

## Ceftazidime に関する基礎的・臨床的研究

青 河 寛 次

社会保険神戸中央病院産婦人科

松山 敏子・山路 邦彦・杉山 陽子

近畿母児感染症センター

セフェム系抗生物質 Ceftazidime (CAZ, SN 401) の抗菌作用, 吸収排泄および臨床成績を検討し, 次の知見を得た。

臨床分離菌 336 株の感受性を測定したところ, 本剤は *P. aeruginosa* では 72.1% が 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の範囲にあり, Cefsulodin に等しく Cefoperazone よりも強い抗菌力を示した。*S. marcescens* では全株が 0.39~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の範囲にあり, Cefoperazone, Cefmetazole, Cefotiam などよりも著しく優れていた。また, *Klebsiella*, *E. coli*, *P. mirabilis* など良好な感受性を示した。

妊婦に静注投与したところ, 高い血中濃度が得られ, 尿中排泄 (0~24 時間) は 85% 以上の回収率を示した。また婦人性器内濃度も高く, 骨盤死腔液への移行も比較的良好であった。

子宮内感染, 子宮付属器炎, 骨盤死腔炎, 子宮癌術後尿路感染など 22 例の産婦人科感染に対し, 本剤 1~4 g/日, 3~7 日間静注投与したところ, 17 例に効果を認めた。

副作用や臨床検査値の異常はみられなかった。

アミノチアゾール基をもつ非経口セファロスポリンである Ceftazidime (CAZ, SN 401) は, 英国 Glaxo 社が開発した有力な抗生物質と目されている。本剤を臨床評価するため, その抗菌作用, 吸収排泄ならびに臨床成績を追求したので報告する。

## I. 研究方法

CAZ の抗菌作用, 吸収排泄ならびに臨床成績を次の方法で検討した。

## 1. 抗菌作用

臨床分離した好気性菌 336 株の CAZ に対する感受性を  $10^6$  cells/ml 接種菌量で, 日本化学療法学会標準法に従って測定した。主要菌種については, CEZ, CXM, CTM, CMZ, CPZ などに対する感受性をも併せ行ない, CAZ と比較した。

## 2. 吸収排泄

妊婦 3 例, 婦人科良性腫瘍手術患者 27 例, 子宮癌手術患者 6 例に本剤 0.5~1.0 g を静脈内投与した際の血中, 尿中, 婦人性器内ならびに骨盤死腔液内濃度を測定した。測定方法は, DSTagar 培地を用い, *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層カップ法によった。

## 3. 臨床成績

婦人性器感染症 3 例, 尿路感染症 19 例に対し本剤 1~4 g/日, 3~7 日間静脈内投与し, その治療効果ならびに安全性を検討した。

臨床効果の判定基準としては,

著効: 細菌学的, 症候学的に主要所見が急速に好転した重症感染の場合,

有効: 細菌学的, 症候学的に主要所見が好転した場合,

無効: 細菌学的, 症候学的に改善を認めないか, あるいは増悪した場合,

不明: 何らかの理由で化学療法効果の判定が不可能な場合,

に分け判定した。

副作用は投与時における自・他覚症状の有無から判断した。また投与前後における臨床検査値への影響は, 血液, 血液生化学, 尿, 免疫学的検査などにつき検索した。

## II. 研究成績

## 1. 抗菌作用

(1) CAZ に対する臨床分離株の感受性分布

グラム陽性球菌 64 株, グラム陰性桿菌 272 株に対する CAZ の MIC は, Table 1 のとおりである。すなわち *P. aeruginosa* 43 株は 0.39~25  $\mu\text{g/ml}$  の幅にあり, このうち 72.1% が 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  にあった。*P. cepacia* 3 株は *P. aeruginosa* の感受性範囲にあったが, *P. maltophilia* 3 株は  $>100$   $\mu\text{g/ml}$  と高度耐性を示した。*S. marcescens* 31 株は 0.39~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の範囲にあり良好な感受性分布であり, *Klebsiella* sp. 34 株 (*K. pneumoniae* 21 株, *K. oxytoca* 13 株) も 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下でこのうち 88.2% が 0.2~0.78  $\mu\text{g/ml}$  に

Table 1 Sensitivity to CAZ of clinically isolated strains

(10<sup>6</sup> cells/ml)

Organisms	No. of strains	MIC (μg/ml)												
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>S.pyogenes</i>	5		4		1									
<i>S.epidermidis</i>	6							3	3					
<i>S.faecalis</i>	3												3	
<i>S.aureus</i>	50						1	23	15	3	3	4	1	
<i>P.aeruginosa</i>	43			1	5	10	13	8	5	1				
<i>P.cepacia</i>	3							2		1				
<i>P.maltophilia</i>	3												3	
<i>S.marcescens</i>	31			3	4	10	11	3						
<i>K.pneumoniae</i>	21	1	12	5	2		1							
<i>K.oxytoca</i>	13		7	3	1	1			1					
<i>E.coli</i>	75	10	50	14		1								
<i>P.mirabilis</i>	25	24	1											
<i>P.vulgaris</i>	10	9		1										
<i>P.morganii</i>	10	4	2	1		1		1	1					
<i>C.freundii</i>	18		5	4	3				1	1	1	3		
<i>E.cloacae</i>	15	1	2	5	4	1				1			1	
<i>E.aerogenes</i>	5			3								1	1	

あった。また *E. coli* 75 株も 0.39 μg/ml 以下に 98.7 % が分布していた。

*P. mirabilis* 25 株, *P. vulgaris* 10 株も *E. coli* に近い分布を示したが, *P. morganii* 10 株はこれよりも高濃度域にわたって分布していた。

*C. freundii* 18 株, *Enterobacter* sp. 20 株 (*E. cloacae* 15 株, *E. aerogenes* 5 株) はいずれも極めて幅広い分布を示した。

一方, *S. pyogenes* 5 株は 0.2~0.78 μg/ml, *S. epidermidis* 6 株は 6.25~12.5 μg/ml にあったが, *S. faecalis* 3 株は >100 μg/ml であった。また *S. aureus* 50 株は 3.13 μg/ml 以上でこのうち 76.0% が 6.25~12.5 μg/ml であり, グラム陰性桿菌とは対照的な動態を認めた。

(2) 他剤との感受性分布比較

主要菌種の CAZ に対する感受性分布を, 同時に測定した他剤と比較すると, Fig. 1~9 のとおりである。

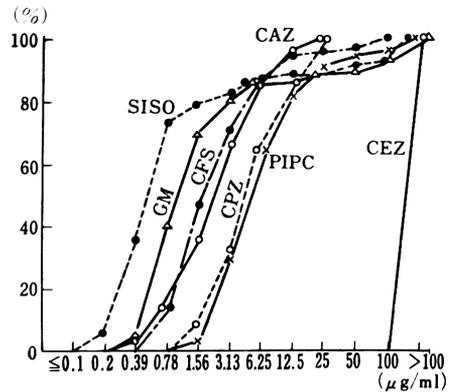
*P. aeruginosa* 43 株は CPZ, PIPC よりも優れ, CFS にはほぼ等しい累積分布を示し, 抗緑膿菌薬剤としての本剤のユニークな特徴が明らかであった。しかし, SISO, GM よりは劣っていた。

*S. marcescens* 31 株に対しても CPZ, CMZ よりはるかに鋭い感受性を呈し, *P. aeruginosa* とともに CAZ の優れた面がうかがわれた。*Klebsiella* sp. 34 株には CTM に近似し, CPZ, CMZ, CXM よりも良好であった。*E. coli* 75 株には CTM, CPZ, CMZ などよりも更に優れた累積分布を呈し, *P. mirabilis* 25 株には CTM

をはじめ種々セフェム系薬剤に比べ極めて明確な差を認めた。Indole(+) *Proteus* 20 株は CPZ, CMZ などよりも更に優れた累積分布を呈した。

*C. freundii* 18 株, *Enterobacter* sp. 20 株には CPZ に類似した良好な累積分布を示しながらも他剤と同様に高度耐性株をも認めた。

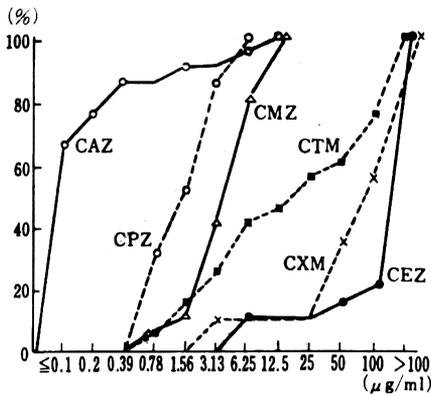
Fig. 1 Sensitivity distribution of clinically isolated *P. aeruginosa* 43 strains



CAZ	1	5	10	13	8	5	1						
CEZ													43
CFS			6	15	10	7	3	1					1
CPZ				4	10	15	9	5					
PIPC					2	11	15	8	3	2	1	1	
GM			2	16	13	4	2		1	1	1	3	
SISO			3	13	16	2	2	1	1		1	1	3

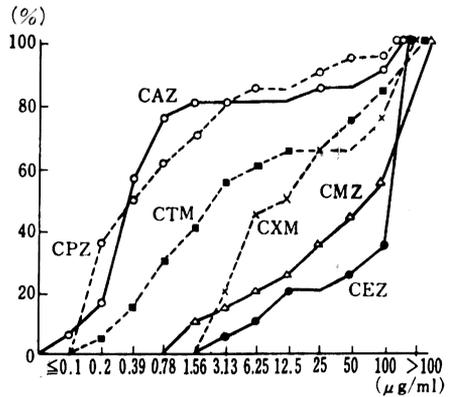


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinically isolated Indole (+) *Proteus* sp. 20 strains



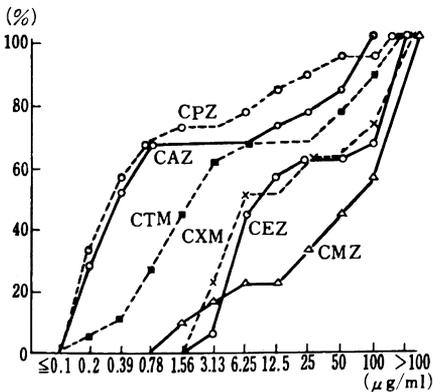
CAZ	13	2	2	1	1	1					
CEZ					2		1	1	16		
CXM				2			5	4	9		
CTM			1	2	2	3	1	2	1	3	5
CMZ			1	1	6	8	4				
CPZ		6	4	7	3						

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinically isolated *Enterobacter* sp. 20 strains



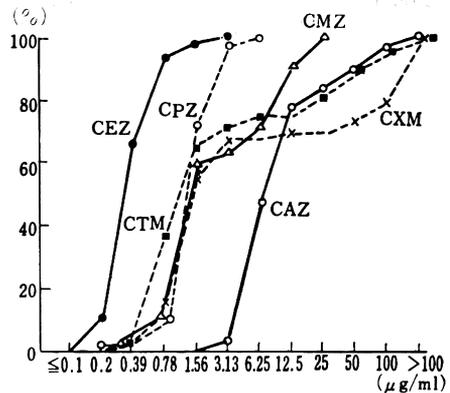
CAZ	1	2	8	4	1			1	1	2		
CEZ					1	1	2	1	2	13		
CXM					4	5	1	3	2	5		
CTM		1	2	3	2	3	1	1	2	2	3	
CMZ					2	1	1	1	2	2	2	9
CPZ		7	3	2	2	2	1	1	1	1		

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinically isolated *C. freundii* 18 strains



CAZ	5	4	3			1	1	1	3			
CEZ						1	7	2	1	1	6	
CXM						4	5	2	2	5		
CTM		1	1	3	3	3	1		2	2	2	
CMZ						2	1	1	2	2	2	8
CPZ		6	4	2	1	1	1	1	1	1		

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinically isolated *S. aureus* 50 strains



CAZ						1	23	15	3	3	4	1
CEZ		5	28	14	2	1						
CXM			1	7	20	6	1	2	3	10		
CTM			1	18	14	3	2	3	4	2	3	
CMZ			1	5	24	2	4	9	5			
CPZ		1	4	31	13	1						

BUN, C<sub>cr</sub> は正常であったが、case 2 は GOT, GPT が高値妊婦であった。

One shot 静注した case 1, 2 の血中濃度は、10 分値: 59.4, 50.7 µg/ml, 30 分値: 41.5, 38.3 µg/ml, 1 およ

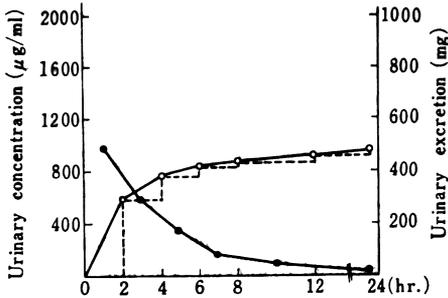
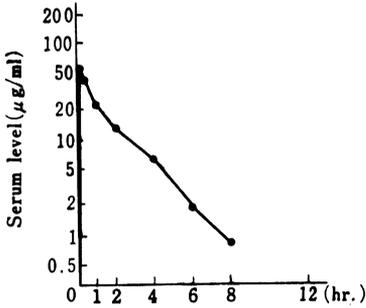
び 2 時間値: 22.7, 26.0 µg/ml および 13.4, 11.2 µg/ml, 4 および 6 時間値: 5.6, 4.4 µg/ml および 1.9,

1.7 µg/ml, 8 時間値: 0.7, 0.8 µg/ml であった。

尿中濃度は 0~2 時間分画尿: 923, 1,141 µg/ml と最

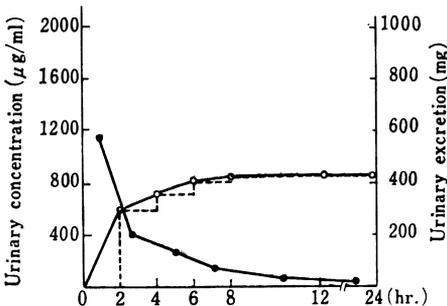
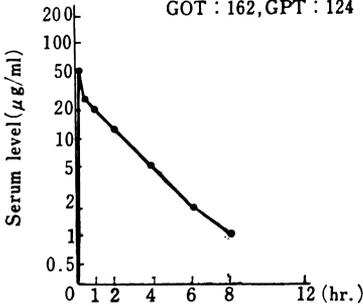
**Fig. 10 Serum level and urinary excretion of CAZ after 0.5 g i. v. administration**

Case 1 27yrs, 54 kg.  
Threatened abortion in Pregnancy 10 w.  
BUN : 14mg/dl, Ccr : 78ml/min.



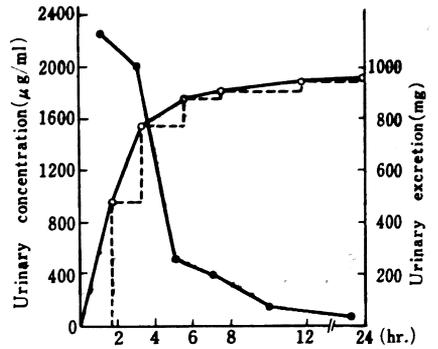
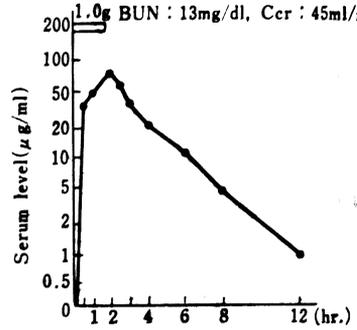
**Fig. 11 Serum level and urinary excretion of CAZ after 0.5 i. v. administration**

Case 2 32yrs, 58kg.  
Toxaemia of Pregnancy, Hepatitis acuta  
BUN : 11mg/dl, Ccr : 82ml/min.  
GOT : 162, GPT : 124



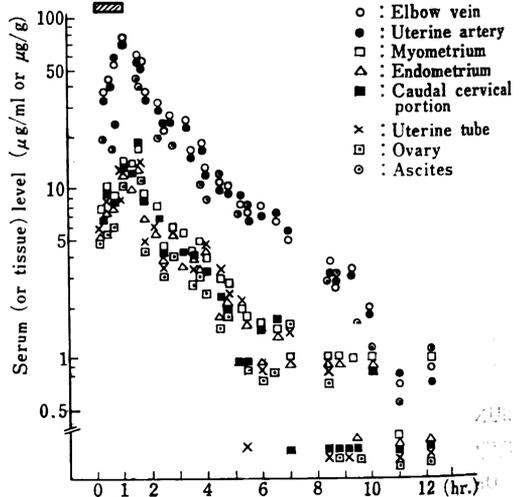
**Fig. 12 Serum level and urinary excretion of CAZ after 1g d. i. administration**

Case 3 24 yrs, 58kg.  
Pregnancy 9m. Toxaemia of preg.  
BUN : 13mg/dl, Ccr : 45ml/min.



**Fig. 13 Concentration of CAZ in female genital organ**

1.0g/500ml/60 min. d. i.



高であり、2~4 時間尿：506, 379  $\mu\text{g/ml}$  と低下しはじめ、12~24 時間尿は 13, 8.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。

尿中排泄量は、case 1, 2 で 0~2 時間尿：279.6, 296.7 mg であり、2~4 時間尿：91.0, 79.6 mg, 4~6 時間尿：37.6, 34.5 mg, 6~8 時間尿：13.4, 15.0 mg, 8~12 時間尿：10.9, 10.0 mg, 12~24 時間尿：4.6, 0.3 mg であった。

したがって、尿中回収率は 0~6 時間で 81.1, 82.2%, 0~24 時間尿で 86.9, 87.2% であった (Fig. 10, 11)。

次に妊娠 9 か月で妊娠中毒症を伴い腎機能低下のある婦人 (case 3) に、本剤 1.0 g/500 ml/120 分で点滴静注したところ、その血中濃度は 2 時間値：70.3  $\mu\text{g/ml}$  で、2.5, 3 時間値：55.1, 34.7  $\mu\text{g/ml}$ , 4, 6, 8, 12 時間値：21.2, 8.1, 3.4, 0.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。

尿中濃度は 0~2, 2~4 時間尿：2,240, 2,060  $\mu\text{g/ml}$  であり、4~6, 6~8 時間尿：495, 373  $\mu\text{g/ml}$ , 12~24 時間尿：32.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

尿中排泄量は 0~2, 2~4 時間尿：470.4, 288.4 mg, 4~6, 6~8 時間尿：89.1, 41.0 mg 8~12, 12~24 時間尿：26.9, 12.0 mg であった。

したがって、尿中回収率は 0~6 時間で 84.8%, 0~24 時間で 92.7% であった (Fig. 12)。

(2) 婦人性器内濃度

子宮筋腫、子宮腺筋症、エンドメトリオーシスなど 27 例の婦人科手術時に、本剤 1.0 g を 60 分かけて点滴静注し、その摘出臓器内濃度を測定した。すなわち、子宮動脈血は肘静脈血と同一濃度であり、子宮筋層・子宮内膜・子宮腔部・卵巣・卵管などへは、血中濃度の 1/3~ 数分の 1 程度の移行を認めた (Fig. 13)。

(3) 骨盤死腔液内濃度

子宮癌根治手術患者 6 例に、本剤 1.0 g を 60 分かけて点滴静注したところ、骨盤死腔液中には当初血中濃度の数分の 1 程度の移行であったが、4, 6, 8 時間後には血中濃度に近似し、12, 24 時間後には死腔液移行の値の低下が少なく、むしろ血中濃度を上回った (Fig. 14)。

3. 臨床成績

産婦人科領域の諸種感染症 22 例に対し、CAZ を投与し、その治療効果ならびに安全性を観察した。

(1) 子宮内感染症に対する効果

早期破水後に発熱を認め羊水から *E. coli*, *S. epidermidis* を分離した case 1 は本剤 2.0 g を 5 日間点滴静注したところ、急速な解熱、白血球減少、CRP の好転を来した (Table 2, Fig. 15)。

(2) 子宮付属器炎に対する効果

流産後の亜急性症で先行抗生剤投与にかかわらず、微熱、下腹痛、漿液膿性帯下、圧痛性抵抗、CRP、血沈亢

Fig. 14 Concentration of CAZ in pelvic cavity fluid

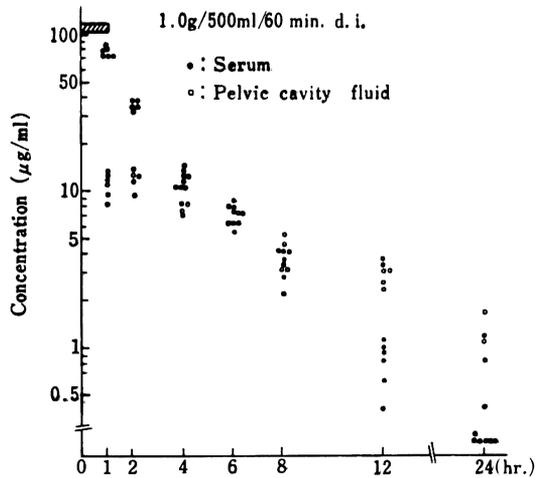


Fig. 15 Case 1, 26 y.o., 59 kg, Pregnancy 39w., Prematural rupture of membrane → Intrauterine infection

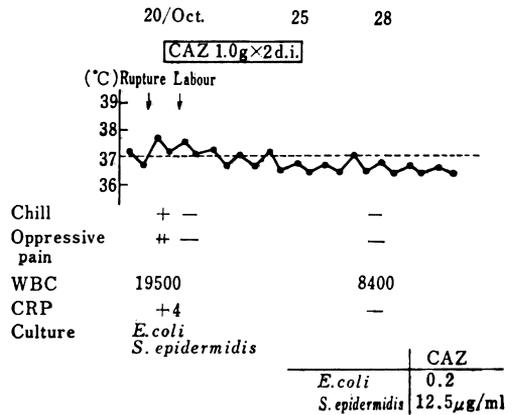


Fig. 16 Case 2, 27 y.o., 47 kg, Abortion → Adnexitis subacuta

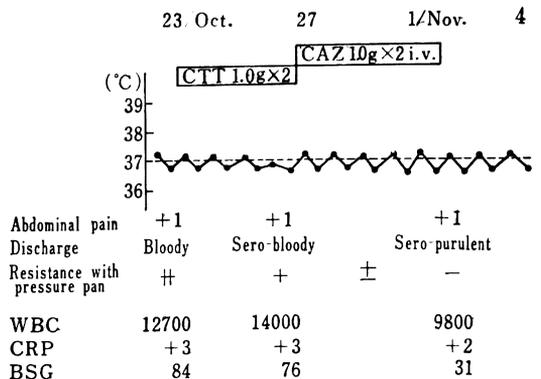


Table 2. Clinical cases in gynecological fields (1)

No. of cases	Age (Yrs)	B.W. (kg)	Diagnosis	Isolated	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	CAZ	Clinical effect	Side effect	Remarks
1	26	59	1) Prematural rupture of membrane 2) Intrauterine infection	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	0.2 12.5	1.0g $\times$ 2 $\times$ 5 d.i.	Good	None	
2	27	47	1) Abortion 2) Adnexitis subcuta			1.0g $\times$ 2 $\times$ 5 i.v.	Poor	None	CTT ineffective
3	41	46	1) Carcinoma colli 3 st. 2) Postoperative parametritis 3) UTI with bladder-paralysis	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i>	3.13 6.25	2.0g $\times$ 2 $\times$ 6 d. i.	Poor	None	Im-Gb combination

進を認めた。本剤 2g を 5 日間静注したところ、圧痛性抵抗は消失し、血沈改善傾向を認めたが、他の臨床所見がにつき無効と判定した (Table 2, Fig. 16)。

### (3) 骨盤死腔炎に対する効果

手術時に advanced cancer と判明した pepleomycin, mitomycin を投与中の骨盤死腔炎患者である。CEZ 投与中に 39°C の発熱を来たしたため、本剤 4.0g の点滴静注に変更したが解熱傾向なく、*S. marcescens*, *S. epidermidis*, *Candida* sp. を検出した。抗体欠乏症候群を考え免疫グロブリンを本剤と併用したところ、急速な解熱を来たした。しかし、まもなく 38°C の再発熱を認め、*Enterobacter* sp., *Bacteroides* sp., *Candida* sp. を分離したので、CAZ 無効と判定し他剤に変更した (Table 2, Fig. 17)。

### (4) 下部尿路感染症に対する効果

本剤 1 日 1 回投与の化学療法効果を観察する意図で、まず、急性単純性膀胱炎 4 例に本剤 1.0g $\times$ 1/日、3 日間静注し、別に同症 3 例に 0.5g $\times$ 2/日を 3 日間投与して比較した。いずれも膿尿、細菌尿の明らかな *E. coli* (MIC: 0.1~0.39  $\mu\text{g/ml}$ ) 分離例であるが、この症例の範囲では 1 日 1 回投与でも同様に有効であった。

次に、会陰裂傷を伴う産褥急性膀胱炎で *E. coli* を分離した 3 例に本剤 1.0g $\times$ 1/日、3 日間静注したところ、やはり同様に有効であった。一方、子宮筋腫、エンドメトリオーシスを伴う急性膀胱炎 2 例では、本剤 0.5g $\times$ 2/日、3 日間静注で有効および無効の各 1 例ずつであった。

また、慢性膀胱炎 2 例に本剤 0.5g $\times$ 2/日を 6 日間投与したが、*E. coli* 分離例で有効、*Klebsiella* sp. 分離例では無効であった (Table 3)。

### (5) 子宮癌術後尿路感染症に対する効果

子宮癌術後膀胱麻痺を伴う尿路感染症 5 例に対し本剤 1.0g $\times$ 2/日を 5~7 日間静注したところ、著効 1 例、有効 3 例、無効 1 例であった。

先行セフェム系薬剤投与中に 39°C 発熱を来し、尿中から分離された *E. coli* が *S. marcescens* に菌交代した case 18 は本剤変更後急速に解熱した。

他の 4 例は *E. coli* 単独分離 1 例、グラム陰性桿菌と *S. epidermidis* の複数菌分離 3 例であり、本剤投与により 3 例が好転した。無効であった case 20 は、膿尿、細菌尿がにつき *Bacteroides* sp. と *Candida* sp. を尿中交代菌として分離した。

このように CAZ は膀胱麻痺を伴う難治な UTI にも有用であるが、このうち 2 例が 8 日後に再発した。これは Host 側の要因に負うものと思われた (Table 4, Fig. 18~22)。

### (6) 副作用ならびに臨床検査の推移

CAZ を投与した 22 例中、発疹・発熱などのアレルギー反応や、血管痛などの特記すべき副作用は全く経験しなかった。

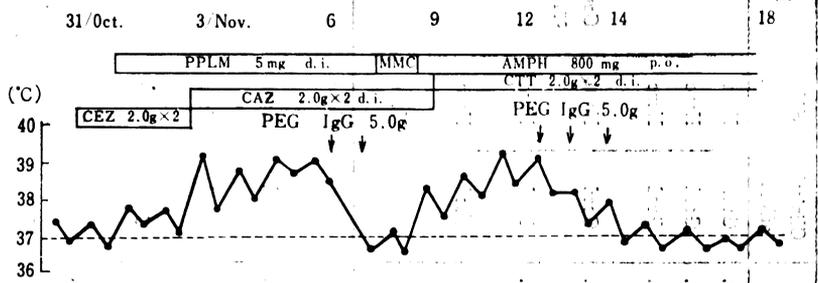
また、20 例に諸種臨床検査を実施したが、投与前後における本剤の影響はないものと推定された。なお総蛋白が投与前後に正常→異常となった case 19 (UTI) の実測値は 6.2~5.8 g/dl であったが本剤との関連性はないと思われた (Table 5)。

## III. 総括および考察

CAZ はグラム陰性菌および陽性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に *P. aeruginosa*, *Serratia*, ドウ糖非酵糖グラム陰性桿菌に強い抗菌力を有し、各種細菌が産生する  $\beta$ -lactamase に極めて安定であるという<sup>1,2)</sup>。臨床分離菌 336 株に対する感受性分布を検索したわれわれの成績でも、*P. aeruginosa* に対しては、Cefsulodin に等しい抗菌力を示し、*S. marcescens* にも他剤に比べはなはだ優れており、また *P. mirabilis*, *E. coli*, *Klebsiella* sp. などにも良好な MIC を示した。しかし、*S. aureus* に対しては、従来のセフェム系薬剤よりやや弱い抗菌力を示した。

本剤をヒトに静注投与すると高い血中濃度が得られ、

Fig. 17 Case 3, 41 y. o., 46 kg, Carcinoma colli 3 st. Postoperative parametritis, UTI with bladder-paralysis



Chill +2 +1 +2 +2 +2 +2 -  
 Lower abdominal pain +1 +1 +1 - - -

Discharge	Bloody	Bloody-purulent	Sero-purulent	Serose		
Resistance with oppressive pain	+1	+2	+1	+2	-	
Bacteriuria	10 <sup>7</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	0	0	
ESR(1hr.)		143	160			
CRP	+2	+3	+3	+5	+1	
WBC	17400	21500	19700	23600	12500	
Neutrophillic		13700	10500	14100	8500	
Lymphocyte		6200	7400	7800	3900	
S-protein		4.3	4.7	5.2	4.6	
Ig G		960	1200	1350	2100	1170
Ig A		217	250	245	192	296
Ig M		76	88	92	150	84
Ig D		2.9	3.5	3.1	3.3	3.4
T-Cell		68	74	72		81
B-Cell		31	26	29		28
ASLO		325	410	380		370
PHA		10	13	9		12
NBT		28	54	33		79
CH <sub>50</sub>		27	36	31		25

Culture

Urine *E. coli* *Candida sp.* *Citrobacter*  
 Discharge *Klebsiella sp.* *S. marcescens* *Enterobacter sp.*  
*S. pyogenes* *S. epidermidis* *Bacteroides sp.* *Candida sp.*  
*Candida sp.* *Candida sp.*

	CEZ	CAZ
<i>E. coli</i>	1.56	0.2
<i>Klebsiella sp.</i>	6.25	0.2
<i>S. pyogenes</i>	0.1	
<i>S. marcescens</i>	>100	3.13
<i>S. epidermidis</i>	0.39	6.25

	CAZ	CTT
<i>Enterobacter sp.</i>	>100	0.78
<i>Bacteroides sp.</i>	>100	6.25
<i>Citrobacter</i>	0.39	>100

µg/ml

Table 3 Clinical cases in gynec-obstetrical fields (2)

No. of cases	Age (Yrs)	B.W. (kg)	Diagnosis	Pyuria	Bacteriuria (10 <sup>6</sup> )	Isolated	MIC ( $\mu$ g/ml)	CAZ	Clinical effect	Side effect	Remarks
4	41	53	A.S.C.*	+2	6	<i>E. coli</i>	0.1	1.0g $\times$ 1 $\times$ 3 i.v.	Good	None	
5	26	47	A.S.C.	+3	5	<i>E. coli</i>	0.2	1.0g $\times$ 1 $\times$ 3 i.v.	Good	None	
6	27	48	1) A.S.C. 2) Primary sterility	+2	5	<i>E. coli</i>	0.2	1.0g $\times$ 1 $\times$ 3 i.v.	Good	None	
7	54	51	1) A.S.C. 2) Climacteric trouble	+1	5	<i>E. coli</i>	0.39	1.0g $\times$ 1 $\times$ 3 i.v.	Good	None	<i>Candida</i> sp. appeared
8	38	46	1) A.S.C. 2) Erosio portionis	+1	6	<i>E. coli</i>	0.2	0.5g $\times$ 2 $\times$ 3 i.v.	Good	None	
9	46	58	1) A.S.C. 2) Erosio portionis	+2	5	<i>E. coli</i>	0.39	0.5g $\times$ 2 $\times$ 3 i.v.	Good	None	
10	34	54	1) A.S.C. 2) Cervicitis chronica	+2	5	<i>E. coli</i>	0.2	0.5g $\times$ 2 $\times$ 3 i.v.	Good	None	
11	22	45	1) Cystitis acuta 2) Perineal rupture	+2	6	<i>E. coli</i>	0.1	1.0g $\times$ 1 $\times$ 3 i.v.	Good	None	
12	26	48	1) Cystitis acuta 2) Perineal rupture	+3	5	<i>E. coli</i>	0.39	1.0g $\times$ 1 $\times$ 3 i.v.	Good	None	
13	28	55	1) Cystitis acuta 2) Perineal rupture	+2	5	<i>E. coli</i>	0.1	1.0g $\times$ 1 $\times$ 3 i.v.	Good	None	
14	43	62	1) Cystitis acuta 2) Myoma uteri corpus	+3	6	<i>E. coli</i>	0.2	0.5g $\times$ 2 $\times$ 3 i.v.	Good	None	
15	50	57	1) Cystitis acuta 2) Endometriosis externa	+2	6	<i>E. coli</i>	0.39	0.5g $\times$ 2 $\times$ 3 i.v.	Poor	None	<i>Candida</i> sp. appeared
16	57	53	1) Cystitis chronica 2) Carcinoma ovarii	+2	4	<i>Klebsiella</i> sp.	0.78	0.5g $\times$ 2 $\times$ 6 i.v.	Poor	None	<i>Enterobacter</i> sp. <i>Candida</i> sp. appeared After 14 days recurrence <i>Candida albicans</i> appeared
17	36	48	1) Cystitis chronica 2) Functionelle bleeding	+2	5	<i>E. coli</i>	0.1	0.5g $\times$ 2 $\times$ 6 i.v.	Good	None	

\* A.S.C. : Acute Simple Cystitis

Fig. 18 Case 18, 38 y. o., 52 kg, Carcinoma colli 0 st. Chronic UTI with Postoperative bladder paralysis

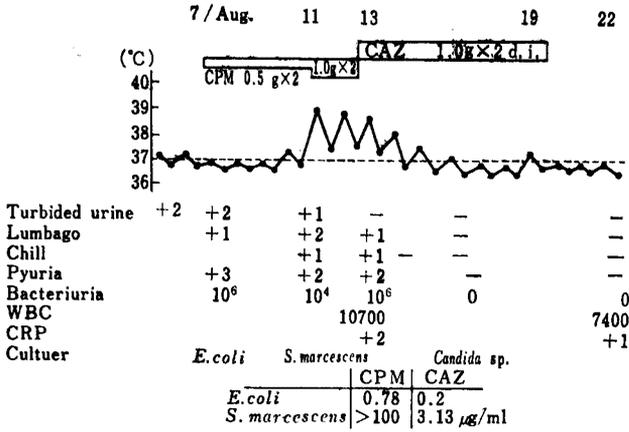


Fig. 19 Case 19, 44 y. o., 58 kg, Carcinoma colli 0 st. UTI with Postoperative bladder-paralysis

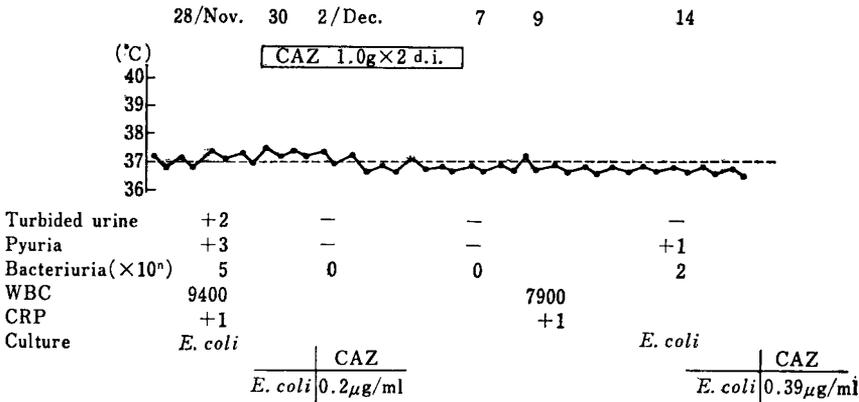


Fig. 20 Case 20, 42 y. o., 47 kg, Carcinoma colli 0 st. UTI with Postoperative bladder-paralysis

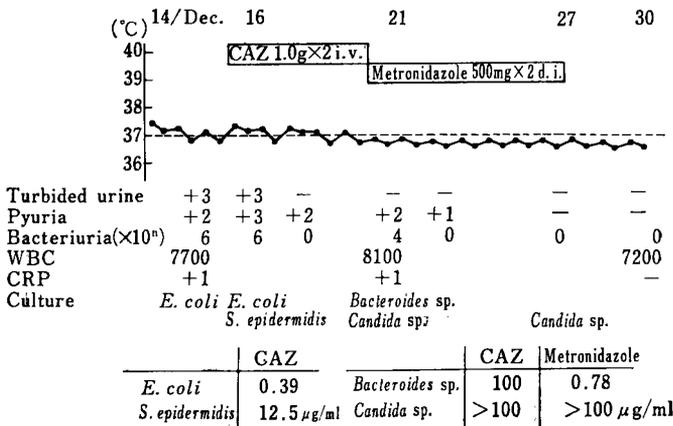


Table 4 Clinical cases in gynecobsterical fields(3)

No. of cases	Age (Yrs)	B.W. (kg)	Diagnosis	Isolated	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	CAZ	Clinical effect	Side effect	Remarks
18	38	52	1) Carcinoma colli 0 st. 2) Chronic UTI with postoperative bladder-paralysis	<i>S. marcescens</i>	3.13	1.0g $\times$ 2 $\times$ 7 d. i.	Excellent	None	CPM ineffective
19	44	58	1) Carcinoma colli 0 st. 2) UTI with postoperative bladder-paralysis	<i>E. coli</i>	0.2	1.0g $\times$ 2 $\times$ 7 d. i.	Good	None	After 8 days recurrence
20	42	47	1) Carcinoma colli 0 st. 2) UTI with postoperative bladder-paralysis	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	0.39 12.5	1.0g $\times$ 2 $\times$ 5 i. v.	Poor	None	<i>Bacteroides</i> sp. <i>Candida</i> sp. appeared
21	38	51	1) Carcinoma colli 0 st. 2) UTI with postoperative bladder-paralysis	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	3.13 12.5	1.0g $\times$ 2 $\times$ 5 d. i.	Good	None	
22	47	51	1) Carcinoma colli 0 st. 2) Chronic UTI with postoperative bladder-paralysis	<i>P. mirabilis</i> <i>S. epidermidis</i>	0.1 6.25	1.0g $\times$ 2 $\times$ 5 i. v.	Good	None	After 8 days recurrence

Fig. 21 Case 21, 38 y. o., 51 kg, Carcinoma colli 0st. UTI with Postoperative bladder-paralysis

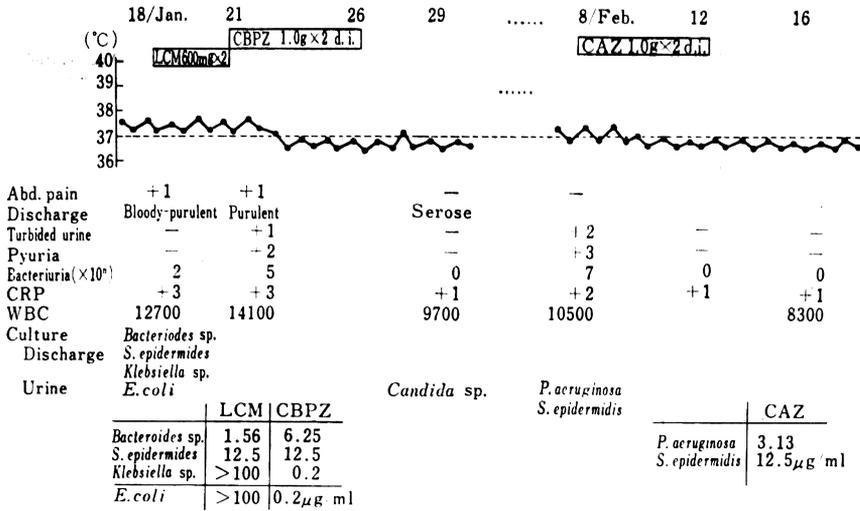
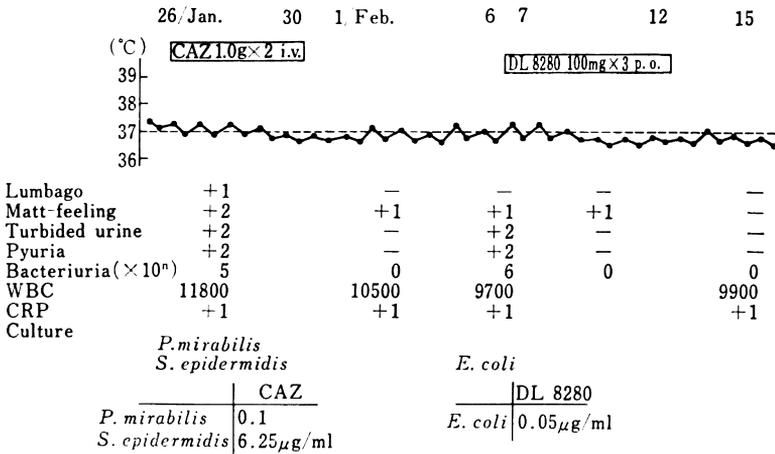


Fig. 22 Case 22, 47 y. o., 51 kg, Carcinoma colli 0st. Chronic UTI with Postoperative bladder-paralysis



その半減期は 90~100 分で、尿中排泄率 (0~6 時間) は 85% であり、体内で代謝を受けないとされている<sup>3)</sup>。

妊婦に 0.5~1.0 g の本剤を静注投与したわれわれの成績でも、やはり高い血中濃度を示し、肝機能障害は認められなかった。またその尿中排泄率 (0~24 時間) は 85% を超え、婦人性器内濃度、骨盤死腔液移行も良好であった。

われわれは婦人性器感染症 3 例、尿路感染症 19 例に対し本剤 1~4 g/日を 3~7 日間静注投与し、著効 1 例、有効 16 例、無効 5 例の結果を得た (Table 6)。

わが国における CAZ の新薬シンポジウムの発表によると産婦人科領域における治療効果は、子宮内感染症 10

例、骨盤内感染症 3 例すべてに、また子宮付属器炎 10 例中 9 例にそれぞれ有効であり、尿路感染症を含む 61 例中 53 例、86.9% の有効率であると報告された<sup>3)</sup>。しかし、婦人性器感染症における検討症例は未だ十分な数といえず、今後多数例についての集積が望まれる。

今回われわれが検討した症例 (22 例) では、本剤の影響による副作用ならびに投与前後における臨床検査値の異常は認められなかった。

わが国における各科領域での副作用集計成績<sup>3)</sup> では、副作用発現に性差なく、投与開始初期にみられやすいが、発疹 0.9%、下痢・軟便 0.5% が目立つ程度であった。臨床検査の異常は GOT・GPT の上昇 2.1%、好

Table 5 Laboratory findings before and after administration of CAZ

Examination	No. of cases	Before $\longrightarrow$ After					
		N $\rightarrow$ N	N $\rightarrow$ Ab	Ab $\rightarrow$ N	Ab $\rightarrow$ Ab		Unknown
					Unchanged	Aggravated	
RBC	7	3			4		
Hb	7	3			4		
Ht	7	3			4		
WBC	7	2		3	2		
Eosinophilic leucocyte	7	7					
Platelet	7	7					
PT	4				4		
GOT	7	7					
GPT	7	7					
Al-P	7	7					
LDH	7	7					
$\gamma$ -GTP	7	7					
S-bilirubin	direct	7					
	indirect	7					
TP	7	3	1		2		1
BUN	7	5			2		
s-Cr	7	6			1		
Albuminuria	20	8		11	1		
Glycosuria	20	20					
Urine urobilinogen	20	20					
Urine	RBC	20	3	15	2		
	WBC	20	1	17	2		
Cast	20	10		10			
s-Na	7	7					
s-K	7	7					
s-Cl	7	7					
Coombs	direct	7	7				
	indirect	7	7				
CRP	7			1	6		

N: Normal, Ab: Abnormal

Table 6 Clinical effects of CAZ in gynecological-obstetrical fields

Diagnosis	No. of cases	CAZ (g $\times$ day)	Result			
			Excellent	Good	Poor	Unknown
Uterine infection	1	2.0 $\times$ 5		1		
Adnexitis	1	2.0 $\times$ 5			1	
Parametritis	1	4.0 $\times$ 6			1	
Simple UTI	12	1.0 $\times$ 3 ~ 6		11	1	
Complicated UTI	7	1.0 ~ 2.0 $\times$ 5 ~ 7	1	4	2	
Total	22	1.0 ~ 4.0 $\times$ 3 ~ 7	1	16	5	0

酸球増多1.5%がやや目立ったが、他のセフェム系薬剤とほぼ同程度と思われた。

本論文の要旨は、第30回日本化学療法学会総会（昭和57年6月、東京）で発表した。

症例集積に御協力いただいた近畿産婦人科学会有志の先生方に深謝します。

#### 文 献

1) VERBIST, L. & J. VERHAEGEN: GR 20263, a new aminotiazolyl cephalosporin with high

activity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17(5), 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 (5): 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, SN 401 (Ceftazidime), 東京, 1982

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF CEFTAZIDIME

KANJI SEIGA

Obstetrics and Gynecology, Social Insurance Kobe Central Hospital

TOSHICO MATSUYAMA, KUNIHICO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA

Kinki Mothers' and Children's Infection Center

Ceftazidime (CAZ, SN401), a cephem antibiotic, was studied for its antibacterial activity, pharmacokinetic behaviour, and clinical efficacy, and the following results were obtained.

1. Sensitivity distribution of 336 strains of clinical isolates were determined. MICs ranged from 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  in 72.1% of strains of *P. aeruginosa*. This MIC range was similar to that of cefsulodine, and CAZ was more active than cefoperazone. Against *S. marcescens*, MICs ranged from 0.39 to 6.25  $\mu\text{g/ml}$  in all the strains, and CAZ was much more active than cefoperazone, cefmetazole and cefotiam. It also showed satisfactory sensitivity against *Klebsiella*, *E. coli* or *P. mirabilis*.

2. After CAZ was administered intravenously to pregnant women, high blood levels of CAZ were achieved. Urinary recovery rates within 24 hrs were 85% or higher. Also, concentrations of CAZ in genital organs were high and penetration into pelvic cavity fluid was comparatively good.

3. CAZ was administered intravenously at a daily dose of 1~4 g for consecutive 3~7 days to 22 patients with obstetrical and gynecological infections, and 17 cases responded well to CAZ. No significant adverse reaction or abnormal laboratory findings were noticed.