

## Ceftezole に関する臨床的研究

関 根 理・薄 田 芳 丸・青 木 信 樹

若 林 伸 人・桶 口 興 三

信楽園病院

Ceftezole (CTZ) は本邦において開発された, Cefazolin (CEZ) 類縁のすぐれた新合成 Cephalosporin 系抗生剤である。生体からの排泄は CEZ と同様, 主として腎から行なわれるが, 腎機能正常者では血中濃度半減期は 1.1 時間と CEZ よりも短いとされている<sup>1)</sup>。

われわれは血液透析をうけている腎不全患者に CTZ を投与したときの血中濃度を測定し, また腎不全例を含む 17 例の感染症例に CTZ を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

## 腎不全患者における血中濃度

## 1. 対象

信楽園病院において長期血液透析をうけている Ccreat 5 以下の腎不全患者 6 例である。

## 2. 方法

3 例は非透析日に CTZ 1g を 20% ブドウ糖液 20 ml とともに約 5 分をかけて静注し, 1, 3, 6, 24 時間後に採血して血中濃度を測定した。他の 3 例は透析開始 1 時間前に同様に静注し, 1 時間後 (透析開始時), 3, 6 時間後 (透析終了 1 時間前), そして 24 時間後に採血して血中濃度を測定した。測定は *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする, 宮村, 金沢の薄層カップ法<sup>2)</sup> によ

り, 標準曲線は血清希釈で作成して行なった。

## 3. 結果

非透析時の 3 例の平均は 1 時間後 120, 6 時間後 90  $\mu\text{g/ml}$  と高値を得た。24 時間後でも 48  $\mu\text{g/ml}$  であった。透析日の 3 例の平均は透析開始時の 112 (非透析例との差 8) から 3 時間後の 96 (非透析例との差 11), 透析終了時の 73 (非透析例との差 17)  $\mu\text{g/ml}$  とやや血中濃度の低下が速いが, 以後 24 時間後までの低下は非透析の場合とおおよそ同様であった (Table 1, Fig. 1)。

この成績は cross over ではないが, 3 例の平均であって cross over の場合とだいたい同じ信頼度をもつと思われる。途中, 6 時間の血液透析があっても, 24 時間後で 35  $\mu\text{g/ml}$  と充分高い血中濃度が維持されていた。

## 臨床成績

## 1. 対象

昭和 49 年 9 月から昭和 50 年 2 月の間に信楽園病院に入院した 17 症例で男性 7 例, 女性 10 例, 年齢は 22 才から 84 才までである。呼吸器感染症 9 例, 肝, 胆道感染症 2 例, 尿路感染症 6 例であった。原因菌は呼吸器感染症例では明らかでないものが多く, *Sirept. pneumoniae*

Table 1 Serum levels of CTZ in uremic patients (1 g i.v. injection)

Patient		Age (yr)	Sex	B.W. (kg)	Dialyser	Serum level in hour ( $\mu\text{g/ml}$ )			
						1	3	6	24
off H.D.	S.K.	30	M	55		120	110	83	69
	Y.T.	50	M	55		107	99	89	31
	O.Y.	33	M	47		132	113	98	44
	Mean					120	107	90	48
on H.D.	S.H.	50	M	42	DC - 7	113	109	69	31
	H.S.	40	M	54	DC - 7	114	115	93	38
	T.K.	22	M	60	DC - 7	110	64	56	36
	Mean					112	96	73	35

H.D.: Hemodialysis

1例, *E. coli* が連続的に分離されたもの1例があっただけで, 尿路感染症では *E. coli* 3例, *Pr. mirabilis* 1例で他は不明であった。

## 2. 投与量, 方法

呼吸器感染症では1回0.5~1gを1日2回または3回筋注し, 肝, 胆道感染症では1回1gを1例は1日3回, 1例は1日6回筋注した。尿路感染症では1回0.5gを1日2~4回筋注した。血液透析をうけている嚢胞腎感染例は1日に1回1gを連日筋注した。1日量の最高は6g, 総投与量の最高は108gであった。

## 3. 効果: 下記の判定基準に従った (Table 2, 3)。

著効: イ) 原因菌が明らかな場合は原因菌の消失と臨床症状の改善をみたもの。ロ) 原因菌不明であっても, 臨床症状の急速な改善をみたもの。ハ) 他の抗生剤治療が無効で CTZ に変更して効果のみられたもの。

有効: 原因菌消失と, 臨床症状改善のいずれかがみられたもの。

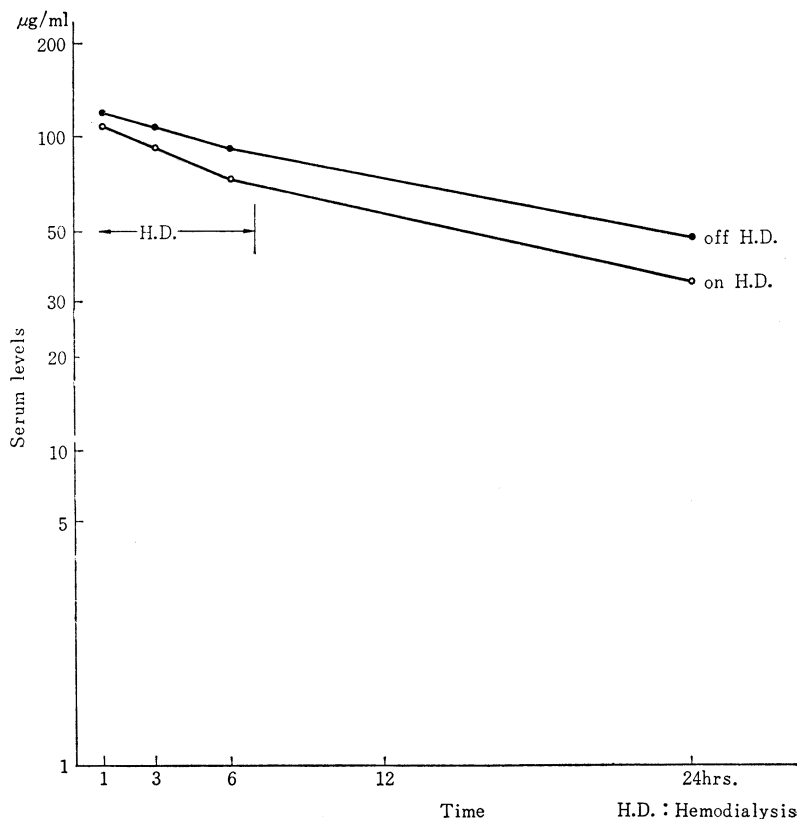
やや有効: 臨床症状の一部あるいは軽度改善をみたもの。

無効: 菌の消失をみず, 臨床症状の不変あるいは増悪をみたもの。

結果は著効3例, 有効9例, やや有効1例, 無効4例であった。

血液透析をうけている腎不全患者の嚢胞腎感染例は, 膿尿はあるが原因菌不明で, 1日1gを16日間投与したが発熱, 腰痛は改善しなかった。肺炎の Y. K. 例は全葉の気管支肺炎で, 喀痰からは *Citrobacter* が連続的に分離された。1日3gを使用したが増悪し, 6日目には重篤な状態となったので他剤に変更した。膿胸の K. Y. 例は病像の主体は結核と思われるが, 白血球増多を伴ない, 混合感染が疑われた。膿汁の好気性, 嫌気性培養は陰性で, 1日3g 8日間の治療では発熱, CRP, 赤沈などの改善はみられなかった。これは後に他の一般抗生剤では改善しているので, やはり混合感染はあったものと考えている。肝膿瘍を疑って1日6gを使用した S. I. 例は解熱傾向をみず, 9日目に心包炎を合併して重篤な状態となったため心のう開窓術を施行し他剤に変更した。他の13例はなんらかの効果がみられた。有効

Fig. 1 Serum levels of CTZ in uremic patients (1 g i.v. injection)



率は76.5%となる。

#### 4. 副作用

筋注時の疼痛はとくに訴えはなく、過敏症としての発疹、発熱などはみられなかった。

投与前、投与中、投与後に腎、肝、骨髓機能に関する検査を行なった。腎機能については BUN および血清クレアチニン、肝機能は Al-P, GOT および GPT, 骨髓機能に関しては末梢血のヘマトクリット、白血球数および好酸球百分比を指標とした。なお、腎不全例では本剤の治療よりも他の因子の影響のほうが大であると考えられるため、表示しなかった。

腎機能では Y.K. 例で BUN が 11 から 33 と上昇したが、血清クレアチニンは正常であり尿所見にも腎障害と思われるものはなかった。

肝機能は対象疾患あるいは合併症によって投与前から異常値を示したものがあり、投与後に改善されたものと異常値の続いていたものがあったが、本剤投与によって明らかに、肝機能障害を起したと思われるものはなかった。

骨髓機能においても抑制をきたしたと思われるものはなかった。好酸球百分比の有意の上昇をきたしたものが

3例あったが、発疹、肝機能障害などを伴ったものはなかった。

#### 考 按

CTZ は CEZ と類似の構造を有し、抗菌力、体内動態は若干異なるが、投与方法、投与量は通常の感染症で CEZ に準じて行なわれている。腎機能正常者における本剤投与後の血中濃度およびその半減期については、すでに多くの研究施設の報告がある<sup>1)3)4)5)</sup>。われわれは血液透析をうけている腎不全患者において、その透析日と非透析日にそれぞれ 1 g を投与したときの血中濃度を測定した。結果は透析の影響が若干認められるものの、全般に高い値を維持し、24時間後でも3例平均でそれぞれ 48, 35  $\mu\text{g/ml}$  を示した。しかし、われわれが同じく血液透析をうけている腎不全患者に CEZ 1 g を静注したときの血中濃度が、1時間後 200  $\mu\text{g/ml}$ 、24時間後 78  $\mu\text{g/ml}$  であった<sup>6)</sup>のと比較すると低く、CEZ 0.5 g を投与したときのわれわれや KUNIN らの成績とおおむね同等である。腎機能正常例において CTZ の血中濃度が CEZ よりも低いことはすでに報告されているが<sup>3)9)</sup>、腎不全例においてもその傾向がみられた。腎機能低下時の腎外排泄の機序も考えられるが、CTZ の胆汁中排泄は

Table 2 Clinical results of CTZ therapy

Case	Sex	Age	Diagnosis	Causative organism	Dose			Result	Note
					Daily (g)	Duration (days)	Total		
K.S.	F	56	Bileduct infection	Unknown	1.0×3	10	30.0	Excellent	
N.T.	F	84	Pneumonia	Unknown	0.5×3	12	18.0	Good	
T.K.	M	54	UTI	Unknown	1.0×1	16	16.0	Poor	Uremia
S.I.	F	34	Liverabscess ?	Unknown	1.0×6	8.5	51.0	Poor	Perearditis
F.T.	F	63	Pneumonia	Unknown	1.0×2	18	36.0	Good	Cardiac failure
T.S.	F	54	Pneumonia	Unknown	1.0×2	15	30.0	Good	Apoplexia
Y.K.	F	69	Pneumonia	Unknown	1.0×2	5.5	16.0	Poor	
T.I.	F	61	Pulmonary abscess	<i>E. coli</i> ?	1.0×3	36	108.0	Good	
S.M.	M	76	UTI	<i>E. coli</i>	0.5×3	13	19.5	Excellent	Prostatism
M.H.	M	40	Pneumonia	<i>Srept.pneumoniae</i>	1.0×3	12	36.0	Excellent	
M.F.	F	32	Pneumonia	Unknown	1.0×3	14	42.0	Good	
K.Y.	M	56	Pyothorax	Unknown	1.0×3	8	24.0	Poor	
T.F.	M	76	UTI	<i>Pr. mirabilis</i>	0.5×3	9	13.5	Good	Prostatism
M.S.	M	56	Pneumonia	Unknown	1.0×3	18.5	55.0	Good	
N.S.	F	62	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	0.5×3	15	22.5	Good	
S.G.	F	76	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	0.5×3	34	51.0	Fair	Liver tumor
S.K.	M	22	Fever following kidney biopsy	Unknown	0.5×2 1.0×2	4.5 21.5	47.5	Good	

Table 3 Laboratory findings before and after CTZ therapy

Case	Total dose (g)	Medication	BUN (mg/dl)	Creatine (mg/dl)	Al-P	GOT	GPT	Ht (%)	WBC	Eosin
K.S.	30.0	Before	8	1.1	19.0	70	41	40	16,900	0
		After						36	4,700	7
N.T.	18.0	Before	21	1.5	7.5	42	21	38	4,000	0
		After	21	1.2	5.0	20	7	41	5,700	7
T.K.	16.0	Before	Uremia							
		After								
S.I.	51.0	Before	15	1.0	52.8	55	33	28	14,300	0
		After	13	0.8	37.6	22	11	28	15,200	0
F.T.	36.0	Before	24	1.3	13.5	226	381	41	5,600	2
		After	21	1.0	14.0	51	20	43	6,000	4
T.S.	30.0	Before	24	1.3	7.5	43	43	45	4,800	0
		After	15	0.8	6.5	26	14	41	6,100	0
Y.K.	16.0	Before	11	0.8	8.5	61	20	30	8,100	0
		After	33	0.8	9.5	35	26	31	12,000	0
T.I.	108.0	Before	12	0.5	7.0	18	15	37	2,800	1
		After	14	0.7	6.0	19	13	39	2,800	1
S.M.	19.5	Before	25	2.0	5.5	18	17	40	11,500	4
		After	32	1.9	9.0	23	21	37	8,000	1
M.H.	36.0	Before	11	1.1	6.0	90	98	48	7,700	0
		After	13		7.5	30	53	46	4,100	0
M.F.	42.0	Before	11	0.7	8.0	19	22	35	5,600	4
		After	12	0.6	5.5	35	29	37	7,100	10
K.Y.	24.0	Before	22	1.4	9.0	26	29	41	11,000	0
		After			3.5	20	14	37	9,800	6
T.F.	13.5	Before	9	1.2	5.0	18	17	35	7,100	4
		After			6.0	17	7	34	4,700	1
M.S.	55.0	Before	11	0.9	32.0	35	38	30	14,500	0
		After	9	0.5	12.0	25	21	36	6,700	1
N.S.	22.5	Before	14	0.8	7.0	37	30	31	5,600	2
		After	10	0.7	6.5	19	10	31	4,500	4
S.G.	51.0	Before	18	0.5	27.5	24	8	35	14,400	8
		After	16	0.6	31.0	56	7		18,000	1
S.K.	47.5	Before	9	1.2	5.0	20	22	45	8,000	1
		After	7	1.0	3.0	15	15	39	2,900	0

CEZ よりも少ないとされており<sup>10)</sup>、腎不全例において CTZ の血中濃度が CEZ よりも低いことの理由は明らかでない。いずれにせよ、腎不全患者に対しては 1 日 0.5 g の投与でも通常の感染症ならば効果を期待し得ると思われるが、1 g を連日投与しても異常蓄積のおそれが少ないことは CEZ の場合から推測できる。われわれ

の臨床例のうち、腎不全例に 1 日 1 g を 16 日間使用して、感染症の性質上、効果のなかった症例もあるが、異常蓄積と思われる臨床症状は出現しなかった。

呼吸器感染症、肝、胆道感染症、尿路感染症の 17 例に、それぞれその感染部位に応じた治療を行なった結果は、著効 3、有効 9、やや有効 1、無効 4 例であった。

無効例の中には通常の抗生剤療法では改善が無理と思われるような重症例あるいは難治例が含まれていたと思われるので、このような症例に対する投与量、投与法はさらに検討を要するものと思われる。

腎、肝、骨髄に対する副作用と思われるものはみられなかった。好酸球増多が3例にみられたが、とくに副作用を呈したわけではなく、非特異的なものと考えている。

#### ま と め

1. 血液透析をうけている腎不全患者に CTZ 1 g を静注したときの血中濃度は、3 例の平均で非透析日は 1, 6, 24 時間後、それぞれ 120, 90, 48  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間の透析を行なったときは 6, 24 時間後、それぞれ 73, 35  $\mu\text{g/ml}$  であった。

2. 血液透析例を含む 17 例の感染症例に CTZ を 1 日 1 ~ 6 g まで使用した治療成績は著効 3, 有効 9, やや有効 1, 無効 4 例であった。腎、肝、骨髄への副作用はみとめられなかった。

#### 文 献

- 1) 西田 実, 村川武雄, 他: Ceftezole の基礎評価。第23回日本化学療法学会総会 (誌上発表), 1975
- 2) 宮村定男, 金沢 裕: Terramycin の cup 検定について。J. Antibiotics 4: 470~474, 1951
- 3) 清水喜八郎: Ceftezole の基礎的、臨床的研究。第23回日本化学療法学会総会 (誌上発表), 1975
- 4) 副島林造, 他: Ceftezole に関する研究。第23回日本化学療法学会総会 (誌上発表), 1975
- 5) 中川圭一, 他: Ceftezole の基礎的、臨床的検討。第23回日本化学療法学会総会 (誌上発表), 1975
- 6) 薄田芳丸, 関根 理: 第3回新潟抗生剤投与量研究会, 1974
- 7) 山作房之輔, 薄田芳丸, 関根 理, 他: Cefazolin の基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 18: 604~611, 1970
- 8) KUNIN, C.M. *et al.*: Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency. J. Infect. Dis. 128: 347~353, 1973
- 9) 河盛勇造, 他: Ceftezole に関する実験的ならびに臨床的研究。第23回日本化学療法学会総会 (誌上発表), 1975
- 10) 山本俊幸, 他: Ceftezole 研究会, 1975

## CLINICAL STUDY ON CEFTEZOLE

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA, NOBUKI AOKI,

NOBUTO WAKABAYASHI and KOZO HIGUCHI

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Ceftezole (CTZ) has been studied clinically, and the following results were obtained.

1) CTZ was injected intravenously at a dose of 1 g to the patients with renal insufficiency under hemodialysis, and the blood concentrations were determined. The average values of 3 cases were 120, 90 and 48  $\mu\text{g/ml}$  respectively 1, 6 and 24 hours after the administration on the days off hemodialysis, while 73 and 35  $\mu\text{g/ml}$  respectively 6 and 24 hours after the administration on the days on hemodialysis for 6 hours.

2) CTZ was administered clinically at a daily dose of 1 ~ 6 g to 17 patients of various infections including the cases on hemodialysis. The therapeutic results obtained were excellent in 3 cases, good in 9, fair in 1 and poor in 4. No side effects were observed with CTZ in kidney, liver and bone marrow.