

尿路感染症に対する Ceftezole の使用経験

齋藤 功・岸 洋一・宮村隆三・足立卓三
 田原達雄・西村洋司・高安久雄
 東京大学医学部泌尿器科

Ceftezole (CTZ) は Cefazolin (CEZ) の類縁化合物の1つとして開発された新しい Cephalosporin 系抗生物質である。本剤は CEZ 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し、筋注および静注後、速やかに有効血中濃度に達し、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⁾。

われわれは本剤につき基礎的検討を加えるとともに泌尿器科領域に使用し、臨床的観察を行なったので報告する。

抗 菌 力

東京大学医学部泌尿器科において、最近尿路感染症患

者尿から分離された *E. coli* 55 株, *Klebsiella* 18 株, *Pr. mirabilis* 13 株, *Pr. vulgaris* 7 株, *Ps. aeruginosa* 7 株, *Staph. epidermidis* 13 株の CTZ に対する感受性を日本化学療法学会標準法により測定し、同時に CEZ, Cephaloridine (CER) に対する感受性と比較検討した。

各種臨床分離菌の CTZ, CEZ, CER に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりである。

E. coli (55 株) では CTZ, CEZ において、1.56 $\mu\text{g/ml}$ で peak を認めたのに対して、CER では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に peak がみられた。3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下で CTZ は 43 株 (78%), CEZ で 33 株 (60%), CER 18 株 (33%) が発育を阻止された。またこの3薬剤いずれも

Table 1 MIC ($\mu\text{g/ml}$) of CTZ, CEZ and CER against organisms isolated from infected urine

Organism	Drug	No. of strains	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
<i>E. coli</i>	CTZ	55		1	35	7	2	4			1	2	3
	CEZ		1	2	21	9	13	1		2		1	5
	CER				1	17	21	6	4				
<i>Klebsiella</i>	CTZ	18			1	5	3	1		1	1	2	4
	CEZ		1		5		3	2	1	1			6
	CER				1	2	5	2	2	1	1	1	
<i>Pr. mirabilis</i>	CTZ	13				3		2	2	1	1	2	2
	CEZ				1		4	1	3		2		2
	CER						7	3			1	1	1
<i>Pr. vulgaris</i>	CTZ	7						1		1	3		2
	CEZ							1	1	1			4
	CER								3		1	2	1
<i>Ps. aeruginosa</i>	CTZ	7										1	6
	CEZ												7
	CER												
<i>Staph. epidermidis</i>	CTZ	13	2	2	2	2	1	3	1				
	CEZ			5	2	2	1	2	1				
	CER			5	3	1	1	3					

Table 2 Clinical effects of CTZ in acute cystitis

No.	Age & Sex	CTZ		Organism	CTZ MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	WBC in urine	Effect		Clinical response	Side effect
		daily	dose(g) \times days				Bacteria	WBC in urine		
1	25 F	0.5	\times 3 i.m.	<i>Pr. mirabilis</i>	12.50	(+)	Persisted	5~7	Good	-
2	24 F	0.5	\times 3 i.m.	<i>Micrococcus</i>	0.20	15~16	Eradicated	0~1	Excellent	-
3	33 F	0.5	\times 3 i.m.	<i>E. coli</i>	1.56	(+)	"	(-)	"	-
4	36 F	0.5	\times 3 i.m.	<i>Staph. aureus</i>	0.39	(#)	"	2~3	"	-
5	23 M	0.5	\times 3 i.m.	<i>Staph. epidermidis</i>	0.20	20~25	"	(-)	"	-
6	60 F	0.5	\times 3 i.m.	<i>E. coli</i>	1.56	10~20	"	(-)	"	-
7	19 F	0.5	\times 3 i.m.	<i>E. coli</i>	1.56	20~25	"	0~1	"	-
8	48 F	0.5	\times 3 i.m.	<i>Pr. mirabilis</i>	3.13	20~30	"	(-)	"	-
9	26 F	0.5	\times 3 i.m.	<i>Staph. epidermidis</i>	1.56	(+)	"	0~1	"	-
10	32 F	0.5	\times 3 i.m.	<i>E. coli</i>	1.56	12~13	"	1~2	"	-
11	65 F	0.5	\times 3 i.m.	<i>E. coli</i>	1.56	(+)	Persisted	3~4	Good	-
12	27 F	0.5	\times 3 i.m.	<i>Gram positive coccus</i>		(+)	Eradicated	0~2	Excellent	-
13	39 F	0.5	\times 3 i.m.	<i>E. coli</i>		(+)	"	2~3	"	-
14	44 F	0.5	\times 3 i.m.	<i>Staph. epidermidis</i>		(+)	"	(-)	"	-
15	44 F	0.5	\times 2 i.m.	<i>E. coli</i>		(+)	"	1~2	"	-
16	33 F	0.5	\times 2 i.m.	<i>E. coli</i>		(+)	"	1~2	"	-
17	21 F	0.5	\times 2 i.m.	<i>E. coli</i>		(+)	"	2~3	"	-
18	20 F	1.0	\times 3 i.v.	<i>Staph. epidermidis</i>	0.20	(#)	"	(#)	Good	-
19	74 M	1.0	\times 3 i.v.	<i>E. coli</i>	0.78	(+)	"	4~5	"	-
20	39 F	1.0	\times 3 i.v.	<i>E. coli</i>		(#)	"	(-)	Excellent	-
21	62 F	1.0	\times 3 i.m.	<i>E. coli</i>	1.56	(#)	"	10~15	Good	-
22	33 F	1.0	\times 3 i.m.	<i>E. coli</i>		(#)	"	2~3	Excellent	-
23	37 F	1.0	\times 2 i.v.	<i>E. coli</i>	1.56	(#)	"	3~4	"	-
24	23 F	1.0	\times 2 i.m.	<i>E. coli</i>		(+)	"	7~8	Good	-

Table 3 Clinical effects of CTZ in acute pyelonephritis

No.	Age & Sex	CTZ		Organism	CTZ MIC ($\mu\text{g/ml}$)	WBC in urine	Effect			Clinical response	Side effect
		daily dose(g) X days					Bacteria	WBC in urine	Fever		
25	37 F	1.0 X 3 i.v.		<i>Klebsiella</i> 10 ⁵	1.56	(+)	Eradicated	1-2	Dropped	Excellent	-
26	72 M	2.0 X 3 i.v.		<i>Strept. faecalis</i> 10 ⁵		(+)	"	1-2	"	"	-
27	78 M	1.0 X 3 i.m.		<i>E. coli</i> 10 ⁵	25	(#)	"	20-30	"	Good	-
28	25 F	1.0 X 3 i.v.		<i>E. coli</i> 10 ⁵	3.13	(+)	"	1-2	"	Excellent	-
29	26 F	2.0 X 4 i.v.		<i>E. coli</i> 10 ⁵		(#)	"	(-)	"	"	-
30	39 F	1.0 X 4 i.m.		<i>E. coli</i> 10 ⁵		(#)	"	4-5	"	"	-
31	20 F	1.0 X 3 i.m.		<i>E. coli</i> 10 ⁵		20-30	"	2-3	"	"	-

100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株がそれぞれ6株 (11%) ずつ存在した。

Klebsiella (18株) では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止されるものが CTZ で 10株 (56%), CEZ で 9株 (50%), CER で 8株 (44%) とほぼ半数をしめ、200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す耐性株は 3薬剤ともに 6株 (33%) 存在した。

Pr. mirabilis (13株) では CER で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に peak を認めたのに対し、CTZ, CEZ ではあきらかな peak を示さなかった。

Pr. vulgaris (7株) ではこの3薬剤ともに 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示す感受性株はなく、耐性株が大部分であった。

Ps. aeruginosa (7株) はすべて 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株であった。

Staph. epidermidis (13株) では3薬剤ともすべて 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性菌であり、約半数は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。

以上の成績から、全般的に各菌種とも CTZ は CEZ とほぼ同等の抗菌力を有しているが、CER と比較すると、*E. coli*, *Klebsiella* では 1ないし 2段階強い抗菌力を示した。

Table 4 Clinical results classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy
Cystitis	24	18	6	0	100%
Pyelonephritis	7	6	1	0	100%
Total	31	24	7	0	100%

Table 5 Bacteriological results

Organism	No. of strains	Eradicated	Decreased
<i>E. coli</i>	20	19	1
<i>Pr. mirabilis</i>	2	1	1
<i>Klebsiella</i>	1	1	0
<i>Staph. epidermidis</i>	4	4	0
<i>Staph. aureus</i>	1	1	0
<i>Strept. faecalis</i>	1	1	0
<i>Micrococcus</i>	1	1	0
Gram positive coccus	1	1	0
Total	31	29	2

臨床的検討

1. 対象

昭和49年11月から50年4月に東京大学医学部の関連病院泌尿器科を訪れた外来および入院患者31例で、その内訳は急性膀胱炎24例、急性腎盂腎炎7例である。年齢構成は19才から78才までで、31例中男子は膀胱炎、腎盂腎炎それぞれ2例ずつであった。

2. 投与方法

CTZは原則として膀胱炎には、1回0.5g 1日1回筋注または静注し3日間連用した。一部の症例には2日間、または1回1gを2ないし3日間使用した。腎盂腎炎に対しては、1回1gを1日1ないし2回で、3ないし4日間使用した。この間腎盂腎炎は補液以外、臨床効果に影響をあたえる薬剤は投与していない。

3. 臨床効果判定

効果の判定は、膀胱炎では①自覚症状の消失、②尿中細菌の消失、③尿中白血球の消失、の3項目より判定、腎盂腎炎にはこのほか、発熱、腰痛等の改善を加味して行なった。そして3項目ともに消失正常化したものを著効、2項目につき正常化、あるいは3項目とも著明な改善をみたものを有効とし他を無効とした。

4. 臨床成績

CTZ投与を行なった急性膀胱炎の症例をTable 2に、急性腎盂腎炎の症例をTable 3にそれぞれ示すように、まず膀胱炎24例中18例に著効、有効6例と全例に効果がえられた。また腎盂腎炎7例についても著効6例、有効1例とやはり全例に効果をみている(Table 4)。有効7例のうち5例は自覚症状の消失と、細菌の消失をみたが、尿中白血球の正常化までみられなかったもので、他の2例は自覚症状の改善はえられたが、尿中細菌、尿中白血球の改善だけにとどまったものである。

次に細菌学的効果をみると31例の症例から治療前に分離された31株中、*E. coli*は20株で最も多く、次いで*Staph. epidermidis* 4株で他の分離菌は1ないし2株であった。このうち20株の*E. coli*については、治療後、19株(95%)が陰性化した。1例は治療前認めた株と同じMICの細菌が治療後もそのまま存続した($43 \times 10^8 \rightarrow 5 \times 10^8$ に減)(Table 5)。

細菌学的効果とMICの関係は、10株の*E. coli*についてみると、25 $\mu\text{g/ml}$ 、3.13 $\mu\text{g/ml}$ のMIC株それぞれ1株を除き、他の8株は1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株で、1例の存続株のMICは1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし測定した株数からも両者の関係を論じることは不可能である。

5. 副作用

使用31例のほとんどが急性膀胱炎という疾患の性質上、アレルギー反応を中心に観察したが、全例異常を認めなかった。

考 察

CTZはCephalosporin Cから誘導された広域スペクトラムの殺菌的作用を有する新抗生物質で、その抗菌力はほぼCEZに一致するものであることが報告されている。われわれは泌尿器科臨床分離株の感受性を測定しCEZ、CERと比較したところ、CTZはグラム陽性球菌に対しCEZ、CER同様いずれも25 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICでそのパターンはほぼ同じであった。グラム陰性桿菌に対しては3薬剤ともに*E. coli*、*Klebsiella*、*Pr. mirabilis*、*Pr. vulgaris*、*Ps. aeruginosa*の順に耐性化し、このうち*E. coli*についてみるとCTZは1.56 $\mu\text{g/ml}$ にpeakがあり12.5 $\mu\text{g/ml}$ までにはほぼ集中的である、これはCEZ、CERにもいえ、さらに200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株もそれぞれ6株と一致した。しかし*Klebsiella*、*Pr. mirabilis*、*Pr. vulgaris*、*Ps. aeruginosa*は対照的にそれぞれ3剤とも、そのMICはバラツキが多かった。

臨床成績についてわれわれの経験で31例の急性尿路感染症に使用、24例に著効、7例に有効と全例に効果をえることができた。投与法は筋注を主とし一部静注を、投与量は膀胱炎には1日量0.5ないし1.0gを2ないし3日、腎盂腎炎にたいしては1日量1.0ないし2.0gを3ないし4日で、他のCephalosporin系抗生剤に比し決して多い量ではなかったが、その有効率から急性尿路感染症の場合、この程度の量で充分と考える。

また、この使用量、日数での副作用については血液生化学、血液像等の判定には困難があり、今回は早期出現をみるアレルギー反応を中心に観察を行なったが、認めるべき所見はなく筋注後の注射部位の疼痛も局所麻酔剤との併用で軽度で認める程度であった。

ま と め

新Cephalosporin系薬剤CTZについてCEZ、CERを比較薬剤として細菌学的評価と、臨床的效果につき検討した。

1. 臨床分離*E. coli* 55株、*Klebsiella* 18株、*Pr. mirabilis* 7株、*Pr. vulgaris* 7株、*Ps. aeruginosa* 7株、*Staph. epidermidis* 13株に対す感受性分布はCERよりCTZはややすぐれていたが、CEZとの間には明らかな差はみられずほぼ同じ傾向であった。

2. 急性膀胱炎24例、急性腎盂腎炎7例の計31例に1日量0.5~2.0g、2~4日間使用、24例に著効、他の7例は有効と全例に効果をえられた。

3. 全例に明らかなアレルギー反応はみられなかった。 Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974
文 献 2) 第23回日本化学療法学会総会：新薬研究会報告(II)
1) OGAWA, H. *et al.*: Abstract of papers presented at the 14th Interscience Conference on Ceftezole, 1975

CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE IN URINARY TRACT INFECTIONS

ISAO SAITO, YOICHI KISHI, RYUZO MIYAMURA,
TAKUZO ADACHI, TATSUO TAHARA, YOJI NISHIMURA and HISAO TAKAYASU
Department of Urology, University of Tokyo, School of Medicine

Ceftezole (CTZ), a new cephalosporin antibiotic, was bacteriologically evaluated, comparing with cefazolin (CEZ) and cephaloridine (CER).

1) In sensitivity test for 55 strains of *E. coli*, 18 strains of *Klebsiella*, 13 strains of *Pr. mirabilis*, 7 strains of *Pr. vulgaris*, 7 strains of *Ps. aeruginosa* and 13 strains of *Staph. epidermidis* which were clinically isolated, they were more susceptible to CTZ than to CER. However there was no significant difference between CEZ.

2) CTZ was administered at the dose of 0.5 to 2.0 g for 2 to 4 days to 31 patients, including 24 acute cystitis, 7 acute pyelonephritis. Clinical results were excellent in 24 (77.4%), good in 7 (22.6%). The good and excellent rate was 100%.

3) No allergic reaction was observed.