

尿路感染症に対する Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎的・臨床的検討

前田 真一・説田 修・松田 聖士
出口 隆・河田 幸道・西浦 常雄
岐阜大学医学部泌尿器科学教室
鳴津 良一
彦根市立病院泌尿器科

要 旨

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) を用い基礎的および臨床的検討を行う機会を得、以下のこ
と結論を得た。

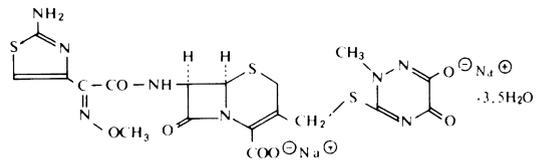
- 1) 尿路感染症でしばしばみられる14菌種の標準株についての抗菌スペクトラム、および β -lactamase 産生 5 株に対する抗菌力は cefotaxime (CTX) とほぼ同等であった。尿路由来の ampicillin (ABPC) 耐性 *E. coli* 93 株に対する抗菌力は 92 株が $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下、1 株が $1.56\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。Indole positive *Proteus* 48 株では 38 株が $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下で、他株も全て $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。CTRX の抗菌力は CTX と比較して同等であった。
- 2) CTRX 1 g を健康成人 2 名に one shot 静注し尿中濃度を経時的に測定した。尿中濃度は長時間高濃度に維持され、24 時間後でも $158\mu\text{g/ml}$ を示した。
- 3) 教室試作の試験管内膀胱モデルを用い、対照薬剤として CTX を使用し、各 1g one shot 静注後の尿中濃度をモデル内に作製し両剤の MIC の等しい *C. freundii* GN 346 株を検定菌として発育抑制時間を比較したところ、本剤は CTX の 20 時間に対し 47 時間と 2 倍以上であった。
- 4) 慢性複雑性尿路感染症の 18 例に、本剤を 1 日 1 回 1g one shot 静注で 5 日間投与した。効果判定可能な 14 例のうち著効 2 例、有効 7 例、無効 5 例で、総合有効率は 64% であった。
- 5) 副作用検討を行った 18 例中、1 例で肝機能障害が疑われた他には自覚的副作用、臨床検査値の異常を認めなかった。
- 6) CTRX は 1 日 1 回投与にて複雑性尿路感染症治療に効果的な薬剤と考えられた。

緒 言

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はスイス Roche 社が開発したセフェム系の新しい抗生物質で、化学構造は 7 位の側鎖に methoxyimino 基、3 位の側鎖に triazin 環を有している (Fig. 1)。抗菌力はグラム陽性菌に対しては cefazolin より劣るか、ceftizoxime と同程度であり、またグラム陰性菌に対しては CTX、ceftizoxime とほぼ同程度である¹⁾。しかも、セフェム系抗生剤の中では高い血中濃度を長時間持続し、血中半減期は 6 ~ 8 時間と現在までに開発された抗生物質の中で最も長いという特徴をもつ²⁾。また、尿中回収率は 40 ~ 70% であるが、胆汁中にも比較的高濃度に排泄される特徴をもつ³⁾。今回 CTRX に

ついて若干の基礎的検討と、尿路感染症に対する臨床効果の検討を行ったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CTRX



I. 基礎的検討

1. 方法

1) 試験管内抗菌力

供試菌株として尿路感染症より分離される頻度の高い菌種の標準株14株と、β lactamase 産生菌5株の合計19株を選び、CTRXの抗菌スペクトラムを cefmetazole (CMZ)、CTX、cefbuperazone (CBPZ) と比較した。

また臨床分離株に対する抗菌力は尿路感染症由来の ABPC 耐性 (MIC>100μg/ml) *E. coli* 93株と、*Proteus* 48株 (*P. vulgaris* 9株、*P. morganii* 26株、*P. rettgeri* 13株)について本剤とCTXのMICを比較した。測定は日本化学療法学会標準法³⁾により、100倍希釈液接種にて行った。

2) 尿中濃度

腎機能正常な成人男子2名(体重58kg, 57kg)にCTRX 1gをone shot 静注し、30分、60分、90分、2時間、3時間、4時間、8時間、12時間、16時間、20時間、24時間後に採尿し、各時間について尿中濃度を測定した。測定方法は薄層カッフ法にて行い、検定菌は *B. subtilis* ATCC6633株を用い、培地は heart infusion agar (榮研)を用いた。採取した尿はミリポアフィルターで濾過後0.067Mリン酸緩衝液 (pH7.0)にて希釈した。

3) 試験管内膀胱モデルを用いた検討

試験管内膀胱モデルは、生体で得られる薬剤の尿中濃度に simulate した濃度をモデル内に再現し、この濃度変化をとまなう薬剤の細菌増殖抑制効果を検討する目的でO'GRADY⁴⁾らにより開発されたが、同時に腎尿による希釈と排尿による wash out effect をも有しており、より生体に近い状態で細菌と薬剤との接触が行われるため、膀胱炎に対する化学療法剤の効果を推測する上でより実

Fig. 2 Bladder model

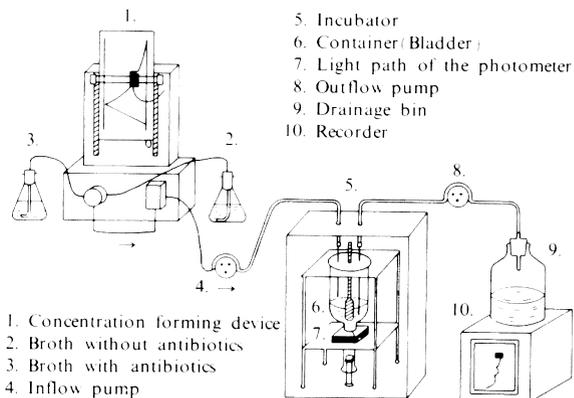


Table 1 Bacterial activity of CTRX against reference strains

Strains		CMZ	CTX	CBPZ	CTRX
<i>S. aureus</i>	FDA 209 P	0.78	1.56	25	3.13
<i>S. epidermidis</i>	IAM 1296		0.78		1.56
<i>S. faecalis</i>	IFO 12580	>100	0.39	>100	1.56
<i>E. coli</i>	NIHJ JC-2	0.78	≤0.2	≤0.2	≤0.2
<i>C. freundii</i>	IFO 12681	3.13	≤0.2	≤0.2	≤0.2
<i>K. pneumoniae</i>	PCI 602	≤0.2	≤0.2	≤0.2	≤0.2
<i>E. aerogenes</i>	ATCC 13048	100	≤0.2	≤0.2	≤0.2
<i>S. marcescens</i>	IAM 1184	1.56	≤0.2	≤0.2	≤0.2
<i>P. mirabilis</i>	ATCC 21100	0.78	≤0.2	≤0.2	≤0.2
<i>P. vulgaris</i>	IFO 3045	1.56	≤0.2	≤0.2	≤0.2
<i>P. rettgeri</i>	IFO 13501		≤0.2		≤0.2
<i>P. aeruginosa</i>	NCTC 10490	>100	1.56	>100	6.25
<i>A. calcoaceticus</i>	IFO 12552		3.13		12.5
<i>A. faecalis</i>	IFO 13111		0.78		≤0.2
<i>C. freundii</i>	GN 346	50	12.5	6.25	12.5
<i>K. pneumoniae</i>	GN 69	0.78	≤0.2	≤0.2	≤0.2
<i>K. pneumoniae</i>	MS 12	1.56	≤0.2	≤0.2	≤0.2
<i>E. cloacae</i>	MS 65	>100	3.13	12.5	6.25
<i>P. morganii</i>	1510	6.25	1.56	3.13	0.39

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

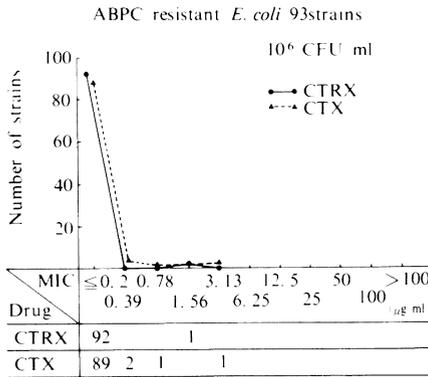


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

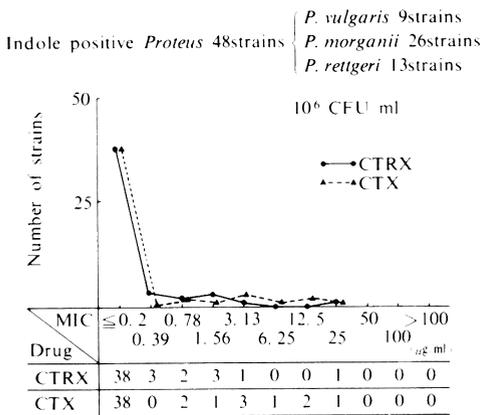


Fig. 5 Urinary excretion of CTRX

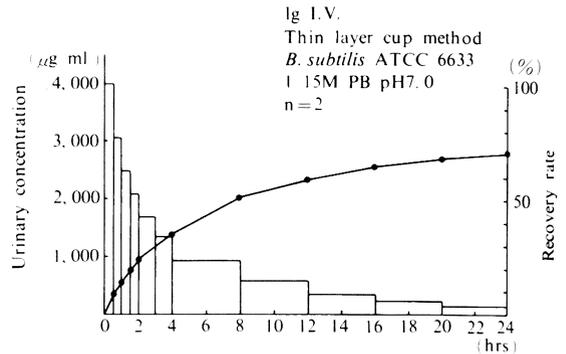
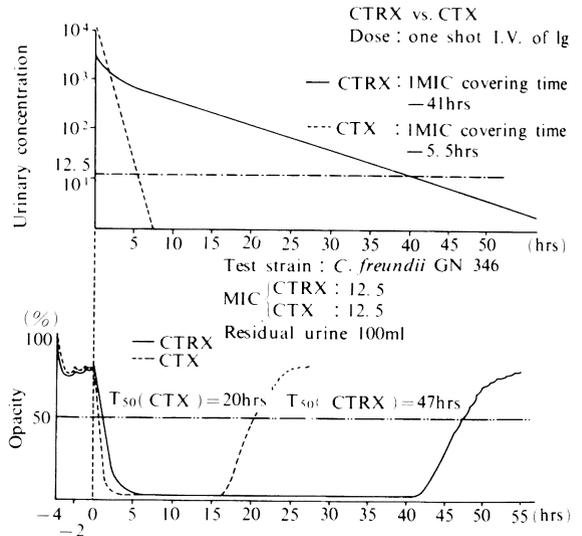


Fig. 6 Comparison of growth inhibition in bladder model



際的である。われわれも O'GRADYらのモデルに一部改良を加えたモデルを用いて各種の検討を行っている⁹⁾が、今回は、抗菌力、尿中排泄率はほぼ等しいが、血中半減期の著しく異なる CTRX と CTX の膀胱炎に対する効果を比較検討する目的で、両剤の MIC が共に 12.5µg/ml で同一である *C. freundii* GN346 株を検定菌とし、両剤各 1g one shot 静注後の尿中濃度に相当する濃度を作製し、これに従って 1 ml/min で膀胱にあたるセル内に腎尿として注入し、1 時間間隔の排尿、残尿 100ml の条件下でセル内細菌数の経時的変動を濁度計で観察した (Fig. 2)。なお薬剤効果の指標としては、薬剤添加によりいったん下降した濁度が細菌の再増殖により 50% にまで達するに要する時間 (T₅₀) を用いた。

2. 成績

1) 試験管内抗菌力

Table 1 に示すごとく標準株 19 株については CTRX は CTX とほぼ同等のすぐれた抗菌力を示した。球菌に対してもある程度の抗菌力を示す点で CBPZ より優れていた。Table 1 の下より 5 株は β-lactamase 産生菌であるが、これらに対しても CTRX は安定であった。

ABPC 耐性 *E. coli* に対する MIC は 93 株中 92 株が 0.2 µg/ml 以下であり、1 株のみ 1.56 µg/ml であった。一方 CTX は 89 株が 0.2 µg/ml 以下で、残り 4 株も 3.13 µg/ml 以下であり、両剤はほぼ同等の抗菌力を示した (Fig. 3)。Indole positive *Proteus* に対する CTRX の MIC は 38 株 (79%) が 0.2 µg/ml 以下であり、残り 10 株も全て 3.13 µg/ml 以下で、その抗菌力は CTX と同等であった (Fig. 4)。

Table 2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CTRX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
						Dose (g X/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁸)	UTI	Dr	
1	67	M	C.C.P. Bladder cancer	(+) Ureter	G-5	1 X 1	I.V.	5	(-) (-)	(++) (-)	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁷	<0.2 25	Excellent	Excellent	(-)
2	49	F	C.C.P. Cervical cancer	(+) Ureter	G-1	1 X 1	I.V.	5	(-) (-)	(++) (++)	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> NF-GNR	10 ⁶ 10 ⁷	12.5 6.25 100	Poor	Poor	(-)
3	62	M	C.C.C. Post transurethral resection	(-)	G-2	1 X 1	I.V.	5	(-) (-)	(++) (++)	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁴	12.5	Moderate	Good	(-)
4	84	M	C.C.C. Urethral stricture	(+) Bladder	G-1	1 X 1	I.V.	5	(+) (-)	(++) (+)	<i>S. faecalis</i> (-)	10 ⁷	12.5	Moderate	Good	(-)
5	59	F	C.C.C. Urethral stricture bladder stone	(+) Bladder	G-1	1 X 1	I.V.	5	(-) (-)	(++) (++)	<i>P. putida</i> <i>P. putida</i>	10 ⁵ 10 ³	12.5 12.5	Poor	Poor	(-)
6	66	M	C.C.C. Urethral cancer	(+) Bladder	G-1	1 X 1	I.V.	5	(-) (-)	(+) (+)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	>100 >100	Poor	Poor	(-)
7	79	M	C.C.C. Bladder cancer	(-)		1 X 1	I.V.	5	(+) (+)	(+++) (+++)	(-) (-)	—	—	Excluded	Excluded	(-)
8	81	M	C.C.C. Prostatic cancer	(+) Urethra	G-1	1 X 1	I.V.	5	(-) (-)	(+++) (+)	<i>E. coli</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁷ 10 ⁴	<0.2 >100	Moderate	Moderate	(-)
9	63	M	C.C.C. prostatic cancer	(+) Bladder		1 X 1	I.V.	5	(-) (-)	(+) (+)	(-) <i>P. aeruginosa</i> <i>P. putida</i>	10 ⁷	25 >100	Excluded	Excluded	(+)

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

NF-GNR : Non fermenting gram negative rod except for *P. aeruginosa*

* Before treatment

* After treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI

** Dr : Dr's evaluation

Table 2 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
						Dose (g X/day)	Route	Duration (day)			Species	Count	MIC (10 ⁶)	UTI	Dr	
10	72	M	C.C.P. Ureteral stone	(-)	G-3	1 x 1	I.V.	5	(-) (-)	(+) (++)	<i>P. aeruginosa</i> (-)	10 ⁴	25	Moderate	Moderate	(-)
11	46	M	C.C.C. Post ureterolithotomy	(-)	G-4	1 x 1	I.V.	5	(-) (-)	(+) (-)	<i>S. epidermidis</i> (-)	10 ⁴	25	Excellent	Excellent	(-)
12	78	M	C.C.C. Prostatic cancer	(+)		1 x 1	I.V.	5	(-) (-)	(++) (+)	(-) <i>Yeast like organism</i>	—		Excluded	Excluded	(-)
13	75	M	C.C.C. B.P.H.	(+) Urethra	G-1	1 x 1	I.V.	5	(-) (-)	(+++) (+++)	<i>P. rettigeri</i> (-)	10 ⁵	<0.2	Moderate	Moderate	(-)
14	58	M	C.C.C. Bladder neck sclerosis	(+) Urethra	G-1	1 x 1	I.V.	5	(-) (-)	(+) (+)	<i>K. pneumoniae</i> (-)	10 ⁷	<0.2	Moderate	Moderate	(-)
15	79	M	C.C.C. Prostatic cancer	(-)	G-4	1 x 1	I.V.	5	(++) (++)	(+) (+)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> NF-GNR	10 ⁷ 10 ⁴	25 25 >100	Poor	Poor	(-)
16	61	M	C.C.C. Bladder cancer	(+) Urethra	G-1	1 x 1	I.V.	5	(-) (-)	(+++) (+)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> NF-GNR	10 ⁷ 10 ⁶	6.25 >100 >100	Poor	Poor	(-)
17	81	F	C.C.C. Bladder cancer	(-)		1 x 1	I.V.	5	(-) (-)	(+) (+)	(-) (-)	—		Excluded	Excluded	(-)
18	61	M	C.C.C. B.P.H.	(+) Urethra	G-1	1 x 1	I.V.	5	(-) (-)	(+) (+)	<i>P. morganii</i> (-)	10 ⁵	<0.2	Moderate	Moderate	(-)

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
 C.C.C. : Chronic complicated cystitis
 NF-GNR : Non fermenting gram negative rod except for *P. aeruginosa*

* Before treatment
 * After treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI
 ** Dr : Dr's evaluation

Table 3 Overall clinical efficacy of CTRX in complicated UTI

1 g × 1/day, 5 days treatment

Bacteriuria / Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2		6	8 (57%)
Decreased				0 (0%)
Replaced		1		1 (7%)
Unchanged		1	4	5 (36%)
Efficacy on pyuria	2 (14%)	2 (14%)	10 (72%)	Case total 14
Excellent	2 (14%)		Overall effectiveness rate 9/14 (64%)	
Moderate	7 (50%)			
Poor (or Failed)	5 (36%)			

Table 4 Overall clinical efficacy of CTRX classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	9 (64%)		5	4	56%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (7%)		1		100%
	3rd group (Upper UTI)	1 (7%)		1		100%
	4th group (Lower UTI)	2 (14%)	1		1	50%
	Sub total	13 (93%)	1	7	5	
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (7%)	1			100%
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total	1 (7%)	1			
Total		14 (100%)	2	7	5	64%

2) 尿中濃度

尿中濃度の2名の平均値は30分までが $3,990\mu\text{g/ml}$ と最も高く、30~60分が、 $3,060\mu\text{g/ml}$ と以後漸次低下していくものの、24時間後でも $158\mu\text{g/ml}$ と高濃度であった。24時間までの尿中回収率は71%であった (Fig. 5)。

3) 試験管内膀胱モデル

この条件における細菌増殖抑制時間 T_{50} は CTRX が47時間、CTX が20時間と、CTRX が2倍以上の細菌の増

殖抑制時間を示した (Fig. 6)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

昭和56年12月より57年5月までに岐阜大学医学部付属病院泌尿器科および彦根市立病院泌尿器科に入院した慢性複雑性尿路感染症の18例に CTRX を静注してその効果を検討した。患者条件、脱落除外規定、臨床効果の判

定は UTI 研究会の薬効評価基準⁷⁾ (第 2 版および補遺) に準じた

CTRX 1 回 1 g を蒸留水 20 ml に溶解し、1 日 1 回 one shot 静注にて 5 日間投与した。

2. 臨床成績

1) 総合臨床効果

CTRX を投与した症例の詳細は Table 2 に示すごとくである。基礎疾患として、膀胱癌 4 例、前立腺癌 4 例、

前立腺肥大症 2 例、尿管結石 2 例、尿道狭窄 2 例、子宮頸癌、膀胱頸部硬化症の TUR 後、尿道癌、膀胱頸部硬化症がそれぞれ 1 例ずつであった。

症例 7、症例 9、症例 12、症例 17 は投与前の細菌尿陰性のため除外例とした。判定を行い得た 14 例のうち、著効 2 例、有効 7 例、無効 5 例で総合有効率は 64% であった (Table 3)。疾患病態群別に臨床効果を検討すると (Table 4)、単独感染症が 13 例と高率であるが、カテーテル留置の第 1 群が 9 例を占め無効 5 例中の 4 例までがこの第 1 群に含まれていた。他の 1 例は第 4 群に属し、カテーテルは留置されていないが、*P. aeruginosa* が検出されていた。

2) 細菌学的検討

CTRX 投与前に尿路より分離された菌株は 15 株でこのうち 10 株 (67%) が消失した (Table 5)。消失しなかった 5 株は *P. aeruginosa* 2 株 (MIC は 25 μg/ml と >100 μg/ml)、*S. epidermidis* 1 株 (MIC は 6.25 μg/ml)、*S. marcescens* 1 株 (MIC は 12.5 μg/ml)、*P. putida* 1 株 (MIC は 12.5 μg/ml) であった。細菌学的効果と MIC との関係を表 6 に示したが、存続菌はすべて 6.25 μg/ml 以上の MIC を示す菌であった。

本剤投与後に出現した菌は 4 株であったが、全て glucose non fermentating gram negative rod (NF-GNR) であった (Table 7)。

3) 副作用

18 例について副作用の検討を行った。症例 9 において GOT 37 I.U. → 143 I.U., GPT 14 I.U. → 89 I.U., ALP 8.1

Table 5 Bacteriological response to CTRX in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	3	2 (75%)	1
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	1	1 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P.morganii</i>	1	1 (100%)	
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	4	2 (50%)	2
<i>P. putida</i>	1	0 (0%)	1
Total	15	10 (67%)	5

* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in CTRX treatment

	Inoculum size 10 ⁶ cells/ml										Total
	MIC (μg/ml)										
	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100	
<i>S. epidermidis</i>						0/1	1/1	1/1			2/3
<i>S. faecalis</i>							1/1				1/1
<i>E. coli</i>	1/1										1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1/1										1/1
<i>P. mirabilis</i>	1/1										1/1
<i>P.morganii</i>	1/1										1/1
<i>P. rettgeri</i>	1/1										1/1
<i>S. marcescens</i>							0/1				0/1
<i>P. aeruginosa</i>								2/3		0/1	2/4
<i>P. putida</i>							0/1				0/1
	5/5 (100%)					0/1 (50%)	2/4 (50%)	3/4 (75%)		0/1 (100%)	10/15 (67%)

K.A.U. → 11.3 K.A.U. へと本剤投与後肝機能の悪化を認め、この症例は本剤投与期間中に輸血が行われており、この影響とも考えられるが、投与終了2週後に GOT 48 I.U., GPT 40 I.U., ALP 8.8 K.A.U. へと軽快しており本剤との関係が疑われた。この他には薬疹、胃腸障害などの自覚的副作用は認められず、臨床検査成績も明らかな変動を示した症例は認められなかった。

III. 考 按

1. 基礎的検討成績について

近年、難治性尿路感染症の治療剤として第3世代と称される広範囲系スペクトラムと、すぐれた抗菌力、 β -lactamase に抵抗性の抗生物質が次々と開発されている。本剤もいわゆる第3世代に属するものであり、我々は臨床分離の ABPC 耐性 *E. coli*, indole positive *Proteus* を用いて本剤の抗菌力を検討したが、CTX に優るとも劣らぬすぐれた抗菌力が確認された。

しかし、本剤の最大の特徴は現在までに開発された β

lactam 系抗生物質の中で最も長い血中半減期を有することである。しかも尿中排泄率もかなり高いので、尿中濃度が長時間高濃度に維持される利点が考えられる。我々の行った尿中濃度の検討でも、本剤 1 g 静注後4時間までに35%、12時間までに59%、24時間までに71%の排泄がみられ、排泄が緩徐であるとともに、24時間後にも150 μ g/ml 程度の尿中濃度が維持されていることが確認された。

試験管内膀胱モデルを用いた実験についてみると、対照薬剤として使用した CTX の抗菌力は本剤と同様に極めて優れているが、CTX 1 g one shot 静注時の血中半減期が44分と第3世代の抗生物質の中でも短いものであり、尿中濃度のピークは著しく高く、0~30分で12,740 μ g/ml と CTRX 1 g one shot 静注時のそれに比し約3倍と高濃度であるが、*C. freundii* GN346株の1 MIC (12.5 μ g/ml) covering time はわずか5.5時間にすぎない。一方、CTRX の1 MIC covering time は41時間にも及ぶ。この有効尿中濃度の維持時間の違いが反映され、CTRX では47時間、CTX では20時間と、CTRX は2倍以上の細菌増殖抑制時間が確認された。O'GRADY[®]も尿路感染症の治療にあたって有効濃度の持続が重要であると述べているが、本剤はこのような観点からすると、極めて有用な薬剤と考えられ、1日1回投与で十分な臨床効果の期待できる可能性が示唆された。

2. 臨床的検討について

試験管内膀胱モデルの結果に基づき、18症例全例について1日1回1g5日間投与して臨床効果をみた。効果判定可能な14例の慢性複雑性尿路感染症の総合有効率は

Table 7 Strains appearing after CTRX treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
NF-GNR*	4
Total	4

*NF-GNR: Glucose non fermentating gram negative rod

Table 8 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)						Un-changed	Improved	
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not			Sub total
RBC	18 (100%)								17 (94%)	1 (6%)
Hb	18 (100%)								17 (94%)	1 (6%)
WBC	18 (100%)					1 (6%)			16 (88%)	1 (6%)
Platelet	18 (100%)								18 (100%)	
S-GOT	18 (100%)			1	1 (6%)				16 (88%)	1 (6%)
S-GPT	18 (100%)			1	1 (6%)				16 (88%)	1 (6%)
ALP	18 (100%)			1	1 (6%)				17 (94%)	
BUN	18 (100%)								18 (100%)	
S-Creat.	18 (100%)								18 (100%)	
No. of cases with deteriorated result		1			1					

64%となった。この成績は若干低いようにも思えるが、CTXの投与成績⁹⁾と比較すると、CTXは、ほとんど、1日2g 2回分割投与が行われており、その複雑性尿路感染症における総合有効率が63%であることを考えると必ずしも低いとは言えず、本剤の1日1回1g投与の臨床効果が不満足なものとは思われない。しかも、無効症例5例中4例はカテーテル留置症例であり、*S. epidermidis*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. putida*など本剤に感受性の低い細菌が原因となっている症例であった。一方、投与前に分離された菌株のうち消失率が100%であったものは、*S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. morgani*, *P. rettgeri*の6菌種であった。これらは*S. faecalis*の12.5 μ g/mlを除いて、他は全てMICが0.2 μ g/ml以下と低いために投与後消失したものと考えられた。さらに投与後出現菌をみると4株全てがNF-GNRでありMICは100 μ g/ml以上である。以上のようなことから、原因菌が本剤に対して感受性の低い*P. aeruginosa*を含めたNF-GNRやgram positive球菌などに対しては1日2回投与、もしくは1日1回2g投与により臨床効果が上がることが期待される。

3. 副作用について

18例のうち1例にGOT, GPT, ALPの中等度上昇を認めた。投与期間中に輸血されているが本剤投与後軽快しているため本剤との関係が疑われると考えた。その他の症例では本剤投与と関係があると思われる自他覚的症候、検査値異常は認めなかった。

以上により、本剤はとくに重篤な副作用なく、感受性

の低い*P. aeruginosa*を含むNF-GNRなどを除けば、1日1回1g投与で充分尿路感染症の治療効果の期待できる有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 三橋 一進：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(抗菌力)、仙台、1982
- 2) 嶋田甚五郎：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(吸収・分布・代謝・排泄)、仙台、1982
- 3) MIC測定法改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29：76~79, 1981
- 4) O'GRADY, F.; I. P. MACKINTOSH, D. GREENWOOD & B. W. WATSON：Treatment of "bacterial cystitis" in fully automatic mechanical models simulating conditions of bacterial growth in the urinary bladder. Br. J. exp. Path. 54：283~290, 1973
- 5) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY：An in vitro model of the urinary bladder. J. Antimicrob. Chemother. 4：113~120, 1978
- 6) 河田幸道、他：試験管内膀胱モデルについて。Chemotherapy 29：1143~1148, 1981
- 7) UTI研究会(代表：大越正秋)：UTI薬効評価基準。Chemotherapy 28：321~341, 1980
- 8) O'GRADY, F. & W. R. CATTEL：Kinetics of urinary tract infection. Br. J. Urol. 38：149~155, 1966
- 9) 西浦常雄：第27回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム、Cefotaxime(臨床・泌尿器科)、福岡、1979

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFTRIAXONE (Ro 13-9904) IN URINARY TRACT INFECTIONS

SHINICHI MAEDA, OSAMU SETSUDA, SEJI MATSUDA,
TAKASHI DEGUCHI, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA
Department of Urology, Gifu University School of Medicine
RYOICHI SHIMAZU
Department Urology, Hikone City Hospital

Antimicrobial activities against urinary bacteria, urinary concentration and clinical efficacies on complicated urinary tract infections of ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), a new cephem antibiotic were studied. The results were summarized as follows:

1) MICs of CTRX and cefotaxime for 93 strains of ampicillin-resistant *E. coli* and 48 strains of indole positive *Proteus* isolated from patients with urinary tract infections were determined by a plate dilution method. MICs of CTRX were lower than 0.2 $\mu\text{g/ml}$ for 92 strains and 1.56 $\mu\text{g/ml}$ for 1 strain of 93 strains of ampicillin-resistant *E. coli*. MICs of CTRX were lower than 0.2 $\mu\text{g/ml}$ for 38 strains of 48 strains of indole positive *Proteus* and all 48 strains were inhibited by concentration lower than 3.13 $\mu\text{g/ml}$. Antimicrobial activities of CTRX against urinary *E. coli* and indole positive *Proteus* were similar to that of cefotaxime.

2) An average urinary concentration of CTRX achieved at 24 hours after intravenous administration of 1 g dose in healthy volunteers was 158 $\mu\text{g/ml}$.

3) Suppression time of CTRX for *C. freundii* GN 346 in an *in vitro* model of the urinary bladder in which condition of exposure of bacteria to antibacterial drugs which exist in the treatment of cystitis are simulated was 47 hours, where as that of CTX, MIC of which for that strain was identical to that of CTRX, was 20 hours.

4) 18 patients with complicated urinary tract infections were treated with CTRX at the dose of 1 g once a day for 5 days but 4 patients were excluded from evaluation of clinical efficacies due to negative bacteriuria before treatment. Overall clinical efficacies of the treatment in 14 patients were excellent in 2, moderate in 7 and poor in 5 patients, the overall effectiveness rate being 64%.

5) Side effects were evaluated in all 18 patients. Moderate and transient elevation of GOT, GPT and ALP was observed in 1 patient.

6) CTRX was considered useful in the treatment of complicated urinary tract infections.