

Ceftazidime (SN401) の臨床効果について (臨床効果と炎症組織内濃度の関連)

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫・三上二郎

天使病院外科

斎藤美知子・八反田 薫・戸次英一

天使病院内科

奥村和夫・武田 憲三

新日本実業株式会社東京研究所

抗 β -lactamase 性とグラム陽性菌からグラム陰性菌に及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有し、さらに *Serratia* および *Pseudomonas aeruginosa* に対して強い抗菌力を有する新しい cephalosporin 系抗生剤 Ceftazidime (CAZ, SN401) を外来 4 例・入院 19 例、11 歳より 85 歳、男性 9 例・女性 14 例の急性虫垂炎に合併せる限局性腹膜炎 10 例、クローン氏病あるいは腸閉塞による汎発性腹膜炎 3 例、胆石症による胆道系感染症 5 例 (6 疾患)、痔瘻 1 例、外来の皮膚軟部組織感染症 4 例に使用し、著効 8 例、有効 16 例の成績を得た。全例において副作用および本剤によると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。起炎菌の判明したものは 17 例で、うち 7 例は複数菌感染であった。菌種別では *Escherichia coli* 16 株、*Klebsiella pneumoniae* 4 株、*Bacteroides fragilis* 2 株、*Pseudomonas aeruginosa* 2 株、*Enterobacter cloacae* 1 株、計 25 株であった。大多数を占める大腸菌の MIC は 10^8 , 10^9 cells/ml にて 0.39, 0.2 μ g/ml であった。症例のうち急性腹膜炎の 11 例、胆石症の 5 例、痔瘻 1 例の計 17 例の手術時に CAZ 1g を静注し、各種体液、組織内の濃度を測定した。測定法は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする bioassay 法である。膿性腹水、胆嚢壁、虫垂壁、痔瘻などの炎症病巣への本剤の移行は極めて良好で、起炎菌の MIC を大幅に上回っており、本剤の有用性が認められた。本剤は皮膚・軟部組織、胆道および腹部感染症に対して極めて有用な薬剤であるといえる。

化学療法剤の進歩、普及に伴って、高齢人口が増加するとともに、感染症における起炎菌の機相も大きく変わって来た。ブドウ球菌などのグラム陽性菌群は減少し、大腸菌、クレブシエラなどのグラム陰性桿菌群が増加し、さらに免疫能等の抵抗力の減じた患者では、常在菌ないし弱毒菌と呼ばれる細菌群による感染も指摘され、しかも単一の菌ではなく、これらの混在した複数菌の感染が増加しているといわれている。一方、今日主として使用されている Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC), Sulbencillin (SBPC) などの penicillin 系抗生剤および Cephalothin (CET), Cephalexin (CEX), Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ) などの cephalosporin 系抗生剤に耐性を有する起炎菌による感染症が増加し、临床上の大きな問題となっている。 β -lactamase がこの耐性菌の原因であり、したがって現今における抗菌化学療法剤の開発は、 β -lactamase に抵抗性を有し、グラム陰性桿菌群に有効な薬剤に主力がおかれ、最近開発されたものとしては、penicillin 系では

Ticarcillin (TIPC), Piperacillin (PIP), Mezlocillin (MZPC), Apalcillin (APPC) などがあり、cephalosporin 系では Cefamandole (CMD), Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM), Cefuroxime (CXM) などに続いて、抗菌力を飛躍的に高め、より多くの菌種に有効性を有する、いわゆる第 3 世代と呼ばれる Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Latamoxef (LMOX), Cefmenoxime (CMX), Cefpiramide (CPM), Cefotetan (CTT) などが開発され、一部は既に市販されて、一般に使用されるに至っている。しかし、これらの第 3 世代の cephalosporin も、一部の薬剤を除いて *P. aeruginosa* などの菌種に対する抗菌力は今一歩及ばず、これの対策が求められていた。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は *Pseudomonas* 属に対しても強い抗菌力を示す第 3 世代の cephalosporin 剤で、ブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌ならびに *Serratia* 属に対して強い抗菌力を有しており、各種細菌に対

する抗菌力は他剤に比較して平均している特徴を有する薬剤である³⁻⁵⁾。

今回、著者らは本剤を使用して若干の感染症の治療を行ない、その起炎菌を検索するとともに、一部の症例で、手術時に感染病巣内の CAZ 濃度検索を行なった。これらの結果の関連を検討して若干の興味ある知見を得たが、濃度検索の詳細は他稿にゆずり⁶⁾、本稿では主として臨床効果の検討について述べることにする。

I. 研究方法

1. 使用薬剤

Ceftazidime (CAZ, SN401) は 1978 年、英国の Glaxo 社研究所において開発合成された cephalosporin 系注射用非経口抗生剤である。本剤は 7-aminocephalosporanic acid の 7 位側鎖に aminothiazolyl carboxypropyl oxyimino 基を、また 3 位側鎖に pyridine を導入し、各種細菌の産生する β -lactamase に対して極めて安定な薬剤である。

化学名：(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-oxyimino)acetamido]-3-(pyridinium-1-ylmethyl) ceph-3-em-4-carboxylate pentahydrate

分子式： $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$

分子量：636.6

化学構造式は Fig. 1 のとおりで、白色～淡黄色の結晶性の粉末である。水またはメタノールに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、アセトン、酢酸エチル、エーテル、クロロホルムにほとんど溶けない原末の性状を有する。水溶液の pH は、原体で 3.0～4.0、製剤は 6.0～8.0 [100 mg (力価)/ml 水溶液] である。

臨床治験用として 0.5 g と 1 g の 2 種の Vial 製剤があり、静注用として提供されており、20 ml の生理食塩液に溶解して静注に用い、または 250～500 ml の 5% ブドウ糖液あるいは 500 ml の Lactate Ringer 液に加えて点滴静注に使用した。

2. 対象症例

症例は 1981 年 8 月より 1982 年 4 月までの 9 か月間に天徳病院外科および内科にて治療を行なった症例 23 例を対象とした。うち外来患者は 4 例、入院患者は 19 例である。年齢は 11 歳より 85 歳、男性 9 例、女性 14 例である。疾患別では急性虫垂炎に合併せる限局性腹膜炎

10 例、胆石症による急性および亜急性胆嚢炎、胆管炎 5 例、クローン氏病あるいは腸閉塞による汎発性腹膜炎 3 例、痔瘻 1 例、外来における皮膚軟部組織感染症 4 例で、胆嚢炎、胆管炎の 1 例は、手術前と術後胆管炎に分けて検討を行なった。したがって延症例数は 24 例であった。これらの CAZ による感染症の臨床治療の検索を行なった症例のうち、急性虫垂炎による腹膜炎の 10 例、胆道系疾患の 5 例、クローン氏病による腹膜炎、痔瘻各 1 例の計 17 例において、手術に際して、各種体液、組織内の CAZ 濃度の測定を施行して、臨床効果との検討を試みた。

3. 臨床効果の判定

治療効果の判定は、自覚、他覚症状を主体にして、著効、有効、やや有効、無効の 4 区分とし、おのおの次の基準によった。

著効 (Excellent)：投与 3 日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効 (Good)：4～5 日以内に症状の半数以上が消褪または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失または減少著明のもの。

やや有効 (Fair)：6～7 日以内に症状の一部が消褪または軽快したもの。起炎菌が減少したもの。

無効 (Poor)：7 日以上経過しても症状が改善しないか悪化したもの。起炎菌の減少しないもの。

起炎菌の検査は、病巣より分離された菌のうち、常在菌と考えられ、かつ菌数の少ないものを除外して起炎菌とし、日本化学療法学会標準法により CAZ の MIC を測定した。一部の病巣よりの試料は、嫌気ポーターに採取し、新日本実業株式会社東京研究所(東京都練馬区)に送付し、菌の分離同定、若干の抗生剤との MIC の比較検討を行なった。

4. 体液、組織内濃度試料の採取、測定法

CAZ の血液、腹水、胆汁、組織などの濃度測定のための試料採取は次のように施行した。

全例手術前に CAZ 1 g を静注し、術中に試料を採取した。術前に抗生剤を投与された患者は十分な排泄時間をおいたことを確かめて実施した。CAZ 投与後より試料採取時の時間または臓器の血行遮断時の時間をチェックし、またなるべくこの時間に末梢血を採取して血中濃度と対比せしめた。総胆管内胆汁、胆嚢内胆汁はなるべく経時的に採取することを心掛けた。胆嚢、虫垂などは内腔を開き、表面に付着した血液、胆汁、膿汁などをぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗滌し、なるべく速やかに -20°C にて凍結保存した。試料は凍結状態のまま、新日本実業株式会社東京研究所(東京都練馬区)に送

Fig. 1 Structural formula of CAZ

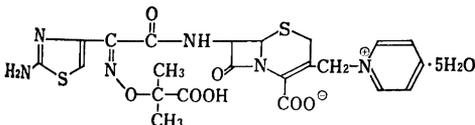
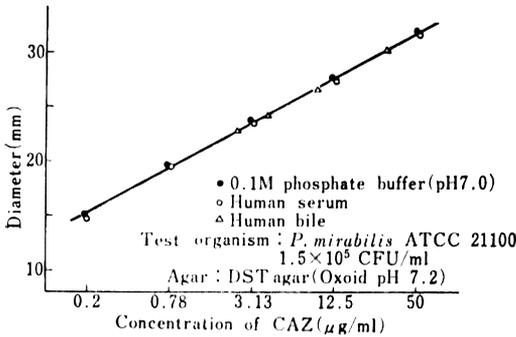


Fig. 2 Effect of human serum and human bile on diameter of CAZ



付して測定に供した。

濃度測定方法は、試料をゆっくり融解後、血液はそのまま、胆汁、膿汁等は、3,000rpm 15分間の遠心沈殿後の上清を測定に供した。組織は秤量後、その重量の3倍量の0.1M Phosphate buffer solution (PBS, pH 7.0)を加え、Polytron homogenizerにてhomogenateを作製、3,000rpm 15分間遠心沈殿後、その上清を測定に供した。

濃度測定は測定用培地に Diagnostic Sensitivity Test agar (DST agar, Oxoid, pH 7.2) を使用し、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層ディスク法により施行した。標準液は血液、胆汁、腹水、膿汁、組織に対してそれぞれ0.1M PBS (pH 7.0) で作製した標準液系列を用いた。なお、標準液はFig. 2に示すとおり、ヒト血清、胆汁および0.1M PBS (pH 7.0) でほとんど差のないことを確認した。この測定法による測定限界は0.2µg/mlであった。

II. 検討成績

1. 皮膚および軟部組織感染症に対する検討

5例についての検討結果をTable 1に示す。症例1は入院患者であるが、他の4例は外来患者であった。外来の4例はいずれも軽症例で症例2では切開、ドレナージを併用したが、他の3例は冷湿布のみを併用した。CAZの投与法は、入院の症例1のみ1回0.5g 1日2回の静注を5日間、症例2は0.5g、他は1gを1日1回静注し、3~4日間使用した。起炎菌の判明したものは症例1, 2で、*E. coli* を得た。臨床効果は全例有効と判定された。

症例1の手術に際し、術前CAZ 1gを静注し22分後に摘出した痔瘻組織のCAZ濃度は34.1µg/gを示した。創を開放のままとし、ドレナージを施行し、CAZ投与を行なったが、4日にて排膿は停止し、ドレーンも抜去、分泌物も5日にて停止、有効と判定した。3日後

の菌培養は発育せず、菌は消失した。症例2においても菌は2日にて消失した。*E. coli* のMICは 10^8 および 10^6 cells/mlで、症例1は0.78, 0.2µg/ml、症例2は0.39, 0.2µg/mlであった。

2. 胆道系感染症に対する検討

Table 2に臨床検討結果を示した。症例8と10は同一患者であるが、8は術前における胆嚢、胆管炎に対する検討、10はT-tube挿入後の胆管炎に対する検討である。女性4例、男性1例で、全例胆石症を合併している。症例6, 7は亜急性、他は急性例であった。CAZの投与法は1回0.5g 1日2回が2例、1回1g 1日2回が3例、1日1回が1例で6~8日間投与した。臨床効果は著効1例、有効5例であった。CAZ治療により症状軽快後に手術を行なった。術前CAZ 1gを静注し、総胆管内胆汁(A胆汁)、胆嚢内胆汁(B胆汁)、胆嚢壁内CAZ濃度の測定を施行した。A胆汁は胆嚢管より挿入したカテーテルより採取、B胆汁は術中の胆嚢穿刺および摘出胆嚢より採取し、経時的測定を試みた。CAZのA胆汁内濃度は静注後12分より2時間33分までの間に測定し6.28~24.5µg/mlの数値を得た。また、B胆汁内濃度は静注後10分より2時間までの間に測定しtrace~19.2µg/mlを得たが、胆嚢管閉塞例でも7.68µg/mlに及ぶ移行を認めた。胆嚢壁内濃度は静注後28分より2時間23分の間に測定し17.5~42.2µg/gで、炎症程度の強いものは高い傾向を示した。B胆汁の培養により起炎菌を得たものは3例であるが、*E. coli* を得、そのMICは 10^8 , 10^6 cells/mlで1例は0.78, 0.2µg/ml、2例が0.39, 0.2µg/mlであった。以下若干の興味ある症例について略記する。

症例8 61歳、女、体重72kg。

昭和56年9月20日、右上腹部痛、嘔吐があって翌21日受診、エコーグラムにて胆石を発見され、25日、胆嚢総胆管造影を試みたが、総胆管内結石と拡張が認められ、胆嚢は造影されなかった。右上腹部筋性防禦も著明であり、急性胆嚢、胆管炎としてCAZ 1g 1日2回の点滴静注を8日間施行した。4日後、症状は軽快し、有効と判定した。9月29日、手術を施行したが、胆嚢管は結石により閉塞し、炎症程度は高度で周辺への癒着は強く、胆嚢および総胆管結石を認めた。胆嚢摘出およびT-tubeによる総胆管ドレナージを施行した。術前CAZ 1g静注後1時間9分のA胆汁内濃度は10.4µg/mlであった。B胆汁内CAZ濃度は、穿刺により静注後15分より1分間隔にて3回施行したが、4.70, 6.43, 7.68µg/mlと急速な上昇を認めた。胆嚢は炎症による周辺組織との癒着が強く、28分、40分の2度に分割して摘出したが、静注後28分の胆嚢底部、体部では32.5µg/g

Table 1 Clinical effect of CAZ after intravenous administration for patients with infectious diseases of skin and soft tissues

Case No.	Name	Age, Sex, Body weight (kg)	Diagnosis, (Remarks)	CAZ Daily dose, Injection method, Duration,	Isolated organism MIC for CAZ $10^8, 10^6$ cells/ml ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical effect	Adverse effect
1		33yr, F., 48	Fistula ani (Incision, drainage)	1 g (0.5 × 2) i. v. 5 days	<i>E. coli</i> 0.78 0.2	Good	None
2		13yr, M., 35	Abscess of right upper leg (Incision, drainage)	0.5g (0.5 × 1) i. v. 4 days	<i>E. coli</i> 0.39 0.2	Good	None
3		53yr, M., 59	Face carbuncle (Cold pack)	1 g (1 × 1) i. v. 4 days	Unknown	Good	None
4		59yr, F., 48	Left foot phlegmone (Cold pack)	1 g (1 × 1) i. v. 3 days	Unknown	Good	None
5		72yr, M., 68	Face phlegmone (Cold pack)	1 g (1 × 1) i. v. 4 days	Unknown	Good	None

Case 1 : The concentration in anal fistula wall reached 34.1 $\mu\text{g/g}$ at 22 minutes after intravenous administration of 1 g of CAZ.

Table 2 Clinical effect of CAZ after intravenous administration for patients with biliary tract infectious diseases

Case No.	Name	Age, Sex, Body weight (kg)	Diagnosis, (Remarks)	CAZ Daily dose, Injection method, Duration,	Isolated organism MIC for CAZ $10^8, 10^6$ cells/ml ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical effect	Adverse effect
6		65yr, F., 80	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	1 g (0.5 × 2) i. v. d. 6 days	No growth	Good	None
7		45yr, F., 47	Subacute cholecystitis with cholelithiasis	1 g (0.5 × 2) i. v. d. 7 days	No growth	Good	None
8		61yr, F., 72	Acute cholecyst-cholangitis with cholecyst-choledocholithiasis	2 g (1 × 2) i. v. d. 8 days	<i>E. coli</i> 0.39 0.2	Good	None
9		55yr, F., 50	Acute cholecystitis with cholelithiasis	2 g (1 × 2) i. v. d. 7 days	<i>E. coli</i> 0.78 0.2	Excellent	None
10		61yr, F., 71	Post-operative cholangitis with T-tube choledochal drainage, the same patient as case 8	2 g (1 × 2) i. v. d. 7 days	<i>E. coli</i> 0.39 0.2	Good	None
11		85yr, M., 53	Acute cholecystitis with cholelithiasis	1 g (1 × 1) i. v. d. 6 days	No growth	Good	None

Case 8 and case 10 were the same patient. Case 10 was treated post-operatively and the other cases were treated pre-operatively.

40 分の胆嚢体部、頸部では 28.3 μ g/g の濃度を示した。B 胆汁の培養により少量の *E. coli* を得たが、その MIC は、 10^8 , 10^6 cells/ml にて 0.39, 0.2 μ g/ml を示した。

本症例は症例 10 と同一症例であるが、手術後 T-tube を挿入せる総胆管炎に対して、CAZ 1g 1日2回の点滴静注を7日間施行した。4日後胆汁は清澄となり、創部の浮腫も消失し有効と判定した。起炎菌も4日にて培養陰性となり消失した。

症例 9 55 歳、女、体重 50 kg。

昭和 56 年 10 月末頃より時折右上腹部痛があり、エコーグラム、胆嚢造影にて胆石を発見されている。56 年 11 月 10 日、内科に入院し、CEZ 2g 1日2回点滴静注、10 日間にて一時軽快せるも、11 月 18 日頃より発熱上昇、筋性防禦著明となり、11 月 20 日より CAZ 1g 1日2回の点滴静注7日間に変更した。3日後炎症症状は完全に消失し、著効と判定した。11 月 27 日胆嚢摘出術を施行したが、術前 CAZ 1g を静注し、12, 15, 17, 32 分後に採取した A 胆汁内濃度は 6.28, 6.52, 11.8, 12.9 μ g/ml と比較的急速に上昇することを認めた。また静注後 15 分に穿刺により得た B 胆汁内 CAZ 濃度は trace であったが、静注後 35 分の抽出胆嚢内 B 胆汁では 5.96 μ g/ml の濃度を認めた。胆嚢壁内濃度は 42.2 μ g/g の高値であった。B 胆汁の培養により少量の *E. coli* を得たが、その MIC は 10^8 , 10^6 cells/ml にて 0.78, 0.2 μ g/ml であった。

これらの結果は、胆嚢管閉塞例においても CAZ は胆嚢壁を通して B 胆汁に移行し、しかも比較的高濃度となり、胆嚢壁の高濃度移行と相まって、胆嚢炎に対する本剤の有用性を示すものといえる。またこれらの濃度は起炎菌の MIC を大きく上回っており、臨床効果の好成績も当然であるといえよう。Table 3 に臨床成績と、組織内濃度の結果を一括して示した。

3. 急性腹膜炎に対する検討

Table 4 に臨床検討結果を示した。13 例中 10 例は急性虫垂炎を原因とする限局性腹膜炎であるが、2 例は癌に伴う腸閉塞症に合併した汎発性腹膜炎、1 例はクローン病に伴う汎発性腹膜炎である。男性 5 例、女性 8 例で、11 歳より 76 歳までの年齢であった。全例、手術後の検討例である。CAZ の投与法は全例 1日2回投与で、点滴静注を主とし 2 例において静注を併用した。1回投与量は 0.5g が 5 例、1g が 7 例、1 例のみ 2g である。投与日数は 3~10 日間であった。全例において特記すべき副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。臨床効果は、著効 7 例、有効 6 例でやや有効、無効例はなかった。起炎菌の判明したものは 12 例で、うち 7 例が複数菌感染であった。菌種別では *E. coli* 11 株、*K. pneu-*

moniae 4 株、*B. fragilis* 2 株、*P. aeruginosa* 2 株、*E. cloacae* 1 株、総計 20 株であった。MIC の比較的高いものは *B. fragilis* 2 株と *E. cloacae* 1 株であったが、すべて起炎菌の消失を認めた。

このうち 11 例の手術時に CAZ 1g を静注し、術中採取した体液、組織内の CAZ 濃度を測定して、臨床効果と比較検討した。以下若干の興味ある症例について略記する。

症例 14 31 歳、男、体重 69 kg。

昭和 56 年 10 月 23 日夜より腹痛があり、翌日初診、筋性防禦、圧痛著明にて入院、手術を施行した。虫垂の炎症程度は中等度であったが、膿腫状を呈していた。虫垂切除を施行し創は一次的に閉鎖した。術前 CAZ 1g を静注し 50 分後の虫垂壁内 CAZ 濃度は 7.55 μ g/g、虫垂内胆汁の CAZ 濃度は 6.75 μ g/ml であった。胆汁の培養により *E. coli* と *B. fragilis* を得たが、その MIC は 10^8 cells/ml で 0.39, 6.25 μ g/ml, 10^8 cells/ml で 0.1, 1.56 μ g/ml であった。術後限局性腹膜炎治療のために CAZ 1g 1日2回の点滴静注を3日間施行(初回のみ濃度測定のため静注にて投与)したが、1日で発熱、2日で症状消失し、著効と判定した。

症例 17 19 歳、女、体重 53 kg。

昭和 56 年 9 月 27 日夜より腹痛、嘔吐があり、翌 28 日入院、手術を施行した。虫垂は壞疽性となり、膿腫を形成し、限局性腹膜炎を合併していた。虫垂切除術とドレナージを施行した。術前 CAZ 1g を静注し、5 分後の虫垂壁内濃度は 44.4 μ g/g、虫垂内胆汁内濃度は 3.49 μ g/ml を示した。虫垂内胆汁の培養にて *E. coli* と *B. fragilis* を得たが、その MIC は 10^8 cells/ml で 0.39, 12.5 μ g/ml, 10^6 cells/ml で 0.2, 6.25 μ g/ml であった。限局性腹膜炎治療のため、初日は CAZ 1g 静注(濃度測定のための術前投与)と術後 0.5g 点滴静注を施行、翌日より 1回 0.5g 1日2回の点滴静注を4日間施行した。3日にて排膿は停止し4日にてドレナージ除去、症状も消失して著効と判定した。

症例 19 47 歳、男、体重 53 kg。

昭和 56 年 8 月 23 日夜より腹痛、嘔吐あり、8 月 25 日初診、急性虫垂炎と診断され、入院、手術を受けた。虫垂は尖端にて穿孔し、限局性腹膜炎を合併していた。虫垂切除、ドレナージを施行。術前 CAZ 1g 静注後 20 分の膿性腹水内 CAZ 濃度は 12.8 μ g/ml、虫垂壁内濃度は 34.9 μ g/g であった。静注後 35 分の血中濃度は 51.9 μ g/ml であった。膿性腹水の培養によって *E. coli* と *K. pneumoniae* を得たが、その MIC はいずれも 10^8 cells/ml で 0.39 μ g/ml, 10^6 cells/ml にて 0.2 μ g/ml を認めた。限局性腹膜炎の治療に CAZ 1g 1日2回の点滴静注

Table 3 Clinical effect of CAZ for patients with biliary tract infections and CAZ concentrations in bile and gall bladder wall after 1 g i.v.

Case, age, sex and body weight (kg)		6 65yr, F., 80		7 45yr, F., 47		8(10) 61yr, F., 72		9 55yr, F., 50		11 85yr, M., 53	
Diagnosis		Subacute cholecystitis with cholelithiasis		Subacute cholecystitis with cholelithiasis		Acute cholecyst-cholangitis with cholecyst-choledocholithiasis		Acute cholecystitis with cholelithiasis		Acute cholecystitis with cholelithiasis	
Organism in bile, MIC 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μg/ml)		No growth		No growth		<i>E. coli</i> 0.39, 0.2		<i>E. coli</i> 0.78, 0.2		No growth	
Laboratory findings before and after chemotherapy	RBC (×10 ⁴)	441	409	450	412	423	395	467	470	370	380
	Hb (g/dl)	13.5	13.1	11.3	10.9	12.8	12.6	14.2	14.1	11.6	12.1
	Ht (%)	43.0	39.5	38.5	37.0	38.5	38.0	45.0	44.0	36.0	37.0
	WBC	9,800	5,600	8,900	5,000	10,600	5,000	10,500	4,900	8,700	5,000
	S-GOT	28	19	18	15	35	30	18	15	35	18
	S-GPT	19	15	14	15	38	25	15	10	30	10
	Al-Phos	7.5	5.6	9.7	8.7	10.3	8.5	7.8	7.5	7.8	8.3
BUN	18.1	14.5	15.0	18.1	18.0	15.0	9.8	10.1	18.1	18.5	
Before CAZ chemotherapy		CEZ (2 g × 1), 9 days, Poor		None		None		CEZ (2 g × 1), 10 days, Poor		CEZ (2 g × 1), 12 days, Poor	
CAZ daily dose, method, duration		1 g (0.5 × 2) i. v. d. 6 days		1 g (0.5 × 2) i. v. d. 7 days		2 g (1 × 2) i. v. d. 8 days		2 g (1 × 2) i. v. d. 7 days		1 g (1 × 1) i. v. d. 6 days	
Clinical effect		Good		Good		Good		Excellent		Good	
Bacteriological effect		Unknown		Unknown		Case 8 Unknown Case 10 (#) → (-)		(##) → (+)		Unknown	
Adverse effect		None		None		None		None		None	

CAZ concentrations in bile and wall of gall bladder after 1g intravenous injection

Common duct bile, Time after injection (μg/ml)	12'	23.8	8.88 10.5	10.4	6.28	22.4 24.5
	17'				11.8	
	25'				12.9	
	32'					
	47'					
	52'					
	1* 9'					
2* 24'	3.36 (punctured) 1.17	5.23 (punctured)	4.70 (punctured) 7.68 (punctured)	trace (punctured)		
2* 33'				5.96		
				19.2 (punctured)		
Wall of gall bladder, Time after injection (μg/g)	28'	25.3	17.5	32.5 (Fundus, body)	42.2	
	35'					
	38'					
	40'					
	1* 5'			20.2		
2* 23'						
Inflammatory degree of gall bladder wall		(#)	(#)	(##)	(##)	(##)
Cystic duct obstructed		(+)	(-)	(+)	(+)	(-)

In case 10 (case 8), post-operative cholangitis with T-tube choledochal drainage, CAZ was given at a daily dose of 2g (1 × 2) by i.v.d. for 7 days, clinical effect was good and adverse effect was not recognized.

Table 4 Clinical effect of CAZ after intravenous administration for patients with acute peritonitis (post-operative use)

Case No.	Name	Age, Sex, Body weight (kg)	Diagnosis, (Remarks)	CAZ Daily dose, Injection method, Duration,	Isolated organism MIC for CAZ 10 ⁸ , 10 ⁶ cells/ml (μ g/ml)	Clinical effect	Adverse effect
12		14yr, F., 50	Phlegmous appendicitis with localized peritonitis	1 g (0.5 × 2) i.v.d., i.v. 6 days	<i>E. coli</i> 0.39 0.2	Good	None
13		23yr, F., 59	Phlegmous appendicitis with localized peritonitis	2 g (1 × 2) i.v.d. 4 days	<i>E. coli</i> 0.39 0.2	Excellent	None
14		31yr, M., 69	Phlegmous empyemic appendicitis with localized peritonitis	2 g (1 × 2) i.v.d. 3 days	<i>E. coli</i> 0.39 0.1 <i>B. fragilis</i> 6.25 1.56	Excellent	None
15		18yr, F., 62	Gangrenous appendicitis with localized peritonitis	2 g (1 × 2) i.v.d. 3 days	<i>E. coli</i> 0.78 0.2 <i>K. pneumoniae</i> 0.39 0.2	Excellent	None
16		13yr, F., 47	Gangrenous appendicitis with localized peritonitis	1 g (0.5 × 2) i.v.d., i.v. 5 days	<i>E. coli</i> 1.56 0.39	Good	None
17		19yr, F., 53	Gangrenous empyemic appendicitis with localized peritonitis	1 g (0.5 × 2) i.v.d. 5 days	<i>E. coli</i> 0.39 0.2 <i>B. fragilis</i> 12.5 6.25	Excellent	None
18		11yr, M., 29	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis	1 g (0.5 × 2) i.v.d. 8 days	<i>E. coli</i> 0.39 0.2	Good	None
19		47yr, M., 53	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis	2 g (1 × 2) i.v.d. 5 days	<i>E. coli</i> 0.39 0.2 <i>K. pneumoniae</i> 0.39 0.2	Excellent	None
20		43yr, F., 48	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis	2 g (1 × 2) i.v.d. 5 days	<i>E. coli</i> 0.39 0.1	Excellent	None
21		13yr, M., 35	Gangrenous perforative appendicitis with localized peritonitis	1 g (0.5 × 2) i.v.d. 6 days	<i>E. coli</i> 0.78 0.2 <i>K. pneumoniae</i> 0.39 0.2	Excellent	None
22		24yr, M., 57	Acute diffuse peritonitis with colitis regionalis of cecum (CROHN's disease)	2 g (1 × 2) i.v.d. 9 days	No growth	Good	None
23		74yr, F., 50.5	Acute diffuse peritonitis, intestinal obstruction due to right ovarian cancer with carcinomatous peritonitis	2 g (1 × 2) i.v.d. 10 days	<i>E. coli</i> 0.78 0.39 <i>K. pneumoniae</i> 0.39 0.2 <i>P. aeruginosa</i> 3.13 3.13	Good	None
24		76yr, F., 42	Acute diffuse peritonitis with intestinal obstruction due to perforative sigmoid cancer	4 g (2 × 2) i.v.d. 10 days	<i>P. aeruginosa</i> 3.13 3.13 <i>E. cloacae</i> 12.5 6.25	Good	None

を5日間施行したが(初回のみ静注), 2日にて排膿は著明に減少し菌も消失, 著効と判定した。

症例 21 13歳, 男, 体重 35kg。

昭和57年2月5日夜より腹痛があり, 嘔気を伴い, 小児科医にて感冒といわて, 治療を受けたが軽快せず, 腹痛も強くなり, 2月8日受診した。圧痛, 腹部筋性防禦著明にて入院し, 即日手術を施行した。虫垂は膿瘍性となり中央部にて穿孔し, 限局性腹膜炎を合併していた。虫垂切除, ドレナージを施行した。術前 CAZ 1g 静注後, 1時間20分および1時間28分の膿性腹水内 CAZ 濃度は 46.5, 37.8 $\mu\text{g/ml}$ であり, 静注後1時間27分の虫垂壁内濃度は 20.0 $\mu\text{g/g}$, 虫垂内膿汁内濃度は 6.16 $\mu\text{g/ml}$, 1時間30分の血中濃度は 20.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した。膿性腹水の培養により起炎菌として *E. coli*, *K. pneumoniae* を得たが, その MIC は 10^8 cells/ml で 0.78, 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 10^8 cells/ml では両株とも 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。限局性腹膜炎の治療に CAZ 0.5g 1日2回の点滴静注を6日間(初日には CAZ 1g 静注, 0.5g 点滴静注を施行)行なったが, 3日で解熱, 排膿は著明に減少, 菌も陰性化し著効と判定した。

症例 23 74歳, 女, 体重 50.5kg。

昭和56年10月頃より腹部膨満が現われ, 次第に増強し, 腸閉塞症状を呈し, 11月29日内科に入院, 胃内容吸引, 浣腸などにて軽快せず, 12月1日開腹した。右卵巣癌より癌性腹膜炎となり, 右下腹部に多発性の腸狭窄があり, 切除不能にて腸内容のみを吸引, 排出し, ドレナージを施行して閉腹した。腹水は大量で混濁しており, 汎発性腹膜炎を併発していた。術後, 腹膜炎の化学療法として PIPC 2g 1日2回の点滴静注を10日間施行せるも排膿が続き, 起炎菌の *E. coli*, *K. pneumoniae* も減少せず, 無効と考えて, LMOX 2g 1日2回の点滴静注に変更7日間施行した。4日後排膿は著明に減少し, 起炎菌も減少したのでやや有効と考えられたが, 中等量の *P. aeruginosa* が出現した。この CAZ に対する MIC は 10^8 , 10^6 cells/ml とも 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。そこで12月18日より10日間, CAZ 1g 1日2回の点滴静注に変更した。6日にて排膿は停止し, 菌も消失し有効と判定した。

症例 24 76歳, 女, 体重 42kg。

昭和57年3月初旬より腹部膨満感が現われ, 3月18日嘔吐を繰り返して入院, 一時軽快したが再び悪化し, 3月20日外科に転科し, CMZ 2g 1日2回点滴静注により治療を行っていたが, 3月25日, 筋性防禦が強くなり汎発性腹膜炎として開腹した。腹腔内に大量の膿性腹水があり, S字結腸に鶏卵大の癌腫があって, この穿孔により腹膜炎を起こしていた。全身状態が不良で切

除せず, 横行結腸にて人工肛門を造設, 同下腹部にドレナージを施行した。術後 LMOX 2g 1日2回の点滴静注を14日間施行した。起炎菌として膿性腹水の培養により *P. aeruginosa* と *E. cloacae* を得た。LMOX 投与中に排膿は減少し, 起炎菌も著明に減少し, やや有効と考えられたが, 14日後も少量の排膿が持続するので, CAZ に変更した。1回 2g, 1日2回の点滴静注を10日間施行したが6日にて菌消失し, 排膿もほぼ停止し, 有効と判定した。

腹膜炎 13例の成績は Table 5 より Table 7 にまとめて示した。

III. 考 按

最近の感染性疾患ならびに院内感染症において, グラム陰性桿菌群による感染症が増加してきている。しかも現在主として使用されている ABPC, CBPC, SBPC などの合成 penicillin 製剤および CET, CER, CEZ などの cephalosporin 剤にも耐性を有している菌が増加している¹⁾。これらの耐性菌にも有効で, しかも安全性の高い薬剤の開発が望まれ, 種々の penicillin 系, あるいは cephalosporin 系などの抗生剤が開発され, その一部は既に一般に使用されるようになってきた。Ticarcillin (TIPC), Piperacillin (PIPC), Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM), Cefuroxime (CXM) などがその薬剤である。さらに特にグラム陰性桿菌に対する抗菌力を飛躍的に強力にして *Serratia* 属, *Enterobacter* 属あるいは *Pseudomonas* 属にまで抗菌力を上げた第3世代と呼ばれる抗生剤も現われ, これもその一部が一般に提供されるようになった。Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Latamoxef (LMOX) などの cephem 系抗生剤がそれである。これらの第3世代の抗生剤はグラム陽性球菌とくにブドウ球菌に対する抗菌力は比較的弱く, また CPZ を除いて, 緑膿菌に対しても比較的弱い抗菌力を有し, グラム陰性桿菌の特に大腸菌, クレブシエラなどに極端なくらいの強い抗菌力を有しており, 菌種によって差異の大きいのが一つの特色であった。このことは, 起炎菌の判明している難治性の感染症には極めて有用であるが, 起炎菌の不明な, しかも重症な感染症に対しては不利な面もあると考えられる⁷⁻¹⁵⁾。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は 1978 年, 英国 Glaxo 社によって合成された cephalosporin 系抗生剤であるが, 本剤は 7-aminocephalosporanic acid の 7 位側鎖に aminothiazolyl carboxypropyl oxyimino 基を, また 3 位側鎖に pyridine を導入し, 各種細菌の産生する β -lactamase に対して極めて安定な抗生剤である。

本剤は cephem 系抗生物質の中でも抗菌スペクトルが

Table 5 CAZ concentration in various body fluids and tissues from patients with acute peritonitis due to appendicitis after 1g intravenous administration and clinical effect for post-operative patients with peritonitis

Case, age, sex and body weight (kg)	12 M.S., 14yr, F., 50	13 Y.K., 23yr, F., 59	14 T.W., 31yr, M., 69	15 Y.S., 18yr, F., 62	16 M.T., 13yr, F., 47
Diagnosis	Phlegmous appendicitis with localized peritonitis	Phlegmous appendicitis with localized peritonitis	Phlegmous empyemic appendicitis with localized peritonitis	Gangrenous appendicitis with localized peritonitis	Gangrenous appendicitis with localized peritonitis
Isolated organisms MIC $10^8, 10^6$ cells/ml ($\mu\text{g/ml}$)	<i>E. coli</i> 0.39 0.2	<i>E. coli</i> 0.39 0.2	1. <i>E. coli</i> 0.39 0.1 2. <i>B. fragilis</i> 6.25 1.56	1. <i>E. coli</i> 0.78 0.2 2. <i>K. pneumoniae</i> 0.39 0.2	<i>E. coli</i> 1.56 0.39

CAZ concentration in serum, appendix wall and pus in appendix after 1g i.v.

Whole blood ($\mu\text{g/ml}$)	2*	10.1									
Wall of appendix, Time after injection ($\mu\text{g/g}$)	14' 50' 1* 1*40' 2*17'	12.0		4.35		7.55		30.4		40.6	
Pus in the appendix ($\mu\text{g/ml}$)	50'					6.75					
Laboratory findings before and after chemotherapy	RBC($\times 10^6$) Hb(g/dl) Ht(%) WBC S-GOT S-GPT Al-Phos BUN	435 13.6 40.0 13,200 15 13 7.6 10.1	415 13.4 38.5 5,000 15 14 6.5 10.1	485 13.6 39.0 11,000 20 18 8.5 10.1	470 13.5 38.5 4,500 25 20 7.7 15.0	505 14.6 41.0 12,300 25 20 5.8 10.5	515 14.6 39.5 4,500 20 18 6.4 15.0	415 13.5 39.0 9,000 15 14 6.9 15.1	420 13.6 38.5 5,000 15 13 7.5 10.5	435 12.9 39.0 11,200 — — — —	430 12.8 38.5 4,500 10 8 9.6 —
CAZ daily dose, method, duration (included injection before operation)	1g i.v. 0.5g i.v.d. 1 day 1g (0.5 \times 2) i.v.d., i.v. 5 days		1g i.v. i.v.d. 1 day 2g (1 \times 2) i.v.d. 3 days		1g i.v. i.v.d. 1 day 2g (1 \times 2) i.v.d. 2 days		1g i.v. i.v.d. 1 day 2g (1 \times 2) i.v.d. 2 days		1g i.v. 0.5g i.v.d. 1 day 1g (0.5 \times 2) i.v.d., i.v. 4 days		
Clinical effect	Good		Excellent		Excellent		Excellent		Good		
Bacteriological effect	(##) \rightarrow (-)		(##) \rightarrow (-)		1. (##) \rightarrow (-) 2. (+) \rightarrow (-)		1. (##) \rightarrow (-) 2. (##) \rightarrow (-)		(##) \rightarrow (-)		
Adverse effect	None		None		None		None		None		

Table 7 Clinical effect of CAZ for patients with acute diffuse peritonitis

Case, age, sex and body weight (kg)		22 T.K., 24yr, M., 57		23 N.N., 74yr, F., 50.5		24 K.K., 76yr, F., 42	
Diagnosis		Diffuse peritonitis with colitis regionalis of cecum (CROHN'S disease)		Diffuse peritonitis with intestinal obstruction due to right ovarian cancer, carcinomatous peritonitis		Diffuse peritonitis with intestinal obstruction due to sigmoid cancer (perforated)	
Isolated organisms MIC $10^8, 10^9$ cells/ml ($\mu\text{g/ml}$)		No growth		1. <i>E. coli</i> 0.78 0.39 2. <i>K. pneumoniae</i> 0.39 0.2 3. <i>P. aeruginosa</i> 3.13 3.13		1. <i>P. aeruginosa</i> 3.13 3.13 2. <i>E. cloacae</i> 12.5 6.25	
Laboratory findings before and after chemotherapy	RBC ($\times 10^4$)	505	508	350	340	336	345
	Hb (g/dl)	15.6	15.5	10.5	9.9	11.2	11.3
	Ht (%)	40.5	39.0	31.5	30.0	29.5	33.0
	WBC	12,600	5,600	5,000	6,000	7,900	6,500
	S-GOT	30	23	35	40	45	43
	S-GPT	28	20	25	35	38	28
	Al-Phos	9.6	7.4	9.5	9.0	9.7	8.7
BUN	15.0	10.1	19.5	20.0	20.5	21.5	
Before CAZ chemotherapy clinical effect of other antibiotics		ABPC 2g p.o. 4days effect; Poor		PIPC 4g i.v.d. 10days effect; Poor LMOX 4g i.v.d. 7days effect; Fair		CMZ 4g i.v.d. 7days effect; Poor LMOX 4g i.v.d. 14days effect; Fair	
CAZ daily dose, method, duration (included injection of before operation)		1g i.v., i.v.d. 1day 2g (1 \times 2) i.v.d. 8days		2g (1 \times 2) i.v.d. 10 days		4g (2 \times 2) i.v.d. 10days	
Clinical effect		Good		Good		Good	
Bacteriological effect		Unknown		1. (+) \rightarrow (-) 2. (+) \rightarrow (-) 3. (#) \rightarrow (-)		1. (+) \rightarrow (-) 2. (+) \rightarrow (-)	
Adverse effect		None		None		None	

In case 22, CAZ concentration in slight infected appendix wall was $25.3 \mu\text{g/g}$ at 18 minutes after intravenous administration of 1g of CAZ.

広域であり、なかでも *P. aeruginosa*, ブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌、ならびに *Serratia* に対して強い抗菌作用を示す。また各種細菌に対する本剤の抗菌力は他剤に比較して平均しており、*in vivo* 実験的混合感染に対しても優れた防禦効果を示すとされている。静脈内投与によって、投与量に比例して高い血中濃度を示し、その半減期は90~100分である。人体内では代謝を受けずに未変化体のまま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。一般毒性試験、

腎毒性試験、生殖試験、抗原性試験ならびに一般薬理試験などの検討結果より、高い安全性を有することが認められている薬剤である。人血清蛋白との結合率は比較的低く20.9%である²⁻⁵⁾。

本剤を皮膚および軟部組織感染症5例、胆石症を合併せる急性または亜急性胆嚢、胆管炎6例、急性限局性および汎発性腹膜炎13例、総計24例に使用して、臨床効果について検討した。

CAZの1回投与量および投与回数は、外来例の4例

(皮膚軟部組織感染症)では、1例が0.5g、他の3例は1g 1日1回の静注で3~4日間投与を行なった。入院例は急性胆嚢炎の1例が1g 1日1回点滴静注であったが他の全例が1日2回投与である。投与方法は一部の例で静注を併用したが主として点滴静注法によった。0.5g 1日2回点滴静注は7例であるが、痔瘻の1例は0.5g 1日2回静注であった。10例は1回1g、1日2回点滴静注で、これが最も多い投与方法である。他では1例で2g 1日2回投与を行なった。

起炎菌の判明したものは24例中17例であり、7例は2種以上の複数菌感染であった(2種6例、3種1例)。菌種別では *E. coli* 16株、*K. pneumoniae* 4株、*B. fragilis* 2株、*P. aeruginosa* 2株、*E. cloacae* 1株、総計25株であった。CAZに対するMICをみると、大多数を占める *E. coli* では 10^8 cells/ml にて $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、 10^9 cells/ml で $0.1 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ を示した。*K. pneumoniae* は4株とも 10^8 cells/ml で $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、 10^9 cells/ml で $0.2 \mu\text{g/ml}$ を示した。*B. fragilis* は1株が 10^9 cells/ml で $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、 10^8 cells/ml で $1.56 \mu\text{g/ml}$ であったが、1株は 10^8 cells/ml で $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、 10^9 cells/ml で $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。*P. aeruginosa* は2株とも 10^8 、 10^9 cells/ml にて $3.13 \mu\text{g/ml}$ を示した。*E. cloacae* は 10^8 cells/ml で $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、 10^9 cells/ml で $6.25 \mu\text{g/ml}$ のMICを示した。細菌学的効果は胆道系感染症の2例のうち1例で著明減少、他の症例は全例、起炎菌の消失を認めた。

臨床効果は24例中、著効8例、有効16例でやや有効、無効例はなかった(有効率100%)。

抗生剤の臨床効果を検討するに当たって、対象患者における起炎菌の分離同定、その薬剤に対する最小発育阻止濃度(MIC)の検索を行なうとともに、患者に投与して臨床効果の検討を行なうのが通例であるが、この際その患者における吸収排泄の動態、特に目的とする病巣における薬剤動態を検索できりゃ、極めて有意義であることは論を待たない。今回のCAZの検討において、胆道系疾患の5例(1例は術前、術後の検討)、腹膜炎の11例、および痔瘻の1例の手術に際して、術前CAZ 1gの静注を行ない、術中採取した胆汁、腹水、胆嚢、虫垂、虫垂内膿汁、痔瘻壁などのCAZ濃度測定を施行した。これらの測定結果と、臨床効果の関連について若干の考察を加えることとする。

皮膚および軟部組織感染症のうち、濃度測定は痔瘻例のみであるが、CAZ 1g 静注後22分の痔瘻組織内濃度は $34.1 \mu\text{g/g}$ を示し、本剤の炎症組織への移行の良好なことを示しているといえる。起炎菌として得た *E. coli* のMICよりみて、有効との結果を得たのは当然といえる。

胆道系感染症において、本剤の胆汁への移行は、他抗生剤と比較するとCPZ, CTMほど高濃度ではないが、CMZ, CTXとはほぼ同等の総胆管胆汁内移行を示した⁷⁻¹⁵⁾。胆嚢胆汁への移行は、胆嚢管閉塞例でも $7.68 \mu\text{g/ml}$ に達し、胆嚢管閉塞例では $19.2 \mu\text{g/ml}$ を示した。胆嚢壁内濃度は $17.5 \sim 42.2 \mu\text{g/g}$ を認め、本剤の炎症組織移行の良好性を示した。このことは胆道系感染症において、起炎菌のMICを大きく上回るに充分な量の移行があると考えられるので、有用性を裏付ける数値であるといえ、臨床効果が全例有効以上を示したのも当然であるといえよう。

急性虫垂炎における虫垂組織は、切除可能な典型的な炎症組織といえるが、CAZの虫垂壁内濃度は炎症程度の中程度のものでは $4.35 \sim 12.0 \mu\text{g/g}$ を示し、高度なものでは $18.8 \sim 44.4 \mu\text{g/g}$ を示した。しかも最高値を示した症例は静注後5分の例であって、CAZは炎症組織への移行がよいのみならず、ごく短時間に高濃度に達するといえる成績である。また虫垂内膿汁への移行は4例にて検索し得たが $2.46 \sim 6.75 \mu\text{g/ml}$ に達し、膿性腹水では $12.8 \sim 46.5 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。このことは腹膜炎のみならず、膿瘍性疾患においても、本剤が有用であることを示したものと考えられる。これらの数値は起炎菌として検出された菌のMICの大部分を大きく上回っており、この面からもCAZの感染症における有用性が証明されたといえる。

濃度の測定はできなかったが、腹部内臓癌にて腸閉塞を起こし、汎発性腹膜炎を合併した2症例において、CAZ以前に使用したPIPC 4g/日またはCMZ 4g/日が無効であり、LMOX 4g/日がやや有効を示した症例は、CAZの投与が有効であって、治癒せしめ得た。この2例とも起炎菌として *Pseudomonas aeruginosa* が検出されており、本剤の適応はまさにこのような症例にあるといえよう。

全例において特記すべき副作用、臨床検査値の異常は認められず、本剤の安全性も認められたと考える。

以上の点よりCeftazidimeは、胆道系感染症、急性腹膜炎などの腹部炎症性疾患、あるいは皮膚軟部組織感染症に使用して、有用な薬剤であるといえる。

文 献

- 1) 清水喜八郎：感染症原因菌の動向。今日の化学療法。pp. 3~13, ライフ・サイエンス社, 1980
- 2) 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
- 3) HARPER, P. B.: The *in-vitro* properties of ceftazidime. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. B) : 5~13, 1981
- 4) THORNTON, J. E.: The microbiological assay of

- ceftazidime. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. B): 225~226, 1981
- 5) NEU, H. C.: *In-vitro* activity of ceftazidime, a β -lactamase stable cephalosporin. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 (Suppl. B): 131~134, 1981
 - 6) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 斎藤美知子, 八反田薫, 戸次英一, 奥村和夫, 武田憲三: Ceftazidime (SN401) の人組織内濃度について。 *Chemotherapy* 31 (S-3): 156~164, 1983
 - 7) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 橋本伊久雄, 中村孝, 三上二郎, 佐橋佳郎: Cefmetazole の組織内濃度について, とくに炎症組織内濃度の経時的变化について。 *Chemotherapy* 27: 275~282, 1979
 - 8) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, M. NAKANISHI, Y. KASAI & Y. SAHASHI: Cefmetazole concentration in infected tissues from patients after intravenous administration and clinical effect for patients with cholecystitis and peritonitis. *Current Chemotherapy & Infectious Disease, Proceedings of the 11 th ICC & 19 th ICAAC. Vol.1: 236~238, 1980*
 - 9) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: Cefamandole の組織内濃度について (特に炎症との関係について)。 *Chemotherapy* 27 (S-5): 340~347, 1979
 - 10) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部弘, 笠井一弘, 重栖幹夫, 藤本和巳: Cefotaxime の人組織内濃度について (特に炎症組織内動態について)。 *Chemotherapy* 28 (S-1): 81~88, 1980
 - 11) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 阿部 弘, 加藤 博, 松田繁雄: 6059-S の人組織内濃度について (特に筋注における組織内動態)。 *Chemotherapy* 28 (S-7): 263~273, 1980
 - 12) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI, E. BEKKI, S. HIRASAWA, H. ABE & Y. WATANABE: Cefoperazone concentration in the bile and gall bladder wall after intravenous administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 980~982, 1980
 - 13) 橋本伊久雄, 沢田康夫, 中村 孝, 三上二郎, 平沢貞子, 阿部 弘, 戸次英一, 渡辺泰雄: Cefoperazone の人組織内濃度について (特に組織内動態について)。 *Chemotherapy* 29: 637~645, 1981
 - 14) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 中村 孝, 橋本伊久雄, 三上二郎, 戸次英一, 阿部 弘: Cefmenoxime (SCE-1365) の炎症組織内濃度について。 *Chemotherapy* 29 (S-1): 225~239, 1981
 - 15) 第 26 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。 SCE-963, 東京, 1978

CLINICAL INVESTIGATION ON CEFTAZIDIME (I. V.) IN PATIENTS WITH ACUTE OR SUBACUTE INFECTIOUS DISEASES

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA and JIROH MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

MICHIKO SAITO, KAORU HATTANDA and EIICHI BEKKI

Department of Internal Medicine, Tenshi General Hospital
(Franciscan Missionaries of Mary)

KAZUO OKUMURA and KENZO TAKEDA

Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

Ceftazidime (CAZ, SN401) is a new semisynthetic cephalosporin, with marked resistance to β -lactamase, low MICs for gram-negative bacilli, and a broad spectrum of antibacterial activity against various species of pathogenic bacteria, including *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, Indole-positive *Proteus*, and *Pseudomonas aeruginosa*. The patients (14 females and 9 males, with ages ranging from 11 to 85 years) were treated in the period between Aug. '81 and Apr. '82 at the Departments of Surgery and Internal Medicine of Tenshi Hospital. The patients consisted of 13 with acute peritonitis (10 due to acute appendicitis, 2 due to intestinal obstruction and 1 due to cecal CROHN's disease), 5 (6 episodes) with acute or subacute cholecystitis and cholangitis, and 5 with skin and soft tissue infections.

To some of the patients, CAZ was given intravenously at a dose of 1 g before operation, and CAZ concentrations in serum, body fluids and infected tissues were determined.

To outpatients, CAZ was given intravenously at a dose of 0.5 or 1 g once a day for 3 to 4 days. To hospitalized patients with mild or moderate infections, CAZ was given intravenously at a dose of 0.5 or 1 g twice a day for 3 to 9 days, and to those with severe infections at a dose of 1 or 2 g twice a day for 10 days.

Clinical response was excellent in 8 cases, good in 16 cases, fair or poor in none. No clinical adverse effect was noted. Pathogenic organisms were identified in 17 cases, and in 7 cases of them, the infections were due to multiple organisms. There were a total of 25 strains consisting of 16 strains of *Escherichia coli*, 4 strains of *Klebsiella pneumoniae*, 2 of *Bacteroides fragilis*, 2 of *P. aeruginosa*, and 1 of *E. cloacae*.

In most of the cases in which pathogenic bacteria were identified, concentrations of CAZ in purulent ascites, common duct bile, gallbladder bile and its wall, infected appendix, and infected soft tissues were higher than the MICs of CAZ against pathogenic bacteria.

From the above results, ceftazidime is considered to be a useful drug for the therapy of skin and soft tissue infections, biliary tract and intra-abdominal infections.