

外科領域における Ceftizoxime (CZX) の臨床使用成績

上田隆美・藤本幹夫・酒井克治

大阪市立大学医学部外科学第二教室

川畑徳幸

芦原病院外科

前田貞邦・佐々木武也

藤井寺市立道明寺病院外科

沢田 晃

大阪市立桃山市民病院外科

土居 進

大阪市立北市民病院外科

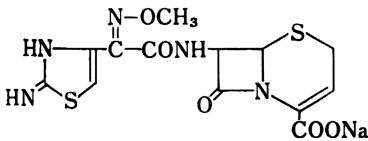
政田明德

城東中央病院外科

Ceftizoxime を14例の外科的感染症に投与した。対象の内訳は腹膜炎6例、術後感染4例、胆のう炎、膿胸、肛門周囲膿瘍および副睾丸炎各1例であった。本剤の投与は点滴あるいは one shot 静注で1日量2~6g, 5~17日間とした。その結果、著効、有効あわせて11例、無効3例の成績を得、有効率は、78.6%となった。しかも重篤な副作用はまったく経験されなかった。本剤は、外科的感染症に対する新しい治療剤として期待されるものと考えられる。

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 Ceftizoxime (CZX) は、Fig.1 に示すよう

Fig.1 Chemical structure of Ceftizoxime



な化学構造をもっており、7-アミノセファロスポラン酸の3位の置換基をもたないのが特徴である。従来の cephalosporin 剤では抗菌力が弱かったグラム陰性桿菌、とくに、インドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *H. influenzae* や *B. fragilis* をはじめとする嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示す。また、*P. aeruginosa* にも CBPC と同程度、あるいはそれ以上の抗菌力を示すといわれている。しかも、CZX は cephalosporinase および penicillinase に安定で、グラム陰性桿菌に対する最小殺菌作用濃度は他の cephalosporin 剤よりも明らかに低い。ただし、グラム陽性球菌に対しては一部の cephalosporin 剤よりも抗菌力が劣っている。血清中濃度のピーク値は CEZ の約3/5で、半減期は CEZ よりやや短く、体内で代謝を受けず、投与後8時間までに投与量の70~90%が

尿中に排泄される。なお、喀痰、髄液、胆汁などにも高濃度に移行するのも特徴である¹⁻⁴⁾。われわれは、CZX を若干の臨床症例に応用したので、その結果を報告する。

I. 対象および方法

われわれが本剤を使用した外科的感染症は当科および関連病院に昭和53年10月から54年3月に入院した腹膜炎

Table 1 Criteria for clinical evaluation of an agent on infectious diseases in the field of surgery

Excellent	The principal symptoms and signs disappear completely within 3 days after onset of the treatment.
Good	More than half the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment.
Fair	Any of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment.
Poor	None of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 7 day treatment.

Table 2 List of cases treated

No.	Age, Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Severity	Prior drug (Effect)	Dosage schedule		Organisms isolated (Material)
						Daily dose (g)	Duration	
1	37 M	61	Peritonitis due to perforation of appendicitis	Severe	—	DI 1 × 2	7.5	<i>E. coli</i> (Pus)
2	56 F	42	Peritonitis due to perforation of appendicitis	Moderate	—	DI 1 × 2	6.5	<i>E. coli</i> (Pus)
3	14 F	54	Peritonitis due to perforation of appendicitis	Moderate	SBPC DI 4 g/day (Poor)	DI 1 × 2	7	<i>E. coli</i> GPC (Pus)
4	45 F	36	Panperitonitis due to perforation of sigmoid colon cancer with liver metastasis	Severe	CEZ DI 6 g/day (Poor)	DI 1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>Bacteroides</i> <i>S. faecalis</i> (Pus)
5	64 M	48	Biliary peritonitis of papilla Vater cancer	Severe	CEC DI 6 g/day (Poor)	IV 2 × 3	10	<i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>S. faecalis</i> (Pus)
6	36 F	55	Residual abscess after total colectomy (Gardner syndrome)	Moderate	CEZ DI 6 g/day (Poor)	DI 1 × 3	14	<i>E. coli</i> <i>P. cepacia</i> <i>S. faecalis</i> (Pus)
7	64 F	68	Gangrenous cholecystitis (Cholecystolithiasis)	Severe	—	DI 1 × 2	9	Not done
8	14 F	49	Post operative wound infection (Appendectomy)	Moderate	CEC DI 4 g/day (Poor)	DI 1 × 2	7	<i>E. coli</i> GPC (Pus)
9	78 F	40	Post operative wound infection after rectal amputation (Rectal cancer)	Moderate	CEZ DI 6 g/day (Poor)	DI 1 × 2	11	<i>E. coli</i> (Pus)
10	72 F	34	Abscess on the abdominal wall after gastrectomy (Gastric cancer)	Moderate	—	DI 2 × 2	10	<i>Micrococcus</i> (Pus)
11	58 M	47	Post operative wound infection (Obstructive jaundice) due to cholangioma	Severe	CEZ DI 6 g/day (Poor)	DI 2 × 2	7	<i>P. morgani</i> <i>P. cepacia</i> <i>Serratia</i> (Pus)
12	44 M	50	Pyothorax (Perforation of esophagus, Stress ulcer)	Severe	SBPC DI 10 g/day (Poor)	IV 2 × 2	17	<i>Klebsiella</i> <i>Eubacterium</i> <i>C. albicans</i> (Pus)
13	36 M	62	Periproctal abscess	Moderate	—	DI 1 × 2	9	Negative (Pus)
14	41 M	57	Epididymitis	Moderate	ABPC 6 T/day (Poor)	DI 1 × 2	7	Not done

DI: Drip injection IV: Intravenous one shot injection

with Ceftizoxime

Sensitivity (Disc)				Surgical procedure	Clinical course	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
CEZ	CET	ABPC	CBPC					
##	##	##	##	Appendectomy Drainage	On the 3rd day, fever & purulent discharge disappeared.	Eradicated	Excellent	None
##		##	##	Appendectomy Drainage	On the 3rd day, abdominal pain & tenderness disappeared, but fever & purulent discharge persisted for 7 days.	Unchanged	Good	None
##	+	-	-	Appendectomy Drainage	On the 2nd day, fever disappeared. On the 3rd day pain disappeared, but purulent discharge persisted for 10 days.	Unchanged	Good	None
-	-	##	##	Drainage	On the 3rd day, purulent discharge disappeared. On the 5th day fever & abdominal pain disappeared.	Eradicated	Good	None
-	-	##	##	Drainage	On the 3rd day, purulent discharge disappeared. On the 4th day fever disappeared.	Eradicated	Good	None
##	##	##	##	Drainage	On the 5th day fever disappeared. Pus discharge decreased.	Replaced <i>Candida</i> (Pus)	Good	None
				None	On the 3rd day, muscular defense & fever disappeared. On the 5th day cholecystectomy performed. Negative on culture in bile.		Excellent	None
##	##	##	-	Incision	On the 2nd day, fever, redness, swelling & pain disappeared, but purulent discharge persisted for 8 days.	Eradicated	Good	None
+	+	##	##	Drainage	Purulent discharge unchanged.	Replaced <i>P. aeruginosa</i> (Pus)	Poor	None
##	##	##	##	Incision	On the 2nd day, fever, pain & swelling disappeared. On the 4th day, purulent discharge disappeared.	Eradicated	Good	None
##	-	-	##	Incision	Fever, pain & purulent discharge persisted.	Unknown	Poor	None
##	##	##	##	Drainage	Fever, dyspnea & purulent discharge persisted.	Replaced <i>P. aeruginosa</i> <i>C. albicans</i> (Pus)	Poor	None
				Incision	On the 3rd day, fever, redness, swelling & pain disappeared. On the 6th day, purulent discharge disappeared.	Unknown	Good	None
				None	On the 3rd day, redness & pain disappeared. On the 4th day, fever & swelling disappeared.		Good	None

Table 3 Clinical effects of Ceftizoxime

Diseases	No. of cases	Effectiveness				Rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Peritonitis	6	1	5			6/6
Post operative wound infection	4		2		2	2/4
Cholecystitis	1	1				1/1
Periproctal abscess	1		1			1/1
Pyothorax	1				1	0/1
Epididymitis	1		1			1/1
Total	14	2	9		3	11/14 (78.6)

Table 5 List of laboratory findings

Case	Sex	B A	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	WBC percentage (%)				
							Baso.	Eos.	Neut.	Lymp.	Mono.
1	M	B	422	13.6	36.6	16,600					
		A	446	13.8	34.9	5,900					
2	F	B	371	11.8	34.6	8,400	0	0	81	19	0
		A	317	10.5	29.1	4,900	0	0	50	49	1
3	F	B	399	12.2	38.0	9,300	0	1	78	19	2
		A	403	12.4	38.5	7,400	0	5	66	23	6
4	F	B	435	11.7	35.3	12,600					
		A	412	11.3	35.5	11,200					
5	M	B	389	13.0	38.8	21,800	0	0	81	15	1
		A	301	10.0	32.3	7,800	1	3	63	29	3
6	F	B	366	9.4	28.3	10,800	0	0	79	15	3
		A	454	12.0	35.9	3,800	0	2	52	36	3
7	F	B	475	14.7	43.5	13,800					
		A	379	11.8	35.5	10,700					
8	F	B	400	11.8	36.0	6,300	0	9	66	19	6
		A	393	11.0	35.0	5,700	1	4	63	28	4
9	F	B	399	12.1	36.2	12,300					
		A	393	12.1	37.0	4,300					
10	F	B	430	13.1	43.3	10,200	0	1	70	30	3
		A	382	11.8	41.0	6,000	1	0	71	24	4
11	M	B	370	12.2	35.5	14,300	0	0	81	13	4
		A	339	11.2	33.3	14,300	1	1	88	6	3
12	M	B	354	10.4	31.5	7,500	2	1	80	12	1
		A	334	10.3	31.3	13,400	1	0	84	12	3
13	M	B	428	13.2	40.0	11,300	0	1	66	30	3
		A	390	13.1	39.0	4,700	0	7	62	28	3
14	M	B	360	11.5	34.5	4,900	0	1	59	38	2
		A	420	13.0	40.0	4,600	0	4	42	50	4

B: Before

A: After

Table 4 Bacteriological effects of Ceftizoxime

Organisms isolated	No. of strains	Bacteriological effect		Eradicated rate (%)
		Eradicated	Unchanged	
<i>E. coli</i>	6	4	2	4/6
<i>Klebsiella</i>	2	2		2/2
<i>Enterobacter</i>	1	1		1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1		1/1
<i>P. cepacia</i>	1	1		1/1
<i>Bacteroides</i>	1	1		1/1
<i>Eubacterium</i>	1	1		1/1
<i>S. faecalis</i>	3	3		3/3
<i>Micrococcus</i>	1	1		1/1
GPC	2	1	1	1/2
<i>Candida</i>	1		1	0/1
Total	20	16	4	16/20 (80)

treated with Ceftizoxime

Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	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)
	12	14	7.7	18.6		146.0	4.1	102
	22	17	10.1	19.7		142.0	4.3	98
22.6	9	7	5.4					
19.0	29	29	5.0	13.2	1.1	145.0	4.8	108
28.0	30	31	7.0	12.4	0.9	144.0	4.9	102
20.4	33	14	13.5	16.0	0.4	136.0	3.8	93
28.4	65	30	20.9	14.0	0.3	145.0	4.7	102
21.4	26	24	24.4	23.0		143.0	4.3	95
45.8	22	11	22.0			139.0	4.6	104
26.0	24	17	4.9	9.0	0.6	147.0	4.1	109
31.5	46	48	5.2	8.0	0.6	142.0	4.1	101
	36	21	4.2	15.7	0.6	146.2	3.7	102
	50	21		8.2	0.5	145.1	4.1	107
13.0	15	10	7.0	11.1	1.0	144.0	4.8	106
18.5	40	34	7.5	10.7	0.9	143.0	4.8	100
	21	3	12.0	13.0	0.6	141.4	3.4	108
	20	3	5.2	8.0	0.5	142.0	3.5	106
22.7	18	11	5.9	7.0	0.9	141.0	3.9	110
28.4	18	10	6.2	8.0	1.0	141.0	4.0	109
	20	16	19.7	18.0		136.0	3.6	97
	32	17	27.6	18.0		136.0	4.4	99
62.1	50	60	32.6	35.0	0.6	136.0	5.1	105
36.0	59	47	27.9	18.0	0.5	138.0	4.7	107
18.0	40	12	7.5	14.4	1.4	148.0	4.8	106
18.3	30	30	7.0	13.0	1.0	147.0	4.5	108
12.5	40	29	7.0	19.0	1.2	145.0	4.2	105
12.0	30	40	8.0	16.8	1.3	142.0	5.1	107

6例, 術後感染4例, 胆のう炎, 膿胸, 肛門周囲膿瘍および副睾丸炎のおおの1例の計14例である。なお, アレルギー既往歴のある症例および皮内反応陽性の症例はなかった。臨床効果の判定は, Table 1 に示すように, 炎症々状あるいは菌の消失を目安にして, これらが3日以内に消失したものを著効, 5日以内を有効, 7日以内をやや有効, それ以上要したものを無効とした。

本剤が使用された外科的感染症例を Table 2 に示した。本剤の1日投与量は, 2~6g でこれを2~3分割して点滴(電解質 300~500 ml, 1~2時間)あるいはone shot 静注(20%キシリット 20 ml, 5分, または生食 20 ml, 10分)した。投与期間は最短5日から最長17日間におよび, 総投与量は10~68g であった。なお, 他の抗生剤の併用を必要とした症例はなかった。これらの症例を病巣分離菌別にみると, *E. coli* 単一感染症3例, *Micrococcus* 単一感染症1例, *E. coli* とグラム陽性球菌の混合感染症が2例, *S. faecalis* とグラム陰性桿菌または *Bacteroides* の混合感染症が3例, *P. cepacia* と *Proteus* と *Serratia*, *Klebsiella* と *Candida* と *Eubacterium* の混合感染症がおおの1例ずつあり, 残り3例の起炎菌は不明であった。

II. 臨床成績

症例1の虫垂穿孔性腹膜炎は, 手術後に本剤を投与し投与後3日目にすべての炎症々状が消失し, 著効と判定された。症例2および3の虫垂穿孔性腹膜炎では, 本剤投与後3日以内に臨床症状の軽快を認めたが, 排膿の消失がやや遅れたため, 有効と判定された。症例4, 5のS状結腸穿孔性腹膜炎および胆汁性腹膜炎の症例は, 本剤投与後5日以内にすべての炎症々状が消失し, 有効と判定された。症例6の遺残膿瘍例では排膿がやや持続したが, 5日目には平熱となったので, 有効とした。症例7の壞疽性胆のう炎例では本剤投与後3日目に筋性防禦, 発熱が消失し5日目に胆のう摘出術を行なったが, 胆汁中から菌は証明されなかつたので, 著効と判定された。症例8, 10の術後創感染例では, 本剤投与後5日目にすべての臨床症状が改善し, 菌の消失を認めたため, 有効と判定された。症例9および11は, 本剤7日間投与後においても臨床症状の改善を認めず, 排膿も持続したため, 無効と判定された。症例12は特発性食道穿孔による膿胸症例で, 本剤の17日間投与後も炎症々状および排膿が持続し, 菌交代を認めたため, 無効と判定された。症例13の肛門周囲膿瘍例は, 3日以内にすべての臨床症状が消失したにもかかわらず, 排膿が存続したので, 有効と判定した。症例14の副睾丸炎例では, 本剤投与後5日以内にすべての炎症々状が消失し, 有効と判定された。疾患別臨

床効果をまとめてみると(Table 3), 腹膜炎6例, 胆のう炎, 肛門周囲膿瘍, 副睾丸炎の症例は, 全例有効であったが, 術後創感染や膿胸症例では, 有効性がやや低くなっていた。したがって, 14例中11例に有効で, 有効率78.6%となった。次に, 本剤の細菌学的効果を見ると Table 4 のように, *S. faecalis*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* 属, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Micrococcus* はすべて除菌されていたが, *E. coli* 6株中2株, グラム陽性球菌2株中1株, *Candida* 1株は不変であった。なお, 本剤投与後2例に緑膿菌, 1例に *Candida* が検出され, 菌交代が認められた。

III. 副作用

本剤投与中に副作用と思われる臨床症状を呈したものは1例もみられなかった。本剤投与前後に行なった血液像, 肝・腎機能, 電解質などの検査値を Table 5 に示した。本剤投与後症例4, 7で GOT 値がそれぞれ65単位, 50単位(正常値40単位以下), 症例6で GOT 値46単位, GPT 値48単位(正常値35単位以下)と軽度上昇したが, 投与終了後, すみやかに正常値に復帰していた。症例4, 5, 11, 12では投与前から GOT, GPT, AI-P, BUN 値などに異常がみられ, 本剤投与後増悪したものもあるが, これは本剤の影響というよりは原疾患によるものと考えられる。その他, とくに異常を認めなかった。

IV. 考 察

われわれは, 外科領域の感染症14例に Ceftizoxime を投与し, 臨床効果を検討した。その結果, 腹膜炎や胆のう炎症例に対してはすぐれた効果がえられた。この中には他剤耐性の難治性感染症や, 悪性疾患の経過中に合併した重篤な感染症も含まれており, 本剤の有効性が実証された。また, 嫌気性菌, *Pseudomonas* 感染症にもすぐれた効果が得られ, 本剤の抗菌力のすぐれていることがうかがわれた。なお, われわれの臨床試用例数がいまだ少なく, 本剤の投与方法については, 今後さらに検討する余地が残されている。しかし, 本剤には副作用が少なく, しかも最小殺菌濃度が低い¹⁾ことより, 全身状態の不良な患者にも安全に使用でき, その効果が期待される。

文 献

- 1) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MIYANE, M. NISHIDA, S. GORO & S. KUWAHARA: Ceftizoxime (FK 749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. Anti-

- micr. Agents & Chemoth. 16: 540~548, 1979
- 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) NISHIDA, M.; T. KAMIMURA, N. OKADA, Y. MATSUMOTO, Y. NINE, T. MURAKAWA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Comparison of antibacterial activity of a new cephalosporin, ceftizoxime (FK 749) with other cephalosporin antibiotics. J. Antibiotics 32: 1319~1327, 1979
- 4) 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)

A CLINICAL TRIAL OF CEFTIZOXIME IN THE FIELD OF SURGERY

TAKAMI UEDA, MIKIO FUJIMOTO and KATSUJI SAKAI

The Second Division, Department of Surgery,
Osaka City University Medical School

NORIYUKI KAWABATA

Department of Surgery, Ashihara Hospital

SADAKUNI MAEDA and TAKEYA SASAKI

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

AKIRA SAWADA

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

SUSUMU DOI

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

AKINORI MASADA

Department of Surgery, Jotochuo Hospital

Ceftizoxime, a new cephalosporin, was investigated on its clinical effectiveness and side effects.

Ceftizoxime was given to 14 patients with various infections in the field of surgery. Clinical responses were evaluated as follows: there were excellent in 1 case and good in 5 cases out of 6 patients with peritonitis, excellent in 1 case with cholecystitis, good in 2 cases and poor in 2 cases out of 4 patients with postoperative wound infection, and good in 2 cases and poor in one case among 3 patients with the other infections. Total efficacy rate was 78.6%.

No side effects were noted. Abnormal elevations in serum GOT and GPT unit were noted in 3 cases, though these were mild and reversible.