

慢性複雑性尿路感染症に対する Ceftazidime (SN401) の使用経験

吉 峰 一 博・百 瀬 俊 郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

(主任：百瀬俊郎教授)

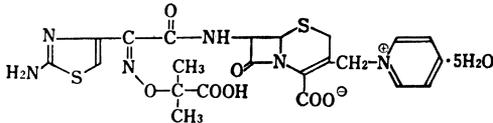
新合成 cephalosporin 系注射用抗生物質 Ceftazidime (CAZ, SN401) を九州大学泌尿器科入院患者のうち、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例と慢性複雑性膀胱炎 9 例に使用した。投与方法は 1 回 1g を 1 日 2 回静注が 9 例、点滴静注が 3 例で、投与期間は全例 5 日間であった。

臨床効果の判定は 12 例全例について行ない、著効 6 例、有効 4 例、無効 2 例となり、有効率 83.3% であった。細菌学的には 18 株中、消失 16 株、存続 2 株であった。

副作用は自覚症状は 1 例も認めず、臨床検査所見では GOT, GPT, Al-P の高値を示したものが 1 例みられたが、使用前からやや高値で、本剤投与終了後、短期間で改善した。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は、英国グラクソ社で開発された新しい cephalosporin 系の注射用抗生物質であり、Fig. 1 に示す化学構造を有する。

Fig. 1 Chemical structure of CAZ



CAZ は各種細菌の産生する β -lactamase に対して極めて安定であり、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広域なスペクトラムを有し、特に *P. aeruginosa*, ブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌ならびに *Serratia* に対して強い抗菌作用を有する。また、筋注または静注により投与量に比例した高い血中濃度が得られ、体内ではほとんど代謝されずに、大部分が未変化体のまま尿中に排泄され、その尿中排泄率は投与後 6 時間までに約 85% と高率である。また安全性に関しては動物実験にて高い安全性が認められている¹⁾。このような基礎的成績を踏まえ、われわれは九州大学医学部泌尿器科において慢性複雑性尿路感染症患者に本剤を投与する機会を得たのでその臨床成績を報告する。

I. 投与対象と投与方法

昭和 56 年 8 月より昭和 57 年 1 月までの 6 か月間に、九州大学医学部附属病院泌尿器科に入院した患者のうち、尿路に基礎疾患を有し慢性複雑性尿路感染症と診断された 12 例を対象とした。疾患の内訳は慢性腎盂腎炎 3 例、慢性膀胱炎 9 例であり、疾患病態別では G-1:1 例、G-4:6 例、G-5:1 例、G-6:4 例であった。性別は男性 8 名、女性 4 名であり、年齢は 20 歳から 87 歳ま

であった。投与方法は、1 回 1g を 1 日朝夕 2 回静注が 9 例、点滴静注が 3 例であった。投与期間は全例 5 日間とした。

II. 観察項目、臨床効果および副作用の検討

原則として開始日と投与終了翌日に臨床症状の観察と検査を行なった。自覚症状として頻尿、排尿痛、腰痛、発熱の有無・程度を尿所見として白血球数、尿中細菌の菌種同定と菌数測定を行なった。

臨床効果は、UTI 薬効評価基準 (第 2 版)²⁾ およびその補遺³⁾ に準じ、尿中白血球数、細菌によって判定し、著効・有効・無効とした。副作用については、アレルギー反応などの自覚的症状と臨床検査値 (末梢血、肝機能、腎機能) に及ぼす影響を検討した。

III. 成績

投与 12 例の詳細は Table 1 に示すとおりである。臨床効果判定は 12 例全例について検討した。膿尿に対する効果は、正常化 7 例、改善 3 例、不変 2 例であり、細菌尿に対する効果は、陰性化 9 例、減少 1 例、菌交代 1 例、不変 1 例であり、臨床効果は著効 6 例、有効 4 例、無効 2 例で総合有効率は 83.3% であった。

細菌学的効果は起炎菌 18 株中 16 株消失し、消失率は 88.9% であった。分離菌の推移の詳細は Table 3 にまとめた。特に *E. cloacae* は 4 株中 4 株、*P. cepacia* は 3 株中 3 株、*S. marcescens* は 1 株中 1 株消失したことが注目された。また、*P. aeruginosa* は 5 株中 3 株 (60%) が消失した。本剤投与後出現菌は *C. freundii* 1 株だけであった。

IV. 副作用

12 例全例について副作用を検討したが、自覚的副作用はなら認められなかった。投与前後の臨床検査値

Table 1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CAZ

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying Disease	UTI group	Treatment (gX/day)		Pyuria		Isolated organisms				Evaluation	Side effect	
						Days	Before	After	Before	After	Before	After	/ml			/ml
1	54	F	C.C.P.	Lt. renal stone	G-5	1 X 2	5	##	-	-	<i>P. rettgeri</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	<i>P. aeruginosa</i>	10 ²	Moderate	-
2	67	M	C.C.C.	Rt. renal tumor	G-4	1 X 2	5	+	-	-	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	(-)	-	Excellent	-
3	53	F	C.C.C.	Rt. ureter stone	G-4	1 X 2	5	+	-	-	<i>E. coli</i>	10 ⁴	(-)	-	Excellent	-
4	57	F	C.C.C.	Lt. renal stone	G-4	1 X 2	5	+	±	±	<i>E. cloacae</i>	10 ⁴	(-)	-	Moderate	-
5	20	M	C.C.C.	Lt. ureter stone	G-4	1 X 2	5	+	-	-	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	(-)	-	Excellent	-
6	51	M	C.C.P.	Bladder tumor	G-6	1 X 2	5	+	-	-	<i>P. mallophilia</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. morganii</i>	10 ⁵	(-)	-	Excellent	-
7	53	F	C.C.P.	Lt. ureter tumor	G-6	1 X 2	5	+	-	-	<i>E. cloacae</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁵	(-)	-	Excellent	-
8	71	M	C.C.C.	Post. ope. of prostatectomy	G-6	1 X 2	5	##	-	-	<i>E. cloacae</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁵	(-)	-	Excellent	-
9	71	M	C.C.C.	Bladder tumor	G-4	1 X 2	5	+	±	±	<i>P. cepacia</i>	10 ⁵	(-)	-	Moderate	-
10	87	M	C.C.C.	Post. ope. of prostatectomy	G-6	1 X 2	5	+	+	+	<i>E. cloacae</i> <i>Klebsiella</i>	10 ⁴	<i>C. freundii</i>	10 ¹	Poor	-
11	55	M	C.C.C.	Urethral fistula	G-1	1 X 2	5	##	+	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	<i>P. aeruginosa</i>	10 ¹	Poor	-
12	72	M	C.C.C.	Post. ope. of TUR-Bt	G-4	1 X 2	5	+	±	±	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	(-)	-	Moderate	-

Table 2 Overall clinical efficacy of CAZ in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria				Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	6	3		9 (75%)
Decreased	1			1 (8.3%)
Replaced			1	1 (8.3%)
Unchanged			1	1 (8.3%)
Efficacy on Pyuria	7 (58.3%)	3 (25%)	2 (16.7%)	12 Case total
 Excellent	6 (50%)		Overall effectiveness rate 10/12 (83.3%)	
 Moderate	4			
 Poor (or Failed)	2			

Table 3 Bacteriological response to CAZ in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>P. aeruginosa</i>	5	3 (60%)	2
<i>E. cloacae</i>	4	4 (100%)	
<i>P. cepacia</i>	3	3 (100%)	
<i>P. maltophilia</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	
<i>P. morganii</i>	1	1 (100%)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100%)	
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	
Total	18	16 (88.9%)	2

の検討では Case 2 おいて薬剤投与後 GOT, GPT, Al-P の中等度の上昇を認めたが、この症例は投与前より GOT, GPT, Al-P の上昇を時に認め、右腎摘除術中の肝の所見では、肝の表面に軽度の炎症性的変化を認めた症例であり、薬剤投与後、肝庇護剤投与にて約 2 週間で投与前値に回復した。また Case 6 の白血球数の増大と Al-P の上昇は原疾患（膀胱腫瘍の骨転移）によるものと思われる。

V. 考 察

penicillin や cephalosporin などの β -lactam 系抗生物質は、細菌細胞壁の生合成を抑えて抗菌力を表わす。人体細胞には細胞壁が存在せずその作用点がないため選択毒性をもち、アレルギーを注意すれば副作用が少なく臨床で頻用されている⁴⁾。尿路感染起炎菌も変化し

ており、 β -lactam 系抗生物質に対して、 β -lactamase による不活性化などによる耐性菌も増加している⁵⁾。耐性菌対策として β -lactamase に対する阻害剤とこの酵素に安定な薬剤が研究されている⁶⁾。CAZ は 7-aminocephalosporanic acid の 7 位側鎖に aminothiazolyl-carboxypropyl-oxyimino 基を、また、3 位側鎖に pyridine を導入し、各種細菌の産生する β -lactamase に対して極めて安定であり、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広域なスペクトラムを有し、特に *P. aeruginosa*、ブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌ならびに *Serratia* に対して強い抗菌作用を有する⁷⁾。われわれの臨床成績において、総合有効率は 83.3% と極めて満足すべき結果を得た。起炎菌の消失率は 88.9% と優れており、特に *P. cepacia* 100%、*E. cloacae* 100% と優れており、また *P. aeruginosa* は 5 株中 3 株消失と満足すべき結果を得、*S. marcescens* に関しては症例が 1 例のみながら完全に消失した。

副作用に関しては自覚的症狀はなんら認めなかった。臨床検査値の異常は GOT, GPT, Al-P の上昇が 1 例において認められたが、その症例自体が薬剤投与前より潜在的肝障害の存在が疑われた症例であり、薬剤投与後約 2 週間で投与前値に回復している。

今回の臨床経験を、効果・副作用・細菌学的検索などから総合的に判断すると、本剤は慢性複雑性尿路感染には有用な薬剤と考えられた。

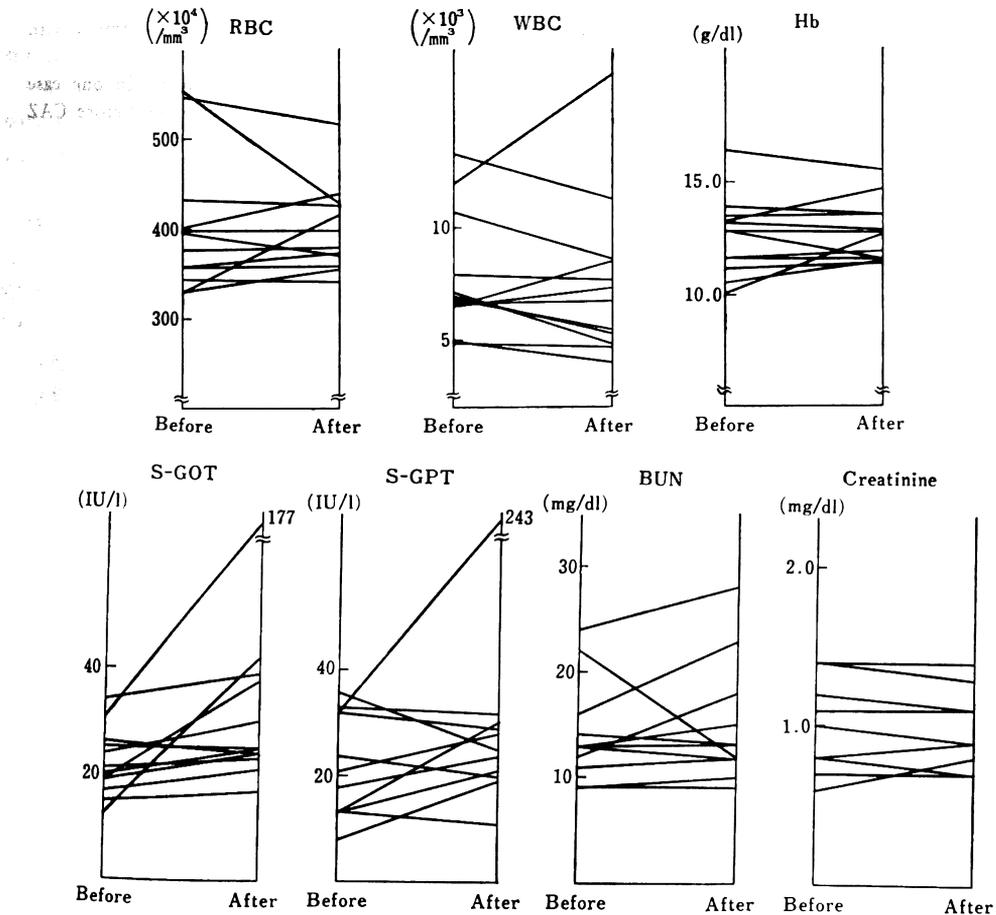
文 献

- 1) 第 30 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウ

Table 4 Laboratory findings before and after administration of CAZ

Case No.	RBC ($10^4/mm^3$)		Hb(g/dl)		WBC(/ mm^3)		GOT(U)		GPT(U)		Al-P(U)		BUN(mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	343	340	11.6	11.6	4,900	4,000	34	39	32	29	119	101	22	12	1.4	1.3
2	554	427	13.5	13.5	13,300	11,300	31	177	32	243	222	334	12	18	1.0	0.9
3	398	399	13.2	12.9	6,600	6,700	17	21	13	11	179	86	13	15	0.7	0.7
4	377	379	11.6	11.9	4,600	4,100	25	25	33	32	62	69	13	12	0.8	0.7
5	547	517	16.4	15.6	6,900	5,300	21	23	24	20	88	74	11	12	1.0	0.9
6	396	370	12.8	11.6	12,000	16,800	13	42	13	30	358	443	16	23	0.6	0.8
7	359	371	11.2	11.4	7,100	4,800	20	25	18	24	77	70	13	12	0.7	0.7
8	330	354	10.5	11.5	7,900	7,700	19	24	36	25	47	53	9	10	0.8	0.7
9	357	358	12.8	12.8	10,700	8,600	24	30	8	19	79	80	24	28	1.4	1.4
10	329	415	10.1	12.7	6,500	8,500	15	17	13	21	63	81	14	13	1.2	1.1
11	433	426	13.9	13.6	6,500	7,300	19	28	24	20	240	106	9	9	0.8	0.9
12	400	438	13.3	14.7	6,800	5,500	26	24	21	28	82	80	13	13	1.1	1.1

Fig. 2 Results of laboratory examination peripheral blood



- △ I。SN401 (Ceftazidime), 東京, 1982
- 2) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28(2): 324~341, 1980
- 3) 大越正秋, 他: UTI 薬効評価基準 (第二版) 補遺。Chemotherapy 28(10): 1352~1358, 1980
- 4) 中牟田誠一, 他: 慢性複雑性尿路感染症に対する Cefotetan (YM 09330) の使用経験。Chemotherapy 30 (S-1): 741~752, 1982
- 5) 中牟田誠一, 水之江義充, 熊沢浄一, 百瀬俊郎: 尿路感染分離菌の年次的変遷(第9報)。西日泌尿 41: 697~709, 1979
- 6) 横田 健: β -lactamase 阻害剤と β -lactamase 抗抵性薬剤の将来。日本臨床 39: 10~17, 1981

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

KAZUHIRO YOSHIMINE and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology (Director: Prof. S. MOMOSE)
Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Ceftazidime (CAZ, SN401), a new synthetic cephalosporin derivative, was administered to 12 in-patients with diagnosed urinary tract infections at Department of Urology of Kyushu University Hospital. The patients were treated with 2 g per day of CAZ for 5 days.

The clinical evaluation was made in 12 cases according to the 2nd Edition of Criteria for Clinical Evaluation in UTI. The clinical efficacy was proven to be excellent in 6 cases (clinical efficacy rate 50%), moderate in 4 cases and poor in 2 cases (overall clinical efficacy rate 83.3%).

Bacteriologically, 16 out of 18 strains isolated from all cases were eradicated after treatment with CAZ.

No side effects of the drug were observed. Abnormal laboratory findings were noted in one case with moderate elevation of GOT, GPT and Al-P, but these values had been high even before CAZ administration and became normal shortly after completion of the administration.