

尿路感染症における Ceftezole

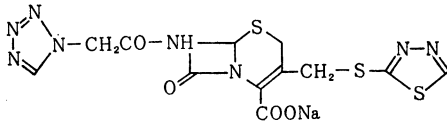
嶋津良一・塩味陽子

河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科教室

新しい合成 Cephalosporin 系抗生物質 Ceftezole (CTZ) は Cefazolin (CEZ) から CH₃ 基を除いた CEZ 類縁化合物の 1 つであり, CEZ と同様に広い抗菌スペクトラムを有し, その作用も殺菌的である。

CTZ の化学名は Sodium (6R, 7R)-3-[(1, 3, 4-thiadiazol-2-yl) thiomethyl] -8-oxo-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl) acetamido]-5-thia-1-azabicyclo[4, 2, 0]oct-2-ene-2-carboxylate で Fig. 1 のような構造式を有する。



CTZ の吸収に関しては, bioassay による実験結果から CEZ と比較してみると血中への移行状態は CEZ のほうがすぐれていたが, 腎, 肺への移行は CTZ のほ

うがやすぐれており, 肝でも高い傾向が示されたと報告されている。尿中への排泄量に関しては, 投与後 3 時間以内に大部分が排泄され, 24 時間以内の CTZ の総排泄量は, 他の Cephalosporin 剤を上まわる傾向が認められたと報告されている¹⁾。

われわれはまず各種標準菌株に対する CTZ の抗菌力を測定し, さらに尿路からの臨床分離菌株に対する抗菌力を CEZ と比較検討した。いっぽう, 各種の尿路感染症に対する臨床効果を検討したので, これらを合せて報告する。

抗 菌 力

1. 検討方法

CTZ の抗菌力を測定した菌種は, 教室保存の 12 種の標準菌株と, 尿路由来の *E. coli* 100 株, *Klebsiella* 63 株と *Staph. epidermidis* 68 株で, それらを CEZ と比較検討してみた。MIC の測定方法は日本化学療法

Table 1 Antibacterial activity of CTZ and CEZ against standard strains

(MIC: $\mu\text{g/ml}$)

Test Strain	CTZ	CEZ
Gram positive bacteria		
<i>B. subtilis</i> PCI 219	0.2	0.4
<i>Staph. aureus</i> FDA 209P	0.2	0.2
" Terajima	0.2	0.4
" 226	0.2	0.2
Gram negative bacteria		
<i>E. coli</i> NIHJ JC 2	3.1	3.1
" K 12	3.1	3.1
" Kp	3.1	1.6
<i>Kl. pneumoniae</i> PCI 602	1.6	3.1
<i>Sh. flexneri</i> 2a 5503	3.1	3.1
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y 62	1.6	3.1
<i>Ps. aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100
" Shogen	>100	>100

学会標準法に従い、Heart Infusion Agar (栄研) を用い寒天平板希釈法で行なった。

2. 成績

標準株に対する CTZ の抗菌力は Table 1 に示すとおり、グラム陽性球菌の *B. subtilis* PCI 219 および 3 種の *Staph. aureus* に対する CTZ の MIC はいずれも 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、これに対して CEZ では

0.2~0.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

グラム陰性桿菌では、3 種の *E. coli*, *Kl. pneumoniae* PCI 602 に対する CTZ の MIC は 1.6~3.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Pseudomonas* に対しては他の Cephalosporin 系薬剤と同様に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC で、全体としてみると CEZ と大差はなかった。

尿路由来の臨床分離株の *E. coli* 100 株に対する

Fig. 2 Sensitivity distribution of *E. coli* isolated from urinary tract (100 Strains)

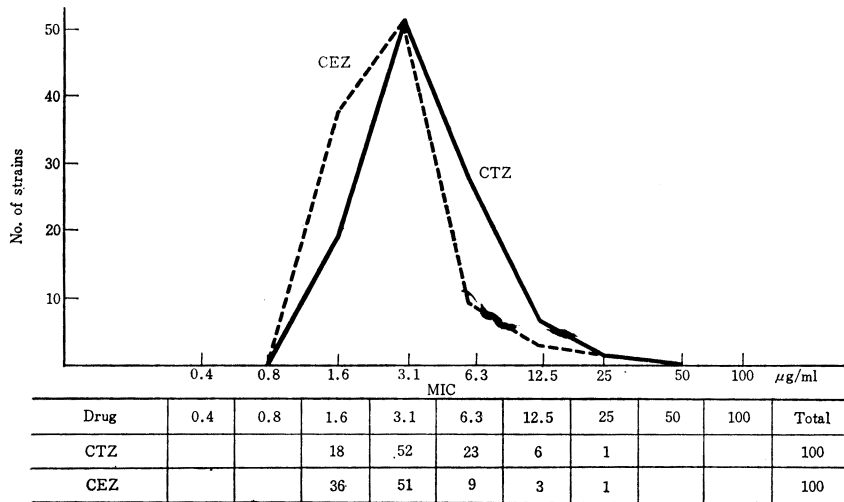
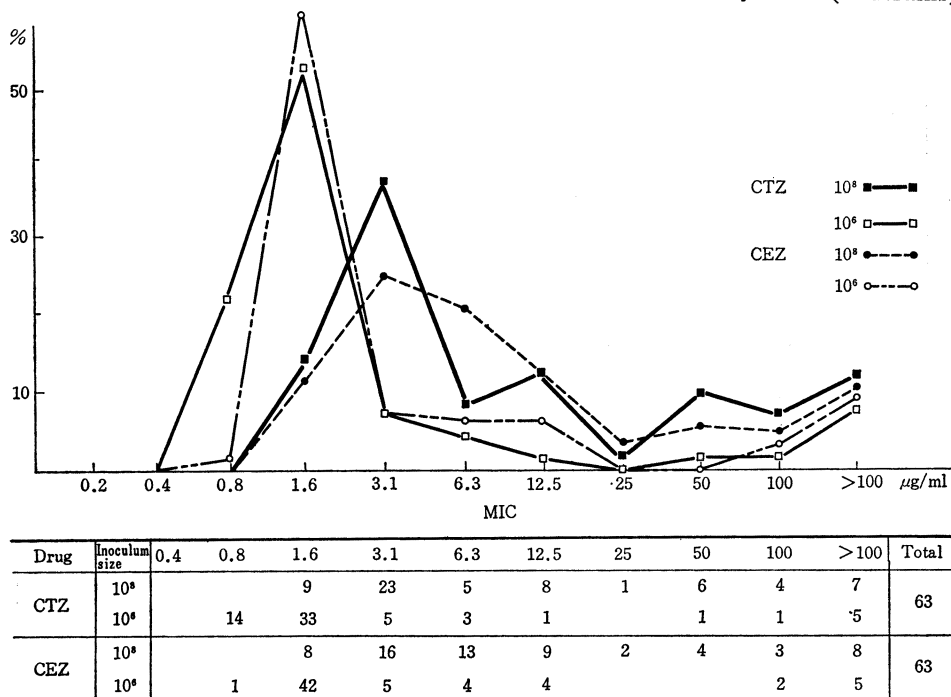


Fig. 3 Sensitivity distribution of *Klebsiella* isolated from urinary tract (63 strains)



CTZ の抗菌力は Fig. 2 に示すとおり、3.1 $\mu\text{g/ml}$ にするどい1峰性の peak を示し、1.6~25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布を認めた。CEZ は同様に 3.1 $\mu\text{g/ml}$ に peak があり、同様の傾向であった。また CTZ の MIC が 3.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下の値を示したものは 70% で、CEZ ではその値以下の MIC を認めたものが 87% であったが、12.5 $\mu\text{g/ml}$ では両剤とも 99% を占めそれ以上は同一の傾向であった。

ついで尿路由来の *Klebsiella* 63 株に対する CTZ の MIC を測定し、その結果を Fig. 3 に示した。CTZ の MIC は 23 株が 3.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、全体の 36.5% を占め peak を形成した。100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した株は 11 株で全体の 17.5% であった。100 倍希釈液に対する MIC は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示したものが 6 株あり、1.6 $\mu\text{g/ml}$ に peak を認め、原液に比べると 1 管低い値を示した。CEZ でも同様の傾向を示した。尿路由来の *Staph. epidermidis* 68 株についての CTZ の MIC は Fig. 4 に示した。CTZ の MIC は 38 株が 0.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し、全体の 55.9% で peak を形成し、100 倍希釈液では、1 管低い peak を示した。CEZ の MIC の peak も CTZ と同様に 0.8 $\mu\text{g/ml}$

にあったが 100 倍希釈液に対しては変化が認められなかった。

臨床的検討

1. 検討方法

昭和 49 年 7 月から昭和 50 年 1 月までの当科入院中の尿路感染症の患者に対して、CTZ の臨床効果を検討したが、それをまとめて Table 2 に示した。対象とした症例は総計 19 例で男性が 9 人、女性が 10 人で、最高年齢は 74 才、最低年齢が 15 才で、平均年齢は 52 才であった。

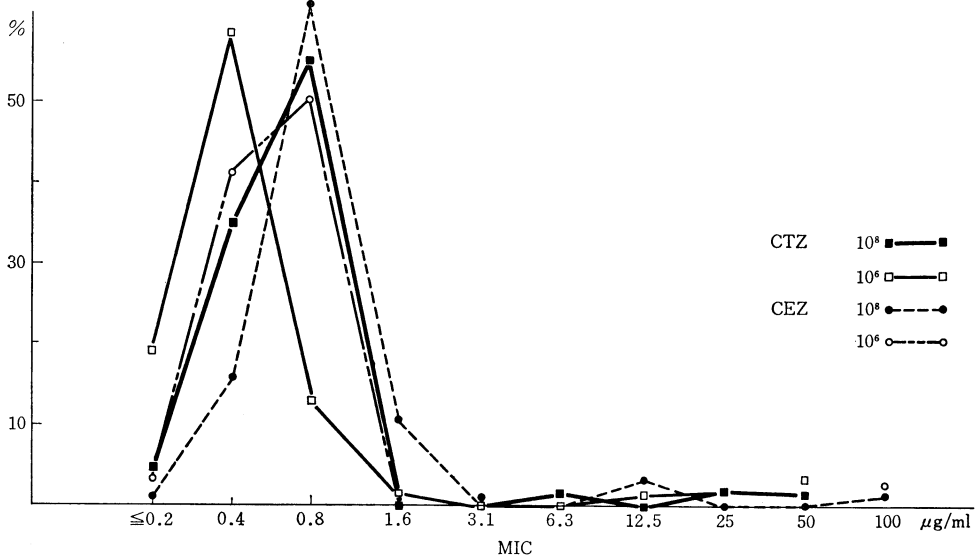
CTZ の投与方法は CTZ 1日 1.0g を朝、夕 2 回に分割して筋注し、3~5 日間投与し、投与前後の尿検、尿培養と血液学的変化について検討した。

対象とした疾患は急性単純性膀胱炎 2 例、慢性単純性膀胱炎 1 例、慢性複雑性膀胱炎 15 例、慢性複雑性腎盂腎炎 1 例である。臨床効果の判定は細菌尿と膿尿の両者の推移で行なったが、細菌尿の推移に重点をおいた。

2. 臨床効果

19 例の臨床効果についてまとめたのが Table 3 で、急性単純性膀胱炎では、いずれも著効を示しているが、慢性複雑性尿路感染症ではやや効果が悪くなっており、

Fig. 4 Sensitivity distribution of *Staph. epidermidis* isolated from urinary tract (68 strains)



Drug	Inoculum size	≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	Total
CTZ	10 ⁸	3	23	38			1		2	1		68
	10 ⁶	13	42	9	1			1	1	1		
CEZ	10 ⁸	1	11	45	7			2		1	1	68
	10 ⁶	2	28	34		1		2			1	

慢性症の有効率は 59% であった。症例 10, 13 のように急性で単純性のもものでは著効を示し, 症例 4, 8, 15, 17, 19 のように慢性複雑性で無効なもので感受性の検討をしてあるものは CTZ に対する MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$

またはそれ以上の値を示していた。

19 症例から分離された 22 株の菌種は Table 4 のとおり, *E. coli* が 7 株と最も多く, つぎに *Staph. epidermidis* の 5 株で, その他は 1~2 株であった。CTZ

Table 2 Therapeutic result of CTZ

No.	Sex, Age	Daily dose(g) × day	Diagnosis	Isolated organism			Effect		Clinical effect	Side effect
				Strains	Counts / ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Pyuria	Bacteriuria		
1	M 67	1.0×5	P.P.U.T.I.	<i>Klebsiella</i> <i>Staph. aureus</i>	1×10 ⁴ 5×10 ⁴	1.6 6.3	Disappeared	Altered	Good	(-)
2	M 68	1.0×5	C.C.C.	<i>Enterobacter</i>	1×10 ⁵	>100	Disappeared	Decreased	Good	(-)
3	F 31	1.0×5	C.C.P.	<i>Staph. epidermidis</i>	4×10 ⁵		Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
4	F 30	1.0×3	C.C.C.	<i>E. coli</i>	1×10 ⁷	>100	Persisted	Persisted	Poor	(-)
5	M 21	1.0×5	A.B.	<i>Staph. aureus</i> <i>Staph. epidermidis</i>	3×10 ⁴ 3×10 ⁴		Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
6	F 74	1.0×5	C.C.C.	<i>Ps. aeruginosa</i>	2×10 ⁶		Persisted	Persisted	Poor	(-)
7	M 44	1.0×5	C.C.C.	GNR (not identified)	8×10 ⁴		Persisted	Persisted	Poor	(-)
8	F 44	1.0×5	C.C.C.	<i>E. coli</i>	1×10 ³	>100	Decreased	Persisted	Poor	(-)
9	M 59	1.0×5	C.C.C.	<i>Pr. mirabilis</i>	10 ⁷		Persisted	Eliminated	Good	(-)
10	F 15	1.0×3	A.C.	<i>E. coli</i>	7×10 ⁶	6.25	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
11	F 47	1.0×5	C.C.C.	<i>E. coli</i>	10 ³	0.39	Decreased	Eliminated	Good	(-)
12	M 63	1.0×5	C.C.C.	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
13	F 35	1.0×5	A.C.	<i>Staph. epidermidis</i>	10 ⁴	0.39	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
14	M 74	1.0×5	C.C.C.	<i>Staph. epidermidis</i>	6×10 ⁴	0.78	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
15	F 66	1.0×4	C.C.C.	<i>Enterobacter</i>	10 ⁷	100	Altered	Persisted	Poor	(-)
16	F 56	1.0×5	C.C.C.	<i>Klebsiella</i>	10 ⁷	12.5	Disappeared	Eliminated	Excellent	(-)
17	M 72	1.0×5	P.P.U.T.I.	<i>E. coli</i> <i>Staph. epidermidis</i>	1×10 ⁴ 1×10 ⁴	100 0.78	Persisted	Altered	Poor	(-)
18	M 59	1.0×3	C.C.C.	GNR (not identified)	3×10 ³		Decreased	Eliminated	Good	(-)
19	F 66	1.0×3	C.C.C.	<i>E. coli</i>	10 ⁷	>100	Persisted	Persisted	Poor	(+)

P.P.U.T.I.: Post prostatectomy urinary tract infection

C.C.C.: Chronic Complicated Cystitis

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis A.B.: Asymptomatic bacteriuria

A.C.: Acute cystitis

Table 3 Clinical effect of CTZ on urinary tract infections

Diagnosis	Excellent	Good	Poor	No. of cases
Acute simple cystitis	2			2
Chronic				
simple cystitis	1			1
complicated cystitis	3	5	7	15
complicated pyelonephritis	1			1
Total	7	5	7	19

投与により菌が消失したものが 11 株 (50%) であり、残存したものは 7 株 (32%), 菌交代したものが 4 株 (18%) であった。消失した株の内には、急性症の 2 例と慢性症の 8 例が含まれている。消失と菌交代を合わせて原因菌の除菌効果とすると慢性症は 20 株中 13 株で 65% を示しており、全体としての除菌効果は 68% であった。

3. 副作用

CTZ 投与前後の肝機能、腎機能、血液学的検討を行なったが、その結果は Fig. 5, 6 のとおりである。1 例 (症例19) に GOT の一過性の軽度の上昇がみられた以外は異常を認めなかった。なお全例について投与前後のクームス試験を行なったが、いずれも異常を認めなかった。

Table 4 Clinical results of isolated bacteria

Organism	Eliminated	Persisted	Altered	Total
<i>E. coli</i>	3	3	1	7
<i>Klebsiella</i>	1		1	2
<i>Enterobacter</i>		2		2
<i>Pr. mirabilis</i>	1			1
<i>Ps. aeruginosa</i>		1		1
GNR(not identified)	1	1		2
<i>Staph. aureus</i>	1		1	2
<i>Staph. epidermidis</i>	4		1	5
Total	11	7	4	22

Fig. 5 Influence of CTZ on the liver function

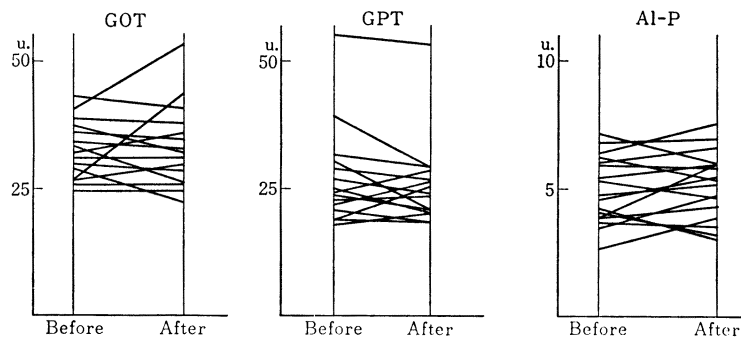
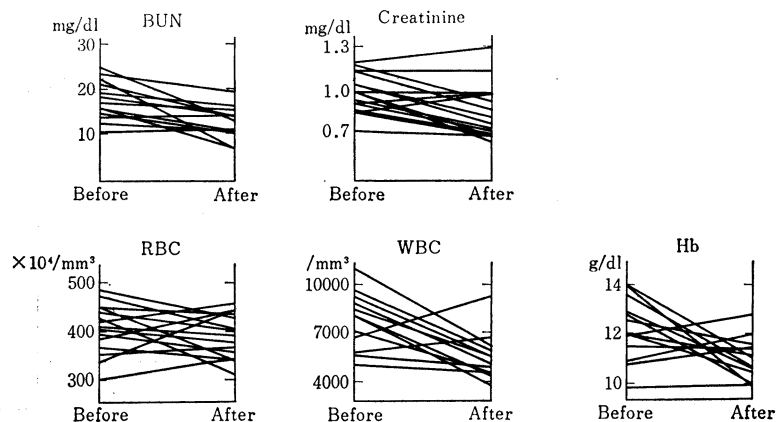


Fig. 6 Influence of CTZ on renal function and hematological findings



考 按

CTZ の抗菌力は、中沢ら²⁾の報告によればグラム陽性球菌では、*Staph. aureus* に対する MIC が 0.2~1.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し、*Staph. epidermidis* では 0.8 $\mu\text{g/ml}$ を示しており、CEZ とほぼ同様の傾向が認められている^{3,4)}。われわれもこれと同様の結果を得た。またグラム陰性桿菌の中の *E. coli* に対しては 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella* に対しては 3.1 $\mu\text{g/ml}$ であったとの報告であるが、われわれの成績では、*E. coli*、*Klebsiella* とともに 3.1 $\mu\text{g/ml}$ の MIC が中心となっており、CEZ においても同様であった。最近、*Klebsiella* による感染症が問題になっているが、この CTZ の *Klebsiella* に対する MIC は CEZ と同様にきわめて貴重なものと考えられる。

抗菌力の測定に影響を及ぼす接種菌量の相違による比較では、CEZ に関しては SABATH ら⁴⁾や STEIGBIGEL ら⁵⁾は 1,000 倍希釈接種時よりも、原液のほうが平均 MIC が 32~85 倍高くなると報告しているが、われわれの検体では 100 倍希釈時では平均 MIC が 1 管程度の相違を認めたにすぎなかった。

つぎに臨床効果について検討してみると、急性症の 2 例は著効で、慢性症は 17 例中有効例が 10 例で、有効率が 59% であった。これを河田らの集計⁶⁾と比較してみると急性単純性では、90.4% の高い有効率を認めるが、慢性複雑性のもものでは 45.3% にとどまっております。われわれの有効率 (59%) のほうが若干良い傾向であった。

尿中細菌の消失に関しては急性症の 2 株はいずれも CTZ 投与後消失しているが、慢性症では 9 株が消失 (45%)、残存したのが 7 株 (35%)、菌交代したのが 4

株 (20%) であった。河田らの報告では慢性症では陰性化が 24.2%、菌交代が 31.8% で、菌交代がかなりの割合を示している。

ま と め

1. 標準菌株 12 株と尿路から分離された *E. coli* 100 株、*Klebsiella* 63 株、*Staph. epidermidis* 68 株に対する CTZ の抗菌力を CEZ と比較したが両者間に差は認められなかった。

2. 各種尿路感染症 19 症例に CTZ 1.0 g/日を筋注してその臨床効果を検討した。

急性単純性の 2 例ではいずれも著効を示した。慢性症 17 例では 10 例に有効で、有効率は 59% であった。

3. CTZ の副作用としては 1 例に GOT の一過性の軽度の上昇を認めたのみであった。

文 献

- 1) 斎藤 篤：第 23 回日本化学療法学会総会新薬研究会報告 Ceftezole. June 1975
- 2) 中沢昭三：第 23 回日本化学療法学会総会新薬研究会報告 Ceftezole. June 1975
- 3) 中沢昭三：合成セファロスポリン Cefazolin の細菌学的評価。Chemotherapy 18 : 512, 1970
- 4) SABATH, L. D. *et al.* : *In vitro* activity of Cefazolin against recent clinical bacterial Isolates. J. Infect. Dis. 128 : Supple. 1973
- 5) STEIGBIGEL, N. H. *et al.* : Antibacterial action of "broad-spectrum" penicillins, Cephalosporins. Ann. New York Acad. Sci. 145 : 237, 1967
- 6) 河田幸道：第 23 回日本化学療法学会総会新薬研究会報告 Ceftezole. June 1975

CEFTEZOLE ON URINARY TRACT INFECTIONS

RYOICHI SHIMAZU, YOKO SHIOMI,

YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

(Director: Prof. TSUNEO NISHIURA)

Ceftezole (CTZ), a new cephalosporin derivative synthesized in Japan, has been evaluated experimentally and clinically on urinary tract infections.

1) Minimum inhibitory concentration of CTZ was determined on 231 strains isolated from urinary tract infections by plate dilution method. Compared with CEZ, both antibiotics have good antimicrobial activity.

2) In 19 cases of urinary tract infections, CTZ was administered intramuscularly at a daily dose of 1 g.

The therapeutic results were excellent in 7 patients, good in 5, poor in 7, with the effectiveness rate of 63 percent. No side effects were found in any of the patients except temporal elevation of serum transaminase in one case.