

Ceftazidime の基礎的・臨床的検討

塚本 泰司・酒井 茂・長谷川昌子・熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科学教室

Ceftazidime (CAZ, SN401) の基礎的・臨床的検討を行ない、以下の結論を得た。

1) 抗菌力: *Escherichia coli* 25 株では、 10^6 cells/ml 接種において $1.56 \mu\text{g/ml}$ に 56%, 10^8 cells/ml 接種において $0.78 \mu\text{g/ml}$ に 76% が分布し、それぞれ 1 峰性のパターンを認めた。

Proteus mirabilis 25 株では、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、 10^6 cells/ml 接種において $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下、 10^8 cells/ml 接種において $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下にすべての株が分布した。

Indole (+) *Proteus* 25 株では、 10^6 cells/ml 接種において $0.1 \mu\text{g/ml}$ ~ $100 \mu\text{g/ml}$ まで広く分布したが、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に 84% が分布した。 10^8 cells/ml 接種においても同様のパターンであり、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に 88% が分布した。

Klebsiella pneumoniae 25 株では、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下にすべての株が分布し、そのピークは 10^6 cells/ml 接種において $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、 10^8 cells/ml 接種において $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

Serratia marcescens 25 株では、 10^6 cells/ml 接種において $0.2 \mu\text{g/ml}$ と $0.78 \mu\text{g/ml}$ にピークを有する 2 峰性の分布が認められたが、すべて $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。 10^8 cells/ml 接種においても 2 峰性の分布を示し、そのピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ にあり、すべて $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。

Pseudomonas aeruginosa 25 株では、 10^6 cells/ml および 10^8 cells/ml 接種においてそれぞれ $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下にすべての株が分布した。また、それらのピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

Enterobacter spp. 25 株では、 10^6 cells/ml、 10^8 cells/ml 接種ともそれぞれ $1.56 \mu\text{g/ml}$ ~ $200 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ ~ $100 \mu\text{g/ml}$ の広い分布が認められた。

他の薬剤との比較では、*P. aeruginosa* および *S. marcescens* に対し、 10^6 cells/ml、 10^8 cells/ml 接種の場合とも CAZ は、GM およびその他の cephem 系薬剤の抗菌力を上回った。

E. coli、*P. mirabilis*、Indole (+) *Proteus* および *K. pneumoniae* では、CAZ の抗菌力は Gentamicin、Latamoxef、Ceftriaxone とほぼ同程度であり、Cefoperazone、Cefotiam を上回ると思われた。

2) 臨床的検討: 複雑性尿路感染症 17 例、術創感染 1 例に CAZ の点滴静注を行なった。前者では著効 3 例、有効 13 例、無効 1 例で、有効率は 94.1% であった。また、後者の 1 例も主治医判定により有効とされた。

副作用は、CAZ が投与された 18 例全例において認められず、本剤に起因すると思われる臨床検査値異常もなかった。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は、英国 Glaxo 社で開発された非経口合成 cephalosporin 系抗生剤である (Fig. 1)。その特徴は、グラム陰性桿菌に対する優れた抗菌力を有することであるが、特に *Pseudomonas aeruginosa*、

Serratia marcescens に対するそれが注目されている。

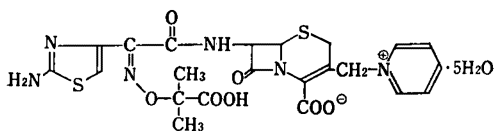
今回、われわれは本薬剤の抗菌力と臨床効果について検討を加えたのでその結果を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 対象および方法

尿路感染症を有する患者尿より分離した当教室保存株に対する抗菌力を測定した。測定を行なった菌種および菌株数は、*Escherichia coli* 25 株、*Proteus mirabilis* 25 株、Indole (+) *Proteus* spp. 25 株、*Klebsiella*

Fig. 1 Chemical structure of CAZ



pneumoniae 25 株, *Serratia marcescens* 25 株, *Pseudomonas aeruginosa* 25 株, *Enterobacter* spp. 25 株であった。最小発育阻止濃度 (MIC) は、化学療法学会標準法に従って測定した¹⁾。なお、同時に Ceftriaxone (CTRX), Cefoperazone (CPZ), Gentamicin (GM), Cefotiam (CTM), Latamoxef (LMOX) の MIC を測定し、CAZ と比較した。

P. aeruginosa に関しては、上述の *P. aeruginosa* とは別の 25 株 (当教室保存の尿路感染症を有する患者尿より得た株) に対する CAZ の MIC を GM, Cefsulodin (CFS) のそれと比較検討した。

2. 結 果

E. coli では、 10^8 cells/ml 接種において 14 株 (56%) が $1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布する 1 峰性のパターンを認めた。残りの 5 株 (20%) がそれぞれ $0.78 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し、1 株 (4%) のみが $6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布した。 10^6 cells/ml 接種においても同様の分布パターンであったが、ピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ にあり 19 株 (76%) の分布を認めた。残り 5 株 (20%) は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に、1 株 (4%) は $3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布した (Fig. 2)。

P. mirabilis では、接種菌量にかかわらず $0.39 \mu\text{g/ml}$ にピークを有する 1 峰性の分布パターンを認めた。すなわち、 10^8 cells/ml 接種においては $0.39 \mu\text{g/ml}$ に 19 株 (76%)、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に 4 株 (16%)、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ に 2 株 (8%) の分布があった。一方、 10^6 cells/ml 接種では、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ に 9 株 (36%)、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ に 14 株 (56%)、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に 2 株 (8%) の分布があった (Fig. 3)。

Indole (+) *Proteus* では、 $\leq 0.025 \mu\text{g/ml} \sim 100 \mu\text{g/ml}$ までに広く分布していたが、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に 10^8 cells/ml 接種において 21 株 (84%)、 10^6 cells/ml 接種において 22 株 (88%) が分布し、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上にそれぞれ 4 株 (16%)、3 株 (12%) のみが分布していた (Fig. 4)。

K. pneumoniae では、 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml 接種において 25 株すべてが $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、そのピークはそれぞれ $0.78 \mu\text{g/ml}$, $0.2 \mu\text{g/ml}$ にあった (Fig. 5)。

S. marcescens では、 10^8 cells/ml 接種において $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下に 19 株 (76%) が分布し、残り 6 株 (24%) はすべて $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。一方、 10^6 cells/ml 接種においても 10^8 cells/ml 接種と同様に大部分は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し (20 株, 80%)、残り 5 株もすべて $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した (Fig. 6)。

P. aeruginosa では、 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種ともほぼ同様の分布パターンを示した。前者では $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し、25 株すべてが $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以

下に分布していた。一方、後者では $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し、25 株すべてが $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の分布を示した (Fig. 7)。

Enterobacter spp. では、 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種とも広い MIC 分布を示した。前者では $1.56 \mu\text{g/ml} \sim 200 \mu\text{g/ml}$ の分布であり、ピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあ

Fig. 2 Antibacterial activity of CAZ against clinically isolated *E. coli* (25 strains)

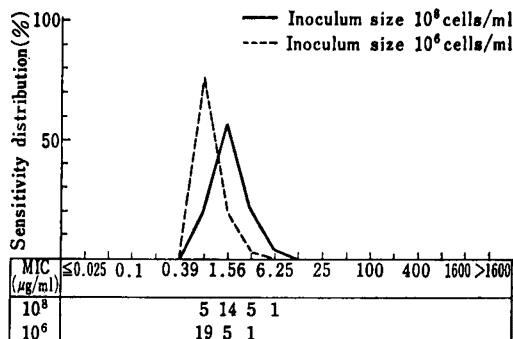


Fig. 3 Antibacterial activity of CAZ against clinically isolated *P. mirabilis* (25 strains)

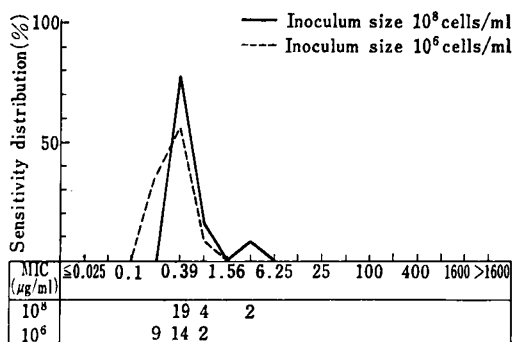


Fig. 4 Antibacterial activity of CAZ against clinically isolated Indole (+) *Proteus* spp. (25 strains)

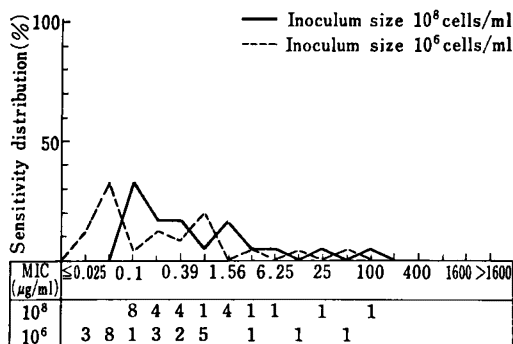


Fig. 5 Antibacterial activity of CAZ against clinically isolated *K. pneumoniae* (25 strains)

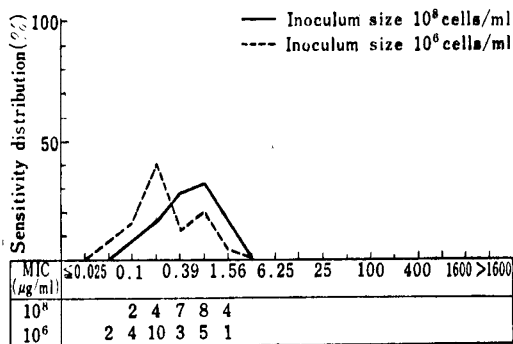


Fig. 6 Antibacterial activity of CAZ against clinically isolated *S. marcescens* (25 strains)

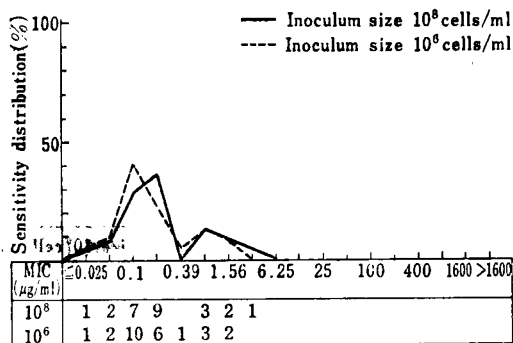
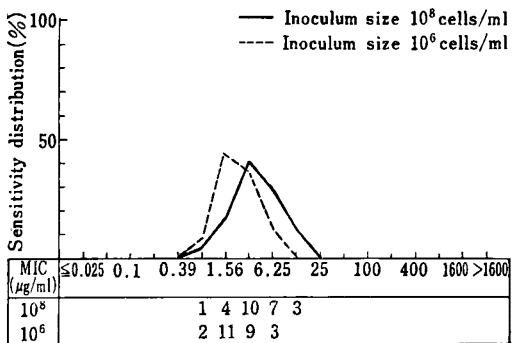


Fig. 7 Antibacterial activity of CAZ against clinically isolated *P. aeruginosa* (25 strains)



った。後者では $0.2\mu\text{g/ml}$ ~ $100\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $0.2\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 8)。

以上の各細菌の感受性分布を累積感受性率で示し、さらに他の抗生剤 CTRX, CPZ, GM, CTM, LMOX のそれと比較した (Fig. 9~22)。

E. coli では、 10^8cells/ml , 10^6cells/ml 接種とも

Fig. 8 Antibacterial activity of CAZ against clinically isolated *Enterobacter* spp. (25 strains)

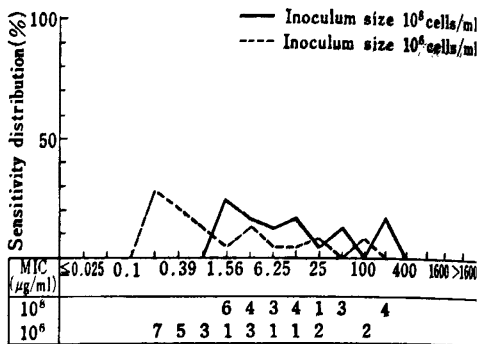


Fig. 9 Antibacterial activity of CAZ and other agents against *E. coli* (25 strains)

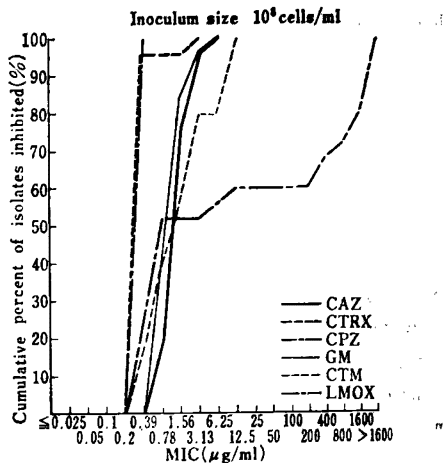
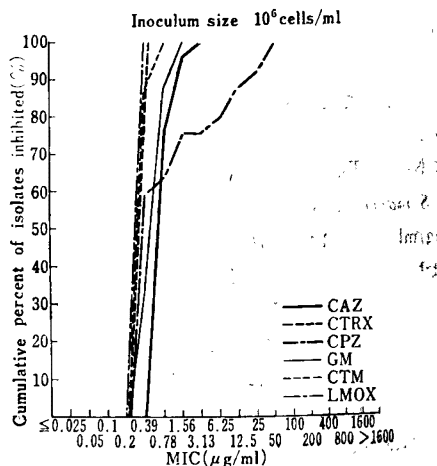


Fig. 10 Antibacterial activity of CAZ and other agents against *E. coli* (25 strains)



CAZ は GM とほぼ同様の抗菌力であったが、CTRX

Fig. 11 Antibacterial activity of CAZ and other agents against *P. mirabilis* (25 strains)

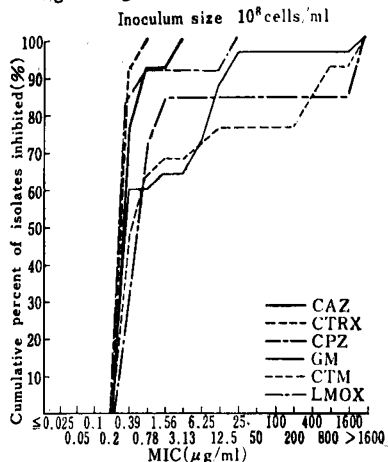


Fig. 12 Antibacterial activity of CAZ and other agents against *P. mirabilis* (25 strains)

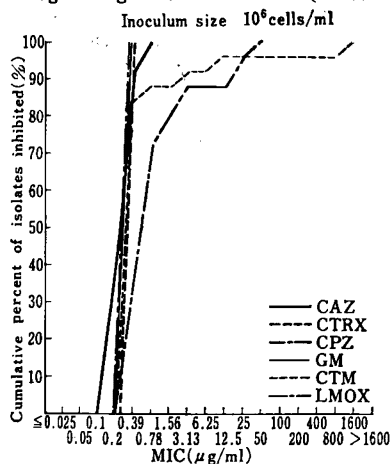


Fig. 13 Antibacterial activity of CAZ and other agents against Indole (+) *Proteus* spp. (25 strains)

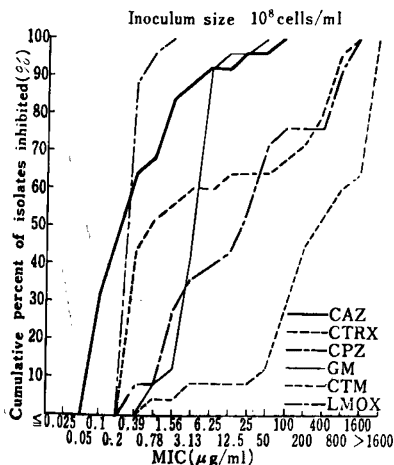


Fig. 14 Antibacterial activity of CAZ and other agents against Indole (+) *Proteus* spp. (25 strains)

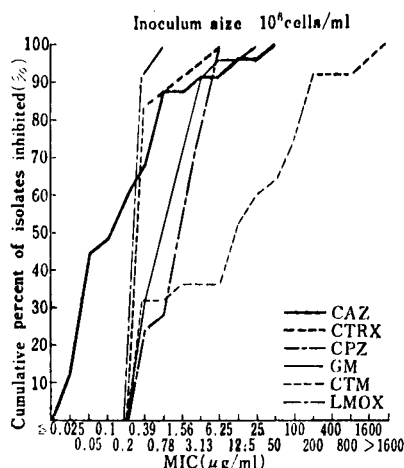
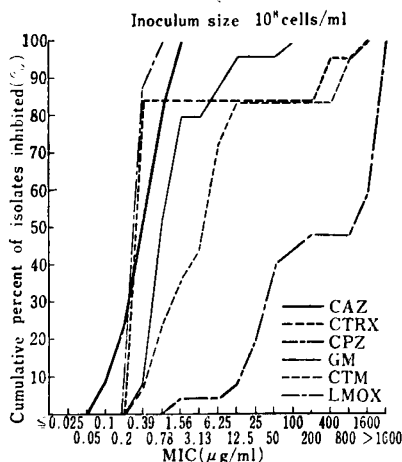


Fig. 15 Antibacterial activity of CAZ and other agents against *K. pneumoniae* (25 strains)



LMOX よりやや劣っていた (Fig. 9, 10)。

P. mirabilis では、 10^8 cells/ml 接種において CAZ は CTRX, LMOX とほぼ同様の抗菌力を示し、CPZ, GM, CTM よりやや優れていた (Fig. 11)。一方、 10^6 cells/ml 接種では CAZ は CTRX, GM, LMOX と類似の抗菌力を示したが、CPZ, CTM よりも優れた抗菌力であった (Fig. 12)。

Indole(+) *Proteus* では、 10^8 cells/ml 接種において CAZ は LMOX と GM の中間の抗菌力を示すと考えられたが、LMOX と比較すると $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布する割合は CAZ の方が多かった。また、CAZ は CTRX, CPZ, CTM よりも優れていた (Fig. 13)。 10^6 cells/ml 接種では、CTM を除けば CAZ, CTRX, CPZ, GM,

Fig. 16 Antibacterial activity of CAZ and other agents against *K. pneumoniae* (25 strains)

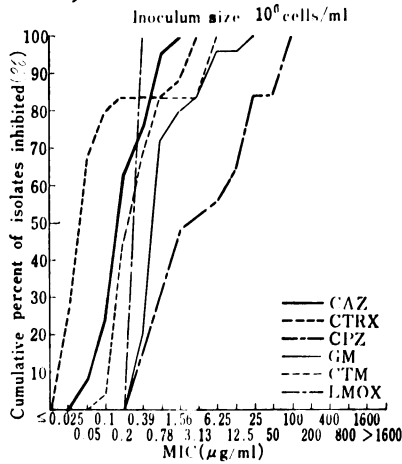


Fig. 17 Antibacterial activity of CAZ and other agents against *S. marcescens* (25 strains)

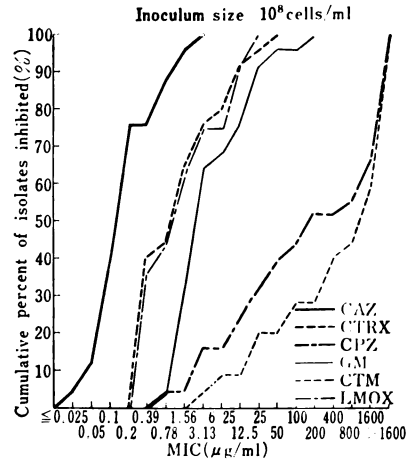


Fig. 18 Antibacterial activity of CAZ and other agents against *S. marcescens* (25 strains)

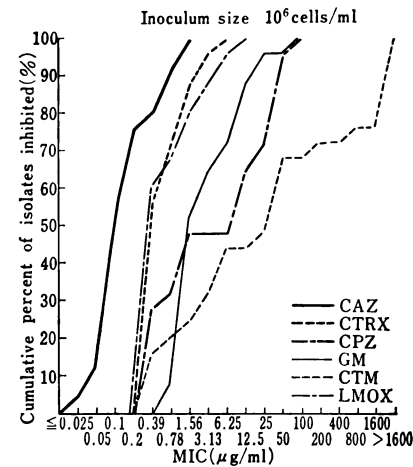


Fig. 19 Antibacterial activity of CAZ and other agents against *P. aeruginosa* (25 strains)

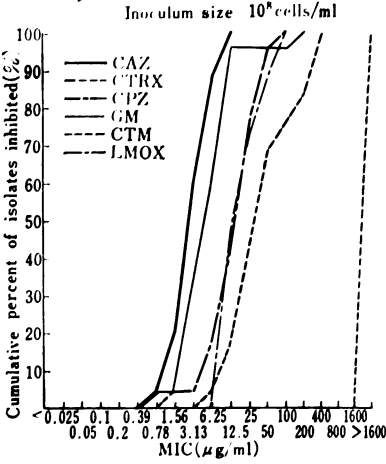


Fig. 20 Antibacterial activity of CAZ and other agents against *P. aeruginosa* (25 strains)

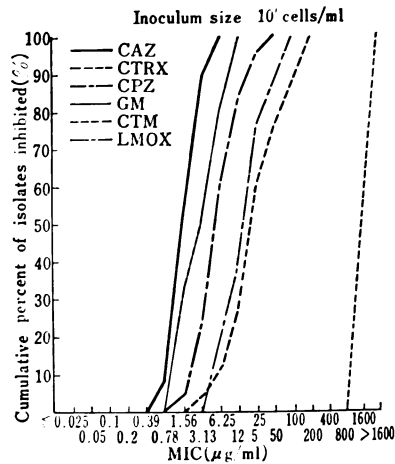


Fig. 21 Antibacterial activity of CAZ and other agents against *Enterobacter* spp. (25 strains)

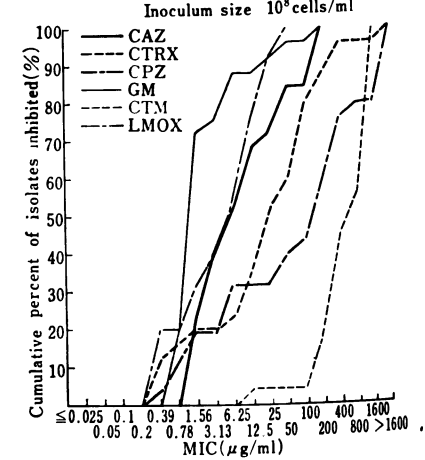


Fig. 22 Antibacterial activity of CAZ and other agents against *Enterobacter* spp. (25 strains)

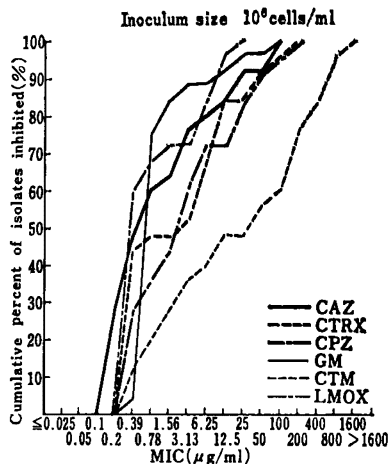
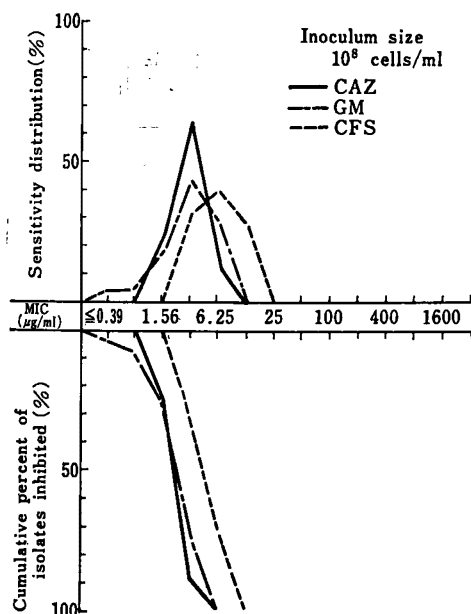


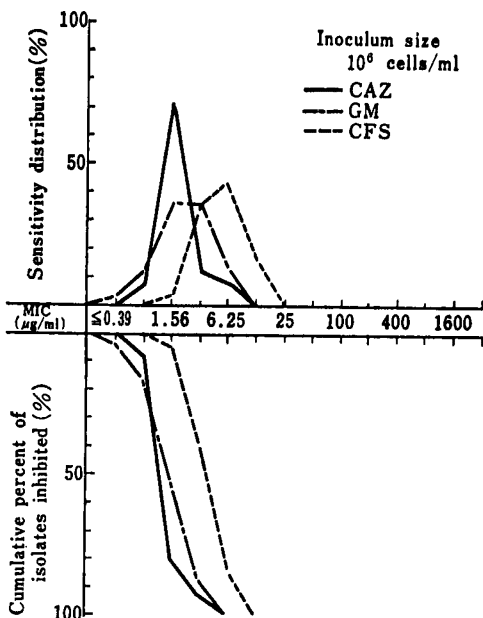
Fig. 23 Antibacterial activity of CAZ, GM and CFS against *P. aeruginosa* (25 strains)



LMOX とも良好な抗菌力を示した (Fig. 14)。

K. pneumoniae では、 10^8 cells/ml 接種において CAZ は GM, LMOX, CTRX と同様の抗菌力が認められたが、CTRX は耐性菌の割合が多かった。CTM はこれらと比較すると、やや抗菌力が劣った。また、CPZ では高度耐性菌の割合が多かった (Fig. 15)。 10^8 cells/ml 接種では CPZ を除けば CAZ, CTRX, GM, CTM, LMOX の抗菌力は、ほぼ同様であった (Fig. 16)。

Fig. 24 Antibacterial activity of CAZ, GM and CFS against *P. aeruginosa* (25 strains)



S. marcescens では、 10^8 cells/ml 接種において CAZ は他の抗生剤より明らかに優れた抗菌力を示した (Fig. 17)。また、 10^8 cells/ml 接種においても CAZ の抗菌力は、他の抗生剤を上回っていた (Fig. 18)。

P. aeruginosa では、 10^8 cells/ml, 10^8 cells/ml 接種において CAZ は GM の抗菌力を上回り、以下 CPZ, LMOX, CTRX の順に抗菌力が劣り CTM に対してはすべての株が高度耐性を示した (Fig. 19, 20)。

Enterobacter spp. では、 10^8 cells/ml, 10^8 cells/ml 接種とも GM, LMOX よりやや劣る抗菌力であったが、CTRX, CPZ, CTM よりは優れた抗菌力を示していた (Fig. 21, 22)。

さらに、*P. aeruginosa* のみ前述した株以外の 25 株 (当教室保存の尿路感染症を有する患者尿より得た株) で CAZ, GM, CFS に対する感受性分布、累積感受性率を検討してみると、 10^8 cells/ml, 10^8 cells/ml 接種のいずれの場合も GM とほぼ同様で、CFS よりやや優れた抗菌力を示した (Fig. 23, 24)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

慢性複雑性尿路感染症 17 例に CAZ 1 日 1.0~4.0 g を 2~3 回に分けて生理食塩液 250 ml に溶解後、点滴静注投与し、その臨床効果を検討した。臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第二版) に従って行なった²⁾。10 日間投与した症例 5, 6, 7, 10, 11, 13, 14 および

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CAZ

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		UTI evaluation	Side effect
					Dose(g/day)	Duration(day)		Species	Count		
1	72 M	Chronic cystitis Prostatic carcinoma	(+)	G-1	0.5 × 2	5	10-20 6-8	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	Moderate	None
2	47 M	Chronic pyelonephritis Hydronephrosis	(+)	G-1	0.5 × 2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	Moderate	None
3	39 M	Chronic cystitis Urethral stricture	(+)	G-1	0.5 × 2	5	5-9 5-9	<i>E. aerogenes</i> Neg.	10 ⁴	Moderate	None
4	68 F	Chronic pyelonephritis Hydronephrosis	(+)	G-1	0.5 × 2	5	#	<i>P. aeruginosa</i> Neg.	10 ⁴ †	Moderate	None
5	79 M	Chronic cystitis Prostatic carcinoma	(+)	G-1	0.5 × 2	10	30-40 10	<i>Streptococcus-D</i> Neg.	10 ⁴ †	Moderate	None
6	69 M	Chronic cystitis Metastatic bladder tumor	(+)	G-1	0.5 × 2	10	#	<i>S. marcescens</i> Neg.	10 ⁴ †	Moderate	None
7	26 M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	(+)	G-1	1.0 × 2	10	5-6 6-7	<i>P. vulgaris</i> Neg.	10 ⁴	Moderate	None
8	26 M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	(+)	G-1	1.0 × 2	5	#	<i>E. coli</i> Neg.	10 ⁴	Excellent	None
9	77 F	Chronic pyelonephritis Bladder tumor, Ureterostomy	(+)	G-1	1.0 × 3	5	10 5-9	<i>E. aerogenes</i> Neg.	10 ⁴ †	Moderate	None
10	61 M	Chronic pyelonephritis Ileal conduit	(-)	G-3	1.0 × 2	10	10 5-7	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ †	Poor	None
11	50 M	Acute pyelonephritis Bilateral renal stones	(-)	G-3	1.0 × 2	10	#	<i>S. marcescens</i> Neg.	10 ⁴	Moderate	None
12	10 M	Acute pyelonephritis Hydronephrosis	(-)	G-3	1.0 × 2	5	15-20 #	<i>E. coli</i> Neg.	10 ⁴ †	Moderate	None
13	38 F	Chronic pyelonephritis Bladder tumor, Colonic conduit	(-)	G-3	1.0 × 2	10	10-15 0-1	<i>P. aeruginosa</i> Neg.	10 ⁴ †	Excellent	None
14	49 M	Chronic pyelonephritis Bilateral hydronephrosis	(-)	G-3	0.5 × 2	10	10-29 +	<i>P. aeruginosa</i> Neg.	10 ⁴	Moderate	None
15	78 M	Acute pyelonephritis VUR, BPH	(-)	G-3	2.0 × 2	5	15-20 1-2	<i>Streptococcus-D</i> Neg.	10 ⁴	Excellent	None
16	22 M	Chronic cystitis Urethral stricture	(-)	G-4	1.0 × 2	10	#	<i>K. oxytoca</i> Neg.	10 ⁴	Moderate	None
17	36 F	Chronic cystitis Vesicovaginal fistula	(-)	G-4	1.0 × 2	5	5-6 8-10	<i>Streptococcus-D</i> Neg.	10 ⁴ †	Moderate	None
18**	63 M	Subcutaneous abscess due to wound infection			1.0 × 3	13		<i>P. aeruginosa</i> Neg.		Good***	None

* before treatment
after 5 days treatment
(except case 18)

** This is not the case with UTI.

*** Doctor's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of CAZ in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	3	3	8
Decreased			2	2 (11.8%)
Replaced				
Unchanged			1	1 (5.9%)
Efficacy on pyuria	3 (17.6%)	3 (17.6%)	11 (64.7%)	Case total 17 (100%)
	Excellent	3 (17.6%)	Overall effectiveness rate 16/17 (94.1%)	
	Moderate	13 (76.5%)		
	Poor	1 (5.9%)		

Table 3 Overall clinical efficacy of CAZ classified by type of infection

Group	No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness
1st group (Catheter indwelt)	9 (52.9%)	1	8	0	100%
2nd group (Post prostatectomy)	0				
3rd group (Upper UTI)	6 (35.3%)	2	3	1	83.3%
4th group (Lower UTI)	2 (11.8%)	0	2	0	100%
Total	17 (100%)	3	13	1	94.1%

Table 4 Bacteriological response of CAZ in complicated UTI

Isolated	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>P. aeruginosa</i>	6	3 (50.0)	3
<i>E. coli</i>	2	2 (100)	0
<i>S. marcescens</i>	2	2 (100)	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100)	0
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100)	0
<i>E. aerogenes</i>	2	2 (100)	0
<i>Streptococcus-D</i>	3	3 (100)	0
Total	17	14 (82.4)	3

* Regardless of bacterial count

18 についても、効果の判定は5日間投与終了時に行な
った。さらに術創感染を認めた1例に対しても本剤1日
3.0gを3回に分けて生理食塩液 250 ml に溶解後、点
滴静注投与したが、この判定は主治医判定によった。

副作用に関しては18例において、自他覚症状、所見、
さらに症例 12 を除く全例に CAZ 投与前後の一般検血、
血液生化学検査を施行し、異常の有無を検討した。

2. 結 果

Table 1 に CAZ を投与した慢性複雑性尿路感染症 17

例、術創感染症1例の詳細を示した。総合臨床効果は慢
性複雑性尿路感染症では、著効3例(17.6%)、有効13
例(76.5%)、無効1例(5.9%)で有効率は94.1%で
あった(Table 2)。術創感染症の1例では、起因菌の消
失が投与後13日目に認められ、臨床的に有効と判定さ
れた。

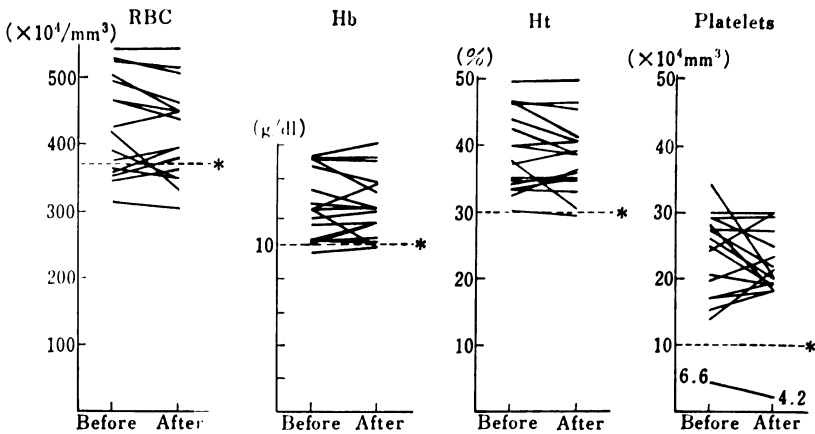
疾患病態群別の検討では、カテーテル留置症例(1st
group)での有効率は100%であり、その他の上部尿路
感染症(3rd group)では1例無効例を認めたが83.3%
の有効率であった。その他の下部尿路感染症(4th gro-
up)では有効率が100%であった(Table 3)。

一方、起因菌では *P. aeruginosa* が6株、*E. coli*,
S. marcescens 各2株、*P. vulgaris*, *K. oxytoca* 各1
株、*E. aerogenes* 2株、*Streptococcus-D* 3株が分離
された。これらに対する細菌学的効果を検討してみると、
存続したのは *P. aeruginosa* の3例のみで、消失率
は82.4%であった(Table 4)。なお、術創感染症の1
例も *P. aeruginosa* が分離されたが、これも CAZ 投与
13日目に消失した。

3. 副作用

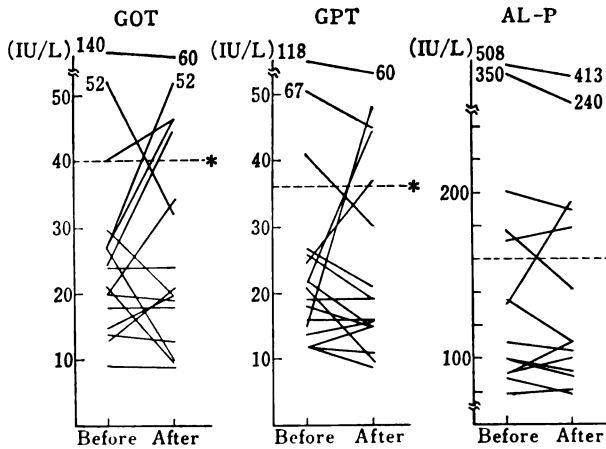
CAZ 投与によると思われる自他覚症状の出現は18例

Fig. 25 Hematological findings before and after CAZ administration



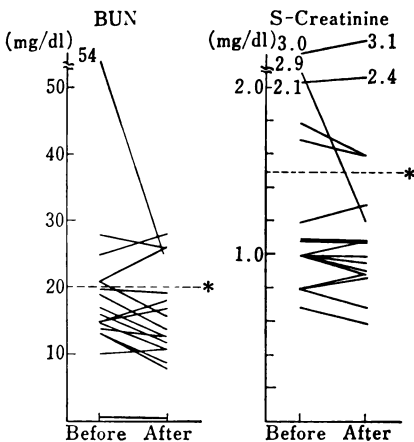
*Lower limit of normal value

Fig. 26 Liver function before and after CAZ administration



*Upper limit of normal value

Fig. 27 Renal function before and after CAZ administration



*Upper limit of normal value

皆無であった。CAZ 投与前後の検査所見の変化を Fig. 25~27 に示した。一般検血で投与 5 日後に RBC, Hb, Ht の低下を認めた症例 (症例 9) があったが、これは膀胱腫瘍よりの出血のためで本剤とは無関係であった。

また、肝機能検査において GOT, GPT の正常値を上回る上昇を認めた例が 3 例 (症例 9, 15 および 18) あったが、本剤投与前にも 1~2 回異常値を示していたことがあり、本剤との直接的な関係はないものと思われた。また、1 例 (症例 1) に AL-P の正常値を超える上昇を認めたが、広範な骨転移を有する前立腺癌症例であり、この上昇は骨転移によるものと思われた。

腎機能検査ではいずれの例においても本剤によると思われる異常はなく、24 時間クレアチニンクリアランスが 35 l/day 前後の中等度腎障害を有していた例 (症例 6) においても投与後の悪化は認められなかった (1.0 g/day 投与)。

III. 考 察

1. 抗菌力

CAZ の特徴がグラム陰性桿菌、特に *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対する優れた抗菌力にあることは既述したが、われわれの検討からもこの点は十分に首肯し得る。

すなわち、*S. marcescens* では 10^8 cells/ml 接種の場合、全株が $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止され、また、 10^6 cells/ml 接種ではさらに全株が $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止されている。MIC₅₀ で検討しても 10^8 cells/ml 接種では CAZ の場合、 $0.2\mu\text{g/ml}$ であったのに対し、CTRX, LMOX とも $1.56\mu\text{g/ml}$ であり、GM では $3.13\mu\text{g/ml}$ となり CAZ の MIC₅₀ はこれらの他の薬剤の $1/8 \sim 1/16$ の低濃度であった。 10^6 cells/ml 接種においてもこの傾向は同様であり、CAZ の *S. marcescens* に対する抗菌力は GM より優れており、また CTRX, LMOX などのいわゆる第3世代の cephem 系薬剤よりも優れているといえる。VERBIST ら⁹⁾ も Cefotaxime (CTX) と比較すると CAZ の *S. marcescens* に対する抗菌力の方が 3~4 倍優れていたと報告している。

P. aeruginosa に対する抗菌力は、従来の cephem 系薬剤のそれをはるかに上回ることが指摘されているが、今回のわれわれの検討においてもこのことが明らかとなった。すなわち、 10^6 cells/ml 接種の場合、MIC₅₀ は CAZ が $3.13\mu\text{g/ml}$ であったが、これは GM の $6.25\mu\text{g/ml}$ を上回っていた。さらに、他の cephem 系薬剤と比較するとその抗菌力の優れていることがより明らかである。 10^8 cells/ml 接種の場合も MIC₅₀ は CAZ で $1.56\mu\text{g/ml}$, GM で $3.13\mu\text{g/ml}$ と GM を上回り、他の cephem 系薬剤との比較でも、 10^6 cells/ml 接種の場合と同様の傾向であった。

VERVIST ら⁹⁾ の臨床分離株での比較では、CAZ の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は Tobramycin とほぼ同様、CFS の2倍、Piperacillin (PIPC) の5倍、CTX の10倍であったとしている。CFS との比較では、われわれの検討においても 2~4 倍 CAZ の抗菌力 (MIC₅₀ での比較) が優れていた。O'CALLAGHAN ら¹⁰⁾ も PIPC, GM, Amikacin などとの比較では CAZ が最も優れた抗菌力を示したとしている。また、WISE ら¹¹⁾ は CAZ の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は、CTX の8倍、HARPER ら¹²⁾ は CTX の11倍、GM の6倍であったとしている。いずれの場合においても、CAZ は aminoglycoside 系抗生剤と同程度ないしはそれを上回る *P. aeruginosa* に対する抗菌力を示しており、従来の cephem 系薬剤にない強い *P. aeruginosa* に対する抗菌力を有していることが明らかである。

一方、他のグラム陰性桿菌である *E. coli*, *P. mirabilis*, Indole(+) *Proteus*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. に対しても GM, LMOX, CTRX とほぼ同程度、さらには CPZ, CTM を上回る優れた抗菌力が認められ、これらの点より CAZ はグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を有し、特に *P. aeruginosa*, *S. marcescens* に対してその傾向が強いと考えられる。

しかしながら、グラム陽性球菌に対する抗菌力は従来の cephem 系薬剤と比較すると弱いことが指摘されている⁹⁾。

2. 臨床的検討

CAZ の臨床的評価を起因菌の種類、細菌学的効果、総合臨床効果などから検討してみると、*P. aeruginosa* を分離した尿路感染症6例では1例に投与後存続が認められたが、残り5例では3例が消失、2例が減少し、これらの例では有効と判定された。したがって、CAZ の優れた抗菌力が臨床にも反映されたと考えられる。*P. aeruginosa* に対する細菌学的効果は、化学療法学会総会新薬シンポジウムでの報告⁷⁾においても、その消失率は71.6%と良好な結果が示されている。

他の起因菌で投与後存続した株はなく、また総合臨床効果も11例すべて有効以上という結果であった。*Streptococcus-D* が分離された3例においても、有効以上の結果が得られたことは注目に値すると思われる。

疾患病態群別に検討してもカテーテル留置群が100%の有効率を示し、これはわれわれが検討した薬剤においては従来認められなかった有効率であった。化学療法学会総会新薬シンポジウムの報告⁷⁾においても、この第1群の有効率は74.1%ときわめて良好な結果が得られている。また、第3群、第4群での有効率はそれぞれ83.3%、100%という結果であり、総合有効率においても化学療法学会総会新薬シンポジウム⁷⁾の結果を上回る成績であった。

副作用は18例で検討したが、CAZ によると思われるものは認められず、軽度の肝障害を有していた2例(症例5および13)においても、投与後の増悪は認められなかった。また、腎機能へ与える影響も少なく、24時間クレアチンクリアランスが35l/day前後の中等度腎機能障害例(症例6)に対しても、投与後の増悪はなかった。したがって、副作用の点からみても安全に投与し得る薬剤であると考えられる。

以上基礎的検討において、CAZ は従来の cephem 系薬剤より *P. aeruginosa*, *S. marcescens* に対する優れた抗菌力を有し、さらに aminoglycoside 系薬剤のそれと同程度ないしはそれを上回る抗菌力を認めることができる。また、臨床的検討においても抗菌力を反映した優

れた治療効果が得られ、さらに副作用が認められなかったことは、臨床的有用性が高いことを示唆するものと判断できる。

文 献

- 1) MIC 測定法改訂委員会：最少発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 2) 大越正秋, 他：UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 3) VERBIST, L. & J. VERHAEGEN : GR-20263, a new aminothiazolyl cephalosporin with high activity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. Antimicrob. Agents Chemother. 17 : 807~812, 1980
- 4) O'CALLAGHAN, C. H.; P. ACRED, P. B. HARPER, D. M. RYAN, S. M. KIRBY & S. M. HARDING : GR20263, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. Antimicrob. Agents Chemother. 17 : 876~883, 1980
- 5) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD : Comparison of *in vitro* activity of GR20263, a novel cephalosporin derivative, with activities of other beta-lactam compounds. Antimicrob. Agents Chemother. 17 : 884~889, 1980
- 6) HARPER, P. B. & S. M. KIRBY : The *in vitro* properties of GR20263—a highly active broad-spectrum cephalosporin with anti-pseudomonal activity. Drugs Exptl. Clin. Res. 7 : 179~187, 1981
- 7) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。SN401 (Ceftazidime), 東京, 1982

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFTAZIDIME

TAIJI TSUKAMOTO, SHIGERU SAKAI, MASAKO HASEGAWA
and YOSHIKI KUMAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

Ceftazidime, a new antibacterial agent, was studied *in vitro* and clinically. The results were as follows :

1) Antibacterial activity

Ceftazidime was shown to have excellent antibacterial activity against clinically isolated *E. coli*, *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa*. It also had relatively high activity against clinically isolated *Enterobacter* spp. .

Its antibacterial activity against *S. marcescens* and *P. aeruginosa* was more prominent than those of gentamicin and other cepheims. This is a unique advantage of ceftazidime, because the activity of other cepheims against *S. marcescens* and *P. aeruginosa* has not been superior to that of gentamicin.

2) Clinical studies

Seventeen patients with complicated urinary tract infections were treated with ceftazidime at a daily dose of 1.0~4.0 g by drip infusion for 5 or 10 days. One patient with postoperative wound infection received ceftazidime at a daily dose of 3.0 g for 13 days. In the former 17 cases, excellent clinical response was achieved in 3, moderate in 13. The overall clinical efficacy rate was 94.1%. The latter case showed good clinical response. As for side effects, no patient showed either subjective or objective symptoms attributable to the administration of ceftazidime.

In hematogram or blood chemistry after the administration of ceftazidime, no abnormal values were observed.