

## 複雑性尿路感染症に対する Ceftazidime (SN401) の基礎的検討ならびに臨床的評価

鈴木 恵 三

平塚市民病院泌尿器科

長久保 一 朗・小 川 忠

立川共済病院泌尿器科

置 塩 則 彦

静岡赤十字病院泌尿器科

名出頼男・藤田民夫・浅野晴好・松井基治

名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質、Ceftazidime (CAZ, SN401) の試験管内抗菌力、ヒト前立腺液への濃度移行の測定と 66 例の複雑性尿路感染症に対する治療成績を検討した。

試験管内抗菌力は今回臨床検討症例から分離した細菌について測定した。GNB のうち *E. coli*, *Klebsiella* は  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  で各々 97%, 53% が発育阻止をみた。*P. aeruginosa* にも強い抗菌活性を示し、被検 11 株すべてが  $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$  の MIC であった。これに対し GPC の *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* では、ほとんどの株が  $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  に感受性の分布を示し、*S. faecalis* では  $200 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示した。概して GPC では GNB に比べて抗菌力が劣った。

ヒト前立腺液への移行は、CAZ 1g one shot 静注 1 時間後で  $< 0.2 \sim 0.65 \mu\text{g/ml}$ , 2g では平均  $1.54 \mu\text{g/ml}$  の濃度を認めた。2g での血清濃度との比は 0.038 (3.8%) であった。

複雑性尿路感染症 66 例の総合的臨床成績は UTI 薬効評価基準で 44 例 (66.7%) に有効 (著効+有効) であった。特長としてあげられることは、病態群別で単独感染症と同じように、混合感染症にも 66.7% と高い有効率を示したことであった。

自覚的副作用として 1 例下痢の発症を認めた。1 週間後に治癒したが、今後の一般の臨床では注意を要する副作用であると思われる。このほかには自他覚的副作用を認めなかった。検査値について、投与前後の腎、肝、末梢血については、2 例の腎機能障害患者の治療で腎機能値が軽度上昇した。それ以外には特記すべき異常はみられなかった。

CAZ は既存のいわゆる第 3 世代 cephem 系剤のうち Ceftizoxime や Latamoxef といったものも強い抗菌活性と広い抗菌スペクトラムに加えて、*P. aeruginosa* に対して抗菌力が増強されたのが特長で、臨床的にもこれを反映して、混合感染を含む難治性尿路感染症に優れた治療成績を示した。

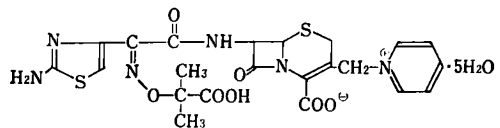
安全性に関しても cephem 系剤共通の特長である低毒性でかつ忍容性に優れたもので、臨床的にも有効かつ有用な新しい抗菌剤であることを確認した。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は近年英国 Glaxo 社

で開発された新しい注射用 cephalosporin 剤である (Fig. 1)。本剤の抗菌スペクトラムは、既存の同系薬剤に比べて *P. aeruginosa* やブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌を含むほとんどのグラム陰性桿菌 (GNB) の広い範囲に及び、抗菌活性が強いことが知られている。

今回われわれは CAZ に関する若干の基礎的検討と慢

Fig. 1 Chemical structure of CAZ



性複雑性尿路感染症に対し本剤の投与を行ない、その有

効性、有用性、安全性について検討を行なったので報告する。

### I. 材料と方法

#### 1. 基礎的検討

##### (1) 試験管内抗菌力

今回臨床検討例から分離した菌種のうち、*E. coli* 35株、*Klebsiella* 15株、*P. aeruginosa* 11株、*S. epidermidis* 16株、*S. saprophyticus* 9株と *S. faecalis* 23株について CAZ の MIC を測定した。対照薬剤は Cefitoxime (CZX) と Latamoxef (LMOX) を用いた。測定方法は化学療法学会標準法によった。接種菌量は  $10^6$  cells/ml とした。

##### (2) ヒト前立腺液 (PF) への移行

CAZ の PF への移行を測定する目的で、前立腺炎患者 5 名に本剤を 1 ないし 2 g one shot 静注し、1 時間後に前立腺液を前立腺マッサージによって採取し濃度を測定した。測定方法は検定菌として *P. mirabilis* ATCC 21100 を用い、薄層ディスク法による bioassay によった。同時に血中濃度も測定し、濃度の対比を検討した。

#### 2. 臨床的検討

治療対象は 66 例で、尿路系に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症である。

患者の背景は Table 1 に示した。性比は男性 2.3 : 女性

Table 1 Background of the patients treated with CAZ

Age	Patients (%)	Sex	
		Male	Female
23~34	3 (5)	1	2
35~44	5 (8)	2	3
45~54	5 (8)	3	2
55~64	12 (18)	7	5
65~74	19 (29)	13	6
75~88	22 (33)	20	2
Total	66	46	20

Table 2 Administration of CAZ, route, daily dose and duration

Route	Daily dose (g×time/day)	Duration (day)					No. of Cases (%)	
		5	6	9	10	21		
I.V.	1×1	16					16 (24)	19 (29)
	1×2	1	1			1	3 (5)	
D.I.	0.5×1	1					1 (2)	47 (71)
	0.5×2	5					5 (8)	
	1×1	1					1 (2)	
	1×2	26	3	3	1	1	34 (52)	
	1×3	5					5 (8)	
	1×2→2×2			1			1 (2)	
Total		55	4	4	1	2	66	

性 1 である。年齢構成は 23 歳~88 歳にまで及んでいる。このうち 65 歳以上の高齢者は 41 名で全症例の 62% を占めた。

本剤の投与経路は静注 (i.v.) または点滴静注 (d.i.) によった。1 日投与量は 0.5~4g で、投与期間は概ね 5 日間であるが、症例によってはそれ以上に及んだものも若干あった (Table 2)。最も多く採られた方法は 1 日 1g×2 を 5 日間、27 例あり全治療例の 41% であった。

効果判定は全例 UTI 薬効評価基準<sup>1)</sup>により、治療開始後 5 日目に行なった。このほか有用性を加味した主治医による判定も行なった。

治療開始にあたっては、全例皮内テストにより陰性であることを確認した後に投与を行なった。

安全性の検討について、自他覚的副作用は視診と問診で行ない、検査値は投与前後の肝、腎、末梢血検査を行ない異常の有無をみた。

### II. 成績

#### 1. 基礎的検討

##### (1) 試験管内抗菌力 (Fig. 2~7)

*E. coli* に対する MIC のピークは  $0.1\mu\text{g/ml}$  で、35 株中 34 株 (97%) が  $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$  の強い抗菌活性を示した。LMOX とは同等で、CZX よりは 2 管程度劣った (Fig. 2)。

*Klebsiella* には二峰性の分布を示した。 $\leq 0.2\mu\text{g/ml}$  の MIC を示したものは 15 株中 8 株 (53%) で、 $\geq 3.13\mu\text{g/ml}$  であったものは 7 株であった。LMOX とは同等で、CZX よりは若干抗菌力が劣った (Fig. 3)。

*P. aeruginosa* に対しては対照の 2 剤に比べて明らかな差が認められた。11 株のすべてが  $\leq 3.13\mu\text{g/ml}$  の MIC を示し、このうち 9 株 (82%) は  $\leq 0.78\mu\text{g/ml}$  であった。CZX の MIC は  $12.5\sim\geq 100\mu\text{g/ml}$  に分布し、LMOX は  $6.25\sim 100\mu\text{g/ml}$  で、両剤と比べて CAZ は 4~5 管以上優れた抗菌力を示した (Fig. 4)。

*S. epidermidis* には 2 株を除き  $3.13\sim 12.5\mu\text{g/ml}$  の MIC で、ピークは  $12.5\mu\text{g/ml}$  にあった。LMOX とはほぼ同等であるが、CZX は二峰性に分布する関係上、一概には比較できない結果であった (Fig. 5)。

*S. saprophyticus* には 9 株中 7 株 (78%) が  $3.13\sim 6.25\mu\text{g/ml}$  の MIC を示したが、2 株は  $\geq 100\mu\text{g/ml}$  の耐性であった。CZX より抗菌力は 2~3 管以上劣り、LMOX より 1 管程度優れていた (Fig. 6)。

*S. faecalis* には 3 剤とも、 $200\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示した (Fig. 7)。

##### (2) ヒト前立腺液 (PF) への移行 (Table 3)

CAZ 1g i.v. 後の PF 内の濃度は、4 例の検討で  $< 0.2\sim 0.65\mu\text{g/ml}$  であった。血清濃度の平均は  $35.4$

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

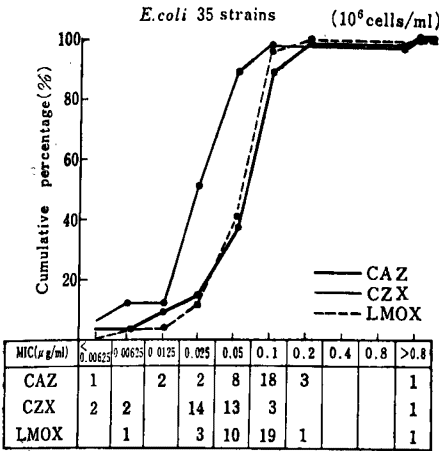


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

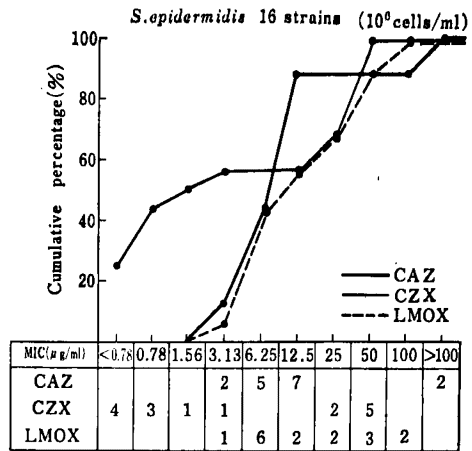


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

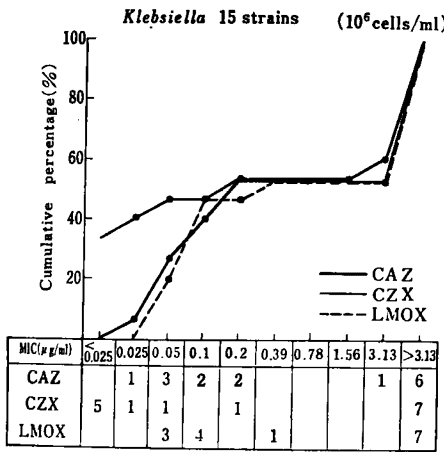


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

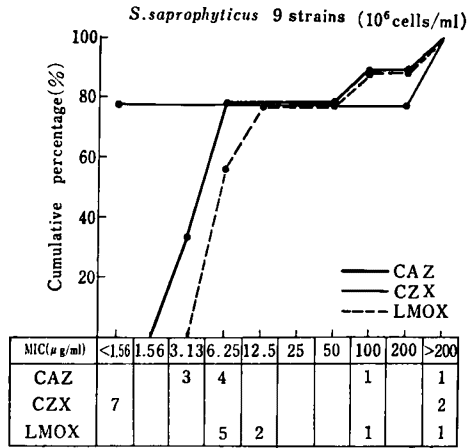


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

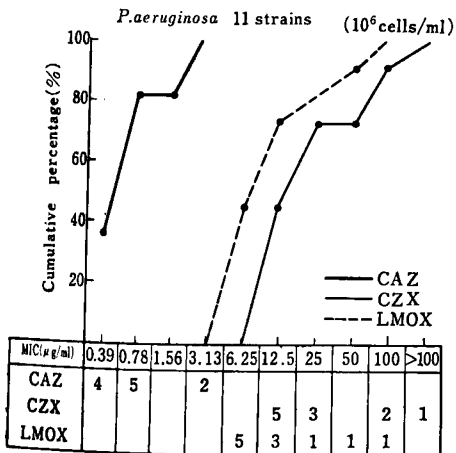


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

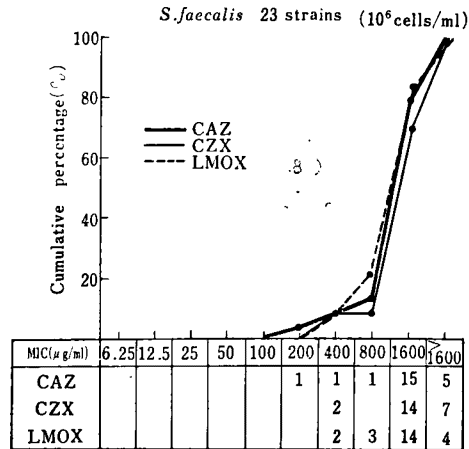


Table 3 Diffusion into human prostatic fluids of CAZ (1g, i.v., 1 hour)

Case	Serum( $\mu\text{g/ml}$ )	PF( $\mu\text{g/ml}$ )	PF/Serum
1	38.3	0.65	0.017
2	26.3	0.21	0.008
3	37.8	<0.2*	<0.005
4	39.3	<0.2	<0.005
Average	35.4	<0.2~0.65	<0.005~0.017

(2g, i.v., 1 hour)

Case	Serum( $\mu\text{g/ml}$ )	PF( $\mu\text{g/ml}$ )	PF/Serum
5	53.6	1.31	0.024
5'	33.8	1.77	0.052
Average	43.7	1.54	0.038

\* Lowest assayable limit: 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 

$\mu\text{g/ml}$ であり、対血清濃度比は<0.005~0.017であった。

2g i.v. 投与した例は、同一症例で2回にわたり測定した。PF内濃度は1.31~1.77 $\mu\text{g/ml}$ (平均1.54 $\mu\text{g/ml}$ )、血清濃度は平均43.7 $\mu\text{g/ml}$ 、対血清濃度比は平均0.038(3.8%)であった。

## 2. 臨床的検討 (Table 4~8)

### (1) 臨床成績

Table 5はUTI薬効評価基準に基づく細菌尿と膿尿に対する効果から、総合臨床成績を示したものである。細菌尿に対する効果は66例中40例(60.6%)が陰性化(eliminated)、3例(4.5%)が減少(decreased)で、菌交代(replaced)は6例(9.1%)、不変(unchanged)は17例(25.8%)であった。膿尿に対する効果は正常化(cleared)が29例(43.9%)、減少(decreased)11例(16.7%)、不変(unchanged)26例(39.4%)であった。

以上の結果から総合的効果判定は、著効(excellent)27例(40.9%)、有効(moderate)17例(25.8%)、無効(poor)22例(33.3%)で、著効と有効を合わせた有効率は66例中44例(66.7%)であった。

Table 6は病態群別有効率を示したものである。単独感染例は45例(68.2%)で、混合感染例は21例(31.8%)である。単独感染例に対する効果をみると、1群の成績が19例中8例有効(42.1%)と効果が劣ったが、2群では8例中7例(87.5%)、3群が11例中9例(81.8%)、4群が7例中6例(85.7%)といずれも優れた効果を認めた。混合感染例では、5群が8例中4例(50%)とやや効果が劣ったものの、6群では13例中10例(76.9%)と高い有効率を示した。総合的には単独感染45例中30例(66.7%)、混合感染21例中14

例(66.7%)に著効または有効の結果を認め、両群に差のない成績であった。

主治医による効果判定は著効20例、有効25例、やや有効6例、無効15例で、やや有効までを含めた有効率は66例中51例、77.3%であった。

Table 7は臨床例から分離した細菌に対する効果を示したものである。93株が分離され70株(75.3%)が消失し、23株(24.7%)が存続した。同定し得たGNB10種69株についてみると56株(81.2%)が消失した。これに対し、グラム陽性球菌(GPC)3種13株(未同定の8株を除く)では8株(61.5%)が消失した。主な菌種に対する効果をみると*E. coli*は23株中22株(95.7%)、*Klebsiella*は10株すべて(100%)が消失した。*Proteus sp.*と*Serratia*各3株もすべて消失した。*Enterobacter*では5株中3株(60%)が、*P. aeruginosa*は19株中9株(47.4%)が消失した。

Table 8はCAZ投与後に出現した菌株を示したものである。全体で14株認められ、その内訳は*P.morganii*、*P. aeruginosa*、*P. putida*、*S. faecalis*、*S. epidermidis*および*S. saprophyticus*がそれぞれ1株、その他8株(未同定2株および真菌類6株)であった。

今回の臨床検討例66例中*P. aeruginosa*の単独または混合感染例は19例で全体の28.8%であった。この成績はUTI判定で19例中7例に著効または有効を示し、36.8%の有効率であった。これ以外の感染症では47例中37例、78.7%の有効率を示した。

### (2) 副作用

自覚的副作用として1例下痢の発症を認めた。症例は60歳男性で、膀胱腫瘍に対し経尿道的腫瘍切除術後の尿路感染症に本剤を1日3g(分3)5日間投与した。終了後2日目より激しい水性下痢が発症し、止痢剤を投与したが、1週間継続しその後治癒した。このほかには全例特筆すべき副作用を認めなかった。

臨床検査値異常では、腎機能不全例に対し治療を行なった2例(症例No. 54, 57)で、腎機能値の軽度上昇をみた。1例(No. 54)はBUN 33.7→48.7mg/dl, S-Cr 6.4→7.4mg/dlで、他の1例(No. 57)はBUN 52.0→61.0mg/dl, S-Cr 5.0→5.3mg/dlであった。この他には本剤によると思われる検査値異常はみられなかった(Table 9, 10)。

## III. 考 察

CAZの試験管内抗菌力については、既に多くの報告にみられるように、既存のいわゆる第3世代cephem系と同様にGNBに対しては強い抗菌活性を示すことが認められている<sup>2)</sup>。われわれの今回の抗菌力の測定は、本剤による臨床検討例から分離した主だった菌種について

Table 4-1 Clinical efficacy of CAZ on complicated UTI

Case No.	Age	Sex Wt (kg)	Diagnosis Underlying condition	Cath-eter	UTI group	Treatment			Sym-ptoms	Pyu-ria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
						Daily dose (g×time)	Route	Dur-ation (day)			Species	Count	MIC*	UTI	Doctor	
1 S. E.	76	M 64	CCC BPH	+	G-1	1×2	d.i.	6	- -	± -	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 <sup>4</sup>		Excellent	Good	None
2 T. T.	80	M 60	CCC BPH	+	G-1	1×2	d.i.	9	- -	+ -	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 <sup>4</sup>		Excellent	Good	None
3 S. N.	81	M 43	CCC Prostatic Ca.	+	G-5	1×2	d.i.	9	- -	+ -	<i>K. oxytoca</i> <i>E. agglomerans</i> (-)	10 <sup>4</sup>		Excellent	Good	None
4 T. K.	71	M	CCC BPH	+	G-1	1×2	d.i.	9	- -	+ -	<i>Staphylococcus</i> (-)	10 <sup>4</sup>		Excellent	Excellent	None
5 K. S.	64	M	CCC Urethra trauma	+	G-5	1×2	i.v.	21	- -	± ±	<i>P. aeruginosa</i> GPB <i>P. putida</i> GPB	10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup>		Poor	Fairly Good	None
6 T. S.	32	M 42	CCC Urethral stricture	+	G-5	1×2	d.i.	6	± -	± -	<i>Serratia</i> <i>P. aeruginosa</i> (-)	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>		Excellent	Excellent	None
7 Y. H.	60	M 59	CCC Bladder tumor	+	G-1	1×3	d.i.	5	- -	± ±	<i>Enterobacter</i> <i>Enterobacter</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup>		Poor	Poor	Diarrhea (±) 7th day
8 A. Y.	75	M 45.5	CCC BPH	-	G-6	1×2	d.i.	5	+ +	± ±	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup>		Poor	Poor	None
9 N. O.	68	M 57.5	CCC BPH	-	G-2	1×2	d.i.	5	+ +	± +	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>4</sup>	≤0.1	Moderate	Good	None
10 Y. S.	83	M 45	CCC BPH	+	G-1	1×2	d.i.	5	- -	± +	<i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i> <i>parapsilasis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>		Poor	Fairly Good	None
11 Y. N.	57	F 38	CCC Neurogenic bladder	+	G-1	1×2	d.i.	5	± +	± ±	<i>Enterobacter</i> (-)	10 <sup>4</sup>	12.5	Moderate	Good	None
12 S. S.	77	M 42	CCC BPH	-	G-2	1×3	d.i.	5	- -	± -	<i>Proteus</i> (-)	10 <sup>5</sup>		Excellent	Excellent	None
13 O. K.	60	M	CCC BPH	-	G-2	1×2	d.i.	5	+ -	± -	GPB (-)	10 <sup>5</sup>		Excellent	Excellent	None
14 M. T.	74	M 44.5	CCC Penis Ca.	+	G-1	1×2	d.i.	5	- -	+ -	GPB GPB	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>		Poor	Fairly Good	None
15 T. T.	81	M	CCC BPH	-	G-2	1×1	i.v.	5	- -	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	0.78	Poor	Poor	None
16 K. I.	84	M 51	CCC BPH	-	G-2	1×2	d.i.	5	+ -	+ +	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>5</sup>	≤0.1	Moderate	Good	None
17 N. M.	66	M 43	CCC Penis Ca.	-	G-4	1×2	i.v.	5	+ -	+ ±	<i>Proteus</i> (-)	10 <sup>5</sup>	≤0.1	Moderate	Good	None
18 I. T.	71	M 53	CCC BPH	-	G-6	1×2	d.i.	5	+ -	± ±	<i>P. putida</i> <i>P. stutzeri</i> <i>Candida</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>		Poor	Fairly Good	None
19 S. K.	73	M 60	CCC Prostatic Ca.	-	G-2	1×2	d.i.	5	+ -	± -	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>5</sup>	≤0.1	Excellent	Good	None
20 K. F.	45	M 54	CCC Neurogenic bladder	+	G-1	1×3	d.i.	5	+ +	+ -	<i>Enterobacter</i> <i>Enterobacter</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	0.78	Poor	Poor	None
21 G. K.	63	M 53	CCC BPH	-	G-2	1×2	d.i.	5	+ -	± -	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>4</sup>	≤0.1	Excellent	Good	None

CCC : Chronic Complicated Cystitis, CCP : Chronic Complicated Pyelonephritis, BPH : Benign Prostatic Hypertrophy, VUR : Vesico Ureteral Reflux

\* Inoculum size : 10<sup>4</sup> cells/ml

Table 4-2 Clinical efficacy of CAZ on complicated UTI

Case No.	Age	Sex Wt (kg)	Diagnosis Underlying condition	Cath-eter	UTI group	Treatment			Sym-ptoms	Pyu-ria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
						Daily dose (g×time)	Route	Dur-ation (day)			Species	Count	MIC*	UTI	Doctor	
22 S. T.	65	M 65	CCC BPH	-	G-2	1 × 2	d.i.	5	+	+	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>8</sup>	≤0.1	Excellent	Good	None
23 M. O.	77	M 52	CCC Bladder tumor	-	G-6	1 × 2	d.i.	5	+	+	<i>F. coli</i> GPB (-)	10 <sup>8</sup>		Moderate	Good	None
24 R. F.	70	F 40	CCC Urethral stricture	-	G-6	1 × 1	i.v.	5	-	+	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> GPB <i>Candida</i>	10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup> 10 <sup>7</sup> <10 <sup>8</sup>		Moderate	Good	None
25 H. O.	73	M 45	CCC Prostatic Ca.	-	G-4	1 × 1	i.v.	5	-	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>7</sup> 10 <sup>8</sup> 10 <sup>7</sup>	0.4	Poor	Poor	None
26 S. K.	77	M 45	CCC BPH	+	G-5	1 × 1	i.v.	5	-	+	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> (-)	10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup>		Moderate	Good	None
27 S. H.	73	M 42	CCC Bladder tumor	-	G-4	1 × 1	i.v.	5	-	±	<i>Klebsiella</i> (-)	10 <sup>7</sup>	0.05	Moderate	Good	None
28 M. K.	73	F 45	CCC Bladder tumor	-	G-6	1 × 1	i.v.	5	-	+	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup> <10 <sup>8</sup>		Moderate	Good	None
29 S. W.	88	M 39	CCC BPH	+	G-5	1 × 1	i.v.	5	-	-	<i>Acinetobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>S. faecalis</i> <i>S. saprophyticus</i> (-)	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup> (-)	1.6 0.05 1.6 1600 1600	Excellent	Excellent	None
30 S. M.	81	M 48	CCC Neurogenic bladder	+	G-1	1 × 2	d.i.	5	-	+	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>8</sup>		Poor	Poor	None
31 Y. M.	82	M 48	CCC BPH	+	G-5	1 × 2	d.i.	5	-	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup>		Poor	Poor	None
32 M. S.	67	F 60	CCC Neurogenic bladder	-	G-6	1 × 1	i.v.	5	+	-	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i> (-)	>10 <sup>7</sup> 10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup> (-)	0.0125 12.5	Excellent	Excellent	None
33 T. N.	67	M 48	CCC Prostatic Ca.	-	G-6	1 × 1	i.v.	5	-	+	<i>Citrobacter</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>8</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>8</sup> <10 <sup>8</sup> <10 <sup>8</sup>	200 12.5	Moderate	Good	None
34 K. M.	50	M 50	CCC Neurogenic bladder	+	G-1	0.5 × 2	d.i.	5	+	+	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 <sup>8</sup>		Excellent	Excellent	None
35 J. K.	70	F 50	CCC Contracted bladder	-	G-6	1 × 2	d.i.	5	-	+	<i>Klebsiella</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. morganii</i> <i>S. saprophyticus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>8</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup>	0.2 3.13	Poor	Poor	None
36 K. K.	82	F 30	CCC Urethral stricture	-	G-4	1 × 1	i.v.	5	+	-	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	0.025	Excellent	Excellent	None
37 M. I.	70	F 43	CCC Urethral stricture	-	G-4	1 × 1	i.v.	5	+	+	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10 <sup>7</sup>	0.025	Moderate	Good	None
38 S. H.	78	M 45	CCC Prostatic Ca.	+	G-5	1 × 1	i.v.	5	-	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>Candida</i> <i>Candida</i> GNB	10 <sup>7</sup> 10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup>		Poor	Poor	None

CCC: Chronic Complicated Cystitis, CCP: Chronic Complicated Pyelonephritis, BPH: Benign Prostatic Hypertrophy, VUR: Vesico Ureteral Reflux

\* Inoculum size: 10<sup>8</sup> cells/ml

Table 4-3 Clinical efficacy of CAZ on complicated UTI

Case No.	Age	Sex Wt (kg)	Diagnosis Underlying condition	Cath- eter	UTI group	Treatment			Sym- ptoms	Pyu- ria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
						Daily dose (g×time)	Route	Dur- ation (day)			Species	Count	MIC*	UTI	Doctor	
39 N. K.	74	M 45	CCC BPH	+	G-1	0.5×2	d.i.	5	—	±	<i>P. aeruginosa</i> (—)	10 <sup>7</sup>	50	Moderate	Good	None
40 Y. U.	56	M 53	CCC BPH	—	G-4	1×1	i.v.	5	+	±	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>7</sup>	0.025	Excellent	Excellent	None
41 T. M.	80	M 45	CCC BPH	—	G-4	1×2	d.i.	5	±	±	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>8</sup>	0.05	Excellent	Excellent	None
42 S. I.	77	M 45	CCC Bladder tumor	—	G-6	1×2	d.i.	5	—	±	<i>E. coli</i> <i>C. albicans</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Candida</i>	10 <sup>4</sup> <10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup> <10 <sup>3</sup>		Moderate	Good	None
43 T. I.	62	M 57	CCP Renal stone	—	G-3	1×2	d.i.	6	—	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup>		Poor	Poor	None
44 K. N.	77	M 51	CCP VUR	—	G-3	2×1 2×2	d.i. d.i.	4 5	—	+	<i>K. pneumoniae</i> YLO	10 <sup>5</sup> <10 <sup>3</sup>		Excellent	Excellent	None
45 K. H.	77	M 48	CCP Bladder tumor	+	G-1	1×2	i.v.	6	—	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup>		Poor	Fairly Good	None
46 S. I.	77	M 45	CCP Renal stone	+	G-1	1×2	d.i.	21	—	±	<i>Serratia</i> <i>C. tropicalis</i>	10 <sup>8</sup> 5×10 <sup>8</sup>		Moderate	Good	None
47 M. M.	47	M 59.2	CCP Renal stone	—	G-6	1×2	d.i.	10	±	±	<i>Serratia</i> <i>S. faecalis</i> (—)	8×10 <sup>7</sup> 8×10 <sup>7</sup>		Excellent	Excellent	None
48 N. O.	43	F 45	CCP Renal stone	—	G-3	1×2	d.i.	5	—	+	<i>P. aeruginosa</i> (—)	10 <sup>5</sup>		Excellent	Excellent	None
49 S. Y.	60	M 49	CCP Ureteral stone	—	G-3	1×2	d.i.	5	—	+	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>5</sup>	≤0.1	Excellent	Good	None
50 M. T.	63	F 43	CCP Renal stone	—	G-3	1×2	d.i.	5	—	+	<i>Proteus</i> GPB	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	0.2	Poor	Fairly Good	None
51 S. T.	71	F 51	CCP Bladder tumor	+	G-1	0.5×2	d.i.	5	—	+	<i>P. aeruginosa</i> (—)	10 <sup>5</sup>	1.56	Excellent	Good	None
52 H. H.	30	F 47	CCP Renal stone	+	G-1	1×3	d.i.	5	—	±	GPB GPB	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	>200	Poor	Poor	None
53 H. S.	65	M 59	CCP Bladder tumor	+	G-1	1×3	d.i.	5	—	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>		Poor	Poor	None
54 I. W.	48	F 43	CCP Uterus Ca.	+	G-1	1×2	d.i.	5	—	±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup>	3.13	Poor	Poor	None
55 A. Y.	44	F 38	CCP Neurogenic bladder	+	G-5	1×2	d.i.	5	—	±	<i>P. aeruginosa</i> GPB <i>P. aeruginosa</i> GPB	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>		Poor	Good	None
56 I. K.	76	M 52	CCP BPH	—	G-6	1×2	d.i.	5	—	±	<i>Enterobacter</i> GPB (—)	10 <sup>5</sup>	100	Moderate	Excellent	None
57 K. O.	40	F 42	CCP Polycystic kidney	—	G-3	0.5×2	d.i.	5	±	±	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>5</sup>	0.2	Moderate	Good	None
58 M. S.	36	M 63.5	CCP Renal stone	—	G-3	1×2	d.i.	5	—	+	<i>E. coli</i> (—)	10 <sup>5</sup>	0.2	Excellent	Excellent	None
59 T. T.	75	F 40	CCP Renal stone	—	G-6	1×2	d.i.	5	—	±	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup> <10 <sup>3</sup>		Moderate	Good	None

CCC:Chronic Complicated Cystitis, CCP:Chronic Complicated Pyelonephritis, BPH:Benign Prostatic Hypertrophy, VUR: Vesico Ureteral Reflux

\* Inoculum size : 10<sup>4</sup> cells/ml

Table 4-4 Clinical efficacy of CAZ on complicated UTI

Case No.	Age	Sex Wt (kg)	Diagnosis		Catheter	UTI group	Treatment			Symptoms	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects
			Underlying condition				Daily dose (g × time)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC*	UTI	Doctor	
60 M. S.	52	F 47.5	CCP	Hydronephrosis	-	G-6	1 × 1	i.v.	5	-	+	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> (-)	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	0.05 0.1	Excellent	Excellent	None
61 S. K.	60	F 55	CCP	Hydronephrosis	-	G-3	1 × 1	i.v.	5	-	##	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>	0.2	Excellent	Excellent	None
62 T. K.	70	M 45	CCP	BPH	+	G-1	0.5 × 2	d.i.	5	-	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>		Poor	Poor	None
63 E. S.	55	F 55	CCP	Ureteral stricture	-	G-3	1 × 1	d.i.	5	-	##	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10 <sup>4</sup>		Excellent	Excellent	None
64 M. Y.	23	F 50	CCP	Renal stone	-	G-3	1 × 1	i.v.	5	-	+	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>4</sup>	0.025	Excellent	Excellent	None
65 T. O.	38	M 55	CCP	Polycystic kidney	-	G-3	0.5 × 1	d.i.	5	-	##	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>7</sup>		Excellent	Excellent	None
66 M. S.	57	F 55	CCP	Neurogenic bladder	+	G-1	1 × 2	d.i.	5	-	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	3.13	Poor	Poor	None

CCC:Chronic Complicated Cystitis, CCP:Chronic Complicated Pyelonephritis, BPH:Benign Prostatic Hypertrophy, VUR: Vesico Ureteral Reflux  
 \* Inoculum size : 10<sup>4</sup> cells/ml

Table 5 Overall clinical efficacy of CAZ in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	27	6	7	40 (60.6%)
Decreased			3	3 (4.5%)
Replaced		1	5	6 (9.1%)
Unchanged	2	4	11	17 (25.8%)
Efficacy on pyuria	29 (43.9%)	11 (16.7%)	26 (39.4%)	Case total 66
<input type="checkbox"/> Excellent		27 (40.9%)		Overall effectiveness rate 44/66 (66.7%)
<input type="checkbox"/> Moderate		17		
<input type="checkbox"/> Poor(or Failed)		22		



Table 6 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	1st group (Catheter indwelt)	19(28.9%)	5	3	11	42.1 %
	2nd group (Post prostatectomy)	8(12.1%)	5	2	1	87.5 %
	3rd group (Upper UTI)	11(16.7%)	8	1	2	81.8 %
	4th group (Lower UTI)	7(10.6%)	3	3	1	85.7 %
	Sub total	45(68.2%)	21	9	15	66.7 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	8(12.1%)	3	1	4	50.0 %
	6th group (No catheter indwelt)	13(19.7%)	3	7	3	76.9 %
	Sub total	21(31.8%)	6	8	7	66.7 %
Total		66 (100%)	27	17	22	66.7 %

Table 7 Bacteriological response on clinical isolates

Isolates		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
GNB	<i>E. coli</i>	23	22 ( 95.7)	1
	<i>Citrobacter</i>	1	1 (100)	
	<i>Klebsiella</i>	10	10 (100)	
	<i>Enterobacter</i>	5	3 ( 60)	2
	<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	
	<i>Proteus sp.</i>	3	3 (100)	
	<i>Serratia</i>	3	3 (100)	
	<i>P. aeruginosa</i>	19	9 ( 47.4)	10
	<i>Pseudomonas</i>	3	3 (100)	
	<i>Acinetobacter</i>	1	1 (100)	
	Sub total		69	56 ( 81.2)
GPC	<i>S. epidermidis</i>	6	3 ( 50)	3
	<i>Staphylococcus</i>	2	2 (100)	
	<i>S. faecalis</i>	5	3 ( 60)	2
Sub total		13	8 ( 61.5)	5
Not identified		8	5 ( 62.5)	3
<i>Conidia</i>		3	1 ( 33.3)	2
Total		93	70 ( 75.3)	23

Table 8 Strains appearing after CAZ treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains* (%)
<i>P.morganii</i>	1 (8)
<i>P.aeruginosa</i>	1 (8)
<i>P.putida</i>	1 (8)
GNB	1 (8)
<i>S.faecalis</i>	1 (8)
<i>S.epidermidis</i>	1 (8)
<i>S.saprophyticus</i>	1 (8)
GPB	1 (8)
<i>Candida</i>	2 (15)
<i>C.tropicalis</i>	1 (8)
<i>C.parapsilosis</i>	1 (8)
YLO	1 (8)
Total	13

\* regardless of bacterial count

のみ行なったが、その成績は *E. coli*, *Klebsiella* では対照とした LMOX と全く同じ成績であり、*E. coli* では 35 株中 34 株 (97%), *Klebsiella* では 15 株中 8 株 (53%) が  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  で発育阻止を認めた。

更に本剤の特筆すべき点は、*P. aeruginosa* に対しても強い抗菌活性を示すことである<sup>3-6)</sup>。われわれは 11 株の *P. aeruginosa* に対して MIC を測定したが、すべてが  $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$  であり、このうち 9 株 (82%) が  $\leq 0.8 \mu\text{g/ml}$  という極めて優れた感受性を示した。対照とした CZX と LMOX に比べて 4~5 管以上の差を認めた。この成績は既存の cephem 系剤のうちで、抗緑膿菌剤として適応を認められている Cefoperazone や Cefsulodin に匹敵するか、それらを凌ぐものと考えられる<sup>7)</sup>。

しかし GPC においては抗菌力は劣り、既存の第 3 世代 cephem 系剤とほぼ同等であった。

体内移行として CAZ のヒト前立腺液 (PF) への移行を測定した結果では、1g one shot 静注 1 時間後 PF 内濃度は  $< 0.2 \sim 0.65 \mu\text{g/ml}$  と、ややばらついた値を示した。2g 投与したときでは  $1.31 \sim 1.77 \mu\text{g/ml}$  (平均  $1.54 \mu\text{g/ml}$ ) で dose response が認められたが、1g 投与の場合より高い値を示したのは、投与量の差のほかに炎症の程度の差によるものかも知れない。一般に炎症の程度が強いものほど、薬剤の移行は高くなる傾向があるものとみられる。血清濃度に対する割合は、2g 投与時で平均 3.8% であって血清濃度と比較するとかなり低い。

一般に cephem 系抗生物質の PF への移行は低く、血清濃度の 2~5% 程度であるので、本剤も例外ではない<sup>8)</sup>。しかしこの濃度は緑膿菌を除く GNB 一般の MIC

を遙かに上回っているため、この種の細菌による細菌性前立腺炎には充分の治療効果が期待できる。最近筆者らは CAZ を用いて 10 例の細菌性前立腺炎に対する治療成績を報告した<sup>9)</sup>。その結果は GNB による感染例ではすべて有効であった。しかし *S. epidermidis* や *S. saprophyticus* といった GPC に対しては効果が劣った。こうした点にやや問題は残るものの、一般に GPC による感染は軽く、至適経口剤で治療が可能なので、GNB による細菌性前立腺炎の急性期や慢性症の増悪期には第 1 選択剤として有効かつ有用な薬剤であるといえる。

複雑性尿路感染症に対する成績についてみると、UTI 薬剤評価基準で総合効果が 66 例中 44 例が著効または有効で、総合有効率は 66.7% であった。投与量、患者背景などの差から一概に他の抗菌剤との優劣は比較できないが、今回検討した症例が、かなり複雑性基礎疾患を有するものを多く含んでいたことを考慮すると、この成績は充分高く評価できるものである。一般に抗菌力の優れた抗菌剤は、より重症な感染症に应用されることが多く、本剤も基礎成績からみてこうした薬剤に該当すると考えられたので、より複雑な基礎疾患をもつ感染症に多く投与した。*P. aeruginosa* による感染症が 19 例、全体の 28.8% 含まれているのはその一つの証左である。その治療成績は 19 例中 7 例、36.8% の有効率で必ずしも当初期待された程の成績をあげ得なかったが、投与量がまちまちであり、これだけをもって CAZ の *P. aeruginosa* に対する評価を低くみてはならないと思われる。*P. aeruginosa* に対する除菌効果のみをみると 19 株中 9 株、47.4% が消失しており、この点からも評価を高めてよいように思われる。実際には 1日 2~4g 程度の投与量が必要であろう。これに対して、*P. aeruginosa* 以外の感染症では 47 例中 37 例が有効 (78.7%) で、極めて優れたものであった。この種の感染症では、1日 1g の投与で、充分治療効果が期待できる症例が多いものと予想される。

このほかに菌種別の細菌効果をみると、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp., *Serratia*, *Pseudomonas* sp. (緑膿菌を除く) などの GNB にはほとんどが 100% の除菌効果を示した。GPC では GNB に比べるとやや効果は劣るものの、*S. epidermidis* が 6 株中 3 株 (50%), *S. faecalis* が 5 株中 3 株 (60%) が除菌された。したがって GPC にもある程度の効果は期待できる。

病態群別有効率をみると、単独感染と混合感染の有効率がともに 66.7% と全く同一な成績であった。単独感染では第 1 群のみが 42.1% と効果が劣ったが、第 2, 3, 4 群はそれぞれ 87.5%, 81.8%, 85.7% といずれも 80% 以上の高い有効率を示し、切れ味のよい結果であ

Table 9-1 Laboratory findings before and after the therapy with CAZ

Case No.	RBC ( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ( $/\text{mm}^3$ )		Pt ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		S-GOT (mU)		S-GPT (mU)		AI-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Normal value	M420~540 F360~480	M16.1~2 F14.2	M38~52 F34~44	4,000~9,000	10~25	2~19	2~17	2.5~10.0	7~20	0.6~1.7											
1	397	385	36.6	11.9	37.4	7,200	5,600	16.0	7	10	6	9	6.3	7.7	13.0	14.0	1.0	1.0	0.8	0.8	
2	350	310	30.5	10.1	28.6	5,200	6,400	12.4	8	12	5	3	6.5	3.7	12.0	12.0	1.0	1.0	1.4	1.4	
3	470	474	45.1	15.1	43.7	6,400	4,000	13.8	11	14	4	6	10.1	10.7	18.0	24.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
4	527	472	46.8	14.2	41.8	7,000	6,400	—	14	9	11	6	6.3	5.6	12.0	7.0	1.2	1.2	1.0	1.0	
5	343	451	36.5	14.1	44.8	16,000	13,500	24.0	10	16	7	15	8.2	10.6	17.0	11.0	1.1	1.0	1.0	1.0	
6	462	459	40.5	13.5	41.9	8,800	5,300	20.4	12	10	12	14	19.2	19.6	5.5	6.9	0.9	0.7	1.8	1.8	
7	349	390	31.3	11.7	31.3	7,800	10,400	15.1	11	11	13	8	6.1	6.4	35.7	42.8	2.6	2.6	1.8	1.8	
8	297	301	29.7	9.8	29.6	1,300	8,600	32.1	5	8	3	6	7.2	7.1	13.1	11.9	1.1	0.9	1.1	0.9	
9	432	432	38.1	13.1	39.1	11,000	6,500	23.7	16	12	10	9	6.4	6.7	15.6	17.5	1.1	1.1	1.1	1.1	
10	418	409	37.2	12.7	37.0	11,300	6,000	23.2	8	8	7	7	6.8	6.4	19.2	16.3	1.2	1.1	1.1	1.1	
11	385	315	35.6	9.7	28.4	18,400	13,300	33.8	8	13	4	6	14.8	17.3	105.4	25.5	4.9	1.5	1.5	1.5	
12	408	402	38.4	13.3	38.4	7,100	10,600	23.8	14	7	4	2	3.4	4.5	16.8	15.3	0.9	1.0	1.0	1.0	
13	491	441	44.0	14.0	39.0	10,500	5,600	21.1	10	11	11	11	7.0	6.3	18.1	13.1	0.8	0.8	0.8	0.8	
14	389	350	32.9	9.9	29.2	8,400	8,600	62.2	14	9	6	5	7.0	7.2	13.8	23.4	0.9	0.9	0.9	0.9	
15	442	445	39.5	13.7	40.3	4,200	6,600	26.1	11	12	7	8	2.8	7.5	12.1	13.3	0.9	1.0	1.0	1.0	
16	359	363	32.4	11.1	32.4	17,400	4,700	18.7	16	12	7	5	7.5	5.7	14.9	16.9	1.1	0.9	1.1	0.9	
17	396	361	37.0	11.3	37.0	6,900	7,300	44.2	11	9	5	3	10.1	5.7	13.1	9.8	0.8	0.7	0.8	0.7	
18	385	379	35.4	12.0	34.8	22,000	10,300	30.8	28	4	15	11	4.8	4.9	23.2	19.2	1.2	1.2	1.2	1.2	
19	490	491	44.6	15.7	45.6	5,900	6,200	21.7	—	13	11	8	4.1	4.3	20.4	19.4	1.0	1.0	1.0	1.0	
20	482	497	40.2	15.1	41.2	16,400	12,600	23.2	33.4	16	9	15	—	9.1	16.9	11.8	0.6	0.6	0.6	0.6	
21	407	403	36.2	12.3	35.6	9,200	8,200	21.8	24.4	8	10	5	10	—	4.6	14.8	1.1	1.0	1.0	1.0	
22	433	435	38.0	13.1	39.1	5,100	6,100	26.8	28.4	10	8	6	4.2	3.9	19.1	13.3	1.0	0.9	0.9	0.9	
23	411	389	38.4	12.5	36.8	8,500	13,900	43.3	11	15	6	6	2.7	2.6	15.4	22.0	0.9	0.9	0.9	0.9	
24	393	403	32.1	10.7	33.1	5,000	4,600	19.0	17.7	12	8	5	10.4	9.8	14.0	18.4	1.4	1.1	1.1	1.1	
25	408	402	37.2	12.2	37.2	6,900	8,100	37.8	26.0	9	10	8	11	24.0	24.3	19.0	18.3	1.4	1.5	1.5	
26	305	314	26.1	8.7	26.1	5,400	5,300	26.7	23.5	11	7	3	5.4	5.4	59.1	59.4	3.2	2.8	2.8	2.8	
27	353	378	36.6	12.9	36.6	5,900	5,100	8.9	10.9	65	37	17	14.2	—	21.3	17.1	1.4	1.4	1.4	1.4	
28	430	440	38.7	13.0	39.3	7,200	7,400	14.9	15.6	14	6	14	14.3	12.4	28.0	21.0	1.5	1.5	1.5	1.5	
29	269	258	26.6	8.4	26.6	3,800	4,200	9.2	8.3	10	8	3	6.3	5.6	24.3	26.4	1.8	1.8	1.8	1.8	
30	396	374	38.2	11.6	35.4	7,300	4,300	27.5	21.7	10	5	4	9.0	7.6	13.0	10.0	0.9	1.0	1.0	1.0	
31	344	328	33.5	10.6	32.7	8,200	8,000	28.8	31.3	16	14	9	8	9.1	8.1	13.0	12.0	1.3	1.1	1.1	1.1
32	550	572	48.6	16.3	49.6	9,800	7,700	14.7	18.1	25	19	16	14.9	14.2	18.2	12.2	1.4	1.4	1.4	1.4	

B: Before, A: After

Table 9-2 Laboratory findings before and after the therapy with CAZ

Case No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ( $/\text{mm}^3$ )		Pt ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		S-GOT (mU)		S-GPT (mU)		Al-P (KAU)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
Normal value	M420~540 F 360~480	M16 $\pm$ 2 F 14 $\pm$ 2	M38~52 F 34~44	4,000~9,000	10~25	2~19	2~17	2.5~10.0	7~20	0.6~1.7										
34	408	436	13.7	12.7	37.3	39.4	21,400	9,100	34.1	45.4	13	5	6.5	11.0	16.0	9.0	1.4	0.9		
35	345	393	10.3	11.5	31.4	35.3	4,200	3,200	21.2	10.5	13	17	6.7	7.2	18.0	13.0	1.1	1.2		
36	379	428	11.8	12.5	35.6	37.6	4,600	3,100	18.3	15.7	9	15	6.4	6.4	15.6	16.9	1.0	1.0		
37	429	407	13.0	12.6	38.6	37.4	6,900	6,600	21.5	18.6	10	9	9.0	7.7	24.3	21.7	1.3	0.9		
38	292	292	9.3	9.4	28.5	28.4	4,900	4,200	14.2	17.4	8	10	9.5	11.3	24.2	19.0	1.6	1.0		
39	530	507	14.6	13.8	43.1	40.9	10,300	8,600	42.9	67.0	15	18	6.5	6.9	11.0	11.0	1.0	1.1		
40	389	378	12.2	12.0	36.6	35.9	8,200	4,900	16.9	12.0	7	7	6.5	6.1	17.1	14.3	1.2	1.3		
41	396	401	12.9	12.9	37.9	38.2	4,500	6,600	9.6	23.1	12	18	6.8	5.1	31.1	18.0	2.0	1.3		
42	328	336	10.6	11.2	30.5	31.5	5,300	7,600	32.0	38.0	31	40	17.0	18.1	21.0	20.0	1.2	1.2		
43	322	346	11.4	10.7	33.0	35.2	9,100	5,100	—	—	3	7	8.3	8.5	18.0	13.0	1.8	1.3		
44	366	339	11.6	11.6	38.3	36.4	2,600	12,900	16.7	—	12	14	8.0	7.6	6.0	11.0	0.4	1.3		
45	444	437	12.8	12.4	41.6	40.9	5,000	4,300	28.9	20.8	8	10	16.2	17.6	8.4	8.3	0.7	0.7		
46	398	358	12.4	11.1	37.9	32.5	4,000	2,500	—	—	14	13	18.5	—	10.4	11.2	1.1	1.0		
47	313	398	9.2	11.1	28.1	18.2	14,500	10,100	—	—	9	8	41.4	32.4	7.6	10.6	1.2	1.1		
48	415	399	12.8	12.2	36.3	35.1	10,900	5,700	44.9	42.3	9	17	6.5	—	19.3	14.0	1.3	0.9		
49	427	384	12.1	10.9	34.6	31.2	15,200	4,500	26.0	30.0	12	11	6	4.0	11.8	22.0	0.8	0.9		
50	490	437	14.9	13.5	43.6	39.3	8,400	9,100	15.5	24.6	10	8	5	5.4	20.2	16.7	0.6	0.6		
51	296	269	9.1	8.0	27.5	24.5	23,400	14,700	50.1	57.8	5	8	—	—	30.3	36.5	6.7	6.6		
52	308	335	9.1	9.4	26.6	28.4	8,800	11,600	19.3	61.8	19	15	—	—	6.4	8.4	0.8	0.8		
53	368	368	11.3	11.2	33.6	32.6	8,800	18,700	49.7	62.6	16	11	—	—	29.8	30.8	2.1	2.4		
54	243	252	7.3	8.1	21.2	22.4	14,400	5,200	32.3	46.5	7	9	—	—	33.7	48.7	6.4	7.4		
55	364	379	11.6	11.9	34.5	35.4	3,600	3,200	25.3	24.8	4	11	2	7	—	—	31.5	34.1	1.8	1.8
56	419	394	13.8	13.4	39.7	38.2	27,800	8,000	24.3	15.9	11	12	8	8	—	—	15.9	16.1	1.2	1.0
57	210	194	5.7	5.2	18.5	16.3	18,200	19,400	83.7	61.7	7	8	10.2	16.6	52.0	61.0	5.0	5.3		
58	459	452	14.9	14.6	44.3	43.6	17,900	10,300	42.7	53.6	14	18	4.5	—	14.5	11.2	0.9	1.1		
59	388	379	12.4	11.6	37.4	35.3	4,300	3,900	14.5	16.9	19	17	7.0	6.5	20.0	18.0	1.0	0.9		
60	410	432	12.6	12.8	37.2	38.5	6,000	5,700	17.5	20.2	10	11	5	5	6.5	6.6	17.2	0.9	0.8	
61	391	405	12.3	12.1	35.1	36.2	6,000	5,100	17.6	14.8	11	11	4	5	5.0	5.2	21.1	22.9	1.2	1.1
62	432	369	13.3	11.4	40.8	35.2	10,200	6,800	16.6	15.2	24	13	24.7	29.7	34.0	24.0	2.6	2.3		
63	450	452	14.9	14.8	43.0	43.2	5,600	5,300	ND	ND	13	8	9.0	8.3	15.0	13.0	1.0	1.0		
64	409	377	13.2	12.2	38.2	37.2	4,200	5,800	18.4	—	9	11	4.7	3.3	12.0	14.0	0.7	0.9		
65	332	312	11.6	10.7	34.0	31.1	5,500	4,800	ND	ND	11	13	4.6	4.5	32.0	36.0	2.8	2.8		
66	466	481	13.8	14.4	41.0	44.0	6,200	5,800	26.5	28.2	8	10	5.9	5.9	9.0	10.0	0.7	0.7		

B: Before, A: After

Table 10 Clinical abnormal values

Case	Item (mg/dl)	Relation to drug	Remarks
54	BUN 33.7→48.7	Probable	Renal insufficiency
	S-Cr 6.4→ 7.4	Probable	
57	BUN 52.0→61.0	Probable	Renal insufficiency
	S-Cr 5.0→ 5.3	Probable	

った。混合感染では第5群は50%と有効率は低い、第6群では76.9%と優れた成績であった。この結果からみると、留置カテーテルを有する感染症群には効果が劣るが、それ以外の群では優れた成績を示している。こうした成績は一般の複雑性尿路感染症に対する抗菌性薬剤の反応と同様である。ただ従来の薬剤にみられない優れていた点は、第5、6群、すなわち混合感染群に高い有効率を示したことである。この点は本剤が新しい抗菌剤として有する一つの大きな特長としてあげられるものと思う。

副作用に関して、本剤によると思われる下痢が1例みられたが、糞便に対し詳細な検討を行なっていないので確たることは述べられない。しかし本剤のように強い抗菌活性をもった薬剤が、胆汁を介し腸管に排泄される結果腸管細菌叢に変化を来し、下痢を生ずる可能性があることは充分予想されることであり、臨床上相応の考慮を払う必要がある。近年開発された同系の抗菌剤のなかには *C. difficile* による腸炎の併発が最近しばしば報告されており<sup>10)</sup>、未だ治療が確立されていない現在、投薬を中止し、補液を行なうことが当面の適切な処置であろう。今回の自験例では、*C. difficile* 腸炎とは断定できないが、投薬終了後1週間の下痢が続いたこと、止痢剤が容易に効果をみなかったこと等から、類似要素をもって、留意すべき点であると思われる。

検査値異常では2例の腎機能障害例で腎機能値の軽度上昇をみたが、当然のことながらこうした症例では投与に際しては充分の注意が肝要である。

#### 文 献

- 1) 大越正秋, 河村信夫 (UTI 研究会代表): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 2) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: Comparison of *in vitro* activity of GR 20263,

a novel cephalosporin derivative, with activities of other betalactam compounds. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 884~889, 1980

- 3) HARPER, P. B.; S. M. KIRBY & C. H. O'CALLAGHAN: *In vitro* properties of GR 20263—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
- 4) VERBIST, L. & J. VERHAEGEN: GR 20263, a new aminothazolyl cephalosporin with high activity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 807~812, 1980
- 5) O'CALLAGHAN, C. H.; P. ACRED, P. B. HARPER, D. M. RYAN, S. M. KIRBY & S. M. HARDING: GR 20263, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 876~883, 1980
- 6) HARPER, P. B. & S. M. KIRBY: The *in vitro* properties of GR 20263—a highly active broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. Drugs Exptl. Clin. Res. 7: 179~187, 1981
- 7) 岡田敬司, 河村信夫, 大越正秋, 佐竹幸子, 河喜多竜祥: 尿路感染症分離菌の注射用 cephem 系抗生剤に対する感受性。Jpn. J. Antibiot. 35(4): 1009~1021, 1982
- 8) 大越正秋編: 尿性器感染症, 94~102, 医典社, 1982
- 9) 鈴木恵三, 名出頼男: 細菌性前立腺炎に対する Cefotaxime (SN401) の臨床的検討。第29回日本化学療法学会東日本支部総会, 仙台, 1982
- 10) 島田 馨: *Clostridium difficile* の腸炎。感染症学雑誌 55: 787~789, 1981

## LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF CEFTAZIDIME IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

ICHIRO NAGAKUBO, TADASHI OGAWA

Department of Urology, Tachikawa Kyosai Hospital

NORHIKO OKISHIO

Department of Urology, Shizuoka Redcross Hospital

YORIO NAIDE, TAMIO FUJITA, HARUYOSHI ASANO and MOTOHARU MATSUI

Department of urology, Fujita Gakuen University

Ceftazidime (CAZ, SN401), a new cephalosporin antibiotic, was evaluated for its *in vitro* antibacterial activity, penetration into human prostatic fluid and clinical effects in 66 cases of complicated urinary tract infections. The *in vitro* antibacterial activity was determined using the clinical isolates from the patients treated in this clinical study.

At the concentration of  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ , CAZ inhibited the growth of 97% of *E. coli* and 53% of *Klebsiella*. CAZ also showed high activity against *P. aeruginosa* and its MICs for all the 11 strains examined were  $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ .

On the other hand, for most of the strains of *S. epidermidis* and *S. saprophyticus*, MICs varied from 3.13 to 12.5  $\mu\text{g/ml}$  and it was highly resistant to *S. faecalis* with 200  $\mu\text{g/ml}$  or higher MIC.

As a whole, CAZ was highly active against Gram-negative bacilli but not so active against Gram-positive cocci.

The concentration of CAZ in human prostatic fluid at 1 hour following a one-shot i.v. injection was  $< 0.2 - 0.65 \mu\text{g/ml}$  after 1 g, and it averaged 1.54  $\mu\text{g/ml}$  (equivalent to 3.8% of the serum level) after 2 g.

Overall clinical results were evaluated, according to the UTI Criteria, as excellent or moderate in 44 cases (66.7%). It was particularly noteworthy that high efficacy rate (66.7%) was obtained in polymicrobial infections as well as in monomicrobial infections.

As to clinical side effects, diarrhea developed in 1 patient, which subsided after 1 week. Diarrhea, however, seems to require attention in future clinical use of CAZ. No other clinical side effect was noted. In the laboratory tests performed before and after CAZ administration period, no abnormality was noted either in kidney, liver or peripheral blood, except for a slight increase in renal function values in 2 patients with renal impairment. CAZ is characterized by its high activity against *P. aeruginosa*, in addition to its as strong and broad-spectrum activity as that observed in other 'third generation' cepheems such as ceftizoxime and latamoxef. These characteristics of CAZ were reflected in its clinical use and CAZ showed excellent therapeutic effects in the treatment of intractable UTIs including mixed infections.

CAZ, with a low order of toxicity and a good tolerance which are common with cepheems, was clinically proven to be a new useful and effective antibiotic.