

## Ceftazole および Cefazolin の痰ならびに胸腔液中濃度に 関する研究

藤井 隆一

東京都職員共済組合清瀬病院胸部外科

Ceftazole (CTZ) は Cefazolin (CEZ) の類縁化合物の一つとして合成され、CEZ の 3 位の thiadiazolyl の 5-methyl 基のない構造式を示し、尿中排泄の早いことが 1 つの特徴である<sup>1)</sup>。

著者は、本剤の基礎的研究の 1 つとして CEZ との cross over 法により、呼吸器感染症患者を対象とした痰および胸腔液中濃度の推移について比較検討したので報告する。

### 実験材料および方法

#### 1. 標準曲線の作製

CTZ および CEZ の標準品は CTZ が 988 $\mu$ g (力価)/mg および CEZ は 904  $\mu$ g (力価)/mg のものを使用した。測定方法は、直径 8 mm の paper disc (Thick) を用い、*B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層平板法により標準曲線を作製し、試料の希釈液には 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

#### 2. CTZ および CEZ の痰中濃度

CTZ または CEZ 投与後、採取した痰を試験管にとり、密栓後、 $-17^{\circ}\text{C}$  で凍結し、 $37^{\circ}\text{C}$  で急速に解凍後均質化して検体とした。これを標準曲線作製時と同じ条件で 2 枚以上の disc に浸し薄層平板上に置き、18 時間後に生ずる阻止帯を計測し標準曲線より薬物濃度を求めた。

#### 3. 対象症例および方法

比較的痰喀出量の多い肺結核 (病型; 主として, I, II 型), 膿胸および肺真菌症患者のうち、肺機能障害がなく、腎機能を反映する尿素窒素値正常者 22 名を対象としたが、そのうち両側巨大空洞を持つ重症肺結核患者 2 名は死亡および希望転院した症例のため、CTZ についてだけしか投与できず CEZ については検討できなかったため、cross over を行なった症例は 20 例であった。なお結核患者については、治療休止による症状悪化または精神的動揺などを考慮して、PAS および [NAH だけの投与を続け、他疾病患者も CTZ 投与 1 週前より測定値に影響のある抗生物質等の投与を中止

し、2 週間隔で CTZ と CEZ の cross over を行なった。検体の採痰および採液時間は、投与前、投与後 2, 4, 6 および 24 時間目に経時的に行ない直ちに  $-17^{\circ}\text{C}$  に保存した。なお胸腔液は留置カテーテルにより採取した。

### 実験結果

#### 1. 標準曲線

Table 1, Fig. 1 および 2 に示すように CTZ は 0.5~21  $\mu$ g/ml, CEZ は 1~20  $\mu$ g/ml までがほぼ直線であった。

#### 2. 痰中への CTZ 移行

Table 1 Zone of inhibition at serial concentrations of CTZ and CEZ for making standard curve

Concentration	CTZ	CEZ
100 $\mu$ g/ml	51.1 $\pm$ 1.1	51.5 $\pm$ 1.2
50	49.0 $\pm$ 2.2	49.6 $\pm$ 1.1
20	39.5 $\pm$ 1.3	40.5 $\pm$ 1.5
15	36.8 $\pm$ 1.6	37.4 $\pm$ 0.6
10	34.8 $\pm$ 1.3	32.3 $\pm$ 1.7
9	33.7 $\pm$ 1.5	31.1 $\pm$ 2.2
8	32.3 $\pm$ 1.6	28.6 $\pm$ 1.8
7	31.0 $\pm$ 1.4	27.6 $\pm$ 1.3
6	28.7 $\pm$ 2.8	27.4 $\pm$ 1.8
5	26.4 $\pm$ 2.8	25.6 $\pm$ 1.6
4	24.7 $\pm$ 2.1	25.1 $\pm$ 2.0
3	24.6 $\pm$ 1.8	23.6 $\pm$ 1.5
2	19.4 $\pm$ 2.6	17.1 $\pm$ 2.9
1	12.8 $\pm$ 3.4	11.0 $\pm$ 2.1
0.5	8.7 $\pm$ 1.2	8.6 $\pm$ 0.8
0.2	8.2 $\pm$ 0.6	8.0 $\pm$ 0.0
0.1	8.0 $\pm$ 0.0	8.0 $\pm$ 0.0

(mm $\pm$ S.D.)

2例の痰の多い肺結核患者 (Table 2 の case 21, 22) に CTZ 2 g を筋注し痰中への移行を測定した結果, Fig. 3 に示すように2時間後に 1.0~0.6  $\mu\text{g/ml}$ , 4~6時間後に peak に達し, 24時間後にほぼ消失し, peak 値はそれぞれ 10.4 および 3.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### 3. 胸腔液中への移行

2例の膿胸患者 (case 1, 2) に CTZ および CEZ それぞれ 2 g を投与した。case 1 では両薬剤とも約1時間で点滴静注し, case 2 では臀部に筋注で投与

した。Fig. 4 に示すように case 1 の点滴静注では, CTZ は2時間後 11.5  $\mu\text{g/ml}$  および4時間後に 12.5  $\mu\text{g/ml}$  と peak に達し, 6時間後 6.7  $\mu\text{g/ml}$ , 24時間後では 2.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。CEZ は6時間後に 21.4  $\mu\text{g/ml}$  と peak に達し, 24時間後に 4.4  $\mu\text{g/ml}$  となった。筋注では CTZ は2時間後に 6.7  $\mu\text{g/ml}$  と peak になり, 4時間後も同様であったが6時間後には 3.4  $\mu\text{g/ml}$  となり, 24時間後には検出不能であった。CEZ は4時間後に 19.4  $\mu\text{g/ml}$  と peak がみられ, 点滴静注と同様, 本症例においてはかなり高値を示し

Fig. 1 Standard curve of CTZ

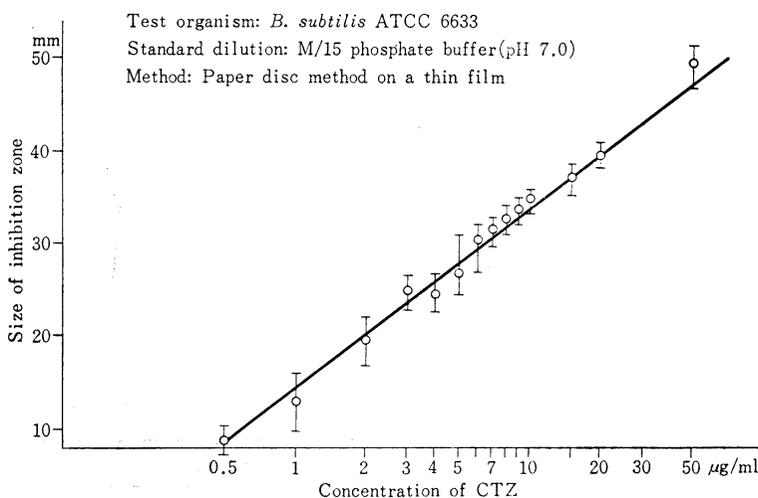


Fig. 2 Standard curve of CEZ

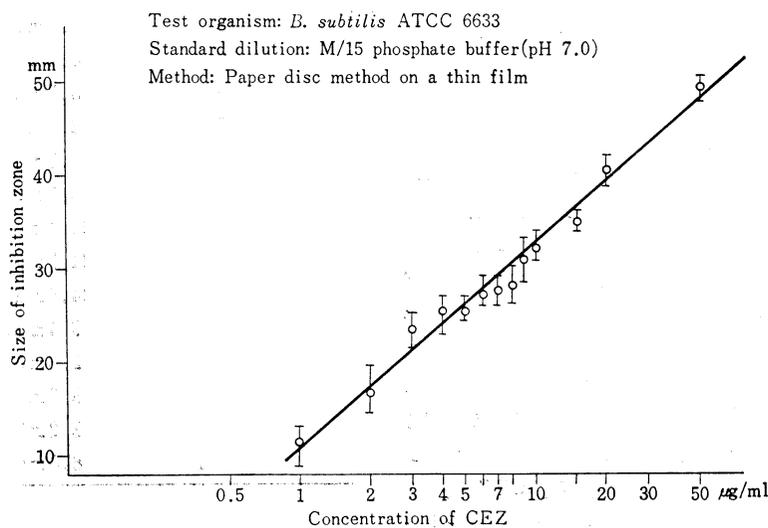


Table 2 Comparison of concentrations pattern in sputum and pleural fluid of CTZ and CEZ (cross over method)

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Specimen	Character of specimen	Dose, route	Drug	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )				
									Before	2	4	6	24 hrs.
1	K.I.	M	85	Pyothorax	Pleural effusion	Hemopurulent	2g D.I.	CTZ	0	11.5	12.5	6.7	2.3
								CEZ	0	4.4	16.4	21.4	4.4
2	U.M.	M	57	"	"	Serous	2g I.M.	CTZ	0	6.7	6.7	3.4	0
								CEZ	0	12.6	19.4	14.4	0
3	S.M.	F	39	Pulmonary tuberculosis	Sputum	Mucous	2g D.I.	CTZ	0	0.6	0.4	0	0
								CEZ	0	0.3	0.1	0.2	0
4	O.H.	F	54	Pulmonary candidiasis	"	Serous	"	CTZ	0	1.4	0	0.3	0
								CEZ	0	0.1	0.4	0	0.3
5	K.Y.	M	52	Pulmonary tuberculosis	"	Mucous	"	CTZ	0	1.2	1.9	0.5	0.2
								CEZ	0	1.0	1.0	0.7	2.4
6	Y.M.	M	52	"	"	"	1g I.M.	CTZ	0	1.2	1.5	0.0	0
								CEZ	0	0.2	0	0	0
7	W.K.	M	50	"	"	"	"	CTZ	0	0.9	0.6	0.6	0
								CEZ	0	1.6	1.2	0.3	0
8	T.M.	M	56	"	"	Purulent	"	CTZ	0	1.2	4.0	5.6	0.3
								CEZ	0	2.2	2.2	2.2	0.7
9	F.H.	M	38	"	"	Serous	1g(2g) I.M.	CTZ	0(0)	0(1.7)	0(1.8)	0(0.1)	0(0.4)
								CEZ	0	1.6	0.4	0.3	1.1
10	S.H.	M	33	"	"	Mucopurulent	2g I.M.	CTZ	0	1.0	1.0	0.8	0
								CEZ	0	1.8	1.2	1.8	0.1
11	F.T.	M	56	"	"	"	"	CTZ	0	0.3	5.5	0.8	0
								CEZ	0	8.0	2.1	3.0	0.4
12	T.T.	F	43	"	"	Purulent	"	CTZ	0	0.2	0.3	4.3	0
								CEZ	0	0.3	2.0	0	0.9
13	U.M.	M	61	"	"	Mucous	"	CTZ	0	1.2	0.4	0	0
								CEZ	0	0	0	0.5	0
14	K.T.	M	47	"	"	"	"	CTZ	0	0	0.9	2.3	2.3
								CEZ	0	0.2	0	0	0
15	F.S.	M	57	"	"	"	"	CTZ	0	0.3	1.3	0.7	0.3
								CEZ	0	0.4	0.9	0.7	0

16	T.S.	M	42	"	"	"	Serous	"	CTZ	0	0.2	0.4	0	0
17	K.H.	F	61	"	"	"	"	"	CEZ	0	0	0.1	0	0
18	K.Y.	M	55	Pyothorax	"	"	"	"	CTZ	0	0.2	0.3	0.3	0
									CEZ	0	1.0	0.1	0.6	0
									CTZ	0	0.6	0	0	0.6
									CEZ	0	0.2	0.2	0.2	0.9
19	I.O.	M	64	Pulmonary tuberculosis	"	"	"	"	CTZ	0	2.5	0	1.0	0
									CEZ	0	0.4	0	0	0
20	T.G.	M	61	"	"	"	"	"	CTZ	0	0	0	0	0
									CEZ	0	0	0	0	0
21 <sup>1)</sup>	I.T.	M	50	(Destroyed lung)	"	"	Mucopurulent	"	CTZ	0	0.6	7.4	10.4	0.7
									CEZ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
22 <sup>2)</sup>	K.Y.	M	43	(Multiple cavity left)	"	"	Purulent	"	CTZ	0	1.0	3.5	0.5	0
									CEZ	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

1) N.D.: not done, died for cor pulmonal

2) N.D.: not done, patient moved to another hospital

Fig. 3 Appearance of CTZ in sputum specimens of 2 highly advanced phthisis cases (2 g, i. m.)

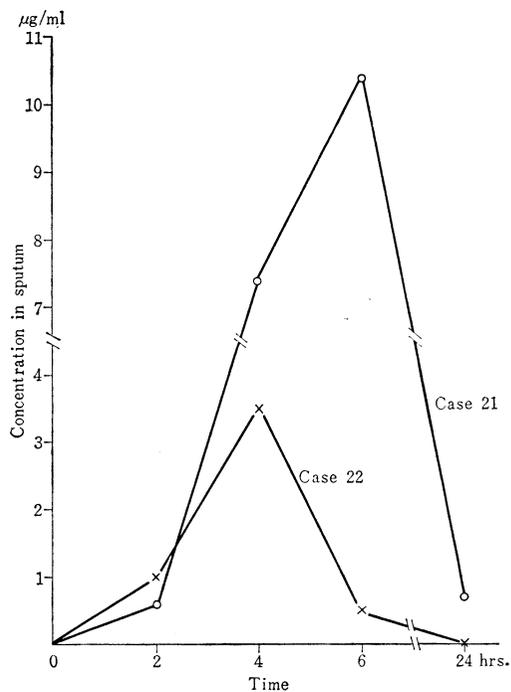
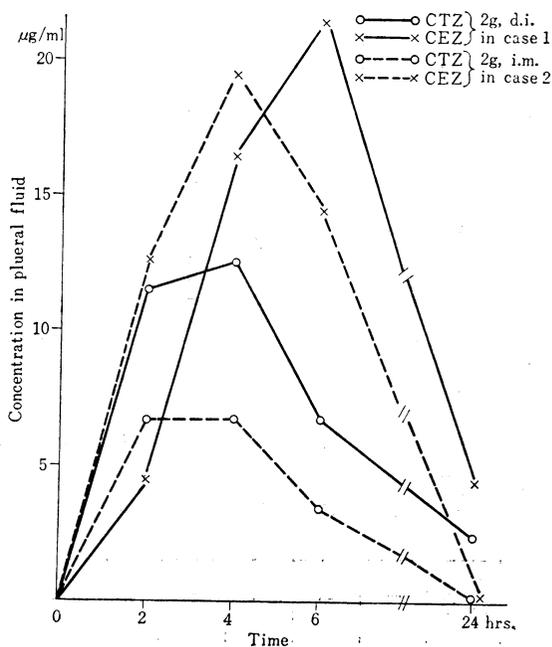


Fig. 4 Successive estimation of CTZ and CEZ in pleural fluid



た。

#### 4. 痰中への移行

##### 1) 点滴静注

3例 (case 3, 4, 5) に CTZ および CEZ それぞれ 2 g を約1時間かけて点滴静注を行なった結果、痰中移行濃度の推移を Fig. 5 に3例の平均値で示した。すなわち両薬剤とも、2時間後にはすでに痰中に移行しており、とくに CTZ の移行は速やかで CEZ の平均  $0.47 \mu\text{g/ml}$  に対して、CTZ は平均  $1.04 \mu\text{g/ml}$  と2時間後には peak 値を示した。しかし、投与6時間後には両薬剤とも同程度になり、24時間後ではむしろ CEZ の方が高い値を示した。

とくに case 5 においては Table 2 に示すように CTZ は4時間値で  $1.9 \mu\text{g/ml}$  の高値を示し、24時間値でも  $0.2 \mu\text{g/ml}$  を示したが CEZ は逆に24時間値が  $2.4 \mu\text{g/ml}$  と高値を示した。

##### 2) 筋注

筋注における症例は15例で4例 (case 6~9) は1 g 1回投与を行ない、11例 (case 10~20) は2 g 1回投与を行ない、点滴静注と同様に経時的に痰中濃度の推移をみた。その結果を Table 2 に示した。

各投与量における時間的推移について、2, 4, 6 および 24 時間後のそれぞれの平均値を求め Fig. 6 および 7 に示した。

1 g および 2 g 投与群において両薬剤とも同様な推移傾向を示し、CTZ は4~6時間の平均 peak 値が、1 g 投与群で  $1.53$  および  $1.68 \mu\text{g/ml}$  を示し、2 g

投与群では  $0.92$  および  $0.84 \mu\text{g/ml}$  と CEZ に比較し、高値を示した。しかし、2 g 投与群は1 g 投与群よりも ml 中の濃度の平均値においてはむしろ低値を示しているが、このことはこの実験において総排泄量について検討を加えていないのでその理由については不明である。

#### 考 察

CTZ は他の Cephalosporin C 系抗生物質と同様に筋注部位から速やかに吸収され、血行を介して体内に分布するといわれる。これら抗生物質が感染症の治療に用いられて有効性を示すためには、正常組織と異なった条件下の病巣に移行し、その部位において有効濃度に達することが必要である。

呼吸器感染症において、喀出される痰は、病巣由来の成分を多く含むことから、これら痰中への薬剤移行をみることによって、病巣内への薬剤移行およびその推移についての間接的な観察が可能であると考えられる。著者は、このような観点から、痰が抗生物質の排泄経路の一つとしてではなく、病巣内の抗生物質分布状態をあらわす指標となりうるであろうと推察しており、病巣への薬剤の移行状況を推定しうるものと考えた。また膿胸腔分泌物は、それ自身が胸腔病巣への薬剤移行を検する直接材料となりうると思われるので例数は少ないがその抗生物質濃度の測定値は有効性を判断する一つの資料となりうるものと考えた。また、これらの測定値は、個体病巣それぞれの特性にかなり依存することが考えられるので、構造が類似し、有効性のはっきりしている CEZ を対照に

Fig. 5 Concentrations of CTZ and CEZ in sputum after drip infusion of 2 g (mean of 3 cases)

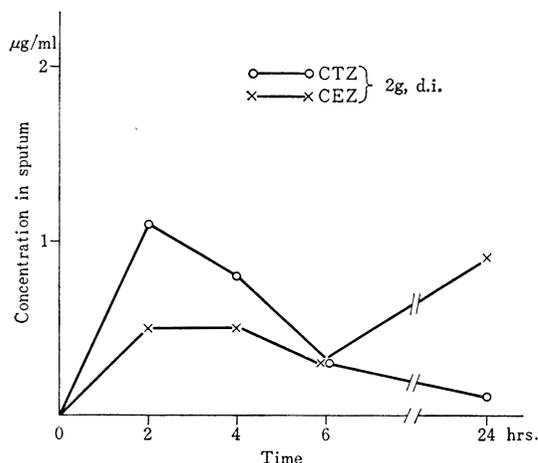
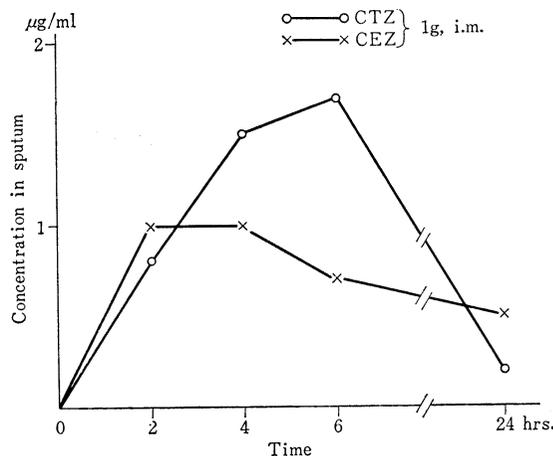


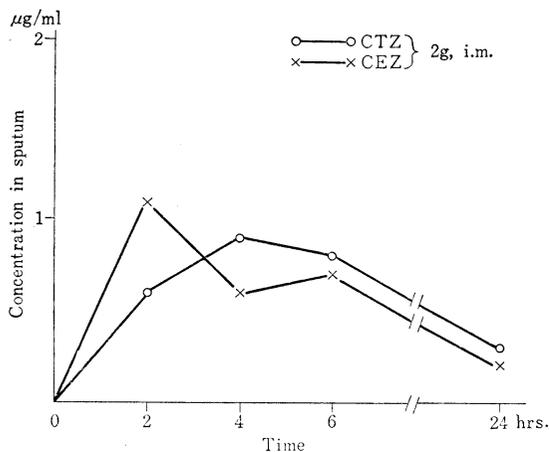
Fig. 6 Concentrations of CTZ and CEZ in sputum after intramuscular administration of 1 g (mean of 4 cases)



cross over 法により比較検討した。

筋注した CTZ の痰中への出現移行状況は、Fig. 6 および 7 に示したとおりであり、Fig. 3 に示した 2 例と考えあわせると、病巣の広範な症例において、CTZ の痰中への移行出現は高濃度に観察された。中等度病巣の症例も含めて、CTZ は投与 2 時間後には痰中に検出

Fig. 7 Concentrations of CTZ and CEZ in sputum after intramuscular administration of 2 g (mean of 11 cases)



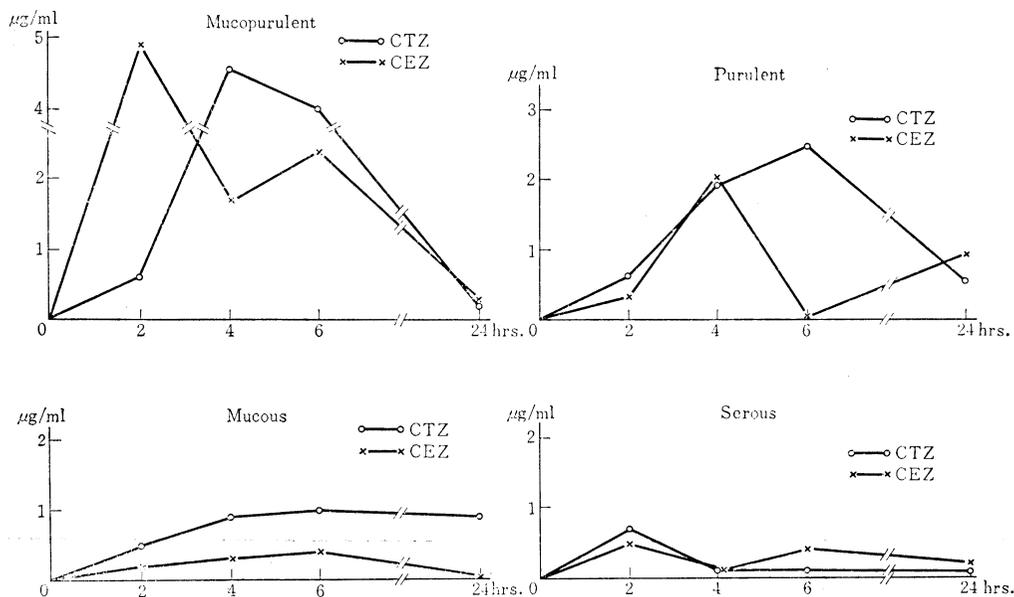
されるが痰中濃度の peak は 4~6 時間後にみられ 24 時間後には trace か、または検出がまったくできなかった。

CTZ は速やかに痰中に移行するが、血中濃度の低下にともなって痰中濃度も低下するものと思われる。CEZ 投与群において、24 時間値が 6 時間値に比べて高値を示す症例がみられたが、これは痰中に分泌され、蓄留したものと考えられる。CTZ においては、痰中にこのような蓄留がみとめられなかったものと考えられる。

このような傾向は、点滴静注例にもみられ Fig. 5 に示すように、2~4 時間後の痰中濃度は、CTZ は CEZ に比較し、高い濃度が観察され、6 時間後では両薬剤とも同程度の移行性を示したが、24 時間後の CEZ は 6 時間後の痰中濃度より高値を示した。

次に、例数は少ないが痰性状と痰中移行の推移をみると、Fig. 8 に示すように、mucopurulent の痰中には CTZ および CEZ とも高濃度にあらわれ、purulent, mucous および serous の順に低値を示した。Mucous の例で CTZ は CEZ に比べ高値を示す傾向がみられた。Purulent な成分を病巣成分と考え、CTZ および CEZ ともに病巣には正常組織よりも高い濃度にあらわれるものと考えられる。しかも、多くの場合、CEZ よりも CTZ は 4~6 時間で高値を示す傾向がある。すなわち、CTZ および CEZ の痰中濃度の推

Fig. 8 Comparison of concentrations of CTZ and CEZ following on characters of sputum specimens (2 g, i. m.)



移は必ずしも血中濃度に平行しないが、これは蛋白結合率の相異などの要因により、病巣への移行や排泄が影響を受けるものと考えられる。

胸腔液についての検討は case 1 の場合であるが、胸腔内に肉芽組織が多く、血管も多い陳旧性の例で、CTZ で速やかに peak に達し、CEZ は遅れて peak に達しており、比較的新鮮例で肉芽の少ない case 2 では、ほぼ同じ時期に peak に達しているが、いずれも CEZ の方が高値を示した。これは一度分泌物に出ると再吸収のおこりにくい CEZ の傾向によるものか、CEZ の血中濃度の持続性によるものか不明であり、今後の検討が必要である。小川、石山らの報告<sup>1)2)</sup>では CTZ は CEZ とほとんど同程度の抗菌力を有し、CTZ は CEZ よりも血清蛋白結合による活性率の低下が少ないこと、また血中濃度は CEZ よりも低いが腎、肝および肺では他の Cephalosporin C 系薬剤よりも高濃度に分布されていることを述べている。著者も、CTZ の胸腔内濃度が高いのは、とくに、点滴静注では体内臓器を還流している間に早期に親和性のある肺組織に良く吸収されるのであろうことがうかがわれた。

以上の結果から、CEZ と比較したときの CTZ の特性として、蛋白結合が低いため、血中濃度が高くなると、本剤の active form が速やかに病巣に出現するが、病巣に蓄積することが少なく比較的速やかに排泄されることであろうと推定される。

#### 結 論

CTZ および CEZ について cross over 法によって、慢性呼吸器感染症患者における喀出痰および胸腔液中濃度の推移について検討し、次のような成績を得た。

1. CTZ 1 g 筋注では、痰中濃度の最高値は 5.6  $\mu\text{g/ml}$  で peak の平均値は 4~6 時間後 1.61  $\mu\text{g/ml}$  であり、CEZ では最高濃度は 2.2  $\mu\text{g/ml}$  で推移パターン peak の平均値は 2~4 時間後、1.18  $\mu\text{g/ml}$  であり、24 時間後はほとんど検出できなかった。

2. CTZ 2 g 筋注では痰中濃度の最高値は 5.2  $\mu\text{g/ml}$  で peak の平均値は 2~4 時間後 0.88  $\mu\text{g/ml}$  の分布がみられ、CEZ では最高濃度は 8.0  $\mu\text{g/ml}$  で

推移パターン peak の平均値は 2 時間後 1.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。

なお、CTZ 1 g および 2 g 筋注では痰中濃度はほとんど同じ推移パターンがみられるが病巣の特性によるものと考えられ、症例によっては、CTZ 1 g 筋注でも病巣に有効濃度の移行がみられると考えられる。さらに destroyed lung では痰中移行濃度 10.4  $\mu\text{g/ml}$  値と著明に高いので、病巣内にもより高濃度に出現するものと考えられる。

3. CTZ 2 g 点滴静注では、痰中濃度の最高値は 1.9  $\mu\text{g/ml}$  で推移パターン peak の平均値は 2 時間後 1.1  $\mu\text{g/ml}$  であり、CEZ では最高濃度は 2.4  $\mu\text{g/ml}$  で推移パターン peak の平均値は 2~4 時間後 0.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。

すなわち、筋注と比較して点滴静注時の濃度の推移パターンは CTZ および CEZ とともに尿中からの排泄が相当速いことから、点滴静注よりも筋注のほうがさらに有効濃度が高く長時間痰中に分布することがわかった。

4. 膿胸例では、投与後、すみやかに胸腔内に到達するものと考えられ、点滴静注での胸腔液中濃度の推移パターンは peak が 2~4 時間にみられ、最高値は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。筋注での peak は 2~4 時間後にみられ、6.7  $\mu\text{g/ml}$  と安定した維持量を示した。

5. CTZ 2 g 筋注では喀出痰の性状により、異なった濃度推移パターンがみられ、粘膜性>膿性>粘稠性>漿液性の順で CTZ および CEZ とともに高値を示した。また、年齢、体重別の濃度推移パターンの相違はみられなかった。

6. Destroyed lung の症例で、とくに高値を示すことから血管にとむ病巣では、本剤がすみやかに到達するものと考えられる。

#### 文 献

- 1) OGAWA, H. *et al.*: Abstract of papers presented at the 14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974
- 2) ISHIYAMA, S. *et al.*: *ibid*

STUDIES ON THE APPEARANCE OF CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS,  
CTZ AND CEZ, IN SPUTUM AND PLEURAL FLUID OF THE PATIENTS  
SUFFERING CHRONIC PULMONARY INFECTIONS

RYUICHI FUJII

Division of Chest Surgery, Kiyose Hospital to the Mutual Benefit Association for Tokyo Metropolitan Officials

Comparative studies were performed on the concentration of ceftazidime (CTZ) and cefazolin (CEZ) in sputum specimens collected successively from patients suffering chronic pulmonary disease after cross over administration of those drugs.

- 1) In a patient with destroyed lung, the concentration of CTZ in sputum specimen after intramuscular administration was measurable after 2 ~ 24 hours and the peak tended to attain after 6 hours.
- 2) CTZ concentration in sputum showed its maximum after 2 ~ 4 hours and it seemed to depend on the individual situation rather than the dose of administered drug at its effective concentration for about 6 hours.
- 3) Comparing with the patients administered either intramuscularly or by drip infusion, the latter showed higher concentration at their 2 hours point, while the former exhibited longer concentration.
- 4) In patients suffering pyothorax, it seemed that CTZ concentration depended on the characters of the lesions as well as the speculated amount of granuloma, and the drug concentration was less than that of CEZ.
- 5) The general character of CTZ, comparing with that of CEZ, was that concentration rises rapidly and decreases more rapidly after single administration.