

Ceftazole に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・尾崎達郎・浅井俱和・川合焮英
久保研二・寺田忠之
大阪市立大学医学部第1内科
(主任：塩田憲三教授)

Ceftazole (CTZ) は我国において合成された Cephalosporin 系抗生物質の1つであり、Cefazolin (CEZ) の3位の側鎖、5-methyl thiazolidinyl thiomethyl 基の5-methyl を除いた化学構造を有し、*in vitro* の抗菌スペクトラムおよび抗菌力は CEZ とほぼ等しいとされている¹⁾²⁾。

今回、この CTZ について、健康成人に投与した場合の血清中濃度の推移と尿中排泄量を測定し、併せて、少数例ながら、内科系感染症に投与して、その治療効果と副作用について検討を加えたので報告する。

吸収ならびに排泄

1. 研究対象ならびに研究方法

健康成人3名を対象とし、CTZ 500 mg を3 ml の0.5%塩酸リドカイン液に溶解して筋肉内に注射し、注射後30分、1、2、4、6時間後に採血し、血清を分離し、得た血清について CTZ 濃度を測定した。いっぽう、CTZ 筋注後6時間まで、2時間毎に尿を採集し、尿中 CTZ 濃度を測定し、その成績と尿量から尿中への CTZ 排泄量を算出した。

CTZ 濃度の定量は、*B. subtilis* PCI 219 を検定菌としたカップ法で行ない、被検血清は希釈せずそのまま測定に供し、Moni-Trol I で希釈した CTZ を用いて作製した標準曲線から濃度を算出し、尿は、M/15 磷酸緩衝液 (pH 7.0) で50倍および100倍に希釈して測定に供し、同一緩衝液で希釈した CTZ を用いて作製した標準曲線から CTZ 濃度を算出した。

2. 成績

CTZ 500 mg 筋注後の血清中濃度の推移は Table 1 に示したとおりで血清中濃度の peak は30分または1時間後に認められ、15.0~18.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。3例の血清中濃度の平均値は、30分後、16.5 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後 13.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後 9.3 $\mu\text{g/ml}$ を示すが、4時間後は 2.9 $\mu\text{g/ml}$ に低下し、6時間後は測定限界以下に低下する。

CTZ 筋注後の尿中排泄量は Table 2 に示したとおりで、第1例だけは、尿中濃度、尿中排泄量とも、やや低値を示したが、他の2例は、投与後4時間まで 2,250~2,750 $\mu\text{g/ml}$ の尿中濃度を示した。6時間までの尿中回収率は、第1例だけ 54.4% とやや低値であるが、他の2例は 82.0~94.5% を示し、3例の平均値は 77.0% である。各採尿時間別の尿中回収率をみると、投与後2時間までにすでに 46.4~67.5% が尿中に排泄され、さらに投与後2時間から4時間までの間に 5.8~24.8% と投与後、かなり短時間内に尿中排泄されることが認められた。

臨床効果ならびに副作用

1. 研究対象ならびに研究方法

昭和49年6月から昭和50年2月までに当科に受診した感染を伴った気管支拡張症、気管支肺炎、感染を伴った肺癌、敗血症各1例、敗血症の疑い2例、計6例に CTZ を投与した。

Table 3 に CTZ 投与対象、原因菌、CTZ 投与量および投与方法、治療効果ならびに副作用を一括表示した。

CTZ の投与方法は、症例4以外はすべて、1日量を4分割し、6時間毎に0.5%塩酸リドカインに溶解して筋肉内に注射した。症例4は1gずつ1日2回6時間毎に筋注するとともに、2gを300 ml の糖液または電解質液に溶解し、筋注と次回の筋注の略中間の時刻に約2時間を要して点滴静注した。すなわち、1日の投与量は1gずつ筋注2回、2gずつ点滴静注2回の計6gである。

臨床効果の判定は、臨床症状の消失とともに起炎菌の消失をみた場合、あるいは、起炎菌の追求が不可能な場合においても、CTZ 投与後症状が急速に消失し、CTZ 投与中止後も症状再燃をみない場合を著効(++)とし、臨床症状が軽快しても起炎菌の消失をみない場合、起炎菌の追求が不可能で、臨床症状の軽快が不十分の場合、あるいは、CTZ 投与中止後症状再燃を来たした場合を

有効(+)とし、臨床的にも細菌学的にも効果の認められない場合を無効(-)とした。

副作用有無の観察を目的として、アレルギー症状の出現に注意するとともに、可能な限り、CTZ投与前後に末梢血液像、肝・腎機能、尿所見の検索を実施した。

2. 成績

6例のCTZ投与症例中、著効1例、有効1例、無効2例、効果判定不能2例である。

症例1は約50年前から喀痰、呼吸困難の出没していた症例であり、左肺下葉に気管支拡張の存在が認められていた。膿性喀痰、発熱に対して、MNC、ABPCを投与されたが、いずれも無効、CTZ投与2日目から喀痰は

Table 1 Serum levels after a single intramuscular administration of 500mg in healthy volunteers

($\mu\text{g/ml}$)

Volunteer No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Time after administration (hr.)				
				0.5	1	2	4	6
1	32	M	67	18.0	13.5	6.5	3.2	0
2	30	M	75	13.0	15.0	14.5	3.8	0
3	30	M	70	18.5	12.0	7.0	1.6	0
Average				16.5	13.5	9.3	2.9	0

Table 2 Urinary excretion after a single intramuscular administration of 500mg in healthy volunteers

Volunteer No.	0 - 2 hrs.			2 - 4 hrs.			4 - 6 hrs.			0 - 6 hrs.	
	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Amount (mg)	Recovery rate(%)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Amount (mg)	Recovery rate(%)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Amount (mg)	Recovery rate(%)	Amount (mg)	Recovery rate(%)
1	1,450	232	46.4	825	28.9	5.8	160	11.2	2.2	272.1	54.4
2	2,250	247.5	49.5	2,700	108	21.6	725	54.4	10.9	409.9	82.0
3	2,250	337.5	67.5	2,750	123.8	24.8	190	11.4	2.3	472.7	94.5
Average	1,983.3	272.3	54.5	2,091.7	86.9	17.4	358.3	25.7	5.1	384.9	77.0

Table 3 Clinical results with CTZ

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Complication or underlying disease	Causative Organism	Ceftazole			Clinical effect	Side effect
						Daily dose(g)	Duration (days)	Route		
1	73	M	Bronchiectasis with infection	-	<i>Haemophilus Acinetobacter</i>	2.0	13	I.M.	+	-
2	76	M	Bronchopneumonia	Aortic insufficiency Congestive heart failure	?	4.0	17	I.M.	+	-
3	72	M	Pulmonary cancer with infection	Liver cirrhosis	?	{ 2.0 4.0	{ 3 4	I.M.	-	-
4	69	F	Sepsis	-	<i>Staph. epidermidis</i>	6.0	6	I.M.+I.V.	-	-
5	43	M	Sepsis(?)	Reticulum cell sarcoma	?	{ 2.0 4.0	{ 2 3	I.M.	?	-
6	25	M	Sepsis(?)	Acute myelogenous leukemia	?	2.0	8	I.M.	?	-

非膿性となったが、赤沈、CRPの改善をみず、起炎菌も存続するため13日間でCTZの投与を中止した。

症例2は大動脈弁閉鎖不全症、うっ血性心不全を有する患者が39°C内外の発熱を来し、咳嗽、喀痰、呼吸困難を訴え、胸部レ線像で右中肺野に淡いびまん性陰影を認めた。CTZ投与2日後から解熱し、他の症状も投与後5日以内に消失し、1週間後には胸部異常陰影もほとんど認められなくなり、著効と判定した。

症例3は肺癌に感染を合併し、膿性喀痰、38~39°Cの発熱が持続するため、CTZの投与を行なったが無効、CER 1日4gの筋注に変更後、症状は急速に改善した。

症例4は約3週間前から38°C内外の弛張熱、関節痛が持続し、赤沈1時間値74mm、CRP(卅)、血液培養にて *Staph. epidermidis* を分離した。前記のようにCTZ 1日6gを、一部筋注、一部点滴静注によって投与したが症状ほとんど不変のため無効と判断し、CTZの投与を中止した。本例には、その後PGG 1日1200×10⁴単位、GM 1日120mgの併用投与を行ない、症状の改善をみた。

症例5および6は、細網肉腫あるいは急性骨髄性白血病の患者が発熱し、血液培養はともに陰性であったが、敗血症の合併を疑いCTZの投与を行なったが、いずれも症状に変化は認められなかった。両症例とも、おそらく原疾患による発熱と考えられ、抗菌性薬剤の投与対象とは考え難いので、効果判定は保留した。

以上6症例についてCTZ投与前後における臨床検査成績はTable 4に示したように各症例とも、本剤投与による末梢血液像および肝・腎機能に影響は認められずその他の副作用の出現も認められなかった。

総括ならびに考察

抗菌スペクトラムならびに抗菌力がCEZとほぼ同一

であるCTZを健康成人に筋注した場合の血清中濃度のpeakは、3例中2例は投与後30分に、他の1例は1時間後に認められ、500mg投与時の最高血中濃度は平均16.5μg/mlを示した。その後の血清中CTZ濃度はかなり速やかに低下し、4時間後にはすでに平均2.9μg/mlとなり、6時間後には全例血清中に抗菌活性を認め得なかった。いっぽう尿中へはかなり速やかに排泄され、投与後2時間までに、すでに投与量の54.5%が尿中に回収される成績を得た。

CEZの同一量(500mg)筋注時の血清中濃度のpeakは投与後1時間に存在し、34~63μg/mlを示し、投与6時間後もなお3.3~4.2μg/mlを示す成績⁹⁾と今回得られたCTZの成績を併せ考えれば、CTZはCEZに比べて、筋注後速やかに投与局所から吸収されるが、いっぽう排泄速度も速やかであると考えられる。したがって、CTZはCEZに比べて生体内での蓄積の可能性は少ないが、反面、CEZに匹敵する血中濃度を維持するためには、CEZに比べて、より大量を、頻回に投与することが必要であり、この点、感染症の治療に本剤を用いる場合、考慮を払う必要がある。

内科系感染症あるいは発熱症例6例にCTZを投与したが、うち2例は基礎疾患に由来する発熱と考えられ、本剤のような抗菌性薬剤の投与対象ではない。残る4例についての本剤の治療効果は、著効1例、有効1例、無効2例であった。効果が有効にとどまった症例は気管支拡張症があり、過去約50年間にわたって感染を反復している抗菌剤の効果の現われ難い症例ではあるが、CTZの投与量が1日2gと少なすぎたためか、起炎菌は残存し、症状の改善も不十分であった。また、無効2例中1例は肺癌に感染を伴った症例で、これまた抗菌性薬剤の効果の出現し難い症例ではあるが、CERの投与に変更後症状の改善が認められ、さらにもう1例の無

Table 4 Hematological findings, serum GOT, GPT and Al-P, blood urea N and proteinuria before and after administration of CTZ

Case No.	RBC(×10 ⁴)		Hb(g/dl)		WBC		GOT(u)		GPT(u)		Al-P(u)		BUN(mg/dl)		Proteinuria	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	384	354	12.3	11.2	9,600	7,800	18	8	25	3	6.5	—	16	13	(+)	(+)
2	409	447	12.6	14.1	6,600	8,300	45	34	29	5	7	—	25	26	(+)	(-)
3	—	—	—	—	5,100	5,900	105	45	91	9	9	9.5	—	—	(-)	(-)
4	338	317	10.3	9.6	6,900	7,900	34	25	38	20	—	6	14	17	(-)	(-)
5	366	375	9.6	10.4	7,900	7,500	48	45	63	64	7.5	—	20	16	(-)	(-)
6	235	269	7.3	8.3	5,700	4,300	9	16	21	24	6.0	—	22.5	13	(+)	(-)

効の敗血症に対しては、PCG と GM の併用に変更後治療効果が認められている。

以上のように、今回得られた CTZ の治療成績は、すぐれたものとはいえないが、これは、本剤投与後の血清中濃度が、前述のようにかなり速やかに低下することと関連があるのではないかと考えられるので、本剤の適切な投与量あるいは投与法について、さらに検討が必要であると考えられる。

なお、今回の投与量においては、全例なんらの副作用も認められなかった。

ま と め

CTZ について検討を行ない、以下の成績を得た。

1. 健康成人に CTZ 500 mg を筋注した場合の血清中濃度の peak は、投与後 30 分に存在し、3 例の平均値は 16.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。その後血清中濃度は速やかに低下し、4 時間後は 2.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間後には血清中抗菌活性は認められない。投与後 6 時間内の尿中回収率は平均 77% を示し、その 2/3 以上は、投

与後 2 時間内に尿中に排泄される。

2. 感染を伴った気管支拡張症、気管支肺炎、感染を伴った肺癌、敗血症各 1 例、細網肉腫および白血病に伴う発熱各 1 例、計 6 例に、1 日 2~6 g の CTZ を投与した。抗菌性薬剤の投与対象と考えられる前記 4 例中、著効 1 例、有効 1 例、無効 2 例の成績を得た。全例、副作用は認められなかった。

(本論文の要旨は第 23 回日本化学療法学会総会にて発表した)

文 献

- 1) OGAWA, H. *et. al.*: Abstract of papers presented at the 14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974
- 2) 中沢昭三他：新薬研究会報告, Ceftezole, 細菌学的検討。第 23 回日本化学療法学会, 1975
- 3) 三木文雄他：Cefazolin にかんする基礎的ならびに臨床的研究, *Chemotherapy*, 18: 631, 1970

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE

FUMIO MIKI, TATSUO OSAKI, TOMOKAZU ASAI,
MICHIHIDE KAWAI, KENJI KUBO and TAKAYUKI TERADA

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University, Medical School

(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

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

1) CTZ was injected intramuscularly at a dose of 500 mg to healthy adults, to investigate its serum concentration and urinary excretion. Peak serum level was attained in 30 minutes after administration, mean value of 3 cases indicating 16.5 $\mu\text{g/ml}$. Serum concentration lowered rapidly then, showing 2.9 $\mu\text{g/ml}$ after 4 hours, and no antibacterial activity was noticed in serum after 6 hours. Urinary recovery demonstrated 77% on an average within 6 hours, and more than 2/3 was excreted in urine within 2 hours after administration.

2) CTZ was administered clinically at a daily dose of 2~6 g to each 1 case of bronchiectasis with infection, bronchopneumonia, lung cancer with infection, septicemia, reticulum cell sarcoma and leukemia with pyrexia, totaling 6 cases. The results obtained were excellent in 1 case, good in 1 case and poor in 2 cases among the above 4 cases which may have been considered to be indicated objects of antibacterial drug. No side effect was observed throughout all cases.