

Ceftazidime の基礎的・臨床的研究

二木 芳人・渡辺 正俊・中浜 力

川西 正泰・松島 敏春・副島 林造

川崎医科大学呼吸器内科

新しい注射用 cephalosporin 系抗生剤である Ceftazidime (CAZ, SN401) について基礎的・臨床的検討を行なった。

各種臨床分離株に対する本剤の抗菌力を測定し、Cefotiam (CTM), Cefmetazole (CMZ) のそれと比較した。*S. aureus* に対しては CTM, CMZ に劣る結果であったが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole positive *Proteus*, *S. marcescens* に対しては、いずれも 0.05~0.18 μ g/ml に MIC のピークを認め CTM, CMZ より数段階優れた成績を示した。*H. influenzae* に対する抗菌力は β -lactamase 産生株も含めて全株 0.39 μ g/ml 以下で発育を阻止した。*P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* などブドウ糖非発酵菌についても、本剤の MIC のピークは各々 6.25, 1.56, 3.13 μ g/ml であり、優れた抗菌活性を認めた。

本剤 1.0g 1 時間かけて点滴静注後の最高血中濃度は平均 68 μ g/ml であり 8 時間後までの尿中排泄率は平均 91.2% であった。

臨床観察例は呼吸器感染症 31 例、尿路感染症 1 例を対象に 1 日 1~3g, 2~37 日間使用した結果、効果判定可能の 28 例中、著効 4, 有効 16, やや有効 4, 無効 4 例であった。1 例で軽度の発疹を認めた以外、副作用や検査値の異常は認められず、有用性の高い薬剤であると考えられた。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は、英国グラクソ社で開発された新注射用 cephalosporin 系抗生剤であり、構造上の特徴として 7 位に aminothiazol 基を、3 位側鎖に pyridine を有している。本剤は広い抗菌スペクトルと β -lactamase に対する高い安定性を有しており、特に *P. aeruginosa* を含むブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌群、ならびに *S. marcescens* に対して、従来の cephalosporin 剤に比べ強力な抗菌作用を示すとされている。また静脈内投与後は、投与量に比例して高い血中濃度が得られており、臨床的有効性が期待し得るものであり、同時に安全性も高いものようである^{1,2)}。

今回われわれも、Ceftazidime について基礎的、臨床的検討を行ない、若干の知見を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力

使用菌株は *S. aureus* 209 PJC-1 株, TERASHIMA 株, *E. coli* NIHJ JC-2 株, *K. pneumoniae* ATCC 27736 株および臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, Indole positive *Proteus*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* および *H. influenzae* である。MIC 測定は日本化学療法学会標準法³⁾に従い、pH7.4 の Mueller-Hinton agar (DIFCO) を用いた平板希釈法にて行ない、同時に Cefotiam

(CTM), Cefmetazole (CMZ) の MIC を測定して比較した。なお、*H. influenzae* の MIC 測定には 5% Fildes enrichment (DIFCO) 添加 Mueller-Hinton agar を用いた。

2. 血清中濃度ならびに尿中排泄

肝・腎機能に異常の認められない呼吸器感染症患者 2 例を対象として、本剤 1.0g を生理食塩水 100 ml に溶解し、1 時間かけて点滴静注した。点滴終了直後、30 分, 1, 3, 5, 7 時間後に採血し、血清中濃度を測定した。測定方法は、pH7.4 の D.S.T agar を用い、*P. mirabilis* ATCC 21100 株を指示菌とする平板カップ法によった。同時に 2 時間ごとに分割採尿し、8 時間までの尿中濃度を測定した。

3. 臨床的観察

Ceftazidime 使用症例は 32 例であり、その内訳は、肺炎 14 例、びまん性汎細気管支炎 4 例、感染性気管支喘息、肺癌の混合感染各 3 例などの呼吸器感染症 31 例および慢性膀胱炎 1 例である。性別は男性 16 例、女性 16 例で、年齢は 22 歳から 84 歳、平均年齢 65.3 歳であった。

使用量は 1 回 0.5~1g, 1 日 2~3 回とし点滴静注を行なった。使用期間は 2~37 日間であった。

効果判定は、発熱、咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床

症状、および胸部X線所見、赤沈値、白血球数などの検査成績の改善の程度、ならびに起炎菌消失の有無により、著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。さらに本剤使用前後の末梢血液像、肝、腎機能の変化についても検討した。

II. 成績

1. 抗菌力

Table 1 下段に示すように、*S. aureus* 209PJC-1 株、TERASHIMA 株、*E. coli* NIHJ JC-2 株および *K. pneumoniae* ATCC 27736 株に対する Ceftazidime の MIC はそれぞれ、0.78, 6.25, 0.18, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。臨床分離の *S. aureus* 45 株、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* 各々 49 株、*P. mirabilis* 43 株、Indole positive *Proteus* 23 株、*P. aeruginosa* 48 株、*P. cepacia* 31 株、*Acinetobacter* 44 株および *H. influenzae*

38 株に対する Ceftazidime の感受性分布は Table 1 に示した。接種菌量は全て 10^6 cells/ml である。

S. aureus では Ceftazidime の MIC は 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布を認め、CMZ, CTM には 2~3 段階劣る成績であった。

E. coli では 0.18 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 49 株中 45 株 92% が発育を阻止されており、CMZ より 2 段階程度優れ、CTM とはほぼ同等の成績であった。

K. pneumoniae 49 株でも本剤の MIC は全株 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、CMZ, CTM に比べ優れた抗菌活性を示した。

S. marcescens では本剤の MIC のピークは 0.18 $\mu\text{g/ml}$ であり、100% 発育阻止濃度も 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と低く、他剤に比べ 4~6 段階も優れた成績であった。

P. mirabilis でも MIC のピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であ

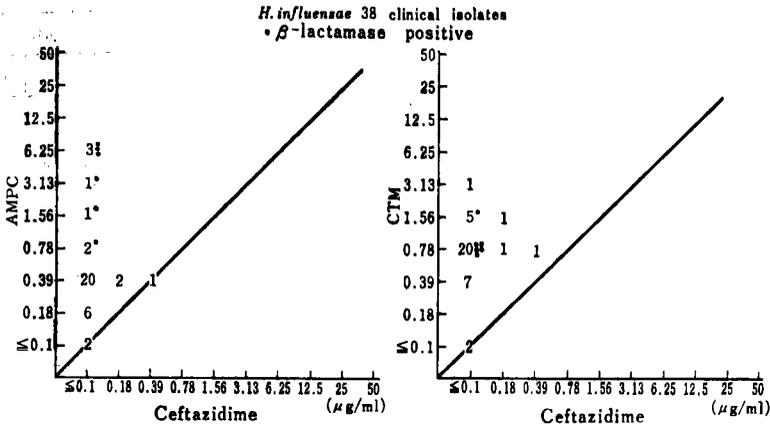
Table 1 Distribution of susceptibility of clinical isolates to Ceftazidime and related antibiotics

Organisms	No. of strain tested	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.18	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	200<	
<i>S. aureus</i>	45	Ceftazidime									33	12						
		CMZ						27	18									
		CTM					7	36	2									
<i>E. coli</i>	49	Ceftazidime		5	27	13	3		1									
		CMZ						12	5	1	1	1						
		CTM			21	20	6		1	1								
<i>K. pneumoniae</i>	49	Ceftazidime			16	28	3	2										
		CMZ					5	30	11	1	1							1
		CTM			2	28	15	3							1			
<i>S. marcescens</i>	49	Ceftazidime			7	34	6	2										
		CMZ								1	25	13	6	2	2			
		CTM					1	5	8	9	5	5	5	2	8	1		
<i>P. mirabilis</i>	43	Ceftazidime	3	29	11													
		CMZ						5	19	17	1	1						
		CTM					17	23	3									
<i>Proteus</i> Indole positive	23	Ceftazidime		8	11	2	1										1	
		CMZ						1	9	4	8		1					
		CTM				1	4	6	1			3	2					2
<i>P. aeruginosa</i>	48	Ceftazidime						1	11	14	16	3	3				1	
		CMZ																47
		CTM																48
<i>P. cepacia</i>	31	Ceftazidime							27	4								
		CMZ												4	26	1		
		CTM																31
<i>Acinetobacter</i>	44	Ceftazidime							8	17	11	5	2	1				
		CMZ										3	12	22	6		1	
		CTM										1	6	21	14		2	
<i>H. influenzae</i>	38	Ceftazidime			35	2	1											
		CTM			2		7		22	6	1							
		CEZ AM-PC			2	6	23		2	2	8	9	9	10				

S. aureus 209P JC-1 ; 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* NIHJ JC-2 ; 0.18 $\mu\text{g/ml}$

S. aureus TERASHIMA ; 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* ATCC27736 ; 0.1 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 1 Correlogram between Ceftazidime and AMPC, CTM



り、0.1 $\mu\text{g/ml}$ では全株が発育を阻止されていた。Indole positive *Proteus* 23 株では、1 株のみ 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示すものがみられたが、他の 22 株はすべて 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であった。

P. aeruginosa に対する Ceftazidime の MIC は、0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布を示し、そのピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、*P. cepacia* でも 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、*Acinetobacter* では 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ で各々発育阻止がみられており、他剤に比べて良好な抗菌活性を示していた。

H. influenzae に対する抗菌力は、CTM、Cefazolin (CEZ)、Amoxicillin (AMPC) と比較したが、Ceftazidime は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 38 株中 35 株、92.1% が感受性を示し、最も優れた成績であった。また、Fig. 1, 2 の correlogram に示すように、AMPC では 0.78, CTM では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した β -lactamase 産生株についても、本剤は全株 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止した。

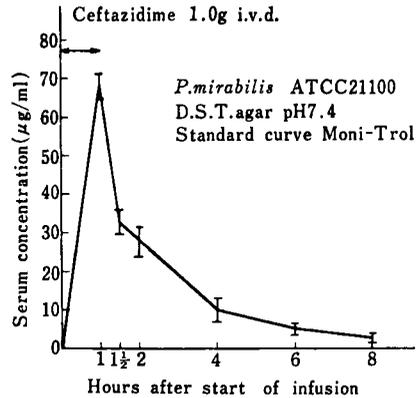
2. 血清中濃度ならびに尿中排泄

本剤 1.0 g を 1 時間かけて、点滴静注後の血清中濃度推移を Fig. 2 に示した。1 時間目の点滴終了時のピーク値は 1 例で 71.0 $\mu\text{g/ml}$ 、他は 65 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 68.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後 1.5 時間値 32.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 27.4 $\mu\text{g/ml}$ (各平均値) と低下し、8 時間後では平均 2.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。同時に測定した 8 時間後までの尿中排泄率は各々 84.2, 98.2% で平均 91.2% であった。

3. 臨床成績

本剤使用症例の臨床効果は Table 2 に示した。使用症例 32 例中、症例 6 は本剤投与第 2 日目に、全員に掻痒感を伴う発疹の出現をみ、本剤による副作用と考えられたので 2 日間で投与を中止しており、臨床効果判定から

Fig. 2 Serum levels of Ceftazidime



Case	Sex	Age	B.W.	Dose/hr.	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)						
					1hr.	1.5hr.	2hr.	4hr.	6hr.	8hr.	
T.S.	M	76	40	1.0g/1hr.	71	29.5	31.2	12.5	6.5	3.3	
K.Y.	M	56	52	1.0g/1hr.	65	35.5	23.6	7.1	3.7	1.9	
Mean		66	46	—	68	32.5	27.4	9.8	5.1	2.6	

は除外した。また、症例 7, 11 の 2 例は基礎疾患の悪化から投与中に死亡し、さらに症例 9 では胸部 X 線肺炎と考えたが、肺癌症例であり感染の存在が不明確であるため、これらの症例はそれぞれ効果判定からは除外して、副作用の検討のみを行なった。そのため 32 症例中、効果判定可能な症例は 28 症例であり、肺炎については 10 症例のみが効果判定可能であった。これら肺炎に対する Ceftazidime の臨床成績は著効 1, 有効 4, やや有効 2, 無効 3 で有効以上の有効率は 50% にすぎなかった。無効であった症例 1, 3, 10 は、いずれも重篤な基礎疾患を有し、他の β -lactam 系抗生剤やアミノ糖系薬剤を単独、もしくは併用で前投与しているが効果の得られなかった症例である。症例 1 ではその後 Fosfomycin

Table 2 Clinical efficacy of Ceftazidime

Case	Age Sex	Diagnosis	Underline dis. or complication	Isolated Organisms	Daily dose and Duration (g×time×day)	Evaluation		Side effects
						Bacterial	Clinical	
1. Y.K.	73 F	Pneumonia	Lung cancer	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	1.0×2×8	→ <i>P. morganii</i>	Poor	—
2. T.N.	71 M	Pneumonia	Lung cancer Radiation pneumonitis	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	1.0×2×8	→ <i>A. calcoaceticus</i>	Fair	—
3. H.T.	84 M	Pneumonia	Heart failure CVD	<i>E. cloacae</i>	1.0×2×5	Persisted	Poor	—
4. H.N.	67 F	Pneumonia	Chr. bronchitis Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> <i>H. influenzae</i>	1.0×2×12	Eradicated	Good	—
5. Y.S.	73 F	Pneumonia	Lung cancer	Unknown	1.0×2×8	Unknown	Excellent	—
6. K.M.	78 M	Pneumonia	Pulmonary emphysema	<i>E. cloacae</i>	1.0×2×2	Unevaluable		Eruption
7. T.T.	64 M	Pneumonia	Lung cancer	Unknown	1.0×2×9	Unevaluable		—
8. K.I.	75 M	Pneumonia	Pulmonary tuberculosis	<i>Klebsiella</i>	1.0×2×5	Eradicated	Good	—
9. H.K.	76 M	Pneumonia	Lung cancer	Unknown	1.0×2×11	Unevaluable		—
10. M.I.	66 M	Pneumonia	Lung cancer	Unknown	1.0×2×15	Unknown	Poor	—
11. K.K.	66 F	Pneumonia	Lung cancer	<i>Klebsiella</i>	1.0×2×2	Unevaluable		—
12. Y.K.	73 F	Pneumonia	Lung cancer	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	1.0×2×13	→ <i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	Good	—
13. K.S.	72 M	Pneumonia Sepsis	Lung cancer	<i>S. aureus</i>	1.0×2×8	Eradicated	Good	—
14. O.F.	51 M	Pneumonia Sepsis	Bronchiectasis	<i>A. calcoaceticus</i>	1.0×2×9 1.0×3×3	Eradicated	Fair	—
15. T.H.	22 F	Infectious bronchial asthma	—	Unknown	1.0×2×5	Unknown	Excellent	—
16. H.O.	36 F	Infectious bronchial asthma	Pulmonary aspergillosis	<i>P. aeruginosa</i>	1.0×2×6	Eradicated	Good	—
17. H.O.	36 F	Infectious bronchial asthma	Pulmonary aspergillosis	<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	1.0×2×7	→ <i>P. aeruginosa</i>	Good	—
18. T.N.	55 F	Diffuse panbronchiolitis	Chronic sinusitis	<i>P. aeruginosa</i>	1.0×2×8	Persisted	Poor	—
19. S.S.	63 F	Diffuse panbronchiolitis	Uterus cancer	<i>H. influenzae</i>	1.0×2×11	Eradicated	Excellent	—
20. K.I.	80 F	Diffuse panbronchiolitis	Bronchial asthma	<i>E. coli</i>	1.0×2×8	Eradicated	Good	—
21. S.S.	64 F	Diffuse panbronchiolitis	Uterus cancer	<i>S. pneumoniae</i>	1.0×2×8	Eradicated	Excellent	—
22. H.N.	67 F	Chronic bronchitis	Bronchiectasis RA	Unknown	1.0×2×10	Unknown	Good	—
23. T.T.	63 M	Pulmonary emphysema	—	Unknown	1.0×2×9	Unknown	Good	—
24. T.K.	76 M	Mixed infection	Lung cancer	<i>P. aeruginosa</i>	1.0×2×13	Persisted	Fair	—
25. Y.M.	72 M	Mixed infection	Lung cancer	<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i>	1.0×2×9	Eradicated	Fair	—
26. T.S.	76 M	Mixed infection	Lung cancer	<i>S. pneumoniae</i>	1.0×2×14	Eradicated	Good	—
27. K.Y.	56 M	Mixed infection	D.I.F.P.	<i>C. deversus</i>	1.0×2×8	Eradicated	Good	—
28. S.K.	65 F	Mixed infection	D.I.F.P.	<i>H. influenzae</i>	1.0×2×15 0.5×2×3	Eradicated	Good	—
29. K.K.	70 M	Pleuritis	Pulmonary tuberculosis	<i>S. aureus</i> <i>A. calcoaceticus</i>	1.0×2×15	Eradicated	Good	—
30. T.M.	51 F	Pyothorax Sepsis	Heart failure GI. bleeding	<i>H. influenzae</i>	1.0×3×23 1.0×2×14	Eradicated	Good	—
31. T.N.	71 M	Acute bronchitis	Organized pneumonia	Unknown	1.0×2×7	Unknown	Good	—
32. Y.N.	76 F	Chronic cystitis	D.M.	<i>S. marcescens</i>	1.0×2×4	Eradicated	Good	—

Table 3 Laboratory findings of patients treated with Cefazidime

	Case No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	Name	Y.K.	T.N.	H.T.	H.N.	Y.S.	K.M.	T.T.	K.I.	H.K.	M.I.	K.K.	Y.K.	K.S.	O.F.	T.H.	H.O.
Ht (%)	Before	20.2	40.3	42.0	35.7	33.3	38.7	25.4	40.1	36.4	28.8	27.0	24.8	20.5	41.0	43.6	30.6
	After	24.4	38.5	32.4	32.7	29.2	34.0	21.8	29.7	32.6	18.5	29.4	20.8	20.0	34.3	40.6	32.7
Hb (g/dl)	Before	6.4	13.7	13.7	12.1	11.3	13.5	8.6	13.7	12.3	9.5	9.0	7.9	6.7	13.1	14.9	10.5
	After	7.9	13.2	10.7	11.0	10.0	11.6	7.2	9.9	11.0	6.1	9.6	6.4	6.7	10.9	13.7	11.1
RBC (10 ⁶ /mm ³)	Before	221	416	444	394	369	414	249	475	364	353	295	266	222	448	477	351
	After	269	393	353	358	327	363	204	353	353	213	313	227	215	373	444	365
WBC (/mm ³)	Before	6,300	11,700	12,400	8,400	9,100	7,600	3,700	4,800	9,000	18,000	4,200	10,700	11,400	11,900	7,500	6,600
	After	9,900	7,600	11,000	7,900	6,200	5,700	7,200	5,100	9,000	15,900	5,000	7,000	13,100	10,100	7,400	8,500
S-GPT (I.U.)	Before	11	28	36	6	14	11	13	5	19	23	17	10	112	14	12	6
	After	11	30	17	5	13	13	14	14	13	17	—	10	87	7	16	15
S-GOT (I.U.)	Before	17	24	74	6	14	15	45	10	8	16	8	19	48	15	12	12
	After	11	24	37	7	16	19	45	18	24	22	—	14	48	10	7	11
Al-P (I.U.)	Before	54	93	52	50	52	46	66	47	65	233	110	72	159	48	49	46
	After	63	112	63	50	41	53	79	56	59	282	—	54	109	39	45	25
BUN (mg/dl)	Before	20	31	68	11	14	22	12	14	16	10	31	10	38	47	9	13
	After	18	20	60	12	9	10	20	14	17	24	—	10	44	13	12	22
Creatinine (mg/dl)	Before	0.7	1.0	1.4	0.8	0.8	1.0	0.7	0.7	0.8	0.5	0.8	0.6	1.9	1.6	0.7	1.0
	After	0.6	1.0	1.9	0.6	0.5	0.9	0.7	0.6	0.8	0.8	—	0.6	1.9	0.7	0.6	0.5

Table 4 Laboratory findings of patients treated with Cefazidime

	Case No.	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
	Name	H.O.	T.N.	S.S.	K.I.	S.S.	H.N.	T.T.	T.K.	Y.M.	T.S.	K.Y.	S.K.	K.K.	T.M.	T.N.	Y.N.
Ht (%)	Before	32.5	32.6	33.6	34.6	36.0	28.1	20.9	30.3	28.4	26.9	36.1	36.4	20.7	38.1	31.4	26.0
	After	35.1	32.3	30.1	37.0	31.5	27.8	15.4	32.0	29.3	20.2	35.8	35.5	20.8	29.6	32.0	26.4
Hb (g/dl)	Before	10.9	10.9	11.4	11.4	11.8	9.2	6.9	10.1	9.7	9.1	11.9	11.9	6.8	12.8	10.5	8.7
	After	11.5	10.8	9.7	12.3	10.0	8.8	4.9	10.8	10.0	6.4	11.5	11.3	6.8	9.8	10.6	8.7
RBC (10 ⁶ /mm ³)	Before	373	385	401	388	445	336	209	328	304	303	374	442	221	415	358	281
	After	399	389	341	415	371	311	163	335	315	203	348	403	219	348	370	286
WBC (/mm ³)	Before	6,000	6,900	10,400	7,500	10,900	10,800	16,500	8,700	3,100	11,100	10,200	8,200	8,300	14,700	6,400	9,100
	After	9,400	9,000	4,100	9,400	5,900	8,200	9,300	11,400	2,600	5,000	10,000	6,100	4,100	8,500	6,800	11,200
S-GPT (I.U.)	Before	19	15	7	10	9	7	30	17	9	11	23	13	7	15	11	11
	After	—	13	9	9	10	4	19	16	7	18	36	14	12	6	11	10
S-GOT (I.U.)	Before	11	15	10	18	10	6	20	20	11	20	18	13	13	15	14	10
	After	—	13	12	12	11	5	12	14	17	12	16	16	15	8	17	13
Al-P (I.U.)	Before	42	113	41	63	60	56	42	77	44	74	45	74	32	62	70	59
	After	—	102	38	68	50	49	21	80	—	59	42	83	61	54	67	56
BUN (mg/dl)	Before	16	15	6	13	15	9	10	19	17	22	11	17	25	35	12	24
	After	—	13	14	19	14	11	25	18	16	39	12	24	18	10	10	18
Creatinine (mg/dl)	Before	0.5	0.6	0.5	0.8	0.6	0.5	0.5	0.6	0.9	0.8	0.4	0.5	1.0	1.9	0.8	3.4
	After	—	0.5	0.5	0.7	0.6	0.5	0.6	0.7	0.8	1.1	0.3	0.5	0.5	0.8	0.9	0.8

の併用なども試みているが無効であった。

感染性喘息の3例では1例で著効、2例が有効と優れた成績であった。特に症例16, 17は肺炎アスペルギルス症を基礎疾患にもつ同一症例の2回の感染エピソードに対して使用したものであり、それぞれ *P. aeruginosa* および *P. aeruginosa* と *Klebsiella* の混合感染による増悪であった。初回の *P. aeruginosa* は本剤6日間の使用で陰性化した。2回目のエピソードでは *Klebsiella* は消失したものの *P. aeruginosa* は存続した。しかしながら、臨床的には、感染ならびに喘息症状の軽減、検査成績の改善は明らかであり、いずれも有効と判定した。

びまん性汎細気管支炎の4症例は、*P. aeruginosa* による感染増悪を繰り返し、長期間の入院を要した症例18のみで無効であったが、他の3例は8~11日間の使用でいずれも菌陰性化し、2例が著効、1例が有効であった。

その他 COLD の二次感染増悪の2例(症例22, 23)はいずれも有効であり、肺癌や肺線維症の混合感染例5例でも基礎疾患あるいは感染症の程度も重症であったにもかかわらず3例で有効、2例でやや有効の成績であった。また症例30の *H. influenzae* による両側膜胸の51歳女性では、消化管出血や心不全を合併し経過中 *H. influenzae* による敗血症ならびに敗血症性ショックを併発するなど、極めて重篤な症例であったが、本剤1日1~3gを37日間使用することにより改善を得、その後良好な経過をみたものである。

尿路感染症の1例は、糖尿病の経過中に、慢性膀胱炎を併発し、CBPCやCEZの使用に伴い *S. marcescens* の出現をみたものであったが、本剤2.0g4日間の投与で菌陰性化し、膿尿の改善も速やかで有効であった。

以上、32症例に Ceftazidime を使用して、効果判定可能症例28例に対する総合臨床効果は、著効4、有効16、やや有効4、無効4であり、有効以上の有効率は71.4%であった。

副作用は症例6の1例のみで投与2日目に発疹の出現をみたが、その程度は軽く、投与中止後無処置で速やかに消失をみた。本剤使用前後の臨床検査値はTable3と4に示したが、症例8, 10, 14, 23, 26, にみられる貧血の増悪および症例26でのBUN値の上昇は、いずれも基礎疾患の悪化に伴うものであり、本剤によると考えられる異常値を示した症例は認められなかった。

III. 考 案

新しい cephem 系抗生剤の開発は、1982年初頭に Cefprozime⁴⁾, Cefotaxime⁵⁾, Cefoperazone⁶⁾, ならびに Latamoxef⁷⁾ の4剤が市場に登場したことによりピークに達した感がある。現在、開発中の薬剤も含めてこれらの新 cephem 剤は、抗菌力の増強、スペクトルの拡大あるいは β -lactamase に対する高い安定性などを獲得したことによって、既存の cephem 剤との比較のうえでは、多くの優位性をもつことは明白である。しかし、今後の臨床応用にあたってはこれら新しい group の薬剤間での比較がなされ、各々の特徴を生かした選択が必要となってくるものと思われる。

グラム陰性桿菌に対する本剤の抗菌スペクトルは、Cefmenoxime⁸⁾ や Cefprozime のそれをさらに拡大したものであり、われわれの成績でも *P. aeruginosa* や *Acinetobacter* などの非発酵菌に対する抗菌力は、cephem 剤としては優れたものと評価し得る。特に *P. aeruginosa* に対しては87.5%の株が6.25 μ g/ml以下で発育阻止されており、Cefoperazone あるいは Ce-

Table 5 Overall clinical efficacy of Ceftazidime

Diagnosis	Number of cases	Evaluation				Efficacy rate
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	10	1	4	2	3	50 %
Infectious bronchial asthma	3	1	2			100 %
Diffuse panbronchiolitis	4	2	1		1	75 %
Mixed iniecton of lung cancer	3		1	2		33.3%
Other respiratory tract infection	7		7			100 %
Chronic cystitis	1		1			100 %
Total	28	4	16	4	4	71.4%

Table 6 Bacteriological effect of Ceftazidime

Organisms	Number of strains	Eradicated	Persisted	Changed	Unknown	Eradication rate
<i>S. pneumoniae</i>	2	2				100 %
<i>S. aureus</i>	3	2		1		66.7%
GPC	5	4		1		80 %
<i>P. aeruginosa</i>	8	3	3	2		37.5%
<i>H. influenzae</i>	4	4				100 %
<i>Klebsiella</i>	5	3		1	1	75 %
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2				100 %
<i>S. marcescens</i>	2	1		1		50 %
Other GNB	5	2	1	1	1	50 %
GNB	26	15	4	5	2	62.5%
Total	31	19	4	6	2	61.3%

fuslodinの抗緑膿菌活性と比較しても良好な成績であった。その他、*K. pneumoniae* *S. marcescens*, *P. mirabilis* などに対してもすべて0.05~0.18 μ g/mlにピークを認め優れた成績を示した。

また体内動態の検討では、1.0gを点滴静注後の最高血中濃度は平均68 μ g/mlであり、本剤の抗菌力ならびに臓器移行性から考えて、1回1.0gの投与で十分な臨床効果が期待し得るものと考えられた。

本剤の臨床効果については、呼吸器感染症を主とする32症例に使用して、効果判定可能であった28例中、著効4、有効16、やや有効4、無効4例の成績であった。疾患別の有効率をTable 5に示した。肺炎における有効率は50%と必ずしも高い成績ではなかったが、使用症例のすべてが肺癌、気管支拡張症あるいは心不全など重篤な基礎疾患を有しており、かつ約半数の症例が、本剤投与前の前投薬が無効であったことを考えると、むしろ無効例が4例にすぎなかったことは評価されるべきであろう。しかも、びまん性汎細気管支炎に代表されるような慢性の下気道感染症に対しても、本剤の効果は優れたものであり、呼吸器感染症全体では70.4%の有効率を示した。

細菌学的にはTable 6に示すようにグラム陽性菌群では80%、陰性菌群では62.5%の除菌率であり、*P. aeruginosa*では37.5%と低率であったが、*H. influenzae*, *Acinetobacter*では100%の除菌率を示した。

副作用については、1例で発疹の発現をみたのみで、最長37日間にわたって使用した症例も含めて、検査値

の異常を示したものは1例もなく比較的安全性も高い有用な薬剤であると考えられた。

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) 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
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改定について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 4) 副島林造, 田野吉彦, 二木芳人, 松島敏春, 溝口大輔, 矢木 晋: Ceftrizoxime (CZX) に関する研究。 *Chemotherapy* 28(S-5): 380~388, 1980
- 5) 副島林造, 田野吉彦, 二木芳人, 松島敏春, 繁治健一, 矢木 晋: Cefotaxime に関する基礎的, 臨床的研究。 *Chemotherapy* 28(S-1): 370~378, 1980
- 6) 副島林造, 田野吉彦, 二木芳人, 松島敏春, 溝口大輔, 加藤 収: Cefoperazone (T-1551) に関する研究。 *Chemotherapy* 28(S-6): 513~520, 1980
- 7) 副島林造, 田野吉彦, 二木芳人, 松島敏春, 加藤収, 矢木 晋: 6059-S に関する研究。 *Chemotherapy* 28(S-7): 515~522, 1980
- 8) 副島林造, 二木芳人, 松島敏春, 田野吉彦, 加藤収, 矢木 晋, 川西正泰: Cefmenoxime (SCE-1365) に関する基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 29(S-1): 511~523, 1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFTAZIDIME

YOSHIHITO NIKI, MASATOSHI WATANABE, CHIKARA NAKAHAMA
MASAYASU KAWANISHI, TOSHIHARU MATSUSHIMA and RINZO SOEJIMA

Department of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

Antimicrobial activity, human pharmacokinetic properties and clinical efficacy of ceftazidime (CAZ, SN401), a newly developed injectable cephalosporin, were evaluated and the following results were obtained.

1) Antimicrobial activity of CAZ against various clinically isolated strains was compared with that of cefotiam and cefmetazole. Though antimicrobial activity of CAZ against *S. aureus* was inferior to cefotiam and cefmetazole, against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. mirabilis*, indol positive *proteus* and *S. marcescens*, CAZ was more active than cefotiam and cefmetazole, with the peak MICs ranging 0.05~0.18 $\mu\text{g/ml}$. CAZ was more active than any other cephalosporins against glucose non-fermentative gram-negative bacteria such as *P. aeruginosa*, *P. cepacia* and *Acinetobacter*.

2) The peak serum levels of CAZ after 1-hour intravenous drip infusion of 1.0 g were 65 and 71 $\mu\text{g/ml}$ (mean : 68 $\mu\text{g/ml}$), and the mean urinary recovery up to 8 hours from the start of infusion was 91.2%.

3) A daily dose of 1.0~3.0 g of CAZ was administered to 32 cases and an efficacy evaluation was made in 28 cases. Four cases responded excellently to CAZ treatment, 16 cases effectively, 4 cases fairly and 4 cases poorly. Skin eruption was observed in 1 case but there was neither other clinical side effect nor abnormal change in laboratory findings.

As a result, CAZ is considered to be a useful drug for the treatment of infectious diseases.