

泌尿器科領域における Ceftezole の基礎的臨床的検討

近 藤 捷 嘉・高 本 均・平 野 学

鎌 田 日 出 男・新 島 端 夫

岡山大学医学部泌尿器科教室

(主任:新島端夫教授)

泌尿器科領域における感染症に対し, Ceftezole (CTZ) を使用したので, 若干の基礎的検討成績とあわせてその臨床成績を報告する。

CTZ は Cefazolin (CEZ) 類縁化合物の 1 つとして合成された新しい Cephalosporin 系抗生物質である。CTZ は Fig. 1 のような構造式を有し, 分子式 $C_{13}H_{11}N_5O_4S_3Na$, 分子量 462.47, 白色ないし微黄白色の結晶性粉末である。また, 本剤は水に溶けやすくエタノール, エーテルなどの有機溶媒には難溶である¹⁾。

抗 菌 力

尿路感染症から分離, 保存したグラム陰性桿菌 67 株, グラム陽性球菌 6 株に対する CTZ の抗菌力を検討した。測定は日本化学療法学会標準法に準じて行ない, 接種菌量は 10^8 個で行なった。成績は Table 1 に示す。E. coli 30 株では 17 株が MIC 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあり,

Pr. mirabilis 18 株では, 12 株が MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布しており, とともに強い抗菌力を示した。しかし, Pr. vulgaris, Pseudomonas ではいずれも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。Staph. aureus 6 株は全て MIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

CTZ の抗菌力を以前に検討した CEZ²⁾ のそれと比較すると (Table 2), E. coli では peak はともに 3.12 $\mu\text{g/ml}$ にあり, その分布は CTZ, CEZ とほぼ同様であった。Pr. mirabilis では peak はともに 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあるが, CTZ では 18 株中 6 株が 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあり, CTZ は CEZ に比してやや強い抗菌力を示している。また Staph. aureus でも CTZ は CEZ より強い抗菌力を示している。

血中濃度, 尿中排泄

健康成人 1 名に CTZ 500 mg, 1 回筋注し, 注射後 6 時間までの血中濃度の推移を検討した。血中濃度の測定は B. subtilis ATCC 6633 を検定菌とした薄層カップ法で行ない, 標準曲線は phosphate buffer (pH 7.0) により作成した。血中濃度の peak は注射後 30 分であり, 14.6 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。以後, 速やかに血中から消失し, 注射後 4 時間で 0.7 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間目には

Fig. 1 Structure of CTZ

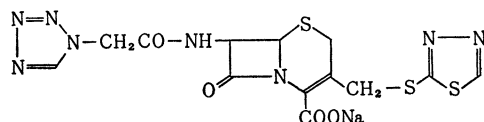


Table 1 Susceptibility of organisms isolated from urinary tract infections to CTZ

Organisms	No. of strains	(μg/ml)								
		≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
E. coli	30			4	13	3	3	4	1	2
Pr. mirabilis	18			1	5	6	1		1	4
Pr. vulgaris	9									9
Pseudomonas	10									10
Staph. aureus	6	6								
Staph. aureus 209 P	1	1								
E. coli NIHJ JC 2	1			1						

血中から検出しえなかった (Fig. 2)。

血中濃度を測定した同一人において、注射後6時間までの尿中排泄を検討した。尿中濃度の測定は血中濃度と同様に行ない、検体の希釈は同一の Phosphate buffer により行なった。注射後4時間までは 760 $\mu\text{g/ml}$ から 1370 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示している。排泄量は注射後2時間で 282.7 mg、回収率は 56.5%であり、尿中への

排泄が、速やかであることを示している。注射後6時間での総排泄量は 372.0 mg、回収率は 74.4%であった (Table 3, Fig. 3)。

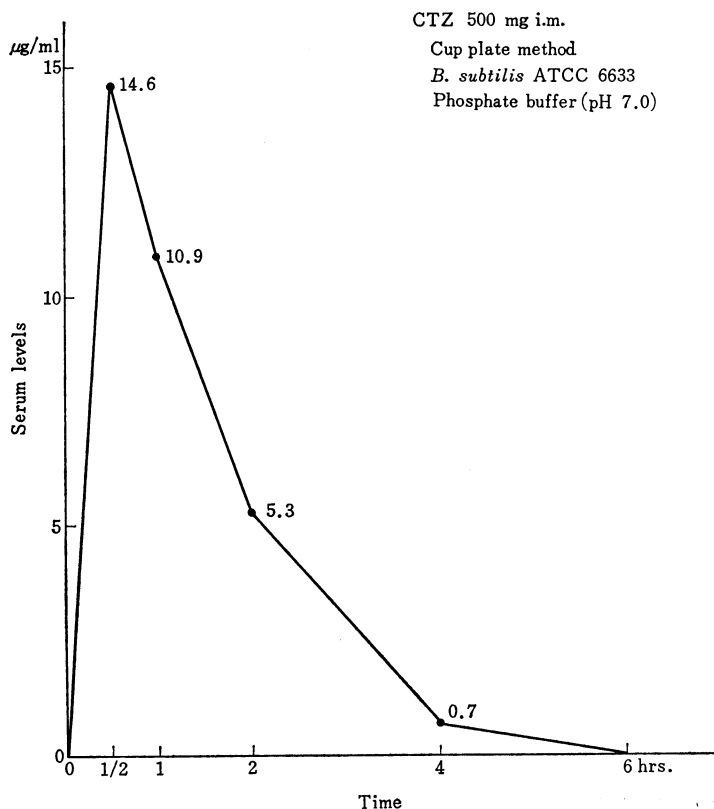
臨床成績

昭和49年5月から昭和50年2月の間に岡山大学泌尿器科入院患者17名を対象に CTZ を使用した。疾患は腎盂腎炎8名、膀胱炎8名、前立腺炎1名で、いずれも、な

Table 2 Susceptibility of organisms isolated from urinary tract infections to CTZ and CEZ

Organisms	Antibiotics	No. of strains	($\mu\text{g/ml}$)								
			≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>E. coli</i>	CTZ	30			4	13	3	3	4	1	2
	CEZ	54		1	4	20	14	6	2		7
<i>Pr. mirabilis</i>	CTZ	18			1	5	6	1		1	4
	CEZ	13					6	2	1		4
<i>Staph. aureus</i>	CTZ	6	6								
	CEZ	6		4	2						

Fig. 2 Serum levels of CTZ



んらかの基礎疾患を有する慢性複雑性感染症である。患者の年齢は 23 才から 81 才、平均 59.6 才であり、男 12 名、女 5 名である。CTZ の投与は 1 日 2 g を 2 回に分けて静注あるいは筋注により行なった。投与期間は 4 日から 8 日、平均 6.6 日で、いずれも連続投与である。

臨床効果の判定は以下の基準に従って行なった。

著効：1) 臨床症状の消失、2) 尿所見、とくに白血球の消失、3) 尿培養成績の陰転化、以上 3 条件を満したものの。

有効：上記 3 条件のうち 2 つ以上に改善を認めたもの。

無効：著効、有効以外のもの。

上述の判定基準に従うと慢性腎盂腎炎 8 例では著効なく、有効 4 例、無効 4 例である。慢性膀胱炎 8 例では著効 2 例、有効 3 例、無効 3 例で、急性前立腺炎 1 例は有効であった。全症例 17 例中著効 2 例、有効 8 例、無効 7 例である (Table 4, 5)。

副作用

今回 CTZ を投与した 17 例においては、投与中ある

いは投与後に発疹などのアレルギー症状、注射部痛、嘔気、嘔吐、その他の胃腸症状を認めた例はない。また、本剤投与前後に血液像、BUN、GOT、GPT などについて検討を行なった (Table 6)。血液像ではとくに異常を示した例はないが、WBC が投与後増加している 2 例 (症例 14, 16) はいずれも無効例である。BUN でも著変は認めない。GOT、GPT では 1 例 (症例 2) に本剤投与後 GOT、GPT とともに上昇している。この症例は術後 1 週間目の使用であり、また本剤投与前から GOT 48 単位、GPT 71 単位とすでに軽度ながら高値を示しており、本剤の影響と断定できない。また、投与終了後 5 日目には GOT 300 単位、GPT 890 単位、10 日目には GOT 37 単位、GPT 145 単位 となり、ほぼ投与前値に復している。その他重篤な副作用は認めていない。

考 按

CTZ の抗菌力は他の Cephalosporin 系抗生物質とはほぼ同様である。CEZ と比較してみると、*E. coli*、*Pr. mirabilis*、*Staph. aureus* では CTZ のほうがやや良い成績があるいはほぼ同程度の抗菌力である。両剤の感受性相関については、これらの検討を同時に行っていないので判定できない。血中濃度、尿中排泄の成績をみると、本剤は筋注により速やかに血中へ移行し、また尿中への排泄も良好である。これらの成績からみて CTZ は尿路感染症に対する薬剤として有用と考えられる。

しかし、入院患者の尿路感染症の場合、多くの症例において、なんらかの基礎疾患を有するか、また尿路カテーテルを有する慢性複雑性感染症である。さらにこれらの感染症は *Proteus* 属、*Pseudomonas* などを起炎菌としており、菌種によっては本剤の適応外となり、CTZ の使用しうる症例は限定される。

今回の検討症例で、本剤投与前尿中から分離しえた菌は 22 株で、そのうち *Ent. cloacae* がもっとも多く 7 株、ついで *Pseudomonas* 4 株、*Proteus* 属、*Strept. faecalis*、*Staph. epidermidis* 各々 3 株、*E. coli*、*Klebsiella* 各々 1 株である (Table 7)。このうち、*Staph. epidermidis* についてはいずれも菌数が 10^1 /ml であり、尿路感染症の起炎菌としては問題があると考えられるが、本剤投与前に使用された薬剤の影響もあり、ここではいちおう分離菌として記載した。これら分離菌別の臨床効果をみると、*Ent. cloacae* 7 株中著効 1 株、有効 4 株、無効 2 株である。*Proteus* 属 3 株では有効 2 株、無効 1 株、*Strept. faecalis* 3 株では有効 2 株、無効 1 株であった。*Pseudomonas* はいずれも無効であった。

Fig. 3 Urinary recovery of CTZ

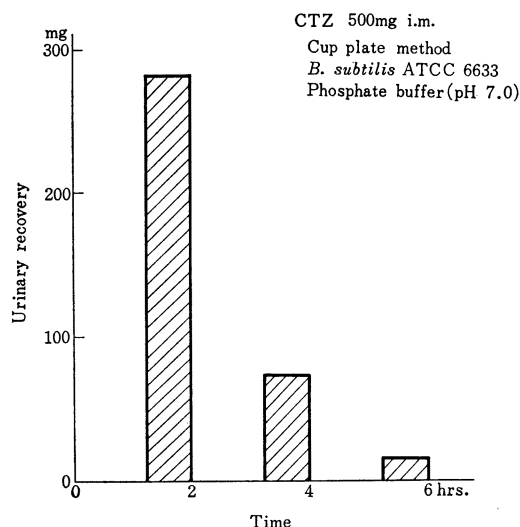


Table 3 Urinary recovery of CTZ 500 mg i.m.

Hr.	0~2	2~4	4~6	0~6
Concentration(μ g/ml)	760	1370	178	
Urine volume(ml)	372	54	86	512
Excreted volume(mg)	282.7	74.0	15.3	372.0
Urinary recovery rate(%)	56.5	14.8	3.1	74.4

Table 4 Clinical results (Pylonephritis)

No.	Age Sex	Diagnosis (Basic disease)	Urinary findings before treatment			CTZ Daily dose (g) × days	Urinary findings after treatment		Clinical response	Side effect
			Urinalysis	Organisms & Colony count	Disc to CEZ & CER		Urinalysis	Organisms & colony count		
1	23 F	Chronic pyelonephritis (lt. hydronephrosis and lt. nephrostomy)	Protein ± WBC +++ Bac. +	<i>Strept. faecalis</i> <i>Ent. cloacae</i> >10 ⁵	- - - -	2.0 × 7 (i.m.)	Protein + WBC + Bac. +	<i>Ent. cloacae</i> >10 ⁵	Good	-
2	27 F	" (lt. pyelolithotomy) cather (+)	Protein + WBC ++ Bac. -	(-)		2.0 × 7 (i.m.)	Protein ± WBC ± Bac. -	(-)	Good	Elevation of GOT & GPT
3	62 M	" (BPH post-ope.) cather (+)	Protein + WBC ++ Bac. +	<i>Proteus</i> sp. 10 ⁵	+ +	2.0 × 7 (i.v.)	Protein - WBC ± Bac. -	<i>Proteus</i> sp. 10 ²	Good	-
4	73 F	" (Bladder tumor)	Protein ++ WBC ++ Bac. +	<i>Proteus</i> sp. 10 ⁵	- -	2.0 × 4 (i.v.)	Protein + WBC +++ Bac. -	<i>Proteus</i> sp. 9×10 ¹	Good	-
5	46 M	" (rt. nephrolithotomy) cather (+)	Protein ± WBC ± Bac. ±	(-)		2.0 × 8 (i.v.)	Protein - WBC - Bac. +	<i>Proteus</i> sp. <i>Strept. faecalis</i> 10 ⁵	Poor	-
6	72 M	" (BPH post-ope.)	Protein - WBC ± Bac. ±	<i>Proteus</i> sp. >10 ⁵	-	2.0 × 7 (i.m.)	Protein - WBC + Bac. +	<i>Pseudomonas</i> 5×10 ³	Poor	-
7	81 M	" (Bladder tumor & B- PH post-ope.) cather (+)	R L Protein++ WBC + Bac. +	R: <i>Pseudomonas</i> <i>Ent. cloacae</i> L: <i>Pseudomonas</i> <i>Ent. cloacae</i> 10 ⁴	- - - - - - - -	2.0 × 8 (i.v.)	R L Protein + WBC - Bac. -	R: <i>Ent. cloacae</i> >10 ⁵ L: <i>Ent. cloacae</i> >10 ⁵	Poor	-
8	59 F	" (Bladder tumor post- ope.) cather (+)	R L Protein+ WBC +++ Bac. +++	R: <i>Pseudomonas</i> >10 ⁵ L: <i>Pseudomonas</i> >10 ⁵	- - - -	2.0 × 7 (i.m.)	R L Protein - WBC +++ Bac. +++	R: <i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ L: <i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	Poor	-
9	55 F	Chronic cystitis (rt. nephroureterec- tomy)	Protein ± WBC ++ Bac. +	<i>E. coli</i> >10 ⁵	+ -	2.0 × 5 (i.v.)	Protein - WBC - Bac. -	(-)	Excellent	-
10	75 M	" (BPH post-ope.)	Protein - WBC + Bac. +	<i>Ent. cloacae</i> 10 ⁵	- -	2.0 × 7 (i.m.)	Protein - WBC - Bac. -	(-)	Excellent	-

Table 5 Clinical results (Cystitis and prostatitis)

11	73 M	" (Bladder neck obstruction post-ope.) cather (+)	Protein WBC Bac.	± + +	<i>Ent. cloacae</i> 10 ⁵	-	2.0 × 8 (i.v.)	Protein WBC Bac.	± - -	<i>Ent. cloacae</i> 10 ⁴	Good	-
12	56 M	" (Bladder tumor)	Protein WBC Bac.	± + -	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ¹	++ ++	2.0 × 5 (i.v.)	Protein WBC Bac.	± - -	(-)	Good	-
13	72 M	" (Prostatic cancer post-ope.)	Protein WBC Bac.	+ ++ +	<i>Ent. cloacae</i> <i>Strept. faecalis</i> 2×10 ³	- ++ ++	2.0 × 6 (i.m.)	Protein WBC Bac.	± + -	<i>Ent. cloacae</i> <i>Strept. faecalis</i> 4×10 ¹	Good	-
14	56 M	" (Biopsy of bladder tumor) cather (+)	Protein WBC Bac.	± + -	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ¹	- ++	2.0 × 4 (i.v.)	Protein WBC Bac.	+ + +	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁴	Poor	-
15	70 M	" (BPH)	Protein WBC Bac.	± ++ +	<i>Strept. faecalis</i> <i>Klebsiella</i> 10 ⁵	- - +	2.0 × 8 (i.v.)	Protein WBC Bac.	± + +	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁵	Poor	-
16	64 M	" (Bladder tumor)	Protein WBC Bac.	± ± +	<i>Staph. epidermidis</i> 3×10 ¹	- ++	2.0 × 8 (i.m.)	Protein WBC Bac.	+ + +	<i>Pseudomonas</i> 2×10 ⁴	Poor	-
17	49 M	Acute prostatitis (Priapism post-ope.)	Protein WBC Bac.	- + +	<i>Ent. cloacae</i> 5×10 ⁴	-	2.0 × 7 (i.v.)	Protein WBC Bac.	± - -	<i>Pseudomonas</i> <i>Ent. cloacal</i> 10 ⁵	Good	-

Table 6 Laboratory tests before and after CTZ administration

Case	Hb (g/dl)		Ht (%)		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		BUN (mg/dl)		GOT (u.)		GPT (u.)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	11.4	11.1	36.7	35.4	406	399	4,500	4,600	36.7	36.7			76	80	37	22
2	10.6	11.9	33.3	37.2	384	440	11,000	8,600					48	690	71	1,010
3	12.3	13.1	35.4	36.8	412	415	6,700	6,300			14	11	31	25	23	25
4	9.4	9.6	27.5	29.5	285	307	5,100	6,900	17.2	31.3	18	14	22	44	9	18
5	11.7	12.0	35.0	36.4	353	368	7,000	7,400		37.2			20	18	5	8
6	10.4	9.8	33.6	32.2	395	377	10,800	11,400	66.4	61.8	9	7	53	39	47	38
7	10.8	10.1	33.1	31.6	353	346	27,700	8,800			32	12	144	84	110	44
8	9.2	8.4	29.8	26.3	324	286	5,900	5,300	53.1	38.3	6	5	16	22	13	7
9	11.1	9.8	33.7	29.5	367	318	7,300	5,100			13	10	26	25	11	8
11		12.7		36.3		385		9,600		28.3			37	26	29	14
12	13.5	12.7	40.7	38.6	472	440	6,900	6,700	46.7		14	10	20	15	9	6
13	10.4	9.7	32.7	29.7	381	350	5,200	4,500	29.0	29.4	8		46		32	
14	12.7	12.1	38.6	36.1	440	404	6,700	16,000			10		15	18	6	16
15	13.1	11.4	39.1	33.8	423	363	8,200	5,400	30.4		14	17	23	23	20	7
16	10.2	10.6	32.8	33.2	303	308	6,200	10,600	51.5	51.1			22	13	29	10
17	13.9	15.1	42.6	46.8	425	472	21,100	8,200			12	9	24	18	34	29

Table 7 Isolated organisms and clinical results

Isolated organisms	No. of strains	Excellent	Good	Poor
<i>Ent. cloacae</i>	7	1	4	2
<i>Pseudomonas</i>	4			4
<i>Proteus sp.</i>	3		2	1
<i>Strept. faecalis</i>	3		2	1
<i>Staph. epidermidis</i>	3		1	2
<i>E. coli</i>	1	1		
<i>Klebsiella</i>	1			1
Total	22	2	9	11

CTZ の投与量は全て1日2gを2回に分けて投与したが、投与方法は静注したもの10例、筋注したもの7例である。投与方法別の臨床効果をみると、静注例10例中著効あるいは有効は6例、筋注例7例中著効、有効は4例であり、いずれの方法でもほぼ同程度の効果を得ている。

CTZ の臨床効果は17例中10例において著効あるいは有効であったが、対象とした症例がいずれも、なんらかの基礎疾患を有する慢性複雑性感染症であること、また尿路カテーテルを有する患者を含むこと（17例中7例）など比較的難治性の症例が多いこと、さらに今回は分離菌種と関係なく使用したので、CTZ には耐性である *Pseudomonas* など、むしろ *in vitro* の抗菌力上では適応外の感染例が多く含まれていることなどから考えて、この程度の成績は当然と思われる。いっぽう、分離菌の CEZ に対する disc 感受性をみると(+)あるいは(++)を示した症例はいずれも著効もしくは有効となっており、本剤の選択に当り十分な検討を行えば、有効例はさらに増えるものとする。

結 語

1. 尿路感染症から分離したグラム陰性桿菌、グラム陽性球菌について、CTZ の抗菌力を検討した。*E. coli*, *Pr. mirabilis*, *Staph. aureus* には強い抗菌力を示し

たが、*Pr. vulgaris*, *Pseudomonas* ではいずれも 100 µg/ml 以上の耐性であった。

2. 健康成人に CTZ 500 mg 1回、筋注しその血中濃度、尿中排泄を検討した。血中濃度の peak は注射後30分にあり、14.6 µg/ml であり、注射後6時間では血中に認めなかった。注射後6時間までの尿中回収率は74.4%であった。

3. 泌尿器科領域の感染症17例に分離菌種を問わず CTZ を投与した。慢性腎盂腎炎8例では有効4例、無効4例であった。慢性膀胱炎8例では著効2例、有効3例、無効3例、急性前立腺炎の1例は有効であった。

4. 副作用として、発疹などのアレルギー症状、注射部痛、嘔吐などの胃腸症状など認めた例はない。臨床検査では1例において、本剤投与後 GOT, GPT の上昇した例がみられたが、この症例は投与前すでにやや高値を示していたこと、術後1週間目の使用であったことなどから、本剤の影響とは断定できない。

文 献

- 1) 第23回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告(Ⅱ) Ceftezole, 1975
- 2) 新島端夫, 荒木徹, 近藤捷嘉: 泌尿器科領域における Cefazolin の使用経験。Chemotherapy, 18: 744~748, 1970

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON CEFTEZOLE IN UROLOGICAL FIELDS

KATSUYOSHI KONDO, HITOSHI TAKAMOTO, MANABU

HIRANO, HIDEO KAMATA and TADAO NIIJIMA

Department of Urology, Okayama University Medical School, Okayama

(Director: Prof. T. NIIJIMA)

1) Minimal inhibitory concentration of ceftezole (CTZ) was determined on 73 strains isolated from urinary tract infections by the plate dilution method. Most strains of *E. coli* and *Pr. mirabilis* were inhibited at the concentration of 6.25 $\mu\text{g/ml}$. All strains of *Pr. vulgaris* and *Pseudomonas* were resistant to 100 $\mu\text{g/ml}$ CTZ.

2) In one case with normal renal function, the blood level reached to the maximum (14.6 $\mu\text{g/ml}$) at 30 minutes after i.m. administration of CTZ 500 mg, decreased rapidly thereafter, and the urinary recovery rate was 74.4% within 6 hours after injection of CTZ 500 mg.

3) Seventeen cases with urinary tract infections were treated with CTZ 2.0 g per day, and excellent or good results were obtained in 10 cases.

4) Side effect (elevation of GOT and GPT) was observed in 1 of 17 cases throughout the treatment.