

Ceftezole に関する研究

真下啓明・深谷一太
国井乙彦・鈴木誠
東京大学医科学研究所内科

Ceftezole (CTZ) は CEZ 類縁化合物として合成された新しい Cephalosporin 系抗生物質であり、構造上 CEZ とは methyl 基 1 個の差に過ぎず、demethyl CEZ ともいふべき物質である¹⁾²⁾。本剤について行なった諸検討成績を述べる。

臨床材料分離株の感受性試験

日本化学療法学会標準法に則った Trypticase Soy Broth (栄研) 1 夜培養原液と 100 倍希釈液の両者について、CTZ と CEZ とに対する感受性を測定した。*Klebsiella* と *E. coli* における成績は Table 1 のとおりで両者はほとんど相似した感受性を示した。100 倍希釈液を接種すると MIC 値は感性菌ではだいたい平板 1 枚小さくなったが、100 µg/ml 以上の MIC 値を示した *Klebsiella* 3 株では 2 枚ないしそれ以上の MIC 値の低下をみとめたが、*E. coli* 1 株では不変であり、やや相違した態度を示した。

Table 2 はその他の諸菌種の少数株について同様の検討を行なった成績を示すが *Pr. mirabilis* 1 株を除き耐性菌が大部分を占めていた。

マウス臓器内濃度

CTZ 溶液は 0.2 ml 中に 20 mg/kg になるように蒸溜水で作製し、1 群 3 匹の ddY 系 4 週齢マウスの大腿筋肉中に注射し、30分、1、2 時間後にエーテル麻酔下に瀉血により屠殺し、各臓器をとり出して秤量し、pH 7.0 リン酸緩衝液を 5 倍容量になるように加え、均質化し、その遠沈上清を検体とした。標準曲線は同じ緩衝液で薬剤を希釈して作製し、Heart Infusion Agar (栄研)、*B. subtilis* ATCC 6633 を用いる薄層カップ法により bioassay を行なった。その成績は Fig. 1 のとおりで、30分後の濃度順位は腎・血清・肝・肺であった。数値は Table 3 のとおりである。

臨床使用成績

Table 4 に示すように昭和 49 年 6 月から 10 月に当科を受診した 7 例に使用した。そのうち第 2 例と第 3 例は *Enterobacter* を投与前の B 胆汁培養で検出し、かつ胆石の存在をみとめたため、本剤が *Enterobacter* に対して元来抗菌力を有しないことを考えると除外したほうがよいと思われる。さらに第 4 例も喀痰から *Enterobacter* を証明しており、また感染の関与の必ずしも明らかでない慢性閉塞性肺疾患であり、第 5 例ものに非

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

Genus	Drugs	Inoculum size	MIC (µg/ml)								
			0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100
<i>Klebsiella</i>	CTZ	Original		3	5	3					3
		100×diluted	3	7	1			2	1		
	CEZ	Original		1	8	2					3
		100×diluted		6	3	2			1	2	
<i>E. coli</i>	CTZ	Original		2	3	1					1
		100×diluted	2	4							1
	CEZ	Original		3	3						1
		100×diluted		5	1						1

Table 2 MIC of clinical isolates ($\mu\text{g/ml}$)

Genus		<i>Enterobacter</i>	<i>Serratia</i>	<i>Citrobacter</i>		<i>Pr. mirabilis</i>	
No. of strains		3	3	1	1	1	1
CTZ	Original	>100	>100	>100	>100	>100	6.3
	100 \times diluted	>100	>100	>100	50	>100	6.3
CEZ	Original	>100	>100	>100	>100	>100	6.3
	100 \times diluted	>100	>100	>100	50	>100	6.3

Table 3 Tissue and serum concentration of CTZ

Tissue and Serum	($\mu\text{g/g}$ or $\mu\text{g/ml}$)		
	30min.	1hr.	2hr.
Kidney	100	70	26
Liver	11.5	3.0	2.0
Lung	6.0	4.8	1.6
Serum	67	11	<1

Fig. 1 Organ levels following i. m. injection of CTZ in dose of 20 mg/kg to mice

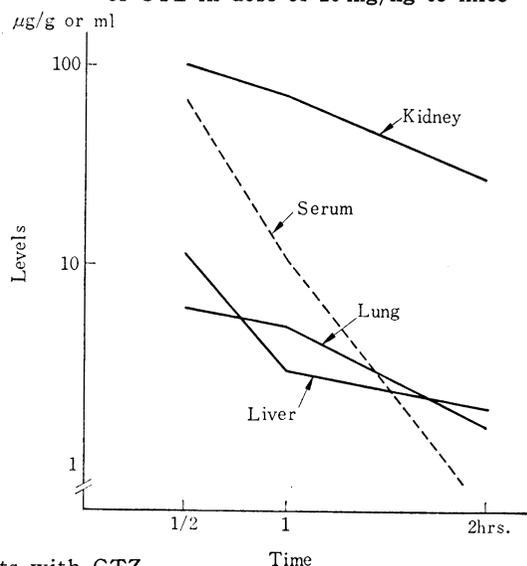


Table 4 Clinical results with CTZ

Case	Diseases	Organisms isolated	Dosage (g/day) \times days	Result	Side effect
1.	M.T. 45y. F. B.T.I.	<i>E. coli</i> # <i>Klebsiella</i> + <i>Serratia</i> + <i>Strept. faecalis</i> +	(0.5 \times 2) \times 1 i.m. (0.5 \times 3) \times 4 i.m. (0.5 \times 2) \times 6 i.m.	Good	None
2.	S.Y. 50y. F. B.T.I. \bar{c} Cholelithiasis	<i>Enterobacter</i>	(0.5 \times 2) \times 6 i.m.	Not clear	None
3.	M.N. 53y. F. B.T.I. \bar{c} Cholelithiasis	<i>Enterobacter</i>	(0.5 \times 2) \times 11 i.m.	Not clear	None
4.	M.F. 48y. M. Diffuse pan-bronchiolitis	<i>Strept. viridans</i> + <i>Neisseria</i> + <i>Enterobacter</i> +	(1.0 \times 1) i.m. (3.0 \times 1) \times 14 d.i.	Poor	None
5.	M.A. 26y. F. Pneumonia	<i>Strept. viridans</i> <i>Neisseria</i> <i>Pseudomonas</i>	(0.5 \times 2) \times 6 i.m.	Reserved	None
6.	S.H. 60y. M. U.T.I. (Acute)	<i>Micrococcus</i> >10 ⁸ /ml	(0.5 \times 2) \times 13 i.m.	Good	None
7.	K.T. 73y. M. U.T.I. (Acute)	<i>Pr. mirabilis</i> 10 ⁸ /ml	(1.0 \times 2) \times 11 i.m.	Good	None

定型抗酸菌による呼吸器感染症と判明した症例であり、いずれも適切とはいえない。以下、各症例について簡単に記述する。

第1例 M.T. 45才 女 胆道感染 (Fig. 2)

数年前胆嚢切除術をうけており、その後数回発熱・上腹部痛・嘔吐を来した既往症があり、同様の症状が発現して入院した。十二指腸ゾンデで採取した胆汁から Fig. 2 のように種々の菌種を検出した。E.coli と Klebsiella は CTZ に対する MIC が 3.1 µg/ml であったが、Serratia は > 100 µg/ml と耐性を示した。CTZ 投与開始時に解熱傾向にあったが、使用中に完全に解熱した。白血球数、CRP も正常化した。11日間の投薬終了後の胆汁からは Klebsiella を(卅)にみとめたが、これが投与前の菌株と同じであるかどうかは不詳であった。臨床的に有効と判定された。

第4例 M.F. 48才 男 びまん性汎細気管支炎 (Fig. 3)

数年来、咳嗽・喀痰を呈し、胸部レ線及びびまん性に小結節状陰影が散布し、PaO₂低下、PaCO₂上昇を示し、発熱と喀痰量増加を訴えて入院した。入院時の喀痰培養では常在菌叢のほか Enterobacter を少数みとめる程度であった。CTZ を毎朝 3 g 点滴静注に加え、毎夕 1 g 筋注するという方法で14日間連続した。開始1週間後に喀痰量の減少があまりみられないので CLDM 1日 1.2 g を追加したが不変であった。数日後から minocy-

cline 1日 200mg を使用しはじめたところ 喀痰量の減少が始まり、CTZ を SBPC 1日 4 g 点滴静注に変更してさらに好転をみた。治療前喀痰から分離された Enterobacter の CTZ に対する MIC は >100 µg/ml であり、治療中にみとめられた Klebsiella の MIC は 1.6 µg/ml であった。このような喀痰菌種の出没からは、必ずしも細菌と化学療法との関連は明らかにならず、本剤の効果判定はいちおう無効とした。

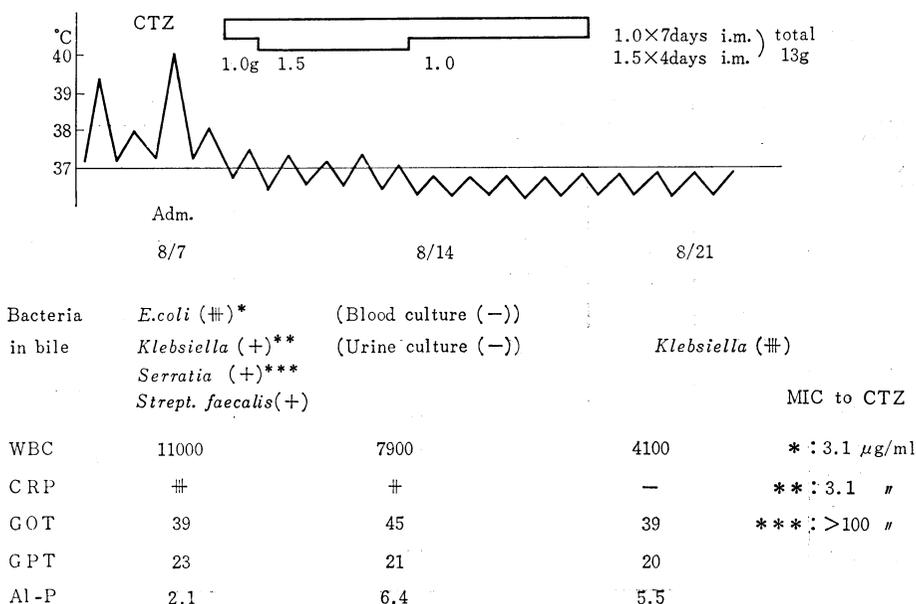
第5例 M.A. 26才 女 肺炎

幼時に左肺から開胸・異物摘出術をうけた既往歴がある。その後もときどき発熱・胸部レ線陰影増強をみているが、再び同様の症状を呈し入院した。最初 LCM 2.0 g 6日間服用して陰影軽快せず、CTZ 1.0 g を分2筋注し6日間施行したが、同じく陰影は不変であった。CTZ 治療前の喀痰培養では常在菌に緑膿菌の混在をみとめたが、6日間投与後には緑膿菌が優勢になった。なおレ線上陰影が続くので、結核菌は塗抹陰性であったが抗結核療法を開始した。のちに喀痰培養から非定型抗酸菌の生育をみとめた。CTZ の治療効果を判定するには不適切な症例であったと考える。

第6例 S.H. 60才 男 尿路感染症

肺癌で入院中の患者において軽い膀胱炎症状の出現をみとめ、中間尿培養を行なったところ Micrococcus >10⁸/ml との報告をうけ、CTZ 1日 1 g・分2筋注13日間続行した。投与5日目の尿培養では菌陰性となり、

Fig. 2 M. T. 45 yr. F. Biliary tract infection



その後も順調に経過した。有効例である。

第7例 K.T. 73才 男 尿路感染症

食道癌・片麻痺で入院中の患者に発熱・排尿痛などを
みとめ、中間尿培養で *Pr. mirabilis* 10^5 /ml をみとめ
たので、CTZ 1日2g分2で11日間筋注を行なった。
症状は順調に軽快した。治療5日目の培養では *Pr. mi-*

rabilis 10^2 /ml, 緑膿菌 2×10^4 /ml となり, 終了翌日
には緑膿菌 $>10^5$ /ml を示した。起炎菌と思われる *Pr.*
mirabilis の消失をみた点において菌交代による緑膿菌
の増殖を来したが本剤の治療効果は有効と判定した。

本剤投与時諸検査の行なわれた症例における検査所見
を投与前と投与後の両者について, Table 5 に示す。

Fig. 3 M. F. 48 yr. M. Diffuse panbronchiolitis

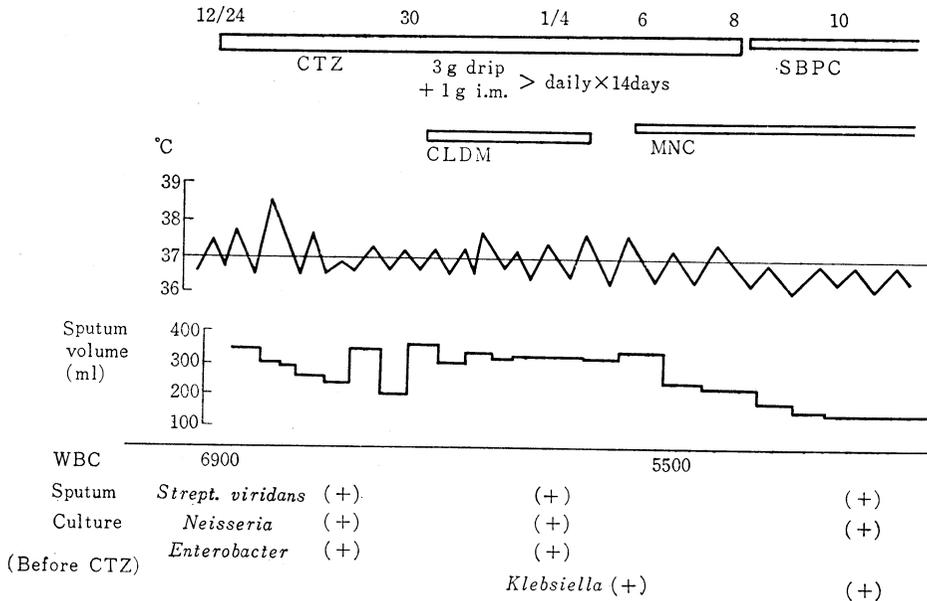


Table 5 Results of laboratory tests

Examination	M.T.		M.F.		S.H.		K.T.	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
RBC ($\times 10^4$)	364	361	541	515	339	366	353	367
Hb (g/dl)	11.5	11.6			11.2	13.0		
Ht (%)					36.5	39		
WBC	11000	4100	6900	5000	10900	13100	10100	7900
GOT	39	39	16	36			22	21
GPT	23	20	6	18			17	12
Al-P	2.1	5.5	2.2	1.8			4.6	3.1
BUN (mg/dl)							10.0	17.0
Urine	Protein		+	-				
	Sugar			-	-			
	Sed. RBC			1/2h.p.f.	1/1			
	WBC			1/1	1/1			
	Cylinder			-	-			

全例において、とくに異常値の出現はみとめられなかった。M. F. 例において投与後 GOT が 16 から 36 とやや上昇したが正常値の範囲内であった。M. T. 例において Al-P 値が 2.1, 6.4 ついで 5.5 と変動を示したが、原疾患によることも充分考えられ、本剤のためとしえないと考える。

考 察

CTZ は CEZ と化学構造がきわめて類似し、抗菌力・生体内動態にも著しい相違は見出されていない。血中半減期が CEZ に比して、いくぶん短いことなどの違いである。また注射時の筋肉痛もとくに訴えられず、私どもの使用経験においても、適切な選択使用がなされた例ではよい臨床効果を取めることができた。

本剤は国産の Cephalosporin 剤として、CEZ について登場し、CEZ と同等の存在価値を有するとみなしうる。CEZ は現今いくつかの Cephalosporin 剤のうち、グラム陰性菌に対する抗菌力がもっともすぐれ、生体内で抗菌力の低い代謝物に転換することなく、従って高い血中濃度を示す。また腎毒性も少なく CET に近いとされ、筋肉注射時の局所疼痛も比較的少ないなど、多くの利点を具え、有用性についてみると第 1 位とする

人が多い。従って本剤も CEZ と等しく有用性の高い抗生物質といえることができる。

結 論

新抗生物質、CTZ について 2, 3 の検討を行ない、次の成績をえた。

1. 臨床分離株の CTZ に対する感受性値を CEZ と比較しながら測定したが、ほとんど同等であり、交差耐性を示した。
2. マウスに CTZ 筋注後 30 分の臓器内濃度値の高さは腎・血清・肝・肺の順であった。
3. 臨床的に 7 例に使用した。判定保留ないし不明の 3 例を除くと、胆道感染症 1 例と尿路感染症 2 例に有効であったが、びまん性汎細気管支炎 1 例は無効であった。

文 献

- 1) OGAWA H. *et al*: Abstract of papers presented at the 14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974
- 2) 第 23 回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告 (II) Ceftezole, 1975

STUDIES ON CEFTEZOLE

KEIMEI MASHIMO, KAZUFUTO FUKAYA, OTOHIKO KUNII and MAKOTO SUZUKI

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Experimental and clinical studies on ceftazidime (CTZ), a new antibiotic, were performed, and the following results were obtained.

- 1) The sensitivity of clinical isolates against CTZ was almost comparable to that of CEZ, showing cross resistance between them.
- 2) The organ levels 30 minutes after CTZ intramuscular injection to mice ranked in order of kidneys, serum, liver and lungs.
- 3) Clinically seven patients were treated with CTZ.

Except for three patients in whom the judgement was impossible or remained indeterminable, one with biliary tract infection and two with urinary tract infection responded well, but one patient with diffuse panbronchiolitis showed no effectiveness.