新しい注射用 Cephalosporin 剤, Ceftriaxone (Ro 13-9904) の 複雑性尿路感染症, 性器感染症ならびにヒト前立腺液移行に関する検討

鈴木恵三

平塚市民病院泌尿器科 名出類男・藤田民夫・浅野晴好 森口隆一郎・柳岡正範・玉井秀亀 名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科学教室

要 旨

新しい cephalosporin 系抗生物質 ceftriaxone CTRX、Ro13-9904) のヒト前立腺液 (PF)への 濃度移行を測定した。臨床的には、慢性複雑性尿路感染症30例と 4 例の性器感染症に投与し有効性、 有用性と安全性に関する検討を行った。

1. PF への移行

5 名の慢性前立腺炎患者に 1 g, one shot静注後平均 1 時間で0.35μg/mlの濃度を得た。対血清との濃度比は0.009 (0.9%) であった。

2. 臨床成績

30例の UTI のうち、中止の1例を除く29例を、UTI 薬効評価基準により効果判定を行った。投与量は1日1~2g(分1または分2)で、投与期間はUTI症例には原則として5日間である。その結果29例中17例(著効4例、有効13例)、58.6%の有効率を得た。菌種別では E. coli、Serratia 等のGNR には高い有効率をみた反面、P. aeruginosa、GPC には効果が劣った。

3. 安全性

自覚的副作用は5症例5件(発現頻度14.7%)認められた。内訳は一過性のアレルキー症状2例と消化器異常3例(胃部不快感1例,下痢2例)である。副作用により投与中止例は、下痢2例のうちの1例であった。この例は葉便中から C. difficile が検出され、これによる腸炎であると推察された。補液により中止後1週間で、軽快した。他の4例は軽症で、投与に支障はなかった。

検査値では、肝機能検査値でGOTの軽度上昇例が4例認められた。末梢血、腎機能検査値には異常をみた例はなかった。

CTRX は P. aeruginosa を除く GNR による複雑性尿路感染症には、1日1回投与でも有効かつ 有用な抗菌剤である。安全性では、特に下痢の発症に注意を要する。

Ceftriaxone (CTRX, Ro13-9904) は近年スイスのロシュ社で開発された新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質である。その化学構造式は Fig. 1 に示したとおり、3 位側鎖に演しい triazin 環を有する。本剤の抗菌スペクトラムと抗菌活性は、既存の第 3 世代 cephalosporin 剤と同様に広く、強いことが知られている。特長としては、 $in\ vivo$ 効果が $in\ vitro$ 効果に優ること¹、血中濃度の半減期が 7

~ 8 時間と長いこと等があけられている"。

今回われわれは、本剤の有効性と有用性を検討する目的で、ヒト前立腺液(human prostatic fluid、PF)への濃度移行と複雑性尿路感染症30例、性器感染症4例に対して本剤を用いて治療を行ったので、その成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CTRX

(Z = 6R, 7R = 7-(2-4) - 4-thiazolyl = 2-tmethoxymino acetamido) = 3-1((2, 5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-as-triazin-3-yl)thio)methyl| -8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-(4,2,0)oct-2-ene-2-carboxylic acid disodium salt MW: 661.59

Table 1 Background of the patients

			Se	ex			
Diagnosis	No. of	Ma	ale	Female			
Diagnosis	cases		A	ge	e		
		<65	65≦	<65	65≦		
Chronic complicated							
cystitis	20	4	13	2	1		
Pyelonephritis	10	1	3	4	2		
Acute epididymitis	2	2					
Prostatitis	2	2					
Sub total		9	16	6	3		
Total	34	2	.5	ç)		

I. 材料と方法

1. PF への濃度移行

慢性前立腺炎の鎮静期にある患者 5 名に、CTRX 1 g を生理的食塩水20ml に溶解し、one shot 静注し、1時間 後に前立腺マッサーシを行い、採取した PF 内の薬剤濃度を、同時に採血した血清と共に測定した。測定方法は bioassay によった。検定菌として $E.\ coli\ NIHJ\ JC-2$ を用い、方法は薄層カッフ法によった。

2. 臨床的検討

1) 対象

てTRXにより治療を行った症例は、昭和56年10月から57年11月の間に平塚市民病院泌尿器科、名古屋保健衛生大学病院泌尿器科および当該関連病院を受診した患者で、計34例である。患者構成は Table 1に示した。いすれも16歳以上の成人で、性別は男性25例、女性9例で、性比は2.8:1であった。65歳以上の高齢者は男性16例、女性3例で計19例で、全体の55.9%を占めた。

対象疾患の内訳は、複雑性尿路感染症30例、急性副睾丸炎2例と急性前立腺炎2例である。尿路感染症(UTI)の構成は、腎盂腎炎(Chronic complicated pyelonephritis, CCP) 11例と膀胱炎(Chronic complicated cystitis, CCC) 19例であった。

2) 投与方法,量,期間

投与方法は全例静注によった。このうち one shot 静注 $(I.\ V.)$ は12例、点滴静注 $(D.\ I.)$ が21例で、両者を併用したもの 1 例であった。 $I.\ V.$ の場合は生理的食塩水20 ml に溶解し、 3 分前後で静注した。 $D.\ I.$ では、通常500 ml の電解質またはフドウ糖などの輸液に溶解し、 $1.5\sim 2$ 時間かけて投与した

1日投与量と内容は、 $0.5g\times2$ 、2例、 $1g\times1$ 、23例、 $1g\times2$ 、9例であり、1gを1回用いた例が全体の

Table 2 Diffusion into human prostatic fluids (PF)
CTRX 1 g, one shot i.v., 1 hour

Case	1	2	3	4	5	Range Average
PF (μg/ml)	0.24	0.19	0.37	0.33	0.64	$\frac{0.19 \sim 0.64}{0.35}$
Serum (µg/ml)	43.8	40.7	42.2	34.4	40.6	$\frac{34.4 \sim 43.8}{40.34}$
PF/Serum	0.005	0.005	0.009	0.01	0.016	$\frac{0.005 \sim 0.016}{0.009}$

Lowest assayable concentration: 0.1 µg/ml

Table 3 Clinical efficacy of CTRX on complicated U.T.I.

1		1		ı	ı	1	1	1	1	ı	1	1	
-	Side	Itching urticaria	None	None	None	None	None	None	None	None	None	None	None
Evaluation	Doctor	Moder- ate	Poor	Excel- lent	Poor	Moder- ate	Роог	Moder- ate	Poor	Роог	Роог	Moder- ate	Moder- ate
Evalu	U.T.I.	Moder- ate	Poor	Excel- lent	Poor	Excel- lent	Poor	Moder- ate	Poor	Poor	Poor	Moder- ate	Moder- ate
	MIC*	0.1	>100	6.25	ND	0.1 >100 12.5	3.13 100 12.5 12.5 12.5 12.5	0.05	ND	100	ND	ND	ND
Bacteriuria	Count	106	$\frac{10^7}{10^6}$	10\$	>10 ⁷ 10 ⁶	>10 ⁷	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	>10 ⁷ <10 ²	$\frac{10^7}{10^7}$	106	$\frac{10^5}{10^7}$	$\frac{10^{5}}{<10^{3}}$	$\frac{10^7}{10^8}$
Bacte	Species	E. coli GPC GPC	E. cloacae E. cloacae	A. Iwoffii	E. coli E. coli	E. coli S. epidermidis Streptococcus	P. aeruginosa S. faecalis K. oxytoca P. aeruginosa K. oxytoca P. vulgaris	E. coli S. epidermidis	P. aeruginosa P. aeruginosa	P. aeruginosa P. aeruginosa	P. aeruginosa P. aeruginosa	P. inconstans S. epidermidis S. epidermidis	Micrococcus Candida
	Pyuria	+	+ +	‡ 1	‡ ‡	+ 1	‡ ‡	‡ +	‡ ‡	‡ ‡	‡ ‡	‡	‡] +
	Symp- toms	1 1	1 1	ıļı	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
	C3)	S	S	S	S	S	S	S	5	S	5	S	5
<u>+</u>	A1) B2)	0 5	0 8	5	5	0	0	5 0	$\frac{5}{0}$	5 0	5	5 0	$\frac{5}{0}$
Treatment	Route	i.v.	i.v.	d.i.	d.i.	d.i.	d.i.	i.v.	d.i.	i.v.	d.i.	i.v.	j.v.
	Dose (g×/day)	- ×	1 × 1	1 × 1	1 × 1	1 × 1	1 × 1	1 × 1	1 × 2	1 × 1	1 × 1	1 × 1	1 × 1
F	U. I.I. group	IA	1	Ι	I	Ħ	VI	11	I	IV	I	VI	ı
Cathe-	ter (route)	l	+	+	+	1	I	ı	+	I	+	l	+
Disanseis	Underlying condition	C.C.P. Ureteral stone	C.C.C. Prostatic tumor	C.C.C. Urethral stricture	C.C.C. Neurogenic bladder	C.C.P. VUR	C.C.P. Neurogenic bladder	C.C.C. B.P.H. (1)	C.C.C. B.P.H.	C.C.C. Prostatic tumor	C.C.C. B.P.H.	C.C.P. L. Kidney deformity	C.C.C. Urethral injury
1	Wt (kg)	M 55	M 48	M 45	M 50	F 70	F 58	M 65	M 42	M 45	M 45	M 60	M 65
	Age	72	9/	74	74	31	73	57	78	74	74	16	40
0	No.	1 Y.I.	2 S.H.	3 K.U.	4 S.M.	5 K.S.	6 A.K.	7 N.G.	8 H.M.	9 T.N.	10 N.K.	11 H.M.	12 T.T.

Table 3 (Continued)

	Side effects	None	Diarrhea	None	Diarrhea	Itching	None	None	None	None	None	None
ıtion	Doctor	Poor N	Moder- D	Poor N	<u> </u>	Moder- It	Moder- Na	Moder- Na	Excel- No	Moder- No	Moder- Na	Poor N
Evaluation	U.T.I.	Poor	Moder- ate	Poor		Moder- ate	Excel- lent	Роог	Excel-	Moder- ate	Moder-	Poor
	MIC*	ND	0.025	ND	ND	ND	ND	0.05 >100 >100	>100 >100 >100	50	12.5	50 12.5 100 >100
riuria	Count	106	106	$\frac{10^8}{10^8}$	$\frac{10^7}{10^3}$	104	105	$\frac{10^6}{10^3}$	10° 10° 10°	$\frac{10^7}{10^3}$	$\frac{10^6}{10^3}$	10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁶
Bacteriuria	Species	K. pneumoniae K. pneumoniae	K. pneumoniae	E. coli E. coli	P. aeruginosa Candida P. aeruginosa	E. coli	E. coli S. faecalis	E. coli P. aeruginosa P. cepacia	C. freundii S. marcescens P. putida	S. marcescens YLO	P. aeruginosa Candida Candida	P. aeruginosa S. faecalis P. aeruginosa S. faecalis
	Pyuria	# #	‡ +1	# #	‡	‡ +	‡	+ +1	‡	‡ +1	‡ +	+ +
	Symp- toms	+ +	1 1	1 1	ı	1 1	‡	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
	(3)	5	7	5	2	5	5	5	S	5	5	S
1	$\frac{A^{1})}{B^{2})}$	0	5	5	$\frac{2}{0}$	$\frac{5}{0}$	5 0	5	5 0	$\frac{s}{0}$	5	0 0
Treatment	Route	d.i.	d.i.	d.i.	d.i.	i.v. d.i.	i.v.	d.i.	d.i.	d.i.	d.i.	d.i.
T	Dose (g×/day)	1 × 1	1 × 1	1 × 2	0.5 × 2	1 × 1	1 × 1	1 × 2	1 × 2	1 × 2	1 × 1	, × 1
	U.T.I. group	IV	IV	Ι	I	Ш	VI	Ш	>	I	>	I
Cathe	ter (route)	-	١	+	+	ı	1	I	+	+	+	ì
	Diagnosis Underlying condition	C.C.C. Urethral stricture	C.C.C. Bladder tumor	C.C.C. Ureteral stone	C.C.P. B.P.H.	C.C.P. Renal stone	C.C.C. B.P.H.	C.C.P. Hydronephrosis	C.C.C. B.P.H.	C.C.P. Hydronephrosis	C.C.C. B.P.H.	C.C.P. Bladder tumor
Sex	Wt (kg)	M 50	F 63	M 45	A 4	F 52	M 50	F 54	M 48	F 50	M 40	M 40
	Age	58	75	81	71	99	7.1	64	77	53	87	88
	Case No.	13 H.H.	14 M.T.	15 S.M.	16 R.K.	17 K.F.	18 J.K.	19 C.K.	20 M.T.	21 K.K.	22 Y.M.	23 F.F.

Table 3 (Continued)

	Side effects	None	None	None	None	None	None	None
ation	Doctor	Moder- Moder- nate	Poor	Moder- Moder-	Moder- Moder- nate	Moder- Moder-	Poor	Moder- Moder- rate
Evaluation	U.T.I.	Moder- ate	Роог	Moder- ate	Moder- ate	Moder- ate	Poor	Moder- ate
	MIC*	25	>100	<0.006	25 >100 50 >100 >100	QN .	N Q	QN Q
Bacteriuria	Count	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ³	107	10,	10 ⁴ 10 ³ 10 ³ (10 ³ <10 ³ <10 ³	$\frac{10^6}{<10^3}$	>107	106
Bacte	Species	K. oxytoca C. freundii S. faecalis	P. aeruginosa P. aeruginosa	E. coli S. epidermidis YLO	S. marcescens P. fluorescens P. cepacia S. epidermidis S. faecalis S. faecalis	E. coli Enterococcus Enterococcus	P. aeruginosa P. aeruginosa	GNF-GNR -
	Pyuria	‡ +	‡ ‡	‡ ‡	+ +1	# #	‡ ‡	‡ +1
	Symp- toms	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1
	$\frac{A^{1}}{B^{2}}$ C ³	S	S	S	5	10	5	9
_	$\frac{A^{1}}{B^{2}}$	0	0 5	<u>s</u>	0	5	$\frac{5}{0}$	1
Treatment	Route	d.i.	d.i.	d.i.	d.i.	d.i.	d.i.	i.v.
	Dose (g×/day)	1 × 2	1 × 2	1 × 2	1 × 2	1 × 1	0.5 × 2	1 × 1
	U.T.I. group	Λ	I	VI	VI	Λ	I	I
Cathe	ter (route)	+	+	ı	1	+	+	+
	Diagnosis Underlying condition	C.C.C. Neurogenic bladder	C.C.C. Neurogenic bladder	C.C.P. Renal stone	C.C.P. Renal stone	C.C.C. B.P.H.	C.C.C. B.P.H.	C.C.C. B.P.H.
Sex	Wt (kg)	F 55	F 50	F 51	M 49	M 66	M 55	M 58
	Age	58	56	31	45	69	82	99
	Case No.	24 Y.M.	25 M.S.	26 A.U.	27 Y.T.	28 S.J.	29 Y.M.	30 A.S.

C.C.C.: Complicated chronic cystitis, C.C.P.: Complicated chronic pyelonephritis, B.P.H.: Benign prostatic hyperplasia, *: Inoculum size: 10° cells/ml 1) A: The day of evaluation, 2) B: Days of administration after evaluation, 3) C: Overall days of treatment

Table 4 Overall clinical efficacy of CTRX in complicated U.T.I.

(Including P. aeruginosa infection) Pyuria Efficacy on Cleared Decreased Unchanged bacteriuria Bacteriuria 10/29 (34.5%) 5 4 1 **Fliminated** 2 4/29 (13.8%) 2 Decreased 1 4/29 (13.8%) 2 1 Replaced 11/29 (37.9%) 11 Unchanged Case total 7/29 (24.1%) 7/29 (24.1%) 15/29 (51.7%) Efficacy on pyuria 29 Excellent 4/29 (13.8%) Overall effectiveness rate Moderate 13/29 (44.8%) 17/29 (58.6%)12/29 (41.4%) Poor (or Failed)

67.6%ともっとも多かった。その理由は、本剤の特長として血中half lifeが長いことがあげられており、このような体内動態を示す薬剤は、外来例では1日1回でも充分治療効果が期待できると推察したからである。入院例では、基礎疾患の程度が一般に中等度以上なので、主に2回投与を行った。

投与期間は、UTIでは UTI 薬効評価基準 2 に合致させる目的で、30例中 4 例を除き全て 5 日間である。性器感染症では、 $8 \sim 14$ 日間の投与を行った。

本剤による治療期間中は、全例に他の抗菌性剤の併用は行っていない。本剤投与開始前日まで他の抗菌剤を与えたものが3例含まれているが、いずれも前投薬が無効と判定したので、CTRXに変更した。他の症例は、CTRX投与開始前の少なくとも2日間は抗菌剤を与えていない

なお本剤投与にあたっては、原則として問診と皮内反応用試薬を皮内注射し、アレルギーの有無を確認し、陰性と判定したもののみに投与した。

3) 効果判定

UTIはUTI薬効評価基準と主治医による効果判定の 双方により、効果を評価した。性器感染症は、主治医の 判定に従った。

Ⅱ. 成 績

1. PF への濃度移行 (Table 2)

PF への移行は、 $0.19\sim0.64\mu g/ml$ の範囲にあり、平均 $0.35\mu g/ml$ の濃度であった。血中濃度は、 $34.4\sim43.8\mu g/ml$ で、平均 $40.34\mu g/ml$ で、PF と血中濃度との比は平均 0.009~(0.9%) であった。

2. 臨床成績

30症例の UTI の臨床成績の一覧は Table 3 に示した。副作用(下痢)をみた1例は、2 日で投与を中止したので、効果判定から除外した。したがって29例について評価を行った。30例の治療開始前の分離菌についてみると、グラム陰性桿菌(GNR)を含んだもの29例で、このうち単独菌感染は19例、複数菌感染が11例である。P. aeruginosa の感染例は 9 例で、うち 3 例が複数菌、6 例が単独菌感染であった。あとの 1 例は Micrococcus による感染であった。

Table 4 は *P. aeruginosa* を含む29例の UTI を、細菌 尿と膿尿に対する効果との組合せで、総合的臨床効果を みたものである。

細菌に対する効果は、陰性化 (eliminated) 10例 (34.5%)、減少 (decreased) 4例 (13.8%)、菌交代 (replacement) 4例 (13.8%)、不変 (unchanged) 11例 (37.9%) であった。陰性化と減少を合せると14例 (48.3%) に有効であった。膿尿に対する効果は、正常化 (cleared) 7例 (24.1%)、減少7例 (24.1%)で、計14例 (48.2%) に効果が認められた。総合的にみると、菌交代をみた3例が有効と評価できたので、総合臨床効

Table 5 Overall clinical efficacy of CTRX in complicated U.T.I.

(Fyc	luding	P	aeruginosa	infection	'n

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria		
Eliminated	4	4	1	9/21 (42.9%)		
Decreased	2		2	4/21 (19.0%)		
Replaced	1	2	1	4/21 (19.0%)		
Unchanged			4	4/21 (19.0%)		
Efficacy on pyuria	7/21 (33.3%)	6/21 (28.6%)	8/21 (38.1%)	Case total 21		
Excellen	i	4/21 (19.0%)				
Moderate	:	12/21 (57.1%)	Overall effe 16/21	ctiveness rate (76.2%)		
Poor (or	Failed)	5/21 (23.8%)				

Table 6 Overall clinical efficacy by doctor's evaluation

	N. G		Clinical eff	ect		Excluding	Effica	icacy rate (%)		
Diagnosis	No. of cases	Excellent	Moderate	Fair	Poor	cases	Excellent	Ex. + Moderate + Fair		
Chronic complicated	29	2	16	0	11	0	6.9	62.1		
Epididymitis	2	0	2	0	0	0	0	100		
Prostatitis	2	1	1	0	0	0	50.0	100		
Total	33	3	19	0	11	0	9.1	66.7		

果では29例中17例 (58.6%) が有効と判定した。なお著 効例は 4 例 (13.8%) であった。

本剤は P. aeruginosa 感染に対する効果は劣り、8例中1例 (12.5%) の低い有効率であった。Table 5 は29 例中8 例の P. aeruginosa 感染症を除外した成績を示したものである。その結果では21例中16例 (76.2%) が有効と判定された。

UTI 29例に対する主治医の判定は、著効 2 例、有効16 例、無効11例で、著効と有効の総合臨床効果では、18例 (62.1%) が有効であった (Table 6)。

Table 7は UTI 病態群別有効率を示したものである。 29例中単独菌感染は18例、複数菌感染は11例であった。 前者に対する効果は8例(44.4%)に有効、後者には9 例 (81.8%) に有効であった。カテーテル留置例 (G-1, G-5) では15例中 8 例 (53.3%) に有効、非留置例では14例中 9 例 (64.3%) に有効て、若干後者が優った。

Table 8は細菌学的効果を示したものである。治療前に18種44株が分離された。GNRは13種34株で、GPCは5種(未同定菌種を1種とする)10株である。GNRに対する効果は34株中22株 (64.7%)が消失した。主な菌種についてみると、E. coli10株 (80%)、S. marcescens 3株中3株(100%)、C. freundii 2株中2株 (100%)が除菌されたが、P. aeruginosa は8株中1株 (12.5%)が消失したのみであった。GPCには10株中4株 (40%)が消失したのみで、除菌効果が劣った。総合臨床効果では44株中26株 (59.1%)が消失した。

Table 7	Overall clinical	l efficacy of CTRX	classified by ty	pe of infection
---------	------------------	--------------------	------------------	-----------------

	Group	No. of cases	(Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
	1st group (Catheter indwelt)	11	(37.9%)	1	3	7	36.4%
	2nd group (Post prostatectomy)	1	(3.4%)		1		100.0%
Single infection	3rd group (Upper U.T.I.)	3	(10.3%)	1	1	1	66.7%
	4th group (Lower U.T.I.)	3	(10.3%)		1	2	33.3%
	Sub total	18	(62.1%)	2	6	10	44.4%
	5th group (Catheter indwelt)	4	(13.8%)	1	3		100.0%
Mixed infection	6th group (No catheter indwelt)	7	(24.1%)	1	4	2	71.4%
meetion	Sub total	11	(37.9%)	2	7	2	81.8%
	Total	29		4	13	12	58.6%

Table 8 Bacteriological response to CTRX

	Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)
	E. coli	10	8 (80.0)	2 (20.0)
	C. freundii	2	2 (100.0)	
	K. pneumoniae	2	1 (50.0)	1 (50.0)
	K. oxytoca	2	1 (50.0)	1 (50.0)
	E. cloacae	1		1 (100.0)
	P. inconstans	1	1 (100.0)	
GNR	S. marcescens	3	3 (100.0)	
	P. aeruginosa	8	1 (12.5)	7 (87.5)
	P. cepacia	1	1 (100.0)	
	P. fluorescens	1	1 (100.0)	
	P. putida	1	1 (100.0)	
	A. lwoffii	1	1 (100.0)	
	GNF-GNR	1	1 (100.0)	
	S. faecalis	4	2 (50.0)	2 (50.0)
	S. epidermidis	3	1 (33.3)	2 (66.7)
GPC	Enterococcus	1		1 (100.0)
OI C	Micrococcus	1	1 (100.0)	
	GPC	1		1 (100.0)
	(not identified)			
	Total	44	26 (59.1)	18 (40.9)

Table 9 は分離菌の MIC と細菌学的効果を示したものである。MICが \leq 6.25 μ g/mlの 9 株中 8 株 (88.9%) が除菌されたが、 \geq 12.5 μ g/mlの MIC を示した19株は11

科(57.9%)が消失したにとどまった。個々の菌種でみると、 $E.\ coli$ には極めて優れた MIC で、臨床的にもこれに 対応した 効果をみている。 $P.\ aeruginosa$ には $3.13\sim \ge 100 \mu g/ml$ に幅広い感受性分布であったが、効果 は劣った。 $S.\ marcescens$ には $25\sim \ge 100 \mu g/ml$ と MIC は 劣るが、除菌効果は優れていた。

Table10は投与後出現菌を示したものである。 7 種11 株が分離され、YLO が 4 株ともっとも多かった。

Table11は男子性器感染症 4 例(急性副睾丸炎 2 例, 急 性前立腺炎2例)の成績を示したものである。症例31と 32の副睾丸炎例は、いずれも前立腺炎を合併しており、 主たる治療対象の判断は副睾丸炎による臨床症状が強い のでこれを主とした。判定は副睾丸の腫脹, 圧痛, 自発 痛,解熱効果などにより行った。1gを10~14日間投与し た効果は、圧痛、腫脹は完全消失に至らなかったが、そ の他の症状は消失し、有効と判定した。症例33と34は急 性細菌性前立腺炎である。前立腺圧出液(EPS)の培養で は、前者が S. faecalis 10⁴/ml、後者では治療後3日目に P. mirabilis 10³/ml を検出した。治療開始時には、いず れも38~39℃に達する発熱と膀胱症状が強くみられた。 1日1g,8~14日の治療で、いずれも臨床症状の著明な 改善が認められた。EPS 中の細菌学的反応は、症例33で は、不変であった。症例34では、治療中1回の培養結果 のみで、治療後の検査は行っていない。この例では治療 前後の尿の培養は、3回の検索でいずれも陰性であった。 判定は前者では、細菌学的には無効であるが、臨床的に は有効、後者では細菌学的にも臨床的にも著効とした。

Isolates					MIC	(μg/ml) 10	6 CFU	/ml					Not	
isolates	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≤	done	Total
E. coli	1/1	2/2	2/2											3/5	8/10
P. aeruginosa								0/1		1/1		0/1	0/2	0/3	1/8
P. cepacia												1/1			1/1
P. inconstans														1/1	1/1
P. fluorescens													1/1		1/1
P. putida													1/1		1/1
S. marcescens											1/1	1/1	1/1		3/3
K. pneumoniae	1/1													0/1	1/2
K. oxytoca											1/1				1/1
E. cloacae										0/1			0/1		0/2
A. lwoffii									1/1						1/1
C. freundii				1/1									1/1		2/2
GNF-GNR														1/1	1/1
S. faecalis										0/1			1/2	1/1	2/4
S. epidermidis												1/1	0/1	0/1	1/3
Enterococcus														0/1	0/1
Micrococcus														1/1	1/1
GPC														0/1	0/1
Total	2/2	2/2	2/2	1/1				0/1	1/1	1/3	2/2	3/4	5/10	7/16	26/44

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response in complicated U.T.I.

Table 10 Strains appearing after CTRX treatment in complicated U.T.I.

(100) | (100) | (100)

(100)

Isolates	No. of strains				
P. vulgaris	1				
P. aeruginosa	1				
P. cepacia	1				
S. epidermidis	2				
S. faecalis	1				
Streptococcus	1				
Y.L.O.	4				
Total	11				

Ⅲ.副作用

1. 自覚的副作用

(%)

本剤によると思われる自覚的副作用は,5例5件(発現頻度14.7%)認められた。その内容はTable12に示したが,アレルギー症状2例(瘙痒のみ1例,瘙痒と蕁麻

(100) |(33.3)| (100) |(75.0)| (50.0) |(43.7)| (59.1)

中止した下痢の1例についての臨床経過は以下のごとくであった。症例は71歳男性で、UTI第1群に属する慢性腎盂腎炎で、膀胱瘻術を行っている。既往歴として3年前に膿腎症に対し左腎摘出術を受けている。この他9年前に肺結核に対して右胸廓形成術を受けているが活動性病変はない。P. aeruginosa 感染症に対して cefmenoxime と cefsulodin 併用療法を行い、無効と判定し本剤に変更した。1日0.5gを2回2日間投与した。初回投与の約2時間後に軟便、下痢を生じ、その後の7日間に1日最高6回の排便をみた。便の性状は主として水様粘性であったが、時に緑色、黒色を呈した。腹部症状はなかったが、食思不振をみた。下痢発症後3日目と7日目の検便で C. difficile と toxin を検出した。3週後では C. difficile は陰性であったが、なお toxin は陽性を呈した。治

	Age Sex	Diagnosis Complication	Treatment			Symptoms					
Case No.			Dose (g × /day)	Route	Dura- tion (days)	Tender- ness	Swel- ling	Fever	Vesi- cal symp- toms	Bacteriology of urine or EPS (/ml)	Efficacy
31	40 M	Acute epididymitis Prostatitis, cystitis	1 × 1	i.v.	10	+++ → +	+++ → +	37°C → < 37°C	++ → _	* E. coli 10 ⁵	1) Moderate
32	37 M	Acute epididymitis Prostatitis	1 × 1	i.v.	14	++ → +	++ → +	37°C → < 37°C	None	* S. saprophyticus 10 ⁴	1) Moderate
33	48 M	Acute prostatitis	1 × 1	i.v.	8			38°C →<37°C	+++ → _	** S. faecalis 10 ⁴ S. faecalis 10 ⁴	1) Moderate 2) Poor
34	54 M	Acute prostatitis	1 × 1	i.v.	14			> 39°C → < 37°C	+++ → -	** NP P. mirabilis 10³	1) Excellent 2) Excellent

Table 11 Clinical efficacy on epididymitis/prostatitis

Table 12 Side reactions

Item	No.	Sever- ity	Days appear- ed on	Administra- tion of the drug
Itching, Urticaria	1	+	5	Continued
Itching	1	+	1	Continued
Stomach disconfort	1			Continued
Diarrhea	1	+	4	Continued
C. difficile colitis	1	+++	1	Discontinued
Total	5	_	_	

Incidence of the occurence: 5/34 (14.7%)

療としては補液と血漿投与を行い、1週間で軽快した。 臨床検査値では特筆すべき異常をみなかった。

2. 臨床検査値異常

治療前後の末梢血、肝機能、腎機能値については、33 例において検査を行った。その成績一覧は Table13に示した。本剤によると思われる異常は、末梢血、腎機能値ではみられなかった。肝機能値では GOT が軽度上昇した例が 4 例あったのみで、他の検査値では異常をみなかった。

IV. 考察

NP

1. PF への薬剤移行

PF への濃度は1 g one shot 静注後1時間で平均0.35 μg/ml と血中濃度と比べるとかなり低値であった。一般 に β-lactam 系抗菌剤は血中濃度と比較して PF への移 行は劣り、本剤も例外でなく他の既存または既開発の同 系抗菌剤と同じであると考えてよい3~6。ヒト PF への移 行は, 容易に薬動力学的検討を行い得ず, 今回の成績の みて臨床的応用への適応を結論できるものではなく、組 織内濃度, 実際の臨床成績等からその有効性を確認する 必要がある。特に本剤は血中濃度持続が長く、PFへの移 行にもかなり時間を要するものと思われ、さらに時間を 延長した時点の濃度をも測定してみたい。2例の細菌性 前立腺炎に投与した経験から,臨床面での応用としては. GNR, 特に E. coli, P. mirabilis といった本剤が強い抗 菌活性を示す細菌による症例には有効であるが、MIC の 高い GNR や, S. faecalis, S. epidermidis をはじめとす る GPC には細菌学的効果は多くを期待し難い。

2. 臨床成績

慢性複雑性 UTI 29例に対する総合成績は、29例中17例 (58.6%) に有効な結果を得た。今回の対象疾患には、留置カテーテル例が15例 (51.7%) と半数以上を占めており、こうした難治性要因をもった UTI に対する成績と

^{*} Culture of urine, ** Culture of EPS, 1) Clinical efficacy, 2) Bacteriological response

Table 13 Laboratory findings

Case No.	Age	Sex	RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm³)		Platelet (10 ⁴ /mm ³)	
140.			В	A	В	A	В	A	В	A	В	A
1	72	M	492	450	15.2	13.9	45.7	41.7	4,200	4,100	13.0	10.9
2	76	M	306	292	9.2	9.3	28.9	29.2	5,200	4,900	14.2	13.9
3	74	M	423	376	13.5	12.1	40.2	35.4	5,400	4,100	16.9	18.3
4	74	M	326	466	9.8	14.0	30.3	42.4	7,900	6,300	32.0	33.0
5	31	F	472	447	15.0	13.9	44.1	41.9	8,800	9,400	28.0	25.8
6	73	F	428	373	12.5	11.1	37.6	33.5	3,100	3,100	15.7	14.4
7	57	M	442	440	13.3	12.9	39.4	38.5	7,700	7,100	24.7	24.4
8	78	M	398	356	11.2	15.7	33.0	47.5	4,000	10,300	_	_
9	74	M	384	367	11.9	11.5	36.1	34.7	3,700	3,100	12.7	12.0
10	74	M	533	530	14.8	14.6	42.9	43.1	10,300	10,300	79.9	42.9
11	16	M	453	462	14.0	14.8	41.9	42.0	5,800	5,700	17.2	15.7
12	40	M	523	518	15.7	15.6	46.5	44.3	6,800	6,200	15.5	12.6
13	58	M	442	484	13.5	14.7	39.7	43.6	5,700	7,000	18.7	19.7
14	75	F	483	401	14.5	12.4	41.9	35.6	7,600	8,100	26.6	25.9
15	81	M	463	439	13.0	12.2	38.1	12.2	7,900	8,200	28.3	29.1
16	71	M	382	357	11.2	10.5	35.3	32.5	9,200	10,500	30.0	26.8
17	66	F	395	391	12.1	11.6	36.2	38.7	6,900	6,700	16.8	19.6
18	71	M	483	454	15.6	14.5	46.0	42.4	22,000	5,600	9.9	10.4
19	64	F	478	427	14.6	13.2	44.2	40.3	11,000	4,600	-	-
20	77	M	364	405	11.2	12.3	33.8	38.3	3,000	2,600	25.8	21.7
21	53	F	458	443	11.9	11.7	37.0	37.6	6,200	8,500	44.2	31.0
22	87	M	369	376	10.9	11.1	33.0	33.8	5,700	4,800	24.9	14.0
23	88	M	315	310	10.0	10.5	32.4	31.1	5,100	4,800	6.8	7.8
24	58	F	370	397	9.7	9.9	29.8	31.9	7,000	5,300	46.4	40.4
25	56	F	413	411	12.4	11.8	35.2	35.5	3,900	5,300	20.1	19.1
26	31	F	451	429	12.8	11.9	38.6	35.7	14,200	3,900 •	16.6	20.4
27	45	M	387	441	11.8	13.7	36.3	42.0	8,000	7,900	-	_
28	69	M	383	512	11.9	15.8	34.7	45.7	4,400	8,000	7.8	7.9
29	82	M	289	276	9.8	10.0	30.6	29.0	8,700	6,800	38.3	29.5
30	66	M	543	534	15.6	14.9	49.6	48.1	15,900	9,600	26.0	22.4
31	40	M	-	_	_	_	_	_	_	_	_	-
32	37	M	481	496	15.8	16.7	46.6	48.6	7,700	5,700	23.5	29.4
33	48	M	493	479	15.0	14.4	45.9	43.6	17,400	7,000	23.1	27.7
34	54	M	441	504	14.9	16.0	45.8	46.5	13,600	7,300	14.1	24.2

B: Before, A: After

Table 13 (Continued)

			GOT GPT Al-P BUN Cr.										
Case	Age	Sex	(U)		GPT (U)		Al- (KAU -		BUN (mg/dl)		Cr. (mg/dl)		
No.			В	A	В	Α	В	Α	В	A	В	A	
1	72	M	25.1	26.0	9.6	12.9	8.1	7.5	23.9	14.8	1.6	1.3	
2	76	M	13.6	15.7	6.1	4.4	9.8	9.5	25.2	24.2	1.8	1.6	
3	74	M	31.8	25.2	9.2	9.2	8.0	7.0	26.5	20.7	1.6	1.3	
4	74	M	14.0	16.0	10.0	14.0	9.0	9.5	15.0	13.0	0.7	0.8	
5	31	F	31.5	23.8	33.6	24.0	9.5	7.9	10.0	9.8	1.2	1.0	
6	73	F	47.0	24.0	32.0	17.0	10.0	7.8	13.0	14.0	1.2	1.3	
7	57	M	14.3	12.8	6.4	17.6	4.9	9.9	16.9	17.8	1.1	1.2	
8	78	M	22.0	17.0	10.0	5.0	9.4	6.1	14.0	6.0	1.9	0.7	
9	74	М	29.1	16.3	9.7	5.4	9.0	8.6	13.5	13.6	1.0	0.9	
10	74	M	18.0	32.0	10.0	37.0	5.8	6.5	10.0	11.0	0.9	1.0	
11	16	M	19.0	23.0	12.0	17.0	14.4	13.9	12.0	13.0	1.6	1.7	
12	40	M	18.1	28.3	16.2	19.1	7.7	7.3	10.8	10.8	1.1	0.8	
13	58	M	18.8	21.7	16.4	14.0	6.0	6.3	20.4	18.1	2.1	2.1	
14	75	F	16.0	29.4	12.5	18.4	5.4	5.5	9.1	11.5	0.8	0.9	
15	81	M	23.0	24.0	18.0	15.0	8.3	8.2	12.0	14.0	1.3	1.2	
16	71	M	26.0	44.0	19.0	22.0	24.8	29.0	18.0	19.0	1.6	1.8	
17	66	F	18.1	18.5	8.3	4.7	7.1	7.5	9.6	7.2	0.9	0.7	
18	71	M	16.3	14.2	2.4	6.5	6.4	5.8	26.6	15.3	1.9	1.1	
19	64	F	31.0	34.0	27.0	25.0	5.5	4.3	13.0	6.0	0.9	0.2	
20	77	M	16.0	15.0	13.0	6.0	13.7	10.3	9.0	7.0	1.0	1.0	
21	53	F	28.0	14.0	18.0	9.0	11.9	8.2	7.0	13.0	0.7	0.7	
22	87	M	17.6	26.0	9.8	8.7	7.5	7.8	15.3	13.4	1.3	1.4	
23	88	M	50.7	35.7	22.5	21.4	10.1	9.1	26.6	23.2	1.2	1.1	
24	58	F	15.0	16.0	10.0	11.0	7.3	6.5	7.0	6.0	0.9	0.8	
25	56	F	14.0	14.0	15.0	11.0	6.4	6.6	9.0	7.0	0.9	0.7	
26	31	F	24.6	14.8	5.5	6.1	5.4	5.0	14.5	9.7	1.1	0.7	
27	45	M	19.0	16.0	18.0	12.0	8.2	7.1	10.0	10.0	1.0	0.9	
28	69	M	17.5	18.2	9.5	14.0	5.8	5.8	15.0	19.3	1.4	1.3	
29	82	M	35.0	42.0	22.0	28.0	8.8	11.0	12.0	14.0	1.1	1.2	
30	66	M	17.0	22.0	15.0	26.0	66.0	66.0	38.0	15.0	3.5	1.2	
31	40	М	_	_		_	_		_			_	
32	37	M	14.0	14.0	13.0	12.0	43.0	47.0	8.0	10.0	1.1	1.0	
33	48	М	7.0	14.0	4.0	20.0	30.0	25.0	16.0	19.0	1.0	1.0	
34	54	M	10.0	12.0	9.0	13.0	76.0	76.0	12.0	11.0	1.2	1.1	

B: Before, A: After

しては、充分評価してよいと思われる。

本剤はGNR一般に強い抗菌活性とスペクトラムを持つといわれるが、菌種別の効果をみると、P. aeruginosa に対しては効果が劣り、これに基づく疾患は対象から除外すべきである。GPC に対する抗菌力も同様に劣り、実際の効果もそれを反映しているが、一般にGPCはGNRとの複数菌感染として分離されるので、こうした例ではP. aeruginosaとの組合せ以外、あえて除外する必要はない。ただし GPC の単独菌感染は除外した方が良いと思われる。このように対象を選択し、治療を行えば、本剤の有効性はさらに高まることか予想される。今回の検討からも P. aeruginosa による感染を除外すると、有効率が58.6%から76.2%に上昇しており、これを裏付ける1つの結果を示している。

次に本剤の特長の1つとされる有効血中濃度の長時間持続と、臨床上の有効性、有用性に関する点を、1日1g、1回投与を行った23例(全症例の67.6%)の成績から考察する。UTIのみの成績は、19例中12例(63.2%)に有効な結果で、総合成績を若干上回った。この結果を直ちに薬動力学と結びつけて結論を導くことはできないが、対象疾患の適応を上手に選択すれば、この方法でも充分の治療効果をあげ得るとの感触を得た。また腎機能低下例には、その程度により、連日投与ばかりでなく、隔日または数日間隔で治療を行ってよい例もあると思われ、投与方法を様々に変えてみることも一考に値する。しかし基本的には1日2回に分けて投与することが一般的であろう。投与量は、対象によって変更すべきであるか、1日1~2gが適当である。

なお臨床上本剤のように血中半減期が長い薬剤に対す る配慮は、体内での蓄積性で、特に腎障害例では腎機能 障害の増悪に注意深く目を配る必要がある。

副睾丸炎、細菌性前立腺炎に対する効果は、症例が 4 例と少なく、結論は控えたいか、副睾丸炎には有効で、前立腺炎のうち感受性を示す GNR には有効であることが認められた。特に前立腺炎では、先速したようにさらに症例を追加して検討を行う必要がある。

3. 副作用

自覚的副作用のうち今回の検討でもっとも留意すべきものとしては下痢である。近年相次いで開発される β -lactam 剤は、GNRに対する抗菌力が極めて強く、腸管内に排泄された時に、腸管内フローラの変動を来すことはよく知られている n 。本剤は $C.\ difficile$ に対する抗菌活

性がないので、本来腸管内にあるC. difficile がクローズアップされ、症例に示したような、C. difficile 腸炎(おそらく偽膜性腸炎と思われる)を招く恐れがあるB。特に宿主条件の悪い例では、下痢の発症には充分注意する必要がある。今回の症例は宿主の消耗性因子がかなり強い P. A を明いているので、こうした薬剤の影響も考慮する必要があるものの本剤が主要因であることはほぼ間違いない。発症した例では、直ちに投与を中止し、糞便の検査を頻回に行い、臨床的に早急に相応の対処が肝要である。

その他の副作用は、特に重篤なものはなかった。 検査値異常では、GOT 上昇例が4 例あったが、異常幅 が小さく、この系の薬剤としては、特筆すべきことでは

ないか、cephem 系剤の1つとして肝機能には留意すべ

きである。

稿を終るにあたり、糞便の検査に御協力いただいた岐阜大学嫌気性菌実験施設、上野一恵教授以下、教室のスタッフに謝意を表します。

文 献

- 第29回日本化学療法学会東日本支部総会,新薬シンポジウム、Ceftriaxone (Ro13-9904), 1982
- 2) 大越正代, 他: UTI 案効評価基準(第2版)。Chemotherapy 28: 324~341, 1980
- 3) 鈴木恵三,名出頼男,置塩則彦,森口隆一郎:慢性細菌性前立腺炎に対する Ceftizoxime の基礎的臨床的検討。第29回日本化学療法学会総会,長崎,1981
- 4) 鈴木恵三、名出頼男:ヒト前立腺液への抗菌剤移行 の検討 一 続報(2)。第30回日本化学療法学会総会、 東京、1982
- 5) 鈴木也三,名出帕男:細菌性前立腺炎に対する Latamoxef (LMOX) の基礎的ならびに臨床的検討。第30回日本化学療法学会総会,東京,1982
- 6) SUZUKI, K.; Y. NAIDE, K. OKADA, M. OHKOSHI & Y. IKI: Diffusion into Human Prostatic Fluids of New Cephem Antibiotic Drugs. Current Chemotherapy and Immunology, Vol. 1, p. 432, 1982
- 7) 中谷林太郎、他:新セファロスポリン系抗生物質 Cefpiramide (SM-1652) の静脈内連続投与時におけるヒト腸内細菌叢の変動と糞便中薬剤濃度。Chemotherapy 31(S-1):187~197, 1983
- 8) 小林とよ子、上野一恵:Clostridium difficile とその外毒素の証明。Medical Technology 10:214~218, 1982

STUDIES ON CEFTRIAXONE (Ro 13-9904), A NEW PARENTERAL CEPHALOSPORIN, IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS AND GENITAL INFECTIONS WITH REFERENCE TO ITS EXCRETION INTO PROSTATIC FLUID

KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital
YORIO NAIDE, TAMIO FUJITA, HARUYOSHI ASANO,
RYUICHIRO MORIGUCHI, MASANORI YANAOKA and HIDEKI TAMAI
Department of Urology, Fujita Gakuen University

The excretion of ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), a new cephalosporin antibiotic, into the prostatic fluid (PF) was measured. Its clinical efficacy, usefulness and safety were evaluated in 30 cases with chronic complicated urinary tract infections and 4 cases with genital infections.

1. Excretion into PF

The mean concentration of CTRX in PF 1 hour after a single i.v. injection with 1 g to 5 cases with chronic prostatitis was 0.35 μ g/ml. The PF/serum concentration ratio was 0.009 (0.9%).

2. Clinical results

The efficacy of CTRX was evaluated in 29 cases with urinary tract infections (one drop out) according to the effectiveness evaluation standard for UTI. CTRX was administered once or twice a day in a daily dose of 1 to 2 g, in principle for 5 days in the UTI cases. The response was favorable in 17 out of 29 cases; excellent in 4 and good in 13, showing an efficacy rate of 58.6%. The efficacy rate was high against GNR such as E. coli, Serratia, etc. while it was less against P. aeruginosa and GPC. A clinically high efficacy was observed for genital infections in 2 cases with acute epididymitis receiving a daily dose of 1 g for 10 to 14 days and in 2 cases with bacterial prostatitis with the equal dose for 8 to 14 days. Bacteriologically CTRX did not eradicate S. faecalis while it was effective on P. mirabilis.

3. Safety

Five kinds of subjective side effects were observed in 5 cases (14.7%). They consisted of temporary allergic symptoms in 2 cases and G.I. disorders in 3 cases; gastric discomfort in 1 and diarrhea in 2. Administration was stopped due to the side effect in one of two cases with diarrhea. *C. difficile* was detected in the feces of this case, suggesting possibly enteritis caused with this strain. It was alleviated by the fluid supplement in 1 week after stopping administration. Side effects observed in 4 other cases were not so serious as to affect administration. The laboratory tests found a slight elevation of GOT in liver function in 4 cases, but no abnormality concerning the peripheral blood and renal function.

CTRX, administered even once a day, was effective and useful for complicated urinary tract infections due to GNR exclusive of *P. aeruginosa*. Attention should be paid for safety especially to incident of diarrhea.