

複雑性尿路感染症をもつ高齢者における Ceftazidime (SN401) による治療経験

中 内 浩 二・秋 間 秀 一

東京都養育院付属病院泌尿器科

注射用新抗生物質 Ceftazidime (CAZ, SN401) を 11 例の高齢者の複雑性尿路感染症に対し投与した。3 例の脱落例を除く 8 例において、1 例が両側腎癰をもつ関係上、9 疾患の総合臨床効果の検討を行なうことができた。この結果、著効 1、有効 3、無効 5 で有効率は 44.4% であった。

CAZ が、*P. aeruginosa*, *S. marcescens* に有効であるということから、本治療はこの両菌種を主目標として行なったものである。

投薬前に分離された両菌種の MIC をみると、1 例を除くすべての株で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、大きな効果が期待されたが、総合臨床効果、起因菌に対する効果はそれほどではなく、高齢者であること、基礎疾患がかなり高度であることなどのためと考えられたが、他方、本剤の投与期間を延長したならば、と考えさせる症例もみられた。

副作用には GOT, GPT, Al-Pase の一時的上昇の 1 例のほか、Al-Pase 上昇の 1 例、好酸球上昇の 3 例がみられたが、いずれも臨床上の問題は認められなかった。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は英国 Glaxo 社で開発されたアミノアゾール基をもつ非経口セファロスポリン剤である。本剤は広範囲な抗菌スペクトラムをもち、グラム陽性菌に対する抗菌力は他のセファロスポリン剤よりも弱い、グラム陰性菌に対しては、*Serratia*, *Pseudomonas* を含めた各菌種に対し、他のセファロスポリン剤よりも明らかに優れた抗菌活性を示すという¹⁾。特に、グラム陰性菌の産生する各種 β -lactamase に極めて安定であり、特定の菌由来の酵素によって特異的に分解されることはないという¹⁾。副作用に関しては、動物実験、臨床試験などの成績より、CET とほぼ同程度であろうと予想されている¹⁾。

このたび、本剤を老年者の複雑性尿路感染症患者の治療に用いる機会を得たので、その成績を報告する。

I. 対象および治療、検査方法

1. 治療対象

治療の対象として東京都養育院付属病院に入院加療中の複雑性尿路感染症をもつ患者 11 例を選んだ。本院の特殊性に基づき、全対象は老年者であり、最高 91 歳、最低 68 歳、平均 78.2 歳であり、男性 10 例対女性 1 例であった。基礎疾患は Table 1 に示したように、前立腺肥大症が 7 例と多く、このなかには神経因性膀胱の合併したもの 2 例と、尿管結石を伴ったもの 1 例が含まれている。ほかに、神経因性膀胱に尿管・膀胱結石の合併した 1 例、膀胱癌 2 例、前立腺癌 1 例があり、膀胱癌 2 例では両側尿管皮膚瘻形成術が施されていたため、右腎尿を別々に検査の対象とした。感染症は慢性膀胱

炎 10 例で、うち 2 例が急性腎盂腎炎を伴ったものであり、尿管皮膚瘻の患者は両側慢性腎盂腎炎であった。起因菌の目標を *Serratia*, *Pseudomonas* においたため、両者による感染症が大部分を占めた。

2. 治療、検査方法

全例に、CAZ 500 mg を 1 日 2 回、5 日間連続で投与したが、投与経路は、6 例では生食溶解液による静注法をとり、5 例で 0.5% 塩酸リドカイン 5 ml に溶解して筋注法を行なった。

各症例に対して投与開始前および投与終了直後に、尿細菌、尿沈渣、血算、生化学、肝機能、CRP などの検査を行なった。

また、投与中の自覚症状の変化、体温変化などにも気をつけて観察、記載するよう心掛けた。

分離菌の MIC は新日本実業株式会社東京研究所で測定した。

II. 治療成績

CAZ 投与の効果判定は、UTI 薬効評価基準（第 2 版）のうちの複雑性尿路感染症における薬効評価基準に従った²⁾。本基準によると 11 症例のうち 3 症例において、治療前の分離菌に関し患者条件を満たし得なかったので脱落例とし、治療効果は残りの 8 例で評価した。他方、副作用は全 11 例で観察することができた。脱落例のうち 2 例は治療前の分離菌の菌数不足ないし菌陰性のものであるが、他の 1 例は検査手続が不全で採尿以前に 1 回のみ投薬をしてしまった症例で、後述のように、本来なら有効例に入れてもよいかもしれない症例であっ

Table 1 Clinical results of CAZ in the patients with UTI

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment		Organism	Bacteriuria*		Pyuria* (/hpf)	Clinical effect	Side effect	Remarks
				Dose (g × /day)	Route		Count (cells/ml)	MIC(μg/ml)				
1	78 M	Chronic cystitis BPH (post op. 20days)	G-2	0.5 × 2	i.v.	5	>10 ⁴ (-)	1.56 1.56	# #	Moderate	(-)	
2	74 M	Chronic cystitis BPH (post op. 40days)	G-2	0.5 × 2	i.v.	5	>10 ⁴ (-)	0.39 0.78	# #	Moderate	(-)	Concurrent drug: MINO**
3	78 M	Chronic cystitis Acute pyelonephritis Bladder cancer	G-5	0.5 × 2	i.v.	5	>10 ⁴ (-)	12.5 1.56 200 200 200 1.56 1.56 >200	# #	Poor	(-)	
4	69 M	Chronic cystitis BPH Neurogenic bladder	G-1	0.5 × 2	i.v.	5	>10 ⁴ (-)	1.56 N.T. N.T. N.T.	# ±	Poor	(-)	
5	88 M	Chronic cystitis BPH	G-5	0.5 × 2	i.v.	5	>10 ⁴ (-)	N.T. N.T. N.T. N.T.	+ -	Moderate	(-)	
6	91 M	Chronic cystitis BPH (post op. 1 month) Bilat. ureteral stone	G-6	0.5 × 2	i.m.	5	>10 ⁴ (-)	0.78 N.T. N.T. N.T.	# -	Excellent	(-)	
7	68 M	Chronic pyelonephritis (Bilat.) Bladder cancer Bilat. ureterostomy	right: G-1 left: G-5	0.5 × 2	i.m.	5	>10 ⁴ (-)	N.T. N.T. N.T. N.T. N.T. N.T. N.T. N.T.	right: # left: ±	right: Poor left: Poor	(-)	
8	71 F	Chronic cystitis Bladder stone (post op. 2.5 month) Ureteral stone (CVA) Neurogenic bladder (CVA)	G-1	0.5 × 2	i.m.	5	>10 ⁴ (-)	1.56 1.56	# #	Poor	(-)	
9	71 M	Chronic cystitis BPH Neurogenic bladder (CVA)		0.5 × 2	i.m.	5	4 × 10 ⁴ (-)	6.25	#	Drop out	(-)	
10	88 M	Chronic cystitis BPH		0.5 × 2	i.m.	5	<1 × 10 ⁴ (-)	N.T. N.T.	# #	Drop out	(-)	
11	84 M	Chronic cystitis Acute pyelonephritis Prostatic cancer		0.5 × 2	i.v.	5	(-)	N.T.	+ ±	Drop out	(-)	

* Before treatment

After treatment

** MINO : minocycline

Table 2 Overall clinical efficacy of CAZ in complicated UTI (0.5g×2/day, 5 days treatment)

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1		2	3 (33.3%)
Decreased				0
Replaced	1			1 (11.1%)
Unchanged		2	3	5 (55.6%)
Efficacy on pyuria	2 (22.2%)	2 (22.2%)	5 (55.6%)	Case total 9 (100%)
Excellent	1 (11.1%)		Overall effectiveness rate 4 / 9 (44.4%)	
Moderate	3 (33.3%)			
Poor(or Failed)	5 (55.6%)			

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

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (33.3%)			3	0 %
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (22.2%)		2		100 %
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)					
Sub total		5 (55.6%)		2	3	40 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (33.3%)		1	2	33.3%
	6th group (No catheter indwelt)	1 (11.1%)	1			100 %
	Sub total	4 (44.4%)	1	1	2	50 %
Total		9 (100%)	1	3	5	44.4%

た。

1. 総合効果判定

全症例に関する詳細なデータを Table 1 に示し、総合効果判定を Table 2 にまとめた。細菌尿に関する効果では、陰性化 3、減少 0、菌交代 1、不変 5 であり、膿尿に対する効果は、正常化 2、改善 2、不変 5 であり、両者をまとめた総合臨床効果は、著効 1、有効 3、無効 5 で、著効、有効を併せた有効率は 44.4% であった。

2. 疾患病態群別効果判定

感染症の病態および主たる感染部位により群別し、各群の効果をみると (Table 3)、各群別症例数が非常に少なく、これにより傾向を云々することは無謀 と思えるが、ただ、カテーテル非留置の症例のみでは、無効例が

皆無であった。これらは 3 例とも前立腺肥大症の経尿道的前立腺切除後の症例である。

3. 起因菌に対する効果

Serratia および *Pseudomonas* を主たる対象として患者を選んだわけであるが、Table 4 のように、*S. marcescens* では 6 例中 4 例が陰性化しており、残る 2 菌株も UTI 薬効評価基準では不変の範囲内だが、ともに少なくとも 10³ cells/ml 台に減少した。他方、*P. aeruginosa* は 2 例とも不変であった。症例 1~8 より分離された菌を菌数を問わずすべて対象とすると、16 菌株のうち 9 株が陰性化し、陰性化率は 56.3% であった。さらに、複数菌感染例より分離された菌に限定した場合、11 菌株のうち 7 株が陰性化し、陰性化率は 63.6% であ

った。ちなみに、菌数 10^4 cells/ml 以上と考えられるもののみについて考えると、13 菌株中 6 株が陰性化されたことになり、陰性化率は 46% であった。治療後の出現菌は、*P. cepacia* 1, *Enterococcus* 1, *S. aureus* 1,

Table 4 Bacteriological response to CAZ in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. marcescens</i>	6	4 (66.7%)	2
<i>P. aeruginosa</i>	2	0 (0%)	2
<i>Acinetobacter</i>	1	0 (0%)	1
<i>Enterococcus</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>S. aureus</i>	1	0 (0%)	1
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	0
α - <i>Streptococcus</i>	1	1 (100%)	0
	16	9 (56.3%)	7

* Persisted: regardless of bacterial count

Table 5 Strains* appearing after CAZ treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>P. cepacia</i>	1
<i>Enterococcus</i>	1
<i>S. aureus</i>	1
YLO	2

*: Regardless of bacterial count

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in CAZ treatment

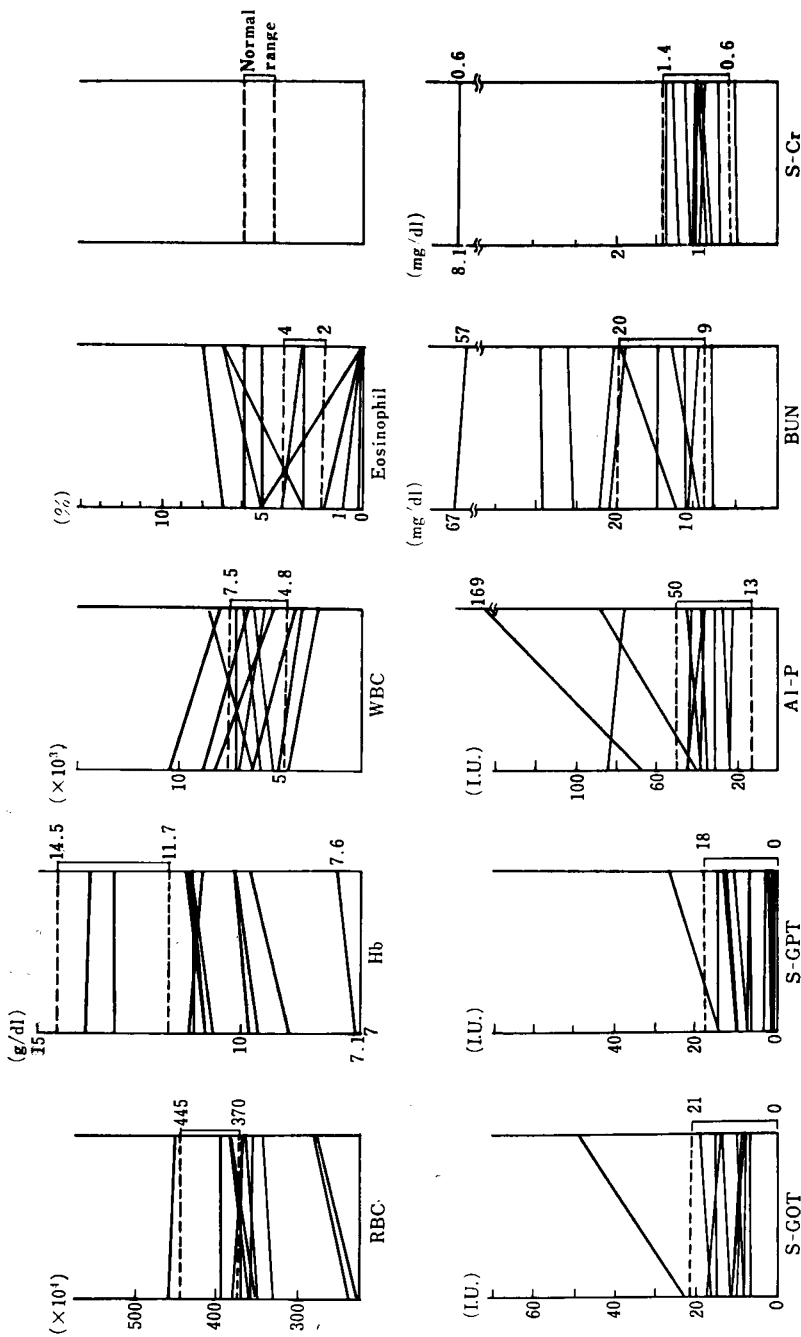
Isolate	MIC(μ g/ml) Inoculum size 10^6 cells/ml									Total
	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>S. marcescens</i>	2/2	1/2								3/4
<i>P. aeruginosa</i>		0/2								0/2
<i>S. aureus</i>								1/1		1/1
	2/2	1/4						1/1		4/7 (57.1%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 7 Laboratory findings before and after CAZ treatment

Case No.	Age Sex	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4$)		WBC ($\times 10^3$)		Eos. (%)		Platelet ($\times 10^4$)		S-GOT (I.U.)		S-GPT (I.U.)		Al-P (I.U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		CRP	
		b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	78 M	32.3	35.0	10.6	11.3	355	381	7.0	5.9	5	5	44.8	32.2	11	9	5	5	39	35	10	13	0.8	0.9	-	-
2	74 M	33.9	35.4	11.2	11.2	336	347	5.3	4.6	3	3	21.8	17.3	6	7	1	2	23	22	13	20	0.7	0.7	2+	+
3	78 M	21.5	23.9	7.1	7.6	255	284	8.6	6.3	2	0	17.7	11.6	10	8	9	12	41	85	67	57	8.1	6.0		
4	69 M	41.4	39.4	13.1	13.0	463	450	6.0	6.4	5	7	13.9	16.7	11	14	9	12	30	30	8	8	0.9	0.8	+	+
5	88 M	25.8	28.7	8.8	9.5	261	289	4.7	3.2	6	6	13.8	12.1	16	19	6	8	38	44	21	19	1.0	0.9	4+	+
6	91 M	33.5	32.1	11.2	10.8	381	361	6.4	4.2	4	3	18.4	16.3	8	10	1	1	36	38	23	21	0.8	0.9	+	-
7	68 M	29.8	30.4	9.9	10.0	368	373	7.6	5.5	3	7	40.0	37.0	8	8	3	3	45	41	15	15	1.0	0.9	2+	2+
8	71 F	41.0	40.5	13.8	13.7	396	394	6.0	8.4	7	8	25.0	19.4	11	8	6	5	84	75	11	11	0.5	0.5		
9	71 M	32.7	33.9	10.8	11.3	352	364	7.3	7.3	0	0	33.4	26.9	17	14	15	13	41	37	11	10	1.2	1.3	+	-
10	88 M	32.1	34.6	10.8	11.4	358	388	10.6	8.0	1	0	49.8	45.5	13	13	1	1	22	24	29	29	1.4	1.4	2+	3+
11	84 M	31.5	31.4	9.8	10.0	355	355	5.0	4.0	5	0	10.9	11.7	22	47	14	24	66	169	26	27	1.0	1.0	4+	3+

Fig. 1 Laboratory findings before and after CAZ treatment



6. 副作用

副作用は 11 例の全症例について検討することができた。臨床症状に関しては、特に問題とすべきものはみられなかった。臨床検査値に関しては Table 7 に全成績を記し、Fig. 1 にその一部を図示した。血算、血液像の関係では、好酸球の割合が軽度上昇したものが 3 例（症例 4, 7, 8）にみられたが、臨床的には何ら問題はないようであった。肝機能検査では、症例 11 に GOT, GPT, Al-Pase の上昇がみられた。本症例は前立腺がん患者であるが、骨転移、肝転移とも認められていない。投薬後 12 日の検査では GOT, GPT とも正常化し、Al-Pase も下降しており、約 1 か月後には Al-Pase も投与前値に戻っている。Al-Pase がもともとやや高値であったことが何か関係しているかもしれないが、本剤の影響による変化であることは充分に考えられた。このほか症例 3 の膀胱癌患者でも Al-Pase の一時上昇がみられており、1 か月後に元に戻っている。

III. 考 按

CAZ は、グラム陰性桿菌に幅広いスペクトルをもつ。なかでも、aminoglycoside 系以外の薬剤には、一部を除きおおむね耐性であり、しかも、Gentamicin 耐性菌さえも出現してきているという *Pseudomonas* と *Serratia* の両菌種にも強力な効果が期待されるという。今回、われわれは CAZ を使用する機会を得たので、*Pseudomonas* および *Serratia* による尿路感染症を主目標とした治験を行なった。なお、臨床治験実施要綱では静注法がとられているが、本剤の血中濃度推移からみて可能であると考え¹⁾、一部に筋注法を行なった。

この結果、*P. aeruginosa* に対する成績は 2 例とも菌存続し、臨床的にも無効であった。*S. marcescens* に対しては、6 例中 4 例が陰性化し、臨床的には 3 例が有効以上、3 例が無効であったが、無効の 2 例においても菌数減少をみた。

また、脱落とした症例 10 では、Carindacillin 約 20 日間の投与にかかわらず菌陰性化をみなかった状態で CAZ の使用を開始したわけであるが、手違いにより投

薬前の尿培養検査が遅れ、第 1 回目の CAZ 投与後約 24 時間後に採尿検査したが、既に *S. marcescens* は陰性化し、1 回のみの注射で効果があったと考えたくなる症例であった。

これらの成績を MIC と関連づけて観察すると、 4×10^8 cells/ml の菌数故に脱落例とした症例 9 の *P. aeruginosa* の MIC が接種菌量 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml でそれぞれ 6.25, 25 μ g/ml であった以外は、*P. aeruginosa* および *S. marcescens* とも MIC 1.56 μ g/ml 以下であり、充分な治療効果が期待されたにもかかわらず、MIC 1.56 μ g/ml の *S. marcescens* 1 株、*P. aeruginosa* 2 株には無効であった。そして、存続した *S. marcescens* 1 株の MIC は 1.56, 1.56 μ g/ml、*P. aeruginosa* の 1 株の MIC は 1.56, 12.5 μ g/ml ということで、MIC と臨床効果に不一致がみられている。無効例は、当然高齢者であり、しかも、基礎疾患が膀胱萎縮、尿管逆流現象を伴った膀胱癌（症例 3）、膀胱全切除後の両側腎瘻（症例 7）、神経因性膀胱を伴った前立腺肥大症（症例 4）、あるいは尿路結石症（症例 8）ということが、これらの現象の説明になるかもしれない。また、一部症例では投薬期間を延長すれば、よりよい効果が得られるかもしれず、今後この点につき、さらに検討を加えたいと考える。

副作用に関しては、好酸球軽度上昇の 3 例と、GOT・GPT・Al-Pase 上昇の 1 例、Al-Pase 上昇の 1 例がみられたのみで、臨床上大きな問題はなかった。

投与経路を静注法以外に筋注法をとったことに関しては、症例数が少ないため、今回はその優劣に関する論評は差控える。

文 献

- 1) 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
- 2) UTI 研究会（代表 大越正秋・河村信夫）：UTI 薬効評価基準（第 2 版）。Chemotherapy 28: 321~341, 1980

CLINICAL EXPERIENCE WITH CEFTAZIDIME IN THE TREATMENT OF COMPLICATED UTI IN THE AGED PATIENTS

KOJI NAKAUCHI and SHUICHI AKIMA

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Ceftazidime (CAZ, SN401) was administered to treat 11 aged patients with complicated urinary tract infections and overall clinical efficacy was assessed in 9 infections in 8 patients including 1 with bilateral nephrostomy. Three patients were excluded from the assessment as dropout cases. The evaluation result was 'excellent' in 1 case, 'good' in 3 and 'poor' in 5, with the efficacy rate of 44.4%.

Based on the data showing high effectiveness of CAZ in *P. aeruginosa* and *S. marcescens*, this study was conducted mainly on these bacteria.

Although MICs of CAZ for the strains of these organisms isolated before the administration of CAZ were 1.56 µg/ml or lower in all the strains except for 1, the overall clinical efficacy and antibacterial activity of the drug against the causative organisms were not so high as had been expected. This was partly attributed to high ages of the patients and partly to comparatively serious underlying diseases in the patients. There were, however, several cases in which better result could have been obtained with longer duration of the treatment with CAZ.

As to side effects, transient rise in GOT, GPT and Al-P levels in 1 case, transient rise in Al-P level in 1 case and eosinophilia in 3 cases were observed, but there was no clinical problem.