

## Ceftizoxime (CZX) の尿中抗菌力と臨床効果

嶋津良一・加藤直樹・坂 義人・河田幸道・西浦常雄  
岐阜大学医学部泌尿器科

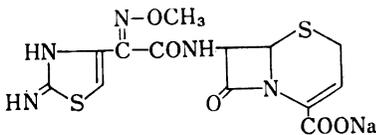
Ceftizoxime(CZX)について基礎的ならびに臨床的検討を行なった。本剤の抗菌力を *E. coli*, *Klebsiella*, *S. marcescens* について CEZ を対照薬剤として測定した。*E. coli*, *Klebsiella* では著しい抗菌力の差を認め、*S. marcescens* において CZX は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  から 3,200  $\mu\text{g/ml}$  まで幅広く分布していたが CEZ は全株 3,200  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。

本剤 1.0 g, 0.5 g, 0.25 g を健康成人 6 人に静注し、血中、尿中濃度を測定した。血中濃度は投与 5 分後にピーク値を認め、dose response が認められた。尿中濃度は 0~2 時間にピーク値が認められた。CZX 静注後の尿について尿中抗菌力を、*E. coli*, *Klebsiella*, *S. marcescens* の 3 菌種について測定した。CZX 1.0 g 投与後の 0~2 時間の尿はいずれの菌種に対しても  $2^{10}$  倍以上の高い抗菌力を認めた。CZX 投与群の尿は CEZ (1.0 g) 投与群の尿よりもいずれも高い抗菌力を示した。

慢性複雑性尿路感染症 7 例に CZX を 1 日 2.0 g (4 例), 1.0 g (2 例) あるいは 0.5 g (1 例) 静脈内に投与し、71% の総合有効率を認めた。また前立腺摘出後の尿路感染症の 1 例について尿中濃度と尿中細菌、膿尿の変化を経時的、経日的に検討した。本剤投与による自覚的副作用は認められず、1 例に軽度の GOT, GPT, Al-Pase, BUN, 血清クレアチニンの上昇を認めたがこれは基礎疾患によるものと思われた。以上の成績から、本剤は尿路感染症に対して安全ですぐれた薬剤と思われた。

Ceftizoxime は Sodium (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4, 2, 0] oct-2-ene-2-carboxylate で、Fig. 1 の

Fig. 1 Chemical structure of CZX



ような構造式をもち、藤沢薬品工業株式会社中央研究所において新しく開発されたセファロスポリン剤である。本剤の *S. aureus* および *S. epidermidis* に対する抗菌力は、Cefazolin (CEZ) に比べるとやや弱い、グラム陰性桿菌に対しては非常に強い抗菌活性を示している。嫌気性菌に対しても *B. fragilis* をはじめとして強い抗菌力を有している。

また本剤をヒトに筋・静注した場合、その血中濃度は CEZ に比べやや低いが、生体内では代謝をうけずに活性型のまま尿中に高率に排泄されると報告されている<sup>1)</sup>。

今回われわれは、主として複雑性尿路感染症に対する本剤の薬効を検討する目的で、抗菌力、吸収、排泄およびより実際の臨床に近づく意味で、尿中濃度測定時尿を用いて尿中における本剤の抗菌活性(以下、尿中抗菌力)を検討し、さらに臨床的検討を加えた。

### I. 基礎的検討

#### 1. 抗菌力

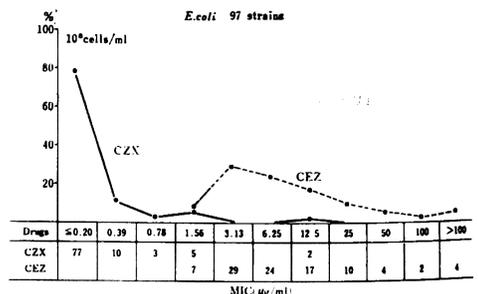
##### 1) 実験方法

対象菌株はいずれも 1977 年に尿路感染症患者から分離された菌株で、*E. coli* 97 株と、*Klebsiella* 50 株、および *S. marcescens* 26 株である。対照薬剤には CEZ を選び、MIC の測定方法は日本化学療法学会標準法に従い、heart infusion agar (栄研) を用いた寒天平板法で行なった。

##### 2) 実験成績

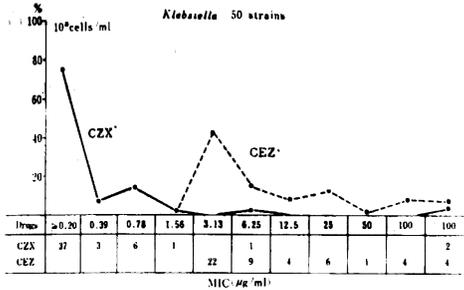
*E. coli* 97 株に対する CZX の MIC ( $10^8$  cells/ml) は Fig. 2 に示すとおり、0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下に 77 株(79%)

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates



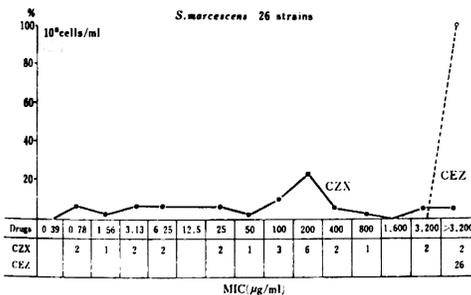
の非常に高いピークを示し、12.5  $\mu\text{g/ml}$  に2株で、CEZのピークが3.13  $\mu\text{g/ml}$ にあるのに比べると著しく強い抗菌力を示した。尿路由来 *Klebsiella* 50株については Fig. 3 に示すとおり、*E. coli* と同様に CZX では

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates



$\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  の MIC を認めたものが 37 株 (74%) でピークをなし、CEZ のピーク 3.13  $\mu\text{g/ml}$  に比べ 4 管程度の差を認めた。また  $>100 \mu\text{g/ml}$  のものは CZX では 2 株にすぎなかった。尿路感染症において近年問題となっている *S. marcescens* について検討してみると、CZX の抗菌力は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  から 3,200  $\mu\text{g/ml}$  まで幅広い感受性分布を示し 200  $\mu\text{g/ml}$  にやや低いピークを形成した。このような CZX のなだらかな分布に比して、CEZ では全株が  $>3,200 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 4)。

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates



2. 血中および尿中濃度

1) 対象および実験方法

健康成人男子 6 名を対象として、CZX 1.0 g, 0.5 g, 0.25 g および CEZ 1.0 g 静注後の血中および尿中濃度を測定し、CEZ 1.0 g 静注時の結果と CZX 各投与量の結果の比較検討を行なった。

対象とした 6 名はいずれも、試験開始前の臨床検査で、血液所見、肝、腎機能とも正常と確認された volu-

nteer である。

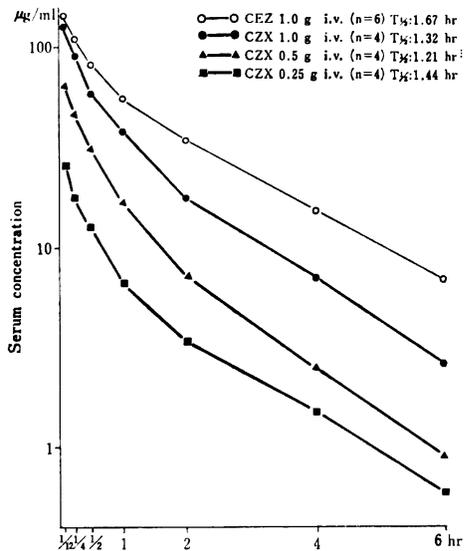
薬剤の投与方法は CZX 1.0 g, 0.5 g, 0.25 g または CEZ 1.0 g を生理食塩液 20 ml に溶解し、CZX, CEZ の皮内反応が陰性であることを確認した後、約 3 分間かけて one shot 静注した。薬剤の投与は 3 回のクロスオーバーとし、各 volunteer は CEZ 1.0 g と、CZX 1.0 g, 0.5 g, 0.25 g の 3 dose のうちいずれか 2 dose の投与を受けた。血液は薬剤投与前と投与後 5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間および 6 時間の 7 回採血し、また尿は投与前と投与後 2 時間、4 時間、6 時間、8 時間の 5 回採尿し、それぞれ血中濃度、尿中濃度、尿中回収率の測定を行なった。

濃度の測定は、血中、尿中ともに *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌として、ディスク法で行なったが、血清の希釈にはヒト血清 (コンセーラ) を用い、尿の希釈には M/15 リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。なお培地としてはクエン酸ナトリウム培地を使用した。

2) 実験成績

CZX, CEZ の各投与群の血中濃度の推移は Fig. 5 に示すように、血中濃度のピークはいずれも静注後 5 分に

Fig. 5 Serum levels of CZX and CEZ

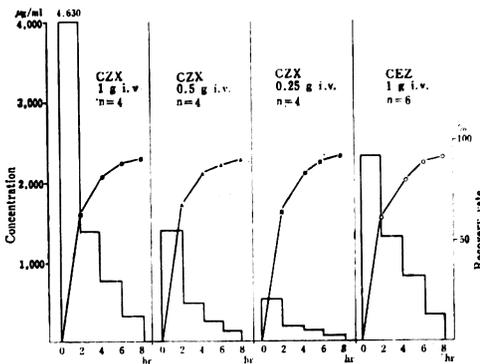


あり、CEZ 1.0 g 投与群が 94.8~177  $\mu\text{g/ml}$  (平均 143.8  $\pm$  標準誤差 11.4  $\mu\text{g/ml}$ ) ともっとも高く、CZX 1.0 g 投与群では 103~159  $\mu\text{g/ml}$  (平均 127.3  $\pm$  11.6  $\mu\text{g/ml}$ )、CZX 0.5 g 投与群では 57.4~77.1  $\mu\text{g/ml}$  (平均 63.9  $\pm$  4.5  $\mu\text{g/ml}$ )、CZX 0.25 g 投与群では 18.5~30.2  $\mu\text{g/ml}$  (平均 25.9  $\pm$  2.7  $\mu\text{g/ml}$ ) と、CZX では明白な dose response

を認めた。その後の血中濃度は CZX 1.0 g 投与群では、15 分後  $90.5 \pm 6.1$ , 30 分後  $58.6 \pm 3.8$ , 1 時間  $38.1 \pm 2.2$ , 2 時間  $17.6 \pm 1.9$ , 4 時間  $7.0 \pm 1.3$ , 6 時間  $2.6 \pm 0.6$   $\mu\text{g/ml}$  となったが、これは CEZ 1.0 g 投与群のおの  $110.6 \pm 6.7$ ,  $81.2 \pm 4.7$ ,  $55.2 \pm 3.3$ ,  $34.2 \pm 1.9$ ,  $15.2 \pm 1.2$ ,  $6.8 \pm 0.9$   $\mu\text{g/ml}$  と比較した場合、わずかに低値であった。血中半減期を two compartment model により求めると CZX 1.0 g 投与群では平均 1.32 時間、0.5 g 投与群では平均 1.21 時間、0.25 g 群では平均 1.44 時間となり、これに対し CEZ 1.0 g 群では平均 1.67 時間と CZX 投与群に比して若干長い傾向を認めた。

このように血中濃度では CEZ 1.0 g 投与群が若干高い傾向であったが、同時期における尿中濃度をみると、Fig. 6 に示すように尿中濃度のピークはいずれも 0~2

Fig. 6 Urinary excretion of CZX and CEZ



時間に認められ、CZX 1.0 g 投与群は平均  $4,630 \pm 1,947$   $\mu\text{g/ml}$ 、0.5 g 投与群は  $1,424 \pm 398$   $\mu\text{g/ml}$ 、0.25 g 投与群では  $585 \pm 65$   $\mu\text{g/ml}$ 、CEZ 1.0 g 投与群では  $2,335 \pm 529$   $\mu\text{g/ml}$  であった。また 6~8 時間における尿中濃度は CZX 1.0 g 投与群は平均  $370 \pm 21$   $\mu\text{g/ml}$ 、0.5 g 投与群は  $102 \pm 36$   $\mu\text{g/ml}$ 、0.25 g 投与群でも  $50 \pm 13$   $\mu\text{g/ml}$  であり、いっぽう CEZ 1.0 g 投与群では  $311 \pm 78$   $\mu\text{g/ml}$  であった。

8 時間目までの平均尿中回収率は CZX 1.0 g 投与群で 93.0%、0.5 g 投与群で 89.2%、0.25 g 投与群は 91.3%、CEZ 1.0 g 投与群が 91.3% といずれも高値を認めた。

### 3. 尿中抗菌力の測定

#### 1) 実験材料および方法

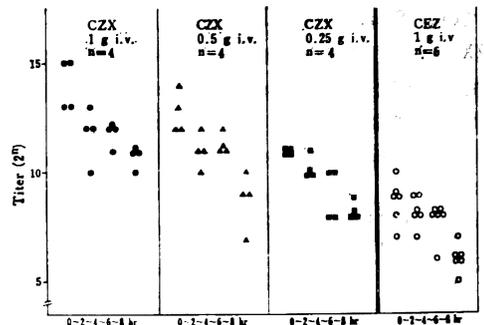
前述した CZX, CEZ の尿中濃度測定尿の一部を用いて、各時間尿における抗菌活性を検討した。方法は採取尿をザイツで無菌ろ過し、それを培地として、同様に無

菌ろ過した各人の投薬前尿で倍々に希釈する tube dilution method を用いた。検定菌の選定基準は、当教室保存の *E. coli*, *Klebsiella*, *S. marcescens* の 3 菌種のうちで、CZX, CEZ の抗菌力を測定した結果から、MIC 累積分布において、それぞれの菌種の約 70% の菌株の発育を阻止する MIC 値を、両薬剤に対して保有する菌株とした。その結果、*E. coli* GMUA-4 (MIC: CZX  $\leq 0.2$   $\mu\text{g/ml}$ , CEZ 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ), *Klebsiella* GMU 52-2 (MIC: CZX  $\leq 0.2$   $\mu\text{g/ml}$ , CEZ 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ), *S. marcescens* GMU 51-6 (MIC: CZX 200  $\mu\text{g/ml}$ , CEZ  $> 3,200$   $\mu\text{g/ml}$ ) の 3 株を供試菌として選んだ。これら 3 株をそれぞれ  $10^8$  cells/ml になるように 1 ml の尿に接種し、37°C で 24 時間培養後、肉眼的に発育の抑制され、菌の発育を認めない最大希釈倍率を尿中抗菌力と判定した。

#### 2) 実験成績

*E. coli* を用いた結果は、Fig. 7 に示すとおり CZX 1.0 g 投与群の 0~2 時間尿は  $2^{13}$ ~ $2^{15}$  倍希釈までその

Fig. 7 Antimicrobial activity of CZX and CEZ excreted in urine against *E. coli*



発育を阻止し、6~8 時間尿でも  $2^{10}$ ~ $2^{11}$  倍と高値を認めた。CZX 0.5 g 投与群の 0~2 時間尿は  $2^{12}$ ~ $2^{14}$  倍であり、6~8 時間尿では  $2^7$ ~ $2^{10}$  倍となった。CZX 0.25 g 投与群の 0~2 時間尿の平均希釈倍率は  $2^{11}$ 、6~8 時間尿では  $2^8$ ~ $2^9$  倍であり、血中、尿中濃度測定時と同様の dose response を認めた。CEZ 1.0 g 投与群の 0~2 時間尿は  $2^7$ ~ $2^{10}$  倍まで発育を阻止し、6~8 時間尿では  $2^5$ ~ $2^7$  倍と CZX 投与群のいずれよりも低い値であった。

つぎに *Klebsiella* に関しては、CZX 1.0 g 投与群では 0~2 時間尿で  $2^{14}$ ~ $2^{16}$  倍と高く、6~8 時間尿でも  $2^{12}$ ~ $2^{13}$  倍と高値を認めた。CZX 0.5 g 投与群の 0~2 時間尿は  $2^{14}$ ~ $2^{15}$  倍、6~8 時間尿では  $2^{12}$ ~ $2^{13}$  倍であった。CZX 0.25 g 投与群の 0~2 時間尿は  $2^{12}$ ~ $2^{13}$  倍、6~8 時間尿では  $2^9$ ~ $2^{10}$  倍まで発育を阻止し、

Fig. 8 Antimicrobial activity of CZX and CEZ excreted in urine against *Klebsiella*

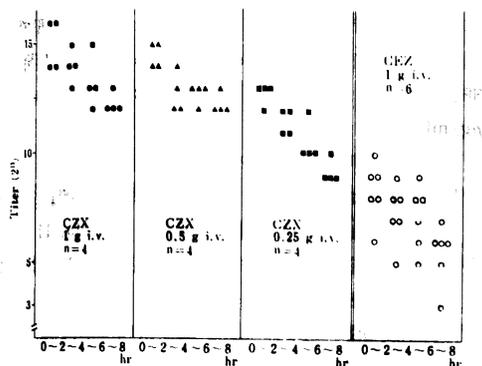
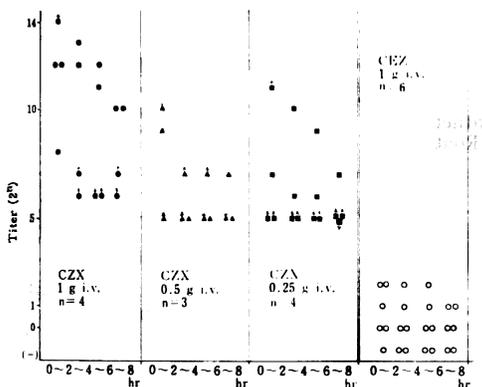


Fig. 9 Antimicrobial activity of CZX and CEZ excreted in urine against *S. marcescens*



*E. coli* の時と同様のパターンであった (Fig. 8)。いっぽう CEZ 1.0g 投与群の 0~2 時間尿は  $2^8 \sim 2^{10}$  倍であり, CZX 投与群のいずれの投与量よりも低い値であった。

*S. marcescens* に関しては, Fig. 9 に示したとおり, *E. coli*, *Klebsiella* に比べて, 明白な dose response の傾向は認めなかったが, CZX 1.0g 投与群の 0~2 時間尿は  $2^8 \sim 2^{14}$  倍以上と高く, 6~8 時間尿でも  $2^6 \sim 2^{10}$  倍とかなりの抗菌力を認めた。CZX 0.5g, 0.25g 投与群の 0~2 時間尿では, いずれも  $2^5 \sim 2^{10}$  倍以上とほぼ同程度の抗菌力がみられ, 6~8 時間尿でも 1 例を除いて  $2^5$  倍以上の尿中抗菌力を示した。いっぽう CEZ 1.0g 投与群の 0~2 時間尿では,  $2^2$  倍のものが 2 例で, 他は原尿でも発育を阻止することができないものも認められた。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

昭和53年10月から昭和54年2月までの岐阜大学泌尿器

科入院患者のうち慢性複雑性尿路感染症 7 例について CZX の臨床効果を検討したが, うち 1 例については尿中濃度と尿中生菌数の推移を経時的に詳細に検討した。投与方法は 1 回 0.25g, 0.5g または 1.0g を生理食塩液 20 ml に溶解したものを 3 分かけて 1 日 2 回 5 日間静注した。抗菌製剤および消炎剤など効果判定に影響する薬剤の併用を行なった症例はなかった。

なお, 投与開始に先立ち, アレルギー既往歴の調査お

Fig. 10 Case: K.B. 64 y.o. ♂ post prostatectomy UTI (G-2) Ccr. 70.8 ml/min

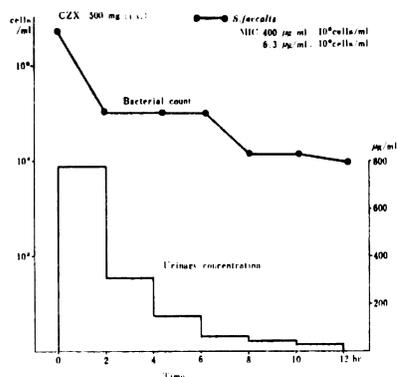
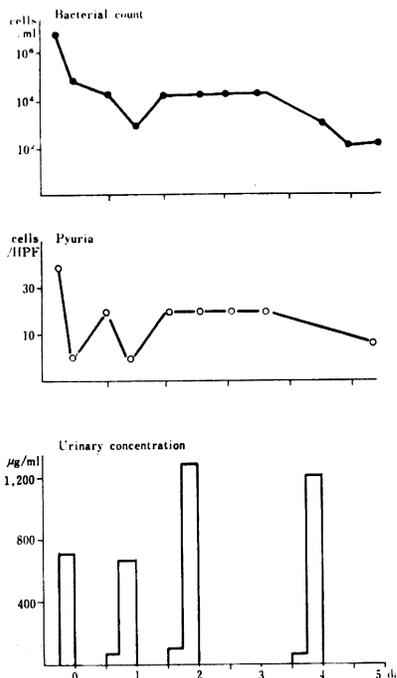


Fig. 11 Case: K.B. 64 y.o. ♂



および CZX の皮内反応を実施したが既往歴のある症例および皮内反応陽性例を認めなかった。

効果判定は UTI 薬効評価基準(第2版)・複雑性尿路感染症に準じて判定した。

## 2. 成績

尿中濃度と尿中生菌数の推移を検討した症例は64才男子で、前立腺摘出術後尿路感染症(*S. faecalis*  $10^7$  cells/ml)を認めたため、CZX 0.5gを生理食塩液20mlに溶解し one shot 静注を、朝、夕2回、5日間施行した。Fig. 10は第1回目の CZX 0.5g 投与後の尿中濃度と尿中細菌数の経時的变化を観察した成績である。投与前の *S. faecalis*  $10^7$  cells/ml が投与後2時間では  $10^5$  cells/ml と減少し、投与後8時間では  $10^4$  cells/ml とさらに減少傾向を認めた。なおこの時の *S. faecalis* の CZX に対する MIC は  $10^8$  cells/ml 接種では  $400 \mu\text{g}/$

ml と高いが、 $10^8$  cells/ml 接種では  $6.3 \mu\text{g}/\text{ml}$  と極端に低かった。この際 CZX の尿中濃度は0~2時間で  $760 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、2~4時間で  $300 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、4~6時間で  $136 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、6~8時間は  $47 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、さらに8~10時間では  $38 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、第2回目の静注直前の10~12時間では  $16 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

つぎに投与期間中の経日的変化について、CZX 0.5g 投与前後のおのおの2時間までに限り、尿中細菌数と膿尿およびその時点での尿中濃度を検討した (Fig. 11)。尿中細菌数は0日目に  $10^7$  cells/ml から  $10^4$  cells/ml に減少し、以降3日目まで  $10^4$  cells/ml と変化なく、4日目に  $10^2$  cells/ml へと減少した。膿尿は投与前(+) /HPF のものが、投与後2時間で7~8 cells/HPF へと一時的に改善したが、2日目には(+)となり5日目まで(+) /HPF で存続していた。尿中濃度については、投

Table 1 Clinical summary of complicated

Case No.	Age, Sex	Body weight (kg)	Diagnosis ..... Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Daily dose (g)	Pyuria*
1	53 F	58	C. C. P. ..... Blt. renal stone	(-)	G-3	2.0	(+) ..... (-)
2	60 F	53	C. C. P. ..... Lt. renal pelvic ureter tumor	(+) (Urethra)	G-1	2.0	(#) ..... (-)
3	72 M	55	C. C. C. ..... Prostatic tumor	(+) (Urethra)	G-5	1.0	(##) ..... (±)
4	65 M	55	C. C. C. ..... Post prostatectomy	(-)	G-2	0.5	(#) ..... (+)
5	76 M	45	C. C. C. ..... Post prostatectomy	(+) (Cystostomy)	G-5	2.0	(+) ..... (+)
6	40 F	47	C. C. P. ..... Lt. staghornstone	(-)	G-6	2.0	(#) ..... (+)
7	64 M		C. C. C. ..... Post prostatectomy	(-)	G-2	1.0	(#) ..... (+)

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

NF-GNR: Glucose nonfermentating gram negative-rod

与1日目 (CZX 0.5 g 3回目) では投与後0~2時間で750 µg/ml と若干低い。2日目 (CZX 0.5 g 5回目) の0~2時間では、1,370 µg/ml、4日目投与後0~2時間では1,260 µg/ml とこれも高い尿中濃度が得られた。なお5回目投与前2時間の尿中濃度は160 µg/ml、9回日目の投与前2時間の尿中濃度は34 µg/ml であった。

この1例を含めて、慢性複雑性尿路感染症7例についてCZXの臨床効果を検討し、その詳細をTable Iに示した。これらをまとめて総合有効率をUTI基準により判定すると、著効2例、有効3例、無効2例で、71%の高い有効率を得た (Table 2)。

細菌学的には7症例から7菌種11株が分離され、そのうち7株 (64%) が消失した。存続した *P. aeruginosa* 2株、NF-GNR 1株と、*S. faecalis* 1株のCZXに対するMICは $10^8$  cells/ml接種ではいずれも $>100$  µg/ml

の耐性菌であった。いっぽう、MICが100 µg/ml以上でも、菌の消失あるいは減少を示したものが、*Serratia* 1株と、*S. faecalis* 1株に認められた (Table 3)。

副作用の検討では、7症例とも自覚的副作用は認めず、血液生化学的検討では1例に投与終了3日後の検査で貧血傾向、GOT 22→121、GPT 21→46、Al-P 93→296、BUN 25→44、血清クレアチニン 1.4→5.5と著明な上昇を認めたが、これは腎盂腫瘍の肝転移と対側尿管狭窄に伴う水腎症によるためと思われる。本剤による影響とは思われない。その他異常値は認められなかった (Table 4)。

### III. 考 按

#### 1. 基礎的検討について

最近、慢性複雑性尿路感染症に対する種々の化学療法

UTI cases treated with CZX

Bacteriuria*			Evaluation	Side effect	Remarks
Species	Count	MIC**			
<i>P. mirabilis</i>	$10^6$	$\leq 0.2$	Excellent	(-)	
(-)	(-)				
<i>E. coli</i>	$10^6$	$\leq 0.2$	Excellent	(-)	
(-)	(-)				
<i>Citrobacter</i>	$10^6$	12.5	Good	(-)	
<i>P. mirabilis</i>		$\leq 0.2$			
NF-GNR	$10^4$	$>100$			
<i>S. faecalis</i>		1.6			
<i>E. coli</i>	$10^5$	$\leq 0.2$	Good	(-)	Prior drug: Viccillin-S 1.5 g/day (Poor)
(-)	(-)				
<i>Serratia</i>	$10^5$	$>100$	Poor	(-)	
<i>P. aeruginosa</i>		$>100$			
<i>P. aeruginosa</i>	$10^5$	$>100$			
NF-GNR	$10^4$	$>100$	Poor	(-)	
<i>P. aeruginosa</i>		$>100$			
<i>P. mirabilis</i>		$\leq 0.2$			
NF-GNR	$10^4$	$>100$			
<i>P. aeruginosa</i>		$>100$			
<i>S. faecalis</i>	$10^7$	$>100$	Good	(-)	
<i>S. faecalis</i>	$10^2$	$>100$			

\* Before treatment  
After treatment

\*\* Inoculum size:  $10^8$  cells/ml

Table 2 Overall clinical efficacy of CZX in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		2		1	3 (43%)
Decreased				1	1 (14%)
Replaced			1		1 (14%)
Unchanged				2	2 (29%)
Efficacy on pyuria		2 (29%)	1 (14%)	4 (57%)	Case total 7
Excellent		2 (29%)	Overall effectiveness rate 5/7 (71%)		
Moderate		3 (43%)			
Poor(or Failed)		2 (29%)			

Table 3 Bacteriological response to CZX in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted	Appeared after treatment
<i>E. coli</i>	2	2 (100%)		
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100%)		
<i>Serratia</i>	1	1 (100%)		
<i>P. mirabilis</i>	3	3 (100%)		
<i>P. aeruginosa</i>	2		2	
NF-GNR	1		1	1
<i>S. faecalis</i>	1		1	1
Total	11	7 (64%)	4 (36%)	2

Table 4 Laboratory findings

Case No.	Age, Sex	Before After	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (K. U.)	GPT (K. U.)	Al-P (I. U.)
2	60 F	B	323	9.0	27.8	9,200	16.2	22	21	93
		A	288	8.0	26.0	8,300	35.1	121	46	296
3	72 M	B	337	10.7	33.0	7,800	27.0	22	15	48
		A	330	10.8	32.5	5,300	29.9	33	31	43
4	65 M	B	378	11.3	34.6	7,500	44.8	29	21	8.5*
		A	380	11.7	35.4	7,300	37.0	17	14	8.7
5	76 M	B	329	10.3	32.5	8,300		39	23	32
		A	359	11.0	34.1	6,300		14	13	37
6	40 F	B						33	16	33
		A						39	21	33

\* K. A. U.

剤が開発されているが、国産のセファロスポリン剤である CEZ はきわめて有用な薬剤として現在も頻繁に臨床的に使用されている。今回、われわれが検討を加えた CZX は CEZ と比較しておもにグラム陰性桿菌に対してより強い抗菌力を認めたとすでに報告されている<sup>2)</sup>。

最近、ABPC 耐性菌の増加が認められる *E. coli* に対して、 $10^8$  cells/ml の接種菌量における CZX の MIC が  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下である株は全体の約 70% を占めており、CEZ の場合と比較すると 4 管程度の差を認めたと報告されている<sup>2)</sup>。われわれの検討では *E. coli* に対する CZX の 70% 阻止 MIC は  $0.2 \mu\text{g/ml}$  以下で、若干の差が認められるものの、CEZ との抗菌力の差に関してはほぼ同様な成績が得られた。*Klebsiella* に対しても *E. coli* と同様に CEZ に比べ著明な抗菌力の差を認め、他の Cefamandole (CMD), Cefmetazole (CMZ) 等のセファロスポリン剤と比較しても、より強力な抗菌力が認められている。グラム陰性桿菌のなかで、*Serratia* は接種菌量による MIC の変動が大きく、横田らの集計<sup>2)</sup> では MIC のピークは  $10^8$  cells/ml 接種では  $>100 \mu\text{g/ml}$  であり、 $10^6$  cells/ml 接種では  $0.1 \mu\text{g/ml}$  となっている。われわれの成績でも  $10^8$  cells/ml 接種の場合同様の結果を得ており、*Serratia* の耐性機構の一端を示唆するものとして興味のある点と思われる。

血中濃度に関しては、われわれの結果と同様に斎藤らの集計<sup>1)</sup>でも CZX 1.0 g 静注時の血中濃度は CEZ 1.0 g 静注のものに比べれば血中濃度のピークもやや低く、半減期も若干短いと報告されている。他方、尿中排泄につ

いては、われわれの検討結果では尿中濃度の個人差はかなり大きく、一概には論じられないが、少なくとも同一症例において同量の投与量であれば CZX のほうが CEZ に比べて、高い尿中濃度を有している時間帯が多かった。

以上の抗菌力、血中、尿中濃度の検討から、CZX は、CEZ に比べて血中濃度の維持時間は若干短いが、強力な抗菌力を有する高い尿中濃度が得られるという特長が明らかになった。

そこで、この CZX の特長が尿路感染症の治療効果にどのような影響をおよぼすかについて、*in vitro* の実験で、*in vivo* の反応に近づけて検討するために、体内から排泄された尿中の CZX の抗菌活性を CEZ のそれと比較検討した。

従来、尿路感染症においては尿中濃度がその治療上大きな役割をはたすといわれている<sup>3-6)</sup>。その場合、どの時点における尿中濃度をもっとも有効であるかは議論のあるところであり、いまだ明確にされたとはいえない。

KLASTERSKY ら<sup>3)</sup>は、血清と尿における薬剤濃度と臨床効果について、その原因菌の MIC に対して血中では 8 倍、尿中では 4 倍の濃度を維持すれば、臨床効果は 80% 以上の有効率であると報告している。われわれの尿中抗菌力の測定方法との相違はあるが、CZX の場合、いずれも CEZ より高い尿中抗菌力を示していることから、当然、優れた有効性が期待される。

## 2. 臨床的検討について

われわれの検討症例は 7 例と症例数が若干少なかったが、対象症例は複雑性尿路感染症であり、CZX 1 日 2.0 g (4 例)、1.0 g (2 例)、0.5 g (1 例) 5 日間の投与により全体として 71% の高い総合有効率を認めている。カテーテル留置症例は 3 例で、うち 2 例が有効で 1 例は無効であった。仁平による複雑性尿路感染症 314 例の全国集計<sup>7)</sup>の結果では、混合感染でカテーテル留置群が 37% の有効率と低い値であるが、全体的には 67% の高い有効率を示しており、われわれの結果と同様な傾向であった。

前立腺摘出術後尿路感染症の 1 例について経時的、経日的観察を行なったが、原因菌の *S. faecalis* は  $10^8$  cells/ml 接種で MIC  $400 \mu\text{g/ml}$  と耐性株であったが、投与直後から尿中細菌数が  $10^7$  cells/ml から  $10^4$  cells/ml へと減少し、4 日目から  $10^2$  cells/ml となり、*S. marcescens* に対する尿中抗菌力で検討された成績と同様の特長が臨床的にも現われたものと思われる。しかし現時点では  $10^8$ 、 $10^6$  cells/ml のいずれの接種菌量における MIC がより *in vivo* の成績に比例するかはいま

BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
25 44	1.4 5.5	141 137	4.4 5.7	101 104
27 34	2.0 1.9	138 137	4.7 4.2	101 99
27 18	1.3 1.2			
25 18	0.8 0.9	140 137	4.6 4.5	102 103
	0.9 0.8			

だ明らかでないので、より詳細な解析は不可能である。この症例では $10^8$  cells/ml 接種で 400  $\mu$ g/ml の MIC の細菌でも *in vivo* では反応する可能性が示されたわけであるが5日間の間に菌を消失させるに至らなかったことは1日2回という投与方法に問題があったものと考えられることもできる。

### 3. 副作用について

現在、市販されているセファロスポリン剤に比べ強力な抗菌力を有する本剤は、その一面において副作用の心配があったが、斎藤らによる全国集計<sup>8)</sup>では、泌尿器科396症例では1例に現われたにすぎず、われわれの検討症例でも1例に GOT, GPT, Al-P, BUN, 血清クレアチニンの上昇を認めたが、これは腎盂腫瘍の肝転移および対側尿管狭窄に伴う水腎症による可能性が強く、本剤によるものとは思われない。

## 文 献

- 1) 斎藤 篤: 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 F K749 (Ceftizoxime), 吸収・排泄・分布・代謝, 1979 (東京)
- 2) 横田 健: 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 F K749 (Ceftizoxime), 抗菌力, 1979

(東京)

- 3) KLABERSKY, J.; D. DANEAU, G. SWINGS & D. WERTS: Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections. *J. Infect. Dis.* 129: 187~193, 1974
- 4) STAMEY, T. A.; D. E. GOVAN & J. M. PALMER: The localization and treatment of urinary tract infections. The role of bactericidal urine levels as opposed to serum levels. *Medicine* 44: 1, 1965
- 5) STAMEY, T. A.; W. R. FAIR, M. M. TIMOTHY, M. A. MILLAR, G. MIHARA & Y. C. LOMERY: Serum versus urinary antimicrobial concentrations in cure of urinary tract infections. *N. Engl. J. Med.* 291: 1159, 1974
- 6) 西村洋町, 河村 毅: 尿路感染症の化学療法, 尿中に排泄された抗菌物質による臨床効果の意義について。日泌尿会誌 59: 520~525, 1968
- 7) 仁平寛巳: 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 F K749 (Ceftizoxime), 臨床—泌尿器科, 1979 (東京)
- 8) 斎藤 玲: 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 F K749 (Ceftizoxime), 副作用, 1979 (東京)

## ANTIMICROBIAL ACTIVITY IN URINE AND CLINICAL EFFICACY OF CEFTIZOXIME

RYOICHI SHIMAZU, NAOKI KATO, YOSHIHITO BAN,  
YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Director: Prof. T. NISHIURA)

Ceftizoxime, a new cephalosporin derivative for parenteral use, was studied both bacteriologically and clinically and following conclusions were obtained.

- 1) Ceftizoxime showed stronger antimicrobial activity against *E. coli*, *Klebsiella* and *Serratia* than cefazolin.
- 2) The peak serum levels of 127.3, 63.9 and 25.9  $\mu\text{g/ml}$  were achieved 5 minutes after intravenous injection of 1 g, 0.5 g or 0.25 g of ceftizoxime, and they were dose-dependent.
- 3) The peak urinary levels of 4,630, 1,424 and 585  $\mu\text{g/ml}$  of ceftizoxime were achieved within 2 hours after intravenous injection of the same doses.
- 4) Antimicrobial activity in urine excreted after administration of ceftizoxime against *E. coli*, *Klebsiella* and *Serratia* was stronger than that of cefazolin.
- 5) Seven cases with chronic complicated urinary tract infections were treated with ceftizoxime and excellent or moderate responses were obtained in 5 cases.
- 6) No significant side effects were observed in any of the 7 cases.
- 7) In conclusion, ceftizoxime was regarded as effective and safe drug in the treatment of urinary tract infections.