

尿路感染症に対する Ceftezole (CTZ) の臨床的検討

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

秋 山 隆 弘・栗 田 孝・八 竹 直
南 光 二・井 口 正 典・郡 健二郎
金 子 茂 男・松 浦 健・永 井 信 夫

CLINICAL STUDIES ON CEFTEZOLE IN URINARY TRACT INFECTIONS

Takahiro AKIYAMA, Takeshi MATSUURA, Nobuo NAGAI,
Shigeo KANEKO, Kenjiro KOHRI, Masanori IGUCHI,
Koji MINAMI, Sunao YACHIKU and Takashi KURITA

From the Department of Urology Kinki University School of Medicine, Osaka, Japan

(Director: Prof. T. Kurita)

Ceftezole (CTZ), a new cephalosporin antibiotic, was clinically evaluated in urinary tract infections including chronic complicated UTI. Clinical data were analysed and evaluated based on "Criteria for clinical evaluation of antimicrobial agent on UTI".

The results obtained were as follows:

1) Ceftezole was administered twice daily to 20 cases, 2 cases with acute simple UTI and 18 cases with chronic complicated UTI, at a dose of 4000 mg per day by intravenous injection for several days. Overall clinical efficacy was found to be excellent in one case, good in 8, poor in 2 and unevaluated in 9. Effective ratio was 81.8%. Poor effective cases were only found in the indwelling catheter group.

2) In sensitivity test using disc, 2 strains out of 3 in *Proteus* and 2 out of 2 in *Pseudomonas* were not susceptible to CTZ. All of isolated strains in *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* and *Streptococcus* were susceptible.

3) Bacteriological response was found in 15 strains out of isolated 20 strains. Tendency to poor response was found in *Serratia*, *Pseudomonas* and *Proteus*.

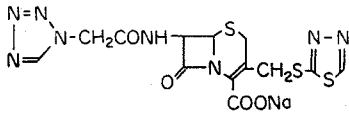
4) No allergic reaction was observed. Slight elevation of serum transaminase values without symptom was found in 2 cases, whose elevation was transient and normalized with discontinuance of drug.

Jaundice, malaise and remarkable elevation of serum transaminase were found in one case during administration. In this case, however, HBs-antigen was positive probably due to previous blood transfusion. These findings obviously suggested viral hepatitis unrelated to drug administration.

Ceftezole (CTZ) は cefazolin (CEZ) 類縁化合物の1つとして、本邦で開発された新しい cephalosporin系抗生物質で、Fig. 1 に示すごとく cefazolin 3位の 5-methyl-thiadiazolyl thiomethyl 基に存在する 5-methyl 基がない構造式を有している。

本剤は cefazolin と同様に広い抗菌スペクトラムを有し、特に慢性尿路感染症の原因菌として重要視されているグラム陰性桿菌に対しては抗菌活性が強い¹⁾が、中で *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* および *Proteus vulgaris* などには抗菌活性を示さないことが明

Chemical structure of Ceftezole



Sodium (6R, 7R)-3-[(1, 3, 4-thiadiazol-2-yl) thiomethyl]-8-oxo-7-[2-[(1H tetrazol-1-yl) acetamido]-5-thia-1-azabicyclo [2.4.0] oct-2-ene-2-carboxylate

Fig. 1. Chemical structure of Ceftezole.

らかにされている。

本剤の吸収、代謝、排泄などの基礎的成績についてはすでに報告され¹²⁾、筋注または静注にて速やかに組織へ移行した後、投与量のほとんど全部が代謝されずに排泄されて高い尿中濃度がえられている。さらに毒性はきわめて低¹³⁾、特に腎に対する影響は少ない¹⁴⁾ことが報告されている。

これらの基礎実験成績から CTZ は尿路感染症に対する臨床効果が期待され、良好な臨床成績の報告もみられる^{5,6)}。

今回、われわれは Ceftezole (ファロメシ[®]) の提供を中外製薬株式会社よりうけ、慢性複雑性尿路感染症を主とした尿路感染症を対象として、本剤の臨床効果ならびにその副作用を比較検討したので報告する。

研究 方 法

i) 対象症例

薬効判定の対象は1978年3月から7月までに本剤を投与した当科入院患者21症例中尿路感染症を有する20症例で、その内慢性複雑性尿路感染症は18症例であり、投薬前の尿中生菌数を 10^4 cells/ml 以上有しかつ投与前日膿尿 ≥ 10 個/hpf のものを薬効判定の対象とし、副作用の検討は尿路感染症の存在しなかった投与症例も含めた21症例についておこなった。年齢は26歳～85歳で男15名、女5名であった。

2例の急性腎盂腎炎については VUR、神経障害を含めた尿路の器質的疾患は認められず複雑性尿路感染症から除外した。

ii) 投与方法

1回投与量 2g を 500 ml の電解質液に溶解し1日2回12時間の間隔をおいて1～2時間かけ点滴静注し、原則として3～5日間連続投与した。また原則として他の抗生物質や抗菌剤の併用はおこなわないこととし

た。

iii) 検査項目および効果判定

投与前および投与終了後24時間以内に尿沈渣所見、尿中分離菌培養、CTZ を含む各種薬剤感受性検査 (disc) および薬剤の影響検討のための諸検査 (血液所見、肝機能・腎機能) をおこない、体温と腰部痛、排尿時痛および頻尿などの自覚症状および副作用に関連する症状は毎日観察した。

効果判定は UTI 薬効評価基準 (第一版, 1977年6月9日) に原則としてのとった。すなわち対象症例は Table 1 に示す疾患病態群に群別した上、細菌尿および膿尿を Table 2 の各項目に示す各段階に分類し、これらの細菌尿および膿尿の推移の組合せに基づき総合臨床効果を Table 2 のごとく著効・有効・無効の3段階に分け判定した。なお、今回の対象症例の大半を占める慢性複雑性尿路感染症では、先に記した自・他覚症状は一般に乏しいことが多いことから臨床効果判定の指標とはせず、治療成績の詳細を示す Table 3 に参考までに付記した。そのため、本報告の結果が薬効の評価に傾き治療の判定と不一致を生ずる場合のあるのはやむをえないが、あえて UTI 薬効評価基準の作成趣旨を尊重することとした。

Table 1. Classification of U.T.I. by type of infection.

- A. acute simple upper U.T.I.
- B. chronic complicated* U.T.I.
 - 1st group: Indwelling catheter
 - 2nd group: Post-prostatectomy (catheter free)
 - 3rd group: Upper U.T.I.
 - 4th group: Lower U.T.I.

* having underlying diseases

Table 2. Criteria for evaluation of overall clinical efficacy.

	Pyuria			
Bacteriuria	cleared	decreased	unchanged	
eliminated	excellent	good		
suppressed				
replaced				
unchanged	poor			

Table 3. Clinical efficacy of CTZ.

Case No.	Age & Sex	Diagnosis	Type of infection	Underlying diseases	Dosis(%) x Days	Isolated organisms (cells/ml)			Pyuria		Overall clinical efficacy	Symptom		
						Before	After		Before	After		Before	After	
1	73F	Pyelonephritis	Acute simple	————	4 x 6	<i>E. coli</i>	10 ⁷	(-)	++	-	Excellent	+	-	
2	26F	Pyelonephritis	Acute simple	————	4 x 5	(-)	<10 ²	(-)	++	-	*	+	-	
3	78M	Pyelonephritis	1st group	Bladder tumor	4 x 5	<i>Pr. rettgeri</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁶	<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Pr. rettgeri</i>	10 ⁶	+++	+++	poor	+	+
4	54M	Cystitis Urethritis Prostatitis	1st group	Urethral fistula Urethral stone	4 x 10	<i>S. marcescens</i> <i>Pr. morganii</i>	10 ⁷	<i>S. marcescens</i> <i>Pr. rettgeri</i> <i>Pr. vulgaris</i>	10 ⁷	+	+	poor	-	-
5	54M	Cystitis Urethritis Prostatitis	1st group	Urethral fistula Urethral stone	4 x 5	<i>S. marcescens</i> <i>Pr. rettgeri</i> <i>Pr. vulgaris</i>	10 ⁷	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	+++	+	good	-	-
6	67M	Cystitis	1st group	Bladder neck contracture	4 x 2	(-)	<10 ²	(-)	+	+	*	-	-	
7	74M	Cystitis	1st group	Bladder tumor	2 x 2	<i>St. epidermidis</i> <i>Micrococcus</i>	10 ³	(-)	<10 ²	+	+	*	-	-
8	70M	Cystitis	1st group	Prostatic hypertrophy Bladder stone	4 x 5	<i>Pr. mirabilis</i>	10 ⁵	(-)	<10 ²	+++	+++	good	-	-
9	68M	Cystitis	1st group	Prostatic hypertrophy	4 x 4	<i>Str. faecalis</i>	10 ⁶	(-)		+++	+	good	-	-
10	71M	Cystitis	1st group	Prostatic hypertrophy	4 x 3	(-)	(-)	(-)		++	±	*	-	-
11	85M	Cystitis Prostatitis	1st group	Prostatic hypertrophy	4 x 2	(-)	(-)	(-)		+++	-	*	-	-
12	79M	Cystitis	1st group	Bladder tumor	6 x 3	<i>Str. faecalis</i>	10 ³	(-)	<10 ²	+++	+++	*	-	-
13	73M	Cystitis Urethritis	2nd group	Prostatic hypertrophy	4 x 3	<i>St. epidermidis</i> <i>Kleb. pneumoniae</i>	10 ⁴	<i>S. marcescens</i> <i>Str. faecalis</i>	10 ³	+++	+++	good	+	+
14	27M	Pyelonephritis	3rd group	Renal stone	4 x 4	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁷	<i>S. marcescens</i>	10 ⁵	+++	±	good	+	-
15	41F	Pyelonephritis	3rd group	Renal stone Urethral stone	2 x 3	<i>E. coli</i>	10 ⁶	(-)	10 ²	+++	+++	good	+	-
16	65F	Pyelonephritis	3rd group	Bladder tumor	4 x 25	(-)	(-)	(-)		+++	+++	*	-	-
17	64M	Cystitis	4th group	Prostatic hypertrophy Bladder stone	4 x 5	<i>Kleb. pneumoniae</i>	10 ²	<i>St. epidermidis</i>		±	±	*	+	+
18	55M	Cystitis Prostatitis Epididymitis	4th group	Prostatic hypertrophy	4 x 2	(-)	10 ²	(-)	10 ²	+++	-	*	+	-
19	29M	Cystitis	4th group	Bladder diverticulum	4 x 5	<i>Pr. vulgaris</i>	10 ⁴	<i>Str. faecalis</i> <i>Corynebac</i>	10 ²	+++	+++	good	+	-
20	71F	Cystitis	4th group	Neurogenic bladder Bladder stone	4 x 6	<i>E. coli</i> <i>Str. faecalis</i>	10 ⁷	(-)	<10 ²	+++	+++	good	-	-

Isolated organisms (-): No growth

Overall clinical efficacy *: not evaluated

Symptom: containing pollakisuria, micturition pain, CVA pain and fever

Table 4. Overall clinical efficacy classified by type of infection.

Group	No. of treated cases	No. of evaluated cases	Excellent	Good	Poor	Effective ratio (%)
acute simple upper U.T.I.	2	1	1			100
Chronic complicated U.T.I.	1st group (indwelling catheter)	10		3	2	60
	2nd group (post prostatectomy)	1		1		100
	3rd group (upper U.T.I.)	3		2		100
	4th group (lower U.T.I.)	4		2		100
Total	20	11	1	8	2	81.8

臨床成績

1) 有効性の検討

本剤に対する治療成績の詳細は Table 3 に示すごとくである。総合臨床効果は UTI 基準の条件に合致した11症例で有効率は 81.8% (Table 4) であった。1回および1日投与量は全例 2g および 4g で差がなく、投与期間には最少3日から最多10日までの差があるが投与期間による効果の差は全くみられない。疾患病態群別でみると、慢性複雑性尿路感染症では著効が1例もみられず、中でも第1群(カテーテル留置症例)で無効例が5例中2例みられたが、全体として10例中8例80%の有効率は高く評価される。なお、今回の慢性感染症18例中、本剤投与直前まで他の抗生物質を使用していた6例はいずれも本剤投与前尿細菌培養陽性で本剤の細菌学的効果判定に妨げとなっていない。

CTZ を含む主要抗生剤の培養同定細菌株に対する感受性試験をおこなったが、うち CTZ についての結果を Table 5 に示す。なお MIC 測定はおこなわず

disc 法によった。投与前に患者尿から分離された菌は *Proteus* が6株と最も多く、*E. coli* 3株、*Streptococcus* 3株がこれに次ぎ、他に *Serratia*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* などがみられた。CTZ に対する感受性は基礎的検討で明らかにされている成績と一致し *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* などは感受性を有さず、一方、*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* は強い感受性を有した。*Serratia marcescens* の2株は、感受性試験結果がえられていないが CTZ 投与により消失せず、感受性の不良をうかがわせた。

CTZ の *in vivo* での細菌学的治療効果を分離菌別に検討した結果を Table 6 に示す。*Serratia* には全く無効で *Proteus*, *Pseudomonas* にも一部無効例がみられたが、*E. coli*, *Klebsiella* などには良い結果が得られ、全般的にも *in vitro* の感受性試験結果に比し良好な治療成績を示している。

次に、有効症例の中から1症例につきその経過を述

Table 5. Sensitivity of isolated organisms against CTZ.

Isolated organisms	No. of materials	No. of evaluated materials	Disc			
			++	+	-	
<i>E. coli</i>	3	1	1			
<i>Serratia</i>	2	0				
<i>Proteus</i>	6	3	1			2
<i>Pseudomonas</i>	2	2				2
<i>Klebsiella</i>	2	1	1			
<i>Staphylococcus</i>	2	2	1	1		
<i>Streptococcus</i>	3	1		1		
<i>Micrococcus</i>	1	0				
	21	10	4	2	0	4

Table 6. Bacteriological response with CTZ.

Isolated organisms	No. of cases	No. of efficacy on bacteriuria
<i>E. coli</i>	2	2
<i>Serratia</i>	2	0
<i>Proteus</i>	6	4
<i>Pseudomonas</i>	2	1
<i>Klebsiella</i>	2	2
<i>Staphylococcus</i>	2	2
<i>Streptococcus</i>	3	3
<i>Micrococcus</i>	1	1
Total	20	15

べる。

〔症例〕41歳，女子。

診断：腎盂腎炎，右腎・尿管結石，左腎結石。

病歴：約1カ月前に肉眼的血尿を認め，IVPにて両側上部尿路結石症と診断され，手術の目的で当科に紹介されたが，当科初診時39.5°Cの高熱があったため腎盂腎炎と診断し即日入院し ceftezole 点滴静注を開始した。投与前，著明な膿尿と *E. coli* 10⁶/ml の細菌尿を認めたが3日間本剤投与後著明に解熱し尿中細菌も認めなかった。膿尿の改善はみられなかった。投与終了4日後右腎盂切石術・尿管切石術・腎瘻造設術を施行した。

2) 副作用の検討

CTZ 投与21症例で，発疹・アレルギー症状，その他自覚的副作用は全くみられなかった。投与前後におこなった臨床検査は一般血液検査，白血球分類，血沈，肝機能，腎機能であるが，血液検査，血沈には特記すべき変動はみられなかった。肝機能，腎機能については Table 7 に各検査値の詳細を示した。Table 7

Table 7. Laboratory findings related to side effects.

Case No.	Operation	GOT		GPT		BUN		Creatinine	
		bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.
1	-	38	16	64	6	17	10	0.8	0.8
2	-	>500	1700	>500	1800	14	6	0.8	0.8
3	-	15	15	13	3	28	22	1.7	1.7
4	-	28	25	81	14	16	9	1.1	1.3
5	-	25	28	14	32	9	6	1.3	1.0
6	+	26	28	30	34	21	15	1.4	1.2
7	+	22	22	27	20	14	14	1.0	1.5
8	-	14	14	21	11	17	16	1.3	1.4
9	+	20	44	81	24	15	16	1.0	1.3
10	+	28	29	45	28	21	18	1.2	1.0
11	+	30	33	25	14	19	17	0.9	1.1
12	+	25	43	33	22	19	19	1.1	0.9
13	+	16	-	8	-	11	-	1.1	-
14	-	8	11	13	18	31	47	3.4	3.1
15	-	10	44	23	55	14	9	1.2	1.5
16	-	28	25	40	10	16	45	0.8	1.3
17	-	17	44	24	61	15	50	1.3	0.7
18	-	27	20	24	24	13	10	0.9	0.8
19	-	58	36	133	73	13	15	1.2	1.2
20	+	18	21	19	23	17	9	0.8	0.8
21	+	-	-	-	-	-	-	-	-

bef.: before
aft.: after

中 operation は検査値に影響を及ぼす可能性のある薬剤投与直前または投与中などに施行したものを+印とした。症例2で CTZ 投与開始後5日目より黄疸と全身倦怠感が出現し6日目の肝機能検査で GOT 1,700 U, GPT 1,000 U と上昇したため CTZ 投与を中止し肝臓治療法を開始したところ，1カ月半で治癒した。しかし，この症例は HBs-Ag (+), HBs-Ab (-) であり輸血後肝炎と考えられ，中毒性肝炎は否定されるが

肝生検組織所見が不明のため本剤が肝炎発症を誘発した可能性は詮議できない。他に症例15および17で transaminase の上昇をみており，手術などの他の要因は見当たらないが，未知の潜在性要因も否定できず，また，いずれも正常上限をやや越える程度の軽度上昇でしかも一過性ですぐ正常化しており薬剤による肝組織障害の存在は断定しがたく，一方臨床上也特に問題とならない。症例14および16でおおの BUN, creatinine 値の多少の変動はみられるが，いずれも尿路感染の基礎疾患によるものであり，本剤投与に関連した腎機能低下は見られなかった。

考 案

新しい cephalosporin 系抗生物質である CTZ は，その高く速やかな尿中排泄率という特徴を最大の利点として，慢性複雑性尿路感染症に対する臨床応用が期待されている。

今回本剤の臨床治療効果を，主として慢性複雑性尿路感染症を対象として検討した結果，UTI 薬効評価基準による判定で，尿路感染症全例では81.8%の高い有効率を示し，慢性複雑性に限ってみても80.0%と遜色のない成績で，基礎的成績を裏づけるものと考えられた。

ただ，基礎実験成績¹⁾で指摘されていた *Pseudomonas*, *Serratia*, *Proteus* に対する低抗菌活性は今回の臨床例の disc 法による感受性試験からも言え，慢性尿路感染症の起炎菌として従来あまり問題とされていなかったこれらの菌種が近年高頻度を占める傾向にある事実²⁾からこのことは本剤の短所として適応が限定されることも考えられるが，*in vitro* で非感受性細菌感染の症例にもあえて投与した今回の臨床治療成績は必ずしも *in vitro* の結果とは一致せず，*Pseudomonas* および *Proteus* については相当の好成績を得た。*Serratia* 感染の2例については，しかしながら臨床効果も有さず今後の課題として残されている。

慢性複雑性尿路感染症例を，今回 UTI 薬効評価基準ののっとり4群に分類して臨床効果を検討するという試みをおこなった。カテーテル留置群である程度やむをえないこととはいえ成績不良であるが，他の群は全て良好な結果を得，本剤の適応となる疾患病態が広範であることが判明した。また，宿主の感染防御機構の低下が考えられる高齢者でも有効症例は多く本剤の優秀性が考えられたが，同様条件の悪性腫瘍患者1例では無効であった。

本剤の副作用として，薬剤アレルギー性の自覚症状を呈した症例は21例中皆無であった。臨床検査所見で

GOT, GPT 値が投与期間中に上昇したものが19例中3例にみられたが、前に述べたごとくB型肝炎の発症の明確な1例を除き、他の2例は臨床實際上特に問題とは思われない。しかしながら本剤使用時肝機能検査異常には充分留意すべきことはいうまでもない。腎機能検査所見は原疾患由来を除き投与中1例も異常値は示さず、本剤の腎毒性は高い尿中排泄率にもかかわらず使用量では無視しえるものと考えられた。

結 語

慢性複雑性を主とした尿路感染症20症例に CTZ を1日4g ずつ数日間点滴静注し、その治療効果を UTI 薬効評価基準に基づき検討した。

治療効果は 81.8 % の有効率であり、無効症例はカテーテル留置群にみられた。

本剤による副作用は自覚症状としてはみられず、3症例に GOT, GPT 値の上昇をみた。内2例は軽度で一過性のもので、他の1例はB型肝炎で本剤によるものではなかった。

文 献

1) 小山憲次郎・ほか：Ceftezole の抗菌作用ならび

に吸収、分布、代謝および排泄。Chemotherapy, 24: 619, 1976.

2) 石山俊次・ほか：外科における Ceftezole の抗菌力、吸収、排泄、臓器内分布、代謝および臨床応用について。Chemotherapy, 24: 1,006, 1976.

3) 二木力夫・ほか：Ceftezole の一般毒性および胎仔への影響。Chemotherapy, 24: 671, 1976.

4) 二木力夫・ほか：Ceftezole のウサギ腎臓に対する影響、とくに Cefazolin との比較検討を中心に。Chemotherapy, 24: 703, 1976.

5) 宮本慎一・ほか：複雑性尿路感染症に対する Ceftezole の臨床的検討。Chemotherapy, 24: 1,062, 1976.

6) 新島端夫・ほか：発熱を伴う尿路感染症に対する Ceftezole と Cephalosporin の二重盲検法による薬効の検討。西日泌尿, 38: 609, 1976.

7) 熊沢浄一：尿路感染症。最新医学, 32: 2,107, 1977.

(1978年9月7日迅速掲載受付)