

複雑性尿路感染症に対する Cefazidime (SN401) の使用経験

水谷修太郎・梶川次郎・西本直光・三好進

岩尾典夫・東本順三・塩田憲三

大阪労災病院泌尿器科

(院長：塩田憲三)

14 例の複雑性尿路感染症に対して、1 日に 1 回、2 g の Cefazidime (CAZ, SN401) を約 60 分かけて点滴静注し、5 日間投与した。単独感染症 12 例および混合感染症 2 例のうち、11 例に著効、3 例に有効を認め 100% の総合有効率を示した。膿尿に対しては、14 例中 12 例に消失を認め、残りの 2 例は不変であった。細菌尿に対しては、14 例中 13 例が消失、菌交代が 1 例であった。

各症例より分離した菌株に対する本剤の MIC (10^8 cells/ml) は、*E. coli* では全菌株が $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下を示した。また *P. aeruginosa* や *Serratia* を含む他の菌種でも $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下を示し、CTX, CZX, CMX あるいは LMOX に比して、遜色のない抗菌力であった。

投与後、1 例に好酸球増多 (12%) を、また他の 3 例にトランスアミナーゼの軽度上昇を認めたが、他に特筆すべき所見は得られず、下痢などの消化管症状を訴えた症例は 1 例も無かった。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は英国 Glaxo 社で開発された新しいセファロスポリン系抗生物質で、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し、*Serratia*、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対しても強い抗菌力を示す^{1,2)}。

本剤をヒトに静脈内投与した場合の血中半減期は 90 ~ 100 分であり、体内では代謝を受けることなく未変化体のまま大部分が尿中に排泄される³⁾。

今回我々は本剤を複雑性尿路感染症に使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 対象と方法

1981 年 8 月から 10 月までに、大阪労災病院泌尿器科で、本剤を使用した症例は、14 例であった。その内訳は男子 9 名、女子 5 名であり、年齢分布は 23 歳から 85 歳まで、平均年齢は 52.1 歳であった (Table 1)。

投与方法は、本剤投与直前に皮内反応が陰性であることを確かめ、1 日に 1 回、2.0 g を 500 ml の 5% ブドウ糖注射液に溶解し、約 60 分かけて点滴静注した。投与期間は、全例 5 日間であり、投与開始から 6 日目に効果を判定した。尿中細菌の菌数測定、分離菌の同定ならびにディスク法による感受性試験は当院の細菌検査室で施行し、MIC の測定は新日本実業株式会社に依頼した。

II. 成績

Ceftazidime を投与した 14 例中、投与前に 37°C 以上の発熱を呈していた 5 例は、全例解熱した。他方下部尿路感染症の 9 例も全例に自覚症状の消失または改善を認めた。本剤の効果を、UTI 薬効評価基準第 2 版⁴⁾ に

準じて判定したところ、著効 11 例、有効 3 例の成績を得、総合有効率は 100% であった (Table 2)。14 例の膿尿に対する効果は、消失が 12 例、不変が 2 例であり、他方細菌尿に対する効果は、消失が 13 例、菌交代が 1 例であった (Table 3)。菌種別にみると、*E. coli* 10 菌株をはじめ、他の 8 菌種 (いずれも 1 菌株ずつ) も消失した (Table 4)。菌交代により出現した菌種は *S. faecalis* の 1 株だけであった。MIC 値は *E. coli* の 1 株を除く、17 菌株で検討された。 10^8 cells/ml の場合、*E. coli* は 9 株とも $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、*P. aeruginosa* を含む他の菌種でも $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の成績を示した (Table 5)。

同時に実施された他の薬剤に対する MIC との比較からも本剤は CTX, CZX, CMX あるいは LMOX に対して遜色のない結果を示した。当院の細菌検査室で施行されたこれらの菌株のディスク法による感受性テストの結果を Table 6 に示したが、ペニシリン系やセフェム系薬剤に感受性を示さない細菌が多く認められることから、Ceftazidime はこうした既存の抗生剤よりも優れていることが勘案される。

副作用として、投与中ならびに投与直後の自覚症状は皆無であった。検査値上、第 3 例において、投与前 0% であった好酸球が、投与後 12% に上昇していた。またトランスアミナーゼ値は、第 5, 6 および 11 例の 3 症例で投与後に軽度上昇を認め、第 14 例はアルカリホスファターゼ値とともに上昇した。ただし、第 14 例は、胆石症を合併していて、同値の一過性の上昇を繰り返す

Table 1 Clinical summary of complicated UTI treated with CAZ

Case No.	Sex	Age	Diagnosis	UTI group	Treatment			Pyuria before after	Bacteriuria before after		Evaluation	Side effect
					Dose (g/day)	Route	Duration (day)		Species	Count/ml		
1	M	62	Acute pyelonephritis Chronic prostatitis	G-3	2.0	d. i.	5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ 0	Excellent	—
2	M	36	Acute pyelonephrocystitis Chronic prostatitis	G-3	2.0	d. i.	5	+	<i>E. coli</i>	5 × 10 ⁴ 0	Excellent	—
3	F	41	Acute pyelonephritis Post-pyelolithotomy	G-3	2.0	d. i.	5	+	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	Moderate	Eosinophilia (12%)
4	M	54	Acute cystitis Chronic prostatitis	G-4	2.0	d. i.	5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ 0	Excellent	—
5	M	64	Acute cystitis Acute epididymitis Chronic prostatitis	G-4	2.0	d. i.	5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ 0	Excellent	Slight increase in GPT
6	M	30	Acute cystitis Renal stone Chronic prostatitis	G-4	2.0	d. i.	5	+	<i>P. mirabilis</i>	3 × 10 ⁴ 0	Moderate	Slight increase in GPT
7	F	50	Acute cystitis Cord bladder	G-4	2.0	d. i.	5	##	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ 0	Excellent	—
8	F	53	Acute cystitis Neurogenic bladder Post-ophorectomy	G-4	2.0	d. i.	5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ 0	Excellent	—
9	F	61	Acute cystitis Neurogenic bladder Post-hysterectomy	G-4	2.0	d. i.	5	+	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ 0	Excellent	—
10	M	85	Chronic cystitis Chronic prostatitis	G-4	2.0	d. i.	5	##	<i>E. coli</i>	>10 ⁵ 0	Excellent	—
11	M	40	Acute cystitis Cord bladder Chronic epididymitis	G-4	2.0	d. i.	5	##	<i>K. pneumoniae</i>	>10 ⁵ 0	Moderate	Slight increase in GPT
12	M	23	Acute cystitis Chronic prostatitis	G-4	2.0	d. i.	5	##	<i>E. coli</i>	10 ⁴ 0	Excellent	—
13	M	53	Acute pyelonephritis Cord bladder	G-5	2.0	d. i.	5	##	<i>Serratia</i> sp., <i>P. rettigeri</i> , <i>P. morganii</i> , <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵ 0	Excellent	—
14	F	77	Acute pyelonephritis Post-ureterocutaneousostomy	G-5	2.0	d. i.	5	##	<i>P. stuartii</i> , <i>Alcaligenes</i> sp.	>10 ⁵ 0	Excellent	—

Table 2 Overall clinical efficacy of CAZ classified by infection type

Group		No. of cases (percentage shared)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Indwelling catheter)					
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	3 (21.4%)	2	1		100 %
	4th group (Lower UTI)	9 (64.3%)	7	2		100 %
	Sub total	12 (85.7%)	9	3		100 %
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	2 (14.2%)	2			100 %
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total	2 (14.2%)	2			100 %
Total		14 (100%)	11	3		100 %

Table 3 Overall clinical efficacy of CAZ in 14 cases with complicated UTI

Pyuria Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		11		2	13 (93%)
Decreased					
Replaced		1			1 (7%)
Unchanged					
Efficacy on pyuria		12 (86%)		2 (14%)	Case total 14
<input type="checkbox"/> Excellent		11 (79%)		Overall effectiveness rate 14/14 (100%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		3 (21%)			
<input type="checkbox"/> Poor		0			

Table 4 Bacteriological response to CAZ in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted(%)	Replaced
<i>E. coli</i>	10	10 (100)		
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)		
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100)		
<i>P. morgani</i>	1	1 (100)		
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100)		
<i>P. stuartii</i>	1	1 (100)		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)		
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1 (100)		
<i>Serratia</i> sp.	1	1 (100)		
<i>S. faecalis</i>				1
Total	18	18 (100)	0 (0)	1

Table 5 Susceptibility of organisms (1) MIC

No.	Isolates	Case No.	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Results after CAZ
			10^8 cells/ml					10^6 cells/ml					
			CAZ	CTX	CZX	CMX	LMOX	CAZ	CTX	CZX	CMX	LMOX	
1	<i>E. coli</i>	1 B*	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.20	0.20	0.39	0.39	Eliminated
2	<i>E. coli</i>	2 B	0.39	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20	0.20	0.39	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20	Eliminated
3	<i>E. coli</i>	3 B	0.39	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	0.39	0.20	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20	Eliminated Replaced by <i>S. faecalis</i> (No.19)
4	<i>E. coli</i>	4 B	0.20	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20	Eliminated
5	<i>E. coli</i>	5 B	...*	Eliminated
6	<i>E. coli</i>	7 B	0.39	0.20	≤ 0.10	0.20	0.20	0.20	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20	≤ 0.10	Eliminated
7	<i>E. coli</i>	8 B	0.20	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	Eliminated
8	<i>E. coli</i>	9 B	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	Eliminated
9	<i>E. coli</i>	10 B	0.39	≤ 0.10	0.39	0.20	0.39	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	Eliminated
10	<i>E. coli</i>	12 B	1.56	3.13	1.56	6.25	1.56	0.78	0.20	0.20	0.39	0.39	Eliminated
11	<i>P. mirabilis</i>	6 B	0.20	0.20	≤ 0.10	≤ 0.10	0.39	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20	Eliminated
12	<i>P. rettgeri</i>	13 B	3.13	0.20	≤ 0.10	0.20	0.78	0.39	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20	Eliminated
13	<i>P. morgani</i>	13 B	12.5	25	50	12.5	12.5	6.25	12.5	12.5	3.13	6.25	Eliminated
14	<i>P. aeruginosa</i>	13 B	3.13	25	50	25	25	1.56	12.5	25	12.5	12.5	Eliminated
15	<i>P. stuartii</i>	14 B	1.56	0.78	0.39	0.78	0.39	0.39	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	Eliminated
16	<i>K. pneumoniae</i>	11 B	6.25	1.56	0.39	1.56	3.13	1.56	0.78	0.39	1.56	1.56	Eliminated
17	<i>Alcaligenes</i> sp.	14 B	3.13	3.13	12.5	6.25	0.78	3.13	3.13	12.5	3.13	0.20	Eliminated
18	<i>Serratia</i> sp.	13 B	3.13	12.5	6.25	12.5	100	3.13	6.25	3.13	6.25	50	Eliminated
19	<i>S. faecalis</i>	3 A*	≥ 200	200	>200	100	>200	>200	200	>200	50	>200	Eliminated Replaced from <i>E. coli</i> (No.3)

* B: Before, A: After

** Undetermined

Table 6 Susceptibility of organisms (2) Disc test

No.	Isolates	Case No.	Susceptibility																	
			ABPC	MPC	CBPC	SBPC	CTM	CFX	CEX	CFT	KM	DKB	GM	AMK	DOXY	MINO	ST	NA	PPA	FOM
1	<i>E. coli</i>	1B*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	<i>E. coli</i>	2B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	<i>E. coli</i>	3B	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
4	<i>E. coli</i>	4B	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
5	<i>E. coli</i>	5B	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
6	<i>E. coli</i>	7B	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
7	<i>E. coli</i>	8B	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
8	<i>E. coli</i>	9B	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
9	<i>E. coli</i>	10B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	<i>E. coli</i>	12B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	<i>P. mirabilis</i>	6B	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
12	<i>P. rettgeri</i>	13B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	<i>P. morgani</i>	13B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	<i>P. aeruginosa</i>	13B	-	-	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
15	<i>P. stuartii</i>	14B	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
16	<i>K. pneumoniae</i>	11B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	<i>Alcaligenes</i> sp.	14B	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
18	<i>Serratia</i> sp.	13B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	<i>S. faecalis</i>	3A*	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#

* U : Before, A : After

Table 7 Clinical laboratory findings before (B) and after (A) CAZ treatment

Case No.	RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelet ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	ESR (mm/hr)	FBS (mg/dl)	s-GOT (IU)	s-GPT (IU)	Al-P (KAU)	T.Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)	N _a (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
1B	450	13.0	39.0	8,300	...	22	...	35	19	7	0.6	13	1.1	139	4.1	104
A	448	13.3	40.0	5,400	27.6	2	113	13	9	5	0.5	14	1.2	140	4.2	106
2B	442	14.8	42.1	20,000	21.0	25	81	29	27	5	1.5	16	1.1	140	3.6	106
A	452	14.7	42.1	6,700	16.5	5	...	14	16	6	0.6	19	1.1	139	4.5	106
3B	435	13.7	39.7	14,900	28.0	17	...	16	8	5	1.0	15	1.0	141	4.4	104
A	404	12.7	36.9	5,600	31.0	3	72	13	12	5	0.3	15	0.9	142	4.6	105
4B	446	13.7	40.5	20,000	19.4	2	...	17	11	4	1.1	15	1.0	139	3.6	102
A	426	13.1	38.9	4,900	25.7	12	...	15	11	3	0.4	17	0.9	141	4.3	103
5B	464	15.6	44.3	15,400	17.2	15	15	6	1.8	11	1.2	137	3.8	101
A	424	13.6	38.9	5,500	24.3	35	...	30	21	7	0.8	11	0.9	140	3.9	100
6B	465	11.8	35.2	7,900	24.2	7	...	31	21	13	0.8	13	1.1	143	4.3	105
A	475	12.0	35.9	7,000	25.0	16	...	38	30	13	0.5	13	1.1	143	4.5	105
7B	434	12.9	37.6	10,300	15.2	44	100	19	9	8	1.0	18	0.8	141	4.3	101
A	377	11.7	32.9	3,900	25.7	14	87	13	9	7	0.3	13	0.7	143	4.6	103
8B	396	12.2	36.0	3,900	21.2	6	...	15	8	4	0.4	11	0.9	140	4.0	102
A	406	12.5	36.3	4,000	18.1	4	115	14	7	4	0.4	10	0.9	143	4.2	104
9B	400	12.6	36.5	5,800	12.0	3	84	19	12	7	0.6	21	1.2	141	3.9	106
A	386	12.1	35.4	5,000	13.8	9	...	20	9	6	0.7	17	1.3	140	4.0	105
10B	391	11.9	34.6	5,500	20.8	34	109	14	7	9	0.5	15	1.1	146	4.0	107
A	409	12.6	36.9	5,500	19.3	32	136	17	13	11	0.5	17	1.2	144	4.1	104
11B	376	10.0	29.4	8,000	50.2	71	186	17	8	4	0.4	13	1.3	140	4.3	103
A	382	10.1	30.2	6,700	57.4	89	114	31	20	4	0.4	14	1.4	144	4.9	109
12B	518	16.3	45.4	10,600	22.2	1	101	13	12	6	0.9	12	1.0	139	4.5	103
A	504	15.8	46.6	5,300	20.8	1	93	15	14	4	0.6	11	1.1	143	4.7	104
13B	271	9.3	27.4	7,600	30.0	60	...	25	29	12	0.5	20	1.7	132	4.3	99
A	276	9.4	28.9	6,300	37.3	85	108	21	29	15	0.3	26	2.8	137	4.8	103
14B	425	12.5	36.5	12,800	41.4	111	89	16	12	8	0.5	17	1.1	139	3.3	101
A	452	12.9	37.4	12,600	28.8	63	...	54	35	35	0.5	22	1.3	137	3.7	98

* Undetermined

症例であるため、本剤に特有な肝障害であるとは考え難い。他方、第 13 例は、カテーテル管理の困難な症例であり、腎盂腎炎の急性増悪ごとに血清クレアチニン値が一過性の上昇を繰り返すため、本剤による腎機能障害とは考えられない。以上の 6 例は、その後の再検索によってもいずれも正常域内に下降した。

III. 考 察

CAZ は各種細菌の産生する β -lactamase に安定で、*Serratia*, *P. aeruginosa* などを含めたグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、生体内では大部分が未変化体のまま尿中に排泄されることから、尿路感染症に対する優れた治療効果が期待される。

今回我々が検討した複雑性尿路感染症 14 例では、著効 11 例、有効 3 例で総合有効率は 100% を示した。全国集計結果⁹⁾では総合有効率が 77.6% であり、我々の成績は全国集計より高い値を示したが、この理由としては混合感染症の割合が低い (14 例中 2 例) こと、*E. coli* の単独感染症が多い (14 例中 10 例) ことなどが原因に挙げられよう。

短期間の治験であったために、対象にこれらの偏重があったものと考えられる。

臨床検査の成績から好酸球増多 1 例と、GOT, GPT が本剤投与後 3 例に軽度上昇したのが副作用と判定された。

第 13 例の血清クレアチニン値の上昇や第 14 例のアルカリホスファターゼ値の上昇は、本剤の副作用ではなく、合併症に起因する一過性のものと考えられるが、本剤の使用に際しては、既往歴や合併症に留意する必要がある。

文 献

- 1) VERBIST, L. & J. VERHAEGEN: GR 20263, a new aminothiazolyl cephalosporin with high activity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 17: 807~812, 1980
- 2) O'CALLAGHAN, C. H.; P. ACRED, P. HARPER, D. RYAN, S. KIRBY & S. HARDING: GR 20263, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 17: 876~883, 1980
- 3) 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
- 4) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第 2 版)。Chemotherapy 28: 321~341, 1980

CLINICAL EXPERIENCE WITH CEFTAZIDIME (SN401) IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SHUTARO MIZUTANI, JIRO KAJIKAWA, NAOMITSU NISHIMOTO, SUSUMU MIYOSHI
NORIO IWAO, JUNZO HIGASHIMOTO and KENZO SHIOTA
Department of Urology, Osaka Rosai Hospital, Sakai, Osaka

Fourteen patients with complicated urinary tract infections were given ceftazidime at a daily dose of 2.0 g by intravenous drip infusion for 5 days, and the following results were obtained.

Clinical results were excellent in 11 cases and good in 3. The overall efficacy rate was 100%. No poor result was obtained. As to the bacteriological response, organisms were eliminated in 13 cases and replaced only in one.

During the treatment no side effects were observed, except for eosinophilia in one case and a slight increase in transaminase in another 3.