

外科的感染症における Ceftizoxime の基礎的・臨床的検討

山本 泰寛・浅川 昌平・井上 隆人・原田 敏郎・志村 秀彦
福岡大学医学部第一外科教室

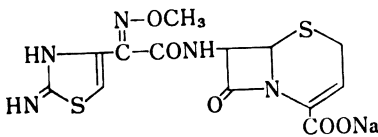
胆石症および総胆管結石症のために総胆管ドレナージを施行した2症例について Ceftizoxime を1.0 g, 1回静注後経時的に血中, 胆汁中濃度を disc 法で測定した。血中濃度は静注後30分から測定し, 平均 61.9 $\mu\text{g/ml}$ であり1時間後には 39.8 $\mu\text{g/ml}$ となり漸次下降し6時間後には 5.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。また24時間後には0であった。

胆汁中濃度は症例 A の GOT, GPT 上昇例においては1~2時間後に高濃度に排泄され, それぞれ 133.0 $\mu\text{g/ml}$, 113.0 $\mu\text{g/ml}$ とピーク値を示し, 症例 B の GOT, GPT 軽度上昇例においては2~3時間後にそれぞれ 55.8 $\mu\text{g/ml}$, 42.4 $\mu\text{g/ml}$ とピーク値を示し, 平均すると1~2時間後にピーク値を示し, それぞれ 81.4 $\mu\text{g/ml}$, 84.4 $\mu\text{g/ml}$ であり3~4時間後はそれぞれ 54.8 $\mu\text{g/ml}$, 30.1 $\mu\text{g/ml}$ となり漸次下降し, 6時間後は 6.5 $\mu\text{g/ml}$ となり24時間後は0であった。

次いで Ceftizoxime の臨床的使用効果についての検討では術後創感染2例, 腹腔内膿瘍4例, 肛門周囲膿瘍1例の計7症例に1回1 g を2回点滴または静注にて5~12日間投与し, 有効6例, 無効1例の臨床効果85.7%の有効率を得た。細菌学的には *E. coli*, *Enterobacter*, *Bacteroides*, *Pseudomonas* に3/3以上の消毒効果を見た。16株中12株に有効であった。副作用としては特記すべきものを認めなかったし, また, 臨床検査データにおいても投与前後における異常値を経験しなかった。

新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質である Ceftizoxime は藤沢薬品中央研究所で開発された物質である。その構造式は Fig.1 に示すとおりであり, 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まったく異なる点である。

Fig.1 Chemical structure of Ceftizoxime



Ceftizoxime はとくにグラム陰性桿菌に対する抗菌力が非常に強く, その範囲も広く, 従来のセファロスポリン剤では無効とされていたインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *H. influenzae* や嫌気性菌などに強い抗菌活性を示し, これらの感染症にも臨床的效果が期待される。また種々の細菌が産生する β -lactamase に対して非常に安定で, 多剤耐性菌に対しても諸種感受性菌と同様の抗菌力を示し, その作用型式は殺菌的で, 殺菌力は他のセファロスポリン剤より強力である¹⁾。

本剤は急性毒性, 長期毒性, 催奇形, 腎毒性, 局所刺激, 抗原性, 一般薬理試験などから, その安全性が確認され, 第1相試験にても安全性が認められ¹⁾, われわれもその外科領域における胆道術後患者のヒト血清中移行および胆汁中排泄濃度について経時的に測定し, また術後感染症についての臨床使用成績

について検討を加えたのでここに報告する。

I. 吸収, 排泄試験

1. 使用対象および測定法

胆石症に総胆管結石症を伴った症例で胆のう摘出術および総胆管切開ドレナージを施行し, 胆汁が十分に排泄されている術後2週間目の2症例, A, B に Ceftizoxime を1.0 g 1回静注し, 経時的に血清中および胆汁中の濃度を測定した。症例 A は58才の女性で投与時に GOT 88, GPT 129, Al-P 14.0, BUN 14, creatinine 1.0 で肝障害があったが, 症例 B は65才の女性で GOT 41, GPT 45, Al-P 10.5, BUN 11, creatinine 0.8 であり, 肝機能は正常な状態と思われた。BUN, creatinine はいずれも正常であった (Table 1-a)。

Table 1-a Laboratory findings of the patients studied in serum and biliary concentration of Ceftizoxime

	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creatinine
A (58, F)	88	129	14.0	14	1.0
B (65, F)	41	45	10.5	11	0.8

測定法は検定菌に *B. subtilis* ATCC 6633, 培地にクエン酸ナトリウム培地を用いた薄層ディスク法により行ない, 血清中濃度は保存ヒト血清 (コンセーラ), 胆汁

中濃度は $1/5$ Mリン酸塩緩衝液希釈による標準曲線で測定した。

2. 成績

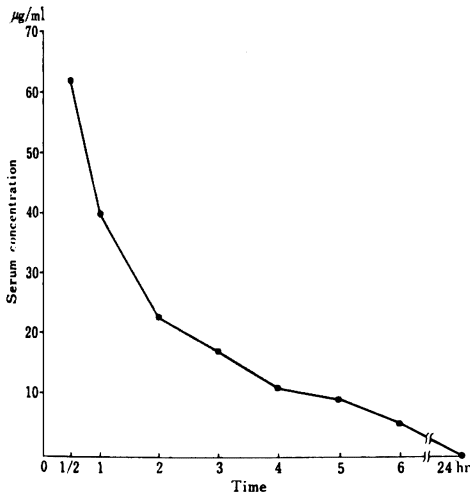
1) 血清中濃度

Ceftizoxime 1.0 g 1回静注後、2症例の平均血清中濃度は30分値で61.9 μ g/mlの高濃度を示し、以下漸次下降し1時間値は39.8 μ g/ml、2時間値は22.8 μ g/ml、3時間値は17.2 μ g/ml、4時間値は11.2 μ g/ml、5時間値は9.4 μ g/mlと下がり、6時間値においては5.1 μ g/mlとなり24時間値は測定限界値以下であった (Table 1-b, Fig. 2)。

Table 1-b Serum levels of Ceftizoxime after 1 g intravenous injection

	$1/2$	1	2	3	4	5	6	24 hr
A	60.8	34.5	20.6	15.3	11.4	8.8	5.2	<0.28
B	63.0	45.0	25.0	19.0	11.0	10.0	5.0	0
Mean	61.9	39.8	22.8	17.2	11.2	9.4	5.1	0

Fig. 2 Mean serum levels of Ceftizoxime after 1 g intravenous injection



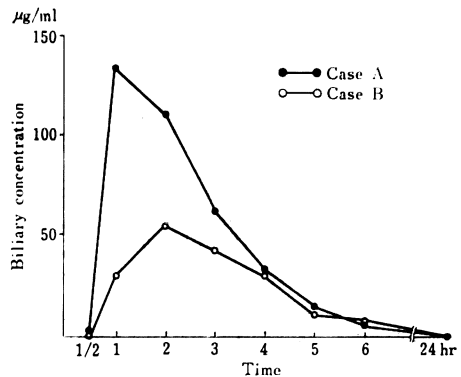
2) 胆汁中排泄濃度

GOT, GPT が高値を示した症例Aでは投与1時間後にピーク値133.0 μ g/mlを示し、以後漸減し、6時間後には6.1 μ g/mlとなった。GOT, GPT の軽度上昇例(症例B)では2時間後にピーク値55.8 μ g/mlを示し、以後漸減して6時間後には6.8 μ g/mlとなった。両者の血清中濃度にはあまり差はみられなかったが、胆汁中濃度は大きな差がみられた (Table 1-c, Fig. 3)。24時間後

Table 1-c Biliary levels of Ceftizoxime after 1 g intravenous injection

	$1/2$	1	2	3	4	5	6	24 hr
A	3.2	133.0	113.0	67.2	30.4	16.4	6.1	<0.65
B	0.6	29.7	55.8	42.4	29.7	11.0	6.8	0
Mean	1.9	81.4	84.4	54.8	30.1	13.7	6.5	0

Fig. 3 Biliary levels of Ceftizoxime after 1 g intravenous injection



には胆汁中濃度は両者とも0であった。

総胆管ドレーンからの胆汁排泄量は症例Aでは1日250 mlであり、症例Bでは1日542 mlであった。またこの症例Bにおけるドレーンからの排泄胆汁中の回収率は0.4%であった。

II. 臨床使用経験

1. 対象

昭和53年10月から昭和54年6月まで当教室にて入院加療を行なった尿膀胱回腸部および肛門周囲の瘻孔症例の3例と結腸癌2例、胃癌1例、肝のう胞1例の計7例の術後感染症として腹腔内膿瘍4例、創感染2例、肛門周囲膿瘍1例にCeftizoximeを使用した。全例とも本剤投与前に他の抗生剤の治療を受けたが、いずれも無効のため本剤に切りかえた症例であり、重症3例、中等症4例であった。

2. 投与方法

全症例に1日量2.0 gを2時間の点滴(電解質500 mlに溶解)または静注(生食または20%ブドウ糖20 mlに溶解)にて1日2回に分割投与で5~12日間投与した。またこの投与期間中は他の抗生剤の併用は行なわなかった。

Table 2 Clinical

Case No.	Name	Age, Sex	Diagnosis (Primary disease)	Severity	Pretreatment	Administration		
						g/Time × Time/Day	Route	Days
1	M. M.	33 M	Wound infection (Fistula of uracal cyst)	Moderate	ABPC (2 g/day)	1.0 × 2	i. v.	5
2	M. S.	45 F	Wound infection (Fistula of ileum: Crohn's disease)	Severe	TP (1 g/day)	1.0 × 2	i. v.	7
3	T. Y.	49 F	Intraabdominal abscess (Liver cyst)	Severe	SBPC (4 g/day)	1.0 × 2	i. v.	7
4	M. M.	73 M	Intraabdominal abscess (Ca. of the sigmoid colon)	Severe	CBPC (8 g/day)	1.0 × 2	i. v.	12
5	K. I.	37 F	Periproctal abscess (Fistula ani)	Moderate	KM (1 g/day)	1.0 × 2	i. v.	7
6	H. M.	64 M	Intraabdominal abscess (Ca. of the colon)	Moderate	CEZ (2 g/day)	1.0 × 2	d. i.	10
7	F. K.	40 M	Intraabdominal abscess (Ca. of the stomach)	Moderate	DKB (100 mg/ day)	1.0 × 2	d. i.	5

Table 3 Clinical effect of Ceftizoxime

	Number	Good	Poor	Effective rate
Wound infection	2	2		2/2
Intraabdominal abscess	4	3	1	3/4
Periproctal abscess	1	1		1/1
Total	7	6	1	6/7(85.7%)

3. 効果判定基準

著効: 自覚的所見の消失, 他覚的所見の正常化および起炎菌の陰性化がいずれも5日以内に認められた場合

有効: 上記3項目のうち1項目でも改善あるいは正常化, 消失, 陰性化の場合

無効: 上記3項目がいずれも改善が見られず, または増悪した場合

4. 臨床成績

Ceftizoxime を前記7症例に投与し, 感染症別に見た

場合, 創感染2例中2例に有効, 腹腔内膿瘍4例中3例に有効, 1例に無効であり, また, 肛門周囲膿瘍1例は有効であった。すなわち7症例中有効6例, 無効1例であり有効率は85.7%であった (Table 2, 3)。

細菌学的効果は *E. coli* 4株, *E. cloacae* 3株, *Pseudomonas* 3株, *Micrococcus* 1株, *P. morgani* 1株, *B. fragilis* 3株, α -*Streptococcus* 1株の7種16株を起炎菌として検出し, 投与後は *E. coli*, *Pseudomonas*, *Micrococcus*, *Bacteroides* 各1株が存続し, *E. cloacae*, *P. morgani* 各1株が交代菌として出現したが *E. coli*,

results

Organisms isolated before treatment					Clinical course	Effectiveness	Side effect
Organisms	Disc sensitivity						
	CEZ	CET	ABPC	CBPC			
<i>E. cloacae</i>	-	-	++	++	Fever: ↓ Pus: ↓ Bac.: Negative	Good	None
<i>E. cloacae</i>	-	-	-	++	Fever: ↓ Pus: ↓ Bac.: Negative	Good	None
<i>E. coli</i>	+++	-	++	++	Fever: ↓ Pus: ↓ Bac.: Negative	Good	None
<i>P. morganii</i> <i>Pseudomonas</i> <i>E. coli</i> <i>Micrococcus</i> <i>B. fragilis</i>	- - +++ - -	- - - - -	- - + - -	++ - + ++ -	Fever: → Pus: → Bac.: <i>Pseudomonas, E. coli</i> <i>Micrococcus, B. fragilis</i>	Poor	None
<i>E. coli</i>	+++	+	++	+	Fever: ↓ Pus: ↓ Bac.: Negative	Good	None
<i>E. cloacae</i> <i>Pseudomonas</i> <i>B. fragilis</i>	+++ - ++	+ - -	- - ++	++ - ++	Pus: ↓ Pain: ↓ WBC: ↓ Bac.: Negative	Good	None
<i>α-Streptococcus</i> <i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i> <i>B. fragilis</i>	+++ +++ - /	++ - - /	+++ - - -	++ - - -	Fever: ↓ Pus: ↓ Bac.: <i>P. morganii, E. cloacae</i>	Good	None

Table 4 Bacteriological effect of Ceftizoxime

	Number	Eradicated	Unchanged	Appeared	Rate of eradicated
<i>E. coli</i>	4	3	1		3/4
<i>E. cloacae</i>	3	3		1	3/3
<i>Pseudomonas</i>	3	2	1		2/3
<i>Micrococcus</i>	1		1		0/1
<i>P. morganii</i>	1	1		1	1/1
<i>B. fragilis</i>	3	2	1		2/3
<i>α-Streptococcus</i>	1	1			1/1
Total	16	12	4	2	12/16

E. cloacae, *Pseudomonas*, *B. fragilis* は大部分の消失が見られた。全体では 16 株中 12 株に消失が見られ、2 株が交代菌として出現した (Table 4)。

5. 副作用

副作用としてはアレルギー様皮疹およびショック、胃腸障害などは全症例に認めなかった。臨床検査データ

においても赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数、GOT、GPT、Al-P、T-Bilirubin、BUN、血清 creatinine、血清電解質などに Ceftizoxime 投与による異常値は経験しなかった (Table 5)。

Table 5 Laboratory findings before and after

Case No.	Age, Sex		RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Bas. (%)	Eos. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mon. (%)	Platelet ($\times 10^4$ / mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (K. A. U)
1	33 B	*	372	11.6	33.4	9,300	0	1	81	15	3	33.4	18	15	5.2
	M A		407	12.4	37.2	6,400	0	4	67	22	7	26.5	22	20	6.2
2	45 B		377	9.3	28.5	8,900	1	8	74	11	6	25.0	12	3	7.8
	F A		370	9.0	29.0	5,400	0	3	68	28	1	25.0	17	3	6.0
3	49 B		387	11.0	33.5	14,400	1	0	88	9	3	25.9	29	10	20.0
	F A		332	9.3	28.9	7,600							37	16	21.2
4	73 B		349	10.5	32.1	8,100	1	0	74	21	4	57.4	9	7	7.9
	M A		303	9.2	28.5	11,900	0	0	69	27	3	70.2	17	18	11.3
5	37 B		438	13.4	39.1	15,700	0	2	52	46	0	15.7	13	10	9.3
	F A		376	11.4	32.9	5,600	0	0	63	28	10	17.5	15	11	7.1
6	64 B		365	10.9	33.6	12,300	0	4	76	11	9	76.9	12	15	6.2
	M A		352	10.5	33.0	7,000	0	3	60	30	7	58.2	15	20	7.0
7	40 B		434	13.1	40.4	13,000	0	0	63	22	14		23	13	13.5
	M A		397	12.2	36.8	7,300	0	1	47	45	7	47.0	29	20	8.8

*B: Before, A: After

Ⅱ. 考 案

新しい注射用セファロスポリン系抗生物質である Cefitoxime は従来のセファロスポリン系抗生物質に比べ、とくにインドール陽性 *Proteus* 属, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *H. influenzae* および嫌気性菌などに強い抗菌力をもつということが特長である¹⁾。またその作用は殺菌的であり、種々の細菌が産生する β -lactamase に対して非常に安定であり、殺菌力は他のセファロスポリン剤と比べ強力であるとされている¹⁾。

本剤は生体内ではほとんど代謝されることなく活性のまま主として尿中へ排泄されるが、われわれは外科領域での適用を検討するため、ヒト胆汁中濃度の測定および外科感染症に対する治療効果を検討した。

胆管ドレナージを施行した胆石症および総胆管結石症の術後2週間目で手術および麻酔の影響がなくなったと思われる2症例について Cefitoxime を1g 1回静注後経時的に血中濃度、胆汁中排泄濃度について測定した結果、血清中濃度は他の施設の成績¹⁾よりやや高い値が得られ、6時間後も平均5.1 μ g/ml と *Pseudomonas* 以外のほとんどの菌を阻止し得る濃度を持続した。胆汁中濃度は2例間に大きな差がみられたが、トランスアミナーゼ、Al-P の上昇があり、やや肝障害を認めた症例の

ほうが高値を示したことから、肝障害の有無により胆汁中移行に差があるとも考えられるが、学会シンポジウムでの成績¹⁾にもみられるように胆汁中排泄は個人差が大きく多数例の検討なくしては断定はできない。ただし、2例ともほとんどの菌を阻止しうる濃度であり、胆道感染症の治療効果は充分期待できるものと思われる。

次に、Cefitoxime の臨床使用成績については腹腔内膿瘍で基礎疾患に結腸癌をもち多数の菌が分離された症例1例だけに無効であったが他の症例はすべて有効であった。有効率は85.7%であって非常に満足な結果を得た。

副作用はアレルギー様反応としての皮疹およびショック、また胃腸障害など全例に経験しなかった。また GOT, GPT, BUN, creatinine の投与後の検索においても異常値を示した症例は経験しなかった。

これらから、外科領域感染症、とくに術後感染症に対し Cefitoxime は有用性があるものと考えられた。

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 (Cefitoxime), 1979 (東京)
- 2) 志村秀彦: 作用機序から見た抗生物質の使い方。臨床と研究 50: 1004~1014, 1973

Ceftizoxime administration

T-Bili- rubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Crea- tinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1.0	18	1.0	139.0	4.4	103.0
0.6	18	1.0			
0.3	19	0.7	144.0	4.3	105.0
0.3	18	0.6	141.0	4.3	103.0
0.6	13	0.8	136.0	4.3	100.0
0.5	10	0.6	134.0	4.1	98.0
0.6	11	1.0	138.0	5.5	99.0
0.5	14	1.0	139.0	5.2	97.0
0.7	18	1.0	141.0	4.2	105.0
0.6	15	0.8			
0.3	21	1.1	141.0	5.8	102.0
0.3	19	1.0			
0.5	13	0.9	138.0	5.0	93.0
0.4	16	0.9	140.0	4.4	100.0

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEFTIZOXIME IN SURGICAL INFECTIONS

YASUHIRO YAMAMOTO, SYOHEI ASAKAWA, TAKAHITO INOUE,
TOSHIRO HARADA and HIDEHIKO SHIMURA

First Department of Surgery,
Fukuoka University School of Medicine

Treatment with ceftizoxime, a new cephalosporin derivative for parenteral use, was performed in a series of surgical patients with bacterial infections to assess the therapeutic response and absorption and elimination of the compound.

1. In 2 cases of cholelithiasis complicated by choledocholith, one with dysfunction of the liver and the other without and both with an indwelling common bile duct drain, serial samples of blood and bile were collected and assayed following an i. v. injection of 1.0 g of ceftizoxime.

These patients showed a mean serum antibiotic concentration of 61.9 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes after injection, followed by a gradual decrease to 5.1 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours.

Antibiotic concentrations in the bile varied noticeably in these 2 cases; a peak concentration occurred between 1 and 2 hours after the injection, the value being as high as 133.0 $\mu\text{g/ml}$ in one and 55.8 $\mu\text{g/ml}$ in the other.

2. Seven patients with postoperative infection (intra-abdominal abscess, 4 cases; wound infection, 2; and perianal abscess, 1) were treated with ceftizoxime, of whom 6 patients became improved and one patient failed to respond; thus an effectiveness rate of 85.7%. Bacteriologically, a considerable eradication of pathogens was achieved in these cases.

3. Adverse reactions were not observed in any of the 7 cases studied, nor any abnormal alteration in laboratory findings was noted following the treatment.

The results suggest considerable usefulness of ceftizoxime in the treatment of infections in surgical patients.