

Ceftazole に関する基礎的・臨床的研究

栗 村 統・浜田金三郎

国立呉病院内科

村 井 知 也・野 崎 公 敏

国立呉病院放射線科

土 井 秀 之・矢 口 博 美・末 田 和 子

国立呉病院検査科

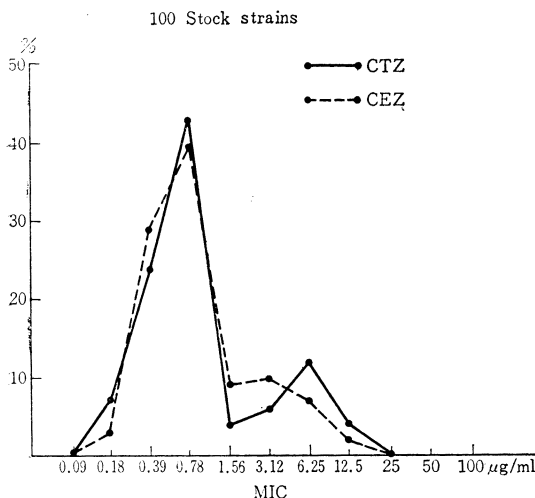
新 Cephalosprin 系抗生物質 Ceftazole (CTZ) は、投与後速やかに有効血中濃度に達し、腎・肺などの臓器、リンパ液などの組織浸出液および胆汁中に比較的良好に移行したのち、投与量のほとんど全部が代謝されずに排泄され、高い尿中濃度が得られることが明らかにされている¹⁾²⁾³⁾。今回、私達は本剤について弱干の基礎ならびに臨床的検討を行なったので報告する。

抗 菌 力

1. 測定方法

MIC 測定は日本化学療法学会標準法⁴⁾に準じて、当院保存の *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* および *E. coli* の各 100 株について行なった。また、臨床分離菌株についての感受性検査には disc (Thick, 8 m/m) に Cefazolin (CEZ) と同様、CTZ の量を 5, 10 および 25 μg 含有されるように調整 disc を作製した。

Fig. 1 Sensitivity distribution of *Staph. aureus* to CTZ and CEZ



その他の各抗生物質の感受性 disc はすべて栄研トリディスクを使用した。感受性の判定には低濃度および中濃度の disc に 1 mm 以上の阻止帯が出来た場合に「感受性あり」とした。

2. 結果

当院保存菌株の *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* および *E. coli* の各 100 株についての MIC 分布を Fig. 1, 2 および 3 に示した。

Fig. 1 に示した *Staph. aureus* の MIC 分布についてみると、CTZ は CEZ と類似のパターンを示し、両者とも 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に peak がみられ、CTZ はさらに 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に小さな peak を示す二峰性であった。

Fig. 2 に示す *Staph. epidermidis* の MIC 分布は *Staph. aureus* と同様なパターンを示し、両者とも 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に peak がみられ、さらに 100 $\mu\text{g/ml}$ に小さな両者類似の 2 峰性の peak を示した。

Fig. 2 Sensitivity distribution of *Staph. epidermidis* to CTZ and CEZ

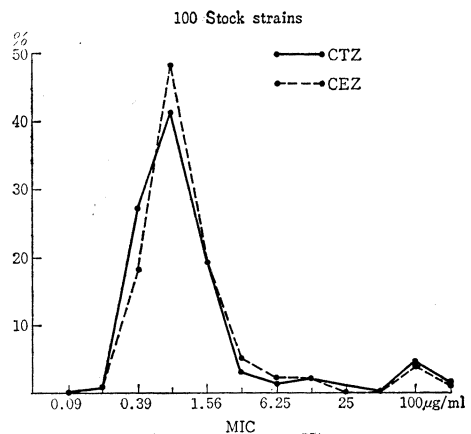


Fig. 3 は *E. coli* に対する MIC 分布を示したが、Fig. 1 および 2 に示した *Staphylococcus* のパターンと異なり CEZ は 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に peak がみられたのに対し、CTZ は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に peak を示し、1~2 管程度 CTZ は CEZ に比較し抗菌力が弱いようであった。

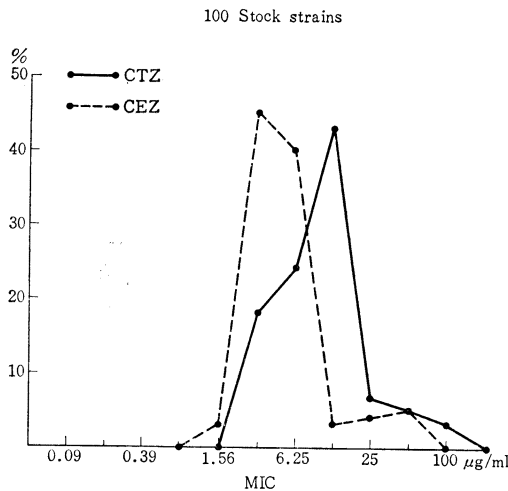
臨床分離株に対する CTZ および各種抗生物質の感受性試験結果を Table 1 および 2 に示した。

グラム陽性菌に対する各種抗生物質の抗菌性は Table 1 に示した。*Staphylococcus* は Cephalexin (CER) CEZ および CTZ とともに強い感受性を示し、 α -*Strep-*

tococcus でもまったく同様な抗菌性を示した。*Strept. faecalis* では概して感受性は低いが、CER, CTZ および CEZ の順に感受性は低下している。ここには表記しなかったが、*Strept. Pneumoniae* の 10 株は CTZ および CEZ に対し、ともに 100% の感受性を示した。

グラム陰性菌に対する各種抗生物質の抗菌性は Table 2 に示した。*E. coli* においては、CEZ は 46 株中 45 株、CTZ は 42 株および CER は 38 株が感性であった。保存菌株でみられたような CTZ と CEZ の間に差はみられず、CER だけやや劣るようである。*Klebsiella* においては、CTZ は 22 株中 21 株、CEZ は 19 株および CER には 16 株が感性であり、やはり CER が劣るようである。その他の菌株に対しては CTZ, CEZ および CER の間に大差はなかった。

Fig. 3 Sensitivity distribution of *E. coli* to CTZ and CEZ



血中および尿中濃度

1. 測定方法

使用菌株は *B. subtilis* ATCC 6633 株を用い、平板 disc 法で行なった。なお、血中濃度測定における標準曲線はヒト血清を使用した。

2. 対象および方法

意識不明で救急入院してきた脳出血患者を対象とした。60 kg の男性で、BUN は正常、尿にも特別の見解はみられない。採血は CTZ 注射前と注射後 30 分およびその後は 1 時間毎に 11 時間後まで行なった。尿は採血時に留置カテーテルから採取した。

3. 結果

血中濃度および尿中濃度の経時的推移を Fig. 4 に示した。血中濃度は投与 30 分後に 30 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値

Table 1 Sensitivity of clinically isolated organisms to various antibiotics

(Gram positive bacteria)

Isolate	PC	EM	MPI PC	ABPC	CBPC	SBPC	CP	TC	SM	KM	GM	CER	CEZ	CTZ	Total
<i>Staph. aureus</i>	11	15	17	14	15	17	15	13	15	16	17	17	17	17	17
<i>Staph. epidermidis</i>	23	13	24	24	24	24	11	13	16	18	28	28	24	25	28
α - <i>Streptococcus</i>	20	19	18	20	20	20	18	10	5	0	14	20	20	20	20
β - <i>Streptococcus</i>	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1
γ - <i>Streptococcus</i>	9	8	8	9	9	8	8	4	7	1	7	9	9	9	9
<i>Strept. faecalis</i>	25	10	0	30	22	10	18	4	0	9	25	16	6	11	30
<i>Corynebacterium</i>	10	10	8	11	10	9	7	7	6	4	7	11	9	9	11
<i>Peptococcus</i>	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1

がなかった。また、症例5は途中から他剤が併用されたため効果の有無については不明である。結果として呼吸器感染症13例中11例に有効であった。

次に症例17について Fig. 5 に経過の概要を示し詳述する。

症例 17 16才, M, 敗血症, 急性 B 型肝炎,

昭和50年1月中旬に発熱があり, 某医で扁桃炎として, 注射および内服薬の治療を受けた。

4日後には解熱し, 1月終り頃から再び発熱, 一時解熱したが, 2月上旬再び39°Cの発熱があり, これも5日

ほどで解熱した。2月21日再び39°C程度の発熱があり, その後は解熱することなく, 3月3日当外来を受診し3月6日入院した。食思は全くない。

既往歴: 特記すべきことはない。

入院時所見: 体重56kg, 体温39°C, 脈搏108/分, 眼球結膜異常なし, 眼瞼結膜異常なし, 咽頭部異常なし, 胸部: 呼吸音異常なし, 心音異常なし, 肺肝境界: 第5肋間, 腹部: 肝1横触知, 脾ふれず, 腹水なし, 淋邑節異常なし, 皮膚に異常なし。

検査成績, 末梢血: RBC 497×10⁴, WBC 11000, Hb

Table 3 The clinical effects of CTZ

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Pathogen	Sensitivity	Duration of therapy (days)	Efficacy	Side effect
1	K.N.	19	M	Broncho-pneumonia	Unknown		12	+	-
2	K.U.	52	M	Broncho-pneumonia	<i>Strept. pneumoniae</i>	+++	22	+	-
3	S.D.	55	M	Lobar pneumonia	<i>Haemophilus Staph. aureus</i>	++ +++	42	+	-
4	H.H.	77	F	Broncho-pneumonia	<i>Klebsiella</i>	+++	19	+	-
5	U.K.	55	M	Broncho-pneumonia	<i>Staph. aureus</i>	+++	34	?	-
6	S.K.	27	M	Broncho-pneumonia	<i>Haemophilus Staph. aureus</i>	+++ +++	13	+	-
7	T.F.	24	M	Bronch-pneumonia	<i>Strept. pneumoniae</i>	+++	14	+	-
8	A.D.	19	M	Broncho-pneumonia	Unknown		13	+	-
9	K.M.	57	M	Broncho-pneumonia	<i>Klebsiella</i>	+++	20	+	-
10	F.K.	66	F	Broncho-pneumonia	<i>Klebsiella Pr. morgani</i>	+++ -	6	-	-
11	K.O.	39	F	Pyelitis	<i>E. coli</i>	+++	10**	+	Eruption
12	K.S.	61	F	Pyelitis	<i>E. coli</i>	+++	14	+	-
13	T.K.	45	M	Pyelitis	<i>E. coli</i>	+++	11**	+	-
14	M.O.	74	F	Broncho-pneumonia	<i>Strept. pneumoniae</i>	+++	14	+	-
15	S.K.	34	M	Pulmonary abscess	Unknown		14	+	-
16	M.U.	27	F	Broncho-pneumonia	Unknown		29*	+	-
17	K.F.	16	M	Sepsis Acute hepatitis type B	<i>Peptococcus</i>	+++	30	+	-

Dosis of CTZ : 2g/day, *3g/day

Method of injection : Intramuscular, **Drip infusion

15.5 g/dl, Ht 44 %.

分類 : B : 1, E : 2, St : 3, Sy : 49, L : 36, M : 0.9.
赤沈 : 53/111

肝機能 : I.I. 7, GOT 530 u, GPT 810 u, Al-P 6.5
Bod. u, ZTT 12, HBs-Ag +, CRP 3+,

便 : 虫卵(-), 潜血(-)

尿 : 蛋白(-), 糖(-), ウロビリノーゲン(正), 沈
渣異常なし。

静脈血培養 : *Peptococcus*

諸検査後直ちに CTZ 1 g ずつ 1日に2回12時間毎
に筋注を行なった。体温は翌日から下降しはじめ、6日
目からはほぼ平熱となりその後上昇することはなかった。
CTZ 投与は30日間つづけた。肝機能検査成績は順調
に正常化し、入院後27日目に行なわれた検査では、
GOT 38, GPT 26, ZTT 11, I.I. 7と全く異常はみ
とめられなくなった。また、最初の検査で検出された
HBs-Ag は3週間後の検査ではみとめられなくなった。
赤沈値も順調に正常化した。なお HBs-Ag の検出には
Micro-Ouchterlong 法を用いた。

3. 副作用

17症例中1例 (No. 11) に投与3日目に発疹が出現
し、10日目で降は投与を中止した。発疹の治療にはプレ
ドニゾロン(経口)を使用し、2週間後には後遺症をのこ
すことなく治癒した。その他には、特別なものは認めら
れなかった。本剤使用前後におけるヘモグロビン値、赤
血球数、白血球数、GOT、GPT、Al-P および BUN
などの変動を検討した成績は Table 4 に示すとおりで、

1例 (No. 12) に Al-P の軽度な上昇がみられたが、
本症例は基礎疾患として胆石症を合併しており、CTZ
によるものとは思われなかった。その他はすべて正常値
内の変動であった。

考 按

CTZ の抗菌力は、CEZ に比べてくに強いといった
印象はなかった。保存菌株の MIC 分布でも、*Staph.*
aureus および *Staph. epidermidis* では CEZ とほ
んど同じパターンを示した。*E. coli* では CEZ のほ
うが、1~2管抗菌力が強かった。薬剤感受性 disc に
よる検査の結果は、グラム陽性菌では、CER, CEZ, CTZ
の間に見るべき差はなかった。*Strept. faecalis* では、
CEZ が少し悪い成績を示した。強いて言うならば、
CER が最も抗菌力が強いといった印象をうけた。いっ
ぱうグラム陰性菌では、*E. coli* および *Klebsiella* で
CTZ と CEZ はあまりかわらぬ抗菌力を示したが、
CER は少し悪いようである。*in vitro test* から見る
限り、CTZ と CEZ はよく似たパターンを示し、CER
とはグラム陰性菌で少し異なる傾向を示した。

血中ならびに尿中排泄濃度については、1gの筋注で
は、血中および尿中で、少なくとも30分後には peak
に達し以後急減し、血中には9時間後にはほとんど検出
されなくなった。尿中にはさらに長時間、比較的高い濃
度が検出された。以上から敗血症などの血中濃度の持続
を要する疾患では1回1g、1日3回の筋注が適切かと思
われる。また尿路感染症では1回1g 1日2回の筋注
で充分のようである。

Fig. 5 Case of the *peptococcal* sepsis with acute hepatitis type B

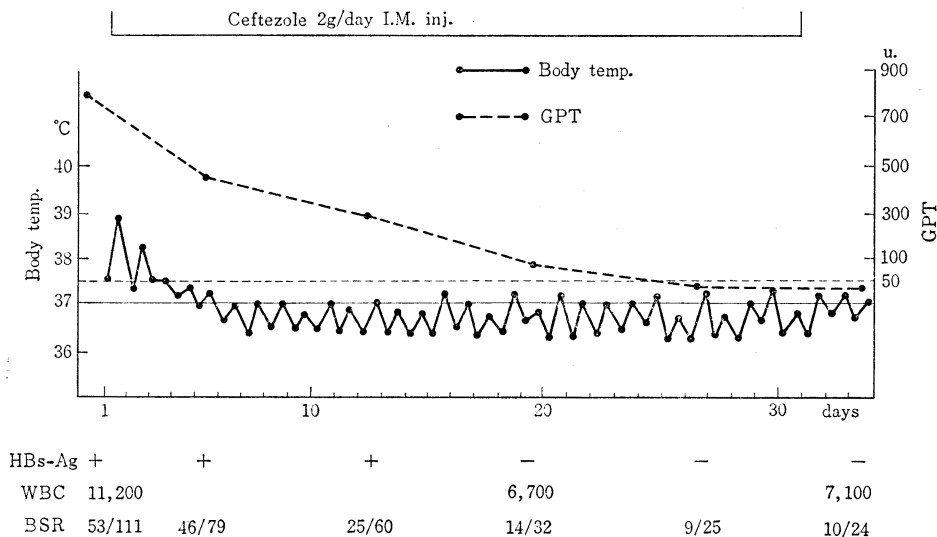


Table 4 Laboratory tests before and after CTZ therapy

Case No.	WBC		RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		GOT		GPT		Al-Pase (Bod.)		BUN (mg/dl)			
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After		
3	5800	4600	403	446	14.6	13.2	130	67	50	46	59	38	3.5	4.0	3.4	13.0
4	4400		480		15.1		64			27			3.1			
5	8000	8100	500	562	16.1	17.3	57	72		40	50		3.5	3.2	3.2	12.5
6	5300		442		14.6		22			16			2.2		11.5	
7	6900	6700	443	445	13.2	14.3	22	23		20	22		1.2	1.6		9.0
8	8000	8800	487	473	14.8	14.7	29	26	22	16	17	12	2.0	2.0	2.2	10.0
9	8600	8500	405	434	13.8	14.1	55	39	112	28	26	86	3.2	2.9	2.7	10.0
10							70	40		31	18		3.8	2.1		
11	12600	9100	403	431	12.3	13.3	83	36		73	34		2.3	1.8	10.5	12.0
12	8000	6400	316	325	10.4	10.4	34	60	46	18	21	20	6.1	11.8	9.9	15.5
13	8100	5800	459	440	15.9	14.6	76	69	30	40	57	14	4.1	4.0	3.2	12.5
14	9400	3900	360	380	11.1	11.6	22	20		17	18		1.7	2.1	12.5	12.5
15	3700	4000	394	399	14.6	15.4	29	34		21	23		2.0	1.7	15.5	15.5
16	9300	10300	466	467	13.1	14.2	32	28	34	21	18	15	1.3	1.5	1.5	
17	11000	6700	497	414	15.5	13.2	530	38	36	810	26	27	6.5	2.6	1.9	

症例 17 については、今年の 1 月中旬に始まったと考えられる *Peptococcus* 敗血症の経過中に何らかの route で、HBvirus の感染があり急性肝炎が発症し、3 月初旬には血中から、*Peptococcus* と HBs-Ag が検出された特殊な症例である。CTZ は分離された菌に対し disc 法ではあるが、強い抗菌力を示し、実際に使用した翌日から解熱傾向が見られたことから *Peptococcus* 敗血症には著効を示したと考えられる。いっぽう、同時に存在した B 型肝炎については、CTZ はその経過にほとんど影響を与えることなく、順調に経過した。また host の immune response にも影響することなく、HBs-Ag も他の B 型急性肝炎と同様に 3 週間後に検出できなくなった。この例から、CTZ は肝障害があっても、選択にちゅうちょすることなく使用できる抗生剤であると考えられる。

結 論

1. *Staph. aureus*, *Staph. epidemidis* の保存菌株各 100 株に対する CTZ と CEZ の MIC の分布は、両者の間に差はなかった。*E. coli* 100 株に対する MIC は、CEZ の方が CTZ に比し、より低濃度に多く分布した。

2. Routine に行なった disc 法による、臨床分離株の感受性検査からは、CTZ の抗菌力は CEZ のそれに比べてとくに強いとは言えなかった。CER とはグラム陰性菌、とくに、*Klebsiella* で差が見られ、CTZ の

ほうにやや感受性菌が多かった。

3. 血中濃度および尿中濃度の推移から、尿路感染症には 1 日 2 回 1 g ずつの筋注で充分であり、1 日 3 回 1 g ずつの筋注が敗血症などの血中濃度の持続を必要とする疾患には必要であろう。

4. CTZ の臨床効果を 17 症例につき行なった。尿路感染症 3 例、呼吸器感染症 11 例および *Peptococcus* 敗血症 1 例に有効で、呼吸器感染症の 1 例で無効、呼吸器感染症 1 例で判定不能であった。副作用として 1 例に発疹がみられた。血液・肝・腎機能検査では 1 例に Al-P の軽度の上昇がみられたが、本剤による影響とは思われなかった。

5. CTZ の使用は、B 型急性肝炎の経過にほとんど影響を与えなかった。

文 献

- 1) OGAWA, H. *et al.*: Abstract of papers presented at the 14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974
- 2) ISHIYAMA, S. *et al.*: Ibid.
- 3) 第 23 回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告(II) Ceftezole, 1975
- 4) 小酒井望他 (MIC 測定法改定委員会): 「最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について」 *Chemotherapy*, 22: 1126, 1974

STUDIES ON THE EFFECTS OF CEFTEZOLE

OSAMU KURIMURA, KINZABURO HAMADA

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

TOMOYA MURAI, KUMITOSHI NOZAKI

Department of Radiology, Kure National Hospital

HIDEYUKI DOI, HIROMI YAGUCHI and KAZUKO SUEDA

Department of Bacteriology, Kure National Hospital

1) There were no differences in the distribution of MIC between Ceftezole (CTZ) and Cefazolin (CEZ) against both 100 stock strains of *Staph. aureus* and *Staph. epidermidis*. MIC of CEZ against 100 stock strains of *E. coli* was distributed to be lower concentration than that of CTZ.

2) From the results of MIC test against clinically isolated strains by the disc method, it could hardly be concluded that the antimicrobial activity of CTZ was specifically more effective than that of CEZ. The numbers of CTZ sensitive strains were slightly more than that of CEZ sensitive ones in the Gram negative bacteria, particularly *Klebsiella*.

3) From the determination of effective concentration of CTZ in the blood and urine, the intramuscular injection of CTZ 1g twice a day was enough in the treatment of the urinary tract infection and other infections diseases needed the intramuscular injection of CTZ 1g 3 times a day.

4) Clinical effects of CTZ were studied in the followed 17 patients. Three cases in the urinary tract infection, 11 cases in the respiratory tract infection and 1 case of the *Peptococcus* sepsis could be cured by the injection of CTZ. But in the treatment of another 2 patients with the respiratory tract infection, the effect of CTZ is not found in 1 case and could not be determined in another case. No side effects were observed except one case in which eruption was noticed.

5) The clinical course of HB-Ag associated acute hepatitis was not changed by the administration of CTZ.