

Ceftezole の基礎的臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・可部順三郎・木原令夫
 鈴木達夫・川口義明・小山優
 東京共済病院内科
 横沢光博
 東京共済病院臨床検査科

Ceftezole (CTZ) は Cefazolin (CEZ) から methyl 基がとれた新しい Cephalosporin 系抗生剤である。本剤も CEZ と同様に毒性はきわめて少なく、その抗菌スペクトラムは CEZ に類似し、各種細菌に対し殺菌的に作用する。¹⁾²⁾

われわれは本剤を各種感染症に投与しその臨床的効果を検討するとともに、若干の基礎的検討を行なったので報告する。

抗 菌 力

抗菌力の測定は日本化学療法学会標準法に従った。

1. *Staph. aureus* に対する CTZ の抗菌力

臨床材料から分離した *Staph. aureus* 50 株に対する CTZ の感受性を CEZ, CER のそれと比較したところ、Table 1 に示すように CTZ に対しては 0.39~

0.78 $\mu\text{g/ml}$ の株が多く、CER より若干劣ったが、CEZ とはほぼ同様であった。

2. *E. coli*. および *Klebsiella* に対する CTZ の抗菌力

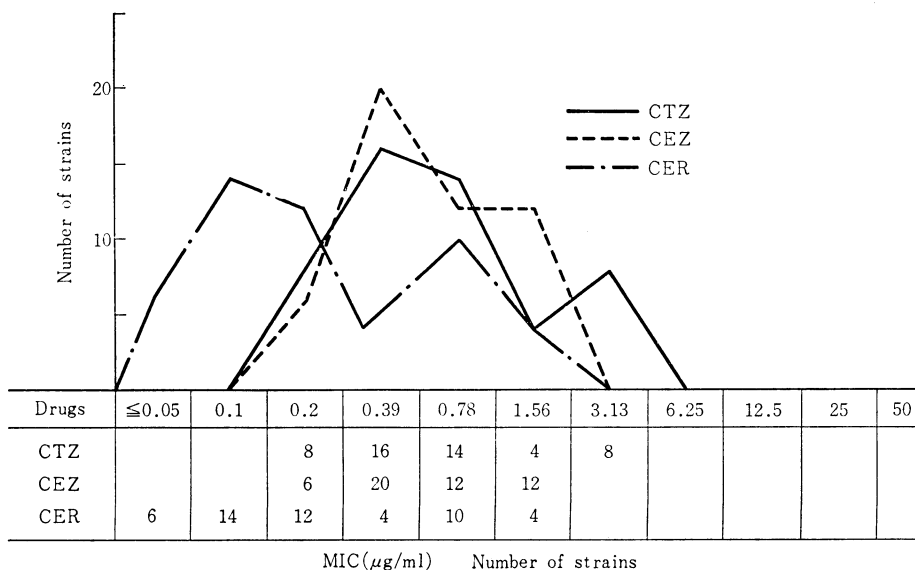
臨床材料から分離した *E. coli*, *Klebsiella* 50 株に対する CTZ の感受性を CER, CEZ のそれと比較検討したところ、Table 2, 3 に示すように、*E. coli* においては、1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella* において 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示すものももっとも多く、CTZ は両者に対し CER よりは、ややすぐれた MIC を示したが、CEZ とはほぼ同様であった。

吸収および排泄

1. CTZ と CEZ の比較実験

健康成人男子 6 名 (Table 4) につき CTZ, CEZ

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staph. aureus* 50 strains



500 mg を筋注，静注した場合の血中濃度および尿中排泄率を cross over で比較検討した。

本実験の体液中濃度測定は *B. Subtilis* ATCC 6633 を用いる paper disc 寒天平板法で行なった。標準曲線は血清濃度測定に Moni-Trol I および PBS (pH 7.0) 希釈，尿中濃度測定には PBS (pH 7.0) 希釈 (Fig. 1) を用いた。

Table 4 List of volunteers

Volunteers	Name	Sex	Body weight	Age
A	S.K.	M	72 kg	29
B	T.S.	M	72 kg	30
C	M.K.	M	58 kg	28
D	Y.Y.	M	67 kg	26
E	M.Y.	M	81 kg	36
F	H.T.	M	67.5kg	28

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 50 strains

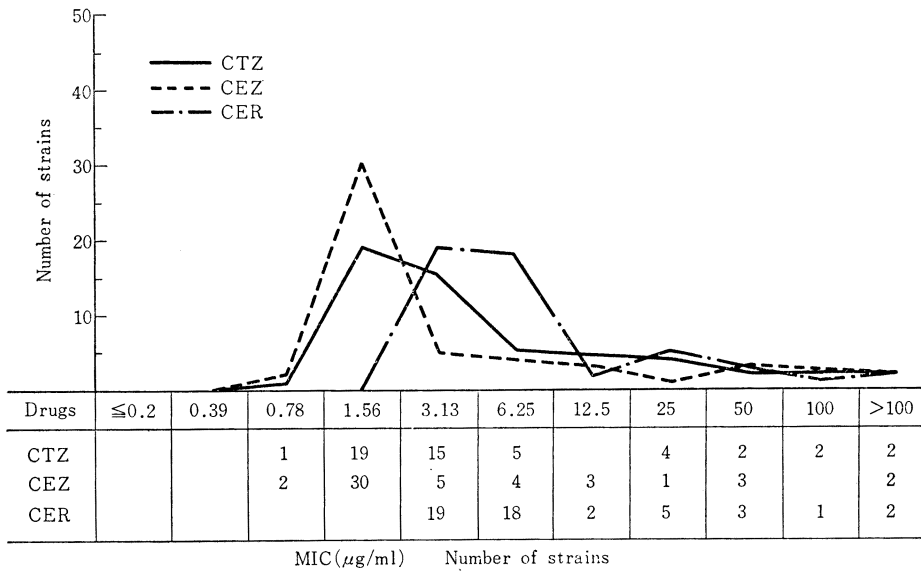


Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella* 50 strains

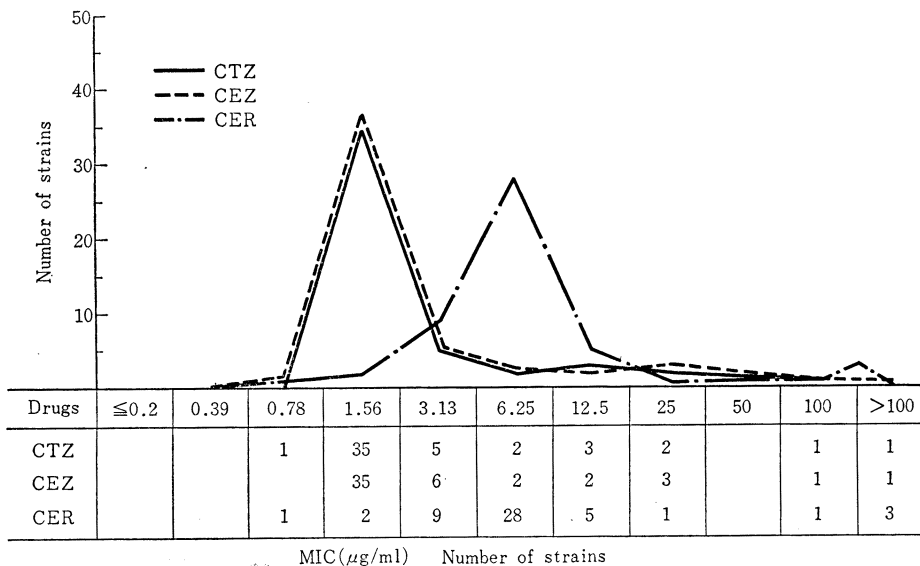


Table 5 Serum levels of CTZ and CEZ administered 500 mg I.M. in 6 healthy volunteers (cross over method)

CTZ						
Volunteer	Serum levels in hour ($\mu\text{g/ml}$)					
	0.25	0.5	1	2	4	6
A	38.5* (21.5)**	22.0 (11.5)	8.8 (4.2)	5.2 (2.4)	1.0 (0.4)	—*** (—)
B	36.0 (20.0)	22.0 (11.5)	9.7 (4.7)	4.6 (2.1)	1.6 (0.9)	0.9 (0.3)
C	37.5 (21.0)	19.5 (10.3)	8.0 (3.8)	3.4 (1.5)	— (—)	— (—)
D	37.5 (21.0)	16.0 (8.1)	6.2 (2.9)	2.4 (1.0)	— (—)	— (—)
E	34.5 (19.0)	20.5 (10.6)	9.0 (4.4)	4.5 (2.0)	1.0 (0.4)	— (—)
F	33.5 (18.5)	13.0 (6.4)	6.0 (2.8)	2.6 (1.1)	— (—)	— (—)
Mean	36.3	18.8	8.0	3.8	0.6	0.2
S.D.	1.9	3.6	1.5	1.2		
(Mean S.D.)	(20.2 1.2)	(9.7 2.1)	(3.8 0.8)	(1.7 0.6)	(0.3)	

* Standard: Moni-Trol I

*** — : <0.6 $\mu\text{g/ml}$

** (): pH 7.0, PBS

(—) : <0.2 $\mu\text{g/ml}$

CEZ						
Volunteer	Serum levels in hour ($\mu\text{g/ml}$)					
	0.25	0.5	1	2	4	6
A	46.0 (18.0)	39.5 (15.3)	30.0 (11.0)	21.5 (7.4)	6.5 (1.9)	3.2 (0.8)
B	49.0 (19.5)	39.5 (15.3)	31.5 (11.5)	14.0 (4.5)	6.2 (1.8)	3.0 (0.7)
C	64.0 (27.0)	49.0 (19.5)	30.0 (11.0)	14.8 (4.9)	6.2 (1.8)	1.9 (0.5)
D	41.5 (16.0)	31.5 (11.5)	17.0 (5.6)	8.9 (2.7)	3.0 (0.7)	1.7 (0.4)
E	49.0 (19.5)	37.0 (14.0)	28.0 (10.5)	17.6 (5.9)	6.8 (1.9)	4.0 (1.0)
F	54.5 (22.5)	38.0 (14.5)	28.0 (10.5)	12.2 (3.9)	5.4 (1.5)	2.3 (0.6)
Mean	50.7	39.1	27.4	14.8	5.7	2.7
S.D.	7.8	5.7	5.3	4.4	1.4	0.9
(Mean S.D.)	(20.4 3.9)	(15.0 2.6)	(10.0 2.2)	(4.9 1.6)	(1.6 0.5)	(0.7 0.2)

1) CTZ および CEZ 500 mg 静注時の血中濃度および尿中排泄

5%ブドウ糖液 20 ml に CTZ を溶解, 3分間で静注した。静注後の血中濃度は, Fig. 2, Table 5 にみるとおり, 6例の平均で 15分後 36.3 $\mu\text{g/ml}$, 30分後 18.8 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後 3.8 $\mu\text{g/ml}$, 4, 6時間後においては検出されないものもみられた。CEZ を同様の方法で静注した際の血中濃度を CTZ のそれと比較すると, Fig. 2, Table 5 に示すように, Moni-Trol I 希釈標準曲線を用いた場合, CTZ は CEZ に比べ, その peak は低く, しかも血中から消失する時間も速いことが示された。なお Table 5 に示すように PBS 希釈標準曲線を用いた場合, 両薬剤の peak 値は同程度であった。

この際の尿中排泄は Fig. 3, Table 6 にみられるとおり, 6例の平均で CTZ は注射後2時間までに78%が排泄され, 6時間までに88.8%が排泄されたが CEZ の場合には2時間までに58%, 6時間までに81.9%が排泄され, CTZ の方が CEZ に比べ尿中への排泄がすみやかであることが示された。

2) CTZ および CEZ 500 mg 筋注時の血中濃度および尿中排泄

CTZ および CEZ を 500 mg 筋注した際の血中濃度は Fig. 4, Table 7 にみられるように6例の平均で筋注後の peak は30分で, Moni-Trol I 希釈標準曲線を用いた場合, CTZ 19.2 $\mu\text{g/ml}$, CEZ のそれは 25.3 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後では CTZ 14.8 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 24.0 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後では CTZ は0であるのに CEZ では 5.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し, CTZ は CEZ に比べその peak は低く血中から消失する時間も静注の際と同様すみやかであることが示された。

なお, Table 7 に示すように PBS 希釈標準曲線を用いた場合, 両薬剤の peak は同程度であった。

尿中排泄は Fig. 5, Table 8 に示すとおり, CTZ では2時間までに66%, 6時間までに86.7%, CEZ では2時間までに39.6%, 6時間までに79.0%が排泄された。

筋注時においても静注時の際と同様, CTZ の方が尿中への排泄がすみやかであることが示された。

2. 患者を対象として行なった CTZ の吸収および排泄

本実験の体液中濃度測定は B. Subtilis ATCC 6633 による薄層平板カップ法で行なった。

1) CTZ 500 mg 筋注時の吸収および排泄

尿路障害のない患者2例の CTZ 500 mg 筋注時の血

中濃度は, Fig. 6 に示すとおりで血中濃度の peak は 13~16 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 時間の経過とともに減少し, 6時間後においても 0.78~3.7 $\mu\text{g/ml}$ 検出され, 8時間では1例だけ検出された。尿中排泄は注射後2~4時間をもっとも多く, 8時間までに49.1~66.6%が排泄された。これらの成績を健康成人の500 mg 筋注と比べてみると, 血中濃度の持続が長く, 排泄もやや遅れて2~4時間が最高となっている。

2) CTZ 1000 mg 静注時の吸収および排泄

尿路障害のない2例の患者に CTZ 1000 mg 静注時の血中濃度は, Fig. 7 に示すように30分値 22.5~30.0 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後 3.9~7.6 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後 0.78~3.6 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後では1例だけ検出された。

健康成人の500 mg 静注時に比べ, 当然のことながら血中濃度も高かった。尿中排泄は1例だけ測定したが, Fig. 7 に示すように6時間までに77.7%と良好な排泄率を示した。しかし注射後2~4時間の排泄率をもっとも高く, 尿路障害のない患者の500 mg 筋注時と同様の pattern を示し, volunteer による実験に比べ, 排泄は遅れた。

臨床成績

Table 9 に示すように, 昭和49年5月から昭和50年1月に受診した細菌性肺炎12例, 急性扁桃炎1例, 急性胆のう炎2例, 急性腎盂腎炎2例, 髄膜炎1例の計18例である。Table 9 の organism in sputum は起炎菌となり得る細菌だけを記載した。

また細菌性肺炎の検出菌中○印のものは起炎菌とみとめたものであり, ○印のないものは単なる検出菌とみなした。

効果判定は臨床的效果と細菌学的効果に分けて判定した。肺炎における臨床効果の判定は次のような基準で行なった。

著効: 投与7日以内に①胸部レ線像の改善, ②体温の平熱化, ③白血球の正常化, ④自覚症状の消失がみられたもの。

有効: 投与7日目の胸部レ線像において改善はみられなかったが, 上記3項目(②③④)の1つあるいはすべての改善に7日以上を要したもの。

無効: 投与7日目の胸部レ線像で改善のみられないもの, またはやや改善しても②③④の正常化が投与後2週間以内にみられなかったもの。

効果判定不能: 投与期間が7日以内のもの。

この基準に従って細菌性肺炎12例の効果を判定すると, 著効2例, 有効5例, 無効3例, 効果判定不能2例となる。

Fig. 1 Standard curve

Disc plate method
Test organism: *B. subtilis* ATCC 6633

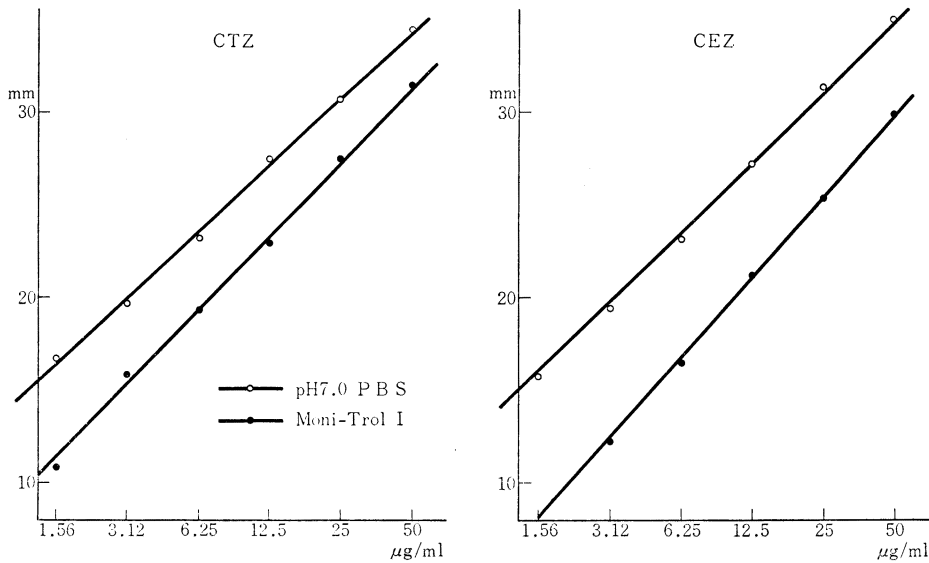


Fig. 2 Serum levels of CTZ and CEZ administered 500 mg I.V. in 6 healthy volunteers (cross over method)

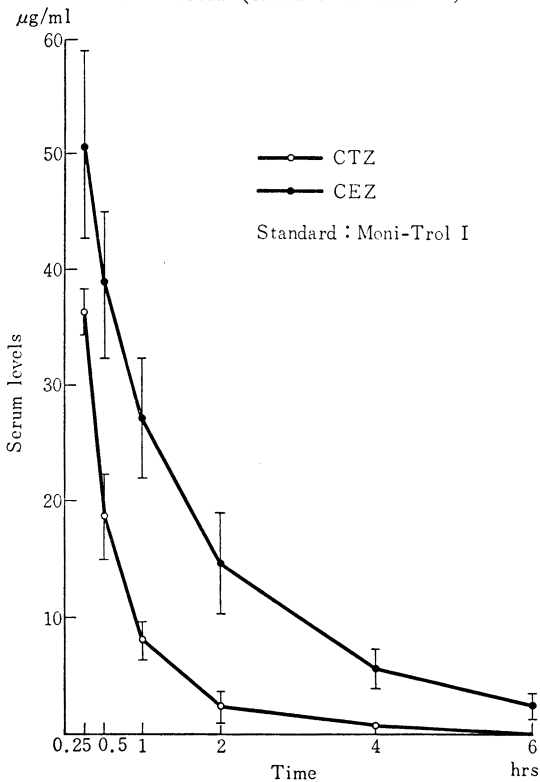


Fig. 3 Urinary excretion of CTZ and CEZ administered 500 mg I.V. in 6 healthy volunteers (cross over method)

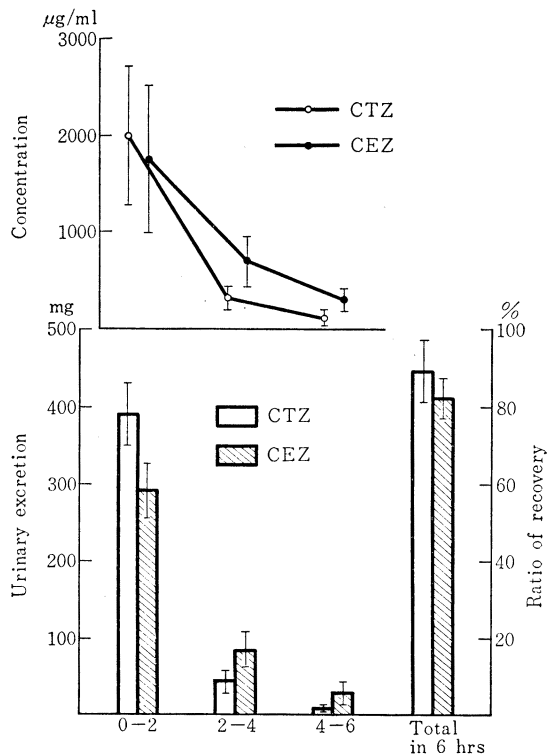


Table 6 Urinary excretion of CTZ and CEZ administered 500 mg I.V. in 6 healthy volunteers (cross over method)

CTZ

Volunteer	0 ~ 2 hrs			2 ~ 4 hrs			4 ~ 6 hrs			Total (0~6 hrs)	
	$\mu\text{g/ml}^*$	ml**	mg***	$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	mg	%
A	2000	200	400.0	400	150	60.0	120	80	9.6	469.6	93.9
B	1480	268	396.6	225	180	40.5	130	108	14.0	451.1	90.2
C	3450	130	448.5	250	160	40.0	25.5	130	3.3	491.8	98.4
D	1650	230	379.5	320	100	32.0	95	100	9.5	421.0	84.2
E	1600	234	374.4	525	108	56.7	220	64	14.1	445.2	89.0
F	1730	198	342.5	270	125	33.8	69	118	8.1	384.4	76.9
Mean	1985	210	390.3	332	137	43.8	110	100	9.8	443.9	88.8
S. D.	739	47	35.2	113	31	11.8	65.8	24	4.0	36.0	7.3

CEZ

Volunteer	0 ~ 2 hrs			2 ~ 4 hrs			4 ~ 6 hrs			Total (0~6 hrs)	
	$\mu\text{g/ml}^*$	ml**	mg***	$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	$\mu\text{g/ml}$	ml	mg	mg	%
A	1200	260	312.0	425	120	51.0	220	220	48.4	411.4	82.3
B	490	508	248.9	450	200	90.0	260	170	44.2	383.1	76.6
C	2600	130	338.0	650	140	91.0	230	120	27.6	456.6	91.3
D	2400	120	288.0	815	130	106.0	480	20	9.6	403.6	80.7
E	1950	138	269.1	1150	90	103.5	460	92	42.3	414.9	83.0
F	1900	150	285.0	585	145	84.8	185	100	18.5	388.3	77.7
Mean	1757	218	290.2	679	138	87.7	305.8	120	31.8	409.7	81.9
S. D.	787	151	31.4	271	36	19.8	129.6	69	15.7	26.2	5.2

* Concentration ** Volume *** Excretion

→

Fig. 4 Serum levels of CTZ and CEZ administered 500 mg I.M. in 6 healthy volunteers (cross over method)

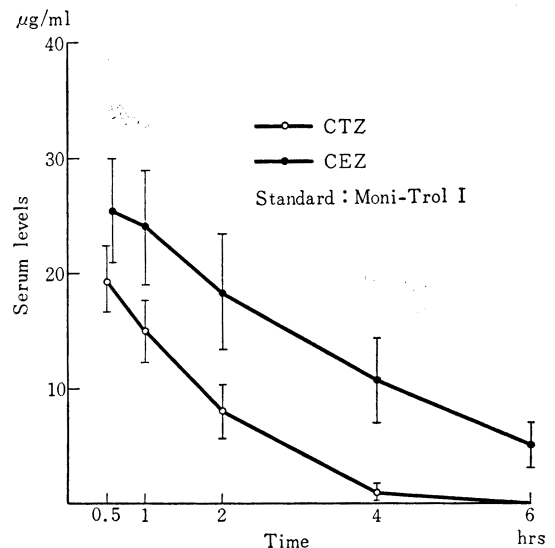


Table 7 Serum levels of CTZ and CEZ administered 500 mg I.V. in 6 healthy volunteers (cross over method)

CTZ

Volunteer	Serum levels in hour ($\mu\text{g/ml}$)				
	0.5	1	2	4	6
A	18.5* (9.5)**	16.5 (8.4)	7.1 (3.4)	1.0 (0.4)	— *** (—)
B	16.5 (8.4)	15.5 (7.8)	8.0 (3.8)	1.8 (0.7)	— (—)
C	21.5 (11.0)	10.8 (5.3)	6.2 (2.9)	0.8 (0.3)	— (—)
D	17.5 (9.0)	12.5 (6.2)	4.8 (2.2)	1.0 (0.4)	— (—)
E	18.0 (9.2)	15.2 (7.7)	11.5 (5.7)	1.1 (0.4)	— (—)
F	23.0 (11.5)	18.0 (9.2)	8.7 (4.2)	0.8 (0.3)	— (—)
Mean	19.2	14.8	7.7	1.1	—
S.D.	2.5	2.6	2.3	0.3	(—)
(Mean)	(9.8)	(7.4)	(3.7)	(0.4)	(—)
(S.D.)	(1.2)	(1.4)	(1.2)	(0.1)	(—)

* Standard : Meni-Trol I

*** — : $<0.6 \mu\text{g/ml}$

** () : pH 7.0, PB S

(—) : $<0.2 \mu\text{g/ml}$

CEZ

Volunteer	Serum levels in hour ($\mu\text{g/ml}$)				
	0.5	1	2	4	6
A	30.5 (11.0)	32.0 (11.5)	27.0 (9.6)	17.0 (5.7)	9.0 (2.7)
B	20.0 (6.8)	20.5 (7.0)	19.0 (6.4)	13.5 (4.3)	4.5 (1.2)
C	23.5 (8.4)	25.0 (9.0)	17.0 (5.7)	9.0 (2.7)	5.0 (1.3)
D	28.0 (10.5)	23.0 (8.3)	15.7 (5.3)	7.8 (2.3)	3.3 (0.8)
E	29.0 (11.0)	26.0 (9.3)	15.7 (5.3)	8.5 (2.6)	5.1 (1.4)
F	20.5 (7.1)	17.5 (5.9)	15.3 (5.1)	9.4 (2.9)	4.3 (1.1)
Mean	25.3	24.0	18.3	10.9	5.2
S.D.	4.5	5.0	4.5	3.6	2.0
(Mean)	(9.1)	(8.5)	(6.2)	(3.4)	(1.4)
(S.D.)	(1.9)	(1.9)	(1.7)	(1.3)	(0.7)

著効は No. 6, No. 12 であり, No. 6 は 73 才ではあったが, 重篤な基礎疾患がない上に軽症であった。No. 12 は心筋硬塞発作後に合併したものであったが, 肺炎としては軽症であった。

有効例は, No. 2, No. 4, No. 5, No. 7, No. 10 の 5 例で, No. 2 は 80 才で, 脳血栓, 冠不全があり, 肺炎陰影が消失するまでには 1 カ月以上を要した。No. 4 は脳血栓, 糖尿病の基礎疾患はあったが, 白血球増多のない軽症型であり, No. 5 も発熱, 白血球増多のない軽症型であった。No. 7 は 33 才で, 基礎疾患はなかったが, 両側のびまん性陰影を呈する重症肺炎で, 解熱までに 7 日間, 白血球増多の改善に 2 週間, 胸部レ線像で陰影消失までに 1 カ月以上を要した。No. 10 は若年者の基礎疾患のない軽症肺炎であった。

効果判定不能の No. 9 は投与 2 日目に発疹が出現し

たので, 4 日間の投与で中止したところ, 3 日目に消失した。No. 11 は投与 6 日目に突然消化管出血で死亡したが, 本剤投与との因果関係は考えられなかった。

急性肺炎に対する CTZ の投与量は 1 日 1.5~4 g で, 投与期間は効果判定不能例を除くと 13~35 日であった。投与方法は点滴静注, 静注, および筋注で 1 日 1~2 回に分け投与した。

No. 13 は急性扁桃炎で, 高熱 10 日間持続後入院。入院時両側扁桃腺は著しく腫大し, 膿苔でおおわれ, 両側顎下リンパ腺腫脹も著明であった。CTZ 投与後 3 日目より解熱し始め, 扁桃腺の所見も改善, リンパ腺腫脹も減退し始めて 7 日後には自覚的所見もほとんど改善したが, 本例は 37.0°C 前後の微熱が入院 15 日目まで残った。従って, 本例は著効とはいえ, 一応有効と判定した。

Table 8 Urinary excretion of CTZ and CEZ administered 500 mg I.M. in 6 healthy volunteers (cross over method)

CTZ

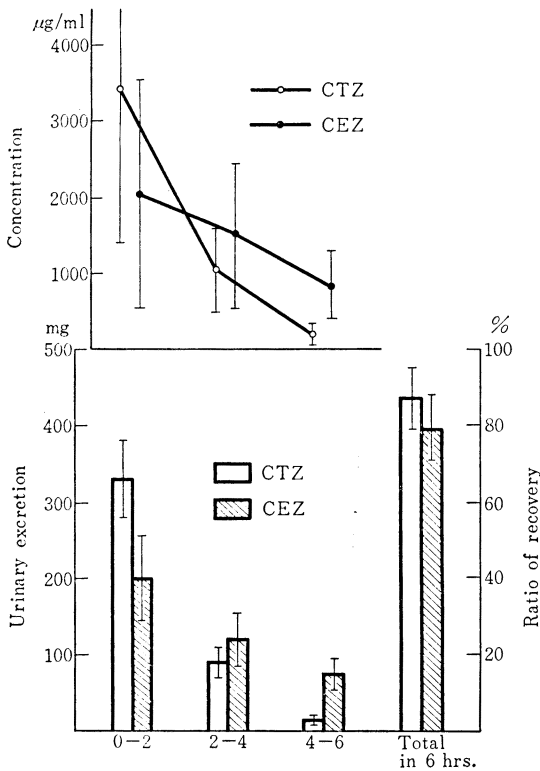
Volunteers	0 ~ 2 hrs			2 ~ 4 hrs			4 ~ 6 hrs			Total (0~6 hrs)	
	μg/ml*	ml**	mg***	μg/ml	ml	mg	μg/ml	ml	mg	mg	%
A	2950	120	354.0	1320	80	105.6	230	70	16.1	475.7	95.1
B	2100	138	289.8	1300	88	114.4	375	72	27.0	431.2	86.2
C	7100	50	355.0	1950	50	97.5	215	60	12.9	465.4	93.1
D	4450	90	400.5	560	100	56.0	130	60	7.8	464.3	92.9
E	1300	215	279.5	760	120	91.2	140	125	17.5	388.2	77.6
F	2500	120	300.0	440	150	66.0	94	100	9.4	375.4	75.1
Mean	3400	122	329.8	1055	98	88.5	197	81	15.1	433.4	86.7
S. D.	2093	55	47.4	573	34	22.9	101	26	6.9	42.8	8.6

CEZ

Volunteers	0 ~ 2 hrs			2 ~ 4 hrs			4 ~ 6 hrs			Total (0~6 hrs)	
	μg/ml*	ml**	mg***	μg/ml	ml	mg	μg/ml	ml	mg	mg	%
A	680	220	149.6	790	240	189.6	480	100	48.0	387.2	77.4
B	1100	140	154.0	780	118	92.0	310	300	93.0	339.0	67.8
C	4400	60	264.0	2800	40	112.0	1200	50	60.0	436.0	87.2
D	3700	70	259.0	2750	40	110.0	1350	50	67.5	436.5	87.3
E	1450	154	223.3	1250	78	97.5	1000	100	100.0	420.8	84.2
F	1150	122	140.3	1050	110	115.5	820	114	93.5	349.3	69.9
Mean	2080	128	198.4	1570	104	119.4	860	119	77.0	394.8	79.0
S. D.	1561	59	57.1	950	74	35.5	406	93	21.3	43.3	8.6

* Concentration ** Volume *** Excretion

Fig. 5 Urinary excretion of CTZ and CEZ administered 500 mg I. M. in 6 healthy volunteers (cross over method)



No. 14, No. 15 は胆のう炎で、両例とも CTZ 投与後 7 日目頃から発熱、白血球増多、局所所見は改善したが、胆汁中細菌は陰性化しなかった。

No. 16, No. 17 は急性腎盂腎炎で、No. 16 は投与後 3 日目より解熱、7 日後白血球増多の改善、尿沈渣の白血球の正常化、尿中細菌も陰性化した。

No. 17 は投与 2 日目から解熱、尿沈渣所見は 5 日目に正常化し、尿中細菌も陰性化した。

No. 18 は髄膜炎症状で発病し、発病当日入院。血液と髄液から肺炎球菌が証明された菌血症兼髄膜炎であった。治療当初プレドニン 30 mg を併用したが、投与 3 日目に解熱、白血球増多も 7 日後には正常化し、以後順調に経過し治癒した。血液および髄液からの肺炎球菌は発病時だけ陽性で、その後は陰性であった。

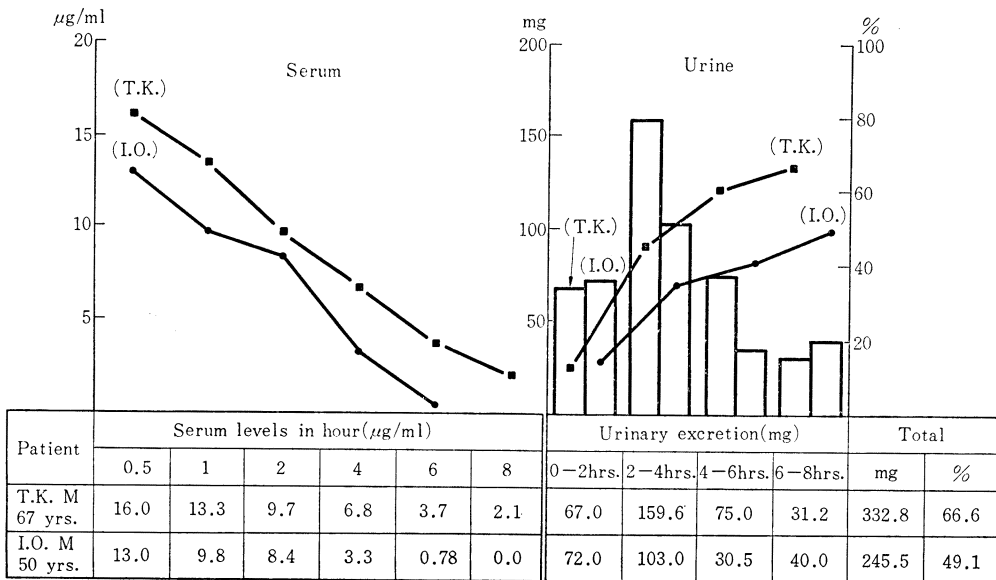
以上、臨床例は 18 例であるが、効果判定不能 2 例を除いた 16 例中、13 例が有効で 81% の有効率を示した。

副作用

臨床的な副作用としては発疹が 1 例にみられた。この症例は投与 2 日目より発疹出現、投与をつづけたところ増悪したので 4 日間で投与を中止した。その後この発疹は中止 3 日目に消失した。

CTZ 投与前後に血液検査、肝機能検査、BUN、Coomb's test を施行し本剤による影響を検査した。検尿は蛋白、糖、ウロビリノーゲンについて検査したが、全例ともに投与前後に異常は認めなかった。その他の検査

Fig. 6 Serum levels and urinary excretion of CTZ in patients (500 mg I. M.)



成績は Table 10 にみられるとおりである。血液検査において Hb, RBC のやや減少している症例がみられるが、投与前には血液が濃縮し Ht 値の高いものも多く、また胃出血のため減少した症例もあり、本剤による副作用とはいえない。GOT, GPT についてみると上昇したものは、No. 1 の GOT だけで他は正常範囲内の変動が逆に低下している症例もあり、しかも No. 1 は心不全が合併しているので CTZ の影響によるものとは断定しがたい。BUN においても上昇しているものはなく、Coomb's test も 9 例において検査したが異常はなかった。

む す び

1. 臨床材料から分離した *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* に対する CTZ の抗菌力は CEZ とほぼ同程度であった。

2. CTZ 500 mg 筋注および静注時の血中濃度および尿中排泄を volunteer 6 名を用い、cross over で比較した。

CTZ 500 mg 筋注後の血中濃度は Moni-Trol I 標準曲線を用いた場合、30 分後 19.2 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 14.8 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後は検出されず、CEZ のそれに比べその peak はやや低く、その持続時間も短かった。しかし、PBS 希釈標準曲線を用いた場合は、両薬剤の peak 値は同程度であった。

CTZ 500 mg 静注時の血中濃度は同様に、15 分後 36.3 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 8.0 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 3.8 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 0.6 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後では 1 例だけ検出され、CEZ に比べ、筋注時と同様その peak は低く、持続時間も短かった。しかし、PBS 希釈曲線を用いた場合は、筋注のときと同様両薬剤の peak 値は同程度であった。

尿中排泄は CTZ においては、筋注、静注ともに注射後 2 時間以内に排泄され、前者では 6 時間までに 66%、後者では 78% が排泄され、CEZ に比べ、ややすぐれた排泄率を示した。

3. 2 例の患者に 500 mg 筋注した時の血中濃度は、volunteer の実験に比べ、その peak はやや低く、持続時間はやや長かった。尿中排泄率は 2~4 時間がもっとも多く、volunteer の実験に比べ、若干排泄が遅れた。

2 例の患者に 1000 mg 静注した時の血中濃度は、30 分で 22.5~30.0 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間では 1 例だけ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 検出された。尿中排泄率は筋注時と同様 2~4 時間が最高で、6 時間までに 77.7% が排泄された。

4. 臨床成績は、細菌性肺炎 12 例、急性扁桃炎 1 例、急性胆のう炎 2 例、急性腎盂腎炎 2 例、髄膜炎 1 例の計 18 例で、効果判定不能の 2 例を除いた 16 例のうち有効が 13 例で 81% の有効率を示した。

5. 副作用としては、1 例に発疹がみられたほかは、

Fig. 7 Serum levels and urinary excretion of CTZ in patients (1000 mg I.V.)

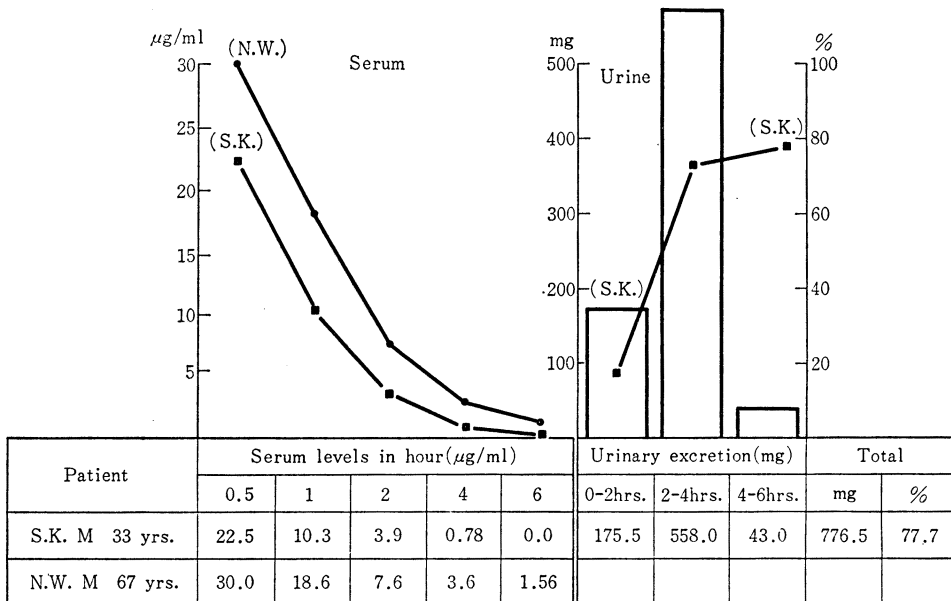


Table 9 Clinical results of CTZ treatment

No	Name	Age	Sex	Diagnosis (Complication)	Daily dose(g) method	Duration (day)	Organisms		Effect	Side effect		
							Pre-medication	Post-medication				
1	T. H	56	F	Acute pneumonia (Heart failure)	1.5d.i.+0.5i.m. 2.5d.i.+0.5i.m.	23 12	35	<i>Ent. cloacae</i> #	<i>Ent. cloacae</i> #	Poor	Poor	—
2	H. K	80	M	Acute pneumonia (Cerebral thrombosis)	2.5d.i.+0.5i.m. 2.0d.i.	20 14	34	<i>Klebsiella</i> # ○ <i>Staph. aureus</i> #	—	Good	Good	—
3	M. M	83	M	Acute pneumonia (Heart failure)	2.0d.i.×2		16	<i>Staph. aureus</i> #	<i>Pseudomonas</i> #	Poor	Poor	—
4	Y. K	69	M	Acute pneumonia (Cerebral thrombosis)	1.5d.i.+0.5i.m.		26	○ <i>Klebsiella</i> # ○ <i>Staph. aureus</i> #	—	Good	Good	—
5	K. S	71	M	Acute pneumonia (Bronchiectasis)	1.5i.v.+0.5i.m.		24	<i>Ent. cloacae</i> +	—	Good	Good	—
6	G. T	73	M	Acute pneumonia (Bronchiectasis)	1.0i.v.+0.5i.m.		14	○ <i>Staph. aureus</i> #	—	Excellent	Good	—
7	S. K	33	M	Acute pneumonia	2.0d.i.+0.5i.m. 1.0i.v.	9 8	17	<i>Klebsiella</i> +	—	Good	Good	—
8	K. T	73	M	Acute pneumonia (Heart failure)	1.0d.i.+1.0i.v. 2.0d.i.+2.0i.v.	22 4	26	Normal flora	<i>Ent. cloacae</i> +	Poor	Poor	—
9	Y. O	38	F	Acute pneumonia (Heart failure)	2.0d.i.		4	○ <i>Staph. aureus</i> #	—	Unknown	Unknown	Eruption
10	N. N	21	M	Acute pneumonia	1.0i.m.×2		14	Normal flora	Normal flora	Good	Unknown	—
11	T. F	81	M	Acute pneumonia (Gastric bleeding)	2.0d.i.+1.0i.v.		6	○ <i>Strept. pneumoniae</i> #	—	Unknown	Unknown	—
12	S. O	69	M	Acute pneumonia (Myocardial infarction)	2.0d.i.+2.0i.v. 2.0d.i.	4 9	13	○ <i>Staph. aureus</i> #	—	Excellent	Good	—
13	M. M	17	F	Acute tonsillitis	1.5d.i.+0.5i.v. 0.5d.i.+0.5i.m.	3 4	7	<i>Staph. aureus</i> #	—	Good	Good	—
14	K. I	67	F	Acute cholecystitis (Cholecysto-lithiasis)	2.0d.i.		33	<i>Strept. faecalis</i> +	<i>Strept. faecalis</i> +	Good	Poor	—
15	K. M	74	M	Acute cholecystitis	1.0d.i.+1.0i.v.		16	<i>Klebsiella</i> #	<i>Klebsiella</i> #	Good	Poor	—
16	N. O	83	F	Acute pyelonephritis	1.5d.i.+0.5i.m.		16	<i>E. coli</i> #	—	Good	Good	—
17	T. K	37	F	Acute pyelonephritis	1.0d.i.+1.0i.v.		7	<i>E. coli</i> +	—	Good	Good	—
18	M. N	38	M	Meningitis (Bacteremia)	2.0d.i.×2 2.0d.i.	9 15	24	<i>Strept. pneumoniae</i> +	—	Good	Good	—

○ : Causative organism isolated from sputum

Table 10 Clinical laboratory tests

Case No.	Blood										Hepatic function						BUN (mg/dl)		Coombs test									
	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC ($\times 10^4$ /mm ³)		WBC (/mm ³)		Neutro. (%)		Lympho. (%)		Mono. (%)		Eosino. (%)		Baso. (%)		GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	Al-P (K.A.)	Before	After	Before	After			
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After										
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After				
1	13.7	11.5	47	33.5	448	382	9,300	8,300	94	93	1	2	4	3	0	2	1	0	44	60	12	8	10.3	9.4	43.1	33.1	—	—
2	16.2	12.3	53	41.5	487	392	12,500	7,600	94	63	4	29	1	7	0	0	1	1	70	34	42	6	12.1	9.4	21.8	20.1	—	—
3	10.0	12.0	34.2	37.5	342	375	23,200	16,000	100	89	0	6	0	2	0	3	0	0	46	46	16	8	7.0	6.4	26.0	21.2	—	—
4	9.2	11.3	32	34.5	312	305	8,400	3,900	67	41	27	46	6	9	0	1	0	3	42	48	16	14	17.0	14.1	21.5	17.5	—	—
5	11.1	11.9	34	36.5	344	363	5,900	4,300	78	56	18	33	4	4	0	6	0	1	34	30	12	6	7.3	7.6	18.4	19.1	—	—
6	15.7	15.1	52	45	445	425	14,100	5,000	93	44	7	45	0	4	0	3	0	0	30	36	8	10	5.9	5.2	19.6	18.7	—	—
7	13.6	14.2	44.5	44.5	446	473	12,300	6,600	90	39	8	51	1	5	1	4	0	1	42	36	24	14	11.2	8.5	21.3	16.9	—	—
8	14.1	11.4	44.5	34	431	340	11,100	10,600	86	81	10	15	3	3	0	0	1	1										
9	11.1				349		14,000		81	11			0	4		4		30										
10	15.0	15.6	46	46.5	448	468	12,300	5,600	87	56	9	35	3	0	1	4	0	2	40	38	38	30	10.0	6.6	13.0	13.9	—	—
11	10.8	9.1	35.5	31.0	347	292	13,800	15,700	95	89	3	7	2	3	0	1	0	0										
12	14.4	13.4	42.5	41	436	398	11,700	7,800	63	52	22	35	13	9	2	2	0	2	32	22	8	6	5.3	5.6	28.6	19.1	—	—
13	12.6	13.0	40	38	410	399	8,200	4,500	88	48	10	42	2	9	0	1	0	0	30	28	12	12	4.4	4.6	18.7	16.7	—	—
14	11.5	10.9	39	34.5	367	341	14,300	6,600	84	66	12	35	0	9	0	0	0	0	42	30	18	6	19.6	6.1	37.4	16.7	—	—
15	11.5	12.3	39	37	384	386	10,500	5,700	90	51	7	44	3	3	0	1	0	1	60	24	46	24	21.8	5.8	30.5	13.8	—	—
16	11.3	10.7	39	35	353	347	9,000	5,900	76	62	19	31	4	6	1	1	0	0	26	26	8	8	8.0	5.0	23.1	22.4	—	—
17	10.3	11.3	33	36.8	330	347	5,300	4,900	50	48	35	44	15	5	0	2	0	1	36	28	10	8	5.8	4.4	11.7	13.8	—	—
18	15.0	13.9	45.4	42	435	417	11,400	4,800	89	32	8	49	3	7	0	8	0	4	17	19	8	9	4.7	4.8	14.2	14.0	—	—

臨床的に特記すべきものはなかった。

血液, 尿, 生化学的諸検査においても投与後異常値をきたしたものはなかった。

文 献

1) OGAWA, H. *et al.*: Abstract of papers pre-

sented 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(II), Ceftezole, 1975

CLINICAL AND FUNDAMENTAL STUDIES ON CEFTEZOLE

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE, JUNZABURO KABE, NORIO KIHARA,
TATSUO SUZUKI, YOSHIAKI KAWAGUCHI, and MASARU KOYAMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

Ceftezole (CTZ) is a new cephalosporin derivative developed in Japan. This report describes the studies of antibacterial activities and the absorption and urinary excretion as well as the clinical trial with this drug.

The antibacterial activities to *Staph. aureus*, *E. coli* and *Klebsiella* were similar to those of CEZ.

The average serum concentrations in six healthy volunteers were 19.2, 14.8 and 0 $\mu\text{g/ml}$ at 1/2, 1 and 6 hours after intramuscular administration of 500 mg of CTZ, which were a little lower than those of CEZ and the duration of detectable serum concentrations was shorter than that of CEZ.

The average urinary excretion within 6 hours was 66%, and the majority of injected CTZ was excreted within 2 hours.

The average concentrations were 36.3, 8.0, 3.8 and 0.6 $\mu\text{g/ml}$ at 1/4, 1, 2 and 4 hours after intravenous administration of 500 mg of CTZ in six healthy volunteers, and CTZ was detectable at 6 hours after administration in only one case. The average urinary excretion was 78% within 6 hours, and most of injected CTZ was excreted within 2 hours.

The serum concentrations of two patients after intramuscular administration of 500 mg of CTZ were a little lower than those of volunteers. The peak of urinary excretion was at 2~4 hours after administration, and the excretion was somewhat delayed in comparison with that of volunteers.

The serum concentrations were 22.5~30.0 $\mu\text{g/ml}$ at 1/2 hour after intravenous administration of 1,000 mg of CTZ in two patients, and 1.56 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours after administration in one of these cases. The urinary excretion within 6 hours was 77.7% in one case.

Clinical results of CTZ in various diseases, including 12 cases of bacterial pneumonia, 1 case of acute tonsillitis, 2 cases of acute cholecystitis, 2 cases of acute pyelonephritis, and 1 case of meningitis, were excellent or good in 13 out of 16 cases. Two cases were excluded since the administration period was less than 7 days.

In one case, urticaria-like eruption was seen. No abnormal findings were seen in laboratory tests.