

Ceftizoxime の基礎的および臨床的検討

名出頼男・藤田民夫・浅野晴好・山越 剛・玉井秀亀

名古屋保健衛生大学泌尿器科

Ceftizoxime の抗菌力、筋注後の血中濃度および尿中回収率、および10例の尿性器感染症に用いた成績から評価を加えた。

1) 抗菌力比較では、Ceftizoxime は、ABPC, SBPC, CEZ の3者に比し、*E. coli*, *Klebsiella* および *Enterobacter* に対しては明らかに高い抗菌力を示し、*Enterobacter* で、少数の耐性菌を見ただけであった。*Serratia* に対しても SBPC, CEZ より明らかに優ったが、中等度以上の耐性菌も約1/2に認めた。*Proteus* 群でも、大部分は感受性菌であった。*P. aeruginosa* では SBPC に近い MIC 値分布を示したが、GM よりはやや耐性菌が多かった。

2) 筋注後の血中濃度は、注射15分後から30分後にかけて最高血中濃度に達し、また、T_{1/2}は250 mg 筋注群では1.30時間、500 mg 群で1.45時間と、cross over で筋注した CEZ の2.28時間より短かったが、有意差は ($P < 0.05$) 250 mg 群と CEZ (500 mg 筋注) 群との間だけに認められた。尿中排泄は、CEZ が6時間までで、87.7%排出したのに比し、250 mg 群で66.4%、500 mg 群で67.1%とやや低値であった。

3) 臨床成績

4例の前立腺炎のうち、1例は DIC も起こすような特殊例で、菌も検出されず、発熱だけを指標としても GM 併用した点もあって判定不能としたが、他の3例では2例著効、1例有効と判定した。4例の尿路感染症(いずれも基礎疾患あり)ではいずれも有効と判定された。腎周囲炎の1例では無効、副睾丸炎の1例では有効であった。

なお、腎移植後発熱を見た1例は原因が尿路感染でなく、脱落とした。

副作用は1例も認めず、臨床検査所見も本剤に起因すると考えられる異常を認めなかった。

Ceftizoxime (以下 CZX と略す) は、近年第3世代と称される、cephalosporin C および cephamycin C の誘導体のグループに属するもので、methoxy の位置は、7の側鎖のほうに入っている。その抗菌 spectrum は緑膿菌まではおよばないが、各種腸内細菌属の菌のほとんどすべてにおよんでいる¹⁾。

今回われわれは、この薬剤の供与を受け、抗菌力試験、筋注投与時の血中濃度・尿中排泄の動態、臨床で見られる尿性器感染症のうち、前立腺炎を中心として用いた効果の3点につき検討を加えたので報告する。

I. 材料および方法

試験管内抗菌力試験は、臨床分離株79株を選び、microplanter を用い、1夜培養菌液の原液および、100倍希釈菌液の両方(それぞれ 10^8 /ml および 10^6 /ml に近似と考える)に対する MIC を、heart infusion agar (栄研) 平板で段階的薬剤希釈系列を 作製し測定した。1部の菌株に対しては、感受性分布(彷徨変異)を見る

目的で、平均耐性と最小阻止濃度を従来行なって来た方法²⁾で測定比較した。

薬剤筋注後の血中濃度・尿中濃度の測定は健康成人6名の volunteer について、cross over 法により CZX 250 mg および 500 mg、対照として CEZ 500 mg を 0.5%リドカイン 2 ml に溶解してそれぞれ筋注し、経時的に採血・採尿した。濃度測定はそれぞれ Moni Trol および $1/15$ M 磷酸バッファー (pH 7.2) 中に溶解した薬剤希釈系列による検量曲線作製とともに、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、クエン酸ナトリウム培地を用いて、紙 disc 法で行なった。

臨床治験は、昭和54年3月から12月に名古屋保健衛生大学病院に入院した患者のうち、尿路性器感染症を有する11例について行なった。内訳は、尿路感染症は4例で、いずれも基礎疾患を有し、腎盂腎炎3例(尿道留置カテーテル1例)、前立腺膀胱炎1例(カテーテル留置なし)であった。さらに、腎瘻を有する患者での腎周囲

炎(尿感染なく、発熱、腎部痛で発症)1例がある。男子性器感染症としては、前立腺炎4例、副睾丸炎1例(いずれも基礎疾患を有するもの)であった。また腎移植後尿路感染の疑いある1名にも用いた。

投与方法は、いずれも点滴投与で5%ブドウ糖250mlに溶解120分で注入したもの6例、60分で注入したもの1例、500mlに溶解し180分で注入したもの2例、またイノシトール加 lactate ringer 液250mlに溶解60分注入1例、500mlに溶解180分で注入したもの1例であった。注入速度の高低は主として患者の状態により持続点滴の速度を変更した結果である。

臨床例での薬効評価基準は、細菌学的効果と、発熱に対する効果、他の症状症候に対する効果を総合し、excellent, good, fair, poorの4段階判定とし、UTI薬効評価基準³⁾に該当する症例2例は、その基準(第2版)のexcellent, moderate, poorの3段階に、評価を別に行なった。

I. 成 績

1. 抗菌力

大腸菌15株, *Klebsiella* 10株, *Enterobacter* 11株, *Serratia* 10株, *P. mirabilis* 8株, *P.morganii* と

P. rettgeri あわせて11株の腸内細菌属、合計65株に対するMIC値分布をCEZ, ABPC, SBPCのそれとあわせてTable 1から6に示した。なお*P. aeruginosa* 14株についてだけGMをもあわせ比較した(Table 7)。

これで見ると、大腸菌に対するMICは、他薬剤に対するMIC値のいかんにかかわらず、 10^8 /ml, 10^8 /mlともに0.2 μ g/ml以下、または0.39 μ g/mlに集中した。同様の傾向は、*Klebsiella*, *Enterobacter*でも少数の例外を除いて見られた。*Serratia*ではそれほど顕著ではないが、感受性側に多く分布するパターンを示した。*Proteus group*となると 10^8 /mlでは低値でも、 10^8 /mlとなるとかなり高値になるものが目立つ傾向が見られた。なお表には示さなかったが、われわれが以前行なっていた画線培養によるaverage resistanceを求める法²⁾を応用したMIC値は 10^8 /mlでも0.2 μ g/mlとなるものが多く、全population中の1%以下がやや高いMIC値を示すrandom mutationのpatternがあると考えられた(correlogramでもこの両者をあわせ示した)。*P. aeruginosa*については、SBPCとあまり変わらず、またGMよりややMICの高い菌株がかなり見られた。

これらすべてをまとめてcorrelogramとして見ると、

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to CZX

15 strains		Inoculum size: 10^8 cells/ml											
MIC	Drug	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
	CZX	15											
	ABPC					3	5	2		1	1		3
	SBPC							2	6	2			5
	CEZ				10	5							

		Inoculum size: 10^8 cells/ml											
MIC	Drug	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
	CZX	14	1										
	ABPC							9	1				5
	SBPC								3	6	2		4
	CEZ					1	7	3	2	1	1		

Table 4 Susceptibility of *Serratia* to CZX

10 strains		Inoculum size: 10 ⁸ cells/ml										
Drug \ MIC	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
	CZX	2	1	2	2		2		1			
SBPC					1		1	1				7
CEZ					1							9

		Inoculum size: 10 ⁸ cells/ml										
Drug \ MIC	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
	CZX	2		1			1		1	2		1
SBPC						1			1	1		7
CEZ											1	9

Table 5-1 Susceptibility of *P. mirabilis* to CZX

8 strains		Inoculum size: 10 ⁸ cells/ml										
Drug \ MIC	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
	CZX	7									1	
ABPC			1	4	2							1
SBPC			5	1	1							1
CEZ						6	1					1

		Inoculum size: 10 ⁸ cells/ml										
Drug \ MIC	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
	CZX						1	3	2	1		
ABPC						4	1					3
SBPC				2	3				2			1
CEZ							6			1		1

Table 5-2 Susceptibility of *P. mirabilis* to CZX by the streak method

8 strains		Inoculum size: 10 ⁶ cells/ml										
MIC Drug	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CZX	7							1				
ABPC				5	1	1						1
SBPC			6	1								1
CEZ						2	3	2				1

		Inoculum size: 10 ⁸ cells/ml										
MIC Drug	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CZX	7											1
ABPC					4	1	1	1				1
SBPC				6	1							1
CEZ						1	2	3		1		1

Table 6-1 Susceptibility of *P. morgani* and *P. rettgeri* to CZX

11 strains (<i>P. morgani</i> 7, <i>P. rettgeri</i> 4)		Inoculum size: 10 ⁶ cells/ml										
MIC Drug	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CZX	8	1						1	1			
SBPC				1	3	3			1		1	2
CEZ				1		1	2				1	6

		Inoculum size: 10 ⁸ cells/ml										
MIC Drug	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CZX			1		2	1	2	3			2	
SBPC							1	4	2			4
CEZ						1						10

Table 6-2 Susceptibility of *P.morganii* and *P.rettgeri* to CZX by the streak method
6 strains (*P.morganii* 4, *P.rettgeri* 2) Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug \ MIC	Inoculum size: 10^6 cells/ml											
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CZX	5						1					
SBPC					2	1			1			2
CEZ							1			1	2	2

Inoculum size: 10^8 cells/ml

Drug \ MIC	Inoculum size: 10^8 cells/ml											
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CZX	4			1						1		
SBPC				1			1	1	1			2
CEZ								1			3	2

Table 7 Susceptibility of *P.aeruginosa* to CZX

14 strains Inoculum size: 10^6 cells/ml

Drug \ MIC	Inoculum size: 10^6 cells/ml											
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CZX	3					1		6		2	2	
SBPC	2		1				1	3	1	2	1	3
CEZ												14
GM	1	1	1	3	2	1	2	1				2

Inoculum size: 10^8 cells/ml

Drug \ MIC	Inoculum size: 10^8 cells/ml											
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CZX			2		1			3	3		2	3
SBPC		2		1				1	2	2		6
CEZ												14
GM		2		2	1	4		2	1			2

Fig.1 Correlation of MICs between CZX and CEZ

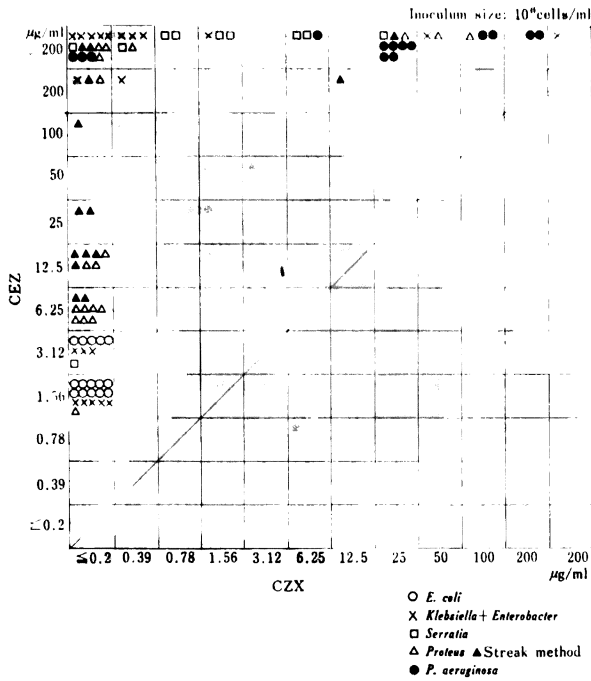


Fig.2 Correlation of MICs between CZX and CEZ

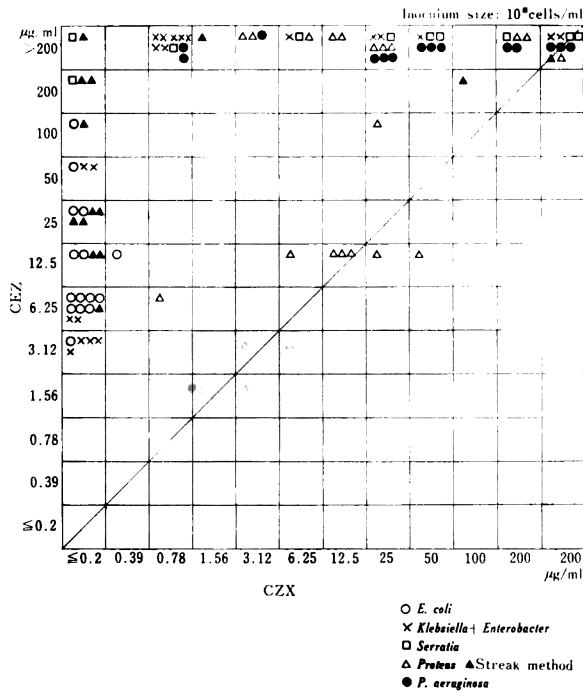


Fig. 3 Correlation of MICs between CZX and SBPC

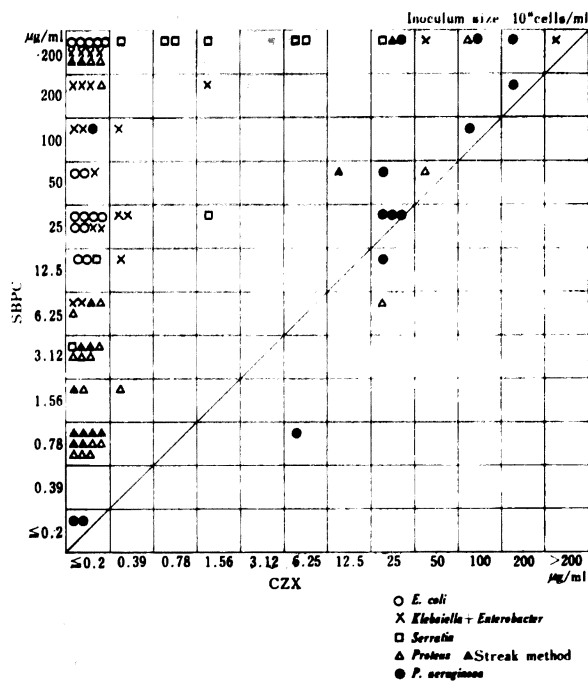


Fig. 4 Correlation of MICs between CZX and SBPC

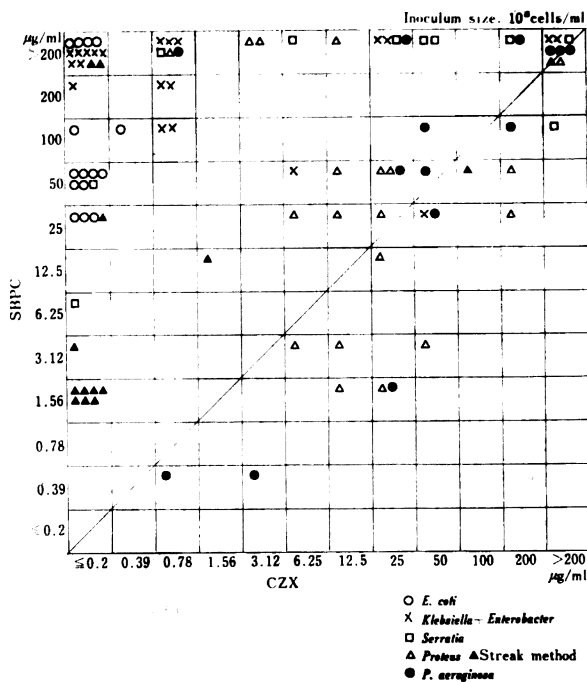


Table 8 Serum levels after IM administration of CZX 0.25 g, 0.5 g and CEZ 0.5 g in a cross over experiment (n=6)

Ave. \pm S. D.

Drug	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)							$T_{1/2}$ (hr)
	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$	2	4	6 hr	
CZX 0.25 g	10.2 ± 2.09	9.4 ± 1.79	6.85 ± 0.98	5.03 ± 0.57	3.64 ± 0.39	1.08 ± 0.15	0.50 ± 0.04	1.30 ± 0.31
CZX 0.5 g	22.9 ± 2.81	22.9 ± 1.71	16.3 ± 1.02	12.7 ± 1.22	8.10 ± 0.82	2.89 ± 0.36	1.32 ± 0.17	1.45 ± 0.20
CEZ 0.5 g	35.1 ± 4.81	38.0 ± 4.68	35.4 ± 2.85	34.1 ± 1.05	25.7 ± 1.47	15.0 ± 1.63	8.0 ± 1.20	2.28 ± 0.96

Table 9 Urinary excretion after IM administration of CZX 0.25 g, 0.5 g and CEZ 0.5 g in a cross over experiment (n=6)

Ave. \pm S. D.

Drug	Urine levels ($\mu\text{g/ml}$)			Urinary excretion (%)			
	0~2	2~4	4~6 hr	0~2	2~4	4~6	0~6 hr
CZX 0.25 g	795 ± 264	418 ± 71	178 ± 52	42.1 ± 6.7	16.1 ± 1.8	8.3 ± 2.3	66.4 ± 3.9
CZX 0.5 g	1,563 ± 405	890 ± 172	302 ± 41	45.9 ± 3.1	15.5 ± 0.9	5.8 ± 0.5	67.1 ± 3.5
CEZ 0.5 g	2,501 ± 618	1,731 ± 167	676 ± 132	48.1 ± 3.5	23.8 ± 2.4	14.2 ± 1.7	87.7 ± 2.5

Fig. 5 Serum levels after IM administration of CZX 0.25 g, 0.5 g and CEZ 0.5 g in a cross over experiment (n=6)

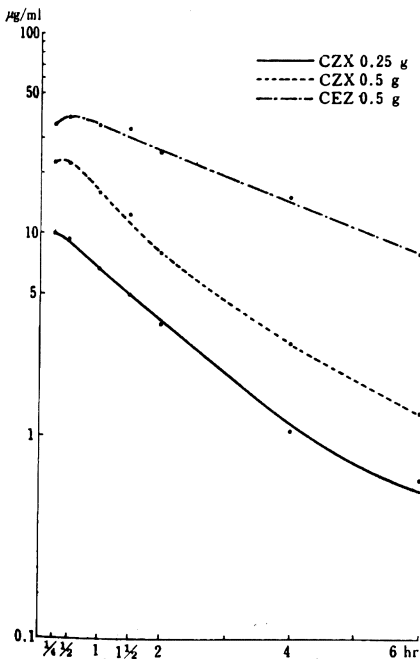


Fig. 6 Urinary excretion after IM administration of CZX 0.25 g, 0.5 g and CEZ 0.5 g in a cross over experiment (n=6)

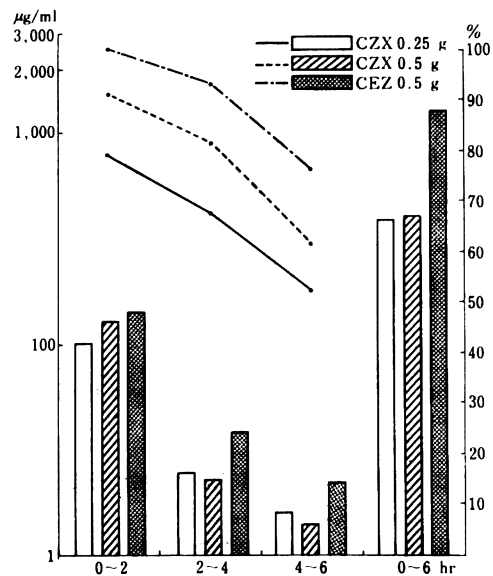


Table 10 Summary of

Case	Age, Sex	Body weight (kg)	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	Acute or Chronic	Severity	Prior drug /day (Effect)	Combined drug
1 S. H.	76 M	74	Prostatitis BPH	+ (Urethra)	Acute	Moderate	—	—
2 T. M.	66 M	48	Prostatitis Bladder neck contracture	+ (Urethra)	Acute	Moderate	CEZ 3 g (Poor)	—
3 T. I.	45 M	59	Prostatitis Bladder tumor TUR	—	Acute	Moderate	—	—
4 M. I.	68 M	40	Prostatitis Prostatic tumor DIC	+ (Urethra)	Acute	Severe	—	GM 160 mg × 4 days 80 mg × 4 days
5 M. H.	22 M	62	Pyelonephritis UPJ stricture UP-plasty	—	Chronic	Moderate	CFPC 4 g (Poor)	—
6 K. O.	75 F	39	Perinephritis Bladder tumor Nephrostomy	+ (Nephrostomy)	Chronic	Moderate	—	—
7 A. N.	63 M	53	Epididymitis Bladder neck contracture	—	Acute	Mild	—	—
8 S. Y.	75 M	52	Pyelonephritis Prostatic cancer Ureterocutaneousostomy	—	Acute	Moderate	GM 80 mg (Unknown)	—
9 S. M.	68 M	54	Prostatocystitis (G-2) Bladder neck contracture TUR-P	—	Acute	Moderate	—	—
10 K. S.	66 M	/	Pyelonephritis (G-1) Neurogenic bladder VUR	+ (Urethra)	Acute exacerbation	Moderate	MINO 100mg (Relapse)	—
11 J. G.	36 M	52	Urinary tract infection ? Renal transplantation Subphrenic abscess Acute rejection	—	Acute	Moderate	ABPC 1 g (Relapse)	Azathioprine Prednisolone

* Before ** Body temperature lower than 37 °C *** Gross hematuria
After

CEZ および SBPC に対する本剤の優位性が一見してわかる結果であった (Fig. 1~4)。

2. 血中濃度および尿中排泄動態

Table 8, Fig. 5 に示すとおり, 筋注後の血中濃度は

15 分後から 30 分後にかけて最高値に達し, 30 分後に最高値を示した CEZ よりやや早目に筋注局所から吸収されるような印象を受けた。その血中濃度減衰は, CEZ より速やかで, T_{1/2} は 1.30 ないし 1.45 時間と, CEZ

clinical cases

Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*				Global judgement	Side effect Remarks	
Dose g/day	Route	Duration			Species	Count	Disc				
						CEZ	ABPC	CBPC			
0.5×2	di	9	Fever 38°C Fever(-)**	10~15 10~15	<i>P. rettgeri</i> <i>S. faecalis</i> —	<10 ⁸ —	-	-	##	Good	—
1×2	di	14	Fever 38°C Fever(-)	20~50 3~5	<i>P. morganii</i> —	10 ⁶ —	-	##	##	Excellent	—
1×2	di	14	Fever 38°C Urethral pain+ Fever(-)	3~5 —	<i>Klebsiella</i> —	10 ⁷ —	##	+	+	Excellent	—
0.5×2	di	10	Fever 39°C Fever(-)	GH*** GH	— —					Unknown	—
1×2	di	3	—	3~4 5~6	<i>E. cloacae</i> —	10 ⁴ —	-	+	##	Good	—
0.5×2	di	9	Fever 38°C Back pain + Fever 38°C Back pain +	7~10 many	— —					Poor	—
1×2	di	10	Fever 38°C Swelling+ Fever(-) Swelling±	/	— —					Good	—
0.5×2	di	5	Fever 37°C Fever(-)	Not done 8~12	<i>E. cloacae</i> —	10 ⁶ —	-	-	-	Good	—
1×2	di	5	Fever 38°C Fever 37°C	7~10 4~5	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁵ —	-		+	Good	UTI judgement: Moderate
0.5×2	di	5	Fever 38°C Fever(-)	## 5~7	<i>P. rettgeri</i> <i>C. albicans</i>	10 ⁷ 10 ⁷	-	-	##	Good	UTI judgement: Moderate
1×2 0.5×1	di	4 4	Fever 37°C Fever(-)	0~1 3~4	— —					Drop out	—

の2.28時間より短かった。しかし推計学的には対応のあるt検定では、250 mg 群と CEZ 500 mg 群の間にだけ有意差があるとの結果であった (t = -2.598, P < 0.05)。

いっぽう、尿中排泄率は、CEZ の6時間までで、87.7%排泄に比し、CZX は、250 mg、500 mg が66.4と67.1%とやや低値であった (Table 9, Fig. 6)。

尿中濃度を参考までに見ると (尿量により大きく変動

Table 11 Laboratory

Case	Sex	B A	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (mm^3)	WBC percentage (%)				
							Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
1	M	B A	475 382	14.8 13.5	43.0 36.0	9,900 18,500					
2	M	B A	389 370	13.0 12.4	38.0 36.0	18,200 6,600	1	5	33	58	3
3	M	B A	455	15.2	41.4	8,000					
4	M	B A	213	7.6	22.0	4,400					
5	M	B A	462	14.5	41.0	7,400	2	7	53	33	4
6	F	B A									
7	M	B A	402 414	14.0 13.7	39.4 38.7	8,300 7,000		2 1			
8	M	B A	330 383	11.6 13.1	32.7 37.7	4,500 6,700	0 0	1 1	69 78	22 14	8 7
9	M	B A	376	9.6	35.9	9,600					
10	M	B A	345	12.0	35.6	6,900	1	2	86	6	5
Normal range	♂		350~570	12.0~18.7	36~49	3,250	0	0	30.5	15.5	1.0
	♀		320~540	10.1~16.8	32~45	9,260	3	10	74.0	58.5	11.5

するので注意は必要であるが), CEZ は最高 2,500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達するが, CZX は 250 mg 群で 800 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後, 500 mg 群で 1,600 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後とやや低目であった。

3. 臨床成績

臨床成績は Table 10 に一括して示したが, 尿路感染 4 例 (内 2 例だけ UTI 薬効評価基準に当てはまる) 中 主治医判定では, group 1 の 1 例で *P. rettgeri* が *C. albicans* に交代し有効, group 2 の 1 例で *P. aeruginosa* 消失し有効, group 3 の 2 例ではいずれも *E. cloacae* 消失し有効であった (有効率 100%, 菌消失 3 例, 菌交代 1 例)。しかし, UTI 基準からは有効 2 例となる。

腎周囲炎 (膿尿と発熱だけで細菌尿を欠く) の 1 例では, 解熱効果なく, やや痛みが軽減したが腎瘻から得られた尿中の膿球はむしろ増加し, poor と判定された。

前立腺炎 4 例中, 1 例は菌不明であり解熱は見えたが GM 併用の点もあり不明。他の 3 例中 2 例は *P. morgani* および *Klebsiella* がそれぞれ尿中および前立腺分泌液中から消失し解熱も膿球著減も見られ著効, 1 例は *P.*

rettgeri と *S. faecalis* 混合感染であったが菌消失, 解熱は見られたが, 膿尿不変で有効とそれぞれ判定された。1 例の副睾丸炎では解熱, 副睾丸腫脹著明に減少し有効であった。

腎移植後感染によるかあるいは拒絶反応によるか不明の発熱を見た症例では, 使用開始直後から一時 39°C におよび高熱があるも感染症状を示す尿所見なく drop out と判定した。

副作用については, 11 例とも, 自覚症状は認めなかった。内 1 例 (症例 6) は過去に, penicillin 系薬剤および cephalosporin 系薬剤による皮疹の既往があったが, この薬剤では皮疹を認めなかった (使用前の皮内反応は全例陰性)。

血液検査所見では症例によってはじゅうぶん施行されず (緊急検査として行なわれたものは検査種類に制限あったことにもよる), 完全な survey は不可能となったが, Table 11 に示すとおり調査の範囲では, 第 1 例に, hemodilution によると考えられる血球成分, および, 電解質の濃度低下 (軽度の心不全による体液貯留を見

findings

Platelet ($\times 10^4$)	GOT	GPT	Al-P(IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
						140.0 113.0	3.4 3.8	103 79
40	14.0 19.0	19.0	84.3	16.0		136.0	3.4	
	7.0 13.0	4.0 10.0	54.0 37.0	14.0	1.0	140.0	3.8	104
	32.0 25.0	11.0	454.0	38.0 9.0	0.8	125.0 135.0	4.6 3.1	91 99
27	16.0	18.0	61.0	8.6	1.1	139.0	3.8	
	12.2	4.0						
31.5 34.4	9.5 8.9	7.5 6.7	56.1 47.4	12.2 15.4	1.0 1.0	141.0 144.0	3.9 4.2	107 106
23.7 24.4	108.0 68.5	56.0 32.6	39.0 57.7	13.0 46.7	1.6 3.9	135.5 134.0	3.1 3.4	104 97
	9.0	7.0	39.1	13.0	1.2	140.0	3.4	
	16.3 13.6	9.6 8.7	39.5 38.6	5.8 5.0	0.6 0.6	134.0 133.0	4.3 3.9	97 95
20.5 44.5	5~20	5~20	20~80	10~15	0.8 1.5	135 145	3.4 4.7	98 107

た)を見たのと、第4例で、軽度のK濃度低下を見た例、および第8例で、BUN、S-Cr値の上昇を見た(死亡前の体液バランスの異常によるもので、本剤とはあまり関係がないと考えられる)合計3例で、いずれもこの薬剤使用が原因とは考え難いものであった。

Ⅱ. 考 案

Cephalosporin C 誘導体は、Cefazolin 以後 Cefsulodin のような特異な抗菌 spectrum を有するものを除き、Ampicillin から Carbenicillin のような抗菌 spectrum の拡大が見られず、そればかりか、penicillin, cephalosporin 剤の過剰使用による院内感染菌の変貌としての *Serratia* の登場までが問題とされて来た。それが Cefoxitin を嚆矢とする cephamycin C および、それに類する methoxy group の側鎖への導入が見られ、第2および第3世代の cephalosporin が次々と生まれるようになって来たのは、世界の抗生物質研究の group の新しい成果と賞賛に値するものであろう。Ceftizoxime もその1つであり、日本の cephalosporin 研究の力

を示したものであるといえよう。

その抗菌 spectrum および感受性菌に対する低い MIC 値は、結果の項に記したとおりで、*P. aeruginosa* および1部の腸内細菌群に対しては抗菌力未だしの感があるものの、問題となっている *Serratia* をはじめ、cephalosporinase を産生し、高い cephalosporin 耐性を有する菌にじゅうぶんな抗菌力を示したことは注目に値する。

また、体内動態に関しては、検討例数の少なから推計学的有意差がじゅうぶんに示し得なかったものの、Cefazolin より速い血中濃度低下を示し、T_{1/2} も小さい傾向を示した。しかしいっぽう尿中の回収率は Cefazolin に比し緩徐である。このT_{1/2}の小さいことは、敗血症などでは投与間隔を短縮する必要があるが、尿路感染症でその必要があるか否かは未だ判然としない。

臨床治験例についての成績は、少数例故これだけでこの薬剤の有効性、有用性を云々するのは不可能ではあるが、4例の前立腺炎についていえば、3例では尿中にも出現した菌を見ると(前立腺の感染菌と同じと考えるの

が妥当である), いずれも 難治性感染症となり易い菌種ではあったが, すべてに降熱と菌消失を見, 著効 2 例, 有効 1 例と判定した。また細菌尿を見ない例では DIC も併発していたため GM 併用を必要とし, 判定不能であった。残り 7 例中 1 例, 尿路感染か拒絶反応か不明の例は結果の項で述べたように脱落となり, 6 例では, 膀胱癌末期症例の腎周囲炎では降熱効果なく無効であったが, 4 例の尿路感染症はいずれも基礎疾患を有しながら有効例であり, また残った 1 例の副睾丸炎も, 効果著明であった。細菌学的効果は少数例であるがいずれも *E. cloacae* (2 株), *P. rettgeri*, *P. aeruginosa* と 2 次感染症に多い起炎菌であったものが消失していることから, 試験管内の抗菌 spectrum の広さが, 低い MIC 値と相俟ってこの効果として反映しているとの感を受けた。

副作用面では特記すべきものはなく, 第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会のシンポジウムでも, 泌尿器科領域感染症での使用例では副作用発現率が 396 例中 1 例だけに見られたとの報告⁴⁾もその傾向を示していると考えられる(内科領域で用いられた 510 例中 24 例に, 発熱・発疹を主とするものが見られたとの報告とかなり異なるがその理由は明らかでない。これを加えても, 全体で 1,127 例中 26 例, 2.3% の発現率で決して高いものではない)。またわれわれの例中, 臨床検査値異常を見た例は

痛性悪液質の末期例で顕著に見られただけであった。

以上の諸点を勘案し, この薬剤は, 近い将来尿路性器感染症を対象として用いるに最も信頼に足る薬剤の 1 つになり得ることが考えられた。ただし, *in vitro* 抗菌力試験からも, この薬剤に対する耐性菌が少なくなったとはいっても, *P. aeruginosa* を中心に数多くあるので, 乱用による耐性菌の院内増加を防ぐため, 用いる対象は厳密に選び出す必要がある。

文 献

- 1) 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: 540~548, 1979
- 2) NAIDE, Y.; T. KAWAMURA, K. MAKINO, H. TAMURA & T. WATANABE: Prevalence of transferable drug resistance in drug-resistant bacteria isolated from urinary tract infections in Japan. *Jap. J. Microbiol.* 11: 88~94, 1967
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版). *Chemotherapy* 28: 324~341, 1980
- 4) 第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK 749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME

YORIO NAIDE, TAMIO FUJITA, HARUYOSHI ASANO,
TSUYOSHI YAMAGOE and HIDEKI TAMAI

Department of Urology, School of Medicine,
Fujitagakuen University

Ceftizoxime was assessed for its antimicrobial activity, its concentrations in blood and recovery in urine following intramuscular injection, as well as for its clinical results in 10 cases of genito-urinary infection.

1) Comparison of antimicrobial activity showed that ceftizoxime is definitely more active against *E. coli*, *Klebsiella* and *Enterobacter* than ABPC, SBPC and CEZ, with only a few *Enterobacter* strains being resistant to the drug. In its activity against *Serratia* the drug was proven to be apparently more potent than SBPC and CEZ, although approximately one-third of the strains tested was found to be moderately or highly resistant. A majority of the organisms of the *Proteus* group was also susceptible to the drug. Against *P. aeruginosa* the drug gave a distribution pattern of MIC values similar to that of SBPC, however, the number of resistant strains was somewhat larger than in the case of GM.

2) The concentration of ceftizoxime in blood attained a maximum 15 to 30 minutes after intramuscular injection. The $T_{1/2}$ of the drug was estimated to be 1.30 and 1.45 hours, respectively, following an intramuscular dose of 250 mg and 500 mg. These time intervals were shorter than a corresponding value for CEZ (injected intramuscularly by cross-over method) of 2.28 hours, but with only the difference between 250 mg of ceftizoxime and 500 mg of CEZ achieving statistical significance ($P < 0.05$).

The rate of urinary excretion of the drug was a little lower than that of CEZ. Thus, while 87.7% of the administered dose of CEZ was recovered in urine in 6 hours, corresponding figures for ceftizoxime following 250 mg and 500 mg doses were 66.4% and 67.1%, respectively.

3) Clinical results

There were 4 cases of prostatitis treated with the drug. In one of these 4 cases where there was a concomitant DIC the therapeutic efficacy of the drug was considered unassessable because no causative organism could be detected and GM was used concurrently and also because fever was the only criterion available for evaluation of drug effectiveness. Of the remaining 3 cases, 2 were rated as having an excellent result and 1 as having a good result.

Four cases of urinary tract infection treated with the drug (all having underlying disease) were all estimated as having a good result.

The results of the drug in 1 case each of perinephritis and epididymitis were rated as good. One case with a fever developed after renal transplantation was excluded from the evaluation because of the absence of urinary tract infection.

In none of the cases treated the use of the drug was attended by side effects. No abnormalities attributable to the drug were noted on laboratory tests.