

泌尿器科領域における Ceftizoxime (CZX) の基礎的、臨床的検討

岡田 敬司・村上 泰秀・河村 信夫・大越 正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

齊 藤 豊 一

虎の門病院泌尿器科

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

新しいセファロスポリン系抗生剤 Ceftizoxime について、試験管内抗菌力、血清中濃度、尿中排泄率を測定し、さらに尿路感染症患者を対象に、臨床的検討を行った。

尿路感染症由来菌株に対する Ceftizoxime の抗菌力は、CEZ, CTX, CTM, CEX と比較すると、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* に対してはもっとも強いものであった。グラム陽性菌に対してはやや劣る成績であった。1時間点滴静注後の最高血清中濃度は、500 mg 投与の場合、平均 26.3 $\mu\text{g/ml}$ 、1,000 mg 投与の場合、54.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、8時間までの尿中排泄率はいずれもほぼ85%であった。

臨床効果の検討では、尿路感染症患者22例に対して Ceftizoxime を1日量 500 mg から 2 g で筋注、静注または点滴静注によって投与した。その結果、効果判定可能例18例中著効3例、有効9例、無効6例で有効率66.7%であった。

副作用は全例に認められなかった。

はじめに

Ceftizoxime (CZX) は、新しい注射用セファロスポリン系抗生物質で、とくにグラム陰性桿菌に対する抗菌力が強く、また、その抗菌スペクトルも広いとされ、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* などに対しても抗菌活性を有するとされている¹⁾。

そこで、われわれは本剤の臨床的有用性を検討するために、教室保存臨床分離菌株の薬剤感受性分布および健康成人における吸収・排泄動態を調べ、また、尿路性器感染症患者に使用し、その有効性を検討したので、それらの成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 実験方法

昭和52年および昭和53年に尿路感染症患者から分離された *E. coli* 105株, *K. pneumoniae* 45株, *P. mirabilis* 14株, *E. cloacae* 15株, *C. freundii* 22株, *P. aeruginosa* 53株, *S. marcescens* 36株, *A. faecalis* 10株, *S. epidermidis* 37株および *S. faecalis* 39株の計 376株に対する CZX の抗菌力を、日本化学療法学会標準法²⁾に従い平板希釈法で測定した。接種菌量は1夜培養液 (10^8 cells/ml) およびその100倍希釈菌液 (10^6

cells/ml) を使用した。

同時に、Cefazolin (CEZ), Cefotaxime (CTX), Cefotiam (CTM), Gentamicin (GM) および Cephalixin (CEX) または Carbenicillin (CBPC) の MIC を同様の方法で測定し比較検討した。

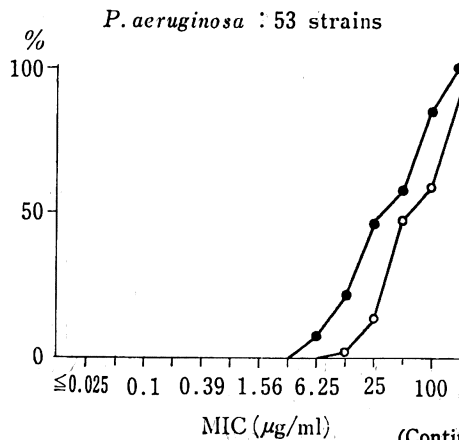
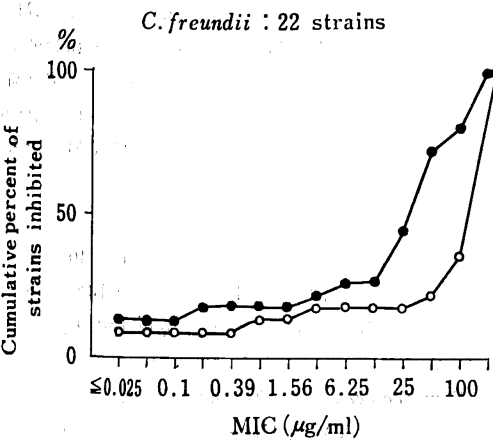
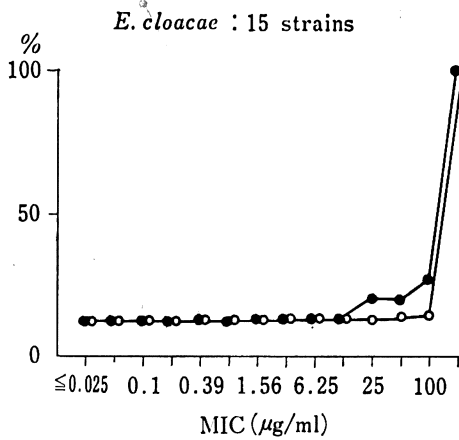
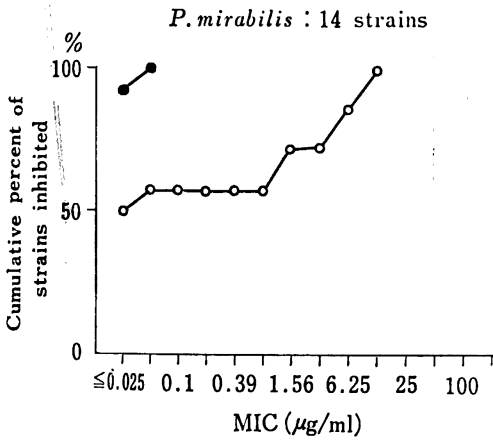
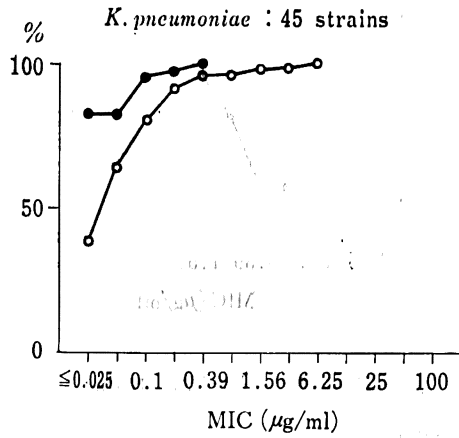
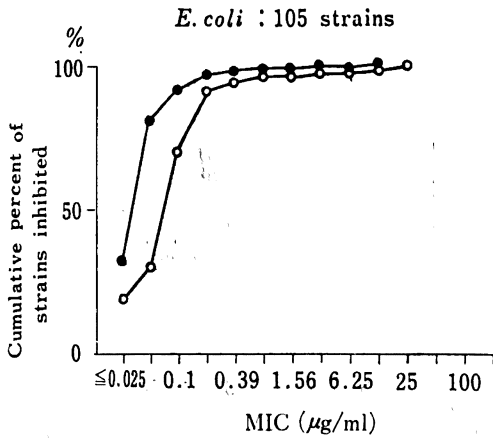
2. 成 績

CZX に対する各菌種の感受性分布を 10^6 cells/ml 接種時と 10^8 cells/ml 接種時とを対比して Fig. 1 に示した。 10^6 cells/ml 接種時の感受性分布は、 10^8 cells/ml 接種時のそれと比較すると、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *P. aeruginosa*, *A. faecalis*, *S. epidermidis* および *S. faecalis* では1~2段階、*P. mirabilis* および *S. marcescens* では5~8段階感受性側に位置していた。以下 10^6 cells/ml 接種時での検討成績を他の抗生剤と比較して述べる。

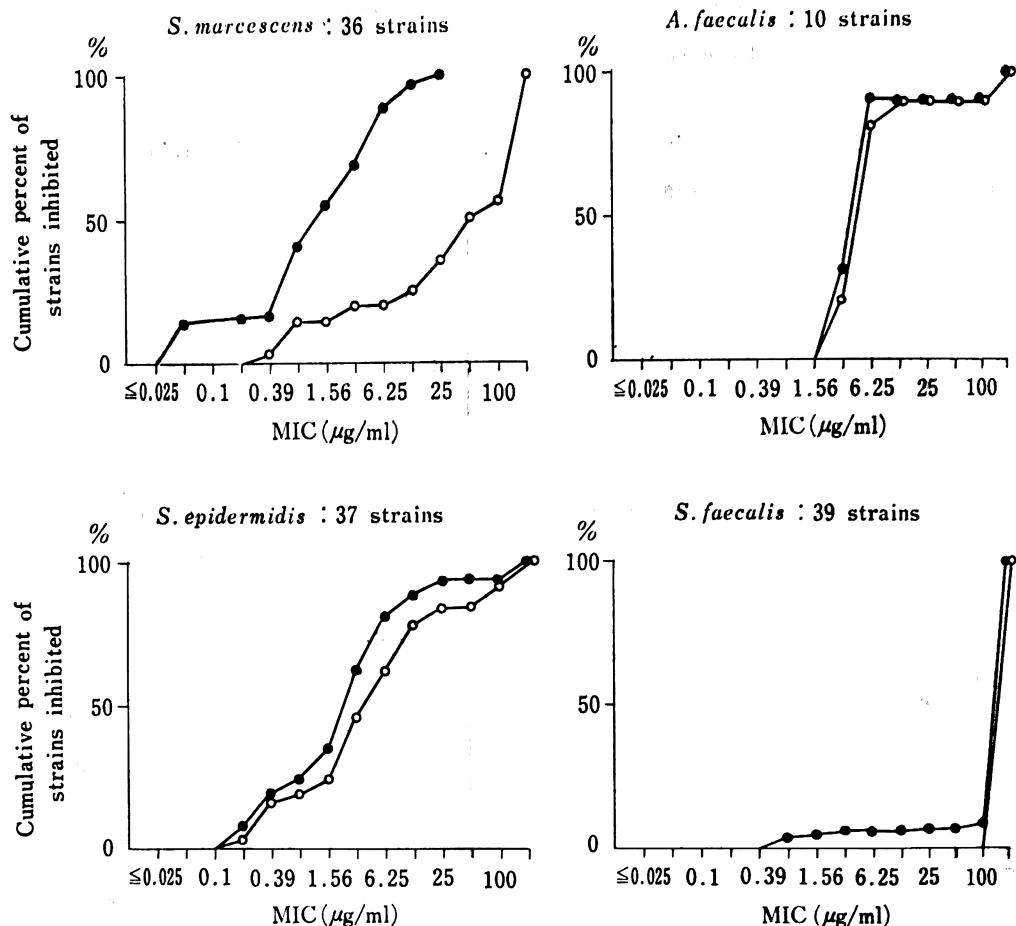
E. coli の各薬剤の感受性分布は Fig. 2 に示すとおりで、CZX の抗菌力がもっとも強く、0.05 $\mu\text{g/ml}$ に peak があり、0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で105株中85株の発育阻止が得られた。また、CZX と CEZ, CZX と CTM との抗菌力の相関は Fig. 3, 4 に示すとおりである。すなわち、CEZ の MIC は全株について 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったが、このうち104株 (99.0%) は CZX の 0.78

Fig.1 Sensitivity distribution of clinical isolates to Cefprozime (CPZ)

Inoculum size : 10^8 cells/ml ●—●
 10^4 cells/ml ○—○



(Continued)



μg/ml 以下で発育を阻止され、CTM 100 μg/ml 以上の耐性株 (1 株) は本剤 12.5 μg/ml で発育阻止を受けた。

K. pneumoniae の各薬剤に対する感受性分布、CZX と CEZ および CZX と CTM との抗菌力の相関をそれぞれ Fig. 5, 6 および 7 に示す。45 株中 37 株 (82.2%) が CZX 0.025 μg/ml 以下で発育を阻止され、残る 8 株も 0.39 μg/ml 以下で発育を阻止され、*E. coli* と同様、耐性株は皆無であった。この成績は CTX より 1 段階、CTM および GM より 4~5 段階、CEZ および CEX より 8 段階程度すぐれたものであった。CEZ 中等度耐性株 (MIC: 25 μg/ml) 3 株はいずれも CZX の 0.2 μg/ml 以下で発育が阻止された。

P. mirabilis および *C. freundii* の各薬剤に対する感受性分布は Fig. 8 および 9 に示す。*P. mirabilis* に

対しては CZX と CTX の抗菌力は ≤0.025 から 0.05 μg/ml と MIC 分布範囲が狭く、CTM および GM より 5~6 段階、CEZ および CEX より 9~10 段階すぐれていた。いっぽう、*C. freundii* に対しては各薬剤ともその MIC は広範囲に分布しているが、12.5 μg/ml までの累積発育阻止率でみると、CZX は GM より劣るが、CTX と同等、CEZ、CTM、CEX に比しすぐれていた。

P. aeruginosa (53 株) に対しては、Fig. 10 に示すように CZX の抗菌力は GM に劣るが、CBPC よりもやや強く、CBPC 100 μg/ml 以上耐性株の 1 株は 12.5 μg/ml で発育が阻止された (Fig. 11)。

S. marcescens の感受性分布は Fig. 12 に示してある。CEZ、CEX、CTM など従来のセファロスポリン系抗生剤の抗菌力は弱く、全株または大部分の株が MIC 100

Fig.2 Sensitivity distribution of *E. coli* (105 strains) to CZX and other antibiotics

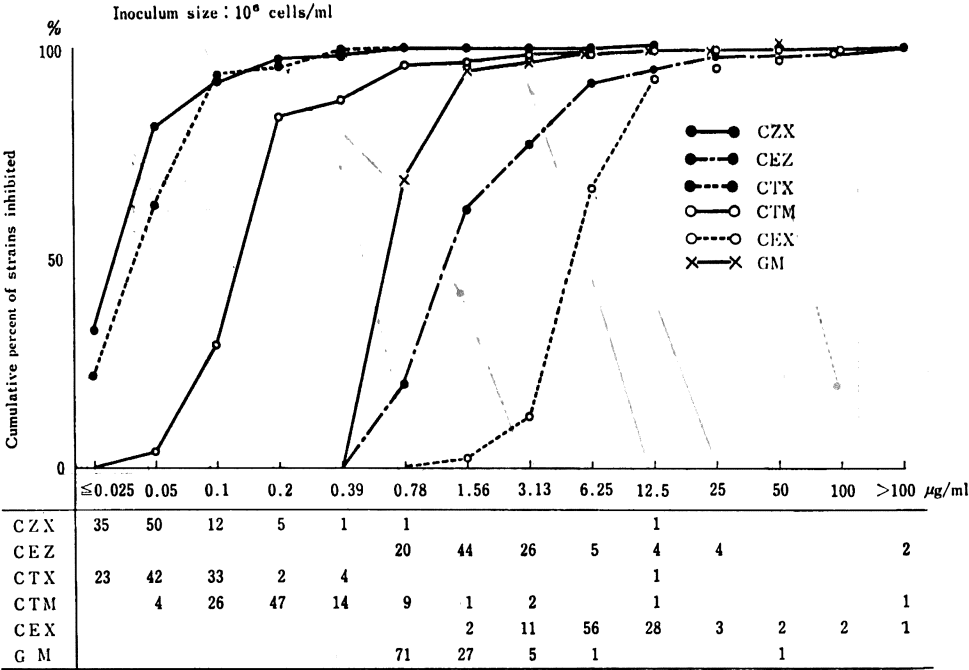


Fig.3 Correlogram between MICs of CZX and CEZ (*E. coli* 105 strains)

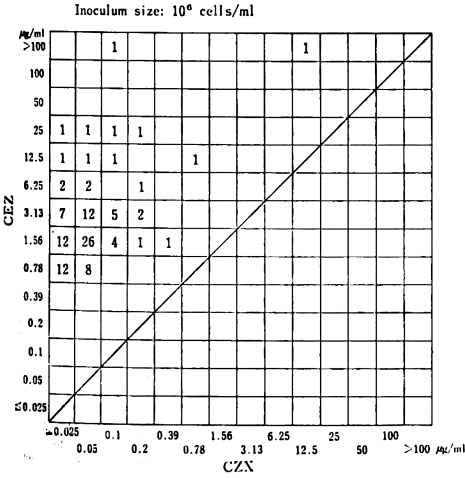


Fig.4 Correlogram between MICs of CZX and CTM (*E. coli* 105 strains)

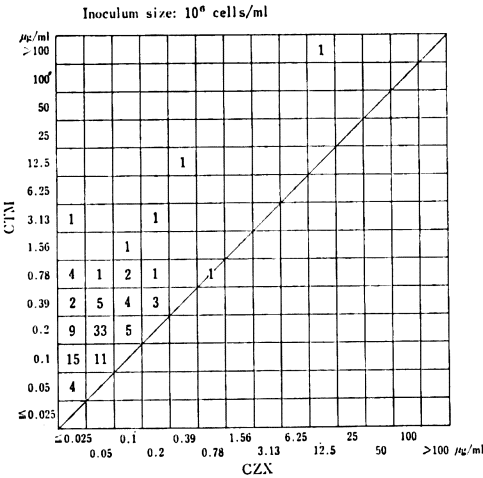


Fig. 5 Sensitivity distribution of *K. pneumoniae* (45 strains) to CZX and other antibiotics

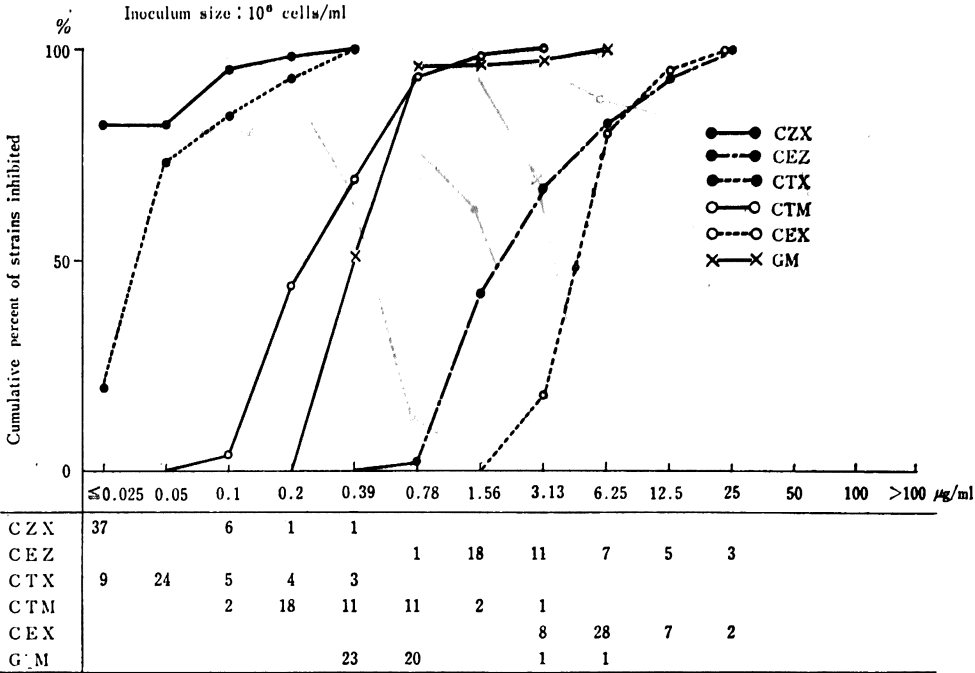


Fig. 6 Correlogram between MICs of CZX and CEZ (*K. pneumoniae* 45 strains)

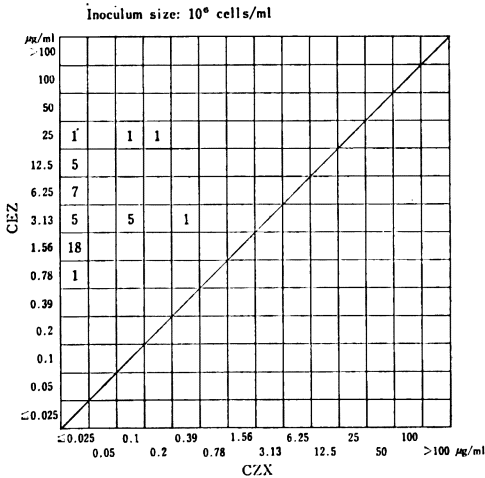


Fig. 7 Correlogram between MICs of CZX and CTM (*K. pneumoniae* 45 strains)

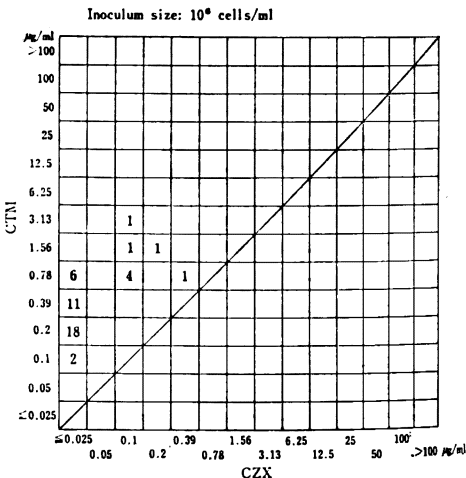


Fig.8 Sensitivity distribution of *P. mirabilis* (14 strains) to CZX and other antibiotics

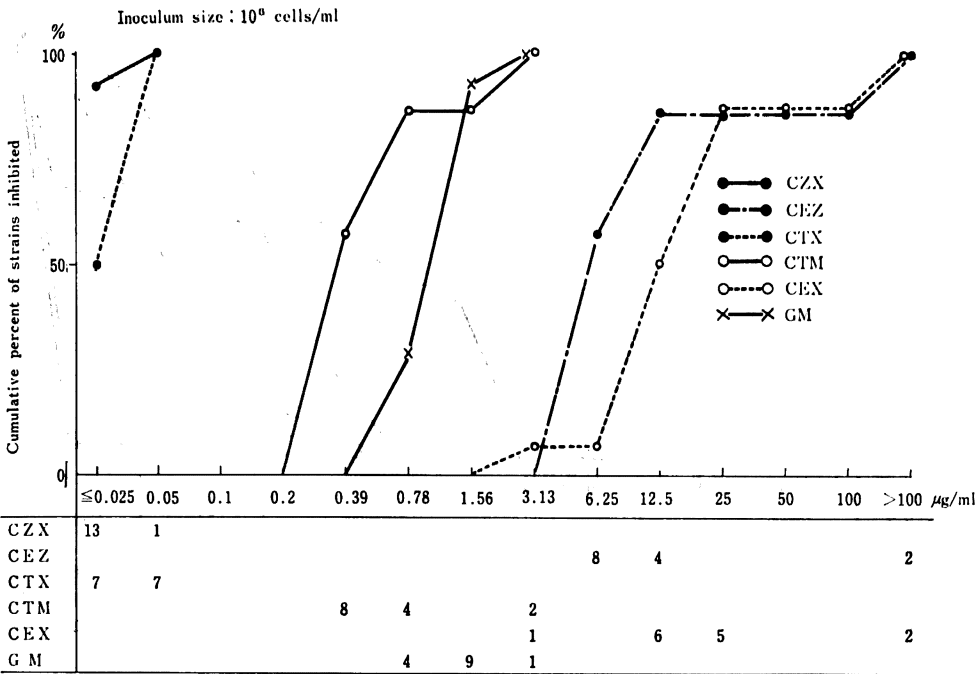


Fig.9 Sensitivity distribution of *C. freundii* (22 strains) to CZX and other antibiotics

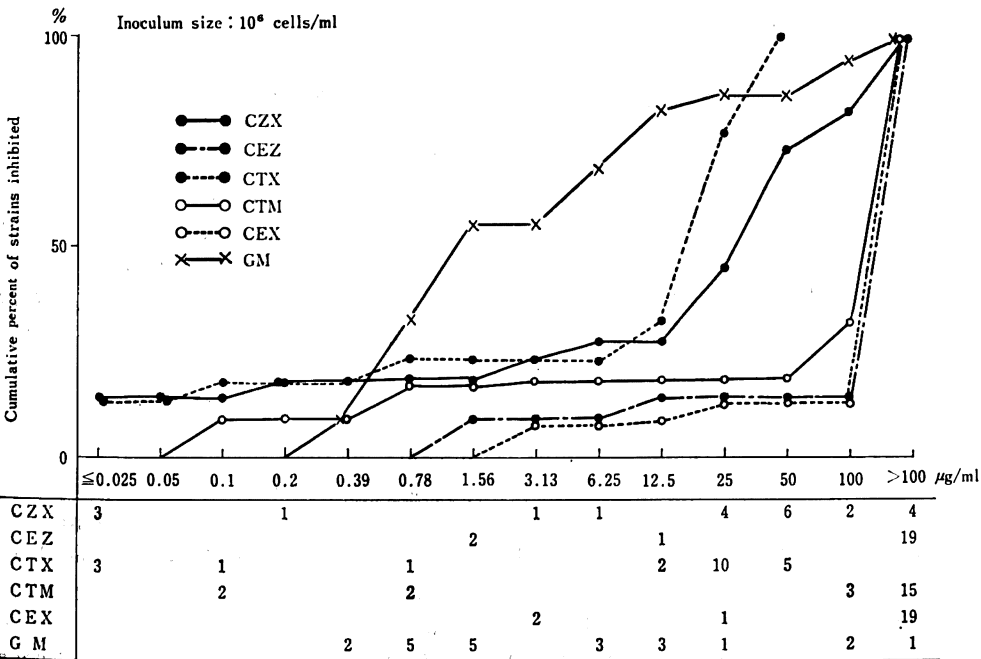
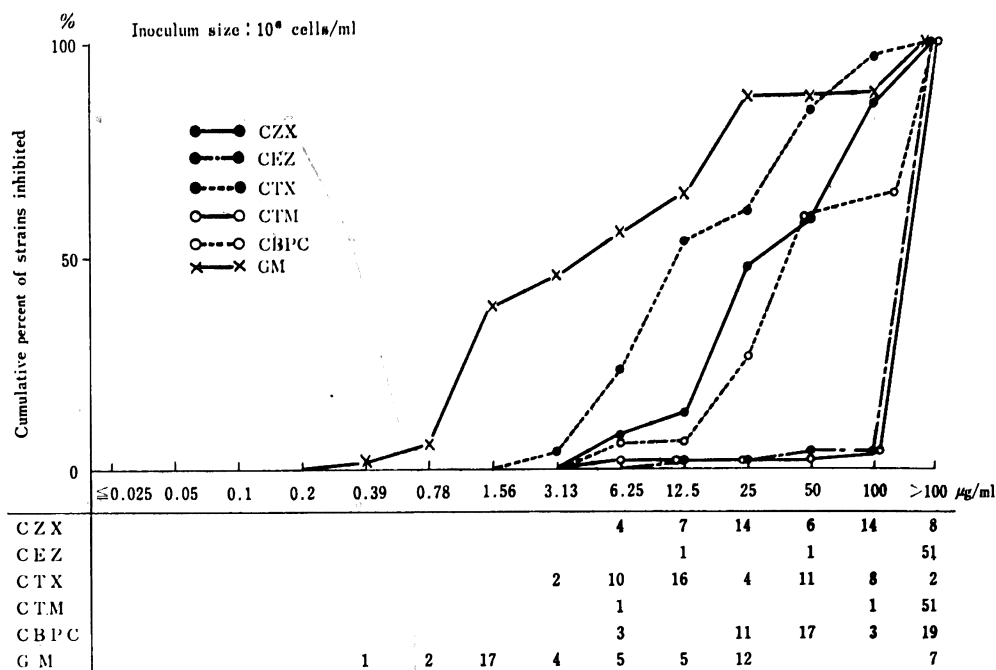
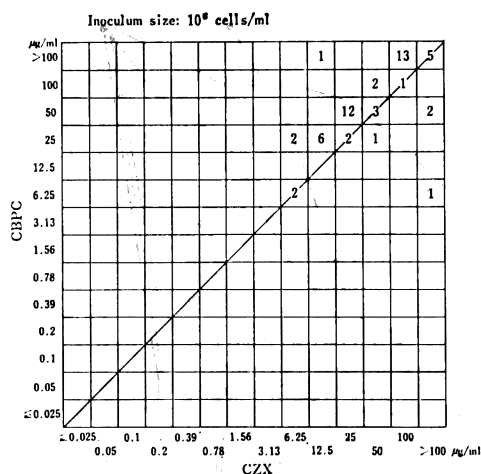


Fig. 10 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* (53 strains) to CZX and other antibioticsFig. 11 Correlogram between MICs of CZX and CBPC (*P. aeruginosa* 53 strains)

$\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。いっぽう、CZX では $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で 36 株中 32 株 (88.9%) の発育が阻止されており、この成績は CTX より 1 段階、GM より 4 段階以上すぐれたものであった。*A. faecalis* の感受性分布は、Fig. 13 のとおりで CZX に対しては、そ

の $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下において 10 株中 9 株が発育阻止された。グラム陽性菌の *S. epidermidis* および *S. faecalis* の感受性分布は Fig. 14 および 15 に、また、両菌種について CZX と CEZ との抗菌力の相関をみた成績はそれぞれ Fig. 16, 17 に示すとおりである。CZX の抗菌力は、両菌種とも対照の注射用セファロスポリン系剤に比しやや劣るものであったが、*S. epidermidis* では $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度において 37 株中 30 株 (81.1%) もの株が発育阻止された。以上、上記の成績をまとめると、Table 1 のようになり、CZX は、他の対照抗生剤に比し、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* に対してとくに強い抗菌作用を示した。

I. 吸収・排泄

1. 実験方法

試験前の臨床検査において肝・腎機能が正常と判明し、かつ CZX の皮内テストで陰性を示した健康成人 6 名 (Table 2) を対象に、CZX 500 mg および 1,000 mg を cross over 法にて、1 時間点滴した時の血清中濃度・尿中排泄について比較検討した。試験には、CZX 500 mg 製剤 (Lot. 131287 K) および 1,000 mg 製剤 (Lot. 131387 K) を使用し、ともに生理食塩液 250 ml

Fig. 12 Sensitivity distribution of *S. marcescens* (36 strains) to CZX and other antibiotics

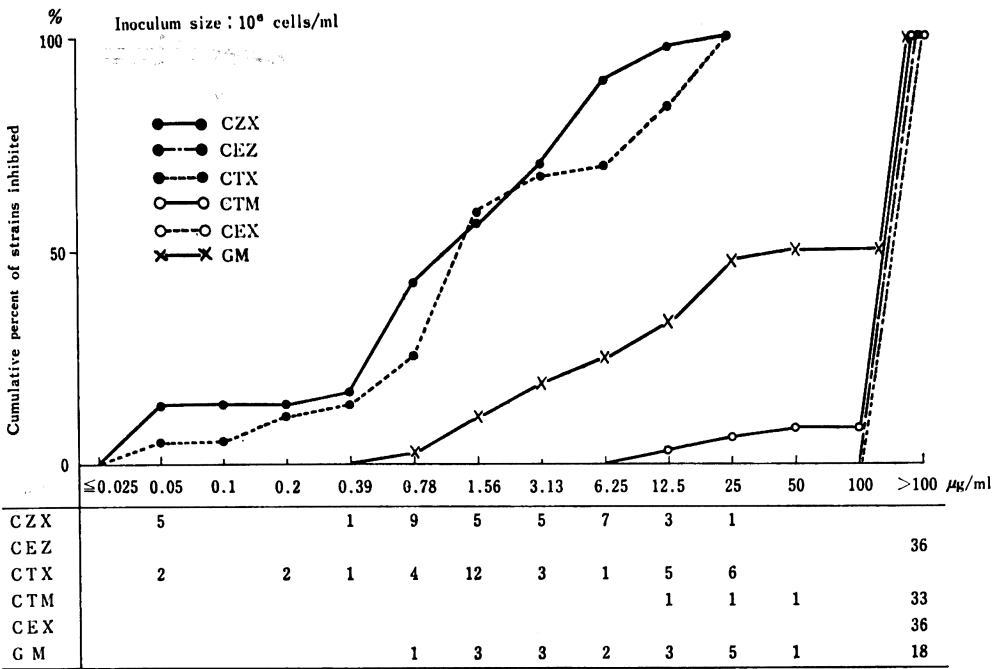


Fig. 13 Sensitivity distribution of *A. faecalis* (10 strains) to CZX and other antibiotics

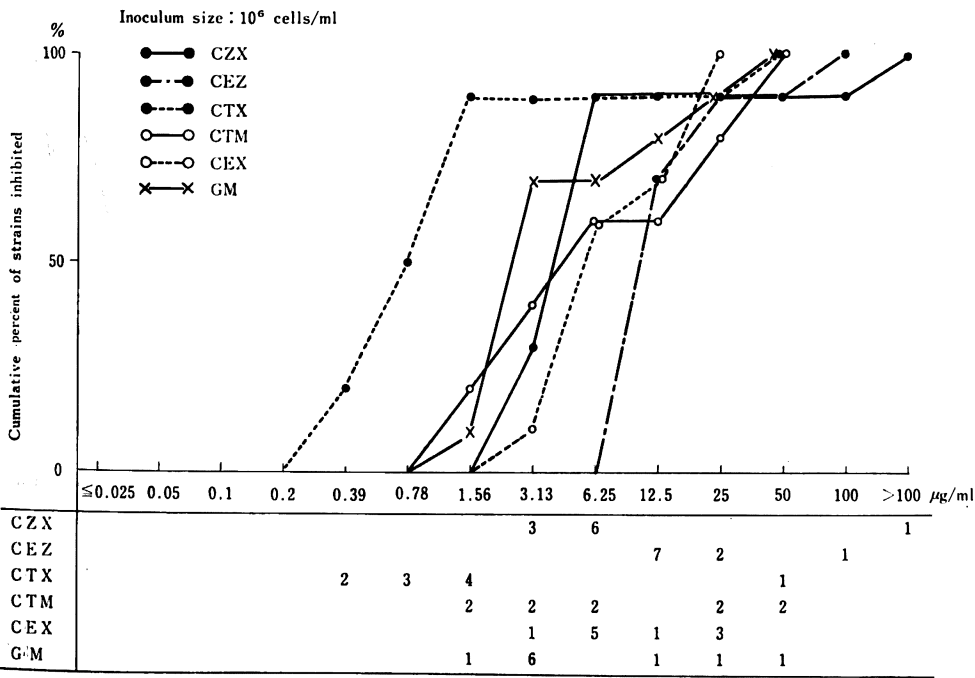


Fig. 14 Sensitivity distribution of *S. epidermidis* (37 strains) to CZX and other antibiotics

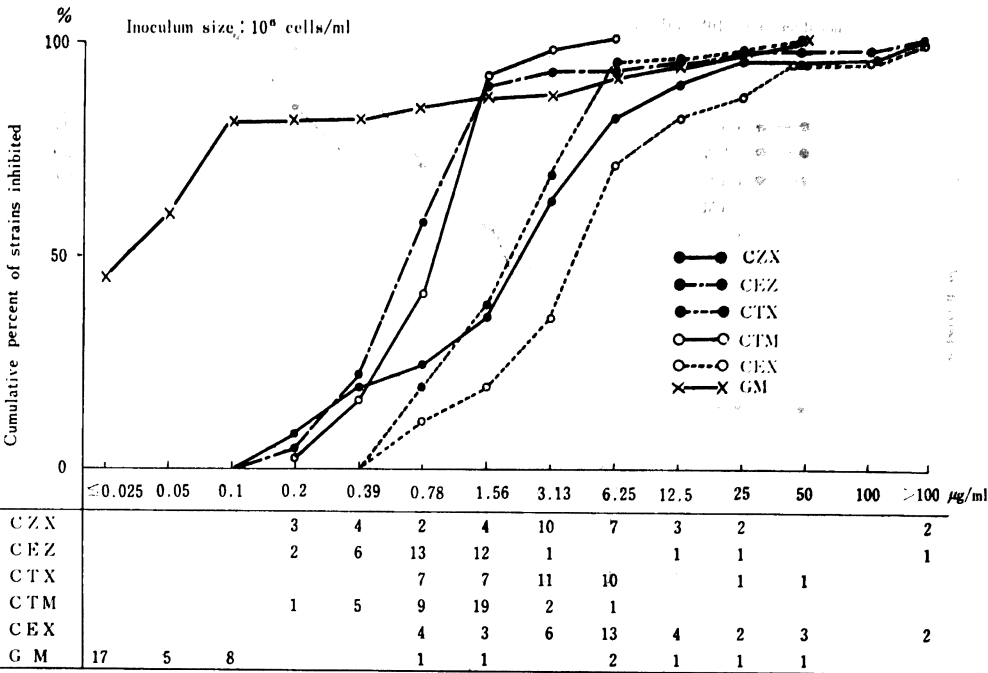


Fig. 15 Sensitivity distribution of *S. faecalis* (39 strains) to CZX and other antibiotics

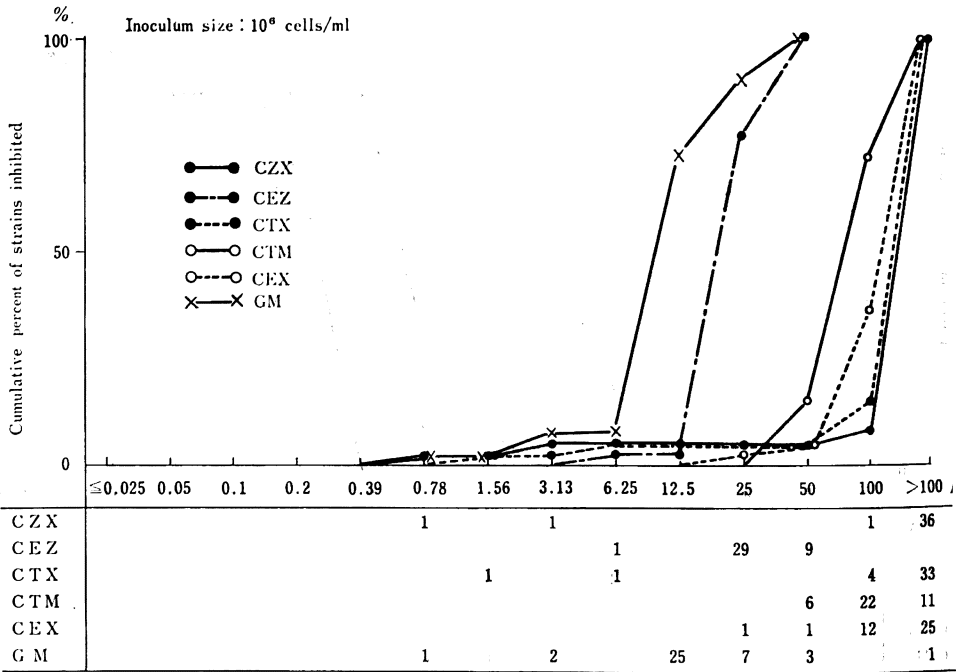


Table 1 *In vitro* activity of CZX compared with the activities of other antibiotics against clinical isolatesInoculum size: 10^8 cells/ml

Organisms (No. of strains)	Antibiotics	MIC (μ g/ml)		
		Range	For 50% inhibition	For 80% inhibition
<i>E. coli</i> (105)	CZX	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.05	0.1
	CEZ	$0.78 \sim >100$	1.56	3.13
	CTX	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.05	0.1
	CTM	$0.05 \sim >100$	0.2	0.39
	CEX	$1.56 \sim >100$	6.25	12.5
	GM	$0.78 \sim 50$	0.78	1.56
<i>K. pneumoniae</i> (45)	CZX	$\leq 0.025 \sim 0.39$	≤ 0.025	≤ 0.025
	CEZ	$0.78 \sim 25$	3.13	6.25
	CTX	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.05	0.1
	CTM	$0.1 \sim 3.13$	0.39	0.78
	CEX	$3.13 \sim 25$	6.25	6.25
	GM	$0.39 \sim 6.25$	0.39	0.78
<i>P. mirabilis</i> (14)	CZX	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025
	CEZ	$6.25 \sim >100$	6.25	12.5
	CTX	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
	CTM	$0.39 \sim 3.13$	0.39	0.78
	CEX	$3.13 \sim >100$	12.5	25
	GM	$0.78 \sim 3.13$	1.56	1.56
<i>E. cloacae</i> (15)	CZX	$\leq 0.025 \sim >100$	>100	>100
	CEZ	$1.56 \sim >100$	>100	>100
	CTX	$\leq 0.025 \sim >100$	>100	>100
	CTM	$0.05 \sim >100$	>100	>100
	CEX	$3.13 \sim >100$	>100	>100
	GM	$0.39 \sim 50$	25	50
<i>C. freundii</i> (22)	CZX	$\leq 0.025 \sim >100$	50	100
	CEZ	$1.56 \sim >100$	>100	>100
	CTX	$\leq 0.025 \sim 50$	25	50
	CTM	$0.1 \sim >100$	>100	>100
	CEX	$3.13 \sim >100$	>100	>100
	GM	$0.39 \sim >100$	1.56	12.5
<i>P. aeruginosa</i> (53)	CZX	$6.25 \sim >100$	50	100
	CEZ	$12.5 \sim >100$	>100	>100
	CTX	$3.13 \sim >100$	12.5	50
	CTM	$6.25 \sim >100$	>100	>100
	CBPC	$6.25 \sim >100$	50	>100
	GM	$0.39 \sim >100$	6.25	25
<i>S. marcescens</i> (36)	CZX	$0.05 \sim 25$	1.56	6.25
	CEZ	>100	>100	>100
	CTX	$0.05 \sim 25$	1.56	12.5
	CTM	$12.5 \sim >100$	>100	>100
	CEX	>100	>100	>100
	GM	$0.78 \sim >100$	50	>100

(Continued)

Organisms (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	For 50% inhibition	For 80% inhibition
<i>A. faecalis</i> (10)	CZX	3.13 ~ >100	6.25	6.25
	CEZ	12.5 ~ 100	12.5	25
	CTX	0.39 ~ 50	0.78	1.56
	CTM	1.56 ~ 50	6.25	25
	CEX	3.13 ~ 25	6.25	25
	GM	1.56 ~ 50	3.13	12.5
<i>S. epidermidis</i> (37)	CZX	0.2 ~ >100	3.13	6.25
	CEZ	0.2 ~ >100	0.78	1.56
	CTX	0.78 ~ 50	3.13	6.25
	CTM	0.2 ~ 6.25	1.56	1.56
	CEX	0.78 ~ >100	6.25	12.5
	GM	≤ 0.025 ~ 50	0.05	0.1
<i>S. faecalis</i> (39)	CZX	0.78 ~ >100	>100	>100
	CEZ	6.25 ~ 50	25	50
	CTX	1.56 ~ >100	>100	>100
	CTM	50 ~ >100	100	>100
	CEX	25 ~ >100	>100	>100
	GM	0.78 ~ >100	12.5	25

Fig. 16 Correlogram between MICs of CZX and CEZ (*S. epidermidis* 37 strains)

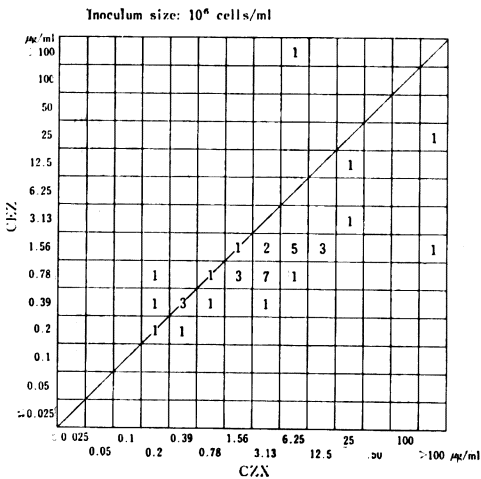


Fig. 17 Correlogram between MICs of CZX and CEZ (*S. faecalis* 39 strains)

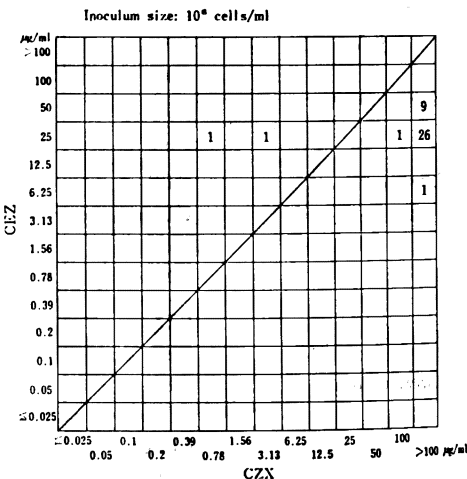


Table 2 Healthy volunteers

Case No.	Sex	Age (yr)	B. W. (kg)
1	M	27	58
2	M	21	68
3	M	21	68
4	M	21	65
5	M	25	72
6	M	27	63

に溶解して点滴投与した。採血は、点滴静注部の反対側の肘静脈から、投与前、点滴開始後30分、1時間（点滴終了時）、1時間15分（点滴終了後15分）、1時間30分（点滴終了後30分）、2時間（点滴終了後1時間）、3時間（点滴終了後2時間）および5時間（点滴終了後4時間）に行い、血清中濃度を測定した。また、点滴開始後0～1時間、1～2時間、2～4時間、4～6時間、6～8時間の各時間帯の尿量を測定し、その一部を尿中濃

度測定に使用した。CZX の濃度測定は、クエン酸ナトリウム培地を使用して、*B. subtilis* ATCC 6633を検定菌とする薄層ディスク法により実施した。なお、標準液の調製は、血清中濃度測定には新鮮ヒト血清を、尿中濃度測定には M/15 リン酸緩衝液（pH 7.0）をそれぞれ使用した。

2. 成績

CZX 500 mg または1,000 mgを1時間点滴した時の血清中濃度の推移は Table 3, 4, Fig.18 に示した。いずれの投与量でも点滴終了時に血清中濃度の peak がみられ、以後漸減し、点滴開始後5時間（点滴終了後4時間）での平均血清中濃度は、500 mg 投与では1.9 $\mu\text{g/ml}$ 、1,000 mg 投与では4.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。500 mg および1,000 mg 1時間点滴投与時の薬動学的パラメーターをみると、生物学的半減期 $T_{1/2}(\beta)$ はそれぞれ1.25時間、1.23時間、また、分布容量 $[V_d]$ はそれぞれ18.0 (l)、16.8 (l) であり、投与量による著しい差異は認められなかった。

Table 3 Serum levels of CZX after 500 mg drip infusion for one hour

Case No.	Serum levels in $\mu\text{g/ml}$ at hr							$T_{1/2}(\beta)$ hr
	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{4}$	$1\frac{1}{2}$	2	3	5 hr	
1	20.5	30.0	21.5	18.0	12.6	6.8	3.1	1.94
2	17.3	30.0	22.0	18.0	12.6	6.8	2.3	1.26
3	15.0	30.0	20.5	15.0	9.9	4.7	1.4	1.12
4	11.5	22.0	14.0	10.8	7.4	4.2	1.2	1.14
5	14.5	25.0	16.5	12.0	8.8	5.6	1.4	1.13
6	18.5	21.0	16.5	13.5	10.5	6.8	2.2	1.34
Mean	16.2	26.3	18.5	14.6	10.3	5.8	1.9	1.25
S. E.	1.3	1.7	1.3	1.2	0.9	0.5	0.3	

Table 4 Serum levels of CZX after 1,000 mg drip infusion for one hour

Case No.	Serum levels in $\mu\text{g/ml}$ at hr							$T_{1/2}(\beta)$ hr
	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{4}$	$1\frac{1}{2}$	2	3	5 hr	
1	26.0	57.0	35.5	32.0	24.8	14.5	4.4	1.25
2	27.0	57.0	39.0	33.0	26.0	12.0	4.2	1.16
3	27.5	61.0	41.0	26.0	24.0	12.0	3.6	1.18
4	28.1	48.5	34.0	24.0	19.0	9.2	4.2	1.71
5	27.0	56.0	38.5	29.2	21.0	11.1	3.0	1.08
6	26.1	49.0	41.0	35.0	22.7	12.6	5.0	2.54
Mean	27.0	54.8	38.2	29.9	22.9	11.9	4.1	1.23
S. E.	0.3	2.0	1.2	1.7	1.1	0.7	0.3	

Table 5 Urinary excretion of CZX after 500 mg drip infusion

Collection period	0 ~ 1*		1 ~ 2		2 ~ 4		4 ~
Case No.	Concentration (μg/ml)	Excretion rate (%)	Concentration (μg/ml)	Excretion rate (%)	Concentration (μg/ml)	Excretion rate (%)	Concentration (μg/ml)
1	2,000	26.0	2,800	22.4	1,950	23.4	580
2	1,800	16.2	3,650	21.9	2,100	25.2	900
3	3,600	28.8	3,600	21.6	1,180	25.9	280
4	1,400	21.0	2,200	28.6	960	24.9	92
5	2,560	25.6	2,400	28.8	680	23.8	150
6	4,500	22.5	3,200	25.6	770	18.5	300
Mean	2,643	23.4	2,975	24.8	1,273	23.6	384
S. E.	484	1.8	249	1.4	249	1.1	124

* Time after start of infusion

Table 6 Urinary excretion of CZX after 1,000 mg drip infusion

Collection period	0 ~ 1*		1 ~ 2		2 ~ 4		4 ~
Case No.	Concentration (μg/ml)	Excretion rate (%)	Concentration (μg/ml)	Excretion rate (%)	Concentration (μg/ml)	Excretion rate (%)	Concentration (μg/ml)
1	2,800	16.8	3,900	35.1	520	28.1	330
2	8,500	29.8	9,200	32.2	1,800	16.2	450
3	3,400	25.5	5,200	31.2	1,600	16.0	460
4	3,600	19.8	4,000	18.0	2,400	25.2	610
5	4,200	21.0	4,650	23.3	2,100	21.0	700
6	2,950	20.7	3,650	23.7	2,600	20.8	800
Mean	4,242	22.3	5,100	27.3	1,837	21.2	558
S. E.	876	1.9	852	2.7	303	2.0	72

* Time after start of infusion

Table 7 Clinical summary simple UTI case treated with CZX

Case No.	Age, Sex	Diagnosis	Treatment with CZX g × times/day × days (Route)	Pyuria*	Bacteriuria* Species (count)	Evaluation UTI Doctor	Side effect
1 [#]	36 F	Acute cystitis	0.5 g × 2 × 3 (i. v.)	50~60 2~3	<i>E. coli</i> ** (>10 ⁵) Negative	Excellent Excellent	None

: Out-patient, * : Before treatment
After treatment** MIC of CZX : 10⁸ cells/ml 3.13 μg/ml
10⁸ cells/ml 0.39 μg/ml

いっぽう, AUC (area under the curve of serum concentration-time) については, 500 mg 投与で, 50.3 μg·hr/ml, 1,000 mg 投与で105.0 μg·hr/ml となり投与量によく比例した値が得られた。

CZX 500 mg または1,000 mg を1時間点滴した時の尿中排泄は Table 5, 6 および Fig.19 のとおりで,

尿中濃度についてみると, 1~2時間尿(点滴終了後0~1時間尿)が, それぞれ平均2,975 μg/ml, 5,100 μg/ml とともに高値を示した。また, 8時間までの尿中排泄率は500 mg 投与では85.0%, 1,000 mg 投与では83.7%とかなり良好なことが示された。

for one hour

6	6 ~ 8		0 ~ 8 hr
Excretion rate (%)	Concentration (μg/ml)	Excretion rate (%)	Excretion rate (%)
11.6	230	4.8	88.2
14.4	320	6.7	84.4
5.6	72	3.6	85.5
4.6	52	4.7	83.8
5.7	66	4.0	87.9
7.2	200	6.4	80.2
8.2	157	5.0	85.0
1.6	45	0.5	1.1

for one hour

6	6 ~ 8		0 ~ 8 hr
Excretion rate (%)	Concentration (μg/ml)	Excretion rate (%)	Excretion rate (%)
7.4	250	4.1	91.5
5.4	240	3.0	86.6
5.8	285	3.4	81.9
8.9	600	7.5	79.4
8.8	400	6.4	80.5
11.2	460	5.8	82.2
7.9	373	5.0	83.7
0.9	58	0.7	1.7

Fig. 18 Serum levels of CZX after drip infusion for one hour in 6 healthy volunteers (cross over)

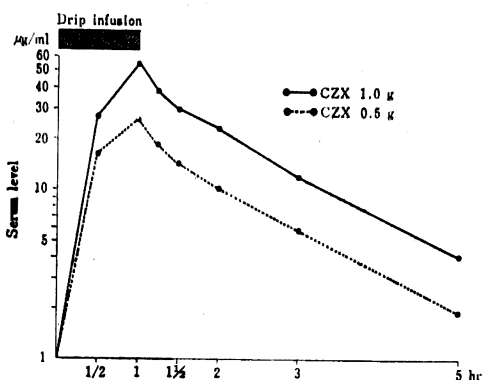


Fig. 19 Urinary excretion of CZX after drip infusion for one hour in 6 healthy volunteers (cross over)

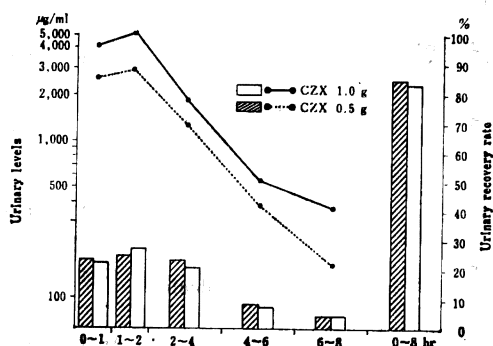


Table 8 Clinical summary of prostatitis cases treated with Ceftizoxime (CZX)

Case No.	Age, Sex	Diagnosis	Treatment with CZX			Pyuria*	Bacteriuria* Species(count)	Evaluation by doctor	Side effect
		Underlying condition	Daily dose (g × times)	Days	Route				
#2	52 M	Acute prostatitis	0.5 × 2	5	i. m.	+	<i>Klebsiella</i> (>10 ⁵)	Good	None
		BPH				-	<i>Enterococcus</i> (10 ²) <i>Corynebacterium</i> (10 ³)		
#3	55 M	Acute prostatitis	0.5 × 2	5	i. m.	+	<i>Corynebacterium</i> (10 ⁴)	Good	None
		Bladder-neck contracture				-	<i>β-Streptococcus</i> (10 ⁴) <i>Enterococcus</i> (10 ²) Negative		

*: Before treatment
After treatment

##: In-patient

Table 9 Clinical summary of complicated UTI cases

Case No.	Age, Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment with CZX			Pyuria*	Bacteriuria* Species (count)
				Daily dose (g × times)	Days	Route		
## 4	31 M	Chr. cystitis Testicular tumor	G-1	0.5 × 2	5	i. v.	5~10 10~50	<i>P. aeruginosa</i> (>10 ⁵) <i>P. aeruginosa</i> (>10 ⁵)
## 5	26 M	Chr. cystitis Penile sarcoma	G-1	0.5 × 2	5	i. m.	+ ##	Negative Negative
# 6	70 M	Chr. cystitis BPH	G-2	1.0 × 1	5	i. v.	## +	<i>E. coli</i> (10 ⁵) Negative
# 7	45 M	Chr. pyelonephritis Renal stone	G-3	1.0 × 1	5	d. i.	## 5	<i>E. coli</i> (10 ⁵) Negative
## 8	71 M	Acute pyelonephritis BPH, Prostatic calculi	G-3	0.5 × 2	5	i. v.	## 5	<i>E. coli</i> (10 ⁵) <i>E. coli</i> (10 ⁵)
## 9	28 F	Acute pyelonephritis r-Renal stone	G-3	0.25 × 2	5	i. m.	## +	Negative Negative
## 10	28 F	Chr. cystitis Leukoplakia of the bladder	G-4	0.5 × 2	5	i. v.	## -	<i>Klebsiella</i> (10 ⁵) Negative
## 11	69 M	Acute pyelonephritis BPH	G-4	0.5 × 2	5	i. v.	## 5	<i>Klebsiella</i> (10 ⁵) Negative
# 12	64 M	Chr. cystitis BPH	G-4	1.0 × 1	5	i. v.	## 10~15	<i>E. coli</i> (10 ⁵) Negative
# 13	31 F	Chr. cystitis Devericulum of the bladder	G-4	1.0 × 1	5	i. v.	## +	<i>E. coli</i> (10 ⁵) <i>E. coli</i> (10 ⁵)
# 14	62 F	Chr. cystitis Urethral prolapse	G-4	1.0 × 1	5	d. i.	+ -	<i>S. faecalis</i> (10 ⁵) Negative
## 15	62 M	Chr. cystitis BPH, Prostatic calculi	G-4	0.5 × 2	5	i. v.	## 5~10	<i>E. coli</i> (10 ⁵) Negative
# 16	69 M	Chr. cystitis BPH	G-4	1.0 × 1	5	i. v.	## 5	<i>Klebsiella</i> (10 ⁵) Negative
## 17	54 M	Chr. cystitis Bladder tumor	G-4	0.5 × 2	5	i. m.	+ +	Negative Negative
## 18	52 F	Chr. cystitis Neurogenic bladder	G-5	1.0 × 2	5	i. v.	## ##	<i>P. aeruginosa</i> (>10 ⁵) <i>P. rettgeri</i> (>10 ⁵) <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)
## 19	50 F	Chr. pyelonephritis Hydronephrosis	G-5	0.5 × 2	5	i. v.	## +	<i>E. cloacae</i> (10 ⁵) <i>S. epidermidis</i> (10 ⁵) Negative
# 20	70 M	Chr. cystitis Prostatic ca.	G-5	0.5 × 2	5	i. v.	## ##	<i>P. aeruginosa</i> (>10 ⁵) <i>Serratia</i> (>10 ⁵) <i>E. cloacae</i> (>10 ⁵)
## 21	64 M	Chr. cystitis BPH (post-ope.)	G-5	0.5 × 2	5	i. v.	## ##	<i>Citrobacter</i> (10 ⁵) <i>Candida</i> (10 ⁵) <i>Candida</i> (10 ⁵)

treated with Ceftizoxime (CZX)

MIC (µg/ml) of CZX		Evaluation		Side effect	Antibiotics before CZX, Effect
10 ⁸	10 ⁶	UTI	Doctor		
		Poor	Poor	None	CEZ (4 g/day) Poor
		Drop out	—	None	
<0.1	<0.1	Good	Good	None	
		Good	Good	None	
<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	Poor	Fair	None	
		Drop out	—	None	
		Excellent	Good	None	
		Good	Good	None	
3.13	0.39	Good	Good	None	DKB(100 mg/day) Poor
<0.1 <0.1	<0.1 <0.1	Poor	Poor	None	
>100	100	Excellent	Good	None	
<0.1	<0.1	Good	Good	None	
0.2	<0.1	Good	Good	None	
		Drop out	—	None	
>400 >400 >400	>400 400 >400	Poor	Poor	None	CBPC(4g/day) Poor
>400 —	200 —	Good	Good	None	
>400 >400	12.5 12.5	Poor	Fair	None	CEZ(4 g/day) Poor
200 —	100 —	Poor	Fair	None	CEZ (1 g/day) Poor

(Continued)

Case No.	Age, Sex	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Treatment with CZX			Pyuria*	Bacteriuria*
				Daily dose (g × times)	Days	Route		Species (Count)
## 22	65 M	Chr. pyelonephritis BPH	G-6	0.5 × 2	5	i. m.	<5 <5	<i>P. morganii</i> (10 ⁴) <i>S. epidermidis</i> (10 ⁸) <i>Candida</i> (10 ⁸) <i>S. epidermidis</i> (10 ⁸) <i>Candida</i> (10 ⁸)

*: $\frac{\text{Before treatment}}{\text{After treatment}}$ #: Out-patient, ##: In-patient

Table 10 Overall clinical efficacy of CZX in each group

Group		No. of cases	Percentage shared	Excellent	Good	Poor	Overall effective rate
Single infection	1st Group (Indwelling catheter)	1	6.7%			1	0 %
	2nd Group (Post prostatectomy)	1	6.7%		1		100 %
	3rd Group (Upper UTI)	2	13.3%		1	1	50 %
	4th Group (Lower UTI)	7	46.7%	2	4	1	85.7%
	Sub total	11	73.3%	2	6	3	72.7%
Mixed infection	5th Group (Indwelling catheter)	4	26.7%		1	3	25 %
	6th Group (No indwelling catheter)						
	Sub total	4	26.7%		1	3	25 %
	Total	15	100 %	2	7	6	60 %

Four cases (Case No. 2, 9, 17 and 22) were dropped out.

Table 11 Overall clinical efficacy of CZX in complicated UTI (0.25~1.0 g × 1~2/day, 5 days treatment)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	6	1	9 (60.0%)
Suppressed				
Replaced			1	1 (6.7%)
Unchanged		2	3	5 (33.3%)
Efficacy on pyuria	2 (13.3%)	8 (53.3%)	5 (33.3%)	Case total 15
Excellent	2 (13.3%)		Overall effectiveness rate 9/15 (60.0%)	
Good	7			
Poor	6			

MIC (μg/ml) of CZX		Evaluation		Side effect	Antibiotics before CZX, Effect
10 ⁸	10 ⁶	UTI	Doctor		
3.0		Drop out	—	None	Cefadxilor (750 mg/day) Poor
3.0					
6.0					
2.0					

Ⅱ. 臨床的検討

Table 12 Bacteriological response to CZX in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	6	4	2
<i>K. pneumoniae</i>	3	3	
<i>P. aeruginosa</i>	3	1	2
<i>P.morganii</i>	1	1	
<i>P. rettgeri</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	1	1	
<i>Citrobacter</i>	1	1	
<i>S. faecalis</i>	1	1	
<i>S. epidermidis</i>	2	2	
<i>Candida</i>	2		2
Total	22	16(72.7%)	6

1. 対象および投与方法

本試験は、昭和53年8月から昭和54年3月までの期間において、東海大学およびその関連施設泌尿器科を受診した急性単純性膀胱炎1例、急性前立腺炎2例および複雑性尿路感染症19例の計22例(男15例、女7例)を対象に実施した。各症例の詳細は Table 7, 8 および 9 に示した。CZX の投与は、皮内テスト陰性を確認したうえで、1回量 250 mg～1 g を生理食塩液あるいは注射用蒸留水(筋注では 3 ml、静注では 10～20 ml、点滴では 100～300 ml)に溶解し、1日1～2回、原則として5日間実施した。

また、本剤使用期間中は他の抗生剤および消炎剤を併用しなかった。

2. 成績

1) 臨床効果

臨床効果の判定は、UTI 薬効評価基準(第2版)³⁾に従った。なお、急性前立腺炎については、この基準を参考に局所症状を加味して判定した。

その結果、急性単純性膀胱炎1例は著効、急性前立腺炎2例はともに有効であった。

複雑性尿路感染症19例のうち、投与前において、尿中細菌陰性(Case No. 5, 9, 17)あるいは膿尿5コ/視野以下(Case No. 22)の症例は効果判定から除外し、15例について効果判定をした。その結果、著効2例、有効7例、無効6例であり、その有効率は60%であった。

これら複雑性尿路感染症をUTI 群別の6群に分け臨床効果をまとめると、Table 10 となり症例の多い第4群では7例中著効2例、有効4例と良好な成績が得られた。また、カテーテル留置例(第1群と第5群)での有効例は5例中1例と少ないのに反し、非留置例(第2, 3, 4 および 6 群)では10例中8例が有効であった。

CZX の膿尿および細菌尿に対する効果は Table 11 に示すとおりである。膿尿の正常化したもの2例、減少したもの8例、不変5例で、細菌尿については陰性化し

たもの9例、菌交代1例、不変5例であり、細菌尿の改善率のほうが高かった。細菌学的効果は Table 12 に示すとおり、総分離株数 22 株中 16 株(72.7%)が消失し、6 株が存続した。なお、存続菌株のうちで、*E. coli* 2 株はともに CZX に感受性(MIC: 10⁸ cells/ml 接種において 0.1 μg/ml 以下)であった。

2) 副作用

副作用は、22例について検討したが、自覚的副作用は1例も認めなかった。臨床検査成績は Table 13 に示したとおりで、CZX によると考えられる異常値は認められなかった。

Ⅳ. 考 按

われわれは、Ceftizoxime (CZX) の泌尿器科領域における有用性を検討するため、教室保存臨床分離菌株のうち尿路感染症患者から分離される頻度の高い10菌種を選び、その新鮮分離株 376 株に対する抗菌力を他の代表的抗生剤である CEZ, CTX, CTM, CEX, GM と比較

Table 13 Laboratory findings before and after treatment with

Case No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Eos. (%)	Pt ($\times 10^4$)	GOT (u)	GPT (u)	T-Bilir. (mg/dl)
2	Before	336	12.0	35.6	4,700	0	27.1	26	20	0.2
	After	384	12.3	37.1	6,400	0	61.8	22	20	0.3
3	Before	445	14.6	41.8	7,600	2	37.0	23	26	0.5
	After	479	15.2	43.0	8,800	2	38.5	33	47	0.6
4	Before	236	6.9	25.5	8,000	0	54.6	13	8	
	After	249	6.6	23.0	10,300	1	54.2	18	10	
5	Before	441	9.4	31.5	10,300	2	51.8	43	46	0.5
	After	458	9.8	32.5	8,000	3	48.8	51	41	0.3
6	Before	480	15.5	46.2	4,900	2	18.7	20	22	0.4
	After	475	15.5	46.7	7,800	1	20.4	15	14	0.5
7	Before	489	15.6	48.0	24,500	0	28.0	10	7	0.9
	After	491	15.2	46.9	5,300	1	16.2	11	9	0.5
8	Before	517	16.3	49.3	11,200	0	28.3	20	15	0.7
	After	480	15.0	46.1	9,600	0	37.2	24	19	0.4
9	Before	437	12.1	37.7	11,600	0	42.8	10	10	0.6
	After	383	11.1	34.0	11,700	0	32.0	16	15	0.8
10	Before	416	12.4	36.5	4,900	4		7	3	0.6
	After	407	12.3	36.0	7,400	7		18	6	0.7
11	Before	417	14.5	43.7	9,600	0	21.1	19	34	0.7
	After	441	13.6	40.5	6,900	0	32.0	13	15	0.4
13	Before	445	14.3	42.8	11,500	0	23.4			
	After	420	13.5	40.4	7,700	0	27.7			
14	Before	391	12.0	36.5	3,900	1	17.2	56	42	0.6
	After	415	13.3	38.7	4,600	0	18.0	29	16	0.5
15	Before	397	13.6	40.8	23,100	0	29.9	15	11	0.9
	After	406	13.5	41.0	5,900	3	44.8	18	14	0.5
16	Before	441	13.6	40.5	6,900	0	32.0	13	15	0.4
	After	474	14.8	43.4	6,800	1	23.7	15	12	0.5
17	Before	445	13.2	40.3	8,300	1	28.1	12	12	0.4
	After	438	12.9	39.7	6,900	2	29.4	13	6	0.4
18	Before							15	21	
	After							21	15	
19	Before	384	11.6	35.5	15,800		18.1	41	15	
	After	354	10.6	32.7	6,000		20.6	24	13	
20	Before	367	11.1	34.2	7,600		11.2			
	After	345	10.5	32.3	6,800		15.0			
21	Before	327	9.9	30.0	8,600		28.4	19	6	
	After	329	10.9	30.8	7,700		30.1	28	6	
22	Before	378	12.5	36.0	4,500	1	23.2	19	28	0.6
	After	383	12.7	37.7	7,500	0	25.5	17	27	0.9

検討した。

その結果, CZX は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* に対しては他剤に比し, 強い抗菌力を示しており, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* の3菌種については 10^8 cells/ml 接種時の成績では MIC 25 μ g/ml 以上株は皆無であり, かつ, CEZ, CEX, CTM 耐性の *S. marcescens* に対しては 6.25 μ g/ml 以下の濃度で 88.9% の発育阻止がみられた。

CZX の *P. aeruginosa* に対する 25 μ g/ml までの果

積発育阻止率は 47.2% と CBPC に比し良い成績であった。

また, 従来のセファロsporin系薬剤無効菌種とされる *E. cloacae*, *C. freundii*, *A. faecalis* などのグラム陰性菌に対しても, 本剤がかなり強い抗菌力を有することを確認した。

グラム陽性菌については, *S. epidermidis* と *S. faecalis* の2菌種について検討したが, CZX はともに対照の注射用セファロsporin系薬剤に劣る成績であった。

Ceftizoxime (CZX)

BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Electrolyte (mEq/l)		
		Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
7	1.1	142	3.4	107
9	1.1	147	4.5	112
11	1.4	139	4.4	101
11	1.2	136	4.0	104
5	0.5	135	4.4	100
4	0.5	137	4.5	100
6	0.8	140	4.3	106
7	0.8	140	4.3	105
12	0.9	145	4.6	107
11	1.2	143	4.5	106
11	1.0	143	4.0	103
9	0.8	141	3.5	104
22	1.6	142	5.2	98
16	1.2	146	5.2	106
14	1.2	138	4.1	101
10	1.0	136	4.6	101
20	1.0	140	4.0	103
21	1.1	140	4.0	103
15	1.1			
14	1.1			
13	0.9	147	3.9	106
14	0.9	143	4.0	102
14	1.1	138	4.2	102
18	1.0	141	4.4	105
14	1.1			
17	1.2			
15	1.2	139	3.7	103
11	1.3	141	4.3	106
10	0.7			
5	0.6			
18	1.2			
14	1.1			
21	1.6			
20	1.5			
13	1.5			
10	1.1			
14	0.9	138	4.4	107
21	0.9	141	4.2	106

pneumoniae, *P. mirabilis* のほか、他のセファロsporリン系剤無効とされるグラム陰性桿菌感染症に対しても充分臨床効果が期待しうると考えられる。

抗菌力の成績から尿路感染症に対する CZX の1回投与量は 500 mg 程度と考え、健康成人を対象に 500 mg と 1,000 mg とをそれぞれ1時間かけて点滴し、その吸収・排泄動態について比較検討した。血清中濃度は 500 mg および 1,000 mg 投与とも点滴終了時に、それぞれ 26.3 μ g/ml, 54.8 μ g/ml とピークに達し、かつ点滴終了後4時間にわたり約 2 μ g/ml 以上の維持が認められた。

生物学的半減期は、それぞれ 1.25 時間、1.23 時間と CEZ⁴⁾ よりやや短く、CMD⁵⁾、CTM⁶⁾ よりは長いものであった。

いっぽう、本剤の尿中への排泄は良く、8時間までの排泄率はいずれもほぼ85%程度であり、これは筋注、静注した場合の成績¹⁾と大差ないものであった。また、500 mg 投与時においてもその平均尿中濃度は 0~1 時間尿 2,643 μ g/ml, 1~2 時間尿 2,975 μ g/ml, 2~4 時間尿 1,273 μ g/ml とかなり高濃度の移行がみられ、抗菌力を考えると、尿路感染症に対しては、良好な成績が期待される。

なお、尿路感染症22例についての成績は著効3例、有効9例、無効6例、drop out 4例、有効率 66.7%であった。これは、対象の大半が複雑性尿路感染症であったことを考慮に入れると、良好な成績と思われる。

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) 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) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 4) KIRBY, W. M. M. & C. REGAMEY: Pharmacokinetics of Cefazolin compared with four other cephalosporins. J. Infect. Dis. 128 (Suppl): 341~346, 1973
- 5) 上田 泰, 松本文夫, 斉藤 篤, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕宜, 北条敏夫: Cefamandole にかんする臨床的研究。Chemotherapy 27 (S-5): 167~178, 1975
- 6) 山本俊夫, 桑原一郎, 足立幸彦, 山口 登: Cefotiam (SCE 963) 臨床第一相試験。Chemotherapy 27(S-3): 172~180, 1979

が、前者については 6.25 μ g/ml 以下の濃度で 81.1% の株の発育阻止を認めた。

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¹⁾において、横田は多くの国内研究施設での研究成績の集計結果を報告したが、われわれの成績と近似するものであった。さらに CZX はインドール陽性 *Proteus*, *H. influenzae*, *B. fragilis* に対しても強い抗菌力を有するとされている¹⁾。

従って、抗菌力の面からは CZX は、*E. coli*, *K.*

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME

KEIJI OKADA, YASUhide MURAKAMI, NOBUO KAWAMURA and MASAaki OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

TOYOICHI SAITO

Department of Urology, Toranomon Hospital

KEIICHI SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Ceftizoxime, a new injectable cephalosporin, was studied basically and clinically.

Ceftizoxime proved most active against clinical isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *S. marcescens* from urinary tract infections, compared to cefazolin, cefotaxime, cefotiam and cephalixin. Ceftizoxime was slightly less active against gram-positive organisms than these antibiotics.

One-hour i. v. drip infusion of ceftizoxime yielded a mean peak serum concentration of 26.3 $\mu\text{g/ml}$ with dosage of 500 mg or 54.8 $\mu\text{g/ml}$ with 1,000 mg. With either dose, approximately 85% of the dose given was recovered in the urine in 8 hours following infusion.

Twenty-two patients with urinary tract infection were treated with ceftizoxime (500~2,000 mg/day) by i. m., i. v. or drip infusion.

Of 18 patients whose therapeutic responses were assessable, the clinical response was excellent in 3 patients, good in 9 patients and poor in 6 patients; thus an effectiveness rate of 66.7%.

No adverse reactions were observed in any of the cases studied.