

Ceftazidime の臨床的検討

武田 元・庭山昌俊・岩永守登・田中 容
 和田光一・森本隆夫・小林次雄・荒川正昭
 新潟大学医学部第二内科教室

新しい注射用 cephalosporin 系抗生剤である Ceftazidime (CAZ, SN401) は非常に幅広い抗菌スペクトルをもち、特にグラム陰性菌に対する抗菌力は優れ、*Pseudomonas aeruginosa* その他のブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌、*Serratia* などに強い抗菌作用を示す。

CAZ は静脈内投与により高い血中濃度が得られ、血中半減期は 90~100 分くらいである。また、体内で代謝を受けずに大部分が尿中に排泄され、投与後 6 時間までの尿中回収率は約 85% である。

私どもは呼吸器感染症 17 例、20 件、敗血症 4 例、その他 4 例、5 件、総計 25 例、29 件の細菌感染症やその疑いのある症例に CAZ を投与し、著効 3、有効 20、やや有効 3、無効 1、判定不能 2 件という非常に優れた臨床効果を得た。また、原因と思われる細菌を分離した 10 例、11 件の細菌学的効果は、消失 8、減少 1、菌交代 1、不変 1 とやはり優れた結果が得られた。副作用として発疹 1 例、発熱を伴う肝機能障害 1 例を認めたのみで、残りの 23 例にはアレルギー反応などの副作用や CAZ によると思われる検査値の異常を全く認めなかった。

分離菌の MIC は 6 菌種 (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aeromonas hydrophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morgani*, *Enterobacter aerogenes*) 7 株について測定し、*E. aerogenes* を除いて、 10^6 /ml 接種で 0.1~1.56 μ g/ml と低値を示した。

血中濃度は 4 例、喀痰中移行は 2 例において測定され、いずれも十分な治療効果を期待できる成績が得られた。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は英国 Glaxo 社で開発された新しい注射用 cephalosporin 系抗生剤で、その化学構造上の特徴は基本骨格の 7 位の側鎖に aminothiazolyl carboxypropyl oxyimino 基をもつことである。*In vitro* での抗菌スペクトラムはグラム陽性菌から陰性菌にかけて幅広いが、グラム陽性菌、特に Staphylococci では従来の cephem 系抗生剤よりも抗菌力は劣り、また他の cephem 系抗生剤と同様に Enterococci に対してはほとんど感受性を有さない。しかしながら、グラム陰性菌に対する抗菌スペクトラムは非常に幅広く、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* などの多くの菌種に対して、従来の cephem 系抗生剤よりも優れた抗菌力を有する。

その体内動態をみると、腎機能正常者における血中半減期は 90~100 分位で、尿中回収率は投与後 6 時間までで 85% 位である¹⁾。

私どもは CAZ を臨床に使用し、一部の症例について分離菌の MIC と血中や喀痰中濃度を測定する機会を得たので、その成績を報告する。

I. 症例および方法

昭和 56 年 8 月から 57 年 2 月までの 7 か月間における新潟大学医学部附属病院第二内科および関連病院の入院患者のなかで、細菌感染症と診断されたり、それを疑われた 25 例、29 件を対象に CAZ を投与し、その効果と副作用および分離菌の一部の MIC や一部の患者における CAZ の血中や喀痰中濃度を測定した。

症例は 16 歳から 88 歳までの男性 19 人と 20 歳から 76 歳までの女性 6 人で、疾患の内訳は肺炎 12 例、13 件、びまん性汎細気管支炎 2 例、4 件、感染を伴った気管支拡張症 1 例、急性気管支炎 1 例、急性扁桃炎 1 例、敗血症 4 例、左頬部化膿症 1 例、白血病、再生不良性貧血、肺癌患者の不明熱 3 例、4 件であった。

CAZ の投与法は 3 例が one shot 静注で、残りはすべて点滴静注で行なわれた。1 日投与量では、2g が最も多くて 17 件、次いで 4g が 5 件、1g が 3 件、2g から 4g への増量が 2 件、4g から 6g への増量が 1 件、1~2~0.5g が 1 件で、投与期間は 7~69 日であった。

効果の判定は、起因菌の明らかな症例では細菌の消失の有無をみた細菌学的効果と自己覚所見の改善度をみた臨床的効果の二面から実施し、起因菌不明の症例では、自

他覚所見の改善度のみをみて行なった。臨床的效果については主治医の意見を採用し、著効、有効、やや有効、無効の4段階に分けて判定した。副作用については、CAZの投与中連日アレルギー反応などの有無を観察し、治療開始前より治療終了後まで、できるだけ定期的に検尿、検血、生化学的検査などを行ない、CAZによると思われる異常値の発見に努めた。

分離菌のMICの測定は日本化学療法学会標準法²⁾に従って測定した。血中濃度の測定は、*P. mirabilis* ATCC 21100株を検定菌とし、培地にDST agarを用いた薄層ディスク法で行なった。喀痰中濃度の測定は検体に20% N-acetyl cysteine 溶液を喀痰の1/5量を加えてhomogenizeして、血中濃度と同様に測定した。血中および喀痰中濃度測定時の標準液希釈系列の作製は0.1Mリン酸塩緩衝液(pH 7.0)を用いた。

II. 成 績

各症例についての概要はTable 1に示した。個々の症例についての検討は省略するが、疾患別に臨床効果をまとめると、Table 2のようになる。呼吸器感染症では、肺炎の12例、13件のうち有効11例、12件、やや有効1例であった。12例中10例が感染防禦能に影響を及ぼすと思われる重篤な基礎疾患を有し、しかもほとんど起原因菌不明であったにもかかわらずこれは非常に優れた成績であった。び慢性汎細気管支炎の2例、4件はいずれも有効であった。症例13は外来時に抗生剤が投与されていたためか、最初は喀痰中に起原因菌らしい分離菌は認められなかったが、CAZの投与により喀痰量が300mlくらいより50mlくらいに著減した。しかし、CAZの投与を中止した10日後より発熱が出現し、喀痰量も200mlくらいに増加した。喀痰培養では*H. influenzae*が多数分離され、CAZの再投与により解熱し、喀痰量は100mlくらいに減少し、喀痰中の*H. influenzae*は消失した。症例14も発熱を認め、喀痰中より*K. pneumoniae*が分離されたがCAZの投与により解熱し、喀痰中の菌も消失、喀痰量も減少した。二度目のエピソードでは、喀痰中より*H. influenzae*と*K. pneumoniae*を分離したが、これもCAZの投与により消失した。すなわち、び慢性汎細気管支炎の2例、4件はいずれも臨床的に有効であった。

症例18~21の敗血症患者はいずれも基礎疾患をもち、入院加療中に発症したものである。血液からの分離菌は*A. hydrophila*, *P. aeruginosa*と*P. morganii*, *E. aerogenes*および*S. aureus*で*Enterobacter*を除いてすべてCAZの投与により根絶できた。特に、症例18と21は速やかに解熱し、臨床的效果は著効とした。症例19はTOBの併用を必要としたのでやや有効とした。

Table 3は分離菌の一部のMICの成績である。注目すべき症例13-2の喀痰中より分離された*H. influenzae*で、CAZなどのcephem系抗生剤にはMIC 0.2 μ g/ml以下の好感受性を示したのであるが、ABPCにはMIC 200 μ g/ml以上と高度耐性であったことである。敗血症でCAZの投与により血中より菌を根絶できなかった症例20の起原因菌である*E. aerogenes*のMICは25~100 μ g/mlと高値を示した。

症例13と14のび慢性汎細気管支炎の患者において、CAZの血中濃度推移と喀痰中への移行をみたのがFig. 1と2である。投与量はいずれも1gで、前者は1時間、後者は1時間17分で点滴静注されたが、類似した血中濃度推移をとり、最高血中濃度は点滴終了時の60.2と61.3 μ g/mlで、点滴終了後8時間の濃度は、2.3と3.5 μ g/mlであった。喀痰中への移行は前者で4.2~4.3、後者で2.5~3.9 μ g/mlであった。これら2人の患者の

Fig. 1 Concentration in serum and sputum of CAZ administered for a patient with DPB (Case No. 13-1)

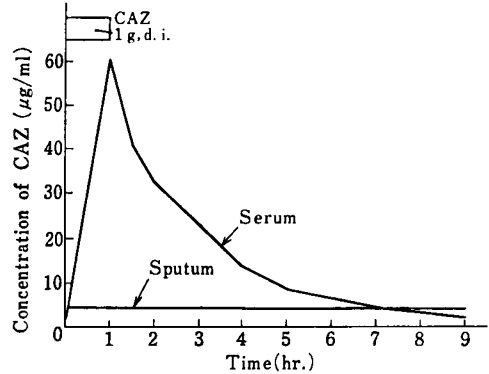


Fig. 2 Concentration in serum and sputum of CAZ administered for a patient with DPB (Case No. 14-1)

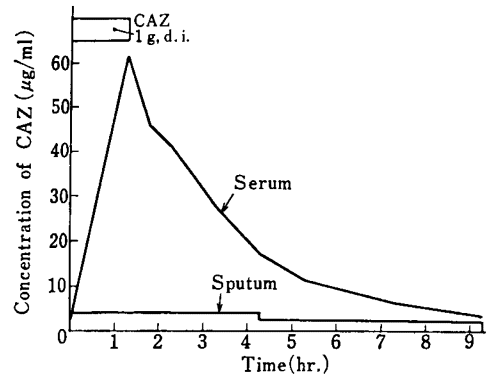


Table 1-1 Results of clinical trial with CAZ

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism	Daily dosage (g × time)	Duration (Day)	Route	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
1	52	M	Pneumonia	None	Unknown	1 × 2	11	d.i.	Unknown	Good	None
2	84	M	Pneumonia	None	<i>P. aeruginosa</i>	2 × 2 3 × 2	52	d.i.	Decreased	Good	None
3	53	F	Pneumonia	Cerebral hemorrhage Acute renal failure	Unknown	1 × 2	10	i.v.	Unknown	Fair	None
4	71	M	Pneumonia	Lung cancer	<i>Serratia</i>	1 × 2	20	d.i.	Exchanged	Good	None
5	67	M	Pneumonia	Lung cancer	Unknown	2 × 2	25	d.i.	Unknown	Good	None
6	76	F	Pneumonia	Lung cancer	Unknown	1 × 2	31	d.i.	Unknown	Good	None
7	77	M	Pneumonia	Pulmonary emphysema	Unknown	1 × 2	35	d.i.	Unknown	Good	None
8	71	M	Pneumonia	Pulmonary emphysema	Unknown	1 × 2	69	d.i.	Unknown	Good	None
9	71	M	Pneumonia	Malignant lymphoma Chronic renal failure	Unknown	1 × 2	48	d.i.	Unknown	Good	None
10	77	M	Pneumonia	Multiple myeloma	Unknown	1 × 2	24	d.i.	Unknown	Good	None
11	60	M	Pneumonia	Liver cirrhosis	Unknown	2 × 1	15	d.i.	Unknown	Good	None
12-1	80	M	Pneumonia	Diabetes mellitus, Cerebral apoplexy, Chronic renal failure	Unknown	1 × 1	13	d.i.	Unknown	Good	None
12-2	80	M	Pneumonia	Diabetes mellitus, Cerebral apoplexy, Chronic renal failure	Unknown	1 × 1	14	d.i.	Unknown	Good	None
13-1	59	M	Diffuse panbronchiolitis	None	Unknown	1 × 2	17	d.i.	Unknown	Good	None
13-2	59	M	Diffuse panbronchiolitis	None	<i>H. influenzae</i>	1 × 2	9	d.i.	Eradicated	Good	Rash

Table 1-2 Results of clinical trial with CAZ

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organism	Daily dosage (g × time)	Duration (Day)	Route	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
14-1	39	M	Diffuse panbronchitis	None	<i>K. pneumoniae</i>	1 × 2	18	d.i.	Eradicated	Good	None
14-2	39	M	Diffuse panbronchitis	None	<i>K. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	1 × 2 2 × 2	12 26	d.i.	Eradicated	Good	None
15	62	F	Bronchiectasis with infection	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i>	1 × 2	7	d.i.	Eradicated	Good	None
16	39	M	Acute bronchitis	Lung cancer	<i>H. influenzae</i>	1 × 2	8	d.i.	Eradicated	Unknown	Fever, Liver disorder
17	20	F	Acute tonsillitis	Acute myeloid leukemia	Unknown	1 × 2	7	d.i.	Unknown	Good	None
18	16	M	Sepsis	Nephrotic syndrome	<i>A. hydrophila</i>	1 × 2	7	d.i.	Eradicated	Excellent	None
19	47	M	Sepsis	Cerebral hemorrhage Acute renal failure	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. morganii</i>	1 × 1 2 × 1 0.5 × 1	10 13 15	i.v.	Eradicated	Fair	None
20	54	F	Sepsis	SLE, RA	<i>E. aerogenes</i>	1 × 1	10	i.v.	Stationary	Poor	None
21	88	M	Sepsis	Cancer of the colon Prostatic hypertrophy	<i>S. aureus</i>	1 × 2	13	d.i.	Eradicated	Excellent	None
22	57	M	Suppuration of the cheek	Cancer of the cheek Interstitial pneumonia	Unknown	2 × 2	53	d.i.	Unknown	Good	None
23-1	31	M	FUO	Acute myeloid leukemia	Unknown	2 × 2	18	d.i.	Unknown	Excellent	None
23-2	31	M	FUO	Acute myeloid leukemia	Unknown	1 × 2 2 × 2	19	d.i.	Unknown	Good	None
24	61	M	FUO	Aplastic anemia	Unknown	2 × 2	66	d.i.	Unknown	Fair	None
25	34	F	FUO	Lung cancer	Unknown	2 × 2	23	d.i.	Unknown	Unknown	None

Table 2 Clinical effects of CAZ in 29 episodes of respiratory tract infections or others in 25 patients

Dingnosis		Episodes	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
RTI	Pneumonia	13	0	12	1	0	0
	Diffuse panbronchiolitis	4	0	4	0	0	0
	Bronchiectasis with infection	1	0	1	0	0	0
	Acute bronchitis	1	0	0	0	0	1
	Acute tonsillitis	1	0	1	0	0	0
Total		20	0	18	1	0	1
Others	Sepsis	4	2	0	1	1	0
	Suppuration of the cheek	1	0	1	0	0	0
	FUO	4	1	1	1	0	1
	Total	9	3	2	2	1	1
Grand total		29	3	20	3	1	2

Table 3 MICs of clinical isolates

Case No.	Organism	CFU/ml	MICs of CAZ and other antibiotics ($\mu\text{g/ml}$)								
			CAZ	CTX	CZX	CMX	LMOX	CFS	GM	AMK	ABPC
13-2	<i>H. influenzae</i>	10 ⁶	0.2	0.025	0.025	0.025	0.2				>200.0
		10 ⁸	0.2	0.025	0.025	0.025	0.2				>200.0
14-2	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2				
		10 ⁸	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2				
	<i>H. influenzae</i>	10 ⁶	0.2	0.025	0.025	0.025	0.2				
		10 ⁸	0.2	0.025	0.025	0.025	0.2				
18	<i>A. hydrophila</i>	10 ⁶	0.1	0.39	0.2	0.2	0.1				
		10 ⁸	0.39	3.13	3.13	3.13	0.1				
19	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	1.56	12.5	25.0	12.5	12.5	1.56	6.25		
		10 ⁸	25.0	100.0	200.0	200.0	200.0	100.0	12.5		
	<i>P. morganii</i>	10 ⁶	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1				
		10 ⁸	6.25	3.13	3.13	6.25	1.56				
20	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁶	25.0	12.5	12.5	6.25	6.25			3.13	
		10 ⁸	100.0	50.0	100.0	25.0	6.25			6.25	

喀痰中より分離された細菌の CAZ に対する MIC は Table 3 のように、すべて 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であったので、少なくとも点滴終了後 8 時間までは、血中も喀痰中も MIC の 10 倍以上の濃度を維持したことになり、臨床的な有効性を裏付けている。

次に、腎機能障害者の 2 人の敗血症患者（症例 18 と 19）で、血中濃度の推移をみた。症例 18 は巣状糸球体硬化症によるネフローゼ症候群の患者で、BUN 80 mg/dl、血清クレアチニン 1.7 mg/dl、クレアチニンクリアランス 32 ml/min であった。浮腫が強かったために、CAZ 1g を 50 ml の 5% ブドウ糖液に溶解し、10 分間で点滴静注した。その血中濃度の推移は Fig. 3 のとおりで、投与前に採血した血清中には、12 時間前に同様に点滴静注された CAZ が 18.6 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で残存していた。点滴終了時に 92 $\mu\text{g/ml}$ と最高値となり、その後漸

減したが、8 時間後でも 20 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を保持していた。血中より分離された *A. hydrophila* の MIC は 0.1 ~ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であったので、常に MIC の 47 倍以上の血中濃度が維持されていたことになり、臨床的に著効を呈したことの裏付けとなった。症例 19 は脳出血のため某病院脳外科で手術を受けた後、急性腎不全に陥り転院してきた患者で、BUN 92 mg/dl、血清クレアチニン 7.1 mg/dl、クレアチニンクリアランス 5 ml/min、尿量 1日 300 ml 以下であった。連日血液透析後に CEZ 1g を投与していたにもかかわらず発熱が出現し、CAZ の投与に変更した。最初、CAZ は 5 時間の血液透析終了時に 1g を静注した。そのときの血中濃度推移は Fig. 4 のとおりで 30 分後に 92.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4 時間後 57.5 $\mu\text{g/ml}$ 、翌日の透析開始時（19 時間後）40.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。血液培養では、*P. aeruginosa* と *P. morganii* が分離

Fig. 3 Serum concentration of CAZ administered for a patient with sepsis due to *A. hydrophila* and nephrotic syndrome (Case No. 18)

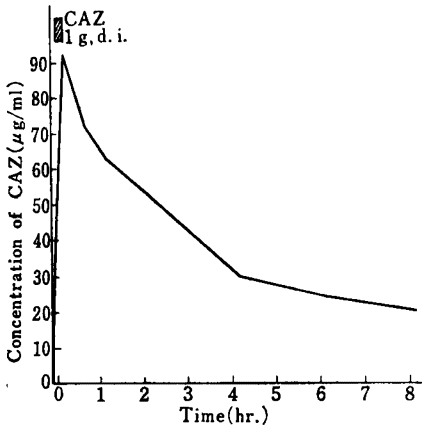
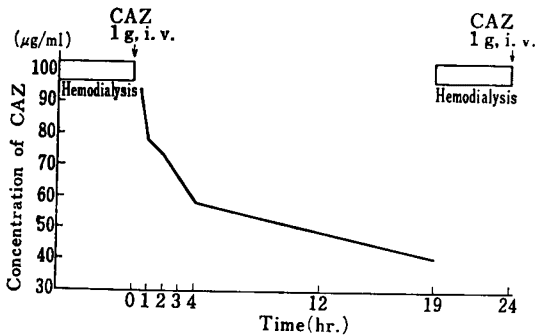


Fig. 4 Serum concentration of CAZ in intravenous administration for a patient with sepsis, postoperative cerebral hemorrhage and acute renal failure (Case No. 19)



され、各々の MIC は 1.56~25 μg/ml と 0.1~6.25 μg/ml であった。血中より細菌は速やかに消失したにもかかわらず解熱せず、CAZ の 1 日投与量を 2g に増量し、TOB 30~60mg/日 を併用してようやく解熱をみた。その原因としては、*P. aeruginosa* 10⁸/ml 接種の MIC が 25 μg/ml と比較的感受性が低かったためか、あるいは尿中からも同じ菌種が分離されており、腎が敗血症の原発巣であった可能性もあり、高度腎機能障害のために腎への CAZ の移行が悪く、速やかに感染を抑制できなかったのではないかと考えられる。

副作用では、1 例に発疹 (症例 13-2) を認め、CAZ の投与中止後 2 日目に消失した。他の 1 例 (症例 16) では発熱と肝機能障害 (GOT, GPT, Al-P の上昇) を認め、CAZ の投与中止により 2 日後に解熱し、肝機能障害も徐々に改善した。その他の症例では、アレルギー反

応などの副作用や Table 4 に示すような CAZ によると思われる検査値の異常は全くみられなかった。

III. 考 察

肺炎 12 例、13 件、び慢性汎細気管支炎 2 例、4 件、感染を伴う気管支拡張症 1 例、急性気管支炎 1 例、急性扁桃炎 1 例、敗血症 4 例、左頬部化膿症 1 例、不明熱 3 例、4 件の計 25 例、29 件に CAZ を投与し、細菌学的・臨床的效果、分離菌の一部の MIC、一部の症例の血中および喀痰中濃度、副作用や検査値の異常の有無について検討を行なった。

細菌学的効果について検討できたのは起因菌の明らかな 10 例、11 件で、そのうち消失 7 例、8 件、減少 1 例、菌交代 1 例、不変 1 例であった。菌交代の 1 例は肺瘍に肺炎を併発した症例で、*Serratia* から *Acinetobacter* に交代した。不変の 1 例は全身性エリテマトーデス (SLE) とリウマチ様関節炎を基礎疾患にもち *E. aerogenes* による敗血症を来した症例で、その MIC は 25 (10⁸/ml)~100 (10⁸/ml) μg/ml と高かった。菌の完全消失率は 72.7% で、内科領域の全国集計 72% と、私どもの成績と一致した¹⁾。

主治医の判定による臨床効果は、著効 3、有効 20、やや有効 3、無効 1、判定不能 2 件で、有効以上の症例は 27 件 (判定不能 2 件を除く) 中 23 件、85% であった。内科領域の全国集計の有効率は 80% で、私どもの症例の有効率が若干高かった¹⁾。

MIC を測定された分離菌の一部 (*H. influenzae* 2 株、*K. pneumoniae* 1 株、*P.morganii* 1 株、*A. hydrophila* 1 株) では、一般に治療効果の期待できる MIC であったが、一部の cephem 系抗生剤 (CTX, CZX, CMX) よりも MIC 値は高く、LMOX とほぼ同じであった。その中で、*H. influenzae* の 1 株は ABPC に高度耐性 (MIC 200 μg/ml 以上) であったが、前述の cephem 系抗生剤に対しては 0.2 μg/ml 以下であった。また、*P. aeruginosa* 1 株は接種菌量 10⁸/ml における CAZ の MIC が CFS と同じで、GM よりも低く、10⁸/ml では CFS よりも低かった。また、他の cephem 系抗生剤に比べて優れていた。これらの成績は諸家の報告と類似していた^{1,3-5)}。

血中動態をみると、2 人の腎機能正常者に CAZ 1g を 60~77 分間で点滴静注した成績では、非常に類似した推移をとり、また、諸家の報告ともほぼ一致した¹⁾。この 2 人はび慢性汎細気管支炎の患者で、同時に喀痰中移行も調べたが、2.5~4.3 μg/ml の濃度で、他の cephem 系抗生剤と類似した成績であった。

腎機能障害者の血中動態はクレアチニンクリアランス 32ml/min. のネフローゼ症候群の患者と急性腎不全で連

Table 4-1 Laboratory tests before and after CAZ therapy

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Eosino (%)	Baso (%)	Neuro (%)	Lymph (%)	Mono (%)	Thrombo- cyte ($\times 10^4$)	GOT (IU/l)	GPT Al-P (IU/l)	s-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	s-Creati- nine (μ g/dl)	Serum Na (mEq/l)	Serum K (mEq/l)	Serum Cl (mEq/l)
1	B 434	12.2	40	14.3	0	0	72	24	4	28.5	15	8 (3.7(K.A.))	0.14	10	0.8	143	4.2	108
	A 425	13.5	41	7.8	15	2	47	33	3	11.3	32	43 (4.4(K.A.))	0.52	8.8	1.0	150	4.7	108
2	B 396	12.0	36.3	7.5						28.6	19	6	141	12	0.6	139	4.2	103
	A 352	11.2	33.3	7.0						17.8	22	11	203	15	0.6	138	4.0	100
3	B 175	5.7	16.3	23.6						46.5	16	14	145	89	1.2	148	4.6	109
	A 327	10.5	31.0	13.7						47.0	18	15	402	56	0.8	145	4.3	106
4	B 454	14.7		10.6	1	0	86	8	5	17.3	23	29	155	13	0.9	143	2.9	102
	A 457	15.3		9.3	2	1	85	9	3	15.6	15	22	170	14	0.9	142	2.9	102
5	B 306	10.3	29.1	1.3	0	2	22	75	1	6.2	61	62	108	12	1.0	140	3.7	105
	A																	
6	B 257	8.9	25.8	4.3	1	0	75	23	1	33.7	17	25	180	21	1.0	137	5.5	100
	A 250	8.9	26.7	3.6						26.4	18	13	165	27	1.3	136	4.7	101
7	B 506	15.4	46.7	7.8	10	0	63	22	5	30.6	22	20	155	11	0.9	141	4.2	107
	A 492	14.6	44.5	6.8						29.0	14	5	181	12	0.9	141	4.3	109
8	B 369	14.2	37.0	8.2	5	0	56	37	2		13	5 (2.2(K.A.))	0.43	11		132	3.8	106
	A																	
9	B 273	7.5	22.6	2.7	0	1	78	15	6	20.0	18	13	100	30	1.7	140	3.6	101
	A 298	8.4	28.0	5.6	2	0	80	18	0	9.5	17	42	199	53	1.7	143	3.0	99
10	B 221	5.8	21.0	1.1	1	0	63	34	2	6.7	11	16	89	17	0.9	131	2.9	100
	A 244		25.0	3.9	0	0	76	9	1	8.2	17	68	173	12	0.9	131	2.7	98
11	B 271	10.2	29.3	3.2	0	0	65	11	5	7.2	58	64	280	20	0.2	135	4.1	97
	A 315	11.5	33.6	4.3	5	1	77	16	0	2.8	18	180	342	44	0.7	135	4.5	96
12-1	B 287	9.4	27.2	5.8						21.0	17	10	180	80	4.8	131	4.7	93
	A 292	9.3	27.6	10.3						38.5	30	33	204	67	3.2	139	4.5	101
12-2	B 292	9.3	27.6	10.3						38.5	21	20	217	76	3.3	138	4.8	100
	A 265	8.6	24.8	9.6						20.8	22	13	182	149	6.7	135	4.3	100
13-1	B 463	13.8	42.3	8.4	2	2	67	21	8	13.1	13	1	153	8	0.8	141	3.9	101
	A 397	12.2	36.2	5.1						28.3	19	2	206	9	0.8	141	4.2	100

Table 4-2 Laboratory tests before and after CAZ therapy

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)	Lymph (%)	Mono (%)	Thrombo- cyte($\times 10^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	s-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	s-Creati- nine(μ g/dl)	Serum Na (mEq/l)	Serum K (mEq/l)	Serum Cl (mEq/l)
13-2	B	397	12.2	36.2	5.1		58	32	6	28.3	19	2	206	0.8	9	0.8	141	4.2	100
	A	399	13.0	36.7	5.6	4	0			38.8	20	6	184	0.4	10	0.8	140	4.5	101
14-1	B	517	15.9	47.7	15.4	1	72	19	4	58.6	16	13	224	0.9	13	1.1	142	4.8	101
	A				12.5	1	77	15	5		19	10	198	0.9	13	1.1	144	4.1	106
14-2	B				12.5	1	77	15	5		19	10	198	0.9	13	1.1	144	4.1	106
	A	439	13.9	40.0	6.1	1	54	40	5	24.6	18	13	181	0.8	12	1.1	143	4.6	109
15	B	347	11.0	32.8	3.3	10	55	32	2	24.2	35	23	118	0.3	14	0.8	139	4.4	104
	A	326	10.5	30.6	3.0	13	23	50	14	24.6	34	20	100	0.6	15	0.7	141	4.1	106
16	B	362	8.4	26.0	10.5	0	93	5	2	48.2	14	8	287	0.8	15	0.9	145	3.3	104
	A	287	7.3	21.7	10.2	1	81	18	0	40.0	84	208	784	1.1	22	0.9	142	3.5	108
17	B	307	10.0	28.1	0.6	0	0	97	3	2.0	13	10	117	0.8	12	0.8	138	4.0	102
	A	260	8.8	23.0	2.2	0	28	63	9	11.3									
18	B	517	15.2	44.1	12.8					21.9	19	4	111	0.4	80	1.7	143	4.1	99
	A	442	13.4	38.2	14.8					31.5	17	17	95	0.5	27	1.1	135	4.5	94
19	B	262	8.4	23.0	2.2	0	68	30	2	2.8	19	10	170	1.2	83	6.2	136	4.5	96
	A	161	5.7	15.0	4.5					6.7	17	13	184	0.8	24	2.7	138	4.1	106
20	B	223	7.0	20.2	2.0					4.7	27	52	104	1.0	79	1.3	145	3.0	102
	A										32	16	190	1.0	72	3.0	142	4.4	91
21	B	283	9.0	26.1	6.3					21.3	14	3	130	0.8	39	1.7	133	5.3	106
	A	256	8.0	23.9	5.4					19.1	16	10	121	0.6	44	2.0	141	4.6	120
22	B	374		41.0	12.9	0	90	6	4	24.0	25	7	140	0.8	11	0.6	144	3.4	107
	A	432	14.0	40.2	7.8	0	80	19	1	25.6	10	16	143	0.6	11	0.7	146	3.2	105
23-1	B	292	8.2	26.0	2.0	6	43	49	2	1.9	24	50	147	0.4	8	0.7	140	3.5	102
	A	348	10.0	32.0	2.4	0	45	44	11	16.7	140	333	274	0.5	11	0.7	139	4.4	105
23-2	B	367	12.9	37.0	8.6	0	39	19	5	16.0	50	64	206	0.5	10	0.9	138	3.9	101
	A	339	10.3	33.5	2.1	0	45	49	6	8.0	98	159	198	0.6	14	0.7	143	4.2	107
24	B	120	4.8	15.0	1.0	0	7	88	5	2.9	144	173	146	1.3	20	1.1	138	4.2	106
	A	155	5.4	13.5	2.0	0	8	91	1	2.0	35	69	337	1.0	19	0.6	136	3.7	102
25	B	385	8.4	32.0	13.5	12	0	72	8	36.4	17	3	516	0.5	6	0.4	137	4.5	101
	A	423	11.9	35.8	9.3	5	0	84	9	50.5	16	4	949	0.4	19	0.5	136	4.9	99

B: before, A: after

日血液透析中の患者の2人について調べたが、両者とも高濃度のCAZが血中に維持され、CAZの排泄は腎が主体であることが裏付けられた。また、血液透析患者では、透析終了時ごとに0.5~1gを静注すれば、十分な血中濃度が保持され、かつ、血中にあまり蓄積することもないであろうと推測された。

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), 東京, 1982
- 2) 藤井良知, 五島 雅智子, 徐 慶一郎, 河喜多危祥, 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. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) HARPER, P. B.; S. M. KIRBY & C. H. O'CAL-

- LAGHAN: *In vitro* properties of GR20263—a highly active broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC* 1: 269~271, 1980
- 4) ACRED, P.; D. M. RYAN, S. M. HARDING & P. W. MUGGLETON: *In vivo* properties of GR 20263. *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC* 1: 271~273, 1980
 - 5) O'CALLAGHAN, C. H.; P. ACRED, P. B. HARPER, D. M. RYAN, S. M. KIRBY & S. M. HARDING: GR20263, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 876~883, 1980

CLINICAL STUDIES ON CEFTAZIDIME

HAJIMU TAKEDA, MASATOSHI NIWAYAMA, MORITO IWANAGA

YO TANAKA, KOUICHI WADA, TAKAO MORIMOTO

TSUGIO KOBAYASHI and MASAOKI ARAKAWA

Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

Ceftazidime (CAZ, SN401) is a new parenteral aminothiazolyl cephalosporin with high broad spectrum antibacterial activity. CAZ was administered for the treatment of 20 episodes in 17 patients with respiratory tract infections, 4 episodes of sepsis and 5 episodes in 4 patients with other bacterial or suspected infections. These patients received the antibiotic for the period ranging from 7 to 69 days at the daily doses of 0.5 to 6 g. Twenty-three of the 29 episodes responded well to the therapy with CAZ.

The isolated causative organisms were 4 strains of *H. influenzae*, 2 strains of *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*, and each 1 strain of *Serratia*, *A. hydrophila*, *P. morgani*, *E. aerogenes* and *S. aureus*. In all strains except for *E. aerogenes* and 1 of the 2 strains of *P. aeruginosa*, causative organisms were eradicated by CAZ. MICs were determined for 7 of those strains, and the MICs for *E. aerogenes* ranged from 25 µg/ml (10^8 CFU/ml) to 100 µg/ml (10^8 CFU/ml). The MICs for the other 6 strains were 1.56 µg/ml or lower with inoculum of 10^8 CFU/ml.

The pharmacokinetic behaviour of CAZ was evaluated in 4 patients. In 2 patients with normal renal functions, the peak serum concentrations following 1 g CAZ intravenous infusion (60 and 77 minutes) were about 60 µg/ml, which was achieved at the completion of injection. The serum levels ranged from 2.3 to 3.5 µg/ml at 8 hours after the administration. In 2 patients with serious renal disfunction (32 and 5 ml/min. of creatinine clearance), the peak serum concentrations were about 90 µg/ml after an intravenous injection, followed by the serum levels above 20 and 40 µg/ml which were sustained for 8 hours and 19 hours, respectively.