

Ceftezole による尿路感染症の治療経験

熊 沢 淨 一・稗 田 定
武 居 哲 朗・百 瀬 俊 郎
九州大学医学部泌尿器科
(主任：百瀬俊郎教授)

新合成 Cephalosporin C 製剤, Ceftezole (CTZ) は Fig. 1 のような構造を有しており, 基礎的研究により毒性が少ないこと, 抗菌スペクトラム, 抗菌力は Cefazolin (CEZ) に類似していること, 血中濃度, 尿中排泄率は CEZ とやや異なるが高いものであること, などが報告されている¹⁾。

われわれも本剤の提供を受け, 尿路感染症に対する臨床効果と副作用について検索したのでその成績を報告する。

投与対象および投与方法

昭和 49 年 11 月から昭和 50 年 6 月までの九州大学泌尿器科外来, 入院患者のうち尿路感染症と診断された 20 例を対象とした。男女ともに 10 例ずつであり, 年齢は 20 才から 80 才までであった。

急性単純性尿路感染症(膀胱炎)には 1 日 1 回 1.0g の筋注投与を 3 日間全例に行なった。複雑性尿路感染症には 1 回 1.0g 朝夕 1 回(1 日 2.0g)の筋注投与を 7 例に, また朝 3.0g の点滴静注, 夕方 1.0g の筋注(1 日 4.0g)投与を 5 例に行なった。

臨床効果判定基準

臨床効果判定は, われわれが従来から用いている方法, すなわち自・他覚症状, 尿所見, 尿中細菌の 3 項目すべてが正常化したものを著効, いずれか 1 つ以上の項目が改善あるいは消失したものを有効, すべて無変化あるいは悪化したものを無効とする判定方法を用いた。なお尿中白血球数は 20 個以上を卍, 10~19 個を卍, 1~9 個を+, 0 個を-として記載している。

成 績

投与 20 例の詳細は Table 1 に示すとおりであるが, 総括すると単純性尿路感染症 8 例中著効 7 例, 有効 1 例であり有効率 100%, 複雑性尿路感染症 12 例中著効 2 例, 有効 4 例, 無効 6 例であり有効率 50% であった (Table 2)。

細菌学的有効率を検討すると *E. coli* 10 株のうち 9 株が消失し, 1 株が *Pr. mirabilis* へ菌交代しており,

Al. faecalis, *Staph. epidermidis*, *Stre. faecalis* の各 1 株は消失していた。*Klebsiella* 1 株, *Serratia* 2 株, *Pr. mirabilis* 1 株はすべて存続しており, *Ps. aeruginosa* 3 株のうち 2 株は存続し 1 株は *Serratia* へ菌交代していた。細菌学的有効率は 12/20 (60%) となるが *E. coli* に関しては 9/10 (90%) であった (Table 3)。

また CTZ 投与前後の尿分離菌について disc 法による CEZ 感受性検査を行なった結果では, 投与前の *E. coli*, *Staph. epidermidis* および *Al. faecalis* についてはよい感受性を認めていたが, 投与前のその他の菌と投与後に分離された菌については耐性を示すものが多かった。

副 作 用

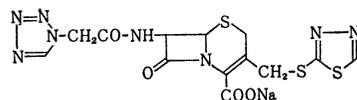
2 例に注射部疼痛を認めた。2 例とも筋肉注射部位の局所痛であり注射毎に必ず訴えたが, 投与中止は行っていない。

症例 10, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20 の 8 例には CTZ 投与前後の末梢血の赤血球数, ヘモグロビン値, 白血球数, BUN, Creatine, GOT, GPT の検査を行なったが著明な変動を示したものはなかった。

考 察

合成 Cephalosporin C 製剤がすぐれた抗菌剤である

Fig. 1 Chemical structure of CTZ



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

Molecular formula: C₁₃H₁₁N₅O₄S₃Na
Molecular weight: 462.47

Table 1 Clinical use of CTZ in urinary tract infections (20 cases)

| No. | Case | Sex | Age | Diagnosis | Basic disease | CTZ treatment duration | | Isolated organism | | | | Finding of urine | | Subjective symptoms | Clinical effect | Side effect |
|-----|------|-----|-----|------------------------|--------------------------------|------------------------|-------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------|-------|---------------------|-----------------|-------------|
| | | | | | | g/day | (Day) | Before | Sensi- tivity (CEZ) | After | Sensi- tivity (CEZ) | Before | After | | | |
| 1 | K. | F | 36 | Acute cystitis | - | 1IM | 3 | <i>E. coli</i> | # | - | - | # | - | Disappeared | Excellent | - |
| 2 | H. | F | 28 | " | " | " | " | " | + | " | " | # | - | " | " | " |
| 3 | U. | F | 34 | " | " | " | " | " | " | " | " | + | - | " | " | " |
| 4 | A. | F | 32 | " | " | " | " | <i>Staph. epidermidis</i> | # | " | " | + | - | " | " | " |
| 5 | Y. | F | 29 | " | " | " | " | <i>E. coli</i> | # | " | " | # | + | Improved | Good | " |
| 6 | S. | F | 34 | " | " | " | " | " | # | " | " | # | - | Disappeared | Excellent | " |
| 7 | W. | F | 42 | " | " | " | " | " | # | " | " | + | - | " | " | " |
| 8 | M. | F | 34 | " | " | " | " | " | + | " | " | # | + | " | " | " |
| 9 | M. | M | 58 | Chronic cystitis | Hypertrophy of prostatic gland | 2IM | 7 | <i>Ps. aeruginosa</i> | - | <i>Ps. aeruginosa</i> | - | # | # | Improved | Poor | " |
| 10 | F. | M | 85 | " | " | " | " | " | + | <i>Serratia</i> | - | # | # | Unchanged | " | " |
| 11 | K. | M | 72 | " | " | 3DI 1IM | 5 | <i>Al. faecalis</i> | # | - | - | + | - | Disappeared | Excellent | " |
| 12 | F. | M | 76 | " | " | " | " | <i>Serratia</i> | - | <i>Serratia</i> | - | + | + | Unchanged | Poor | Local pain |
| 13 | N. | M | 54 | " | Bladder tumor | " | " | <i>E. coli</i> | + | - | - | # | # | " | Good | - |
| 14 | M. | M | 80 | " | " | " | " | " | # | " | - | + | + | " | " | Local pain |
| 15 | Y. | M | 64 | Acute pyelonephritis | Post op. of bladder tumor | 2IM | " | <i>Strept. faecalis</i> | + | " | - | + | - | Disappeared | Excellent | - |
| 16 | H. | M | 25 | " | Left hydronephrosis | " | " | <i>Ps. aeruginosa</i> | - | <i>Ps. aeruginosa</i> | - | # | # | " | Good | - |
| 17 | T. | F | 62 | " | Post op. bladder tumor | " | " | <i>Serratia</i> | - | <i>Serratia</i> | - | + | + | " | " | - |
| 18 | K. | M | 64 | Chronic pyelonephritis | Right ureteral stone | " | 7 | <i>E. coli</i> | + | <i>Pr. mirabilis</i> | - | + | + | Unchanged | Poor | - |
| 19 | T. | M | 20 | " | Neurogenic bladder | 3DI 1IM | 5 | <i>Pr. mirabilis</i> | - | " | - | + | + | " | " | - |
| 20 | K. | F | 63 | " | Right kidney pustule | 2IM | " | <i>Klebsiella</i> | + | <i>Klebsiella</i> | - | + | + | " | " | - |

ことはよく知られており、われわれもすでに報告している²⁾⁴⁾⁵⁾。

抗菌スペクトラムが広く、抗菌作用が殺菌的であり、血中濃度、尿中濃度ともかなり高く、副作用も少ないので尿路感染症はもちろん他の感染症にも好んで用いられている。

急性単純性尿路感染症 8 例は 1 日 1 回 1.0g の 3 日間連続筋注投与で 100% の有効率であった。急性単純性尿路感染症例はほとんど外来症例である。したがって

Table 2 Clinical results of CTZ classified by diagnosis

| Diagnosis | Excellent | Good | Poor | Total |
|-------------------|-----------|------|------|-------|
| Simple U.T.I | 7 | 1 | | 8 |
| Complicated U.T.I | 2 | 4 | 6 | 12 |
| Total | 9 | 5 | 6 | 20 |

Table 3 Bacteriological results of CTZ classified by organisms

| organism | Disappeared | Persisted | Colonized | Total |
|---------------------------|-------------|-----------|-----------|-------|
| <i>E. coli</i> | 9 | | 1 | 10 |
| <i>Klebsiella</i> | | 1 | | 1 |
| <i>Serratia</i> | | 2 | | 2 |
| <i>Pr. mirabilis</i> | | 1 | | 1 |
| <i>Ps. aeruginosa</i> | | 2 | 1 | 3 |
| <i>Al. faecalis</i> | 1 | | | 1 |
| <i>Staph. epidermidis</i> | 1 | | | 1 |
| <i>Strept. faecalis</i> | 1 | | | 1 |
| Total | 12 | 6 | 2 | 20 |

Table 4 Laboratory finding of patients treated by CTZ

| No. | Time | RBC (10 ⁴ /mm ³) | Hb (g/dl) | WBC (/mm ³) | BUN (mg/dl) | Creatinine (mg/dl) | GOT (u.) | GPT (u.) |
|-----|--------|--|--------------|----------------------------|----------------|-----------------------|-------------|-------------|
| 10 | Before | 390 | 12.5 | 6700 | 16 | 1.0 | 25 | 14 |
| | After | 392 | 12.4 | 5700 | 15 | 1.2 | 25 | 20 |
| 11 | Before | 375 | 12.3 | 6000 | 15 | 0.8 | 25 | 15 |
| | After | 383 | 12.7 | 5500 | 15 | 0.8 | 30 | 20 |
| 15 | Before | 400 | 13.6 | 6200 | 14 | 1.1 | 25 | 20 |
| | After | 390 | 13.2 | 5900 | 16 | 1.2 | 30 | 25 |
| 16 | Before | 521 | 12.7 | 7700 | 18 | 1.1 | 25 | 25 |
| | After | 510 | 12.2 | 8000 | 18 | 1.0 | 27 | 30 |
| 17 | Before | 383 | 11.5 | 4200 | 20 | 0.6 | 20 | 10 |
| | After | 392 | 12.1 | 5000 | 18 | 0.7 | 25 | 15 |
| 18 | Before | 426 | 13.8 | 5400 | 18 | 1.2 | 15 | 20 |
| | After | 424 | 14.0 | 6000 | 18 | 1.1 | 25 | 25 |
| 19 | Before | 347 | 10.3 | 7200 | 20 | 1.2 | 25 | 20 |
| | After | 370 | 11.2 | 7400 | 19 | 1.0 | 30 | 35 |
| 20 | Before | 384 | 11.7 | 4300 | 17 | 0.8 | 20 | 13 |
| | After | 373 | 11.3 | 6700 | 17 | 0.7 | 15 | 10 |

1日数回の筋注は不可能といって差し支えない。血中濃度や尿中濃度の点からは1日1回の筋注では不十分と思われるが急性単純性尿路感染症、とくに膀胱炎における自然治癒力の関与を期待してこのような投与法を行ってみただけである。再発、再燃を考慮に入れなければ3日間投与で充分と考えられる成績であったことは特記しておきたい。

しかし、われわれが治療に困惑しているのは、いわゆる複雑性尿路感染症である。今回も前立腺肥大症、膀胱腫瘍およびその術後、水腎症、尿路結石、神経因性膀胱、腎膿胞などを合併した12例にCTZを使用してみた。これら合併症が手術的に除去可能ならば、その手術時の尿を無菌状態にすることが望ましい²⁾。また完全には起炎菌を消失させ得なくても感染の増悪を防止し、腎機能障害を招来しないように、なんらかの抗菌剤を投与すべきである。このような場合、使用する抗菌剤としては副作用ができるだけ少なく、腎集中性が高く、かつ腎毒性が少ないものが望ましい。CTZはアレルギー反応を除くと作用機序から考えて副作用は少ないはずであり、このような使用目的にかなり適した薬剤と思われる。

今回、5例に対し試みた午前9時頃から3時間かけてCTZ 3.0gを点滴静注し、午後7時頃CTZ 1.0gを筋注する方法が果してどの程度有用なものであるかは不明であるが、血中濃度、尿中濃度から考えると1日数回の分注を行なうほうが理想的であることは間違いない。

複雑性尿路感染症をまとめると12例中2例著効、4例有効、6例無効で有効率50%であったが、合併症の種類、程度、尿分離菌種を考えるとかなりすぐれた成績といえる。

初診時尿分離菌の推移を検討すると*E. coli*は1株が菌交代しただけで他はすべて消失しており、*E. coli*による尿路感染症にはすぐれた効果を示していた。その他の菌は株数が少ないので推論はさし控えるが、*Klebsiella*、*Serratia*、*Pr. mirabilis*、*Ps. aeruginosa*は消失したものが全く認められなかった。しかしこれらすべて複雑性尿路感染症例から分離されたものであった(Table 3)。

副作用は2例に筋肉注射部痛を注射毎に認めたが疼痛の程度は増強することなく、2例とも注射後1~2時間で消失していた。血液学的検査は8例に行なったが著変を示したものは認めていない(Table 4)。今回の投与期間は3~7日(平均4.5日)であったので、短期間投与時の副作用の検討であることを付記しておく。

ま と め

1. 九州大学泌尿器科外来、入院患者で尿路感染症と診断された20例にCTZを投与した。

2. 投与期間は3~7日間であり、急性単純性尿路感染症(膀胱炎)には1日1回1.0gの筋注を連続3日間施行し、複雑性尿路感染症には朝夕1回ずつ1回1.0g(1日2.0g)の筋注を連続5~7日間あるいは朝3.0gの点滴静注、夕方1.0gの筋注(1日4.0g)を連続5日間施行した。

3. 著効9例、有効5例、無効6例、有効率70%であった。

4. 急性単純性尿路感染症8例は著効7例、有効1例、有効率100%であり、複雑性尿路感染症12例は著効2例、有効4例、無効6例、有効率50%であった。

5. 細菌学的には20株中12株が消失しており、消失率60%であったが消失した12株中9株が*E. coli*であった。

6. 副作用は2例に筋注部位の局所痛を認めたのみであった。

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 神戸, 1975
2. 熊沢浄一: 第21回日本化学療法学会西日本支部総会シンポジウム 奈良, 1973
3. 熊沢浄一, ほか: 各種尿路感染症のCephadrineによる治療経験. *Chemotherapy* 23: 399~408, 1975
4. 百瀬俊郎, ほか: 各種尿路感染症のCephalexinによる治療経験. *泌尿器科紀要* 15: 531~535, 1969
5. 橋本勝利, ほか: Cefazolinの尿路感染症における臨床効果について. *西日本泌尿器科* 34: 70~74, 1972

CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE IN URINARY TRACT INFECTIONS

JYOICHI KUMAZAWA, SADAMU HIEDA,
TETSURO TAKESUYE and SHUNRO MOMOSE
Department of Urology, Kyushu University of Medicine
(Director: Prof. S. MOMOSE)

1) Ceftezole (CTZ) was administered in 20 cases (in- and out-patients) of various urinary tract infections diagnosed by Department of Urology of Kyushu University.

2) CTZ was administered intramuscularly 1 g per day for 3 days to the patients of acute simple urinary tract infections, while it was administered intramuscularly 2 g per day for 5 to 7 days, or intramuscularly 1 g and by drip infusion 3 g per day (totalling 4 g per day) for 5 days to the patients of complicated urinary tract infections.

3) The result obtained was excellent in 9 cases, good in 5 cases and poor in 6 cases, the effective ratio being 70%. Among 8 cases of acute simple urinary tract infections, it was excellent in 7 cases and good in one case, the effective ratio being 100%, while 12 cases of complicated urinary tract infections, excellent in 2 cases, good in 4 cases and poor in 6 cases, the effective ratio being 50%.

4) As to the bacteriological result, there were eradication of the organisms in 12 (60%) out of 20 strains, and 9 in the above 12 strains were *E. coli*.

5) No side effects were observed except the pain at the site of intramuscular injection.