

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

中牟田誠一・副島 司・木下徳雄

井口厚司・真崎善二郎・熊澤浄一

佐賀医科大学外科学泌尿器科部門

永田進一・陳 英 輝

佐賀県立病院好生館泌尿器科

新合成セファロsporin系抗生物質 Ceftazidime (CAZ, SN401) を慢性複雑性尿路感染症に使用し、その有効性、安全性を検討した。

患者は、1981年5月より12月まで佐賀医科大学附属病院と佐賀県立病院好生館泌尿器科に入院した12例であり、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者である。1日1gまたは2gを2回に分割し静脈内に5日間連続投与した。

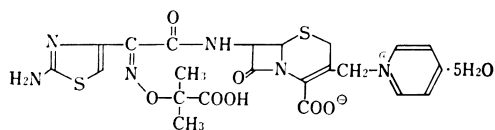
臨床効果はUTI薬効評価基準によると著効1例、有効6例、無効1例であり総合有効率は88%であった。細菌学的には9株中8株消失し消失率89%であり、*S. faecalis*のみ存続した。副作用はBUN, GOTが軽度上昇したほかは認められなかった。

以上よりCAZは慢性複雑性尿路感染症において有用性のある薬剤であると考えられた。

新合成セファロsporin系抗生物質 Ceftazidime (CAZ, SN401) は、英国 Glaxo 社により開発され、Fig. 1 のようにアミノチアゾール基をもつ構造を有している。本剤は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、特に従来のセフェム系抗生物質より *Serratia*, 緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示している。また動物実験において優れた感染防御効果を示し、腎毒性を含めた安全性は Cephalothin (CET) とほぼ同等である。また、本剤は静脈内投与にて高い血中濃度が得られ、未変化体のまま尿中ほとんど排泄されることが判明している<sup>1-3)</sup>。

以上のような基礎的成績を踏まえ、慢性複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床効果および副作用について検討したのでその成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CAZ



### I. 投与対象、投与方法および臨床効果判定

投与対象は尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症の患者とした。佐賀医科大学附属病院および佐賀県立病院好生館の泌尿器科における1981年5月より12月までに入院した12例である。

投与方法は、1日1gまたは2gを朝夕2回点滴静注

あるいは one shot 静注し、5日間連続投与とした。

臨床効果の判定は膿尿、細菌尿を指標とするUTI薬効評価基準(第2版)<sup>4)</sup>に従い行なった。膿尿は正常化改善、不変の3段階に、細菌尿は陰性化、減少、菌交代、不変の4段階に判定した。自他覚的副作用の有無を観察し、末梢血、血清生化学などの臨床検査値に及ぼす影響をみた。主治医の判定として臨床効果は、著効、有効、やや有効、無効、不明を、有用性は非常に満足、満足、まずまず、不満、非常に不満を記載した。

### II. 成績

CAZ投与症例は12例で、男性11例、女性1例で年齢は62歳から73歳まで平均66.3歳であった。疾患の内訳は慢性複雑性膀胱炎8例、慢性複雑性腎盂腎炎4例であった。基礎疾患は膀胱腫瘍や前立腺癌などであった。投与量は1日2gが10例、1gが2例であった。

UTI薬効評価基準で臨床効果判定ができた症例は8例であった。総合臨床効果は、著効1例、有効6例、無効1例であり有効率は88%であった。膿尿に対する効果は正常化2例、不変6例であり、細菌尿に対する効果は陰性化6例、菌交代1例、不変1例であった(Table 1)。

細菌学的効果を検討すると、*P. aeruginosa* 2株、*S. faecalis*, *K. pneumoniae*, *E. agglomerans*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. maltophilia*, *A. anitratus* 各1株の計9株が分離され、*S. faecalis*が存続したほかはすべて消失し消失率は89%であった(Table 2)。菌交代

Table 1 Summary of UTI patients treated with CAZ

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying condition	UTI group	Treatment			Pyuria		Isolated organism		UTI Evaluation	Side effect
						(g/day)	Route	Days	Before	After	Before	After		
1	68	F	C.C.P.	lt. renal stone	G-3	1 × 2	d. i.	5	##	##	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>4</sup>	(-)	Moderate	(-)
2	73	M	C.C.C.	Bladder tumor	G-4	1 × 2	d. i.	5	##	+	<i>E. agglomerans</i> 10 <sup>5</sup>	(-)	Moderate	(-)
3	64	M	C.C.P.	TUR-Bt	G-3	1 × 2	d. i.	5	##	##	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup>	(-)	Moderate	(-)
4	62	M	C.C.C.	Prostatic cancer		1 × 2	d. i.	5	-	-	<i>P. maltophilia</i> 10 <sup>5</sup>	(-)		(-)
5	62	M	C.C.P.	Bladder tumor	G-3	1 × 2	d. i.	5	##	##	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup>	(-)	Moderate	(-)
6	62	M	C.C.C.	Bladder tumor		1 × 2	d. i.	5	-	-	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup>	(-)		(-)
7	65	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	G-1	1 × 2	d. i.	5	+	+	<i>A. anitratus</i> 10 <sup>6</sup>	(-)	Moderate	(-)
8	73	M	C.C.C.	Bladder tumor	G-4	1 × 2	d. i.	5	+	##	<i>S. faecalis</i> 10 <sup>5</sup>	<i>S. faecalis</i> 10 <sup>6</sup>	Poor	(-)
9	69	M	C.C.C.	Prostatectomy		1 × 2	d. i.	5	##		<i>P. aeruginosa</i> (?)			(-)
10	65	M	C.C.P.	lt. ureterocutaneousomy		1 × 2	i. v.	5	-	-	<i>S. epidermidis</i> <10 <sup>3</sup>			(-)
11	62	M	C.C.C.	Urethral stenosis	G-6	0.5 × 2	d. i.	5	+	-	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. vulgaris</i> 10 <sup>6</sup>	(-)	Excellent	-
12	70	M	C.C.C.	Prostatic cancer	G-1	0.5 × 2	d. i.	5	##	-	<i>P. maltophilia</i> 10 <sup>5</sup>	<i>Candida</i> 10 <sup>6</sup>	Moderate	(-)

Table 2 Bacteriological response to CAZ

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. faecalis</i>	1	0	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0
<i>E. agglomerans</i>	1	1	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1	0
<i>P. aeruginosa</i>	2	2	0
<i>P. maltophilia</i>	1	1	0
<i>A. anitratus</i>	1	1	0
Total	9	8 (89%)	1

として *Candida* が投与後出現した。

自他覚的副作用および臨床検査値について本剤投与全12例について検討したが副作用はみられなかった。症例1でBUNが17.3mg/dlから20.3mg/dlへ、また症例2でGOTが49Uから53Uへ上昇したが主治医は本剤と関係あるかもしれないとしていた (Table 3)。主治医の臨床効果判定は、著効2例、有効7例、やや有効1例、不明2例であり、有用性の判定は、非常に満足を100とすると平均61となり、満足とまずまずの間であった。

### III. 考 按

セフェム系抗生物質は、抗菌スペクトラムの広さ、抗菌力、副作用の面で現在感染症治療薬の主流を占めてきている。近年その開発は目覚ましいものがあり、Cefotaxime (CTX)<sup>5)</sup>, Ceftizoxime (CZX)<sup>6)</sup>, Cefoperazone (C

PZ)<sup>7)</sup>, Latamoxef (LMOX)<sup>8)</sup>, Cefmenoxime (CMX)<sup>9)</sup>, Cefotetan (CTT)<sup>10)</sup> などがある。われわれもこれらの薬剤について検討してきた。

尿路感染症の起炎菌の変遷をみると、九州大学泌尿器科入院患者由来株では、*P. aeruginosa* は減少しているが *Serratia* は著明に増加し、*P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (非発酵菌) が増加している。セファロスポリン系薬剤に対する感受性をみると、*Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* にはほとんど無く、*Proteus* sp. には低度、*E. coli* には高度感受性を示した<sup>11)</sup>。CAZ は基礎的研究により *Serratia*, *Proteus* sp., *P. aeruginosa* や非発酵菌に対して著明に優れた抗菌力を示していた<sup>1,2)</sup> ので臨床効果が期待できた。実際に使用してみると起炎菌の9株中8株が消失し消失率は89%であり、他剤の成績、CTTの78.4%, CTX, CZXの80%, LMOXの87%より優れていた。しかしグラム陽性菌に対するMICは高かったが、今回の症例でも *S. faecalis* が存続したことは注意する必要がある。

臨床成績を比較すると、症例数や疾患構成が異なるため、一概にはいえないが、総合有効率では、CTTの52%, CPZの56%, CTXの58%, CZXの74%と比べ本剤は88%と近年開発されたセフェム系抗生剤の中で最も良かった。

副作用は、自他覚的なものは無かったが、臨床検査値で、主治医が本剤と関係があるかも知れないとした

Table 3 Laboratory findings before and after treatment of CAZ

Case No.	RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		Hb (g/dl)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (mIU)		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	354	327	10.8	10.0	4,200	4,000	17	32	7	20	147	120	17.3	20.3	0.7	0.8
2	399	414	14.1	14.2	6,700	6,300	49	53	44	47	138	135	9.7	10.5	0.8	0.9
3	484	319	9.1	10.1	11,800	6,200	15	18	7	17	212	175	34.0	28.2	1.7	1.5
4	252	285	8.1	9.5	5,500	4,500	14	13	6	4	96	91	12.0	12.5	0.6	0.7
5	360	356	8.7	8.5	10,500	11,000	12	12	3	5	102	93	19.0	19.5	1.2	1.2
6	406	440	10.3	11.2	8,100	12,000	9	17	3	5	205	257	14.5	10.1	0.9	0.9
7	340	325	11.0	10.4	7,700	5,600	11	16	9	9	108	116	46.6	54.2	2.4	2.5
8	388	349	11.5	10.3	5,700	7,700	23	28	15	16	167	147	8.6	13.5	0.8	0.7
9	420		12.5		8,800		19		10		169		10.3			
10	353	300	12.4	10.7	2,900	2,700	16	21	8	5	107	105	21.8	20.0	0.9	1.1
11	430	432	14.4	14.9	6,700	6,800	23	21	25	21	65	64	15.8	13.7	0.8	0.7
12	391	335	12.2	11.1	6,000	5,400	21	19	19	13	195	188	9.9	8.4	0.6	0.6

BUN と GOT の軽度上昇例が 1 例ずつみられたが重篤なものでは無かった。しかし今回の投与期間が 5 日間と短期間であったので長期ではさらに観察が必要であると考えられた。総合的には主治医の有用性判定では、満足とまずまずの中間であったが、今回の臨床経験から少数例ではあったが慢性複雑性尿路感染症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, 新薬シンポジウム I. SN401 (Ceftazidime), 東京, 1982
- 2) VERBIST, L. & J. VERHAEGEN: GR-20263, a new aminothiazolyl cephalosporin with high activity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 807~812, 1980
- 3) ACRED, P.; D. M. RYAN, M. A. SOWA & C. M. WATTS: The *in vitro* antibacterial activity of ceftazidime (GR20263)—a comparison with other new  $\beta$ -lactam antibiotics and gentamicin. J. Antimicrob. Chemother. 8 (Suppl. B): 247~255, 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) 熊澤浄一, 木下徳雄, 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 他: Cefotaxime による複雑性尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 28(S-1): 802~815, 1980
- 6) 魚住二郎, 中牟田誠一, 熊澤浄一, 百瀬俊郎, 他: 尿路感染症に対する Ceftizoxime (FK749) の使用経験。Chemotherapy 28 (S-5): 777~788, 1980
- 7) 中牟田誠一, 熊澤浄一, 百瀬俊郎: 慢性複雑性尿路感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の使用経験。Chemotherapy 28 (S-6): 755~758, 1980
- 8) 中牟田誠一, 熊澤浄一, 百瀬俊郎: 慢性複雑性尿路感染症に対する 6059-S の使用経験。Chemotherapy 28 (S-7): 850~857, 1980
- 9) 中牟田誠一, 熊澤浄一, 百瀬俊郎, 他: 慢性複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) の使用経験。Chemotherapy 29(S-1): 877~887, 1981
- 10) 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 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): 741~751, 1982
- 11) 中牟田誠一, 坂本泰樹, 熊澤浄一, 百瀬俊郎, 竹森敏一: 尿路感染分離菌の年次的変遷(第10報)。西日泌尿 43: 703~712, 1981

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

SEIICHI NAKAMUTA, TSUKASA SOEJIMA, TOKUO KINOSHITA

ATSUSHI IGUCHI, ZENJIRO MASAKI and JOICHI KUMAZAWA

Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

SHINICHI NAGATA and YING FAI CHAN

Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

Ceftazidime (CAZ, SN401), a new synthetic cephalosporin was administered to 12 hospitalized patients with diagnosed chronic complicated urinary tract infections at 1 g or 2 g/day intravenously for 5 days.

Clinical evaluations were made in 8 patients according to UTI criteria, as excellent in 1 patient, moderate in 6 patients and poor in 1 patient.

Bacteriologically, 8 strains out of 9 strains were eradicated but *S. faecalis* persisted after the treatment with CAZ.

No side effects due to this drug were noticed in any patient.