

尿路感染症に対する Ceftezole の応用

三 田 俊 彦・片 岡 頌 雄・石 神 襄 次

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任 石神襄次教授)

尿路感染症に対する Cephalosporin 系抗生剤の治療効果は他の抗生剤に比べ卓越したものがあり、現在までに数多くの臨床報告がある。

Ceftezole (CTZ) は Cefazolin (CEZ) について本邦で合成され、開発研究が進められてきた新しい Cephalosporin 系抗生物質で、Fig. 1 に示すような構造式を有し、毒性は弱く、抗菌スペクトラム、抗菌力は CEZ にほぼ類似しているが、体内動態でやや異なる点が明らかにされている。¹⁾²⁾

今回、私達はこの新抗生物質である CTZ を諸種の尿路感染症に使用し、その臨床的知見を得たので若干の基礎的実験結果とともに報告する。

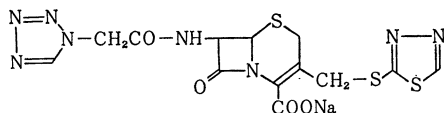
抗 菌 力

尿路感染症分離 *E. coli* 50 株に対する CTZ および CEZ の抗菌力を化学療法学会標準法により比較検討した。Fig. 2, 3 に示すように本剤の *E. coli* に対する MIC は $\leq 0.2 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に peak を認め、CEZ の分布とはほぼ同様であった。

血 中 濃 度

健康成人 2 例に CTZ 500 mg を筋注投与し、投与後 30 分、1、2、4 および 6 時間後の血中濃度を測定した。測定方法は cup plate 法を用い、検定菌として *B. subtilis* ATCC 6633 株を用い、標準曲線は phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。結果は Table 1, Fig. 4 に示すように、2 例の平均値は 30 分後に peak を示し $9.7 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 $7.9 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 $4.2 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 $1.0 \mu\text{g/ml}$ で、6 時間後は痕跡程度に認めた。

Fig. 1 Chemical structure of CTZ



尿 中 排 泄 率

血中濃度測定症例と同一の 2 症例で尿中排泄率を測定した。測定方法は血中濃度と同様で、結果は Table 2, Fig. 5 に示すように、症例 1 では 6 時間までに 52.2%、症例 2 では 79.4% の排泄率を認めた。

臨床使用成績

昭和 49 年 5 月から昭和 50 年 3 月までに神戸大学泌尿器科を訪れた入院患者中、合併症を伴った腎盂腎炎を対象とした。

年齢は 20 才から 76 才で、男 12 例、女 4 例であった。投与方法は全例 1 日 2 g を 2 回に分割、点滴静注し、投与日数は 3～7 日で総投与量は 6～14 g であった。

効果判定基準は従来から当教室で使用している次のよ

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli* to CTZ and CEZ (50 strains)

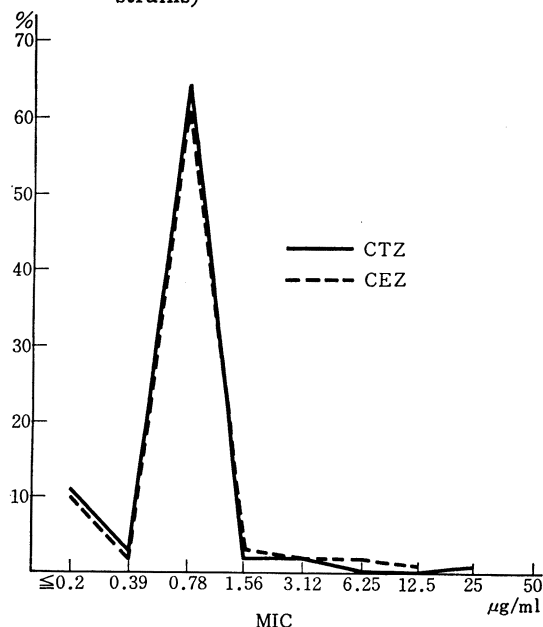


Fig. 3 Cross sensitivity of CTZ and CEZ against *E. coli* 50 strains

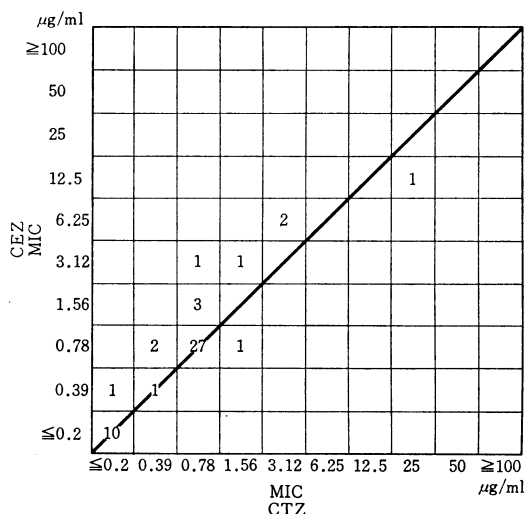
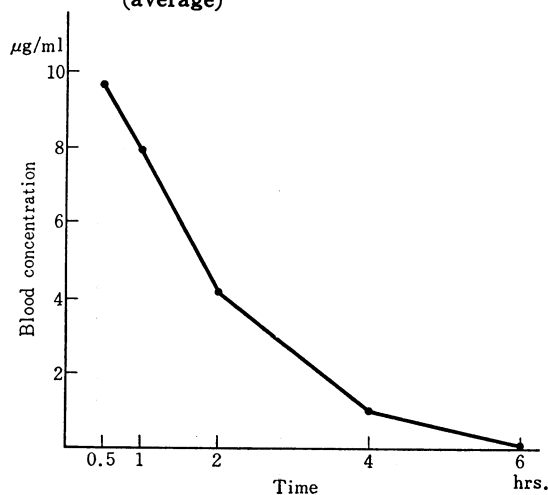


Table 1 Blood concentration after intramuscular administration of 500 mg CTZ

		(µg/ml)				
Case No.	Hour	0.5	1	2	4	6
No. 1		9.1	6.8	3.6	0.8	trace
No. 2		10.3	9.0	4.7	1.2	trace
Average		9.7	7.9	4.2	1.0	trace

Fig. 4 Blood concentration after intramuscular administration of 500 mg CTZ (average)



うな基準に従った。

著効(++) : 自覚症状および他覚的所見がともに消失したもの

有効(+) : 自覚症状あるいは他覚的所見のいずれかに改善を認めたもの

無効(-) : 自覚症状および他覚的所見がともに改善を認めなかったもの

結果は Table 3 に示す。

合併症を伴った複雑な尿路感染症中 16 例の腎盂腎炎に使用し、著効 3 例、有効 7 例、無効 6 例、有効率 62.5% の結果を得た。

以下 2, 3 の代表的症例についてのべる。

Table 2 Urinary excretion after intramuscular administration of 500 mg CTZ

		(%)			
Case No.	Interval hour	0-2	2-4	4-6	Total (0-6)
No. 1		42.1	7.3	2.8	52.2
No. 2		56.0	17.4	6.0	79.4
Average		49.1	12.4	4.4	65.8

Fig. 5 Urinary excretion after intramuscular administration of 500 mg CTZ

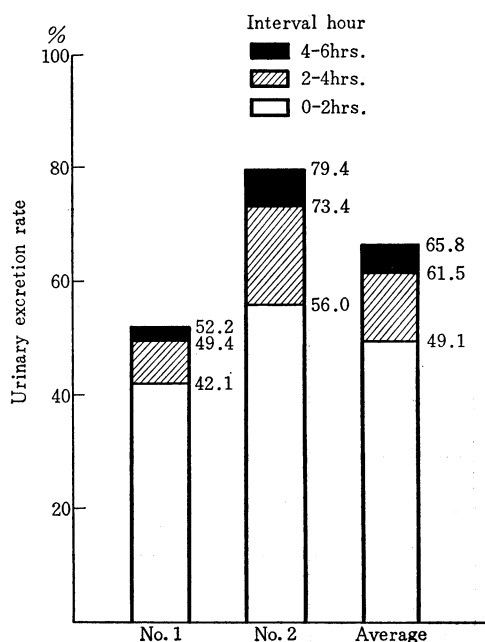


Table 3 Clinical effects of CTZ in complicated urinary tract infection

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Causative organism		Dose of CTZ		
					Before	After	g/Time	Time/day	Days
1	N.K.	M	70	Pyelonephritis (after TURP)	<i>Strept. faecalis</i> <i>E. coli</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	1	2	5
2	T.S.	M	64	"	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	1	2	5
3	H.K.	M	76	" (after BPH operation)	<i>Enterobacter</i>	<i>Serratia</i> <i>Enterobacter</i> <i>Pseudomonas</i>	1	2	7
4	K.K.	M	75	"	<i>E. coli</i> <i>Strept. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	1	2	5
5	K.S.	M	69	"	<i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i>	<i>Enterobacter</i>	1	2	6
6	S.M.	M	72	" (after BPH and bladder tumor operations)	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	1	2	4
7	I.O.	M	58	" (after bladder tumor operation)	<i>Strept. faecalis</i>	(-)	1	2	3.5
8	K.K.	F	61	" (after bladder tumor hydrostatic pressure treatment)	<i>Strept. faecalis</i>	(-)	1	2	3
9	Y.T.	F	62	" (after ureterodermal fistula operation)	<i>E. coli</i> <i>Strept. faecalis</i>	<i>Pseudomonas</i>	1	2	3
10	M.T.	F	20	" (after kidney stone operation(right))	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter</i>	1	2	3
11	K.I.	M	70	" (after BPH operation)	<i>Strept. faecalis</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i>	<i>Strept. faecalis</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i>	1	2	5
12	I.T.	M	68	" (after bladder tumor operation)	<i>E. coli</i>	(-)	1	2	5
13	K.F.	M	71	" (after BPH operation)	<i>E. coli</i> <i>Strept. faecalis</i>	<i>Serratia</i>	1	2	5
14	T.M.	M	64	"	<i>Enterobacter</i>	<i>Serratia</i>	1	2	5
15	T.I.	F	60	" (after bladder tumor operation)	<i>Strept. faecalis</i> <i>E. coli</i>	<i>Serratia</i> <i>Citrobacter</i>	1	2	5
16	M.N.	M	71	" (after BPH operation)	<i>Citrobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Pseudomonas</i>	<i>Citrobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Pseudomonas</i>	1	2	5

Subjective symptom						Urine findings						Sensitivity (disc)			Side effect	Effect
Pollakiuria		Miction pain		Residual urine		Turbidity		RBC		WBC		AKM	CER	ABPC		
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After					
Fever	Improved					+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+
Catheter												+	+	-	-	
Fever	Improved					+	+	-	-	15 ~20	15 ~20	+	+	-	-	+
Catheter												+	+	-	-	
Fever	Improved					+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Catheter												+	+	-	-	
Fever	Fever					+	+	-	-	15 ~20	15 ~20	+	+	-	-	-
Catheter												+	+	-	-	
Fever	Improved					+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+
Catheter												+	+	-	-	
Fever	Improved					+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Catheter												+	+	+	-	
Fever +	Improved -	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+
Fever	Improved					+	-	-	-	15 ~20	-	+	+	+	-	+
Catheter												+	+	-	-	
Fever	Fever					+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-
Catheter												+	+	-	-	
Fever +	Fever +	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-
Catheter												+	+	-	-	
Fever	Fever					+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Catheter												+	+	-	-	
Fever	Improved					+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+
Catheter												+	+	-	-	
Fever	Improved					+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+
Catheter												+	+	-	-	
Fever +	Improved +	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	+
Catheter												+	+	-	-	
Fever	Fever					+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Catheter												+	+	-	-	
Slight fever +	Slight fever +	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-

と相関している。また *Staph. aureus* については CEZ より本剤のほうが1管程すぐれた $0.39 \mu\text{g/ml}$ に peak を認め、*Pr. mirabilis* についても本剤の分布の peak は $3.12 \mu\text{g/ml}$ と CEZ に比べ1管程すぐれており、*Klebsiella* についてはほぼ両薬剤一致した報告をしている。

次に腎機能正常な健康成人2例に CTZ 500 mg を筋注投与し、血中濃度、尿中排泄率を測定した。血中濃度は筋注後30分で平均 $9.7 \mu\text{g/ml}$ と peak に達し、1時間後には $7.9 \mu\text{g/ml}$ 、2時間後には $4.2 \mu\text{g/ml}$ 、4

時間後には $1.0 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後では痕跡程度に認めた。斎藤らの報告の3例平均の peak $14.1 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$ に比較してやや低い成績であった。また既存の CEZ と比較してみると cross over の成績で 250 mg 4例平均で、本剤に比べ CEZ の peak のほうが約1.5倍の成績であり、1,000 mg 6例平均では約2倍の成績が報告されている。私達の結果も、cross over はしていないが、すでに報告した CEZ 500 mg 3例平均の peak $19.0 \mu\text{g/ml}$ ³⁾ の約1/2の成績でほぼ全国集計の結果と似た傾向を示している。いっぽう、尿中排泄率について

Fig. 7 Case 7, I. O., M, 58 y., Pyelonephritis after bladder tumor operation

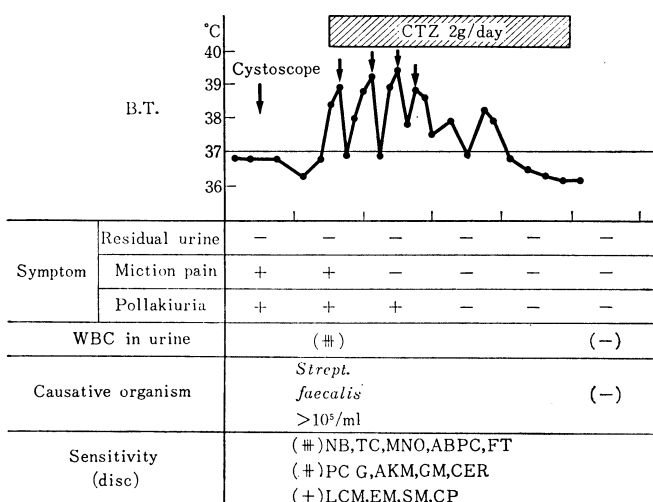
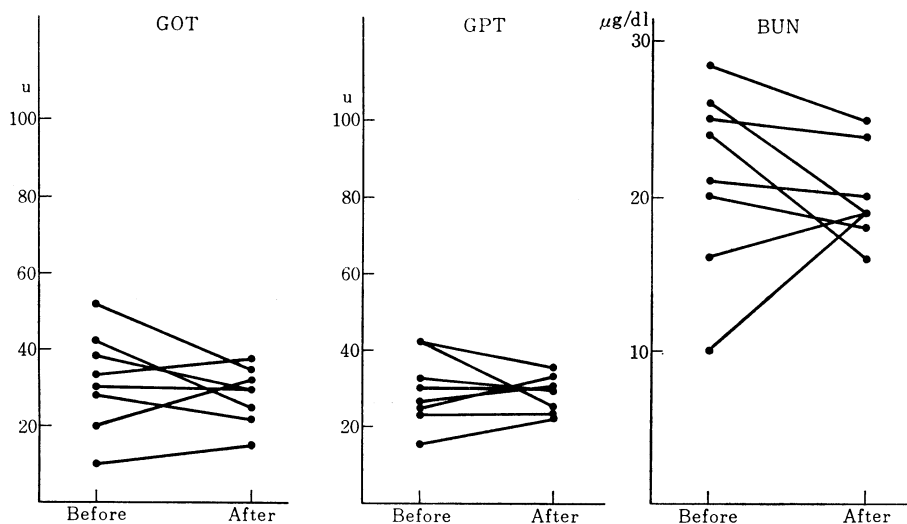


Fig. 8 Laboratory findings



も斎藤の報告によると、本剤 500 mg 筋注投与時の 8 例平均で 6 時間までに 66.5% の回収率を認めているが、私達の 500 mg 筋注時の 2 例報告とはほぼ同様の成績であった。また CEZ と比較してみると、中外製薬総合研究所の 250 mg 筋注 4 例の cross over の成績では本剤の 6 時間までの回収率は 73.7% で、そのうち 43.6% は 0~1 時間に回収されており、いっぽう、CEZ は 6 時間までに 54.4% の回収率でそのうちの 42.5% の回収に 3 時間要している。この差は本剤の特徴の 1 つで 0~1 時間、および 1~3 時間の尿中濃度が CEZ の約 2 倍の値を示すという報告²⁾からも理解できる。Cross over の成績ではないが私達のすでに報告した CEZ の成績と本剤を比較してみると、CEZ の 6 時間までの回収率 78.5% 中 2 時間までに 37.75% が回収されているのに対し、本剤の 6 時間までの回収率 65.8% 中 2 時間までの回収率 49.1% と、同様の傾向を示し、本剤の尿中への排泄が CEZ に比べて速やかだと思われる。

臨床成績についてはすでに各機関からのデータを一括して河田が報告している。それによると 116 例の尿路、性器感染に使用し著効 36 例、有効 29 例、無効 42 例、判定保留 9 例で有効率 60.7%、また複雑な尿路感染症 83 例で著効 12 例、有効 25 例、無効 39 例、保留 7 例で有効率 48.7% であった。また複雑性腎盂腎炎 35 例では著効 7 例、有効 7 例、無効 15 例、保留 6 例で、有効率 48.3% の成績であった。私達の複雑性腎盂腎炎症例は 16 例と少なくとも有効率を云々できる程ではないが、著効 3 例、有効 7 例、無効 6 例、有効率 62.5% と全国集計に比べてきわめてすぐれた成績を得た。これは私達の症例は発熱を重要な項目と考え、尿所見の改善がまったくみられなくても解熱効果を認めた場合すべて有効と採用したためかと思われる。現に解熱効果と少しでも尿所見の改善を認めた症例を有効とし、解熱効果だけ認めた症例は無効とすれば著効 3 例、有効 4 例、無効 9 例で有効率 43.8% でほぼ全国集計と一致した成績である。

起炎菌別治療効果では 16 例中半数の 8 例が混合感染であり明確な事は述べられないが、菌消失例は *Strept. faecalis* 2 例と *E. coli* 1 例の合計 3 例（菌消失率 18.8%）だけで菌交代例は 7 例にみられている。また河田らの集計によると急性尿路感染症 40 例中 80% に菌消失を認めているのに対し、慢性尿路感染症 66 例で 24.2% の菌消失率と急性に比べ当然のことながら著しい差を認めている。慢性尿路感染症の *E. coli* では 18

株中 5 株陰性化し、*Klebsiella* では 10 株中 4 株、*Proteus* 12 株では 1 株に、*Enterobacter* 10 例でも 1 例に陰性化をみた集計を述べており、私達の菌消失率 18.8% も複雑な尿路感染症であり全国集計とはほぼ同じと思われる。

最後に副作用については臨床使用症例 16 例、血中濃度測定症例 2 例の計 18 例について注意深く観察したが特記すべきものを認めなかった。また測定し得た 8 例の GOT, GPT, BUN についても異常は認めなかった。また原の集計した 632 例についての副作用は 20 例 3.16% で、その多くは注射部痛 13 例でその他では発疹 3 例、紅斑、口内灼熱感、全身熱感、不明が各 1 例で副作用はきわめて少ない。また臨床検査値についても GOT, GPT 等の上昇を 4 例に、また BUN の上昇を 2 例に認めたにすぎないと報告している。

結 語

1. 抗 菌 力

E. coli に対する抗菌力は CEZ とほぼ同程度に良好であった。

2. 血 中 濃 度

CTZ 500 mg 筋注投与時の peak は 30 分後にあり 9.7 $\mu\text{g/ml}$ で、2 時間後で 4.2 $\mu\text{g/ml}$ と急速に減少し、4 時間後 1.0 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後では痕跡程度認めた。

3. 尿中排泄率

CTZ 500 mg 筋注投与時の 6 時間までの尿中回収率は平均 65.8% でその大部分の 49.1% は 2 時間までに排泄された。

4. 臨床使用成績

16 例の合併症を伴った複雑性腎盂腎炎に使用し著効 3 例、有効 7 例、無効 6 例、有効率 62.5% の成績を得た。

5. 副 作 用

特記すべきものを認めなかった。

文 献

- 1) OGAWA, H. *et al.*: Abstract of Papers presented at the 14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1974
- 2) 第 23 回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告(II) Ceftezole, 1975
- 3) 石神襄次, 他: 尿路感染症に対する Cefazolin の応用. Chemotherapy 18: 749~756, 1970

APPLICATION OF CEFTEZOLE IN URINARY TRACT INFECTION

TOSHIHIKO MITA, KIMIO KATAOKA and JYOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kobe University

(Chief: Prof. JYOJI ISHIGAMI)

- 1) Antibacterial activity of ceftezole (CTZ) against *E. coli* was almost the same as cefazolin one.
- 2) Blood level after an intramuscular injection of CTZ 500 mg, attained to peak of 9.7 $\mu\text{g/ml}$ in 30 minutes, and it was a grade of trace in 6 hours. Recovery ratio of CTZ in urine was 65.8% on an average within 6 hours, most of the drug having been excreted until 2 hours.
- 3) CTZ was injected intravenously by drip infusion to 16 cases of complicated pyelonephritis accompanied with a complication, and the results obtained were excellent in 3 cases and effective in 7 cases, effective ratio being 62.5%.
- 4) Any noteworthy side effect was not observed at all with CTZ.