

## Ceftazole に関する実験的ならびに臨床的研究

西 沢 夏 生・河 盛 勇 造

国立泉北病院内科

Ceftazole (CTZ) は Cefazolin (CEZ) 類縁化合物の1つとして合成されたものである<sup>1)</sup>。

私どもは本物質の提供を受けたので、2, 3 の実験を行なった上、少数例ながら感染症治療に用いる機会を得た。

以下にその成績ならびに臨床観察の結果を記載する。

## 試験管内抗菌力

CTZ の各種細菌に対する発育阻止力を、CEZ と対比しながら、試験管内において測定した。測定には、日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>による寒天平板希釈法を用いた。

その成績は Table 1 のとおりで、黄色ブドウ球菌に対しては、CTZ は CEZ と全く同程度の抗菌力を示し、大腸菌に対してもほぼ同様、あるいは CTZ が1管程度強い発育阻止作用が認められた。また変形菌に対しては、大腸菌に対するよりも明らかに低い抗菌力ながら、一部の菌株には発育阻止作用を呈したが、緑膿菌 10 株はすべて CEZ と同様に、CTZ にも全く感受性を示さなかった。

## 血清中濃度

## 1. 筋肉内注射

腎および肝機能が正常な呼吸器感染症患者 2 名に、CTZ および CEZ 各 500 mg を、2 日の間隔をおいて順次筋肉内注射し、1, 2 および 4 時間後に採血して、血清中濃度を生物学的に測定した。定量は disc 寒天平板法により、指示菌には *B. subtilis* ATCC 6633 株を、また標準曲線には pH 6.8 のリン酸緩衝液を用いた。

成績は、Fig. 1 に示したとおりで、両例ともに CEZ 投与後の濃度が、CTZ 投与後のそれより高値を示していたが、後者の場合も 1 時間後に 14  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後に 7~12  $\mu\text{g/ml}$ 、また 4 時間後にも 1.6~3.5  $\mu\text{g/ml}$  程度の血清中濃度を保っており、前項で述べた黄色ブドウ球菌および大腸菌に対する MIC を上廻る値を示していた。

## 2. 静脈内注射

前項と同じ症例に対して、CTZ および CEZ の各 500

Table 1 *In vitro* antibacterial activity of CTZa) *Staph. aureus* (20 strains)

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56
CTE	0	3	1	16	0
CEZ	0	2	4	14	0

b) *E. coli* (10 strains)

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	0.39	0.78	1.56	3.13
CTZ	0	5	5	0
CEZ	0	1	9	0

c) *Pr. vulgaris* (4 strains)

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	6.25	12.5	25	50	100
CTZ	1	1	1	0	1
CEZ	1	1	0	1	1

d) *Pr. mirabilis* (5 strains)

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	3.13	6.25	12.5	25	50
CTZ	2	2	0	1	0
CEZ	1	3	0	0	1

e) *Ps. aeruginosa* (10 strains)

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
	>100
CTZ	10
CEZ	10

Fig. 1 Serum levels of CTZ and CEZ after intramuscular injection of 500 mg each

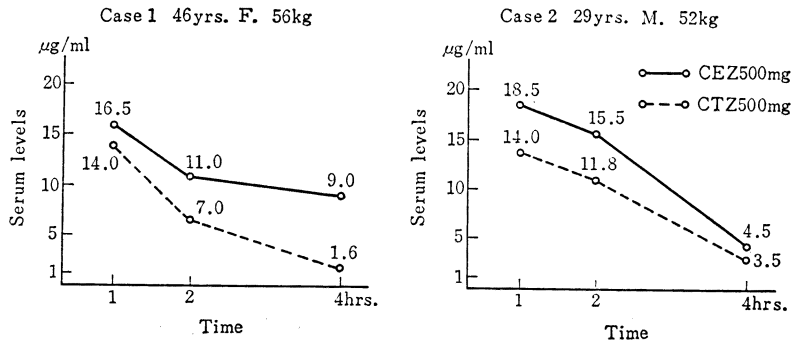


Fig. 2 Serum levels of CTZ and CEZ after intravenous injection of 500 mg each

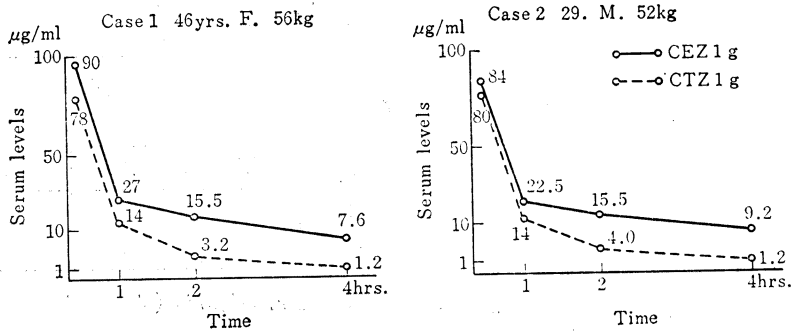
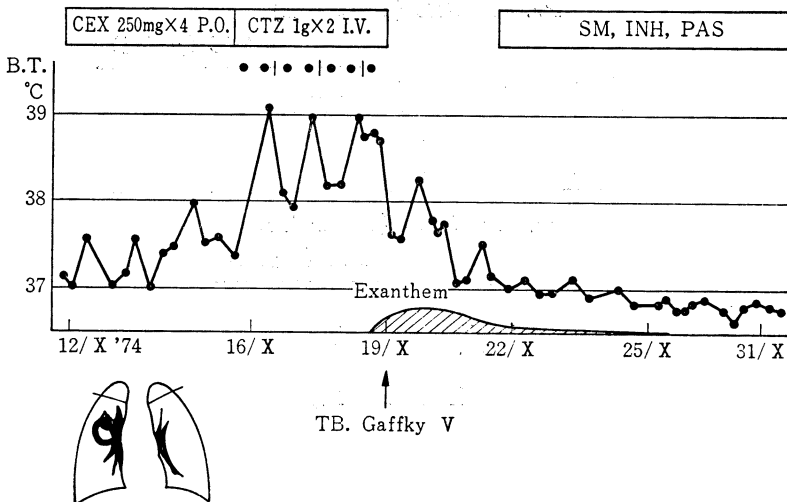


Fig. 3 Case 1 M.U. 13 yrs. F. 36.6 kg



Assay item	Before	After		
	10/14	10/19	10/25	12/11
RBC(×10 <sup>4</sup> )	443	399	400	434
Hb	14.0	12.6	12.6	12.8
Ht (%)	40	37	36	38
WBC	8,100	8,200	6,500	5,500
Eosino.	2	1	8	2
Baso.	0	0	0	0
Neutro.	64	55	42	55
Lympho.	28	40	48	38
Mono.	6	4	2	5
Platelet (×10 <sup>4</sup> )	19.6	21.6	21.6	24.5
GOT	19	19	17	16
GPT	10	13	15	9
Al-P	8.5	10.0	8.5	8.0
I. I.	2	2	3	
BUN	9.7	12.5	8.6	9.8
Protein in urine	—	—	—	—

mg を、5%ブドウ糖液 20ml に溶解し、これを4分間で静脈内に注射して、その直後および1, 2, 4時間後の血清中薬剤濃度を測定した。

その成績は Fig. 2 に示したとおりで、筋肉内注射の場合と同様に CTZ 注射後の濃度は、いずれの時点においても CEZ 注射後のそれよりも低く、ことに終了2時間以降においてその差が大きくなっていった。

### 臨床例

私どもが CTZ を投与した症例は、現在までわずか2例に過ぎないが、うち1例に本物質によると思われる過敏反応を認めたので、これを中心に、以下記述する。

#### 症例 13才, F

昭和49年10月初旬から37°C台の発熱と咳嗽を訴え、近医に受診したが、漸次咳嗽がひどくなって喀痰を伴い、また右背部痛を訴えるに至ったので、10月12日当院小児科を訪れた。

当日の胸部レ線像は Fig. 3 に示したように、右肺第2, 第3肋間にわたって濃厚な浸潤影を認め、中に直径約2cmの透亮像を有していた。

この時点で肺膿瘍を疑い、Cephalexin を1回250mg ずつ1日4回内服させたが、4日間の投与後も依然として37°C台の発熱と咳嗽・喀痰を持續していた。

当時の諸検査所見を摘記すると、白血球数：8100, CRP：(+)2, 赤沈：1時間値52, 血清の寒冷凝集反応：4倍, ツ反応は発赤15mmで硬結を認めなかった。

なお、喀痰の血液寒天平板上での培養ではカタル球菌を認めただけで、とくに病原細菌は得られなかったが、本例は来院前にすでに抗生物質の投与を受けているの

で、本培養検査成績の信頼性はきわめて低いと思われた。

入院第5日になって、より強力な Cephalosporin C 系薬剤の投与を考え、CTZ 1回1g 1日2回の静脈内注射を開始した。薬剤は前項の血清中濃度測定の際と同様に、5%ブドウ糖液 20ml に溶解して、4分間をかけて徐々に注射した。

ところが第2回注射の後から39°C以上の発熱を認め、その翌日および翌々日にも午後の注射後にだけ、高熱を発していた。投与第4日の朝から全身に赤い小点状発疹を認め、痒痒感を訴えたので、CTZの投与を中止した。

当時の血液所見は、白血球数が6,500に減少していたが、エオジン好性細胞は8%に達しており、入院時における2%より明らかに増加していた。

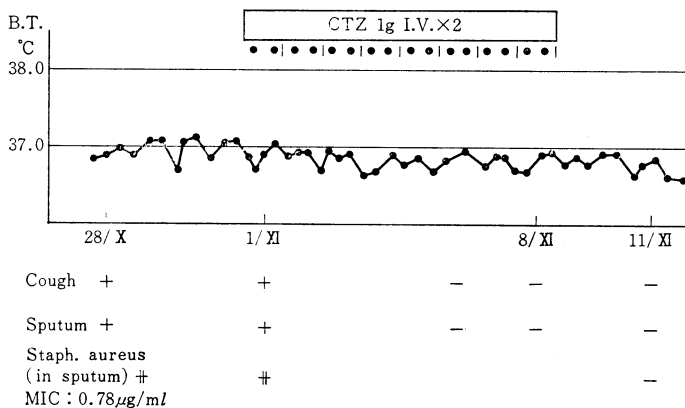
発疹は翌日に極期に達したが、CTZ投与中止後6日で完全に消退し、発熱も漸次低下、平熱に復帰した。

実は本例は発疹出現時に一致して、喀痰の塗抹検査によって抗酸性菌を証明したので、小児結核病棟を有する病院へ急に転院させたため、再投与などによる確認試験を行ない得なかったことは残念であるが、症状ならびに血液所見と、CTZ投与およびその中止との関連などから考え、本物質に対する過敏反応の可能性が大きいといえよう。

本例については投与前および発疹出現時、消退時、ならびに約6週後に、GOT, GPT, Al-P, BUN および尿蛋白の検査を実施しているが、いずれも正常値または陰性にとどまっていた。

なお私どもは、他に21才男子の肺結核患者(昭和49

Fig. 4 Case 2 M.F. 21 yrs. M. 55 kg



Assay item	Before	After
	10/29	11/9
RBC( $\times 10^4$ )	422	481
Hb	14.7	15.4
Ht (%)	46	43
WBC	5,800	7,900
Eosino.	2	0
Baso.	0	0
Neutro.	54	55
Lympho.	38	44
Mono.	6	1
Platelet ( $\times 10^4$ )	19.6	17.2
GOT	16	16
GPT	14	18
Al-P	4.5	3.5
I. I.	7	6
BUN	16	13.5
Protein in urine	—	—

年 11 月入院)に認められたブドウ球菌による混合感染に対して、CTZ 1 g 1 日 2 回の静脈内注射を 8 日間実施し、喀痰中のブドウ球菌を消失させ、また発熱、喀痰量に好影響を与えた症例を経験したので、これを Fig. 4 に示した。

本例においては、投与前後の血液所見、肝機能・腎機能所見を比較したが、全く変化を認めなかった。

#### 総括ならびに考按

以上、私どもは CTZ の各種細菌に対する発育阻止作用および非経口的投与後の血清中濃度を CEZ と対比検討した成績を述べ、少数例ながら臨床経験について紹介した。

私どもが検査した細菌の種類ならびに菌株数は、決して充分とはいえないが、その範囲においては、両薬剤の有する抗菌性にはとくに差異を認めなかった。

しかし筋肉注射後、ならびに静脈内注射後の血清濃度に関しては、CTZ は CEZ よりも常に低く、ことに時間の経過とともに、また静脈内注射後は筋肉内注射後よりも、その差を拡げる傾向が、明らかに認められた。

これは、おそらく CTZ の排泄が CEZ のそれよりも速やかであることによると推測されるが、私どもは両物質の尿中への排泄を追求していないので、断定し得ない。

今後この CTZ の体内動態の特長を、どのように臨床に活かすかについて、さらに検討を要すると思われる。

私どもは、CTZ の静脈内注射による呼吸器感染症の治療を 2 例に対して試みたが、そのうち、1 例に、おそらく本物質に対する過敏反応によると推測される発熱・発疹を認めた。他の Cephalosporin C 系抗生物質に対するアレルギー例も、すでに多数報告されているので

あるから、CTZ に特異な事実でもないが、本物質にも同様な過敏現象を発現させる可能性のあることを指摘しておきたい。

他の 1 例にはこのような現象を認めず、いちおうの臨床効果を認め、また両例ともに肝・腎機能には異常を来していなかった。

#### 摘 要

CTZ について、抗菌力、投与後の血清中濃度を検討し、また少数例の呼吸器感染症に投与して、以下の成績を得た。

1. CTZ のブドウ球菌、大腸菌、変形菌に対する試験管内発育阻止作用は、CEZ のそれとほぼ同程度であった。
2. CTZ の筋肉注射後および静脈内注射後の血清中濃度は、CEZ 投与後のそれらに比して低値であり、ことに 4 時間後ならびに静脈内注射後にその差が著明であった。
3. CTZ 静脈内注射により治療を行なった呼吸器感染症 2 例中の 1 例で、本物質投与後に、発熱・発疹を認め、CTZ に関係ある過敏反応が強く疑われた。

本論文の概要は、第 23 回日本化学療法学会総会（昭和 50 年 5 月 24 日・神戸）において報告した。

#### 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) 石山俊次, 上田泰, 桑原章吾, 他: 最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration) 測定法の標準化について. *Chemotherapy* 16: 98, 1968

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE

NATSUO NISHIZAWA and YUZO KAWAMORI

Senboku National Hospital

The *in vitro* antibacterial activity of ceftazidime (CTZ) was tested comparing with that of cefazolin (CEZ), and it was detected that both substances have about the same activity against *Staph. aureus*, *E. coli* and *Proteus* sp.

The serum levels of CTZ after intramuscular or intravenous administrations were somewhat lower than that of CEZ after the injection of the same dose.

One case of pulmonary infection treated with the intravenous injection of 1 g of CTZ twice daily suffered from fever up to 39°C and rash, which were considered as a hypersensitivity reaction to the drug.