

Ceftazole の内科領域における基礎的ならびに臨床的検討

伊藤 章・山崎隆一郎・佐 新 塘

横浜市立大学医学部第1内科 (主任: 福島孝吉教授)

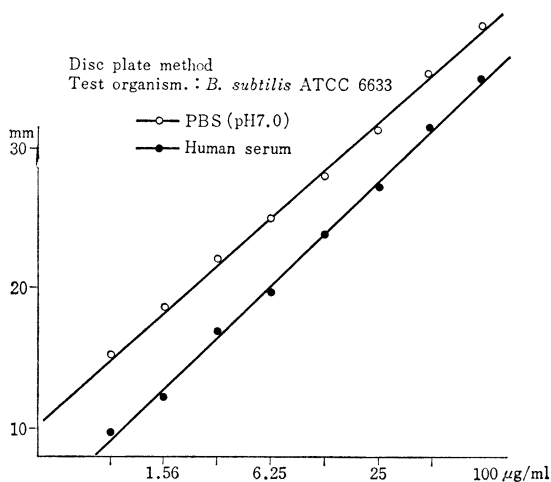
神永陽一郎・田 口 敦・古山りえ子

横浜市立大学医学部中央検査室細菌部

Ceftazole (CTZ) は, Cefazolin (CEZ) の類縁化合物の一つとして合成され, 開発研究がすすめられてきた新しい Cephalosporin 系抗生物質で, CEZ 3位の 5-methyl-thiadiazolyl thiomethyl 基に存在する 5-methyl 基がない構造式を有している。

抗菌スペクトラムは CEZ にほぼ類似している¹⁾²⁾。

Fig. 1 Standard curve of CTZ



今回, 我々は本剤を臨床的に応用する機会を得たので, 若干の基礎的検討とともに報告する。

研究 方法

1. 試験管内抗菌力

新鮮臨床分離した *Staph. aureus* 20 株, *E. coli* 20 株, *Klebsiella* 20 株, *Pr. mirabilis* 10 株, *Ps. aeruginosa* 10 株につき, 日本化学療法学会法³⁾により MIC を測定した。薬剤は CTZ, CEZ, Cephalothin (CET), Cephacetrile (CEC) の 4 薬剤を用い, 対照株として *E. coli* NIHJ 株を用いた。

2. 吸収・排泄

1) 静注時血清中濃度および尿中排泄 (cross over)

健康成人 6 名を対象として早朝空腹時に CTZ 500 mg を蒸留水 20 ml に溶解後, 約 3 分間かけて静注して, 定時的に血清および尿を採取した。続いて 5~7 日後に同じ 6 名にふたたび CTZ 1,000 mg を同様に静注し, 血清および尿を採取した。

なお, 血清は静注終了後 1/4, 1/2, 1, 2, 4 および 6 時間後に, 尿は 2, 4 および 6 時間後に採取した。

測定法は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする disc 法で行ない, 標準曲線の作成に際して, 血清はヒト血清の場合と pH 7.0 の PBS (1/15M phosphate buffer solution 1 容+生理食塩液 4 容) の場合との両

Table 1 Distribution of sensitivity of clinically isolated *Staph. aureus* to CTZ and other antibiotics

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												No. of strains
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
CTZ			1	3	4	1	5	1	3	2			20
CEZ				3	7	3	2		1	4			20
CET			1	5	9	3			1	1			20
CEC				1	9	4	2	4					20

者で、また尿は pH 7.0 の PBS で希釈して行なった (Fig. 1)。

2) 筋注時血清中濃度および尿中排泄 (cross over)

静注と同様、健康成人 6 名に、CTZ 500 mg を 0.5 % 塩酸リドカイン液 2.5 ml に溶解し、筋注後血清、尿を採取した。続いて 5~7 日後にふたたび同じ 6 名に CTZ 1,000 mg を筋注し、検体を採取した。検体採取時間および測定方法は、静注の場合と同様に行なった。

3) 臨床的検討および副作用

当内科入院中の諸感染症患者 16 例に CTZ を投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用等について検討した。

また、CTZ 投与前後に、尿中蛋白、GOT、GPT、Al-P、BUN についても可能な限り検査し、肝、腎機能への影響をも検討した。

研究成績

1. 試験管内抗菌力

1) *Staph. aureus*

CTZ の MIC は 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、CEZ と同等で CET、CEC よりやや耐性菌が少ない傾向がみられた。CEZ との間の交差耐性では、大きな差はみられなかった (Table 1, Fig. 2)。

2) *E. coli*

CTZ の MIC は 3.12~>100 $\mu\text{g/ml}$ の間にあり、CEZ と同等であったが、CEC、CET よりは 2~3 段階すぐれた抗菌力を示した (Table 2, Fig. 3)。

3) *Klebsiella*

CTZ の MIC は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以上にあり CEZ と同等であったが、CEC、CET よりは 1~2 段階すぐれていた (Table 2, Fig. 4)。

4) *Pr. mirabilis*

CTZ の MIC は 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ の間にあり CEZ、CET とほぼ同等で CEC だけやや劣った (Table 2)。

5) *Ps. aeruginosa*

全株、4 薬剤とも 100 $\mu\text{g/ml}$ より高い MIC であった。 (Table 2)。

Fig. 2 Cross resistance of CTZ and CEZ

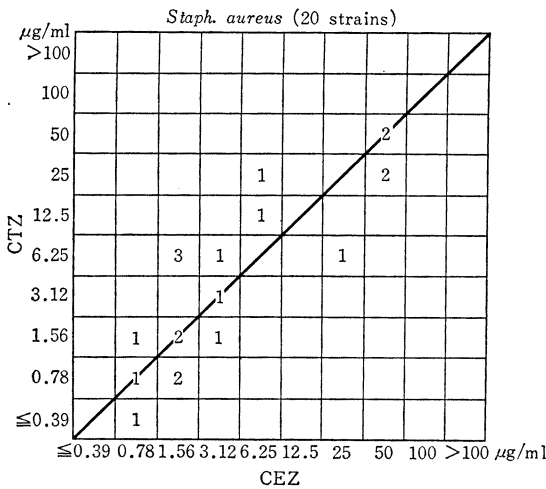


Fig. 3 Cross resistance of CTZ and CEZ

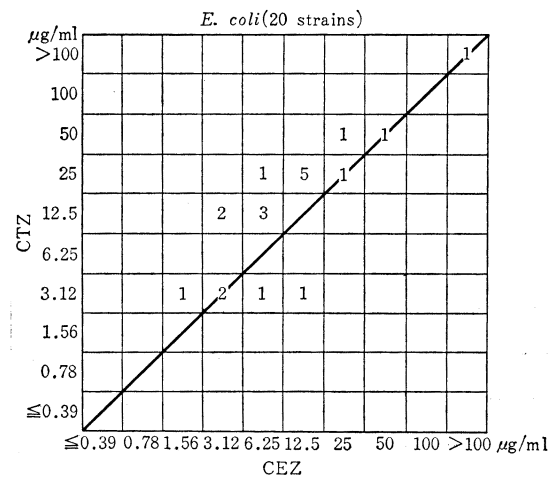
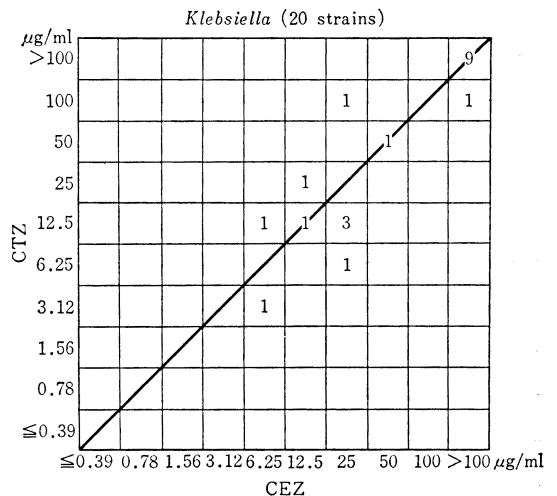


Fig. 4 Cross resistance of CTZ and CEZ



2. ヒト血清中濃度および尿中排泄 (cross over)

1) 静注

(1) 血清中濃度

500 mg 静注時, ヒト血清希釈では1/4時間後平均 39.5 $\mu\text{g/ml}$, 1/2時間後平均 22.8 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後は6例中3例が測定不能であった。いっぽう 1,000 mg 静注時, 1/4時間後平均 73.5 $\mu\text{g/ml}$, 1/2時間後 49.5 $\mu\text{g/ml}$ で, 4時間後でも全例測定可能で, 6時間後でも1例だけは測定可能であった。1,000 mg 静注時血清中濃度は 500 mg 静注時の血清中濃度の約2倍

で dose response が認められた (Table 3, Fig. 5)。

同じ血清中濃度を pH 7.0, PBS 希釈では, ヒト血清希釈の血清中濃度値の約半分値で1/4時間後に 500 mg 静注では 17.7 $\mu\text{g/ml}$, 1,000 mg 静注では 34.7 $\mu\text{g/ml}$ で, 以後時間とともに減少し, 6時間後には, 測定不能であり, 同様に dose response が認められた (Table 3, Fig. 6)。

(2) 尿中濃度および尿中排泄率

500 mg 静注でも, 1,000 mg 静注でも2時間後までにほとんどが排泄され, 前者で 74.0%, 後者では 79.3

Table 2 Distribution of sensitivity of clinically isolated gram negative bacilli to CTZ and other antibiotics

Bacteria	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											No. of strains	
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100		>100
<i>E. coli</i>	CTZ						5		5	7	2		1	20
	CEZ					1	4	5	6	2	1		1	20
	CET									3	6	8	3	20
	CEC								9	7	2		2	20
<i>Klebsiella</i>	CTZ						1	1	5	1	1	2	9	20
	CEZ							2	2	5	1		10	20
	CET									2	7	4	7	20
	CEC										2	6	12	20
<i>Pr. mirabilis</i>	CTZ							1	7	2				10
	CEZ							3	4	1	1	1		10
	CET							1	7	2				10
	CEC									9			1	10
<i>Ps. aeruginosa</i>	CTZ												10	10
	CEZ												10	10
	CET												10	10
	CEC												10	10

Table 3 Serum levels of CTZ administered 500 and 1,000 mg I. V. in 6 healthy volunteers (cross over method)

Volunteers	Name	Sex	Body weight	Age
A	A.I.	M	50 kg	38
B	R.Y.	M	58 kg	33
C	Y.K.	M	59 kg	33
D	A.T.	M	60 kg	27
E	K.F.	M	75 kg	57
F	Y.T.	M	50 kg	25

Dose : 500mg

Volunteers	Serum levels in hour ($\mu\text{g/ml}$)					
	0.25	0.5	1	2	4	6
A	53.0 * (24.0)**	32.0 (14.0)	12.0 (4.8)	8.4 (3.2)	1.6 (0.5)	— ***
B	36.0 (16.0)	21.5 (8.9)	11.7 (4.6)	6.0 (2.2)	1.0 (0.3)	—
C	38.0 (17.0)	22.0 (9.3)	8.7 (3.3)	4.7 (1.7)	—	—
D	26.5 (11.5)	19.5 (8.0)	9.3 (3.4)	4.2 (1.5)	—	—
E	42.5 (19.0)	22.5 (10.7)	15.0 (6.1)	8.2 (3.1)	1.1 (0.3)	—
F	41.0 (18.5)	19.0 (7.9)	8.0 (3.1)	2.7 (0.9)	—	—
Mean	39.5	22.8	10.8	5.7	0.6	—
S.D.	8.7	4.7	2.6	2.3		
(Mean S.D.)	(17.7) (4.1)	(9.8) (2.3)	(4.2) (1.2)	(2.1) (0.9)	(0.2)	(—)

Dose : 1,000mg

Volunteers	Serum levels in hour ($\mu\text{g/ml}$)					
	0.25	0.5	1	2	4	6
A	90.0 * (43.0)**	64.0 (30.0)	32.0 (14.0)	15.0 (6.0)	4.7 (1.7)	— ***
B	56.0 (26.0)	41.0 (18.5)	21.5 (8.9)	9.4 (3.6)	2.4 (0.8)	—
C	80.0 (38.0)	48.0 (22.0)	25.0 (10.5)	8.4 (3.2)	1.6 (0.6)	—
D	66.0 (31.0)	46.0 (20.5)	21.0 (8.8)	8.0 (3.1)	1.2 (0.4)	—
E	80.0 (38.0)	53.0 (24.0)	30.0 (13.0)	13.6 (5.4)	6.0 (2.2)	2.4 (0.8)
F	69.0 (32.0)	45.0 (20.0)	20.0 (8.4)	7.2 (2.7)	1.2 (0.4)	—
Mean	73.5	49.5	24.9	10.3	2.9	0.4
S.D.	12.2	8.1	5.0	3.2	2.0	
(Mean S.D.)	(34.7) (6.1)	(22.5) (4.1)	(10.6) (2.4)	(4.0) (1.4)	(1.0) (0.8)	(—)

* Standard : Human serum

*** — : <0.6 $\mu\text{g/ml}$

** () : PBS (pH7.0)

(—) : <0.2 $\mu\text{g/ml}$

%が回収され、6時間後回収率は前者で83.6%、後者では88.3%であった (Table 4, Fig. 7)。

2) 筋 注

(1) 血清中濃度

500 mg 筋注では、6例中3例が1/4時間後に、2

例が1/2時間後に peak を示し、残りの1例では、1/4、1/2時間値とも同じで、peak を示し、時間とともに減少して6時間後では全例測定不能であった。

1,000 mg 筋注では、1/4時間後に3例、1/2時間後に2例が peak を示し、1/4、1/2時間とも peak であ

ったのが1例で時間とともに次第に減少し、6時間後でも5例は測定可能であり、500 mg 筋注時の値の約2倍を示した (Table 5, Fig. 8, 9)。

静注時と比べると 1/4, 1/2 時間後は静注のほうが高値であるが、1, 2, 4 および 6 時間後では筋注のほうが高値で、静注ほどすみやかに排泄されないためと考えられた。

(2) 尿中濃度および尿中排泄

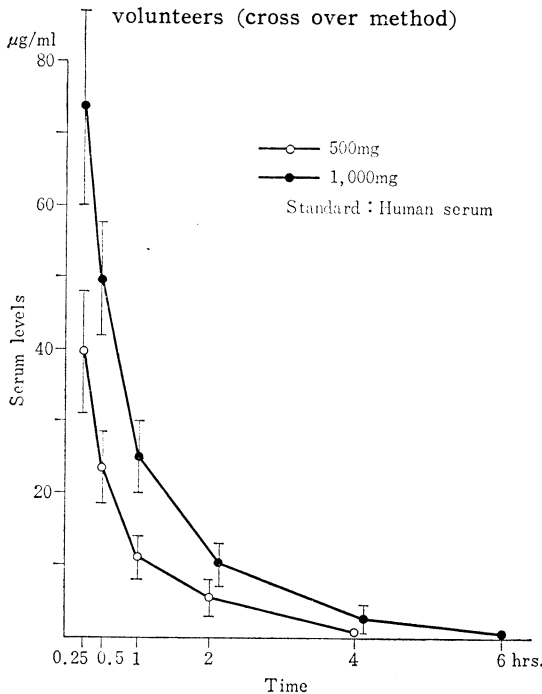
500 mg 筋注では2時間までに 57.5% が、1,000 mg 筋注では 60.3% が排泄されるが、静注に比べると約 17~19% 程少ない。しかし筋注では2~4時間後の尿中排泄率が静注時よりは多く、500 mg 筋注で 17.7%, 1,000 mg 筋注で 19.5% と、静注時の2倍以上、尿から排泄されている。そして6時間後の回収率は 500 mg 筋注で 79.2%, 1,000 mg 筋注では 84.3% で静注よりも5%程度少なくなっている (Table 6, Fig.10)。

3. 臨床成績

昭和49年10月から昭和50年4月までに当科を受診した呼吸器感染症8例、尿路感染症4例、胆道感染症3例、敗血症1例、計16例に本剤を投与した (Table 7)。

投与量は、1日 0.5~4.0 g を筋注で1日1~4回に

Fig. 5 Serum levels of CTZ administered 500 and 1,000 mg I.V. in 6 healthy volunteers (cross over method)



分けて投与し、投与期間は3~25日間で平均12日であった。投与総量は、9.0~56.0 g で平均投与量は 27.0 g であった。

検出菌は、尿路感染症4例中2例に *Serratia* が、残り2例は *Klebsiella* とグラム陽性球菌がそれぞれ検出され、呼吸器感染症では8例中4例に菌が検出され、

Fig. 6 Serum levels of CTZ administered 500 and 1,000 mg I. V. in 6 healthy volunteers (cross over method)

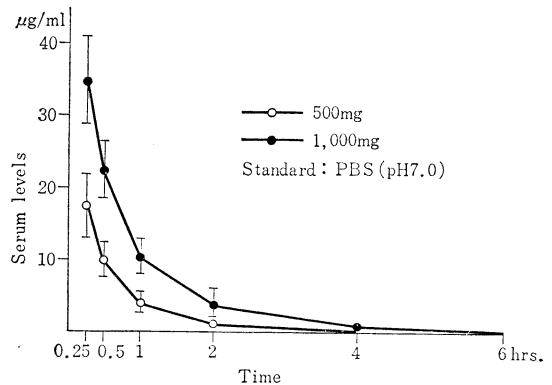
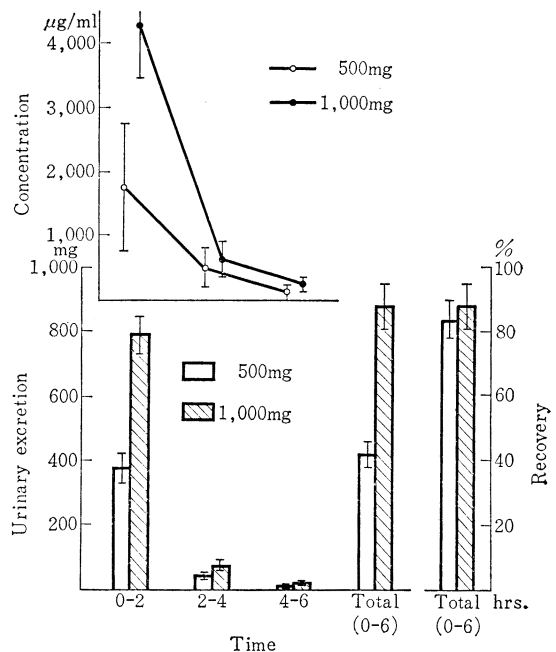


Fig. 7 Urinary excretion of CTZ administered 500 and 1,000 mg I. V. in 6 healthy volunteers (cross over method)



Serratia, *Pseudomonas* の単独検出が各1例, *Klebsiella* と *Pr. morganii*, *Klebsiella* と *Staph. epidermidis* の混合検出が各1例に認められた。また, 敗血症では *Klebsiella* が検出されたが胆道感染症の3例では, 菌は検出されなかった。

臨床的には著効4例, 有効9例, 無効3例で有効率81.3%であった。

副作用としては, 特記すべきものはなく, また肝, 腎機能検査でも, 検査し得た範囲では, とくに本剤によると思われる異常値は認められなかった (Table 8, Fig. 11)。

次に2, 3症例を示す。

症例1 M.H., 40才, 女, 腎盂腎炎 (Fig. 12)

背部の痛みおよび39℃の発熱, 腰痛あり。近医で治療を受けたがよくならず外来を受診し入院。入院時, 38.6℃, 白血球数 8,900, 血沈1時間 136 mm と亢進し, 尿蛋白 28 mg/dl, 尿沈渣で白血球多数を認め, 尿培養でグラム陽性球菌 10^3 /ml 認められた。入院後, CTZ

Fig. 8 Serum levels of CTZ administered 500 and 1,000 mg I.M. in 6 healthy volunteers (cross over method)

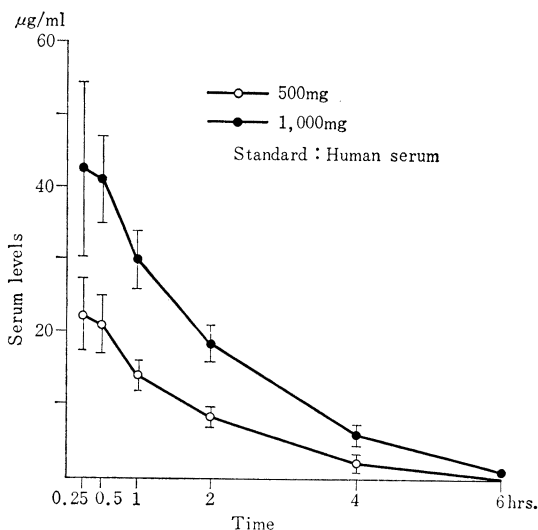


Table 4 Urinary excretion of CTZ administered 500 and 1,000 mg I.V. in 6 healthy volunteers (cross over method)

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	780	445	347.1	580	60	34.8	260	55	14.3	396.2	79.2
B	800	415	332.0	415	130	54.0	44	230	10.1	396.1	79.2
C	2,000	215	430.0	275	140	38.5	25	225	5.6	474.1	94.8
D	1,300	270	351.0	283	120	34.0	52	110	5.7	390.7	78.1
E	2,380	160	380.8	1130	45	50.9	210	60	12.6	444.3	88.9
F	3,150	120	378.0	220	120	26.4	26	110	2.9	407.3	81.5
Mean	1,735	271	369.8	484	103	39.8	103	132	8.5	418.1	83.6
S.D.	945	134	35.0	342	40	10.6	104	78	4.5	33.6	6.7

Dose : 1,000mg

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	3,250	250	812.5	640	135	86.4	365	65	23.7	922.6	92.3
B	5,500	130	715.0	233	250	58.3	200	90	18.0	791.3	79.1
C	4,500	200	900.0	580	95	55.1	180	70	12.6	967.7	96.8
D	3,400	220	748.0	760	90	68.4	205	70	14.4	830.8	83.1
E	4,750	170	807.5	930	110	102.3	315	68	21.4	931.2	93.1
F	4,500	172	774.0	670	98	65.7	180	64	11.5	851.2	85.1
Mean	4,317	190	792.8	636	130	72.7	241	71	16.9	882.5	88.3
S.D.	852	42	64.0	232	61	18.2	79	10	4.9	68	6.8

* Concentration ** Volume *** Excretion

1回 500mg 1日2回筋注したところ3日目には解熱し、尿蛋白も陰性化し、沈渣中の白血球数も減少し、尿培養でも菌は認められなかった。血沈も徐々に正常化し、本剤は9病日で中止し、他剤に変更した。筋注後の注射部位のだるさは訴えたが、筋注を中止する程のこともなく継続可能であった。入院時、GOT、GPTがやや高値を示していたが、本剤投与中および投与後には、正常値に復し臨床的にも細菌学的にも著効と判定した症例である。

症例 14 T. U. 43才，男，胆石症胆のう炎 (Fig. 13)

発熱，右季肋部痛，黄疸のため来院。ABPC 1.0gを投与し，一時解熱していたが，4日後に入院。入院時，白血球数 6,200 で体温 36.7℃ と正常であったが，黄疸および右季肋部痛は著しく，入院2日目より CTZ 1日 2.0gの筋注を行なった。4日目に 38.1℃ の発熱，白血球数も 8,600 とやや増加したが，胆汁培養では菌

Fig. 9 Serum levels of CTZ administered 500 and 1,000 mg I.M. in 6 healthy volunteers (cross over)

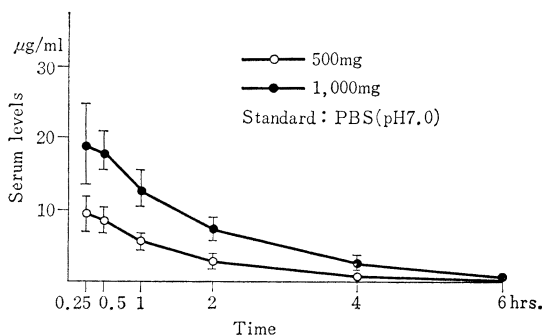


Table 5 Serum levels of CTZ administered 500 and 1,000 mg I.M. in 6 healthy volunteers (cross over method)

Volunteers	Name	Sex	Body weight	Age
A	M.M.	M	57 kg	27
B	J.C.	M	66 kg	26
C	A.I.	M	50 kg	38
D	Y.K.	M	59 kg	33
E	A.T.	M	60 kg	27
F	S.O.	M	70 kg	38

Dose : 500mg

Volunteers	Serum levels in hour (µg/ml)					
	0.25	0.5	1	2	4	6
A	20.0 * (8.4)**	18.0 (7.4)	13.0 (5.2)	8.4 (3.2)	2.8 (1.0)	— ***
B	29.0 (12.5)	24.0 (10.0)	14.5 (5.8)	8.2 (3.1)	2.4 (0.8)	—
C	27.0 (11.5)	27.0 (11.5)	17.0 (7.0)	9.3 (3.6)	1.2 (0.4)	—
D	18.0 (7.4)	18.5 (7.8)	14.0 (5.6)	8.4 (3.2)	2.6 (0.9)	—
E	16.5 (6.8)	17.0 (7.0)	12.5 (4.9)	8.8 (3.4)	4.1 (1.5)	—
F	22.5 (9.6)	20.0 (8.4)	13.5 (5.5)	7.1 (2.7)	0.9 (0.3)	—
Mean	22.2	20.8	14.1	8.4	2.3	—
S.D.	5.0	3.9	1.6	0.7	1.2	—
(Mean S.D.)	(9.4 2.3)	(8.7 1.7)	(5.7 0.7)	(3.2 0.3)	(0.8 0.4)	(—)

Dose : 1,000mg

Volunteers	Serum levels in hour ($\mu\text{g/ml}$)					
	0.25	0.5	1	2	4	6
A	38.0* (16.5)**	35.0 (15.2)	24.0 (10.0)	16.5 (6.8)	6.9 (2.6)	1.1 (0.4)
B	57.0 (26.0)	46.0 (17.9)	30.0 (13.0)	16.5 (6.8)	4.0 (1.4)	—***
C	52.0 (23.5)	48.0 (22.0)	36.0 (16.0)	21.0 (8.8)	6.2 (2.3)	0.9 (0.3)
D	44.0 (19.5)	44.5 (20.0)	31.0 (13.5)	16.5 (6.8)	7.3 (2.8)	1.2 (0.4)
E	36.0 (16.0)	36.0 (16.0)	28.5 (12.2)	18.5 (7.6)	5.9 (2.2)	0.9 (0.3)
F	27.0 (11.5)	36.0 (16.0)	31.0 (13.5)	22.0 (9.2)	5.4 (2.0)	0.9 (0.3)
Mean	42.3	40.9	30.1	18.5	6.0	0.8
S.D.	11.0	5.9	3.9	2.5	1.2	0.1
(Mean)	(18.8)	(17.9)	(13.0)	(7.7)	(2.2)	(0.3)
(S.D.)	(5.3)	(2.7)	(2.0)	(1.1)	(0.5)	(0.1)

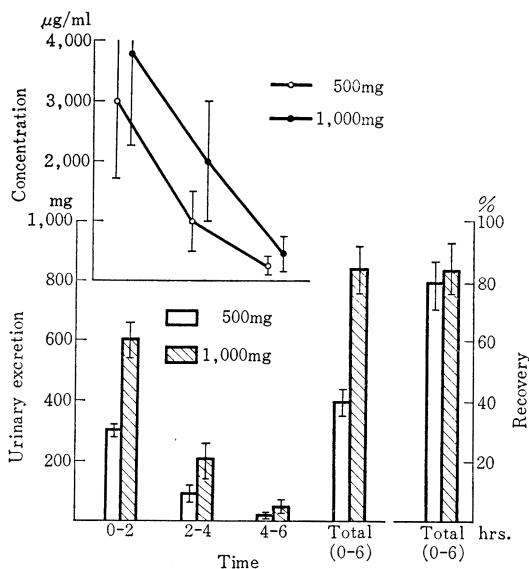
* Standard : Human serum

*** - : <0.6 $\mu\text{g/ml}$

** () : PBS (pH7.0)

(-) : <0.2 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 10 Urinary excretion of CTZ administered 500 and 1,000 mg I.M. in 6 healthy volunteers (cross over method)



は認められなかった。徐々に解熱し高値を示していた GOT, GPT, Al-P, アミラーゼ値も次第に正常化し、臨床症状もよくなり、本剤18日間投与で中止した。肝機能検査値は当初より高値であったが、本剤投与によると思われる異常値は認められず、臨床的に著効と判定した症例である。

考 察

CTZ は、新しい Cephalosporin 系抗生物質で抗菌スペクトラム、抗菌力については、CEZ にほぼ類似しているが体内動態でやや異なる点がみられている。

我々の研究でも *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* それぞれ 20 株についての MIC を CEZ, CTZ で比較してみても、Fig. 2, 3, 4 で示したように、*Staph. aureus*, *Klebsiella* ではほぼ同じで、*E. coli* では CEZ のほうが CTZ よりややすぐれた MIC を示したが大差はないと考えられた。日本化学療法学会総会新薬研究会報告 (II) Ceftazidime では、*Pr. mirabilis* で、CTZ のほうが CEZ よりやや感受性が高いとの報告がある。しかし我々が行なった *Pr. mirabilis* 10 株については両薬剤間に感受性の差は認められなかった。次に体内動態での CEZ と異なる点は、一般的に筋注では peak は 1/2 ~ 1 時間後にあるが、CTZ では筋注後の peak が 1/4 または 1/2 時間後にあり、CEZ で 1 時間

後に peak がみられる点と比べても CTZ は吸収の早いことがうかがわれた。この影響が尿中排泄にもうかがわれ、新薬研究会報告によると筋注では CEZ と比べ、最初の 1 時間までの回収率に大きな差がみられ、CTZ 43.6% の回収率に比べ CEZ 15.1% である。我々の研究では 1 時間目に採尿しなかったため、単純には比較できないが、2 時間までに 500 mg 筋注で 57.5%、1,000 mg 筋注で 60.3% が回収されており、排泄もかなり早いことがうかがわれる。しかし 2~4 時間後でも 500 mg では 1,017 $\mu\text{g/ml}$ 、1,000 mg 筋注では 1,982 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度に認められ、それぞれ 17.7%、19.5% と最初の 2 時間の約 1/3 の排泄率があり、有効尿中濃度が保たれるであろうと考えられた。

回収率は、新薬研究会報告に比べ我々の成績のほうが、10% 程度多く、しかも 500 mg より 1,000 mg 投与のほうが多く回収されている。これらの差は、個人差にもよると思われるが測定法での希釈に何を扱うかによ

ても多少の違いはでてくるものと考えられる。

次に臨床成績では、16 例中 13 例に著効または有効で有効率 81.3% とかなり高い。これらを疾患別でみると、呼吸器感染症が 7 例中 4 例に有効で 57.1% の有効率であった以外は、尿路感染症、胆道感染症ともそれぞれ 4 例中 4 例、3 例中 3 例有効で新薬研究会報告の呼吸器感染症が 79.8%、尿路感染症 67.1%、胆道感染症 68.4% の有効率と比べると、呼吸器感染症が逆である以外は、尿路、胆道感染症ともすばらしい臨床成績を示した。しかし、症例数が少ない点、また症例の重症度も同じでない点から有効率だけを比較するのは、問題が残るであろう。

副作用は、認められず、16 例と症例数は少ないが比較的使い易い抗生剤である印象を受けた。

臨床検査成績では、検査し得た範囲では GOT の異常値内での上昇 4 例、GPT も同じく 4 例、Al-P は 3 例、BUN は 1 例にみられた。

Table 6 Urinary excretion of CTZ administered 500 and 1,000 mg I. M. in 6 healthy volunteers (cross over method)

Volunteers	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	3,800	68	258.4	760	100	76.0	300	70	21.0	355.4	71.1
B	4,700	62	291.4	1,500	48	72.0	480	32	15.4	378.8	75.8
C	1,200	250	300.0	240	265	63.6	200	60	12.0	375.6	75.1
D	1,700	180	306.0	1,100	80	88.0	240	80	19.2	413.2	82.6
E	3,450	85	293.3	1,020	140	142.8	170	200	34.0	470.1	94.0
F	2,750	100	275	1,480	60	88.8	260	70	18.2	382.0	76.4
Mean	2,933	124	287.4	1,017	116	88.5	275	85	20.0	395.9	79.2
S.D.	1,319	75	17.6	474	80	28.3	110	59	7.6	40.9	8.2

Dose : 1,000mg

Volunteers	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	5,500	92	506.0	2,550	66	168.3	920	56	51.5	725.8	72.6
B	5,600	122	683.2	1,300	104	135.2	370	61	22.6	841.0	84.1
C	3,120	190	592.8	600	240	144.0	360	90	32.4	769.2	76.9
D	3,180	200	636.0	1,780	120	213.6	120	400	48.0	897.6	89.8
E	1,440	425	612.0	2,480	110	272.8	310	200	62.0	946.8	94.7
F	3,900	150	585.0	3,180	75	238.5	640	80	51.2	874.7	87.5
Mean	3,790	197	602.5	1,982	119	195.4	453	148	44.6	842.5	84.3
S.D.	1,585	119	59.1	940	63	55.1	283	134	14.4	82.4	8.3

* Concentration ** Volume *** Excretion

Table 7 Clinical results of CTZ treatment

Case Name Sex Age	Diagnosis	Daily dose(g)	Duration (days)	Causative organism	Response	Side effect	Remarks
1. M.H. F 40	Pyelonephritis	0.5×2	9	GPC	Excellent	—	Temperature dropped Urinary findings improved
2. Y.T. M 67	Pyelitis, Pulmonary mixed infection Cerebral embolism	0.5×2	14	<i>Serratia</i> (urine) <i>Klebsiella</i> (sputum)	Good	—	Temperature dropped
3. Sa.K. M 69	Cholelithiasis Cholecystitis	2.0×2	7		Good	—	Temperature dropped Neutrocyte → Normal
4. O.J. M 17	Pulmonary mixed infection Wegenr's granulomatosis	1.0×2	25	<i>Serratia</i>	Good	—	Temperature dropped Neutrocyte → Normal Improvement of lung findings.
5. K.Y. M 36	Bronchitis Gastric cancer	1.0×3	3		Good	—	Temperature dropped
6. O.Y. M 31	Chronic myelogenous leukemia Sepsis	2.0×2	12	<i>Klebsiella</i>	Good	—	Temperature dropped Bacteria in blood disappeared
7. T.M. F 44	Pulmonary mixed infection Gastric cancer	1.0×2	12		Poor	—	
8. S.K. M 56	Bronchiectasis	0.5×1 1.0×1	2 18	<i>Pseudomonas</i>	Good	—	Sputum ↓
9. K.N. M 70	Bronchopneumonia	1.0×2	5	—	Poor	—	Temperature not dropped Chestshadow unchanged
10. T.U. F 74	Pyelonephritis Osteoporosis, Liver cirrhosis, Cholelithiasis	1.0×2	14	<i>Klebsiella</i>	Good	—	Temperature dropped Urinary findings improved
11. K.N. M 70	Cystitis Liver cirrhosis	0.5×1 1.0×1	6	<i>Serratia</i>	Good	—	Temperature dropped Leucocyte in urine disappeared
12. I.M. M 31	Cholecystitis	2.0×2	10	—	Excellent	—	Temperature dropped Neutrocyte → Normal
13. Y.K. F 48	Interstitial pneumonia	1.0×3 1.0×2	3 8	—	Poor	—	Temperature relapsed
14. T.U. M 43	Cholecystitis Cholelithiasis	1.0×2	18	—	Excellent	—	Temperature dropped Liver functions improved
15. K.U. M 36	Bronchiectasis Malignant lymphoma	1.0×2	15	<i>Klebsiella</i> <i>Pr. morgani</i>	Good	—	Temperature dropped Sputum ↓
16. H.Y. M 16	Pulmonary abscess	1.0×4	14	<i>Staph. epidermidis</i> (#) <i>Klebsiella</i> (#)	Excellent	—	Chestshadow improved

Table 8 Laboratory findings before and after administration of CTZ

Case	GOT(10~28mu/ml)		GPT(3~24mu/ml)		Al-P(24~88K.A.unit)		BUN(6~18mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	77	27	70	33	149	98	10	10
2	67	44	165	61	206	310	19	26
3	775	46	250	12	1484	746	86	
4	27	15	24	31	111	78	10	9
5		37		24				
6	90	470	385	630		316	28	22
7	62	229	53		260	450	9	13
8	34	30	42	30			13	13
9	30		33					
10	47		27		697	806	12	8
11	30	43	33	57		130		
12	17	22	23	36	85	65	5	5
13	41	73	48	47	69	62		7
14	451	17	780	14	423	72		
15	23	25	22	19	121	119	7	8
16	41		19		75		10	

Fig. 11 Laboratory findings before and after administration of CTZ

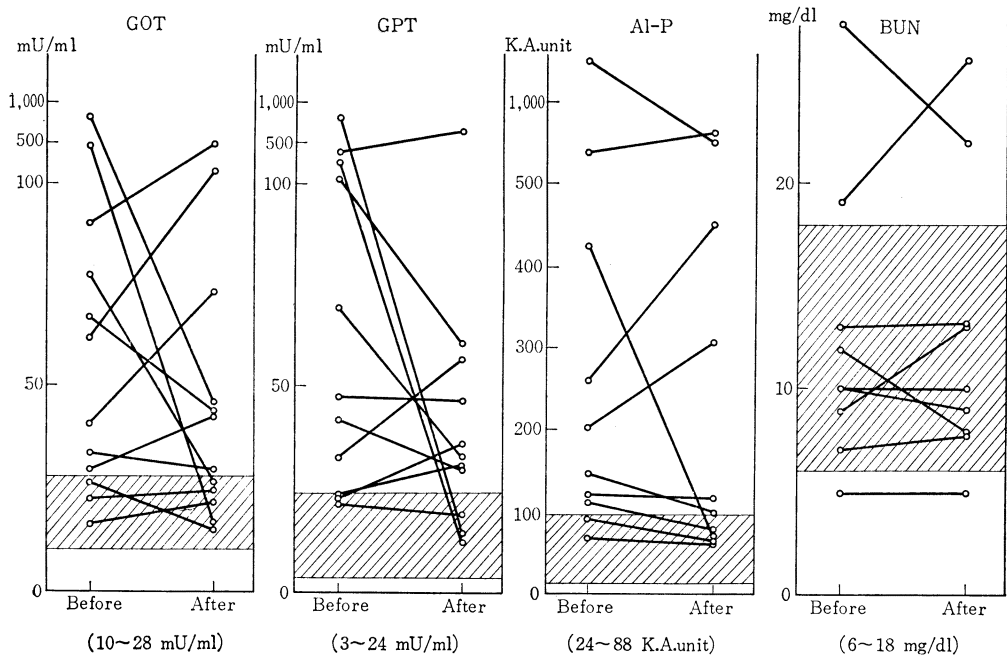


Fig. 12 Case 1 M. H. 40 yrs. F. Pyelonephritis

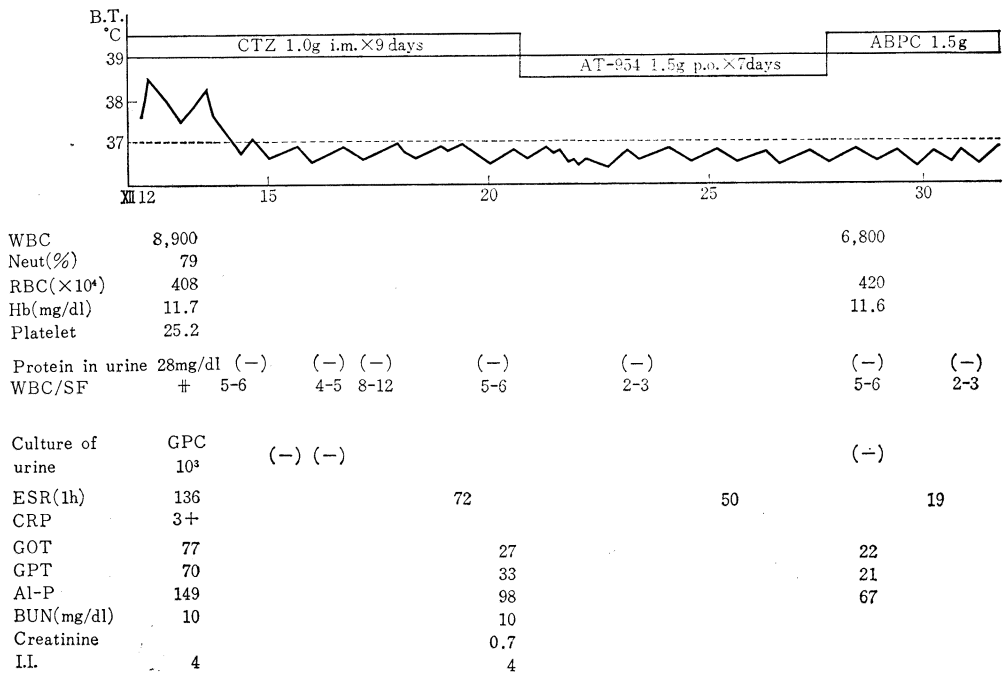
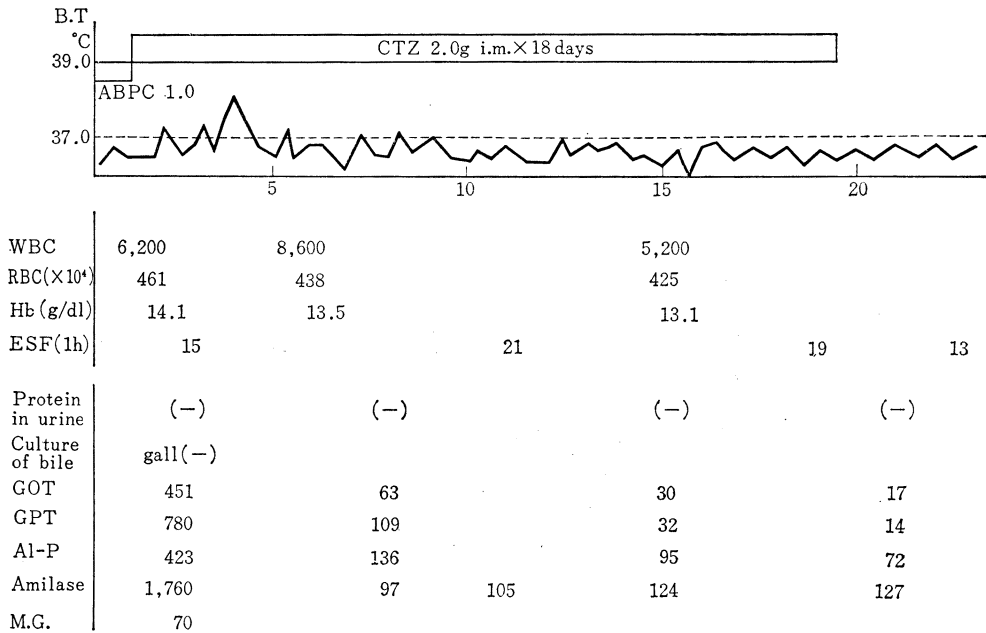


Fig. 13 Case 14 T.U. 43 yrs. M. Cholelithiasis, Cholecystitis



ただ肝機能検査値に本学中検の正常値の値からはずれ
る症例が多いが、これは正常値にも問題があるのではな
いかと思われる。BUN, AI-P の上昇した症例2は、
意識障害を伴っており、GOT, GPT の上昇した症
例6は慢性骨髄性白血病急性増悪に敗血症合併例で、白
血病治療に輸血や抗白血病剤が種々使用されている。症
例7は末期胃癌例で、肝転移もみられている例である。
また症例11は肝硬変症を、AI-P の上昇した症例10は
投与前値がすでに高く、骨粗鬆症、肝硬変症および胆石
症を伴っており、いずれも本剤投与による影響とは思
われなかった。

抗菌力では、CEZ と大差はみられなかったが、吸収
が速いため早急に血中濃度を高めたい時には、筋注でも
充分使用し得る抗生剤であると考えられた。

ま と め

新しい Cephalosporin 系抗生剤 CTZ について検
討し、基礎的ならびに臨床的に下記のような成績がえら
れた。

1. *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pr. mi-
rabilis* についての抗菌力では CEZ とほとんど同じで
あった。

2. 血中濃度では、筋注で特長がみられ、peak は
1/4 ~ 1/2 時間後に認められた。

3. 尿中へは2時間までにほとんどが排泄され、6時
間までの回収率は、静注、筋注とも80%以上であった。

4. 臨床的には、16例の内科領域諸感染症に用い著
効4例、有効9例で、有効率81.3%であった。

5. 副作用としては、特記すべきものはなく、臨床検
査値への影響も認められなかった。

6. CEZ と比べて、筋注時の吸収が早いという特長
がみられ、抗菌力の面でも臨床的にも差は認められな
かったが、この特長を生かした用い方をすれば、さらに有
用な抗生剤となるであろう。

御指導、御校閲をいただいた福島孝吉教授に深謝し、
臨床例を担当された教職員各位に感謝する。

文 献

- 1) OGAWA. H. *et al*: Abstract of papers present-
ed at the 14 th Interscience Conference on
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974
- 2) 第23回日本化学療法学会総会研究会報告(II) Ce-
ftezole, 1975
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定
法(1974年改訂)。Chemotherapy 23(8): 1, 1974
- 4) 伊藤 章, 他: Cefazolin の内科領域における基礎
的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 18(5): 591
~603, 1970

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE IN INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, RYUICHIRO YAMAZAKI, HSING TUNG HSIEH and KOKICHI FUKUSHIMA

The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine

(Director: Prof. KOKICHI FUKUSHIMA)

YOICHIRO KAMINAGA, ATSUSHI TAGUCHI and RIEKO FURUYAMA

Central Laboratories, Yokohama City University, Medical School

Laboratory and clinical investigations have been carried out on ceftazole (CTZ), a new cephalosporin
antibiotic, and following results were obtained.

1) Antimicrobial activity of CTZ against clinically isolated *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* and *Pr. mirabilis*
was almost the same as that of cefazolin.

2) The peak blood concentration of CTZ was obtained 1/4 ~ 1/2 hours after a single intramuscular
administration.

3) Average urinary recoveries of 6 healthy volunteers were over 80% within 6 hours after intravenous and
intramuscular administration.

4) Clinically, CTZ was applied to 16 patients with infectious diseases, and 13 out of 16 patients were
improved.

5) No side effect was noticed