

複雑性尿路感染症に対する Cefprozime (FK 749) の臨床的検討

藤村 宣夫・福川 徳三・淡河 洋一・黒川 一男

徳島大学医学部泌尿器科

(主任: 黒川一男教授)

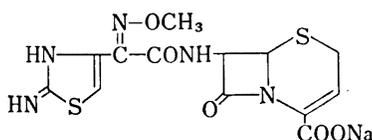
泌尿器科領域の複雑性尿路感染症24例(上部尿路感染症10例, 下部尿路感染症14例)に Cefprozime を1日1,000 mg(朝夕2回, 経静脈投与)5日間投与し,

- 1) 著効3例(12.5%), 有効16例(66.7%), 無効5例(20.8%)で, 79.2%の有効率を得た。
- 2) 細菌学的効果は31株中, 消失20株(64.5%), 存続11株で, なかでも *Serratia marcescens* は11株中, 7株(63.6%)消失した。また, CEZ 耐性(3濃度 disc)の18株中, 11株(61.1%)が消失し, 5株(22.2%)が減少した。
- 3) 副作用は1例もみられなかった。

Cefprozime は藤沢薬品工業株式会社において研究開発された新規セファロスポリン系抗生物質である。

本剤は既存のセファロスポリン系抗生物質と同様に広い抗菌スペクトルを有するが, 特に注目される点はグラム陰性菌に強力な抗菌力を持ち, とりわけ尿路感染症の主要菌種である *E. coli*, *Proteus sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia marcescens* に対しては今までにない優れた抗菌活性を示すことであろう¹⁾。このたび, われわれは泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に本剤を使用し, 臨床的検討を行なう機会を得たのでその成績を報告する。Cefprozime の化学構造式はつぎのとおりである。

Fig. 1 Structure of Cefprozime



投与対象と方法

投与対象は1979年2月から1979年10月までの間に, 徳島大学泌尿器科ならびに当科関連病院泌尿器科に入院していた複雑性尿路感染症を有する24例で, 疾患の内訳は上部尿路感染症10例(腎盂腎炎10例), 下部尿路感染症14例〔膀胱炎8例(症例11~18), 前立腺炎6例(症例19~24)〕である。なお, 基礎疾患は前立腺肥大症11例, 腎結石4例, 神経因性膀胱3例, 尿管結石2例, 腎盂腫瘍, 膀胱腫瘍, 膀胱尿管逆流, 膀胱腔瘻各1例であった。

年齢は26才から80才(平均59才)までであり, 投与方法は1回, 500 mgを朝夕2回, one shot 静注(20%糖

液または生食20 mlに溶解)または1.5~2時間の点滴静注(5%糖液または電解質液500 mlに溶解)し, 日数は全例5日間とした。全例とも他の抗菌剤および消炎剤は併用しなかった。

臨床効果判定基準

効果判定はUTI薬効評価基準²⁾に従って, 著効, 有効, 無効の3段階で行なった。

臨床成績

1) 慢性複雑性腎盂腎炎 (Table 1)

10例のうち, 著効1例, 有効7例, 無効2例で有効率は80%であった。

無効の2例は基礎疾患にサンゴ状腎結石と両側尿管結石を有する症例であった。

2) 慢性複雑性下部尿路感染症 (Table 2)

14例のうち, 著効2例, 有効9例, 無効3例で有効率は78.6%であった。

無効の3例は多数の膀胱結石を合併した神経因性膀胱を基礎疾患にもつ膀胱炎と前立腺摘出術後の前立腺床炎2例であった。

以上, 臨床成績をまとめると, 24例のうち, 著効3例, 有効16例, 無効5例で有効率は79.2%であった (Table 3)。

また, UTI薬効評価基準に従って疾患病態群別に効果判定を行なうと有効率は simple infection では83.3%, mixed infection では66.7%であり, カテーテル留置群の2例はともに有効例であった (Table 4)。

Table 1 Clinical summary of complicated

Case No.	Age Sex	Underlying disease	Administration method		Indwelling catheter
			Daily dose (g)	Duration (days)	
1	43 ♂	L-ureteral stone	0.5×2 (drip inf.)	5	-
2	69 ♂	L-renal stone B P H (Residual urine(+))	0.5×2 (one shot)	5	-
3	70 ♂	B P H (Residual urine(+))	0.5×2 (one shot)	5	-
4	58 ♀	Vesico-vaginal fistula (After ileal conduit)	0.5×2 (one shot)	5	+
5	67 ♀	L-renalpelvic tumor (After nephroureterectomy and partial cystectomy)	0.5×2 (one shot)	5	-
6	39 ♀	R-renal stone	0.5×2 (one shot)	5	-
7	26 ♀	Bilat-renal stone	0.5×2 (one shot)	5	-
8	76 ♂	B P H (After prostatectomy)	0.5×2 (one shot)	5	-
9	49 ♀	L-renal stone	0.5×2 (one shot)	5	-
10	51 ♂	Bilat-ureteral stone	0.5×2 (drip inf.)	5	-

細菌学的効果

投与前に分離され起炎菌と推定された31株中、消失したものは20株(64.5%)、存続したものは11株であり、投与後に新たに出現したものは *Pseudomonas fluorescens* 1株であった。

菌種別にみると *Serratia marcescens* は11株中、消失7株、存続4株、*E. coli* 4株はすべて消失、*Enterobacter* sp. は3株中、消失1株、存続2株、*Streptococcus faecalis* の2株では消失1株、存続1株、*Pseudomonas aeruginosa* 2株と *Proteus morgani* 2株はすべて存続し、*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* の各1株はいずれも消失した (Table 5)。

また、31株中、CEZ に対する感受性 (3濃度 disc)

upper UTI (Pyelonephritis)

Isolated organisms (cells/ml) (CEZ disc sensitivity)	WBC (counts/HF)	Symptom	Doctor's judgement	Judgement by UTI criteria	Side effect	Pre- treatment drug
<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ (-) —	15~20 2~4	Fever + —	Excellent	Excellent	—	CEX
<i>E. coli</i> 10 ⁵ (+) —	>100 10~20	Fever + —	Excellent	Good	—	—
<i>E. coli</i> 10 ⁶ (+) —	30~40 5~6	Fever + —	Excellent	Good	—	—
<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ (-) —	>100 10~15	Fever + —	Good	Good	—	CEX
<i>S. marcescens</i> 10 ⁶ (-) —	>100 15~20	Fever + —	Good	Good	—	—
<i>S. faecalis</i> 10 ⁴ (卅) —	50~60 5~9	/	Good	Good	—	—
<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ (-) —	>100 15~20	/	Good	Good	—	ABPC
<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ (-) <i>P. mirabilis</i> 10 ⁴ (卅) <i>E. aerogenes</i> 10 ⁴ (-) <i>S. marcescens</i> <10 ³ (-)	>100 10~15	Fever + —	Good	Good	—	—
<i>Enterobacter</i> sp. 10 ⁵ <i>Enterobacter</i> sp. 10 ³	40~50 15~20	/	Poor	Poor	—	—
<i>P. morgani</i> 10 ⁶ <i>P. morgani</i> 10 ⁴	50~100 10~20	Fever + —	Good	Poor	—	—

のわかった27株について、その推移をみると CEZ(卅)の4株と CEZ(+)の3株はすべて消失し、CEZ(+)の2株では消失1株、不変1株、CEZ(-)の18株では消失11株、減少5株、不変2株であった (Table 6)。

副作用

副作用については自・他覚的症状の出現したものは1

例もなく、臨床検査値においても血液像、肝、腎機能検査で本剤の影響と考える異常値は全く認められなかった (Table 7)。

かんがえ

近年、 β -lactamase に対する安定性を特徴とする β -lactam 系抗生物質の研究開発が盛況を呈しているが、

Table 2 Clinical summary of

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Administration method		Indwelling catheter
			Daily dose (g)	Duration (days)	
11	76 ♂	C. C. C. (BPH, Residual urine(+))	0.5×2 (one shot)	5	-
12	59 ♂	C. C. C. (BPH, Residual urine(+))	0.5×2 (drip inf.)	5	-
13	72 ♂	C. C. C. (B P H)	0.5×2 (drip inf.)	5	+
14	71 ♂	C. C. C. (Bladder tumor, After partial cystectomy)	0.5×2 (one shot)	5	-
15	31 ♀	C. C. C. (VUR, Bilat. ureterovesico neostomy)	0.5×2 (one shot)	5	-
16	46 ♂	C. C. C. (Neurogenic bladder, Residual urine(+))	0.5×2 (drip inf.)	5	-
17	48 ♀	C. C. C. (Neurogenic bladder, Residual urine(+))	0.5×2 (one shot)	5	-
18	26 ♂	C. C. C. (Neurogenic bladder, Bladder stone, Residual urine(+))	0.5×2 (one shot)	5	-
19	76 ♂	I. A. P. (B P H)	0.5×2 (drip inf.)	5	-
20	80 ♂	I. A. P. (B P H)	0.5×2 (drip inf.)	5	-
21	65 ♂	I. A. P. (B P H)	0.5×2 (one shot)	5	-
22	71 ♂	I. A. P. (B P H)	0.5×2 (one shot)	5	-
23	68 ♂	I. A. P. (B P H)	0.5×2 (one shot)	5	-
24	72 ♂	I. A. P. (B P H)	0.5×2 (one shot)	5	-

C. C. C.; Chronic complicated cystitis

I. A. P.; Infection after prostatectomy

complicated lower UTI

Isolated organisms (cells/ml) (CEZ disc sensitivity)	WBC (counts/HF)	Bladder Symptom	Doctor's judgement	Judgement by UTI criteria	Side effect	Pre- treatment drug
<i>E. coli</i> 10 ⁸ (++) —	30~40 1~2	$\frac{+}{-}$	Excellent	Excellent	—	—
<i>P. rettgeri</i> 10 ⁶ (-) —	20~30 0~3	$\frac{+}{-}$	Excellent	Excellent	—	—
<i>E. coli</i> 10 ⁸ (++) —	50~60 5~6		Excellent	Good	—	—
<i>P. putida</i> 10 ⁴ (-) —	30~40 5~9	$\frac{+}{-}$	Good	Good	—	ACPC
<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ (-) <i>S. marcescens</i> <10 ³	>100 2~5	$\frac{+}{-}$	Good	Good	—	CEX
<i>Acinetobacter</i> 10 ⁶ (-) <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ (-) <i>P. aeruginosa</i> <10 ³ (-)	>100 5~9		Good	Good	—	—
<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵ (+) <i>P. morgani</i> 10 ⁴ (-) <i>P. morgani</i> <10 ³	30~40 10~15	$\frac{+}{-}$	Good	Good	—	—
<i>Enterobacter</i> sp. 10 ⁸ (+) <i>S. marcescens</i> 10 ⁵ (-) <i>Enterobacter</i> sp. 10 ⁵	>100 40~50	$\frac{+}{+}$	Poor	Poor	—	CEZ
<i>S. marcescens</i> 10 ⁶ (-) —	30~40 7~8	$\frac{+}{-}$	Excellent	Good	—	PPA
<i>S. marcescens</i> 10 ⁵ (-) <i>S. marcescens</i> <10 ³	40~50 4~5	$\frac{+}{-}$	Good	Good	—	NA
<i>P. putida</i> 10 ⁴ <i>P. fluorescens</i> 10 ³	>100 15~20	$\frac{+}{-}$	Good	Good	—	CET
<i>S. marcescens</i> 10 ⁷ (-) <i>S. faecalis</i> 10 ⁷ (-) <i>S. faecalis</i> <10 ³	>100 10~15	$\frac{+}{-}$	Good	Good	—	CEX
<i>S. marcescens</i> 10 ⁶ (-) <i>S. marcescens</i> 10 ³	>100 30~40	$\frac{+}{-}$	Poor	Poor	—	CEZ
<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ (-) <i>P. vulgaris</i> 10 ⁴ (+) <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	50~60 20~30	$\frac{+}{+}$	Poor	Poor	—	CEZ

Table 3 Clinical results

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate(%)
Chronic complicated upper UTI	10	1	7	2	80.0
Chronic complicated lower UTI	14	2	9	3	78.6
Total (%)	24	3 (12.5)	16 (66.7)	5 (20.8)	79.2

Table 4 Overall efficacy classified by type of infection

	Group	No. of cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
			Type of infection	Simple or mixed				
Simple infection	1st group (Catheter indwelt)	2	11.1%	75%		2		100 %
	2nd group (Post prostatectomy)	4	22.2%			3	1	75 %
	3rd group (Upper UTI)	8	44.4%		1	5	2	75 %
	4th group (Lower UTI)	4	22.2%		2	2		100 %
	Sub total	18	100%		3	12	3	83.3%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)			25%				
	6th group (Catheter no indwelt)	6	100%			4	2	66.7%
	Sub total	6	100%			4	2	66.7%
Total		24		100%	3	16	5	79.2%

Table 5 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. marcescens</i>	11	7 (63.6)	4	
<i>E. coli</i>	4	4		
<i>Enterobacter</i> sp.	3	1	2	
<i>P. putida</i>	2	2		
<i>P. aeruginosa</i>	2		2	
<i>P. morgani</i>	2		2	
<i>S. faecalis</i>	2	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1		
<i>P. vulgaris</i>	1	1		
<i>P. rettgeri</i>	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>Acinetobacter</i>	1	1		
<i>P. fluorescens</i>				1
Total	31	20	11	1

Table 6 Correlation between disc sensitivity of organisms to CEZ and bacteriological response

Disc to CEZ	Bacteriological response			Total
	Eradicated	Decreased	Unchanged	
卅	4			4
卅	3			3
+	1		1	2
-	11	5	2	18
Total	19	5	3	27

Ceftizoxime もペニシリナーゼ型、セファロスポリナーゼ型 β -lactamase に安定であり、しかも今までのセファロスポリン系抗生物質と比べてはるかに強力な抗菌力を有するため¹⁾、本剤の臨床的効果が大きいと期待されていた。

以上のような理由から、われわれは本剤の特徴を確認するために対象を複雑性尿路感染症患者とし、臨床効果ならびに副作用の検討を行なった。

投与量はすべて1日1,000 mg を朝夕2回に分けて one shot 静注または点滴静注し、投与量別の効果の検討は行なわなかった。

まず、臨床効果についてみると上部尿路感染症（慢性複雑性腎盂腎炎）は80%、下部尿路感染症（慢性複雑性膀胱炎、前立腺床炎）は78.6%の有効率が得られ、複雑性尿路感染症に対する本剤の有効性は充分に実証されたとと言える。

病態群別にみても、化学療法が比較的に奏効しにくいカテーテル留置群や前立腺摘出術後の前立腺床炎においても、症例数は少ないがそれぞれ100%（有効2例）と75%（有効3例、無効1例）の有効率を得たことは特記すべきである。

細菌尿に対する効果においても、本剤がとくに強力な抗菌活性を示す *Serratia marcescens* 11株、*Proteus* sp. 5株、*E. coli* 4株、*Enterobacter* sp. 3株、*Klebsiella pneumoniae* 1株の24株中、16株（66.7%）が消失、4株（16.7%）が減少し、20株（83.3%）に効果がみられ *in vitro* の成績とよく一致した¹⁾。とりわけ、*Serratia marcescens* では11株中、消失7株、減少3株、不変1株で90.9%に抗菌作用がみられたことは既存のアミノ配糖体系抗生物質に勝る成績ではないかと考えられる³⁾。

また、起炎菌の CEZ 感受性は27株中のうち18株

（66.7%）が耐性を示し、複雑性尿路感染症におけるセファロスポリン系抗生物質の有用性が低下している昨今、これらの CEZ 耐性菌18株の Ceftizoxime 投与による消長は消失が11株（61.1%: *Serratia marcescens* 7株、*Enterobacter* sp. 1株、*Proteus rettgeri* 1株、*Pseudomonas putida* 1株、*Acinetobacter* 1株）、減少が5株（22.2%: *Serratia marcescens* 3株、*Pseudomonas aeruginosa* 1株、*Proteus morgani* 1株）で88.9%に細菌学的効果がみられたことは院内感染によって急増した *Serratia* 尿路感染症も含めたいわゆる既存の β -lactam 系抗生物質に強い抵抗を示す難治性尿路感染症の治療に明るい展望を与えるものであろう。

しかし、*Pseudomonas aeruginosa*（2株）では減少1株、不変1株、*Enterobacter* sp.（3株）では消失1株、不変2株で、1日1,000 mg 投与では満足すべき結果は得られなかった。

副作用は24例において1例も発現しなかった。

投与前に S-GOT が異常値を示した1例と BUN が異常高値を呈した8例についてみて投与後にさらに上昇したものはなく、1日1,000 mg、5日間投与における本剤の安全性も確認された。

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) 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 (50): 534~545, 1979
- 3) 藤村宣夫, 米田文男, 平石政治, 香川 征, 前林浩次, 齊木 喬, 米沢正隆: 複雑性尿路感染症におけるパニマイシン (点滴静注) の臨床的検討。基礎と臨床 12: 3645~3649, 1978

Table 7 Laboratory

Case No.	Age, Sex		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	GOT (I. U.)	GPT (I. U.)
1	43 ♂	B	404	12.3	36.8	9,500	17	17
		A	389	12.0	34.8	4,700	19	16
2	69 ♂	B					17	16
		A					16	20
3	70 ♂	B	423	13.8	38.4	9,600	28	21
		A	419	13.6	39.1	6,300	30	18
4	58 ♀	B						
		A						
5	67 ♀	B	372	11.4	34.4	7,300	23	4
		A	363	11.5	33.6	7,200	21	1
6	39 ♀	B	447	12.9	35.7	5,200	13	10
		A	430	12.2	36.0	4,900	13	8
7	26 ♀	B	421	11.8	35.8	6,400	12	17
		A	419	12.1	35.2	5,900	13	14
8	76 ♂	B	332	9.8	29.7	9,000	33	3
		A	386	11.5	34.8	7,900	20	8
9	49 ♀	B	416	13.6	40.0	8,200	29	18
		A	428	14.0	40.3	8,400	32	20
10	51 ♂	B	448	13.0	38.1	12,500	10	17
		A	436			8,600	19	16
11	76 ♂	B	402	12.6	39.0	6,200	39	29
		A	424	13.1	39.0	4,900	36	22
13	72 ♂	B	403	13.9	39.2	6,900	21	19
		A	412	14.1	40.1		22	16
14	71 ♂	B					19	12
		A					20	12
15	31 ♀	B	353	10.5	31.0	6,700	19	9
		A	349	11.2	30.6	5,600	20	11
16	46 ♂	B	338	10.8	13.6	7,800	15	10
		A	349	11.1	12.9	6,200	14	12
17	48 ♀	B	402	12.3	37.0	8,200	26	30
		A	453	13.9	39.0	6,700	29	29
18	26 ♂	B	445	14.2	43.0	6,100	18	16
		A	438	14.0	42.6	5,600	20	15
19	76 ♂	B						
		A						
20	80 ♂	B	362	11.6	36.2	6,800	42	29
		A	358	11.9	37.2	7,100	28	24
21	65 ♂	B	410	12.1	35.5	9,600	26	14
		A	378	12.3	32.9	9,800	21	8
23	68 ♂	B	413	13.1	37.2	9,100	36	32
		A	408	13.3	38.1	8,200	26	22
24	72 ♂	B	424				19	22
		A	412				20	12

findings

Al-P (K. A.)	T-Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
6.7		15.0	1.0			
5.9		13.0	0.9			
5.8	0.6	23.0		142.0	3.9	109
6.0		25.0				
		11.5	0.8	140.1	3.6	106
		12.4	1.0	139.2	4.0	102
8.0	1.0	16.0	0.8	136.9	4.2	100
0.5	0.6	13.0	0.7	138.9	4.2	103
6.2	0.5	28.0	0.8	142.5	3.9	113
5.2	0.5	19.0	0.8	141.6	4.0	108
7.4	0.4	15.0	0.7			
5.3	0.5	11.0	1.0			
0.9	0.4	26.0	2.0			
6.2	0.4	22.0	1.5			
5.4		12.3	0.9			
4.2		11.7	0.8			
5.7	0.3	34.0	2.5	145.5	4.2	111
6.2		25.0	1.7			
6.2		16.5	0.9	138.6	4.1	102
5.8		13.9	1.0	140.2	3.9	105
6.3		18.0	1.2			
7.9		17.0	1.0			
4.6	0.5	14.0	0.9	140.4	4.5	104
4.0	0.5	15.0	0.8	139.7	4.2	108
6.8		20.0	1.2			
5.2		19.0	0.9			
4.6		17.0	0.9			
5.8		15.0	1.0			
5.9		13.4	1.1	144.3	3.2	107
6.2		10.2	0.8	142.9	3.4	103
4.2		19.2	1.3			
3.9		18.3	1.0			
5.2		19.6	1.2			
4.1		14.8	1.3			
		24.0	1.2	136.9	4.3	97
		21.0	1.3			
5.0		16.1	0.8	138.2	3.9	99
4.2		14.2	0.7	140.2	4.0	101
		12.3	1.1	141.2	4.2	103
		13.8	0.9	140.6	3.9	105

CLINICAL STUDIES OF CEFTIZOXIME IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

NOBUO FUJIMURA, TOKUZOH FUKUKAWA, YOHICHI AGA
and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University

Ceftizoxime was administered to 24 cases diagnosed as complicated urinary tract infections. All patients received intravenous injection of 1,000 mg (twice a day) for 5 days.

- 1) Clinical results were excellent in 3 (12.5%), good in 16 (66.7%) and poor in 5 patients (20.8%) resulting in totally 79.2% of overall effectiveness rate.
- 2) In bacteriological response, eradication of organisms resulted in 20 (64.5%), and persistence in 11 (35.5%) out of 31 strains.
- 3) No side-effect was observed in this series.