

Ceftazidime (SN401) に関する基礎的研究

—臨床分離株感受性ならびに黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎における髄液中移行—

小 林 裕

神戸市立看護短期大学・神戸市立中央市民病院小児科

春田恒和・黒木茂一・大倉完悦

神戸市立中央市民病院小児科

新注射用 cephem 剤 Ceftazidime (CAZ, SN401) について基礎的研究を行なった。

本剤の各種臨床分離株に対する MIC を Cefotaxime, Ceftizoxime, Cefoperazone と比較した。*Staphylococcus* に対しては、本剤は他の 3 剤におよばなかった。グラム陰性桿菌では、本剤は多くの腸内細菌で Cefotaxime, Ceftizoxime より若干劣るものの、indole 陽性 *Proteus* ではほとんど差がなく、*S. marcescens* では Ceftizoxime にわずかにおよばなかったが、Cefotaxime よりはやまさった。また、Cefoperazone よりはすべての菌種においてすぐれていた。*P. aeruginosa* に対しては、上記 3 剤はもちろん、Cefsulodin と比べてもややすぐれ、 $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下で 15 株のうち 10 株の発育を阻止した。

S. aureus 髄膜炎家兎 5 羽に対して本剤 100mg/kg 静注後の血中濃度のピークは、全例投与後 15 分であり、平均 $107\mu\text{g/ml}$ であった。髄液中濃度のピークは平均値で投与後 45 分にあり、 $10.4\mu\text{g/ml}$ で、髄液血清比百分率は 9.72%、血中濃度半減期は平均 49.6 分、髄液中濃度のそれは 138 分で、髄液血清比は 2.78、曲線下面積髄液血清比百分率は、15~60 分 11.7%、15~120 分 16.2%、15~180 分 19.4% であった。

この成績は本剤の髄液中移行が各種 β -lactam のうち最上位の一つであることを示し、各種臨床分離菌株に対する MIC も考慮すると、本剤が *S. pneumoniae* およびグラム陰性菌に起因する髄膜炎に奏効する可能性を強く示唆しており、髄膜炎に本剤を臨床試用するに十分な根拠を与えたと考えられる。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は、英国 Glaxo 社で開発された、7 位に aminothiazolyl carboxypropyl oxyimino 基、3 位に pyridine を導入した注射用新 cephem 系抗生剤で、広い抗菌スペクトラムを持ち、 β -lactamase に対する安定性にすぐれ、生体内で代謝されない特長を有している¹⁾。

本剤の安全性は種々の試験で確かめられており、1981 年から開始された成人領域における臨床第二相試験の成績が、1982 年 6 月の第 30 回日本化学療法学会において、新薬シンポジウムとして討議された結果、その有用性が認められた。われわれもその一員として基礎的研究を行ない、若干の知見を得たので報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離株感受性

当院中検において各種臨床材料からの分離された *S. aureus* 15 株、*S. epidermidis* 42 株、*E. coli* 69 株、*S. typhi* 4 株、*Salmonella* group B 3 株、*K. pneumo-*

niae 23 株、*K. oxytoca* 42 株、*P. mirabilis* 11 株、indole 陽性 *Proteus* 13 株、*Enterobacter* sp. 12 株、*Citrobacter* sp. 6 株、*S. marcescens* 7 株、*P. aeruginosa* 15 株、計 262 株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会法²⁾に準じて測定し、Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ) と比較した。なお、*P. aeruginosa* については Cefsulodin (CFS) も対照に用いた。接種菌量は 10^6cells/ml とした。

2. 髄液中移行

体重 $1.5\sim 2\text{kg}$ の白色健常家兎 5 羽に、既報³⁾の方法で *S. aureus* 髄膜炎を惹起し、本剤 100mg/kg を静注後、15 分毎に 8 回、次いで 30 分毎に 2 回、すなわち 3 時間までに計 10 回血液、髄液を採取し、これら試料中の薬剤濃度を測定し、得られた濃度曲線から曲線下面積 (AUC) および半減期 ($T_{1/2}$) を算出した³⁾。なお、最後の検体採取後家兎を屠殺剖検し、髄膜炎を確認した。

薬剤濃度の測定法は、*P. mirabilis* ATCC 21100 株 (10⁶ cells/ml) を検定菌とする paper disc 法で行なった。使用培地は DST agar (Difco, 7ml/plate), standard は 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で作製した。本法の測定下限は 0.1μg/ml であった。

II. 成績

1. 臨床分離株感受性

成績を Table 1, 2 に示した。*S. aureus* 15 株では、本剤の MIC は 3.12~12.5μg/ml に分布し、ピークは 6.25μg/ml にあり、CTX, CZX, CPZ より 2段階程度劣っていた。*S. epidermidis* 42 株では、各薬剤とも MIC の分布範囲が広く、CTX, CZX では 100μg/ml 以上の耐性株もみられた。ピークは本剤が 6.25~12.5μg/ml で、CTX 0.78~1.56μg/ml と 12.5μg/ml, CZX 0.39~1.56μg/ml と >100μg/ml, CPZ 1.56~3.12μg/ml であり、他剤より 2段階程度劣る成績であった。

E. coli 69 株では、本剤の MIC は 0.025~0.39μg/ml

に分布し、分布範囲はもっとも狭かったが、ピークは 0.1~0.2μg/ml にあり、CTX の 0.025~0.1μg/ml, CZX の 0.025~0.05μg/ml のピークにはおよばなかった。CPZ の分布範囲は 0.025~100μg/ml と非常に広く、0.05~1.56μg/ml にわたって低いピークがあり、本剤の方が明らかにまさっていた。*S. typhi* 4 株, *Salmonella* group B 3 株でも、本剤の MIC は CTX, CZX より 1~2段階劣り、CPZ より 2段階すぐれていた。

K. pneumoniae 23 株では、本剤の MIC は 0.05~1.56μg/ml に分布し、ピークは 0.1~0.2μg/ml にあったのに対して、CTX のピークは 0.05μg/ml, CZX は 0.0125μg/ml と本剤よりすぐれていた。逆に CPZ は 0.1~50μg/ml に分布し、ピークは 0.2μg/ml と本剤より劣っていた。*K. oxytoca* 42 株でも同様で、ピークは本剤 0.05~0.1μg/ml, CTX 0.025μg/ml, CZX 0.0125μg/ml, CPZ 0.78~1.56μg/ml であった。

P. mirabilis 11 株では、本剤の MIC は 0.05~0.2

Table 1 Sensitivity of the clinical isolates to ceftazidime(CAZ) and other cephem antibiotics

(Inoculum size : 10⁶ cells/ml)

Organism	No. of strains	Drug	MIC (μg/ml)																
			≤0.0063	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	CAZ										2	12	1					
		CTX ¹⁾									2	12	1						
		CZX ²⁾										8	7						
		CPZ ³⁾										10	5						
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	42	CAZ										3	18	8	6	7			
		CTX								3	9	12	5		6	3	1	2	1
		CZX							1	7	9	7	4	1		3	3		7
		CPZ								1	6	14	13	6	2				
<i>Escherichia coli</i>	69	CAZ			4	5	28	26	6										
		CTX		3	15	28	16	5	1	1									
		CZX	3	6	20	29	7	3		1									
		CPZ			2	6	10	11	7	11	7	3	5	3	2			2	
<i>Salmonella typhi</i>	4	CAZ						4											
		CTX				4													
		CZX		1	3														
		CPZ								4									
<i>Salmonella</i> group B	3	CAZ						2	1										
		CTX					2	1											
		CZX				2		1											
		CPZ									2	1							
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	CAZ				2	8	9	3		1								
		CTX			5	13	4	1											
		CZX		14	6	2		1											
		CPZ					1	10	4	1	4		2				1		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	42	CAZ				14	16	7	3	2									
		CTX		1	23	4	4	1	4	5									
		CZX	11	21		8	2												
		CPZ							2	14	10	1		1		4	7	3	

1) CTX : cefotaxime, 2) CZX : ceftizoxime, 3) CPZ : cefoperazone

$\mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.05\mu\text{g/ml}$ に 9 株が集まっていたのに対して、CTX のピークは $0.025\mu\text{g/ml}$ 、CZX は $\leq 0.0063\mu\text{g/ml}$ と本剤よりすぐれ、CPZ は $0.78\mu\text{g/ml}$ で本剤より劣っていた。indole 陽性 *Proteus* 13 株では、本剤の MIC は $0.05\sim 0.78\mu\text{g/ml}$ 、CTX $0.025\sim 25\mu\text{g/ml}$ 、CZX $\leq 0.0063\sim 0.78\mu\text{g/ml}$ 、CPZ $0.78\sim 50\mu\text{g/ml}$ と、各薬剤とも MIC 分布が広く、あまり明瞭なピークは示さなかった。CPZ は明らかに劣り、他の 3 剤間にはそれ程の差はなかったが、そのうちでも本剤の分布域がもっとも狭く、 $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下で 12 株が抑制され、ややすぐれている印象であった。

Enterobacter sp. 12 株では、 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した株が各薬剤とも 3 株ずつみられ、残り 9 株は $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下で、そのピークは本剤および CTX で $0.2\mu\text{g/ml}$ 、CZX $0.1\mu\text{g/ml}$ 、CPZ $0.39\mu\text{g/ml}$ であった。*Citrobacter* sp. 6 株でも、 $50\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した株が各薬剤とも 2 株みられ、残りの 4 株は、本剤が $0.2\sim 0.78\mu\text{g/ml}$ 、CTX $0.1\sim 0.2\mu\text{g/ml}$ 、CZX $0.1\sim 0.39\mu\text{g/ml}$ 、CPZ $0.39\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ に分布し、CTX がもっとも良く、次いで CZX、本剤、CPZ の順であった。

S. marcescens 7 株では、本剤の MIC は $0.1\sim 0.2\mu\text{g/ml}$ に 3 株、 $0.78\sim 1.56\mu\text{g/ml}$ に 4 株が分布し、CTX $0.1\sim 6.25\mu\text{g/ml}$ 、CPZ $0.78\sim 100\mu\text{g/ml}$ より明らかにすぐれていたが、CZX では MIC の低い株が $0.025\sim 0.05\mu\text{g/ml}$ に 3 株あり、本剤よりややすぐれている印象であった。

P. aeruginosa 15 株では、本剤の MIC は $0.78\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $1.56\mu\text{g/ml}$ にあった。CPZ は $1.56\sim 50\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークが $6.25\mu\text{g/ml}$ で本剤の方が明らかにすぐれていた。CFS は $1.56\sim 100\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $1.56\sim 3.12\mu\text{g/ml}$ であり、本剤は CFS と比べても若干まさる成績であった。CTX、CZX は CPZ よりさらに 2~3 段階劣った。

すなわち、本剤は *Staphylococcus* では他の 3 剤より抗菌力は劣っていた。グラム陰性桿菌では、CTX、CZX にはおよばない菌種が多かったものの、CPZ よりは全菌種においてすぐれていた。indole 陽性 *Proteus* では、CPZ を除く 3 剤間の抗菌力にほとんど差がなかった。*S. marcescens* では CZX にはわずかにおよばなかったが、CTX よりややすぐれ、*P. aeruginosa* では、CTX、CZX、

Table 2 Sensitivity of the clinical isolates to ceftazidime(CAZ) and other cephem antibiotics

(Inoculum size : 10^8 cells/ml)

Organism	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																
			≤ 0.0063	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Proteus mirabilis</i>	11	CAZ				9	1	1											
		CTX ¹⁾		2	6	3													
		CZX ²⁾	8	3															
		CPZ ³⁾						1	1	8		1							
Indole positive <i>Proteus</i>	13	CAZ				3	3	4	2	1									
		CTX			2	4	2		1	2	1				1				
		CZX	1	3		1		2	1	5									
		CPZ							2	6	3	1				1			
<i>Enterobacter</i> sp.	12	CAZ					2	5	2						1		1	1	
		CTX			1	2	1	5						1				2	
		CZX		2	1	1	4	1									1	1	1
		CPZ				1	1		6	1				1				2	
<i>Citrobacter</i> sp.	6	CAZ						2	1	1								2	
		CTX					2	2								1	1		
		CZX					2	1	1								1	1	
		CPZ							2	1				1		1	1		
<i>Serratia marcescens</i>	7	CAZ					2	1		2	2								
		CTX					2	1				2	2						
		CZX			1	2				2	2								
		CPZ								2	1			1	1			2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	CAZ								1	9	2	2	1					
		CTX											1	2	6	2	1	3	
		CZX												1	2	7	1	4	
		CPZ									1	2	8	2	1	1			
CFS ⁴⁾									7	5	2					1			

1) CTX : cefotaxime, 2) CZX : ceftizoxime, 3) CPZ : cefoperazone, 4) CFS : cefsulodin

Table 3 The serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of ceftazidime(CAZ) after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Specimen	Minutes after an i.v. administration										CSF sugar Blood sugar (%)
		15	30	45	60	75	90	105	120	150	180	
1	Serum	128	110	86	74	58	47	34	27.5	21.5	17.5	63.0
	CSF	4.0	7.3	7.1	9.3	8.7	8.7	7.7	7.7	7.3	6.9	
2	Serum	121	86	68	50	34.5	28	22	18	12.8	8.0	78.7
	CSF	4.3	6.5	11.5	9.3	8.0	6.3	6.9	6.3	6.3	5.6	
3	Serum	110	90	66	52	32	25.5	19	16.8	13	9.0	63.3
	CSF	13.8	16.5	19.0	16.8	13.0	11.2	8.3	7.8	7.3	6.3	
4	Serum	86	63	48	42	31	27	22.8	19.8	15.5	12.8	87.0
	CSF	1.18	2.55	4.5	5.6	4.65	3.55	3.45	3.25	3.1	2.9	
5	Serum	90	62	52	39	32	24	19	15.5	12.5	9.0	52.1
	CSF	6.1	7.1	9.8	10.0	7.3	6.5	6.9	6.5	5.1	4.5	
Mean ± standard error	Serum	107 ± 8.29	82.2 ± 9.01	64.0 ± 6.72	51.4 ± 6.14	37.5 ± 5.16	30.3 ± 4.23	23.4 ± 2.77	19.5 ± 2.12	15.1 ± 1.70	11.3 ± 1.76	69.0
	CSF	5.88 ± 2.13	7.99 ± 2.30	10.4 ± 2.46	10.2 ± 1.82	8.33 ± 1.35	7.25 ± 1.28	6.65 ± 0.84	6.31 ± 0.82	5.82 ± 0.79	5.24 ± 0.71	

Table 4 The half-lives ($T_{1/2}$) and areas under the curve (AUC) of ceftazidime(CAZ) after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	$T_{1/2}$ (min.)			AUC (min· μ g/ml)								
	CSF	Serum	CSF/Serum	15~60 min.			15~120 min.			15~180 min.		
				CSF	Serum	%	CSF	Serum	%	CSF	Serum	%
1	269	53.5	5.03	315.75	4,455	7.09	819.75	7,301.25	11.2	1,257.75	8,621.25	14.6
2	138	42.5	3.25	372	3,592.5	10.4	807	5,370	15.0	1,174.5	6,144	19.1
3	82.0	43.8	1.87	762	3,555	21.4	1,434	5,218.5	27.5	1,864.5	5,995.5	31.1
4	131	60.6	2.16	156.6	2,625	5.97	397.725	4,300.5	9.25	582.975	5,254.5	11.1
5	103	49.8	2.07	374.25	2,677.5	14.0	808.5	4,211.25	19.2	1,126.5	4,953.75	22.7
Mean	138	49.6	2.78	396.45	3,381	11.7	853.725	5,280.75	16.2	1,201.575	6,195.75	19.4

CPZ はもちろん、CFS に比べても若干まきっていた。

2. 髄液中移行

本剤 100 mg/kg 静注後の各採取時点における血中、髄液中濃度を Table 3 に示した。血中濃度のピークは全例とも投与後 15 分にあり、平均 107 μ g/ml であった。髄液中濃度のピークは 2 羽が投与後 45 分で 11.5~19.0 μ g/ml、3 羽が投与後 60 分で 5.6~10.0 μ g/ml、平均すると投与後 45 分、10.4 μ g/ml であった。最高濃度の髄液血清比百分率は 6.51~17.27%、平均 9.72% であった。

血中および髄液中濃度の $T_{1/2}$ および AUC とそれぞれの髄液血清比を Table 4 に示した。血中濃度 $T_{1/2}$ は 42.5~60.6 分、平均 49.6 分、髄液中濃度 $T_{1/2}$ は 82~269 分と相当なばらつきがあったが、平均は 138 分で $T_{1/2}$ 髄液血清比は 1.87~5.03、平均 2.78 であった。AUC 髄液血清比百分率は、15~60 分 5.97~21.4%、

平均 11.7%、15~120 分 9.25~27.5%、平均 16.2%、15~180 分 11.1~31.1%、平均 19.4% であった。

III. 考 按

抗菌力に関する今回の成績は、シンポジウムでの全国集計成績¹⁾ とほぼ同様であり、本剤の特長は先ず *P. aeruginosa*、次いで *S. marcescens*、indole 陽性 *Proteus* にあると考えられ、海外の諸報告とも一致した成績であった。

髄液中移行も加味して、化膿性髄膜炎の治療に最有力と考えられる本剤および CTX、Latamoxef (LMOX)、Ceftriaxone (CTRX) の 4 剤の各種細菌に対する MIC₉₀ を文献的に比較すると⁴⁻⁷⁾、グラム陽性菌では *S. pneumoniae* において、本剤は 0.2 μ g/ml で、CTRX の 0.1 μ g/ml にはおよばないものの、CTX とは同等であった。*S. faecalis*、*Listeria monocytogenes* には本剤も他剤同様みるべき抗菌力を示さず、他のグラム陽性球菌では

CTX, CTRX の 1/4~1/16 程度の抗菌力であった。しかし LMOX と比べれば, *Staphylococcus* ではほぼ同等であるが, その他の菌種では明らかに本剤がすぐれていた。

グラム陰性菌では, 本剤は LMOX と同等かまたはすぐれており, *E. coli*, *Salmonella*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* だけが, CTX または CTRX のいずれかより劣っていた。しかし, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *Citrobacter* sp. では同等, indole 陽性 *Proteus* (0.2 μ g/ml), *S. marcescens* (0.5 μ g/ml), *P. aeruginosa* (12.5 μ g/ml) では他の 3 剤よりまさっていた。しかも CTX または CTRX のいずれかより劣っているとはいっても, *K. pneumoniae* の 1.6 μ g/ml を除けば, 他のグラム陰性菌では 0.4 μ g/ml 以下の MIC₉₀ であり, かりに化膿性髄膜炎の適格剤の条件として MIC₉₀ を 0.5 μ g/ml 以下と設定すると, 本剤は *S. pneumoniae* と *P. aeruginosa* 以外のグラム陰性菌には適格となる。*P. aeruginosa* に対して奏効すると考えられる β -lactam 剤は今までにはなく, アミノ配糖体の薬剤も髄腔内注入なしでは薬効を期待するのは無理である。本剤の MIC 分布を全国集計¹¹⁾ でみると, *P. aeruginosa* 1,836 株中 416 株 (22.7%) が 0.78 μ g/ml 以下, 1,036 株 (56.4%) が 1.56 μ g/ml 以下で発育を阻止され, 一部の菌株には奏効する可能性が生じた。

本剤の髄液中移行を今までに得られた各種 β -lactam 剤の平均値と比較すると (Table 5), 最高髄液中濃度では LMOX, Cefmetazole (CMZ), 最高濃度髄液血清

比百分率では LMOX, CPZ, 2 時間までの髄液血清比百分率では LMOX, Ampicillin (ABPC) についていずれも第 3 位, $T_{1/2}$ 髄液血清比では CZX, Cefbuperazone (CBPZ), Cefpiramide (CPM) について第 4 位で, 本剤の均整のとれたすぐれた移行態度を示すといえる。しかも個体差はあったが, もっとも移行の悪かった No. 4 の家兎でも, 最高髄液中濃度 5.6 μ g/ml, 最高濃度髄液血清比百分率 6.51%, 2 時間までの AUC 髄液血清比百分率 9.25%, $T_{1/2}$ 髄液血清比 2.16 (Table 3, 4) で, この値は Penicillin G よりはるかにすぐれ, CTX とほぼ同等, ABPC に比べてもそれ程の遜色はなかった。KRASINSKI & NELSON⁹⁾ は幼若ラットの *H. influenzae* 髄膜炎を用いて検討し, 本剤の髄液中濃度は血中濃度の 22.8% であったと報告している。

現在までに化膿性髄膜炎の臨床例は 2 例あり, 1 例⁹⁾ は 52 歳の *E. cloacae* (MIC 0.5 μ g/ml, MBC 1.0 μ g/ml) 髄膜炎で, 髄液所見は急速に改善され菌も消失した。1g 静注後の髄液中濃度は 10.1 \pm 0.6 μ g/ml であった。他の 1 例¹⁰⁾ は, 62 歳の *P. aeruginosa* 髄膜炎で, 1 日 6g の投与で除菌され治癒した。菌の MIC および髄液中濃度は示されていない。これらの報告はわずかに 2 例にすぎないが, 上述の成績も考慮すると, 本剤は化膿性髄膜炎の治療に有望であり, 臨床試用に充分値すると考えられる。

本症に対する第一次選択剤として CTX が有力なことは既に述べた通りであるが¹¹⁾, *Listeria monocytogenes*, 腸球菌は抗菌域外にあり, *Staphylococcus*, *P.*

Table 5 Maximum concentrations (C_{max}), areas under the curve (AUC), half-lives ($T_{1/2}$) in CSF, and their CSF/serum ratios after an intravenous administration of 100 mg/kg of various β -lactams in staphylococcal meningitis in rabbits

Antibiotic	C_{max}			AUC up to 2 hrs.		$T_{1/2}$	
	CSF (μ g/ml)	T_{max} (min.)	$\frac{CSF}{serum}$ (%)	CSF (min· μ g/ml)	$\frac{CSF}{serum}$ (%)	CSF (min.)	$\frac{CSF}{serum}$
Ceftazidime	10.4	45	9.7	854	16.2	138	2.78
Cefpiramide	4.10	45	3.3	357	9.64	159	3.30
Cefotaxime	5.03	30	4.4	369	11.7	47.6	1.6
Cefoperazone	6.57	45	12.2	806	12.7	54.2	1.31
Ceftizoxime	6.42	30	5.0	575	8.9	122.3	4.16
Latamoxef	20.8	45	22.1	1,501	18.7	70.9	2.01
Cefmetazole	12.6	30	6.0	549	9.6	21.0	0.88
Cefoxitin	8.68	15	4.7	479	9.84	41.9	1.78
Cefotetan	4.99	60	1.2	430	3.0	86.8	2.69
Cefbuperazone	6.49	60	3.9	575	9.93	131	3.74
Cefazolin	9.85	45	4.1	801	7.3	116	2.7
PenicillinG	2.19	15	1.4	123	3.7	37.8	1.59
Ampicillin	5.18	30	7.2	314	16.8	52	2.08
Carbencillin	9.54	15	9.0	348	11.6	23	1.3
Methicillin	2.68	15	1.8	102	3.0	18.8	1.0

aeruginosa にも不十分である。現在 McCracken らが比較試験を行なっている LMOX と ABPC の併用 (私信) は、ABPC が *Listeria* と腸球菌をカバーするが、他の 2 菌種には同様に不十分である。本剤は *S. agalactiae* にはあまり効果がみられない (MIC_{90} 1.6 $\mu\text{g/ml}$ ¹¹⁾) ことから、単独での第一選択剤にはなり得ないが、LMOX に代えて本剤を ABPC と併用すれば、*P. aeruginosa* を部分的にもせよカバーできる可能性を生じ、さらに本剤が β -lactamase に安定であり¹²⁾、その誘導能も少ない¹³⁾こともあわせて考えると、今後検討する価値があらうと考えられる。

文 献

- 1) 第 30 回日本化学療法学会：新薬シンポジウム I。SN401 (Ceftazidime)。1982 (東京)
- 2) 五島瑛智子，徐慶一郎，河喜多龍祥，小酒井 望，三橋 進，西野武志，大沢伸孝，田波 洋：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968 年制定，1974 年改訂)。Chemotherapy 29 (1) : 76~79, 1981
- 3) MORIKAWA, Y.: Comparative pharmacokinetics of ampicillin and carbenicillin in the cerebrospinal fluid of rabbits with staphylococcal meningitis with reference to half-lives and areas under the curve. Jap. J. Antibiotics 34 (2) : 211~218, 1981
- 4) NEU, H. C.; N. J. MEROPOL & K. P. FU: Antibacterial activity of ceftriaxone (Ro 13-9904), a β -lactamase-stable cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 19 (3) : 414~423, 1981
- 5) NEU, H. C. & P. LABTHAVIKUL: Antibacterial activity and β -lactamase stability of ceftazidime, an aminothiazolyl cephalosporin potentially active against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. 21 (1) : 11~18, 1982
- 6) VERBIST, L.: Comparison of *in vitro* activities of eight β -lactamase-stable cephalosporins against β -lactamase-producing gram-negative bacilli. Antimicrob. Agents Chemother. 19 (3) : 407~413, 1981
- 7) BODEY, G. P.; V. FAINSTEIN & A. M. HINKLE: Comparative *in vitro* study of new cephalosporins. Antimicrob. Agents Chemother. 20 (2) : 226~230, 1981
- 8) KRASINSKI, K. & J. D. NELSON: Pharmacokinetics and efficacy of ceftazidime in experimental *Haemophilus influenzae* b meningitis. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. B) : 339~343, 1981
- 9) WARDLE, J. K.; J. B. SELKON, H. R. INGHAM & R. FREEMAN: Ceftazidime in gram-negative infections: three case reports. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. B) : 313~316, 1981
- 10) DAIKOS, G. K.; J. KOSMIDIS, CH. STATHAKIS, H. GIAMARELLOU, E. DOUZINAS, S. KASTANAKIS & B. PAPATHANASSIOU: Ceftazidime: therapeutic results in various infections and kinetic studies. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. B) : 331~337, 1981
- 11) KOBAYASHI, Y.; Y. MORIKAWA, T. HARUTA, et al.: Clinical evaluation of cefotaxime in the treatment of purulent meningitis in children. Clin. Ther. 4 (Suppl. A) : 89~110, 1981
- 12) LABIA, R.; R. BEGUIN-BILLECOQ & M. GUIONIE: Behaviour of ceftazidime towards β -lactamases. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. B) : 141~146, 1981
- 13) MOUTON, B. P.; G. P. A. BONGAERTS & M. H. van GESTEL: Susceptibility of ceftazidime and other cephalosporins to a range of β -lactamases and their potential as inducing agents. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. B) : 147~152, 1981

FUNDAMENTAL STUDIES ON CEFTAZIDIME

SUSCEPTIBILITY OF CLINICAL ISOLATES TO CEFTAZIDIME AND
THE DRUG PENETRATION INTO THE CEREBROSPINAL FLUID
OF RABBITS WITH STAPHYLOCOCCAL MENINGITISYUTAKA KOBAYASHI¹⁾²⁾, TSUNEKAZU HARUTA²⁾SHIGEKAZU KUROKI²⁾ and KAN-ETSU OKURA²⁾Kobe City College of Nursing¹⁾Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital²⁾

Experimental studies on ceftazidime (CAZ, SN 401), a new injectable cephem antibiotic, was made *in vitro* and *in vivo*. The results obtained were as follows:

Minimum inhibitory concentrations (MICs) of ceftazidime against clinical isolates of various strains were compared with those of cefotaxime, ceftizoxime and cefoperazone. As far as staphylococci were concerned, ceftazidime was found to be not so active as the other 3 drugs. As to Gram-negative bacilli, ceftazidime was almost as active as cefotaxime and ceftizoxime against indole-positive *Proteus*, although it was slightly less active against a number of strains of Enterobacteriaceae. Against *S. marcescens*, ceftazidime was marginally less active than ceftizoxime, but it was more active than cefotaxime. Ceftazidime was superior to cefoperazone in its activity against all the strains studied. Against *P. aeruginosa*, it was shown to be even superior to cefsulodin, no need to say of its superiority over the above 3 antibiotics. Ceftazidime inhibited growth of 10 out of the 15 strains studied at the concentration of 1.56 $\mu\text{g/ml}$ or lower. Following an intravenous dose of 100 mg/kg of ceftazidime in 5 rabbits with *S. aureus* meningitis, the peak serum levels were achieved at 15 min. in all the animals, and the mean serum level was 107 $\mu\text{g/ml}$. The mean peak level of ceftazidime in cerebrospinal fluid (CSF), was 10.4 $\mu\text{g/ml}$, which was attained at 45 min. on the average after the administration. The CSF/serum ratio was 9.72%. The mean serum half-life of ceftazidime was 49.6 min. and its half-life in CSF was 138 min.. Its CSF/serum ratio was 2.78 and the CSF/serum ratios of AUC (areas under the curve) were 11.7% in 15~60 min., 16.2% in 15~120 min. and 19.4% in 15~180 min..

The above results indicate that penetration of ceftazidime is one of the best of those exhibited by various β -lactam antibiotics. When MIC is also taken into consideration, these results strongly suggest high possibility of the excellent clinical effects of ceftazidime against meningitis caused by *S. pneumoniae* and gram-negative bacteria, and they are considered to have offered sufficient grounds for the clinical use of ceftazidime in patients with meningitis.