尿路感染症における Ceftizoxime の基礎的臨床的検討

川畠尚志・大井好忠・小畠道夫
後藤俊弘・柿木敏明・岡元健一郎
鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

阿世知節夫・坂本日朗・新村研二
鹿児島市立病院泌尿器科

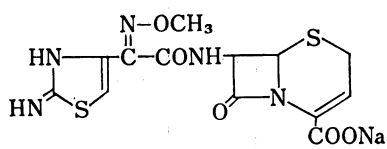
尿路感染症から分離した *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 計165株について Ceftizoxime と CTM の抗菌力を測定した。その結果すべての菌種にわたり，Ceftizoxime の MIC 値は小であり，CTM よりも抗菌力がつよいことが証明された。しかし，10^8/ml 接種の成績と比較して，10^6/ml 接種のそれは各菌種とも大きく感受性側に推移した。

Ceftizoxime 500 mg 静注5分後に血清中濃度のピーク値56.0 μg/ml が得られた。薬動力学的には血中半減期は Ceftizoxime は1.24時間，CTM は1.06時間であり，area under the concentration curve は Ceftizoxime のほうが大きく，A.U.C. からみた bioavailability については本剤500 mg 静注は CTM 1,000 mg と比較して遜色ないものであった。12時間までの尿中回収率は Ceftizoxime は92.1％，CTM は68.8％であり，本剤は腎からの排泄が大であると考えられた。

慢性複雑性尿路感染症30例に対する Ceftizoxime の治療成績は，著効10例，有効11例で総合臨床効果は有効率70％となった。自覚的副作用は全く認められず，BUN，GOT 軽度上昇例が各1例みられたにすぎなかった。

わが国において最初に cephalosporin 剤 (CET, CER) が基礎的，臨床的に検討されたのは1966年第13回日本化学療法学会のシンポジウム（上田泰教授司会）であり[1]すでに14年経過している。その後 CEZ が本邦で開発され，この3剤の注射用 CEPs 剤が広く日常診療に用いられてきた。その後注射用 CEPs 剤としては CTZ[2]，CEPR[3]，CEC[4]が開発され，臨床に供せられるようになったが，抗菌力の増強，スペクトルの拡大という点からみたメリットはない。その後7位にメトキシ基をもつ cefamycin 系の Cefmetazole (CMZ)[5]をはじめ，Cefamandole (CMD)[6]，Cefoxitin (CFX)[7]，Cefotiam (CTM)[8]，Cefuroxime (CXM) の開発が終了している。これらの抗生剤にいたって，はじめて CEPs 剤としては抗菌スペクトルの拡大，抗菌力の増強がみられるにいたったが，飛躍的に改良されたものとはいいがたい。ただ，この間に Cefsulodin (CFS)[9]のように *P. aeruginosa* にだけ抗菌力をもつという特徴的抗生剤も出現してきたことは特筆される。しかしその後 Cefoperazone[10]のように *P. aeruginosa* にも抗菌力をもつ抗生剤が開発され，本剤をふくめてすばらしい抗菌力の増強，抗菌スペクトルの拡大が獲得されようとしている。Cefoperazone 以後の CEPs 剤は Ceftizoxime (FK 749, CZX) をふくめていわゆる第3世代というべき新しい開発の時代に入ったものと理解される。本剤の化学構造式を Fig.1 に示す。本剤の試験管内抗菌力，血清中濃度，尿中排泄を測定し，臨床的検討をおこなったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CZX



Ⅰ. 研究方法ならびに材料

1. 試験管内抗菌力

尿路感染症から分離し教室に保存してある *E. coli* 30株，*Klebsiella* 34株，*Enterobacter* 18株，*Serratia* 33株，*Proteus mirabilis* 27株，*Proteus vulgaris* 8

株および *P. aeruginosa* 15株，計165株に対するCZX，CTM両薬剤のMICを化療標準法により 10^6/ml，10^8/ml接種で測定した。普通寒天（栄研，pH 7.0）を培地として用いた。

2. 血清中濃度，尿中排泄

健康成人男子6名，平均体重62.2 kgに対してcross-over法によりCZX 500 mgおよびCTM 1,000 mgを静注投与後5，15，30分，1，2，4，6時間目に採血し，2，4，6，8，10および12時間目に採尿した。なお，順序効果をなくすため，3例に初回CZX，残り3例にCTMを投与し，7日後にそれぞれ反対の薬剤を投与した。血液は採取後直ちに3,000 r.p.m，20分間遠沈し血清を分離し，尿は採尿後尿量を正確に測定し，一部を−20℃のfreezerに保存し翌日測定に供した。測定は *B. subtilis* ATCC 6633を検定菌とするpaper disc法を用い，培地としては1.0%クエン酸ソーダ加普通寒天培地を使用した。血清中濃度測定にはconsera（ニッスイ）を，尿中濃度測定には1/15M PBS，pH 7.0を希釈液として両剤既知量を倍数希釈したものを用いて作成した標準曲線を使用した。成績はいずれも6名の平均値で示

Table 1 MICs of CZX and CTM against gram-negative bacteria isolated from

Organisms	Inocu. size (/ml)	Anti-biotics	MIC; μg/ml ≦0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
E. coli (30 strains)	10^6	CZX		1	6	13	6			1		1
		CTM				4	12	7	1		2	
	10^8	CZX				1				12	10	3
		CTM						1				6
Klebsiella (34 strains)	10^6	CZX	1	3	1	12	3	1	2		2	2
		CTM				3	8	1	1		1	3
	10^8	CZX								7	6	8
		CTM										3
P. mirabilis (27 strains)	10^6	CZX	10	8	4	1				1		
		CTM						4	6	2	1	
	10^8	CZX							2	1	3	8
		CTM										
P. vulgaris (8 strains)	10^6	CZX	3	1	1	1	1				1	
		CTM					1	1	1	3		
	10^8	CZX							2		2	
		CTM										1
Enterobacter (18 strains)	10^6	CZX	3			1		1	1	1	3	1
		CTM			2			2			2	1
	10^8	CZX						1		1	2	
		CTM										
Serratia (33 strains)	10^6	CZX					1	1	1		10	10
		CTM										
	10^8	CZX										
		CTM										
P. aeruginosa (15 strains)	10^6	CZX										
		CTM										
	10^8	CZX										
		CTM										

HI-agar, 37℃, 20 hr., Stamp method

した。

3. 臨床的検討

昭和53年9月～54年3月に鹿児島大学付属病院泌尿器科およびその関連病院に入院中の患者で尿路に種々の基礎疾患を有する慢性複雑性 UTI 30例に CZX を投与した。投与方法は1日1～2g を分2（朝，夕）で5%ブドウ糖20 ml に溶解して静注投与し，投与期間は5日間とした。CZX 投与期間中は他の抗菌剤，消炎剤は併用しなかった。効果判定は UTI 薬効評価基準（第2版）に従っておこない，総合臨床効果，群別総合臨床効果および細菌学的効果，副作用について検討した。

patients with urinary tract infection

12.5	25	50	100	>100	Mean MIC
	1			1	0.20
			2	2	0.64
		1	2	1	3.6
9	3	3	3	5	23
1	2	2		2	0.56
2	1		1	13	7.2
2	1	1	5	4	11
2		3	3	23	>100
			1	2	0.07
	1	1	1	11	11
6	2	1	1	3	11
	4	3	5	15	>100
					0.06
	1			1	2.4
2	1		1		6.3
	1	2		4	70
2	3		1	1	2.1
2	1			8	14
2	4	2	1	5	30
2	2	1	1	12	>100
5			4	1	9.0
			1	32	>100
3	1	1	5	23	>100
				33	>100
	1	9	5		60
				15	>100
				15	>100
				15	>100

Ⅱ. 研究成績

1. 試験管内抗菌力

E. coli 30株に対する CZX の抗菌力は 10^8/ml 接種で1.56 μg/ml にピークを有し，6.25 μg/ml 以下に26株（86.7%）が分布したが，CTM の MIC は12.5 μg/ml にピークを有し，CZX より3段階劣った。10^6/ml 接種では CZX は0.1 μg/ml に，CTM は0.2 μg/ml に MIC のピークが移り両薬剤とも 10^8/ml 接種に比し感受性の著明な増加が得られた。すなわち，10^8/ml 接種と 10^6/ml 接種の MIC のピーク間に4段階の差がみられ，さらに CZX では0.1 μg/ml 以下の MIC が20株（66.7%）認められる結果となった。しかし1株だけは依然として100 μg/ml 以上の耐性菌であった。CTM についても同様のことが示され，両接種菌量の間で MIC が変動することが判明した。また0.39 μg/ml 以下に23株（76.7%）分布した（Table 1, Fig. 2）。*Klebsiella* 34株に対し 10^8/ml 接種で本剤は6.25 μg/ml に，CTM は100 μg/ml 以上に，10^6/ml 接種では本剤は0.1 μg/ml にピークを有し，CTM は0.2 μg/ml および100 μg/ml 以上に2峰性の分布を示した。*E. coli* と同様の接種菌量による MIC ピークの変動は *Klebsiella* でも明らかに認められ，とくに CTM ではその傾向はさらに顕著であった。その結果，10^6/ml 接

Fig. 2 Cumulative percentage of sensitivity
E. coli 30 strains

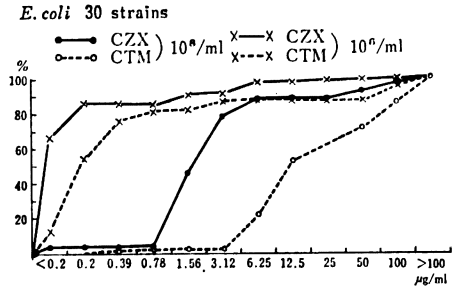
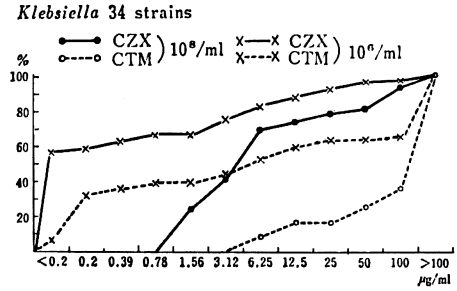
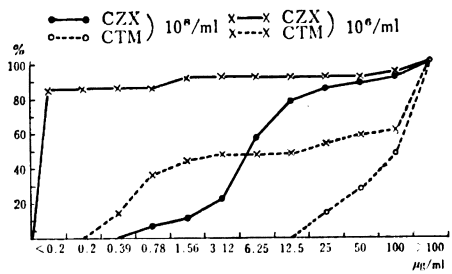


Fig. 3 Cumulative percentage of sensitivity
Klebsiella 34 strains



種で CZX は 0.39 μg/ml 以下に 21 株 (61.8 %), CTM では 12 株 (35.3 %) が分布し, 10^8/ml 接種に比し格段に感受性は向上した (Table 1, Fig. 3)。*Proteus mirabilis* 27 株に対して 10^8/ml 接種で本剤は 6.25 μg/ml に, CTM は 100 μg/ml 以上に感受性ピークを有し, CTM ではすべての株が 25 μg/ml 以上に分布し, とくに 100 μg/ml 以上耐性菌が 20 株(74.1 %)みられる結果となり, 本剤が CTM よりはるかにすぐれていた。10^6/ml 接種では両薬剤ともかなり感受性側へ移行し, CTM では 3.13 μg/ml 以下に 13 株 (48.1 %) 分布したが, CZX では 1.56 μg/ml 以下に 24 株 (88.9 %) 分布する結果となった。とくに 0.1 μg/ml 以下に 23 株 (85.2%), 0.025 μg/ml 以下に 18 株(66.7%)の高度感受性株が認められたことは, 今までのどの抗生物質でも認められなかったことである (Table 1, Fig. 4)。

Fig. 4 Cumulative percentage of sensitivity
P. mirabilis 27 strains



P. vulgaris 8 株に対し, 本剤は 10^8/ml 接種で 100μg/ml の耐性株 1 株を除いて全株が 25 μg/ml 以下の良好な感受性を示したが, CTM は 100 μg/ml 以上の耐性株が 4 株 (50 %) 存在した。10^6/ml 接種では CZX の MIC はすべて 3.13 μg/ml 以下となり, CTM でもその MIC は 1.56 μg/ml 以下に 6 株 (75.0 %) 認められた (Table 1, Fig. 5)。*Enterobacter* 18 株に対する本剤の MIC は 10^8/ml 接種では 25 μg/ml 以下に 10 株 (55.6 %), 100 μg/ml 以上に 6 株 (33.3 %) 分布した。CTM は 13 株 (72.2 %) が 100 μg/ml 以上に

Fig. 5 Cumulative percentage of sensitivity
P. vulgaris 8 strains

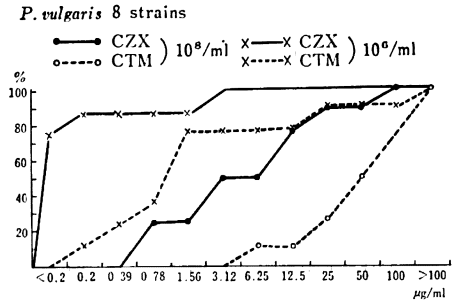


Fig. 6 Cumulative percentage of sensitivity
Enterobacter 18 strains

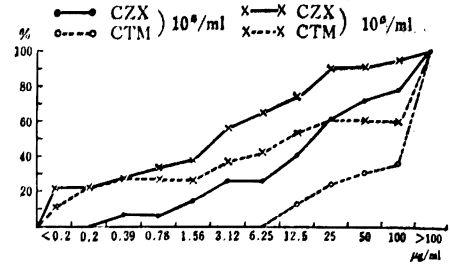
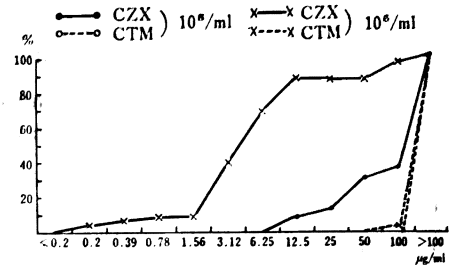


Fig. 7 Cumulative percentage of sensitivity
Serratia 33 strains



分布し, 25 μg/ml 以下には 4 株 (22.2 %) 認められただけであった。10^6/ml 接種では両薬剤ともかなりの MIC 値の低下がみられ, CZX では 25 μg/ml 以下に 16 株 (88.9 %), CTM では 10 株 (55.6 %) 分布した (Table 1, Fig. 6)。*Serratia* 33 株に対する本剤の MIC は 10^8/ml 接種では 28 株 (84.8 %), CTM では全株が 100 μg/ml 以上に分布し, 両薬剤とも耐性株が目立った。10^6/ml 接種では CTM は全株が 100 μg/ml 以上の耐性を示したが, 本剤は 3.13 μg/ml, 6.25 μg/ml に各々 10 株ずつ認められ, 6.25 μg/ml 以下に 23 株 (69.7 %) 分布し CEPs 剤としては従来得られなかったすぐれた抗菌力を示した (Table 1, Fig. 7)。*P. aeruginosa* 15 株に対しては 10^8/ml 接種では, 本剤, CTM 両薬剤とも 100 μg/ml 以上の耐性を示したが, 10^6/ml 接種では本剤だけ 50 μg/ml 以下に 10 株 (66.7 %) 認められた (Table 1, Fig. 8)。

Fig. 8 Cumulative percentage of sensitivity
P. aeruginosa 15 strains

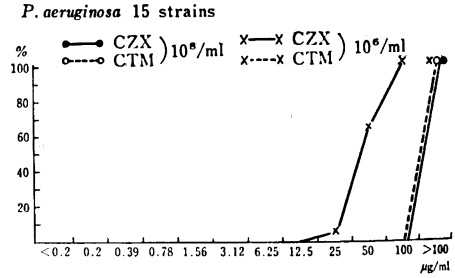


Table 2 Serum level of CZX and CTM

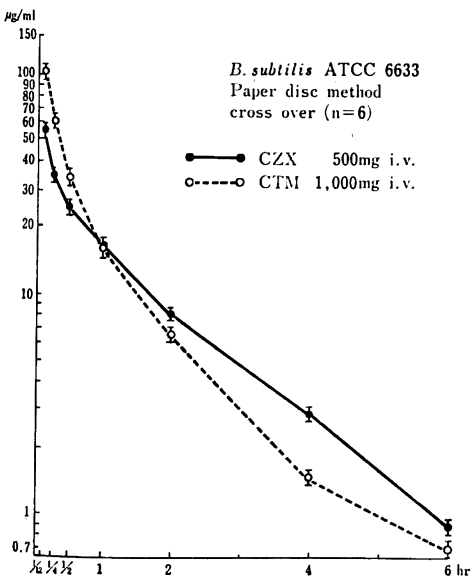
No.	Name	Age	B. W. (kg)	CZX 500 mg I. V.							CTM 1,000 mg I. V.						
				5	15	30 min	1	2	4	6 hr	5	15	30 min	1	2	4	6 hr
1	N. Y.	30	68	44.0	33.0	23.0	14.0	7.20	2.50	0.8	120.0	70.0	33.0	19.0	8.7	1.25	0.48
2	T. M.	28	73	52.0	31.0	22.0	14.5	7.20	2.60	1.10	102.0	61.0	39.0	24.0	10.0	2.40	0.72
3	N. I.	38	67	46.0	27.0	20.5	14.0	6.80	2.70	0.70	91.0	54.0	31.0	16.5	8.7	1.65	0.52
4	N. S.	27	55	71.0	40.0	28.5	19.0	9.5	3.5	1.1	105.0	68.0	33.0	12.5	3.90	1.10	0.48
5	I. O.	23	55	63.0	38.0	24.5	18.0	8.9	2.7	1.0	100.0	54.0	31.0	12.0	3.40	1.15	0.48
6	I. I.	21	55	60.0	39.0	31.0	21.5	9.6	3.5	0.94	100.0	55.0	36.0	15.5	5.10	1.55	0.54
Mean ± S.E.		28	62	56.0 ± 4.3	34.7 ± 2.1	24.9 ± 1.7	16.8 ± 1.3	8.2 ± 0.5	2.9 ± 0.2	0.9 ± 0.1	103.0 ± 3.9	60.3 ± 3.0	33.8 ± 1.3	16.6 ± 1.8	6.6 ± 1.2	1.5 ± 0.2	0.54 ± 0.04

2. 血清中濃度ならびに尿中排泄

(i) 血清中濃度

CZX 500 mg 静注5分後に 56.0 μg/ml と血清中濃度のピーク値が得られ，15分後に 34.7 μg/ml，30 分後に 24.9 μg/ml，1時間後に 16.8 μg/ml，2時間後に 8.2 μg/ml，4時間後に 2.9 μg/ml，6時間後に 0.9 μg/ml と減衰した。CTM 1,000 mg 静注5分後に 103.0 μg/ml とピーク値を示し，15分後に 60.3 μg/ml，30分後に 33.8 μg/ml，1時間後に 16.6 μg/ml，2時間後に 6.6 μg/ml，4時間後に 1.5 μg/ml，6時間後に 0.54 μg/ml と減衰した (Table 2, Fig. 9)。Open model system を用いた両剤の pharmacokinetics の検討結果を6名の平均値で示すと，Table 3 に示すように，血中半減期 (t½) は CZX では 1.24 時間，CTM は 1.06 時間となり，CZX の血清中濃度の推移は若干遷延する傾向が示された。分布容量 (Vd)，body clearance は CTM のほうが大であったが，area under concentration (AUC) は CZX は 57.1 μg·hr/ml, CTM は 65.3 μg·hr/ml であり，投与量が 1:2 であることを考えれば，CZX のそれはかなり大きいものと思われる。このことは CZX 500 mg 静注は薬動力学的にみて bioavailability からも CTM 1,000 mg 静注に遜色ないことを示している。

Fig. 9 Serum levels and 95% confidence limits of CZX and CTM



(ii) 尿中排泄ならびに尿中濃度

CZX 500 mg 静注投与後の尿中排泄は 0～2時間に 343.3 mg，2～4時間に 75.3 mg，4～6時間に 24.5 mg，6～8時間に 8.9 mg，8～10時間に 5.5 mg，10～12時間に 2.6 mg が尿中へ排泄され，12時間までの総排泄量は 460.3 mg であり，尿中回収率は 92.1 %に達し，腎からの排泄が大であることが示された。CTM 1,000 mg 静注後の尿中排泄は最初の2時間に 616.5 mg，2～4，4～6，6～8，8～10，10～12時間にそれぞれ 49.8 mg，14.5 mg，3.6 mg，2.1 mg，1.0 mg が尿中へ排泄され，12時間までの総排泄量は 687.5 mg となり，尿中回収率は 68.8 %と CZX に比し12時間までの尿中回収率は低値であった。尿中最高濃度は CZX，CTM 両薬剤とも最初の2時間に得られ，各々 2,110 μg/ml，4,750 μg/ml と高値を示したが，尿中濃度は CZX のほうが長時間かつ高値で持続する傾向を示した (Table 4, 5, Fig. 10)。

Ⅲ. 臨床成績

慢性複雑性尿路感染症30例に対する CZX の治療成績

Table 3 Pharmacokinetic studies of CZX and CTM after intravenous administration

Drug, Dose	No.	Name	Ke (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd (1/body)	Body clearance (1/hr)	AUC (μg·hr/ml)	Cp(t=0) (μg/ml)
CZX 500 mg	1	N. Y.	1.048	1.27	18.46	10.11	49.45	51.82
	2	T. M.	1.194	1.41	19.76	9.74	51.34	61.28
	3	N. I.	1.366	1.18	18.01	10.55	47.41	64.78
	4	N. S.	1.448	1.24	13.28	7.43	67.28	97.38
	5	I. O.	1.440	1.21	14.49	8.30	60.27	86.76
	6	I. I.	1.102	1.15	12.34	7.47	66.90	73.72
	Mean		1.266	1.24	16.06	8.93	57.11	72.62
CTM 1,000 mg	1	N. Y.	2.506	0.77	15.11	13.61	73.50	184.1
	2	T. M.	1.707	0.92	16.66	12.55	79.69	136.0
	3	N. I.	1.978	0.90	20.12	15.53	64.38	127.3
	4	N. S.	2.254	1.14	27.66	16.89	59.22	133.5
	5	I. O.	2.098	1.38	37.11	18.62	53.71	112.7
	6	I. I.	1.794	1.22	28.68	16.31	61.30	110.0
	Mean		2.056	1.06	24.22	15.59	65.30	133.9

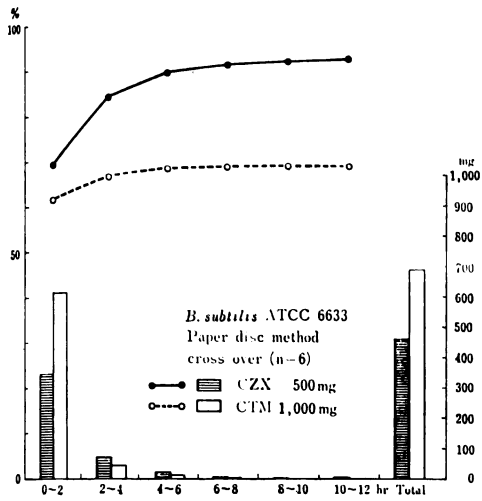
Table 4 Urinary excretion of CZX

No.	Name	Age	B. W. (kg)	CZX 500 mg I. V.											
				0~2 hr			2~4 hr			4~6 hr			6~8 hr		
				μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%
1	N. Y.	30	68	3,700	352	70.3	580	69.6	13.9	305	29.0	5.79	71.0	10.7	2.13
2	T. M.	28	73	1,900	342	68.4	700	80.5	16.1	340	32.3	6.46	160	14.4	2.88
3	N. I.	38	67	1,050	341	68.3	210	75.6	15.1	102	25.5	5.10	44.0	9.46	1.89
4	N. S.	27	55	3,400	347	69.4	590	62.0	12.4	265	25.2	5.04	25.5	2.55	0.51
5	I. O.	23	55	1,180	342	68.4	150	66.0	13.2	295	23.6	4.72	49.5	9.16	1.83
6	I. I.	21	55	1,430	336	67.2	530	98.1	19.6	101	11.1	2.22	102	7.14	1.43
Mean ± S. E.		28	62	2,110 ± 472.1	343.3 ± 2.2	68.7 ± 0.4	460 ± 91.7	75.3 ± 5.3	15.1 ± 1.1	234.7 ± 43.2	24.5 ± 3.0	4.9 ± 0.6	75.3 ± 20.0	8.9 ± 1.6	1.8 ± 0.3

Table 5 Urinary excretion of CTM

No.	Name	Age	B. W. (kg)	CTM 1,000 mg I. V.											
				0~2 hr			2~4 hr			4~6 hr			6~8 hr		
				μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%
1	N. Y.	30	68	3,400	595	59.5	293	46.9	4.69	89	16.0	1.60	24.5	3.31	0.33
2	T. M.	28	73	3,000	555	55.5	490	49.0	4.90	230	18.4	1.84	43.0	4.30	0.43
3	N. I.	38	67	2,900	595	59.5	106	49.8	4.98	83	12.9	1.29	40.0	2.60	0.26
4	N. S.	27	55	9,700	679	67.9	570	51.3	5.13	200	12.0	1.20	68.0	3.06	0.31
5	I. O.	23	55	5,800	609	60.9	400	48.0	4.80	175	11.4	1.14	48.0	3.60	0.36
6	I. I.	21	55	3,700	666	66.6	275	53.6	5.36	120	16.2	1.62	37.0	4.63	0.46
Mean ± S. E.		28	62	4,750 ± 1,080	616.5 ± 19.3	61.7 ± 1.9	355.7 ± 68.0	49.8 ± 1.0	5.0 ± 0.1	149.5 ± 24.9	14.5 ± 1.1	1.4 ± 0.1	43.4 ± 5.9	3.6 ± 0.3	0.4 ± 0.0

Fig. 10 Urinary excretion of CZX and CTM



8~10 hr			10~12 hr			total	
μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%	mg	%
16.5	4.46	0.89	6.3	2.43	0.49	468	93.5
31.0	6.67	1.33	19.0	3.14	0.63	479	95.8
16.5	4.04	0.81	8.7	2.13	0.43	458	91.6
40.0	6.20	1.24	8.6	2.62	0.52	446	89.2
12.8	6.14	1.23	18.0	2.70	0.54	450	90.0
44.5	5.56	1.11	22.3	2.68	0.54	461	92.2
26.9	5.5	1.1	13.8	2.6	0.5	460.3	92.1
±	±	±	±	±	±	±	±
5.5	0.4	0.1	2.7	0.1	0.0	4.9	1.0

8~10 hr			10~12 hr			total	
μg/ml	mg	%	μg/ml	mg	%	mg	%
25.5	2.55	0.26	3.1	1.10	0.11	665	66.5
11.3	3.10	0.31	3.8	1.52	0.15	631	63.1
10.5	2.21	0.22	4.7	0.96	0.10	663	66.3
22.0	1.43	0.14	4.1	0.68	0.07	748	74.8
16.0	1.68	0.17	7.6	0.80	0.08	675	67.5
8.10	1.74	0.17	4.7	0.82	0.08	743	74.3
15.6	2.1	0.2	4.7	1.0	0.1	687.5	68.8
±	±	±	±	±	±	±	±
2.8	0.3	0.0	0.6	0.1	0.0	19.3	1.9

を以下に示す（Table 6）。総合臨床効果は Table 7 に示すように著効10例，有効11例，無効9例であり，総合有効率は70％とすぐれていた。群別総合有効率は Table 8 に示すように single infection では第1群は76.9％，第2群は66.7％，第3群は100％，第4群は66.7％であり，1～4群の有効率の小計は75％であった。Mixed infection では第5群は60％，第6群は有効例はなく，有効率の小計は50％であった。

本剤投与による細菌学的効果を Table 9 に示した。100％の除去率が得られたのは *S. faecalis*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* であり，次いで *E. coli* が8株中7株（87.5％），*Serratia* 3株中2株（66.7％），*S. epidermidis* 5株中3株（60.0％），*Klebsiella* 2株中1株，*P. aeruginosa* 8株中3株（37.5％）の順に除菌された。その結果36株中26株（72.2％）の除菌率であった。

自覚的副作用は本剤を投与した30例全例に認められなかった。CZX 投与前後の末梢血，肝，腎機能検査値を Table 10 に示し，一部を Fig. 11 に示した。図表に示すように，末梢白血球数が症例12の1例において正常域（5,800）から15,100へと上昇した。しかし，白血球分類では投与前後において各分画の比率の変動はなく，また治療4日目に38℃の発熱を来たしており，赤沈値，CRP の増悪を伴っていることから，治療中に腎盂腎炎を合併したものと思われ，これによる白血球増多と考えられる。その他 BUN が正常域から20 mg/dl 前後へと軽度に上昇したものが2例みられたが，いずれの症例もクレアチニンは不変であり，BUN の上昇はカタボリズムによるものと思われた。前立腺摘除術後の1例（症例25）は22 mg/dl から33 mg/dl に上昇を示した。本剤の影響は少ないものと考えられた。GOT, GPT, Al-P の異常値は，GOT の軽度上昇1例（症例23）を除いて異常値から異常値への変動であり，本剤投与により異常値を示したと推定されたものは1例だけであった。

Ⅳ. 考　　察

CZX はわが国（藤沢薬品工業KK）で開発された，いわゆる第3世代に属する極めてすぐれた cephalosporin 系抗生物質であり，現在臨床に供されている CEPs 剤，または現在開発段階を終了したいわゆる第2世代の CEPs 系抗生物質に比べて，抗菌力，抗菌スペクトルにおいて格段の差を示す。現在臨床に応用あるいは検討中の注射用 CEPs 剤の CTZ[2]，CMD[6]，CTM[8]，CFX[7]，CMZ[5] など開発が終了した抗生物質の *E. coli* に対する試験管内抗菌力は 10^6/ml 接種で0.20

Table 6 Clinical summary of complicated UTI

No.	Case	Age	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Dosage (g×day)	Pyuria	
								Before	After
1	K. Y.	54	M	70	Chronic cystitis	B. T.	1 g×5	##	−
2	S. S.	69	M	64	〃	B. P. H. post-op.	1 g×5	##	##
3	H. K.	65	M	67	〃	B. P. H. post-op.	1 g×5	##	+
4	N. T.	76	M	57	〃	P. C.	1 g×5	##	##
5	H. K.	67	M	43	〃	B. T.	1 g×5	+	−
6	M. S.	72	F	46	Chronic pyelonephritis	B. T.	1 g×5	+	−
7	S. T.	75	M	41	Chronic cystitis	P. C.	1 g×5	+	−
8	H. T.	62	M	52	Chronic pyelonephritis	Neurogen. bladder	1 g×5	##	−
9	K. A.	76	M	52	Chronic cystitis	P. C.	1 g×5	##	##
10	H. S.	79	M	47	〃	P. C.	1 g×5	##	##
11	S. T.	61	M	53	〃	B. T.	1 g×5	##	##
12	M. Y.	64	M	60	〃	P. C.	2 g×5	+	−
13	Y. I.	74	M	48	〃	B. P. H. post-op.	2 g×5	###	###
14	T. T.	59	M	63	〃	B. P. H. post-op.	2 g×5	###	###
15	S. H.	27	M	65	Chronic pyelonephritis	Nephrost. post-op.	2 g×5	##	##
16	T. Z.	72	M	52	Chronic cystitis	B. T.	1 g×5	±	−
17	T. S.	75	M	52	〃	P. C. + B. T.	1 g×5	##	±
18	H. A.	69	M	65	〃	B. P. H.	2 g×5	###	+
19	M. T.	57	M	57	〃	P. C.	2 g×5	###	−
20	U. S.	74	M	53	〃	B. P. H.	2 g×5	###	−
21	H. E.	63	M	61	〃	Bladder stone	2 g×5	###	−
22	T. H.	43	M	60	Chronic pyelonephritis	Neurogen. bladder	2 g×5	##	−
23	K. M.	79	M	51	Chronic cystitis	B. T.	1 g×5	##	±
24	I. K.	74	M	57	〃	B. P. H.	2 g×5	##	±
25	A. K.	69	M	56	〃	B. P. H.	2 g×5	###	±
26	M. S.	27	M	65	Chronic pyelonephritis	PU-Junct. stenosis	2 g×5	###	###
27	T. G.	73	M	49	Chronic cystitis	P. C.	1 g×5	+	+
28	S. I.	54	F	56	Chronic pyelonephritis	Ureter stone post-op.	2 g×5	###	−
29	T. Y.	61	M	54	Chronic cystitis	B. P. H. post-op.	1 g×5	+	+
30	S. K.	54	M	54	〃	B. T.	2 g×5	##	−

Note) B. T.: Bladder tumor, P. C.: Prostatic cancer

cases treated with CZX

Bacteria isolated		Judgement by UTI criteria		Overall clinical efficacy	Side effect	Remarks
Before	After	Pyuria	Bacteriuria			
E. coli 10^7	—	Cleared	Eradicated	Excellent	—	G-4
Serratia 10^7	—	Unchanged	Eradicated	Moderate	—	G-2
S. epidermidis 10^7	—	Unchanged	Eradicated	Moderate	—	G-2
P. aeruginosa 10^7	*P. aeruginosa* 10^2	Unchanged	Decreased	Moderate	—	G-1
Klebsiella 10^5	—	Cleared	Eradicated	Excellent	—	G-4
E. coli 10^7	*Serratia* 10^7	Cleared	Replaced	Moderate	—	G-1
E. coli 10^6	*Serratia* 10^3 *S. epidermidis* 10^3	Cleared	Replaced	Moderate	—	G-1
Enterobacter 10^7	—	Cleared	Eradicated	Excellent	—	G-1
E. coli 10^7	*E. coli* 10^6	Unchanged	Unchanged	Poor	—	G-4
Serratia 10^7	*Klebsiella* 10^4	Unchanged	Replaced	Poor	—	G-4
P. aeruginosa 10^6	*P. aeruginosa* 10^4	Unchanged	Unchanged	Poor	—	G-1
Citrobacter 10^7	—	Cleared	Eradicated	Excellent	—	G-4
P. mirabilis 10^7	—	Unchanged	Eradicated	Moderate	—	G-1
P. vulgaris 10^7	*P. mirabilis* 10^2	Unchanged	Eradicated	Moderate	—	G-1
P. aeruginosa 10^7 *P. mirabilis* 10^7	*P. aeruginosa* 10^7	Unchanged	Unchanged	Poor	—	G-5
S. faecalis 10^4	—	Cleared	Eradicated	Excellent	—	G-1
P. mirabilis 10^6	*S. epidermidis* 10^2	Decreased	Eradicated	Moderate	—	G-1
Serratia 10^6	*Serratia* 10^6	Decreased	Unchanged	Poor	—	G-1
E. coli 10^7	—	Cleared	Eradicated	Excellent	—	G-4
P. aeruginosa 10^7 *E. coli* 10^4	—	Cleared	Eradicated	Excellent	—	G-5
Citrobacter 10^7 *P. aeruginosa* 10^4	—	Cleared	Eradicated	Excellent	—	G-5
S. epidermidis 10^7	—	Cleared	Eradicated	Excellent	—	G-3
P. aeruginosa 10^7 *S. faecalis* 10^5	*Enterobacter* 10^5	Decreased	Replaced	Moderate	—	G-5
E. coli 10^7	—	Decreased	Eradicated	Moderate	—	G-1
S. epidermidis 10^7	*S. epidermidis* 10^7	Decreased	Unchanged	Poor	—	G-1
P. aeruginosa 10^7 *P. mirabilis* 10^7	*P. aeruginosa* 10^7	Unchanged	Unchanged	Poor	—	G-5
P. aeruginosa 10^7 *S. epidermidis* 10^5	*P. aeruginosa* 10^3	Unchanged	Unchanged	Poor	—	G-6
E. coli 10^7	—	Cleared	Eradicated	Excellent	—	G-3
S. epidermidis 10^4	*S. epidermidis* 10^4	Unchanged	Unchanged	Poor	—	G-2
Klebsiella 10^6	*Klebsiella* 10^2	Cleared	Decreased	Moderate	—	G-1

Table 7 Overall clinical efficacy of CZX in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eradicated	10	2	4	16 (53.3%)
Decreased	1		1	2 (6.7%)
Replaced	2	1	1	4 (13.3%)
Unchanged		2	6	8 (26.7%)
Efficacy on pyuria	13 (43.3%)	5 (16.7%)	12 (40.0%)	Case total 30

Excellent	10 (33.3%)	Overall effectiveness rate 21/30 (70.0%)
Moderate	11 (36.7%)	
Poor (or failed)	9 (30.0%)	

Table 8 Overall clinical efficacy of CZX classified by type of infection

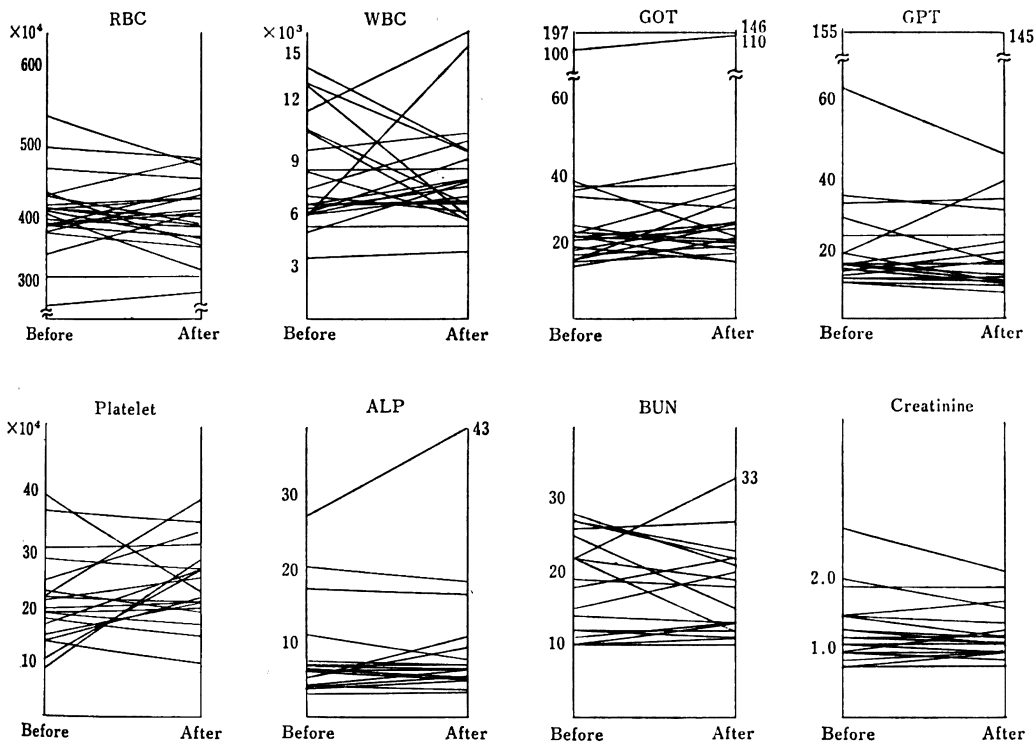
Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st gr. (Indwelling catheter)	13	43.3%	2	8	3	76.9%
	2nd gr. (Post prostatectomy)	3	10.0%		2	1	66.7%
	3rd gr. (Upper UTI)	2	6.7%	2			100.0%
	4th gr. (Lower UTI)	6	20.0%	4		2	66.7%
	Sub total	24	80.0%	8	10	6	75.0%
Mixed infection	5th gr. (Indwelling catheter)	5	16.7%	2	1	2	60.0%
	6th gr. (No indwelling catheter)	1	3.3%			1	0 %
	Sub total	6	20.0%	1	2	3	50.0%
Total		30	100.0%	10	11	9	70.0%

～6.25 μg/ml に感受性ピークが認められるのに比べて，CZX は 0.1 μg/ml 以下に MIC のピークを有しており，かなりの抗菌力の格差を認める。本剤は *E. coli*, *Klebsiella* および *Proteus mirabilis* のように PCase 型 β-lactamase を産生するグラム陰性桿菌に対する安定性はもちろんであるが，CEPase 型 β-lactamase 産生菌によってもほとんど水解されて不活性化されることがないと考えられており，CEPase を産生する *Enterobacter*, *Serratia* にも抗菌力を発揮することが期待される。*Serratia* の β-lactamase 産生能の伝達は染色体に支配される誘導型 CEPase と R 因子に支配される PCase の 2 通りの方法があるといわれている[11]。CZX は R plasmid および染色体由来 ABPC 耐性 *E. coli* に対し，有効性は変わらないといわれており[12]，*Enterobacter*, *Serratia* においても同様の機作が期待される。しかし，*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* において 10^8/ml, 10^6/ml 接種で極端に MIC が解離したことは，β-lactamase

Table 9 Bacteriological response to CZX in chronic UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
S. epidermidis	5	3 (60.0%)	2	2
S. faecalis	2	2 (100 %)		
E. coli	8	7 (87.5%)	1	
Citrobacter	2	2 (100 %)		
Klebsiella	2	1 (50.0%)	1	1
Enterobacter	1	1 (100 %)		1
Serratia	3	2 (66.7%)	1	2
P. mirabilis	4	4 (100 %)		1
P. vulgaris	1	1 (100 %)		
P. aeruginosa	8	3 (37.5%)	5	
Total	36	26 (72.2%)	10	7

Fig. 11 Laboratory test before and after treatment with CZX



の関与も否定できず，今後の問題点といえよう。

CZX の *Enterobacter* 18株，*Serratia* 33株に対する抗菌力は CTM よりはるかにすぐれたものであった。五島ら[13]，那須ら[14]の報告では GM の *Serratia* に対する抗菌力は，菌株数，由来病巣の違いはあるが，MIC のピークが 10^6/ml 接種で 3.13 μg/ml であったといわれており，現時点では CZX の *Serratia* に対する抗菌力はこれと近似した。

教室の年次別尿路感染症患者からの分離菌の成績では，1962年から1974年までの13年間には *Serratia* は

Table 10 Laboratory

Case No.	Age, Sex		RBC ($\times 10^4$/mm^3)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm^3)	Bas. (%)	Eos. (%)	Neutro. (%)	Lymph. (%)	Mon. (%)
1	54 M	B*	382	12.9	36.0	6,400					
		A	434	14.1	42.8	6,400					
4	76 M	B	398	12.1	38.2	9,400					
		A	320	10.2	32.0	10,300					
5	67 M	B	402	12.8	36.5	5,900					
		A	364	12.9	35.2	6,900					
6	72 F	B	386	11.1	35.5	11,600	0	1	87	8	4
		A	403	13.2	40.8	22,200					
7	75 M	B	372	9.6	33.5	6,000					
		A	354	10.9	32.1	8,900					
9	76 M	B	412	13.5	39.5	7,900					
		A									
10	79 M	B	309	10.3	30.4	4,900					
		A	311	10.5	32.3	7,600					
11	61 M	B	372	9.2	31.0	6,400					
		A	423	11.7	38.2	6,500					
12	64 M	B	429	13.9	36.9	5,800	0	3	74	23	0
		A	354	11.9	36.0	15,100	0	5	73	18	4
13	74 M	B	342	12.8	36.0	6,900					
		A	398	13.5	38.7	6,000					
14	59 M	B	270	10.0	31.0	6,400					
		A	287	10.5	30.0	7,800					
17	75 M	B	532	15.0	45.5	4,400					
		A									
18	69 M	B	405	15.0	41.6	6,200	0	2	52	44	2
		A	393	13.7	36.2	7,300	0	1	43	56	0
19	57 M	B	492	16.2	45.6	10,600					
		A	476	15.8	45.0	6,400					
20	74 M	B	406	14.6	37.7	5,200	0	3	89	8	0
		A	382	14.3	38.6	5,200	0	4	78	18	0
21	63 M	B	412	14.5	41.2	3,500					
		A	420	14.5	42.0	3,800					
22	43 M	B	534	17.8	49.8	13,000	0	2	70	30	0
		A	466	15.8	45.0	5,800	0	8	52	38	2
23	79 M	B	425	12.8	42.2	13,100					
		A	474	13.9	43.5	9,300					
24	74 M	B	382	14.1	37.2	5,900	0	4	58	36	2
		A	399	15.0	40.5	7,700	0	5	72	21	2
25	69 M	B	462	15.7	41.8	14,000	0	1	74	25	0
		A	448	14.0	43.2	9,400	0	2	79	19	0
26	27 M	B	422	13.1	38.4	10,500	0	2	73	12	9
		A	386	12.2	36.1	5,500	1	4	49	42	4
27	73 M	B	381	11.5	36.6	8,300					
		A	366	11.5	33.5	8,400					
28	54 F	B	406	13.4	36.5	8,300	0	0	70	29	1
		A	420	14.0	39.0	5,600					
30	54 M	B	391	13.7	37.8	7,300					
		A	378	12.7	36.3	9,900	0	1	79	20	0

* B: Before A: After

全く検出されなかったが，1976年以降 *Serratia* の分離率は徐々に増加し，1978年には全菌種の16%に達した。*Serratia* の分離率の上昇は多くの機関から報告されているが[14,15]，その原因としてPCs剤，CEPs剤の使用量の増加，免疫抑制剤の使用，患者の高令化，留置カテーテル設置などの要因による opportunistic infection あるいは院内感染が考えられる。

これまで *Serratia* にいくらかでも抗菌力がある抗生

findings

Platelet (×10⁴/mm³)	GOT (U.)	GPT (U.)	Al-P (K.A.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
22.0	17	15	3.3	12	1.2			
21.0	26	21	3.4	12	1.0			
	38	10	5.6	15	1.1			
	23	9	9.6	20	1.1			
18.0	23	15	11.5	27	1.1			
15.0	16	12	8.2	22	1.0			
9.0	100	64	27.8	27	1.4			
29.0	112	46	43.0	23	1.6			
14.0	23	11	20.7	22	0.7			
10.0	26	11	18.8	12	0.9			
20.0	27	14	5.5	20	0.9			
29.0	19	15	6.9	28	1.4			
27.0	27	11	7.1	21	1.3			
41.0	22	13	4.6	19	0.8			
23.0	25	18	3.9	18	0.9			
19.0	197	155	17.7	27	1.9	140	3.9	96
17.0	146	145	17.0	22	1.5	138	4.1	98
31.2	24	11	7.0	10	0.9			
31.9	22	10	7.2	10	0.9			
23.1	16	11	6.4	10	0.9			
19.4	18	11	6.6	10	1.2			
12.0	31	47	10.5	31	1.6			
14.0	15	15	6.3	26	1.8	143	4.0	108
22.0	22	15	6.4	27	1.8			
19.0	22	23	7.2	12	1.0	140	4.7	101
20.0	21	23	6.5	11	0.9	139	4.5	101
15.0	22	13	5.6	14	1.0	139	4.3	100
21.0	25	16	11.1	13	1.0	140	5.0	100
20.0	18	12	6.5	10	0.8			
21.0	20	16	6.6	11	0.9			
17.0	34	32	6.2	10	1.1			
27.0	31	33	5.2	13	1.1			
38.0	36	28	5.4	11	0.8	144	4.6	
36.0	43	15		13	0.8	140	5.6	
10.5	17	18	4.5	22	1.2			
27.0	33	38	6.3	19	1.1			
22.0	37	34	6.8	22	1.4	134	4.1	89
40.0	37	30	5.5	33	1.0	138	5.0	90
21.4	20	14	7.6	25	2.6			
25.8	16	10	7.0	15	2.0			
	26	10	4.1	18	0.8	139	4.4	
	19	7	5.0	22	0.9	142	4.6	
18.0								
25.0	24	18	4.2	26	0.8			
34.0	36	10	5.4					

剤で，現在臨床で慣用されているものとしては GM，TOB，DKB などのアミノ配糖体系抗生剤か，DOXY，PPA などいくつかの薬剤に限られている[13-16]。現在までに開発が完了した CEPs 剤のうち CMD[6]，CFX[7]，CMZ[5]，CTM[8] などのように *Serratia* にある程度の抗菌力を示す薬剤もある。しかしこれらの新しい CEPs 系抗生剤について，われわれが検討した限りでは，教室保存 *Serratia* 50 株に対する MIC は 10^6/ml 接種で

CMZ[5], CMD[6], CFX[7], CTM[8] の4剤のうち CFX[7] が他3剤より若干すぐれているが，いずれも 100 μg/ml ～100 μg/ml 以上に多くの株が集中しており，大同小異であった。またアミノ配糖体系抗生剤は先述したように抗菌力はすぐれているが，投与ルート，投与量が限定されており，また *Serratia* に対する耐性傾向がみられ[13,14]，今後に問題を残しているといえる。

CZX の *Serratia* に対する MIC は先述したように 10^8/ml 接種では 100 μg/ml 以上の耐性株が多いが 10^6/ml 接種では 3.13～6.25 μg/ml と良好な感受性を示す株が最も多かった。一方，本剤 500 mg 静注後の尿中濃度は初めの2時間尿で 2,000 μg/ml を越え，尿中抗菌価も安定しており[17]，これまで充分な治療効果が望めなかった *Serratia* による慢性複雑性尿路感染症に対しても，かなり良い臨床成績が期待できるものと思われる。CTM 1,000 mg 静注の薬動力学的測定値と比べて，半量投与である CZX 500 mg 静注の成績は遜色なく，bioavailability は CZX が CTM より良いと思われた。

本剤の慢性複雑性尿路感染症30例に対する治療成績は，著効10例，有効11例で UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は70％の総合有効率が得られた。慢性複雑性尿路感染症に対するわれわれの成績では，CEPs 剤の総合臨床効果は投与量および症例数の違いはあるが，CMZ[5]，CMD[6]，CFX[7] および CTM[8] では，おおよそ20～60％の総合有効率であった。また CFS[9] は対象症例が緑膿菌感染症に限られているが，52.9％の総合有効率であった。また，CZX およびこれら CEPs 剤の投有効率のうち，とくに著効率について検討してみると，与量に差があるので一元的には論ぜられないが，CMZ は0％，CFS は17.6％（17例中3例），CFX は15.4％（13例中2例），CMD は13.0％（23例中3例），CTM は38.5％（13例中5例）であるのに比し，CZX は33％（30例中10例）と高い著効率を得ており，本剤の bactericidal activity がすぐれていることがわかる。

本剤は CEPs 剤の1つであるので，PCs 剤または CEPs 剤にアレルギーのある患者には使用は避けなければならないが，本剤投与30例においては，投与前に CEPs 過敏症が否定された症例ばかりであるが，消化器症状やアレルギー反応に基づく皮疹など自覚的副作用は1例も経験されていない。また本剤投与前後の臨床検査値で，本剤の影響によると疑われる異常値は，BUN，GOT 軽度上昇例各1例以外は記録されておらず，他の CEPs 剤[5-9]の自他覚的副作用が0.1％程度であることから考えても，本剤によると思われる副作用の発現は少ないものと期待できる。

文　献

1) シンポジウム 合成セファロスポリン C について。Chemotherapy 14: 199～208, 1966
2) 川畠尚志，他: 尿路感染症に対する Ceftezole の基礎的，臨床的検討。西日泌尿 38: 341～347, 1976
3) 大井好忠，他: Cephapirin の基礎的，臨床的検討。西日泌尿 36: 110～114, 1974
4) 角田和之，他: 急性単純性膀胱炎に対する one shot 療法の試み，CEC 0.5 g 投与について。西日泌尿 38: 336～340, 1976
5) 大井好忠，他: 尿路感染症における CS-1170 の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-5): 542～549, 1978
6) 川畠尚志，他: 尿路感染症における Cefamandole の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-5): 543～549, 1979
7) 川畠尚志，他: 尿路感染症における Cefoxitin の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-1): 592～599, 1978
8) 大井好忠，他: 尿路感染症における Cefotiam (SCE-963) の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-3): 620～628, 1979
9) 大井好忠，他: 尿路感染症における Cefsulodin (SCE-129) の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 27 (S-2): 393～399, 1979
10) 川畠尚志，他: 尿路感染症における T-1551 の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 投稿中
11) Ono, H; M. Kida, M. Yoneda & S. Mitsuhashi: Inducible β-lactamase and R factor mediated β-lactamase in *Serratia marcescens*. pp 399～408 In Microbial Drug Resistance, University of Tokyo Press, Tokyo, 1975
12) 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)
13) 五島瑳智子，他: *Serratia marcescens* の薬剤感受性，1975年尿分離株と1973年分離保存株の比較。Chemotherapy 25: 2319～2326, 1977
14) 那須　勝，他: 最近の臨床材料から分離された *Serratia marcescens* の化学療法剤感受性。Chemotherapy 25: 397～404, 1977
15) 清水昌寿，他: 臨床材料から分離された *Serratia marcescens* の抗生物質感受性。Chemotherapy 26: 753～756, 1978
16) 中沢昭三，他: *Serratia marcescens* に関する実験的化学療法，第1報。Chemotherapy 25: 357～363, 1977
17) 大井好忠，他: 抗生剤の尿中抗菌力に関する研究，－Ceftizoxime と Cefotiam の比較を中心として－。Chemotherapy 28 (S-5): 789～796, 1980

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME IN URINARY TRACT INFECTION

TAKASHI KAWABATA, YOSHITADA OHI, MICHIO OBATA,
TOSHIHIRO GOTO, TOSHIAKI KAKINOKI
and KENICHIRO OKAMOTO
Department of Urology, Faculty of Medicine,
Kagoshima University

SETSUO ASECHI, NICHIRO SAKAMOTO
and KENJI NIIMURA
Urology Clinic of Kagoshima City Hospital

The MICs of ceftizoxime were measured by agar dilution method against 165 strains of 7 gram-negative species isolated from patients with urinary tract infections and compared with those of cefotiam.

Antibacterial activity of ceftizoxime against all of the bacterial species was judged to be stronger than that of cefotiam.

Each dose of 500 mg of ceftizoxime and 1,000 mg of cefotiam was given to 6 healthy male adult volunteers intravenously. From a pharmacokinetic point of view, no significant differences on bioavailability have been proved between intravenous injection of 500 mg of ceftizoxime and 1,000 mg of cefotiam. The serum half life of ceftizoxime was calculated to be 1.24 hours, while cefotiam 1.04 hours. Urinary recovery rate till 12 hours after the injection of ceftizoxime recorded 92.1 % but cefotiam marked 68.8 %.

Overall clinical efficacy of 30 cases with chronic complicated urinary tract infections treated with ceftizoxime was evaluated to be 70 %: excellent in 9 cases and moderate response in 12 cases according to criteria proposed by UTI Committee, Japan.

No adverse side effect was observed. The slight elevation of BUN and that of GOT were found in 2 cases.