耳鼻咽喉科領域における Ceftizoxime に 関する基礎的ならびに臨床的研究

岩 沢 武 彦

Fundamental and Clinical Studies on Ceftizoxime in the Otorhinolaryngologic Field

Takehiko Iwasawa

(Sapporo Teishin Hospital)

Fundamental and clinical investigations with Ceftizoxime, a new cephalosporin derivative, were performed with the results which might lead to the following conclusion:

1) In vitro antibacterial activity: The minimum inhibitory concentration of Ceftizoxime was tested by an agar plate dilution method. Ceftizoxime results in excellent, broad spectrum antibacterial activity against standard strains of various bacteria. Ceftizoxime had same antibacterial spectrum like those of other cephalosporin antibiotics. The MIC of *Staphylococcus aureus* isolated from otorrhea was distributed at a range from 0.39 to 50 $\mu\text{g/ml}$ of Ceftizoxime, showing its peak at 3.13 $\mu\text{g/ml}$. Other strains of *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* were inhibited by ≤ 0.2 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$ of Ceftizoxime. Ceftizoxime showed the MICs of 3.13 to ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$, its peak at 25 $\mu\text{g/ml}$ against 60 strains of pathogenic *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Concentration in serum: The serum level of Ceftizoxime in healthy adults given 500 mg reached a maximum of 32.9 $\mu\text{g/ml}$ at 15 minutes after intravenous injection. Even 6 hours after intravenous injection, clinically effective serum Ceftizoxime concentration 0.7 $\mu\text{g/ml}$ was still demonstrable.

3) Concentration in tissues: Activity of Ceftizoxime was demonstrable at the concentration of 3.0 $\mu\text{g/g}$ in human palatine tonsilla and 2.5 $\mu\text{g/g}$ in mucous membrane of maxillary sinus one hour after intravenous injection, when the serum concentration of Ceftizoxime was 14.5 and 14.8 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

4) Results of clinically treatment: When Ceftizoxime was intravenously injected to 26 cases of representative infection in the otorhinolaryngologic field, clinical results were excellent in 22 cases good in 3 cases and fair in one case. When the excellent and good cases were considered together, clinical response were obtained in 22 cases, 96.2 per cent.

Side effect: No side effect was shown with intravenous injection of Ceftizoxime.

緒 言

最近の感染病巣からの分離菌は、耐性ブドウ球菌や *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pne-*

umoniae, Proteus group, Escherichia coli および Serratia などのグラム陰性桿菌に加えて, Pseudomonas aeruginosa 以外のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌や嫌気性菌などが多く分離同定される傾向が認められ, 化学療法上, その治療対策に新たな抗菌性物質の登場が期待されている。

新抗生物質 Ceftizoxime (FK749) は, 藤沢薬品中央研究所で開発された注射用 cephalosporin 系抗生物質で, 7-aminocephalosporanic acid の3位に置換基のない点で他の cephalosporin 系抗生物質と構造的に全く相異なる。

Ceftizoxime の理化学的性状は, その外観が白色ないし微黄色の結晶粉末であり, 水に易溶, メタノールに難溶, エタノール, n-プロパノール, アセトン, エーテル, 酢酸エチル, ベンゼンおよびクロロホルムにはほとんど不溶とされている。

Ceftizoxime の化学構造式は, Fig.1 に示したとおりであり, その分子式は $C_{13}H_{12}N_5O_5S_2Na$ で表わされ, 分子量は405.38と算定されている。Ceftizoxime の毒性に関しては, 動物実験で急性, 亜急性および慢性毒性試験で軽微であると報告されており, また胎仔の催奇形作用も認められないという¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of Ceftizoxime

著者は, 今回新 cephalosporin 系抗生物質 Ceftizoxime について, その試験管内抗菌力, 血中濃度および臓器組織内濃度などの基礎的検討を行なうとともに, 耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に対して臨床的検討を行ない, すぐれた結果がえられたので, その成績の概要を報告する。

試験管内抗菌力

I) 実験方法

Ceftizoxime の試験管内抗菌力の測定方法は, 日本化学療法学会M I C小委員会の指示基準にしたがい, 寒天平板希釈法で最小発育阻止濃度 Minimum inhibitory concentration (M I C) を測定した。すなわち Heart infusion agar (栄研) を使用し, 培地接種菌は Tryptose soy broth (栄研) で18時間増菌培養を行なった。培地接種菌は, グラム陽性菌では培養液の 10^6 cells/ml, グラム陰性菌では 10^8 cells/ml 1白金耳量を前記培地に画線塗抹を行ない, 37°C , 24時間孵卵器内に培養後, 培地上の菌集落発生の有無を肉眼的観察により判定し, その接種菌のM I C値を測定した。

抗菌力試験の被検菌は, 各研究機関から分与を受けた標準菌26株と, 化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌80株と, 病巣から分離した Proteus mirabilis 24株, Escherichia coli 25株, Klebsiella pneumoniae 20株および Pseudomonas aeruginosa 60株をM I C測定の対象菌株とした。Ceftizoxime の抗菌力の比較抗生物質は, Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cephaloglycin (CEG), Cephalexin (CEX), Cephadrine (CED), Cefazolin (CEZ), Cephapirin (CEPR), Ceftezole (CTZ), Cephacetrile (CEC), Cefoperazone (CPZ) および Cefsulodin (CFS) などの Cephalosporin 系11種抗生物質と

Table 1 Comparison of antibacterial spectrum of cephalosporins

A) Gram-positive bacteria (10^6 cells/ml)MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test organisms	CZX	CPZ	CEC	CTZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P JC-1	12.5	0.78	0.39	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	3.13	1.56	0.78	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann	3.13	1.56	0.78	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	1.56	1.56	0.39	0.2
<i>Streptococcus pyogenes</i> Denken	≤ 0.1	0.1	0.39	0.2
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	≤ 0.1	0.2	0.78	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> Dick	0.1	0.1	0.39	0.2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III	0.1	0.1	0.2	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0.39	0.39	0.2	0.1
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.39	0.1	0.1
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	0.1	0.39	0.39	0.39
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> PW 8	1.56	1.56	0.78	0.78

Table 2 Comparison of antibacterial spectrum of cephalosporins

B) Gram-negative bacteria (10^8 cells/ml)MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test organisms	CZX	CPZ	CEC	CTZ
<i>Escherichia coli</i> NIH, JC-2	0.1	0.39	25	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIH, IAM 1253	0.1	0.2	12.5	3.13
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	≤ 0.1	0.2	6.25	100
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100	0.1	0.2	25	100
<i>Proteus mirabilis</i> PR-4	≤ 0.1	0.2	12.5	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Type 22	≤ 0.1	0.1	12.5	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Type 602	≤ 0.1	0.1	12.5	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> X-39		3.13	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Denken	3.13	3.13	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	3.13	3.13	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 11027	3.13	3.13	>100	>100
<i>Aerobacter aerogenes</i> IAM 1102	0.2	50	50	50
<i>Salmonella typhi</i> T-287	≤ 0.1	0.2	12.5	50
<i>Shigella flexneri</i> 2a	≤ 0.1	≤ 0.1	12.5	1.56

Table 3 Comparison of antibacterial activity of Ceftizoxime with that of other cephalosporins against 80 coagulase positive staphylococcal strains

Drugs	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≤100
CZX		2	6	12	27	18	9	4	2	
CEZ	4	17	15	14	11	12		5	2	
CEG	1	4	2	5	19	31	12	4		2
CED	3	9	5	2	7	22	17	7	4	4
CEX	3	3	4	12	17	25	11			5
CEPR	51	11	11	3		1	1			2
CET	44	18	10	1	1	3				3
CER	40	8	9	5	2	8	1	2	1	4
CTZ	19	23	16	9	5	3	2	1	2	
CEC		9	34	22	10	3	2			
CPZ	2	1	10	29	23	8	4	2	1	

Table 4 Comparison of antibacterial activity of Ceftizoxime with that of other antibiotics against 80 coagulase positive staphylococcal strains

Drugs	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
CZX		2	6	12	27	18	9	4	2	
PCG	11	6	5	5	8	10	2	9	10	14
ABPC	7	5	8	9	12	8	7	12	7	5
SM	3	1	5	7	17	3	1	2		41
KM	3	2	4	20	13	11	1	2		24
AKM	9	7	8	21	17	1	1	1	1	14
GM	38	11	17	2	5	2	3	1		1
EM	21	3	6	1	1		1		2	45
OM	5	4	13	8	4	2	2	8	5	29
LM	1		4	29	13	1			1	31
SPM					9	22	8	3	2	36
JM	5	2	8	19	17		2	8	6	13
LCM	4	3	15	17	3	4	2	1	1	30
TC	3	9	4	6	3	3	5	1		46
CP					3	8	27	8	9	25

Table 5 Comparison of antibacterial activity of Ceftizoxime with that of other antibiotics against *Proteus mirabilis*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
CZX	24	14	8	2							
ABPC	18				1	2	9	2	1		3
ACPC	14									4	10
CBPC	27				12	8	3		4		
SBPC	26				3	7	12		4		
AKM	10										10
RSM	20					4	5	3	5	3	
GM	22			7	7	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
CEX	18						2	3	6	2	5
CED	23						2	12	6	3	
CEZ	27					8	15	3		1	
CEPR	24					2	4	7	9	2	
CTZ	23				1	12	6	2	1	1	
CEC	24					2	4	11	6	1	
CPZ	24		2	6	10	3	2	1			

Table 6 Comparison of antibacterial activity of Ceftizoxime with that of other antibiotics against *Escherichia coli*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)									
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
CZX	25	8	4	10	2	1					
ABPC	46				8	2	8	9	5		14
CBPC	46			2		2	6	9	4	14	9
ACPC	14									2	12
SBPC	26					3	5	5	6	4	3
AKM	7			1	4		1				1
RSM	36						11	13	8		4
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7		2
CEX	14				1			6	6	1	
CED	25					3	1	2	13	3	3
CEZ	46				9	16	7	6	5	1	2
CTZ	25					16	7	2			
CEC	25					9	12	3	1		
CPZ	25	4	10	5	2	2	1	1			

Table 7 Comparison of antibacterial activity of Ceftizoxime with that of other antibiotics against *Klebsiella pneumoniae*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CZX	20	18	2								
ABPC	7					1			1		5
ACPC	7										7
CBPC	15						1	1			13
SBPC	16						2				14
AKM	2						2				
RSM	16				1	8	3	2	1		1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
CEX	8			1		2	1	4			
CED	20						2	9	6	3	
CEZ	18				8	7	1	1	1		
CEPR	15					4	8			1	2
CTZ	20				10	7	2	1			
CEC	20				1	2	9	6	2		
CPZ	20	3	7	5	2	1	1	1			

Table 8 Comparison of antibacterial activity of Ceftizoxime with that of other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*

Drugs	No. of strains	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CZX	60					2	4	8	18	10	18
CEC	60										60
CEZ	60										60
CTZ	60										60
CPZ	60			2	5	16	22	8	4	1	2
CFS	60				6	23	19	7	2	3	
CBPC	60						2		3	21	34
SBPC	37						1	2	12	15	7
KSM	60							1	1	2	56
GM	60	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
PLB	60			2	9	23	14	2		3	7
CL	60						5	17	18	7	13
LVDM	60						2	1	8	17	32
DKB	60		8	12	22	8	10				
TOB	60		4	19	16	12	6	2	1		
AMK	33			3	5	14	7	2	2		

Penicillin G (PCG), Ampicillin (ABPC), Sulbenicillin (SBPC), Carbenicillin (CBPC), Cicalacillin (ACPC), Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Aminodeoxykanamycin (AKM), Ribostamycin (RSM), Lividomycin (LVDM), Kasugamycin (KSM), Gentamicin (GM), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OM), Leucomycin (LM), Spiramycin (SPM), Josamycin (JM), Lincomycin (LCM), Tetracycline (TC), Chloramphenicol (CP), Polymixin B (PLB), Colistin (CL), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK) および Dibekacin (DKB) など25種既知抗生物質についてMICを測定し、Ceftizoximeと抗菌力の比較検討を行なった。

2) 実験成績

各標準菌株に対する Ceftizoxime の抗菌力は、Table 1 に示したとおり、グラム陽性球菌の *Staphylococcus aureus* group は、1.56~12.5 μ g/ml のMICを示し、他の比較CPZ, CEC, CTZより数段階MICが高かった。しかし、*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などは ≤ 0.1 μ g/ml と極めて低濃度で菌の発育阻止が可能であった。また、*Bacillus subtilis* は0.39 μ g/ml, *Micrococcus luteus* は0.1 μ g/ml, *Corynebacterium diphtheriae* は1.56 μ g/ml のMICであり、他の比較CPZ, CEC, CTZなどとほとんど類似の抗菌力を示した。グラム陰性菌群の抗菌スペクトルは、Table 2 に示したとおり、*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* などは、 ≤ 0.1 μ g/ml の極めて低濃度で菌の発育が阻止された。また、*Pseudomonas aeruginosa* では、3.13 μ g/mlの比較的低いMICを示し、*Aerobacter aerogenes*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri* などは ≤ 0.1 ~0.2 μ g/mlと低いMICであった。Ceftizoximeは、グラム陰性菌では他の比較cephalosporin系抗生物質より、数段階抗菌力がまさっていた。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性 *Staphylococcus aureus* 80株に対する Ceftizoxime の抗菌力は、Table 3 に示したとおり、0.39~50 μ g/mlの比較的広範囲に感受性分布がみられ、 ≥ 100 μ g/ml以上の高度耐性株は認められなかった。とくに1.56~6.25 μ g/mlにMICが集中しており、そのMICのpeakは3.13 μ g/mlであった。Ceftizoximeは、*Staphylococcus aureus* に対してCEZを始めとする他のcephalosporin系抗生物質と比べ、CEG, CEX, CEDより1段階程度まさっていたが、他の注射剤よりは数段階抗菌力が劣っていた。また、Ceftizoximeの抗菌力は、Table 4 に示したとおり、PCG以下の既知抗生物質と比べ、GMを除き同等もしくはよりすぐれていた。

病巣分離の *Proteus mirabilis* 24株に対する Ceftizoxime の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、 ≤ 0.2 ~0.78 μ g/mlの低濃度部分にMICが集中し、そのMICのpeakは ≤ 0.2 μ g/mlに認められ、他のcephalosporin系抗生物質を含めた他薬剤より数段階抗菌力がまさっていた。

病巣分離の *Escherichia coli* 25株に対する Ceftizoxime の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、 ≤ 0.2 ~3.13 μ g/mlに感受性分布がみられ、そのMICのpeakは0.78 μ g/mlであった。Ceftizoximeは、CPZを除き他の既知抗生物質より数段階抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *Klebsiella pneumoniae* 20株に対する Ceftizoxime に対する抗菌力は、Table 7 に示したとおり、 ≤ 0.2 ~0.39 μ g/mlの極めて低いMICで ≤ 0.2 μ g/mlにMICのpeakが認められ、他の比較既知抗生物質よりはるかに抗菌力がまさっていた。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60株に対する Ceftizoxime の抗菌力は、Table 8 に示したとおり、3.13~ ≥ 100 μ g/mlに感受性分布がみられ、とくに25~ ≥ 100 μ g/mlにMICが集中し、25 μ g/mlにMICのpeakが認め

られた。

血 中 濃 度

1) 実験方法

Ceftizoxime の血中濃度の測定には、健康成人の volunteer (肝、腎機能正常) 3 例に Ceftizoxime 500mg を 5% グルコース 20ml に溶解し、3 分以上を要して静脈内注射を行ない、静注後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間および 6 時間ごとに経時的に肘静脈から採血し、その分離血清について、クエン酸ナトリウム培地で *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層カップ法で測定した。Ceftizoxime の標準曲線は、本剤の標準品を Moni-Trol 1 血清で希釈した薬剤の希釈系列を作製し、100 $\mu\text{g/ml}$ を最高濃度として以下順次 2 倍段階希釈を行ない、Ceftizoxime の各濃度における菌発育阻止帯長径を測定して標準曲線をえた。

2) 実験成績

Ceftizoxime 500mg 静注後の血中濃度は、前記の方法にしたがい測定した結果、Table 9, Fig.2 に示したとおり、3 例平均値が静注 15 分後に 32.9 $\mu\text{g/ml}$ と急上昇して血中濃度の peak に達した。しかし、Ceftizoxime 静注 30 分後には、21.8 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、さらに 1 時間後

Fig.2 Serum concentration of Ceftizoxime in normal adults (500mg, i.v.)...the average of 3 cases

には 14.5 $\mu\text{g/ml}$ と血中活性値は低くなり、2 時間後には 7.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後には 2.4 $\mu\text{g/ml}$ と著しく血中から消失し、静注 6 時間後には血中活性値は 0.7 $\mu\text{g/ml}$ になった。

臓器組織内濃度

1) 実験方法

Ceftizoxime の臓器組織内濃度の測定方法は、Ceftizoxime 500mg 静注 1 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃 6 例と上顎洞粘膜 4 例の切除組織片の各 1g を破碎乳化し、この組織乳化液を phosphate buffer (pH7.2) で 5 倍希釈後 24 時間浸漬し、その遠沈上清液を前記の血中濃度測定の場合に準じ、薄層カップ法で測定した。

2) 実験成績

Ceftizoxime 500mg 静注後の臓器組織内濃度は、前記の実験方法にしたがい測定した結果、Table 10 に示したとおり、手術時に摘出したヒト口蓋扁桃 6 例の組織活性値の平均が 3.0 $\mu\text{g/g}$ であり、その時点における血清濃度は 14.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、上顎洞粘膜 4 例の平均は、2.5 $\mu\text{g/g}$ の組織内活性値がえられ、そのさいの血清濃度は 14.8 $\mu\text{g/ml}$ を測定した。

臨床使用成績

新 Cephalosporin 系抗生物質 Ceftizoxime を耳鼻咽喉科領域における感染症に対して静注

療法を行ない、その臨床治療成績の検討を行なった。

Table 9 Serum concentration of Ceftizoxime in normal adults (500 mg, i. v.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
					1/4 hr.	1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1		25	F.	48	32.4	20.8	13.6	7.0	2.2	0.6
2		32	M.	72	33.6	21.6	15.2	7.2	2.6	0.8
3		50	M.	70	32.8	23.0	14.8	6.8	2.4	0.8
Average					32.9	21.8	14.5	7.0	2.4	0.7

Table 10 Comparison of concentration of Ceftizoxime in serum with that in tissues

(One hour after intravenous injection of Ceftizoxime 500 mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissue removed	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)
1		28	M.	68	Palatine tonsilla (L)	14.6	3.4
2		28	M.	68	Palatine tonsilla (R)	14.6	3.6
3		32	M.	64	Palatine tonsilla (L)	15.0	2.8
4		32	M.	64	Palatine tonsilla (R)	15.0	3.0
5		26	F.	48	Palatine tonsilla (L)	13.8	2.8
6		26	F.	48	Palatine tonsilla (R)	13.8	2.4
Average						14.5	3.0
1		36	M.	72	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	15.4	2.6
2		36	M.	72	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	15.4	2.8
3		20	F.	52	Mucous membrane of maxillary sinus (L)	14.2	2.0
4		20	F.	52	Mucous membrane of maxillary sinus (R)	14.2	2.4
Average						14.8	2.5

Table 11 Disease of treated with Ceftizoxime

Diagnosis	Sex		Total
	Male	Female	
Acute purulent otitis media	3		3
Chronic purulent otitis media	1		1
Furuncle of ear or nose	7	1	8
Acute paranasal sinusitis		2	2
Acute lacunar tonsillitis	6	5	11
Acute parotitis	1		1
Total	18	8	26 cases

1) 使用対象および方法

昭和55年6月から同年8月までに当科を受診した外来患者のなかより耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染症、すなわち Table 11 に示したとおり、急性化膿性中耳炎3例、慢性化膿性中耳炎1例、耳・鼻瘍8例、急性副鼻腔炎2例、急性腺窩性扁桃炎11例および急性耳下腺炎1例、総計26例（男18例、女8例）を Ceftizoxime 静注療法の使用対象とした。

Ceftizoxime の使用方法是、本剤の皮内反応陰性者に対して 1g を 5% グルコース 20 ml に溶解し肘静脈に3分以上要して緩徐静注を行なった。

なお、Ceftizoxime 静注療法にさいして感染病巣の膿汁あるいは分泌物中から病原菌の分離同定を行ない、その分離菌の MIC 値を測定して本剤の臨床治療効果を検討する場合の参考資料とした。

また、Ceftizoxime 静注の治療効果を検討する関係上、本剤使用中は他の化学療法剤の併用はいっさい行なわなかった。

2) 治療効果の判定基準

Ceftizoxime 静注療法による臨床治療効果の判定基準は、一応便宜的に著効、有効、やや有効および無効の4段階に区分判定した。すなわち、Ceftizoxime 静注後5日以内に全身状態が回復、自覚症状が軽快し、感染病巣の菌培養が陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものを著効 Excellent(++)、同様状態が10日以内に消失治癒したものを有効 Good(+), Ceftizoxime 静注開始後10日以上治癒に日数を要したものをやや有効 Fair(+), Ceftizoxime 静注療法開始後まったく症状の改善治癒傾向の認められなかったものを無効 Poor(-)と判定した。

3) 臨床使用成績

耳鼻咽喉科領域における急性および慢性感染症26例に対して、前記の使用条件にしたがって Ceftizoxime の静注療法を行ない、本剤の治療

効果を検討した結果、その治療成績は、Table 12, 13 に示したとおりとなったが、以下 Ceftizoxime の治療成績を各疾患別に詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎

本疾患3例に対して Ceftizoxime を1日1g を one shot 静注を行なった結果、Table 12 に示したとおり、本剤静注平均2日で解熱、耳痛軽快、耳漏停止、鼓膜の膨隆消失、菌培養が陰性となり、Ceftizoxime 静注4日後には耳内閉塞感、難聴、鼓膜の発赤、穿孔などが消退し治癒した。耳漏中から *Staphylococcus aureus* 1株、*Streptococcus pneumoniae* 1株および *Staphylococcus epidermidis* + *Pseudomonas aeruginosa* を分離同定した。*Staphylococcus aureus* の MIC は、 $12.5\mu\text{g/ml}$ 、*Streptococcus pneumoniae* は $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$ 、*Staphylococcus epidermidis* は $3.13\mu\text{g/ml}$ 、*Pseudomonas aeruginosa* は $12.5\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

本疾患に対する Ceftizoxime の治療効果は、3例とも著効となった。

ii) 慢性化膿性中耳炎

本疾患1例に対して Ceftizoxime を1日1g を one shot 静注を行なった結果、Table 12 に示したとおり、本剤静注3日で耳漏停止し、菌培養が陰性となり、Ceftizoxime 静注7日で外耳道および鼓室内が乾燥して耳内の著しい改善をみた。耳漏中から *Proteus mirabilis* (MIC : $0.78\mu\text{g/ml}$) と *Alcaligenes* とが分離同定された。本疾患に対する Ceftizoxime の治療効果は、有効であった。

iii) 耳・鼻瘍

本疾患8例に対して Ceftizoxime を1日1g を one shot 静注を行なった結果、Table 12 に示したとおり、本剤静注平均2日で疼痛軽快、排膿停止し、菌培養が陰性となり、治療平均4日で外耳道および鼻腔は清浄となり、同粘膜の発赤、腫脹は消退し治癒した。膿汁中から *Staphylococcus aureus* 5株 (MIC : $1.56 \sim 6.25\mu\text{g/ml}$)、*Staphylococcus epidermidis* 1株 (MIC : $6.25\mu\text{g/ml}$) および非培養2例であ

Table 12 Therapeutic results of Ceftrizoxime

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms (days)	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (days)	Total dose (g)				
1	[REDACTED]	53	M.	Acute purulent otitis media	<i>S. aureus</i>	12.5	1	5	5	2	5	—	+
2		32	M.	Acute purulent otitis media	<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0.2	1	4	4	2	4	—	+
3		35	M.	Acute purulent otitis media	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	3.13 12.5	1	4	4	2	4	—	+
4		54	M.	Chronic purulent otitis media	<i>P. mirabilis</i> <i>Alcaligenes</i>	0.78	1	7	7	3	7	—	+
5		31	M.	Furuncle of ear	<i>S. aureus</i>	3.13	1	3	3	2	3	—	+
6		53	M.	Furuncle of nose	<i>S. aureus</i>	1.56	1	4	4	2	4	—	+
7		47	M.	Furuncle of nose	<i>S. aureus</i>	3.13	1	6	6	3	6	—	+
8		29	M.	Furuncle of nose	<i>S. aureus</i>	6.25	1	5	5	3	5	—	+
9		31	M.	Furuncle of nose	<i>S. aureus</i>	6.25	1	3	3	2	3	—	+
10		50	M.	Furuncle of nose	<i>S. epidermidis</i>	6.25	1	4	4	2	4	—	+
11		35	M.	Furuncle of nose	no culture		1	3	3	2	3	—	+
12		37	F.	Furuncle of nose	no culture		1	5	5	3	5	—	+
13		38	F.	Acute paranasal sinusitis	<i>S. epidermidis</i>	6.25	1	11	11	6	11	—	+

Table 13 Therapeutic results of Ceftrizoxime

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method			Disappearance of main symptoms (days)	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (days)	Total dose (g)				
14	<div></div>	42	F.	Acute paranasal sinusitis	no culture		1	10	10	5	10	—	+
15		42	F.	Acute lacunar tonsillitis	S. pyogenes		1	3	3	2	3	—	+
16		16	M.	Acute lacunar tonsillitis	H. influenzae	≤ 0.2	1	4	4	2	4	—	+
17		33	M.	Acute lacunar tonsillitis	S. pyogenes S. aureus	≤ 0.2 1.56	1	3	3	2	3	—	+
18		22	F.	Acute lacunar tonsillitis	S. pyogenes Neisseria	≤ 0.2	1	4	4	2	4	—	+
19		29	F.	Acute lacunar tonsillitis	S. pyogenes Neisseria		1	3	3	2	3	—	+
20		26	M.	Acute lacunar tonsillitis	S. pyogenes Neisseria	≤ 0.2	1	3	3	2	3	—	+
21		31	F.	Acute lacunar tonsillitis	S. pyogenes Neisseria	≤ 0.2	1	3	3	2	3	—	+
22		36	F.	Acute lacunar tonsillitis	S. pyogenes H. influenzae	≤ 0.2 0.39	1	3	3	2	3	—	+
23		30	M.	Acute lacunar tonsillitis	S. pyogenes H. influenzae	≤ 0.2 0.39	1	5	5	2	5	—	+
24		34	M.	Acute lacunar tonsillitis	S. pyogenes H. influenzae Neisseria	≤ 0.2 0.39	1	3	3	2	3	—	+
25		29	M.	Acute lacunar tonsillitis	S. pyogenes H. influenzae Neisseria	≤ 0.2 ≤ 0.2	1	5	5	3	5	—	+
26		60	M.	Acute parotitis	no culture		1	4	4	2	4	—	+

った。

本疾患に対する Ceftizoxime の治療効果は、著効 7 例および有効 1 例となった。

iv) 急性副鼻腔炎

本疾患 2 例に対して Ceftizoxime を 1 日 1g を one shot 静注を行なった結果、Table 12, 13 に示したとおり、本剤静注 5 日で頭痛、頬部疼痛が軽快し、膿性鼻漏、鼻閉塞感などが軽減し、中鼻道からの排膿は停止した。治療 10 日で固有鼻腔内は清浄となり、鼻腔粘膜の発赤、浮腫、腫脹は消失し、X 線所見で上顎洞および篩骨洞の慢性陰影は消退し改善させえた。中鼻道の膿汁中から *Staphylococcus epidermidis* (MIC: $6.25\mu\text{g/ml}$) 1 株と非培養 1 例となった。

本疾患 2 例に対する治療効果は、有効 1 例およびやや有効 1 例であった。

v) 急性腺窩性扁桃炎

本疾患 11 例に対して Ceftizoxime を 1 日 1g を one shot 静注を行なった結果、Table 13 に示したとおり、静注 2 日で解熱、咽頭痛、嚥下痛が軽快、扁桃の膿栓子が消失した。Ceftizoxime 静注平均 3 日で扁桃の発赤、浮腫、腫脹などが消失し治癒した。扁桃の膿栓子から *Streptococcus pyogenes* 1 株、*Haemophilus influenzae* (MIC: $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$) 1 株、*Streptococcus pyogenes* (MIC: $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$) + *Staphylococcus aureus* (MIC: $1.56\mu\text{g/ml}$) 1 例、*Streptococcus pyogenes* (MIC: $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$) + *Neisseria* 4 例、*Streptococcus pyogenes* (MIC: $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$) + *Haemophilus influenzae* (MIC: $0.39\mu\text{g/ml}$) 2 例、*Streptococcus pyogenes* (MIC: $0.2\mu\text{g/ml}$) + *Haemophilus influenzae* (MIC: $0.2\sim 0.39\mu\text{g/ml}$) + *Neisseria* 2 例を分離同定した。

本疾患 11 例に対する Ceftizoxime の治療効果は、すべて著効となった。

vi) 急性耳下腺炎

本疾患 1 例に対して Ceftizoxime を 1 日 1g を one shot 静注を行なった結果、Table 13 に示したとおり、静注 2 日後に解熱、耳下腺部の疼痛が緩解し、治療 4 日後に耳介下部の腫脹、圧痛は消退し治癒した。

本疾患に対する Ceftizoxime の治療効果は、著効であった。

vii) 副作用

耳鼻咽喉科領域における急性および慢性感染症 26 例に対して Ceftizoxime を 1 日 1g を one shot 静注療法を 3～11 日間にわたり行ない治療効果を検討したが、まったく臨床的に副作用と思われる症状の発現は認められなかった。

以上、耳鼻咽喉科領域の代表的な急性および慢性感染症 26 例に対して Ceftizoxime の静注療法を行ない臨床効果を検討した結果、その疾患別治療効果は、Table 14 に示したとおり、著効 22 例、有効 3 例およびやや有効 1 例となった。Ceftizoxime の有効率は、著効、有効例を合算すると 25 例 96.2% の成績がえられた。また、Ceftizoxime の分離菌別治療効果は、Table 15 に示したとおり、感染病巣から *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性球菌および *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* などのグラム陰性桿菌などの分離例に有効例が認められた。

Ceftizoxime の臨床治療効果と病巣分離菌の MIC 値との関係は、Table 16 に示したとおり、両者間におおむね相関関係がみられ合致していた。

総括ならびに考按

近年、細菌感染症に対する抗生物質の開発は、ほとんど penicillin, cephalosporin およ

び aminoglycoside 系抗生物質およびその他の合成抗菌性物質が中心となっているが、とり

Table 14 Efficacy of Ceftizoxime classified by clinical diagnosis

Diagnosis \ Efficacy	Excellent (++)	Good (+)	Fair (+)	Poor (-)	Total
Acute purulent otitis media	3				3
Chronic purulent otitis media		1			1
Furuncle of ear or nose	7	1			8
Acute paranasal sinusitis		1	1		2
Acute lacunar tonsillitis	11				11
Acute parotitis	1				1
Total	22	3	1		26 cases
	25 cases 96.2%				

Table 15 Efficacy of Ceftizoxime classified by species of clinical isolates

Bacterial isolated \ Efficacy	Excellent (++)	Good (+)	Fair (+)	Poor (-)	Total
S. aureus	5	1			6
S. aureus S. pyogenes	1				1
S. epidermidis	1		1		2
S. epidermidis P. aeruginosa	1				1
S. pneumoniae	1				1
S. pyogenes	1				1
S. pyogenes H. influenzae	2				2
S. pyogenes Neisseria	4				4
S. pyogenes H. influenzae Neisseria	2				2
P. mirabilis Alcaligenes		1			1
H. influenzae	1				1
no culture	3	1			4
Total	22	3	1		26 cases

Table 16 Interrelation between MIC and clinical response of Ceftizoxime

Clinical response	MIC	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)								
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	≥ 100
Clinical response	Excellent (##)	××▲□ ××□ ×× ××	□ □ □		○ ○	○△	○△ ○	○●		
	Good (++)			☆		○				
	Fair (+)						△			
	Poor (—)									

○ *S. aureus* 7 strains ● *P. aeruginosa* 1 strain
 △ *S. epidermidis* 3 strains ☆ *P. mirabilis* 1 strain
 × *S. pyogenes* 8 strains □ *H. influenzae* 5 strains
 ▲ *S. pneumoniae* 1 strain

わけ本邦で開発された Cefazolin などの cephalosporin 系抗生物質の進歩発展が著しく²⁾, β -lactamase に安定性が高く, *Pseudomonas aeruginosa* を含めて抗菌スペクトルが拡大され, しかも毒性の軽微な新規の薬剤の登場がめざましい。

新 cephalosporin 系抗生物質 Ceftizoxime の抗菌作用は, とくに *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus group*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae* および嫌気性菌などの諸菌にすぐれた抗菌力を有することが知られている¹⁾。

Ceftizoxime の試験管内抗菌力に関しては, 寒天平板希釈法による自験例で各標準菌株に対してグラム陽性, 陰性菌に強い抗菌力を有し他の cephalosporin 系抗生物質と同様 broad spectrum antibiotic であることが判明した。化膿性中耳炎の耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌に対しては $0.39 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性の分布がみられ, とくに $3.13 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められたが, 他の比較 cephalosporin 系の注射剤より該菌には感受性が劣るように思われた。しかし, $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の

高度耐性株はみられなかった。また, 病巣分離の *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* などは, $\leq 0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の低濃度部分に感受性が分布しており, これがグラム陰性桿菌に対して Ceftizoxime が極めて強い抗菌作用を発揮することは注目に値しよう。なお, 病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* は, $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の比較的高い MIC の分布がみられ, その MIC の peak は $25 \mu\text{g/ml}$ であり, 該菌に対しては感受性が良好な薬剤とはいえないようである。

Ceftizoxime の吸収排泄に関しては, 静注の場合の血中濃度は C E Z の約 $2/3$, その血中濃度の半減期は $1.3 \sim 1.5$ 時間で C E Z よりやや短かく, 静注 8 時間までに $70 \sim 90\%$ が尿中に排泄されるという¹⁾²⁾。薄層カップ法により測定した自験例での Ceftizoxime の血中濃度は 500 mg 静注 15 分後に $32.9 \mu\text{g/ml}$ と最高値に達し, 30 分後に $21.8 \mu\text{g/ml}$ と血中から消失し始め, 静注 6 時間後に $0.7 \mu\text{g/ml}$ の活性値となり, 静注により比較的高い有効血中濃度がえられる。

Ceftizoxime の臓器組織内濃度に関しては, 動物実験で腎がもっとも高く, ついで肝, 肺,

脾の順で移行するようである¹⁾。本剤500mg 静注1時間後に摘出したヒト口蓋扁桃(6例平均)に $3.0\mu\text{g/g}$ (血中濃度 $14.5\mu\text{g/ml}$)および上顎洞粘膜(4例平均)に $2.5\mu\text{g/g}$ (血中濃度 $14.8\mu\text{g/ml}$)の活性値がえられており、本剤の臓器組織内への移行性が良好である証左となった。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性および慢性感染症26例に対して Ceftizoxime を1日1回1gのone shot 静注療法を行ない臨床治療効果を検討した結果、各感染症の主要症状は急性感染症の有効例では2日位で軽快消滅し、大体4日位の短時日で自他覚的所が改善されて治癒する傾向が認められた。

Ceftizoxime の臨床治療効果は、著効22例、有効3例およびやや有効1例となり、Ceftizoxime 静注療法の有効率は著効、有効例を合算すると25例96.2%の好成績がえられ、本剤は当科領域感染症に対して極めて有用性の高い治療薬剤であるといえる。とりわけ、今回の治療成績から Ceftizoxime は、急性化膿性中耳炎、

耳・鼻癰および急性腺窩性扁桃炎および急性耳下腺炎などの感染症に有効例が多くみられており、Staphylococcus aureus, Streptococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Alcaligenes などの分離症例に有効例が認められたことは化学療法上、注目に値するものと思われる。

Ceftizoxime 静注療法の治療効果と病巣分離菌のMIC値とは、両者間におおむね相関関係が認められており、本剤のすぐれた臨床治療効果の裏づけとなっていた。

Ceftizoxime の副作用に関しては、今回の本剤使用中に臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかったが、日本化学療法学会新薬シンポジウムの全国集計成績では発疹(0.8%)、発熱(1%)および消化器症状の発現が報告されており、本剤が β -lactam系抗生物質である関係上、アレルギーもしくは消化器症状の発現には十分注意して使用する必要がある。

結 論

新 Cephalosporin 系抗生物質 Ceftizoxime を耳鼻咽喉科領域において基礎的ならびに臨床的検討を行なった結果、つぎのとおり結論がえられた。

1) 試験管内抗菌力: Ceftizoxime は、寒天平板希釈法で標準菌株のグラム陽性、陰性菌に対して抗菌力を示し broad spectrum であった。耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌80株には、 $0.39\sim 50\mu\text{g/ml}$ に感受性が分布し、そのMICのpeakは $3.13\mu\text{g/ml}$ であった。病巣分離の Proteus mirabilis 24株、Escherichia coli 25株、Klebsiella pneumoniae 20株などは、 $\leq 0.2\sim 3.13\mu\text{g/ml}$ の範囲内にMICが分布していた。Pseudomonas aeruginosa 60株は、 $3.13\sim \geq 100\mu\text{g/ml}$ にMICが分布し、MICのpeakは $25\mu\text{g/ml}$ に認められた。

2) 血中濃度: Ceftizoxime 500mg静注の血中濃度は、薄層カップ法で静注15分後に $32.9\mu\text{g/ml}$ と最高値となり、30分後に $21.8\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、静注6時間後に $0.7\mu\text{g/ml}$ の血中活性値を測定した。

3) 臓器組織内濃度: Ceftizoxime 500mg 静注1時間後の臓器組織内濃度は、手術時に摘出したヒト口蓋扁桃(6例)に $3.0\mu\text{g/g}$ (血中濃度 $14.5\mu\text{g/ml}$)、上顎洞粘膜(4例)に $2.5\mu\text{g/g}$ (血中濃度 $14.8\mu\text{g/ml}$)の組織内活性値を測定した。

4) 臨床使用成績: 耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症26例に Ceftizoxime 静注療法を行なった結果、著効22例、有効3例およびやや有効1例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると25例96.2%の好成績がえられ、とくに臨床的に副作用の発現は認められなかった。

参 考 文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム. Ceftizoxime (FK749) 抄録集, 1979.
 - 2) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Cefazolin に関する基礎的, 臨床的研究. Chemotherapy 18(5): 812~825, 1970.
 - 3) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Cefoperaz-
- one に関する基礎的ならびに臨床的研究. Chemotherapy 28(S-6): 859~869, 1980.
- (原稿到着: 昭和56年3月16日
別刷請求先: 岩沢武彦
〒064 札幌市中央区南1条西15
札幌通信病院耳鼻咽喉科)