

Ceftazole の基礎的、臨床的検討

金 沢 裕

新潟鉄道病院内科

倉 又 利 夫

青森鉄道病院薬剤科

新合成 Cephalosporin 系抗生物質 Ceftazole (CTZ)¹⁾ についての基礎的事項として、体液中濃度について検討し、少数例ではあるが臨床的にも経験を加えることができたので報告する。

体液中濃度測定法および測定成績

CTZ の体液中濃度測定法として、Cephalosporin 剤を含め多くの化学療法剤について、私たち^{2), 3), 4)} がさきに報告した薄層平板 cup 法で検討した。

実験方法

検定菌：*B. subtilis* ATCC 6633 株芽胞を約 10^8 /ml 含有するように調整して使用した。

培地：感性 disc 用培地 (Muller-Hinton 変法培地；日水) 使用時 pH 7.4 に修正。

検定平板作製：培地を溶解し、 60°C 程度に保ち検定菌浮遊液を 1% 程度に加えて混和し、水平におかれた規格型平板に 5 ml ずつ分注して作製した。

標準液ならびに被検体の調整：血清は 1/15 M phosphate buffer (pH 7.4) で 2 倍に希釈、尿は 50 倍希

釈、喀痰および尿は 4 倍に希釈して被検体とした。標準液は、血清の場合は化学療法剤の投与を受けていない人の血清 (血漿) を上記 phosphate buffer で 2 倍に希釈した血清で他は同じ buffer 溶液を希釈液として作製して用いた。

培養：寒天平板上に cup を立て、標準および被検体を満たし、冷所に 4 時間放置したのち、 37°C で 12~16 時間程度培養した。

濃度測定：培養後現われた阻止円直径を計測し、その平均値を求めた。

実験成績

薬剤濃度と阻止円の関係：Fig. 1 に示すように、buffer 希釈血清中および buffer 中の含有薬剤の対数濃度と阻止円直径との間には、ほぼ直線関係が成立し、最低測定可能域は buffer では $0.05 \mu\text{g/ml}$ 、2 倍希釈血清では $0.1 \mu\text{g/ml}$ 程度であった。

血中濃度：成人 2 名について CTZ 1,000 mg を筋注し、血中濃度を上記の方法で測定した。その成績は

Fig. 1 Relation between concentration of CTZ and diameter of inhibition zone by the thin-layer cylinder-plate method

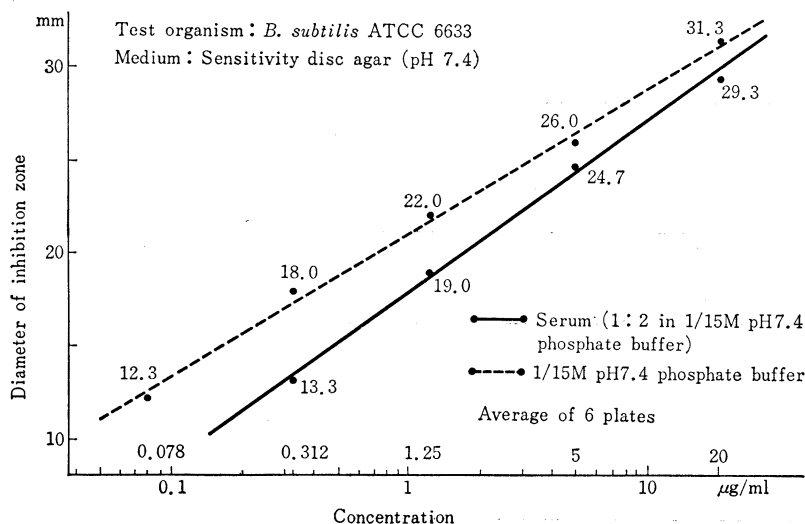


Fig. 2 に示すように1時間に 22~24 $\mu\text{g/ml}$ 程度の peak を示し、有効血中濃度を6時間程度持続する傾向がみられた。

尿中濃度：成人に 1,000 mg 筋注した場合の尿中濃度は Fig. 3 に示すように peak は 2,500 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後急激に低下したが、18時間程度有効濃度を維持し、24時間の尿中回収率は 83.7% であった。

その他の体液中濃度：その他の体液中濃度分布の一端をうかがう意味で、CTZ 2,000 mg 筋注後の肺炎患者の喀痰および 500 mg 筋注後の肋水移行を測定し、あ

る程度の有効濃度を示す成績が得られた (Table 1)。

臨床使用試験

つぎに3例の呼吸器感染症に CTZ を使用し、臨床効果および副作用について検討した。

Fig. 3 Urinary concentration and urinary recovery following single intramuscular administration of 1,000 mg CTZ in 1 adult

Fig. 2 Blood levels following single intramuscular administration of 1,000 mg CTZ in 2 adults

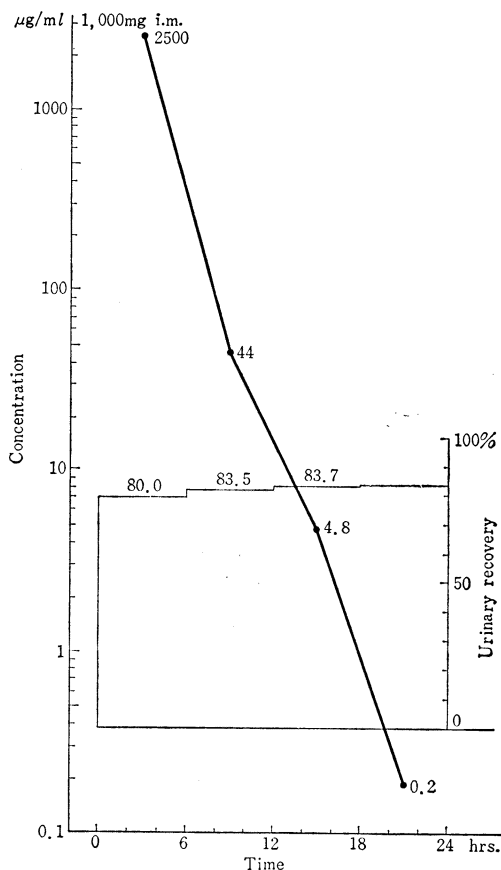
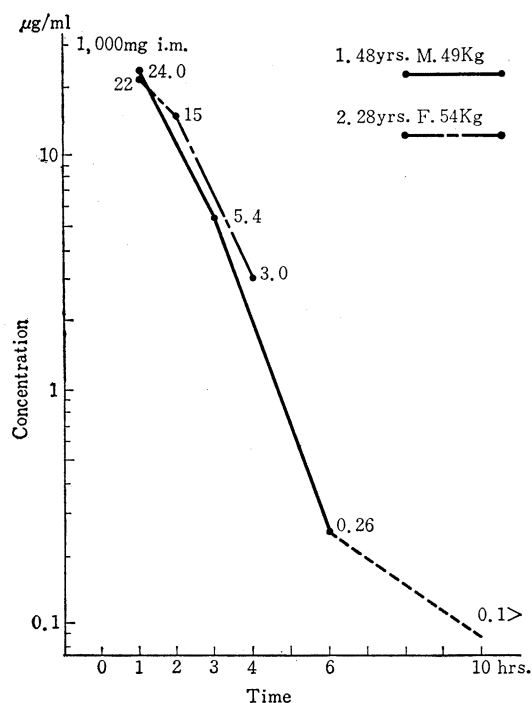


Table 1 CTZ concentrations in some body fluids following intramuscular administration

Case	Disease	Dosage	Body fluid	Time after administration (hour)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)
28 yrs. F. 54Kg	Broncho-pneumonia	2,000mg (8 hourly)	Sputum	1	2.2
				4	2.4
				6	2.2
83 yrs. M. 46Kg	Neoplastic pleuritis	500mg (single dose)	Pleural effusion	3	2.2

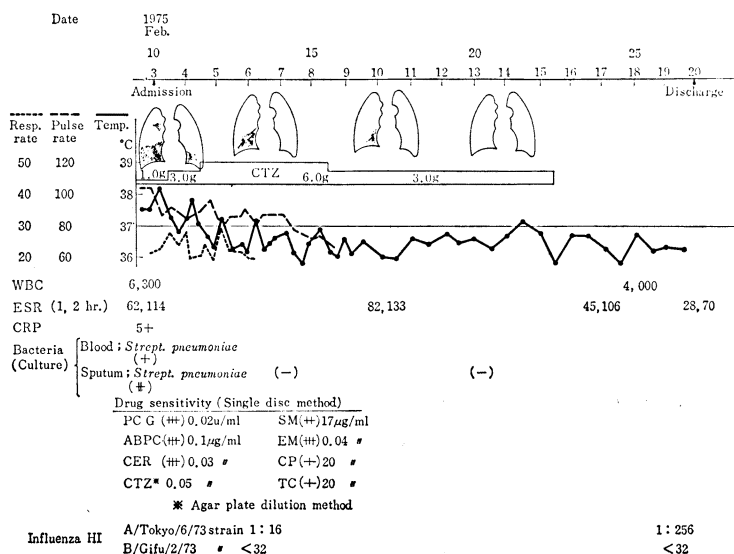
Table 2 Clinical results of CTZ

No.	Case	Diagnosis	Causative organism isolated	Dosage of CTZ		Symptoms		Clinical effect	Side effect	Comment
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Before	After			
1	28 yrs. F.	Bilateral bronchopneumonia (complicated) (to influenza)	<i>Strept. pneumoniae</i> in sputum <i>Strept. pneumoniae</i> in blood	500×2 (i.m.) 2,000×3 (i.m.) 1,000×3 (i.m.)	1 4 8	Fever Cough Sputum (rusty) Dyspnea	→ (-) → (-) → (-) → (-)	Excellent	Not observed	
2	48 yrs. M.	Pulmonary abscess	<i>Strept. pneumoniae</i> <i>Fusobacterium</i> in sputum	1,000×3 (i.m.)	25	Fever Cough Sputum (stinking) Chest pain	→ (-) → (-) → (-) → (-)	Excellent	Not observed	
3	78 yrs. M.	Bronchopneumonia Pulmonary encephalopathy	Not determined	2,000×2 (i.m.) 2,000×1 (i.v.) 2,000×3 (i.m.) 2,000×1 (i.v.) 2,000×1 (i.m.) 2,000×1 (d.i.)	1 1 1 1 1 1	Fever Coma	→ (-) → (-)	Tentatively good	Allergy-like reaction (chill, shudder, lumbago, fever, skin eruption, sweating) appeared immediately after intravenous drip infusion of 2,000mg CTZ and subsided within about 3 hours.	Recovered perfectly after succeeding treatment with LCM and GM in the place of CTZ

Table 3 Laboratory findings before and after CTZ administration

Case		1. 28yrs. F.		2. 48yrs. M.		3. 78yrs. M.	
		Before	After	Before	After	Before	After
Urine	Daily volume(ml)	700~800	800~1,300	—	—	700~800	900~1,000
	Protein	+	—	—	—	+	—
	Sugar	+	—	—	—	—	—
	Urobilinogen	+	—	±	±	+	—
Blood	Hb (g/dl)	11.7	11.1	11.8	12.0	11.6	10.3
	RBC (10 ⁴)	445	415	410	436	402	
	Ht (%)	39	39	38	41.5	40	
	Reticulocytes(‰)			12	18		
	WBC	6,300	8,300	9,000	7,100	16,800	8,300
	Eosinophiles (%)	0	5	1	2	0	0
Serum	TP (g/dl)	6.7	7.3	7.0	7.0		
	A/G	1.2	0.90	1.16			
	BUN (mg/dl)	20	10	10	15	20	
	Uric acid(mg/dl)			3.9	3.4	4.8	
	Creatinine(mg/dl)			0.94	0.91	1.1	
	Na (mEq/L)	138	140	138	140	138	
	K "	3.2	3.9	3.7	3.6	3.4	
	Cl "	104	106	106	104	106	
	Fe (μg/dl)	29	100	70	52	85	
	Bilirubin(mg/dl)		0.5	0.2	0.4	0.5	
	Al-P (K.A)		7.5	11.0	11.0	5.0	
	GOT		19	18	26	30	
	GPT		15	17	28	18	
	LDH			160	240	390	

Fig. 4 Bronchopneumonia, 28 yrs. F.



試験期間は昭和50年2月から6月迄である。

症例の概要は、Table 2, Table 3 および Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6, Fig. 7 に示すようである。

第1例は、上気道炎症状につづいて、血性喀痰胸痛を伴って発病した肺炎で、図示のように、血清インフルエンザ抗体の有意の上昇を示したことから、インフルエンザに併発した肺炎球菌性肺炎と診断されたが、CTZで著効がみられた。

第2例は、入院前約3週間から発熱、喀痰、胸痛あり、初診時すでに断層をも参考に判定すると、左 $S_{(1+)}S_3$ に拡がりを有する不規則透亮像を含む均等性塊状陰影があり、多少慢性化した肺化膿症と診断されたが、CTZ長期投与で病巣部に軽微な線状陰影をのこすだけで全治

した。

以上の2例は、自他覚的にも、また臨床検査成績からも副作用は全くみられなかった。

第3例は、78才の男子で、感冒様症状について、咳、喀痰と同時に、最高 40°C に達する発熱あり、肺炎の疑いで近医からCP投与をうけたが、喀痰の喀出不能となり、呼吸促進ついで意識障害を来し、救急車で送院された。入院当時、チアノーゼはないが、呼吸数34、脈72整、血圧140/70、瞳孔左右正円、対光反射正常、舌褐苔著明、胸部濁音界は明らかでないが、両肺野ともに乾性、湿性ラ音多数聴取、半昏睡状態で呼んでも応答なく、尿失禁がある。胸部レ線で両肺野、とくに右下、左上、下肺野に斑点状の広範な気管支肺炎の陰影あり、喀痰の

Fig. 5 Pulmonary abscess 48 yrs. M.

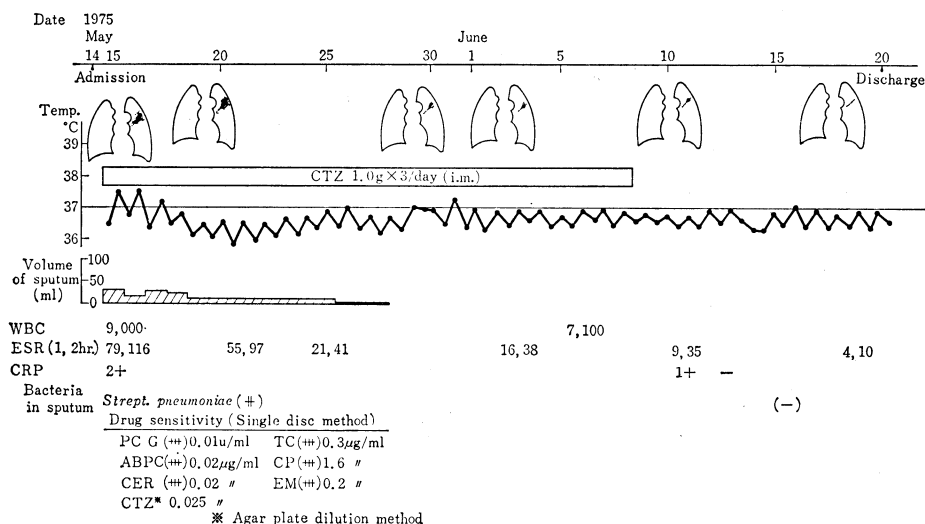


Fig. 6 Bronchopneumoia, 78 yrs. M.

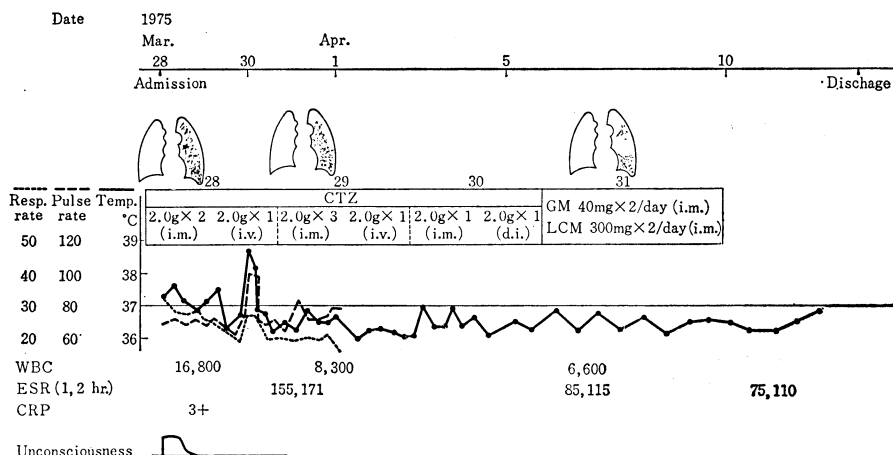
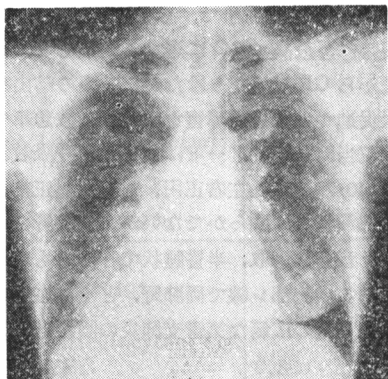
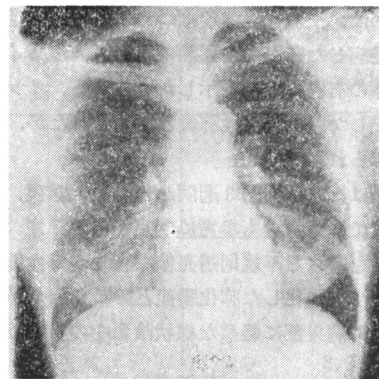


Fig. 7 Chest X-ray films before and after CTE treatment

Case 1

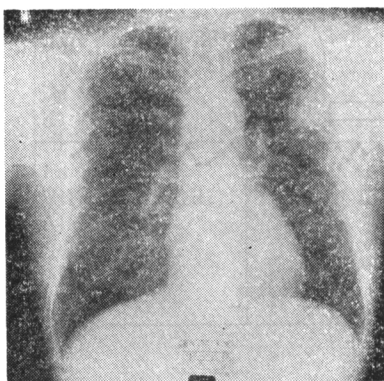


before

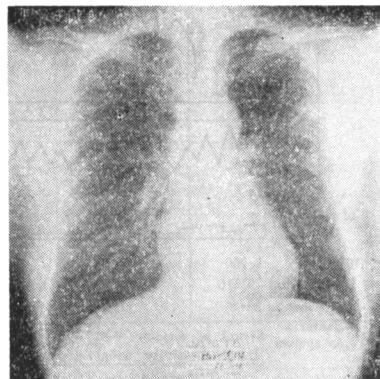


after

Case 2



before



after

Tomogram (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 cm from back) before



(5)



(6)



(7)



(8)



(9)



(10)



(11)



(12)

Tomogram (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 cm from back) after



(5)



(6)



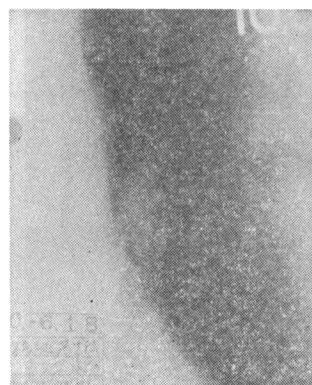
(7)



(8)



(9)



(10)

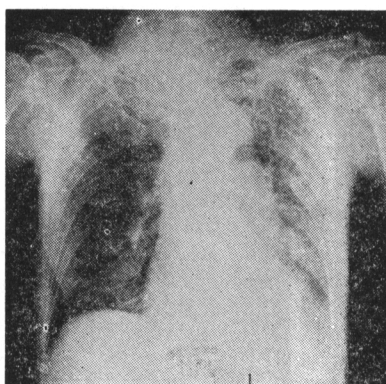


(11)

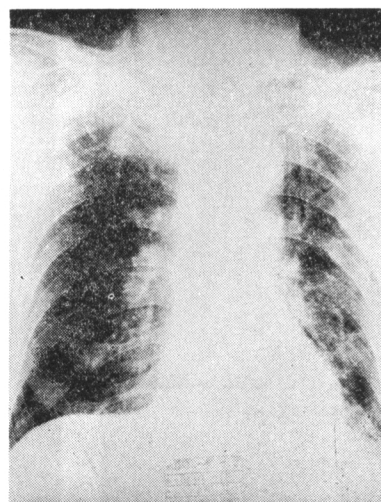


(12)

Case 3



before



after

喀出不能で、起因菌は決定しえなかったが、重症の老人性肺炎と考へて、強心剤、輸液に加へて CTZ の筋注 (2,000 mg $\times$ 2) と静注 (2,000 mg $\times$ 1) を併用した。

翌入院 2 病日朝には自力で排尿があり、意識も回復し、食餌も多少摂取し、明らかに解熱傾向を示し、一般状態もやや好転した。前日にひきつづき CTZ 筋注 (2,000 mg $\times$ 3) および静注 (2,000 mg $\times$ 1) を施行した。

第 3 入院病日：午前 6 時に CTZ 2,000 mg を 0.5% 塩酸リドカイン 4 ml に溶解筋注した。9 時 30 分から、モリアミン S 100 ml, メタボリン G 40 mg, ビスラーゼ 20 mg, ビタミン 400 mg, ネオフィリン 1/2 筒 (125 mg) を 5% ブドウ糖液 500 ml (大塚糖液) のバイアルに混じて、仁丹テルモの輸液セットで点滴開始して、11 時終了に引きつづき、CTZ 2,000 mg をソリタ T 3 号で溶解し、ソリタ T 3 号全量 500 ml の点滴を継続し、12 時半で全量点滴を終った。その頃から腰痛、つづいて悪寒を生じ、さらに午後 1 時から激しい腰痛、発熱を来し、1 時 20 分には、最高 38.8°C、脈 100 至整、呼吸 28、血圧 150/90 となり、同時に顔面を除く全身、とくに上、下肢に紅紫色の斑状発疹を生じた。1 時 35 分ソルコーテフ 50 mg 筋注、1 時 45 分排尿あり、悪寒治り熱感だけとなり、2 時にはより強度の発汗が始り、3 時に病衣を交換したが、その頃には発疹はすべて消失していた。この間意識は全く正常で、夕 6 時には平温に復し夕食も充分とり、夜間もよく眠り、後遺症は全くみられなかった。

本症状発来前 2 日間には CTZ を含む同一処方点滴では全くこういう症状はみられていない。CTZ 点滴と同時に、アミノ酸剤、ビタミン剤、糖液、電解質液の混合注入を行なっているの、直ちに CTZ だけが本症状の原因とは判定し難い点もあるが、CTZ を除いた他剤の混合点滴は著者の慣用している処方であるが、最近同一条件で行なっている範囲では全く副作用はみられていない。したがって、CTZ による発症の可能性が大と思われるが、症状発来後に血中好酸球の増加もなく、症状の消退もすみやかであったので、発症機序をアレルギーと断定することは困難であるが、いちおうアレルギー様

症状と考へられた。そこで、CTZ を中止し、LCM、GM の 5 日間併用で軽快し退院した。

結 語

新合成 Cephalosporin 剤 CTZ について、基礎的臨床的検討を行なった。

1. *B. subtilis* ATCC 6633 芽胞を検定菌とする薄層カップ法で、0.1~0.05 μ g/ml 以上の濃度測定が可能であった。
2. 1,000 mg 筋注後の血中濃度は、1 時間で 22~24 μ g/ml の peak を示し、有効血中濃度を数時間持続した。
3. 1,000 mg 筋注後の尿中濃度の peak は 2,500 μ g/ml に達し、18 時間程度有効濃度の持続がみられ、24 時間回収率は 83.7% であった。
4. 人における喀痰、肋水への移行も証明された。
5. 臨床的に肺炎球菌による気管支肺炎および肺炎膿症の各 1 例に使用し有効であった。この 2 例に副作用は認められなかった。
6. 起因菌は不明であったが、脳症を合併した老人性肺炎の 1 例に本剤を投与し、ある程度有効性が推定されたが、第 3 日目の点滴静注後にアレルギー様症状が一過性に観察された。

文 献

- 1) 第 23 回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告(II) Ceftezole, 1975
- 2) 金沢 裕, 倉又利夫, 丸山 勇, 河路 清, 田沢和内：合成 Cephalosporin C 製剤 (Cephaloridine, Cephalothin) の基礎的 (*in vitro* 抗菌力, 併用効果, 体液中濃度, 不活化酵素) 検討ならびに臨床経験。J. Antibiotics, Ser. B 19 (2) : 122~130, 1966
- 3) 金沢 裕, 倉又利夫：Cefazolin に関する基礎的 (*in vitro* 抗菌力, 体液中濃度測定法, 感受性ディスク法) ならびに臨床的検討。Chemotherapy 21(9) : 1851~1858, 1973
- 4) 金沢 裕, 倉又利夫：Cephalexin の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 18(4) : 451~457, 1970

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE

YUTAKA KANAZAWA

Department of Internal Medicine, Niigata Railway Hospital

TOSHIO KURAMATA

Department of Pharmacy, Aomori Railway Hospital

On a new synthetic cephalosporin C derivative, ceftezole (CTZ), some laboratory and clinical studies were performed.

The results were summarized as follows:

1) By the thin-layer cylinder-plate method using *B. subtilis* ATCC 6633 as a test organism, CTZ levels in body fluids were assayable to the lower limit of 0.05 $\mu\text{g/ml}$.

2) Following a single intramuscular administration of 1,000 mg of the agent, blood levels exhibited a peak concentration of 22 ~ 24 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour, with a persistence of effective levels over ensuing 6 hours.

Urinary peak levels, at that time, was 2,500 $\mu\text{g/ml}$ and urinary recovery was 83.7% for 24 hours.

Active levels were also obtained in sputum and pleural effusion following CTZ administration.

3) Clinical effect with CTZ was excellent in 2 cases, *i.e.* bronchopneumonia and pulmonary abscess both due to *Strept. pneumoniae*. No side effect was noticed in these cases.

4) In a case of bronchopneumonia of old age, an allergy-like reaction (chill, fever, skin eruption) appeared immediately after intravenous drip infusion of CTZ on the third day of chemotherapy. Those symptoms disappeared within 3 hours after onset.