外科領域における Ceftezole の基礎的・臨床的検討

石井哲也・横山　隆・岸大三郎
中井志郎・杉原英樹・古本福市
広島大学医学部第1外科（主任：田口一美教授）

Cephalosporin 系抗生剤はグラム陰性桿菌感染症，耐性ブドウ球菌感染症等，難治性の感染症の増加した外科領域の感染症[1)2)3)4)]に対してしばしば第一次選択薬剤として用いられ，その抗菌力が広範囲であること，副作用の少ないことからすぐれた効果をあげている。

われわれは Cephalosporin 系新抗生物質である Ceftezole (CTZ) について，主として術後感染症に使用すると同時に若干の基礎的検討を行なったので報告する。

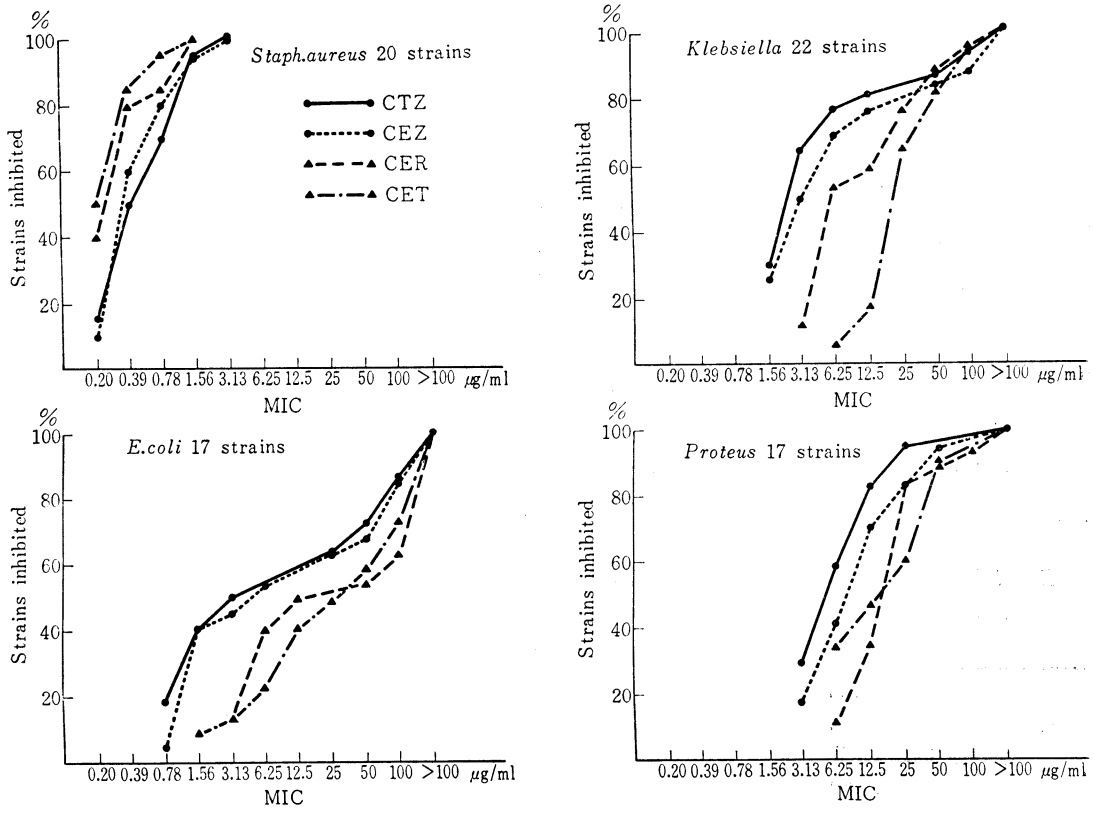
CTZ の試験管内抗菌力 (Fig. 1, 2, Table 1)

昭和50年度，外科領域における感染症から分離した *Staph. aureus* 20株，*E. coli* 17株，*Klebsiella* 22株，*Proteus* 17株，計76株について抗菌力を測定した。

測定の方法は，日本化学療法学会の MIC 小委員会の方法に従がい[5)]，寒天平板希釈法を用いて 0.20～100 μg/ml の各濃度系列の抗生剤を含んだ Heart Infusion Agar（栄研）を作り，これにトリプトソーヤブイヨン（日水）で 37°C，24時間培養した菌液を画線塗沫して，37°C，20時間培養後に判定した。

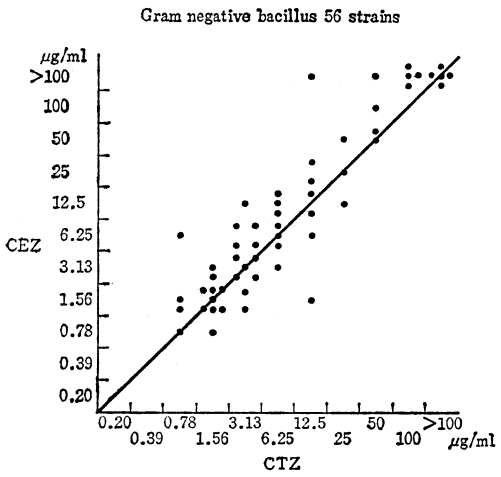
Staph. aureus 20株に対する感受性分布をみると，

Fig. 1 Distribution curves of cumulative sensitivities (CTZ, CEZ, CER, CET)



0.20～3.13 μg/ml に分布し，0.39 μg/ml に peak が認められきわめて良好な感受性分布を示す。他の Cephalosporin 系抗生剤と比較すると Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER) よりやや劣るが，Cefazolin (CEZ) とほぼ同等の抗菌力を示している。

Fig. 2 Cross sensitivity of CEZ and CTZ



E. coli 17 株に対する抗菌力をみると，1.56～100 μg/ml 以上に分布するが，3.13 μg/ml に，peak を示す。CET, CER, CEZ と比較すると，CET, CER より 1～3 濃度段階良好な感受性を示し，CEZ とほぼ同様の抗菌力であった。

Klebsiella 22 株に対する感受性分布をみると，25 μg/ml 以上に 36.4% が分布しているが，9 株が 0.78, 1.56 μg/ml の MIC を示している。CET, CER, CEZ と比較すると CEZ に類似した分布で，CET, CER より 1～2 濃度段階良好な感受性分布であった。

Proteus 17 株に対する感受性分布をみると，3.13～6.25 μg/ml に 10 株，約 60% が分布し，比較的良好な感受性を示している。CEZ とはほぼ同等の抗菌力であり，CET, CER より約 1 濃度段階良好な感受性分布であった。

CTZ と CEZ との MIC の相関をグラム陰性桿菌について検討すると，Fig. 2 のような強い相関が認められる。

CTZ の吸収，排泄

検定菌として，*B. subtilis* ATCC 6633 を用い，薄層カップ法で測定した。

なお標準曲線としては pH 7.2 のリン酸緩衝液に溶解したものを用いた。血清中濃度は 58 kg, 64 kg の健康

Table 1 Sensitivities distribution of clinical isolates

Pathogens	Drug	MIC (μg/ml)										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Staph. aureus 20 strains	CTZ	3	7	4	5	1						
	CEZ	2	10	4	3	1						
	CER	8	8	1	3							
	CET	10	7	2	1							
E. coli 17 strains	CTZ				5	6	2	1		1	1	1
	CEZ				4	4	3	1			2	2
	CER					2	7	1	3	2		2
	CET						1	2	8	3	2	1
Klebsiella 22 strains	CTZ			4	5	2		2	1	2	3	3
	CEZ			1	8	1	2			3		7
	CER					3	6	2		1	2	8
	CET				2	1	2	4	2	2	3	6
Proteus 17 strains	CTZ					5	5	4	2			1
	CEZ					3	4	5	2	2		1
	CER						2	4	8	1	1	1
	CET						6	2	3	5		1

男子に1gを筋注し，注射後30分，1，2，3，4時間後に採血し，血清を分離して測定した。結果は Fig. 3 のように30分後に peak に達し，平均 20 μg/ml で以後急速に低下し，4時間後には 1 μg/ml 未満であった。

尿中排泄量は同一症例において，4時間以内に 65.6, 69.3%排泄された。

胆汁中濃度を胆道系手術後に，総胆管に T tube を挿入した症例について CTZ を1g，1時間かけて点滴静注し，1～8時間にわたって採液し，測定した。

結果は Fig. 4 のように胆石症で手術を行なった1例に4時間目に 16.5 μg/ml を示したものが最高であったが，他の4例はいずれも 3 μg/ml 以下を示した。

血清中濃度を同時に測定した症例は Fig. 5 のように，血清中濃度は1時間目に 25.5 μg/ml と peak に達した。胆汁中濃度は4時間目に，3.4 μg/ml を示したが，7時間以後は trace であった。

臨 床 成 績

臨床投与例は Table 2 に示すように，主として外科手術後の感染症 13 例に対して投与し，検討した。検討期間は昭和 50 年2月から 10 月までである。投与方法は点滴静注および 20% glucose 20 ml に溶解し，ゆっくり静注した。

Fig. 3 Serum levels of CTZ in 2 healthy human subjects (1g i. m. injection)

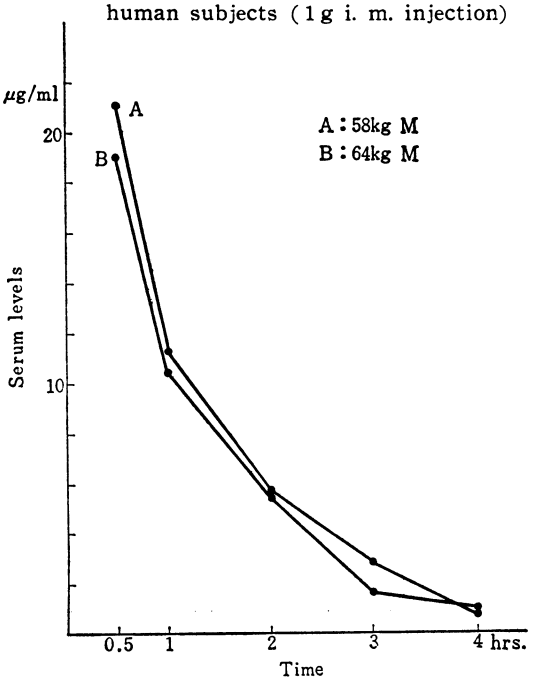


Fig. 4 Bile concentration of CTZ

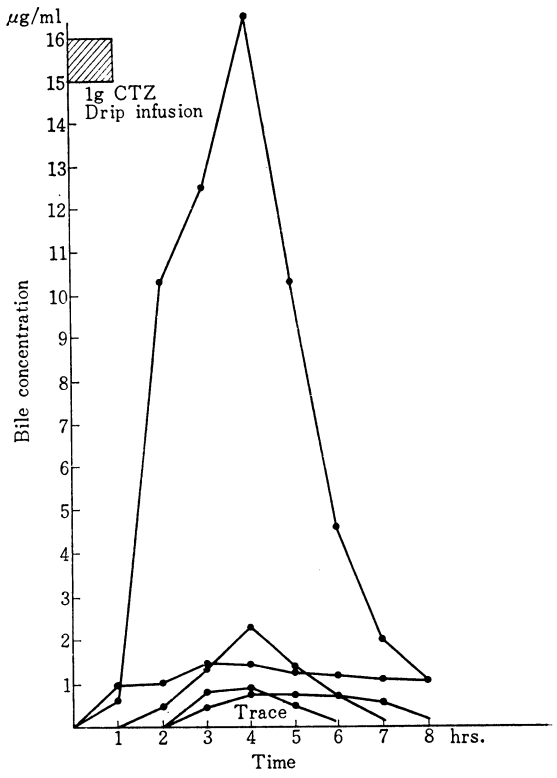


Fig. 5 Serum levels and bile concentration of CTZ

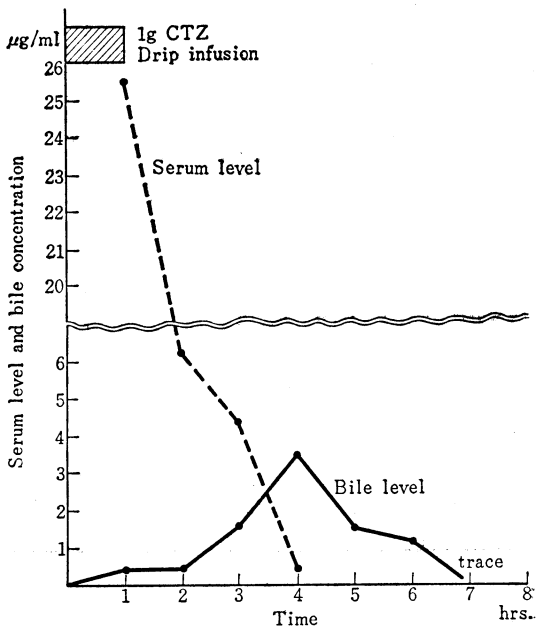


Table. 2 Clinical results treated by CTZ

No.	Age, Sex	Primary disease (Infectious disease)	Causative bacteria and their sensitivity						
				CER	CET	PC	ABPC	KM	GM
1	68 F	Polyp of sigmoid colon (Localized peritonitis)	*Strept. faecalis*	##		##	##	+	+
2	50 M	Gastric cancer (Acute peritonitis)	*E. coli* *Streptococcus*	## ##		– ##	– ##	– ##	## ##
3	41 M	Remnant of cholecystic duct papillitis (Cholangitis, Localized peritonitis)	*Klebsiella* *Strept. faecalis*	– ##		– –	– –	## +	## ##
4	49 M	Cancer of the rectum (Abscess of both inguinal region)	*Pr. mirabilis* *Staph. epidermidis*	– ##		– ##	– ##	– ##	## ##
5	7m F	Congenital atresia of the bileduct (Cholangitis)	Unknown						
6	49 M	Cancer of the rectum ileus (Intraabdominal abscess)	Unknown						
7	27 F	Cancer of colon (Abdominal wall abscess)	*E. coli* *Strept. faecalis*	– –		+ +	– ##	+ –	## ##
8	37 M	Cancer of colon (Intraabdominal abscess)	*E. coli*	##			+	##	##
9	2m F	Esophageal atresia (Susp. mediastinitis)	Unknown						
10	13 F	Malignant teratoma of ovarium (Sepsis susp)	Unknown						
11	60 M	Cancer of the rectum (Post op. of wound infection)	*Pr. mirabilis*		–		–		##
12	64 F	Cholelithiasis (Cholecystitis)	*E. coli*	##			##	##	##
13	56 F	Gastric cancer (Post op. of pancreatitis)	Unknown						

CTZ administration				Transition of symptom	Effects	Side effect
Route	Dose	Daily dose	Total dose			
morning I.V. drip evening one shot	1 g	2 g (10 days)	20 g	Fever dropped on 8th day Secretion resolved on 8th day	Effective	—
I.V. drip	3 g	6 g (23 days)	138 g	Fever dropped on 14th day Secretion abated on 14th day	Slightly effective	—
2 days one shot after I.V. drip	3 g 3 g	6 g (2 days) 3 g (6 days)	30 g	Fever dropped on 2nd day Pain disappeared Secretion abated	Remarkably effective	—
morning I.V. drip evening one shot	1 g	2 g (9 days)	18 g	Swelling and secretion slightly abated	Slightly effective	—
morning I.V. drip evening one shot	500 mg	1 g (5 days)	5 g	Fever slightly abated, but liver function not abated	Ineffective	—
One shot	1 g	2 g (6 days)	12 g	Fever dropped Patient condition resolved	Effective	—
I.V. drip	3 g 4 g 2 g	6 g (6 days) 4 g (1 day) 2 g (3 days)	44 g	Fever dropped Secretion abated C.R.P. and E.S.R resolved	Remarkably effective	—
I.V. drip	2 g	2 g (5 days)	10 g	Fever dropped Inflammation abated	Effective	—
I.V. drip	150 mg	300 mg (10 days)	3 g	Cough resolved Eever abated	Effective	—
I.V. drip	3 g	3 g (7 days)	21 g	Fever resolved on 4th day, but it reappeared on 7th day	Slightly effective	—
morning I.V. drip evening one shot	2 g	4 g (5 days)	20 g	Secretion slightly abated	Slightly effective	—
One shot (once) I.V. drip	2 g 2 g	4 g (4 days) 2 g (2 days)	20 g	Fever resolved Inflammation abated	Effective	Slight discomfort
I.V. drip	3 g 2 g	3 g (1 day) 4 g (4 days)	19 g	Fever abated Amylase decreased	Effective	—

投与総量は最高138g，最低3gであった。

臨床効果は当教室の基準にしたがい，次のように定めた。

著効：投与後48時間以内に著しく症状の改善をみたもの

有効：投与後臨床症状が漸次改善したもの

やや有効：投与後しだいに症状の軽快をみたが，他の因子が大きく関与したと考えられるもの

無効：症状の不変，もしくは増悪したもの

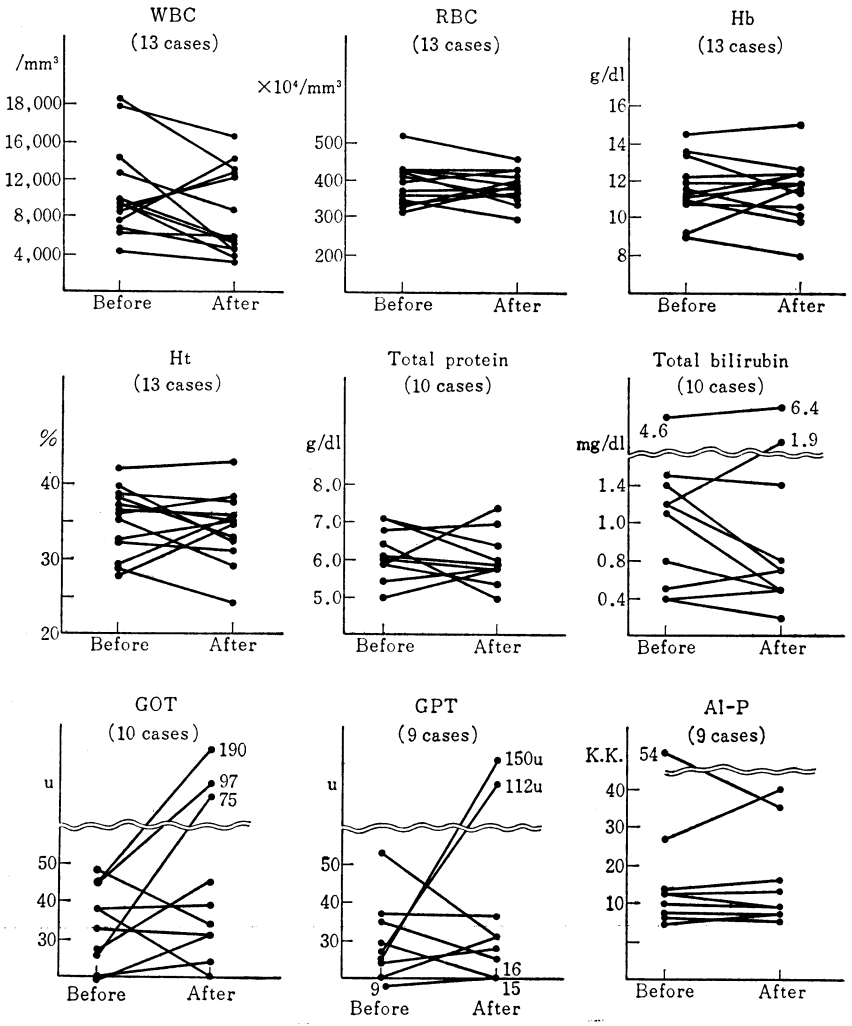
副作用については，投与前後の血液検査所見，肝機能，総蛋白を中心に検討し，それに自覚症状，皮膚症状を加え検討した。なお，CER の皮内反応を行ない，陽性の症例には投与しなかった。起炎菌は8例に検出し，*E. coli* が4例と最も多くを占めている。

結果は，著効2例，有効6例，やや有効4例，無効1例であった。

副作用についてみると，症例 12 において，最初に 20% glucose 20 ml に溶解して静注時に軽度の気分不良を訴え，以後点滴静注に変えた。

臨床検査成績をみると，血液所見では特に変化を認めなかった。Total bilirubin では CBA の症例5において，逆行性感染のため，黄疸の上昇を認め，症例2において輸血後肝炎（CTZ 使用前 1600 ml，使用中 600 ml 輸血）と思われる症状で 1.9 mg/dl に上昇した。GOT, GPT において，症例2，抗腫瘍剤，輸血を行なった症例8，および肝転移を認め Vincristine 使用中の症例 10 で上昇したが，いずれも CTZ による副作用とは考えられなかった。

Fig. 6 Transfer of clinical examination before and after CTZ administration



以下，臨床例について簡単に述べる。

症例 3 は遺残胆嚢管，総胆管狭窄で，手術後腹腔内膿瘍，胆管炎で発熱，ドレーンからの膿分泄が持続し，GM, CEZ, FOM 等を投与したが，上記症状を繰り返したところ，解熱傾向を認めたが，Al-P, LAP は改善した。

術後53日目より CTZ を投与し，投与後2日目から解熱，症状の改善を認め，著効と判定した。

症例 5 は生後2ケ月目に肝内部空腸吻合を行なった後，術後4ケ月頃から発熱，黄疸を認め，CTZ を投与せず無効と判定した。

症例 7 は結腸腫瘍術後 18 日頃から 39°C 前後の発熱を認め，SBPC を投与したが腹壁の炎症症状，発熱が持続し，CTZ を投与した。投与後解熱，赤沈の改善，CRP は 8(+) から 3(+) になり，著効と判定した。

総　　括

Cephalosporin 系新抗生物質，CTZ について，基礎的，臨床的に若干の検討を行なったので報告する。

1. CTZ の臨床分離株に対する感受性分布を検討した結果，*Staph. aureus* では，20 株すべてが 3.13 μg/ml 以下に分布し，きわめて良好な感受性を有していた。

グラム陰性桿菌についてみると，*E. coli* 17 株では 3.13 μg/ml に peak を有し，100 μg/ml 以上の株は1株に過ぎなかった。

Klebsiella 22 株では 25 μg/ml 以上に 36% が分布するものの，3.13 μg/ml 以下の株が 50% を占めている。*Proteus* 17 株では 3.13, 6.25 μg/ml に約 60% が分布し，比較的良好な感受性を示した。他の Cephalosporin 系抗生剤と比較すると，CEZ とほぼ同等の抗菌力を示し，グラム陰性桿菌に対しては，CET, CER より1～2濃度段階良好な感受性分布を認めた。

2. 吸収，排泄を検討した結果，血清中濃度では，1 g 筋注後 30 分で peak に達し，約 20 μg/ml であった。尿中排泄は4時間で約 65～70% と良好な排泄を認めた。胆汁中濃度についてみると，1 g 点滴静注を1時間で行なった場合，1例だけ最高 16.5 μg/ml に達したが，他の5例はいずれも 4 μg/ml 以下であった。

3. 臨床投与例 13 例について検討した結果，著効2例，有効6例，やや有効4例，無効1例であり，有効以上の効果を示したものが，約 60% に認められた。

4. 副作用についてみると，13例中1例に静注時，軽度の気分不良を認めたが，その他血液所見，肝機能では，CTZ によると思われる副作用は認めなかった。

（稿を終わるにあたり，ご校閲をいただきました田口一美教授に深謝します。）

文　　献

1) 石井哲也：外科領域における病院内薬剤耐性ブドウ球菌交差感染防止に関する研究。Chemotherapy 13: 283, 1965

2) 石井哲也他：外科手術に関連する抗菌性化学療法。麻酔と蘇生 8：59, 1972

3) 石山俊次他：グラム陰性桿菌の増加傾向と弱毒菌。外科 28：224, 1966

4) 柴田清人他：グラム陰性桿菌感染症と化学療法。外科 33：1025, 1971

5) 最小発育阻止濃度（MIC）測定法。Chemotherapy 16：98, 1968

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS OF CEFTEZOLE IN SURGICAL FIELD

TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA, DAIZABURO KISHI,
SHIRO NAKAI, HIDEKI SUGIHARA and FUKUICHI FURUMOTO
The First Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine
(Director: Prof. KAZUMI TAGUCHI)

Laboratory and clinical investigations have been carried out on ceftezole (CTZ), a new cephalosporin antibiotic.

1) Sensitivity distribution of CTZ to clinical isolates was investigated on *Staph. aureus, E. coli, Klebsiella* and *Proteus*. As a result, sensitivity of CTZ was almost the same to that of CEZ, and sensitivity distribution to Gram negative bacteria was 1 ~ 2 degrees higher than that to CET and CER.

2) Absorption and excretion of CTZ were studied. As a result, blood concentration attained to peak of about 20 μg/ml 30 minutes after an intramuscular injection of 1 g. As to excretion in urine, 65~70% was excreted within 4 hours. CTZ 1 g was injected intravenously by drip infusion for 1 hour, and concentration in bile was less than 4 μg/ml in 5 cases out of 6 cases, while 16.5 μg/ml in another case.

3) CTZ was applied clinically to 13 cases of surgical infections, and the results obtained were excellent in 2 cases, good in 6 cases, fair in 4 cases and failure in 1 case, effective ratio being about 60%.

4) As a side effect, 1 case complained of slight discomfort at intravenous injection. Blood finding and liver function did not demonstrate any side effect which would have been attributed to CTZ.