

泌尿器科領域における Ceftizoxime の基礎的、臨床的検討

鎌田日出男・石戸則孝・宮田和豊・高本均
平野学・近藤捷嘉・荒木徹・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 大森弘之教授)

小野田廉雄

国立岡山病院泌尿器科

近藤淳

岡山赤十字病院泌尿器科

難波克一

岡山市民病院泌尿器科

片山泰弘

玉野市民病院泌尿器科

Ceftizoxime (CZX) は藤沢薬品中央研究所で開発された新しい半合成 cephalosporin 系抗生物質で、 β -lactamase に対し抵抗性の強い broad spectrum の新物質である。

本剤について基礎的、臨床的検討を加え、次の結果を得た。

1. 尿路感染症から分離、保存したグラム陽性球菌 11 株、グラム陰性桿菌 135 株に対する CZX の MIC を測定した。 10^6 /ml 接種で *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella* に非常に強い、優れた抗菌力を示し、*P. vulgaris*, *Serratia* にも良い抗菌力を示した。*P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *P. putida* にも中等度の抗菌力を示した。Cefotiam (CTM) との感受性相関をみると、*S. aureus* ではやや悪く、*E. coli* ではほぼ同等、*P. vulgaris*, *P. mirabilis* では本剤のほうが優れた抗菌力を示した。
2. 泌尿器科領域の感染症 33 例に CZX を 1 日 1~2 g, 5~7 日間投与した。複雑性腎盂腎炎 13 例では著効 4 例、有効 6 例、無効 3 例、複雑性膀胱炎 18 例では著効 6 例、有効 9 例、無効 3 例、急性前立腺炎 2 例では 2 例とも著効であり、全体の有効率は 81.8% であった。複雑性尿路感染症の起炎菌消失率は 35 株中 30 株、85.7% であった。
3. 本剤投与の影響と思われる自覚的副作用は認められなかった。

Ceftizoxime (CZX) は藤沢薬品中央研究所で新しく開発された広範囲抗菌スペクトラムを有する半合成 cephalosporin 系抗生物質である。

Ceftizoxime は化学名 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 Chemical structure of CZX

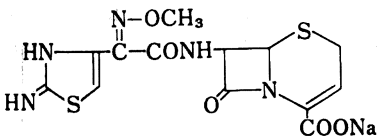


Fig. 1 に示す構造式を有し、分子式は $C_{13}H_{12}N_5O_5S_2Na$ 、分子量 405.38 である。

本剤の特徴は 1) *S. aureus* や *S. epidermidis* に対する抗菌力は他の cephalosporin 類よりやや弱い、グラム陰性桿菌に対しては広範かつ強力な活性を示すこと、2) 諸種細菌の産生する β -lactamase に対し非常に安定であること、3) 臨床耐性株出現頻度が特にグラム陰性桿菌で低率であることなどとされている¹⁾。今回我々は泌尿器科領域の感染症に対する本剤の臨床効果と副作用について検討したので、若干の基礎的検討結果とともにその成績を報告する。

I. 抗菌力

1. 実験方法

CZX の抗菌力を日本化学療法学会標準法に準じて、

平板希釈法によって測定した。当教室保存の尿路感染症から分離した *S. aureus* 11 株, グラム陰性桿菌 135 株と, 標準株 *E. coli* KP と *S. aureus* 209 P を用い, 接種菌量 10^8 および 10^6 /ml 接種について測定した。培地は heart infusion 寒天 (ニッサン) を使用し, 点状接種法を用いた。また, 10^6 /ml 接種においては同時に Cefotiam (CTM) および Ticarcillin (TIPC) と本剤との感受性相関も検討した。

2. 成績

まず接種菌量 10^8 /ml の場合 (Table 1), *E. coli* 30 株中 23 株 (76.7%), *P. mirabilis* 26 株中 22 株 (84.6%) が 0.1 μ g/ml 以下に分布した。また, *Klebsiella* 10 株中 7 株 (70.0%) が 0.39 μ g/ml 以下, *P. vulgaris* 15 株中 7 株 (46.7%) が 3.13 μ g/ml 以下, *Serratia*

は 20 株中 8 株 (40.0%) が 6.25 μ g/ml 以下に分布した。*P. aeruginosa* 16 株中 11 株 (68.8%) が 100 μ g/ml 以上の耐性株であったが, 25 μ g/ml 以下に 3 株分布した。*P. putida* 8 株と *Acinetobacter* 10 株ではともに 25 μ g/ml に peak を有する分布であった。

S. aureus 11 株では 6.25 μ g/ml に peak を有し, 6.25 μ g/ml 以下に 5 株 (45.5%) 分布した。なお標準菌 *E. coli* KP 株では 0.78 μ g/ml, *S. aureus* 209 P 株では 6.25 μ g/ml であった。

接種菌量 10^6 /ml の場合は, 10^8 /ml 接種の成績に比べ 2~3 段階良好な MIC 値を示した (Table 2)。*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* ではおのおの 90.0, 70.0, 88.5% が 0.1 μ g/ml 以下, *P. vulgaris*, *Serratia* も 53.3, 45.0% が 1.56 μ g/ml 以下に分布した。

Table 1 MIC of CZX

(Inoculum size: 10^8 cells/ml)

Organism	No. of strains	MIC (μ g/ml)											
		≤ 0.1	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i>	30	23	3	2			1	1					
<i>Klebsiella</i>	10	5	1	1					1	1			1
<i>P. mirabilis</i>	26	22						1			1		2
<i>P. vulgaris</i>	15	1		2	2	1	1		1	1	3		3
<i>Serratia</i>	20				1	2	1	4		4	2	1	5
<i>P. aeruginosa</i>	16							2		1	2	5	6
<i>P. putida</i>	8								1	3	1	2	1
<i>Acinetobacter</i>	10								1	1	7	1	
<i>S. aureus</i>	11				1	1		3	2	2	1		1
<i>E. coli</i> KP	1				1								
<i>S. aureus</i> 209P	1							1					

Table 2 MIC of CZX

(Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Organism	No. of strains	MIC (μ g/ml)											
		≤ 0.1	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i>	30	27		1	1	1							
<i>Klebsiella</i>	10	7				1	1			1			
<i>P. mirabilis</i>	26	23						3					
<i>P. vulgaris</i>	15	3	3		1	1		1	3				3
<i>Serratia</i>	20		1	2	5	1	4	1				4	2
<i>P. aeruginosa</i>	16					2		1	2	5	2	1	3
<i>P. putida</i>	8								3	2	2		1
<i>Acinetobacter</i>	10							1	8	1			
<i>S. aureus</i>	11	1				1	3	2	4				
<i>E. coli</i> KP	1				1								
<i>S. aureus</i> 209P	1						1						

Fig. 2 Correlogram between CZX and CTM

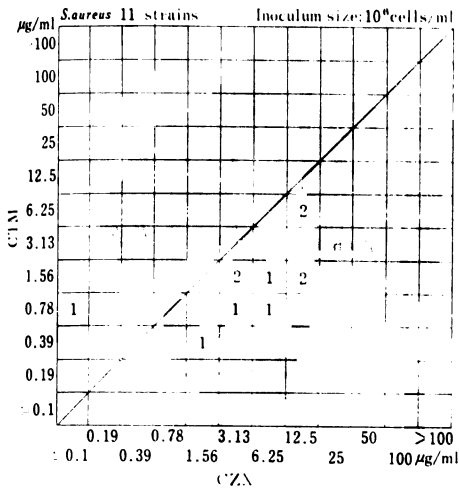


Fig. 3 Correlogram between CZX and CTM

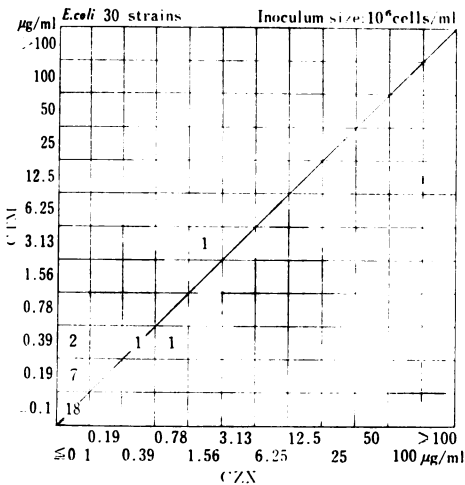


Fig. 4 Correlogram between CZX and CTM

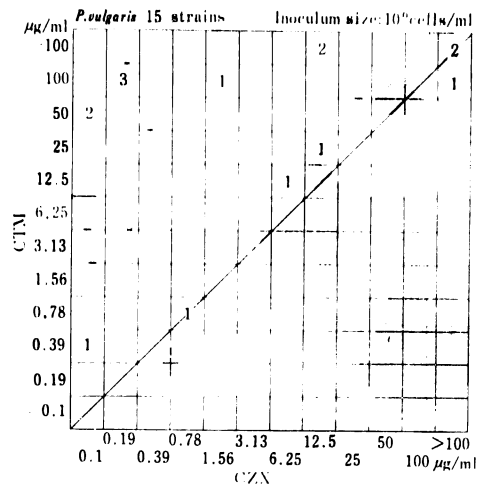
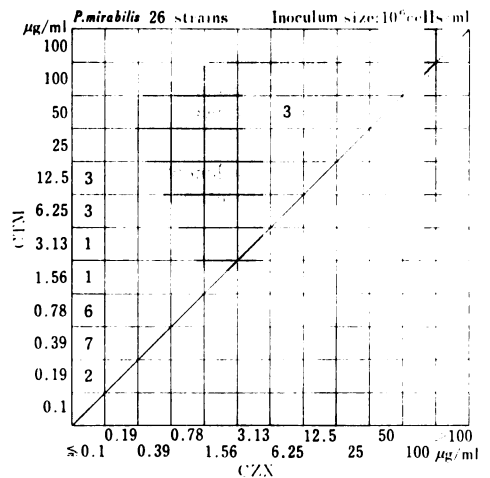


Fig. 5 Correlogram between CZX and CTM



10^6 /ml 接種における CZX と CTM の感受性相関をみると、*S. aureus* では CTM のほうがやや良い抗菌力を示した (Fig. 2)。*E. coli* ではほぼ同等 (Fig. 3)。*P. vulgaris*、*P. mirabilis* では本剤のほうが優れ、特に *P. vulgaris* では CTM 耐性株にも良い感受性を示した (Fig. 4, Fig. 5)。*Serratia* と *P. aeruginosa* では TIPC と感受性相関をみたところ、*Serratia* には当然本剤が優れ (Fig. 6)、*P. aeruginosa* に対して本剤がやや良い成績であった (Fig. 7)。

II. 臨床成績

1. 投与対象および投与方法

昭和 53 年 11 月～昭和 54 年 3 月までの岡山大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に入院中の尿路および性器感染症 37 例を対象として CZX を投与した。このうち UTI 薬効評価基準²⁾の患者条件を満足しない尿路感染症の 4 症例は除外脱落とし、本剤の臨床効果及び細菌学的効果の検討から除外し、副作用の検討だけ行なった。残り 33 症例は男 28 名、女 5 名、年齢は 23 才から 87 才、平均 65.1 才である。疾患の内訳は複雑性腎盂腎炎 13 例、複雑性膀胱炎 18 例、急性前立腺炎 2 例である。

CZX の投与は 1 日 1～2 g を朝夕 2 回に分けて生理食塩液 20 ml に溶解し約 3 分かけて、one shot 静注し

Table 3 Clinical summary of complicated UTI cases treated

Case No.	Age, Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Catheter	Dosage (g × days)	Pyuria*	Species
1	74 M	Acute pyelonephritis BPH	3	-	1 × 5	± -	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>
2	58 F	Chronic pyelonephritis Urethral tumor postope.	3	-	2 × 5	+ (20~25) -	<i>K. pneumoniae</i> -
3	50 M	Chronic pyelonephritis Rt. pyelolithotomy	3	-	1 × 5	+ (10~15) -	<i>K. pneumoniae</i> -
4	41 F	Chronic pyelonephritis Rt. renal stone Rt. PUJ stenosis	3	-	2 × 5	± (7~8) (0~1)	<i>E. coli</i> -
5	79 M	Chronic pyelonephritis Bil. VUR BPH postope. (1.5 years later)	3	-	2 × 5	± ±	<i>Pseudomonas</i> -
6	77 M	Acute pyelonephritis BPH postope. (8 days later)	1	+	2 × 5	± ±	<i>S. marcescens</i> -
7	73 M	Chronic pyelonephritis Lt. renal stone Prostatic cancer	3	-	2 × 5	+ (15~20) ± (5~6)	<i>Serratia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Pseudomonas</i>
8	68 F	Chronic pyelonephritis Lt. ureterocutaneostomy	1 (Ureterocutaneostomy)	+	2 × 5	+ (10~20) ±	<i>Pseudomonas</i> -
9	57 M	Chronic pyelonephritis Bladder tumor	6	-	2 × 5	± (5~8) (0~1)	<i>E. coli</i> <i>Serratia</i> <i>P. aeruginosa</i>
10	40 F	Chronic pyelonephritis Lt. renal stone	3	-	2 × 6	± ±	<i>P. vulgaris</i> <i>Serratia</i>
11	61 M	Chronic pyelonephritis Lt. renal stone Lt. VUR	6	-	2 × 5	± ±	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. morgani</i> <i>P. putida</i>
12	53 M	Chronic pyelonephritis Bil. renal stones	3	-	2 × 5	± ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>
13	48 M	Chronic pyelonephritis Bil. ureteral stones postope. Lt. renal stone postope.	3	-	2 × 5	± +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>
14	87 M	Chronic cystitis Prostatic cancer	4	-	2 × 5	± -	<i>E. coli</i> -
15	75 M	Chronic cystitis Bladder tumor post TUC	1	+	(Urethra) 2 × 5	± -	<i>Serratia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>P. putida</i>
16	72 M	Chronic cystitis Prostatic cancer Urethral stricture	4	-	2 × 5	+ (20~30) -	<i>Serratia</i> -
17	64 M	Chronic cystitis BPH	4	-	1 × 5	± (3~4)	<i>Enterobacter</i> -

with CZX

Count (/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)**			Response	Side effect
	CZX	CEZ	SBPC		
$\frac{10^7}{10}$	0.05	1.56		Excellent	—
$\frac{10^7}{-}$				Excellent	—
$\frac{10^6}{-}$	≤ 0.025	12.5		Excellent	—
$\frac{10^7}{-}$	0.05	1.56		Excellent	—
$\frac{10^6}{-}$	100		200	Moderate	—
$\frac{10^6}{-}$	6.25	>100		Moderate	—
$\frac{10^7}{2}$				Moderate	—
$\frac{10^4}{-}$	25		25	Moderate	—
$\frac{10^7}{10^7}$				Moderate	—
$\frac{10^7}{1}$	≤ 0.39	≤ 3.13		Moderate	—
$\frac{10^7}{10^8}$				Poor	—
$\frac{10^4}{10^8}$				Poor	—
$\frac{10^5}{10^5}$	50		50	Poor	—
$\frac{10^7}{-}$				Excellent	—
$\frac{10^7}{6}$				Excellent	—
$\frac{10^6}{-}$	12.5	>100		Excellent	—
$\frac{10^7}{-}$	12.5		100	Excellent	—

(Continued)

Fig. 6 Correlogram between CZX and TIPC

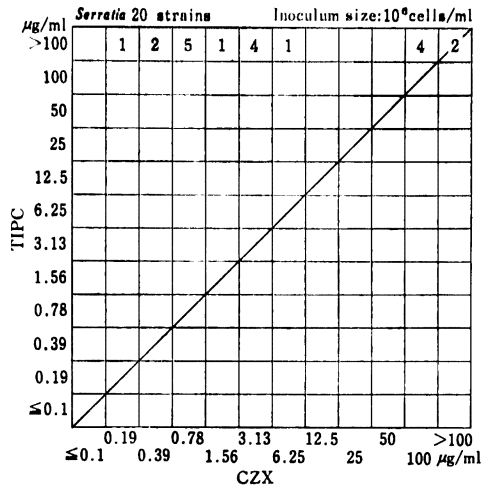
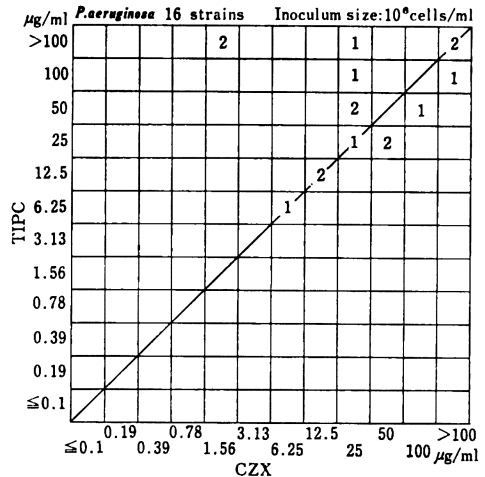


Fig. 7 Correlogram between CZX and TIPC



た。投与期間は5~7日間、平均5.1日間の連続投与である。なお、他の抗菌剤の併用を必要とした症例はなかった。投与に際しては事前に皮内反応テストを実施、その陰性を確認した。また症例33の患者が以前にヨードに対してアレルギー既往歴がある他は、すべて薬剤アレルギー既往のない患者であった。

2. 臨床効果、副作用の判定

複雑性尿路感染症31例についてはUTI薬効評価基準²⁾に準じて、また急性前立腺炎2例については発熱、膿尿、細菌尿の推移をもって臨床効果を判定した。

副作用については薬剤投与開始から終了までの間、アレルギー反応、発疹などの自覚的副作用の有無を観察し

Case No.	Age, Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Catheter	Dosage (g × days)	Pyuria*	Species
18	61 M	Chronic cystitis Bladder tumor postope.	4	-	2 × 5	$\frac{++}{-}$ (1~2)	<u>Serratia</u> -
19	23 F	Acute cystitis Idiopathic renal bleeding	4	-	2 × 6	$\frac{+}{(20\sim30)}$ -	<u>E. coli</u> -
20	85 M	Chronic cystitis Bladder stone postope.	1	+ (Urethra)	1 × 5	$\frac{+}{(15\sim20)}$ + (15~20)	<u>P. aeruginosa</u> <u>P. aeruginosa</u>
21	82 M	Chronic cystitis BPH postope. (20 days later)	2	-	2 × 5	$\frac{+++}{++}$	<u>P. aeruginosa</u> <u>Acinetobacter</u> <u>P. aeruginosa</u>
22	81 M	Chronic cystitis BPH postope. (2 weeks later)	2	-	1 × 5	$\frac{+++}{+}$	<u>S. marcescens</u> -
23	80 M	Chronic cystitis BPH	6	-	1 × 5	$\frac{++}{\pm}$ (5~8)	<u>P. mirabilis</u> <u>E. aerogenes</u> -
24	79 M	Chronic cystitis BPH postope. (1 month later)	2	-	1 × 5	$\frac{+++}{++}$	<u>Citrobacter</u> -
25	78 M	Chronic cystitis Bladder tumor	1	+ (Urethra)	2 × 5	$\frac{+}{(10\sim15)}$ \pm (5~6)	<u>P. aeruginosa</u> -
26	75 M	Chronic cystitis Prostatic cancer	4	-	2 × 5	$\frac{++}{\pm}$ (5~8)	<u>C. freundii</u> <u>P. aeruginosa</u>
27	56 M	Chronic cystitis Gout, Neurogenic bladder	4	-	1 × 5	$\frac{++}{-}$	<u>E. coli</u> <u>A. faecalis</u>
28	52 M	Chronic cystitis BPH, Bladder stone	6	-	2 × 5	$\frac{++}{\pm}$ (5~9)	<u>E. cloacae</u> <u>P. putida</u> <u>P. aeruginosa</u>
29	70 M	Chronic cystitis BPH	1	+ (Urethra)	2 × 5	$\frac{++}{++}$	<u>P. rettgeri</u> <u>Pseudomonas</u>
30	63 M	Chronic cystitis BPH postope. (2 weeks later)	1	+ (Urethra)	1 × 5	$\frac{++}{++}$	<u>P. mirabilis</u> <u>S. faecalis</u>
31	50 M	Chronic cystitis Bladder stone postope.	4	-	1 × 5	$\frac{+++}{\pm}$ (5~9)	<u>Serratia</u> <u>Serratia</u>
32	78 M	Acute prostatitis Urethral stricture postope.		-	2 × 5	$\frac{++}{\pm}$ (5~6)	<u>Serratia</u> -
33	58 M	Acute prostatitis Neurogenic bladder postope. TUR		+ (Urethra)	2 × 7	$\frac{++}{-}$ (1~2)	<u>Serratia</u> -
34	62 M	Chronic cystitis Urethral stricture postope.		+	2 × 5	$\frac{++}{-}$	<u>Serratia</u> Not done

Bacteriuria*				Response	Side effect
Count (/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)**				
		CZX	CEZ	SBPC	
$\frac{3 \times 10^7}{-}$	50	>100		Excellent	—
$\frac{10^6}{-}$				Excellent	—
$\frac{10^4}{10}$	50		25	Moderate	—
$\frac{10^6}{10}$				Moderate	—
$\frac{10^5}{-}$	50	>100		Moderate	—
$\frac{10^7}{-}$	≤ 0.39 0.05	≤ 3.13 25		Moderate	—
$\frac{10^4}{-}$	100	>100		Moderate	—
$\frac{10^7}{-}$				Moderate	—
$\frac{10^7}{10^2}$	0.1 200	50	200	Moderate	—
$\frac{10^6}{10^3}$	0.05 200	3.13	6.25	Moderate	—
$\frac{10^4}{4}$	50		>400	Moderate	—
$\frac{10^7}{10^6}$				Poor	—
$\frac{10^7}{10^4}$	0.2 >100	6.25 3.13		Poor	—
$\frac{10^6}{10^3}$	>100	>100		Poor	—
$\frac{10^6}{-}$	12.5	>100		Excellent	—
$\frac{10^6}{-}$				Excellent	—
$\frac{10^7}{\text{Not done}}$				Drop out	—

(Continued)

た。また本剤投与前後の血液一般、肝機能、腎機能について検討した。

3. 臨床効果

Table 3 に示すように複雑性腎盂腎炎 13 例 (No. 1~No. 13) 中著効 4 例、有効 6 例、無効 3 例、複雑性膀胱炎 18 例 (No. 14~No. 31) 中著効 6 例、有効 9 例、無効 3 例であった。急性前立腺炎 2 症例 (No. 32, No. 33) は平熱化、膿尿正常化および細菌尿陰性化で著効と判断した。

以下、複雑性尿路感染症 31 例 (No. 1~No. 31) について検討する。群構成率および群別総合有効率を示したのが Table 4 である。第 1 群 7、第 2 群 3、第 3 群 9、第 4 群 8、第 6 群 4 例である。単独感染群 27 例の有効率は著効 10、有効 12 で 81.4% であり、混合感染群 4 例の有効率は有効 3 で 75.0% であった。カテーテル留置群 (第 1 群) の有効率は 71.4% と良い成績を示した。1 日 1g 投与群 10 例は著効 3 例、有効 5 例、無効 2 例で有効率 80.0%、1 日 2g 投与群 21 例は著効 7 例、有効 10 例、無効 4 例で有効率 81.0% であった。

膿尿および細菌尿に対する効果は Table 5 に示すとおりである。細菌尿では陰性化 68%、減少 6%、菌交代 16%、不変 10%、膿尿では正常化 39%、改善 19%、不変 42% であった。細菌尿と膿尿の推移に基づいた総合臨床効果は著効 10 例、有効 15 例、無効 6 例で総合有効率は 81% であった。

4. 細菌学的効果

CZX 投与前に複雑性尿路感染症 31 例から分離された菌株は 35 株で、全株グラム陰性桿菌であった。*Serratia* 8 株、*Pseudomonas* 7 株、*E. coli* 6 株、*Klebsiella* と *Proteus indole* (+) と *Enterobacter* が各 3 株であった (Table 6)。35 株中 30 株が消失、5 株が存続し、消失率 85.7% であった。菌種別に消失率をみると *Serratia* 88%、*Pseudomonas* 43% の他はすべて 100% 消失した。なお投与後出現細菌は *Pseudomonas* 5 株、*Acinetobacter* 3 株、*P. putida* 2 株、*Serratia* と *A. faecalis*、*S. faecalis*、*S. epidermidis* は各 1 株の計 14 株であった (Table 7)。このうち $10^3/\text{ml}$ 以上は *P. putida* 1、*Pseudomonas* 2、*A. faecalis* 1、*S. faecalis* 1 の 5 株であった。

次に細菌学的効果を CZX の MIC (接種菌量 $10^6/\text{ml}$) との関係でみたのが Table 8 である。MIC が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下の 13 株は全株消失し、 $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の 7 株でも 4 株消失した。

5. 副作用

脱落除外 4 症例 (No. 34~No. 37) を含む 37 例について副作用を観察した。

Case No.	Age, Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Catheter	Dosage (g × days)	Pyuria*	Species
35	50 M	Chronic pyelonephritis Lt. renal stone		-	2 × 5	$\frac{-}{(3\sim 5)}$ $\frac{-}{(4\sim 5)}$	<i>P. putida</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i>
36	27 M	Chronic pyelonephritis Renal tumor		-	2 × 5	$\frac{-}{-}$ $\frac{-}{-}$	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>
37	70 M	Chronic cystitis Prostatic cancer		-	2 × 5	$\frac{\pm}{(5\sim 6)}$ $\frac{-}{-}$	<i>Serratia</i> Not done

* Before treatment/After treatment ** Inoculum size: 10⁶ cells/ml

Table 4 Overall clinical efficacy of CZX classified by type of infection

Group		No. of (% of) cases (total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	7 (23 %)	1	4	2	71 %
	2 nd group (Post prostatectomy)	3 (10 %)		3		100 %
	3 rd group (Upper UTI)	9 (29 %)	4	3	2	78 %
	4 th group (Lower UTI)	8 (26 %)	5	2	1	88 %
	Sub total	27 (87 %)	10	12	5	81 %
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	0 (0 %)				
	6 th group (No catheter indwelt)	4 (13 %)		3	1	75 %
	Sub total	4 (13 %)		3	1	75 %
Total		31 (100 %)	10	15	6	81 %

Table 5 Overall clinical efficacy of CZX in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	10	4	7
Decreased			2	2 (6%)
Replaced	2		3	5 (16%)
Unchanged		2	1	3 (10%)
Efficacy on pyuria	12 (39%)	6 (19%)	13 (42%)	Case total 31
	Excellent	10 (32%)		Overall effectiveness rate 25/31 (81%)
	Moderate	15		
	Poor	6		

Bacteriuria*				Response	Side effect
Count (/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)**				
	CZX	CEZ	SBPC		
16 7				Drop out	—
9 10				Drop out	—
10 ⁸ Not done				Drop out	—

Table 7 Strains* appeared after CZX treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>Serratia</i>	1
<i>Acinetobacter</i>	3
<i>Pseudomonas</i>	5
<i>P. putida</i>	2
<i>A. faecalis</i>	1
<i>S. faecalis</i>	1
<i>S. epidermidis</i>	1
Total	14

* Regardless of bacterial count

Table 6 Bacteriological response to CZX in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	6	6 (100 %)	
<i>Klebsiella</i>	3	3	
<i>Proteus</i> indole (+)	3	3	
<i>Proteus</i> indole (-)	2	2	
<i>Serratia</i>	8	7 (88 %)	1
<i>Pseudomonas</i>	7	3 (43 %)	4
<i>Citrobacter</i>	2	2	
<i>Enterobacter</i>	3	3	
<i>P. putida</i>	1	1	
Total	35	30 (86 %)	5

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response in CZX treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size: 10 ⁸ cells/ml)										Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>	3/3										3/3	6/6
<i>Klebsiella</i>	1/1										2/2	3/3
<i>Proteus</i> indole (+)	1/1										2/2	3/3
<i>Proteus</i> indole (-)	2/2											2/2
<i>Serratia</i>					1/1	1/1		2/2		0/1	3/3	7/8
<i>Pseudomonas</i>							1/1	0/2	1/1		1/3	3/7
<i>Citrobacter</i>	1/1								1/1			2/2
<i>Enterobacter</i>	1/1					1/1					1/1	3/3
<i>P. putida</i>											1/1	1/1
Total	9/9 (100%)				1/1 (100%)	2/2 (100%)	1/1 (100%)	2/4 (50%)	2/2 (100%)	0/1 (0%)	13/15 (87%)	30/35 (86%)

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 9 Laboratory findings before and after CZX administration

No.		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (U.)	GPT (U.)	Al-P	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	427	13.1	39.8	16,800	39.8	28	52	12.9	18.8	1.5
	A	406	12.5	38.6	7,900	43.0	42	33	6.8	11.7	1.0
2	B	488	14.3	40.8	7,000	16.8	31	14	2.2	13	0.53
	A	497	14.3	41.8	7,700	13.7	30	17	2.0	11	0.61
3	B	385	12.6	38.4	5,500	23	20	8	7.0	18	0.8
	A	375	11.9	36.7	5,200	29	14	4	7.8	16	0.9
4	B	419	11.1	34.3	6,200	20	14	7	2.6	8	0.68
	A	421	11.4	34.8	5,900	12.7	13	8	2.4	8	0.74
5	B	392	13.3	41.0	6,800	12	11	6	2.1	17.4	2.0
	A	481	15.9	50	9,300	20	19	8	3.6	37.1	2.2
6	B	341	11.2	37.0	8,000	20	19	2	3.0	7.9	1.0
	A	355	10.8	33	7,000	25	25	14	3.4	10.8	0.9
7	B	417	12.6	37.6	3,600	10.4	51	27	2.4	11	1.38
	A	370	11.8	33.9	4,200	11.1					
8	B	270	8.1	37	4,000	8	12	7	1.5	14.2	1.3
	A	286	8.0	24	4,200	13	14	7	2.2	12.6	1.1
9	B	346	10.2	30.3	13,900		44	39	1.9	12	1.08
	A	312	9.0	27.7	10,200		18	16	1.4	18	0.89
10	B	404	12.1	36.3	6,300	27.4	31	15	1.9	13	1.13
	A	420	12.5	36.6	6,200	25.6	38	17	2.4	11	0.83
11	B	497	14.2	42.2	6,900	25.3	13	2	2.2	21	1.46
	A	478	13.7	40.6	6,100	19.1	15	3	2.2	19	1.28
12	B	476	14.4	43.3	7,300		53	64	2.4	24	
	A						35	36	2.0	25	
13	B	354	11.3	32.6	11,000	21	43	25	23.7	17	1.3
	A	361	11.6	34.2	8,400	23.4	21	17	13.3	18	1.6
14	B	408	13.3	38.4	9,200	27.4	21	15	1.6	19	1.19
	A	390	12.5	35.8	6,200	26.7	27	19	2.0	18	0.95
15	B	363	11.7	33.6	6,800	22.2	53	69	1.6	26	0.92
	A	339	10.8	31.2	4,700	21.2	59	94	1.1	21	0.81
16	B	369	11.8	34.4	10,600	19.2	23	4	1.9	9	
	A	369	11.6	34.5	5,900	18.7	23	9	2.0	9	0.78
17	B	388	11.9	35	6,000	16	14	7	2.5	13.4	0.9
	A	363	11.0	32	4,800	28	18	10	3.5	12.7	0.7
18	B	405	13.2	41	6,100	27	18	12	8.7	10	1.1
	A	358	12.7	40.3	5,800	28.8	14	9	9.5	8	0.9
19	B	425	13.0	37.7	5,300	13.5	19	11	0.9	8	0.77
	A	408	12.5	35.8	4,500	17.9	14	8	0.9	7	0.81
20	B	434	13.0	39.8	5,100	17.7	18	9	2.7	18.5	1.1
	A	417	12.2	40.1	6,300	12.5	39	20	2.6	12.5	0.9
21	B	399	12.2	36.1	7,900	33.9	36	21	2.9	16	0.69
	A	385	11.8	34.6	7,400	26.4	13	11	2.0	12	0.76
22	B	405	12.9	36.5	8,200	12	28	32	5.5	16	1.5
	A	413	12.5	36.7	7,200	14.3	15	13	5.4	20	1.5
23	B	354	10.9	33.1	6,000	16.3	18	18	2.1	14.8	0.9
	A	366	11.1	32.8	4,300	17.3	29	20	2.2	14.5	0.9
24	B	380	12.4	38.0	5,700	26	29	25	4.3	23.1	1.2
	A	401	13.0	39.3	5,700	23	22	14	4.2	22.8	1.3
25	B	389	12.1	34.8			19	19	1.1	8	1.05
	A	399	12.5	35.7	5,100		15	16	1.7	15	1.08
26	B	331	10.3	32.7	8,200	25.0	20	7	1.2	14.7	0.7
	A	313	10.0	31.3	6,000	26.0	11	3	1.8	13.1	1.2
27	B	391	12.5	36.2	4,000	14.3	23	16	2.5	8.4	1.1
	A	423	12.8	37.2	7,600	15.1	21	19	2.2	9.0	1.0
28	B	319	11.7	35.2	7,600	25.8	42	14	1.4	12	1.07
	A	350	12.4	37.6	6,400	28.1	28	21	1.5	11	1.0

(Continued)

No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	GOT (U.)	GPT (U.)	Al-P	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
29	B	335	10.8	33.8	5,600	13.1	16	6	21	1.6
	A	370	11.9	37.9	5,400	16.0	13	3	20	1.4
30	B	334	11.5	34.3	12,000	27.2	16	7	24.3	1.0
	A	307	10.8	32.3	8,300	26.7	11	4	11.2	1.0
31	B	415	12.3	38.8	8,700	32.6	39	33	16	1.0
	A	412	12.0	39.7	5,800	29.3	36	41	15	1.2
32	B	363	12.6	38.0	13,200	17	19	9	10.2	1.0
	A	379	12.7	35.0	6,500	18	14	8	16.5	1.0
33	B	455	15.2	45.9	13,000	18	5	2.1	21	1.99
	A	486	16.1	47.6	7,600	15.4	25	3	20	2.30
34	B	384	12.4		7,600	20.8	50	2.0	6	0.99
	A	390	12.5		6,700	19.6	54	3.0	15	0.84
35	B	517	17.7		9,900	25.3	26	1.2	22	1.19
	A	468	15.7		5,100	17.7	34	1.7	21	1.37
36	B	390	11.1		11,300	76.9	23	4.2		0.83
	A	446	12.7		5,500	34.5	22	32	13	0.68
37	B	406	12.6	36.2	7,700	12.6	21	11	12	1.08
	A	404	12.6	35.6	11,300	16.6				

B: Before

A: After

CZX 投与により発疹、発熱、ショックなどのアレルギー症状を来した症例はなかった。

本剤投与前後に血液像、BUN、creatinine、GOT、GPT、Al-P を検査した (Table 9)。末梢血液像に異常を来した症例はなかった。症例 8 において、ヘマトクリット値の低下 (37% \rightarrow 24%) をみたが、これは子宮膣後腹膜腔リンパ節転移によると考えられた。BUN、creatinine についてみると症例 No. 5 は投与前 BUN 17.4、creatinine 2.0 と creatinine が軽度上昇していた。本剤投与後 BUN 37.1、creatinine 2.2 に達したが、18 日後に BUN 16.9、creatinine 1.5 に下降した。本症例は 1 年 6 カ月前に前立腺摘除術を施行したが術後残尿が持続し、両側膀胱尿管逆流 (grade III) も加わっており投与前から腎機能障害があった。本剤投与中に Ubretid 内服によると思われる下痢を来し脱水となり BUN が上昇したものと考え、本剤との関係はないものと考えられる。また creatinine 値の上昇が症例 13 (1.3 \rightarrow 1.6) および症例 33 (1.99 \rightarrow 2.30) に認められたがいずれも慢性の腎障害例であり、本剤に基づく異常変動とは考えられない。

肝機能については、Al-P 測定法が施設により異なり、症例 No. 3, 5, 6, 8, 13, 17, 18, 22, 24, 29, 31, 32 では KIND KING 法 (正常値 2.6~10.0 KING ARMSTRONG 単位) 残りは BESSEY LOWRY 法 (正常値 0.8~2.9 BESSEY LOWRY 単位) である。症例 No. 1 は GOT が投与前 28 U.、投与後 42 U. と軽度上昇したが、GPT、Al-P は逆に下降しており本剤との関連は明らかではな

い。症例 No. 13 では GOT、GPT、Al-P 共に投与後下降した。症例 No. 34 では投与前 GOT 50 U.、GPT 38 U.、Al-P 2.0 B. L. U. で投与後 GOT 54 U.、GPT 66 U.、Al-P 3.0 B. L. U. と GPT 軽度上昇を認めた。本症例は全麻手術後 5 日目から本剤投与したもので、投与前から軽度肝機能障害があり、GPT の軽度上昇と本剤との関連は明らかではない。また症例 No. 15 において GPT の上昇 (69 U. \rightarrow 94 U.) がみられたが、これは全身麻酔を行なった影響と考えられた。

III. 考 按

Cefotiam (CTM)、Cefotaxime (CTX)、Ceftizoxime (CZX) は最近開発された cephalosporin 系抗生物質で、いずれも 7 位に aminothiazol をもち β -lactamase に強いとされている。特に後 2 者は母核と aminothiazol の間に $=\text{NOCH}_3$ をもつことで、さらに β -lactamase に対し安定性が増大した³⁾。特に CZX では臨床耐性株出現頻度が *E. coli*、*Klebsiella*、*P. mirabilis* で極めて低率であり、また R-plasmid 由来 Ampicillin 耐性 *E. coli* に対する抗菌力もほとんど変化しない成績が報告されている¹⁾。横田は大腸菌の penicillin 結合蛋白に対する親和性を測定し、CZX は殺菌力に関係する lb との親和性が特に強いと報告している⁴⁾。

我々の臨床分離 146 株に対する CZX の MIC を 10^6 /ml で測定すると、*E. coli*、*Klebsiella*、*P. mirabilis* では大部分が 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に分布する優れた抗菌力を

示し、*P. vulgaris*, *Serratia* でも 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に約半数が分布する良い成績であった (Table 2)。しかし *P. aeruginosa* については 25 $\mu\text{g/ml}$ に peak を有する分布であった。さらに CTM との感受性相関をみると、*S. aureus* には CTM よりやや劣るが (Fig. 2)、*E. coli* はほぼ同等 (Fig. 3)、*P. mirabilis*, *P. vulgaris* には本剤のほうが強い抗菌力を示した (Fig. 4, 5)。以上から本剤は *Pseudomonas* には多少弱い、他のグラム陰性桿菌感染症に臨床効果が期待できると考えられる。

本剤の吸収・排泄を残念ながら当教室では測定していないが、本邦の検討では 1.0 g one shot 静注の場合、血中濃度は 5 分後 114.8 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後低下し、6 時間後に 2.1 $\mu\text{g/ml}$ となる。本剤の血中濃度は CEZ に比べ約 3/6 で、半減期もより短かったが、CTM に比べると血中濃度も高く、半減期も長かった¹⁾。また本剤の血清蛋白結合率は 31% で CEZ より低い、CTX とほぼ同等であり、体内で代謝を受けず投与後 8 時間までに 70~90% が尿中に排泄されるという¹⁾。従って本剤は尿路感染症に対しても有力な薬剤と思われる。

臨床的評価を行ない得た尿路感染症および生殖器感染症 33 例中着効 12 例、有効 15 例、無効 6 例で着効と有効を合わせた有効率は 81.8% であった。UTI 薬効評価基準により尿路感染症 31 例を検討すると、混合感染症は 4 例中 3 例有効、カテーテル留置症例 (第 1 群) 7 例中 5 例有効であった (Table 4)。また細菌学的効果では起炎菌 35 株の消失率は 85.7% で、*Serratia* 8 株中 7 株 (88%)、*Pseudomonas* 7 株中 3 株 (43%) 以外はすべて消失した (Table 6)。また MIC と菌消失率はよく

相関していたが、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌 7 株中 4 株も消失していた (Table 8)。中でも MIC できほど効果が期待されないとされた *Pseudomonas* に対しても臨床的には 43% の消失率が得られた。なお泌尿器科施設の扱った尿路感染症の全国集計では、複雑性尿路感染症 358 例の有効率は 67.7% であった¹⁾。以上から本剤は複雑性尿路感染症に十分な効果を期待できると思われる。

本剤による自覚的副作用に関して、全国集計では 1,127 例中 26 件 (2.3%) 発現しており、発熱、発疹、下痢、嘔気一嘔吐の順であった¹⁾が、我々の 37 症例には皆無であった。

臨床検査値の異常では、明らかに本剤投与の影響と断定できるものはなかった。なお全国集計では好酸球増多 3.5%、GOT 上昇 1.6%、GPT 上昇 1.3%、GOT・GPT 上昇 1.2% が認められているが、腎への影響は極めて少ないようである¹⁾。

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 (Ceftioxime), 1979 (東京)
- 2) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 3) 中川圭一: セファロsporin 系製剤。総合臨床 28 (8): 1509~1518, 1979
- 4) 横田 健: Penicillin binding protein。総合臨床 28 (8): 1499~1502, 1979

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON
CEFTIZOXIME IN UROLOGICAL FIELDS

HIDEO KAMADA, NORITAKA ISHITO, KAZUTOYO MIYATA,
HITOSHI TAKAMOTO, MANABU HIRANO, KATSUYOSHI KONDO,
TOHRU ARAKI and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University Medical School
(Director: Prof. H. OHMORI)

TOSHIO ONODA

Department of Urology, National Hospital of Okayama

ATSUSHI KONDO

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital

YASUHIRO KATAYAMA

Department of Urology, Tamano City Hospital

Ceftizoxime (CZX) is a new semisynthetic cephalosporin which is structurally similar to cefotiam and cefotaxime. Bacteriological and clinical studies were performed in the urological infections. The results obtained were as follows:

1. Minimum inhibitory concentration of CZX against 146 strains isolated from urinary tract infections was measured. In 10^6 /ml inoculum size, CZX showed excellent antibacterial activity against *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella* and superior activity against *P. vulgaris* and *Serratia*. *P. aeruginosa*, *P. putida* and *Acinetobacter* were inhibited by wide ranges of CZX concentration.

2. Thirty-three cases with urogenital infections were treated with CZX, mostly by intravenous injection of a daily dose of 2.0 g. These cases consisted of 31 complicated urinary tract infections and 2 acute prostatitis. Of 33 cases, excellent response was obtained in 12, moderate response in 15, and poor response in 6 cases, respectively. Thirty out of 35 organisms isolated from complicated urinary tract infections were eradicated after the treatment.

3. No side effect was seen throughout this series.