

Ceftezole 短期投与による尿路感染症の治療について

生 亀 芳 雄・小 川 秀 彌

関東通信病院泌尿器科

(部長 生亀芳雄)

Ceftezole (CTZ) は藤沢薬品中央研究所において合成された注射用の Cephalosporin 系の抗生物質である。

その構造式は Fig. 1 のようで、Cefazolin (CEZ) に類似し細菌に対する作用は殺菌的である¹⁾。

われわれは次に述べるような基礎的事項を参考として単純性急性膀胱炎の注射療法を主とし、慢性膀胱炎についても検討を加えたのでその結果を報告する。

基礎的事項

第23回日本化学療法学会総会での中澤²⁾による MIC の検討結果によるとグラム陽性菌である *Staph. aureus* の MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、グラム陰性菌の *E. coli* は 3.12~6.25, *Kl. pneumoniae* は 1.56~3.12, *Pr. mirabilis* では 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と報告されている。

Citrobacter, *Ent. aerogenes*, *Pr. rettgeri* などはその MIC は広い範囲に分布している。

以上のことから本剤は尿路感染症に多い *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Pr. mirabilis* などのグラム陰性菌に有効な薬剤と思われる。

斎藤³⁾によると健康成人における血中濃度は1回500mgの筋注後30分で20.4 \pm 4.4とpeakに達し、6時間では0.8 \pm 1.1 $\mu\text{g/ml}$ で血清中よりほとんど消失するようである。

いっぽう、尿中濃度は注射後2時間以内に2201 \pm 1894 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて高く、尿中排泄率は24時間で86.6%と高率をしめている¹⁾。

なお、本剤の急性毒性は犬に静脈注射した場合はそのLD₅₀は4,000 mg/kg程度である。

腎毒性はウサギの実験においてCERを除いて本剤およびCEZ, CETなどでは250 mg/kgまでの静注では

近住尿細管に病理学的変化はみとめられない結果が得られている¹⁾。

症例と使用方法

症例はTable 1にしめたように、単純性膀胱炎14例、複雑性慢性膀胱炎5例の計19例である。なお、これらの症例は、昭和50年4月から10月までのものである。

このうち単純性急性膀胱炎については初診時(第0病日)およびその24時間後に(第1病日)それぞれ本剤500 mgを筋注し、その後48時間すなわち第3病日に諸検査を行なった(症例1~7)。

症例8から14は1回の筋注量を1,000 mgとしたものである。

複雑性慢性膀胱炎はいずれも入院患者で1日2回にわけて筋注し、1回500 mgが3例、1回1000 mgが2例で注射は5日間継続し、その後72時間すなわち初回の注射日を第0病日とすると第7病日に諸検査を行なった(全例、他剤併用は、行なわなかった)。

なお外来患者については、再発という点で治療終了後2週間以内に再発をみた場合は、来院するか電話連絡を依頼した。

効果判定基準

単純性急性膀胱炎については自覚症状、尿中の白血球および細菌の3者が完全に消失、陰性化したものを著効、細菌は完全に陰性化した自覚症状、尿中白血球が改善程度のもの、あるいは自覚症状は消失したが、尿中白血球が改善というようなものを有効、3者が全く不変のものを無効とした(1例は自覚症状のみ消失している)。

複雑性慢性膀胱炎では3者が完全に消失、陰性化したものを著効、少なくとも尿中細菌は完全に陰性化し、自覚症状あるいは尿中白血球のいずれかに改善がみられたものを有効、これら以外のものを無効とした。

臨床成績

単純性急性膀胱炎に対し1日1回500 mg筋注例では

Fig. 1 Chemical structure of CTZ

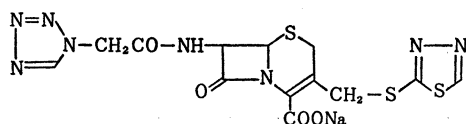


Table 1 Acute urinary tract infections (19 cases)

Case No.	Age & Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Organism count/ml	Sensitivity (Disc)			Subjective symptom				Urinalysis				Dosage (mg X days)	Side effect	Effectiveness
					CER	ABPC	CBPC	Before	After	Before	After	WBC		Organism				
												Before	After	Microscopic examination	Culture			
1	50 F	40	Acute cystitis	<i>E. coli</i> 10 ⁷	+	-	-	+	±	+	+	+	-	+	500mg X 2	Anorexia	+	
2	39 F	54	"	<i>E. coli</i> 10 ⁵	±	#	#	+	±	+	-	+	-	+	"	-	+	
3	28 F	49	"	<i>E. coli</i> 10 ⁷				+	-	+	-	+	-	+	"	-	#	
4	33 F	53	"	<i>E. coli</i> 10 ⁷	±	#	#	+	-	+	-	+	-	+	"	-	#	
5	44 F	45	"	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ⁵	#	#	#	+	-	+	-	+	-	+	"	-	#	
6	35 F	45	"	<i>E. coli</i> 10 ⁷	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	"	-	-	
7	25 M	67	"	<i>E. coli</i> 10 ⁶	±	±	±	+	+	+	+	+	+	+	"	-	-	
8	48 F	49	"	<i>E. coli</i> 10 ⁷	+	±	±	+	±	+	-	+	-	+	1,000mg X 2	-	+	
9	24 F	50	"	<i>E. coli</i> 10 ⁵				+	-	+	-	+	-	+	"	-	#	
10	40 F	55	"	<i>E. coli</i> 10 ⁶				+	-	+	-	+	-	+	"	-	#	
11	41 F	48	"	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ⁶				+	-	+	-	+	-	+	"	-	#	

Table 2 Laboratory findings

Case No.	WBC (/mm ³)		RBC (×10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		GOT (u)		GPT (u)		Al-P (u)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	6,700	5,100	404	391	12.6	12.4	39.0	37.4	16	20	22	25	8.8	10.5	10.0	9.7	0.7	0.8
2	6,800	6,000	436	440	12.4	13.2	37.2	39.0	21	17	18	14	6.4	8.0	15.4	9.7	1.0	0.8
3	6,200	5,800	388	391	11.0	11.2	34.0	34.5	26	20	16	18	8.0	9.4	12.0	10.3	0.8	0.7
4	4,000	3,800	430	422	12.0	10.7	38.0	34.1	15	16	18	19	10.2	10.4	13.0	11.1	1.0	0.8
5	8,200	7,600	450	442	13.6	13.3	41.2	40.3	10	12	22	26	7.0	6.7	8.0	7.8	0.6	0.6
6	5,200	4,500	470	468	14.9	14.5	42.0	41.3	12	19	11	10	7.5	8.9	16.0	18.4	0.8	1.0
8	5,000	5,800	411	417	12.8	13.0	37.6	38.2	17	15	12	12	6.8	6.0	11.6	12.4	0.7	0.8
9	6,700	6,200	392	388	10.5	9.8	30.1	30.6	10	14	19	16	6.0	7.2	12.0	14.5	0.8	0.7
10	8,300	10,800	412	444	13.8	13.7	45.6	40.5	11	13	10	9	5.7	7.3	13.1	12.6	0.8	0.8
11	5,200	5,000	376	383	11.0	10.4	39.3	31.1	13	14	18	12	8.8	9.8	13.0	11.0	0.6	0.9
12	6,000	7,000	410	423	11.3	12.6	38.0	38.3	18	23	25	22	11.5	13.5	20.0	21.6	1.0	1.2
15	5,500	5,700	388	390	9.1	9.3	38.1	39.0	23	22	44	40	9.6	10.0	13.0	12.0	1.0	1.0
16	5,000	5,000	366	330	11.7	12.3	34.5	37.7	16	18	22	35	8.5	8.2	11.6	12.5	1.0	0.9
17	6,600	5,500	454	430	14.2	13.6	40.8	38.0	29	30	23	21	9.6	9.5	12.1	11.6	1.1	1.0
18	7,800	7,300	438	473	12.9	12.9	38.6	42.7	17	25	18	13	8.4	7.1	11.9	11.4	0.8	0.8
19	6,900	8,000	468	445	13.4	13.2	41.0	38.5	42	40	25	17	13.7	13.2	7.5	8.1	0.8	0.5

Table 1 に示したように7例のうち著効は3, 有効は2, 無効は2例という成績であるが, 有効例のうち1例 (Case No. 1) は治療終了後4日目に再発をみている。

また1日1回1,000 mg 筋注例では7例のうち著効5, 有効1, 無効1例であるが, この場合もやはり著効例のうち1例 (Case No. 11) が治療終了後7日目に再発している。

複雑性慢性膀胱炎に対し1日量1,000~2,000 mg 筋注した5例では著効1, 有効2, 無効2例という成績であった。

なお菌種別の成績をみると, 単純性急性膀胱炎においては *E. coli* が11株のうち8株が陰性化し, *Staph. epidermidis* 3株はいずれも陰性化している。

複雑性慢性膀胱炎では *E. coli* 3株のうち1株は陰性化せず, *Pseudomonas* 1株も同様で, *Enterobacter* 3株のうち1株のみ陰性化している。

副作用

自覚症状としては1回500 mg 筋注を行なった1例に注射後に食思不振が見られたが, 治療終了のあとは食欲の回復をみた。

血液所見, 肝, 腎機能も Table 2 にしめたように本剤の注射によるものとおもわれるような異常変動はみられなかった。

考 按

現在, 単純性急性膀胱炎の治療として抗生物質あるいは化学療法剤などを1日量1.0~2.0 g 程度を投与する方法が一般に行なわれているが, 1日量を500 mg 程度にしても十分な治療効果が得られる試験も行なわれている。

EAGLE⁴⁾, STILLE および SHAH⁶⁾などは抗生物質の殺菌作用およびこれにもとづいた投与型式などについて報告し, 一定時間内に感染症を治癒させる場合は頻回に分割して薬剤を投与する方が, 使用量が少なくすむことを主張している。しかし臨床的な立場からは薬剤を使用する患者側の便宜ということも無視することはできない。

いずれ発表する予定であるが, われわれはすでにGMを使用して今回と同じような方法で治療を行ない, 期待できる効果をおさめたので, 再び本剤を使用して同様な治療を試みたわけである。

症例数が多くないので正確なことはいえないが, このような治療の方法では1回500 mg より1,000 mg 筋注の方が成績がよいようである。

単純な急性膀胱炎のような比較的, 宿主側の抵抗力が

強いものでは、1回の使用量や使用期間の短縮などについてさらに検討を加えれば one shot あるいはそれに近い方法で完全治癒を期待できる可能性があり、また初回に注射、次回よりは内服というような方法でより早く患者の苦痛を除き、治癒効果を早めることなども出来ると考えている。

結 語

CTZ などに関する基礎的事項の文献的考察を参考とし、本剤の短期投与による尿路感染症の治療効果について検討を加えた。

1. 単純性急性膀胱炎に1日1回500mg筋注2日間行なった場合は7例中有効なものは5例、同様1000mg筋注2日間使用では7例中有効は6例であった。

なお、著効例および再発例についてみると500mg筋注投与は著効3、1,000mg筋注投与では5例であり、再発例は何れの場合も治療終了後2週間までに1例ずつみられた。

2. 複雑性慢性膀胱炎に1日2回にわけ1日量1,000~2,000mgを筋注した5例中有効と思われるものは3例であった(そのうち著効1、有効2であった)。

3. 菌種別成績は急性単純性膀胱炎患者より分離した *E. coli* 11株中8株、*Staph. epidermidis* 3株は全部陰性化した。複雑性慢性膀胱炎では *E. coli* 3株のうち1株、*Pseudomonas* の1株も陰性化せず、また *Enterobacter* 3株中2株は陰性化しなかった。

4. 副作用としては1例に食思不振がみられた。また血液所見、肝、腎機能などに本剤による異常変動はみられ

なかった。

5. 考按でのべたように GM および本剤による治療経験から急性単純性膀胱炎のようなものは1回の注射量、注射時間などについてももう少し検討を加えれば十分な治療効果が得られると思われる。

文 献

- 1) セフテゾール資料 (personel communication)
- 2) 中澤昭三: Ceftezole 研究会報告, 第23回日本化学療法学会総会, 1975 (神戸)
- 3) 斎藤篤: Ceftezole 研究会報告, 第23回日本化学療法学会総会, 1975 (神戸)
- 4) EAGLE, H. *et al.*: The bactericidal action of penicillin *in vivo*: the participation of the host and the slow recovery of the surviving organisms. *Ann. Intern. Med.* 33: 544~571, 1950
- 5) EAGLE, H. *et al.*: "Continuous" vs. "Discontinuous" therapy with penicillin. The effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *The New Engl. and J. of Med.* 248: 48~488, 1953
- 6) STILLE, W. and SHAH, P.: Kinetik der Bacterizidie von Ampicillin, Penicillin G, Carbenicillin, Cephalothin, Kanamycin Gentamycin, Polymyxin B und Sulfamethoxazol/Trimethoprim gegenuber *E. coli*. *Arzt. Forsch.* 23 (1): 58~60, 1973

SHORT TERM TREATMENT OF CEFTEZOLE IN URINARY TRACT INFECTIONS

YOSHIO IKI and HIDEYA OGAWA

Department of Urology, Kanto Teishin Hospital

1) Ceftezole (CTZ) was administered once daily to 14 cases with acute simple urinary tract infection at a dose of 500 mg or 1,000 mg by intramuscular injection for 2 days. In 7 cases with a dose of 500 mg, the result was excellent in 3 cases, effective in 2 and ineffective in 2. In 7 cases with 1,000 mg, the result was excellent in 5 cases, effective in 1 and ineffective in 1. The recurrence for 2 weeks after the treatment was found in each one case of two groups.

2) CTZ was administered to 5 cases with chronic complicated urinary tract infection at a daily dose of 1.0 ~ 2.0 g by intramuscular injection for 5 days. The result was excellent in 1 case, effective in 2 and ineffective in 2.

3) Bacteriological effects in acute simple cases were found in 8 strains out of 11 in *E. coli* and 3 out of 3 in *Staph. epidermidis*. In chronic complicated cases, bacteriological effects were found in 1 out of 3 in *E. coli*, 0 out of 1 in *Pseudomonas* and 1 out of 3 in *Enterobacter*.

4) As side effects with CTZ, anorexia was noticed in only one case. No other abnormal symptoms and laboratory findings were noticed.