

Ceftazole に関する基礎的、臨床的研究

大久保 滉・岡本 緩子・呉 京 修
 右馬 文彦・上田 良弘・牧野 純子
 関西医科大学第1内科

近年 Cephalosporin 系抗生剤の進歩は目ざましく、なかでも Cefazolin (CEZ) は抗菌力がすぐれ、毒性の少ない抗生剤として既に広く臨床に用いられている。今回、CEZ の同属体で本邦において合成開発された Ceftazole (CTZ) の体内動態は CEZ とやや異なるが、抗菌力などはほぼ同じとされている¹⁾。われわれはこれについて基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

感受性検査

臨床分離菌株および一部教室保存の各種の菌株について、寒天平板希釈法で CTZ の MIC を測定し、同時に他の Cephalosporin 系の抗生剤に対する感受性をもしらべて比較した (Table 1)。

Staph. aureus 34 株に対する CTZ の MIC は、ほとんどの株 (25 株) が 0.2~0.8 $\mu\text{g/ml}$ の間にあり、これを他の Cephalosporin 系抗生剤と比較すると、その分布状態は Table 1 a に示すように CEZ の抗菌力は CTZ より1段階劣り 0.4~0.8 $\mu\text{g/ml}$ にあるものが 24 株、Cephaloridine (CER) では 0.2~0.8 $\mu\text{g/ml}$ のものが 22 株、Cephalothin (CET) は 0.2~0.4 $\mu\text{g/ml}$ にあるものが 24 株、Cephapirin (CEP) では 0.2~0.4 $\mu\text{g/ml}$ に 20 株があり、これら Cepha-

losporin 系の MIC と CTZ のそれがよく似ている。しかし Cephacetrile (CEC) では 0.8~3.1 $\mu\text{g/ml}$ にあるものが 24 株、さらに Cephalexin (CEX) では 3.1~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 22 株があり、CTZ より MIC が劣っている。

E. coli 26 株の CTZ に対する MIC は 1.6~3.1 $\mu\text{g/ml}$ に peak をもち (Table 1 b)、CEZ では 3.1 $\mu\text{g/ml}$ と 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 2 相性の感受性分布を示すが、全般的にはこれら 2 者はその分布状態が似ている。それに対し、他の Cephalosporin 系抗生剤の *E. coli* に対する抗菌力は CTZ や CEZ に比し CER, CEC, Cefatrizine (CFT), CEX ついで CEP の順に劣っている。

Klebsiella は株数が少ないが、10 株中、CTZ に対し 6 株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、のこり 4 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった。他の Cephalosporin 系に対してはばらつきが大であった (Table 1 c)。

Pr. mirabilis も株数が少ないが、12 株中 CTZ の MIC は、うち 6 株が 6.2 $\mu\text{g/ml}$ にあり、他の Cephalosporin 系については Table 1 d に示すとおりである。なお、*Pr. vulgaris* の 1 株および *Ps.*

Table 1 Susceptibility of isolated bacteria

a) *Staph. aureus*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total
	<0.05	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	
CTZ	1		1	11	3	11	4	1		2				34
CEZ				2	11	13	3	2	0	2			1	34
CER	3		2	12	3	7	4	2				1		34
CET				10	14	7	1			1			1	34
CEX							3	5	9	8	8	1		34
CFT					3		11	4	4	2	9	1		34
CEP			3	10	10	4	3	3				1		34
CEC						10	7	7	5	4	1			34

b) *E. coli*

Drug	MIC($\mu\text{g/ml}$)													Total	
	<0.05	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100		>100
CTZ						1	7	7	2	4	3		1	1	26
CEZ							3	7	4	7	2	1		2	26
CER							1	5	5	4	2	6		3	26
CET								1	4	6	3	4	6	2	26
CEX									4	5	10	3	1	3	26
CFT						4	3	5	4	4	1	3		2	26
CEP									1	5	6	7	3	4	26
CEC								1	9	2	3	2	6	3	26

d) *Pr. mirabilis*

Drug	MIC($\mu\text{g/ml}$)													Total	
	<0.05	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100		>100
CTZ								1	6	1	2		2		12
CEZ								1	3	2	3		2	1	12
CER									3	2	1	4	1	1	12
CET									4	4	1	3			12
CEX										1	4	3	2	2	12
CFT						3		6	3						12
CEP									2	6	3			1	12
CEC										6	3	3			12

c) *Klebsiella*

Drug	MIC($\mu\text{g/ml}$)													Total	
	<0.05	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100		>100
CTZ										6				4	10
CEZ							1	3	1	1		1	1	2	10
CER									1	3	1		3	2	10
CET									2	1	1	2	1	3	10
CEX										3	3	1		3	10
CFT							1	1	1	3				4	10
CEP									2	1	1	2	1	3	10
CEC									1	2	1	2	1	3	10

e) Others

MIC($\mu\text{g/ml}$)										
<i>Pr. vulgaris</i>			1 strain	>100	for all of antibiotics tested					
<i>Ps. aeruginosa</i>			3 strains	>100	for all of antibiotics tested					
			CTZ	CEZ	CER	CET	CEX	CFT	CEP	CEC
<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	50	3.1	0.8	12.5	1.6	12.5	0.8	50		
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.8	0.4	0.2	0.05	0.4	0.8	0.05	0.8		

aeruginosa の3株は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。また *Sarcina lutea* PCI 1001 の CTZ に対する MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$, *B. subtilis* ATCC 6633 は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 1 e)。

それぞれの株について cross sensitivity をみると *Staph. aureus* では CEZ, CET, CER および CEP については CTZ とその MIC が一致するものもあるが、いずれにも一部の株において CTZ よりすぐれているものと劣るもの (1~2段階) がある。それに対し、CEX は CTZ より3~7段階もの差で、また CEC もほとんどすべてが1~5段階劣っていた (Fig. 1 a)。*E. coli* では CEZ とは1~2段階の差を示すだけであるが、他の Cephalosporin 系とはすべて1~7段階の幅で CTZ がすぐれていた (Fig. 1 b)。*Pr. mirabilis* および *Klebsiella* については CTZ は他の Cephalosporin 系抗生剤と比べて一定の傾向を示さなかった (Fig. 1 c)。

吸 収 排 泄

4名の健康成人に CTZ 1.0g を投与し、その血中濃度および尿中回収率を測定した。2名には CTZ を筋注、他の2名には CTZ を20%のブドウ糖液 20 ml に溶解し静注した。以後 15, 30分, 1, 2, 3, 4, 6時間に耳朶からヘマトクリット管に採血して、血清を分離し、いっぽう同時に2, 4および6時間目に採尿、尿量を測定して、その一定量をリン酸緩衝液 (pH 7.2) で20倍に希釈し測定に供した。

方法は *B. subtilis* ATCC 6633 株を用いる帯培養法²⁾を用いた。

Standard curve を CTZ のヒト血清希釈と pH 7.2 のリン酸緩衝液希釈の両者で作製、比較して見ると、ほぼ同様な curve を示している (Fig. 2) が、血中濃度測定にはヒト血清希釈の standard curve を、尿中排泄量の測定には緩衝液希釈のそれを用いた。

1. 血中濃度

CTZ 1.0g の静注を行なった場合、その血中濃度は15分後 28~30 $\mu\text{g/ml}$ で、30分後には 17~19 $\mu\text{g/ml}$ で、以後漸次下降し、6時間目には2例とも測定限界以下であった (Fig. 3)。

同じ量を筋注した場合の血中濃度の peak は、30分後にあり、22 $\mu\text{g/ml}$ で、6時間目には静注時と同様、測定不能となった。

2. 尿中排泄

静注例の1例 (No. 2) を除いて静注、筋注とも CTZ の大部分は6時間以内に回収され、その回収率は CEZ とほぼ同様³⁾ 70%以上であった (Fig. 4)。

これら CTZ 1.0g の吸収排泄 (筋注) は CEZ 0.5g 投与時の値³⁾ とほぼ同様であった。

臨床使用成績

CTZ を昭和49年8月から昭和50年6月に当科を受診した気管支炎2例、慢性腎盂炎5例、肋膜炎 (気管支炎併発) 1例、脾嚢胞術後感染1例、計9例に使用した。投与量は1日 1.0~6.0g を筋注、静注あるいは点滴静注した。その結果、有効7例、やや有効1例、無効1例であり、全例に副作用は認められなかった (Table 2)。以下、各例について述べる。

症例 1 T. S. 62才, F 急性気管支炎

37~38℃台の発熱、咳嗽および喀痰をきたし、気管支肺炎として入院した。胸部レ線で肺門部から右下肺野にかけて陰影をみとめ CTZ 0.5g を1日2回投与し、3日目から解熱、咳嗽および喀痰も漸次軽快し、CTZ の8日間の使用で胸部レ線像も改善し、CRP も (+) から (-) となった。

症例 2 M. H. 22才, F 急性気管支炎

入院4日前から 38℃ 台の高熱、咳嗽および膿性喀痰が多量にあり、胸部レ線で肺門部から右上肺野にかけて陰影が見られた。CTZ 0.5g を1日4回使用し、4日目頃から解熱し、7日間の CTZ の投与で咳嗽ならびに喀痰が消失し、胸部レ線も改善し有効とみとめた。

症例 3 H. Y. 32才 M 気管支炎、慢性肝炎、滲出性肋膜炎

滲出性肋膜炎で加療中、38~40℃台の発熱、咳嗽および喀痰が強度となり入院した。気管支炎の併発を考え、CTZ を1回3g、1日2回点滴静注を行ない、4日目から解熱し、赤沈値が CTZ 使用前1時間 64 mm であったのが 43 mm と少し改善されたが、咳嗽、喀痰および全身倦怠感などの自覚症状は消失するに至らなかった。

症例 4 H. U. 56才 F 腎盂腎炎

肝硬変および糖尿病で入院中の患者で、しばしば腎盂腎炎をくり返している。今回も 37~38℃ 台の発熱があり、下腹部不快感ならびに腰部倦怠感をきたし、尿沈渣で白血球が 10~20/視野あり、CTZ 3g の点滴を1日1回行なったところ、3日目から諸種自覚症状が消失し、6日目頃から尿沈渣も正常となり、10日間で CTZ の投与を中止した有効例である。なお尿培養では *E. coli* を証明した。

症例 5 U. T. 67才, F 腎盂腎炎、糖尿病

20年前から糖尿病で加療している患者で、5~6年前から腎盂腎炎をくり返している。今回、38~39℃台の発熱をきたして入院し尿沈渣に多数の白血球、1視野に3~4個の腎盂上皮をみとめ、ABPC を1日1.5g 経口投

Fig. 1 (a) Cross sensitivity—*Staph. aureus* 34 strains

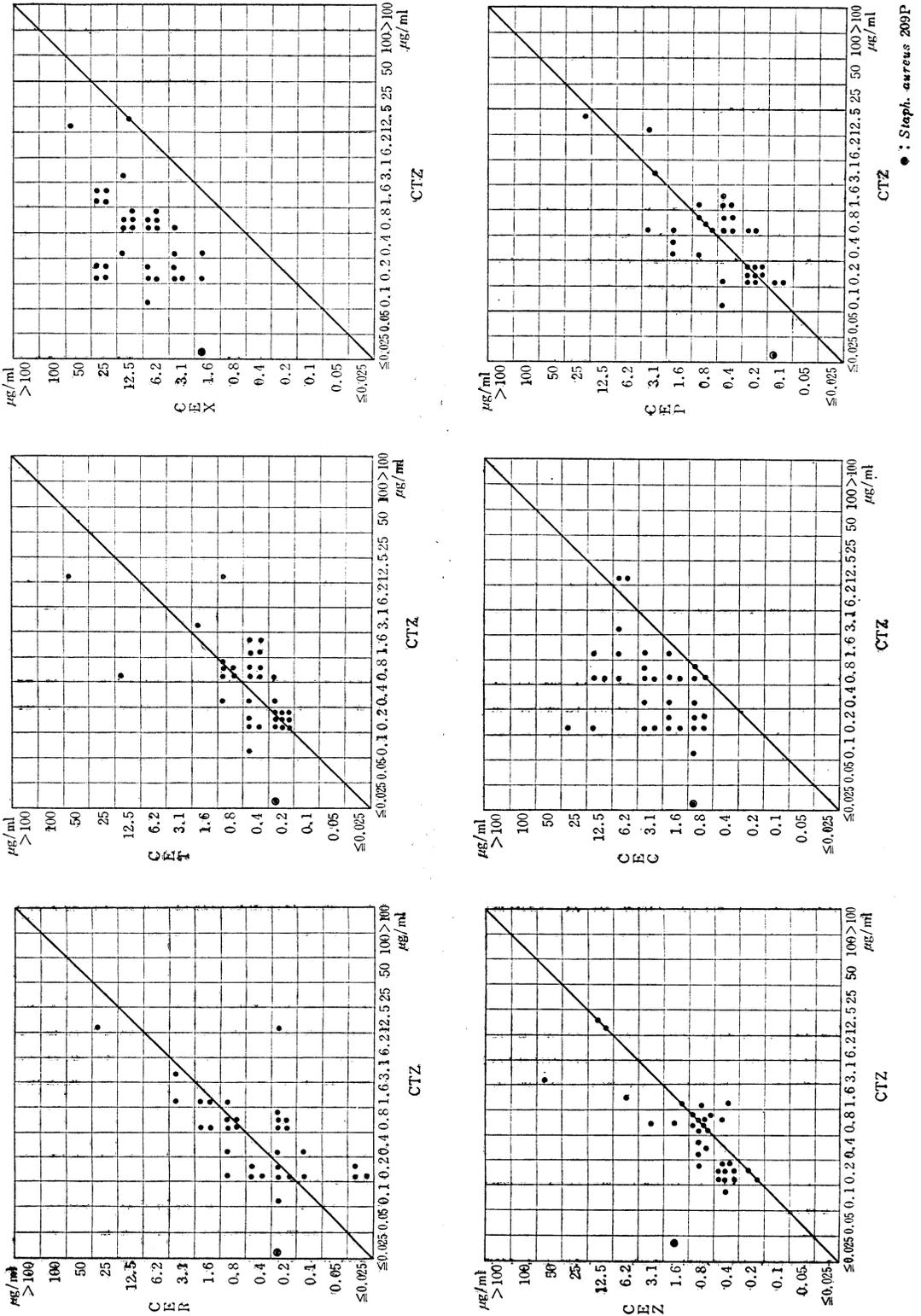


Fig. 1 (b) Cross sensitivity—*E. coli* 26 strains

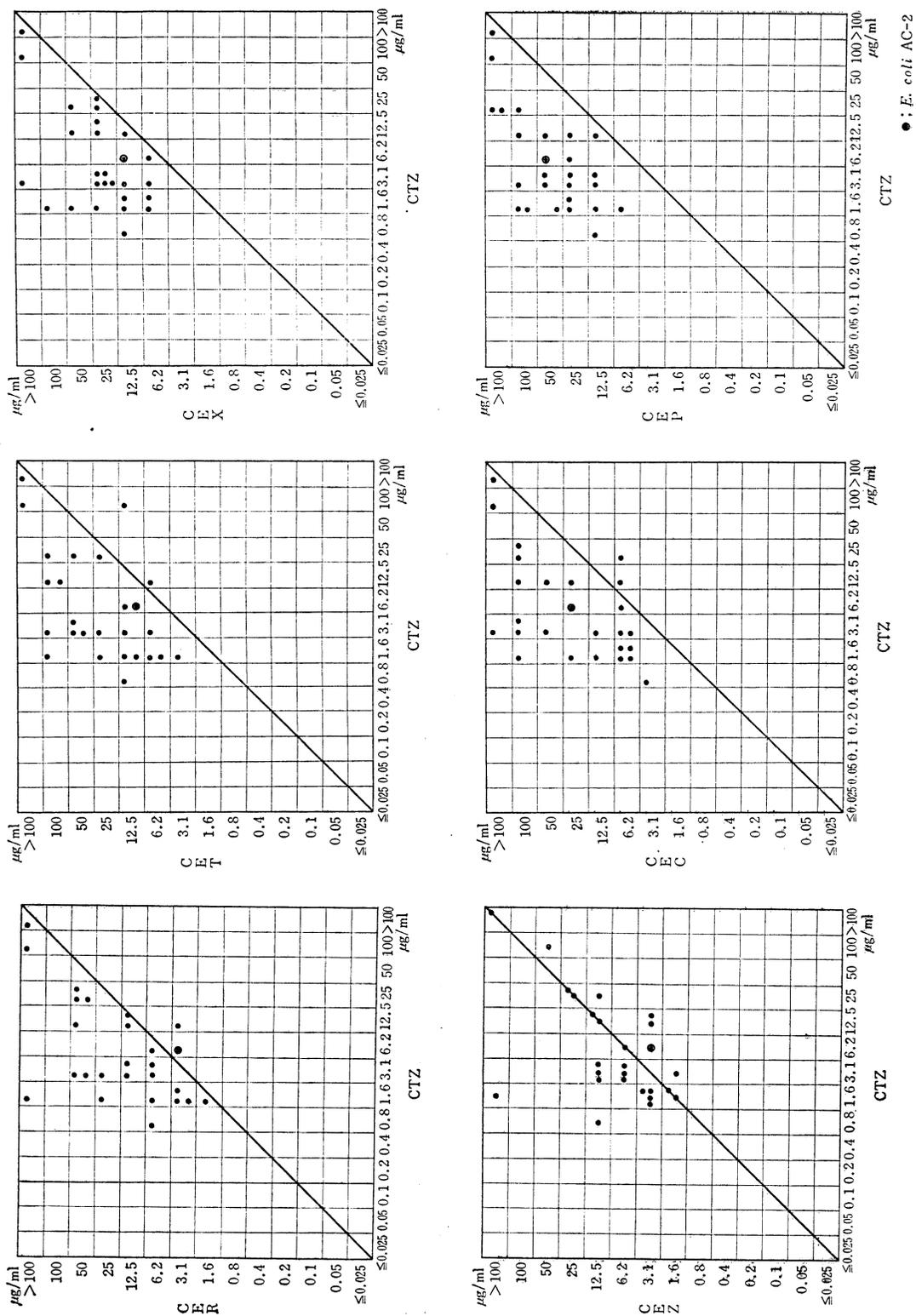
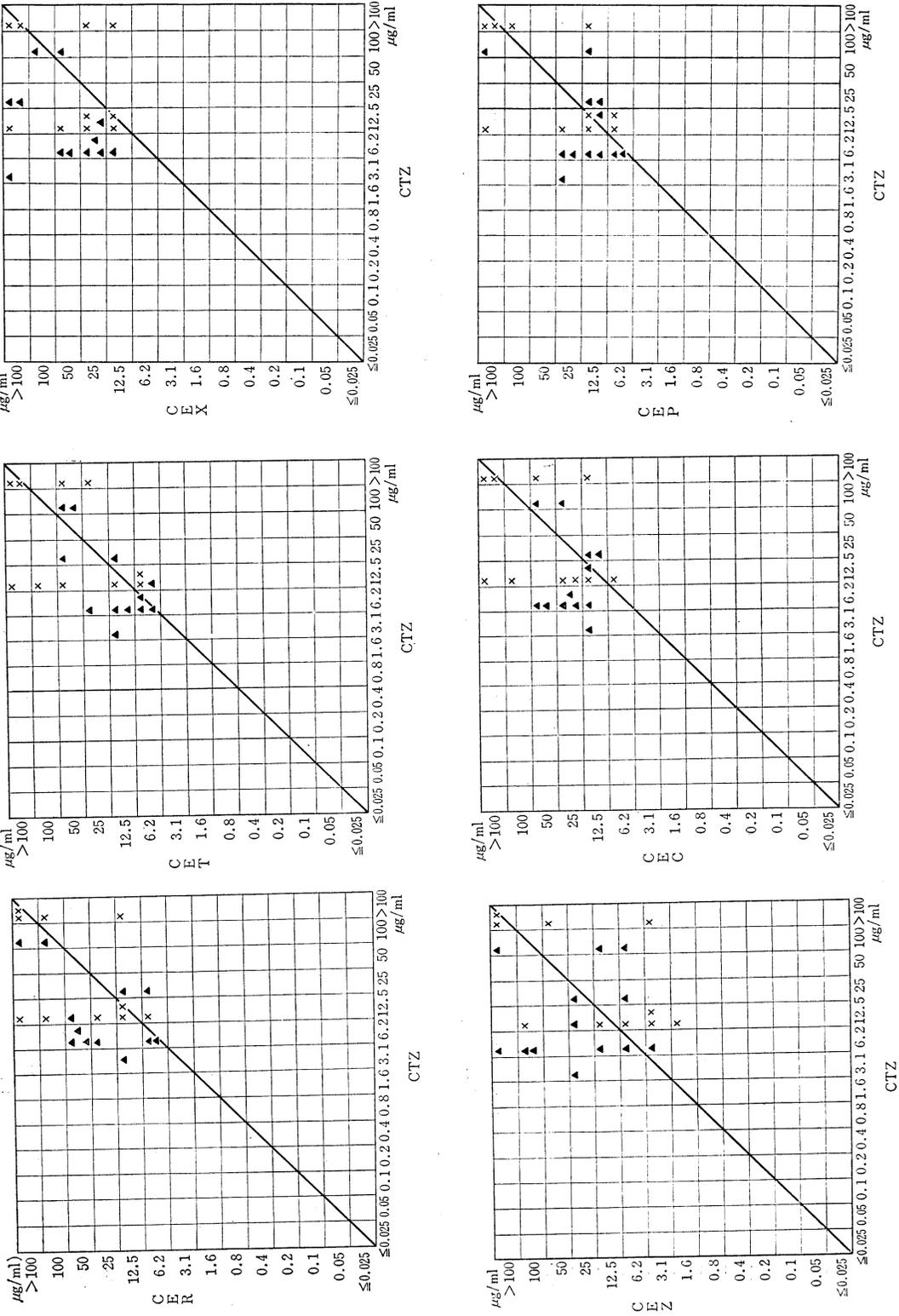


Fig 1 (c) Cross sensitivity—*Klebsiella* 10 strains (X) and *Pr. mirabilis* 12 strains (▲)



所見も改善されなかった。そこで、CTZ 2g の点滴静注と1回 0.5g の筋注2回を1日量として4日間行なった。その結果、自覚症状は消失し、尿沈渣所見も改善され有効と認めた。なお尿培養で *E. coli* を証明したがCTZ 使用後陰性となった。

症例 6 M.N. 70才 F 腎盂腎炎

39℃台の発熱、脱力感および全身倦怠感をきたし、尿沈渣で赤血球1視野に 8~13 個および多数の白血球な

とさせ、発熱は4日目頃からなくなったが、腰部不快感ならびに全身倦怠感などの自覚症状が消失せず、また尿ならびに腎盂上皮(1視野に1~2個)をみると、悪性と思われる大腸ポリープもあって入院した。入院後CTZ 1日2回1g ずつの筋注を行ない使用3日目から解熱し、以後10日目までに漸次尿所見も良くなり14日間で投与を中止した。本剤も尿中菌は *E. coli* であった。

症例 7 A.W. 65才 F 腎盂腎炎

元来、糖尿病の患者で、3日前から 38~39℃ 台の発熱、腰部痛および残尿感があり、尿沈渣に多数の白血球をみとめた。CTZ 1回 0.5g を1日4回筋注し、4日目には解熱し、尿沈渣は9日目頃から改善され、自覚症状も消失し、CTZ の14日間投与で治癒させ得た。

症例 8 K.K. 67才 F 腎盂腎炎

38℃台の発熱、腰部痛、残尿感とともに尿沈渣で多数の白血球をみとめ、CTZ 1回3g を1日2回点滴静注し、3日目には解熱し、自覚症状も消失し尿所見も良くなった。尿中菌は *E. coli* がみとめられた。

症例 9 T.O. 45才 M 脾嚢胞術後感染の疑い

脾嚢胞の術後38~39℃台の発熱をきたしCTZ 1回2g を1日2回投与したが、2週間の使用でも解熱せず無効であった。本例は術後感染がうたがわれたが(赤沈1時間60mm, CRP 強陽性)、発熱原因が不明で、全身衰弱が著明であった。

Fig. 2 Standard curve of CTZ

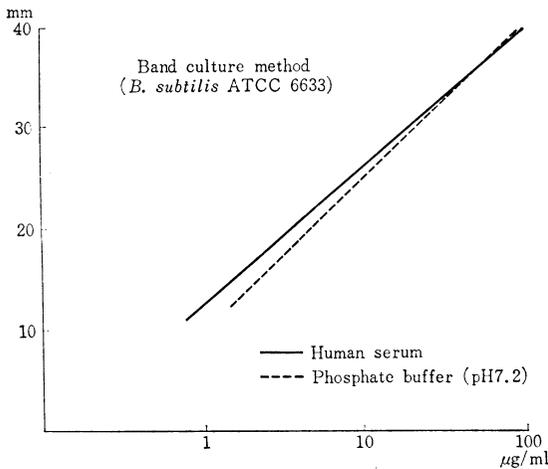


Fig. 3 Blood level of CTZ (1g)

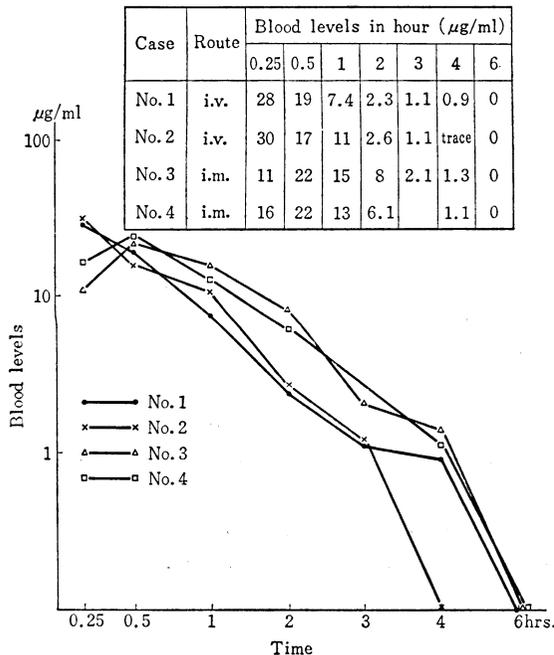


Fig. 4 Urinary excretion of CTZ (1g)

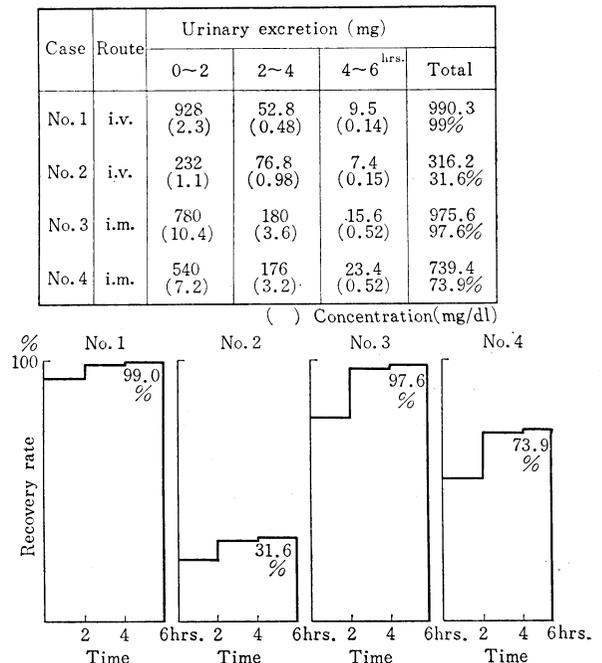


Table 2 Results of clinical trials with CTZ

No.	Name	Age, Sex	Diagnosis	Isolated bacteria and sensitivity	Daily dose(g)	Duration (days)	Route	Response	Side effect
1	T.S.	62, F	Acute bronchitis	Sputum: <i>Staph. aureus</i> (+++) CEZ, CET, ABPC, MINO, TC, KM (-) CP	0.5×2	8	i.v.	Good	-
2	M.H.	22, F	Acute bronchitis	Sputum: <i>Strept. pneumoniae</i> (+++) ABPC, CEX, CET, CEZ, KM, SM (+) TC	0.5×4	7	i.m.	Good	-
3	H.Y.	32, M	Bronchitis. Exudative pleuritis Chronic hepatitis		3×2	14	d.i.	Fair	-
4	H.U.	56, F	Chronic pyelonephritis Diabetes mellitus Liver chirrrosis	Urine: <i>E. coli</i> (+++) CEZ, CBPC, ABPC, CP, KM, JM	3×1	10	d.i.	Good	-
5	U.T.	67, F	Chronic pyelonephritis Diabetes mellitus	Urine: <i>E. coli</i> (+++) CEZ, KM, ABPC, CBPC, GM	0.5×2 2×1	4 5	i.m. d.i.	Good	-
6	M.N.	70, F	Chronic pyelonephritis	Urine: <i>E. coli</i>	1×2	14	i.m.	Good	-
7	A.W.	65, F	Chronic pyelonephritis		0.5×4	14	i.m.	Good	-
8	K.K.	67, F	Chronic pyelonephritis Diabetes mellitus	Urine: <i>E. coli</i> (+++) CET, CEZ (++) ABPC	3×2	7	d.i.	Good	-
9	T.O.	45, M	Post-operative infection (Pancreatic cyst)		2×2	14	d.i.	Poor	-

なお検査成績は Table 3 のとおりであるが、原疾患によると考えられる異常所見を除きすべての例に著変を認めなかった。

む す び

以上、われわれは従来の CEZ に似た新しい Ceph-
alosporin 系抗生剤である CTZ について基礎的および臨床的検討を行なった。

1) *Staph. aureus* 34 株の CTZ に対する MIC は 0.2~0.8 $\mu\text{g/ml}$ に、CEZ では 0.4~0.8 $\mu\text{g/ml}$ に peak があった。*E. coli* 26 株では CTZ の MIC は 1.6~3.1 $\mu\text{g/ml}$ 、CEZ は 3.1~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に peak を示した。また *Klebsiella* では CEZ と CTZ はほ

ぼ同様な MIC 分布を示した。

2) 血中濃度は CTZ 1.0 g と CEZ 0.5 g 投与時がほぼ同等で、尿中排泄率も CEZ 0.5 g が CTZ 1.0 g にだいたい一致する。

3) CTZ を気管支炎 3 例、腎盂腎炎 5 例および術後感染の疑い 1 例、計 9 例に使用し、有効 7 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。全例に副作用はみとめられなかった。

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) 大久保滉: 内科宝函 2(10): 906, 1955
- 3) 大久保滉他: Chemotherapy 18: 623, 1970

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE

HIROSHI ŌKUBO, YURUKO OKAMOTO, KYOSHU GO,
FUMIHIKO UBA, YOSHIHIRO UEDA and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Moriguchi, Osaka

Ceftezole (CTZ), a new cephalosporin C derivative, was examined in respect to its antibacterial activity, blood level, urinary excretion, and clinical effectiveness.

1) MIC of CTZ against clinically isolated *Staph. aureus* distributed between 0.2 and 0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, and those against *E. coli* showed a peak of distribution at 1.6 ~ 3.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$: Those antibacterial activities of CTZ were found to be rather stronger than cefazolin (CEZ), and decisively stronger than other cephalosporin antibiotics.

2) Four healthy volunteers were administered with CTZ 1g intramuscularly or intravenously. The blood levels reached the maximum of 22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1/2 hour after the intramuscular injection, descending thereafter, and disappeared 6 hours after. The intravenous administration of 1g CTZ gave blood level of 28 ~ 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1/2 h. after the injection, lowering thereafter, and disappeared 6 hours after. The urinary excretion rate was higher than 70% in 6 hours. Those data were similar to those obtained by 0.5 g injection of CEZ.

3) Nine patients (bronchitis 3, pyelonephritis 5, post-operative infection 1) were treated with CTZ 1 ~ 6 g daily, administered i.m., i.v. (one shot) or by drip infusion. Seven of them showed favored response to the therapy. No side effects were found.