

## 泌尿器科領域における Ceftazidime の臨床的検討

岸本幸一・小野寺昭一・鈴木博雄・清田 浩・町田豊平

東京慈恵会医科大学泌尿器科

新しく開発された注射用セフェム系抗生剤 Ceftazidime (CAZ, SN 401) を複雑性尿路感染症計 13 例に使用し、その臨床的有効性を中心に検討した。

疾患の内訳は慢性複雑性膀胱炎 11 例、慢性複雑性腎盂腎炎が 2 例であった。尿路感染症の基礎疾患としては、膀胱腫瘍が 4 例、前立腺肥大症が 4 例と最も多く、次いで前立腺癌 2 例で、その他膀胱結石例、膀胱腔瘻に尿路変更した例、膀胱腫瘍に神経因性膀胱を合併した症例がそれぞれ 1 例であった。

投与方法は本剤 1.0g を 1 日 2 回点滴静注または one shot 静注で 5 日間行ない、UTI 薬効評価基準に従って効果判定を行なった。

複雑性尿路感染症 13 例の総合臨床効果は著効例はなく、有効 8 例、無効 5 例で有効率 62% であった。主な分離起炎菌の細菌学的效果は *S. marcescens* 4 株中 3 株に、*P. aeruginosa* 4 株中 1 株、*S. faecalis* 2 株中 1 株、*Klebsiella* 2 株中 2 株、*S. epidermidis* 2 株中 2 株が消失し、全体に良好な成績が得られ、総合した細菌学的效果は 19 株中 13 株が消失し、その菌消失率は 68% であった。

副作用として本剤投与後 5 日目に下痢を起こした症例が 1 例あったが、投与終了後下痢は消失した。この症例より糞便を採取して、*C. difficile* の分離および毒素産生の有無について調べた結果、CPE 陽性、抗 *C. difficile* 血清陽性で本剤との関連が示唆された。また投与前後で末梢血液所見、肝機能、腎機能のチェックを行なったが本剤の影響と思われる異常は認められなかった。

Ceftazidime (CAZ, SN 401) は英国グラクソ社で開発された注射用セフェム系抗生物質で、その化学構造式は Fig. 1 に示すように、7 位側鎖に aminothiazolyl carboxypropyl oxyimino 基を、3 位側鎖に pyridine 環を有している。本剤は従来のセフェム系抗生剤に比べ各種細菌產生の  $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を示し、従来のセフェム剤に対し耐性であった、*P. aeruginosa*, *Serratia* および Indole 陽性 *Proteus* に対しても優れた抗菌力を示すといわれている<sup>1,2)</sup>。特に *P. aeruginosa* に対しては、Gentamicin (GM) と同程度あるいはそれ以上の抗菌力を示すとされている。

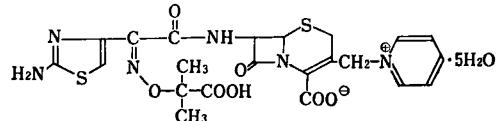
薬剤の吸収排泄の面では、本剤は筋注、静注によって速やかに吸収され、その半減期が 90~120 分と長く、体内で未変化体のまま大部分が尿中へ排泄されるといわれている<sup>3)</sup>。

今回、私達は泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に本剤を使用する機会を得たので、臨床効果について検討し報告する。

### I. 対象および投与方法

対象とした症例は、東京慈恵会医科大学附属病院泌尿器科の入院患者計 13 名で、男子 12 名、女子 1 名であ

Fig. 1 Chemical structure of CAZ



った。年齢分布は 41 歳から 78 歳まで平均年齢は 67 歳であった。

疾患の内訳は慢性複雑性膀胱炎 11 例、慢性複雑性腎盂腎炎が 2 例であった。尿路感染症の基礎疾患としては、膀胱腫瘍が 4 例、前立腺肥大症 4 例と最も多く、次いで前立腺癌 2 例で、その他膀胱結石例、膀胱腔瘻に尿路変更した例、膀胱腫瘍に神経因性膀胱を合併した例がそれぞれ 1 例であった。

また、複雑性尿路感染症を UTI 研究会の疾患病態群別に従って分類すると<sup>4)</sup>、G-1 群 5 例、G-4 群 2 例、G-5 群 4 例、G-6 群が 2 例という内訳であった。

投与方法は本剤 1 回 1.0g を 1 日 2 回点滴静注、または One shot 静注にて行ない、投与期間は全例 5 日間投与とした。

### II. 効果判定

効果の判定は UTI 薬効評価基準（第 2 版）<sup>4)</sup>に従い、

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CAZ

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment			Pvuria*	Bacteriuria*	Evaluation	Side effects	
					Dose (g×day)	Route	Duration (day)					
1	67	M	C.C.C. B.T.	G-1	1 g×2	d.i. + i.v.	5	+	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 <sup>4</sup>	Moderate	(-)
2	75	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	1 g×2	d.i. + i.v.	5	# +	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> GPR	10 <sup>7</sup> <10 <sup>4</sup>	Moderate	(-)
3	67	M	C.C.C. Bladder stone	G-1	1 g×2	d.i. + i.v.	5	#+ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	Poor	(-)
4	74	M	C.C.C. Prostatic cancer	G-1	1 g×2	d.i. + i.v.	5	# #	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 <sup>7</sup>	Moderate	(-)
5	60	M	C.C.C. B.T.	G-1	1 g×2	i.v.	5	-# +	<i>S. faecalis</i> (-)	10 <sup>4</sup>	Moderate	(-)
6	52	M	C.C.C. B.T.	G-4	1 g×2	d.i. + i.v.	5	+	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 <sup>4</sup>	Moderate	(-)
7	78	M	C.C.C. Neurogenic bladder B.T.	G-4	1 g×2	i.v.	5	#+ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>7</sup>	Poor	(-)
8	75	M	C.C.C. Prostatic cancer	G-5	1 g×2	d.i. + i.v.	5	+	<i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i> (-)	10 <sup>5</sup>	Moderate	(-)
9	74	M	C.C.C. B.P.H.	G-5	1 g×2	d.i. + i.v.	5	+	<i>Klebsiella</i> spp. <i>S. marcescens</i> (-)	10 <sup>4</sup>	Moderate	(-)
10	71	M	C.C.C. B.P.H.	G-6	1 g×2	d.i. + i.v.	5	# #	<i>Klebsiella</i> spp. <i>S. marcescens</i> GPR	10 <sup>4</sup> ≥10 <sup>3</sup>	Poor	(-)
11	69	M	C.C.C. B.P.H.	G-6	1 g×2	i.v.	5	#+ ++	<i>S. faecalis</i> GNR <i>S. faecalis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>7</sup>	Moderate	(-)
12	41	M	C.C.P. B.T. Ureterocutaneostomy	G-5	1 g×2	d.i. + i.v.	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp.	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	Poor	Diarrhea
13	67	F	C.C.P. Ureterocutaneostomy Vesicovaginal fistula	G-5	1 g×2	d.i. + i.v.	5	# -	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. morganii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> , GPR	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	Poor	(-)

\* Before

After

膿尿と細菌尿を指標として、その推移に基づき、著効(excellent), 有効(moderate), 無効(poor)の3段階に分けて判定した。

### III. 成績

#### 1. 臨床効果

各症例に対する成績はTable 1に示した。症例1から11までが慢性複雑性膀胱炎症例、症例12および13が慢性複雑性腎盂腎炎症例である。いずれも尿路に何らかの基礎疾患有しており、13例中10例が術後の尿路感染症症例であった。またカテーテル留置症例が9例と多

かった。

また、膿尿に対する効果は、正常化1例(8%), 改善3例(23%)であり、細菌尿に対する効果は消失6例(46%), 減少2例(15%)であった。

以上をまとめてみると総合臨床効果は著効例ではなく、有効8例、無効5例で有効率62%という成績であった(Table 2)。

UTI研究会の疾患病態群別にみた臨床効果ではG-1群(単独感染、カテーテル留置群)に対しては有効4例、無効1例で有効率80%, G-4群(単独感染、下部

Table 2 Overall clinical efficacy of CAZ in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		1	5	6 (46%)
Decreased		2		2 (15%)
Replaced			1	1 ( 8%)
Unchanged	1		3	4 (31%)
Efficacy on pyuria	1 ( 8 %)	3 (23%)	9 (69%)	Case total 13
<input type="checkbox"/> Excellent	0			Overall effectiveness rate 8 / 13 (62%)
<input type="checkbox"/> Moderate	8 (62%)			
<input type="checkbox"/> Poor(or Failed)	5 (38%)			

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

Group		No. of (Percent) cases (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	5 (38%)	0	4	1	80 %
	2 nd group (Post prostatectomy)					
	3 rd group (Upper UTI)					
	4 th group (Lower UTI)	2 (15%)	0	1	1	50 %
Sub total		7 (54%)	0	5	2	71 %
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	4 (31%)	0	2	2	50 %
	6 th group (No catheter indwelt)	2 (15%)	0	1	1	50 %
	Sub total	6 (46%)	0	3	3	50 %
Total		13 (100%)	0	8	5	62 %

尿路感染症)に対しては2例中有効1例、無効1例で有効率50%, G-5群(混合感染、カテーテル留置群)に対しては4例中2例有効で有効率50%, G-6群(混合感染、非カテーテル留置群)に対しては2例中1例有効で有効率50%という成績であった(Table3)。

## 2. 細菌学的効果

今回の治験に際し、起炎菌として得られた細菌は19株でこれらの細菌に対するCeftazidimeの細菌学的效果をTable4に示した。

起炎菌では *S. marcescens* が4株、*P. aeruginosa* が4株と多く、次いで *S. faecalis* 2株、*Klebsiella* 2株、*S. epidermidis* 2株、その他 *P. morganii*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *Streptococcus*, 同定不能なGNRがそれぞれ1株であった。その細菌学的効果は全体に良好で細菌の存続したのは *Streptococcus* 1株、*S. faecalis* 2株の内1株、*S. marcescens* 4株の内1株、*P. aeruginosa* 4株の内3株であった。以上をまとめると19株中13株消失、存続が6株で細菌学的消失率は68%であった。

Table 4 Bacteriological response to CAZ  
in complicated UTI

Isolates	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100)	0
<i>S. faecalis</i>	2	1 (50)	1
<i>Streptococcus</i>	1	0	1
<i>Klebsiella</i>	2	2 (100)	0
<i>P. morganii</i>	1	1 (100)	0
<i>S. marcescens</i>	4	3 (75)	1
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100)	0
<i>C. freundii</i>	1	1 (100)	0
<i>P. aeruginosa</i>	4	1 (25)	3
GNR.	1	1 (100)	0
Total	19	13 (68)	6

## IV. 副作用

症例 No. 12 で投与 5 日目に下痢がみられたが、投与終了後下痢は消失した。この症例の糞便を採取して *C. difficile*

*difficile* の分離および抗体について調べた結果、菌は分離されなかつたが、抗 *C. difficile* 陽性、CPE 陽性であった。しかし本症例の一般状態は良く重篤な副作用ではなかつた。他に自覚的副作用を示した症例はなく、また末梢血液所見、肝機能、腎機能などの臨床検査値に関して本剤投与前後で影響のみられた症例はなかつた (Table 5)。

## V. 症 案

グラム陰性桿菌による尿路感染症は、年々その重要性を増しつつあり、その占める割合も泌尿器科入院患者の 90% に及んでいる。

こうした背景を基礎として、日常的なグラム陰性桿菌である *E. coli*, *Klebsiella*, *Indole* 陰性 *Proteus* などの菌に対して有効な β-ラクタム剤の開発がすすみ、臨床に提供されてきている。しかし一方では、弱毒菌とされながら多くの薬剤に耐性を示す *P. aeruginosa*, *S. marcescens* および *Indole* 陽性 *Proteus* などのグラム

Table 5 Laboratory findings before and after CAZ administration

Case No.	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm $^3$ )	S-GOT (U/ml)	S-GPT (U/ml)	Al-P (B-L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1	B 411	13.4	38.5	4,700	32	18	144	11.9	0.8	139	4.0	106
	A 468	15.6	45.5	6,100	23	15	150	18.9	0.9	138	4.3	103
2	B 339	11.2	31.5	4,100	15	10	109	15.8	1.0	144	4.4	106
	A 387	12.7	35.7	5,100	18	14	134	17.3	0.9	141	4.9	103
3	B 408	13.4	38.5	7,200	23	16	256	19.3	0.8	140	4.5	101
	A 451	14.5	42.3	9,400	25	16	275	18.4	1.0	141	4.4	99
4	B 260	7.9	23.3	6,800	74	17	1,035	16.4	1.1	128	4.3	103
	A 302	9.4	26.8	8,900	52	19	918	16.0	1.0	136	4.6	103
5	B 400	13.5	40.1	6,000	30	40	240	18.0	1.0	140	4.0	101
	A 423	13.4	40.3	5,000	28	38	246	19.1	1.2	136	4.2	101
6	B 447	14.8	41.6	5,000	39	40	120	9.3	1.0	149	4.2	104
	A 499	17.0	46.5	5,500	31	34	120	16.9	1.0	137	4.3	100
7	B 436	13.3	39.1	6,100	30	20	200	11.4	1.0	136	3.9	108
	A 430	13.0	39.0	6,000	26	30	210	11.0	1.0	140	4.0	106
8	B 441	13.9	39.4	7,500	24	22	163	11.2	1.0	138	3.9	103
	A 436	14.4	39.5	8,600	35	28	147	11.5	1.0	138	4.1	97
9	B 318	11.0	30.4	5,400	25	17	159	12.1	1.0	139	3.5	105
	A 312	10.2	30.2	6,400	19	10	163	11.3	1.1	142	4.7	108
10	B 439	14.7	39.7	8,800	24	21	191	12.5	0.6	136	4.2	102
	A 435	14.0	39.7	11,400	19	19	229	16.2	0.7	139	4.5	104
11	B 473	16.2	46.6	6,700	25	20	211	11.0	0.9	140	3.8	107
	A 432	14.8	42.9	6,000	26	21	211	12.2	0.9	138	4.2	109
12	B 423	12.9	36.8	5,300	38	49	250	10.3	0.9	144	3.4	108
	A 441	14.7	40.7	8,600	40	50	248	10.0	1.0	140	3.6	106
13	B 413	12.2	35.8	5,300	37	31	302	12.6	1.2	138	4.3	107
	A 426	12.3	37.2	4,000	38	16	267	18.2	1.3	138	4.9	100

B : Before, A : After

陰性菌が日和見感染菌として増加しており、臨床的に重要な問題となっている<sup>5)</sup>。こうした菌種に対し、アミノ配糖体系抗生物質が強力な抗菌力を有するために従来より使用されることが多かったが、その腎毒性、聽器毒性などの副作用のために適応を制限されることも多かった。一方、最近発売された第3世代のセフェム剤は、従来のセフェム剤が無効とされていた、*P. aeruginosa*, *S. marcescens*などに対しても抗菌力が及ぶようになってきたが特に *P. aeruginosa*に対する効果は充分とはいえないのが現状である<sup>6,7)</sup>。

Ceftazidime は第3世代に属するセフェム剤であるが、7位側鎖に Carboxypropyl oxyimino 基を結合させることによって、多くの  $\beta$ -lactamase に水解されないだけでなく、それに対する結合親和性も低くなっている。その結果グラム陰性桿菌に対し広範囲で強い抗菌力を示すとされている。特に緑膿菌の細胞膜の透過性が優れており、その抗菌力は他の第3世代セフェム剤よりも強く、Gentamicin と同等かそれ以上とされている<sup>1,2,8)</sup>。*S. marcescens*に対しても抗菌力が優れ、全国集計によるとその臨床分離株の 99% が  $10^6$  cells/ml 接種で MIC が  $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下であったとされている<sup>8)</sup>。

今回、私達の治験の対象とした症例は、いずれも尿路系に基礎疾患をもち、かつ *P. aeruginosa*, *S. marcescens*などが多く分離された治療困難な複雑性尿路感染症症例であったが、本剤の総合臨床効果は 62% と満足できる結果であった。細菌学的にみると、その効果は 68% と優れた成績で従来のセフェム系抗生物質では効果が不充分であるとされている *S. marcescens*に対してても 4 株中 3 株消失と良好であった。また、その MIC も  $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下と低い値を示した。しかし、*P. aeruginosa*に対しては 4 株中 3 株存続と満足できる成績ではなかった。存続株について、MIC は 1 例のみしか測定しておらず、その基礎的検討は充分ではないが、3 例とも全身状態が悪く長期臥床をしいられている症例であった。その症例の内訳は膀胱結石症例が 1 例、子宮癌で膀胱壁瘻を併発し尿路変更後カテーテル留置した症例が 1 例、膀胱腫瘍に神経因性膀胱を合併した症例が 1 例であった。膀胱結石症例は膀胱切石後に感染の消失をみたが、他の 2 症例はどの抗生素にも無効であった。また子宮癌でカテーテルを留置した症例より分離された *P.*

*aeruginosa* の MIC を測定したが、 $10^6$  cells/ml 接種で  $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$  と低い値を示した。この MIC 値と臨床的有效性が一致しない点については、基礎疾患の重症度、あるいは感染防御能の低下など、宿主側の因子が大きく関与していると考えられている。

副作用に関しては、1 例に偽膜性大腸炎を思わせる症例があったが、本剤の投与終了後下痢便は消失した。この症例の糞便検査の結果、*C. difficile* は分離されなかつたが、抗 *C. difficile* 血清陽性、CPE 陽性で本剤との関連が示唆された。その他の副作用は認めなかつた。

以上の成績より Ceftazidime は *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Proteus* 属に強い抗菌力を示す抗生物質で、泌尿器科領域で利用価値の高いセフェム系抗生物質と思われた。

## 文 献

- 1) HARPER, P. B.; S. M. KIRBY & C. H. O'CALLAGHAN : *In vitro* properties of GR20263—a highly active broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC 1 : 269~271, 1980
- 2) ACRED, P.; D. M. RYAN, S. M. HARDING & P. W. MUGGLETON : *In vivo* properties of GR 20263. Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th ICC and the 19th ICAAC 1 : 271~273, 1980
- 3) HARDING, S. M. ; A. J. MONRO, J. E. THORNTON, J. AYRTON & M. I. J. HOGG : The comparative pharmacokinetics of ceftazidime and cefotaxime in healthy volunteers. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. B) : 263~272, 1981
- 4) 大越正秋、河村信夫 (UTI 研究会代表) : UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 5) 真下啓明 : 戦後 30 年の感染症の変遷。総合臨床 30 (8) : 2039~2040, 1981
- 6) 横田 健 : 細菌の 薬剤耐性メカニズム。臨泌 35 (6) : 523~533, 1981
- 7) 横田 健 :  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の細菌学的検討。 $\beta$ -ラクタム系抗生物質の化学療法, 3~21, 1981
- 8) 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。

## CLINICAL EVALUATION OF CEFTAZIDIME IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

KOICHI KISHIMOTO, SHOICHI ONODERA, HIROO SUZUKI,

HIROSHI KIYOTA and TOYOHEI MACHIDA

Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

Clinical effects of ceftazidime (CAZ, SN 401), a new cephalosporin antibiotic, were studied in 13 patients with complicated urinary tract infections.

Ceftazidime was administered at a dose of 1.0 g b.i.d. by one shot i.v. injection or drip infusion for 5 days. Ceftazidime was found to be moderate in 8 cases, the overall clinical efficacy rate being 62% in chronic complicated urinary tract infections. Bacteriologically, CAZ was active against three out of 4 strains of *S. marcescens*, one out of 4 strains of *P. aeruginosa*, one out of 2 strains of *S. faecalis*, and both of 2 strains of *Klebsiella* and of *S. epidermidis*. Organisms were all eradicated except for only 1 strain of *S. marcescens*, 3 strains of *P. aeruginosa*, 1 strain of *S. faecalis*, and 1 strain of *Streptococcus*. Overall bacteriological response rate was 68%.

During the treatment with CAZ, diarrhea developed in 1 case, but ceased after completion of the therapy. No other side effect was observed either subjectively or objectively.