

外科における Ceftezole の抗菌力, 吸収排泄, 臓器内分布代謝
および臨床応用について

石山俊次・中山一誠・岩本英男・岩井重富
鷹取睦美・川辺隆道・坂田育弘・村田郁夫
大橋満・水足裕子

日本大学医学部第3外科

Ceftezole (CTZ) は, 本邦で開発された半合成 Cephalosporin 抗生物質で, 化学構造的には Cefazolin (CEZ) の3位のメチル基を欠くものであり, すなわち demethyl-cefazolin¹⁾²⁾ で構造式は Fig. 1 に示すように CEZ ときわめて類似している¹⁾³⁾。

抗菌スペクトラム

教室保存の標準菌株に対する CTZ の抗菌力を検討した。方法は, Bacto Peptone (Difco 製) 2.0 ml に1白金耳の菌を接種し, 37°C 24 時間培養した菌液 (10⁸/ml) を用い, 寒天平板希釈法 (Agar plate dilution method) により Heart Infusion Agar (栄研), pH 7.0 を使用し, typing apparatus により接種, 37°C, 18~20 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。その結果, CTZ は CEZ と同様なスペクトルを示し, *Strept. faecalis*, *B. cereus*, *Pr. morganii*, *Ps. aeruginosa* を除くグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対してすぐれた抗菌力を示した (Table 1)。

病巣分離菌の感受性分布

抗菌スペクトラムと同様の方法で, 主として外科病巣からの分離菌について, 感受性 (MIC) を測定し, その分布状態を検討した。

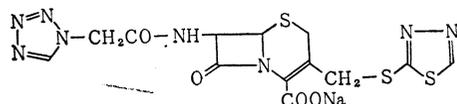
1. 黄色ブドウ球菌

CTZ, CEZ, CER, CET, CEP, CEC, CEX, CED, CEG, TC, CP, SM, KM, GM 等とその感受性分布を比較した (Table 2)。1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に CTZ は 54 株中 52 株 (96%) が分布しており, CEZ よりすぐれた分布を示した。しかし, CTZ には, 12.5

Table 1 Antimicrobial spectrum (27 standard strains) ($\mu\text{g/ml}$)

Bacteria	CTZ	CEZ
1. <i>Staph. aureus</i> 209 P	0.2	0.1
2. " JC-1	0.2	0.2
3. " Terajima	0.4	0.2
4. " Smith	0.8	1.56
5. " Newmann	0.4	0.2
6. " ATCC 6538	0.4	0.2
7. <i>Strept. faecalis</i> R ATCC 8043	>100	>100
8. <i>Streptococcus</i> sp. Mg	0.4	0.4
9. <i>Micrococcus lysodeikticus</i>	0.4	0.4
10. <i>S. lutea</i> ATCC 9341	3.13	1.56
11. <i>Kl. pneumoniae</i> PCI 602	0.8	1.56
12. <i>B. pumilus</i> IFO 3813	0.4	0.4
13. <i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.8	0.1
14. <i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 9654	50	50
15. " 11778	100	100
16. <i>Corynebacterium</i> sp. Nozi	0.1	0.1
17. <i>E. coli</i> K 12	1.56	3.13
18. " B	1.56	1.56
19. " BMW	1.56	3.13
20. " C 14	0.4	0.4
21. " NIHJ	3.13	3.13
22. " JC-2	1.56	3.13
23. <i>Sh. sonnei</i> I	6.25	1.56
24. <i>Aerobacter aerogenes</i> IAM 1102	3.13	1.56
25. <i>Pr. morganii</i> No. 1001	>100	>100
26. " <i>vulgaris</i> ATCC 21100	3.13	3.13
27. <i>Ps. aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100

Fig. 1 Structure of CTZ



$\mu\text{g/ml}$ と $100 \mu\text{g/ml}$ にそれぞれ1株認めたが、CEZには $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上の株は、認められなかった。CER, CET, CEP と比較すると、CTZの感受性分布は1, 2段階劣る成績であった (Table 2)。

2. 大腸菌

CTZ, CEZ, CER, CET, CEP, CEC, CEX, CED, CEG, TC, CP, SM, KM, GM, TOB, DKB等とその感受性分布を比較した。その結果、CTZに対しては $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ までの間に53株中34株分布していた (64.2%)。他の Cephalosporin 系薬剤に

Table 2 Sensitivity distribution of *Staph. aureus* to CTZ in surgical fields (54 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTZ			4	20	17	11			1			1	
CEZ				1	29	22							
CER	3	5	14	10	9	13							
CET(52)		1	1	35	14	1							
CEP		1	4	23	16	7		1	1	1			
CEC			1	1	10	33	4	2	1	2			
CEX						1		7	40	4		1	1
CED							4	10	19	13	8	8	
CEG							2	12	37	1			1
TC					1	20	1	1	1	2		1	27
CP										39		6	9
SM								21	6	5	1		
KM							6	22	13	4	1		8
GM			5	16	32			1					

Table 3 Sensitivity distribution of *E. coli* to CTZ in surgical fields (54 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTZ(53)					2	20	14	2		1	1	2	11
CEZ						5	9	5	7	13	2	2	11
CER(52)					1		15	17	2	2	2		13
CET							1	1	7	14	15	3	13
CEP							1		2	5	6	22	18
CEC								18	20	1		2	13
CEX								1	17	16	7		13
CED								1	7	5	8	11	22
CEG								4	14	15	7	2	12
TC						14	7					1	31
CP						1	1	18	3	1	3		27
SM							2	11	3	3	3	3	29
KM							17	21	9				7
GM					8	19	20	4	2				
TOB					5	10	9	14	16				
DKB						5	10	11	23	4	1		

比較してもっともすぐれた成績であった。しかし 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株を 13 株認めた (Table 3)。

3. 肺炎桿菌

大腸菌と同様な薬剤と比較検討した。27 株中 17 株が 0.8~25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布しており、その peak は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に認めた。他の Cephalosporin 系薬剤に比較してもっともすぐれた成績であった。100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株を 10 株認めたが、他の Cephalosporin 系薬剤に比較すると頻度としては多少、少ない成績であった (Table 4)。

4. 変形菌

大腸菌と同様な薬剤と比較検討した 26 株中 16 株は、6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布しており、CEZ, CEX に比較すると 1~2 段階劣った成績であった。100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 10 株の耐性株を認めた (Table 5)。

CTZ の吸収, 排泄

1. 標準曲線

CTZ の standard curve 作成にあたり、*B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする Single layer cup method によって測定した。培地は citrate medium を用いた。本剤が蛋白結合のあることから血清中の濃度の測定には Moni-Trol の serum を、また尿中濃度の測定には PBS pH 7.0 を用いた。

2. 血中および尿中濃度

健康成人 3 名ずつを各群に分け、1 週間の間隔において CTZ をそれぞれ 500 mg および 1,000 mg を筋注し、1/2, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度、および尿中濃度を測定した。測定方法は、上述の方法により測定した。検定菌の菌数は、 10^8 個/ml の菌液の 1% 含有培地を 10 ml とする Single seed layer cup method によった。また、尿中濃度測定に際し、検定尿の希釈には pH 7.0 PBS を用いた。

500 mg 投与群：健康成人 3 名の CTZ 500 mg 筋注後の血中濃度の成績は投与後 30 分で peak となり、平均 25.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、1 時間で 20.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 11.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 3.1 $\mu\text{g/ml}$ となり、6 時間でも 1.9 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 6, Fig. 2)。

500 mg 投与群の尿中濃度については投与後 1 時間に peak となり平均 1,457 $\mu\text{g/ml}$ を示し、時間の経過とともに濃度は減少し、2 時間で 977 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 441 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間でもなお 71 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間までの尿中回収率は平均 66.5% であった (Table 7, Fig. 3)。

1,000 mg 投与群：CTZ 1,000 mg 筋注後の血中濃度は投与後 30 分に peak となり平均 30.3 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間で 29.7 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 18.8 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 4.6 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間で 0.7 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 8, Fig. 4)。

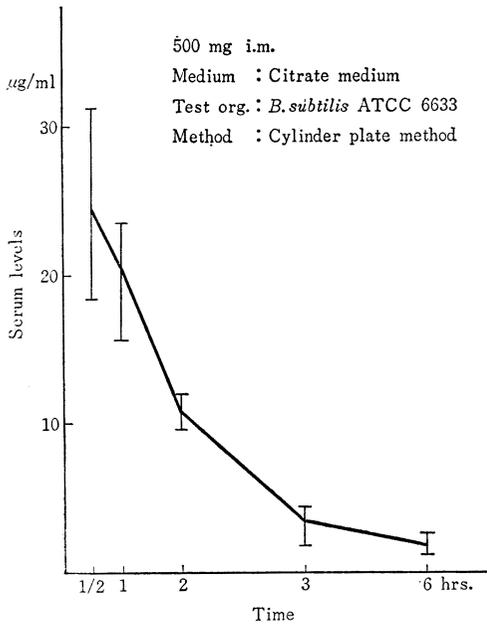
Table 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella* to CTZ in surgical fields (27 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTZ					1	1	9	3	1	2			10
CEZ						2		2		1	1	7	14
CER								6	1		2	7	11
CET								2	1		6	3	15
CEP								1	1	1	3	6	15
CEC								1	4	9	2	1	10
CEX									1			5	21
CED										4	4	5	14
CEG									2		2	8	15
TC													
CP													
SM													
KM								18	1	1			7
GM					11	13	2	1					
TOB					11	5		2	7		2		
DKB						16	9	1	1				

尿中濃度については、投与後1時間に peak となり 5,233 $\mu\text{g/ml}$ を示し、2時間で 2,917 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間で 1,167 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間でもなお 126 $\mu\text{g/ml}$ を示し、

6時間までの尿中回収率は平均 81.1% であった (Table 9, Fig. 5)。

Fig. 2 Serum levels of CTZ



臓器内濃度

Sprague-Dawley 系, 雄, 成熟ラット, 生後4~5週令, 体重180~200gを用い, 3匹1群として, ^{14}C -labeled CTZ (1.7 $\mu\text{ci/mg}$) を 20 mg/kg 筋注し, その臓器内移行性を検討した。CTZ 投与後, 15分, 30分, 1時間および2時間に断頭, 瀉血した後, 各臓器を剔出し, 生理食塩液で洗浄後, 3~5倍量の99%エタノールを加えて均質化し, 遠沈後, その上清を被検液とし, bioassay としては, 血中濃度と同様な方法により paper disc 法によって測定した。ただし, 低濃度まで

Table 6 Serum levels of CTZ

500 mg i.m.
Medium: Citrate medium
Test org.: *B. subtilis* ATCC 6633
Method: Cylinder plate method

Cases	1/2	1	2	4	6	hr.
K.N. (6.7mg/kg)	31.0	23.0	9.6	4.8	2.5	$\mu\text{g/ml}$
I.N. (6.0mg/kg)	26.0	23.8	11.5	1.7	1.4	"
H.K. (5.6mg/kg)	18.3	15.5	12.0	2.7	1.8	"
Average (6.1mg/kg)	25.1	20.8	11.0	3.1	1.9	"

Table 5 Sensitivity distribution of *Proteus* to CTZ in surgical fields (26 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTZ								5	8	3		1	9
CEZ							11	2	2	1	1		9
CER								5	5	4	1	1	10
CET							2	1	4	10			9
CEP							3	2	1	10	1		9
CEC									4	4	5	2	11
CEX						3	8	3	3			1	8
CED									2	9	1	4	10
CEG									2	9	1	4	10
TC													
CP													
SM													
KM(27)						2	5	2	4	9	3		2
GM(27)				1	4	5	7	4	5	1			
TOB(27)					2	7	3	11	1	2			
DKB(27)					3	4	5	3	7	4	1		

測定する目的で、Thin single seed layer cup method を用いた。また、同一サンプルについて radioassay を行なった。toluene および dioxan 系 scintillator を加え、Packard 製 liquid scintillation counter によって測定した。その結果、bioassay,

radioassay とともに類似した distribution pattern を示した。すなわち bioassay では腎が最も高く、次いで、血清、肝、肺、脾、心の順であった。いっぽう、radioassay では、腎、筋肉、血清、肺、脾、肝、心の順であった (Table 10, Fig. 6)。

Table 7 Urinary excretions of CTZ

500 mg i.m.

Medium: Citrate medium

Test org.: *B. subtilis* ATCC 6633

Method: Paper disc method

Cases	1/2	1	2	4	6	hr.	Recovery
K.N. (6.7mg/kg)	175	1000	430	223	34	$\mu\text{g/ml}$	308.3 mg 61.7 %
	210	114	168	294	580	ml	
	36.8	114.0	72.2	65.6	19.7	mg	
I.N. (6.0mg/kg)	310	2100	1280	370	54	"	327.9 mg 65.6 %
	220	34	90	222	84	"	
	68.2	61.4	111.5	82.3	4.5	"	
H.K. (5.6mg/kg)	265	1270	1220	730	125	"	361.3 mg 72.3 %
	120	48	102	170	160	"	
	31.8	61.0	124.4	124.1	20.0	"	
Average (6.1mg/kg)	250	1457	977	441	71	$\mu\text{g/ml}$	332.5 mg 66.5 %
	45.6	78.8	102.7	90.7	14.7	mg	

Fig. 3 Urinary excretions of CTZ

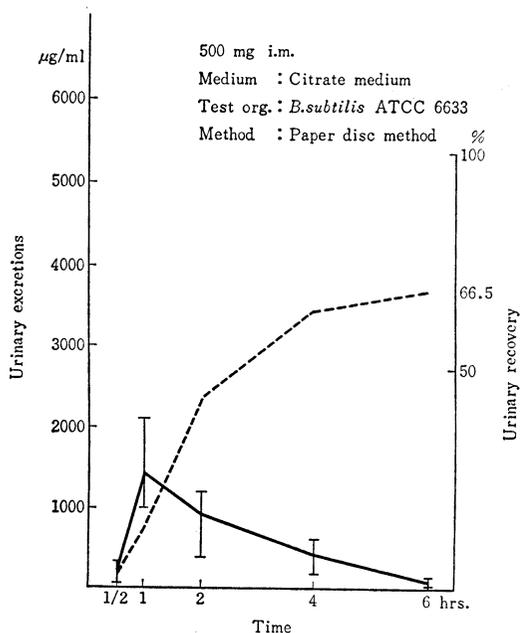
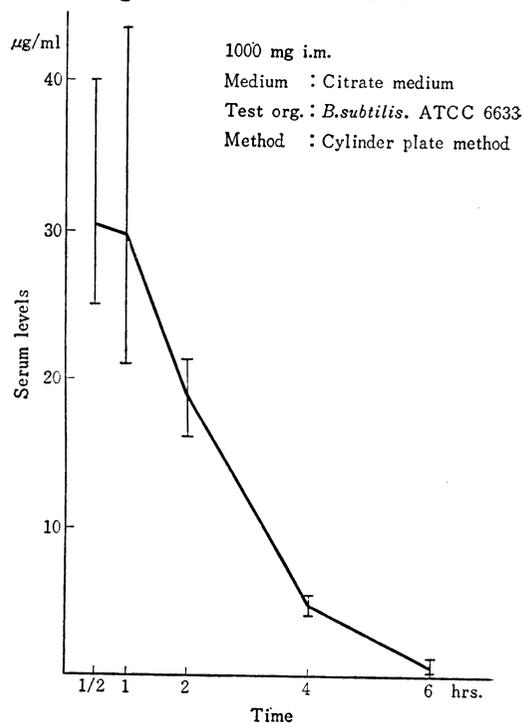


Fig. 4 Serum levels of CTZ



ラットの尿中濃度については臓器内濃度と同様な方法によって行なった。投与後 15 分では検出できず、30 分で 298.3 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間で peak となり 3,708.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 1,291.7 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間でもなお 431.7 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示した (Table 11, Fig. 7)。

ラット胆汁中移行については、臓器内濃度と同様な方法によって検討した。胆汁採取に関しては、ラットの総胆管に **canulation** を施行し、胆汁の排出を充分確認してから、薬剤の投与を行なった。その結果、投与後 15 分で平均 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 、30 分で 15.3 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間で peak となり 81.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 49.3 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間でもなお 15.6 $\mu\text{g/ml}$ を示した (Table 12, Fig. 8)。

生体内代謝

CTZ の生体内代謝を検討するため、薄層クロマトグラフィ (TLC) を施行し、bioautogram による抗菌活性の検討と radioautogram および radioscanning

Table 8 Serum levels of CTZ

1000 mg i.m.
Medium: Citrate medium
Test org.: *B. subtilis* ATCC 6633
Method: Cylinder plate method

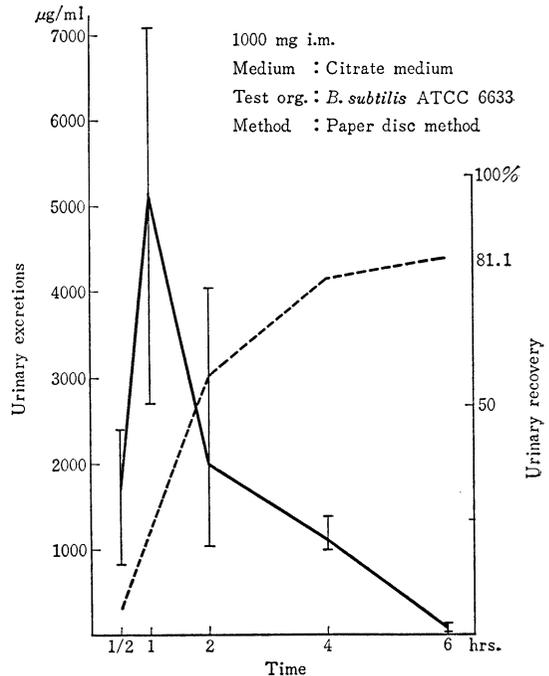
Cases	1/2	1	2	4	6	hr.
I.S.(14.9mg/kg)	40.0	44.0	21.5	4.2	0.2	$\mu\text{g/ml}$
I.N.(11.9mg/kg)	26.0	24.0	16.0	5.1	0.6	"
H.K.(11.1mg/kg)	25.0	21.0	19.0	4.5	1.2	"
Average(12.6mg/kg)	30.3	29.7	18.8	4.6	0.7	"

Table 9 Urinary excretions of CTZ

1000 mg i.m.
Medium: Citrate medium
Test org.: *B. subtilis* ATCC 6633
Method: Paper disc method

Cases	1/2	1	2	4	6	hr.	Recovery
I.S. (14.9mg/kg)	2350	5800	4600	1400	72	$\mu\text{g/ml}$	796.3 mg
	30	34	70	128	380	ml	79.6 %
	70.5	197.2	322.0	179.2	27.4	mg	
I.N. (11.9mg/kg)	2010	7200	1050	1100	140	"	783.9 mg
	14	32	300	150	324	"	78.4 %
	28.1	230.4	315.0	165.0	45.4	"	
H.K. (11.1mg/kg)	860	2700	3100	1000	165	"	851.6 mg
	52	60	116	244	250	"	85.2 %
	44.7	162.0	359.6	244.0	41.3	"	
Average (12.6mg/kg)	1740	5233	2917	1167	126	$\mu\text{g/ml}$	810.6 mg
	47.8	196.5	332.2	196.1	38.0	mg	81.1 %

Fig. 5 Urinary excretions of CTZ



による代謝実験を行なった。検体は CTZ 投与後の人尿と ¹⁴C labeled CTZ 投与後のラット尿を用いた。溶媒系は、ブタノール：ピリジン：水=3：2：1の系を用い、支持体は、東京化成 Spot film (silicagel) を使用した。また検定菌としては *B. subtilis* ATCC 6633 株を使用した。Radioautogram については Sakura Industrial N-Type X-ray film と5日間 contact した。

radioscanning については Packard 製 radiosc-

Table 11 Urinary excretions of CTZ

20 mg/kg i.m.
Medium: Citrate medium
Test org.: *B. subtilis* ATCC 6633
Method: Paper disc method
Average: 3 SD rats

Cases	1/4	1/2	1	2	4	hr.
A	-	470	1125	675	226	μg/ml
B	-	425	4600	1350	544	"
C	-	trc.	5400	1850	525	"
Average	-	298.3	3708.3	1291.7	431.7	"

Table 10 Tissue concentrations of ¹⁴C-CTZ

3 SD rats
20 mg/kg i.m.
1.7 μCi/rat

Time (hr.)	Method of assay	Tissue concentration (μg/g)							Serum μg/ml
		Brain	Heart	Liver	Kidney	Lung	Spleen	Muscle	
1/4	Radioassay	1.0	9.0	33.0	175.0	50.0	39.0	97.5	54, 56
	Bioassay	trc.	18.0	28.2	204.0	28.2	13.5	6.9	67.0
1/2	Radioassay	10.0	10.0	13.0	190.0	31.75	11.75	24.75	50, 16
	Bioassay	trc.	7.8	23.4	144.0	11.4	20.4	22.2	44.0
1	Radioassay	0.75	6.0	8.0	95.0	7.75	2.5	11.35	18.7
	Bioassay	trc.	3.5	9.0	54.0	3.5	1.7	1.3	17.5
2	Radioassay	-	0.5	1.0	12.6	1.5	0.8	9.0	2.94
	Bioassay	trc.	trc.	1.8	3.1	trc.	trc.	trc.	1.7

Fig. 6 Tissue concentrations of CTZ

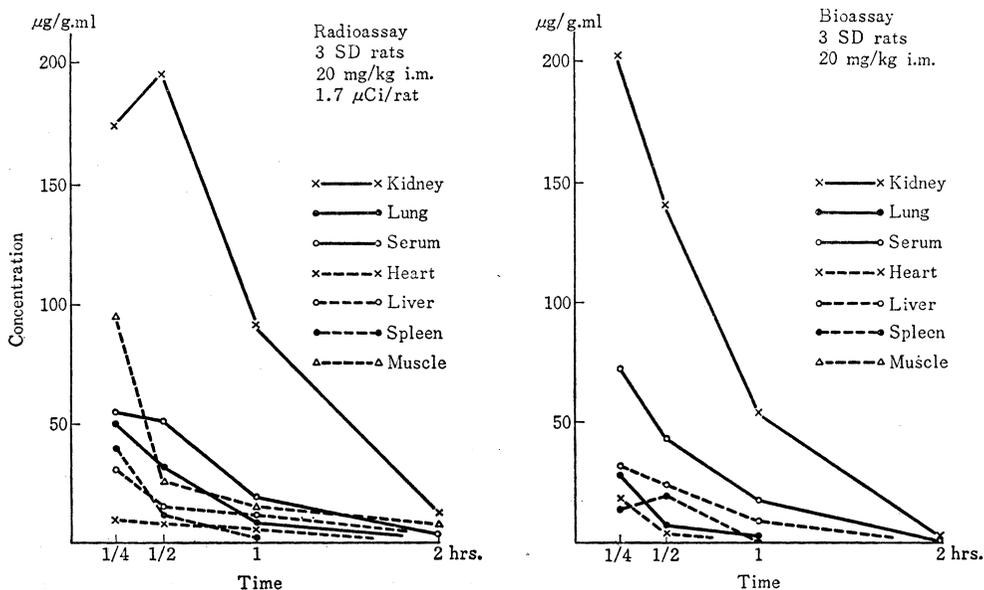


Fig. 7 Urinary excretions of CTZ

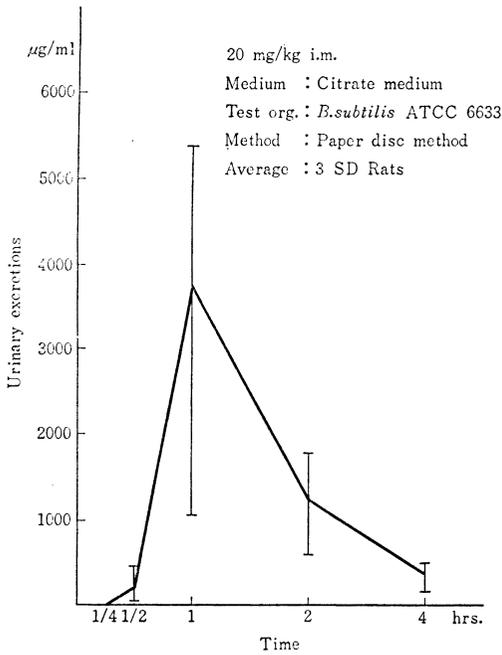


Fig. 8 Biliary excretions of CTZ

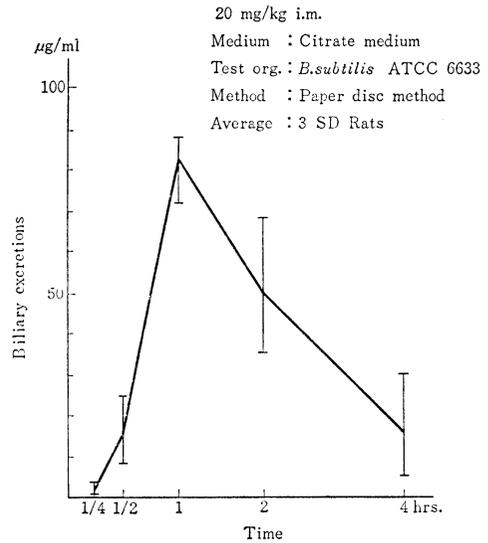


Fig. 9 Bioautograms of CTZ

Solvent : n-BuOH:Pyridine:H₂O=3:2:1
 Adsorbent : Spot film (Tokyo kasei)
 Test org. : *B. subtilis* ATCC 6633

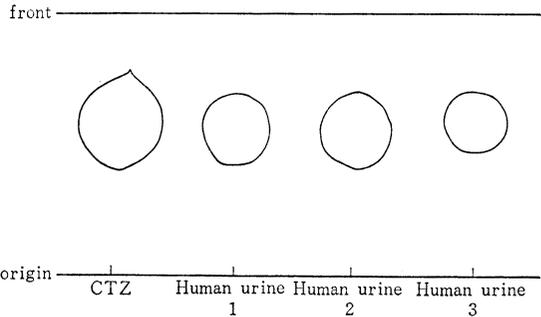


Table 12 Biliary excretions of CTZ

20 mg/kg i.m.
 Medium: Citrate medium
 Test org.: *B. subtilis*. ATCC 6633
 Method: Paper disc method
 average: 3 SD rats

Cases	1/4	1/2	1	2	4	hr.
A	trc.	13.0	84.0	34.0	5.2	μg/ml
B	trc.	9.0	88.0	68.0	30.0	"
C	3.0	24.0	72.0	46.0	11.5	"
Average	1.0	15.3	81.3	49.3	15.6	"

Fig. 10 Radioscanning and radioautogram in rat's urine

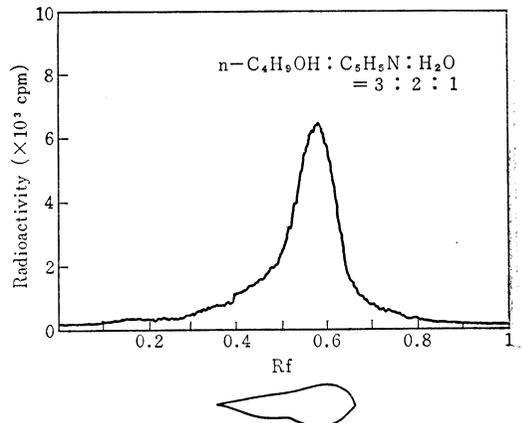


Table 13 Clinical responses of CTZ

No.	Name	Age	Sex	Disease	Organism	Dose/day	Days	Total	Adj. therap.	Side effect	Response
1	K.O.	62	F	Perforative peritonitis (D-U)	G.N.B.	1.0gX2	8	16g	—	—	Good
2	T.S.	18	M	Perforative peritonitis (D-U)	G.N.B.	1.0gX2	6	12g	—	—	Good
3	R.A.	18	M	Perforative appendicitis	G.N.B.	1.0gX2	8	16g	—	—	Good
4	T.Y.	27	M	Perforative peritonitis (App.)	G.N.B.	1.0gX2	13	26g	—	—	Good
5	Y.S.	20	M	Perforative peritonitis (App.)	<i>Pseudomonas</i>	1.0gX2	7	14g	—	—	Good
6	S.D.	47	M	Perforative peritonitis (App.)		1.0gX2	8	16g	—	—	Good
7	N.H.	29	M	Perforated appendicitis		1.0gX1	1	17g	—	—	Good
8	J.Y.	26	M	Pneumonia		1.0gX2	8	6g	—	—	Good
9	M.O.	38	M	Anal fistula		1.0gX2	3	3g	—	—	Good
10	T.I.	22	M	Anal fistula		1.0gX2	6	3g	—	—	Good
11	Y.B.	38	F	Post op. abdominal wall abscess	<i>Ent. cloacae</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	500mgX1* 500mgX1* 500mgX1 (local)	2	1g	Incision	—	Good
12	M.N.	80	M	Infection of bile duct	<i>Ent. cloacae</i> <i>Klebsiella</i>	500mgX2	5	5g	—	—	Good
13	M.K.	29	M	Infected wound		500mgX1*	4	2g	—	—	Good
14	K.I.	17	M	Phlegmon		500mgX2*	4	4g	—	—	Good
15	Y.K.	43	M	Phlegmon	<i>Staph. aureus</i>	1gX1*	5	5g	—	—	Good
16	T.T.	63	M	Phlegmon		1gX1	8	8g	—	—	Good
17	M.U.	36	M	Phlegmon	<i>Staph. aureus</i>	1gX1	3	3g	—	—	Good
18	S.M.	43	M	Osteomyelitis	<i>Pseudomonas</i>	1gX2	8	16g	—	—	Poor
19	F.O.	40	F	Furuncle	G.P.B.	500mgX1	7	3.5g	—	—	Good
20	K.H.	6	F	Furunculosis		500mgX1	5	2.5g	—	—	Poor
21	H.S.	18	M	Abscess	G.N.B.	1gX1	4	4g	—	—	Poor
22	H.S.	18	M	Felon	G.P.B.	500mgX1	5	2.5g	—	—	Good
23	K.A.	4m.	F	Impetigo	<i>Staph. aureus</i>	250mgX1*	3	750mg	—	—	Good
24	R.S.	4	F	Impetigo	<i>Staph. aureus</i>	500mgX1*	5	2.5g	—	—	Poor
25	K.T.	26	M	Infected wound		1gX1*	3	3g	—	—	Good
26	R.I.	16	F	Prevention (Ulcerative colitis)		500mgX2	8	8g	—	—	Poor
27	M.H.	50	F	Prevention (Uterine cancer)		1gX2	5	10g	—	—	Good
28	E.S.	48	M	Prevention (Trauma of intestine)		1gX2	10	20g	—	—	Good
29	E.A.	44	F	Prevention (Cholelithiasis)		1gX2	7	14g	—	—	Poor
30	Y.A.	26	M	Prevention (Gastric cancer)		500mgX2	9	9g	—	—	Good
31	Y.A.	36	M	Prevention (Open fracture)		500mgX1	9	4.5g	—	—	Good

* : IM

anner を用いた。その結果、人尿、3 検体とも Rf 値 0.55 の部位に、standard の CTZ と同一の Rf 値を示す spot を bioautogram において証明し、生体内で代謝されることなく排泄されることを確認できた (Fig. 9)。また、radioautogram および radioscanning の成績でも Rf 値 0.55~0.6 にかけて one peak および one spot を示し、生体内で代謝されないことを証明し得た (Fig. 10)。

臨床成績

外科系感染症 25 例、感染予防 6 例、計 31 例に CTZ を使用し臨床的検討を行なった。疾患別内訳 (感染予防と除く) は、瘰癧 1 例、疔腫症 2 例、膿瘍 2 例、膿瘍 2 例、蜂窩織炎 4 例、創感染 2 例、痔瘻感染 2 例、骨髄炎 1 例、肺炎 1 例、胆道感染 1 例、腹膜炎 7 例の計 25 例である。年齢は生後 4 カ月から 80 才までである。性別は、男性 19 例、女性 6 例であった。1 回使用量は 50 mg 1 例、500 mg 9 例、1,000 mg 14 例および 100 mg を局所に使用した 1 例である。使用日数は 1 日から最高 13 日である。総量は最低 1 g から最高 26 g である。起炎菌は 25 例中 16 例は検出でき、その種類は、単独感染では *Staph. aureus* 4 例、グラム陽性菌

(GPB) 2 例、*Ent. cloaca* 1 例、*Pseudomonas* 2 例、グラム陰性菌 (GNB) 5 例、計 14 例であり、混合感染は *E. coli*、*Klebsiella* および *Ent. cloaca*、*Klebsiella* の 2 例であった。臨床効果の判定には、教室の判定基準によった⁵⁾⁶⁾。その結果、25 例中 21 例に有効であり無効は 4 例で、有効率 84% であった (Table 13)。

副作用に関しては、感染予防を含む 31 例全てに自覚的および他覚的にとくに障害となる副作用は認められなかった。また臨床検査可能な症例について CTZ 使用前後の赤血球、白血球、血色素量ならびに、GOT、GPT、Al-P について検索したが、異常は認められなかった (Fig. 11, 12)。

考 按

CTZ の抗菌スペクトラムは、CEZ に類似している。外科病巣由来の分離株に対する感染性分布については、ブドウ球菌、肺炎桿菌に対しては、CEZ と同等な抗菌力を示した。いっぽう大腸菌、変形菌に対しては CEZ より 1~2 段階劣る成績であった⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。吸収、排泄に関しては、CTZ 500 mg および 1,000 mg 投与の成績では投与後 30 分に peak を示し、各々 25.1 $\mu\text{g/ml}$ 、

Fig. 11

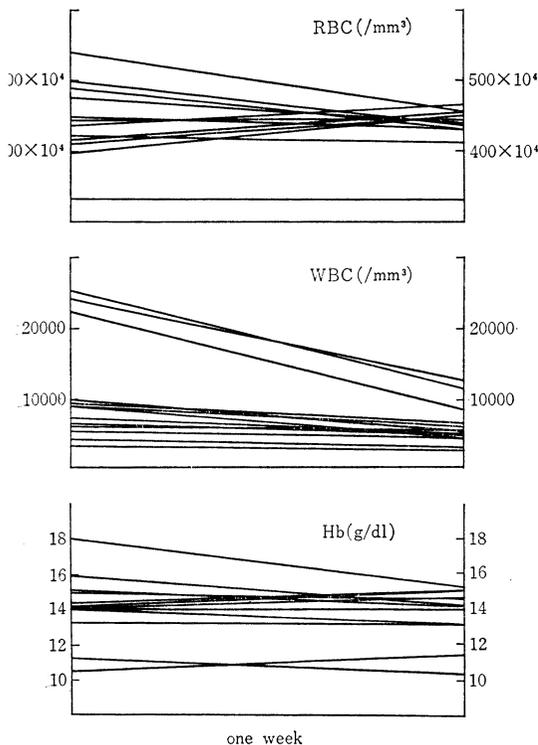
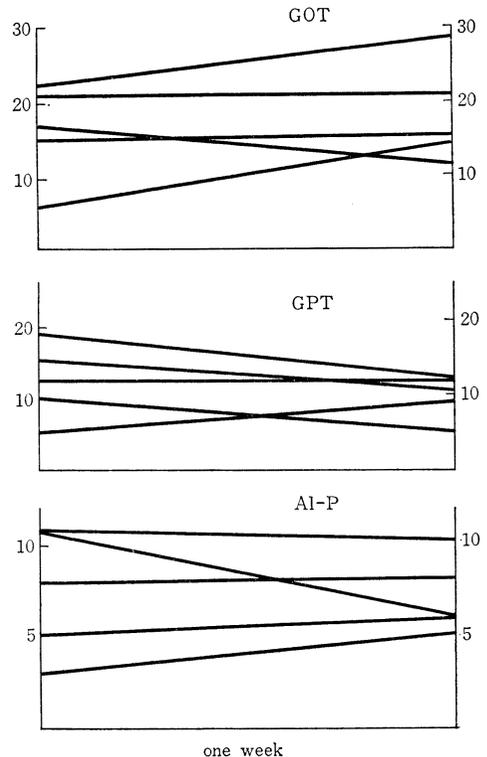


Fig. 12



30.3 $\mu\text{g/ml}$ を示した。この血中濃度パターンは CEZ に比較すると peak に達する時間が速く、6 時間値と比較しても CTZ の排泄は遅い¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。したがって血中濃度は CEZ よりも多少低いが排泄は速い。尿中移行に関しては、その移行は腎排泄型であり、6 時間までの尿中回収率は、500 mg 投与群で 66.5%，1,000 mg 投与群で 81.1% であった。¹⁴C-labeled CTZ を用いた SD 系ラットの臓器内濃度に関しては bioassay, radioassay とともに腎、血清、肝、脾、心の順であった。

ラットにおける、尿中および胆汁中への移行については、CEZ¹⁷⁾ と類似した成績であった。

代謝について我々の薄層クロマトグラフィーによる実験では、bioautogram 上、尿尿およびラット尿についてはとくに代謝されることなく排泄される。いっぽう、¹⁴C-labeled CTZ を用いたラット尿について radioautogram および radioscanning によって検討したが、bioautogram と同様の成績を得た。

外科的感染症 25 例に、CTZ を使用し 25 例中 21 例有効で、有効率 84% の良好な結果を得た。とくに我々の症例のうち、腹膜炎 7 症例全てに有効であったことは注目し得る。本剤の抗菌力および吸収、排泄パターンが CEZ に類似していることから、その適用は CEZ と同様と考えられ、用法用量に関しても CEZ と同様となる。

結 論

CTZ について、基礎的および臨床的検討を行ない、次のような結論を得た。

1. 抗菌スペクトラム

Strept. faecalis, *B. cereus*, *Pr. morgani*, *Ps. aeruginosa* を除くグラム陽性菌、およびグラム陰性菌に対してすぐれた抗菌力を示した。

2. 病巣由来菌の感受性

Staph. aureus, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Proteus* 等に対してすぐれた抗菌力を示し、ブドウ球菌、*Kl. pneumoniae* に対しては、CEZ と同等な抗菌力を示した。いっぽう、*E. coli*, *Proteus* に対しては CEZ より多少劣る成績であった。

3. 血中濃度および尿中濃度

Moni-Trol 血清を standard とする cup 法の成績では 500 mg 投与群および 1,000 mg 投与群ともに、投与後 30 分に peak があり、それぞれ 25.1 $\mu\text{g/ml}$ および 30.3 $\mu\text{g/ml}$ を示した。尿中濃度については、両者ともに 1 時間に peak があり、それぞれ 1,457 $\mu\text{g/ml}$, 5,233 $\mu\text{g/ml}$ であった。6 時間までの尿中回

収率は、それぞれ 66.5% および 81.1% であった。

4. 臓器内濃度

¹⁴C-labeled CTZ を用いた SD 系ラット 3 匹 1 群の成績では、20 mg/kg 筋注時の臓器内濃度は bioassay, radioassay とともに、腎、血清、肝、肺、脾、心の順であった¹⁶⁾¹⁸⁾。

5. 生体内代謝

CTZ 投与後の尿尿、および ¹⁴C-labeled CTZ を用いたラット尿について生体内代謝を検討した。TLC を用い bioautogram, radioautogram および radio-scanning により検討した結果、尿尿、ラット尿ともに生体内で代謝されることなく排泄されることが判明した^{16)18)19,20)}。

6. 臨床使用成績

外科系感染症 25 例、感染予防 6 例の計 31 例に CTZ を使用した。その結果、有効 21 例、無効 4 例で有効率 84% であった。

副作用に関しては、とくに障害となる副作用は認められなかった。

文 献

- 1) KARIYONE, K.: H. HARADA, M. KURITA & T. TAKANO: Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. I. Synthesis and chemical properties of cephalosporin. J. Antibiotics 23: 131~136, 1970
- 2) 第23回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告 (II) Ceftezole, 1975
- 3) MINE, Y. & M. NISHIDA: Cephazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. IV. Antigenicity of cephalosporin and its cross reactivity with benzylpenicillin, ampicillin and cephaloridine. J. Antibiotics 23: 195~203, 1970
- 4) 岩本英男, 他: カップ法による検討。最新医学27 (2): 287~292, 1972
- 5) 石山俊次, 他: 合成 Cephalosporin C の臨床研究。J. Antibiotics 18(4): 272~281, 1965
- 6) 石山俊次, 坂部 孝, 潮沙都也, 古橋雅一, 高橋古一, 笠置 達, 長崎祥祐, 川上 郁, 坂本俊雄, 西岡伸也, 中山一誠, 岩井重富, 岩本英男: 合成 Cephalosporin C の臨床研究。J. Antibiotics, Ser. B 18 (4) 272 (1965); 18 (4) 310 (1965)
- 7) ISHIYAMA, S., et al.: Cephalixin for surgical infection. Royal Society of Medicine 1969. 6

- 8) ISHIYAMA, S., *et al.*: Laboratory and clinical results of cephaloridine in surgical infections. *Postgraduate Medical Journal (Supplement)* 43 : 148, 1967
- 9) 石山俊次, 他: 外科領域におけるセファログリシン (CEG). *Chemotherapy* 18(1) : 75~80, 1970
- 10) 中山一誠: 病巣由来黄色ブドウ球菌の各種抗生剤感染分布およびそのフェージ型別との関係について. *日大医誌* 26(1) : 118, 1967
- 11) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 坂田育弘, 川村弘志, 水足裕子: 外科における Cephadrine の吸収, 排泄, 代謝と臨床応用. *Chemotherapy* 23(1) : 275~284, 1975
- 12) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 川村弘志, 水足裕子, 柴田賀代子: 外科における Cephapirin の吸収, 排泄, 代謝および臨床応用. *Chemotherapy* 22(8) : 1301~1307, 1974
- 13) NISHIDA, M. ; T. MATSUSHITA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. GOTO & S. KUWAHARA : Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. II. *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activity. *J. Antibiotics* 23 : 137~148, 1970
- 14) NISHIDA, M. ; T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. GOTO & S. KUWAHARA : Cephazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. III. Absorption, excretion and tissue distribution in parenteral administration. *J. Antibiotics* 23 : 184~194, 1970
- 15) ISHIYAMA S. *et al.* : A comparative study of ceftazol (Demethyl-Cefazolin) and Cefazolin : absorption, distribution and metabolism. 9th International congress of chemotherapy, 1975 (in press)
- 16) ISHIYAMA, S., *et al.* : Absorption, tissue concentration, and organ distribution of cefazolin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 467~480, 1970
- 17) NISHIDA, M. ; T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. KUWAHARA & S. GOTO : *In vitro* and *in vivo* evaluation of cefazolin, a new cephalosporin C derivative. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1969 : 236~243, 1970
- 18) OKUI, M. ; K. HATTORI & M. NISHIDA : Studies on the metabolism of cephalosporins. *J. Antibiotics* 20 : 287~292, 1967
- 19) SULLIVAN, H. R. & R. E. MCMAHON : Metabolism of oral cephalothin and related cephalosporins in the rat. *Biochem. J.* 102 : 976~982, 1967
- 20) WICK, W. E. : *In vitro* and *in vivo* laboratory comparison of cephalothin and desacetylcephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1965 : 870~875, 1966.

STUDIES ON CEFTEZOLE IN SURGERY
—ANTIBACTERIAL ACTIVITY, ABSORPTION, EXCRETION, TISSUE
DISTRIBUTION, METABOLISM AND CLINICAL APPLICATION—

SHUNJI ISHIYAMA, ISSEI NAKAYAMA, HIDEO IWAMOTO, SHIGETOMI IWAI,
MUTSUMI TAKATORI, TAKAMICHI KAWABE, IKUHIRO SAKATA,
IKUO MURATA, MITSURU OHASHI and YUKO MIZUASHI
The Third Department of Surgery, Faculty of Medicine, Nihon University

1) Antibacterial spectrum

Ceftazole (CTZ) showed excellent antimicrobial activity against both gram-positive and -negative bacteria except *Strept. faecalis*, *B. cereus*, *Pr. morganii* and *Ps. aeruginosa*.

2) Antimicrobial activities against clinically isolated strains

CTZ showed almost the same activities as those of CEZ against *Staph. aureus* and *Klebsiella*, but its activities against *E. coli* and *Proteus* were a little lower than those of CEZ.

3) Blood and urinary levels

Blood levels were assayed with cup-plate method using Moni-trol serum for the standard curve. CTZ was administered intramuscularly at a dose of 500 mg and 1000 mg, and blood levels attained a peak after 30 minutes with the mean value of 25.1 $\mu\text{g/ml}$ and 30.3 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Urinary levels attained a peak after 1 hour with the mean value of 1,457 $\mu\text{g/ml}$ and 5,233 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Mean recovery rates in urine during 6 hours were 66.5% and 81.1%, respectively.

4) Tissue levels

Twenty mg/kg of CTZ given intramuscularly to SD strain rats revealed that the tissue levels in radioassay were the highest in kidney, followed by serum, liver, lung, spleen and heart, with the same order as that in bioassay.

5) Metabolism

Metabolism of CTZ was examined in human urine after given CTZ, as well as rat urine after given ^{14}C -labelled CTZ. The results of bioautogram, radioautogram and radioscanning on samples obtained by thin-layer chromatography revealed that CTZ was excreted in urine without being metabolized.

6) Clinical results

CTZ was administered to 25 cases of surgical infections. Clinical response was effective in 21 cases and failure in 4 cases with effectiveness of 84%. Adverse reactions were not observed in 31 cases including 6 cases of prevention of infection.