

## Ceftezole に関する基礎的ならびに臨床的研究

清水 辰 典・成 田 昭 彦・吉 田 宇 角

菊 池 弘 毅

札幌医科大学第3内科

(主任: 立野誠吾教授)

Cefazolin (CEZ) の近縁誘導体である Ceftezole (CTZ)<sup>1)2)</sup> について 2, 3 の基礎的検討を加えるとともに, 呼吸器科領域の感染症に対する治療効果を検討したので, その結果を報告する。

## 抗 菌 力

種々の臨床検査材料から分離した *Staph. aureus*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae* および *Pr. mirabilis* 各 20 株に対する CTZ, CEZ および Cephalothin (CET) の *in vitro* 抗菌力を日本化学療法学会の標準法で測定した。被検菌のこれら 3 薬剤に対する感受性は Table 1 のとおりである。*Staph. aureus* の CTZ 感受性は, 20 株のすべてが 0.2~0.39  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。対照とした CEZ では 0.2~0.78  $\mu\text{g/ml}$  に MIC が分布し, CTZ よりやや感性が低い傾向にある。CET では 20 株中 18 株は 0.2~0.39  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示したが, 他の 2 株は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  の MIC であった。こ

れら 3 薬剤に高度耐性株はまったく存在しなかった。*E. coli* 20 株では, CTZ に MIC が 100  $\mu\text{g/ml}$  の高度耐性株が 1 株, 25  $\mu\text{g/ml}$  の中等度耐性株が 1 株みられ, 他の 18 株は MIC 0.78~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布した。CEZ もほぼ同程度の感受性分布を示した。しかし, CET では 2 株の高度耐性株 (MIC > 100  $\mu\text{g/ml}$ ) がみられ 17 株は 6.25~25  $\mu\text{g/ml}$ , 1 株が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示し, 全体として CTZ および CEZ より活性が弱い。*Kl. pneumoniae* の 20 株では, 16 株は CTZ の MIC 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , 3 株が 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , 1 株が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で CEZ よりやや活性は強い。*Pr. mirabilis* 20 株においても CTZ の抗菌力は CEZ よりやや強い。

## 吸 収 排 泄

1. ウサギにおける胸腔内投与と筋注時の血清中濃度, 尿中排泄の比較

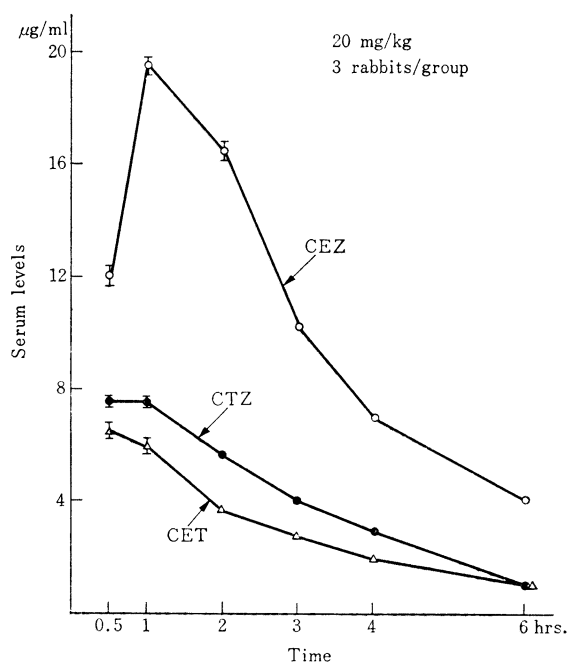
Table 1 Distribution of sensitivity against clinical isolates

Strain	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i> (20 strains)	CTZ		8	12									
	CEZ		1	11	8								
	CET		8	10	2								
<i>E. coli</i> (20 strains)	CTZ				2	7	7	2		1		1	
	CEZ				2	5	10	1	1				1
	CET					1		6	9	2			2
<i>Kl. pneumoniae</i> (20 strains)	CTZ					16	3	1					
	CEZ					13	4	2	1				
	CET						5	12	2	1			
<i>Pr. mirabilis</i> (20 strains)	CTZ						15	4	1				
	CEZ						6	12	2				
	CET						6	12	1	1			

Heart Infusion Agar (Difco) 37°C 18hr. Stamp method,  $10^8$  cells/ml

1群3羽のウサギにCTZ, CEZ およびCETを20 mg/kg 胸腔内投与した際の血清中濃度は Fig. 1 のとおりである。CTZ の血清中濃度の peak は胸腔内投与 30 分～1 時間に 7.5  $\mu\text{g/ml}$  となり 3 時間目にも 4.0  $\mu\text{g/ml}$

Fig. 1 Serum levels of cephalosporins in rabbits after i. t. injection



の濃度が維持される。対照薬として用いた CEZ では、投与 1 時間で平均 19.4  $\mu\text{g/ml}$  と高値を示し、3 時間値も 10.2  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が維持された。CET では peak 値は投与 30 分～1 時間目に平均 6.0～6.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。以上のように、CTZ の 20 mg/kg 胸腔内投与は CET よりもやや高い血清中濃度が得られた。

Table 2 はこれら 3 種の Cephalosporin 誘導体を 1 群 3 羽のウサギに 20 mg/kg 筋注し、この際に得られた血清中濃度の平均値に対する前述の胸腔内投与時の平均値の比を求めたものである。CTZ の場合、筋注の peak は 30 分値で平均 44.3  $\mu\text{g/ml}$  となり、I.T./I.M. は 0.17 であるが、筋注時の濃度は急速に低下するが、胸腔内投与時のそれは、持続性があるため、3 時間ではその比は 2.35 となる。このような傾向は CEZ および CET にもみられた。

これらの Cephalosporin 誘導体を筋注および胸腔内投与したウサギについて、同時に尿中排泄を比較した。結果は Fig. 2 のとおりである。

まず胸腔内投与時の 24 時間内尿中回収率は CTZ は 53.6 %, CEZ 44.9 %, CET 16.6 % と CTZ の場合にもっとも高率であった。これらの値と筋注時の平均値との比をそれぞれ求めると、CTZ の場合に 0.63, CEZ で 0.46, CET では 0.51 となった。

CTZ の胸腔内投与は他の 2 剤と比較して最も高い Bioavailability を示し、CTZ では胸腔内投与により筋注時の約 60 % の尿中排泄が 24 時間内に得られた。

Table 2 Comparative serum levels of cephalosporins in rabbits after i. t. and i. m. injections

			( $\mu\text{g/ml}$ )			
Drug	Route	Hour	0.5	1	2	3
CTZ	I.T.		7.5	7.5	5.6	4.0
	I.M.		44.3	25.7	5.6	1.7
	I.T./I.M.		0.17	0.29	1.00	2.35
CEZ	I.T.		12.0	19.4	16.5	10.2
	I.M.		72.3	33.7	8.4	2.7
	I.T./I.M.		0.16	0.57	1.96	3.77
CET	I.T.		6.5	6.0	3.7	2.8
	I.M.		8.1	3.6	$\leq 0.4$	$< 0.4$
	I.T./I.M.		0.80	1.66	$\geq 9$	$> 9$

20 mg/kg  
3 rabbits/group

Fig. 2 Comparative urinary recoveries of cephalosporins in rabbits after i. t. and i. m. injections

% of total recovery in 24 hrs.

	I.T.	I.M.	I.T./I.M.
CTZ	53.6	84.7	0.63
CEZ	44.9	96.7	0.46
CET	16.6	32.8	0.51

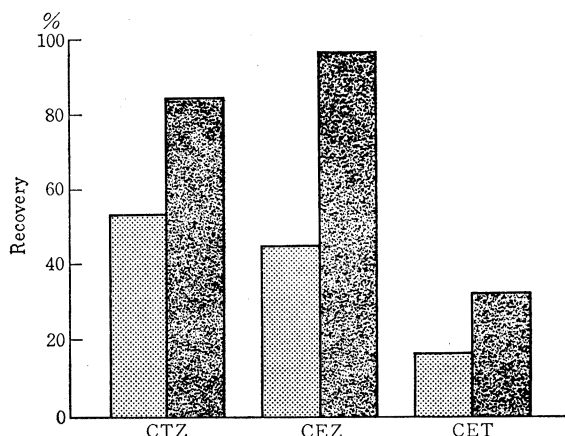


Fig. 3 Bioautograms of urine samples of rabbits after i. t. injection of CTZ (20 mg/kg)

(A) TLC, Thin layer ; Eastman chromatogram sheet No. 6061 Solvent system ;  
n-BuOAc : n-BuOH : AcOH : H<sub>2</sub>O  
( 80 : 15 : 40 : 24 )  
Bioautography,  
Test organism ; *B. subtilis* ATCC 6633  
Medium ; Sodium citrate medium

## 2. 胸腔内投与のウサギの尿中活性物質

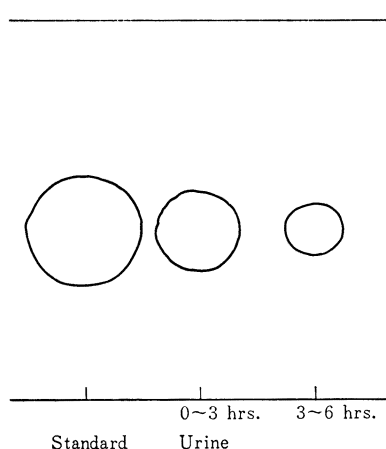
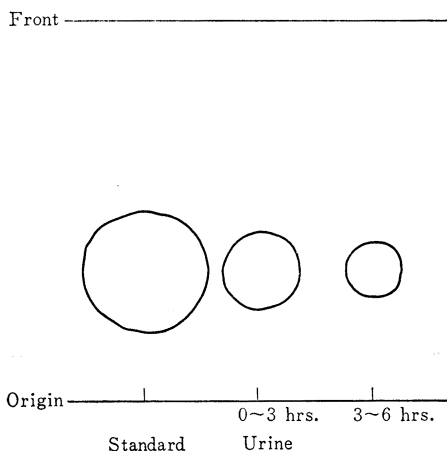
前項の実験によって得られたウサギの3時間および3~6時間尿をとり、異なった2種類の方法で TLC-Bioautography を行なって Rf 値を標準品と比較した (Fig. 3). (A), (B) 両条件とも尿中の活性物質は CTZ そのもので、他の代謝活性物質は認められなかった。

## 3. 3 g 点滴注入時の患者における血清、唾液、尿中濃度および尿中排泄 (Fig. 4)

3 g の CTZ を 500 ml のブドウ糖液に溶解し、2 時間で点滴注入を行なった 1 例の血清中濃度は、点滴開始後 30 分で 54  $\mu$ g/ml、終了時も 50  $\mu$ g/ml と一定水準の濃度を点滴中は維持し得る。血清中濃度はその後急速に低下し、4 時間で 6  $\mu$ g/ml、6 時間では検出し得なかった。この際の唾液濃度は 1.8  $\mu$ g/ml が点滴開始 1 時間目に得られた。また尿中回収率は 82.3 % で、3 時間尿中の CTZ 濃度は 1,190  $\mu$ g/ml、3~6 時間尿に 389  $\mu$ g/ml、6~12 時間尿に 888  $\mu$ g/ml と各時間尿とも CTZ 感受性菌に対しては十分有効濃度として排泄された。

## 4. 自然気胸患者における CTZ の胸腔内投与

(B) TLC, Thin layer ; Eastman chromatogram sheet No. 6061 (Pretreated with 4% silicon ether solution)  
Solvent system ; 1/15M Phosphate buffer (pH7.0)  
Bioautography,  
Test organism ; *B. subtilis* ATCC 6633  
Medium ; Sodium citrate medium



500 mg の CTZ を 20 ml の生理食塩水に溶解し、血清中濃度、唾液濃度および尿中排泄を検討した結果は、Fig. 5 のとおりである。血清中濃度の推移から、ヒトにおける CTZ の胸腔内からの吸収はきわめて速いことが明らかになった。すなわち投与後 15 分で 8.1  $\mu\text{g/ml}$ 、30 分では peak 値 10.2  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間では 5.6  $\mu\text{g/ml}$  とウサギの場合よりも血清中濃度は急速に低下する。唾液濃度は最高値で 0.9  $\mu\text{g/ml}$  と低値であった。また尿中濃度も 3 時間尿に 2,700  $\mu\text{g/ml}$ 、3～6 時間尿に

340  $\mu\text{g/ml}$  と高い濃度を示した。

#### 臨床検討

昭和 50 年 2 月から 12 月まで当科に入院した呼吸器感染症 8 例に使用してその効果を検討した。効果の判定は、臨床経過、諸検査の推移を参考として行ない、有効(++)、やや有効(+) および無効(-) の 3 段階を規定してそれに従った。また、副作用の発現については十分吟味した。

疾患の内訳は、

Fig. 4 Serum levels and urinary recovery of CTZ in a patient after drip infusion (3 g) for 2 hours

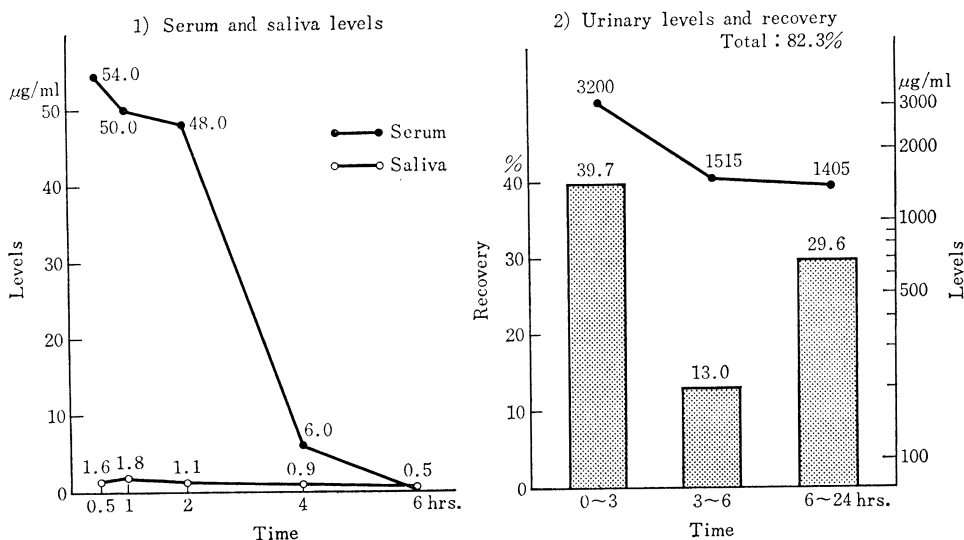
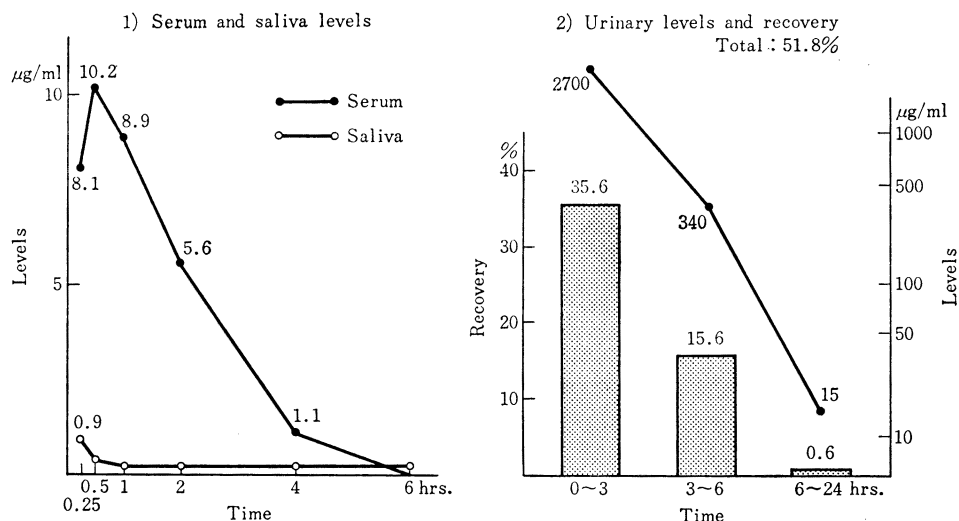


Fig. 5 Serum levels and urinary recovery of CTZ in a patient after i. t. injection (0.5 g)







昭和50年2月11日より感冒様症状、咽頭痛および高熱を認めたが加療せず放置、16日から右前胸部痛が出現、咳、黄色痰を認めるようになり、また食思不振および全身倦怠感が強く出現、17日某医を受診し治療を受けていたが症状増悪、2月21日当科へ入院した。

入院後5%ブドウ糖液500mlにCTZを3g入れ、2時間かけて点滴静注を行なった。この際のCTZの血清中濃度、唾液中濃度および尿中排泄はFig. 4に示した。この点滴静注を朝夕2回、18日間行ない、以後CTZを1回2gとして朝夕2回、15日間行なった。CTZの総使用量は168gである。この症例の熱経過をFig. 6に、臨床検査成績をTable 4に、またレ線写真の経過をFig. 7に示す。

症例 No. 2 (T.U.) 47才、男子

病名 急性肺炎：慢性肝炎

昭和50年5月31日悪寒戦慄と共に39～40℃の高熱が出現、某病院に入院していたが、解熱せず6月9日当科へ入院した。入院後5%ブドウ糖液500mlにCTZを3g入れ、2時間かけての点滴静注を朝夕2回6日間行なった。発熱は2日目より認めず、一般状態が良いので内服に切りかえた。また入院時より全身に軽度の発疹を認めていたが、入院中に強度になった。皮膚科専門医の診断では中毒疹という事であり、薬剤との因果関係は不詳である。この症例のレ線写真をFig. 8に示す。臨床検査成績をTable 5に示す。CTZの総使用量は36gである。

症例 No. 3 (Y.S.) 32才、女子

病名 肺膿瘍：(慢性肝炎・関節リウマチ)

昭和50年7月29日、発熱、黄色痰を主訴として入院した。10年前より関節リウマチと肝腫脹があり、某医にて加療中である。入院後CTZ 3gを5%ブドウ糖液500mlに入れ1日2回4日間、以後1回2g 1日2回12日間使用し、以後他剤を内服させた。CTZの総使用量は72gである。この症例のレ線写真をFig. 9に示す。

症例 No. 4 (H.W.) 53才、男子

病名 気管支拡張症兼急性肺炎

昭和50年8月下旬、咳、黄色痰が多くなり、CP 1日1.5～2g服用していたが、症状悪化9月3日当科へ入院した。入院時呼吸困難、咳、黄緑色痰多量喀出、口唇、爪甲にチアノーゼを認めた。蓋痰にて3層形成がみられた。CTZを1回2g 1日2回既述の方法で15日間、計60g使用した。熱経過をFig. 10に、レ線写真をFig. 11に示す。8日目より平熱となり、喀痰量も漸次減少した。

症例 No. 5 (M.T.) 29才、男子

病名 急性肺炎

昭和50年10月3日、発熱39℃、咳、痰を主訴として入院した。CTZ 1回2g、1日2回既述の方法にて10日間計40g使用した。レ線写真をFig. 12に示す。入院2日目より症状は軽快し始め、2週間で退院した。

症例 No. 6 (H.R.) 34才、男子

病名 急性肺炎

昭和50年10月8日、発熱39～40℃、咳、痰を主訴として入院した。CTZ 1回2g 1日2回、既述の方法にて20日間、計80g使用した。熱経過をFig. 13にレ線写真の経過をFig. 14に示す。

症例 No. 7 (R.M.) 27才、女子

病名 急性肺炎

昭和50年12月1日、発熱38℃、咽頭痛を認め、感冒として某医にて治療を受けていた。しかし、漸次咳、痰を認めるようになり、また呼吸困難出現、12月10日当科へ入院した。入院後CTZ 1回2g、1日2回、既述の方法にて15日間、計60g使用し治療退院した。胸部レ線写真の経過をFig. 15に示す。

症例 No. 8 (R.H.) 54才、男子

病名 急性肺炎

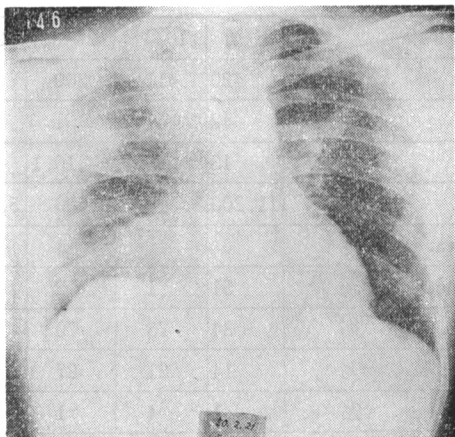
昭和50年12月20日、発熱、咳、痰にて某医を受診、急性気管支炎として治療を受けていたが、症状悪化、12月27日当科へ入院した。胸部レ線写真にて両肺下野に陰影を認めた。入院後CTZ 1回2g、1日2回を既述の方法で投与した。30日の胸部レ線写真で下野の陰影はほぼ消失したが、両中野に淡い小陰影を認めた。咳と痰、発熱は入院2日後より減少、熱は3日後より平熱となった。昭和51年1月6日のレ線写真で、陰影は小さく淡くなり、1月12日のレ線写真で陰影はほぼ消失した。CTZは20日間で計80g使用した。

以上、肺および気管支に、レ線写真上判然とした異常陰影を認めた重症もしくは中等症以上の呼吸器感染症に、化学療法剤としてはCTZのみを使用し、全症例に有効な結果を得た。また、副腎皮質ホルモンの併用が適当と考えられた重症例もあったが、病状の修飾によってCTZの効果判定にくいちがいを生ずる事を恐れて使用しなかった。使用量は最低36g、最高168gであったが特記すべき副作用は認められなかった。中には、尿ウロビリノーゲン陽性例、尿蛋白陽性例を認めたが、尿沈渣所見に異常は認めなかった。また、GOT、GPTの上昇例も認めたが、慢性肝炎の患者もあり、また、重症感染症においては前述の尿所見と同様GOT、GPTの上昇はしばしばみられることなので、とくにCTZの副作用とは考え難く、むしろ疾病そのものによるものと考えらる。

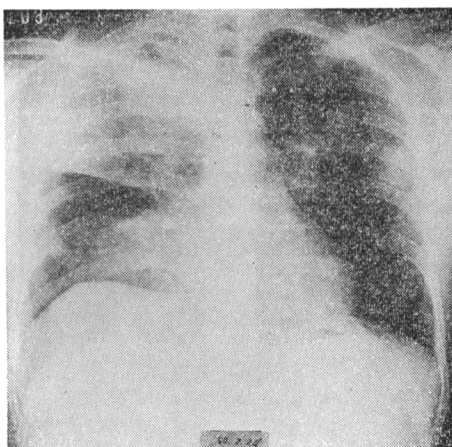
Table 4 Laboratory findings of case No. 1

		22/II	24/II	27/II	3/III	5/III	17/III	1/IV
RBC	$\times 10^4$	314	380	346	387	433	438	445
Ht	%	39	35	33	35	37.5	40	43
Hb	g/dl	12	11.5	10	11.4	11.7	13.7	14.7
WBC		53,200	21,100	20,300	11,500	8,500	5,500	5,100
Meta.	%	1						
Band.	%	22	4	11	9	1	1	1
Lob.	%	62	80	60	62	73	56	33
Lymph.	%	12	14	22	27	25	39	62
Mono.	%	3	1	6	2		1	
Eo.	%		1	1		1	3	1
Throm.	$\times 10^4$	24.6			47.3	40.6	23.7	
Ca.	mg/dl	8.0						
P.	"	3.6						
Na.	mEq/l	140			142			141
K	"	3.8			5.1			5.0
Cl	"	97			102			101
Bl. sugar	mg/dl	95			86			96
BUN	"	8			13			12
Ur. acid	"	2.2			3.6			3.4
Cholest.	"	120			190			180
S. Protein	g/dl	6.8			8.3			7.6
S. albumin	%	31.1			34.8			33.8
S. globulin								
$\alpha_1$	%	8.6			5.5			7.0
$\alpha_2$	%	18.3			12.9			12.0
$\beta$	%	9.7			12.8			14.0
$\gamma$	%	32.3			34.0			24.0
I.I.								
Bilir.	mg/dl	1.0						
Al-P	I.U.	103			138			130
GOT	"	81			106			60
GPT	"	30			37			28
LDH	"	195			204			160
CRP		2+	5+				+	-
RA								
ESR	1 hr.	91			142		15	8
"	2 hr.	126			166		31	25

Fig. 7



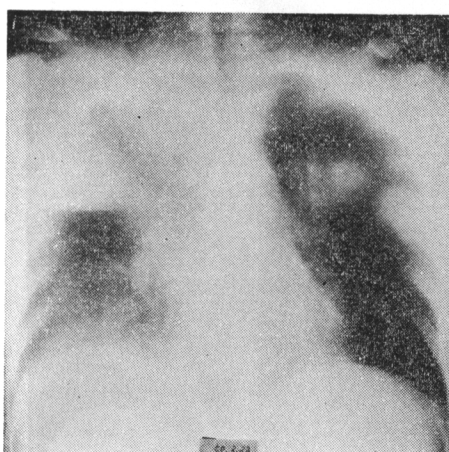
(1)



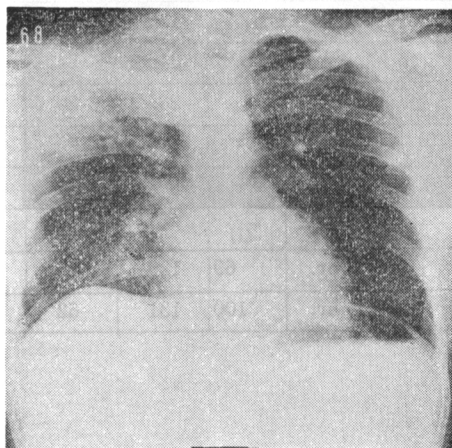
(2)



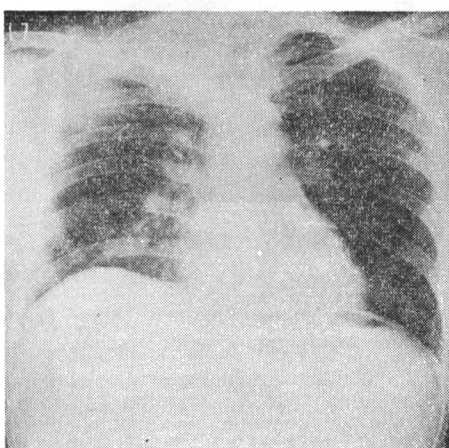
(3)



(3')

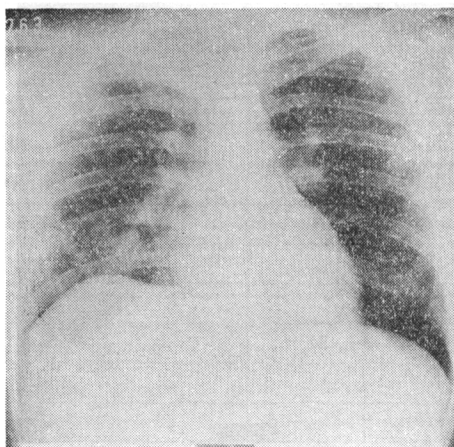


(4)

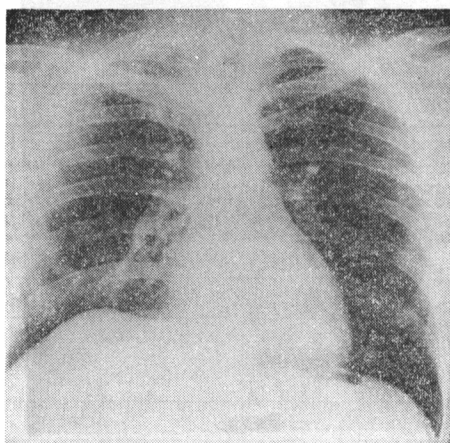


(5)

Fig. 7



(6)

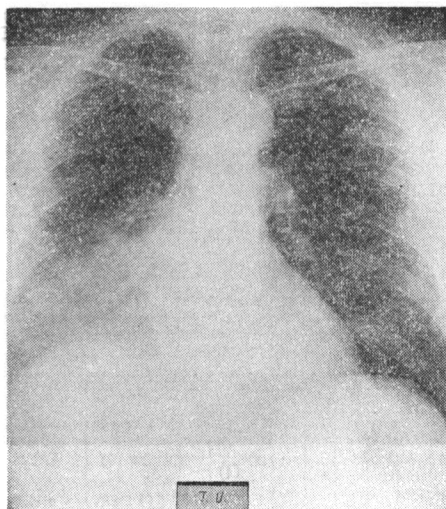


(7)

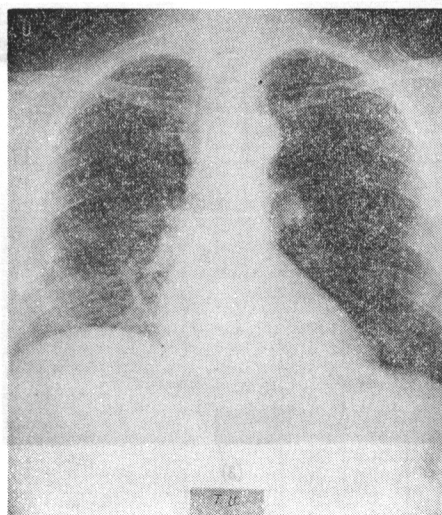
Table 5 Laboratory findings of case No. 2

		6/VI	10/VI	20/VI	29/VI
RBC	$\times 10^4$	420	411	309	366
Ht	%	42	41	31	35
Hb	g/dl	13	12.9	10.1	12.0
WBC		11,200	8,500	9,600	5,400
Meta.	%				
Band.	%	51	1	2	1
Lob.	%	34	73	70	57
Lymph.	%	14	21	27	40
Mono.	%	1	4	1	2
Eo.	%		1		
Throm.	$\times 10^4$				
Ca.	mg/dl		7.8	8.7	8.6
P.	"		4.4	4.3	4.0
Na.	mEq/l				
K	"				
Cl	"				
Bl. sugar	mg/dl		133	123	117
BUN	"		29	12	12
Ur. acid	"		8.6	6.0	7.9
Cholest.	"		235	255	250
S. Protein	g/dl		6.7	6.3	6.3
II.			8	7	8
Bilir.	mg/dl		0.6	0.9	1.0
Al-P	I.U.		180	90	83
GOT	"		246	54	44
GPT	"		265	20.5	22
LDH	"		285	225	238
CRP		5+	5+	3+	+
RA					
ESR	1 hr.	69	126	30	10
"	2 hr.	100	131	62	18

Fig. 8

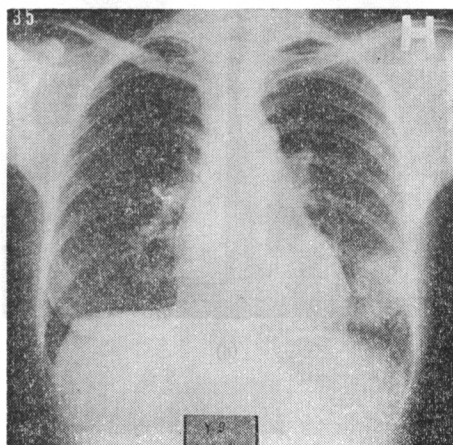


(1)

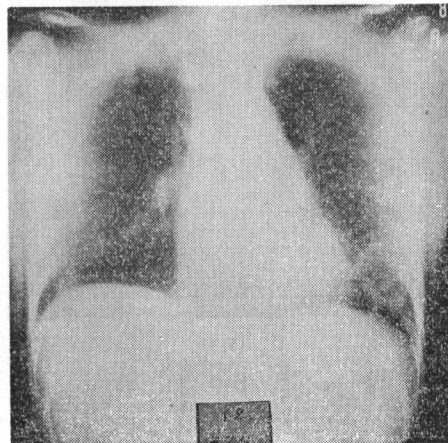


(2)

Fig. 9



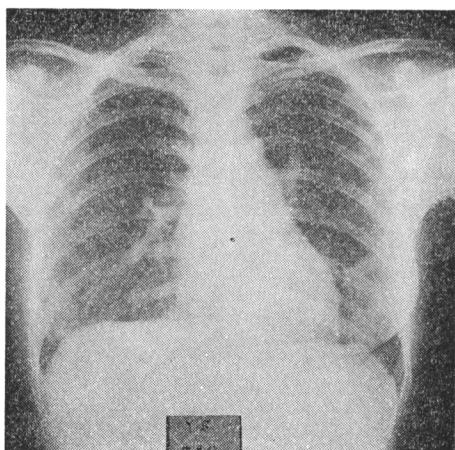
(1)



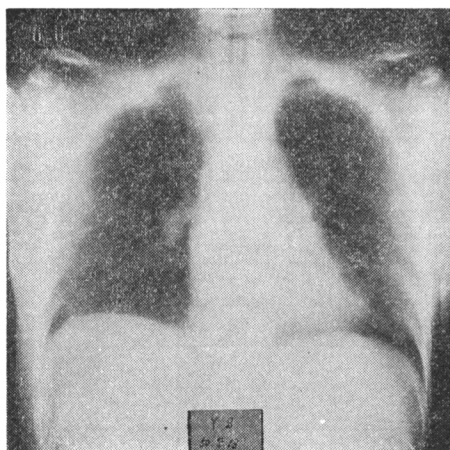
(2)



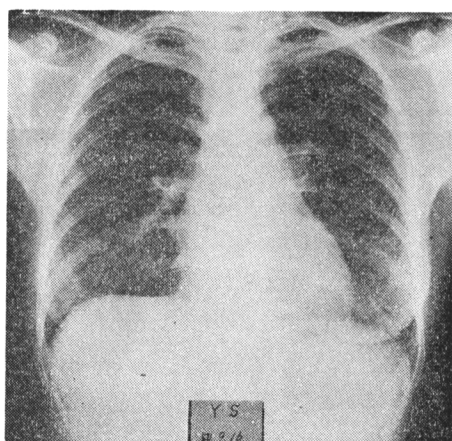
Fig. 9



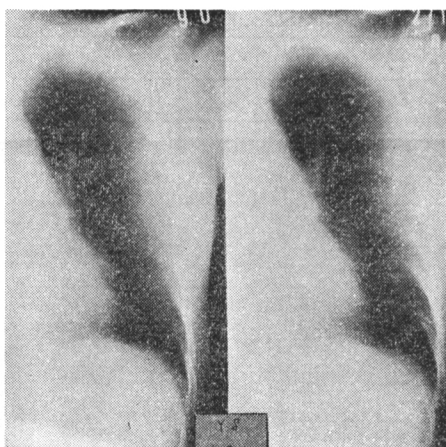
(3)



(4)



(5)



(6)

Fig. 10 Fever course of acute infection of bronchiectasis and pneumonia (H.W. 53 yrs. male)

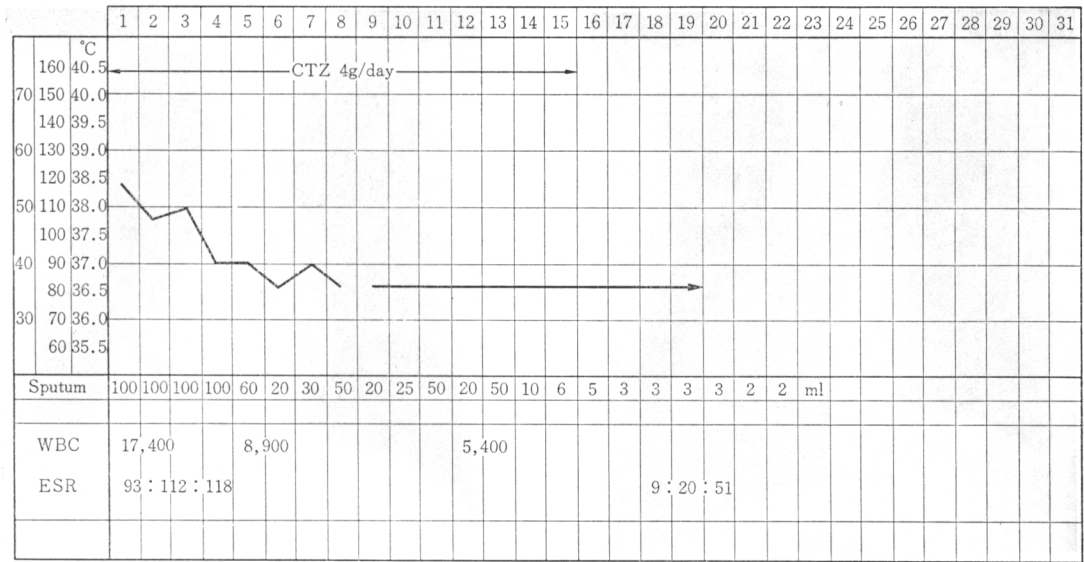


Fig. 11

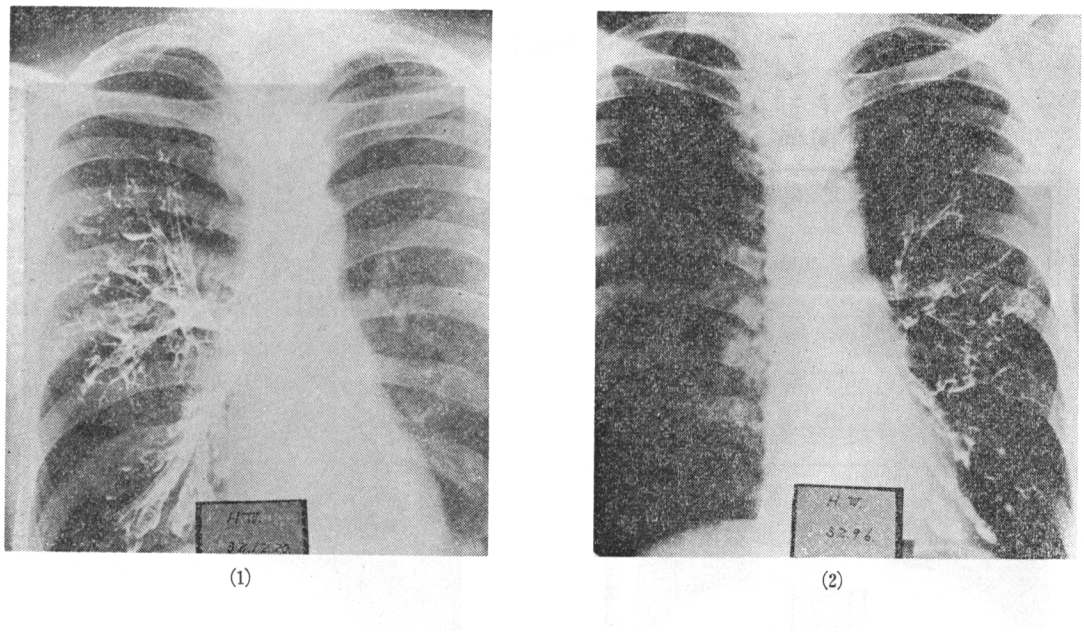
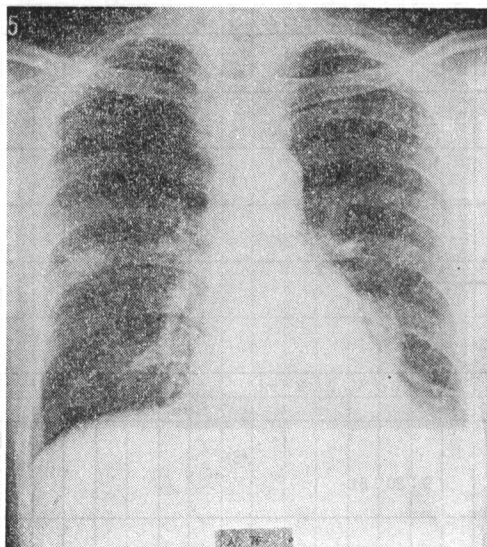
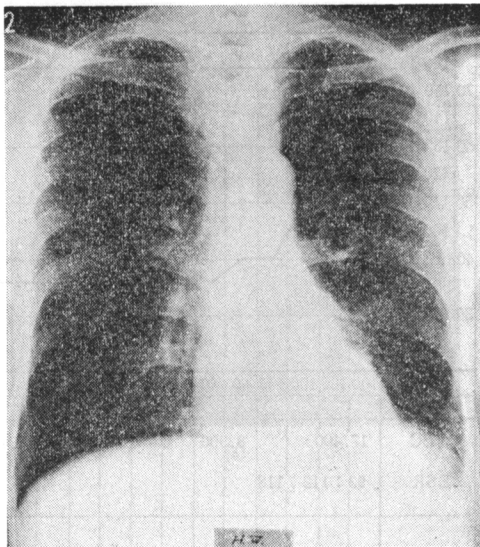




Fig. 11

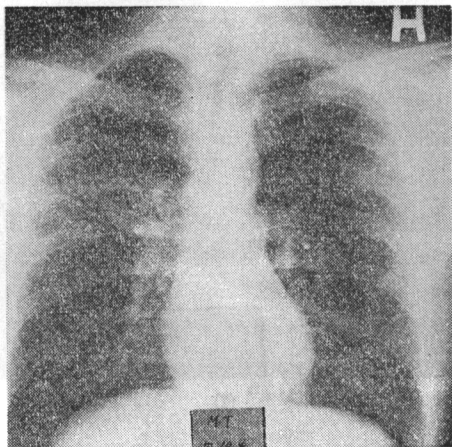


(3)

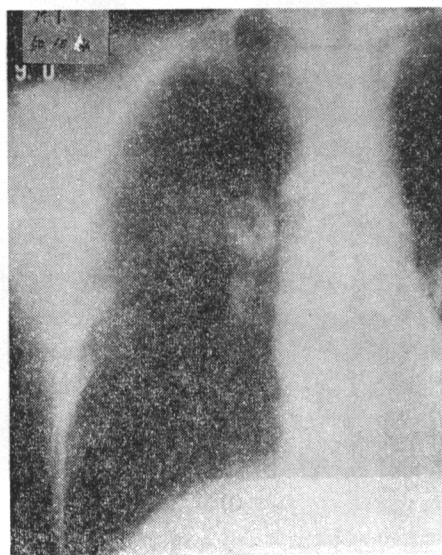


(4)

Fig. 12



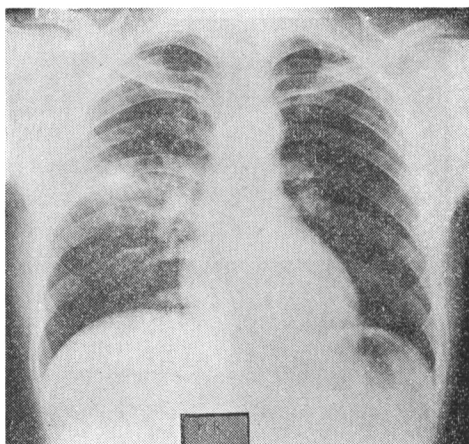
(1)



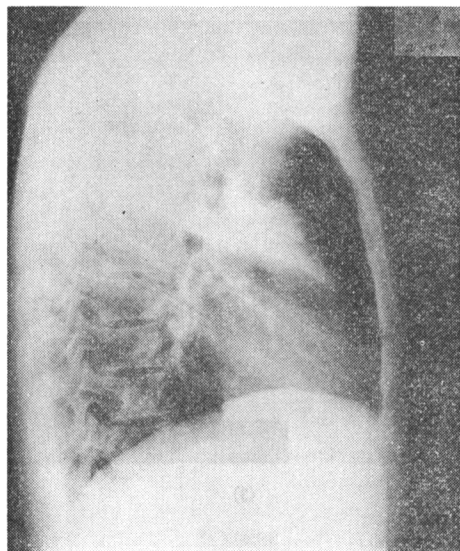
(2)



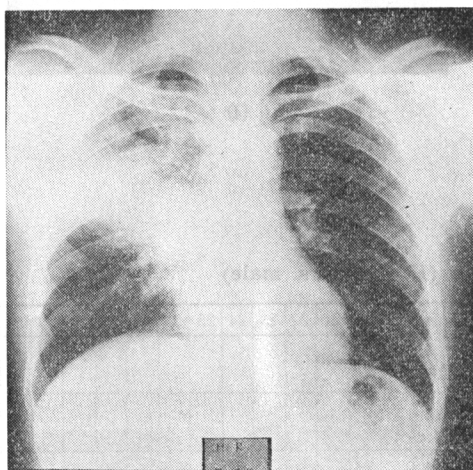
Fig. 14



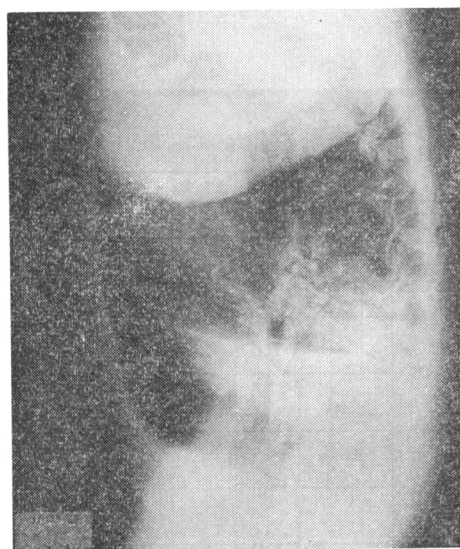
(1)



(2)

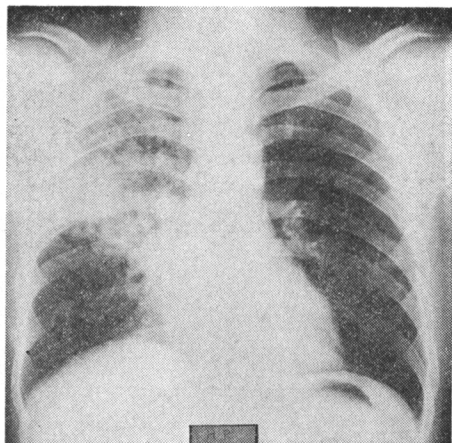


(3)

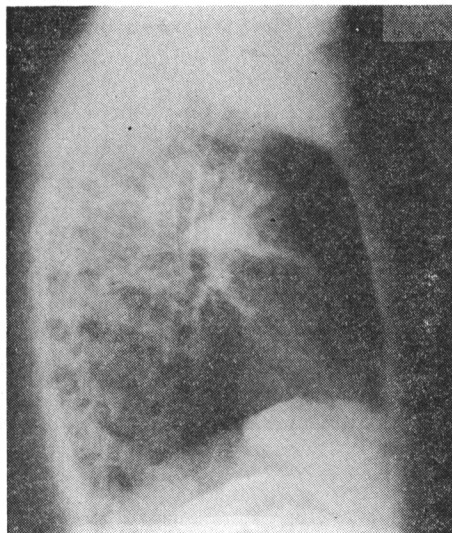


(3)'

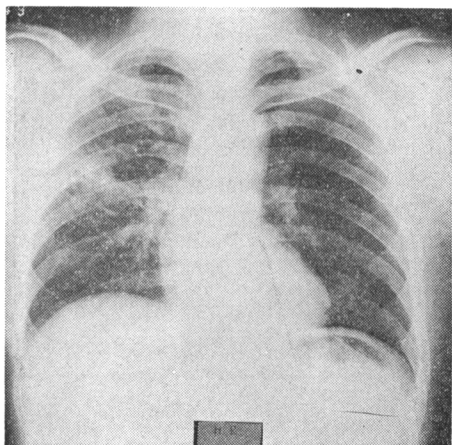
Fig. 14



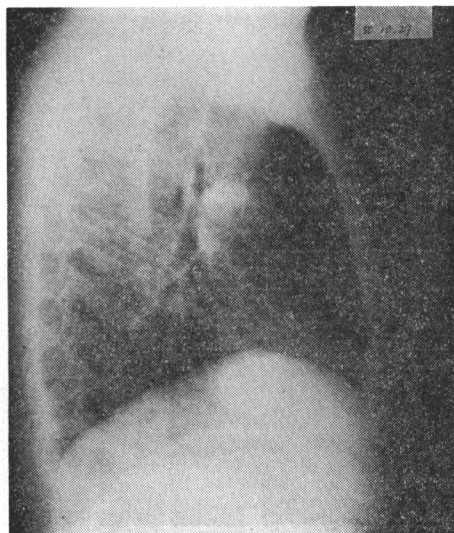
(4)



(4)'

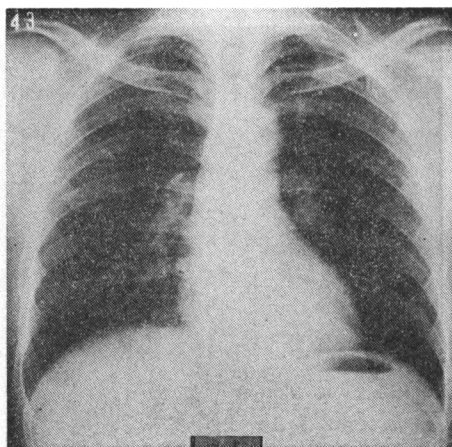


(5)

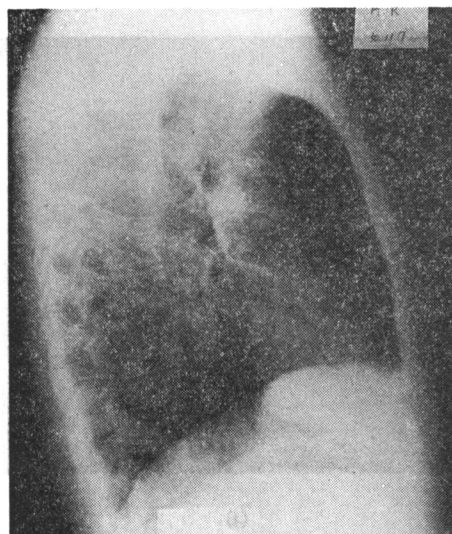


(5)'

Fig. 14

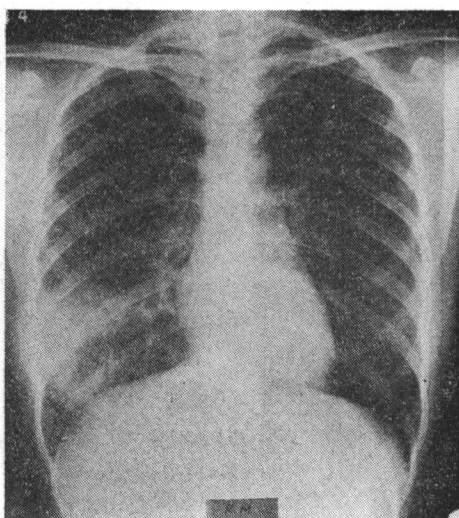


(6)

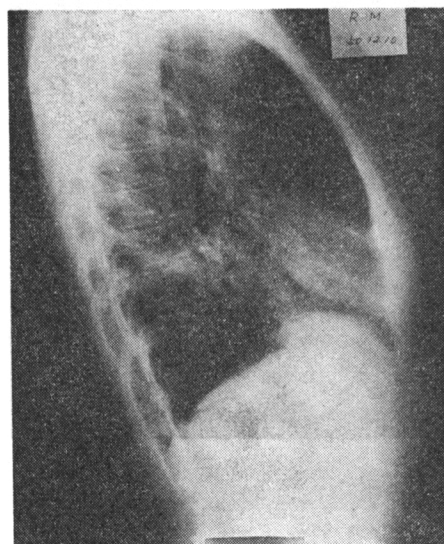


(6)'

Fig. 15



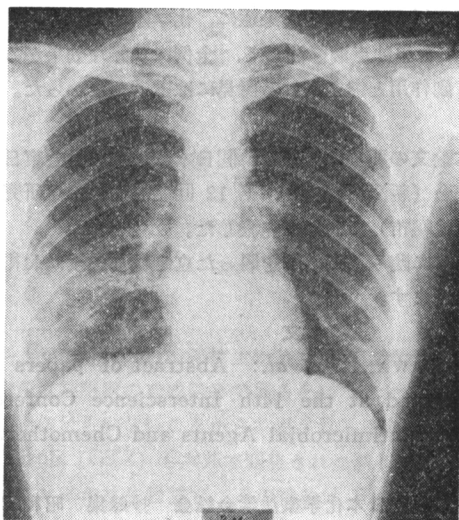
(1)



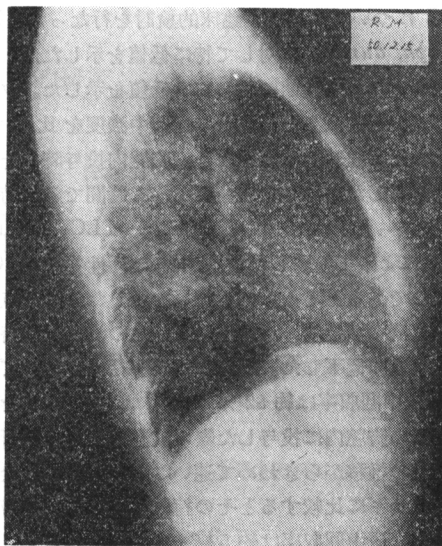
(1)'



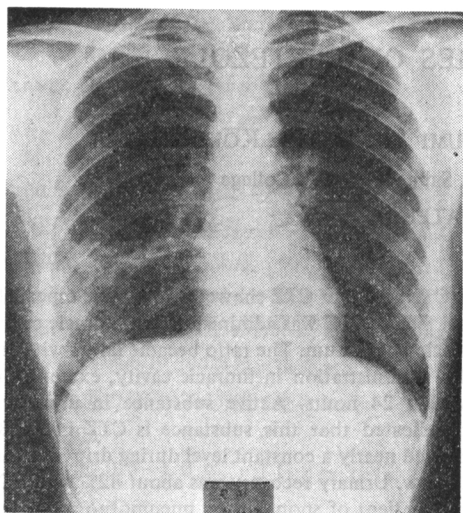
Fig. 15



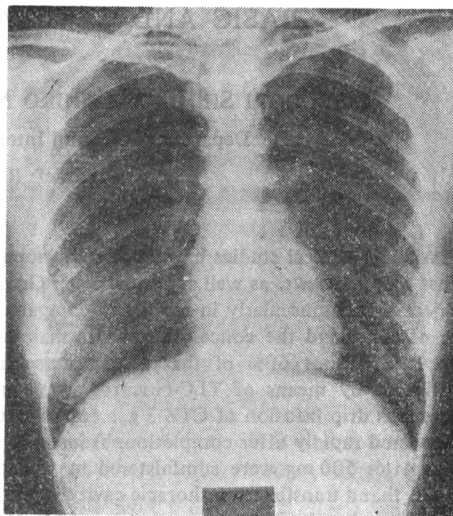
(2)



(2')



(3)



(4)

## 結 語

CTZ について基礎的、臨床的検討を行なった。MIC は *Staph. aureus* に対して特に低値を示したが、検討した他のグラム陰性菌に対しても低値を示した。ウサギにおける胸腔内投与と筋注時の血清中濃度を比較すると、その比は経時的に大となり、胸腔内投与時のそれは持続性を示した。また尿中排泄は 24 時間で筋注時の約 60 % であった。この尿中活性物質を TLC-Bioautography によって検討した結果、この活性物質は CTZ そのものであると考えられる結果を示した。3 g 点滴静注時の血清中濃度は、点滴中はほぼ一定の濃度を維持し、終了後急速に低下した。唾液中への移行はきわめて低い。24 時間尿中回収率は約 82 % であった。500 mg を自然気胸患者の胸腔内に投与した際の胸腔内からの移行は血清中濃度の推移からきわめて速いことが明らかとなった。しかしウサギに比較するとその持続性は短い。唾液中濃度は低く、尿中回収率は約 52 % であった。

レ線写真上判然とした異常陰影を認めた重症もしくは中等症以上の呼吸器感染症に、化学療法剤としては、CTZ を単独点滴静注して、全例に良好な効果がみられた。副作用と考えられる所見には遭遇しなかった。

本論文の要旨は、第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会（新潟市）および第 12 回北海道感染症研究会例会（札幌市）において発表した。

終りに臨み、御校閲を賜った立野誠吾教授にお礼を申し上げます。

## 文 献

- 1) OGAWA, H. *et al.*: Abstract of papers presented at the 14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974
- 2) 第23回日本化学療法学会総会 抄録集 昭和50年5月

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE

TATSUNORI SHIMIZU, AKIHIRO NARITA, USUMI YOSHIDA and KŌKI KIKUCHI

Department of Third Internal Medicine, Sapporo Medical College

(Chief: Prof. SEIGO TATENO)

Basic and clinical studies have been performed on ceftezole (CTZ). MIC of CTZ showed a low value especially against *Staph. aureus*, as well as against other Gram negative cocci tested. CTZ was administered in thoracic cavity or injected intramuscularly in rabbits to compare their concentrations in serum. The ratio became larger with the lapse of time, and the concentration was maintained after CTZ administration in thoracic cavity, excretion in urine being about 60% of that of intramuscular injection within 24 hours. Active substance in urine was investigated by means of TLC-bioautography, and the result indicated that this substance is CTZ itself. By intravenous drip infusion of CTZ 3 g, a concentration was maintained nearly a constant level during drip infusion, and lowered rapidly after completion. Transfer in saliva was quite low. Urinary recovery was about 82% within 24 hours. After 500 mg were administered in thoracic cavity of the patient of spontaneous pneumothorax, it was clarified that a transfer from thoracic cavity is quite rapid in view of the transition of serum concentration, though the maintenance is shorter than that in rabbit. Concentration in saliva was low, and urinary recovery was about 52%.

CTZ was injected intravenously by drip infusion singly as chemotherapeutic drug for the patients of severe or over middle infection of respiratory apparatus in which an abnormal shadow was recognized distinctly in X-ray photograph, and a favorable result was noticed in all cases. There was encountered no finding which would have been attributable to a side effect of CTZ.