

Ceftizoxime の泌尿器科領域における検討

北野太路・畑地康助・藤井元広・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 仁平寛巳教授)

中原 満・白石恒雄

松山赤十字病院泌尿器科

安川明廣・碓井 亜

厚生連尾道総合病院泌尿器科

中野 博

厚生連広島総合病院泌尿器科

Ceftizoxime について基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

Ceftizoxime の体内動態に関して、症例の腎機能障害の程度を内因性クレアチニン・クリアランス (以下 Ccr) を指標として高度機能障害群 (Ccr < 30 ml/min), 中等度機能障害群 (30 ≤ Ccr < 70 ml/min), 軽度機能障害および正常群 (Ccr ≥ 70 ml/min) の3群に分けて検討した。腎機能障害の高度のものほど血中濃度半減期は延長し、かつ尿中回収率も低下の傾向であった。

抗菌力については、尿路感染症から分離した *E. coli* 50株, *Serratia* 21株について GM, CEZ の MIC を測定し、Ceftizoxime のそれと比較した。*E. coli*, *Serratia* の両菌株において Ceftizoxime のほうが GM, CEZ より MIC が低く、抗菌力がすぐれていた。

複雑性尿路感染症41例に本剤1回500 mg 点滴静注, 1日2回, 5日間投与により臨床効果を検討した結果, 著効12例, 有効17例, 無効12例で, 有効率は71%であった。

投与前分離した菌株49株中41株 (84%) が消失し, 8株が残存した。*E. coli* 15株は全株消失し, *P. aeruginosa* 9株は5株 (56%) が消失した。*Serratia*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* の16株中15株 (94%) が消失した。

はじめに

Ceftizoxime は他のセファロスポリン系薬剤と同様に広範囲な抗菌スペクトルをもち, *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する抗菌力はやや弱いグラム陰性桿菌に対しては非常に強い活性を示している。従来のセファロスポリン剤に耐性を示す *Proteus* (インドール陽性), *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* にも効果が期待されている。また諸種細菌が産出する β-lactamase に対して非常に安定で, 多剤耐性菌に対しても強い抗菌力を示している¹⁾。今回 Ceftizoxime を複雑性尿路感染症に対して使用する機会を得たので, 基礎的研究ならびに臨床成績について報告する。

I. 基礎的研究

A. 抗菌力

1. 測定方法

MIC の測定は日本化学療法学会標準法⁵⁾に従った。

昭和53年3月から昭和54年3月までの広島大学医学部附属病院泌尿器科における尿路感染症患者から分離した *E. coli*, *Serratia* について Ceftizoxime, GM, CEZ の MIC を Table 1 に示した。

2. 成績

E. coli 50株では Ceftizoxime は48株 (96.0%) を 0.1 μg/ml 以下で阻止したが, この濃度では CEZ, GM ともに発育阻止株はなく, Ceftizoxime が両者より優れた抗菌力を示した。*Serratia* 21株でも Ceftizoxime は 3.13 μg/ml 以下の濃度で20株 (95.2%) を阻止したのに対して GM は14株 (66.7%) で, CEZ は全株が100 μg/ml 以上の耐性菌であった。

B. 吸収排泄

1. 測定方法

症例の腎機能障害の程度を24時間内因性クレアチニ

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates to Ceftizoxime, CEZ and GM
(Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i> (50)	Ceftizoxime	48	1							1			
	CEZ					9	30	8	1	1	1		
	GM			1	38	9	2						
<i>Serratia</i> (21)	Ceftizoxime		1	6	3	6	4		1				
	CEZ											1	20
	GM			1	2	11		1				1	5

Table 2 Serum concentration of Ceftizoxime in three groups of patients with renal dysfunction or with normal renal function after 500 mg intravenous injection of Ceftizoxime

Group	Case No.	Ccr (ml/min)	$T_{1/2}$ (min)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$) after dosing					
				45	75	105	135	165	225 min
I	1	86.6	61.0	18.0	13.5	8.2	5.6	4.5	2.4
	2	80.3	61.8	15.1	10.7	6.9	5.5	4.2	2.6
	3	72.0	65.0	23.0	14.0	9.8	6.6	5.7	3.2
	4	71.6	83.5	23.0	18.0	13.0	10.5	9.0	5.4
	5	70.4	76.9	30.5	22.3	17.0	13.0	11.3	7.3
	Mean	76.2	69.6	21.9	15.7	11.0	8.2	6.9	4.2
II	6	62.7	86.7	32.1	24.6	18.5		12.3	
	7	52.6	88.0	22.0	13.6	12.4	10.6	6.4	5.2
	8	50.8	103.2	22.2	15.8	13.3	10.7	8.9	6.4
	9	47.6	80.3	15.5	7.3	7.3	6.6	4.6	3.5
	10	39.5	78.6	30.0	24.5	23.5	14.5	8.0	7.4
	11	34.5	107.3	26.5	17.0	13.5	12.5	10.0	7.6
Mean	48.0	90.7	27.8	18.4	16.2	11.9	8.98	5.56	
III	12	23.8	194.6	39.5	21.0	29.9	25.3	23.6	20.1
	13	15.8	315.0	30.6	29.5	26.7	25.6	24.2	21.9
	Mean	19.8	254.8	35.1	30.3	28.3	25.5	23.9	21.0

ン・クリアランス (以下 Ccr と略す) を指標として、I 群 (Ccr ≥ 70 ml/min), II 群 ($70 > \text{Ccr} \geq 30$ ml/min), III 群 (Ccr < 30 ml/min) の 3 群に分け、その血清中および尿中濃度の推移について検討した。投与方法は本剤 500 mg を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解し、5 分間で静注した。血清中濃度は静注後 45 分, 75 分, 105 分, 165 分, 225 分に採血し、尿中濃度は本剤投与終了時から 30 分ごとに 4 時間まで採尿して測定した。測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌、クエン酸ナトリウム培地を検定培地とする Paper disc 法で行なった。標

準曲線には血清中濃度は人血清を、尿中濃度は pH 7.0 $\frac{1}{15}$ M リン酸緩衝液を使用した。

2. 成績

血清中濃度の推移を I 群 5 例, II 群 6 例, III 群 2 例について Table 2 に示し、各群の平均を Fig. 1 に示した。尿中濃度および尿中回収率は I 群 5 例, II 群 15 例について Table 3 に示し、Fig. 2 に尿中濃度の平均値を示した。血清中濃度において腎機能障害が高度であれば経時的血清中濃度の低下は遅延する傾向がみられ、また半減期が長くなる傾向が認められた。尿中濃度は各症例

間に多くのバラツキが認められたが、各群の平均濃度をみるとⅠ群では30分後2,071 $\mu\text{g/ml}$ 、Ⅱ群1,507 $\mu\text{g/ml}$ を示し、時間の経過とともに尿中濃度の低下が観察された。Fig. 2 にみられるとおりⅡ群においてはⅠ群に比較し、若干尿中濃度の低下率が少ないようであった。4時間までの尿中回収率はⅠ群で72.2%、Ⅱ群で56.1%で、Ⅰ群で尿中回収率が明らかに高い傾向がみられた。

Fig. 1 Mean serum concentration of Ceftizoxime in three groups of patients with renal dysfunction or with normal renal function after 500 mg intravenous injection of Ceftizoxime

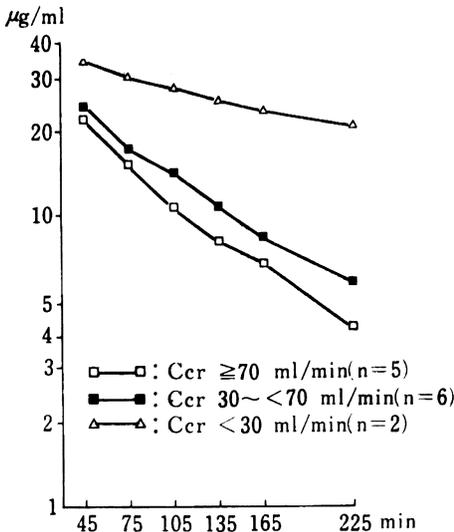
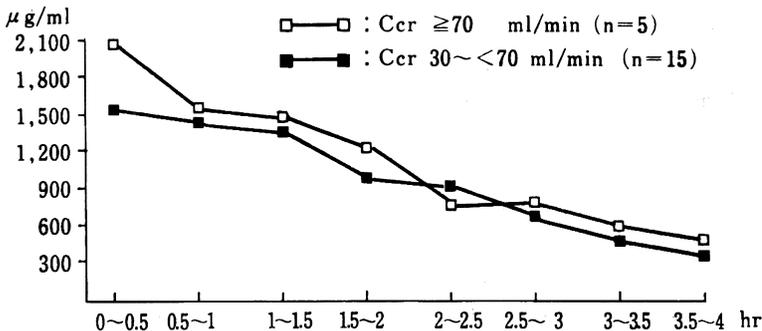


Fig. 2 Mean urinary concentration of Ceftizoxime in two groups of patients with renal dysfunction or normal renal function after 500 mg intravenous injection of Ceftizoxime



II. 臨床成績

A. 対象ならびに投与方法

対象は昭和53年8月から54年2月までに広島大学医学部附属病院泌尿器科、松山赤十字病院泌尿器科、厚生連尾道総合病院泌尿器科に入院した患者41名で、男性32名、女性9名である。年齢分布は23才から83才および、平均年齢は67.7才であった。

Table 4 に示すように、症例の内訳はいずれも尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性の尿路感染症で、基礎疾患としては前立腺肥大症が18例と最も多く、このうち14例は恥骨上式前立腺摘除術あるいは経尿道的前立腺切除術の手術後である。ついで尿路結石症9例、前立腺癌5例、膀胱癌5例、尿道憩室、水腎症、膀胱尿管逆流現象、神経因性膀胱各1例であった。

投与方法は1回500 mg の点滴静注、1日2回5日間投与を原則としたが、1例(症例38)に1回量1gを投与した。点滴静注は250~500 ml のブドウ糖液または電解質液に本薬剤を溶解し、1~2時間で投与した。他の抗菌剤、消炎剤の併用は行っていない。

臨床効果の判定はCeftizoxime 投与前後の膿尿と細菌尿との推移により、UTI 研究会のUTI 薬効評価基準²⁾に従った。また一部の症例に初回投与時に、投与開始から30分間隔で4時間までの尿を採取し、Ceftizoxime の尿中濃度を測定し、同時に尿中分離菌に対する本剤のMICを測定して臨床効果、尿中濃度およびMICの相関を検討した。

B. 成績

1. 膿尿の推移

Ceftizoxime 投与後の膿尿の正常化は18例(44%)、改善3例(7%)、不変および増悪20例(49%)であった(Table 5)。

Table 3 Urinary concentration of Ceftizoxime in two groups of patients with renal dysfunction or with normal renal function after 500 mg intravenous injection of Ceftizoxime

Group	Case No.	Ccr(ml/min)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$) after dosing								Recovery rate (%)
			0~30	30~60	60~90	90~120	120~150	150~180	180~210	210~240 min	
I	1	102.4	1,275	1,275	1,275	1,275	820	820	820	820	83.4
	2	100.8	3,800	2,500	1,700	1,275	1,055	790	500	500	81.9
	3	86.6	1,500	1,450	1,500	920	595	520	435	355	80.5
	4	72.0	980	670	1,100	1,530	1,050	1,200	380	395	79.4
	5	71.6	2,800	1,800	1,850	1,150	410	960	865	805	35.6
	Mean	86.7	2,071	1,539	1,485	1,230	786	858	600	575	72.2
II	6	65.9	2,550	2,700	1,550	825	1,100	1,300	810	780	79.1
	7	60.9	1,035	2,400	1,140	935	1,700	780	1,130	495	68.2
	8	60.8	2,000	2,350	2,300	1,900	2,550	1,250	940	575	77.1
	9	60.6	1,350	1,765	1,975	1,700	1,255	580	215	207	53.9
	10	60.4	1,730	1,525	1,250	1,050	770	400	545	270	59.4
	11	58.7	1,750	2,000	1,015	1,420	1,000	250	265	210	27.7
	12	52.6	1,100	1,100	1,350	1,350	850	720	560	455	48.2
	13	50.0	870	1,525	1,575	1,850	1,300	940	500	550	60.0
	14	48.0	1,550	1,400	1,325	960	730	500	355	225	73.5
	15	47.6	2,500	1,800	1,050	745	456	280	350	275	63.5
	16	39.5	1,950	1,700	1,400	1,050	1,000	725	625	350	50.4
	17	36.9	515	560	660	865	545	350	280	330	54.6
	18	35.0	1,950	1,500	1,650	1,450	1,175	925	655	610	43.2
	19	34.5	1,330	1,100	550	633	550	377	433	516	40.6
20	33.8	420	740	680	390	330	340	305	198	41.8	
Mean	49.7	1,507	1,611	1,298	1,142	1,021	648	531	403	56.1	

2. 細菌尿の推移

Ceftizoxime の投与により細菌尿が陰性化した症例は 22例 (54%), $10^2/\text{ml}$ 以下に減少した症例は認められず, 6例では投与前分離された菌が投与後も $10^3/\text{ml}$ 以上みられた (Table 5). 菌交代現象は13例に観察され, このうち10例は単独感染症であったがその内訳は *E. coli* から *S. epidermidis* 2例, *Klebsiella* から *S. epidermidis* 2例, *Proteus* から *P. aeruginosa* 2例, その他 *P. aeruginosa* から *S. faecalis*, *Proteus* から *S. faecalis*, *E. coli* から *Acinetobacter*, *Proteus* から *Enterobacter* の各1例であった。本剤投与前の尿培養において分離された菌は49株であり, そのうち *E. coli* が15株と最も多く, ついで *P. aeruginosa* 9株, *Proteus* 6株, *Serratia*, *S. faecalis* の各5株が主なものであった。8症例 (20%) に2種以上の菌が検出された。全分離菌49株中, Ceftizoxime の投与により消失した株は41株 (84%) あり, 菌種別にみれば, *E. coli* で

は15株中15株 (100%), *Pseudomonas aeruginosa* 9株中5株 (56%), *Proteus* 6株中6株 (100%), *Serratia* 5株中4株 (80%), *Klebsiella pneumoniae* 3株中3株 (100%) と各菌種ともに非常に高い消失率であった (Table 6). Ceftizoxime 投与後新たに出現した菌は22株で *S. epidermidis* 11株, *S. faecalis* 6株とグラム陽性球菌が多く, ついで *P. aeruginosa* 2株, *Enterobacter* 2株, *Acinetobacter* 1株の順であった (Table 7).

3. 総合効果判定 (Table 5, 8)

前記判定基準にもとづいて臨床効果を判定すると著効12例 (29%), 有効17例 (41%), 無効12例 (29%) であり, 著効と有効をあわせて71%の有効率を得た。グループ別では混合感染が63%, 単独感染が73%と単独感染がわずかに良好な成績であった。カテーテル留置症例では単独感染例40%, 混合感染例33%と低値を示した。前立腺術後症例も有効率50%とやや低値であった。

Table 4 Clinical summary of complicated UTI treated with Cefprozime

Case No.	Age Sex (B.W. kg)	Diagnosis (Underlying condition)	Indwelling catheter	UTI group	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation (UTI-C)	Side effect
						Isolates (count/ml)	MIC (μ g/ml) 10 ⁸ /ml 10 ⁶ /ml		
1	81 M (46.0)	Chr. cystitis (BPH)	+	1st	## ##	<i>Serratia</i> 10 ⁶ (-)	Not done	Good	-
2	73 M (48.0)	Chr. cystitis (Neurogenic bladder)	+	5th	## ##	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>S. faecalis</i>	800 100 400 1.56 100 100 400 3.13	Poor	-
3	80 M (63.0)	Chr. cystitis (Prostatic cancer)	+	1st	## ##	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	6.25 0.39 800 25	Poor	-
4	48 M (45.0)	Chr. pyelonephritis (Bilat. hydronephrosis Post ope. of renal cancer)	+	1st	## ##	<i>P. aeruginosa</i> 5 × 10 ⁴ (-)	800 100	Good	-
5	71 M (44.0)	Chr. cystitis (After TUR-P)	-	6th	## +	<i>E. coli</i> 10 ⁶ <i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	50 6.25 1.56 0.1 Not done	Good	-
6	77 M (54.0)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	-	6th	## ##	<i>S. faecalis</i> 10 ⁶ <i>Candida</i> <i>S. faecalis</i> 10 ⁴ <i>Candida</i>	Not done Not done	Poor	-
7	65 M (51.0)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	+	1st	## ##	<i>Serratia</i> 10 ⁷ <i>Serratia</i> 10 ⁴	800 3.13 1,600 50	Poor	-
8	68 M (55.0)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	+	1st	## ##	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	12.5 0.1 Not done	Poor	-
9	75 M (40.0)	Chr. cystitis (After TUR-P)	-	2nd	+ ##	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷ <i>S. faecalis</i> 10 ⁸	6.25 0.1 6.25 0.78	Poor	-
10	77 M (50.0)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	-	2nd	## ##	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>Acinetobacter</i> 10 ⁵	50 6.25 3,200 400	Poor	-
11	75 M (34.0)	Chr. cystitis (After TUR-P)	-	2nd	## ##	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁸	Not done Not done	Poor	-
12	72 M (47.0)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	-	2nd	## ##	<i>E. coli</i> 10 ⁶ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁸	1,600 12.5 Not done	Poor	-
13	67 M (53.0)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	-	2nd	## -	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>S. epidermidis</i> 10 ⁸	3,200 12.5 Not done	Good	-
14	74 M (43.0)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	-	6th	## ##	<i>P. putida</i> 10 ⁴ <i>Serratia</i> <i>S. faecalis</i> 50	Not done Not done	Good	-
15	66 M (56.0)	Chr. cystitis (Prostatic cancer)	-	4th	+ -	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>S. epidermidis</i> 400	100 100 Not done	Excellent	-
16	70 M (70.0)	Chr. cystitis (After TUR-P)	-	2nd	## +	<i>S. faecalis</i> 10 ⁵ <i>Enterobacter</i> 50	100 3.13 Not done	Good	-
17	73 F (56.0)	Chr. pyelonephritis (Rt. renal stone)	-	3rd	## -	<i>E. coli</i> 10 ⁷ (-)	0.1 0.1 Not done	Excellent	-
18	73 M (56.0)	Chr. pyelonephritis (Rt. renal stone)	-	3rd	+ -	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (-)	0.1 0.1	Excellent	-
19	52 F (53.0)	Acute pyelonephritis (RT. ureteral stone)	-	3rd	+ -	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁴ (-)	Not done	Excellent	-
20	23 F (48.5)	Chr. pyelonephritis (Bilat. VUR)	-	3rd	+ -	<i>Candida</i> 6 × 10 ⁴ (-)	3,200 400	Excellent	-

(Continued)

Case No.	Age Sex (B.W. kg)	Diagnosis (Underlying condition)	Indwelling catheter	UTI group	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation (UTI-C)	Side effect
						Isolates(count/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$) $10^8/\text{ml}$ $10^6/\text{ml}$		
21	30 F (48.0)	Chr. pyelonephritis (Rt. renal stone)	-	3rd	++ +	<i>E. coli</i> 10^4 <i>S. faecalis</i> 30	0.78 0.1 Not done	Good	-
22	42 F (65.0)	Chr. pyelonephritis (Rt. renal stone)	-	3rd	+ +	<i>E. coli</i> 10^5 (-)	0.78 0.1	Good	-
23	57 F (55.5)	Chr. pyelonephritis (Bilat. renal stone)	-	3rd	++ ++	<i>E. coli</i> 10^5 (-)	0.78 0.1	Good	-
24	71 M (58.0)	Chr. cystitis (Bladder cancer)	-	4th	++ ++	<i>P. aeruginosa</i> 10^6 <i>P. aeruginosa</i> 10^8	Not done Not done	Poor	-
25	67 M (53.5)	Chr. cystitis (BPH)	-	4th	+++ -	<i>E. coli</i> 10^6 (-)	200 100	Excellent	-
26	80 M (51.0)	Chr. cystitis (After TUR-P)	-	2nd	+ -	<i>P. aeruginosa</i> 10^6 <i>S. faecalis</i> 10^8	25 12.5 Not done	Good	-
27	41 F (59.0)	Chr. cystitis (Urethral diverticulum)	-	4th	+++ -	<i>Citrobacter</i> 10^4 <i>S. epidermidis</i> 20	12.5 3.13 Not done	Excellent	-
28	76 M (56.5)	Chr. cystitis (Prostatic cancer)	-	4th	++ -	<i>K. pneumoniae</i> 10^5 <i>S. epidermidis</i> 5×10^3	3,200 3.13 50 12.5	Good	-
29	76 M (44.9)	Chr. cystitis (Bladder cancer)	-	4th	+ -	<i>P. aeruginosa</i> 6×10^4 <i>P. aeruginosa</i> 2×10^4	800 400 400 200	Poor	-
30	72 M (43.6)	Chr. cystitis (Bladder stone)	-	4th	+ -	<i>P. aeruginosa</i> 10^4 <i>S. epidermidis</i> 20	3,200 200 800 25	Excellent	-
31	65 M (73.4)	Chr. cystitis (Bladder cancer)	-	4th	+++ ++	<i>E. coli</i> 5×10^5 <i>S. epidermidis</i> 10	3,200 25 3,200 200	Good	-
32	62 F (44.2)	Chr. pyelonephritis (Rt. renal stone)	-	3rd	+ -	<i>E. coli</i> 10^5 (-)	1.56 0.1	Excellent	-
33	77 F (52.5)	Chr. cystitis (Bladder cancer)	-	4th	+ -	<i>E. coli</i> 10^4 (-)	Not done	Excellent	-
34	83 M (48.6)	Chr. cystitis (BPH)	+	5th	++ ++	<i>P. aeruginosa</i> 10^7 <i>S. faecalis</i> 10^5 <i>P. aeruginosa</i> 10^5	800 25 200 3.13 100 25	Poor	-
35	75 M (57.4)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	+	5th	+++ +	<i>P. vulgaris</i> 10^7 <i>E. cloacae</i> 10^7 <i>S. faecalis</i> 10^5	800 50 Not done Not done	Good	-
36	75 M (51.0)	Chr. cystitis (BPH)	-	6th	++ -	<i>E. cloacae</i> 10^7 <i>S. faecalis</i> 10^7 <i>S. epidermidis</i> 10^3	25 0.1 Not done	Good	-
37	58 M (56.0)	Chr. cystitis (After TUR-P)	-	2nd	++ +	<i>P. rettgeri</i> 10^4 (-)	Not done	Good	-
38	75 M (49.6)	Chr. cystitis (Prostatic cancer)	-	4th	++ -	<i>P. aeruginosa</i> 10^5 (-)	25 12.5	Excellent	-
39	78 M (51.0)	Chr. cystitis (Bladder cancer)	-	6th	+++ -	<i>P. aeruginosa</i> 10^5 <i>E. coli</i> 10^5 <i>Enterobacter</i> 10^3	25 6.25 1.56 0.1 Not done	Good	-
40	78 M (37.0)	Chr. cystitis (Prostatic cancer)	-	4th	++ -	<i>Serratia</i> 4×10^5 (-)	Not done	Excellent	-
41	77 M (61.8)	Chr. pyelonephritis (Lt. ureteral stone)	-	3rd	++ +	<i>Serratia</i> 10^5 <i>S. epidermidis</i> 10^2	Not done Not done	Good	-

Note: Before treatment
After treatment

Table 5 Overall clinical efficacy of Ceftizoxime in complicated UTI

Bacteria	Pyuria			Efficacy on bacteria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	12	1	9	22 (54%)
Suppressed	0	0	0	0 (0%)
Replaced	5	2	6	13 (32%)
Unchanged	1	0	5	6 (15%)
Efficacy on pyuria	18 (44%)	3 (7%)	20 (49%)	Case total 41
Excellent	12 (29%)	Overall effectiveness rate 29/41 (71%)		
Good	17 (41%)			
Poor	12 (29%)			

Table 6 Bacteriological response to Ceftizoxime in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	15	15 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	9	5 (56%)	4
<i>Serratia</i>	5	4 (80%)	1
<i>S. faecalis</i>	5	3 (60%)	2
<i>P. vulgaris</i>	3	3 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	2	2 (100%)	
<i>P. rettgeri</i>	2	2 (100%)	
<i>Candida</i>	2	1 (50%)	1
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. putida</i>	1	1 (100%)	
Total	49	41 (84%)	8

Table 7 Strains appeared after Ceftizoxime treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains	(%)
<i>S. epidermidis</i>	11	(50.0)
<i>S. faecalis</i>	6	(27.3)
<i>P. aeruginosa</i>	2	(9.1)
<i>Enterobacter</i>	2	(9.1)
<i>Acinetobacter</i>	1	(4.5)
Total	22	(100)

Table 8 Overall clinical efficacy of Ceftizoxime in each group

	No. of case	Excellent	Good	Poor	%
1 group	5		2	3	40
2 group	8		4	4	50
3 group	9	5	4		100
4 group	11	7	2	2	82
Sub total	33	12	12	9	73
5 group	3		1	2	33
6 group	5		4	1	80
Sub total	8		5	3	63
Total	41	12	17	12	71

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Inoculum size: 10^6 cells/ml)										Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>E. coli</i>	7/7				2/2	2/2	1/1		2/2		1/1	15/15
<i>P. aeruginosa</i>					1/1	2/2	0/1		1/2	1/2	0/1	5/9
<i>Serratia</i>				0/1							4/4	4/5
Others	5/5	0/1	4/4					1/1		1/1	6/8	17/20
Total	12/12 (100%)	0/1 (0%)	4/5 (80%)	3/3 (100%)	4/4 (100%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	3/4 (75%)	2/3 (67%)	11/14 (79%)	41/49 (84%)	

* No. of strain eradicated/No. of strain isolated

4. 抗菌力について

本試験で検出された菌株のうち46株について、本剤のMICを測定した。このうち投与前分離菌は35株で、これらにつき本剤投与による細菌消失との関係を検討した (Table 9)。接種菌量 $10^6/\text{ml}$ では $0.39 \mu\text{g/ml}$ までのMICを示した12株はすべて消失したが、MIC $1.56 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の20株のうち4株 (20%) は存続した。菌種別には *E. coli* 14株はMICが $0.39 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布していたが、14株すべてが消失した。*Pseudomonas aeruginosa* 8株中2株が $100 \mu\text{g/ml}$ より大きく、このうち消失したのは1株であったが、MICが $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の3株はすべて消失した。

5. 尿中濃度と細菌学的効果について

CeftizoximeのMIC、尿中濃度および細菌学的効果との関連を検討したところ、起炎菌に対して1MIC以上の尿中濃度は全株 (18株) にみられ、このうち14株 (77.8%) が消失した。存続した4株はいずれもカテーテル留置中の慢性膀胱炎患者 (症例2, 7, 34) から分離されたものであった (Fig. 3)。

6. 副作用

アレルギー症状、発疹などは全例に認めなかった。治療前後の臨床検査所見はTable 10に一括して示した。肝機能検査で血清GOTまたはGPTの軽度上昇した例が3例 (case 13, 25, 26) あった。投与前にGOT, GPTの高値を示していた2例 (case 5, 12) は投与による増悪はなかった。投与前より血清アルカリフォスファターゼの軽度上昇を示した5例 (case 5, 8, 10, 12, 25) についても、投与後とくに増悪はなかった。BUNの軽度上昇は1例 (case 7) でみられたが、腎不全の患者で数回のbiopsyを施行した例である。また投与前から軽度上昇を示した5例 (case 1, 24, 26, 30, 34) は、投与によりとくに異常は認められなかった。血液検査 (赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数) では本剤投与による異常値は認めら

Fig. 3 Correlation between urinary concentration/MIC ratio and bacteriological response after 500 mg drip infusion of Ceftizoxime

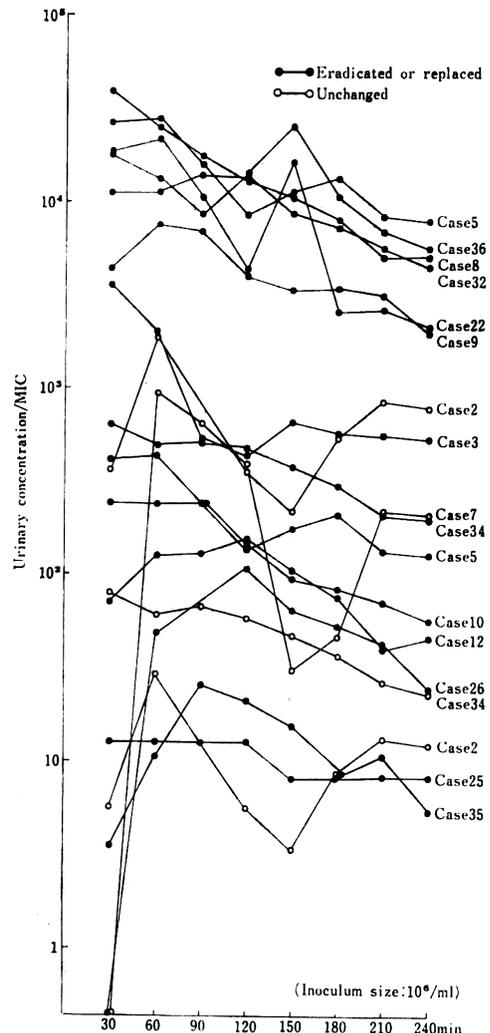


Table 10 Laboratory data before and after treatment with Cefprozime in patients of complicated UTI

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/d)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	373	327	11.1	10.2	34.3	30.2	7,600	7,600	15.5	10.8	28	20	9	7	3.3	3.5	25.8	21.3	1.6	1.7
2	447	436	11.3	11.3	34.0	33.6	5,200	6,600	20.3	22.8	22	29	10	17	4.0	3.4	16.1	12.3	0.9	1.2
3	432	424	14.1	14.2	39.5	39.2	6,500	6,500	28.5	19.1	17	16	13	9	5.7	4.2	14.7	19.2	0.8	0.9
4	331	334	10.8	10.4	32.5	32.7	6,700	6,100	Not done		30	35	7	3	8.6	13.2	14.2	11.4	1.0	0.9
5	404	432	12.4	13.8	37.3	39.7	12,600	6,000	18.6	18.8	72	22	30	7	12.7	6.6	8.9	13.2	0.7	0.7
6	331	365	9.9	11.1	29.6	31.8	7,500	8,200	42.5	30.2	23	12	17	4	8.8	7.3	18.4	14.2	0.7	0.7
7	262	327	8.3	10.1	24.6	30.1	5,700	5,000	14.8	27.5	34	24	4	8	8.3	7.9	15.7	29.3	1.6	1.7
8	349	399	11.0	12.5	31.8	36.5	7,400	10,400	57.4	49.2	26	13	15	6	10.8	8.2	16.2	18.9	0.8	0.7
9	376	365	12.3	11.9	34.5	34.1	9,000	7,400	26.0	35.7	43	25	26	16	5.3	4.9				Not done
10	305	332	10.6	11.3	30.2	33.2	9,300	5,000	24.0	36.8	34	19	34	10	10.8	5.9	12.7	15.5	0.8	0.9
11	386	393	11.9	12.3	34.9	35.6	12,000	6,300	20.4	40.3	41	19	11	8	6.8	5.0	10.9	12.0	0.9	1.0
12	403	438	12.7	13.0	36.6	38.8	9,200	5,200	21.6	35.0	58	21	14	10	11.5	4.4	8.7	14.7	0.9	1.5
13	380	436	11.7	13.4	34.7	39.3	4,500	4,800	30.0	25.1	32	54	21	68	7.5	5.8	12.5	12.8	0.8	0.7
14	337	333	9.9	9.5	30.0	29.6	9,300	4,400	Not done		23	25	13	15	94.0	90.0	10.0	10.0	1.7	1.3
15	483	495	14.0	14.6	42.9	41.4	5,600	8,600	Not done		29	32	25	19	50.0	50.0	19.0	13.0	1.8	1.4
16	397	422	10.5	11.0	31.5	34.0	12,700	11,200	Not done		17	15	10	6	85.0	84.0				Not done
17	370	379	11.5	11.8	33.1	34.1	9,900	10,600	19.4	39.2	18	21	9	8	7.7	8.5	14.3	12.9	1.1	1.0
18	414	430	12.7	12.6	36.9	38.5	5,100	5,300	26.8	26.8	17	30	7	17	7.6	7.2	21.8	24.5	1.2	1.0
19	392	424	10.7	11.3	32.5	34.7	5,400	4,800	Not done		10	22	9	19	5.4	5.6	14.0	11.4	0.6	0.7
20	391	395	12.5	12.6	37.3	37.3	5,200	5,000	Not done		10	12	5	6	5.0	6.0	9.9	10.9	0.7	0.8
21	407	422	13.1	11.9	39.6	36.5	6,700	6,100	Not done		11	19	6	14	3.0	3.1	10.7	11.4	0.6	0.5
22	385	442	11.7	13.2	34.3	39.6	3,000	4,100	6.6	7.2					Not done					Not done
23	357	389	10.4	11.1	32.2	34.3	4,500	4,500	19.2	21.5	22	16	11	0	62.0	107.0	19.0	12.0	1.6	1.5
24	441	442	14.3	13.9	41.3	41.4	10,800	5,500	16.5	18.5	24	25	18	18	8.7	10.8	24.0	18.8	1.6	1.5
25	460	403	15.2	13.0	43.3	37.4	5,400	4,200	8.5	9.9	39	54	42	38	14.7	10.6	17.9	15.2	1.0	0.8
26	318	355	11.3	12.3	32.5	35.8	8,400	8,100	32.0	35.0	26	58	9	75	7.2	7.3	27.3	27.1	1.6	1.8
27	470	434	13.6	14.4	41.5	43.5	4,700	6,700	23.2	22.8	18	23	14	19	5.3	5.4	11.4	12.2	0.7	0.8
28	327	326	11.4	11.2	35.2	33.7	7,400	7,200	Not done		6	16	2	7	7.5	7.1	12.8	12.2	0.7	0.7
29	332	345	10.6	11.0	32.9	34.0	5,200	6,000	Not done		29	24	17	12	5.2	5.4	10.7	9.7	0.7	0.8
30	413	436	12.6	14.4	36.6	38.2	9,000	5,000	Not done		29	25	22	21	4.1	5.0	24.0	14.4	0.9	1.0
31	424	420	12.1	12.1	37.6	38.8	7,300	6,600	Not done		14	10	9	7	6.8	7.7	17.5	12.9	0.9	0.8
32	368	352	10.3	10.0	31.2	28.6	5,000	3,700	Not done		16	32	8	14	78.0	98.0				Not done
33	423	403	12.8	11.8	36.3	35.8	5,800	4,000	Not done		15	22	3	7	Not done		19.0	11.0	1.4	1.2
34	336	339	11.8	11.7	34.3	34.3	5,800	12,900	21.8	29.8	22	26	8	17	7.9	9.2	34.7	22.4	1.2	1.2
35	408	411	13.0	12.8	37.3	37.6	6,600	6,800	14.0	24.5	26	25	10	18	6.5	6.1	9.6	9.8	0.9	0.8
36	427	412	12.9	12.5	37.4	35.6	8,400	6,100	26.6	30.8	21	25	10	10	8.5	6.4	13.2	14.7	1.1	1.0
37	388	435	11.4	12.9	34.8	37.5	8,100	15,100	Not done						Not done		13.0	12.0	1.4	1.6
38	358	339	11.4	10.9	32.8	31.5	5,600	5,800	29.2	19.9	11	15	4	4	85.0	85.0	18.0	17.0	1.4	1.4
39	400	389	12.8	12.4	36.6	34.4	5,800	6,800	22.2	24.0	22	16	18	21	79.0	92.0	20.0	8.0	1.5	1.4
40	376	331	11.6	10.1	34.9	31.0	10,400	9,000	Not done		33	31	20	18	6.6	5.9	15.0	16.7	1.0	0.8
41	367	354	12.7	11.9	36.7	34.3	10,000	9,400	Not done		27	16	4	4	8.2	6.1	12.7	14.6	0.9	1.1

B: Before A: After Normal range; Al-P: Case 1~13, 17~21, 24~31, 33~37, 40, 41: 2.7~10 U

Al-P: Case 14~16, 23, 32, 38, 39: 40~120 U

れなかった。

III. 考 案

近年数多くの抗生物質の開発がなされてきたが、尿路に形態的、機能的異常などの基礎疾患があって感染症を合併した複雑性尿路感染症の起炎菌は種々の薬剤に耐性を示すグラム陰性桿菌が主体をなしている^{3,4)}ので、この治療が問題となっている。われわれは複雑性尿路感染症41例に対し、*E. coli*、*Pseudomonas*、*Proteus*、*Serratia*、*Enterobacter*などに強い抗菌力をもつ Ceftizoxime を投与し、29例に臨床効果が得られた。われわれが分離しえた菌株のうち *E. coli* 15株 (31%)、*Pseudomonas aeruginosa* 9株 (18%)、*Proteus* 6株 (12%)、*Serratia* 5株 (10%) と *E. coli* が最も多かったが、*Pseudomonas aeruginosa*、*Proteus*、*Serratia* で約半数をしめていた。*E. coli* は全株消失したが特記すべきことは *Proteus*、*Serratia*、*Enterobacter*、*Citrobacter* を計14株分離し、このうち13株 (93%) が投与により消失したことで、これは全国集計の88%とともに従来の合成ペニシリン剤、セファロスポリン剤などに比較して非常に高い細菌消失率であった。疾患病態群別の治療成績では第1群 (単独感染でカテーテル留置例)、第5群 (混合感染でカテーテル留置例) がともに低い有効率であった。また第2群 (前立腺術後感染症) もやや低い有効率を示したが、これは腺腫摘除後の尿道粘膜の欠如した前立腺床の感染が治療に抵抗性を示すためと考えられている。

Ceftizoxime 投与後の血清中濃度について、Ccr が異なる例について測定したところ正常群、中等度障害群および高度障害群と障害度が高くなるに従って濃度が高くなり、半減期も遅延する傾向が観察された。尿中濃度に関しては個体差、疾患の相違および水分利尿などの影響があるため変動が大であると考えられたが、最高濃度は正常群で2,071 $\mu\text{g/ml}$ 、軽度障害群で1,507 $\mu\text{g/ml}$ と Ccr に応じた尿中濃度を示した。この傾向は時間の経過とともにほぼ平行して推移し、4時間後の尿中濃度ではそれぞれ575 $\mu\text{g/ml}$ 、403 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし軽度障害群においても4時間後の尿中濃度が MIC を上回っているから、十分に臨床効果が期待できる。また尿中回収率から考えて、腎障害例に対しても投与量、投与回数 を考慮すれば安全に使用できる薬剤であるという印象をもっている。

尿中濃度の測定と分離された菌株に対する Ceftizoxime の MIC の測定を行なった症例は15例で、分離菌は18株であった。これら18株中14株 (77.8%) は消失あるいは菌交代であったが臨床効果は15例中7例 (46.6%)

に有効であった。無効であった8例中7例は前立腺疾患 (前立腺肥大症あるいは前立腺癌) であり、うち5例は前立腺摘除術後の症例である。手術後における前立腺床の感染は起炎菌が消失してもその修復にはかなりの期間を要するもので、したがって尿所見の異常が長期間にわたって持続する。このことが細菌の消失率と臨床効果の間に大差がある理由と考えられる。

尿路感染症に対する化学療法においては薬剤の血中濃度とともに尿中濃度が重要な因子であって、尿中濃度が長時間にわたって細菌の MIC 以上の値を維持することが必要となる。この点では上述の15例、18株においていずれも投与後4時間までの尿中濃度が1 MIC 以上の値を持続したが、4株が持続した。しかし4株が分離された3例はいずれもカテーテル留置中の症例であった。このことは UTI 群別で第1および第5群の有効率が低いことも合わせて、薬剤濃度が菌の MIC を上まわっていてもカテーテルが留置されていれば菌が持続するか消失しても他の菌が出現する確率が高いことを裏づけている。さらに他の14株は全株消失していることから本剤は接種菌量が $10^8/\text{ml}$ のときの MIC を上まわる濃度を4時間以上持続すれば尿中細菌を消失させうると考えられ、尿路感染症に対する化学療法においては尿中濃度が重要な因子であることを示唆するものである。自覚的副作用は1例もみられなかった。臨床検査値では本剤投与後に3例で血清トランスアミナーゼの軽度上昇、1例で BUN の軽度上昇がみられたが、これらのうち、BUN の上昇は腎不全患者で数回の biopsy を施行した例であり、これが原因と考えられる。他の3例は本剤の影響が疑われるが、いずれも軽度で他のセファロスポリン系の薬剤でもよく経験するものである。

以上の成績から判断して、本剤は既存のセファロスポリン系抗生剤と比べて優れた効果を期待でき、安全性も高い薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK 749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 2) 大越正秋, 河村信夫, 岡崎敬司, 田崎 寛: 最近のグラム陰性桿菌に関する統計. *Chemotherapy* 25: 480~491, 1977
- 3) 熊沢浄一: 尿路感染分離菌の年次的変遷 (第5報). *西日泌尿* 33: 413~421, 1971
- 4) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 5) 河田幸道, 西浦常雄: 尿路感染症における化学療法剤の薬効評価法について, 第2報, 複雑性尿路感染症における薬効評価基準. *日泌尿会誌* 70 (5): 534~545, 1979

STUDIES OF CEFTIZOXIME IN UROLOGICAL FIELD

TAIJI KITANO, YOSUKE HATACHI, MOTOHIRO FUJII and HIROMI NIHIRA

Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

MITSURU NAKAHARA and TSUNEO SHIRAISHI

Urological Clinic, Matsuyama Red Cross Hospital

AKIHIRO YASUKAWA and TSUGURU USUI

Department of Urology,

Koseiren Onomichi General Hospital

HIROSHI NAKANO

Department of Urology,

Koseiren Hiroshima General Hospital

This study represents laboratory and clinical assessments of ceftizoxime.

Biodynamics of this new cephalosporin antibiotic were investigated in urological patients classified into three groups according to degree of renal dysfunction: (1) markedly impaired (endogenous clearance of creatinine (Ccr): <30 ml/min.), (2) moderately impaired (Ccr: 30 to <70 ml/min.) and (3) slightly impaired or normal (Ccr: ≥ 70 /min.). With increasing degree of renal dysfunction, the biological half-life of ceftizoxime tended to be prolonged and the urinary recovery rate to decrease.

Antimicrobial activity of ceftizoxime was assessed by comparison of its MICs against 50 *E. coli* and 21 *Serratia* clinical isolates from urinary tract infections with those of GM and CEZ. Both the *E. coli* and *Serratia* strains showed lower MIC values for ceftizoxime than those for GM or CEZ, thus indicating stronger antibacterial activity of ceftizoxime.

Forty-one patients with complicated urinary tract infections were treated with 500 mg i.v. of ceftizoxime twice daily for a period of 5 days. The ceftizoxime therapy produced an excellent clinical improvement in 12 cases, a moderate improvement in 17 and poor improvement in 12; thus an effectiveness rate of 71%.

Of a total of 49 bacterial isolates from the patients before therapy 41 (84%) became eradicated following the treatment and 8 strains persisted. Eradication occurred with all 15 *E. coli* strains, with 5 (56%) of 9 *Pseudomonas aeruginosa* strains and with 15 of 16 strains of various genera including *Serratia*, *Proteus vulgaris*, *P. rettgeri*, *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Citrobacter*.