

Ceftizoxime の骨・関節感染症に対する治療効果

桜 井 実

東北大学医学部整形外科

青 柳 耐 佐

由利組合総合病院整形外科

長 谷 川 清・北 原 博

平鹿総合病院整形外科

細 越 悠 夫

気仙沼総合病院整形外科

大 出 武 彦

石巻赤十字病院整形外科

大 平 信 広・高 橋 秀 次

東北労災病院整形外科

大 泉 千 春

宮城野病院整形外科

赤 林 惇 三・土 肥 千 里

国立仙台病院整形外科

小 川 正 二

小川病院整形外科

児 玉 茂 美

米沢市立病院整形外科

小 野 木 正 夫

長井市立総合病院整形外科

野 沢 宏 三

福島労災病院整形外科

田 畑 四 郎

いわき市立総合磐城共立病院整形外科

(昭和 56 年 2 月 19 日受付)

33 例の骨・関節化膿性疾患に対し、Ceftizoxime (CZX, FK 749) を原則的に 1 回 1g を 250 ないし 500 ml の液に溶解し、1 日 2 回それぞれ約 1 時間かけて点滴静注で投与を行ない、その効果を検討した。

急性症状を示した 23 例および慢性経過をたどった 10 例、合計 33 例中、著効・有効と判定されたものは 29 例で、87.9% の有効率を得た。とくに急性と慢性炎症症状との間に効果の違いは認められなかった。

外科的処置を行なった 15 例および非処置例 18 例について、有効性の差異を求めてみたが、とくに有意の差は認められなかった。

細菌学的な検索から、グラム陰性菌の *E. coli*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter* に対して、 $\leq 0.025\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ のきわめて低い MIC を示し、その臨床的有効性が大いに期待された。グラム陽性菌に対しては、CEZ, CTM よりやや高い MIC を示すが、臨床的には効果をそこなわない程度の低い MIC である。

投与期間は7日から52日間(平均16日間)で、著明な副作用は認めなかった。Drug fever, 肝機能障害, 白血球減少など、抗生物質一般の副作用については、本剤についても同様に注意を払うべきものと思われた。

骨・関節感染症に関して、近年、血行性の自然発症は減少している感があるものの、開放性骨折に伴うものなど一向に減少の傾向が見られない。また、しばしば行なわれる関節穿刺およびステロイドの関節内注射に伴う偶発的な化膿性関節炎など、治療様式の変遷に応じて生じる感染症に遭遇することも少なくない¹⁾。

一方、骨感染に対する治療薬として用いられる抗生物質に耐性を示す菌の出現が問題になってきているし、近年は、いわゆる日和見感染症が増加し、病原菌としてもグラム陽性菌に比べてグラム陰性菌の検出される症例が相対的に増えてきている²⁻⁵⁾。

そこで、最近開発された Ceftizoxime (CZX, FK 749) がグラム陰性菌の幅広い菌種に強い抗菌力を示し⁶⁾、さらにまた本剤に対する耐性菌検出頻度が低いことから、無差別的に骨・関節感染症を対象として、その抗菌力・臨床的治療効果を検討してみたので、その結果を報告する。

I. 対象および方法

1979年6月から1980年4月までの間に、東北地区の13の主管病院を訪れた急性・慢性の化膿性骨髄炎・骨感染症および化膿性関節炎の症例合計33例(17歳から77歳)の患者に対して本剤を用いて治療を行なった。できるだけ感染巣からの起炎菌を分離・同定し、各起炎菌について、本剤および対照薬剤(Cefazolin: CEZ, Cefotiam: CTM)とのMICを日本化学療法学会標準法により測定した。

試験は、Table 1に示したとおり実施要項を厳密に定めて行なった。すなわち、対象疾患は化膿性骨髄炎ないし骨感染症および化膿性関節炎とし、投与される患者は、原則として入院患者としたが、妊婦、授乳中の婦人、薬剤に対するアレルギーまたはその既往のある患者、さらに本剤の皮内テストによって陽性の皮膚反応を示した者は、対象から除外した。なお、当初、重篤な腎および肝機能障害患者には投与しない方針であったが、感染症が著しく、かつその起炎菌に対し本剤が有効なMICを示した症例に対しては用いることとした。

投与方法は、原則として1日2回、1回1gを生生理食塩液あるいはブドウ糖液250~500mlに溶解して約1時

間にわたり点滴静注することとした。なお、本来の化学療法としての治療効果を期待するために、症例によっては1回2gまで投与してもよいこととした。

投与期間は1週間から4週間までとしたが、投与期間を延長することにより治療効果が期待されそうな場合に限り引続き投与を行なった。

当然のことながら、本剤投与期間中はほかの抗菌性薬剤の併用を避けた。

本来、慢性化膿性骨髄炎は、血行性に抗生物質を投与しても、炎症の病巣には薬剤が到達しにくい傾向があるので⁷⁾、レ線に明らかな腐骨は摘出した方が望ましい。また、起炎菌が生息している病巣を切除、搔爬することも治療上きわめて効果的である。したがって、穿刺、排膿など簡単な外科的処置は当然必要なものとして、これの併用を認めることとした。

また、近年は病巣に対して局所的な抗生物質の投与がきわめて有効とされることが報告されているので^{8,9)}、全身の投与の原則にこだわらず、局所的な使用法も用いて差し支えないこととし、同様な基準で治療効果を判定した。

細菌学的な検索から、また臨床的な経過から、本剤が無効と判断された場合には、治療の本質的な原則にのっとり本剤の治療を中止してよいこととした。

以上のような基準で投与した結果、Table 2に示したとおり、全身的に投与を行なったものが28例、局所の持続的灌流方法で投与したものが3例、その両者を併用したものが2例であった。それらを細分すると、全身的投与だけを行なったものでは、点滴投与したもの25例、静注投与したもの2例および筋注投与したもの1例であり、静注あるいは筋注を行なったもの3例は、患者の事情から外来で投与をされたものであった。

全身の投与群の投与期間は、最短7日、最長39日で、平均14.7日である。持続的灌流で与えた3例は11~39日(平均20.7日)、両者併用したものは18~52日(35日)であった。

外科的処置を行なったものは33例中15例で、その内訳は、Table 3に示したとおり穿刺2例、切開2例、排膿の処置3例、病巣搔爬2例、局所灌流3例、病巣搔

Table 1 Regime of administration of ceftizoxime (CZX)

Purpose	Evaluation of efficacy and safety of CZX
Patients	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disease : Suppurative osteomyelitis and arthritis 2. In-patients older than 15 yrs. of age 3. Exceptions <ol style="list-style-type: none"> 1) Pregnant women 2) Patients who have histories of allergy to drugs or are positive in the skin test of CZX in advance 3) Patients with serious impairment in liver or renal function
Methods	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dosage and administration of CZX <ol style="list-style-type: none"> 1) One gram by intravenous drip infusion over 1 hour, twice a day for 1 to 4 weeks (The daily dose may be increased up to 4 gram, when it is recognized as necessary by the doctor in charge) 2) CZX should be dissolved in 250 to 500 ml of intravenous solutions for injection Exception : 20%Mannitol solution for injection (Fuso) Physiosol No. 3 and No. 3-F Hartmann D (Midori) 3) Administration of CZX may be discontinued in the following cases, Occurrence of side effect Case in which any improvement is not observed bacteriologically or clinically 4) Continuous perfusion with CZX may be topically combined 2. Concomitant drugs Any antibacterial agents other than CZX should not be used concomitantly 3. Observation and clinical laboratory tests Observation and clinical laboratory tests upon the following items should be made as closely as possible <ol style="list-style-type: none"> 1) Body temperature, grade of inflammatory symptoms (Swelling, Pain, Redness and Pus) 2) ESR 3) Bacteriological tests Isolation of organisms from pus, and identification MIC of CZX, CEZ and CTM against organisms isolated 4) Clinical laboratory tests RBC, Hb, Ht, WBC, GOT, GPT, Al-P BUN, S-Creatinine

Table 2 Method and duration of administration of CZX

Method		Duration(Average)	No. of patients
Generally	Drip infusion	7 to 39 days(14.8 days)	25
	Intravenously	7 to 15 days(11.0 days)	2
	Intramuscularly	19 days	1
Locally	Continuous perfusion	11 to 39 days(20.7 days)	3
Combined		18 to 52 days(35.0 days)	2

Table 3 Surgical treatment

Surgical treatment	No. of patients
Puncture	2
Incision	2
Drainage	3
Curettage	2
Perfusion	3
Curettage & Perfusion	2
Incision & Drainage	1
Total	15

爬に加えて局所灌流を行なったもの2例, 切開を加えさらに持続排膿の処置をしたものが1例である。

臨床経過については, Fig. 1 の調査表の様式にしたがって病歴のほか体温表, 腫脹, 疼痛, 局所発赤, 排膿などの炎症症状について毎日観察, その程度を, 赤沈値は1週間に1回検査しその成績をそれぞれ記入することとした。また, レントゲン撮影は治療の前後に行なうこととした。

起炎菌の検索(分離・同定)は各施設の方法によって試みたほかに, 分離菌は所定の輸送培地(好気性菌については HIA 培地, 嫌気性菌については GAM 培地)に植えつけて藤沢薬品中央研究所に速やかに送付し菌の同定と薬剤の MIC 測定に供した。なお, 菌の同定などの検索が不十分な施設においては, ケンキポーターに膿汁などを注入し, 同様に藤沢薬品中央研究所で検索を進めた。

副作用については, 新薬であることを考慮して, 十分に調査するように努め, その症状, 程度, 発現日, それに対する処置ならびに本剤との関係に対する医師の判断を調査表に記入することとした。

臨床検査は, 投与前, 投与中ないしは投与後において調査表 [Fig. 1 (b)] に示した項目, すなわち赤血球数,

Fig. 1 Investigation form(a)

				Name of doctor in charge	
Name of hospital	Department of orthopedic surgery			Karte No.	
Name of patient	Age: yr.	Sex	Weight: kg		
Diagnosis	Complication				
Present illness	Incision, focal curettage, bone grafting, internal fixing metal etc. should all be recorded				
Chemotherapy given immediately before the administration of FK 749	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Unknown		Agents used Duration of administration Efficacy		
History	Drug allergy	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes ()		
	Other allergy	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Yes()		

Treatment with

FK 749	Duration Route Dose ()gX()times/dayX()days=()g
Concomitant drugs	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes → Agents used() Duration ()
Auxillary therapy	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Perfusion (Don't use antibiotics other than FK 749.) FK 749 ()g/volume of solution ()ml <input type="checkbox"/> Others
Comment	

Fig. 1 Investigation form (b)

Laboratory findings (Laboratory tests are desirable to be done before, during and after the administration of FK 749)

Date of tests		Before the administration (Day/Month)	The_1st day (Day/Month)	The_2nd day (Day/Month)	The_3rd day (Day/Month)	
Blood picture	RBC (×10)					
	Hb (g/dl)					
	Ht (%)					
	WBC					
	WBC fraction(%)	Baso.				
		Eosino.				
		Neutro.				
		Lympho.				
		Mono.				
	Total serum protein(g/dl)					
Serum protein fraction	Albumin					
	α ¹ Globulin					
	α ² Globulin					
	β Globulin					
	γ Globulin					
Liver	S-GOT					
	S-GPT					
	Al-P.					
Renal	BUN (mg/dl)					
	Creatinine (mg/dl)					
Urinary-sis	Protein					
	Sugar					
	Urobilinogen					
C R P						
(Date)	Findings in X ray film (Give outline sketch)	Before the administration				

血色素量 (g/dl), ヘマトクリット値 (%), 白血球数, 白血球像, 血清の化学成分として総蛋白量 (g/dl), 蛋白分画の百分率, 肝機能検査として S-GOT, S-GPT, アルカリフォスファターゼ, 腎機能検査として血中尿素窒素 (mg/dl), 血清 Creatinine (mg/dl), また血清に反映する炎症症状の重要な手がかりとなる CRP について実施した。また, 尿所見としては蛋白・糖およびウロビリノーゲンについて検査し調査表に記録した。

II. 効果判定

排膿の停止, 発赤の消失, 局所発赤の減少などの炎症徴候の消退, またはそれに伴う起炎菌の消失などが1週間に以内に認められたものを著効とし, 2週間に以内に臨床所見・炎症に伴う諸検査の改善が認められたものを有効とした。

III. 成績

骨感染症については, (1)急性骨髄炎, (2)慢性骨髄炎の再燃, (3)慢性骨髄炎に, 関節炎については, (4)急性化膿性関節炎, (5)慢性化膿性関節炎に群別したうえで, 各臨床治験例の調査表から主要データを抽出して Table 4 に一覧表としてまとめた。すなわち, Table には病院のコード番号を含んだ症例番号, 年齢, 性別, 病巣の存在する部位, 血行性か外因性かの感染の原因の差異, 治療前後に検出された起炎菌, Ceftriaxime の投与方法, 1日投与量, 投与日数, 赤沈値(1時間値および2時間値)の推移, 外科的処置の有無とその手段, 細菌学的に治療によって菌が消失したか否かの資料, 最終的な治療効果の判定, 最後に備考として, 付随的な臨床症状および副作用, あるいは特異な検査結果の状況などを記載した。

1) 急性・慢性炎症に対する効果の差異

炎症の急性・慢性の経過の違いと効果との関係を調査した結果の概略は, Table 5 に示すとおりである。再燃性のものを含む急性の炎症症状をもつ症例合計 23 例中著効および有効は 20 症例 (87.0%) であった。すなわち, 急性の関節炎 4 例中 3 例, 急性の骨髄炎 4 例中 3 例ならびに慢性骨髄炎の再燃したもの 15 例中 14 例に有効以上の結果が得られた。一方, 慢性例では有効以上の結果が得られたものは, 関節炎 1 例と骨髄炎 9 例中 8 例, 計 10 例中 9 例 (90.0%) であった。全症例 33 例では, 著効 17 例 (51.5%), 有効 12 例 (36.4%), 計 29 例 (87.9%) に有効以上の結果を得た。後述するとおり, 慢性経過をたどるものにむしろ有効な結果が得られていることは一見奇異に感ずるが, これは細菌学的にグラム陰性菌が起炎菌であった症例が比較的多く, それに対して本剤が有効である点から理解される。

2) 外科的処置と効果との関係

骨感染症とくに慢性経過をたどるものは一般的に抗生物質の血行性の移行があまり期待されないことから, 病巣に対する廓清術などの外科的処置が基本的に適応とされているが, 今回の治験症例 33 例では, 外科的処置を併用したもの 15 例, まったく処置を行なわなかったもの 18 例と, 外科的処置を行なわなかった症例が比較的多かった。これは, 1つには本剤の治療効果の評価に重点をおき投与期間中の手術的処置をあえて採用しなかった施設があったためと考えられる。外科的処置の有無別に治療効果をみると, Table 6 に示すとおり, 外科的処置を行なわなかった 18 例中 16 例が有効以上の結果であり, その有効率は 88.9% であった。これに対して外科的処置例では, 15 例中 13 例に有効以上の結果が得られ, 有効率は 86.7% とかえってやや低いようである。

Table 4 Clinical effectiveness of CZX

1) Acute suppurative osteomyelitis

Case No.	Age	Sex	Site of affection	Hemato-genous	Exo-genous	Organisms isolated		Treatment with CZX		ESR(1"2")mm		Surgical treatment	Effectiveness		Remarks Side effect [Complication]	
						Species	Before	After	Route	Daily dose	Days		Before	After		Bacteriological
062	33	M	1-Femur	○	○	-	-	-	d.i.	1g×2 (2g/0.51)*	52 (5)	20/42	5/14	Unknown	Ineffective	None [-]
093	39	M	r-Digital phalanx	○	○	+	-	-	d.i.	1g×2	15	21/47	12/33	Eradicated	Excellent	None [-]
094	77	M	1-Femur	○	○	+	-	-	d.i.	1g×2	16	-	-	Eradicated	Excellent	None [-]
102	73	M	r-Leg	○	○	+	-	-	d.i.	1g×2	14	-	-	Eradicated	Excellent	None [-]

2) Recurrent acute stage of inflammation of chronic osteomyelitis

Case No.	Age	Sex	Site of affection	Hemato-genous	Exo-genous	Organisms isolated		Treatment with CZX		ESR(1"2")mm		Surgical treatment	Effectiveness		Remarks Side effect [Complication]	
						Species	Before	After	Route	Daily dose	Days		Before	After		Bacteriological
011	45	F	r-Tibia	○	○	-	-	-	d.i.	1g×2	21	42/79	7/22	None	Excellent	None [-]
021	52	F	1-Femur	○	○	+	+	-	d.i.	1g×2	14	113/142	100/125	None	Partially eradicated	None [-]
022	52	M	1-Femur	○	○	+	-	-	d.i.	1g×2	14	89/115	31/70	None	Eradicated	None [-]
026	56	M	b-Leg	○	○	+	+	+	d.i.	2g×2	16	75/105	95/125	None	Unchanged	None [Cancer of skin]
031	24	M	r-Femur	○	○	+	-	-	d.i.	2g×2	39	52/92	12/24	Incision Drainage	Eradicated	None [-]
041	21	M	r-Tibia	○	○	+	-	-	d.i.	1g×2 (2g/1.01)*	18 (9)*	62/92	15/40	Curettage Perfusion	Eradicated	None [-]
042	35	M	1-Fibula	○	○	?	?	?	d.i.	1g×2	11	45/66	45/75	None	Unknown	Drug fever [-]
043	28	M	r-Femur	○	○	+	-	-	d.i.	1g×2	13	53/73	95/120	Curettage	Eradicated	None [-]
051	48	M	1-Femur	○	○	+	-	-	d.i.	1g×2	14	70/110	30/69	None	Eradicated	None [-]
081	17	M	1-Leg	○	○	+	-	-	d.i.	1g×2	15	40/74	27/62	None	Eradicated	None [-]
083	40	M	r-Femur	○	○	+	-	-	d.i.	1g×2	15	79/112	37/69	None	Eradicated	None [Injury of liver function]
084	18	M	r-Femur	○	○	+	+	-	d.i.	1g×2	21	-	89/120	None	Eradicated	None [-]
095	43	M	r-Leg	○	○	+	-	-	d.i.	1g×2	15	6/22	4/11	Incision	Eradicated	None [-]
111	66	M	r-Tibia	○	○	+	-	-	i.v.	1g×1	15	52/82	15/41	Drainage	Eradicated	None [-]
121	37	M	r-Femur	○	○	?	?	?	?	(1g/0.51)*	(9)*	36/71	20/48	Perfusion	Unknown	None [-]

* () : Continuous perfusion

3) Chronic osteomyelitis

Case No.	Age	Sex	Site of affection	Hemato- genous	Exo- genous	Organisms isolated		Treatment with CZX		ESR(1'/2')/mm		Surgical treatment	Effectiveness		Remarks Side effect [Complication]	
						Species	Before	After	Route	Daily dose	Days		Before	After		Bacteriological
012	68	M	r-Femur	○		<i>S.aureus</i> <i>Micrococcus</i> <i>Bacteroides</i>	+	—	d.i.	2g×2	14	99/138	93/121	Eradicated	Good	None [—]
013	67	M	r-Tibia	○		Unknown	?	?	d.i.	1g×2	15	98/121	14/30	Unknown	Excellent	None [—]
024	60	M	l-Leg		○	<i>S.epidermidis</i> <i>Serratia</i> <i>Clostridium</i>	+	—	d.i.	1g×2	14	37/55	18/50	Eradicated	Excellent	None [—]
061	42	M	r-Femur		○	Unknown	?	?	i.m. i.m.	1g×2 0.5g×2	13 6	28/82	22/46	Unknown	Good	Itching [—]
071	56	F	Sacrum	○		<i>P.vulgaris</i> <i>E.coli</i>	+	—	d.i.	1g×2	10	54/91	32/70	Eradicated	Good	Feelings of abdominal inflation [Injury of cervical region of spinal cord, UTI]
092	45	M	l-Femur	○		<i>P.mirabilis</i>	+	?	d.i.	1g×2	14	3/17	4/27	Unknown	Good	None [—]
101	26	M	r-Femur		○	<i>S.aureus</i>	+	+	d.i.	1g×2	10	—	—	Persisted	Ineffective	None [—]
131	51	M	l-Femur	○		Unknown	?	?		(1g/1.01)	(12)	12/35	44/78	Unknown	Excellent	None [—]
132	35	M	r-Tibia	○		<i>S.aureus</i>	+	—		(1g/1.01)	(11)	21/37	—	Eradicated	Excellent	None [—]

4) Acute suppurative arthritis

Case No.	Age	Sex	Site of affection	Hemato- genous	Exo- genous	Organisms isolated		Treatment with CZX		ESR(1'/2')/mm		Surgical treatment	Effectiveness		Remarks Side effect [Complication]	
						Species	Before	After	Route	Daily dose	Days		Before	After		Bacteriological
023	76	M	r-Knee		○	β - <i>Streptococcus</i>	+	—	d.i.	1g×2	7	142/155	94/136	Eradicated	Excellent	None [Cataract]
025	55	M	l-Knee		○	<i>S.aureus</i>	+	—	d.i.	2g×2	8	70/153	157/171	Eradicated	Excellent	None [Chrenal failure]
091	60	F	r-Knee		○	<i>S.epidermidis</i>	+	?	d.i.	1g×2	10	32/62	97/141	Unknown	Ineffective	None [—]
112	59	F	l-Knee		○	<i>Enterobacter</i>	+	—	i.v.	1g×1	7	15/37	—	Eradicated	Excellent	None [—]

5) Chronic arthritis

Case No.	Age	Sex	Site of affection	Hemato- genous	Exo- genous	Organisms isolated		Treatment with CZX		ESR(1'/2')/mm		Surgical treatment	Effectiveness		Remarks Side effect [Complication]	
						Species	Before	After	Route	Daily dose	Days		Before	After		Bacteriological
082	53	M	r-Tarsale		○	<i>S.aureus</i>	+	—	d.i.	1g×2	15	1/2	8/21	Eradicated	Excellent	None [—]

Table 5 Relation of effectiveness of CZX to acute and chronic stage of infection

Diagnosis		Effectiveness of CZX			Ratio and percentage of effective cases	
		Excellent	Good	Ineffective		
Acute	Arthritis	3		1	3/4	20/23 (87.0%)
	Osteomyelitis	3		1	3/4	
	Recurrent osteomyelitis	6	8	1	14/15	
Chronic	Arthritis	1			1/1	9/10 (90.0%)
	Osteomyelitis	4	4	1	8/9	
Total		17	12	4	29/33 (87.9%)	

Table 6 Relation of effectiveness of CZX to surgical treatment of infected focus

Surgical treatment.		Effectiveness of CZX			Ratio and percentage of effective cases	
		Excellent	Good	Ineffective		
Surgery	Acute	7	2	2	9/11 (81.8%)	13/15
	Chronic	3	1		4/4	(86.7%)
Non surgery	Acute	5	6	1	11/12 (91.7%)	16/18
	Chronic	2	3	1	5/6	(88.9%)
Total		17	12	4	29/33	(87.9%)

外科的処置を行なったものでは、急性例に対して 11 例中 9 例 (81.8%) に有効以上の結果が得られ、また慢性例に対しては 4 例全例が著効あるいは有効であった。

一方、まったく外科的処置を行なわなかったいわゆる薬剤投与だけに頼ったものでは、急性例において 12 例中 11 例 (91.7%) が著効、有効であり高い有効率が得られた。慢性例においては、6 例中著効・有効と判定されたものが 5 例 (83%) で、治療効果は急性例よりもやや劣った。

3) 細菌学的な検索

検討した 33 例のうち起炎菌とみなされるものを検出した症例は 26 例であった。検出し得た菌の種類は 16 種

類で、Table 7 に示すとおりグラム陽性菌では *S. aureus* 11 株、*S. epidermidis* 5 株、*Micrococcus* 1 株、 β -*Streptococcus* 2 株、計 19 株であった。このうち治療後に明らかに菌の消失が認められたものは 16 株、消失しなかったものは 2 株、検索が行なわれずに不明なものは 1 株であった。大半の菌が消失しているが、そのうち菌が消失しなかった症例 021 においては、Table 8 に示すように Cefprozime の検出菌 (*S. epidermidis*) に対する MIC (10^6 cells/ml 接種時) が 1.56 μ g/ml とかなり低いものであった。これは理論上理解しがたく、何らかの汚染を考慮に入れなければならないと思われる。

最近、グラム陰性菌の検出率が多くなっているといわ

Table 7 Bacteriological effectiveness of CZX

Organisms	Eradicated	Persisted	Unknown	Total
<i>S.aureus</i>	10	1		11
<i>S.epidermidis</i>	3	1	1	5
<i>Micrococcus</i>	1			1
<i>β-Streptococcus</i>	2			2
Subtotal	16	2	1	19
<i>P.aeruginosa</i>	3	1		4
<i>P.stutzeri</i>	1			1
<i>Alcaligenes</i>	1			1
<i>A.xylosoxidans</i>	1			1
<i>A.calcoaceticus</i>	1			1
<i>E.coli</i>	1			1
<i>P.mirabilis</i>		1	1	2
<i>P.vulgaris</i>	1			1
<i>Serratia</i>	1			1
<i>E.cloacae</i>	3			3
Subtotal	13	2	1	16
<i>Clostridium</i>	1			1
<i>Bacteroides</i>	1			1
Subtotal	2			2
Total	31	4	2	37

れるが、事実、本検討においても16株を検出しており、その種類はきわめて多様で、*P. aeruginosa* 4株、*P. stutzeri* 1株、*Alcaligenes* 1株、*A. xylosoxidans* 1株、*A. calcoaceticus* 1株、*E. coli* 1株、*P. mirabilis* 2株、*P. vulgaris* 1株、*Serratia* 1株、*E. cloacae* 3株であった。このうち13株がCeftizoximeの投与後に消失しかなりの症例において細菌学的効果が認められた。

その他の菌としては、*Clostridium* 1株、*Bacteroides* 1株が検出されたが、いずれも投与後消失した。

なお、Ceftizoxime投与前に菌を検出しえなかったものの2例および膿汁が採取できず細菌学的検索がなされなかったもの5例はいずれも臨床的には明らかな化膿性炎症を呈した症例であった。

全37株中26株について、Ceftizoxime、CEZ、CTMのMICを測定しえたがその詳細はTable 8に示した。これを 10^6 cells/ml接種の条件下において通覧すると、*S. aureus*に対するCeftizoximeのMICは、検索し得た9株のうち1株(症例012)を除く8株において

CEZのMICより1~2段階高いものであった。また、CTMとの比較においても、Ceftizoximeは症例095の1株に同等のMIC(0.78 µg/ml)を示しただけで、他の8株に対するMICはいずれもやや高い値を示した。

S. epidermidis 4株に対しては、いずれもCeftizoximeがCEZよりもやや高いMICを示した。しかし、*β-Streptococcus* (症例023) 1株に対するMICでは、CEZ 0.1 µg/ml、CTM 0.05 µg/mlに対し、Ceftizoximeは ≤ 0.025 µg/mlときわめて優れた抗菌力であった。

一方、グラム陰性菌についてみると、*P. aeruginosa* (症例081, 083) 2株においては、CEZおよびCTMのMICが >100 µg/mlと、化学療法の限界を超した結果であったのに対し、Ceftizoximeにおいては50 µg/mlと、十分化学療法の効果が期待される成績であった。また、*A. xylosoxidans* (症例093) 1株では、 >400 µg/mlといずれの薬剤についても治療効果が期待されな

Table 8 Comparison of MIC values of CZX, CEZ and CTM against clinically isolated strains

MIC : $\mu\text{g/ml}$

Organisms isolated before the treatment	Case No.	10^6 cells/ml			10^8 cells/ml		
		C Z X	C E Z	C T M	C Z X	C E Z	C T M
<i>S.aureus</i>	012	3.13	3.13	0.78	3.13	3.13	0.78
	022	1.56	0.39	0.78	1.56	0.39	0.78
	025	1.56	0.78	0.78	1.56	6.25	3.13
	031	1.56	0.39	0.78	3.13	1.56	1.56
	043	3.13	0.39	1.56	3.13	0.78	1.56
	082	1.56	0.78	0.78	1.56	1.56	1.56
	084	100	25	6.25	100	100	100
	095	0.78	0.39	0.78	1.56	0.78	0.78
	101	50	12.5	12.5	50	100	50
<i>S.epidermidis</i>	021	1.56	0.78	1.56	3.13	0.78	3.13
	041	6.25	1.56	3.13	6.25	1.56	6.25
	084	100	25	6.25	100	100	100
	091	0.78	0.2	0.78	1.56	0.39	0.78
<i>β-Streptococcus</i>	023	≤ 0.025	0.1	0.05	≤ 0.025	0.1	0.05
<i>P.aeruginosa</i>	081	50	>100	>100	100	>100	>100
	083	50	>100	>100	100	>100	>100
<i>P.stutzeri</i>	022	100	>100	>100	100	>100	>100
<i>Alcaligenes</i>	102	25	100	100	50	100	100
<i>A.xylosoxidans</i>	093	>400	>400	>400	>400	>400	>400
<i>A.calcoaceticus</i>	021	6.25	>100	>100	12.5	>100	>100
<i>E.coli</i>	071	0.05	1.56	0.2	0.05	3.13	0.39
<i>P.mirabilis</i>	092	≤ 0.025	6.25	0.39	≤ 0.02	25	0.39
<i>P.vulgaris</i>	071	0.025	12.5	12.5	0.05	100	>100
<i>Serratia</i>	024	0.78	>100	>100	25	>100	>100
<i>E.cloacae</i>	083	0.2	>100	50	50	>100	>100
	095	0.1	>100	3.13	50	>100	>100

い高い MIC であったが、実際には Ceftizoxime による治療後において何らかの理由で菌は消失していた。*A.calcoaceticus* (症例 021) 1 株では、Ceftizoxime の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ であったのに対し CEZ, CTM はともに $>100 \mu\text{g/ml}$ と化学療法の限界を超している成績であった。本菌の検出された症例 021 は、*S.epidermidis* との混合感染症例で、実際には Ceftizoxime 投与後 *A.calcoaceticus* が消失し、より MIC の低い *S.epidermidis* が消失せず存続し検出された。これには何らかの検索途上での汚染などを考慮に入れなければならないと思われる。*E.coli* (症例 071) 1 株においては、Ceftizoxime の MIC は $0.05 \mu\text{g/ml}$ と、CEZ の $1.56 \mu\text{g/ml}$, CTM の $0.2 \mu\text{g/ml}$ に比較し、著しく低い値であった。*Proteus* に対する強い抗菌力も本剤の特

長かと思われるが、*P.mirabilis* (症例 092) 1 株では、Ceftizoxime $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, CEZ $6.25 \mu\text{g/ml}$, CTM $0.39 \mu\text{g/ml}$, *P.vulgaris* (症例 071) 1 株では、Ceftizoxime $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, CEZ $12.5 \mu\text{g/ml}$, CTM $12.5 \mu\text{g/ml}$ であり、本剤は CEZ, CTM に比べ強い抗菌力を示した。*Serratia* (症例 024) 1 株では、Ceftizoxime の MIC は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であったのに対し、CEZ および CTM がともに $>100 \mu\text{g/ml}$ と大きな差がみられた。*E.cloacae* (症例 083, 095) 2 株においても、Ceftizoxime の MIC は $0.2, 0.1 \mu\text{g/ml}$ ときわめてよい成績であり、CEZ の $>100 \mu\text{g/ml}$, CTM $50, 3.13 \mu\text{g/ml}$ と対照的であった。

細菌学的な観点から本剤の抗菌力を検討すると、グラム陽性菌に対しては、従来開発された CEZ や CTM に

Table 9 Clinical laboratory findings in patients treated with CZX

Case No.	RBC($\times 10^4$)		Hb(g/dl)		Ht(%)		WBC		GOT		GPT		ALP		BUN(mg/dl)		Creatinine(mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
011	503	432	12.9	11.7	42.1	39.1	7,800	2,500	78	23	74	8	3.6	3.2	9.9	14.2	0.95	0.60
012	360	452	8.6	10.8	28.0	39.0	12,500	11,700	14	16	14	15	3.4	3.3	17.3	16.9	0.93	0.77
013	413	397	13.2	13.0	39.6	38.0	7,400	6,200	21	18	13	16	2.5	2.7	11.7	12.9	0.81	0.73
021	371	411	11.0	12.2	34.2	37.5	5,900	7,200	17	22	10	16	5.1	5.0	14.5	13.9		
022	416	429	13.6	13.6	40.8	41.5	9,600	9,300	21	14	16	11	8.9	7.4	16.7	13.0		
023	255	282	7.0	8.0	23.0	25.0	6,300	7,600	30	20	31	20	8.3	7.9	7.4	10.7		
024	451	449	14.0	14.1	40.9	41.6	8,200	8,900	30	31	21	29	7.5	11.7	85.6	91.3	16.2	11.5
025	226	145	7.1	4.8	21.0	16.5	11,700	8,900	28	31	21	29	7.5	11.7	85.6	91.3	16.2	11.5
026	400	371	13.3	11.8	35.2	34.5	7,700	6,900	32	28	21	28	11.4	9.2	14.9	11.7	0.85	0.75
031	471	578	13.7	17.1	44.0	53.0	13,400	6,500	14	16	8	12	5.8	6.2	10.0	10.0	0.9	0.8
041	509	489	14.8	13.4	44.0	41.0	8,500	4,500	20	34*	27	34*	8.4	8.3*	15.9	12.0		
042	426	449	13.7	13.4	41.0	41.0	3,900	4,000	38	31	26	24	8.7	7.8	14.1	17.1		
043	546	412	16.2	11.9	49.0	36.5	9,900	8,300										
051	364	406	10.9	12.1	31.0	34.4	5,500	5,700	14	15	14	18	12.3	11.2	9.2	11.8		
061	470	445			40.0	39.0	7,400	5,400	6.0	6.5	3.5	6.0	5.8	7.2	10.1	14.2	0.5	0.5
062	457	560	14.4	14.8	40.8	41.0	5,600	5,600	33	21	34	11	7.2	5.6	13.0	14.0	0.9	0.9
071	404	350	13.2	11.2	40.0	33.2	6,600	4,900	27	14	8.1	5.0			10.6	12.7	0.7	0.6
081	474	495	9.1	9.5	30.6	31.4	5,700	6,200	19	17	23	19	10.8	9.1	13.0	14.7	0.7	0.8
082	541	585	14.5	15.7	48.9	51.3	6,000	8,800	25	29	25	46	94	98	18	18	1.0	1.2
083	434	449	12.3	12.7	38.5	39.9	8,200	6,100	100	116	387	410	8.6	9.3	7.4	7.8	0.9	0.9
084	422	405	11.4	12.0	37.2	39.4	9,700	6,400	29	30	50	38	113	119	10	12	0.9	0.9
091	428	338	12.0	10.2			11,700	13,800	46	15	33	13	7.7	11.1	22.6	25.1	1.0	0.8
092	542	582	15.3	16.3	49.0	49.0	8,700	6,200	26	22	26	26	8.0	6.6	15.6	14.5	0.9	0.9
093	480	413	14.4	13.0	45.0	41.0	6,300	4,900	14	31	23	25			12.5	17.5	0.9	1.1
094	345	405	9.9	11.5	32.0	37.0	5,200	3,900	43	15	36	16	19.8	9.6	23.0	18.1	0.7	0.8
095	508	540	13.6	14.5	44.0	47.0	12,900	8,700	13	15	8	10	4.4	4.8	14.7	14.8	0.9	0.8
101	418	444	13.3	12.3	36.0	37.9	5,400	5,500										
102	395	378	12.3	11.4	38.0	38.0	4,100	8,700	24	20	14	16	7.0	6.0	13.1	14.0		
111	417	450	14.6	14.1	42.8	44.5	6,400	3,800	17	26	12	12	4.5	4.4	13.7	9.9		
121	470	489	13.7	14.6	41.3	41.9	8,800	8,400										
131	461	399	14.4	12.7	42.1	35.8	8,700	9,200	16	17	12	5						
132	536	499	15.0	14.2	44.3	41.4	7,000	7,300	83	59	105	72			12.1	11.2	0.7	0.2

* On the 15th day in the treatment with CZX

劣るようであるが、グラム陰性菌については、*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter* などに対しきわめて強い抗菌力があることが認められた。

4) 副作用に関する検討

臨床症状として認められた症状に関して詳しく検討してみた。

症例 042 は、35 歳の全身的には健康な男性で、左腓骨の血行性の急性症状を示した再燃性の慢性骨髄炎であるが、Table 4 に示したとおり原則的な投与方法で 1g を 1 日 2 回、合計 11 日間投与した症例である。使用 10 日目に 39.8℃、11 日目に 38.5℃ の発熱が点滴注射の終わるころから見られ、薬剤による、いわゆる Drug fever の可能性があることから投与を中止したところ、何ら特別の対症療法を行なうことなく、翌日から平熱に戻った。炎症所見は、投薬開始 1 週間目で腫脹は減退し、局所発熱はほとんど見られなくなった。外部に瘻孔などは見られておらず、投与前赤沈値 1 時間値 45 mm、2 時間値 66 mm であったものが、1 週間後には 1 時間値 29 mm、2 時間値 67 mm と、やや改善した。この症例は、投薬を中止してからおよそ 2 週間後には赤沈値 1 時間値 16 mm、2 時間値 40 mm と改善し、炎症症状もほとんど消退し、明らかに本剤の有効性を認める症例であった。起炎菌の検索は、排膿がないため行なわれなかった。血液成分、あるいは肝機能、腎機能などはすべて正常範囲であった。

症例 061 は 42 歳男性で、右大腿骨の骨髄炎に対して外来抜いて筋注により本剤を 19 日間投与し、また局所の病巣に対しても直接ガーゼに注入する投与方法が数日間行なわれた。投与開始後しばらくの間は何らの副作用も認められなかったが、投与開始 19 日目に皮膚の掻痒感の訴えがあった。そのころすでに臨床的にも血清学的にも炎症症状がおさまりつつあったことから Ceftizoxime の投与を終了した。症状は終了後まもなく消退した。本剤との因果関係については不明であるが、発現時期が長期間投与後であったことを考慮すると、偶発的なものであろうと解釈すべきであろう。

症例 071 は、50 歳の女性で、脊髄損傷のために両下肢の麻痺があり、仙骨部の褥瘡から誘発された慢性骨髄炎の症例である。本剤を原則的な投与方法で 10 日間投与していたが、投与開始 4 日目に下腹部膨満感を訴えた。本剤投与を中止することなく、乳酸菌製剤を内服させたところ、その後 4 日後に症状の軽快を見た。本剤の腸内細菌叢への影響によるものと考えられよう。なお、本例は、Table 4 に示すとおり、*E. coli* および *P. vulgaris* の感染症例で、いずれに対しても本剤がきわめて有効であっただけでなく、尿路感染症も同時にきわめて

効果的に治癒し得たと報告されている。

Ceftizoxime 投与前後の臨床検査成績は、Table 9 のとおりで、3 症例(症例 011, 041, 083)を除き特記すべき異常変動は認められなかった。症例 011 の 45 歳女性では、右脛骨部の再燃性慢性骨髄炎の治療として途中 2 日の休業日をはさみ 21 日間にわたり本剤の投与がなされたところ、白血球数が投与前 7,800 あったものが、3 週間後 2,400、23 日後 2,500 とその減少が認められた。そのため本剤の投与は中止、その後 4 週間を経た時点では 2,900 まで回復しているが、本症例はもともと白血球数の少ない症例ではなかったかと思われる。なお、本症例では投与中止の頃までに臨床的所見も著しく改善し赤沈値(1 時間値/2 時間値)も 42 mm/79 mm であったものが、投与後 7 mm/22 mm に改善している。症例 041 の 21 歳男性では、本剤投与前検査において、S-GOT 20, S-GPT 27, Al-Pase 8.4 であったが、投与終了前 3 日目(15 日目)に S-GOT 34, S-GPT 34, Al-Pase 8.3 の値を示した。投与を終了してからおよそ 10 日目になって、たまたま血液検査をしたところ、S-GOT 81, S-GPT 106, Al-Pase 8.5 の値を示した。本例は右脛骨の慢性骨髄炎の再燃したもので、投与前赤沈値 1 時間値 62 mm、2 時間値 92 mm であったが、病巣搔爬と本剤の全身的投与および局所への注入などにより、1 週間以内に臨床症状は著しく改善し、抗生物質を投与してから 2 週間後には、赤沈値 1 時間値 16 mm、2 時間値 41 mm と著しく改善している。なお、丁度そのころウイルス性の感冒に罹患し、発熱も見られたが、肝機能検査値の変動など、薬剤によるものと感冒によるものとの検討がなお必要と思われる。症例 083 の 40 歳男性は、右大腿骨の慢性骨髄炎であるが、本剤投与前から肝機能障害の存在することが明らかであり、投与前 S-GOT 100, S-GPT 387 で、1 回 1g、1 日 2 回の点滴静注を 15 日間行なった時点で、S-GOT 116, S-GPT 410、投与終了後 2 週間を経た時点では、それぞれ 124, 378 であった。本例は *E. cloacae*+*P. aeruginosa* の感染例で、きわめて有効な結果が得られ、赤沈値の改善も著しい。

IV. 考 察

骨・関節の化膿性疾患は、自然発生的な血行性の感染によるもののほかに、外傷などに伴う外因性のものが近年増加していく傾向にあるように思われるが、本検討の症例 33 例についても、血行性のものが 14 例に対し外因性と判断されるものが 19 例とかなり多い例数であった。交通外傷などの骨折による開放性骨折の汚染はいうに及ばず、閉鎖性骨折に対する手術に際しても十分感染を回避すべきことが改めて強調されよう。

一旦、感染を起こしてしまった骨感染に関しては、急性の炎症を呈する時期でまだ血行性に抗生物質が運搬され病巣に到達する病態においては、全身的抗生物質の効果が多に期待されようが、慢性化した場合には手術手技によって、病巣に対して抗生物質が到達しやすいような条件をつくってやるべき原則があろう。しかし、Ceftizoximeについて外科的処置をした群と非処置群に分けて治療効果を判定してみると、特別有意の差を認めていない。このことは、血行性にあたえられた Ceftizoxime がかなり能率よく生体内に浸透し病巣にも到達していることが想定される。

同様に急性、慢性の臨床的な分類を行なった上で有効率を比較してみても、急性群が 87.0% に対して、慢性群がむしろそれより多い 90.0% の有効率を示したことは、外科処置群、非処置群との差異の理論付けと相まって、同様の類推が成立すると思われる。

細菌学的にも、本剤はグラム陰性菌に対して、きわめて強い抗菌力を発揮することが明らかとなった。中でも *E. coli*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter* などでは驚異的な低い MIC で、従来のセファロsporin系薬剤と著しく異なっている。これに対しグラム陽性菌に対する MIC は、先に開発され、その有効な抗菌力が認められている CEZ, CTM に比べてやや劣るようではあるが、その大部分の症例については、いずれも数 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であることから、全身投与ないしは局所灌流などを行なった場合でも、十分起炎菌に対する抗菌力を期待することが可能であろう。

このような観点から、昨今、感染症において検出される起炎菌として、グラム陰性菌が相対的に増えつつあるといわれているので、本剤の利用価値がかなり期待されるとともに、感染予防の観点からも^{9,11-14)} いずれの菌に汚染されるかまだ未知である場合における投与方法としては、本剤のように多くの起炎菌に幅広く作用するもの選択が望まれることから、その臨床的利用価値は十分意義あるといえる。

副作用に関しては、33 例の中では重篤なものには遭遇していないが、他の多くの抗生物質と同様に、いわゆる Drug fever¹⁵⁾、白血球減少、肝機能障害の誘発など、一般的な副作用を一応考慮に入れておく必要がある。

参考文献

- 1) 桜井 実: Cefotiam (SCE-963) の骨感染症に対する効果。Chemotherapy 27 (S-3): 492~503, 1979
- 2) 五島瑤智子: 起炎菌の問題点。第 1 回骨関節感染症研究会, 東京, 1978
- 3) 林浩一郎, 大野敦也, 進藤裕幸, 陶山哲夫, 及川淳, 沢畑辰男, 光沢栄三, 中山和彦: 筑波大学付属病院開院以来の検出菌 4,099 菌の分析。1979, 整形災害外科 23(8): 849~853, 1980
- 4) 若菜一郎, 丸岡 隆, 吉川泰生, 立石博臣, 畑中生稔, 桜井 修, 中野謙吾: 最近の整形外科領域における感染症疾患と薬剤耐性について。第 2 回骨・関節感染症研究会抄録 1979, 整形災害外科 23(8): 939~940, 1980
- 5) 清水喜八郎: 感染症原因菌の動向。今日の化学療法 (上田 泰, 真下啓明編) 3~13 頁, ライフサイエンス, 1980
- 6) 西田 実, 上村利明, 岡田直彦, 松本佳巳, 峯靖弘, 村川武雄: 新しい Cephalosporin, Ceftizoxime (FK 749) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 28 (S-5): 83~97, 1980
- 7) 桜井 実, 本間哲夫, 松本 昇: 股関節部手術における骨髄への Cephalothin の移行濃度について。整形外科 29(6): 485~491, 1978
- 8) COMPERE, E. L.; W. I. METZGER & R. N. MITRA: The treatment of pyogenic bone and joint infections by closed irrigation (circulation) with a non-toxic detergent and one or more antibiotics. J. B. J. S. 49-A: 614~624, 1967
- 9) 桜井 実: 化膿性骨髄炎および外傷に伴う骨感染症に対する治療法。現代外科学大系年間追補, 199~222 頁, 中山書店, 1976
- 10) 桜井 実: 骨・関節感染症。今日の化学療法 (上田 泰, 真下啓明編) 225~238 頁, ライフサイエンス, 1980
- 11) FOGELBERG, E. V.; E. K. ZITZMANN & F. E. STINCHFIELD: Prophylactic penicillin in orthopedic surgery, J. B. J. S. 52-A: 95~98, 1970
- 12) パネルディスクカッソン『術後感染防止』, 日整会誌 51: 751~756, 1977
- 13) 桜井 実: Cephalosporin 系抗生物質の骨髄内移行濃度について。臨整外 14: 261~268, 1979
- 14) 桜井 実: Cefotiam (SCE-963) の骨髄血液への移行について。Chemotherapy 27 (S-3): 138~144, 1979
- 15) 伊藤昌男: 副作用の頻度と特性—セファロシン。最新医学 32(8): 1529~1535, 1977

THERAPEUTIC EFFECT OF CEFTIZOXIME ON BONE AND JOINT INFECTION

MINORU SAKURAI

Department of Orthopedics, Tohoku University, School of Medicine

TAISA AOYAGI

Department of Orthopedics, Yuri Kumiai Hospital

KIYOSHI HASEGAWA and HIROSHI KITAHARA

Department of Orthopedics, Hiraga General Hospital

YUKIO HOSOGOE

Department of Orthopedics, Kesenuma General Hospital

TAKEHIKO ODE

Department of Orthopedics, Ishinomaki Red-Cross Hospital

NOBUHIRO OHIRA and SYUJI TAKAHASHI

Department of Orthopedics, Tohoku Rosai Hospital

CHIHARU OIZUMI

Department of Orthopedics, Miyagino Hospital

JUNZO AKABAYASHI and CHISATO DOI

Department of Orthopedics, Sendai National Hospital

SHOJI OGAWA

Department of Orthopedics, Ogawa Hospital

SHIGEMI KODAMA

Department of Orthopedics, Yonezawa Municipal Hospital

MASAO ONOGI

Department of Orthopedics, Nagai Municipal Hospital

KOZO NOZAWA

Department of Orthopedics, Fukushima Rosai Hospital

SHIRO TABATA

Department of Orthopedics, Iwaki Municipal Iwaki Public General Hospital

Clinical investigations on Ceftizoxime, a new parenteral cephalosporin derivative, were made in the orthopedic field.

Twenty-eight patients with osteomyelitis and 5 patients with arthritis were treated with Ceftizoxime administered by intravenous drip infusion at a dosage of 1.0 g twice daily, as a rule. The duration of administration ranged from 7 to 52 days, 16 days on the average.

Of 23 cases of acute osteomyelitis or arthritis including recurrent acute stage of inflammation, the clinical response to the drug was excellent in 12 cases, good in 8 cases and poor in 3 cases. Of 9 chronic osteomyelitis cases, the results of the treatment were rated as excellent in 4, good in 4 and poor in 1; one chronic arthritis case was categorized as having an excellent result. No significant difference was thus observed between acute and chronic cases of infection in therapeutic efficacy of the drug.

From 26 cases of entire 33, 16 species (37 strains) of causative organisms were detected. Measurement of MICs of Ceftizoxime, Cefazolin and Cefotiam against 16 strains of these 37 showed that Ceftizoxime was remarkably active against *E. coli*, *Proteus*, *Serratia* and *Enterobacter* (with MICs being as low as $\leq 0.025 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$), though relatively less effective against *S. aureus* and *S. epidermidis*.

Undesirable side effects encountered were fever, itching and a sensation of abdominal inflation seen in one case each.