

尿路感染症における Ceftizoxime (CZX) の基礎的・臨床的検討

岸 洋一・富永登志・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

斉藤 功

東京共済病院泌尿器科

宮村隆三

埼玉中央病院泌尿器科

新セファロsporin系薬剤 Ceftizoxime について基礎的、臨床的検討を加えた結果、次のような結果を得た。

臨床分離のグラム陰性桿菌について本剤の MIC を測定した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対しては、本剤の抗菌力はきわめて優れており、 10^8 cells/ml 接種で大部分の株は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。インドール陽性 *Proteus* に対して、 10^6 cells/ml 接種での MIC は、18株中14株が $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。*S. marcescens* の場合、 10^8 cells/ml 接種でも20株中18株は MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、また Gentamicin 耐性菌に対しても感受性を示した。*P. aeruginosa* ではほとんどの株が $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し、Gentamicin のほうが優れていた。

健康成人男子6名に対し、Ceftizoxime, Cefotiam (CTM) を各々1g 静注し、cross over 法にて血清中濃度、尿中排泄を比較検討したところ、Ceftizoxime のほうが血清中濃度は高く保たれ、尿中回収率は優れていた(0～8時間尿中回収率: Ceftizoxime 88.3%, Cefotiam 75.6%)。

複雑性尿路感染症23例に1日0.5g～2.0g、5日間使用した結果、著効9例、有効6例、無効8例で、有効率は65.2%であった。腎盂腎炎から敗血症を生じた1例に本剤と Tobramycin を併用し、治癒させた。

臨床検査では、BUN の上昇1例を認めた。

緒 言

Ceftizoxime (CZX) は藤沢薬品中央研究所にて開発された新セファロsporin系抗生物質で、その構造を Fig.1 に示す。その抗菌スペクトルは広範囲であり、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* を除くグラム陽性球菌に対しては既存のセファロsporin系薬剤である Cefazolin (CEZ) よりやや劣るが、グラム陰性菌に対してはきわめて強い抗菌力を示し、さらに嫌気性菌に対しても強い抗菌力を有する。また、cephalosporinase および penicillinase 型の β -lactamase に安定であり、投与後代謝さ

れずにすみやかに尿中に排泄される¹⁾。

今回、本剤の提供を受け、基礎的ならびに臨床的検討を行ったので、その成績を報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 材料と方法

最近、東京大学医学部泌尿器科において、尿路感染症患者から分離された菌株、*E. coli* 28株、*K. pneumoniae* 18株、*P. mirabilis* 20株、インドール陽性 *Proteus* 18株、*S. marcescens* 20株、*P. aeruginosa* 19株について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法にて行ない、接種菌量は 10^6 cells/ml および 10^8 cells/ml の1白金耳とした。対照薬として CEZ を選択したが、抗菌スペクトルを考慮し、*S. marcescens*, *P. aeruginosa* では Gentamicin (GM) とした。

Fig.1 Chemical structure of Ceftizoxime

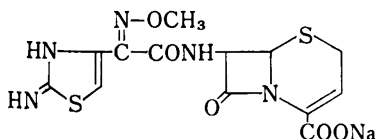


Fig.2 Sensitivity distribution of clinical isolates

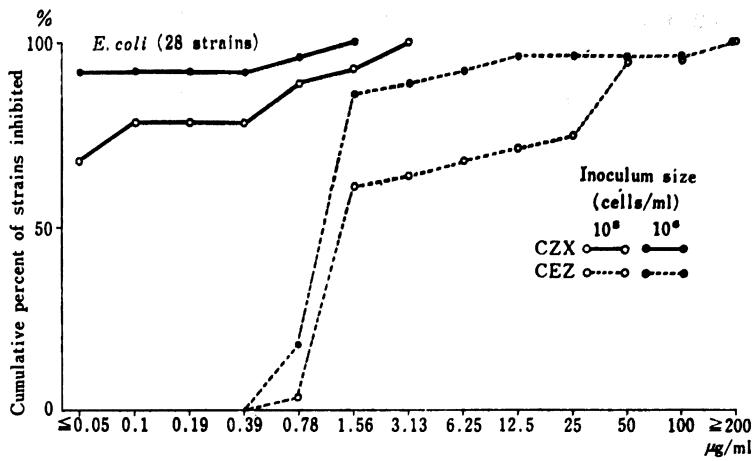


Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

Organisms (strains)	Drug	Inoculum size (cells/ml)	No. of strains susceptible with MIC (µg/ml) of											
			≤0.05	0.1	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≥200
<i>E. coli</i> (28)	CZX	10 ⁶	26				1	1						
	CZX	10 ⁸	19	3			3	2	1					
<i>K. pneumoniae</i> (18)	CEZ	10 ⁶					5	19	1	1	1			1
	CEZ	10 ⁸					1	16	1	1	1	1	6	1
<i>P. mirabilis</i> (20)	CZX	10 ⁶	16	1									1	
	CZX	10 ⁸	16	1										1
<i>P. aeruginosa</i> (19)	CEZ	10 ⁶					4	9		1	1	2		1
	CEZ	10 ⁸					2	8	3	1	1			2
<i>S. marcescens</i> (20)	CZX	10 ⁶	19										1	
	CZX	10 ⁸	11	6	1	1								1
<i>Indole positive Proteus</i> (18)	CEZ	10 ⁶						2	6	5	1	2	1	2
	CEZ	10 ⁸						1	1	10	1	1	1	5
<i>S. marcescens</i> (20)	CZX	10 ⁶	14		1	1					1			1
	CZX	10 ⁸	1	5	3	4	1	1			2			1
<i>P. aeruginosa</i> (19)	CEZ	10 ⁶							8	1		2	3	4
	CEZ	10 ⁸							3	2				12
<i>S. marcescens</i> (20)	CZX	10 ⁶	2		4	5	4	2		2				1
	CZX	10 ⁸			1	5	6	2	2	2				1
<i>P. aeruginosa</i> (19)	GM	10 ⁶			1	1		5			2	10	1	
	GM	10 ⁸				1	1	4			1	4	5	4
<i>P. aeruginosa</i> (19)	CZX	10 ⁶	1								8	1	3	3
	CZX	10 ⁸										8	3	5
<i>P. aeruginosa</i> (19)	GM	10 ⁶			3	1	3	5	5	2				
	GM	10 ⁸				1		1	10	1	4	1		1

2) 成績

各種の臨床分離株の CZX および対照薬の MIC 分布を Table 1 に示した。

E. coli 28株については、接種菌量10⁶ cells/ml の場合、Fig.2 に示すように CZX の MIC は1.56 µg/ml以下で、大部分の26株 (93%) は0.05 µg/ml以下であった。10⁸ cells/ml 接種の場合でも CZX の MIC は低く、0.05 µg/ml以下に peak を認めた。CEZ の MIC

は0.78 µg/ml以上であり、10⁶、10⁸ cells/ml 接種ともに peak は1.56 µg/mlに認めたが、50 µg/ml以上を示す株は10⁶ cells/ml 接種で1株、10⁸ cells/ml 接種で7株みられた。

K. pneumoniae 18株については Fig.3 にみられるとおり、10⁶ cells/ml 接種の場合、CZX では1株が50 µg/mlを示しただけで、その他は0.1 µg/ml以下であり、*E. coli* 同様、極めて強い抗菌力が認められた。CEZで

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

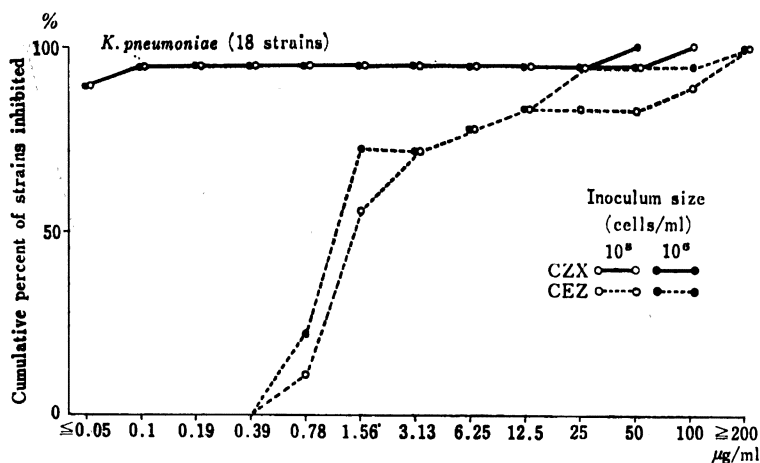
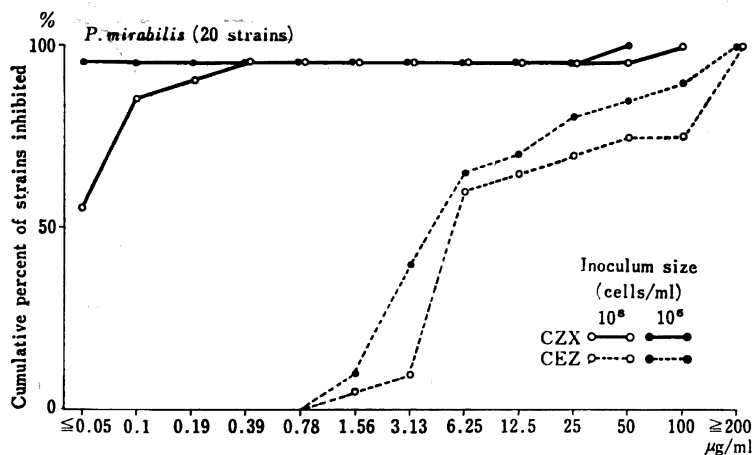


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates



は 10^6 , 10^8 cells/ml 接種ともに $0.78 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

P. mirabilis 20株では、Fig. 4 に示すように *E. coli*, *K. pneumoniae* と同様に、CZX は優れた抗菌力を有していた。すなわち、 10^6 cells/ml 接種で19株 (95%) は $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、 10^8 cells/ml 接種でも $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に19株が分布した。CEZ では、 10^6 , 10^8 cells/ml 接種とも $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、peak は $3.13 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml}$ にそれぞれ認めた。

インドール陽性 *Proteus* は、CEZ に対して $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が 10^6 cells/ml 接種で4株 (22%), 10^8 cells/ml 接種で13株 (72%) みられたが、CZX では

10^6 cells/ml 接種で14株 (78%) が $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、 10^8 cells/ml 接種では $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に15株 (83%) 分布した (Fig. 5)。

S. marcescens 20株の CZX および GM に対する感受性分布、両剤の MIC 相関をみたのが Fig. 6, 7 である。CZX の MIC は、 10^6 cells/ml 接種の場合、大部分が $\leq 0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ までであり、peak は $0.39 \mu\text{g/ml}$ にみられた。GM では、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に7株 (35%) が分布したが、残りの株は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であり、peak は $25 \mu\text{g/ml}$ に認めた。 10^8 cells/ml 接種の場合でも、CZX の MIC は低く、peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあった。CZX と GM との相関をみると、 10^6 cells/

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

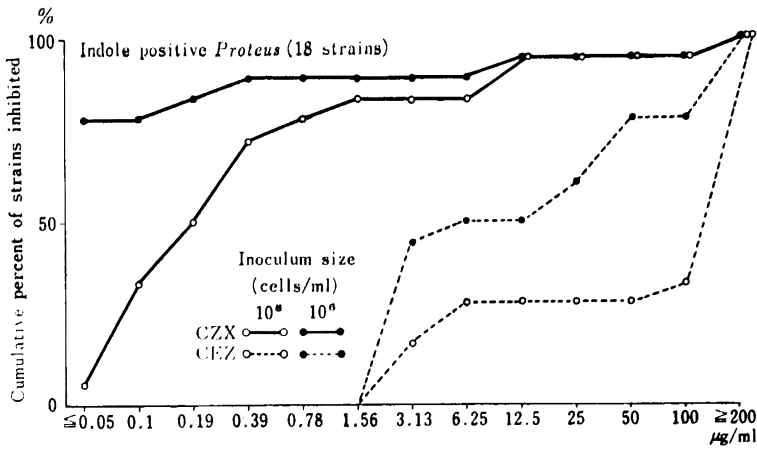


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

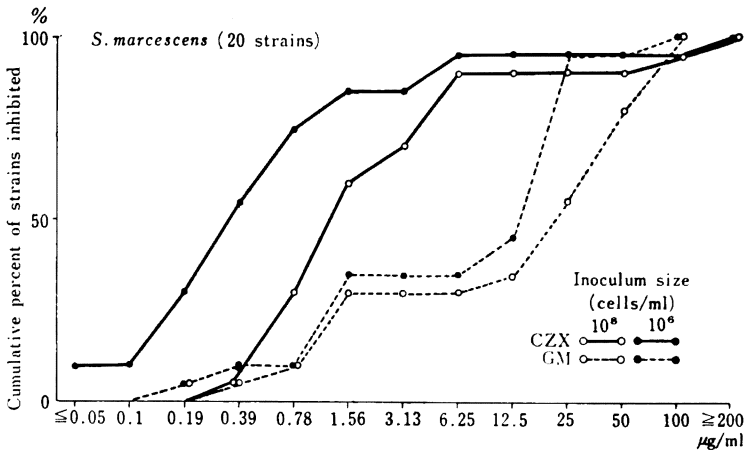


Fig. 7 Correlogram between MICs of CZX and GM

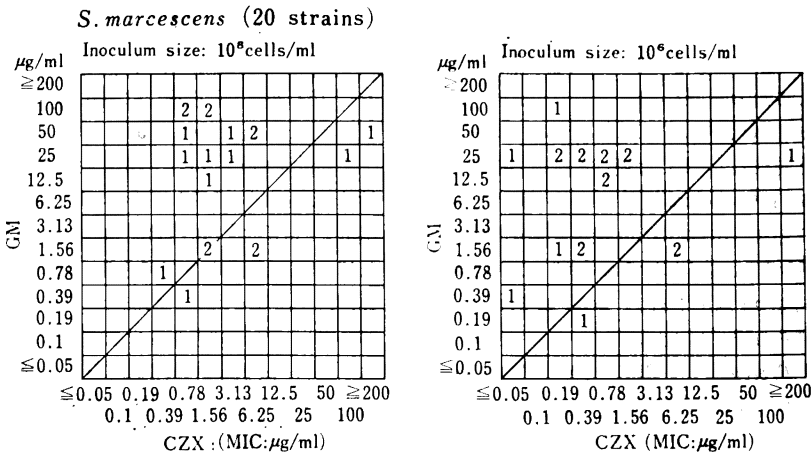
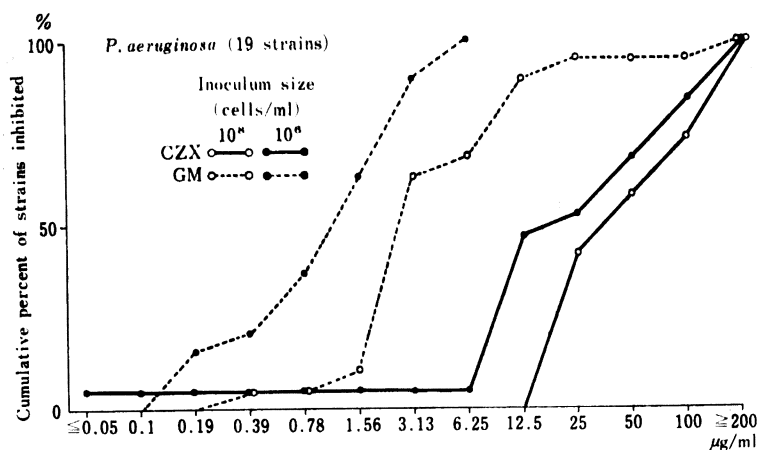


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates



ml 接種では1株を除いて、GM 12.5 µg/ml 以上の耐性株が、CZX では $\leq 0.05 \sim 1.56$ µg/ml の感受性を示した。また、CZX で200 µg/ml 以上の MIC を示す株は GM でも25 µg/ml であった。

P. aeruginosa では、10⁶ cells/ml 接種の場合、GM では0.19~6.25 µg/ml に分布したが、CZX では1株を除いて12.5 µg/ml 以上であった (Fig. 8)。10⁸ cells/ml 接種の場合、CZX では全株25 µg/ml 以上であり、GM では3.13 µg/ml に peak がみられた。

2. 吸収, 排泄

1) 対象と方法

年令25~28歳の正常健康男子6名を対象とした。試験前、肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P)、腎機能検査 (BUN, S-Cr) を行ない、正常であることを確認した。被験者は前日から禁酒かつ当日の朝食はとらないこととした。この6名を対象として、CZX 1 g および Cefotiam (CTM) 1 g を cross over 法にて one shot 静注した時の血清中濃度、尿中排泄を比較検討した。なお、CTM はセファロスポリン系薬剤の中で CZX と比較的抗菌スペクトルが類似しており、かつ最近その臨床評価が第26回日本化学療法学会総会 (昭和53年6月) でなされたので対照薬とした。薬剤投与方法としては1群3名として2群に分け、前者に1回目は CZX を投与し、2回目は CTM を投与した。後者は1回目に CTM、2回目に CZX を投与した。なお、第1回目投与と第2回目投与との間には wash out のため1週間の期間を置いた。薬剤投与前に、当該抗生剤の皮内テストを行ない、陰性であることを確かめた上で、試験薬 (CZX もしくは CTM) 1 g を

生理食塩水 20 ml に溶解し、3分かけて静注した。投与前、投与後5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間に採血し、投与前、投与後2時間、4時間、6時間、8時間に採尿を行なった。摂水は投与直後、2時間、4時間目に約200 ml とし、食事は6時間目に行なった。なお、被検薬剤 CZX 1 g (Lot. 16058 YK)、CTM 1 g (製造番号 01534 Z) を使用した。

CZX および CTM の薬剤濃度測定は、検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633、検定培地としてクエン酸ナトリウム培地を用いて薄層ディスク法により藤沢薬品中央研究所において実施した。標準液は血清中濃度測定においては新鮮ヒト血清を、尿中濃度測定において

Fig. 9 Serum levels of CZX and CTM in cross over study

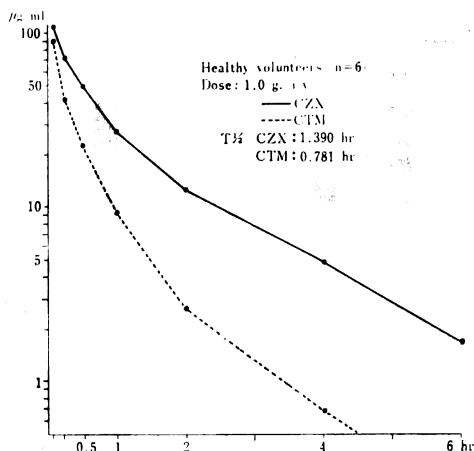


Table 2 Serum levels of CZX and CTM in cross over study

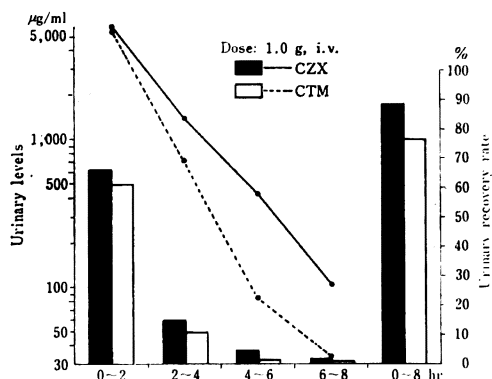
CZX 1 g, i.v.

Case	1/2	1/4	1/2	1	2	4	6 hr
A	83.0	60.0	50.0	29.0	13.5	4.8	1.86
B	110.0	71.0	48.0	26.6	15.0	5.0	1.28
C	100.0	58.0	43.0	29.0	11.2	4.2	1.85
D	100.0	60.0	40.0	19.0	6.7	2.7	1.28
E	137.0	96.0	58.0	24.0	14.0	5.3	1.80
F	115.0	86.0	54.0	34.0	14.0	6.5	2.00
$\bar{x}$	107.5	71.8	48.8	26.9	12.4	4.75	1.68
S. E.	± 7.41	± 6.47	± 2.74	± 2.08	± 1.25	± 0.51	± 0.13

CTM 1 g, i.v.

Case	1/2	1/4	1/2	1	2	4	6 hr
A	70.0	37.0	20.0	7.8	3.2	0.84	0
B	94.0	31.7	11.8	4.8	1.0	0.17	0
C	96.0	36.0	20.0	4.9	0.99	0.12	0
D	110.0	52.0	35.5	20.5	4.1	1.40	0.50
E	81.0	41.0	22.0	7.1	2.6	0.85	0
F	81.0	56.0	25.5	10.8	3.9	0.68	0
$\bar{x}$	88.7	42.3	22.5	9.32	2.63	0.68	—
S. E.	± 5.78	± 3.93	± 3.19	± 2.41	± 0.56	± 0.20	—

Fig. 10 Urinary excretion of CZX and CTM in cross over study



は M/15リン酸緩衝液 (pH 7.0) をそれぞれ用いて調整した。

血清中濃度の薬動学的解析は、血清中濃度の実測値から two compartment open model 式にしたがって MARQUARDT²⁾ の最小自乗法によるプログラムにより、

FACOM 250/38 型を使用して各パラメーターを算出した。

2) 成績

6名の投与後の両剤の血清中濃度、尿中排泄について Table 2, 3, Fig. 9, 10 に示した。CZX 1g one shot 静注後の血清中濃度の推移をみると、6名平均で5分後 107.5 μg/ml で、15分後 71.8 μg/ml、30分後 48.8 μg/ml、1時間後には 26.9 μg/ml と下降し、6時間後には 1.68 μg/ml と低い濃度となった。いっぽう、CTM 1g の場合は5分後 88.7 μg/ml、1時間後 9.32 μg/ml、4時間後 0.68 μg/ml となり、6時間後には検出されなかった。いずれの測定時でも、CZX のほうが CTM と比較して血清中濃度は高値であった。薬動学的解析結果 (Table 4) から、1g one shot 静注した際の血清中濃度は初期値 (Co) が、CZX では 124 μg/ml、CTM では 112 μg/ml であり、したがって分布容量も大きな差異はなかった。しかし、α phase および β phase の半減期は CZX ではそれぞれ 0.248 時間と 1.390 時間、CTM ではそれぞれ 0.160 時間と 0.781 時間となり、とくに β phase

Table 3 Urinary excretion of CZX and CTM in cross over study

CZX 1 g, i.v.

Case	0~2		2~4		4~6		6~8		0~8 hr
	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	%
A	3,100	57.0	460	15.6	140	4.48	110	2.46	79.6
B	6,600	59.4	1,890	25.0	430	6.02	110	1.76	92.1
C	4,000	62.4	1,500	12.9	480	4.13	80	0.37	79.8
D	8,100	71.3	1,590	14.6	530	5.62	130	2.44	94.0
E	8,200	72.2	2,300	15.0	720	6.19	109	0.48	93.8
F	5,500	75.4	590	8.4	270	4.37	76	2.52	90.6
$\bar{x}$	5,917	66.3	1,388	15.3	428	5.14	103	1.67	88.3
S. E.	± 861	± 3.1	± 296	± 2.2	± 83	± 0.37	± 8	± 0.41	± 2.5

CTM 1 g, i.v.

Case	0~2		2~4		4~6		6~8		0~8 hr
	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	$\mu\text{g/ml}$	%	%
A	860	64.9	120	2.71	61	0.85	61	3.05	71.5
B	4,500	70.7	230	6.67	12	0.51	26	0.45	78.3
C	9,960	75.7	768	6.45	75	0.95	22	0.24	83.3
D	1,720	50.9	471	28.7	178	4.84	8	0.08	84.6
E	9,400	54.5	1,880	13.2	105	1.03	52	0.41	69.1
F	6,000	52.8	760	12.5	78	1.26	32	0.38	66.9
$\bar{x}$	5,407	61.6	705	11.7	85	1.57	34	0.77	75.6
S. E.	$\pm 1,550$	± 4.22	± 259	± 3.77	± 22	± 0.66	± 8	± 0.46	± 2.8

Table 4 Pharmacokinetic parameters estimated by nonlinear least-squares fitting of serum levels of CZX and CTM for two compartment open model

Pharmacokinetic parameter		CZX	CTM
Serum level at time=0 in α phase	(A, $\mu\text{g/ml}$)	90.6	94.7
Rate constant (α phase)	(α , /hr)	2.80	4.33
Serum level at time=0 in β phase	(B, $\mu\text{g/ml}$)	33.8	17.6
Rate constant (β phase)	(β , /hr)	0.499	0.887
Rate constant	(K_{12} , /hr)	0.930	1.100
Rate constant	(K_{21} , /hr)	1.12	1.43
Serum level at time=0	(Co, $\mu\text{g/ml}$)	124	112
Half life at α phase	($T_{1/2\alpha}$, hr)	0.248	0.160
Half life at β phase	($T_{1/2\beta}$, hr)	1.390	0.781
Volume of central compartment	(Vc, l)	8.04	8.90
Volume of tissue compartment	(Vt, l)	6.66	6.87
Area under the serum level curve	(AUC, $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	100	41.7
Rate constant	(Kel, /hr)	1.24	2.69

Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated

Case No.	Age, Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment with CZX		Pyuria	Bacteriuria
				g × times × days	Route		
1	13* M	C. C. P. Hydronephrosis	G-1	0.25 × 2 × 5	i. v.	++ ++	<i>E. coli</i> (10 ⁷) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)
2	66 M	A. C. P. Urethral stricture	G-1	0.5 × 2 × 5	i. v.	+ -	<i>Enterobacter</i> (10 ⁵) <i>Enterobacter</i> (10 ⁵)
3	84 M	C. C. C. BPH	G-1	0.5 × 2 × 5	i. v.	+ ±	<i>Serratia</i> (10 ⁶) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)
4	75 M	C. C. C. BPH, Bladder stone	G-1	0.5 × 2 × 5	i. v.	++ ++	<i>Serratia</i> (>10 ⁶) <i>S. faecalis</i> (10 ⁴)
5	74 M	C. C. P. Bladder tumor	G-1	0.5 × 2 × 5	i. v.	+ -	<i>Acinetobacter</i> (>10 ⁶) <i>Acinetobacter</i> (10 ⁴)
6	57 M	C. C. C. Bladder tumor	G-1	0.5 × 2 × 5	d. i.	++ ++	<i>Serratia</i> (10 ⁶) YLO (10 ²)
7	79 F	C. C. P. Bladder tumor	G-1	0.5 × 2 × 5	d. i.	+ ++	<i>P. cepacia</i> (10 ⁵) (-)
8	61 M	C. C. C. Bladder neck sclerosis	G-1	0.5 × 2 × 5	d. i.	++ -	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁵) (-)
9	18 M	A. C. P. Neurogenic bladder	G-1	0.5 × 2 × 5	i. v.	++ -	<i>Citrobacter</i> (>10 ⁶) <i>P. aeruginosa</i> (>10 ⁶)
10	70 F	A. C. P. Hydronephrosis Urethral stricture	G-1	0.5 × 2 × 5	d. i.	++ ++	<i>S. faecalis</i> (10 ⁶) (-)
11	58 M	C. C. P. Bladder tumor	G-1	1.0 × 2 × 5	i. v.	++ ++	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)
12	70 M	C. C. C. BPH	G-1	1.0 × 2 × 5	i. v.	++ -	<i>E. coli</i> (10 ⁵) (-)
13	74 M	C. C. C. BPH. (Post-ope.)	G-2	1.0 × 2 × 5	d. i.	++ -	<i>P. morgani</i> (10 ⁵) (-)
14	35 M	C. C. P. Renal stone	G-3	0.25 × 2 × 5	i. v.	++ -	<i>E. coli</i> (10 ⁶) (-)
15	59 M	A. C. P. BPH	G-3	0.5 × 2 × 5	i. v.	+ -	<i>E. coli</i> (10 ⁶) (-)
16	60 M	A. C. P. BPH	G-3	0.5 × 2 × 5	i. v.	++ -	<i>E. coli</i> (10 ⁴) (-)
17	21 F	A. C. P. Ureteral stone	G-3	1.0 × 2 × 5	i. v.	++ -	<i>E. coli</i> (10 ⁵) (-)
18	24 M	C. C. P. Hydronephrosis	G-3	1.0 × 2 × 5	d. i.	++ +	<i>A. xylosoxidans</i> (10 ⁶) <i>A. xylosoxidans</i> (10 ⁶)
19	69 M	C. C. C. BPH	G-4	0.25 × 2 × 5	i. v.	+ -	<i>E. coli</i> (10 ⁵) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)
20	70 M	C. C. C. Bladder tumor	G-4	0.5 × 2 × 5	i. v.	++ -	<i>Acinetobacter</i> (10 ⁵) (-)
21	52 F	C. C. C. Ut. ca. (Post-ope.)	G-4	1.0 × 2 × 5	i. v.	+ +	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁶) YLO (10 ³)
22	65 F	C. C. C. Bladder tumor	G-4	1.0 × 2 × 5	i. v.	± +	<i>E. coli</i> (10 ⁵) (-)
23	74 M	C. C. C. BPH	G-6	0.5 × 2 × 5	d. i.	+ -	<i>Corynebacterium</i> (10 ⁴) YLO (10 ⁴) (-)

*Body weight: 50 kg

with Ceftizoxime (CZX)

Evaluation	Side effect	Remarks (Antibiotics before CZX)
Poor	None	AMPC(0.5 g/day) Poor
Poor	None	CIPC(1.5 g/day) Poor
Poor	None	CIPC(1.5 g/day) Poor
Poor	None	Sulfamethizole (3 g/day) ?
Poor	None	CEZ(4 g/day) Poor
Moderate	None	Sulfamethizole (3 g/day) Poor
Moderate	None	CET(2 g/day) Poor
Excellent	None	(-)
Moderate	None	(-)
Moderate	None	Nalidixic acid(1.5 g/day) Relapse
Poor	None	CEZ(2 g/day) Poor
Excellent	None	CIPC(1.5 g/day) Poor
Excellent	None	CFPC(1.5 g/day) Poor
Excellent	None	AMPC(1.5 g/day) Poor
Excellent	None	(-)
Excellent	None	(-)
Excellent	None	TAPC(750 mg/day) Poor
Poor	None	(-)
Moderate	None	(-)
Excellent	None	(-)
Poor	None	CIPC(1.5 g/day) Poor
Moderate	None	SBPC(3 g/day) Poor
Excellent	None	S-T combination (3 tab/day) ?

の半減期が約1.78倍 CZX のほうが長かった。

尿中排泄率では0～2時間でCZXは66.3%, CTMは61.6%と両剤ともに大部分が2時間までに排泄され、8時間までの排泄率はCZXで88.3%, CTMで75.6%であった。

I. 臨床的検討

1. 対象と方法

1978年10月から1979年2月までに東京大学付属病院泌尿器科およびその関連病院に入院した患者のうち、UTI薬効評価基準(第2版)³⁾による複雑性尿路感染症23例と急性腎盂腎炎から敗血症をきたした1例の計24例を対象とした。複雑性尿路感染症の内訳は慢性複雑性膀胱炎(C.C.C.)11例、急性複雑性腎盂腎炎(A.C.P.)6例、慢性複雑性腎盂腎炎(C.C.P.)6例であった。本剤投与前に他の抗菌剤が投与されていたものは17例あり、大部分はセファロsporin系または合成ペニシリン系薬剤で、いずれも無効例であった。かつ、対象患者はいずれもアレルギー既往歴がなく、また、CZX皮内テスト陰性例であった。複雑性尿路感染症23例の投与量および投与法は1回0.25g 1日2回5日間が3例(静注)、1回0.5g 1日2回5日間が13例(静注8例、点滴5例)、1回1g 1日2回5日間が7例(静注5例、点滴2例)であった。

なお、本剤使用期間中は、Case 24(Tobramycin併用)を除き、他の抗生剤を併用しなかった。

効果判定はUTI薬効評価基準³⁾にしたがって行なった。

副作用に関しては、投与開始から終了までの自覚的・症状の有無を観察した。また、各症例について投与前後の血液像、肝機能、腎機能を検討した。

2. 成績

複雑性尿路感染症23例の臨床成績をTable 5に示した。また、UTI薬効評価基準の群別にしたがって分類し、総合臨床効果をまとめたものがTable 6である。単独感染は22例であり、その内訳はカテーテル留置群(第1群)が12例と半数を占め、前立腺術後感染症(第2群)1例、その他の上部尿路感染症(第3群)5例、その他の下部尿路感染症(第4群)4例であった。第1群の有効率が50%であったが他の群の有効率は高く、単独感染群では著効8例、有効6例、無効8例であった。混合感染はカテーテル非留置症例(第6群)1例で著効であっ

Table 6 Overall clinical efficacy of CZX classified by type of infection

	Group	No. of cases	(Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	12	(52.2%)	2	4	6	50.0%
	2nd group (Post prostatectomy)	1	(4.3%)	1			100.0%
	3rd group (Upper U. T. I.)	5	(21.7%)	4		1	80.0%
	4th group (Lower U. T. I.)	4	(17.4%)	1	2	1	75.0%
	Sub total	22	(95.7%)	8	6	8	63.6%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)						
	6th group (No. catheter indwelt)	1	(4.3%)	1			100.0%
	Sub total	1	(4.3%)	1			100.0%
	Total	23	(100%)	9	6	8	65.2%

Table 7 Overall clinical efficacy of CZX in complicated UTI

0.25~1.0 g×2/day, 5 days treatment

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	9		4	13 (56.5%)
Decreased				
Replaced	2		4	6 (26.1%)
Unchanged	2	1	1	4 (17.4%)
Efficacy on pyuria	13 (56.5%)	1 (4.3%)	9 (39.1%)	Case total 23
Excellent	9 (39.1%)			Overall effectiveness rate 15/23 (65.2%)
Moderate	6			
Poor	8			

た。全体を総合すると、有効率は65.2%であった。

次にこの23例の本剤の膿尿と細菌尿に関する効果について検討した成績が Table 7 である。膿尿についてみると、正常化したものが13例 (56.5%)、改善1例 (4.3%)、不変9例 (39.1%) であった。細菌尿については陰性化したものが13例 (56.5%)、菌交代したものが6例 (26.1%)、存続したものが4例 (17.4%) であった。

菌種別に細菌学的効果を検討した。Table 8 に示すように総分離菌株数は24株であり、*E. coli* 8株、*Serratia* 3株、*Acinetobacter* 2株が主なもので他菌種は1株

ずつであった。全体に消失率はよく、24株中20株 (83.3%) が消失した。また、投与前の検出菌が投与後も存続したものは4例に4株認めたが、いずれもカテーテル留置もしくは400 µg/ml 以上の CZX 耐性菌による症例であった。投与後出現株は *P. aeruginosa* 4株、YLO 2株、*S. faecalis* 1株の計7株であった (Table 9)。

分離菌で保存しえた菌株について CZX と CEZ の MIC を測定した (Table 10)。細菌が存続した4株に対する 10⁶ cells/ml 接種時の CZX の MIC をみると、Case No. 2 の *Enterobacter* は0.2 µg/ml と低値だが、

Table 8 Bacteriological response to CZX in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	8	8 (100%)	
<i>Serratia</i>	3	3 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>P. morganii</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>Enterobacter</i>	1		1
<i>Acinetobacter</i>	2	1 (50%)	1
<i>Citrobacter</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	1		1
<i>P. cepacia</i>	1	1	
<i>A. xylosoxidans</i>	1		1
<i>Corynebacterium</i>	1	1	
<i>S. faecalis</i>	1	1	
YLO	1	1	

*Persisted: Regardless of bacterial count

Fig. 11 Case No. 24 63 yr. Male: Acute pyelonephritis, Sepsis (BPH, D. M.)

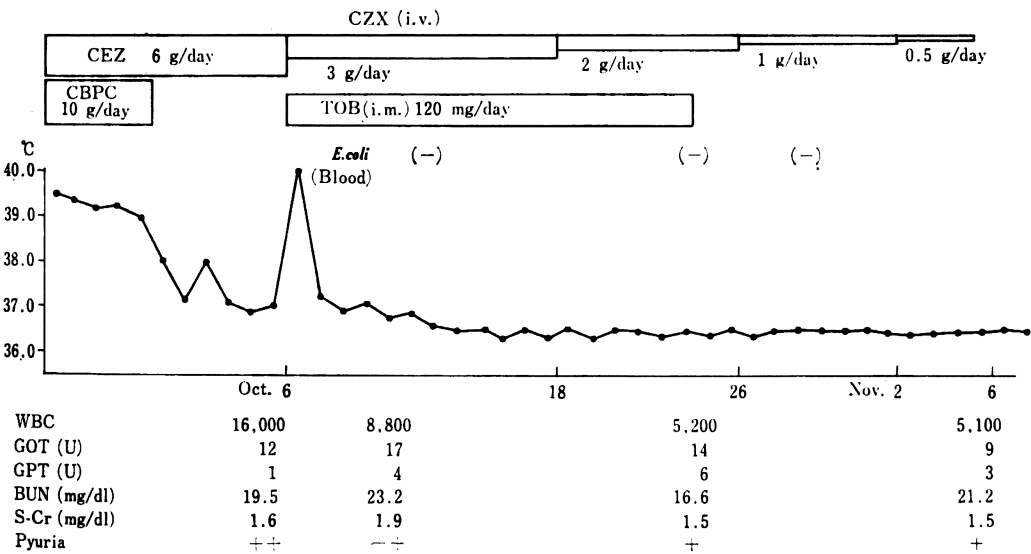


Table 9 Strains* appearing after CZX treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strain (%)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (57.1%)
YLO	2 (28.6%)
<i>S. faecalis</i>	1 (14.3%)
Total	7(100.0%)

*:Regardless of bacterial count

Case No. 5 の *Acinetobacter*, Case No. 18 の *Achromobacter* は400 $\mu\text{g/ml}$ 以上, Case No. 11の *P. aeruginosa* は25 $\mu\text{g/ml}$ と高値であった。また, 交代菌の MIC も Case No. 19の *P. aeruginosa* 以外すべて50 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。

次に急性腎盂腎炎から敗血症をきたした Case No. 24 について述べる (Fig. 11)。

Case No. 24 63才, 男性, 敗血症 (急性腎盂腎炎)

Table 10 Antibacterial activity of CZX and CEZ against clinical isolates

Case No.	Isolates Before After	10 ⁸ cells/ml		10 ⁶ cells/ml	
		CZX	CEZ	CZX	CEZ
1	<i>E. coli</i>	0.1	200	< 0.1	12.5
	<i>P. aeruginosa</i>	200	> 400	100	> 400
2	<i>Enterobacter</i>	200	> 400	0.2	> 400
	<i>Enterobacter</i>	400	> 400	0.2	> 400
3	<i>Serratia</i>	100	400	0.39	> 400
	<i>P. aeruginosa</i>	100	> 400	50	> 400
4	<i>Serratia</i>	3.13	400	0.78	400
	<i>S. faecalis</i>	400	50	50	50
5	<i>Acinetobacter</i>	> 400	> 400	400	> 400
	<i>Acinetobacter</i>	400	> 400	400	> 400
6	<i>Serratia</i>	> 400	> 400	50	> 400
	YLO	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
7	<i>P. cepacia</i> (-)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
8	<i>P. mirabacis</i> (-)	0.1	12.5	0.1	6.25
9	<i>Citrobacter</i>	400	> 400	200	> 400
	<i>P. aeruginosa</i>	100	> 400	100	> 400
10	<i>S. faecalis</i> (-)	> 400	50	200	25
11	<i>P. aeruginosa</i>	200	> 400	25	> 400
	<i>P. aeruginosa</i>	400	> 400	200	> 400
12	<i>E. coli</i> (-)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
13	<i>P. morgani</i> (-)	25	> 400	0.78	> 400
14	<i>E. coli</i> (-)	400	> 400	50	> 400
15	<i>E. coli</i> (-)	25	> 400	0.1	0.78
16	<i>E. coli</i> (-)	0.78	1.56	0.1	0.78
17	<i>E. coli</i> (-)	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
18	<i>A. xylosoxidans</i>	> 400	> 400	> 400	> 400
	<i>A. xylosoxidans</i>	> 400	> 400	> 400	> 400
19	<i>E. coli</i>	< 0.1	100	< 0.1	3.13
	<i>P. aeruginosa</i>	50	> 400	12.5	> 400
20	<i>Acinetobacter</i>	50	> 400	25	> 400
	(-)	—	—	—	—
21	<i>K. pneumoniae</i>	25	> 400	0.1	> 400
	YLO	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
22	<i>E. coli</i> (-)	< 0.1	25	< 0.1	3.13
23	<i>Corynebacterium</i>	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	YLO	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	(-)	—	—	—	—

N. D.: Not done

Table 11 Laboratory findings before and after treatment with Ceftizoxime (CZX)

Case No.		RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Pt ($\times 10^4$ / mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
1	B	405	11.4	33.8	18,300	25.9	9	4	24.5	1.5	142	4.9	109
	A	387	11.3	32.6	14,500	23.8	9	5	21.5	1.4	141	5.1	111
2	B	479	15.6	45.8	7,900		39	34	13.5	0.94	139	4.0	103
	A	431	13.9	41.5	6,000		33	38	12.2	1.17	140	4.2	102
3	B	389	11.8	37.2	5,700	17.2	10	3	14.8	0.9	144	4.7	99
	A	383	11.6	36.8	5,500	21.3	11	4	12.6	0.7	140	4.5	101
4	B	433	13.5	40.8	7,300	23.2	28	34	12	1.3	141	4.8	102
	A	433	13.6	39.9	9,200	28.2	27	29	13	1.2	140	3.8	102
5	B	291	8.9	27.1	12,200	23.1	22	15	14	1.3	134	4.2	98
	A	290	8.7	26.6	5,700	20.9	20	8	12	1.2	137	4.3	99
6	B	289	9.3	28.8	7,600	23.2	25	13	22	1.3	141	4.3	108
	A	289	9.1	28.5	5,700	21.7	37	20	18	1.5	144	4.6	112
7	B	438	13.5	40.4	8,500	12.6	49	21	15	0.9	128	3.9	87
	A	485	15.2	45.1	6,500	20.5	43	28	29	0.8	135	4.4	90
8	B	308	9.3	28.7	31,000	14	33	13	75	6.0	138	4.3	105
	A	374	11.0	33.2	7,000	8.2	49	35	35	2.3	142	3.9	107
9	B	464	12.5	39.1	8,500	15.8	40	28	21	1.1	137	4.6	98
	A	471	13.1	39.7	6,800	23.6	20	28	12	0.9	143	4.7	101
10	B	377	10.6	31.8	6,800	26	26	14	58	2.4	138	4.9	105
	A	388	10.9	33.4	14,200	31	30	13	22	1.4	140	5.5	104
11	B	417	13.0	39.6	6,400	22.3	18	13	9.6	1.0	138	3.3	101
	A	401	12.5	36.2	6,300	21.0	9	5	12.3	0.8	141	3.5	102
12	B	390	12.7	36.5	7,200		22	16	18.0	1.22	140	4.6	101
	A	398	13.0	37.7	6,300		21	16	16.8	1.38	142	4.6	101
13	B	350	11.2	33.9	8,400	23	30	14	15	0.8	137	4.2	101
	A	333	10.9	32.2	5,700	35	22	10	11	0.7	142	4.4	105
14	B	360	10.9	33.9	7,200	32.4	12	11	21.7	2.0	137	4.8	110
	A	430	12.6	35.3	7,700	33.5	7	5	23.4	2.4	141	4.6	109
15	B	437	12.6	37.7	17,500	15.8	22	15	19.4	1.1	146	3.8	107
	A	437	12.8	39.3	6,500	24.3	11	14	11.7	0.7	143	4.1	107
16	B	464	15.0	44.9	12,900	14.2	25	22	13.8	1.35			
	A	411	13.3	38.4	4,100	20.6	32	35	10.6	1.00			
17	B	390	12.0	35.9	9,400		26	25	12.2	0.96	139	4.8	96
	A	373	11.6	34.2	7,000		23	20	13.8	1.18	139	5.1	93
18	B	489	15.8	46.0	7,100	20	21	10	12	1.0	142	3.8	105
	A	476	15.3	45.0	6,000	22	26	18	10	1.0	141	4.0	106
20	B	366	12.2	37.0	7,200	23.0	16	9	12.3	0.8	147	4.3	110
	A	321	10.8	33.5	5,900	20.3	18	8	11.8	0.7	140	3.8	107
21	B	432	12.7	36.9	9,000	16.1	12	8	10.7	0.8	143	3.6	104
	A	434	13.3	38.8	5,900	19.9	8	4	15.3	1.2	138	3.6	101
22	B	460	13.4	40.0	9,100		26	22	14.8	0.82	143	4.1	104
	A	459	13.6	40.1	8,000		25	22	15.5	0.96	145	4.4	103
23	B	477	15.7	45.3	7,200	14	29	19	22	1.5	135	5.2	99
	A	446	14.7	42.3	7,600	11.7	26	21	17	1.1	137	4.6	102
24	B	284	8.6	26.0	16,000	20.5	12	1	19.5	1.6	156	3.1	118
	A	353	11.1	33.3	5,100	33.3	9	3	21.2	1.5	141	4.1	105

B: Before administration of Ceftizoxime, A: After administration

前立腺肥大症および糖尿病のある患者で、昭和53年8月末、発熱、頻尿、排尿痛にて近医にて治療、一旦改善。9月8日から再び発熱、改善せず9月19日入院。入院時40℃の発熱、CBPC 5.0 g/l 2回投与しても効果なく、CEZ(2g×3)を追加、やや改善したが37℃前後の発熱が続いた。10月6日再び40℃の発熱、血液培養にて *E. coli* 検出。CZX (1g×3) 静注と Tobramycin (60 mg×2) 筋注にて治療開始。Fig. 11 に示すとおり、3g(分3)を12日、2g(分2)を8日間、1g(分2)を7日間、0.5g(分2)を3日間、計60.5gを使用した。Tobramycin は18日間投与した。発熱は投与翌日から37℃台に下降し、血液培養は陰性化した。糖尿は投与終了時まで軽度持続した。

なお、副作用としての自他覚的症状は1例もみられなかった。投与前後の検査所見は、Table 11 に示した。症例7で BUN が15→29に軽度上昇しているが、一過性であり、クレアチニンの上昇はみられなかった。症例8で GOT が33→49に上昇しているが、投与2日目に輸血をしているため、本剤との関係は不明であった。その他の症例では異常所見は認められなかった。

Ⅱ. 考 案

Ceftizoxime (CZX) は既存のセファロスポリン系薬剤に比較して、グラム陰性菌に対する抗菌力がきわめて強い。尿路感染症の起炎菌の大部分はグラム陰性桿菌であるので、尿路感染症の治療には最適であると言える。著者らの臨床分離株に対する本剤の MIC の成績では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* は、 10^8 cells/ml 接種の場合でも、大部分の菌株が $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下でありまた、インドール陽性 *Proteus*, *S. marcescens* は CEZ では耐性を示すことが多いが、本剤の MIC は低値であった。*S. marcescens* では接種菌量による差はみられたが、 10^6 cells/ml 接種で、20株中17株(85%)が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、GM で $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株で1株を除いて $\leq 0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ のよい感受性を示した。このことから、本剤は GM 耐性 *Serratia* 感染症に対し有力な治療薬となり得るであろう。

しかし、*P. aeruginosa* に対しては、上記のグラム陰性桿菌に比較して抗菌力が劣る。 10^8 cells/ml 接種では全株 $25 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、明らかに GM の抗菌力が優れていた。しかし、本剤に対する高度耐性菌($200 \mu\text{g/ml}$ 以上)は5株(26.3%)であったので、投与量、投与方法等も考慮すれば、*P. aeruginosa* による尿路感染症にも使用し得るだろう。

血清中濃度の推移、尿中排泄について本剤1gの one

shot 静注にて検討したが、他のセファロスポリン系薬剤と同様に血清中濃度は静注後約1時間は比較的すみやかに下降する α phase がみられる。CTM と比較して β phase の半減期が1.78倍長いことから、同一投与量で、ある濃度の持続時間は約2倍、たとえば $10 \mu\text{g/ml}$ 以上の持続時間でみると、CTM では約1時間に対し、CZX は2.4時間となる。

いっぽう、尿中濃度は0～2時間は両剤に大きな差異は認められないが、2～4時間では、CZX で $1,388 \mu\text{g/ml}$ に対し CTM で $705 \mu\text{g/ml}$ 、4～6時間では CZX $428 \mu\text{g/ml}$ に対し CTM $85 \mu\text{g/ml}$ 、6～8時間では CZX $103 \mu\text{g/ml}$ に対し CTM $34 \mu\text{g/ml}$ となり、CZX の血清中半減期が CTM より1.78倍長いことは尿中排泄の持続性に反映され、上述のとおり尿中濃度は2～8時間で CTM より有意に高い。これらのことは殺菌効果において、とくに MIC の比較的高い弱毒菌に CTM より効果的であろうことが示唆される。

複雑性尿路感染症に対し、本剤を1日0.5g～2.0g 5日間使用し、UTI 研究会の薬効評価基準により総合臨床効果を検討した。その成績は著効9例、有効6例、無効8例で、有効率は65.2%であり、複雑性尿路感染症の成績としては良好であった。第1群(単独感染、カテーテル留置症例)が12例と約半数を占めているにもかかわらずこのような好成績となったことには注目値する。

また、細菌学的効果をみると分離菌24株中20株(83.3%)が消失した。投与後出現株で、*P. aeruginosa* が4株も出現していることは、本剤の抗菌力が *P. aeruginosa* に対し、劣っているという *in vitro* の成績が臨床的に反映されたと思われる。*P. aeruginosa* が存続もしくは交代菌となった症例は5例あるが、そのうち4例は UTI 基準の第1群であった。このことが第1群の有効率が50%と低くなった要因であった。これら5例の投与量は1日0.5g が2例、1.0g が2例、2.0g が1例であり、Table 10 にみられるように投与後分離の *P. aeruginosa* の MIC (接種菌量: 10^6 cells/ml) は $200 \mu\text{g/ml}$ が1株、 $100 \mu\text{g/ml}$ が2株、 $50 \mu\text{g/ml}$ が1株、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ が1株であった。高度耐性菌が少ないので、*P. aeruginosa* 感染症には投与量を増加して臨床成績を検討する必要がある。

敗血症1例(Case No. 24)に本剤と Tobramycin とを併用して治療した。血液からの分離菌について基礎的な検討を行っていないので、両剤のいずれが強力に作用したか、両剤の併用効果があったかは判定できなかった。

副作用に関しては、発疹や発熱等のアレルギー症状を呈した例は1例もなく、その他の自他覚的副作用もみら

れなかった。また、臨床検査所見では、BUN の上昇が 1 例、GOT の上昇が 1 例認められたが、後者については投与期間中の輸血の影響もあり本剤との関係は不明であった。敗血症の 1 例を除いては全例 5 日間投与であり総投与量も少なかったが、今回の検討の限りでは安全性の高い薬剤と思われた。

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 FK 749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) MARQUARDT, D. W.: An algorithm for least squares estimation of non-linear parameters. J. Soc. Indust. Appl. Math. 11: 431~441, 1963
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF CEFTIZOXIME IN URINARY TRACT INFECTION

HIROICHI KISHI, TAKASHI TOMINAGA and TADAO NIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

RYUZO MIYAMURA

Department of Urology, Saitama Chuo Hospital of Social Health Insurance

Laboratory and clinical investigations were performed on a new cephalosporin, ceftizoxime.

The antibacterial activities of ceftizoxime against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and indole positive *Proteus* were extremely stronger than other used cephalosporins. With inoculum size of 10^8 cells/ml, most of the strains of *S. marcescens* were inhibited with $6.25 \mu\text{g/ml}$ of ceftizoxime.

The strains of *P. aeruginosa* were resistant to ceftizoxime, but susceptible to gentamicin.

Serum levels and urinary recovery rates of intravenous injection of ceftizoxime were compared with those of cefotiam in 6 healthy volunteers by cross over study. Serum levels of ceftizoxime were higher than those of cefotiam at each time. The urinary recovery rates within 8 hours were 88.3 % of ceftizoxime and 75.6 % of cefotiam.

Of 23 cases with complicated urinary tract infection, excellent response was seen in 9 cases, good in 6 cases and poor in 8 cases. Effectiveness rate was 65.2 %. One case of sepsis following pyelonephritis was treated by combination of ceftizoxime and tobramycin and cured.

Abnormal clinical laboratory data were showed in 1 case with elevated BUN.