

Ceftezole の基礎的および臨床的検討

村山 信 篤・石 引 久 弥・阿 部 令 彦

慶応義塾大学医学部外科学教室

一般消化器外科領域における感染症に対して、Cephalosporin 系抗生物質で、Cefazolin 類縁化合物の1つとして合成された Ceftezole (CTZ) を投与し、基礎的および臨床的に検討を行なったので報告する。

CTZ の体液内濃度

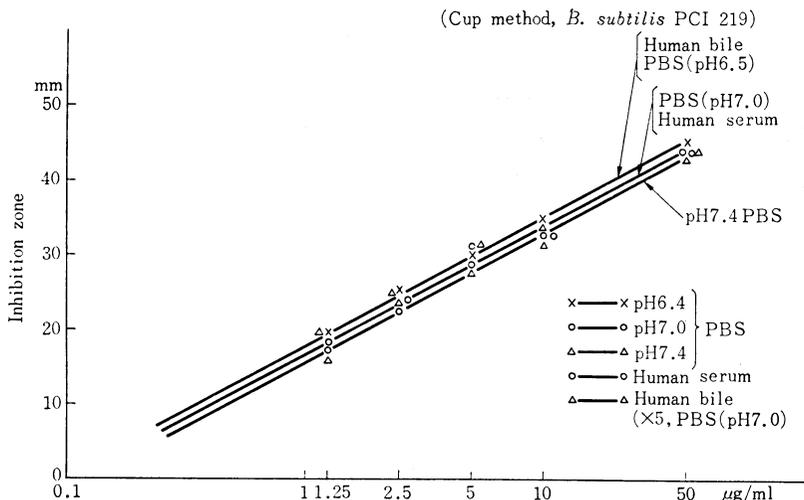
外科領域では、術後感染予防を目的として術中に抗生物質の投与を行なうことが多いため、その裏づけとして術中、術後の CTZ 体液内濃度を測定した。測定方法は普通寒天(日水)に *B. subtilis* PCI-219 芽胞を 10^6 /ml に混釈した薄層 cup 法である。その前に標準曲線を pH 7.4, 7.0, 6.5 の M/15 phosphate buffer solution (PBS) およびヒト血清、ヒト胆汁で比較検討を行なったところ、ヒト血清と pH 7.0 PBS との阻止帯の大きさには相異はなかった (Fig. 1)。ヒト胆汁の影響をみたところ、胆汁原液ではそれ自体の阻止帯が出ることもあるので、pH 7.0 PBS で希釈すると5倍希釈で pH も 7.0 になると共に胆汁による阻止帯は消失して、CTZ の示す阻止帯の大きさも安定した。そこ

で胆汁中の濃度測定に際して、検体は pH 7.0 PBS で5倍希釈を行なうことにした (Fig. 2)。

CTZ 静注による体液内濃度は肝・腎機能障害のない胆石症手術6症例を対象とした。すなわち、0.5 g/20 ml 生理食塩液を GOF 麻酔下、加刃前にゆっくり静注して10, 12, 30, 60分後の血清および10, 20, 30, 45分後の胆嚢胆汁、総胆管胆汁の濃度を測定した。その結果、血清中濃度の peak は30分、60分後と下降する。いっぽう胆嚢胆汁中濃度は10~20分後0~3.9 μ g/ml で血清中濃度の約1/5以下であった。30分後には症例4, 6で0 μ g/ml であるが、40分後には症例1, 2, 3で11.0~18.0 μ g/ml と血清中濃度の約2倍の濃度を示している (Table 1)。

筋注による血清中濃度および総胆管胆汁中濃度は、T-tube を留置した膵頭部癌術後1症例、胆嚢結石術後3症例、計4症例で検討した。血清中濃度は1g筋注後1, 3, 6時間後に、総胆管胆汁濃度は1, 2, 3, 4, 5, 6時間後にそれぞれ測定した。血清中には、1時間後7.9~

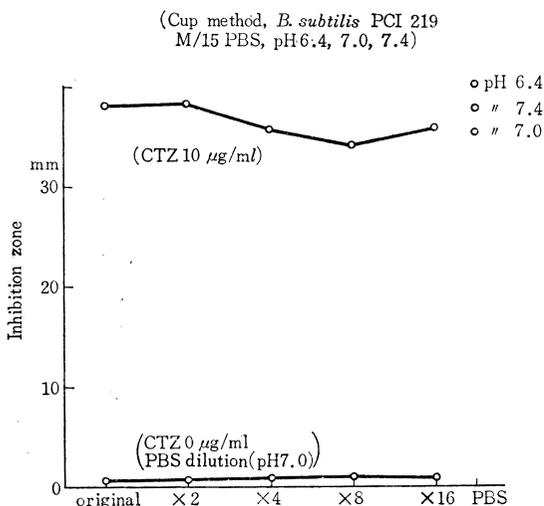
Fig. 1 Standard curve of CTZ



16.0 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間後 0.7~7.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で認められたが, 6 時間後には全く消失していた。胆汁中には肝機能障害のある 2 症例のうち, 症例 9 (Al-P 19.0, GOT 53, GPT 50) では全く証明されなかったが, 症例 8 (Al-P 14.3) では胆汁内移行への遅延があるのか, 1~6 時間の間 1.5~1.7 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ一定の濃度を示した。肝機能障害のない 2 症例 (症例 7, 10) では 5, 6 時間後には証明できなかった (Table 2)。

血中 CTZ の電気泳動特性の検討

Fig. 2 Effect of dilution with PBS on the bile level



抗生物質の血清蛋白結合は分布, 代謝, 作用機序等に関連をもつものと考えられ, 種々の結合度測定とその解釈が行なわれている¹⁾。我々も抗生物質投与後のヒト血清を電気泳動し, bioautogram から抗生物質の易動特性²⁾をとらえ, 同様に血清蛋白分画³⁾, とくに albumin のそれとの比較によって蛋白結合特性と抗生物質の荷電性の面から検討³⁾を行なっており, CTZ についても同方法によって検討した。

まず検体 1, 3 の場合 (静注例), 0.5 g/20 ml 生理食塩液をゆっくり静注し, 循環血液との mixing time を考慮して血中濃度が安定する 15 分後に, また検体 2 の場合 (筋注例), 1 g 筋注後 3 時間後にそれぞれ採血した。その後, 血清 10 ml を長さ 6.2 cm cellulose acetate film (Separax) の陰極側 40% の位置に 4 cm の線状に塗布, M/15 pH 7.0 の PBS を用い 1 mA/cm (100 V/6 cm) の定電流で 30 分間泳動した。泳動終了後, film を泳動軸に平行して 5 mm 幅に切断し, 中央部 strip 1 本を *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とした薄層寒天平板上に重層した。4°C 6 時間拡散後 37°C 12 時間培養して autobiogram を作製して出現した spot の中心位置, 阻止帯直径を計測した。他の 1 本の strip は 3% アミドブラック 酢酸: エタノール (1:9) 液で染色後, 各蛋白分画のピーク位置を densitometry で測定した。

CTZ 100 $\mu\text{g/ml}$ PBS 溶液では抗菌 spot は原点からの泳動距離 (S) + 9 mm であった。3 検体の CTZ 濃度は各々 58, 4.0, 40 $\mu\text{g/ml}$ で S は平均 6.33 mm

Table 1 Serum and bile level of CTZ

CTZ 0.5g/20ml saline one shot i.v.

Case	Age	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Operation	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)				Bile level ($\mu\text{g/ml}$)			
						After 10	12	30	60 (min.)	After 10	20	30	45 (min.)
1	57	F	52	Cholelithiasis	Cholecystectomy		17.0		6.8	3.9 (G.B)			17.5 (C.B)
2	36	F	46	"	"	24.0			6.1	0 (G.B)			18.0 (C.B)
3	61	F	56	"	"	24.0		12.5		3.0 (G.B)			11.0 (C.B)
4	48	F	61	"	"	40.0		34.0		1.1 (G.B)		0 (C.B)	
5	65	M	65	"	"	58.0			8.9	1.4 (G.B)			
6	57	M	58	"	"			25.0	18.0	0 (G.B)		0 (C.B)	

GB: Bile of gallbladder
CB: Bile of common bile duct

であった。この場合の albumin の位置 (Alb.) は平均 +8.67 mm であり, S/Alb. は平均 +0.66 であった (Table 3)。

以上の成績から, 電気泳動上は CTZ と血清 Albumin 分画とは分離証明されているが, 本剤の蛋白結合はきわめて少ないのか, 電気泳動によって分解する可逆的結合であるなどの可能性が考えられた。

臨床効果の検討

昭和50年2月に入院した外科的感染症4症例に CTZ を静脈内または筋肉内投与し, 細菌学的検索と共に臨床経過を観察した。本剤投与開始後, 外科的処置の有無にかかわらず, 感染症に対する自覚的の症状, 細菌学的検索上の改善のあったものを有効とし, それらが不変または増悪した場合を無効とした (Table 4)。

症例1 51才, 男子。総胆管結石, 胆嚢胆管炎のため胆嚢摘出術, 総胆管切開, T-tube 造設を行なった。術前からあった胆道感染が手術処置で悪化発熱, 白血球増多があったが, 術直後から CTZ 1 g/day を術後6日目まで筋注投与し, 解熱, 白血球正常化がみられ本剤投与で効果があったと思われる。しかし術後2日目の T-tube 胆汁培養で *Klebsiella*, *Pseudomonas* 症状改善のあった8日目に *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *E. coli*, また15日目に *Klebsiella*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Bacteroides* が証明され, 細菌学的には効果は不明であった。また8日目から正中創からの排膿があり *Klebsiella*, *E. coli*, *Bacteroides* が分離され, 感染予防効果に限定すれば, 化膿したので無効と考えられる。

症例2 42才, 女子。胃癌で胃全剝術, 食道空腸吻合を行なったが, 術後吻合部縫合不全を起こし左横隔膜下膿瘍形成しフィルムドレインからの排膿, SBPC, LCM の投与にかかわらず, 高熱が持続した。術後22日目から CTZ 2 g/day の連日静注投与を行なったところ, すぐに解熱し, 白血球の正常化, 排膿減少がみられた。なお, GM, LCM も併用投与しているため, これらの

効果も考えられるが, 本剤の投与が有効であったと判定した。また術後, 15日目のドレイン膿培養では *E. coli*, *Pseudomonas* が分離されていたが, CTZ 投与後の術後23日目のドレイン膿培養では *E. coli* だけ検出され, *Pseudomonas* は消失し, 細菌学的にも有効であったと考えられる。

症例3 61才, 男子。肝癌の疑いで入院した患者で, 血液培養で細菌は検出されなかったが, 臨床症状から肝膿瘍が疑われ, ABPC の投与にもかかわらず38°Cに及ぶ弛張熱が持続していた。CTZ 1 g/day を12日間連続筋注投与したところ次第に解熱しはじめたが, 白血球数は正常化しなかった。FT-207 の投与にかかわらず死亡し, 解剖の結果, 肝には示指頭大の膿胞が無数に存在し, 腫瘍は手拳大のもの2コ右葉に認めた。胆嚢には感染を思わせる所見はなかったが, 発熱は腫瘍の中心性壊死によるものだけとは考えられず肝膿胞の逆行性感染を伴ったものであろうと想像され, このため CTZ 有効と判定した。なお細菌学的には効果は不明である。

症例4 2カ月, 女子。先天性胆道閉鎖で生後直ちに入院, 入院後7日目に手術を施行した。術後高熱を持続し, GM, BBK-8 の投与にもかかわらず, 解熱しなかったため, 術後17日目から CTZ 0.2 g/day を32日間連日筋注投与したところ, すぐに解熱し, 投与前血液培養で *Klebsiella* が検出されていたのが投与後7日目には菌陰性化した。臨床的, 細菌学的にも CTZ 有効と判定した。

これら CTZ の臨床効果を検討した乳児1例, 成人3例は, それぞれ CTZ 0.2 g/day, 1.0~2.0 g/day を32日間および7~17日間, 総量各々 6.4 g, 6.5~34 g の投与をうけているが, 副作用と考えられる局所および全身的臨床所見はみとめられなかった。また, 本剤投与開始後, 各種臨床検査上異常値を示したものは血液検査上 RBC 1/4, Hb 1/4, WBC 2/4, 肝機能上 GOT 2/4, GPT 1/4, AI-P 2/4 例, 腎機能として BUN 1/3

Table 2 Serum and bile level of CTZ

CTZ 1.0g i.m.

Case	Age	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)			Bile level ($\mu\text{g/mg}$)					
					After 1	3	6 (hr.)	After 1	2	3	4	5	6 (hr.)
7	51	F	44	Cancer of the pancreas head	9.4	7.3	0	0	1.9	2.0	1.9	0	0
8	57	M	58	Cholelithiasis	9.6	4.0	0	1.5	1.5	1.6	1.6	1.7	1.6
9	61	F	49	"	16.0	0.7	0	0	0	0	0	0	0
10	39	F	54	"	7.9	0.8	0	1.0	1.3	1.7	1.4	1.6	0
Average					10.7	3.2	0	0.6	1.2	1.3	1.2	0.8	0.4

Table 3 Electrophoretic characteristics of CTZ

Samples	CTZ concentration ($\mu\text{g/ml}$)	CTZ Spot (S) (mm)	Albumin (A) (mm)	S/A
PBS	100	+9	--	--
1	58	+8	+9	+0.89
2	4.0	+5	+10	+0.50
3	40	+6	+10	+0.60
Average		+6.33	+8.67	+0.66

Table 4 Clinical effect of CTZ

No.	Case	Diagnosis	Causative organism and sensitivity										Effect		Remarks			
			Organism	ABPC	CBPC	CER	CP	KM	CL	GM	TC	Dosage	Clinically	Bacteriologically				
1	M.S. 51, M	Cholangitis	<i>Klebsiella</i>	-	-	+	#	#	#	#	#	#	#	0.5g X 2/day X 6.5 days i.m.	+	-	Cholecholthiasis CEX, ABPC treat WBC 12,700→7,100	
			<i>Pseudomonas</i>	-	+	-	#	+	#	#	#	#	#	#				
			<i>Klebsiella</i>	-	-	+	#	#	#	#	#	#	#	#				
2	T.T. 42, F	Postoperative wound infection (abdominal)	<i>Bacteroides</i>	-	-	-	#	-	-	-	-	-	-		-	-		
			<i>E. coli</i>	-	-	+	#	-	-	#	#	#	#	1.0g X 2/day X 17 days i.v.	+	+	Gastric cancer SBPC, GM, LCM treat Prainaoe through the film drain WBC 15,200→6,400	
			<i>Pseudomonas</i>	-	#	-	#	+	#	#	#	#	#					
3	M.S. 61, M	Intrahepatic cholangitis	Negative (Blood)											+	?	Hepatic cancer Injection of hepatic cyst ABPC, FT-207 treat		
4	U.S. 2M, F	Infection of the biliary tract	<i>Klebsiella</i>	-	-	-	#	-	-	-	#	+	0.05g X 4/day X 32 days i.m.	+	+	Congenital biliary atresia GM, BBK-8, 7-glo. treat		

例であった (Fig. 3, 4, 5)。

しかし、これらの症例では原疾患、手術侵襲出血、輸血等の影響が強く反映されていると考えられた。すなわち先天性胆道閉鎖の術後の乳児の1例では胆道炎による GOT, Al-P の上昇および手術侵襲による Hb, RBC の減少, WBC の上昇が著しかった。また、肝機能検査で CTZ 投与後に異常値を示したのは上記の1例の他に投与前から GOT が高値であった肝癌の1例で GOT が高値を示した場合と、術前に Al-P が異常高値を示して術後下降はしたがまだ高値を示している総胆管結石の1例がある。また BUN が高値を示したのは肝癌の死亡期近くの採血による1例である。すなわちこれらは本剤投与の影響とは考えにくかった。

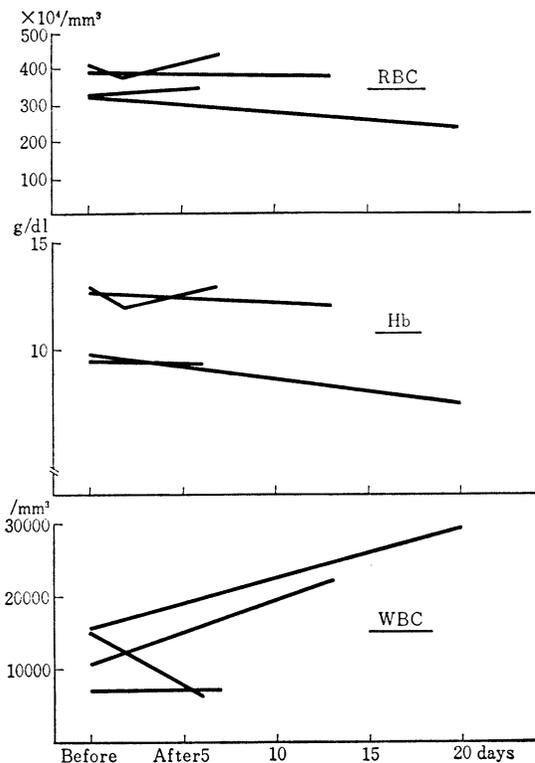
まとめ

CTZ について基礎的および臨床的検討を加え、以下の結論をえた。

1. 体液内濃度測定には pH 7.0, M/15 phosphate buffer 溶液による標準曲線を使用し、胆汁中濃度測定には同 buffer で5倍希釈を行えば充分である。

2. CTZ 0.5 g 静注後の血清中濃度は10分後 36.5

Fig. 3 Haematological examination after CTZ administration



$\mu\text{g/ml}$, 30分後 23.8 $\mu\text{g/ml}$, 60分後 10.0 $\mu\text{g/ml}$ であったが、胆嚢胆汁濃度は10分後には血清中濃度の1/30~1/5, 45分後は 15.5 $\mu\text{g/ml}$ で60分後の血清中濃度の約2倍であった。

3. CTZ 1.0 g 筋注後の血清中濃度は1時間後 10.7 $\mu\text{g/ml}$, 3時間後 3.2 $\mu\text{g/ml}$ で6時間後には証明できなかった。いっぽう総胆管胆汁中には2, 3, 4時間後はほぼ一定濃度で証明されたが、6時間後は肝機能障害

Fig. 4 Liver function after CTZ administration

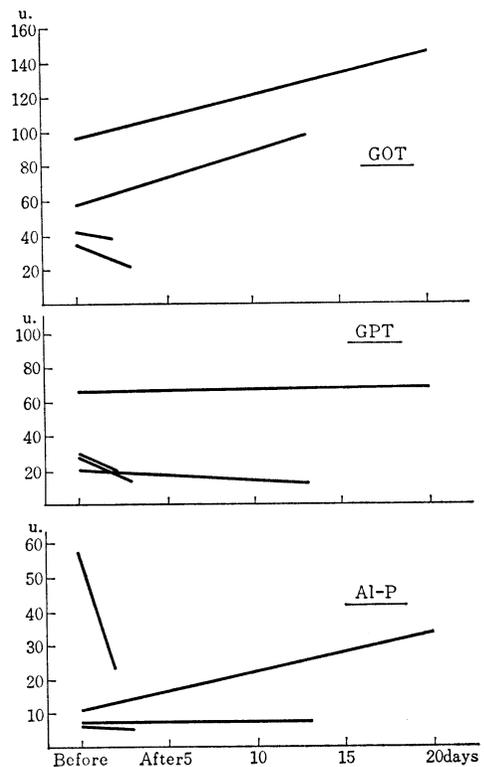
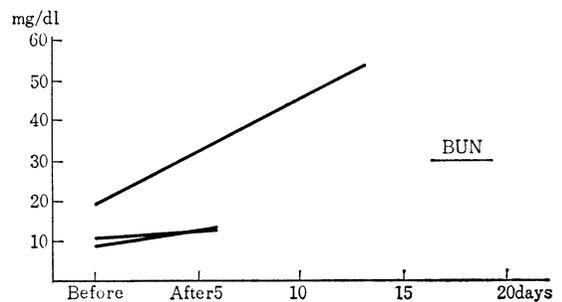


Fig. 5 BUN after CTZ administration



のある1例を除いて全く証明されなかった。

4. CTZ 投与後のヒト血清の電気泳動と bioautogram を検討したところ、本剤と albumin 分画の泳動特性は異なった。

5. 外科的重症感染症4症例に CTZ を 0.2 g/day (乳児), 1.0~2.0 g/day (成人) を7~32日間, 総量 6.4g (乳児), 6.5~34g (成人) を投与したところ, 全例に臨床効果を認めた。ただし, 術直後から本剤を投与したにもかかわらず, 術後に正中創から排膿がみられ, 感染予防効果に限定すれば無効となる1例があった。

6. 臨床効果を検討した4症例の血液, 肝機能および腎機能検査結果では, 原疾患などの影響が強くあらわれており, その他の臨床所見も加味すると, 本剤の副作用と考えられるものは認められなかった。

文 献

- 1) WATERMAN, N. G.: Antibiotics and serum protein binding. S. G. O. 138: 244, 1974
- 2) 藤井良知, 紺野昌俊, 岡田一穂, 熊谷道彦, 吉田昭雄, 松崎明紀: Aminobenzyl-Penicillin, Methylphenylisoxazolyl-Penicillin 合剤の分離定量法に関する研究。Chemotherapy 17: 1620, 1969
- 3) 小川恕人: セルローズアセテート電気泳動法, 電気泳動学会編, 電気泳動実験法 p.111, 文光堂, 昭48
- 4) 石引久弥: 抗生物質の蛋白結合に関する研究, 第22回日本化学療法学会総会口演, 1974

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS ON CEFTEZOLE

NOBUATSU MURAYAMA, HISAYA ISHIBIKI and NORIHIKO ABE

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Keio Gijyuku University

Laboratory and clinical investigations have been performed on ceftazidime (CTZ), and the following results were obtained.

- 1) CTZ was injected intravenously at a dose of 0.5 g, and the serum levels obtained were 36.5 $\mu\text{g/ml}$ after 10 minutes, 23.8 $\mu\text{g/ml}$ after 30 minutes, and 10.0 $\mu\text{g/ml}$ after 60 minutes, and the bile levels obtained were 1/30 ~ 1/5 of that in serum after 10 minutes, and 15.5 $\mu\text{g/ml}$ after 45 minutes.
- 2) CTZ was injected intramuscularly at a dose of 1.0 g, and the serum levels obtained were 10.7 $\mu\text{g/ml}$ after 1 hour, 3.2 $\mu\text{g/ml}$ after 3 hours, and not proved after 6 hours. To the contrary, a certain level was proved in bile each after 2, 3 and 4 hours, while it was not proved at all there after 6 hours except a case with hepatic dysfunction.
- 3) Electrophoresis and bioautogram were investigated on human serum after CTZ administration, and electrophoretic characteristics were different between CTZ and albumin fraction.
- 4) CTZ was administered for 7 ~ 32 days to 4 cases of severe infection in surgical field at a dose of 0.2 g per day (total dose 6.4 g) in babies and 1.0 ~ 2.0 g per day (total dose 6.5 ~ 34 g) in adults, and the clinical effectiveness was observed in all cases.
- 5) Both clinical findings and laboratory results revealed no side-effect which would be attributed to CTZ.