗菌力をもたなかった。

k) *Citrobacter* spp. (Fig. 12)

10<sup>9</sup> cells/ml接種時の50%発育阻止濃度は0.1 µg/mlであるが、感受性は2峰性を示した。10<sup>8</sup> cells/mlの接種では他の抗生物質の抗菌力が低下するのに対し、Ceftizoximeはその低下がほとんどみられず、16株(76.2%)は0.2 µg/mlで発育を阻止された。Ceftizoxime耐性株は対照薬剤に対しても耐性であった。

以上の菌株についてはすべての菌株で、接種菌量にかかわらず CZX の抗菌力が CEZ, CTM, CMZ, CMD の抗菌力に優っていた。

l) *Pseudomonas aeruginosa* (Fig. 13)

10<sup>9</sup> cells/ml接種では50%発育阻止濃度はCeftizoximeで25 µg/ml, GMで12.5 µg/ml, SBPC, TIPCでは400 µg/mlであり、10<sup>8</sup> cells/mlの接種では50%発育阻止に要する濃度はCeftizoxime 50 µg/ml, GMで12.5 µg/ml, SBPC, TIPCで>400 µg/mlであった。

m) *Alcaligenes* spp. (Fig. 14)

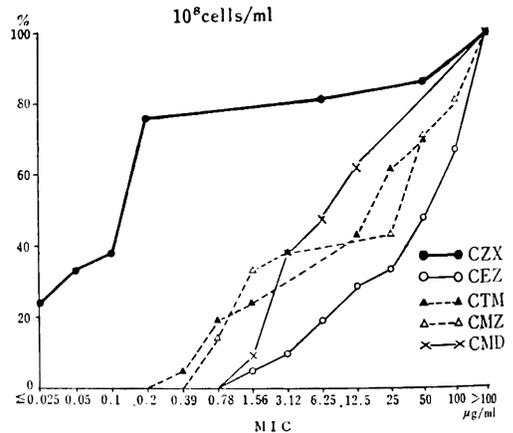
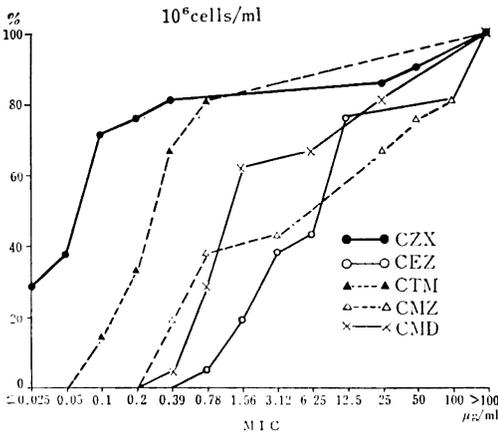
菌株が少ないがCeftizoximeのMICは10<sup>8</sup> cells/mlの接種で0.78 µg/ml, 25 µg/ml, 400 µg/ml, 10<sup>9</sup> cells/mlの接種で100 µg/mlと400 µg/mlであった。

n) *Acinetobacter* spp. (Fig. 15)

*P. aeruginosa*と同じ傾向にあるが、やや感受性が高い。10<sup>8</sup> cells/mlの接種時の50%発育阻止濃度はCeftizoximeで6.25 µg/ml, GMで0.78 µg/ml, SBPCで50 µg/ml, TIPCで25 µg/mlであり、10<sup>9</sup> cells/mlの接種時の50%発育阻止濃度はCeftizoximeで25 µg/ml, GMで1.56 µg/ml, SBPCで200 µg/ml, TIPCで100 µg/mlであった。

これら3菌種についてはCeftizoximeはSBPC, TIPCにまさっていたが、GMとの比較では同重量ではGMのほうが抗菌力に優れていた。

Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *Citrobacter* spp. (21 strains)



	No. of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100
CZX	21	6	2	7	1	1									2
CEZ	21						1	3	4	1	7			1	4
CTM	21			3	4	7	3								4
CMZ	21					4	4					5	2	1	1
CMD	21					1	5	7		1		3			1

	No. of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100
CZX	21	5	2	1	8									1	3
CEZ	21								1	1	2	2	1	3	4
CTM	21					1	3	1			4	4	3		5
CMZ	21						3	4	1				1	6	2
CMD	21							2	6	2	3				8

Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (46 strains)

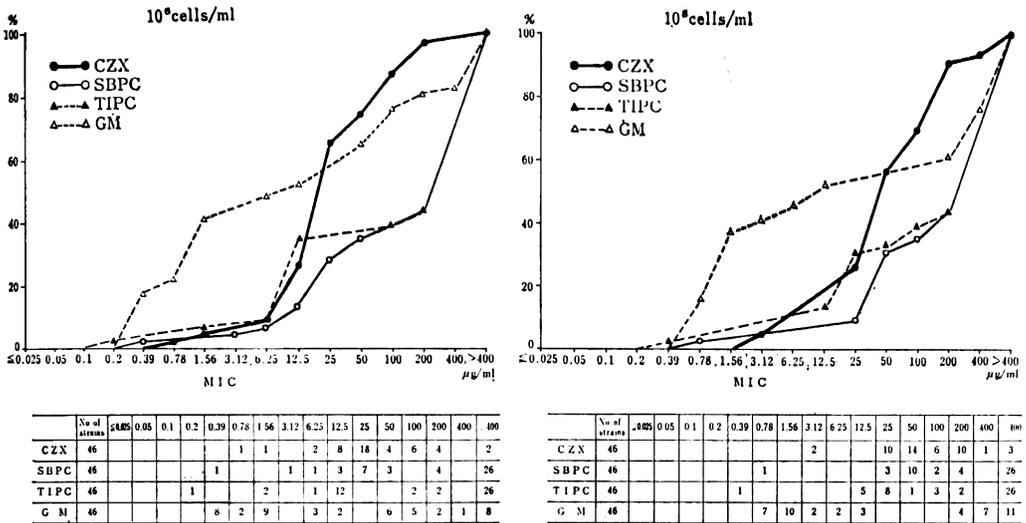


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *Alcaligenes* spp. (3 strains)

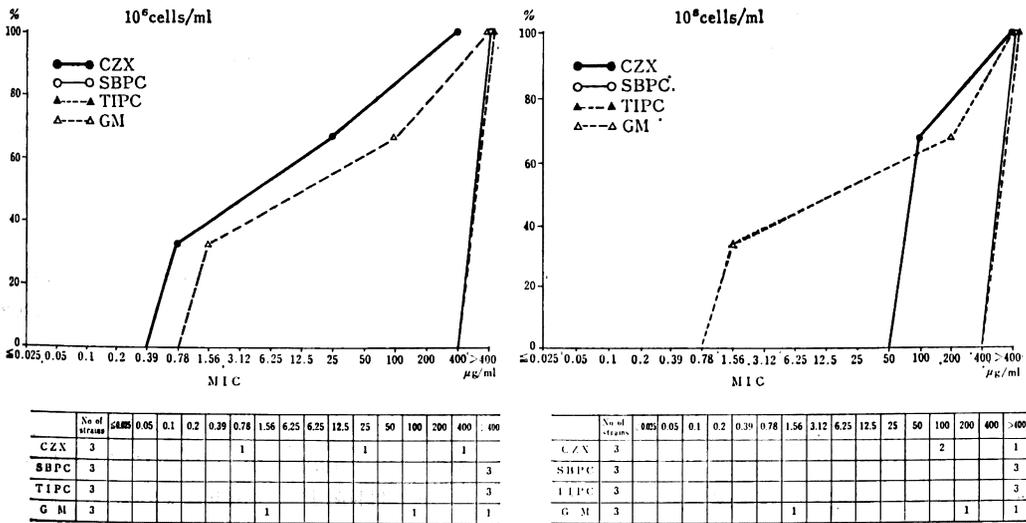
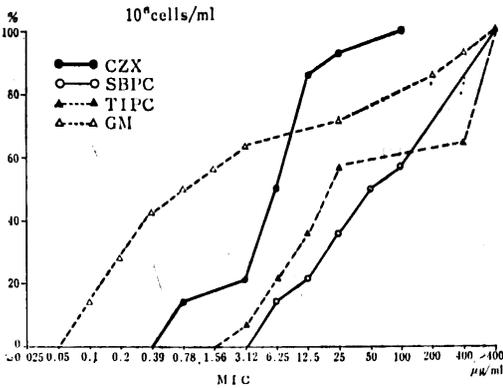
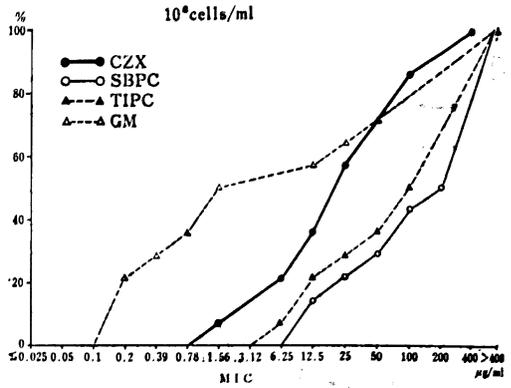


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates *Acinetobacter* spp. (14 strains)



	No of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
CZX	14																
SBPC	14																6
TIPC	14																5
GM	14																1



	No of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
CZX	14																
SBPC	14																6
TIPC	14																5
GM	14																1

各菌種を分離材料別に分けて検討すると、*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P.morganii*, *P. rettgeri*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *Citrobacter* は尿由来株がもっとも多く、*Klebsiella* は尿、膿、喀痰からはほぼ同頻度で、*P. inconstans* は尿、膿から同頻度で分離され、喀痰からは分離されなかった。*P. aeruginosa* は膿からの分離頻度がもっとも多かった。分離材料別に Ceftizoxime に対する感受性を検討したが、ほとんど差はみられなかった (Table 1)。

2) Ceftizoxime の胆汁中への移行

胆汁中濃度、回収率、肝機能検査結果を Fig. 16 に示した。この症例は 3 管合流部の完全閉塞例で 4 月 2 日に PTC ドレナージを施行しており、PTC チューブから胆汁を全量採取している。胆汁中濃度は投与開始後 2~3 時間 (投与終了後 1~2 時間) か、それよりさらに 1 時間あとに最高濃度となった。濃度は 22.6 μg/ml (1/2), 20.8 μg/ml (3/4) であり、5 時間までの胆汁中の回収率は 0.117%, 0.113% であった。

なお第 1 回の検査時に血清中濃度、尿中濃度を同時に測定した。血清中濃度は 1 時間後 (投与終了時) に 57.6 μg/ml, 2 時間に 36.0 μg/ml であった。また尿中濃度は点滴開始時から 1 時間 30 分までの尿で 1,250 μg/ml (尿量 200 ml), その後 4 時間までの尿で 1,790 μg/ml (尿量 150 ml) であり、4 時間までの尿中回収率は 51.9% で

あった。

3) 外科領域の感染症に対する Ceftizoxime の使用成績

a) 臨床効果

11 症例の内訳と臨床効果、起炎菌を Table 2 にまとめて示した。臨床効果は著効 7 例、有効 3 例、やや有効 1 例であった。起炎菌は 6 例に検索を行ない、9 菌株を分離した。*K. pneumoniae* 3 株、*E. coli* 3 株、*P. aeruginosa* 1 株、*Streptococcus faecalis* 1 株、*Staphylococcus epidermidis* 1 株であった。最後の 3 株は Ceftizoxime に対し耐性であったが、*K. pneumoniae*, *E. coli* はすべて Ceftizoxime に対し高感受性であった。投与前分離された 9 株はすべて Ceftizoxime 投与により消失した。また教室の基準による判定では有効 8 例、やや有効 2 例、無効 1 例であった。

b) 副作用

1 例で投与 3 日目に下痢がみられたが、そのまま投与継続したにもかかわらず、翌日以降はみられなかった。その他には特記すべき副作用はなかった。

Table 3 は Ceftizoxime 投与前後の臨床検査成績をまとめたものである。このうち一部の検査項目を Fig. 17 に示した。GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ、BUN で使用前から高値をとるものもあるが、本剤投与

Table 1: Sensitivity distribution of clinical isolates to CZX classified by materials

Inoculum size: 10<sup>8</sup> cells/ml

Strain	Material	No. of strains	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i>	Urine	17		14	2		1									
	Pus	10	1	7	2											
	Sputum	2	1	1												
<i>Klebsiella</i> spp.	Urine	13	10	2	1											
	Pus	12	8			3								1		
	Sputum	10	7	2	1											
<i>P. mirabilis</i>	Urine	20	19	1												
	Pus	12	12													
	Sputum	1	1													
<i>P. vulgaris</i>	Urine	21	20	1												
	Pus	8	8													
	Sputum	1	1													
<i>P.morganii</i>	Urine	24	3	4	4	3	1		3	4		1	1			
	Pus	1							1							
	Sputum	1		1												
<i>P. rettgeri</i>	Urine	23	18	4	1											
<i>P. inconstans</i>	Urine	23	16	2	5											
	Pus	22	20	1	1											
<i>S. marcescens</i>	Urine	18			2	2	3	1	7	3						
	Sputum	3			1	1			1							
<i>E. cloacae</i>	Urine	11			3	1	3		1		2				1	
	Pus	1													1	
	Sputum	5		1	4											
<i>Citrobacter</i>	Urine	17	6	1	6	1							1			2
	Pus	3			1		1							1		
	Bile	1		1												
<i>P. aeruginosa</i>	Urine	14						1	1		1	3	4	2	1	1
	Pus	31									1	5	14	1	5	5
	Sputum	1												1		

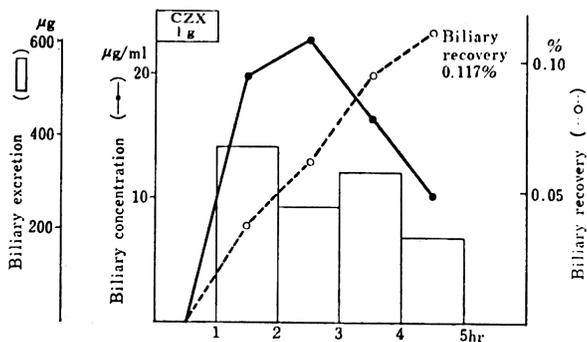
Inoculum size: 10<sup>8</sup> cells/ml

<i>E. coli</i>	Urine	17		4	12					1						
	Pus	10		4	2	4										
	Sputum	2		1	1											
<i>Klebsiella</i> spp.	Urine	13	1	1	10			1					1			1
	Pus	12	7		1	1	1						1			
	Sputum	10	2	1	6	1										
<i>P. mirabilis</i>	Urine	20	16	2	2											
	Pus	12	11			1										
	Sputum	1	1													
<i>P. vulgaris</i>	Urine	21	8	6	1	2	1			1	1		1			
	Pus	8	1	2	3				1					1		
	Sputum	1	1													
<i>P.morganii</i>	Urine	24	1		2		1		1	3	2	1	4	1	2	6
	Pus	1												1		
	Sputum	1										1				
<i>P. rettgeri</i>	Urine	23	11	3	3	1	2	1		1	1					
<i>P. inconstans</i>	Urine	23			1	1				4	17					
	Pus	22					1	3	1	5	12					
<i>S. marcescens</i>	Urine	18				2		1	2	1		3		3	3	3
	Sputum	3					1	1								1
<i>E. cloacae</i>	Urine	11						4	3				1	2		1
	Pus	1														1
	Sputum	5					1	1		2		1				
<i>Citrobacter</i>	Urine	17	5	2		7								1		2
	Pus	3				1					1					1
	Bile	1			1											
<i>P. aeruginosa</i>	Urine	14								2			4	4	1	3
	Pus	31											6	9	5	11
	Sputum	1												1		

Table 2 Clinical effect of CZX on surgical infections

No.	Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Underlying diseases)	Severity	Organism	MIC of CZX ( $\mu\text{g/ml}$ )	
								$10^6/\text{ml}$	$10^8/\text{ml}$
1	N. M.	36	F	51	Suppurative ulcer of skin	Moderate	<i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	$>100$ $\leq 0.025$	$>100$ $\leq 0.025$
2	M. S.	66	F	48	Pancreatic abscess	Severe	Unknown		
3	S. S.	50	F	51.5	Localized peritonitis (Appendicitis perforative)	Moderate	<i>E. coli</i>	0.1	0.2
4	H. Y.	26	M	80	Localized peritonitis (Appendicitis gangrenosa)	Moderate	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	$\leq 0.025$ 0.05	$\leq 0.025$ 0.05
5	N. A.	22	M	58	Peritonitis (Perforation of stomach ulcer)	Severe	<i>S. epidermidis</i>	25	100
6	K. K.	83	F	Unknown	Cholecystitis	Moderate	Unknown		
7	S. K.	67	M	60.5	Cholecystitis (DM, Cholelithiasis)	Moderate	Unknown		
8	H. Y.	31	F	51	Localized peritonitis (Appendicitis gangrenosa)	Moderate	<i>P. aeruginosa</i>	50	100
9	N. H.	27	F	54	Localized peritonitis (Appendicitis gangrenosa)	Moderate	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	$\leq 0.025$ 0.05	$\leq 0.025$ 0.1
10	O. M.	63	M	56	Cholecystitis (Hypertension, Hepatitis, Cholelithiasis)	Moderate	Unknown		
11	W. M.	82	F	33	Cholecystitis (Hepatitis)	Severe	Unknown		

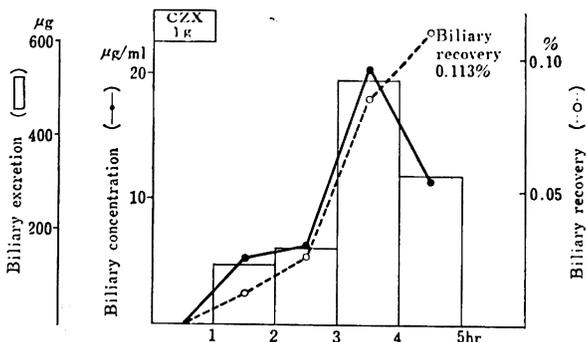
Fig. 16 Biliary concentration and recovery of CZX after 1 g intravenous drip infusion



Liver function

GOT	88	Karmen U
GPT	77	Karmen U
$\gamma$ -GTP	53	mu/ml
AL-P	14	K.A.U.
LAP	292	Gold barg-Rutenburg U
Bilirubin	7.6	mg/dl
Direct	6.3	mg/dl
Indirect	1.3	mg/dl
ICG	31	%

(Date, Apr. 25)



GOT	43	Karmen U
GPT	37	Karmen U
$\gamma$ -GTP	98	mu/ml
AL-P	9	K.A.U.
LAP	334	Gold barg-Rutenburg U
Bilirubin	0.7	mg/dl
Direct	0.3	mg/dl
Indirect	0.4	mg/dl
ICG	15	%

(Date, Jun. 14)

Route	Daily dose (g × time)	Duration (days)	Total dose (g)	Combined drug	Bacteriological effect	Clinical effect	Judgement by our criteria	Side effect
d. i.	2 g (1g × 2)	5	10	—	Eradicated	Good	Good	—
d. i.	1 g (1g × 1)	10	10	—	Unknown	Excellent	Good	—
d. i.	2 g (1g × 2)	5	10	—	Eradicated	Excellent	Good	—
d. i.	2 g (1g × 2)	5	10	—	Eradicated	Excellent	Good	—
d. i.	2 g (1g × 2)	5	10	—	Eradicated	Good	Fair	—
d. i.	2 g (1g × 2)	5	10	—	Unknown	Fair	Poor	—
d. i.	2 g (1g × 2)	5	10	—	Unknown	Excellent	Good	Diarrhea
d. i.	2 g (1g × 2)	5	10	—	Eradicated	Excellent	Good	—
d. i.	2 g (1g × 2)	5	10	—	Eradicated	Excellent	Good	—
d. i.	2 g (1g × 2)	5	10	—	Unknown	Excellent	Good	—
d. i.	2 g (1g × 2)	5	10	—	Unknown	Good	Fair	—

Fig. 17 Laboratory findings in patients treated with CZX

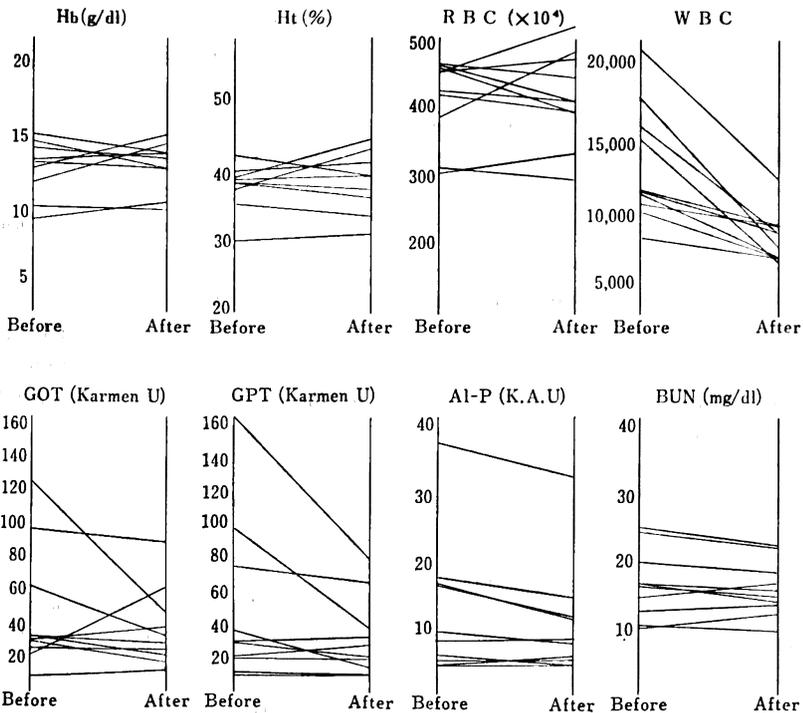


Table 3 Laboratory findings in patients treated with CZX

No.	Sex	Age	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	B (%)	E (%)	N (%)	L (%)	M (%)																																																																																																																																																																					
1	F	36	B	420	14.5	39.0	8,200	1	3	53	38	5																																																																																																																																																																				
			A	396	13.8	38.0							6,600	2	F	66	B	452	13.0	39.8	18,200	0	0	58	38	4	A	510	15.5	45.4	7,300	1	2	57	36	4	3	F	50	B	425	13.5	39.0	15,100	1	3	51	40	5	A	421	13.0	37.0	6,300	4	M	26	B	465	15.5	43.0	11,100	0	1	55	41	3	A	410	14.2	40.0	6,800	5	M	22	B	457	13.6	40.7	11,400	0	0	51	42	7	A	472	14.2	42.0	8,400	6	F	83	B	313	10.2	35.7	11,400	1	3	49	44	3	A	297	10.0	34.2	8,800	7	M	67	B	460	15.0	39.0	10,500	1	3	59	44	3	A	394	13.0	37.0	8,800	8	F	31	B	386	12.1	38.0	16,000	0	1	53	43	3	A	482	14.8	44.0	8,400	1	2	51	42	4	10	M	63	B	465	13.7	39.5	9,800						A	454	14.0	40.0	6,700	11	F	82	B	304	9.3	30.4	21,700	
2	F	66	B	452	13.0	39.8	18,200	0	0	58	38	4																																																																																																																																																																				
			A	510	15.5	45.4							7,300	1	2	57	36	4																																																																																																																																																														
3	F	50	B	425	13.5	39.0	15,100	1	3	51	40	5																																																																																																																																																																				
			A	421	13.0	37.0							6,300	4	M	26	B	465	15.5	43.0	11,100	0	1	55	41	3	A	410	14.2	40.0	6,800	5	M	22	B	457	13.6	40.7	11,400	0	0	51	42	7	A	472	14.2	42.0	8,400	6	F	83	B	313	10.2	35.7	11,400	1	3	49	44	3	A	297	10.0	34.2	8,800	7	M	67	B	460	15.0	39.0	10,500	1	3	59	44	3	A	394	13.0	37.0	8,800	8	F	31	B	386	12.1	38.0	16,000	0	1	53	43	3	A	482	14.8	44.0	8,400	1	2	51	42	4	10	M	63	B	465	13.7	39.5	9,800						A	454	14.0	40.0	6,700	11	F	82	B	304	9.3	30.4	21,700						A	334	10.6	31.5	12,300																																
4	M	26	B	465	15.5	43.0	11,100	0	1	55	41	3																																																																																																																																																																				
			A	410	14.2	40.0							6,800	5	M	22	B	457	13.6	40.7	11,400	0	0	51	42	7	A	472	14.2	42.0	8,400	6	F	83	B	313	10.2	35.7	11,400	1	3	49	44	3	A	297	10.0	34.2	8,800	7	M	67	B	460	15.0	39.0	10,500	1	3	59	44	3	A	394	13.0	37.0	8,800	8	F	31	B	386	12.1	38.0	16,000	0	1	53	43	3	A	482	14.8	44.0	8,400	1	2	51	42	4	10	M	63	B	465	13.7	39.5	9,800						A	454	14.0	40.0	6,700	11	F	82	B	304	9.3	30.4	21,700						A	334	10.6	31.5	12,300																																																		
5	M	22	B	457	13.6	40.7	11,400	0	0	51	42	7																																																																																																																																																																				
			A	472	14.2	42.0							8,400	6	F	83	B	313	10.2	35.7	11,400	1	3	49	44	3	A	297	10.0	34.2	8,800	7	M	67	B	460	15.0	39.0	10,500	1	3	59	44	3	A	394	13.0	37.0	8,800	8	F	31	B	386	12.1	38.0	16,000	0	1	53	43	3	A	482	14.8	44.0	8,400	1	2	51	42	4	10	M	63	B	465	13.7	39.5	9,800						A	454	14.0	40.0	6,700	11	F	82	B	304	9.3	30.4	21,700						A	334	10.6	31.5	12,300																																																																				
6	F	83	B	313	10.2	35.7	11,400	1	3	49	44	3																																																																																																																																																																				
			A	297	10.0	34.2							8,800	7	M	67	B	460	15.0	39.0	10,500	1	3	59	44	3	A	394	13.0	37.0	8,800	8	F	31	B	386	12.1	38.0	16,000	0	1	53	43	3	A	482	14.8	44.0	8,400	1	2	51	42	4	10	M	63	B	465	13.7	39.5	9,800						A	454	14.0	40.0	6,700	11	F	82	B	304	9.3	30.4	21,700						A	334	10.6	31.5	12,300																																																																																						
7	M	67	B	460	15.0	39.0	10,500	1	3	59	44	3																																																																																																																																																																				
			A	394	13.0	37.0							8,800	8	F	31	B	386	12.1	38.0	16,000	0	1	53	43	3	A	482	14.8	44.0	8,400	1	2	51	42	4	10	M	63	B	465	13.7	39.5	9,800						A	454	14.0	40.0	6,700	11	F	82	B	304	9.3	30.4	21,700						A	334	10.6	31.5	12,300																																																																																																								
8	F	31	B	386	12.1	38.0	16,000	0	1	53	43	3																																																																																																																																																																				
			A	482	14.8	44.0							8,400	1	2	51	42	4																																																																																																																																																														
10	M	63	B	465	13.7	39.5	9,800																																																																																																																																																																									
			A	454	14.0	40.0							6,700	11	F	82	B	304	9.3	30.4	21,700						A	334	10.6	31.5	12,300																																																																																																																																																	
11	F	82	B	304	9.3	30.4	21,700																																																																																																																																																																									
			A	334	10.6	31.5							12,300																																																																																																																																																																			

後に検査成績の悪化したものは認められなかった。またクームス試験（直接法）は使用前後いずれも陰性であった。

### 3. 考 按

新しく合成されたセファロスポリン剤の Cefprozil はグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を有していた。またその抗菌スペクトルも広く、従来のセファロスポリン剤では無効であったインドール陽性の *Proteus* spp. をはじめとして *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter* spp. に対しても強い抗菌力を示した。また *Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes* spp., *Acinetobacter* spp. に対しても SBPC や TIPC よりすぐれた抗菌力をもち、臨床投与量を考慮すると、その抗菌力は GM に匹敵していた。このような Cefprozil の優れた抗菌力は、われわれの研究では Cefprozil がペプチドグリカン合成酵素に強い親和性をもちその生合成を阻害するだけでなく、細菌外膜の透過性においてもすぐれていることによっていた。この詳細については別に報告する予定である。

本剤はまた胆汁中にも比較的良好に移行した。今回検討した症例では PTC ドレナージ後のまだ肝機能障害の強い時期と、それがやや回復した時期に Cefprozil 胆汁

中移行を検索した。その結果、このような肝障害時でも胆汁中に 0.11% 程度が移行すること、また肝障害の程度によって移行に大きな差がないことがわかった。胆汁中濃度は 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を越えた。

われわれの症例では急性胆嚢炎の 4 例中 2 例に著効、1 例に有効、1 例にやや有効の成績を得ている。これらの症例ではいずれも起炎菌を分離しておらず、従って教室の効果判定基準の 3 項目のうち 1 項目はつねに満足されないため、教室の判定基準では有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例とその評価が低くなっているが、臨床所見だけからみれば、Cefprozil は、いちおう目的を達しているといえる。その理由としてこのような胆汁中への移行のほか、胆汁内細菌に *E. coli*, *Klebsiella* の占める率が高いこと<sup>4)</sup>も関与していよう。

また穿孔性腹膜炎 5 例に対しても臨床効果は著効 4 例、有効 1 例と全例効果がみられ、5 例とも投与前分離された菌は消失していることから、腹膜炎に対しても本剤は 1 日 2 g 投与で充分効果が期待できると考えられる。

以上をまとめると、Cefprozil はグラム陰性菌による外科領域の感染症の治療に有効な抗生物質であり、その MIC 値や胆汁中濃度からみると、急性胆嚢炎、急性胆嚢炎に対しても臨床的有用性が示唆され、また腹膜炎

PLT ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (K. A. U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Coombs' test (direct)
30.0	9	12	4.8	12.0	1.3	138	3.9	102	—
24.0	12	10	5.0	13.0	1.2	139	4.2	100	—
18.0	29	35	15.8	14.0	0.9	143	4.0	105	—
20.0	17	14	10.9	16.0		142	4.6	104	—
24.0	26	19	4.1	16.0	1.5	139	3.8	98	—
20.0	24	20	5.6	15.0	1.2	138	4.2	102	—
31.0	32	28	8.9	16.0	1.1	142	4.2	106	—
	29	21	7.2	13.5	0.9	138	4.0	98	—
21.5	32	11	5.4	10.0	1.0	137	4.2	101	—
19.0	21	10	4.1	9.0	1.5	139	5.0	105	—
17.0	22	20	3.9	24.0		143	5.8	105	—
19.0	61	27	4.2	21.5		140	4.8	98	—
18.0	121	160	16.9	15.5	1.2	139	3.9	102	—
23.0	45	77	13.9	14.0	1.1	141	4.1	108	—
28.0	30	29	7.6	9.5	1.0	138	3.8	98	—
23.0	38	32	8.0	11.5	1.1	141	3.9	96	—
24.0	61	95	15.7	19.0	1.0	142	2.9	99	—
	32	37	11.0	17.5	1.2	139	3.9	102	—
	94	73	36.3	23.5	0.9	142	4.4	106	—
	87	64	31.4	21.0	0.9				—

に対しても有用な薬剤であるといえよう。

## 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) 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

- 3) 小川道雄, 浜 正純, 神前五郎, 杉中秀寿: 外科領域における Cefotiam (SCE-963) の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-3): 452~458, 1979
- 4) 谷村 弘, 竹中正文, 瀬戸山元一, 長瀬正夫, 安富 徹, 橋本欣也, 大隅喜代志: 胆道感染症の化学療法——とくに Ceftezole の胆汁および胆嚢組織内濃度を中心として——。Chemotherapy 24: 730~736, 1976

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS ON  
CEFTIZOXIME

MICHIO OGAWA, NAOKI TAKATA, KEN-ICHI FUJIMOTO,  
MASAYOSHI HAMA and GORO KOSAKI

Second Department of Surgery, Osaka University Medical School

NOBUYUKI KOBAYASHI

Department of Surgery, Nagahori Hospital

HIDEKAZU SUGINAKA

Department of Microbiology and Oral Microbiology,  
Osaka University Dental School

Laboratory and clinical investigations were made on ceftizoxime, a new semisynthetic cephalosporin. Ceftizoxime had a potent activity against clinically isolated gram-negative bacilli. Moreover, ceftizoxime was active against indole-positive *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* and *Citrobacter* spp. which had low susceptibility to cephalosporins.

The excretion of ceftizoxime in the bile was good and the peak biliary concentration was more than 20 $\mu$ g/ml. The cumulative biliary recovery was 0.11% for 5 hours.

Ceftizoxime was administered to 11 patients suffering from various infections. The effect of ceftizoxime was considered to be excellent in 8 cases, good in 3 cases and fair in one case. No serious side effect was noted.