

## 泌尿器科領域の感染症に対する Cefizoxime の基礎と臨床的検討

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物質 Cefizoxime の試験管内抗菌力を、グラム陰性桿菌100株について検討した。対照薬剤として Cefamandole を用いた。とくに強い抗菌活性を示した菌種は、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri* で、その抗菌力は Cefamandole よりおよそ5~6管程度強いが、菌株によっては10管以上のものが認められた。このうちとくに対照薬と大きな抗菌力の差があったのは、*K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri* で、 $10^8$  cells/ml 接種で大半が  $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$  ときわめて低い MIC を示した。*P.morganii* では上記菌種よりやや MIC は高いが、それでも大半が  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$  であった。*S. marcescens* では、Cefamandole に比して明らかに抗菌力は優っているが、先の菌種より MIC は高く、 $3.13\sim 50 \mu\text{g/ml}$  であった。*E. cloacae* では、多少抗菌力の優る株もみられたが、多くが耐性を示した。*P. aeruginosa* には、 $12.5\sim 100 \mu\text{g/ml}$  の MIC であった。

吸収、排泄について2名の健康成人と6名の入院患者で検討した。健康成人に Cefizoxime 500 mg を one shot 静注すると、血清中濃度は15分後ピーク値  $43.4 \mu\text{g/ml}$  に達し、以後急速に減少して6時間後にはほとんど消失した。6時間までの尿中回収率は91.0%であった。入院症例のうち、中等度腎機能障害2名に250 mg を投与した結果、明らかな排泄遅延が認められた。腹膜透析を行っている高度の腎障害例では、250 mg 投与で血清中濃度が約  $300 \mu\text{g/ml}$  に達した。

前立腺液内への移行を9名、14検体について測定した。1g 静注後1時間の前立腺液内濃度の平均は  $1.68 \mu\text{g/ml}$  で、対血清中濃度比は、0.054 であった。2g 静注後1時間では、 $5.58 \mu\text{g/ml}$  で dose response がみられた。

臨床検討症例は合計30例である。慢性複雑性尿路感染症18例に対する治療は1日  $0.5\sim 2.0\text{g}$ 、5~8日間で行ない、UTI 薬効評価基準で70.6%、主治医の判定では78.8%と優れた成績であった。腎盂腎炎4例を含めた急性単純性尿路感染症5例は、すべて著効を示した。尿道炎6例のうち、淋菌性の4例には、1日  $0.5\sim 1\text{g}$  の one shot 静注ですべて優れた反応をみたが、非淋菌性の2例には効果を認めなかった。急性副睾炎の1例には有効であった。

副作用では、全症例で自覚的異常をみた例はなかった。臨床検査値では、肝機能と腎機能の値に上昇を認めたものが2例ずつあったが、いずれも軽度で、中止後正常に復した。

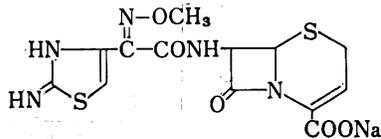
Cefizoxime は、既存のセファロスポリン系抗生物質にみられない特長を有する優れた注射製剤であり、安全度も高い薬剤であると考えられた。

## はじめに

Cefizoxime (CZX, FK 749) は、藤沢薬品工業株式会社で新しく開発された注射用セファロスポリン系抗生物質である。その化学構造式は、Fig.1 に示すとおりである。本剤の最大の特長はその強い抗菌活性にあり、既存のセファロスポリン系抗生物質のグラム陰性桿菌に対する抗菌力の10倍以上といわれている<sup>1,2)</sup>。さらに従来のセファロスポリン系抗生物質耐性 *S. marcescens* や *P. aeruginosa* に対しても、一部のアミノ配糖体系薬剤や抗緑膿菌性合成ペニシリンに匹敵する抗菌力を示すことも知られている<sup>1)</sup>。

今回 CZX を藤沢薬品から提供を受け、基礎的検討として、グラム陰性桿菌に対する *in vitro* 抗菌力、吸収と排泄、前立

Fig.1 Chemical structure of Cefizoxime (CZX)



腺液への移行を検討した。臨床的には、30例の泌尿器科領域の感染症に治療を行ったので、その成績と副作用の検討をあわせて報告する。

I. 基礎的検討

1. *In vitro* 抗菌作用

1) 対象と実験方法

被検菌は、本剤の臨床検討症例および昭和53年度から54年度にかけて、当院で尿路感染症患者から分離したグラム陰性桿菌で、合計100株である。菌種と株数は以下のとおりである。*E. coli* 23株, *K. pneumoniae* 10株, *E. cloacae* 18株, *P. vulgaris* 7株, *P. rettgeri* 8株, *P. morganii* 7株, *S. marcescens* 15株と *P. aeruginosa* 12株である。感受性測定方法は、日本化学療法学会の標準法<sup>3)</sup>によった。接種菌量は、 $10^8$  cells/ml と  $10^6$  cells/ml とした。対照薬剤は Cefamandole (CMD) を用いた。

2) 成績

(i) 臨床分離株の感受性分布 (Fig. 2~9)

*E. coli* では  $10^8$  接種において、CZX の MIC は  $\leq 0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  に分布し、そのピークは  $0.1 \mu\text{g/ml}$  であったが、CMD では  $0.39 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  とかなりのばらつきがあり、ピークは  $0.78 \mu\text{g/ml}$  であった。 $10^6$  接種では、CZX のピークは  $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$  ときわめて低い値であるのに対し、CMD では  $0.78 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 2)。

*K. pneumoniae* では、両薬剤間に明らかに大きな感受性の差が認められた。CZX では、 $10^8$ 、 $10^6$  接種時でいずれも  $\leq 0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  の MIC に対して、CMD では  $10^8$  接種で  $6.25 \mu\text{g/ml}$  と  $50 \mu\text{g/ml}$  の感受性を示したも

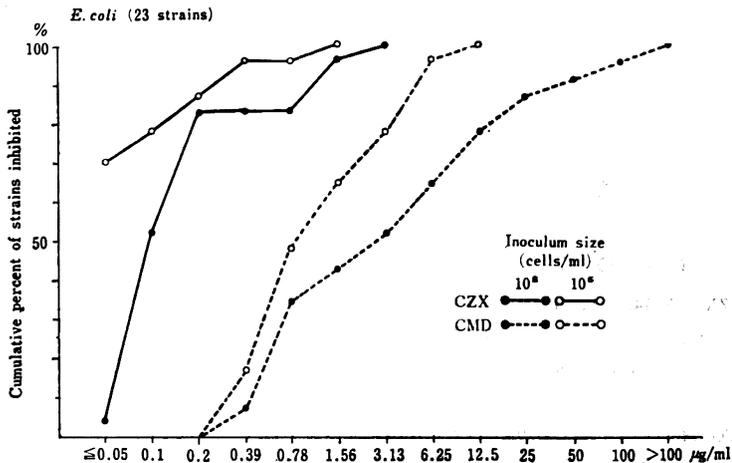
のがそれぞれ2株と1株で、他の7株はすべて  $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性を示した (Fig. 3)。

*E. cloacae* には両剤ともに感受性が劣り、 $10^8$  接種で CZX では14株 (77.8%)、CMD では16株 (88.9%) が  $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性であった。 $10^6$  接種では、4株が CZX に  $0.1 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  の感受性を示すものもみられたが、なお11株 (61.1%) が  $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性であり、CMD の MIC 分布とあまり大きな差はみられなかった (Fig. 4)。

*P. vulgaris* では、両薬剤間に大きな抗菌力の差が認められた。CZX では、 $10^8$ 、 $10^6$  接種で  $>12.5 \mu\text{g/ml}$  の耐性を示した株がなかった。いっぽう CMD では、 $10^8$  接種で7株すべてが  $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性であり、 $10^6$  接種としても、 $<50 \mu\text{g/ml}$  の感受性を示した株はみられず、4株が  $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性を示した。CZX について菌量の差による感受性をみると、 $10^8$  接種では  $\leq 0.05 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  とその分布にばらつきがみられた。 $10^6$  接種では7株すべてが  $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$  と低いMICで発育抑制をみ、このうち5株が  $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$  と高い感受性を示した (Fig. 5)。

*P. rettgeri* でも菌量による差が著明であった。 $10^8$  接種では、CZX には  $\leq 0.05 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  のばらついた分布を示したが、 $10^6$  接種とすると8株すべてが  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$  の低いMICで、このうち7株が  $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$  であった。CMD は、 $10^8$  接種で1株が  $1.56 \mu\text{g/ml}$  の感受性

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates



	Inoculum size (cells/ml)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$>100$
CZX	$10^8$	1	11	7			3	1						
	$10^6$	16	2	2	2		1							
CMD	$10^8$				2	6	2	2	3	3	2	1	1	1
	$10^6$				4	7	4	3	4	1				

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

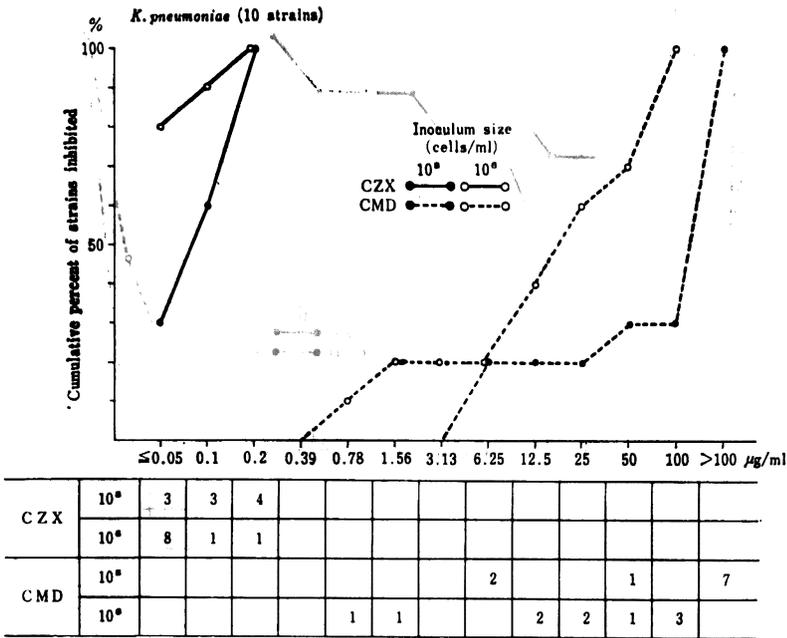
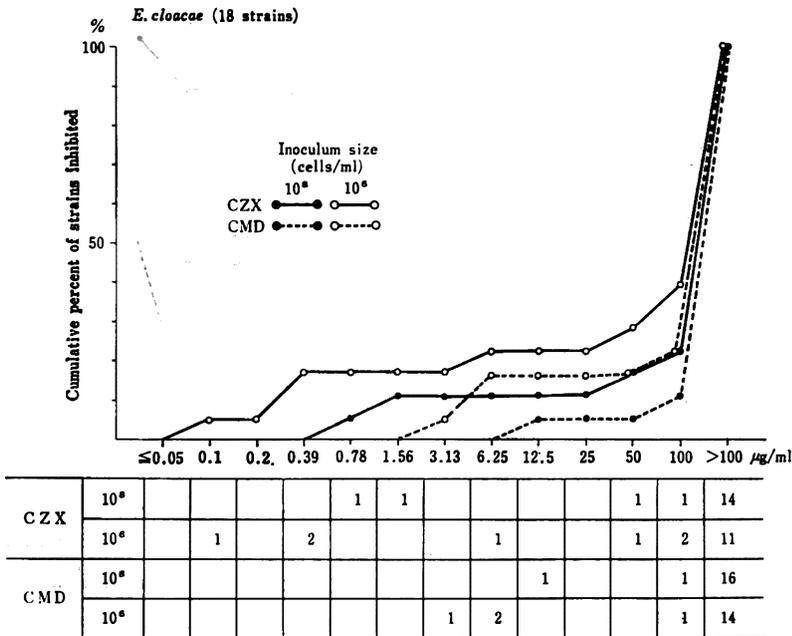


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

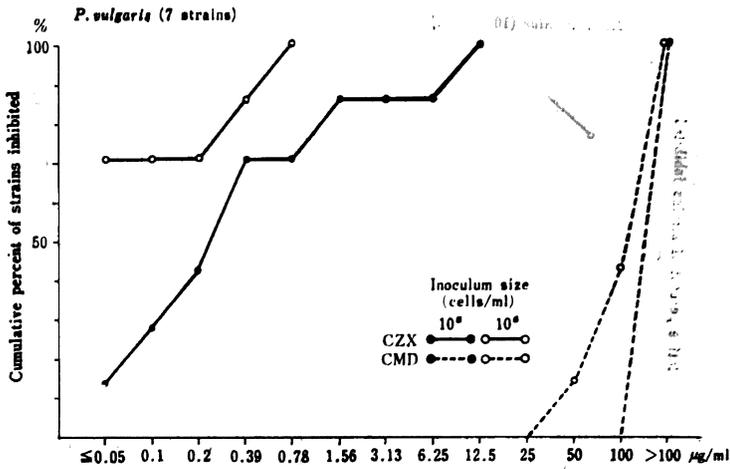


をみたが、他の7株は  $\geq 50 \mu\text{g/ml}$  の耐性を示し、うち3株が  $>100 \mu\text{g/ml}$  の MIC であった。しかし  $10^8$  接種とすると、CZX の  $10^8$  接種時の感受性のパターンとほぼ同じであった (Fig. 6)。

*P. morganii* では、両剤ともに *P. rettgeri* とほぼ同様な感受性のパターンを示したが、CZX のほうが3~4管程度優れた傾向を認めた (Fig. 7)。

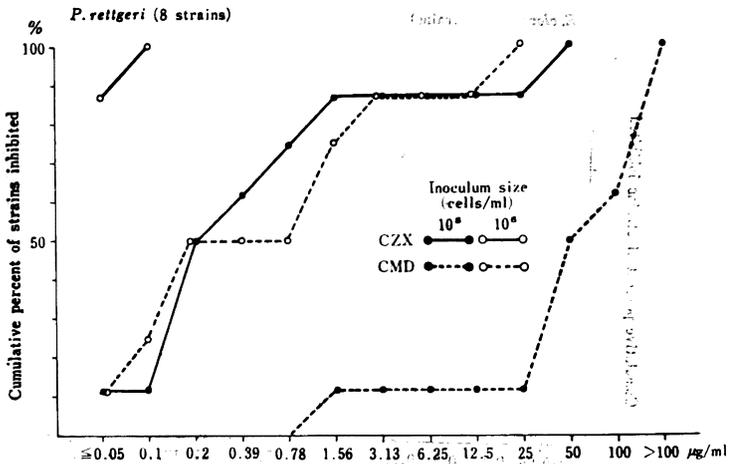
*S. marcescens* では、CMD は抗菌活性を示さなかつ

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates



CZX	10 <sup>8</sup>	1	1	1	2		1		1				
	10 <sup>6</sup>	5			1	1							
CMD	10 <sup>8</sup>												7
	10 <sup>6</sup>									1	2	4	

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates



CZX	10 <sup>8</sup>	1		3	1	1	1						1	
	10 <sup>6</sup>	7	1											
CMD	10 <sup>8</sup>						1						3	1
	10 <sup>6</sup>	1	1	2			2	1			1			3

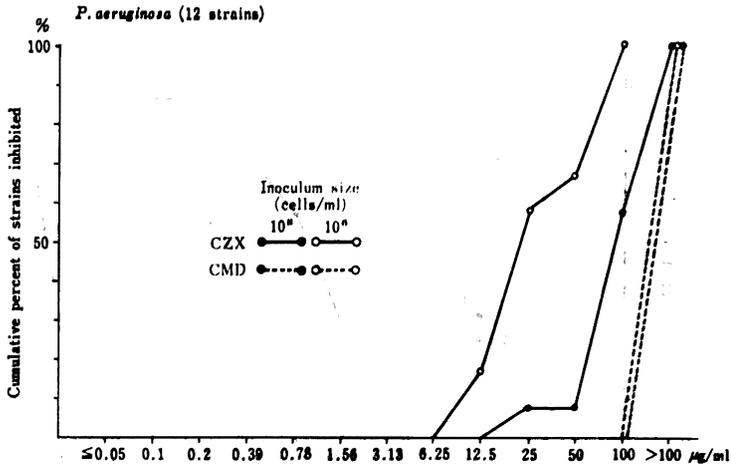
た。CZX は10<sup>8</sup>接種の場合、8株が1.56~100 µg/ml の感受性を示したものの、7株は >100 µg/ml の耐性であった。10<sup>6</sup> 接種では、かなり感受性が優り、0.1~50 µg/ml の範囲に分布し、ピークは3.13 µg/ml であった

(Fig. 8)。

*P. aeruginosa* では、CMD はすべてに耐性であった。CZX は、10<sup>8</sup> 接種で抗菌力が劣るものの、10<sup>6</sup> 接種とすると、12.5~100 µg/ml の間に MIC の分布を示し、そ

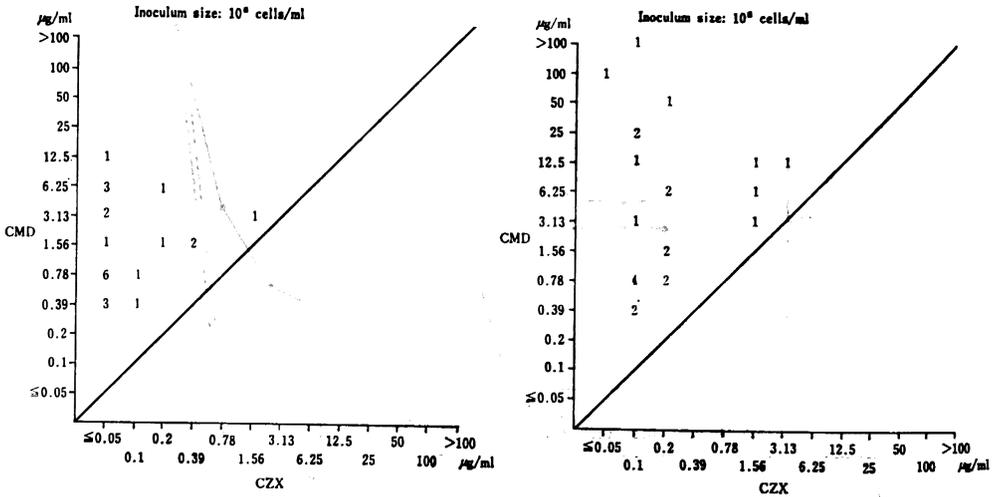


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates



CZX	10 <sup>8</sup>									1	6	5
	10 <sup>6</sup>								2	5	1	4
CMD	10 <sup>8</sup>											12
	10 <sup>6</sup>											12

Fig. 10 Correlogram between MICs of CZX and CMD (*E. coli* 23 strains)



で4~11管 CZX の抗菌力が優った (Fig. 11)。

*E. cloacae* では、一部の株が CZX に対し感受性を示したが、おおむね両剤に耐性で、交叉性を認めた (Fig. 12)。 *P. vulgaris* では、感受性と耐性がきわめて明確で、CZX には全株が  $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$  の感受性を示したのに対し、CMD には  $\geq 50 \mu\text{g/ml}$  の耐性で、そのほとんどが  $>100 \mu\text{g/ml}$  の高度耐性を示した (Fig. 13)。

*P. rettgeri* では、10<sup>8</sup>接種では両剤に対する感受性は

劣るが、10<sup>6</sup>接種とするとかなり優れた抗菌力を認めた。10<sup>6</sup>接種の時の抗菌力の差は、CZX が同等~9管程度 CMD に優った (Fig. 14)。

*P. morgani* では、*P. rettgeri* に比較して全般に数段階両剤ともに抗菌力は劣るものの、10<sup>8</sup>接種でみると CZX は7株中6株が  $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$  の MIC で、5~11管以上の CMD に優る抗菌力を示した (Fig. 15)。

*S. marcescens* では、10<sup>8</sup>接種の場合約半数が交叉耐

Fig. 11 Correlogram between MICs of CZX and CMD  
(*K. pneumoniae* 10 strains)

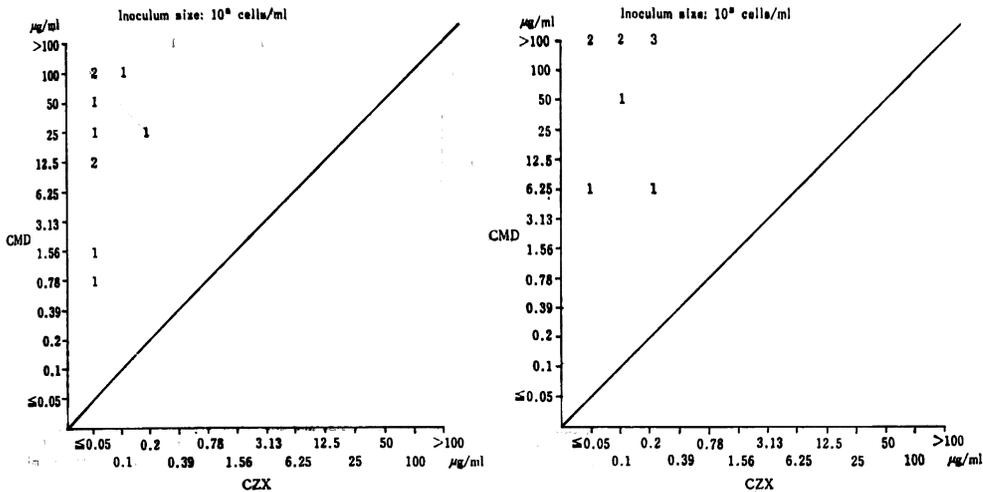
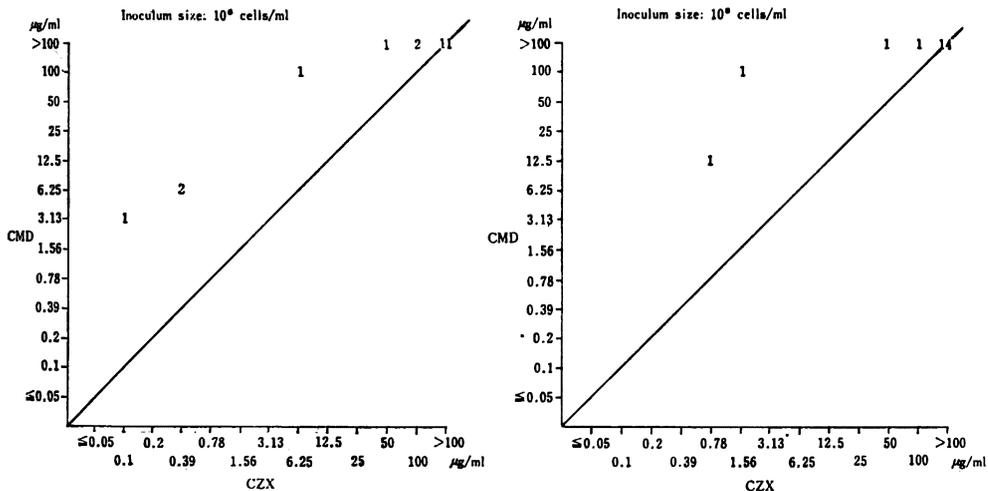


Fig. 12 Correlogram between MICs of CZX and CMD  
(*E. cloacae* 18 strains)



性を示したが、他の株は2~7管 CZX の抗菌力が優った。10<sup>8</sup> 接種では、1株を除いて2~6管以上 CZX の抗菌力が優れ、約半数が CZX に 3.13 µg/ml の MIC を示し6管以上の差を示した。この場合、交叉耐性をみたものはなかった (Fig. 16)。

*P. aeruginosa* では、10<sup>8</sup> 接種で約半数が交叉耐性を示したが、10<sup>6</sup> 接種では交叉性をみず2~4管以上 CZX の抗菌力が優った (Fig. 17)。

## 2. 吸収と排泄

### 1) 対象

(i) 健康成人2名の volunteer に CZX 500 mg を生食20 ml に溶解し、3分かけて one shot 静注した時の

血清中、尿中濃度を測定し6時間までの尿中回収率を算出した。

(ii) 入院患者6名について、CZX を1回250mg, 1g あるいは2g 投与して血清中、尿中濃度の測定を行った。対象患者のうち250 mg 投与の4例は腎機能検査値に異常を認めたものである。1g 投与の1例は、尿道損傷によるカテーテル留置例であり、2g 投与の1例は、尿管結石術後例で、これらは腎機能検査値に異常を認めなかった。投与方法は、健康成人の場合と同様で、すべて one shot 静注で行った。

(iii) CZX の前立腺液内への移行を、前立腺炎患者9名(外来8, 入院1)について検討を行った。8名につ

Fig. 13 Correlogram between MICs of CZX and CMD  
(*P. vulgaris* 7 strains)

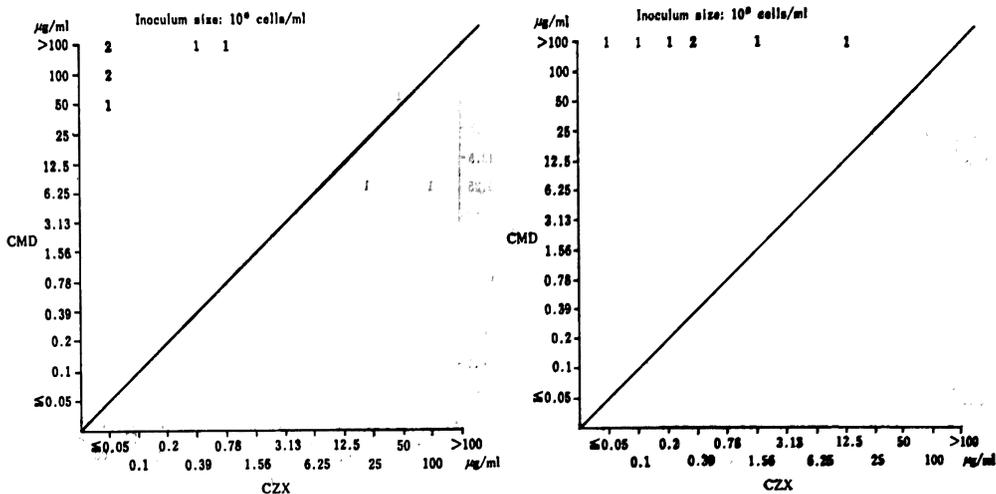
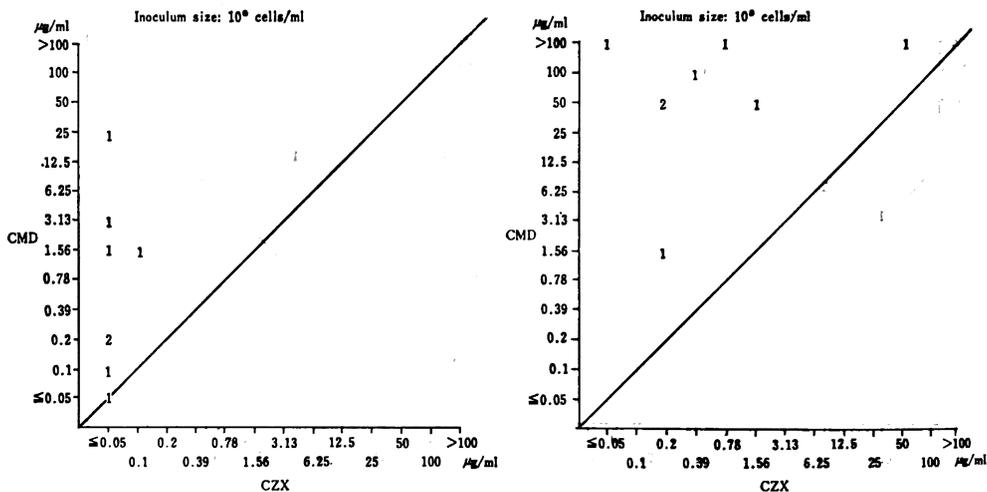


Fig. 14 Correlogram between MICs of CZX and CMD  
(*P. rettigeri* 8 strains)



いては 1 g, one shot 静注し, 1 時間後に前立腺液を前立腺マッサージによって採取し, 血清中濃度とともに測定した。このうち 3 名は, 17~24 日間の間隔をおいて, 同じ方法により検討を行った。1 名は入院症例で, 2 g 投与後 1 時間, 6 時間と 48 時間後の前立腺液内の濃度測定を行った。

## 2) 測定方法

検定菌として, *B. subtilis* ATCC 6633 を用い, 培地としてはクエン酸ナトリウム培地で, 薄層ディスク法により測定した。標準液は, 血清中濃度測定では, コンセーラを用い, 尿中, 前立腺液中濃度測定では, pH 7.0, M/15 リン酸緩衝液を用いた。

## 3) 成績

### (i) 健康成人 volunteer (Fig. 18 19, Table 1, 2)

500 mg 静注後の血清中濃度のピークは 15 分後で, 平均 43.4  $\mu\text{g/ml}$ , 以後急速に減少して 30 分後で 19.5  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間後 10.2  $\mu\text{g/ml}$  とピークの 1/3 に減少した。6 時間後にはほとんど血清中濃度を認めなかった。尿中濃度は, 15~30 分後で約 6,000~10,000  $\mu\text{g/ml}$  に達し, 6 時間までの尿中回収率は 91.0% であった。

### (ii) 入院患者 (Table 3, Fig. 20)

#### a) 250 mg 静注投与

いずれも BUN が高値を示した例であるが, 症例 1 は前立腺肥大症のため急性尿閉が 2 日間続き, 尿のドレナ

Fig. 15 Correlogram between MICs of CZX and CMD  
(*P.morganii* 7 strains)

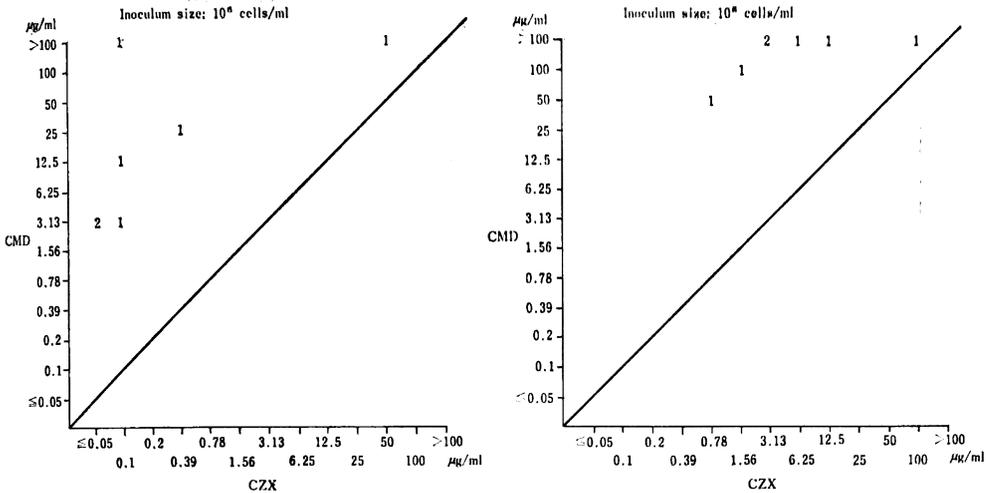
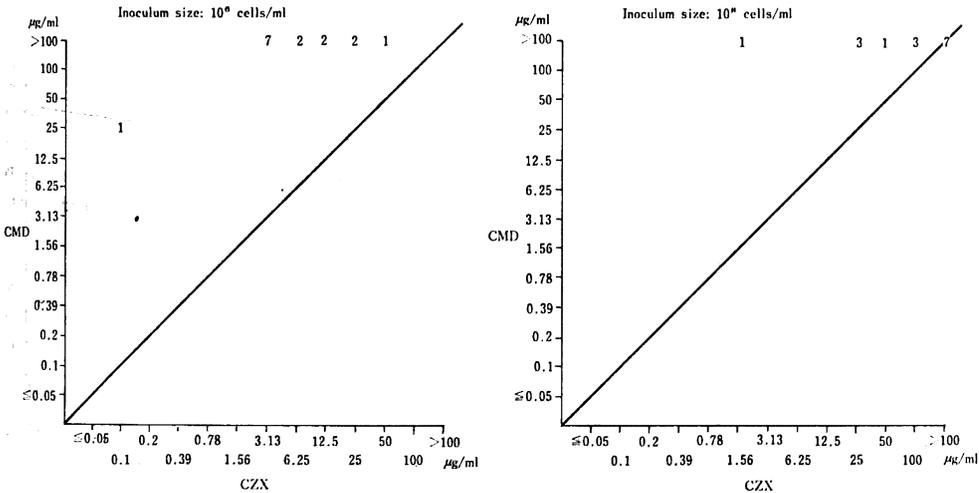


Fig. 16 Correlogram between MICs of CZX and CMD  
(*S.marcescens* 15 strains)



ージを行った時点での投与で、S-Cr は 1.7 mg/dl と正常値で、Ccr も 96.0 ml/min と正常であった。症例(2)は片腎機能が廃絶し、残腎に巨大結石を認める症例で、BUN 22.1 mg/dl, S-Cr 2.0 mg/dl, Ccr は 25.2 ml/min の中等度腎機能障害例である。症例(3)は、慢性糸球体腎炎による腎機能障害で、Ccr は 21.1 ml/min で症例(2)と同程度の障害例である。症例(4)は外科的手術後脳器質障害を生じ、その後急性腎不全となり、腹膜灌流を行った症例である。この例では、CZX 投与前の BUN 141 mg/dl, S-Cr は 6.3 mg/dl, 1 日の尿量 182 ml と高度の腎不全を示した。透析のもとで、CZX 250 mg を 1 日 2 回、10 日間静注投与を行った。

症例(1)の血清中濃度のピークは15分後で14.0 μg/ml, 以後急速に減少し4時間後には trace であった。β-phase での血清中半減時間 (T<sub>1/2</sub>) は1.09時間であった。尿中回収率は、6時間まで65.2%であった。

症例(2)と(3)の血清中濃度のピークは、15分後でそれぞれ17.4 μg/ml, 36.0 μg/ml で、その後の減少は緩やかで、6時間後になおそれぞれ4.8 μg/ml, 10.0 μg/ml の血清中濃度を認めた。T<sub>1/2</sub>は、それぞれ4.57および3.89時間と延長した。尿中回収率は、6時間まで32.8%および25.3%と低値であった。

症例(4)の急性腎不全例では、Fig. 20 に示すとおり250 mg 5 回目静注後 4 時間の血清中濃度は 298 μg/ml の高

Fig. 17 Correlogram between MICs of CZX and CMD  
(*P. aeruginosa* 12 strains)

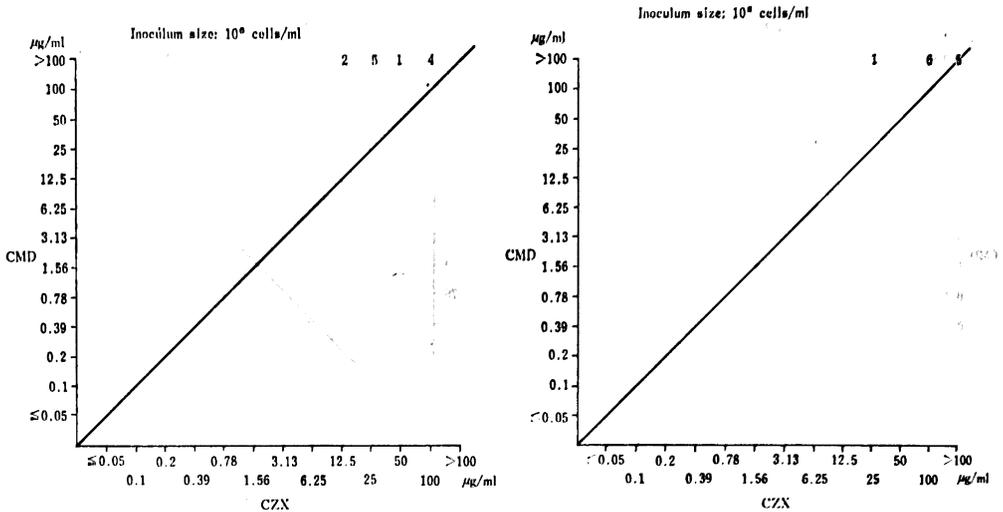
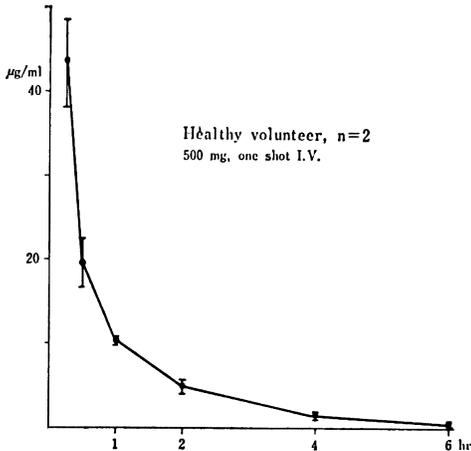


Fig. 18 Serum concentration of CZX



値を示したが、5日目から透析開始後、BUN、S-Crの下降と共に1日2回の投与でも低値を示した。

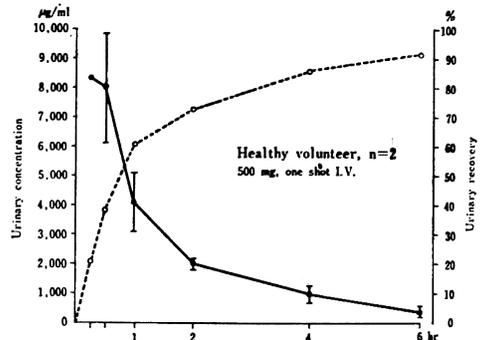
b) 1g および 2g 静注投与

1g 投与の例では、15分後の血清中濃度のピーク値が63.9 µg/ml、2g では111.0 µg/ml で、以後急速に減少し、6時間後にそれぞれ3.3 µg/ml と7.3 µg/ml であった。尿中回収率は、6時間までで69.9%と63.1%とほとんど差を認めなかった。Cross over による検討ではないが、健康成人2名に対する500 mg の成績と、この2例(1g と2g)の成績とをみると血清中濃度についてdose response が認められる結果であった。

(iii) 前立腺液内への移行 (Table 3, 4)

1g 投与例の8名、11検体についてみると1例が測定

Fig. 19 Urinary concentration and recovery of CZX



限界以下であったが、他の10検体では0.86~6.12 µg/mlの液内濃度を認めた。3名について行った2回の検討も、ほぼ同一の成績で誤差のないことが確認されたとみてよい結果であった。平均では1.68 µg/mlで、対血清中濃度比は0.054であった。2g 投与した1例では、1時間後に5.58 µg/ml、6時間後2.62 µg/ml と dose response を示し、48時間後になお1.07 µg/ml の濃度を認めた。

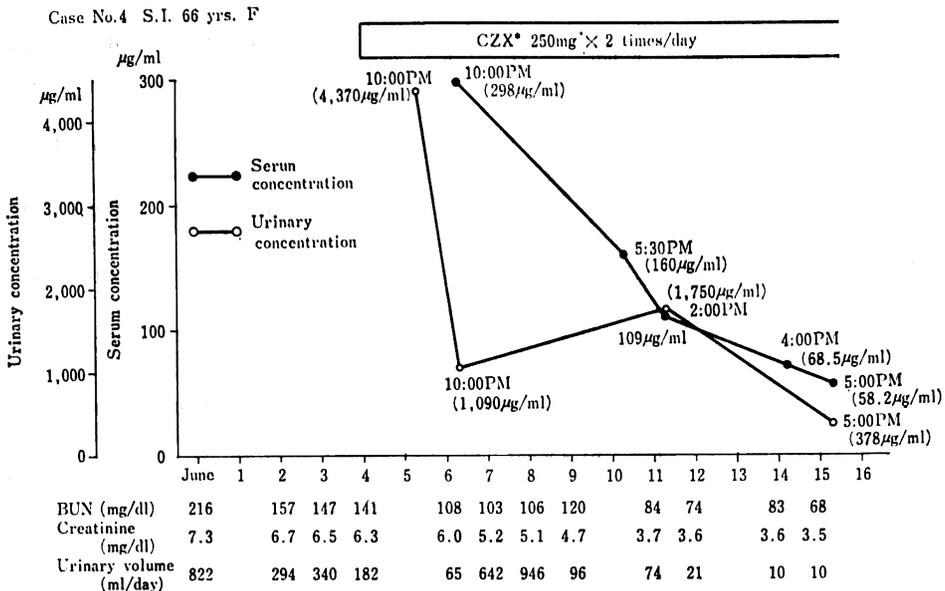
I. 臨床的検討

1. 検討方法

1) 対象

被検患者は、昭和53年8月から昭和54年12月までの間に、平塚市民病院泌尿器科に入院(症例1, 5, 6, 14)または外来を受診した尿路・生殖器系に感染症を認めた成

Fig. 20 Concentrations of CZX in serum and urine in the patient with acute renal failure



\*CZX was injected intravenously in doses of 250mg at 11:00AM and 6:00PM every day

Table 1 Serum concentration of CZX

500 mg, one shot i. v.

Case (Sex)	Body weight (kg)	Age	Concentration(µg/ml) at indicated time after dosing							T <sub>1/2</sub> (hr)
			0	¼	½	1	2	4	6 hr	
1 (M)	63	43	0	48.6	22.3	10.1	5.47	1.59	0.46	1.12
2 (F)	50	37	0	38.1	16.7	10.3	4.50	1.52	0.69	1.31
Average	56.5	40	0	43.4	19.5	10.2	4.99	1.56	0.58	1.22

Table 2 Urinary concentration and recovery of CZX

500 mg, one shot i. v.

		Urinary excretion at indicated time interval						
		0~¼	¼~½	½~1	1~2	2~4	4~6	0~6 hr
Case 1	Concentration (µg/ml)	9,490	9,800	5,080	2,130	1,300	375	—
	Recovery (%)	26.6	17.6	15.2	14.9	11.7	4.9	90.9
Case 2	Concentration (µg/ml)	7,030	6,110	3,050	1,800	714	397	—
	Recovery (%)	14.1	18.3	27.5	9.0	15.0	7.2	91.1
Average	Concentration (µg/ml)	8,260	7,955	4,065	1,965	1,007	386	—
	Recovery (%)	20.4	18.0	21.4	12.0	13.4	6.1	91.0

Table 3 Concentrations of CZX in patients' serum,

One shot i. v.

Dose(g)	Case No.	Name	Age, Sex	Renal function	Materials	Concentration at indicated time after dosing					
						¼	½	1	2	4	6
0.25	1	S. M.	71 M	BUN 42.3 S-Cr 1.7 Ccr 96.0	Serum	14.0	10.6	5.6	3.7	trace	trace
					Urine	1,007	1,420	908	610	403	205
	2	U. O.	75 M	BUN 22.1 S-Cr 2.0 Ccr 25.2	Serum	17.4		9.7	7.0	6.1	4.8
					Urine	831			621	456	299
	3	S. O.	45 M	BUN 40.8 S-Cr 5.0 Ccr 21.1	Serum	36.0	28.5	25.0	25.0	20.5	10.0
					Urine	82.0	115.0	88.7	82.5	112.0	92.7
1.0	5	Y. Y.	60 M	BUN 11.0 S-Cr 0.8	Serum	63.9		36.8	15.8	6.3	3.3
					Urine			6,060	2,040	2,100	1,360
2.0	6	N. Y.	37 M	BUN 8.4 S-Cr 1.2	Serum	111.0		64.1	33.5	14.9	7.3
					Urine			9,250	4,130	2,930	2,040
					P. F. **			5.58			2.62

BUN and S-Cr: mg/dl

Ccr: ml/min

\*: Values 48 hours after dosing

\*\*P. F.: Prostatic fluid

人 (16才以上) で、合計30例である。

疾患の内容は、慢性複雑性尿路感染症18例 (膀胱炎14、腎盂腎炎4)、急性単純性尿路感染症5例 (膀胱炎1、腎盂腎炎4)、急性単純性尿道炎6例 (淋菌性4、非淋菌性2) と急性副睾丸炎1例である。

性と年齢構成は、男性22例、女性8例で男性が女性の約3倍であり、年齢は16~81才におよんでいる。このうち65才以上の高齢者は8例であった。なお、症例20はST合剤による発疹をみたことがあるが、他の例はすべて薬剤アレルギー既往歴を認めなかった。

## 2) 投与方法・量・期間

CZXの投与は本剤の皮内テスト陰性を確認したうえ行い、すべて one shot 静注 (生食20 ml に溶解し、3~5分で静注) によった。1回投与量は0.25~1gであるが、0.25g投与が1例、0.5gが7例、1gが22例である。1日の投与回数は1回投与が22例、2回が8例で

ある。1日の投与量は、0.5g4例、1g23例、2g3例である。投与期間は、複雑性尿路感染症では5~8日間、その他の感染症では2~5日間である。全例にCZX以外の併用薬は用いていない。CZX投与前、他の抗生物質投与例は3例あり、IPABPC 1g/日 (症例8)、CMD 2g/日 (症例10)、ABPC 1.5g/日 (症例16) はいずれも無効であった。

## 3) 効果判定

慢性複雑性尿路感染症は、UTI薬効評価基準<sup>4)</sup>と排尿痛、発熱などの臨床症状を加味した主治医基準の双方により効果判定を行った。その他の感染症は、すべて主治医の判定によった。

## 2. 臨床成績 (Table 5~9)

### 1) 慢性複雑性尿路感染症

18症例の成績一覧とUTI効果判定基準にもとづいた分析、菌種別効果はTable 5から8までに示した。

## urine and prostatic fluid

(μg/ml)		T <sub>1/2</sub>
8	18 hr	Urinary recovery
		1.09 hr
		65.2% (0~6 hr)
3.2	0.67	4.57 hr
190	55.4	32.8% (0~6 hr) 37.7% (0~8 hr)
		3.89 hr
		25.3% (0~6 hr)
		2.84 hr
		69.9% (0~6 hr)
	0.28*	2.10 hr
	0.92*	63.1% (0~6 hr)
	1.07*	

Table 6 は、1例の脱落を除いた17例での細菌尿と膿尿に対する効果をみたものである。細菌の陰性化 (eliminated) は  $\frac{12}{17}$  (70.6%), 菌交代 (replaced)  $\frac{1}{17}$  (5.9%), 不変 (unchanged)  $\frac{4}{17}$  (23.5%) であった。原因菌の消失という観点からみて、菌の消失と菌交代を合わせると  $\frac{13}{17}$  (76.5%) であった。膿尿に対する効果は、正常化 (cleared)  $\frac{11}{17}$  (64.7%), 不変 (unchanged)  $\frac{6}{17}$  (35.3%) で細菌尿に対する効果に比較してやや成績が劣った。

Table 7 は、UTI 群別有効率を示したものである。總体的に単独感染群 (1,3,4群) には高い有効率 ( $\frac{11}{12}$ , 91.7%) を認めたが、混合感染群には有効率 ( $\frac{1}{5}$ , 20%) が劣った。全体の有効率 (著効 excellent, 有効 good を合したもの) は  $\frac{13}{17}$ , 70.6% と優れた成績をみた。

UTI 薬効評価基準によらずに主治医判定で18例の効果を見ると、著効10, 有効2, やや有効1, 無効5で

Table 4 Concentration of CZX in human prostatic fluid 1 hour after 1 g one shot i. v.

Case No.	Concentration (μg/ml) 1 hr after dosing		P. F. /Serum
	P. F. *	Serum	
1'	1.21	28.8	0.042
2'	1.23	23.3	0.053
3'	1.29	18.8	0.069
4'-(1)†	1.11	24.5	0.045
4'-(2)†	1.38	20.5	0.067
5'-(1)†	2.24	46.8	0.048
5'-(2)†	1.93	57.0	0.034
6'-(1)†	1.14	38.9	0.029
6'-(2)†	0.86	59.4	0.014
7'	trace**	46.0	0.000
8'	6.12	31.0	0.197
Average	1.68	35.9	0.054

\*P. F. : Prostatic fluid

\*\*Trace:  $\leq 0.6 \mu\text{g/ml}$

† CZX was administered to the same patient at an interval of 17~24 days.

有効率 (著効, 有効, やや有効を合したもの)  $\frac{13}{18}$ , 72.2%であった。

Table 8 は、分離菌別の有効率を示したものである。*E. coli*, *K. pneumoniae* には、それぞれ9株, 5株のすべてに対し消失効果を認めた。*Serratia* は1株であるが、消失した。これに対し *Enterobacter P. aeruginosa* には効果が劣り、前者には  $\frac{2}{4}$ , 50%, 後者には  $\frac{1}{3}$ , 33.3%の消失率であった。全般の成績としては、24株の分離株のうち19株が消失 (eradicated), 5株が存続 (persisted) で、消失率は79.2%であった。

分離菌の MIC と消失効果をみると (Table 5), 当然ながら MIC 値の低い菌株はすべて消失しているのに対し、高いものは存続する傾向を認めた。

## 2) 急性単純性尿路感染症 (Table 9)

腎盂腎炎, 膀胱炎ともに *E. coli* による感染症である。腎盂腎炎では1日0.5gを2回投与した例が1例, 1日1gを1回が3例で、投与期間は3~5日間である。全例2日後には菌が陰性化し、高熱, 背部痛等の臨床症状の緩解を認め、尿中白血球も正常化し著効と判定した。これらには再発を考慮して、以後内服薬に変更し1ヵ月後の追跡で再発をみていない。急性膀胱炎の1例は、50才の女性で、しばしば再発を繰り返すものであるが、1日1gを2日間投与し著効をみた。

## 3) 尿道炎と副睾丸炎 (Table 9)

Table 5 Clinical efficacy of CZX on

Case No.	Name	Age, Sex, Wt. (kg)	Diagnosis Underlying condition	UTI group	Therapy with CZX			Bacte-	
					Route	Daily dose (g × times)	Period (days)	Species	Count
1#	K. K.	81 M 40	C. C. C. * Prostatic tumor	I	I. V.	0.5 × 2	5	<i>Enterobacter</i> —	>10 <sup>7</sup>
2	T. K.	68 M 56	C. C. C. B. P. H.	I	I. V.	1.0 × 1	5	<i>E. coli</i> —	10 <sup>4</sup>
3	M. K.	60 F 55	C. C. P. ** 1-Hydronephrosis	II	I. V.	1.0 × 1	6	<i>K. pneumoniae</i> —	10 <sup>6</sup>
4	Y. K.	57 F 42	C. C. P. r-Contracted kidney	II	I. V.	1.0 × 1	6	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup>
5#	Y. I.	19 M 64	C. C. P. Ureterolithiasis	II	I. V.	1.0 × 2	5	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup>
6#	H. Y.	20 M 55	C. C. C. Neurogenic bladder	IV	I. V.	0.5 × 2	5	<i>K. pneumoniae</i> —	10 <sup>6</sup>
7	Y. O.	75 M 58	C. C. C. B. P. H.	IV	I. V.	1.0 × 1	5	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup>
8	T. S.	36 F 54	C. C. C. Bladder tumor	IV	I. V.	1.0 × 1	5	<i>Enterobacter</i> <i>Enterobacter</i>	>10 <sup>7</sup> >10 <sup>7</sup>
9	J. K.	81 M 47	C. C. C. Prostatic cancer	IV	I. V.	1.0 × 1	5	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup>
10	S. S.	72 M 58	C. C. C. B. P. H.	IV	I. V.	1.0 × 2	8	<i>K. pneumoniae</i> —	10 <sup>5</sup>
11	H. A.	40 M 49	C. C. C. Prostatolithiasis Sclerosis of bladder neck	IV	I. V.	1.0 × 1	6	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup>
12	T. I.	19 M 64	C. C. C. Prostatitis	IV	I. V.	1.0 × 1	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>4</sup>
13	T. K.	64 M 65	C. C. C. Urethral stricture Prostatolithiasis	IV	I. V.	0.5 × 1	6	<i>E. coli</i> —	10 <sup>5</sup>
14#	T. K.	68 M 45	C. C. C. Bladder tumor	V	I. V.	0.5 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>
15	H. I.	64 M 45	C. C. C. Rectal cancer	V	I. V.	1.0 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> GNB	>10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>
16	H. I.	17 M 50	C. C. P. Neurogenic bladder	V	I. V.	0.25 × 2	5	<i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter</i> <i>Enterobacter</i>	>10 <sup>7</sup> >10 <sup>7</sup>
17	Y. K.	80 M 50	C. C. C. Bladder tumor	VI	I. V.	1.0 × 1	6	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Enterobacter</i> <i>S. epidermidis</i>	>10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>
18	T. Y.	77 M 50	C. C. C. B. P. H.	VI	I. V.	1.0 × 1	6	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> —	>10 <sup>7</sup>

\*C. C. C.: Chronic complicated cystitis

\*\*C. C. P.: Chronic complicated pyelonephritis

\*\*\*MIC of CZX: Inoculum size (10<sup>8</sup> cells/ml)

#: In-patient

## complicated UTI

riuria MIC*** ( $\mu\text{g/ml}$ )	Pyuria	Evaluation		Side reaction or others
		UTI	Doctor	
50	$\frac{+}{\pm}$	Good	Good	None
0.05	$\frac{+}{-}$	Excellent	Excellent	None
0.05	$\frac{\#\#}{-}$	Excellent	Excellent	None
0.05	$\frac{\#\#}{-}$	Excellent	Excellent	None
0.05	$\frac{+}{-}$	Excellent	Excellent	None
0.05	$\frac{+}{-}$	Excellent	Excellent	None
0.10	$\frac{+}{\pm}$	Good	Good	None
100 ND	$\frac{\#\#}{\#\#}$	Poor	Poor	None
0.05	$\frac{\#\#}{-}$	Excellent	Excellent	None
0.10	$\frac{+}{-}$	Excellent	Excellent	None
0.05	$\frac{\#\#}{-}$	Excellent	Excellent	None
50 ND	$\frac{-}{\pm}$	Drop out	Poor	None
0.05	$\frac{+}{-}$	Excellent	Excellent	None
100 3.13 ND	$\frac{\#\#}{\#\#}$	Poor	Poor	None
100 100 ND	$\frac{\#\#}{\#\#}$	Poor	Poor	None
0.05 100 ND	$\frac{\#\#}{-}$	Poor	Fair	None
0.05 0.05 ND ND ND	$\frac{\#\#}{\#\#}$	Poor	Poor	None
0.05 ND	$\frac{\#\#}{-}$	Excellent	Excellent	None

淋菌性尿道炎4例では、1日1回0.5g~1g one shot 静注で、膿汁および膿汁中細菌の消失を認め、症状も完全に消失し治癒したものと考えられ著効と判定した。

非淋菌性尿道炎の2例は、GNBが膿汁中に検出されたもので、1日1回1gを2~5日間投与したが、反応がみられず無効と判定した。

急性副睾丸炎の1例は、1gを5日間投与し、臨床症状の軽快を認め有効と判定した。

## 3. 副作用 (Table 10, 11)

26症例において、本剤による治療開始前後の末梢血、肝機能、腎機能検査値を検討した。

肝機能では、6名に異常値が認められた。このうち3名は正常値→異常値への変動を示し、3名は異常値→異常値への変動をみたもので、この3名(症例11, 15, 16)はいずれも慢性肝炎の既往または合併症を有する例である。正常値→異常値への変動をみた3名(症例1, 18, 30)についてみると、症例1ではGOTが34.7→71.4 unit(投与後1週間27.4)の動きを示し、症例18ではGOTが28.0→54.0 unit(投与後2週間35)で本剤の影響が考えられた。症例30では、GOTが38→40.5 unitと投与後の値がわずかに正常を越えているが、影響がないものと考えてよい。異常値→異常値を示した3名では、すべて変動幅が小さく、ほとんど薬剤による影響を考慮しなくてよいと思われた。従って全症例のうち肝機能へ影響をおよぼしたと考えられる例は2名であった。この2名の異常値は軽度なもので、いずれも投与後1~2週間で正常に復している。

腎機能では、2名(症例1, 17)にBUNの上昇が認められた。2名とも80才、81才と高齢者で、潜在的腎機能低下があると思われる症例である。症例1は、BUNが17.4→22.1 mg/dl(投与後1週間20.8 mg/dl)で、症例17は、BUN22.6→40.5 mg/dl(投与後1週間33.7 mg/dl)と投与後上昇し、中止後下降を示しているので本剤の影響が考えられた。しかしこの2例を含めて全例にS-Crの異常値をみたものはなく、大きな影響を与えた症例はないと思われた。

末梢血では、全例特筆すべき異常値を認めなかった。自覚的副作用も全例において認めなかった。

## Ⅱ. 考 察

1. *In vitro* 抗菌作用

CZXは、グラム陰性桿菌のうち、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*の菌種に対しては、とくに強い抗菌活性を示した。そのMICは $10^6$ 接種で、ほとんどの株が $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ で、既存のセファロスポリン系薬剤にはみられないきわめて低い値であった。この

Table 6 Overall clinical efficacy on complicated UTI

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	10		2	12/17 (70.6%)
Suppressed				
Replaced			1	1/17 (5.9%)
Unchanged	1		3	4/17 (23.5%)
Efficacy on pyuria	11/17 (64.7%)		6/17 (35.3%)	Overall clinical efficacy 12/17 (70.6%)

Table 7 Overall clinical efficacy of CZX in each group

Group		No. of cases (percentage shared)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Indwelling catheter)	2 (11.8%)	1	1		100.0%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	3 (17.6%)	3			100.0%
	4th group (Lower UTI)	7 (41.2%)	5	1	1	85.7%
	Sub total	12 (70.6%)	9	2	1	91.7%
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	3 (17.6%)			3	0.0%
	6th group (No indwelling catheter)	2 (11.8%)	1		1	50.0%
	Sub total	5 (29.4%)	1		4	20.0%
Total		17 (100.0%)	10	2	5	70.6%

Table 8 Bacteriological response of CZX

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	9	9 (100.0)		
<i>Enterobacter</i>	4	2 (50.0)	2 (50.0)	1
<i>K. pneumoniae</i>	5	5 (100.0)		
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33.3)	2 (66.7)	
<i>S. epidermidis</i>	2	1 (50.0)	1 (50.0)	
<i>Serratia</i>	1	1 (100.0)		
GNB				1
Total	24	19 (79.2)	5 (20.8)	2

うちとくに注目すべき点は、*K. pneumoniae* と indole positive *Proteus* sp. (*P.morganii* を除く) に対し、従来のセファロスポリン系薬剤の *E. coli* に対する MIC 以上の抗菌活性を示したことである。Indole positive *Proteus* sp. のうち *P.morganii* には、上記菌種に比してやや抗菌力が劣るが、それでも MIC は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  ( $10^9$  接種) 程度であるから、劣るとはいても、なお既存のセファロスポリン系薬剤の *E. coli* に対する MIC を上回っている。*S. marcescens* では、上述の菌種に比べると数段階抗菌力は劣るが、 $10^8$  接種で MIC のピークが、3.13  $\mu\text{g/ml}$  であるから臨床的にはかなり効果の期待できる MIC である。対照の CMD が *S. marcescens* に対し高度の耐性を示したことを考えると、きわめて有意義なことである。*P. aeruginosa* では、さらに抗菌活性が劣るが、その MIC は 25  $\mu\text{g/ml}$  にピークがある。この値も、既存のセファロスポリン系薬剤がすべて高度耐性であることからみると、格段の進歩である。ただし臨床的有用性には、投与量との関係もあり、今後の検討課題とすべきものである。*Enterobacter* では全般に耐性を示したものが多く、感受性であったものは約 20% 内外で、治療上あまり期待できる対象菌種ではないと考えられた。

CMD と CZX の感受性の相関についてみると、もっとも大きな差を示した菌種は *K. pneumoniae* で、次いで *P. vulgaris*, *P. rettgeri* である。*K. pneumoniae* についてみると、CMD に  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の耐性を示した 7 株 ( $10^8$  接種) が、CZX には  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  の感受性を示しその差は 10 倍以上であった。いっぽう交叉耐性が多くみられた菌種は、*E. cloacae*, *P. aeruginosa* であった。全菌種で CMD が CZX に優る抗菌活性を示したものは 1 株もみられなかった。

全般に接種菌量による影響がみられ、とくに *S. marcescens*, indole positive *Proteus* sp. にその傾向が強かった。*S. marcescens* についてみると、 $10^8$  接種では 15 株中 10 株 (66.7%) が  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の耐性を示したが  $10^9$  接種ではすべて  $\leq 50 \mu\text{g/ml}$  の MIC で 10 株 (66.7%) が  $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$  の感受性を示した。

CZX のグラム陰性桿菌に対する強い抗菌力の背景となっているのは、ペニシリナーゼ型およびセファロスポリナーゼ型の双方の  $\beta$ -lactamase による影響をほとんど受けないことや、作用機序的に penicillin binding protein Ib にとくに強く結合し、強い殺菌作用を示すことなどがあげられている<sup>1)</sup>。

## 2. 吸収と排泄

### 1) 血清中濃度および尿中濃度

健康成人 volunteer に CZX 500 mg 静注した場合、血清中濃度は投与後 15 分が 43.4  $\mu\text{g/ml}$  で、6 時間後に

はほとんど有効濃度を認めなかった。血清中濃度のピークと半減期を既存のセファロスポリン系抗生物質と比較すると濃度は CEZ の約 1/3、半減期も CEZ の 1.8 時間<sup>9)</sup> に対し CZX 1.2 時間とやや短かった。最近開発された CTM と比較すると、血清濃度中のピークでは、CZX が約 2 倍高く、半減期も CTM 0.78 時間に対して長かった<sup>1)</sup>。

腎からの排泄はきわめて優れており、6 時間まで 91% の回収をみた。このことは CZX が体内で代謝されることなく、完全に、速やかに排泄される結果と考えられた。

入院症例の検討では、腎機能正常者の場合は、尿中回収率が 63~70% であったが、障害者では、機能の程度に応じて明らかに健康者に比べて排泄が遅れ、血清中半減期の延長が認められた。従って腎障害者では、その障害の程度に対応した投与量、投与間隔の設定が必要である。この場合、臨床的パラメーターとしては、Ccr がもっとも有用で、この値と尿中回収率とがかなり密接に関連しているように思われた。

### 2) 前立腺液内への移行

CZX を 1 g 静注した後、1 時間前立腺液への濃度移行は、11 検体の平均が 1.68  $\mu\text{g/ml}$  であった。2 g 投与した場合の 1 時間値は 5.58  $\mu\text{g/ml}$  で、CEZ とほぼ同じレベルの移行を示しているが、この場合は 1 例だけなので確定的なことはいえない。1 g の成績を dose response ありと想定し CEZ 2 g<sup>9)</sup> と比較すると、約 1/3 程度の値は血清中であり、この濃度とよく相関することが考えられる。いったん前立腺液内に移行した薬剤は、血清中濃度に比べるとはるかに排泄が遅い傾向がみられ、6 時間後でも、血清中から消失した 48 時間後でもなお 1/3 の液内残存が認められた。CZX のグラム陰性桿菌に対する感受性と濃度とを対比させて考えると、1 g 静注投与した場合 1.68  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が得られることから、*E. coli*, *Proteus* sp., *K. pneumoniae* 等に起因する細菌性前立腺炎には、充分臨床的治療効果が期待出来るものである。

### 3. 臨床成績

慢性複雑性尿路感染症に対し、UTI 薬効評価基準による判定で 70.6%、主治医判定で 72.2% とこの種の疾患に対しては、かなりの高い有効率を示した。この成績は *in vitro* の抗菌力と細菌学的反応との関係から明らかのように、CZX の強い抗菌力を反映したものとみてよい。とくに *E. coli*, *K. pneumoniae* に起因する疾患には、きわめて優れた成績を示し、*in vitro* の成績とよく一致していた。

単独感染症だけについてみるとさらに成績は上回り、91.7% の有効率をみた。しかし、主として *P. aeruginosa*

Table 9 Clinical efficacy of CZX on uncomplicated

Case No.	Name	Age, Sex, Wt. (kg)	Diagnosis	Therapy with CZX			Bacteriuria		Pyuria
				Route	Daily dose (g × times)	Period (days)	Species	Count	
19	S. Y.	50 F 69	A. S. C. *	I. V.	1.0 × 1	2	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> —	## —
20	S. K.	32 F 45	A. S. P. **	I. V.	1.0 × 1	5	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> —	## —
21	Y. W.	24 F 53	A. S. P.	I. V.	1.0 × 1	4	<i>E. coli</i> —	10 <sup>4</sup> —	+ ±
22	S. O.	28 F 46	A. S. P.	I. V.	1.0 × 1	3	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> —	## —
23	M. F.	26 F 46	A. S. P.	D. I.	0.5 × 2	5	<i>E. coli</i> —	>10 <sup>7</sup> —	## —
24	H. N.	41 M 67	Gonorrheal urethritis	I. V.	1.0 × 1	3	<i>Diplococcus gono.</i> —	## —	N. D.
25	T. S.	16 M 57	Gonorrheal urethritis	I. V.	0.5 × 1	3	<i>Diplococcus gono.</i> —	## —	## ±
26	M. N.	25 M 55	Gonorrheal urethritis	I. V.	0.5 × 1	3	<i>Diplococcus gono.</i> —	## —	## —
27	T. M.	24 M 56	Gonorrheal urethritis	I. V.	1.0 × 1	4	<i>Diplococcus gono.</i> —	## —	## —
28	M. O.	41 M 50	Non-gonorrheal urethritis	I. V.	1.0 × 1	5	GNB GNB	## ##	## ##
29	T. K.	29 M 60	Non-gonorrheal urethritis	I. V.	1.0 × 1	2	GNB GNB	## ##	+ ±
30	H. S.	46 M 50	Acute epididymitis	I. V.	1.0 × 1	5	— —	— —	— —

\*A. S. C.: Acute simple cystitis

\*\*A. S. P.: Acute simple pyelonephritis

を混じえた混合感染症には、有効率は劣り、20%であった。こうした感染症の宿主側因子にはかなり複雑なものがあるので、抗菌剤だけでは対処し得ないことを示している。*P. aeruginosa* に対する CZX の適応の問題については、MIC からみれば既存の抗緑膿菌性ペニシリンと匹敵するものであるが<sup>1)</sup>、今回検討した投与量(1g ~ 2g/日)を上回る量が必要と思われ、今後の課題とすべきである。*S. marcescens* はわずか1例であったが、細菌の消失をみた。MIC との対比からみて充分治療効果が期待出来ると考える。*Enterobacter* には33.3%治療効果をみたが、あまり良い成績は期待できない。

尿中細菌に対する効果は優れたものであったのに対し膿尿に対する効果は64.7%とやや劣った成績であった。これは複雑性尿路感染症の治療過程において細菌消失に比べて消炎効果が遅れる結果とみてよく、この成績は妥当と考えてよい。今回のように主として薬効評価を目的

としたものではなく、実際の治療では、さらに多くの日数が必要と思われる。投与量と日数では、入院症例で1日0.5~1gを2~3回、7~14日程度、外来症例(比較的基礎疾患が軽症の場合)では、1gを連日5日程度(細菌消失後は内服薬に変更)が標準的治療態度と考える。

急性単純性尿路感染症のうちとくに腎盂腎炎に対しては、きわめて優れた成績を示した。起炎菌がすべて*E. coli*であったことからみて当然といえるが、内服にみられない鋭い切れ味を示し、速効性である。すべて2日間で下熱し、背部痛、全身倦怠等の症状が緩解または消失した。4例中1例は ABPC に耐性を示した菌で臨床的にも無効であったものである。最近とくにペニシリン耐性*E. coli*の増加が憂慮されているが、こうした菌に強い抗菌活性を示す CZX の開発は有意義である。なお、急性腎盂腎炎の例では通院治療が多いので、1日1

## UTI and epididymitis

Symptom	Evaluation	Side reaction or remarks
⊕ —	Excellent	None
⊕ ⊕	Poor	None
⊕ ⊕	Poor	None
⊕ ⊕	Good	None

gを1回4～5日連日投与し、細菌消失後内服薬に変更し完治と再発防止を目的とした。

急性尿道炎のうち、淋菌性にはきわめて優れた効果を認め、4例のすべてが0.5または1gのone shot 静注後、翌日には細菌の消失と症状の改善を認めた。これに対し非淋菌性には反応が劣り、2例とも無効であった。起炎菌の分析を行っていないので断定的なことは言えないが、この種の感染症には本剤はあまり期待出来ないようである。

1例の急性副睾丸炎には有効であった。前立腺液内への移行が認められたように、本剤はこうした生殖器への移行があるものと思われる。

## 4. 副作用

今回検討した30症例で、本剤によると思われる臨床検査値の異常は、肝機能で2例、腎機能で2例（発現頻度、それぞれ6.7%）であった。このうち肝機能はいずれも軽度の異常値で、投与終了後正常値に復している。腎機能異常は、高齢者に対する投与例であるが、S-Crは正常範囲の動きで、BUNだけ軽度上昇を示した。本来こうした症例は、潜在的腎機能低下があるので、本剤のように吸収、排泄に優れた薬剤であっても、投与上留意すべきである。この異常値も、投与終了により元の値に復した。末梢血および自覚的副作用は、全例に特筆すべき異常所見を認めなかった。

総体的に、注射製剤として安全度の高い薬剤であると考えられた。

## 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 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MINE, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Ceftizoxime (FK 749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16 (5): 540~548, 1979
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 23 (8): 1~2, 1975
- 4) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第2版). *Chemotherapy* 28: 324~341, 1980
- 5) UEDA, Y.: Cefazolin pp.26, Shinryo Shinsya Ltd., Osaka, Japan, 1977
- 6) SUZUKI, K.; I. NAGAKUBO, K. NIIMURA & Y. NAIDE: Diffusion of antibacterial drug into human prostatic fluids. *Current Chemotherapy, Proceeding of the 10th International Society of Chemotherapy*, p.412~415, 1978

Table 10 Laboratory findings before

Normal values	RBC( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb(g/dl)		Ht(%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Pt( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	
	$\text{♂ } 420 \sim 540$ $\text{♀ } 360 \sim 480$		$\text{♂ } 16 \pm 2$ $\text{♀ } 14 \pm 2$		$\text{♂ } 38 \sim 52$ $\text{♀ } 34 \sim 44$		4,000~9,000		10~25	
Case No.	B*	A**	B	A	B	A	B	A	B	A
1	350	452	10.8	13.9	31.9	41.4	7,800	4,400	7.0	7.1
2	429	417	13.8	13.4	39.2	38.0	10,100	8,300	18.2	18.5
3	408	391	12.5	11.9	36.3	39.7	8,200	5,300	19.1	27.3
4	456	414	14.0	12.7	41.9	38.1	9,200	4,500	19.9	21.5
5	457	471	13.5	14.0	39.6	42.2	3,900	5,800		
6	471	549	12.8	14.6	40.3	44.5	6,100	7,300	23.6	17.3
7	385	357	12.0	11.2	35.6	32.9	9,300	7,900	30.3	10.3
8	441	454	13.8	13.9	39.5	40.7	6,400	6,200	13.3	14.1
9	400	404	13.1	13.1	37.8	38.8	5,400	5,800	19.1	24.0
10	420	390	13.1	12.1	36.4	35.5	7,300	4,900		
11	371	328	14.4	12.6	44.1	38.3	8,000	4,200	9.3	12.7
12	511	489	15.3	14.7	44.9	42.8	5,900	4,800	20.0	18.4
13	454	484	13.7	14.2	41.0	43.1	5,800	6,000	15.5	12.7
14	611	554	19.7	18.5	57.4	51.6	11,400	9,400		
15	283	296	10.9	11.4	33.0	34.7	4,800	4,800	8.9	17.6
16	435	441	13.2	13.4	39.4	39.7	11,900	11,900	31.3	35.5
17	487	469	14.7	14.1	44.9	43.4	8,200	10,000	14.3	15.5
18	396	391	12.4	12.1	37.2	36.3	3,200	3,600	35.3	15.6
20	428	409	12.8	12.2	38.1	36.5	11,200	5,200	16.6	24.0
21	480	462	13.7	13.0	39.5	38.7	5,900	4,200	22.7	24.8
22	426	409	12.8	12.2	38.1	36.5	11,200	5,200	16.6	24.0
23	392	365	11.9	10.8	34.2	31.5	11,400	4,600	20.7	26.2
24	396	498	12.6	16.4	35.8	48.7	8,500	6,100	27.9	16.0
26	460	475	14.2	14.4	41.1	41.3	6,700	3,900	21.4	19.8
28	508	514	14.5	15.1	46.2	45.2	5,800	6,400	24.2	21.0
30	506	490	15.6	15.0	46.1	43.5	7,700	4,500	16.2	20.9

\*B.: Before the therapy

\*\*A.: After the therapy

Table 11 Clinical abnormal values

Case No.	S-GOT (u)	S-GPT (u)	Al-P(KAu)	BUN(mg/dl)	Relations to the drug administration	Complication
1	34.7→71.4→27.4*			17.4→22.1→20.8*	Yes	
11	60.3→71.6	35.2→35.9			None	Chr. hepatitis
15			10.4→11.2		None	Chr. hepatitis
16	43.6→45.3				None	Chr. hepatitis
17				22.6→40.5→33.7*	Yes	
18	28.0→54.0→35.0*				Yes	
30	38.0→40.5				None	

\*Values in the follow-up test

and after the therapy with CZX

S-GOT(u)		S-GPT(u)		Al-P(KAu)		BUN(mg/dl)		S-Cr(mg/dl)	
5~40		0~35		2.5~10.0		7~20		0.6~1.7	
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
34.7	71.4	14.6	26.8	22.6	20.4	17.4	22.1	1.2	1.3
27.8	26.2	15.9	14.3	5.3	5.3	16.5	15.5	1.3	1.3
26.1	18.6	11.4	8.1	7.1	6.3	14.2	10.9	1.3	1.1
20.0	25.0	15.0	25.0	5.2	5.7	8.0	14.0	1.2	1.3
25.3	27.7	6.5	8.4	9.0	7.8	8.1	7.4	1.1	1.1
28.7	26.4	9.0	7.4	7.4	6.9	15.4	12.1	1.4	1.4
24.0	35.3	13.6	22.4	4.1	3.4	6.6	8.7	1.2	1.2
25.7	22.8	10.7	10.6	10.7	10.6	13.2	10.8	1.4	1.4
32.0	16.0	27.0	25.0	17.5	15.6	19.0	10.0	1.2	1.0
60.3	71.6	35.2	35.9	17.4	10.6	8.9	12.5	1.2	1.4
18.7	24.8	7.9	10.6	8.7	8.9	16.7	15.9	1.4	1.4
25.7	25.0	16.9	5.9			16.3	18.0	1.8	1.8
19.0	13.0	18.0	13.0	21.8	20.2	17.0	15.0	1.4	1.6
48.2	44.0	12.2	10.5	10.4	11.2	18.7	15.3	1.5	1.4
43.6	45.3	53.1	41.2	17.2	15.2	7.9	8.0	1.1	1.1
16.8	28.1	6.8	7.3	6.8	6.5	22.6	40.5	1.5	1.6
28.0	54.0	18.0	27.0	15.3	8.6	15.0	14.0	1.5	1.3
21.5	20.6	7.9	10.1	6.0	5.7	10.3	10.3	1.2	1.1
19.3	22.9	9.7	8.0	5.5	4.8	16.0	8.7	1.3	1.1
21.5	20.6	7.9	10.1	6.0	5.7	10.3	10.3	1.1	1.2
16.4	15.2	5.5	8.3	4.1	4.3	7.9	6.6	1.2	1.0
26.4	33.1	15.0	15.2	6.0	7.3	15.6	10.7	1.2	1.1
15.8	16.0	6.3	4.7	5.2	5.3	6.9	8.3	1.2	1.2
20.1	22.8	7.7	9.4	7.6	7.6	21.3	15.3	1.3	1.5
38.0	40.5	20.5	22.1	10.1	10.0	10.2	9.1	1.1	1.1

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME (CZX) IN THE FIELD OF UROLOGY

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

The *in vitro* antibacterial activity of ceftizoxime (CZX), a new cephalosporin antibiotic, was determined against 100 strains of gram-negative bacilli, using cefamandole (CMD) as a reference drug. Remarkably susceptible to CZX were *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* and *P. rettgeri*: The activity against the strains of these species was greater by approximately 5~6 tubes and, against some strains, by more than 10 tubes as compared to CMD.

Absorption and excretion of CZX were investigated. In 2 normal adults, a mean peak serum concentration of 43.4  $\mu\text{g/ml}$  was achieved at 15 minutes after one shot i. v. of 500 mg, followed by a rapid decline to almost complete disappearance by 6 hours. The urinary recovery rate was 91.0% in 6 hours. Patients with moderate renal dysfunction showed a significantly slower elimination of the antibiotic. Particularly in a patient with severe renal damage undergoing peritoneal dialysis, the serum level of CZX reached as high as 300  $\mu\text{g/ml}$  following an i. v. of 250 mg. An intravenous administration of 1 g of CZX yielded a mean concentration in prostatic fluids of 1.68  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hour after injection, its ratio to the serum level being 0.054.

A total of 30 patients with infection was subjected to the treatment with CZX in daily dose of 0.5 to 2 g. Of the 18 cases of chronic complicated urinary tract infection, the treatment produced a significant clinical improvement in 70.6%, as evaluated by the criteria of UTI committee. In all cases of simple urinary tract infection, CZX therapy was markedly effective. Of 6 cases of urethritis treated, 4 cases due to gonococcal infection all responded remarkably well, whereas 2 cases of nongonococcal infection failed to respond. The treatment was effective in 1 case of acute epididymitis.

As for side effect, no subjective abnormalities were observed in any of the 30 cases studied. Liver and renal function parameters showed slight adverse changes in 2 cases each; the values returned to normal levels after discontinuation of the treatment in all these 4 cases.

It is thought reasonable to conclude that CZX is a safe injectable antibiotic preparation reliable and unique from the previously introduced cephalosporins.