

産婦人科領域における Ceftezole に関する臨床的検討

張 南 薫・高 橋 亨 正・藤 山 武 久

小 森 山 義 弘・木 村 武 彦・大 沼 靖 彦

昭和大学医学部産婦人科学教室

國 井 勝 昭・齋 藤 忠 明

國井病院

Ceftezole (CTZ) は, Cefazolin (CEZ)¹⁾ 類縁化合物の1つとして合成された新しい注射用 Cephalosporin 系抗生物質である。

本剤の抗菌スペクトルは他の Cephalosporin 系抗生物質と同じく、広域性でその作用は殺菌的であり、臨床

分離株に対する抗菌力はほぼ CEZ と同程度であるとされている。また、本剤の吸収・排泄は筋肉内、または静脈内投与後、比較的良好に吸収され、体内でほとんど代謝を受けずそのままの形で尿中、胆汁中に排泄される²⁾。

われわれは本剤を産婦人科領域において種々の検討を行ない結果を得たので、以下報告する。

実験方法

体液内濃度は、*B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする寒天平板紙法により測定し、標準曲線はリン酸緩衝液を使用した。

臨床試験は、産婦人科領域の感染症を対象とし、昭和大学病院産婦人科、國井病院、張産婦人科において昭和50年4月から11月の8か月間に行なった。

血 中 濃 度

Fig. 1 に示す成績は、2名の産婦人科入院患者（腎機能正常）に CTZ 1回 500 mg を筋注した場合の血清中濃度である。その吸収は速く、peak 値は30分であり、20.2~22.4 (平均 21.3) $\mu\text{g/ml}$ であった。その消長は急カーブで減少し、1時間で 16.2~18.2 (平均 17.2) $\mu\text{g/ml}$, 2時間で 9.4~10.2 (平均 9.8) $\mu\text{g/ml}$, 4時間で 2.8~3.12 (平均 2.96) $\mu\text{g/ml}$, 6時間で痕跡程度となる。

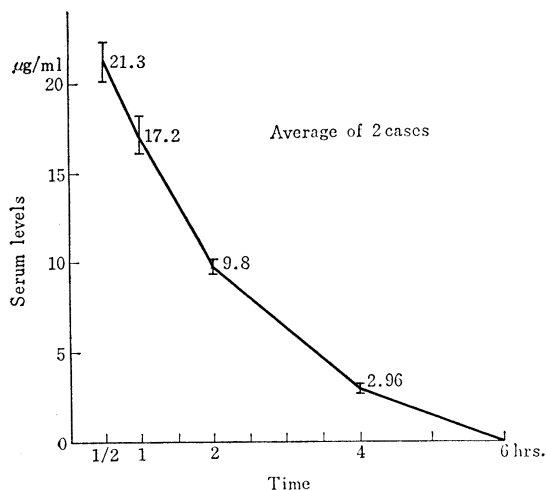


Table 1 Urinary excretion of CTZ after intramuscular injection of 500 mg in a woman

Hours after dosing(hrs.)	Urine volume (ml)	Urinary excretion		Total (mg)	Excretion rate(%)
		CTZ ($\mu\text{g/ml}$)	CTZ (mg)		
0-3	186	1,385	257.61		51.52
3-6	220	465	102.3	359.91	71.98
6-8	145	98	14.21	374.12	74.82

尿 中 排 泄

体重 42 kg 24 才の成人女子に 1 回 500 mg 筋注した場合の尿中排泄は Table 1 のとおりで、8 時間内の総排泄量 374.12 mg, 総排泄率 74.82 % で 3 時間に 51.52 %, 6 時間内に 71.98 % の排泄率であり、排泄は腎を通じ迅速かつ高率であった。

臨 床 試 験

1. 対象および投与方法

21 例の産婦人科的感染症に使用した。急性膀胱炎（尿道膀胱炎を含む）4 例、腎盂腎炎（膀胱炎合併を含む）3 例、術後子宮旁結合織炎 2 例、術後骨盤腹膜炎 2 例、乳腺炎 1 例、付属器炎 1 例、術後腹壁術創感染 5 例、会陰裂傷感染 3 例である。

投与方法は、筋注、静注、点滴静注等、種々の方法またはその組合わせが行なわれており、総量 2.5 g ~ 71 g におよんでいる。併用薬としては抗生剤および消炎剤は原則として使用しなかった。

2. 効果判定基準

効果判定には、検出菌の消長、自覚症状の消長、検査成績の変化などから総合的に判定し、菌の消失しないものは無効、自覚症状の消失程度が著明でないものは不明とした。

膀胱炎のように判定の容易な例では著効例を設けたが、他の感染症では、有効、不明、無効とした。

3. 成績 (Table 2)

1) 感受性試験成績

対象症例から黄色ブドウ球菌 6 株、*E. coli* 7 株、*Klebsiella* 2 株、*Strept. haemolyticus* 1 株、*Ps. aeruginosa* 2 株、グラム陽性球菌 2 株および *Micrococcus* 1 株を検出した。

その CTZ ならびに CEZ に対する MIC および disc 法による感受性態度は Table 3 に示すとおりである。すなわち、黄色ブドウ球菌 5 株の MIC は 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、CEZ と CTZ の間にはほとんど差がない。また、*Ps. aeruginosa* に対しては、両者とも 800 $\mu\text{g/ml}$ で感受性がない。いっぽう、disc 法による感受性態度は、*Ps. aeruginosa* を除き、ほとんどが CEZ に感受性を示している。

2) 総合効果

上述の基準による判定の結果、著効 3 例、有効 13 例、不明 2 例、無効 3 例の結果を得た (Table 4)。次に 2 ~ 3 の症例について経過を説明する。

症例 4. 23 才、産褥腎盂炎

昭和 50 年 3 月 29 日に正常分娩し、産褥 5 日目に 39°C の発熱があり、尿培養で *E. coli* (卅) を検出した。NA

の投与によって解熱し、産褥 6 週目に突発的に 39.3°C 発熱があり入院した。悪寒、腰部疼痛があり、尿混濁、蛋白陽性、沈渣に赤血球、白血球多数を認め細菌陽性、円柱を認めた。尿培養で *E. coli* $10^5/\text{ml}$ を証明し、CEZ に感受性があり、白血球 10300、肝腎機能正常であった。CTZ 1 日 1 回 1 g、翌日より 1 回 1 g 1 日 2 回筋注、1 回点滴静注によって治療、3 日で解熱し、5 日間使用で完治した。検査所見も改善され、副作用はなかった (Fig. 2)。

症例 10. 66 才、子宮頸癌術後骨盤子宮旁結合織炎

子宮頸癌で子宮広汎性全剝術を施行し、術後、骨盤腔にドレーンを挿入した。術後 6 日目にドレーンから多量の排膿があり、培養によって *Ps. aeruginosa* を証明し、感受性は (一) であり、1 回 1 g、1 日 2 回の筋注 7 日間を行なったが、排膿量に変化がなく、菌も陰性化せず、無効と判定した。

症例 8. 29 才、骨盤腹膜炎

前夜から下腹痛および発熱があり、外科で虫垂炎と診断され、開腹手術の結果、骨盤腹膜炎、子宮筋腫と判明した。子宮全剝、ダグラス窩ドレーンを設置した。術後から、1 回 1 g 筋注および点滴静注で投与、術後 3 日目から解熱し、ドレーンからの排液減少を認め、白血球数も 12800 から 9500 に減少した。有効と判定し、副作用も認められなかった (Fig. 3)。

副作用としては、本剤は他の Cephalosporin 系抗生物質と同じく抗原性が認められるので、全例に皮膚反応を行なって反応のないことを確かめてから使用したが、反応陽性のものは 1 例もなく、臨床使用後も副作用と思われる症状は認めなかった。また、使用前後の血液検査所見、血液生化学検査所見は Table 5 に示した。これらの所見では、異常化を認めた例は、第 21 例の子宮全剝術後の術創感染例で、使用後の GOT、GPT の上昇を認めているが、本例は、手術中 1200 ml の輸血を行っており、その影響も考えられるので、CTZ によるか否かは判然としない。なお、本例の 1 か月後の検査では、GOT、GPT はそれぞれ 21、10 と正常域に復している。

以上の成績から、CTZ の産婦人科的感染症に対する臨床効果を認め、副作用は少ないことを認めた。

考 按

CTZ は CEZ 類縁化合物の 1 つとして合成された注射用の Cephalosporin 系抗生物質である。本剤の抗菌スペクトラムは CEZ と同様で、緑膿菌を除いて耐性ブドウ球菌をはじめとし、広域性であり、とくに、*E. coli*、*Klebsiella*、*Pr. mirabilis* などのグラム陰性桿菌に対しては他の Cephalosporin 系よりも抗菌力が強いとさ

Table 2 Therapeutic effect of CTZ

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Underlying disease	Dosage (g/day)	Duration (days)	Clinical finding (Before→After)	Organism (/ml) (Before→After)	Effect	Side effect
1	H.O.	25	Acute cystitis	Vulvitis	1 (I.M) 0.5 (I.M)	2 3	Miction pain(+ + → -) Pollakisuria(+ + → -) Residual sensation (+ → -) WBC ** (10 ⁵ →1-2/F)	<i>Klebsiella</i> (10 ⁴ →Negative)	++	-
2	S.S.	38	Acute urethrocystitis	-	0.5 (I.M)	5	Miction pain(+ + → -) Pollakisuria(+ + → -) Residual sensation (+ + → -) WBC ** (Mass→1-2/F)	<i>E. coli</i> (10 ⁵ →Negative)	++	-
3	H.N.	31	Acute cystitis Acute pyelonephritis	Vaginitis	1 (I.M) 0.5 (I.M)	3 3	Lumbago (+ → -) Pollakisuria(+ + → -) Miction pain(+ + → -) Residual sensation (+ → -) WBC ** (Mass→2-3/F) B.T. (38.1°C→Normal)	<i>E. coli</i> (10 ⁵ →Negative)	++	-
4	H.S.	23	Acute pyelonephritis (Puerperal)	-	1 (I.M) 2* (I.M) 1 (D.I) 0.5 (I.M) 0.5 (D.I)	1 2 2	Chill (+ → -) WBC ** (Mass→0-1/F) B.T. (39.3°C→Normal)	<i>E. coli</i> (10 ⁵ →Negative)	+	-
5	A.H.	41	Abscess formation on abdominal wall	Post-panhysterectomy	2* (I.M) 1 (I.M)	8 3	Pus (+ + → -) B.T. (38.8°C→Normal)	<i>Staph. aureus</i>	+	-
6	K.K.	46	Abscess formation on abdominal wall	Post-panhysterectomy	2* (I.M) 1 (I.M)	23 25	Abdominal pain (+ → -) Pus (+ + → -) B.T. (37.8°C→Normal)	<i>Staph. aureus</i>	±	-
7	T.K.	32	Abscess formation on abdominal wall	Post-panhysterectomy	2* (I.M) 1 (I.M)	10 4	Abdominal pain (+ + → -) Pus (+ + → -) B.T. (38.0°C→Normal)	<i>Staph. aureus</i>	+	-
8	Y.F.	29	Acute pelvic peritonitis	Myoma uteri Appendicitis	1 (I.M) 1 (D.I) 1 (I.M)	5 1	Pus (+ + → -) B.T. (38.0°C→Normal)	Negative	+	-
9	A.S.	33	Chronic abscess formation on abdominal wall	Post-panhysterectomy	2* (I.M) 1 (I.M)	24 2	Pus. (+ + → -) B.T. (37.8°C→Normal)	<i>Staph. aureus</i>	+	-
10	R.K.	66	Post operative parametritis	Cancer of uterine	2* (I.M)	7	Abdominal pain (+ → ±) Pus (+ + → + +) B.T. (38.4°C→37.8°C)	<i>Ps. aeruginosa</i>	-	-

11	K.I.	24	Wound infection after episiotomy	—	1 (I.M)	5	Tenderness (+→-) Pus (+→-) B.T. (37.4°C→Normal)	<i>Ps. aeruginosa</i>	+	—
12	Y.A.	36	Acute pelvic peritonitis	Post- panhysterectomy	4*(I.M) 2 (I.M)	10 1	Abdominal pain (+→-) Pus (+→-) B.T. (38.7°C→Normal)	<i>Staph. aureus</i>	±	—
13	N.K.	26	Acute mastitis	—	1 (I.M)	5	Mastdynia (+→-) Tenderness (+→-) B.T. (38.0°C→Normal)	<i>Klebsiella</i> (+++→Negative)	+	—
14	R.U.	26	Acute cystitis	—	1 (I.M)	5	Miction pain(+→-) Pollakisuria(+→++) Residual sensation (+→+)	<i>Streptococcus</i> (10 ⁴ →+) <i>Micrococcus</i> (+) → <i>Paracoli</i> (+)	—	—
15	S.I.	28	Acute pyelonephritis, cystitis	—	1 (I.M) 1 (I.V) 2*(I.M)	2 4	Miction pain(+→-) Back pain (+→-) B.T. (38.8°C→Normal)	<i>E. coli</i> (10 ⁴ →Negative)	+	—
16	C.N.	22	Acute cystitis	—	1 (I.M)	4	Miction pain(+→-) Pollakisuria(+→-)	<i>E. coli</i> (10 ⁵ →Negative)	+	—
17	Y.K.	39	Post operative parametritis	Myoma uteri	2*(I.M)	20	Pus (+→±) Pain (+→±) B.T. (39.0°C→Normal)	<i>Staph. aureus</i>	+	—
18	Y.K.	22	Adnexitis	—	2*(I.M) 1 (I.M)	3 1	Pain (+→-) B.T. (39.0°C→Normal)	Gram positive coccus	+	—
19	Y.T.	27	Wound infection after episiotomy	—	2*(I.M)	10	Pain (+→-) Swelling (+→-) Pus (+→-)	<i>E. coli</i>	+	—
20	S.K.	23	Wound infection after episiotomy	—	2*(I.M) 1 (I.M)	5 2	Pain (+→-) Swelling (+→-) Pus (+→-)	<i>E. coli</i>	+	—
21	E.M.	48	Wound infection after hysterectomy	—	1 (I.M)	9	Pain (+→±) Swelling (+→±) Pus (+→±)	Gram positive coccus	—	—

* : The dosage was divided into twice daily.

** : WBC in the urine sediment

れている点が特徴的である。この点に関しては、文献にみるとおりで¹⁾、MICは*E. coli*に対しては6.25 µg/mlを中心とし、*Klebsiella*に対しては3.13 µg/mlを中心としており、CET, CER, CEP などから1～2段階低い濃度である。産婦人科領域では近時グラム陰性桿菌による感染症の増加が指摘されているので、本剤はこの面において特徴を期待できる。黄色ブドウ球菌に対するMICは、われわれの測定成績では、0.39～12.5 µg/mlの間にあり、ほとんどCEZと同程度であった。

本剤の吸収に関しては、吸収は速やかで、CER, CETより血中濃度のpeakが高く、CEZよりやや低い程

Table 4 Overall results

Excellent	3 cases	Effective rate 76.2 %
Good	13	
Undecided	2	
Poor	3	
Total	21	

Table 3 Susceptibility of clinical isolates to various antibiotics

Case No.	Organism	MIC* (µg/ml)		Disc method				
		CTZ	CEZ	CEZ	CER	CET	ABPC	GM
1	<i>Klebsiella</i>			++	+	+	—	
2	<i>E. coli</i>			+++			—	
3	<i>E. coli</i>			+++	+++	+	+	+++
4	<i>E. coli</i>			+++	+++	++	—	
5	<i>Staph. aureus</i>	1.56 0.39	3.13 0.39	+++	+++		++	+++
6	<i>Staph. aureus</i>	6.25 0.39	3.13 0.39	+++	+++		+	+++
7	<i>Staph. aureus</i>	12.5 0.39	12.5 0.39		+++		±	+++
8	Negative							
9	<i>Staph. aureus</i>	0.78 0.39	1.56 0.39	+++	+++		+	+++
10	<i>Ps. aeruginosa</i>	800 800	800 800	—	—		—	+++
11	<i>Ps. aeruginosa</i>	800 800	800 800					
12	<i>Staph. aureus</i>	1.56 0.39	0.78 0.39		+++		+++	+++
13	<i>Klebsiella</i>							
14	<i>Strept. haemolyticus</i>			+++	+++	+++	+++	
15	<i>E. coli</i>			++	+		—	
16	<i>E. coli</i>			+++	+++		+++	+++
17	<i>Staph. aureus</i>			++	++		+++	+++
18	Gram positive coccus			+++	+++		++	+++
19	<i>E. coli</i>				—		—	+++
20	<i>E. coli</i>			+++	+++		++	+++
21	Gram positive coccus			+++	+++		++	+++

* Inoculum size

Upper column 10⁸/ml

Lower column 10⁶/ml

度であり、half life は1.1時間であるとされている。私の成績もこれを示しており、peak は30分にあり、21.3 $\mu\text{g/ml}$ で同量の CEZ 筋注時よりやや低い²⁾。

そして急速に減少して6時間では痕跡程度となる。これは本剤の吸収排泄の速いことを示すものといえる。排泄については他の Cephalosporin 系抗生物質と同じく腎を通じて速に行なわれ、私の成績では8時間以内に74.82%の尿中排泄が認められたが、その大部分は、最初の6時間内であり、文献にみられる通りであり、CEZ よりも速い²⁾。このことは、本剤の尿路感染症に対する治療価値の高いことを示すものといえよう。

臨床成績では、産婦人科的感染症に対し、1回500mg \sim 1.0g 筋注、静注または点滴静注、1日1 \sim 3回の投与で、21例中16例、76.2%に効果を認めた。これら症例中には比較的難治な子宮全剝手術後の子宮旁結合織炎や、術創感染が含まれているので、これらを総括してみると、他の Cephalosporin 系製剤と同程度の効果とすることができる。副作用に関しては、本剤の抗原性は低いとされているが、ないわけではなく、注意は必要であると思われる。その他には、静注の場合、注射速度を

できるだけ緩徐にするよう注意すべきであろう。種々の検査所見に対する影響は、今回のわれわれの使用範囲では認めなかったが、長期間大量の使用に当っては慎重な観察を要する。

む す び

新しい Cephalosporin 系抗生物質 CTZ について産婦人科領域で検討を行い、以下の結果を得た。吸収は良好で 500mg 筋注で 20 $\mu\text{g/ml}$ 以上の peak 値を得た。排泄は速く、8時間以内の尿中排泄率は75%に達した。産婦人科的感染症に対し臨床効果を認め、副作用は少なかった。

文 献

- 1) OGAWA, H. *et al.*: Abstract of papers presented at the 14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974
- 2) 張南薫他: 産婦人科領域における Cefazolin に関する臨床的検討。Chemotherapy, 18(5): 770 \sim 777, 1970

CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE

NANKUN CHO, KOSEI TAKAHASHI, TAKEHISA FUJIYAMA, YOSHIHIRO KOMORIYAMA,
TAKEHIKO KIMURA and YASUHIKO ONUMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University, School of Medicine

KATSUAKI KUNII and TADAAKI SAITO

Kunii Hospital

The clinical studies on ceftezole (CTZ), a new derivative of cefazolin, were made in the field of obstetrics and gynecology. The results obtained were as follows.

1) The serum levels in 2 patients with normal renal function after intramuscular injection of CTZ were determined. The average peak level of CTZ after a single dose of 500 mg reached more than 20 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes. The urinary excretion rate in the other patients was about 72% within 6 hours.

2) CTZ was administered at a daily dose of 500 mg to 4 g to 21 patients (7 with urinary tract infections, 5 with wound infection after operation and 5 with the other various infections).

Clinical response was excellent in 3 cases, good in 13, undecided in 2 and poor in 3, effectiveness rate being about 76%.

No noteworthy side effect was encountered except one case of elevation of GOT and GPT.