

新半合成 Cephalosporin C 系抗生物質 Ceftezole に関する基礎的、臨床的研究

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

感染症の病原菌に対する抗生物質は、近年菌体に直接強力に bactericidal に作用する Penicillin 系, Cephalosporin C 系あるいは Aminoglycoside 系抗生物質の研究開発が著しく発展する傾向がみられる。

とくに Cephalosporin C 系抗生物質は、化学構造式上 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) を母核とし、その側鎖の化学的転換により Cephalothin や Cephaloridine などの半合成の Cephalosporin C 系抗生物質が相ついで誘導合成されるようになってきた。

新抗生物質 Ceftezole (CTZ)¹⁾ は、Cefazolin の類縁化合物の 1 つとして我国で合成、開発された新規の Cephalosporin C 系抗生物質である。

CTZ の物理化学的性状は、白色、微黄白色の結晶性の粉末であり、水に易溶、エタノール、エーテルなどの有機溶媒に難溶である。CTZ の化学構造式は、Fig. 1 に示したとおり、7-aminocephalosporanic acid の 7 位の amino 基に tetrazolylacetyl 基を導入し、3 位の acetoxymethyl 基を thiadiazolyl thiomethyl 基に変換した物質であり、Cefazolin 3 位の 5-methylthiadiazolyl thiomethyl 基の 5-methyl 基がない構造式を示している。なお本剤の分子式は、 $C_{13}H_{11}N_8O_4S_3Na$ で表われ、分子量は、462.47 と算出されており、その融点は $223\sim 226^{\circ}(\text{dec})$ といわれる。

CTZ の急性毒性は、マウス LD_{50} は皮下注射で $>10,000$ mg/kg, ラット $>15,000$ mg/kg であり、また慢性毒性試験でも異常がなく、かつ動物実験で催奇形作用のないことが確認されている。

著者は、今回耳鼻咽喉科領域において新半合成 Cephalosporin C 系抗生物質 CTZ に関して、その試験管内抗菌力、血中濃度および組織内移行濃度などの基礎的検討を行なうとともに、本剤を当科領域における代表的な急性感染症に対して臨床応用を試みた結果、良好な成績がえられたので、その概要を報告する。

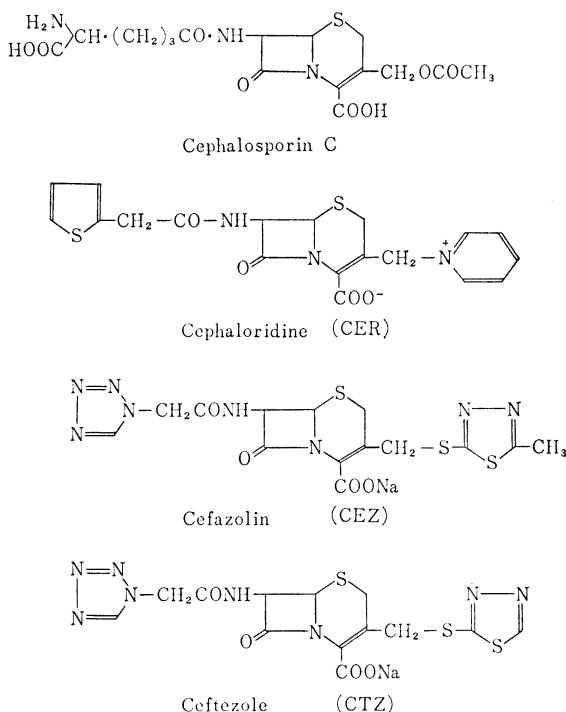
基礎的検討

1. 試験管内抗菌力：CTZ の試験管内抗菌力の測定方

法は、日本化学療法学会 MIC 小委員会の指定基準にしたがい寒天平板希釈法で被検菌株の抗菌力を測定した。

抗菌力試験の培地は、Heart Infusion Agar (栄研) を使用し、CTZ を初めとする他比較抗生物質の培地最高濃度を $100 \mu\text{g/ml}$ とし、以下順次 2 倍階段希釈を行ない、その最低希釈濃度を $0.2 \mu\text{g/ml}$ とした各被検薬剤の希釈系列を作製した。培地接種菌は、Tryptone Soy Broth (栄研) で孵卵器内で 37°C 、18 時間増菌培養を行ない、その増菌液の $10^8/\text{ml}$ 1 白金耳量を前記試験培地に画線塗抹し、 37°C 、24 時間培養後、培地上の菌集落の発生状態を肉眼的観察により各被検薬剤の最小発育阻止濃度 Minimal inhibitory concentration (MIC) を判定した。

Fig. 1 Comparison of chemical structures



抗菌力測定の被検菌株は、各研究施設から供与された標準試験菌 30 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 株および病巣から分離した *E. coli* 25 株, *Pr. mirabilis* 23 株, *Kl. pneumoniae* 20 株および *Ps. aeruginosa* 60 株について抗菌力を調べた。

CTZ の抗菌力試験の比較抗生物質は、Cefazolin

(CEZ)²⁾, Cephalexin (CEX), Cephaloglycin (CEG), Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET), Cephapirin (CEP)³⁾ および Cephadrine (CED) などの Cephalosporin C 系 7 種抗生物質と Penicillin G (PC G), Aminobenzyl penicillin (ABPC), Sulfo-benzyl penicillin (SBPC), Carbenicillin (CBPC), Aminocyclohexyl penicillin (ACPC), Streptomycin

Table 1 Comparison of antibacterial spectrum of cephalosporins

A) Gram-positive bacteria		MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
Test organism		CTZ	CED	CEX
<i>Staph. aureus</i> FAD 209 P		0.1	3.13	3.13
"	Terashima	0.39	3.13	3.13
"	Newman	0.39		6.25
"	Smith	0.2	3.13	1.56
<i>Staph. haemolyticus</i> Type 11		0.39		3.13
"	Type 12			3.13
"	Denken	0.2	1.56	6.25
"	Cook	0.39	1.56	
"	Dick	0.2	1.56	
<i>Strept. pneumoniae</i> Type 3		0.39	0.78	1.56
<i>B. subtilis</i> PCI 219		0.1	0.78	0.78
"	ATCC 6633	0.1	0.78	
<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001		0.39	<0.1	0.1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> PW 8		0.78	0.78	1.56

Table 2 Comparison of antibacterial spectrum of cephalosporins

B) Gram-negative bacteria		MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
Test organism		CTZ	CED	CEX
<i>E. coli</i> NIHJ, JC 2		6.25	12.5	6.25
"	IAM 11253	3.13	25	
<i>Pr. vulgaris</i> OX 19		>100	25	
"	IAM 1025	>100	100	25
"	ATCC 21100	>100	12.5	
<i>Pr. mirabilis</i> PR 4		12.5	50	
<i>Kl. pneumoniae</i> Type 22		3.13	12.5	
"	602	6.25	12.5	
<i>Ps. aeruginosa</i> X 39		>100	>100	>100
"	Denken	>100	>100	>100
"	NCTC 1049	>100	>100	>100
"	IAM 11027	>100	>100	>100
<i>Aerobacter aerogenes</i> IAM 1102		50	25	50
<i>Salmonella typhi</i> T 287		3.13	12.5	
<i>Sh. flexneri</i> 2a		1.56	12.5	

cin (SM), Kanamycin (KM), Aminodeoxykanamycin (AKM), Vistamycin (VSM), Lividomycin (LVDM), Kasugamycin (KSM), Gentamicin (GM), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OM), Leucomycin (LM), Spiramycin (SPM), Josamycin (JM), Lincomycin (LCM), Tetracycline (TC), Polymyxin B (PLB), Colistin (CL), 3', 4'-Dideoxykanamycin B (DKB), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK) および Chloramphenicol (C) P) などの 25 種既知抗生物質について MIC を測定し、CTZ と抗菌力の比較検討を行なった。

前記した実験方法にしたがい各標準菌株および病巣分離菌株の試験管内抗菌力を測定した結果、Table 1, 2 に示したとおり、各標準菌株の CTZ と CEX, CED との MIC の比較ではグラム陽性菌では CTZ が CED, CEX よりはるかに MIC 値が低く、*Staph. aureus*,

Strept. haemolyticus, *Strept. pneumoniae* などは 0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ の低濃度で菌の発育抑制が可能であった。また *B. subtilis*, *Sarcina lutea* および *Corynebacterium diphtheriae* などは 0.1~0.78 $\mu\text{g/ml}$ の低い MIC を示した。なおグラム陰性菌では、CTZ と CED, CEX とはほとんど類似した抗菌スペクトラムを示し、*E. coli*, *Kl. pneumoniae* などには 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であり、*Pr. vulgaris*, *Ps. aeruginosa* などは 100 $\mu\text{g/ml}$ で菌の発育は阻止されなかった。*Salmonella typhi*, *Sh. flexneri* には 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示した。

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 株に対する CTZ の抗菌力は、Table 3 に示したとおり、 $\leq 0.2 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の広範囲に感受性パターンがみられ、とくに $\leq 0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に MIC が集中しており、その MIC の peak は 0.39 $\mu\text{g/ml}$

Table 3 Susceptibility of coagulase positive staphylococcal 80 strains isolated from otorrhea of otitis media to CTZ and other antibiotics

(Agar plate dilution method)

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTZ	19	23	16	9	5	3	2	1	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
CEP	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
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

であった。CTZ と他の Cephalosporin C 系 7 種抗生物質との抗菌力の比較は、CEG, CED, CEX より抗菌力がすぐれ、CEZ とほとんど類似しており、CEP, CET, CER より 1 段階程度抗菌力が劣っていた。

また Cephalosporin C 系以外では GM を除き他剤

のほとんどに 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示す菌株が認められたが、CTZ には高度耐性株はなくブドウ球菌に対して抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *E. coli* 25 株に対する CTZ の抗菌力は、Table 4 に示したとおり、3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に

Table 4 Comparison of antibacterial activity of CTZ with that of other antibiotics against *E. coli*

($\mu\text{g/ml}$)

Drugs	No. of strains	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTZ	25					16	7	2			
CEX	14				1			6	6	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
VSM	36						11	13	8		4
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7		2
CED	25					3	1	2	13	3	3
CEZ	46				9	16	7	6	5	1	2

Table 5 Comparison of antibacterial activity of CTZ with that of other antibiotics against *Pr. mirabilis*

($\mu\text{g/ml}$)

Drugs	No. of strains	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTZ	23				1	12	6	2	1	1	
CEX	18						2	3	6	2	5
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
VSM	20					4	5	3	5	3	
GM	22			7	7	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
CED	23						2	12	6	3	
CEZ	27					8	15	3		1	
CEP	24					2	4	7	9	2	

MIC 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、CTZ は GM より数段階 MIC 値が高かったが、他の比較薬剤と同等もしくはすぐれた抗菌力を示していた。

病巣分離の *Pr. mirabilis* 23 株に対する CTZ の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC が分布しており、とくに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められたが、CTZ は、CBPC、SBPC および GM などよりやや抗菌力が劣っていたが、その他の比較薬剤と同等もしくは抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *Kl. pneumoniae* 20 株に対する CTZ の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布がみられ、とくに 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ、GM よりやや抗菌力が劣っていたが他の比較薬剤にくらべその抗菌力は良好であった。また、病巣分離の *Ps. aeruginosa* 60 株に対する CTZ の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、CTZ 100 $\mu\text{g/ml}$ では菌の発育抑制は不可能であり、一連の既知抗緑膿菌性抗生物質より劣っていた。

2. 血中濃度: CTZ の血中濃度の測定は、健康成人(肝、腎機能正常)、ヒト口蓋扁桃および慢性副鼻腔炎手術例について行ない、血中濃度の時間的推移を調べた。本測定方法は、空腹時に CTZ 500 mg, 1,000 mg および対照として CEZ 500 mg を筋注し、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

脈から採血を行ない、その分離血清について *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とし Mycin Assay Agar を double layer とした薄層カップ法で生物学的検定法により CTZ の血中活性値の測定を行なった。

なお CTZ と CEZ の標準曲線は、本純末を phosphate buffer (pH 6.8) で各純末を 2 倍階段希釈を行ない 100 $\mu\text{g/ml}$ を最高濃度とし、各濃度段階における菌発育の阻止帯長を測定し、偏対数表上から活性値を算出して標準曲線を作製した。

CTZ の健康成人の血中濃度の時間的消長は、前記した実験方法により測定を行なった結果は、Table 8, Fig. 2 に示したとおりであった。500 mg 筋注を行なった場合、3 例平均値が筋注 30 分後では 11 $\mu\text{g/ml}$ と急激な血中濃度の上昇がみられ最高値に達したが、しかし 1 時間後に 8.2 $\mu\text{g/ml}$ と減少傾向が認められた。さらに筋注 2 時間後の血中濃度は、5.5 $\mu\text{g/ml}$ と血中からの活性値の消失がめだち始め、4 時間後には 1.3 $\mu\text{g/ml}$ と著しく減少したが、なお筋注 6 時間後にも 0.7 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度を測定しえた。

また 1,000 mg 筋注を行なった場合、3 例平均値が筋注 30 分後には 24 $\mu\text{g/ml}$ と著しく高い血中濃度となり最高値に達したが、2 時間後には 17 $\mu\text{g/ml}$ と血中活性値の消失傾向が認められた。さらに筋注 4 時間後の血中濃度は、7.8 $\mu\text{g/ml}$ と急激な低下がみられ、筋注 6 時間後には 1.0 $\mu\text{g/ml}$ の血中活性値がえられた。

すなわち 1,000 mg 筋注の場合は 500 mg 筋注の約

Table 6 Comparison of antibacterial activity of CTZ with that of other antibiotics against *Kl. pneumoniae* ($\mu\text{g/ml}$)

Drugs	No. of strains	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTZ	20				10	7	2	1			
CEX	8			1		2	1	4			
ABPC	7					1			1		5
ACPC	7										7
CBPC	15						1	1			13
SBPC	16						2				14
AKM	2						2				
VSM	16				1	8	3	2	1		1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
CED	20						2	9	6	3	
CEZ	18				8	7	1	1	1		
CEP	15					4	8			1	2

2 倍の血中活性値が測定され、また両者の血中濃度の最高値は筋注 30 分後に認められ、その血中濃度の時間的推移はほとんど同様な消失傾向を示した。

慢性副鼻腔炎例における CTZ の血中濃度は、Table 9 に示したとおり、CTZ 500 mg を筋注した場合、500 mg 筋注 30 分後に 3 例平均値が 11.2 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度の最高値に達し、1 時間後には 7.9 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始めた。さらに筋注 2 時間後の血中濃度は、4.2 $\mu\text{g/ml}$ と血中からの消失が著しく、4 時間後には 1.4 $\mu\text{g/ml}$ の活性値を示し、筋注 6 時間後には 0.7 $\mu\text{g/ml}$ と血中活性値がえられた。

健康成人と慢性副鼻腔炎例と血中濃度の比較は、Fig.

3 に示したとおり、両者の血中濃度の最高値はいずれも筋注 30 分後に認められ、かつその数値にはほとんど差異がなく、また類似した時間的推移を示し有意差はほとんどみられなかった。

CTZ 500 mg 筋注後の健康成人の血中濃度は、Table 10 に示したとおり、5 例平均値が筋注 30 分後に 11.9 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度の上昇がみられ、1 時間後には 13.5 $\mu\text{g/ml}$ と最高値に達した。さらに筋注 2 時間後の血中濃度は、8.6 $\mu\text{g/ml}$ と減少傾向がみられ始め、4 時間後には 4.1 $\mu\text{g/ml}$ と著しく血中から消失したが、なお筋注 6 時間後にも 1.5 $\mu\text{g/ml}$ の血中活性値を測定した。

Table 7 Comparison of antibacterial activity of CTZ with that of other antibiotics against *Ps. aeruginosa*

($\mu\text{g/ml}$)

Drugs	No. of strains	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTZ	60										60
CEZ	60										60
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		
AKM	33			3	5	14	7	2	2		

Table 8 Serum concentration of CTZ in normal adults (500 mg, 1,000 mg i. m.)

	No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
						1/2	1	2	4	6 hr.
500 mg, i.m.	1	R.S.	26	M.	59	12.5	10	5.8	1.5	0.6
	2	M.S.	27	F.	55	9.5	7	4.5	1.1	0.7
	3	U.K.	44	M.	68	11	7.6	6.2	1.2	0.8
	Average					11	8.2	5.5	1.3	0.7
1,000 mg, i.m.	1	R.O.	38	M.	64	25	15	10	5.2	1.2
	2	H.I.	41	M.	57	25	16	6.2	2.9	0.8
	3	K.M.	20	F.	61.5	22	20	7	3.2	1.1
	Average					24	17	7.8	3.8	1.0

Fig. 2 Comparison of serum concentration of CTZ in normal adults (average of 3 cases)

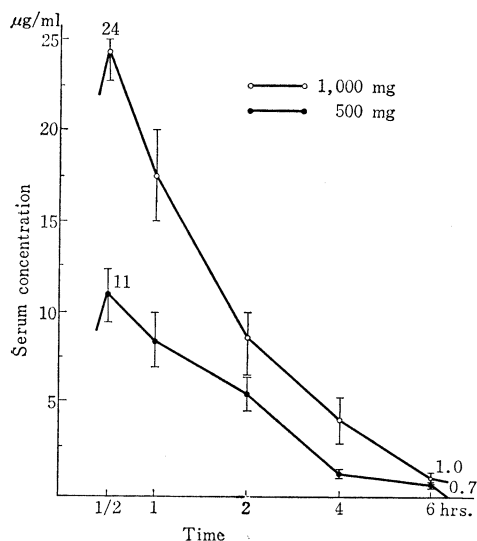


Fig. 3 Comparison of serum concentration in normal adults with that in chronic sinusitis patients (500 mg, i. m.) (average of 3 cases)

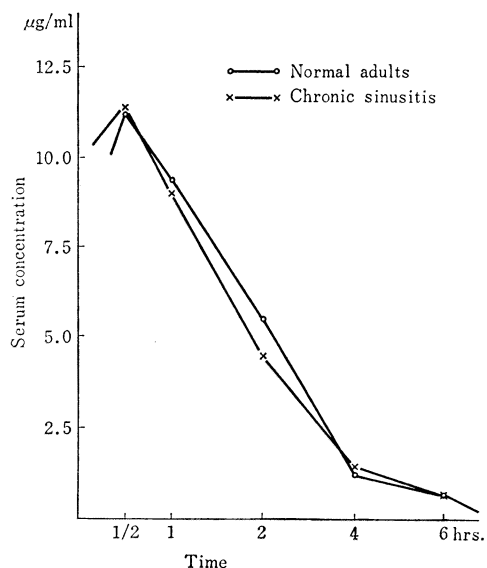


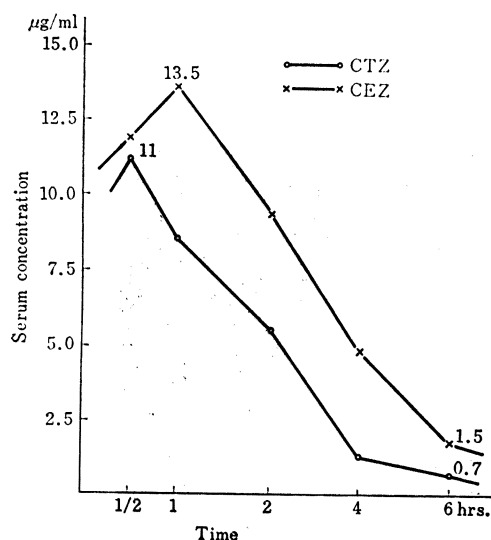
Table 9 Serum concentration of CTZ in chronic sinusitis patients (500 mg, i. m.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
					1/2	1	2	4	6 hr.
1	R.M.	31	M.	59.5	9.5	8	5	1.6	0.7
2	Y.M.	27	M.	61	11	6.2	3.0	1.4	0.8
3	T.O.	45	F.	63.5	13	9.6	4.5	1.1	0.6
Average					11.2	7.9	4.2	1.4	0.7

Table 10 Serum concentration of CEZ in normal adults (500 mg, i. m.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				
					1/2	1	2	4	6 hr.
1	K.Y.	33	M.	66	10.5	13	4.6	3.2	1.0
2	T.K.	22	M.	55.5	14	13	10	4.5	2.6
3	Y.I.	19	M.	65	10.5	14	6.4	2.7	1.5
4	K.S.	34	M.	58	9.4	11.5	8.2	5.4	1.0
5	K.E.	20	M.	56.2	15	16	14	4.8	1.6
Average					11.9	13.5	8.6	4.1	1.5

Fig. 4 Comparison of serum concentration of CTZ with that of CEZ in normal adults (500 mg, i. m.)
(average of 3 cases)



健康成人における CTZ と CEZ²⁾ 500 mg 筋注後の血中濃度の比較では、Fig. 4 に示したとおり、CTZ の最高値が 11 $\mu\text{g/ml}$ で筋注 30 分後に認められたが、CEZ の 1 時間後 (13.5 $\mu\text{g/ml}$) より速く peak に達し、両者の血中濃度はほとんど同様な時間的消長をたどり、CEZ の血中活性値が CTZ の場合よりやや高値を示す結果となった。

3. 組織内移行濃度：CTZ の組織内移行濃度の測定は、500 mg 筋注 1 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃 11 例および上顎洞粘膜 5 例について、各摘出組織 1 g を磨砕乳化させ、その組織乳化液を phosphate buffer (pH 6.8) で 5 倍希釈を行ない、これを 18 時間水庫保存により浸漬後、その遠沈上清液を前記の血中濃度測定の場合に準じ、薄層カップ法により組織内活性値を測定した。

なお抽出組織の Biophotography は、500 mg 筋注 1 時間後に手術時に抽出した Mycin Assay Agar 上に接着させ、同平板上に同時に採取した血清および同組織抽出液をカップ内に注入した。本試験材料は、18 時間氷庫保存により浸漬させ、さらに 24 時間解卵器内で

Table 11 Comparison of concentration of CTZ in serum with that in tissues (One hour after intramuscular injection of CTZ 500 mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissues removed	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Tissues concentration ($\mu\text{g/g}$)
1	N.H.	6	M.	16.5	Palatine tonsilla (L)	6.2	1.7
2	N.H.				" (R)	6.2	2.1
3	M.I.	11	M.	48	" (L)	6.8	1.7
4	M.I.				" (R)	6.8	2.0
5	J.T.	8	M.	24	" (L)	7.0	1.2
6	J.T.				" (R)	7.0	0.8
7	S.U.	9	M.	34	"	6.8	0.8
8	H.M.	8	F.	26	" (L)	6.2	1.2
9	H.M.				" (R)	6.2	1.6
10	M.K.	8	F.	20	" (L)	5.8	0.9
11	M.K.				" (R)	5.5	1.2
Average						6.4	1.4
1	N.F.	25	F.	46.5	Mucous membrane of maxillary sinus	6.2	1.7
2	M.Y.	27	M.	61	"	9.6	1.4
3	U.K.	44	M.	68	"	6	1.6
4	K.M.	20	F.	60	" (L)	6.8	1.6
5	K.M.				" (R)	6.8	1.6
Average						7.0	1.6

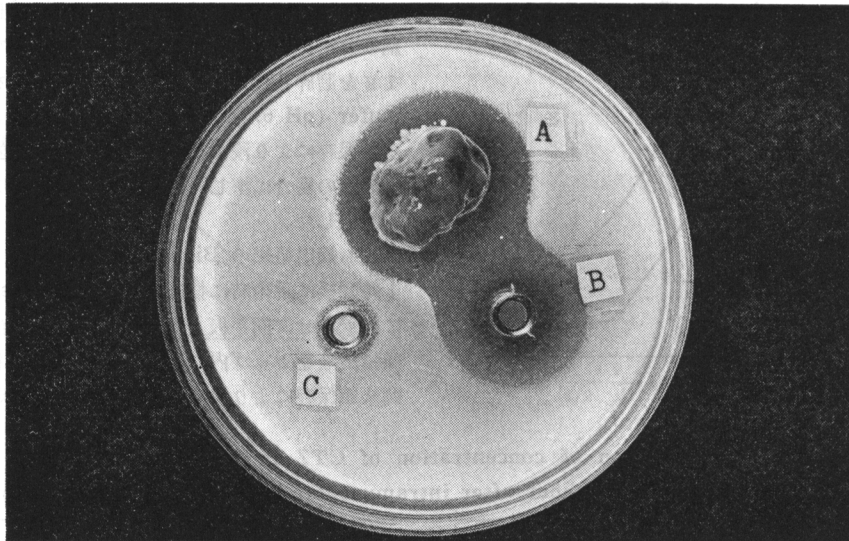
培養後、摘出組織片の周縁に形成された菌発育阻止帯の形成状態を血清および組織抽出液注入カップ周縁の阻止帯長と対比して観察を行なった。

組織内移行濃度は、Table 11 に示したとおり、ヒト口蓋扁桃では $0.8 \sim 2.1 \mu\text{g/g}$ の範囲内の測定値であり、その11例の平均値が $1.4 \mu\text{g/g}$ の組織内活性値が測定

され、そのさいの血清濃度は平均 $6.4 \mu\text{g/ml}$ の数値を示した。また上顎洞粘膜では、 $1.4 \sim 1.7 \mu\text{g/g}$ の範囲内における測定値であり、5例平均値が $1.6 \mu\text{g/g}$ の組織内活性値がえられ、その時点における血清濃度の平均値は $7 \mu\text{g/ml}$ の活性値を測定した。

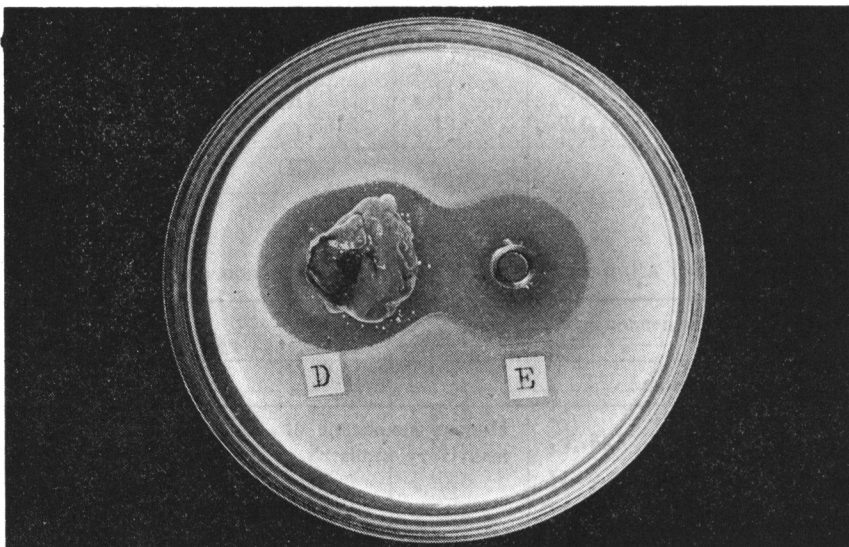
CTZ 含有組織の Biophotography は、Fig. 5に示

Fig. 5 Bioautography of CTZ (One hour after intramuscular injection of CTZ)



A : Palatine tonsilla
C : Tissue

B : Serum



D : Mucous membrane of maxillary sinusitis
E : Serum

したとおり、摘出ヒト口蓋扁桃および上顎洞粘膜の組織片周縁に明らかに菌発育の阻止状態を表わす透明帯像が観察され、また同培地上の血清が組織抽出液カップの周縁に形成された菌発育阻止帯より大きかった。

臨床使用成績

1. 使用対象：新抗生物質 CTZ を昭和 49 年 11 月から昭和 50 年 6 月までに当科を訪れた主として外来患者のうち耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症、すなわち Table 12 に示したとおり、急性化膿性中耳炎 11 例、耳・鼻瘻 8 例、急性腺窩性扁桃炎 12 例、急性耳下腺炎 1 例および扁桃周囲膿瘍 1 例、総計 33 例（男 16 例、女 17 例）を対象とした。

2. 使用方法：CTZ の筋注療法は、成人の場合、1 日 1～2 g を 1～2 回筋注し、小児に対しては 1 日 250～500 mg を 1 回筋注を行ない臨床治療効果を検討した。

なお筋注療法にさいして感染病巣の膿汁または分泌物中から細菌の分離同定を行ない、その分離細菌の MIC を測定して臨床効果を検討する参考資料とした。

また CTZ 筋注療法における副作用の問題に関しては、本剤の筋注療法中臨床的副作用の発現を観察するとともに、筋注前後の肝機能、血清電解質およびオージオメトリーにおよぼす影響についても比較検討を行なった。

なお CTZ 単剤の臨床効果を観察する関係上、本剤筋注療法中は他の化学療法剤の併用はいっさい避けた。

3. 治療効果の判定基準：CTZ 筋注療法における治療効果の判定基準の設定は、いちおう便宜的に筋注後 5 日以内に全身状態が回復し、菌培養陰性化、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などの病変がまった

く消退治癒したものを著効（卅）、同様状態が 10 日以内に消失治癒したものを有効（卅）、10 日以上治癒に日数を要したものをやや有効（+）、筋注療法開始後に治癒傾向のまったく認められなかったものを無効（－）と治療効果を前記 4 区分して判定を行なった。

4. 治療成績：5 種類の急性感染症 33 例に対して筋注療法を行なった結果、その治療成績は Table 13 に示したとおりとなったが、以下 CTZ を使用した各疾患別について記載する。

1) 急性化膿性中耳炎：本疾患 11 例に対して 1 日 0.25～1 g、1 回筋注療法を行なった結果、有効例では耳痛、耳漏流出、菌培養陰性化、鼓膜の膨隆などの主病変は平均 3 日で軽快し、鼓膜の穿孔、発赤などは平均 5 日で消退治癒させえた。

本疾患の耳漏中から *Staph. aureus* 2 株、*Strept. haemolyticus* 2 株、*Staph. aureus* + *Strept. haemolyticus* 1 例、*Staph. aureus* + *Haemophilus* 1 例、*Staph. aureus* + *Ps. aeruginosa* 1 例および *strept. pneumoniae* 1 株を分離同定した。*Staph. aureus* の感受性は、0.2～25 µg/ml の MIC 値を示し、*Strept. haemolyticus* は 0.78～1.56 µg/ml となり、*Strept. pneumoniae* は 1.56 µg/ml の MIC であったが、*Ps. aeruginosa* は 100 µg/ml で菌の発育抑制は不可能であった。

本疾患に対する CTZ の治療効果は、著効 7 例、有効 3 例および無効 1 例の結果がえられた。

2) 耳・鼻瘻：本疾患 8 例に対して 1 日 0.5～1 g、1 回筋注療法を行なった結果、筋注 3 日後に疼痛軽快、排膿停止、菌培養陰性化を示し、局所の発赤、腫脹消退に 5 日を要した。膿汁からの分離菌は、*Staph. aureus* 8 株を検出し、その MIC は 0.2～3.13 µg/ml であった。

本疾患に対する治療効果は、著効 4 例および有効 4 例の結果がえられた。

3) 急性腺窩性扁桃炎：本疾患 12 例に対して CTZ 1 日 0.5～2 g、1～2 回筋注療法を行なった結果、平均 3 日で発熱、四肢関節痛、咽頭痛、嚥下痛、扁桃膿栓子などが軽快、消失し、全身状態回復、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは平均 6 日で消退治癒した。

扁桃の膿栓子からの分離菌は、*Staph. aureus* 1 株、*Strept. haemolyticus* 3 株、*Staph. aureus* + *Strept. haemolyticus* 4 例、*Strept. haemolyticus* + *Kl. pneumoniae* 1 例を検出し、その分離菌は 0.2～12.5 µg/ml の MIC 値を示した。

本症に対する CTZ の治療効果は、著効 5 例、有効 5

Table 12 Diagnosis of patients treated with CTZ

Diagnosis	Sex		Total
	Male	Female	
Acute purulent otitis media	5	6	11
Furuncle of the ear or nose	4	4	8
Acute lacunar tonsillitis	6	6	12
Acute parotitis	1		1
Peritonsillar abscess		1	1
Total	16	17	33 cases

Table 13 Therapeutic results of CTZ

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration method Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Disappearance of main symptoms	Days for cure	Side effect	Effects
1	E.Y.	13	F.	Acute purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i>	0.39	0.5	4	2	3	4	—	†
2	A.T.	7	M.	"	<i>Strept. haemolyticus</i>	0.78	0.5	5	2.5	4	6	—	†
3	A.K.	35	F.	"	<i>Staph. aureus</i>	6.25	1	6	6	3	6	—	†
4	Y.T.	9	M.	"	<i>Strept. haemolyticus</i>	0.78	0.5	3	1.5	2	4	—	†
5	H.Y.	6	F.	"	No growth		0.5	5	2.5	3	5	—	†
6	J.T.	8	M.	"	"		0.5	4	2	3	5	—	†
7	K.K.	3	F.	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Haemophilus</i>	0.2	0.25	3	0.75	2	4	—	†
8	H.I.	3	F.	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	25 >100	0.25	8	2	?	?	—	—
9	K.S.	6	M.	"	<i>Strept. pneumoniae</i>	1.56	0.5	5	2.5	4	5	—	†
10	K.S.	6	M.	"	No growth		0.5	4	2	2	5	—	†
11	Y.M.	30	F.	"	<i>Strept. haemolyticus</i>	1.56	1	5	5	3	6	—	†
12	Y.M.	53	M.	Furuncle of ear	<i>Staph. aureus</i>	0.39	1	5	5	3	5	—	†
13	M.M.	5	F.	"	"	0.39	0.5	4	2	2	4	—	†
14	M.Y.	8	M.	"	"	3.13	0.5	5	2.5	3	6	—	†
15	T.S.	7	M.	"	"		0.5	5	2.5	3	6	—	†
16	Y.S.	12	F.	"	"	0.2	0.5	4	2	2	5	—	†
17	H.T.	7	M.	"	"	0.78	0.5	5	2.5	3	6	—	†
18	M.N.	32	F.	Furuncle of nose	<i>Staph. aureus</i>	3.13	1	5	5	3	6	—	†
19	H.F.	58	F.	"	"	0.39	1	3	3	2	4	—	†
20	M.M.	30	F.	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. haemolyticus</i>	0.39	1	4	4	2	5	—	†
21	M.S.	26	M.	"	"	0.39	1	6	6	3	6	—	†
22	M.S.	31	M.	"	"		1	6	6	4	7	—	†
23	C.H.	27	F.	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. haemolyticus</i>	12.5 0.78	1	8	8	?	?	—	—
24	K.O.	26	M.	"	"	3.13 0.39	2	6	12	4	7	—	†

25	K.W.	27	M.	"	"	1	5	5	3	6	—	+
26	U.K.	18	F.	"	"	1	3	3	2	4	—	+
27	G.K.	30	M.	"	"	1	5	5	2	5	—	+
28	Y.M.	30	F.	"	Staph. aureus	0.2	5	5	3	6	—	+
29	K.M.	15	F.	"	Strept. haemolyticus	0.78	4	2	2	5	—	+
30	K.M.	36	M.	"	Kl. pneumoniae	3.13	11	11	6	12	—	+
31	A.M.	7	F.	"	No culture		3	1.5	2	4	—	+
32	S.O.	30	M.	Peritonsillar abscess	Strept. haemolyticus	0.39	9	18	4	11	—	+
33	K.S.	4	F.	Acute parotitis	No culture	0.5	4	2	3	6	—	+

例、やや有効1例および無効1例の成績をえた。

4) 扁桃周囲膿瘍：本症例を切開排膿後に CTZ 1日 2 g, 2回分注を行なった結果、発熱、悪寒、咽頭痛、嚥下痛、排膿、浮腫性腫脹などは4日で軽快、消失し、菌培養陰性化、切開創癒合、発赤消退などは11日を要して治癒しやや有効となった。

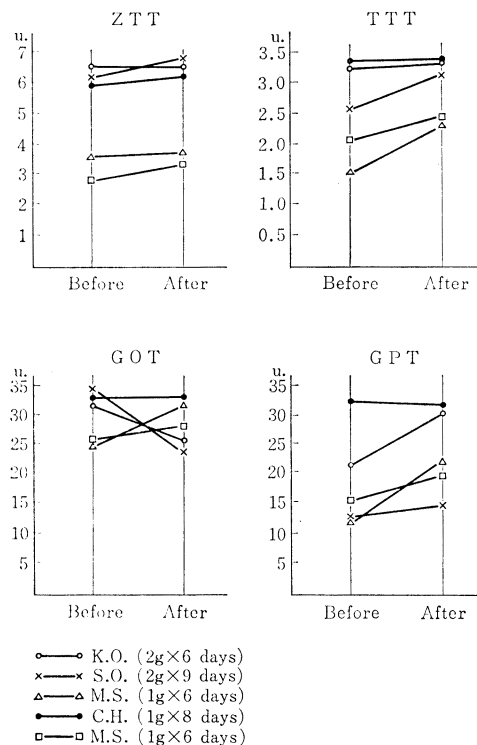
切開創の膿汁中からの分離菌は、*Strept. haemolyticus* を純培養し、その MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

5) 急性耳下腺炎：本症例に対して CTZ 1日 0.5 g, 1回筋注療法を行なった結果、発熱、耳下腺部の疼痛、開口障害などは2日で軽快し、同部の発赤および腫脹は6日で消退し有効であった。

5. 副作用：CTZ の副作用に関しては、耳鼻咽喉科領域における急性感染症 33 例に対して1日 250 mg~2 g を3~11日間にわたり筋注療法を行ない臨床治療効果を検討したが、とくにそのさい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。

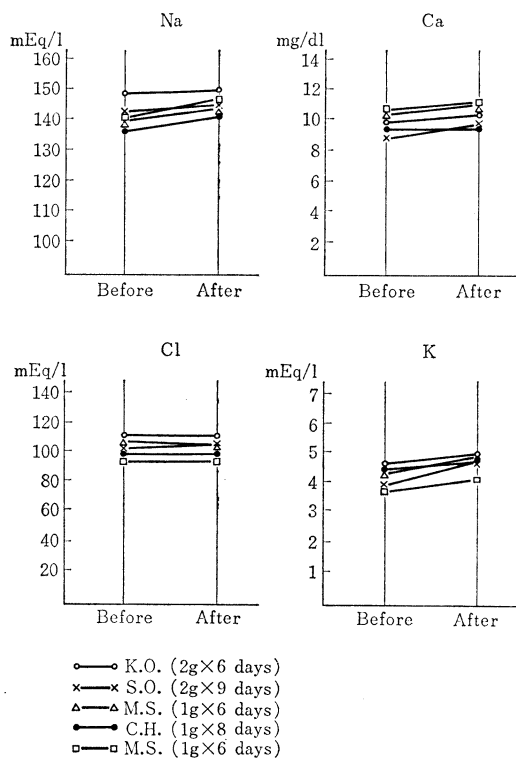
なお筋注療法前後の肝機能 (Fig. 6), 血清電解質 (Fig. 7) および聴力検査 (Fig. 8, 9) の比較成績では、とくに CTZ 治療の前後において病的数値の変動は認められず悪影響はなかった。

Fig. 6 Influence of CTZ on liver function



以上、新抗生物質 CTZ を耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症 33 例に対して筋注療法を行ない臨床

Fig. 7 Influence of CTZ on serum electrolytes level



治療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、とりわけ急性化膿性中耳炎、耳・鼻竇および急性腺窩性扁桃炎などの症例に比較的有效例が多く認められた。本症の治療効果は、著効16例、有効 13 例、やや有効 2 例および無効 2 例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると 29 例 87.9% の良好な治療成績がえられた。

CTZ の分離菌別治療効果は、主として、*Staph. aureus*, *Strept. haemolyticus* および *Strept. pneumoniae* などのグラム陽性球菌を分離した症例に有効例が認められ、治療途中で混合感染した *Ps. aeruginosa* の分離例は無効であった (Table 15)。

CTZ の臨床効果と病巣分離菌の MIC との関係は、Table 16 に示したとおり、両者は合致しており、ほぼ相関関係の成立がみられた。

総括ならびに考按

Cephalosporin C 系抗生物質は、最初 CET, CER などのすぐれた注射剤が発見され、ついで CEG, CEX および CED などの経口剤が合成され、また近年 CEZ, CEP などが相ついで開発されるようになり、その臨床治療効果は高い評価を受けてきた。

新半合成 Cephalosporin C 系抗生物質 CTZ の抗菌力に関しては、CEZ 類似の抗菌スペクトラムを有し、著者の実験成績によれば寒天平板希釈法で標準菌株の *Staph. aureus*, *Strept. haemolyticus* などのグラム陽性菌株は 0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ のきわめて低濃度の MIC 値を示し、同様 *B. subtilis*, *Sarcina lutea*,

Fig. 8 Audiogram of K.O. 26 y., M.

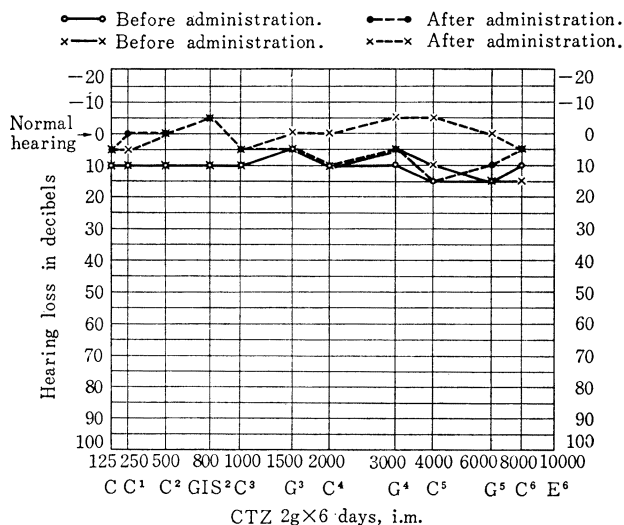


Fig. 9 Audiogram of S.O. 36 y., M.

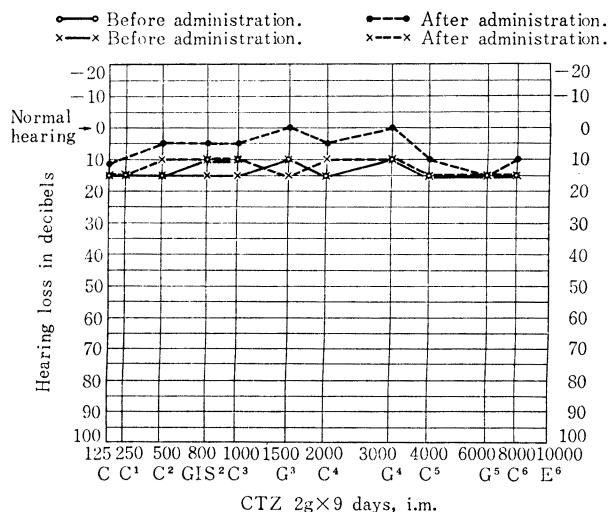


Table 14 Efficacy of CTZ classified by diagnosis

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Acute purulent otitis media	7	3		1	11
Furuncle of the ear or nose	4	4			8
Acute lacunar tonsillitis	5	5	1	1	12
Acute parotitis		1			1
Peritonsillar abscess			1		1
Total	16	13	2	2	33 cases
	29 cases 87.9%				

Table 15 Efficacy of CTZ by species of bacterial isolates

Bacterial isolates	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
<i>Staph. aureus</i>	5	6			11
<i>Strept. haemolyticus</i>	2	3	1		6
<i>Staph. aureus</i>	2	2		1	5
<i>Strept. haemolyticus</i>					
<i>Strept. pneumoniae</i>	1				1
<i>Staph. aureus</i>				1	1
<i>Ps. aeruginosa</i>					
<i>Staph. aureus</i>	1				1
<i>Haemophilus</i>					
<i>Strept. haemolyticus</i>		1			1
<i>Kl. pneumoniae</i>					
No culture or growth	5	1	1		7
Total	16	13	2	2	33

*Corynebacterium diphtheriae*などは0.1~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と低く、また *E. coli*, *Kl. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌は 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であり、本剤はグラム陽性、陰性菌に抗菌力を有する broad spectrum antibiotic であった。しかし CTZ は、*Pr. vulgaris* や *Ps. aeruginosa* などに対して抗菌力は期待できないように思われる。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定された coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対する CTZ の抗菌力は、0.2~50 $\mu\text{g/ml}$ の比較的広範囲に感受性分布がみられ、とくに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ、CEG, CEX, CED より抗菌力はまさり、CEZ とほとんど類似しており CEP, CET および CER より1段階程度 MIC が高かった。CTZ は、ブドウ球菌に対して 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株がなく、耐性ブドウ球菌性感染症に対して強力な抗菌治療効果がのぞみうるものと考ええる。

また病巣分離の *E. coli* や *Kl. pneumoniae* などに対して CTZ は、いずれも 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC の分布がみられ、CTZ は GM を除外する他の抗生物質より比較的抗菌力がすぐれているように思われる。

病巣分離の *Pr. mirabilis* に対して CTZ は、1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC の分布がみられ、その peak は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし CTZ は、*Ps. aeruginosa* に対しては 100 $\mu\text{g/ml}$ で阻止されず、他の Cephalosporin C 系薬剤と同様まったく該菌に対

して抗菌力は期待しえないようである。

CTZ の抗菌力の特徴は、主として *Staph. aureus*, *Strept. haemolyticus* や *Strept. pneumoniae* などのグラム陽性球菌と、*E. coli*, *Kl. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌に対してかなり強い抗菌作用がのぞみうるものとする。

CTZ の血中濃度に関しては、薄層カップ法で健康成人に 500 mg 筋注した場合、30 分後に 11 $\mu\text{g/ml}$ と血中活性値は最高値となり、1 時間後に 8.2 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、筋注 6 時間後に 0.7 $\mu\text{g/ml}$ と血中から消失し、CEZ 500 mg 筋注時よりやや低目であった。また慢性副鼻腔炎の同量筋注例では、健康成人の場合と血中濃度の時間的消長は類似した傾向が認められ有意差はないようである。

また 1,000 mg 筋注時の血中濃度は、500 mg 筋注時の約 2 倍程度の血中活性値がえられ、その peak も同様筋注 30 分後に認められ、比較的短時間で高い有効血中濃度がえられる。しかし筋注 6 時間後の血中濃度は、CTZ の活性値が血中から著しく消失し、今回 one shot 療法の症例が大部分であったが、本剤の臨床応用にさいしては病原菌に対して bactericidal に作用するので投与間隔も充分考慮する必要がある。

CTZ の臓器組織内移行に関しては、動物実験で 20 mg/kg 筋注で腎がもっとも高値を示し、ついで肝、肺、脾の順序であるといわれている。CTZ 500 mg 筋注後の組織内濃度は、1 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃 11 例では平均 1.4 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 6.4 $\mu\text{g/ml}$)

Table 16 Interrelation between MIC and clinical response of CTZ

Clinical response	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
Excellent (卅)	○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○	x	△						
Good (卅)		x x	○ x	x	○ ○ ○ ○	○				
Fair (+)		x								
Poor (一)			x				○	○		□

Minimal inhibitory concentration (MIC)

○ *Staph. aureus* (14strains)

△ *Strept. pneumoniae* (1)

□ *Ps. aeruginosa* (1)

x *Strept. haemolyticus* (9)

● *Kl. pneumoniae* (1)

の移行活性値がえられ、また慢性副鼻腔炎の上顎洞粘膜5例には平均 1.6 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 7.0 $\mu\text{g/ml}$) の組織内活性値が測定され、活性型の CTZ の組織内移行分布が比較的良好である。

なお CTZ 含有組織の Biophotography では、培地上の口蓋扁桃および上顎洞粘膜の摘出組織片周縁の菌発育阻止帯の形成が CTZ の各組織内への移行活性値を裏づける証拠となっていた。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症(急性化膿性中耳炎、耳・鼻瘻、急性腺窩性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍および急性耳下腺炎) 33 例に対して CTZ 1 日 250 mg ~ 2 g を 1 ~ 2 回筋注させ臨床治療効果を検討した結果、有効例では主要症状が筋注 3 日目で軽快、消失し、ほとんどの症例が 5 ~ 6 日間以内の比較的短期間で治癒が可能であった。CTZ 筋注 33 例の臨床治療効果は、著効 16 例、有効 13 例、やや有効 2 例および無効 2 例となり、その有効率は 29 例 87.9% の好成績がえられたことは臨床応用上、注目すべきことがらといえる。すなわち CTZ の臨床応用成績では、*Staph. aureus* を初めとするグラム陽性球菌あるいは *E. coli* や *Kl. pneumoniae* などの一部グラム陰性桿菌感染症に対して強力な抗菌治療効果が十分期待しえるようである。なお CTZ の臨床治療効果と病巣分離の MIC 値とは、両者ほとんど一致しており、相関関係の成立がみられた。

CTZ の筋注療法における副作用の問題は、今回の臨床応用例では数例に筋肉注射部位の軽度疼痛を訴えた症例があったが、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現は認められなかった。また本剤筋注療法前後の肝機能、血清電解質および聴力検査の比較成績では、ほとんど病的変動値は認められなかったが、さらに大量、長期間使用する場合には抗原性を有することからアレルギーなどの副症状の発生も考慮されるので慎重に臨床応用すべきである。

結 論

新半合成 Cephalosporin C 系抗生物質 CTZ について、その基礎的ならびに臨床的に検討を行なった結果、つぎのような結論がえられた。

1. 試験管内抗菌力: CTZ の抗菌力は、標準菌株の *Staph. aureus* を初めとするグラム陽性球菌および *E. coli*, *Kl. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌にも抗菌力を有しており、いわゆる broad spectrum antibiotic

である。耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株は、0.39 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられ、病巣分離の *E. coli*, *Kl. pneumoniae* や *Pr. mirabilis* などは 1.56 ~ 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC が集中していたが、*Ps. aeruginosa* には抗菌力を示さなかった。

2. 血中濃度: CTZ 500 mg 筋注後の血中濃度は、薄層カップ法で 30 分後に 11 $\mu\text{g/ml}$ と最高値に達し、1 時間後には 8.2 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、筋注 6 時間後には 0.7 $\mu\text{g/ml}$ と血中活性値は残存し、1,000 mg では 2 倍程度の数値を示した。慢性副鼻腔炎症例では、ほとんど同様な時間的消長を示し、CEZ より peak 時間が速かったが血中活性値はやや低目であった。

3. 組織内移行濃度: CTZ 500 mg 筋注 1 時間後の摘出組織内濃度は、ヒト口蓋扁桃 (11 例) では平均 1.4 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 6.4 $\mu\text{g/ml}$) の移行を示し、上顎洞粘膜 (5 例) では平均 1.6 $\mu\text{g/g}$ (血清濃度 7 $\mu\text{g/ml}$) の組織内活性値を測定した。

4. 臨床使用成績: 耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症 33 例に対して、CTZ 1 日 250 mg ~ 2 g、1 ~ 2 回筋注を行ない臨床治療効果を検討した結果、著効 16 例、有効 13 例、やや有効 2 例および無効 2 例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると 29 例 87.9% の好成績がえられた。

5. 副作用: CTZ 筋注療法中、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったくみられなかった。また筋注前後の肝機能、血清電解質および聴力検査の比較成績では、筋注前後でほとんど病的変動値は認められなかった。

なお本稿の要旨は、第 23 回日本化学療法学会総会 (1975) で発表した。

文 献

1. 新薬研究会報告, Ceftezole: 第 23 回日本化学療法学会総会 (1975)
2. 岩沢武彦: 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 Cephalirin に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 22(8): 1368~1380, 1974.
4. 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域における Cephradine に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 23(1): 502~516, 1975.

THE LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE, A NEW SEMISYNTHETIC CEPHALOSPORIN C ANTIBIOTIC

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

Fundamental and clinical evaluation of a new semisynthetic cephalosporin C, ceftezole (CTZ), were performed, with the result which lead to the following conclusion.

1) *In vitro* antibacterial activity: the minimum inhibitory concentration (MIC) of CTZ was measured by an agar plate dilution method using Heart Infusion Agar (Eiken). CTZ revealed an excellent, broad spectrum antibacterial activity against 30 standard strains of various bacteria. CTZ had the same antibacterial spectrum as those of other cephalosporin C antibiotics. The MIC of CTZ against 80 strains of coagulase positive *Staph. aureus* isolated from otorrhoea was distributed over range of ≤ 0.2 to 50 $\mu\text{g/ml}$ with a peak being observed particularly at 0.39 $\mu\text{g/ml}$. Clinical isolated strains of *E. coli*, *Pr. mirabilis*, and *Kl. pneumoniae* were inhibited at 1.56 $\mu\text{g/ml}$ to 50 $\mu\text{g/ml}$ of CTZ.

2) Concentration in blood: the blood level of CTZ in healthy adults who were given 500 mg by a single intramuscular injection reached maximum of 11 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes after administration. Even at 6 hours after injection, clinically effective serum CTZ concentration 0.7 $\mu\text{g/ml}$ was still demonstrable.

3) Concentration in tissues: CTZ activity was demonstrable at the concentration of 0.9 to 2 $\mu\text{g/g}$ in human palatine tonsilla, and mucous membrane of maxillary specimen one hour after the intramuscular injection of 500 mg. Further, the serum concentration of CTZ was then 6.4 to 7 $\mu\text{g/ml}$.

4) Results of clinical treatment: when CTZ was intramuscularly injected in 33 cases of representative infection in the otorhinolaryngologic field. The result was excellent in 16 cases, good in 13 cases, fair in 2 cases and poor in 2 cases. When the cases responded excellent and good were considered together, good results were obtained in 29 cases, that is a ratio of effectiveness of 87.9 per cent.

5) Side effect: no side effect was shown with the intramuscular injection of CTZ. The comparative examination of hepatic function, electrolyte and auditory activity before and after intramuscular injection showed no significant disturbance.