

Ceftezole にかんする臨床的研究

上 田 泰・松 本文夫・齋 藤 篤・嶋田甚五郎
 大 森 雅久・小林千鶴子・柴 孝也・山路武久
 三 枝 幹文・上 竹 将夫・桜 井 磐
 東京慈恵会医科大学第3内科

Ceftezole (CTZ) は、藤沢薬品中央研究所で合成され、中外製薬総合研究所で開発された新しい Cephalosporin 系抗生剤である。本剤は Cefazolin (CEZ) と構造上類似しており、CEZ の3位の 5-methylthiazolidazolyl thiomethyl 基に存在する 5-methyl 基を欠く構造式である。

以下、CTZ の抗菌力、吸収排泄、臨床成績などについて検討を行なったので、その成績を報告する。

抗 菌 力

1. 測定方法

病巣由来の *E. coli* 100 株、*Klebsiella* 37 株、*Pr. mirabilis* 70 株に対する CTZ の抗菌力を日本化学療法学会標準法¹⁾ により測定した。CTZ 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.2 $\mu\text{g/ml}$ までの2倍希釈系列に作製した pH 7.2 の Heart Infusion Agar に、1夜培養100倍希釈菌液の

1白金耳(内径1mm)を接種し、37°C、20時間培養後、各菌が完全に発育を阻止された濃度をもって最小発育阻止濃度(MIC)とした。

同時に Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cephalexin (CEX), CEZ に対する感受性もあわせて測定し、比較検討した。

2. 成績

各菌種の CTZ に対する感受性分布は Table 1, 2, 3 のとおりである。*E. coli* の感受性は 0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、100 株中 90 株は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で発育が阻止され、本剤の抗菌力は CET, CER, CEX より2~3段階すぐれていた。*Klebsiella* 37 株に対する本剤の感受性は 0.39~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し 35 株(94.6%)が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で発育が阻止され、CEZ とほぼ同等、CER, CEX より2段階程度

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to CTZ (*E. coli* 100 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTZ		42	48	4	1	1		1	1	2
CER			2	46	33	12	2	2		3
CET		2	1	22	42	18	8	3		4
CEZ		3	50	37	5	2				3
CEX				1	20	62	9	3	1	4

Table 2 Susceptibility of *Kl. pneumoniae* to CTZ (*Kl. pneumoniae* 37 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTZ		3	2	21	7	1	1	2		
CER		1	2	5	8	10	8	2		1
CET		2	1	7	7	12	6	1		1
CEZ		3		17	10	3	2		2	
CEX					5	26	5			1

Table 3 Susceptibility of *Pr. mirabilis* to CTZ (*Pr. mirabilis* 70 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTZ	5		21	12	2	2	6	9	2	11
CER				7	17	4	4	1	8	29
CET	5	4	23	2	2	1	2	1	8	22
CEZ	5		10	19	6	2	3	10	1	14
CEX					2	16	16		8	28

Fig. 1 Correlogram between CTZ and CEZ (*E. coli* 100 strains)

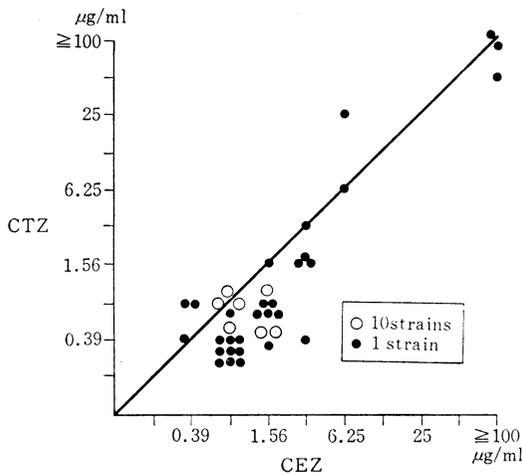


Fig. 3 Correlogram between CTZ and CEZ (*Pr. mirabilis* 70 strains)

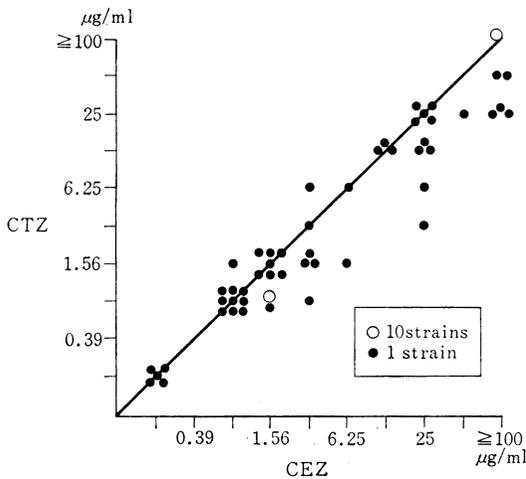


Fig. 2 Correlogram between CTZ and CEZ (*Kl. pneumoniae* 37 strains)

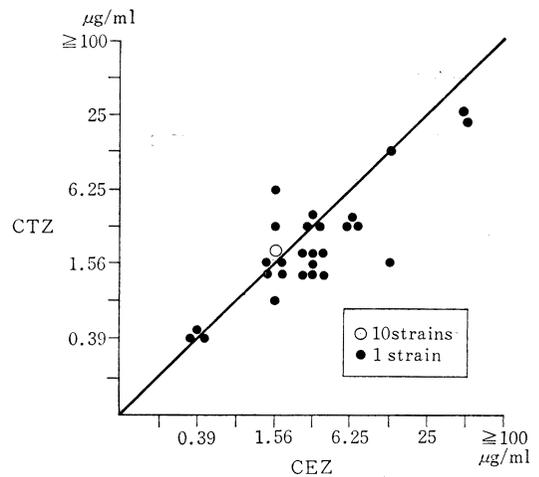
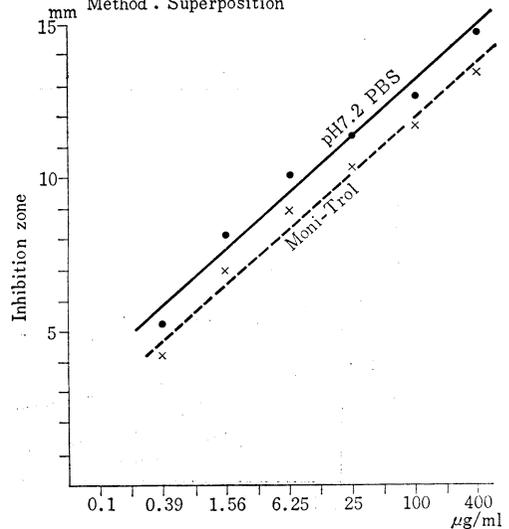


Fig. 4 Standard curve of CTZ

Test organism: *Strept. haemolyticus*. S-8
Method: Superposition



すぐれた抗菌力を示した。また *Pr. mirabilis* 70 株の感受性は、0.2~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、48 株 (68.6 %) が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で発育を阻止され、CEZ とほぼ同等の抗菌力であった。

E. coli, *Klebsiella*, *Pr. mirabilis* について、CTZ と CEZ との感受性の相関を検討した成績は Fig. 1, 2, 3 のとおりで、本剤は *E. coli* に対して CEZ より 1~2 段階程度優れたものの、*Klebsiella*, *Pr. mirabilis* では CEZ との間に高い相関関係が認められた。

血中濃度、尿中濃度および尿中回収率

1. 測定方法

CTZ の血中濃度測定にさきだち、pH 7.2 の磷酸緩衝液 (PBS) 希釈および Moni-Trol 血清希釈で本剤の standard curve を作製したところ、Fig. 4 に示すように、両者の間に阻止帯長で 1~2 mm の差が認められ、Moni-Trol 血清希釈において短かかった。そこで本剤の血中濃度測定には Moni-Trol 血清希釈標準液を用い、尿中濃度測定には PBS 希釈標準液を用いた (pH 7.2)。なお濃度測定は溶連菌 S-8 株を検定菌とした重層法により行なった。

健康成人に CTZ 1,000 mg を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解し、約 3 分間かけて静注したのち 5, 15, 30, 60

Fig. 5 Serum levels of CTZ

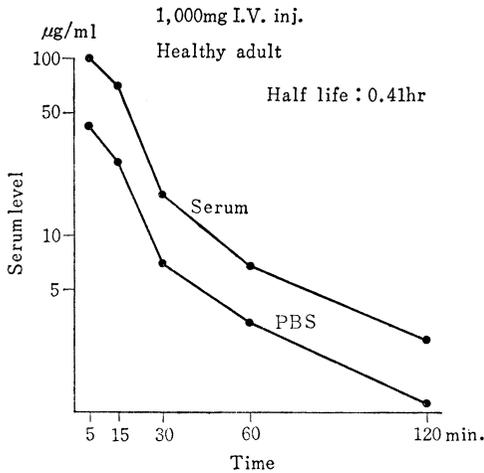


Fig. 6 Urinary excretion of CTZ

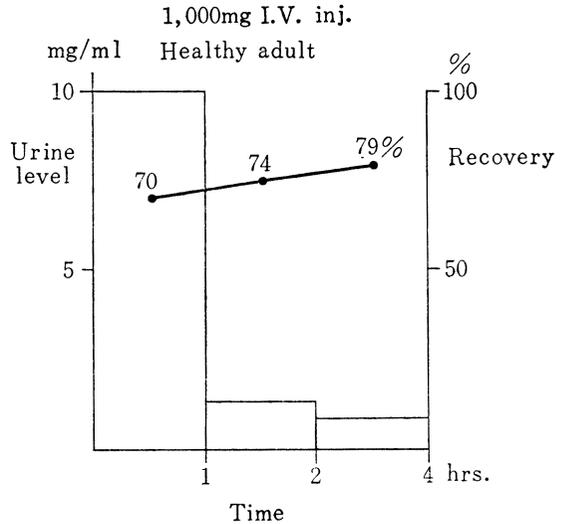
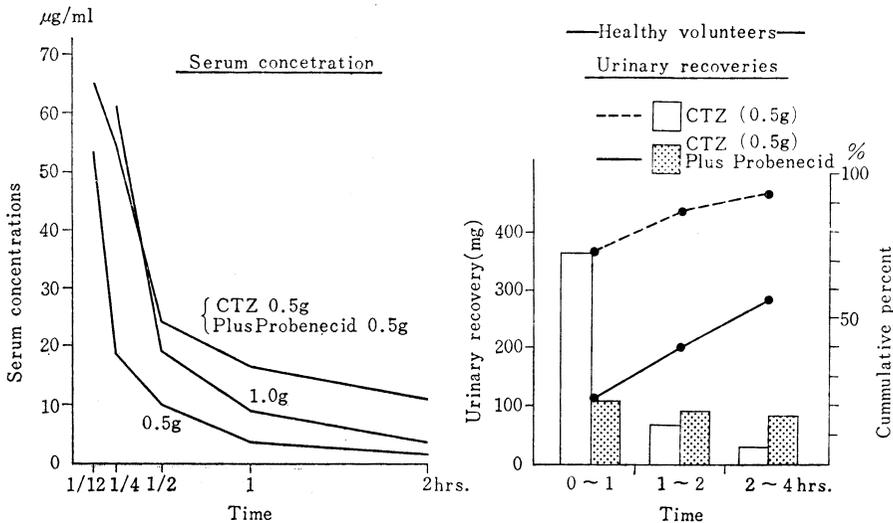


Fig. 7 Average serum concentrations and urinary recoveries of CTZ after single intravenous injections of the indicated doses



および120分後にそれぞれ採血して、その検体を血中濃度測定に供した。

血中濃度測定と同時に本剤1,000 mg 静注直後から1時間、1～2時間、および2～4時間の各尿について濃度を測定し、これに各時間の尿量を乗じて4時間までの尿中回収量を求め、使用量との比から尿中回収率を算出した。なお尿中濃度の測定は、各時間尿をPBS(pH 7.2)で50倍に希釈して測定した。

ついで Probenecid の CTZ の血中濃度、尿中濃度および尿中回収率におよぼす影響を検討する目的で、健康成人2例について Probenecid 500 mg 内服30分後に本剤500 mg を静注し、以後、前記の時間帯での血中濃度および尿中濃度を測定した。

また健康成人に CTZ 1,000 mg を500 ml の生理食塩液に溶解し、約1時間かけて点滴静注した際の血中濃度も測定した。

さらに、慢性糸球体腎炎由来の腎不全患者(creatinine clearance 6.9 ml/min.)に CTZ 500 mg を20%ブドウ糖液20 ml に溶解し、約3分間かけ静注した後、15, 30, 60, 120, および240分後の血中濃度を測定し、また静注後6時間までの尿中濃度、尿中回収率を求めた。また、血液透析中の慢性腎不全患者に、透析開始と同時に CTZ 500 mg を静注し、血液透析中の本剤の血中濃度推移についても検討した。

2. 成績

1) 健康成人の血中濃度、尿中濃度

(1) 静注時の血中濃度と尿中濃度

健康成人における CTZ 1,000 mg 1回静注後の血中濃度の推移は Fig. 5 のとおりである。静注5分後には peak に達し、Moni-Trol 標準液で100 $\mu\text{g/ml}$ 、PBS 標準液で38.8 $\mu\text{g/ml}$ の値をえた。以後 Moni-Trol 血清標準液では15分値70 $\mu\text{g/ml}$ 、30分値16.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間値2.5 $\mu\text{g/ml}$ とすみやかに減少した。この際の half life は0.41時間であった。

CTZ 1,000 mg 静注後の尿中濃度、尿中回収率は Fig. 6 に示すとおり、尿中濃度は1時間尿で最も高く10,000 $\mu\text{g/ml}$ にも達し、以後は1～2時間尿で1,330 $\mu\text{g/ml}$ 、2～4時間尿で810 $\mu\text{g/ml}$ の濃度に減少したが、4時間までの尿中回収率は79%であった。しかも静注後1時間までに70%が尿中に回収され、本剤の尿中への排泄がきわめて良好なことが示唆された。

(2) Probenecid の血中濃度、尿中濃度への影響

Probenecid で前処置後に本剤500 mg を静注したさいの血中濃度、尿中濃度、尿中回収率は Fig. 7 のとおりである。Probenecid 併用時の本剤静注5分後の平均

血中濃度は65 $\mu\text{g/ml}$ で、probenecid 非使用時の53.13 $\mu\text{g/ml}$ に比べ高値を示し、half life も前者は1.57時間、後者は0.52時間と Probenecid 併用により著明な延長が認められた。Probenecid 併用時の本剤の4時間までの尿中回収率は56.4%で、非併用時のその92.8%よりはるかに低率であり、しかも早期での尿中回収量の増大はまったくみられなかった。

(3) 点滴静注時の血中濃度

健康成人に CTZ 1,000 mg を生理食塩液500 ml に溶解し、約1時間かけて点滴静注した際の血中濃度の推移は Fig. 8 のとおりで、点滴開始15分後には peak に達して38.75 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示し、点滴中は同等の血中濃度を維持していた。点滴終了後はすみやかに下降し、点滴終了後15分で25 $\mu\text{g/ml}$ 、30分では6.25 $\mu\text{g/ml}$ となった。この時の half life は0.33時間であった。

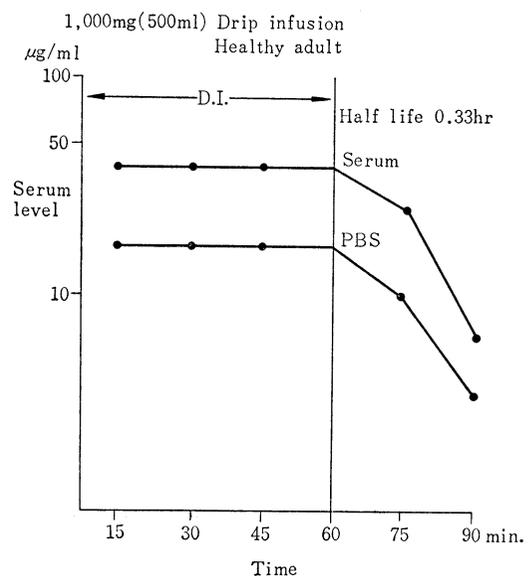
2) 腎不全患者の血中濃度、尿中濃度

(1) 非透析時の血中濃度、尿中濃度

腎不全患者に CTZ 500 mg を1回静注した際の血中濃度、尿中濃度および尿中回収率は Fig. 9 に示すように、静注5分後に peak 値36.3 $\mu\text{g/ml}$ に達したが、その後の血中濃度推移は健康人のそれと比較してゆるやかに減少し、2時間値25 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間でも12.5 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、half life は4.48時間であった。

またこの際の尿中濃度は静注後2時間尿で1,000 $\mu\text{g/ml}$ 、2～4時間尿750 $\mu\text{g/ml}$ 、4～6時間尿375 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 8 Serum levels of CTZ



であり、静注後6時間までの尿中回収率は僅かに40%であった。

(2) 血液透析時の血中濃度

慢性腎不全患者で長期血液透析中に、血液透析開始と同時にCTZ 500 mg を1回静注した際の血中濃度推移は Fig. 10 のとおりであった。peak は5分後にあり、40.2~36.3 μg/ml の値がえられたが、血液透析2時間後には25 μg/ml, 6時間後には6.25 μg/ml となり、half life も非透析例で4.48時間であるのに、血液透析によって2.40~2.48時間と短縮した。

臨床成績

1. 対象

内科系一般細菌感染症のうち、呼吸器感染症2例(急性気管支炎, 細菌性肺炎), 胆のう炎3例および尿路感染症9例(急性膀胱炎4例, 慢性腎盂腎炎2例, 病巣部位不明の尿路感染症3例)の計14例に本剤を使用した。年齢分布は24~88才で、性別は男性3例, 女性11例であった。

2. 使用方法ならびに使用量

本剤の使用は原則として静注により行ない、1部症例(No. 4, 6, 8)では点滴静注を行なった。1日使用量は0.5~3.0 g で、原則としては1日2回に分割静注した。使用期間は6~29日間、使用総量は12.0~58.0 g であった。

3. 成績

本剤の臨床効果の判定は、CTZ 使用3日以内に自・他覚所見の改善が認められたものを著効、4~7日以内のものを有効とし、CTZ の使用によってもまったく改善がみられないか、増悪したものを無効と判定した。

各症例に対するCTZ の臨床効果は Table 4, 5 に

Fig. 10 Serum levels of CTZ in uremic patient during hemodialysis

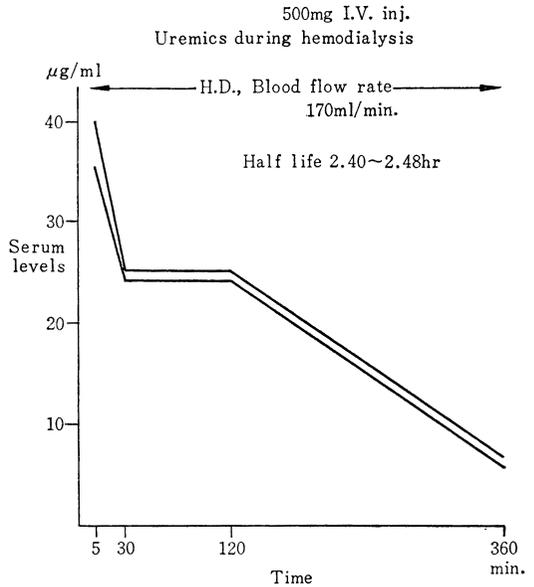
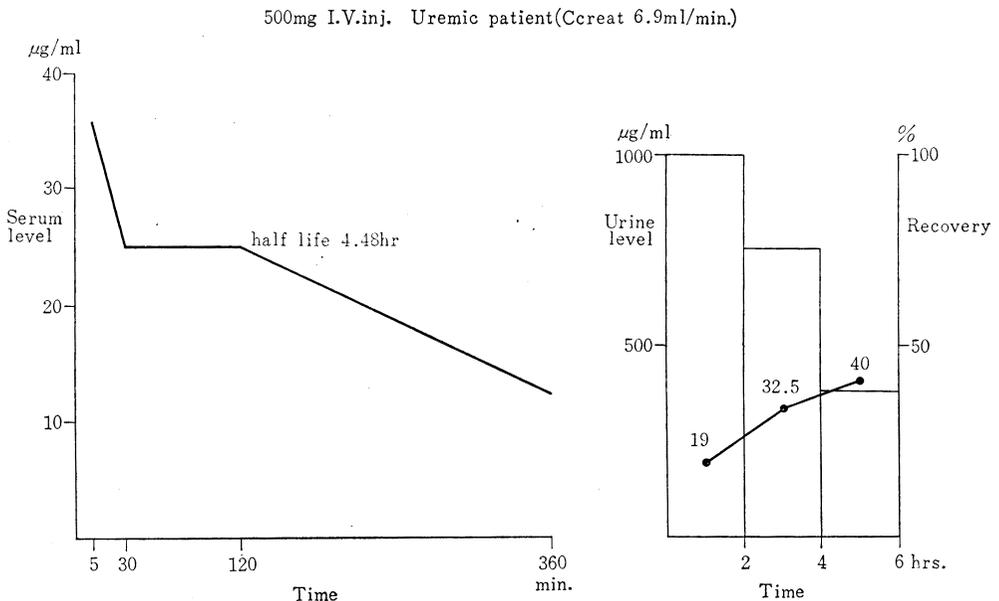


Fig. 9 Serum levels and urinary excretion of CTZ in uremic patient



500mg I.V.inj. Uremic patient(Ccreat 6.9ml/min.)

示すとおり、呼吸器感染症では急性気管支炎は有効、細菌性肺炎は無効の結果をえた。胆のう炎の3例ではいずれも胆石症を合併していたが、有効2例、無効1例であった。尿路感染症の9例では著効1例、有効4例、無効4例の成績を取めた。

副作用としては14例中1例(症例 No. 11)にCTZ使用6日目から発疹の出現をみたが、使用中により消失した。その他には、特別なものは認められなかった。本剤使用症例について、本剤使用前後における hemog-

lobin 値、末梢赤血球数、血清 transaminase (GOT, GPT), Al-P, 血清 creatinine および BUN などの変動を検討した成績は Fig. 11, 12, 13 に示すとおりで、とくに異常値を示す症例は認められなかった。

考按ならびに結語

CTZ は CEZ 類似の構造式を有しているが、今回その抗菌力、吸収、排泄ならびに臨床成績について検討を行なった。そのおもな成績は以下のとおりである。

1. 抗菌力

Table 4 Clinical results of CTZ (1)

No.	Case	Age, Sex	Diagnosis	Causative organisms	Administration		Results	Side effect	Remarks
					Daily dose(g)	Duration (day)			
1	Y.A.	24 M	Acute bronchitis		1.0×3	6	Good	—	
2	K.S.	66 F	Bacterial pneumonia		1.0×2	10	Failure	—	
3	T.M.	65 F	Cholecystitis	<i>E. coli</i>	1.0×3	4	Failure	—	Cholelithiasis
4	M.N.	61 F	"	"	1.0×2	29	Good	—	"
5	H.Y.	63 F	"	"	1.5×2	15	Good	—	"
6	T.H.	88 F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	0.5×2	6	Good	—	
7	K.S.	72 M	"	<i>E. coli</i> → <i>Klebsiella</i>	1.0×2	11	Failure	—	Indwelling catheter
8	F.N.	29 M	"	<i>E. coli</i>	1.0×2	10	Excellent	—	
9	H.K.	78 F	"	<i>E. coli</i>	1.5×2	12	Failure	—	Indwelling catheter
10	K.I.	60 F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.0×2	11	Good	—	Urolithiasis
11	K.I.	60 F	"	<i>Pr. mirabilis</i>	0.5×2	7	Failure	Eruption	"
12	K.M.	55 F	Urinary tract infection	<i>E. coli</i>	0.5×1 0.5×2 1.0×2	7 6 5	Failure	—	Renal failure
13	K.I.	60 F	"	<i>E. coli</i>	1.0×2	8	Good	—	
14	S.M.	66 F	"	<i>E. coli</i>	1.0×2	10	Good	—	

Table 5 Clinical results of CTZ (2)

Diagnosis	No. of Cases	Excellent	Good	Failure
Acute bronchitis	1		1	
Bacterial pneumonia	1			1
Cholecystitis	3		2	1
Acute cystitis	4	1	1	2
Chronic pyelonephritis	2		1	1
Urinary tract infection	3		2	1
Total	14	1	7	6

病巣由来の *E. coli* に対する CTZ の抗菌力は CEZ²⁾ より 1~2 段階, CET, CER より 2~3 段階すぐれ, *Kl. pneumoniae* に対するそれは CEZ とほぼ同等で, CET, CER より 2~3 段階すぐれていた。また本剤の *Pr. mirabilis* に対する抗菌力も CEZ とほぼ同等であった。

すなわち, 本剤のグラム陰性桿菌に対する抗菌力は *E. coli* では Cephalosporin 剤中もっとも良好であり, *Kl. pneumoniae*, *Pr. mirabilis* に対しては CEZ と

ほぼ同等の抗菌力を有していた。

2. 血中濃度, 尿中濃度および尿中回収率

1) 静注時の血中濃度, 尿中回収率

健康成人に CTZ を 1,000 mg 静注したときの血中濃度は 5 分後に 100 $\mu\text{g/ml}$ に達したが, 以後すみやかに下降し, 2 時間後には 2.5 $\mu\text{g/ml}$ となった。この成績は CEZ 同量静注 5 分後のそれにくらべて約 1/2 と低値であった。また本剤の half life は 0.34~0.52 時間で CEZ の 0.65 時間に比べて短い。このことは本

Fig. 11 Laboratory findings before and after CTZ administration

(1) Blood examination

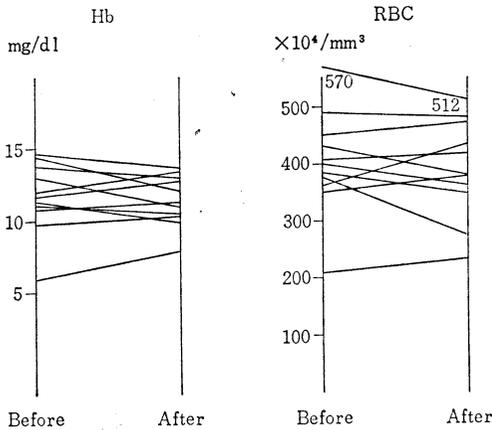


Fig. 13 Laboratory findings before and after CTZ administration

(3) Renal function

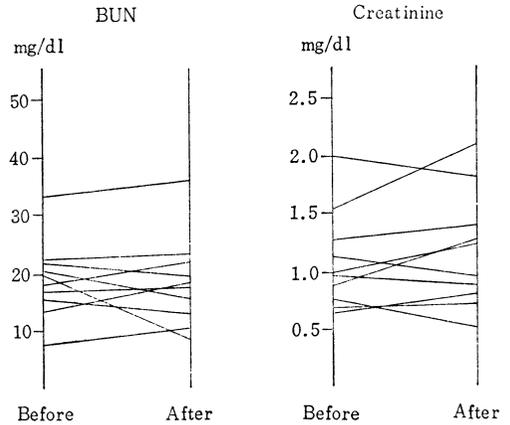
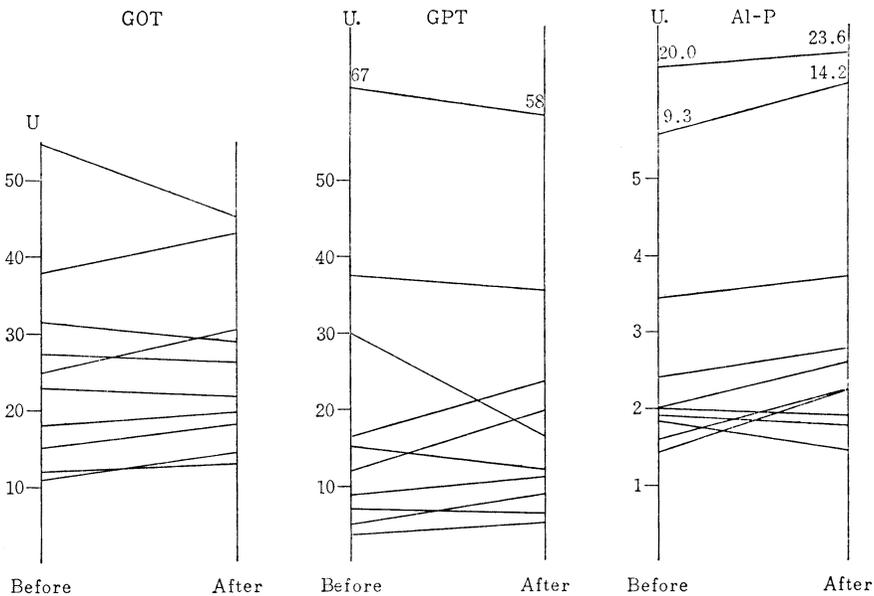


Fig. 12 Laboratory findings before and after CTZ administration

(2) Hepatic function



剤の腎 clearance 値が CEZ³⁾ のそれより大きく、すなわち尿中排泄がきわめて大きいことに起因するものと考えられる。

2) Probenecid の血中濃度、尿中濃度への影響

Probenecid 併用による CTZ の血中濃度の peak は非併用時のそれより高値を示し、half life も著明な延長が認められた。また Probenecid 併用時の尿中回収率も非併用時のそれよりもはるかに低率であった。このことは CTZ の腎排泄機序が CEZ³⁾ のそれと同様、本剤が糸球体濾過および尿管分泌であることを示唆しており、Probenecid によって尿管での分泌が competition によって抑制されることを示すものである。

したがって、Probenecid の併用は本剤の高い血中濃度と持続を必要とする場合に価値があると考えられる。

3) 点滴静注時の血中濃度

CTZ 点滴静注時の血中濃度は点滴開始15分後に peak に達し、点滴中はほぼ同等の血中濃度を維持した。WILLIAM³⁾ らは最初に 250 mg を静注し、その後維持量として 100 mg/hour を点滴静注した際、CEZ の血中濃度推移は 28.6 μ g/ml の濃度を維持しえたが、CET では一定濃度は維持できなかつたと報告している。CET の腎 clearance 値が CTZ のそれと同等であることを考慮すると、本剤の点滴中一定の濃度を維持するためには維持量として 100 mg/hour 以上の量が必要であることが示唆された。われわれは 1,000 mg/hour の点滴静注によって一定の濃度のえられることを確認した。

4) 腎不全患者の血中濃度

腎不全患者における CTZ の血中濃度は健康人のそれとくらべて高値をとり、かつ half life も健康人の 0.52 時間に比べ 4.48 時間と著明な延長を認めた。この成績は CEZ のそれより短かく、CET⁴⁾ に近い成績であった⁴⁾。腎が重要な排泄臓器の 1 つである本剤の腎不全患者における血中濃度は高く、かつ排泄も遅延するので、腎不全患者に本剤を使用する際には腎機能の程度に応じた使用量、使用間隔が必要である。本剤 500 mg 静注使用を行なうと、creatinine clearance 6.9 ml/min. の慢性腎不全患者では非透析時の half life は 4.5 時間であったが、血液透析によってその half life は 2.4 時間に短縮した⁶⁾。血液透析時の膜透過性は物質の分子量

と血清蛋白結合率に左右されるといわれるが、本剤の分子量は 462.47 と CEZ のそれより小さく、また蛋白結合率も CEZ の 84.8% に対して本剤は 67.7% と低い。この事実は本剤の良好な透析性の 1 因と考えられる。血液透析患者に本剤を使用する際は透析終了後に使用するほうがより有効と考えられる。

3. 臨床成績

14 例の内科系一般細菌感染症（呼吸器感染症 2 例、胆のう炎 3 例、尿路感染症 9 例）に CTZ を使用し、著効 1 例、有効 7 例、無効 6 例の成績をえた。無効症例の主なものは、胆石を合併した胆のう炎、尿路結石の合併あるいは留置カテーテル装着中の尿路感染症などであった。合併症のない症例では著効ないし有効の成績がえられており、われわれの検討では尿路感染症に対しては 1 日 2.0~3.0 g の使用によって十分な臨床成果がえられるものと考えられる。

副作用としては 14 例中 1 例に発疹を経験したが、重大な副作用は認められなかった。Cephalosporin 剤の使用時に、血清 transaminase、BUN の上昇などの報告があるが、今回の 14 例の検討ではこれらの異常は認められなかった。しかし本剤の副作用については今後さらに多数例について十分な検討がなされなければ明確に副作用は云々できない。

文 献

- 1) 小酒井望, 他: 最小発育阻止濃度測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126, 1974
- 2) 上田泰, 他: Cefazolin にかんする研究。Chemotherapy 18: 564, 1970
- 3) WILLIAM, M. *et al.*: Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. J. Inf. Dis. 128: s-534, 1973
- 4) KUNIN, C. M. *et al.*: Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency. J. Inf. Dis. 128: s-349, 1973
- 5) KAYE, D. *et al.*: Pharmacology of cefazolin in patients with normal and abnormal renal function. J. Inf. Dis. 128: s-354, 1973
- 6) Mc CLOSHEY, R. V. *et al.*: Hemodialysis of cefazolin. J. Inf. Dis. 128: s-358, 1973

CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA,
CHIZUKO KOBAYASHI, MASAHISA OMORI, KOYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI,
MOTOFUMI SAIGUSA, MASAO UETAKE and IWAO SAKURAI
Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Ceftazole (CTZ) was studied on its antibacterial activity, absorption, excretion and clinical effect, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity

Susceptibility of CTZ was distributed among 0.39 ~ 100 $\mu\text{g/ml}$ with *E. coli* (100 strains), 90 of 100 strains were inhibited at 0.8 $\mu\text{g/ml}$ or less; 0.39 ~ 25 $\mu\text{g/ml}$ with *Klebsiella* (37 strains), 35 of 37 were at 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less and 0.2 ~ 100 $\mu\text{g/ml}$ with *Pr. mirabilis* (70 strains), 48 of 70 were at 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less. Antibacterial activity of CTZ against Gram negative bacteria was similar to cefazolin.

2) Serum levels and urinary excretion

Peak of serum level in healthy adults was attained 5 minutes after intravenous administration of 1,000 mg dose, the value was 100 $\mu\text{g/ml}$, and then serum level was rapidly decreased, showing 2.5 $\mu\text{g/ml}$ after 2 hours. The serum half life was 0.41 hour and urinary recovery within 4 hours was 79%.

A patient with chronic renal failure showed creatinine clearance value of 6.9 ml/min. was intravenously administrated 500 mg dose, and the peak of serum level was attained 5 minutes after, the value was 36.3 $\mu\text{g/ml}$, and then slowly decreased, and showed 12.5 $\mu\text{g/ml}$ after 6 hours. The serum half life was 4.48 hours and urinary recovery within 6 hours was 40%.

3) Clinical results

CTZ was clinically applied to 14 cases with bacterial infections, including 2 cases of respiratory tract infection, 3 cases of cholecystitis and 9 cases of urinary tract infections, and the results obtained were excellent in one case, good in 7 cases and failed in 6 cases.

No marked side effects were observed, except eruption in one case.