

複雑性尿路感染症に対する Ceftezole の臨床的検討

宮本 慎一・青山 龍生・丸田 浩
西尾 彰・塚本 泰司・田中正敏
横山 英二・星川 明子・熊本 悦明
札幌医科大学泌尿器科学教室
(主任：熊本悦明教授)

Ceftezole (CTZ) は Cefazolin (CEZ) 類縁化合物の一つとして合成された Cephalosporin 系抗生物質である。

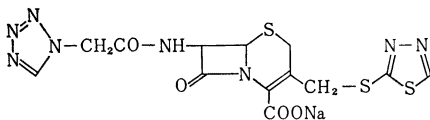
本剤は、CEZ と同様に広い抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的であり、とくに Cephalosporin 系薬剤感受性のグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を有するとされている¹⁾。構造式を Fig. 1 に示す。

今回私たちは、本剤の臨床分離 *E. coli* に対する抗菌力、体液内濃度を検討するとともに、本剤を複雑性尿路感染症患者に投与したので、その成績を報告する。

抗 菌 力

1. 測定方法 CTZ の当科尿路感染症患者から分離、

Fig. 1 Chemical structure of CTZ



保存してある、*E. coli* 50 株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を、日本化学療法学会標準法²⁾に準じて測定した。接種法は点状接種法を用いた。

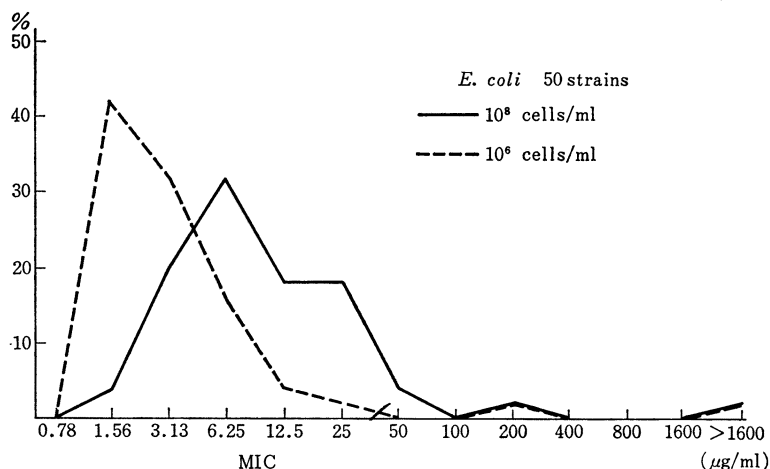
2. 成績 尿路感染症患者より分離した *E. coli* に対する CTZ の MIC 分布は Fig. 2 に示すとおりであり、接種菌量が 10^8 /ml では、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ に peak を有し、大部分が $1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、また接種菌量が 10^6 /ml では、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak があり、大部分は $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ であった。

10^8 /ml および 10^6 /ml のいずれにおいても、 $200 \mu\text{g/ml}$ の耐性株が 1 株、 $1,600 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が 1 株認められた。

血中濃度、尿中排泄

1. 測定方法 健康成人 3 名に CTZ 1 g を 1 回静注したのち、1/2, 1, 2, 4, 6 時間に採血し、その血清を測定に供した。また血中濃度測定に際して対象とした、上記健康成人 3 名の、CTZ 1 g 1 回静注後の尿中濃度、尿中回収率を、静注後 0~2, 2~4, 4~6 小

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



よび6～24時間毎に測定した。

測定方法は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とするカップ法で行ない、標準曲線は血清希釈によって求めた。また、尿は0.1 MのPBS (pH 7.0) を用い10～50倍希釈で測定した。

2. 成績 健康成人3名にCTZ 1gを静注したあとの血中濃度の平均値はFig. 3に示すとおりで、投与1/2時間後に20.0 μg/ml, 1時間11.6 μg/ml, 2時間4.0 μg/ml, 4時間2.5 μg/ml, 6時間ではほとんど検出されなかった。

尿中排泄について3名の平均値をみると、Fig. 4のように、投与0～2時間で1,500 μg/mlと高い尿中濃度を得た。投与後0～6時間までの回収率は38.3%, 0～24時間では40.6%であった。

臨床成績

1. 対象 1975年10月より1976年1月までに、当科入院中の複雑性尿路感染症患者18名(うち発熱を有するもの4名)にCTZを投与した。性別は男14名, 女4名, 年齢は12～79才である。

2. 投与方法, 投与期間 CTZの投与方法は全部静注で行ない、1日1回1gが1名, 2gが17名, 投与期間は2～5日, 総投与量は3～10gである。

なお、本剤投与中に他の抗菌剤を併用した症例はない。

3. 成績 臨床成績をTable 1にまとめて示した。効果判定基準は、発熱を有する感染症の場合には、発熱の改善, 尿中白血球, 尿中細菌に対して配点を行ない、その総合点で4段階の臨床評価を行なった³⁾。すなわち、発熱の改善度 解熱4, 改善2, 不変0

尿中白血球 消失(毎視野4ヶ以下) 2, 減少1, 不変0

尿中細菌 消失(菌交代を含む) 2, 減少1, 不変0

とし、著効 8
有効 5～7
やや有効 3～4
無効 0～2

とした。また発熱のない感染症については、

尿中白血球 消失(毎視野4ヶ以下) 2, 減少1, 不変0

尿中細菌 消失(菌交代も含む) 2, 減少1, 不変0

とし、有効 4
やや有効 2～3
無効 0～1とした。

結果は、発熱を有する感染症4例のうち、著効1例(*E. coli*), 有効1例(*Klebsiella*), 無効1例(*E. coli*), 投与前の尿細菌培養で陰性のため判定不能としたもの1例であった。

発熱のない感染症14例のうち、有効5例, やや有効2例, 無効5例, 投与前の尿細菌培養にて陰性のため判定不能としたもの2例であった。発熱のない症例について、起炎菌別にみると *E. coli* 2例(有効2例), *Klebsiella* 4例(有効2例, やや有効2例), *Proteus* (indol 陰性) 2例(有効1例, 無効1例), *Pseudomonas* 4例(無効4例)であった。

4. 副作用 18例中, 最高投与量10g, 最長投与期間5日と比較的少量かつ短期間の検討であったが、投与時の血管痛や重篤なアレルギー症状などを呈した症例は

Fig. 3 Serum levels after intravenous administration of CTZ

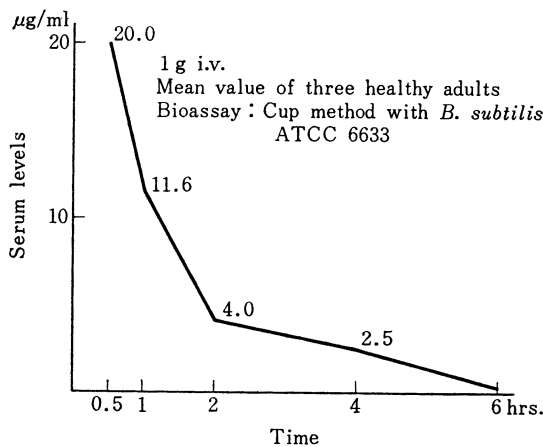


Fig. 4 Urinary excretion after intravenous administration of CTZ

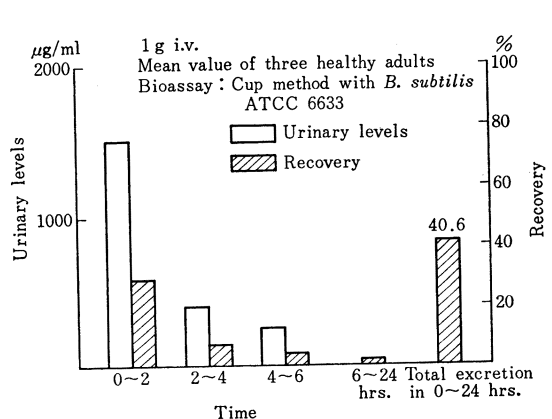


Table 1 Clinical results of CTZ treatment in the

Case	Age	Sex	Catheter	Diagnosis	Before administration		
					Isolated organism	WBC in urine	Fever
1. I.M.	43	M	Free	Urethral stricture	<i>Klebsiella</i> (10^5)	Massive	—
2. H.G.	71	M	Free	Prostatic cancer	<i>Klebsiella</i> (10^4)	Massive	—
3. K.K.	53	M	Ileal conduit	Right renal stone	<i>Proteus</i> (10^6) (indol(-))	20/F	—
4. A.M.	74	M	Indwelling catheter	Prostatic hypertrophy	<i>Pseudomonas</i> (10^4)	Massive	—
5. Y.S.	53	M	Free	Left renal and ureteral stones	<i>Klebsiella</i> (10^6)	20~30/F	—
6. B.T.	61	F	Free	Bladder stone	<i>E. coli</i> (10^6)	15~20/F	—
7. S.I.	70	M	Free	Prostatic hypertrophy	Undetected	10~15/F	—
8. T.T.	54	M	Free	Urethral stricture	<i>Pseudomonas</i> (10^4)	3 ~ 5 /F	—
9. F.I.	74	M	Free	Acute pyelonephritis Bladder tumor	<i>E. coli</i> (10^5)	Massive	+
10. S.K.	38	F	Free	Acute pyelonephritis Right renoptosis	<i>E. coli</i> (10^6)	Massive	+
11. A.M.	44	M	Free	Bladder tumor	<i>Proteus</i> (10^5) (indol(-))	Massive	—
12. S.Y.	74	M	Indwelling catheter	Prostatic hypertrophy Vesical diverticulum	<i>Pseudomonas</i> (10^7)	Massive	—
13. H.S.	63	F	Free	Left renal stone	<i>E. coli</i> (10^5)	25~30/F	—
14. K.T.	12	M	Free	Acute pyelonephritis Vesico-ureteral reflux	Undetected	Massive	+
15. N.K.	79	M	Indwelling catheter	Acute pyelonephritis Bladder tumor	<i>Klebsiella</i> (10^5)	Massive	+
16. H.S.	67	F	Indwelling catheter	Vesical diverticulum	<i>Klebsiella</i> (10^7)		—
17. H.T.	76	M	Indwelling catheter	Prostatic hypertrophy Bladder stone	<i>Pseudomonas</i> (10^5)	Massive	—
18. O.K.	70	M	Indwelling catheter	Prostatic cancer Bladder stone	Undetected	30~40/F	—

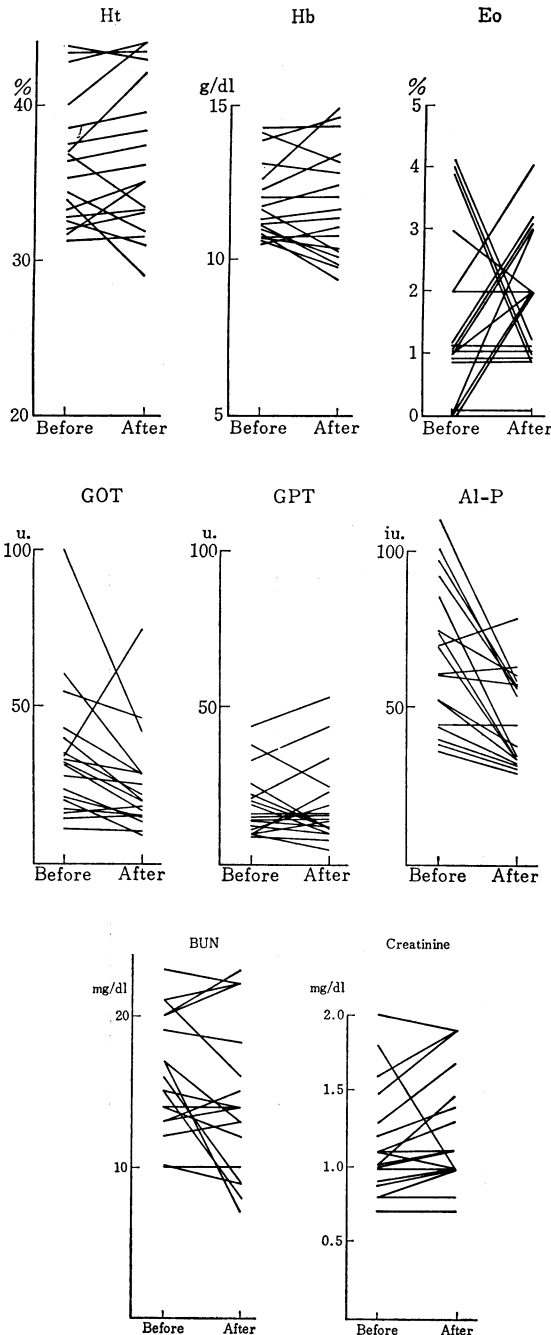
patients with complicated urinary tract infection

Treatment			After administration			Response	Side effect
Dose (g)/day	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism	WBC in urine	Fever		
1×2	5	10	<i>Klebsiella</i> (10 ⁵)	2 ~ 3 /F	—	Fair	—
1×2	5	10	Undetected	3 ~ 4 /F	—	Good	—
1×2	5	10	<i>Pseudomonas</i> (10 ⁴)	2 ~ 4 /F	—	Good	—
1×2	5	10	<i>Pseudomonas</i> (10 ⁴)	5 ~ 7 /F	—	Failed	—
1×2	5	10	Undetected	5 ~ 10 /F	—	Fair	—
1×2	3	6	Undetected	2 ~ 3 /F	—	Good	—
1×2	4	8	Undetected	10 ~ 15 /F	—	Undetermined	—
1×2	3	6	<i>Pseudomonas</i> (10 ⁴)	10 ~ 15 /F	—	Failed	—
1×2	4	8	Undetected	1 ~ 2 /F	—	Excellent	—
1×2	2	4	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	Massive	+	Failed	—
1×2	4	8	<i>Proteus</i> (10 ⁵) (indol (-))	25 ~ 30 /F	—	Failed	—
1×2	4	8	<i>Pseudomonas</i> (10 ⁷)	Massive	—	Failed	—
1×2	3	6	Undetected	3 ~ 4 /F	—	Good	—
1×1	3	3	Undetected	15 ~ 20 /F	+	Undetermined	—
1×2	3	6	<i>Serratia</i> (10 ⁵)	Massive	—	Good	—
1×2	4	8	Undetected	3 ~ 4 /F	—	Good	—
1×2	4	8	<i>Pseudomonas</i> (10 ⁵)	Massive	—	Failed	—
1×2	4	8	Undetected	8 ~ 10 /F	—	Undetermined	—

みられなかった。

臨床検査所見では、検血、肝機能、腎機能について、CTZ 投与前後の変化をみたが、異常所見は認めなかった (Fig. 5)。

Fig. 5 Laboratory findings



む す び

CTZ についての基礎的、臨床的検討をくわえ、以下の成績を得た。

1. 尿路感染症患者より分離した *E. coli* に対する抗菌力は、接種菌量が 10^8 /ml では $6.25 \mu\text{g/ml}$ に peak を有し、大部分は $1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ であり、 10^6 /ml では $1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak があり、大部分は $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の範囲であった。200 $\mu\text{g/ml}$, 1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が各々 1 株ずつあった。

2. 健康成人に CTZ 1 g を 1 回静注したあとの血中濃度は、1/2 時間で平均 20 $\mu\text{g/ml}$ に達し、6 時間後には血中からはほとんど検出されなかった。尿中排泄は 0 ~ 2 時間で、尿中濃度 1,500 $\mu\text{g/ml}$, 回収率 28.5%, 0 ~ 24 時間で回収率 40.6% であった。

3. 18 例の複雑性尿路感染症に CTZ を投与した。発熱を有する感染症 4 例中、著効 1, 有効 1, 無効 1, 判定不能 1 であった。発熱のない感染症 14 例では、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 5 例、判定不能 2 例であった。CTZ の *E. coli* に対する MIC が、私たちの成績では、接種菌量が 10^8 /ml では、大部分が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下、 10^6 /ml では大部分が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であること *Klebsiella* に対しては、今回私どもは測定しなかったが、他施設の報告によると高い抗菌力を有することなどと、今回の私たちの得た、*E. coli* および *Klebsiella* を起炎菌とする複雑性尿路感染症に対する有効性からみると、今後臨床的に有用な抗生物質であろうと考える。副作用としては、特に重大な副作用および臨床検査の異常所見は認めなかった。

文 献

- 1) OGAWA, H. *et al.*: Abstract of papers presented at the 14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974
- 2) 小酒井 望, 五島 瑳智子, 中沢 昭三 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
- 3) 宮本 慎一, 水戸部 勝幸, 寺田 雅生, 青山 龍生, 西尾 彰, 熊本 悦明: 「Amikacin (BB-K8) による尿路感染症の治療経験」, *Chemotherapy*, 23: 2151, 1975
- 4) 第23回日本化学療法学会, 新薬研究会報告, Ceftezole, 1975

CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

SHIN-ICHI MIYAMOTO, TATUO AOYAMA, HIROSHI MARUTA,
AKIRA NISHIO, TAIJI TSUKAMOTO, MASATOSHI TANAKA,
EJI YOKOYAMA, AKIKO HOSHIKAWA and YOSHIAKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director: Prof. Y. KUMAMOTO)

Antibacterial activity, concentration in blood and urinary excretion were studied with ceftazidime (CTZ) and the results obtained were as follows;

1) Minimal inhibitory concentrations (MIC) values obtained with CTZ against clinically isolated *E. coli* were distributed mostly between 1.56 and 50 $\mu\text{g/ml}$, peaked at 6.25 $\mu\text{g/ml}$ when inoculated with 10^8 cells/ml, while the values were between 1.56 and 25 $\mu\text{g/ml}$, peaked at 1.56 $\mu\text{g/ml}$ when inoculated with 10^6 cells/ml.

2) Mean serum level of three healthy adults 1/2 hour after intravenous administration of 1 g of CTZ was 20 $\mu\text{g/ml}$.

3) Following the intravenous administration of 1 g of CTZ, the average urinary level was 1,500 $\mu\text{g/ml}$ in 0 ~ 2 hour specimen, and recovery rate was 40.6% in 0 ~ 24 hour specimen.

CTZ was administered intravenously at a dose of 1 to 2 g daily to eighteen patients with complicated urinary tract infection, four with fever and fourteen without fever. Clinical response to the complicated urinary tract infection with fever was found to be excellent in one case, good in one, failed in one and undetermined in one.

When the infection was without fever, the result was good in five cases, fair in two, failed in five and undetermined in two.

No hematological abnormalities were noted.