

Ceftazidime (SN401) の基礎的・臨床的検討

松本文夫・山本 勝

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

高橋孝行・杉浦英五郎・田浦勇二

同 中央検査部

平林哲郎・森田雅之

同 薬剤部

新 cephem 系抗生剤 Ceftazidime (CAZ, SN401) について抗菌力, 吸収, 排泄, 臨床効果を検討したところ, 以下のごとき成績を得た。

1) 抗菌力: 臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および *P. aeruginosa* に対する本剤の MIC はそれぞれ 12.5, 0.2, 0.2, 0.1, 3.13  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示し, *S. aureus* において抗菌力が劣る傾向が認められた。

2) 吸収, 排泄: 臨床使用例のうち腎機能が正常な2名を対象に本剤 1.0g 1時間点滴静注したときの血中濃度は, 点滴終了時 82.6~88.6  $\mu\text{g/ml}$  に達し, その後は急速に減少して, 8時間後には 2.8~3.6  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。本剤の8時間までの尿中回収率は約 85% であった。

3) 臨床成績: 急性腎盂腎炎3例に本剤を使用した。原因菌はいずれも *E. coli* でその MIC は 0.2~0.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。自覚症状の改善および原因菌の消失などにより臨床効果を判定したが, 全例有効の結果を得た。なお本剤による副作用は認められなかった。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は英国 Glaxo 社で開発された aminothiazol 基をもつ新しい注射用 cephem 系抗生剤である。

本剤は各種細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対して強い低抵抗性を有し, グラム陽・陰性菌に対して優れた抗菌力をもつ広域抗生剤である。とくに *P. aeruginosa*, フドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌に対して強力な抗菌力を示し, かつ *in vivo* の実験的混合感染動物に対して優れた防禦効果を有する。

今回われわれは本剤の抗菌力, 吸収, 排泄ならびに臨床効果について検討を行なったのでその成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* それぞれ 50 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標準法に準じて測定した。培地には pH 7.2 の MH 寒天培地を使用し, 一夜培養菌液の 100 倍希釈菌液を用い, その 1 白金耳 (内径 1mm) を接種した。37°C 24 時間培養後完全に発育が阻止された最低の濃度をもって MIC とした。

同時に Cefazolin (CEZ), Cefuroxime (CXM), Cefotiam (CTM), Cefmetazole (CMZ), Cefsulodin (CFS), Cefoperazone (CPZ) の MIC もあわせて測定し, 本剤のそれと比較した。

2. 成績

*S. aureus* に対する CAZ の抗菌力を Fig.1 に示した。12.5  $\mu\text{g/ml}$  で 72% の菌株がその発育を阻止されたが, CEZ, CMZ, CTM, CXM より 4~5 段階程度

Fig.1 Susceptibility of clinical isolates

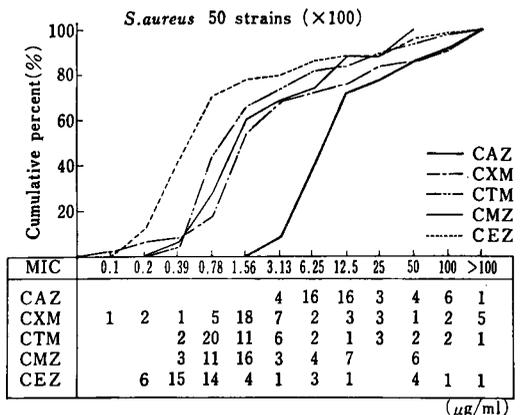


Fig. 2 Susceptibility of clinical isolates

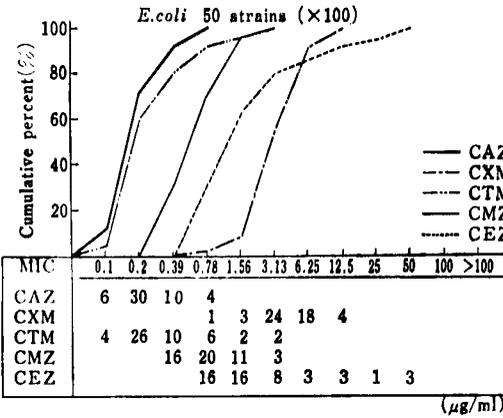
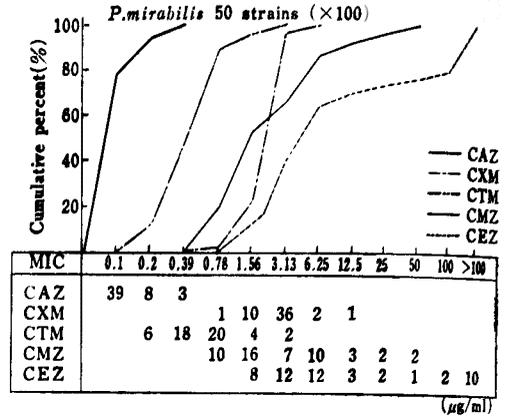


Fig. 4 Susceptibility of clinical isolates



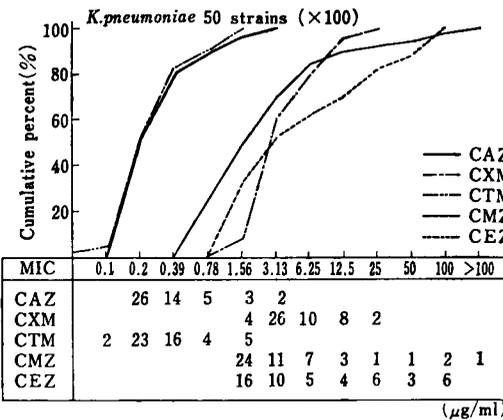
劣った成績であった。

*E. coli* に対する本剤の抗菌力は Fig. 2 のごとくである。本剤の MIC は 0.1~0.78 μg/ml に分布し、ピークは 0.2 μg/ml にあって、0.39 μg/ml の濃度で 50 株中 46 株 (92%) が発育を阻止された。この成績は、CTM より約 2 段階、CMZ, CXM, CEZ より 3~6 段階優れている。

*K. pneumoniae* に対する CAZ の抗菌力は、Fig. 3 のごとくで、MIC のピークは 0.2 μg/ml にあり、全株が 3.13 μg/ml で発育を阻止された。他剤との比較では CTM と同等、CMZ, CEZ, CXM より 4~5 段階程度優れた成績であった。

*P. mirabilis* に対する本剤の MIC 分布を Fig. 4 に示した。ピークは 0.1 μg/ml にあり、全株が 0.39 μg/ml でその発育を阻止された。この成績は CTM より 1 段階、CMZ, CXM より 2~3 段階、CEZ より 5 段階程度優れていた。

Fig. 3 Susceptibility of clinical isolates



*P. aeruginosa* に対する CAZ の MIC は Fig. 5 のごとく、0.39~25 μg/ml に分布し、3.13 μg/ml 以下で 82% の菌株が発育を阻止された。この成績は TOB より 2 段階程度劣るものの、CFS, CPZ より 2~3 段階優れていた。

Fig. 5 Susceptibility of clinical isolates

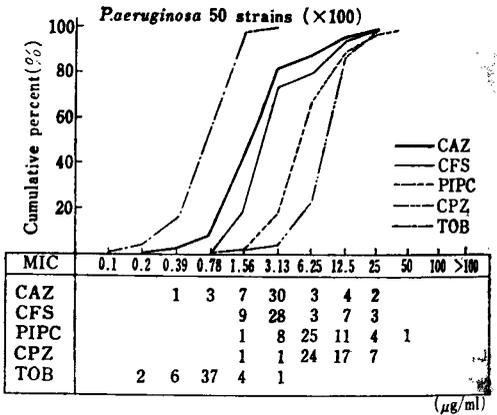


Fig. 6 Susceptibility of clinical isolates to CAZ

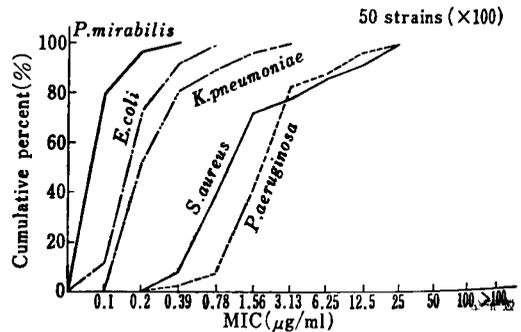


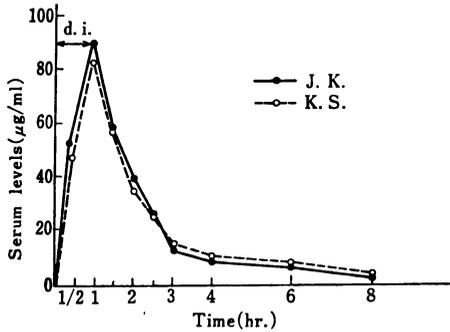
Fig. 6 に CAZ の各種臨床分離菌に対する MIC をまとめた。P. mirabilis, E. coli および K. pneumoniae は 0.39 µg/ml で約 80% の菌株が発育を阻止され、S. aureus と P. aeruginosa がこれに次ぐ抗菌力を示した。

II. 吸収・排泄

1. 測定方法

本剤使用例のうち腎機能が正常である 2 名を対象に、初回の 1.0g 1 時間点滴静注開始後、30 分, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8 時間に採血して血中濃度を測定した。測定は、P. mirabilis ATCC 21100 株を検定菌とした薄層 cup 法によって行ない、標準液は、血中濃度測定では moni-trol を、尿中濃度では、pH 7.0 のリン酸緩衝液 (PBS) を用いて作成した。また尿中排泄については、点滴静注開始後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間の尿

Fig. 7 Serum levels of CAZ (Dose 1g, d. i. 1hr)



Time(hr.)	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	6	8
Serum levels (µg/ml) J.K.	52.5	88.6	57.3	38.1	26.4	12.5	8.2	6.5	2.8
K.S.	44.6	82.6	55.1	34.3	24.9	14.6	9.9	6.9	3.6

中濃度を測定し、この値に尿量を乗じて尿中排泄量を求め、使用量との比から尿中回収率を算出した。

2. 成績

本剤を 1.0g 1 時間点滴静注した際の血中濃度推移は Fig. 7 に示すとおりである。点滴静注開始後 1 時間すなわち点滴終了時にはそれぞれ 88.6 µg/ml, 82.6 µg/ml の値を示し、その後は前者は 151 分、後者は 157 分の血中濃度半減期をもって推移して、8 時間後には、それぞれ 2.8 µg/ml, 3.6 µg/ml の値を維持した。

本剤の尿中排泄量、尿中回収率を Fig. 8 に示した。1.0g 1 時間点滴静注開始 2 時間および 4 時間の尿中濃度は 1,040~2,300, 1,279~1,542 µg/ml であって 4 時間までの尿中回収率は 67~74% であり、8 時間までの尿中回収率は 83~85% であった。

III. 臨床成績

対象症例はいずれも急性腎盂腎炎であって男性 1 例、女性 2 例の計 3 例である。次にこれら症例の概略を記述する。

症例 1 J.K. 60 歳, 男性。

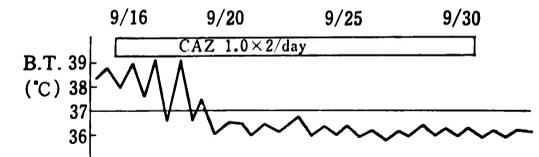
本症例は入院前日尿意頻数、排尿痛を認めたが、そのまま放置していたところ、入院当日の早朝高熱とともに悪寒戦慄、嘔吐、腹部膨満感を呈したため当科を受診した。初診時発汗が著明であり、左肋骨脊椎角部に叩打痛を認めた。また前立腺の腫大はなく、圧痛も認められなかった。

臨床検査では CRP 強陽性、蛋白尿、膿尿、細菌尿を認め、尿中から大腸菌が分離された。

本剤を 1 回 1.0g 1 日 2 回使用したところ、2 日後には平熱化して順調に経過し、14 日間の使用によって治癒した。入院時 GOT, GPT の上昇が認められたが、本剤使用中には上昇傾向なく、本剤中止後正常値に復した。

症例 2 K.S. 40 歳, 女性。

Fig. 9 Acute pyelonephritis, 40y., female



	9/16	9/20	9/25	9/30
WBC	17600	7400	7000	6500
CRP	12+	5+	3+	±
ESR(1hr.)	46	38		20
Urinalysis (#)	(+)	(+)	(-)	(-)
Pyuria				
Bacteriuria (+) E.coli	(-)	(-)	(-)	(-)

E. coli MIC : 0.2 µg/ml  
 Serum levels: 82.6 (1hr.) ~ 14.6 (8hrs.)  
 Urine levels : 2300 (0~2hrs.) ~ 229 (6~8hrs.)

Fig. 8 Urinary excretion of CAZ (Dose 1g, d. i. 1hr)

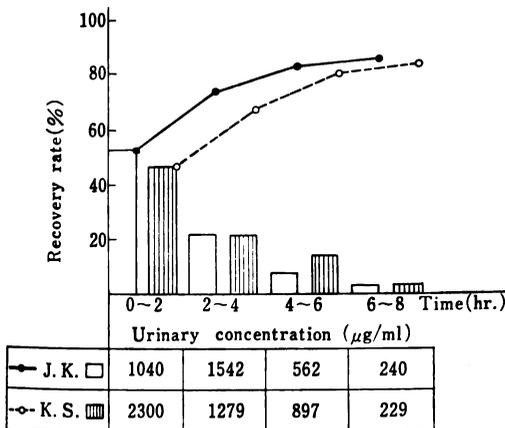


Table 1 Clinical results of CAZ.

Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Causative organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Daily dosis	Clinical effect	Adverse effect
J.K.	60 M	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	0.4	1.0g $\times$ 2 14days	Excellent	—
K.S.	40 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	0.2	1.0g $\times$ 2 14days	Good	—
S.K.	70 F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	0.2	1.0g $\times$ 2 14days	Good	—

Table 2 Laboratory findings before and after administration of CAZ

No.	Case	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		Eosino (%)		GOT (K.U.)		GPT (K.U.)		Al-P (K.A.)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	J.K.	470	417	14.8	13.2	45.4	39.5	2	1	365	27	155	28	14.9	4.9	24.4	18.0	1.79	1.03
2	K.S.	440	429	13.1	13.1	40.2	38.8	1	3	15	20	8	16	5.0	6.2	10.0	10.0	0.78	0.80
3	S.K.	440	456	12.8	13.0	41.0	41.0	2	3	24	30	18	26	6.1	7.8	19.8	16.6	0.86	0.83

本症例は入院前日 38°C の発熱とともに左腰痛を認め、ために翌日当科を受診した。初診時 39°C の発熱と左肋骨脊椎角部の強度の叩打痛を認め、白血球増多、CRP 強陽性、膿尿、細菌尿が認められた。急性腎盂腎炎の診断のもとに本剤を1回 1.0g 1日2回使用したところ4日目には平熱化し、自覚症状の改善とともに、1週後には尿所見は正常化して14日間の使用で治癒した。

症例3 S.K. 70歳、女性。

本症例は入院2日前に 38.5°C ないし 40°C の発熱があり、そのまま放置していたが、2日後に悪寒戦慄とともに腰痛著しく、頻尿をきたしたため、当科を受診した。初診時 40°C の発熱と右肋骨脊椎角部の叩打痛を認め、白血球増多、CRP 強陽性、細菌尿、血尿を認め、急性腎盂腎炎と診断した。直ちに本剤を1回 1.0g 1日2回使用したところ、4日目には平熱化し、白血球数も減少し、CRP も正常化して、14日間の使用によって治癒におもむいた。

#### IV. 副作用

今回の臨床検討ではなんらかの自覚症状を呈した症例はみられなかった。臨床検査値では Table 2 に示すとおり、症例1は使用前 GOT, GPT の上昇を認めたが、本症例は本剤使用中においても GOT, GPT が下降傾向を示し、かつ本剤使用中止後正常値に復した。

#### V. 考 按

##### 1. 抗菌力

Ceftazidime は *P. aeruginosa* はじめブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌にも抗菌力を示し、かつ他剤に比べると、各種臨床分離菌に比較的バランスのとれた抗菌力を

有する点と *in vitro* 効果が優れた点が特長とされている<sup>1-4)</sup>。

今回のわれわれの検討成績でも *S. aureus* に対する抗菌力は CEZ, CTM, CMZ, CXM などより劣るものの、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する抗菌力は強力であり、*P. aeruginosa*, *S. marcescens* に対する抗菌力は従来の第3世代 cephem 系抗生剤に比べ優れている。とくに *P. aeruginosa* の MIC 分布は 0.39~25  $\mu\text{g/ml}$  にあり、3.13  $\mu\text{g/ml}$  によって 80% (MIC<sub>80</sub>) の菌株がその発育を阻止される所見は注目の要がある。

##### 2. 吸収・排泄

臨床使用例いずれも急性腎盂腎炎のうち2例を対象に本剤を初回 1.0g、1時間で点滴静注したときの血中濃度は点滴終了時約 80  $\mu\text{g/ml}$  であった。その後約 2.5時間の血中半減期をもって推移し、点滴静注後8時間までの尿中回収率は約 85% であり、そのときの血中濃度は約 3  $\mu\text{g/ml}$  であった。この成績は HARDING らの成績<sup>5)</sup> や斉藤の集計結果<sup>6)</sup> に比べると血中半減期がやや延長している。この理由については不明である。本剤の尿中回収率は極めて高いが、本剤の排泄機序は糸球体濾過とみなされている<sup>5)</sup>。

##### 3. 臨床成績

急性腎盂腎炎3例に本剤を1回 1.0g、1日2回14日間使用したところ、全例に有効の結果を得た。全例有効の結果を得た理由については、原因菌がいずれも *E. coli* で腎尿路系の合併症(尿流障害)がなく、本剤に対する分離 *E. coli* の感受性が 0.2~0.4  $\mu\text{g/ml}$  であったこ

と、さらに血中濃度が少なくとも8時間、MICを凌駕し、かつ本剤のMICがMBCにほぼ匹敵することなど考えられる<sup>3)</sup>。また1日2gによって有効の結果を得た事実には、本剤の良好な腎移行性が関与したものと思われる。

副作用については、自覚症状の副作用は認められなかったが、1例において使用前GOT、GPTの上昇を認めたが、本症例は本剤使用中においてもGOT、GPTが下降傾向を示し、かつ本剤使用中止後正常値に復したことから、本剤によるものとは考えられない。

#### 文 献

- 1) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムI。SN401 (Ceftazidime), 1982, 東京
- 2) CLARKE, A. M. & S. J. V. ZEMCOV: *In vitro* activity of ceftazidime compared with  $\beta$ -lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (S-B): 57~62, 1981
- 3) JONES, R. N.; A. L. BARRY, C. THORNBERRY, E. H. GERLACH, P. C. FUCHS, T. L. GAVAN & H. M. SOMMERS: Ceftazidime, a pseudomonas-active cephalosporin: *in vitro* antimicrobial activity evaluation including recommendations for disc diffusion susceptibility tests. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (S-B): 187~211, 1981
- 4) WILKINSON, I. D. & L. Q. GENTRY: *In vitro* comparison of ceftazidime and nine other antimicrobial agents against hospital strains of Gram-negative bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (S-B): 53~56, 1981
- 5) HARDING, S. M.; A. J. MONRO, J. E. THORNTON, J. AYRTON & M. I. J. HOGG: The comparative pharmacokinetics of ceftazidime and cefotaxime in healthy volunteers. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (S-B): 263~272, 1981

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFTAZIDIME

FUMIO MATSUMOTO and MASARU YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

TAKAYUKI TAKAHASHI, EIGORO SUGIURA and YUJI TAURA

Central Laboratory, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

TETSURO HIRABAYASHI and MASAYUKI MORITA

Pharmacy, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

Ceftazidime (CAZ, SN401), a new cephem antibiotic, was investigated for antimicrobial activity, absorption and excretion, and clinical effects. The following results were obtained.

1) CAZ had high activity against strains of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *P. aeruginosa*, isolated from patients, and the peaks of the MIC distribution for these strains were at 0.2  $\mu$ g/ml, 0.2  $\mu$ g/ml, 0.1  $\mu$ g/ml and 3.13  $\mu$ g/ml, respectively. CAZ was slightly less active against *S. aureus* and the MIC distribution peak was at 12.5  $\mu$ g/ml.

2) Absorption and excretion: When 1.0 g of CAZ was administered to each of two patients with normal renal function by a 1-hour intravenous drip infusion, the serum levels reached 82.6  $\mu$ g/ml and 88.6  $\mu$ g/ml respectively, at the time when the infusion was over. The serum levels declined rapidly and were 2.8  $\mu$ g/ml and 3.6  $\mu$ g/ml, respectively, after 8 hours.

Urinary recovery rate in the first 8 hours was about 85% after d. i. v. administration of 1.0 g of CAZ.

3) Clinical results: 3 cases of acute pyelonephritis were treated with CAZ in the dose of 2.0 g per day for 14 days. These cases were assessed as 'effective' cases. No abnormal laboratory findings or adverse effects due to CAZ were observed.