

小児科領域における Ceftezole の基礎的・臨床的検討

西村 忠史・小谷 泰・浅谷 泰規

大阪医科大学小児科教室

近年種々の細菌性感染症に対する合成 Cephalosporin 系薬剤の使用頻度はきわめて高い。さて、Cefazolin (CEZ) の類縁化合物の1つとして脱メチル化することによって合成された Ceftezole (CTZ) は、中外製薬研究所で開発された新しい Cephalosporin 系抗生物質である¹⁾。

そしてこれは、広域性抗菌スペクトラムを有し、とくに Cephalosporin 系薬剤感受性のグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を示し、殺菌的作用をもつ。

なお本剤は、経口投与では、吸収がわるいために筋注および静注が行なわれる。

吸収はすみやかで、臓器移行はよく、ほとんど体内で代謝をうけることなく排泄される。

今度、我々は、小児呼吸器感染症、とくに肺炎に対し、本剤による治療を試み、あわせて、2, 3の基礎的検討を行なったので、その成績について述べる。

成 績

1. 患者由来各種細菌の CTZ 感受性

感受性測定は、日本化学療法学会標準法に準じ、Heart Infusion Agar (pH 7.2) を用い平板希釈法で実施した。

1) Coagulase 陽性ブドウ球菌の CTZ 感受性

病巣由来 coagulase 陽性ブドウ球菌 32 株の CTZ 感受性を測定し、CEZ, Cephaloridine (CER) のそれと比較した (Fig. 1)。

CTZ 感受性 peak は $0.39 \mu\text{g/ml}$ で全株 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育を阻止された。いっぽう CEZ 感受性 peak は、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、CER では $0.1 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下の濃度であった。

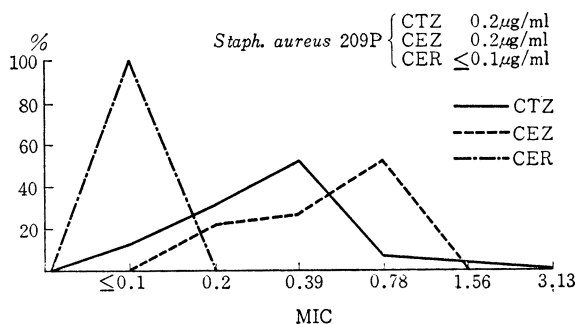
感受性相関を 20 株についてみると、CTZ は CEZ におおむね相関を示したが CER には 2~3 管感受性は劣った。

2) 大腸菌の CTZ 感受性

大腸菌 14 株の CTZ 感受性分布において、その peak

Fig. 1 Distribution of sensitivity of *Staph. aureus* to CTZ

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	
CTZ	32	4	10	15	2	1		
CEZ	19		4	5	10			
CER	19	19						



は、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、14 株中 11 株すなわち 78.6% は、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止された (Fig. 2)。

なお、CEZ に対しての感受性 peak は、CTZ と同様で、CER では $3.13 \mu\text{g/ml}$ に peak がみられた。

感受性相関では、CEZ とはおおむね相関したが、CEZ に比べ 1 管程度感受性のよいものが 5 株あった。しかし

CER と比べると CTZ は 1 管程度感受性は劣った。

3) 肺炎桿菌の CTZ 感受性

まだ検査株数は少ないが、8 株についての感受性 peak は、CEZ 同様 $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあり CER では $3.13 \mu\text{g/ml}$ で、CER に比べ抗菌力はすぐれ、CTZ では 8 株中 6 株が $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育が阻止され

Fig. 2 Distribution of sensitivity of *E. coli* to CTZ

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTZ	14	7	2	2			1	1	1
CEZ	14	5	3	1	2	1		1	1
CER	14		7	2	2	1			2

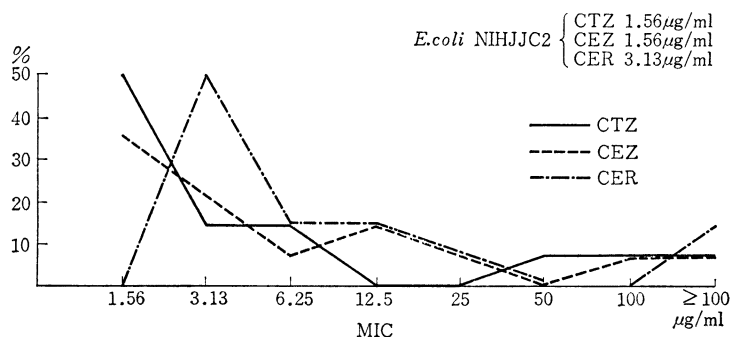
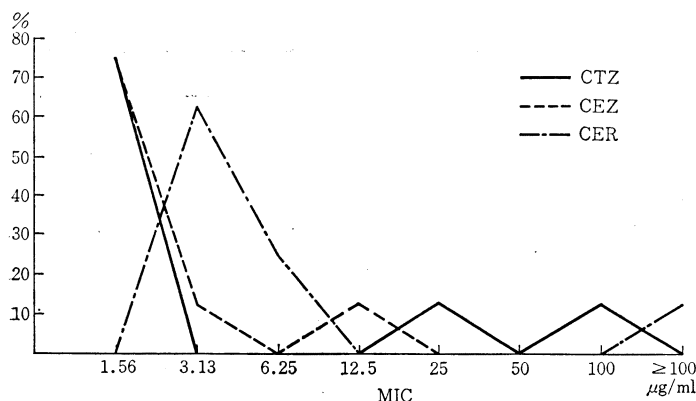


Fig. 3 Distribution of sensitivity of *Klebsiella* to CTZ

Drug	No. of strains	MIC $\mu\text{g/ml}$							
		1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTZ	8	6				1		1	
CEZ	8	6	1		1				
CER	8		5	2					1



た (Fig. 3)。

2. CTZ の吸収, 排泄

5～13才の小児4例を対象として, 本剤の吸収, 排泄を検討した。CTZを体重kg当り20mg1回筋注して血中濃度, 尿中排泄量を測定した。

血中濃度は, 筋注後30分, 1, 2, 4, 6時間に採血して測定した。また尿中排泄量は同一症例につき, 筋注後2, 4, 6時間までそれぞれ全尿を回収し, 血中濃度の場合と同様に測定し, 投与量との比をもって排泄率をしらべた。

濃度測定法は重層法で *Strept. haemolyticus* California No. 1 を検定菌として実施した。

なお, standard は, あらかじめ行なった標準曲線作製の検討において, 人血清および緩衝液希釈ともほとんど

ど一致する成績 (Fig. 4) をえたが実際には血中濃度測定には人血清希釈を, 尿中排泄量測定には, 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.2) 希釈を standard として用いた。

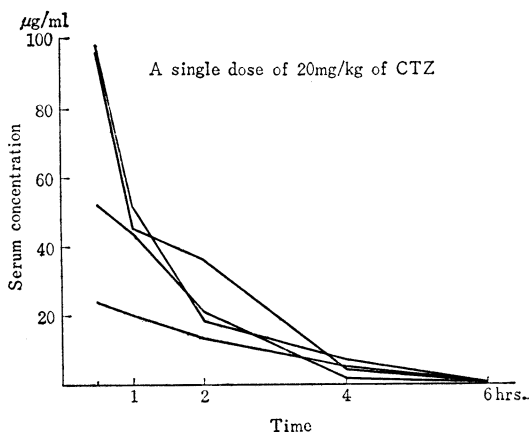
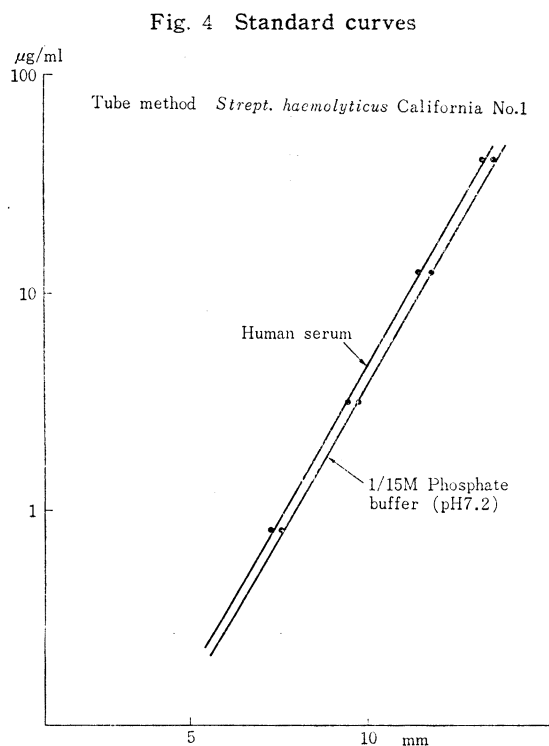
1) 血中濃度

血中濃度推移からみた濃度 peak は, 筋注後30分で, 平均 67.5 $\mu\text{g/ml}$, その後漸次低下し1時間後平均 40 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後平均 22 $\mu\text{g/ml}$ を示した。なお筋注6時間後では平均 0.23 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて低値を示した

2) 尿中排泄

Table 1 のように, 筋注6時間後までの総排泄量は 52.62～757.35 mg で排泄率は 13.1～77.28 %, 平均

Fig. 5 Concentrations in serum of children after intramuscular administration of CTZ



No.	Patient	Age (y.)	B.W. (kg.)	Concentration in serum ($\mu\text{g/ml}$)				
				0.5	1	2	4	6hrs.
1	A.H.	5	20	96.0	52.0	18.0	7.2	0.18
2	A.K.	8	23	52.0	44.0	21.0	0.68	N.D.
3	M.T.	10	22	98.0	44.0	36.0	3.0	0.16
4	H.T.	13	49	24.0	20.0	13.0	3.6	0.59
Average				67.5	40.0	22.0	3.62	0.23

Table 1 Urinary excretion in urine of children after intramuscular administration of CTZ

No.	Patient	Age (y.)	B.W. (kg.)	Concentration (mg)			Total concent. (mg)	Recovery (%)
				2	4	6hrs.		
1	A.H.	5	20	37.5	13.5	1.62	52.62	13.15
2	A.K.	8	23	70.0	34.5	0.12	105.09	22.84
3	M.T.	10	22	84.0	26.0	1.65	111.65	25.37
4	H.T.	13	49	740.0	7.0	10.35	757.35	77.28

31.3 %であり、大部分は筋注後4時間までに排泄された。

3. 小児呼吸器感染症に対する CTZ の治療成績

昭和49年8月から昭和50年1月までの間に当科を訪れた肺炎8例について本剤の治療を試みた (Table 2)。年齢は生後1ヵ月～6才の小児で、男児5例、女児3例であった。

投与量は、1日375から1,000 mg、体重 kg 当り1日35から100 mg を2から4回に分け、筋注および静注で単独使用した。投与期間は3～14日間である。

効果判定は、臨床症状ならびにレ線所見の改善、菌陰性化、検査所見を参考にして判定した。

治療効果は、8例中有効6例、無効2例であった。次に2、3の症例について経過を述べる。

Table 2 Clinical results

No.	Diagnosis	Sex	Age (yr.)	B.W. (kg)	Organism		Dose (mg/day)	Duration (days)	Clinical response	Side effect
					Before	After				
1	Pneumonia Cervical abscess	M	.1	3.7	<i>Staph. aureus</i>	—	125×3 (100) i.v.	8	Good	—
2	Pneumonia	M	.5	7.5	<i>Neisseria</i>		125×3 (50.0) i.m.	6	Good	—
3	Pneumonia	F	1.0	9.3	<i>Neisseria</i>	<i>Strept. viridans</i>	200×2 (43.0) i.m.	3	Poor	—
4	Pneumonia	F	1.0	7.4	<i>Strept. viridans</i>	<i>Staph. epidermidis</i>	250×2 (70.0) i.m.	6	Good	—
5	Pneumonia	M	3.2	14.0	<i>Strept. viridans</i>	<i>Neisseria</i>	333×3 (71.4) i.v.	7	Good	—
6	Pneumonia	M	4.0	14.3	<i>Klebsiella</i>	—	250×2 (31.0) i.m.	8	Good	—
7	Pneumonia	F	4.1	16.5	<i>Neisseria</i>	<i>Strept. viridans</i>	250×3 (45.4) i.v.	14	Good	—
8	Pneumonia	M	6.0	16.7	<i>Strept. viridans</i>	<i>Klebsiella</i>	500×2 (60.0) i.m.	4	Poor	—

Fig. 6 Case 1, I. M., Pneumonia, Cervical abscess, 1 m, M, 3.7 kg

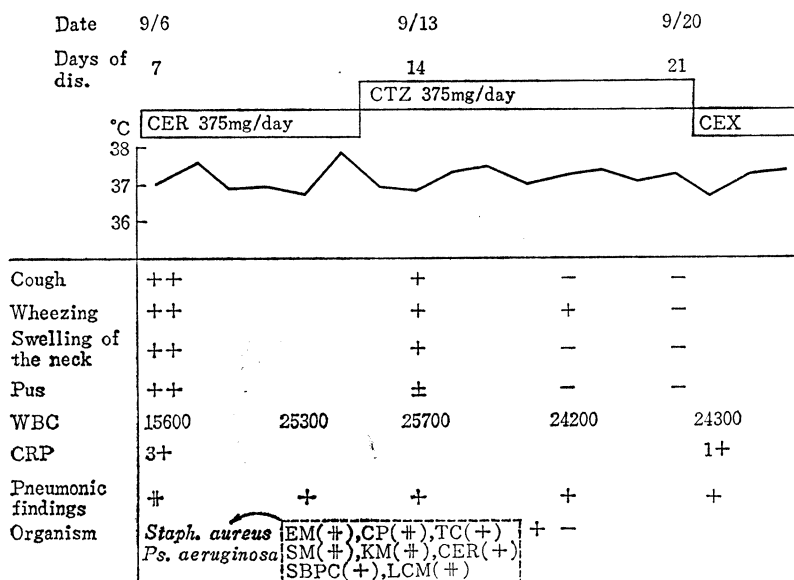
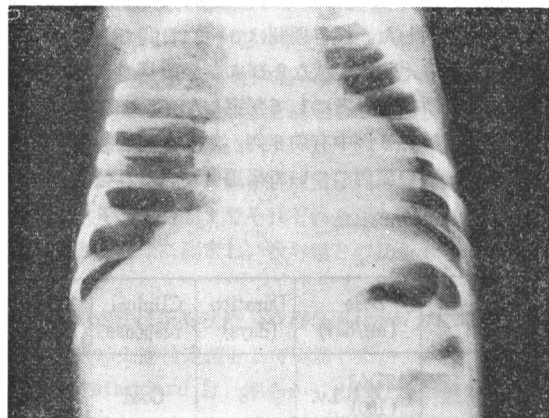
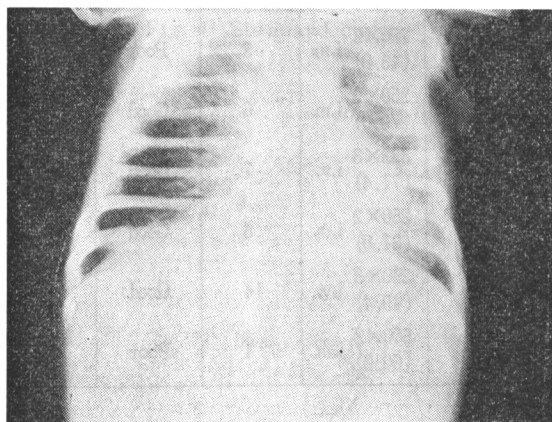


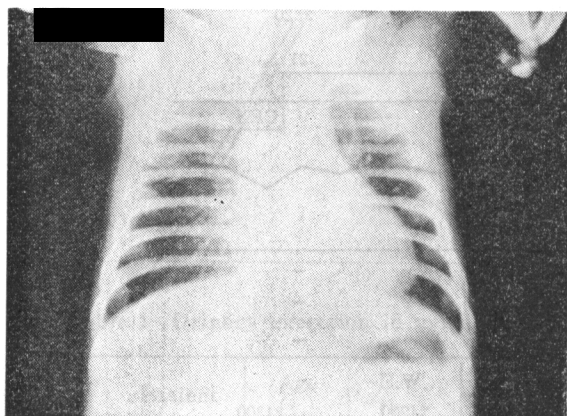
Fig. 7 X-ray findings of case 1



Before



On 2nd day



On 12th day

症例 1 肺炎, 頸部膿瘍 1 カ月, 男児 (Fig. 6, 7)

1 週間前から 38.5°C の発熱, 咳嗽, 喘鳴あり, 同時に頸部の発赤, 腫脹をみとめ某医で治療を受けていた。しかし症状の好転なく, かえって増悪傾向を示したので来院し肺炎, 頸部膿瘍の診断で入院した。

ただちに CER 1 日 375 mg の筋注を 7 日間継続したが, 症状の改善なく, とくに膿瘍は切開排膿し, *Staph. aureus* を検出した。そこで CTZ に変更し, 1 日 375 mg (100 mg/kg) を筋注した。投与 5 日目から咳嗽, 喘鳴, 頸部腫脹も軽減, 膿汁中 *Staph. aureus* も 5 日目に陰性となった。

症例 5 肺炎 3 才 2 カ月 男児 (Fig. 8, 9)

約 1 週間前から 38.0°C の発熱があり, 咳嗽は次第につよくなり来院した。胸部理学的所見, 胸部レ線所見から肺炎と診断され入院した。

ただちに CTZ 1 日 1,000 mg (71.4 mg/kg) 筋注を行なった。咳嗽は減少し, 発熱もなく, 投与 8 日目には胸部レ線撮影で肺炎像の消失をみとめた。9 日目から寒冷凝集価 256 倍を示したため EM 治療を行なった。臨床症状も入院 12 日目には改善された。なお補体価 (*mycoplasma*) は 16 倍であった。また検出細菌は *Strept. viridans*, *Neisseria* であった。

症例 6 肺炎・4 才 男児

2 週間前から発熱 38.5°C, 咳嗽あり, 2 日前から喘鳴を伴うようになったので来院し, 肺炎の診断で入院した。CTZ 1 日 500 mg (31 mg/kg) 筋注をただちに開始した。翌日から咳嗽は減少し, 3 日目には解熱した。投与 4 日後には喘鳴も軽度となり, 菌陰性, 胸部理学的所見も好転した。なお喀痰から *Klebsiella* を検出したが, CER 耐性菌であった。

副 作 用

特記すべき副作用は全例においてみとめられなかった。なお使用前後の末梢血液所見, 尿所見, ならびに血清トランスアミナーゼ値にも, とくに異常はみられなかった (Table 3)。

考 按

合成 Cephalosporin C 系薬剤は, グラム陽性菌, 陰性菌にすぐれた抗菌力を示し, 今日小児科領域でもその使用頻度はきわめて高い²⁾³⁾⁴⁾。CTZ は CEZ 類緑化合物の 1 つとして合成, 開発されたが, 抗菌力, 抗菌スペクトラムは, CEZ のそれと類似している。著者らの行なった coagulase 陽性ブドウ球菌, 大腸菌の感受性成績からも両者はおおむね類似的な抗菌力を示した。すなわ

ち感受性分布から CTZ の peak は, coagulase 陽性ブドウ球菌は $0.39 \mu\text{g/ml}$, 大腸菌は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。しかし CER に比べると抗菌力はブドウ球菌で2から3管, 大腸菌で1管程度劣った。

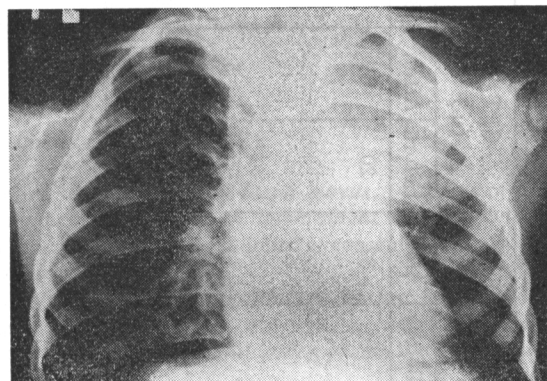
さて, CTZ は吸収面で CEZ に比べ血中濃度は低いが筋注によってすみやかに吸収され, 腎, 肺において, 他の Cephalosporin 系薬剤より移行はよく, 血中濃度と比較して炎症巣での持続時間の長いことが, 無菌炎症巣の実験成績で明らかにされている¹⁾²⁾。著者らが小児に体重 kg 当り 20 mg 1回筋注した場合, 血中濃度の peak は 30 分後で, 平均 $67.5 \mu\text{g/ml}$ と高値を示し, 6 時間後で $0.23 \mu\text{g/ml}$ であった。本剤の尿中排泄はよく, その大部分は未変化体である。著者らの成績でも, 筋注後 6 時間までの排泄率は 13.1~77.28% で, 平均 31.3% であり, 大部分は筋注後 4 時間までに排泄されている。

臨床検討は小児肺炎について行なった。投与量は 1 日体重 kg 当り 35~100 mg, 症状に応じて筋注, 静注で投与した。臨床効果は 8 例中 6 例に有効であった。しかし今回の症例では, 病原細菌の分離確認できた症例が少なく今後症例を増し検討したい。

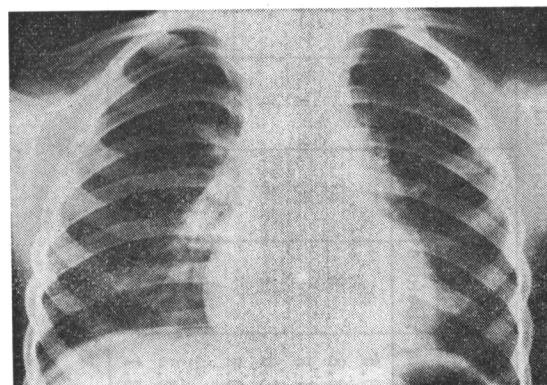
本剤の毒性は弱く, 亜急性・慢性毒性試験において異常所見のないことが確かめられている。著者らも, 使用前後における末梢血液像, 尿所見, BUN, 血清トランスアミナーゼをしらべたが異常はみられず, とくに副作用と思われるものは認められなかった。

使用量に関しては症例もまだ少なく, 今後にまちたいが現在 CEZ に準じて, 1 日, 体重 kg 当り 30~50 mg, 重症例では 1 日体重 kg 当り 100 mg 静注投与がよいと思われる。

Fig. 9 X-ray findings of case 5



Before



On 8th day

Fig. 8 Case 5, M.F., Pneumonia, 3.2 y, M, 14.0 kg

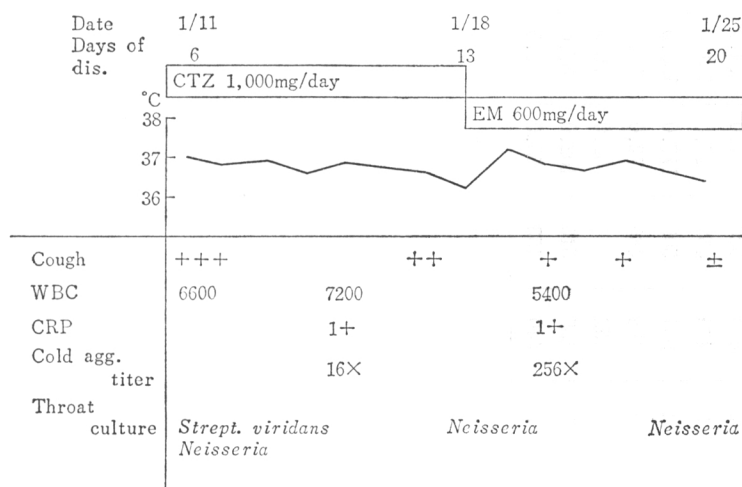


Table 3 Laboratory findings before and after CTZ administration

No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)		ESR (mm/hr.)		CRP		GOT (u.)		GPT (u.)		BUN (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	406	322	253.0	243.0	13.4	10.6			±	—	30	32	20	19	12.7	9.0
2	468	528	64.0	94.0	13.0	13.8	3	20	—	—					10.0	10.0
3	475	452	126.0	131.0	11.7	11.5		20	+	—					17.0	17.0
4	554	509	177.0	138.0	13.0	12.0	11	5	+	—						
5	498	436	72.0	54.0	9.9	9.9		23	+	—	13	11	5	5	10.0	15.0
6	452		82.0	79.0	13.5		15	15	+	—	31	27	11	8	15.0	15.0
7	485	510	102.0	87.0	12.0	12.3	16	15	+	—	16	29	5	7	10.0	10.0
8	440	453	58.0	61.0	12.2	13.1	9	56	+	—		25		14		15.8

結 語

小児科領域における CTZ の検討を行ない小児肺炎に対する臨床使用成績と 2, 3 の基礎的検討の成績を述べた。

本論文の要旨は第 23 回日本化学療法学会で発表した。

文 献

- 1) Ceftezole 研究会報告：第23回日本化学療法学会総会，1975
- 2) 西村忠史，小谷 泰，浅谷泰規：小児科領域における Cefazolin の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 18：688～694，1970
- 3) 西村忠史，高木 力，浦 正一，藤原弘久，北川秀雄：未熟児，新生児における合成 Cephalosporin C の検討。Chemotherapy 15：513～518，1967
- 4) 眞柄正直，他：未熟児，新生児における合成 Cephalosporin C 系薬剤の投与に関する検討。小児科臨床 25：793～799，1972

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE IN PEDIATRIC FIELD

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI and YASUNORI ASATANI

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The authors have carried out the laboratory and clinical studies of ceftezole (CTZ).

The results were as follows;

The sensitivity was measured by the plate dilution method with 32 strains of *Staph. aureus*, 14 strains of *E. coli* and 8 strains of *Klebsiella* isolated from patients. The growth of all strains of *Staph. aureus* was inhibited at concentrations of less than 1.56 $\mu\text{g/ml}$. The growth of 11 strains of *E. coli* was inhibited at concentrations of less than 6.25 $\mu\text{g/ml}$, and 6 strains of *Klebsiella*, at less than 1.56 $\mu\text{g/ml}$.

CTZ was given in a single intramuscular dose of 20 mg per kg b.w. to four children. The maximum blood level was reached at 30 minutes after administration. The levels were 24.0, 52.0, 96.0 and 98.0 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

The excretion rates of CTZ in the urine after a single intramuscular dosing of 20 mg per kg b.w. were 13.1 ~ 77.2% up to 6 hours period.

CTZ was clinically applied to a total of 8 cases of pneumonia, and good response was obtained in 6 cases.

No side effects were observed.