

複雑性尿路感染症に対する Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎と臨床

安室朝三・荒川創一・小川隆義

藤井昭男・守殿貞夫・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

黒田泰二

兵庫県立柏原病院

要 旨

新セファロスポリン系抗生物質 ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) について基礎的・臨床的検討を行った。抗菌力については尿路臨床分離株に対し本剤と CTX, CMZ および CEZ の比較を行った。 10^6 cells/ml 接種で, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Proteus indole*(+) および *S. marcescens* に対する本剤の MIC はそれぞれ $<0.10\mu\text{g/ml}$, $0.10\mu\text{g/ml}$, $0.78\mu\text{g/ml}$, $1.56\mu\text{g/ml}$, $3.12\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, CTX とほぼ同等か優れた傾向にあり, CMZ と CEZ よりはあきらかに優れていた。*E. cloacae* に対する本剤の MIC は $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌が 56% を占めていた。*C. freundii* に対する本剤の MIC は $50\mu\text{g/ml}$ で, *P. aeruginosa* に対しては CTX とほぼ同等で $25\mu\text{g/ml}$ にピークを示した。

臨床成績は複雑性尿路感染症患者 24 例に対し本剤を 1 日 1 ~ 2 g (分 2), 5 日間投与しその臨床効果を検討した。UTI 薬効評価基準による総合臨床効果は 24 例中有効以上 15 例 (63%) で, 投与量別に有効率をみると, 1 g 投与群 56%, 2 g 投与群 75% であった。細菌学的効果は 30 株中 25 株消失で消失率は 83% であった。主治医判定は 24 例中, 有効以上 18 例で有効率は 75% であった。

本剤を投与した 24 例では自他覚的副作用は認められなかったが, 臨床検査値の異常 (GOT・GPT 上昇および GPT・Al-P 上昇, 各 1 例) を 2 例に認めた。

緒 言

Ceftriaxone (Fig. 1, CTRX, Ro 13-9904) はスイスのエフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発されたセファロスポリン系の注射用抗生物質である。本剤の特長は抗菌スペクトラムが広域で, *E. coli*, *K. pneumoniae* はもとより, *P. mirabilis*, *S. marcescens* および *H. influenzae* に強い抗菌力を示し, また β -lactamase に対しても安定なセファロスポリン系抗生剤であることである¹⁾。本剤は *in*

vitro における効果はもとより *in vivo* における効果も優れているとされている²⁾。本剤の臨床薬理学的特長は静注, 点滴静注により高い血中濃度が得られること, およびその半減期は 7 ~ 8 時間とされ, 従来のセファロスポリン系薬剤の中では血中濃度半減期が最も長いことである。また本剤は体内ではほとんど代謝を受けず, 未変化のまま 48 時間までに約 60% が尿中に排泄されるとされており, 尿路感染症に対する効果が期待されている³⁾。

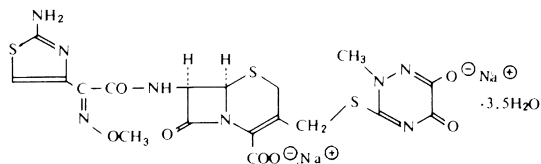
今回著者らは本剤を複雑性尿路感染症に使用し, 臨床効果を検討するとともに若干の基礎的データを検討したので報告する。

I. 基礎的検討 (抗菌力)

1. 対象および方法

神戸大学医学部泌尿器科学教室保存の尿路感染症から分離された *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *Proteus indole*(+)

Fig. 1 Chemical structure of CTRX



および *P. aeruginosa* 各54株に対し、CTR_X の抗菌力を化学療法学会標準法に従って測定し、CEZ、CMZ および CTX の抗菌力と比較検討した。接種菌量は 10^6 cells/ml である。

2. 結果

1) *E. coli* に対する感受性

CTR_X の MIC は全株 $<0.10 \mu\text{g/ml}$ であった。CEZ は $\leq 0.39 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ヒークは $3.12 \mu\text{g/ml}$ で、CMZ は $\leq 1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ヒークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ に、CTX は $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ヒークは $<0.10 \mu\text{g/ml}$ であった。CTR_X は CTX と同程度の抗菌力であるが、CEZ、CMZ よりは5～6管強かった (Fig. 2)。

2) *K. pneumoniae* に対する感受性

CTR_X の MIC は $\leq 100 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、ヒークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。CEZ は $\geq 3.12 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ヒークは $25 \mu\text{g/ml}$ で、CMZ は $\leq 0.78 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。CTR_X は CTX とほぼ同程度であるが CEZ より5管、CMZ より3管強い抗菌力を示した (Fig. 3)。

3) *S. marcescens* に対する感受性

CTR_X の MIC は $\leq 0.20 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ に広く分布するがヒークは $3.12 \mu\text{g/ml}$ であった。CEZ は $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の菌株が81%であった。CMZ は $\geq 3.12 \mu\text{g/ml}$ に分布しヒークは $50 \mu\text{g/ml}$ で、CTX は $\leq 0.78 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ヒークは $3.12 \mu\text{g/ml}$ であった。CTR_X は CTX と同程度の抗菌力を有するが、CEZ、CMZ とは8管、4管強い抗菌力を示した (Fig. 4)。

4) *E. cloacae* に対する感受性

CTR_X の MIC は $\geq 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布するが、 $>100 \mu\text{g/ml}$ の菌株が56%を占めていた。CEZ、CMZ は $>100 \mu\text{g/ml}$ の菌株がそれぞれ96%、80%を占めていた。CTX は CTR_X と同程度の MIC であった (Fig. 5)。

5) *C. freundii* に対する感受性

CTR_X は $\leq 0.20 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、ヒークは $50 \mu\text{g/ml}$ であった。CEZ は $\geq 400 \mu\text{g/ml}$ に、CMZ は $100 \mu\text{g/ml}$ に、および CTX は $200 \mu\text{g/ml}$ に抗菌力のピークを有していた。CTR_X の抗菌力は CEZ、CMZ および CTX に比しそれぞれ4管、1管、2管優位にあった (Fig. 6)。

6) *P. mirabilis* に対する感受性

CTR_X は $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ヒークは $0.10 \mu\text{g/ml}$ であった。CEZ、CMZ および CTX のピークはそれぞれ $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.20 \mu\text{g/ml}$ であった。CTR_X は CEZ、CMZ および CTX に比し1管、4管、1管強い抗菌力を示した (Fig. 7)。

7) *Proteus indole*(+) に対する感受性

CTR_X の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ にヒークを示した。CEZ は $>100 \mu\text{g/ml}$ の菌株が85%を占めていた。CMZ は $12.5 \mu\text{g/ml}$ に、CTX は $3.12 \mu\text{g/ml}$ にヒークを示した。CTR_X の抗菌力は CEZ に対しては明らかな優位を持ち、CMZ、CTX に比較しても3管および1管強い抗菌力を認めた (Fig. 8)。

8) *P. aeruginosa* に対する感受性

CTR_X の MIC は $\geq 3.12 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのヒークは $\leq 12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ にあり、CTX と同程度であるが、CEZ および CMZ は $>400 \mu\text{g/ml}$ の菌株が大部分であった (Fig. 9)。

II. 臨床的検討

1. 検討方法

1) 対象

昭和56年11月から昭和57年6月までに神戸大学附属病院ならびに関連病院泌尿器科入院中の患者のうち、尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症24例について検討した。尿路感染症の内訳は慢性膀胱炎17例、慢性腎盂腎炎7例である。基礎疾患は前立腺摘除後5例、膀胱腫瘍8例、前立腺癌と尿管皮膚瘻がそれぞれ2例、前立腺肥大症、膀胱尿管逆流症、水腎症、膀胱憩室、尿管結石、腎腫瘍および尿道外傷が各1例であった。対象年齢は28～85歳で、男性19例、女性5例であった。なお投与前にアレルギー既往歴の調査および本剤の皮内反応を実施したが全例ともアレルギー既往は認めず、かつ皮内反応も陰性であった。

2) 投与方法

CTR_X 0.5g または 1g を1日2回、5日間静注あるいは点滴静注した。消炎剤および抗菌薬は併用されなかった。

3) 判定基準および感受性判定

効果は UTI 薬効評価基準 (第2版) 複雑性尿路感染症³⁾ に準じて判定した。また主治医判定は膿尿、細菌尿、発熱および排尿痛などを勘案し、著効、有効、やや有効および無効の4段階に分類した。投与前後に検出した起因菌については日本化学療法学会標準法に従って CTR_X、CEZ、CMZ および CTX の MIC を 10^6 cells/ml について測定した。

2. 臨床成績

CTR_X を投与した症例を Table 1 に一括して示す。

1) UTI 判定

総合臨床効果は24例中著効5例、有効10例および無効9例で、著効と有効をあわせた有効率は63%であった。膿尿に対する効果は正常化7例、改善5例、不変12例で、正常化と改善をあわせた改善率は50%であった。細菌尿

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates (*E. coli* 54 strains)

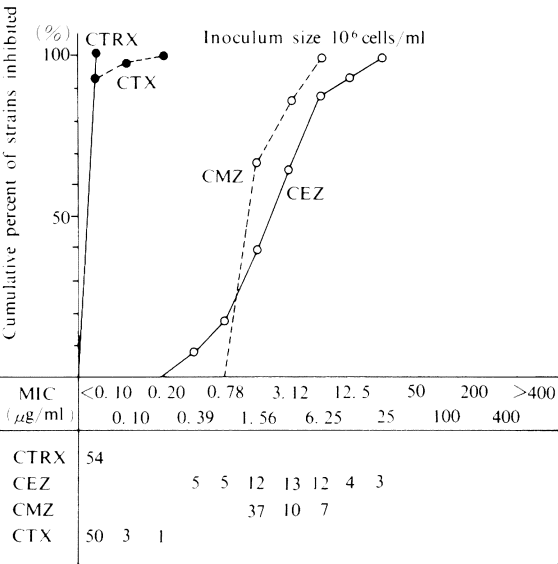


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates (*S. marcescens* 54 strains)

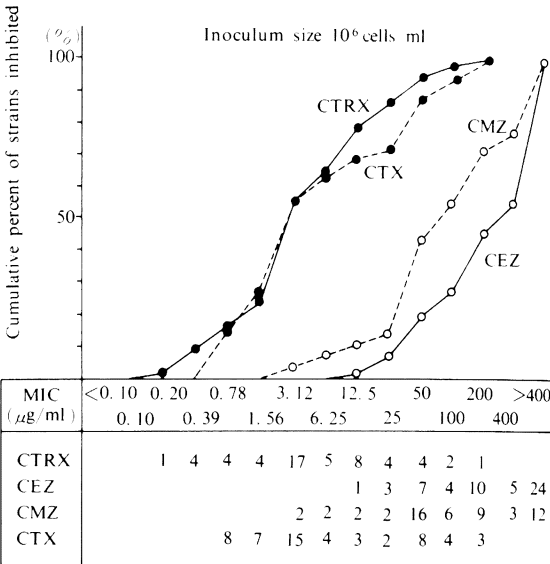


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates (*K. pneumoniae* 54 strains)

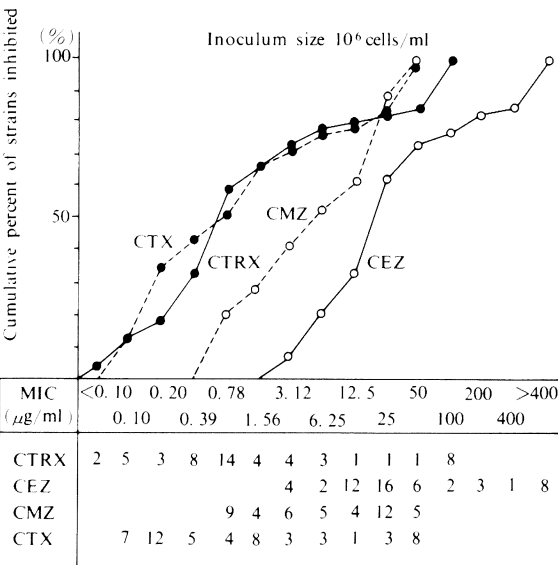
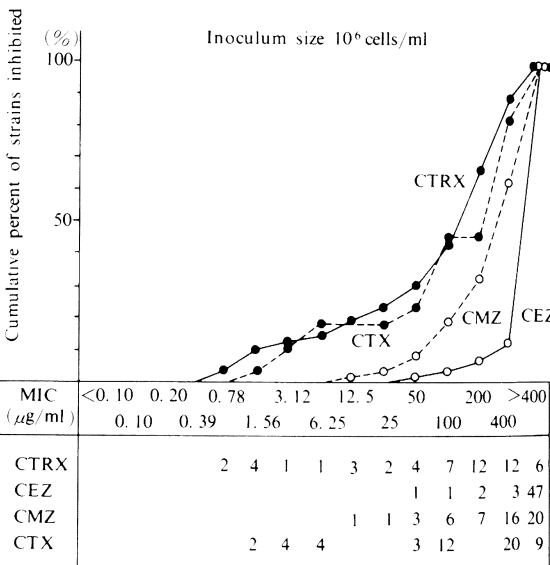


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates (*E. cloacae* 54 strains)



に対する効果は陰性化11例，減少0例，菌交代9例および不変4例で，陰性化，減少および菌交代をあわせた効果は83%となった（Table 2）。

UTI 群別にみると単独感染では第1群（カテーテル留

置症例）は10例中有効6例，無効4例で，第2群（前立腺術後感染症）は4例中著効1例，有効2例および無効1例であった。第3群（その他上部尿路感染症）の症例は0である。第4群（その他下部尿路感染症）は6例中

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates (*C. freundii* 54 strains)

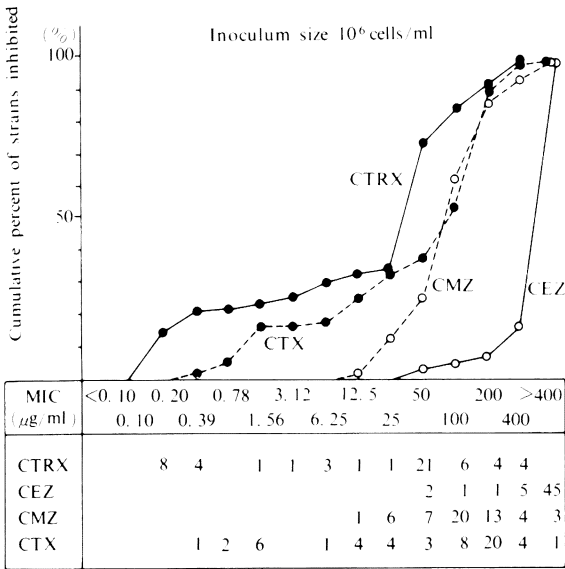


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates (*Proteus indole* (+) 54 strains)

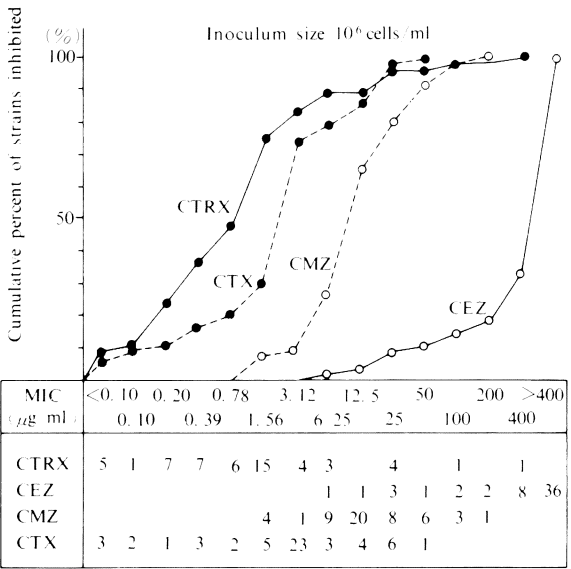


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates (*P. mirabilis* 54 strains)

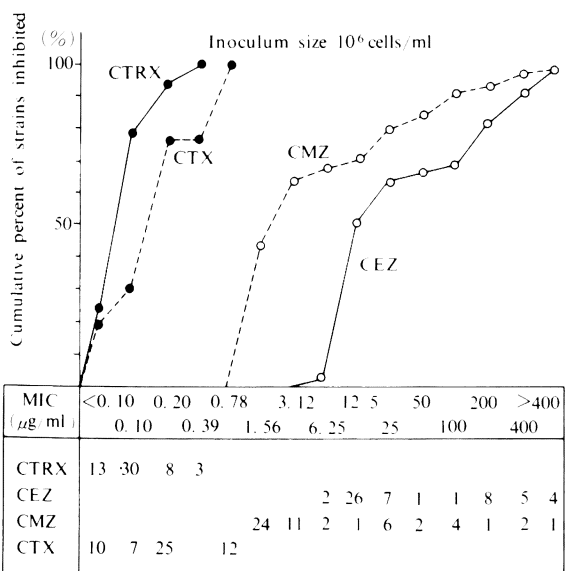
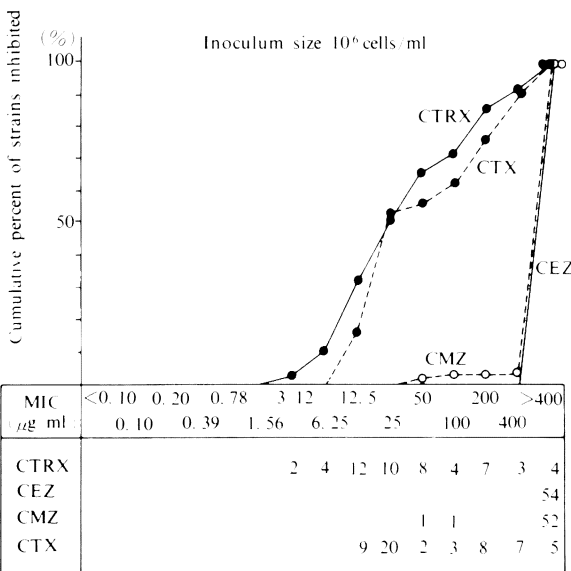


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates (*P. aeruginosa* 54 strains)



著効2例、有効1例および無効3例であった。単独感染全体をあわせると20例中著効3例、有効9例、無効8例となり、20例中有効以上は12例で有効率は60%であった。混合感染では第5群（混合・カテーテル留置症例）は2

例中著効1例、有効1例で、第6群（混合・カテーテル留置症例）は2例中著効1例、無効1例であった。混合感染全体でみると著効2例、有効1例および無効1例で、有効以上は4例中3例となり、有効率は75%であった。

Table 1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with CTRX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms	Bacteriuria			Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (g×/day)	Route	Dura- tion (day)		Species	Count	MIC	UTI*	Dr**		
1	84	M	Chr. cystitis B.P.H.	Urethra	G-1	0.5 × 2	I.V.	5	— —	<i>S. epidermidis</i> <i>Yeast</i>	10 ⁷ 10 ⁵	100	Poor	Mod- erate	None	
2	51	M	Chr. cystitis Bladder tumor	—	G-4	0.5 × 2	I.V.	5	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵	400 400	Poor	Poor	None	
3	69	M	Chr. pyelonephritis Bladder tumor	Nephro- stomy	G-1	1 × 2	D.I.	5	++ +	<i>C. freundii</i> <i>Yeast</i>	10 ⁷ 10 ⁵	25	Mod- erate	Fairly good	None	
4	76	M	Chr. cystitis Prostatic cancer	Urethra	G-1	0.5 × 2	I.V.	5	+ —	<i>C. freundii</i> <i>Yeast</i>	10 ⁴ 10 ⁵	200	Poor	Mod- erate	None	
5	44	F	Pyelonephritis V.U.R.	Urethra	G-1	1 × 2	D.I.	5	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.10	Mod- erate	Mod- erate	None	
6	63	M	Chr. pyelonephritis Uretero- cutaneousostomy	Ureter	G-1	0.5 × 2	D.I.	5	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>Yeast</i>	10 ⁷ 10 ⁶	400	Poor	Poor	None	GOT 53→101 GPT 33→66
7	30	F	Chr. pyelonephritis Hydronephrosis	Urethra	G-1	0.5 × 2	D.I.	5	+ —	<i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁶ 10 ⁴	400 200	Mod- erate	Excel- lent	None	
8	38	F	Chr. cystitis Diverticulum of the bladder	Urethra	G-5	0.5 × 2	D.I.	5	++ —	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>C. freundii</i>	10 ³ 10 ³ 10 ³	0.20 0.10 50	Excel- lent	Excel- lent	None	
9	68	M	Chr. cystitis Bladder tumor	—	G-4	0.5 × 2	D.I.	5	++ +	<i>C. freundii</i> —	10 ⁷	25	Mod- erate	Mod- erate	None	
10	67	M	Chr. cystitis B.P.H. (post-ope.)	—	G-2	0.5 × 2	D.I.	5	+ —	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁴	50	Mod- erate	Excel- lent	None	
11	67	M	Chr. cystitis B.P.H. (post ope.)	Urethra	G-5	0.5 × 2	I.V.	5	+ —	<i>K. oxytoca</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷ 10 ⁷	6.25 200	Mod- erate	Excel- lent	None	
12	65	M	Pyelonephritis Ureter stone	Urethra	G-1	1 × 2	D.I.	5	++ —	<i>E. coli</i> <i>Yeast</i>	10 ⁷ 10 ⁶	<0.10	Mod- erate	Excel- lent	None	GPT 20→53 A.P 112→169

Before treatment * UTI : Criterion by the UTI committee, ** Dr : Dr's evaluation
After treatment Normal value: GOT 8 ~ 41 K.U., GPT 5 ~ 45 K.U.
A.P 36 ~ 100 I.U.

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms	Bacteriuria			Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (g×/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI*	Dr**		
13	64	M	Chr. cystitis Bladder tumor	—	G-4	0.5 × 2	D.I.	5	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	<0.10	Excell- lent	Excell- lent	None	
14	64	F	Chr. cystitis Bladder tumor	—	G-4	1 × 2	D.I.	5	— —	<i>α-Streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	50 0.78	Poor	Poor	None	
15	34	M	Pyelonephritis Uretero- cutaneousostomy	Ureter	G-1	0.5 × 2	D.I.	5	+ —	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ⁵	0.39 0.78	Poor	Mod- erate	None	
16	73	M	Pyelonephritis B.P.H. (post ope.)	Urethra	G-2	1 × 2	D.I.	5	++ —	<i>P. aeruginosa</i> —	10 ⁴ —	12.5	Excell- lent	Excell- lent	None	
17	80	M	Chr. cystitis B.P.H. (post ope.)	Urethra	G-2	0.5 × 2	D.I.	5	— —	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷ 10 ³	25 50	Poor	Mod- erate	None	
18	68	M	Chr. cystitis Bladder tumor	—	G-4	1 × 2	I.V.	5	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁴	200 200	Poor	Poor	None	
19	63	F	Chr. cystitis Renal carcinoma	Urethra	G-1	0.5 × 2	D.I.	5	++ ++	<i>E. coli</i> Yeast	10 ⁷ 10 ⁶	<0.10	Mod- erate	Poor	None	
20	85	M	Chr. cystitis B.P.H. (post ope.)	Urethra	G-2	0.5 × 2	D.I.	5	— —	<i>P. fluorescens</i> —	10 ⁴ —	25	Mod- erate	Mod- erate	None	
21	83	M	Chr. cystitis Prostatic cancer	—	G-4	0.5 × 2	I.V.	5	++ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	<0.10	Excell- lent	Excell- lent	None	
22	64	M	Chr. cystitis Bladder tumor	—	G-6	0.5 × 2	I.V.	5	+ —	<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> <i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	50 1.56 100 200 25 400	Poor	Mod- erate	None	
23	68	M	Chr. cystitis Bladder tumor	—	G-6	1 × 2	D.I.	5	+ —	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i> —	10 ⁶ 10 ⁶ —	—	Excell- lent	Excell- lent	None	
24	28	M	Chr. cystitis Urethral injury	Cystos- lomy	G-1	1 × 2	D.I.	5	— —	<i>E. cloacae</i> —	10 ⁶ —	—	Mod- erate	Mod- erate	None	

Before treatment * UTI : Criterion by the UTI committee, ** Dr : Dr's evaluation Normal value: GOT 8 ~ 41 K.U., GPT 5 ~ 45 K.U.
After treatment A-P 36 ~ 100 I.U.

Table 2 Overall clinical efficacy of CTRX in complicated UTI
0.5 ~ 1.0 g × 2/day, 5-day treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect of bacteriuria
Eliminated	5	2	4	11 (46%)
Decreased				(0%)
Replaced	1	3	5	9 (38%)
Unchanged	1		3	4 (17%)
Effect on pyuria	7 (29%)	5 (21%)	12 (50%)	Patient total 24
Excellent	5 (9%)		Overall effectiveness rate 15/24 (63%)	
Moderate	10			
Poor (Including failure)	9			

Table 3 Overall clinical efficacy of CTRX classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	10 (42%)		6	4	60%
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (17%)	1	2	1	75%
	3rd group (Upper UTI)	0				
	4th group (Lower UTI)	6 (25%)	2	1	3	50%
	Sub total	20 (83%)	3	9	8	60%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (8%)	1	1		100%
	6th group (Catheter not indwelt)	2 (8%)	1		1	50%
	Sub total	4 (16%)	2	1	1	75%
Total		24 (100%)	5	10	9	63%

(Table 3)。
投与量別にみると1日量1g投与群では16例中著効3例、有効6例および無効7例で有効率は56.3%、2g投与群では8例中著効2例、有効4例および無効2例で有効率は75%であった (Table 4)。
投与前に検出された起因菌については24症例から30株検出され、*C. freundii*、*E. coli*および*P. aeruginosa*などのグラム陰性桿菌が主であった。細菌学的効果を見ると、*E. coli* (6株)、*K. pneumoniae* (2株)、*S. epider-*

Table 4 Overall clinical efficacy of CTRX classified by daily dose

Daily dose	No. of cases	Excel- lent	Moderate	Poor	Overall effective- ness data
1 g	16	3	6	7	56.3%
2 g	8	2	4	2	75 %

Table 5 Bacteriological response to CTRX
in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted *
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	3
<i>S. faecalis</i>	1	1 (100)	
α - <i>Streptococcus</i>	1	1 (100)	
<i>E. coli</i>	6	6 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	6	3 (50)	
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100)	
<i>C. freundii</i>	7	6 (86)	1
<i>E. cloacae</i>	2	1 (50)	1
<i>Acinetobacter</i>	1	1 (100)	
Total	30	25 (83)	5

* : Regardless of bacterial count

Table 6 Strains* appearing after CTRX treatment
in complicated UTI

Isolate	No. of strains (%)
Yeast	6 (60)
<i>E. cloacae</i>	1 (10)
<i>S. epidermidis</i>	2 (20)
<i>C. freundii</i>	1 (10)
Total	10 (100)

* : Regardless of bacterial count

midis, *S. faecalis*, α -*Streptococcus*, *P. fluorescens*, *S. marcescens*, *K. oxytoca* および *Acinetobacter* 各 1 株は全株消失した。*P. aeruginosa* は 6 株中 3 株消失, *C. freundii* は 7 株中 6 株消失および *E. cloacae* は 2 株中 1 株消失した。全体では 30 株中 25 株消失で、消失率は 83%であった (Table 5)。

投与後新たに出現した菌株は *Yeast* 6 株, *E. cloacae* 1 株, *S. epidermidis* 2 株および *C. freundii* 2 株の計 10 株であった (Table 6)。

各菌株の MIC 測定成績を一括して Table 7 に示した。投与前に検出された起因菌の CTRX に対する MIC のうち, >100 μ g/ml の株が 7 株認められた。そのうち, *C. freundii* 3 株, *E. cloacae* 1 株および *P. aeruginosa*

Table 7 Susceptibility of organisms

Case No.		Isolates	MIC (μ g/ml)			
			10 ⁶ cells/ml			
			CTR	CMZ	CTX	CEZ
1	B	<i>S. epidermidis</i>	100	200	200	25
	A	Yeast				
2	B	<i>P. aeruginosa</i>	400	>400	200	>400
	A	<i>P. aeruginosa</i>	400	>400	>400	>400
3	B	<i>C. freundii</i>	25	200	25	>400
	A	Yeast				
4	B	<i>C. freundii</i>	200	>400	200	>400
	A	Yeast				
5	B	<i>E. coli</i>	0.10	0.78	0.10	6.25
6	B	<i>P. aeruginosa</i>	400	>400	100	>400
	A	Yeast				
7	B	<i>C. freundii</i>	400	>400	200	>400
	A	<i>E. cloacae</i>	200	>400	200	>400
8	B	<i>K. pneumoniae</i>	0.20	6.25	0.20	6.25
		<i>E. coli</i>	0.10	0.78	0.10	1.56
		<i>C. freundii</i>	25	100	50	>400
9	B	<i>C. freundii</i>	25	100	12.5	>400
10	B	<i>P. aeruginosa</i>	50	>400	25	>400
11	B	<i>K. oxytoca</i>	6.25	0.78	0.78	>400
		<i>C. freundii</i>	200	400	200	>400
12	B	<i>E. coli</i>	<0.10	1.56	0.10	6.25
	A	Yeast				
13	B	<i>E. coli</i>	<0.10	1.56	0.10	12.5
14	B	α - <i>Streptococcus</i>	50	400	50	200
	A	<i>S. epidermidis</i>	0.78	0.78	0.78	1.56
15	B	<i>S. marcescens</i>	0.39	25	1.56	>400
	A	<i>S. epidermidis</i>	0.78	0.78	0.78	50
16	B	<i>P. aeruginosa</i>	12.5	>400	>400	>400
17	B	<i>C. freundii</i>	25	200	25	>400
	A	<i>C. freundii</i>	50	200	100	>400
18	B	<i>P. aeruginosa</i>	200	>400	>400	>400
	A	<i>P. aeruginosa</i>	200	>400	>400	>400

B : Before, A : After

Table 7 (Continued)

Case No.		Isolates	MIC (μg/ml)			
			10 ⁶ cells/ml			
			CTRX	CMZ	CTX	CEZ
19	B A	<i>E. coli</i> <i>Yeast</i>	<0.10	1.56	0.10	3.12
20	B	<i>P. fluorescens</i>	25	>400	>400	>400
21	B	<i>E. coli</i>	<0.10	3.12	0.20	50
22	B	<i>P. aeruginosa</i>	50	>400	400	>400
		<i>Acinetobacter</i>	1.56	6.25	6.25	100
		<i>E. cloacae</i>	100	>400	50	>400
		<i>P. aeruginosa</i>	200	>400	>400	>400
	A	<i>C. freundii</i>	25	50	100	>400
		<i>E. cloacae</i>	400	400	50	>400
23	B	<i>K. pneumoniae</i>	1.56	1.56	0.1	50
		<i>S. faecalis</i>	6.25	100	12.5	100
24	B	<i>E. cloacae</i>	>100	>100	>100	>100

B : Before, A : After

2株の計6株のMICはCMZ, CTX およびCEZに対しても>100μg/mlで、残り1株の*P. aeruginosa*のMICはCTXで100μg/ml, CMZ, CEZでは>100μg/mlであった。CTRXのMICはCTXとはほぼ同程度であるが、CEZと比較すると*S. epidermidis* 1株を除き、またCMZと比較すると*K. oxytoca* 1株を除きすべて低かった。

投与前に検出された起因菌に対するCTRXのMICと細菌学的効果についてみると、≤100μg/mlの菌株は23株あり、そのうち21株(91%)消失したのに対し、>100μg/mlでは7株中4株(57%)の消失であった。

2) 主治医判定

24症例において、著効9例(37.5%)、有効9例(37.5%)、やや有効1例(4.2%)および無効5例(20.8%)となり、有効以上は75%であった。UTI判定と主治医判定を比較すると、UTI判定有効で主治医判定著効が4例、UTI判定無効で主治医判定有効は5例であった。

3. 副作用

全24症例について検討されたが自他覚的副作用は認められなかった。臨床検査は血液所見、肝・腎機能および血清電解質について実施した。GOT・GPT上昇、GPT・Al-P上昇各1例の計2例に異常を認めた。しかし2症

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response in CTRX treatment

Isolates	MIC (μg/ml) inoculum size 10 ⁶ cells/ml																
	<0.10	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400	Not done	Total
<i>S. epidermidis</i>												1/1					1/1
<i>S. faecalis</i>								1/1									1/1
α- <i>Streptococcus</i>											1/1						1/1
<i>E. coli</i>	4/4	2/2															6/6
<i>P. aeruginosa</i>									1/1		1/2		0/1	1/2			3/6
<i>P. fluorescens</i>									1/1								1/1
<i>S. marcescens</i>				1/1													1/1
<i>K. pneumoniae</i>			1/1			1/1											2/2
<i>K. oxytoca</i>								1/1									1/1
<i>C. freundii</i>										2/3	1/1		2/2	1/1			6/7
<i>E. cloacae</i>												1/1	0/1				1/2
<i>Acinetobacter</i>						1/1											1/1
Total	4/4	2/2	1/1	1/1		2/2		2/2	1/1	3/4 (75%)	3/4 (75%)	2/2	2/4 (50%)	2/3 (67%)			25/30 (83%)

No. of strains eradicate/No. of strains isolated

Table 9 Laboratory findings before and after treatment of CTRX

Case No.	Sex	Age		RBC (× 10 ⁴)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Haemogramm (%)				Platelet (× 10 ⁴)	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	Al-P (I.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
								B	E	N	L	M								
1	M	84	B	416	13.2	40.0	3,700	5	58	31	6	5.6	21	21	72	15	1.1	143	4.0	112
			A	401	13.6	39.5	3,400	5	66	22	7	10.0	33	32	81	14	0.8	144	3.9	109
2	M	51	B	399	12.5	38.0	6,400	3	70	21	6	18.5	32	49	255	5	0.9	142	4.3	111
			A	375	12.4	36.5	5,900	1	6	52	34	6	13.5	35	144	8	0.8	146	3.5	109
3	M	69	B	370	11.3	34.5	16,500	1		83	11	5	45.5	18	152	19	1.0	134	3.8	97
			A	375	11.7	34.0	14,500			86	9	5	46.4	30	194	19	1.0	136	4.0	97
4	M	76	B	376	12.0	36.5	6,000						13.7	41	68	12	1.4	141	3.9	110
			A	365	12.2	35.5	5,000						14.0	42	68	13	0.8	140	3.8	105
5	F	44	B	393	11.7	33.5	8,400	1	2	66	27	4	29.1	29	58	10	1.1	139	4.7	105
			A	402	12.6	35.0	9,300	1	3	73	20	3	32.4	14	69	12	0.9	142	3.9	106
6	M	45	B	304	9.5	28.5	5,300	1	67	28	4	45.1	53	33	115	22	1.4	135	4.0	101
			A	280	8.5	27.0	8,900			63	33	4	41.8	101	115	11	0.9	135	4.1	101
7	F	30	B	369	12.0	36.5	8,700	1		63	32	4	38.0	19	63	8	0.8	143	4.4	105
			A	388	12.8	38.5	4,900		2	61	33	4	42.7	18	64	8	0.8	142	4.1	106
8	F	38	B	402	13.5	38.5	12,500						21	14	60	9	1.0	139	3.9	104
			A	364	11.1	34.0	6,100						19	26	90	6	0.7	139	3.9	102
9	M	68	B	357	12.8	37.0	8,600						16.8	31	84	9	0.8	142	4.1	99
			A	423	14.9	45.0	6,400	1		54	40	5	17.7	42	94	11	0.9	144	4.5	101
10	M	67	B	468	15.6	43.5	6,800						16.5	24	224	12	0.5	141	4.3	108
			A	460	15.2	43.0	6,500						16.5	24	220	12	1.0	141	4.3	107
11	M	67	B	420	13.2	39.5	8,900	2	74	17	7	13.3	22	11	61	11	1.3	141	3.5	101
			A	419	13.3	39.5	4,600			75	23	2								
12	M	65	B	362	11.4	34.5	10,100	1	67	27	5	23.2	17	20	112	28	1.8	140	4.4	105
			A	376	11.5	36.0	7,100		1	64	27	8	34	53	169	17	1.9	143	4.6	107

B : Before, A : After

Normal value: GOT 8 ~ 41 K.U., GPT 5 ~ 45 K.U., Al-P 36 ~ 100 I.U.

Table 9 (Continued)

Case No.	Sex	Age	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Haemogram (%)					Platelet ($\times 10^4$)	GOT (K.U.)	GPT (K.U.)	AIP (I.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
							B	E	N	L	M									
13	M	64	B 387	12.1	36.0	7,800		7	64	21	8	15.0	31	19	78	16	1.2	143	4.5	105
			A 399	12.5	38.0	6,800		10	47	37	6	25.3	20	23	79	14	1.1	143	4.5	104
14	F	64	B 336	11.0	33.0	2,700			37	54	9	10.7	15	16	45	11	0.6	144	3.2	104
			A 369	11.9	37.0	3,600	1	1	35	56	7	17.5	17	14	55	12	1.1	144	3.8	104
15	M	34	B 433	11.5	35.5	6,700	1		69	23	7	35.0	14	14	105	7	1.1	139	3.5	97
			A 388	10.4	32.5	14,100	1	1	76	16	7	36.0	17	13	102	8	0.7	142	3.5	104
16	M	73	B 360	11.2	34.5	8,500	1	2	55	37	5	21.3	33	26	57	13	1.5	146	3.7	106
			A 360	10.9	34.5	6,900	1		73	25	1	41.4	29	32	59	11	1.1	144	4.0	104
17	M	80	B 281	9.2	28.0	13,300							14	16	70	15	1.0	137	4.8	104
			A 319	10.3	32.5	10,300							13	23	83	10	1.3	141	4.4	104
18	M	68	B 400	14.4	44.0	6,200						7.7	24	11	74	11	1.3	146	4.2	107
			A 370	13.4	40.0	5,300	1	1	66	28	4	10.7	29	11	64	9	1.0	144	3.8	106
19	F	63	B 319	10.7	33.5	5,700	1	4	61	22	12	14.3	35	17	498	10	0.6	141	4.0	111
			A 407	13.5	43.5	8,800	2	2	63	20	14	16.2	32	18	515	12	0.5	136	4.8	106
20	M	85	B 430	13.6	42.5	6,900		1	47	49	3	25.3	17	10	55	11	1.2	140	3.9	102
			A 390	12.6	37.5	5,200		1	50	46	3	21.4	17	10	55	12	1.2	141	3.9	104
21	M	83	B 358	12.3	37.0	6,400							69	61	91	18	1.2	141	4.8	104
			A 345	11.1	36.0	6,100		2	72	24	2	11.5	23	27	88	12	0.9	146	3.8	110
22	M	64	B 458	15.3	46.5	4,100			59	35	6	10.8	29	32	68	12	0.9	141	4.0	104
			A 461	15.3	44.5	6,000		2	73	18	7	13.5	41	35	75	14	1.0	142	4.3	104
23	M	68	B 374	12.9	34.6	6,600						12.4	25	29	6.2*	13	1.0			
			A 370	12.7	34.5	6,500						13.5	29	30	6.6*	14	1.0			
24	M	28	B 429	12.9		7,100						27.4	44	41	6.9*	15	0.9			
			A 420	13.8		6,500						25.9	32	32	6.6*	14	0.9			

B : Before, A : After, * : K.A.U. Normal value: GOT 8 ~ 41 K.U., GPT 5 ~ 45 K.U., AIP 36 ~ 100 I.U.

例とも軽度の上昇で、しかも本剤投与前にも数値の変動があるので本剤投与による副作用とは考えられなかった。

III. 考 察

CTRXは抗菌スペクトラムが広域で、*E. coli*, *K. pneumoniae* はもとより、*P. mirabilis*, *S. marcescens* および *H. influenzae* に強い抗菌力を示し、また *in vitro* における効果はもとより *in vivo* における効果も優れているとされている^{1,2)}。さらに本剤は静注、点滴静注により高い血中濃度が得られ、その半減期は7～8時間であり、従来のセファロスポリン系の薬剤の中では血中濃度半減期が最も長いとされている³⁾。

今回著者らも以上の点を考慮して基礎および臨床面から本剤の検討を行った。CTRXの臨床分離株に対する抗菌力の成績では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および *S. marcescens* のMICはそれぞれ $\leq 0.10\mu\text{g/ml}$, $0.78\mu\text{g/ml}$, $0.10\mu\text{g/ml}$ および $3.12\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、CTXと同程度が優れた成績でCEZ, CMZよりは数段強い抗菌力を示していた。*E. cloacae* と *C. freundii* に関しては耐性株も多く認められ、著者らの成績では抗菌力が強いとはいえない。しかし当教室のこれら保存株は各セフェム系抗生剤に対しても耐性の菌株が多いことからその影響とも考えられる。事実、三橋⁴⁾の報告によると、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および *S. marcescens* のMICは $< 0.10\mu\text{g/ml}$ にあり、*E. cloacae*, *C. freundii* のMICも $0.20\mu\text{g/ml}$ にあるとし、CTRXが強い抗菌力を示しているとしている。*P. aeruginosa* に対する本剤のピークは $\leq 12.5\sim 50\mu\text{g/ml}$ にあり、CTXと同程度の抗菌力を持つが、CEZ, CMZのMICは $> 400\mu\text{g/ml}$ が大部分であった。これら *E. coli*, *C. freundii* および *P. aeruginosa* の明らかに良好とはいえないそれら成績を考慮しても本剤の抗菌力は従来のセフェム系抗生剤に比較して強いものと考えられる。

慢性複雑性尿路感染症24例に対するUTI薬効評価基準による総合有効率は63%で、全国集計210例の有効率67%と同程度の成績であった。著者らの単独感染の有効率は60%で全国集計の有効率68%に比較するとやや低い。この原因は全国集計の第3群（その他上部尿路感染症）の有効率が92%と高いのに対し、著者らの成績では

症例数が0であったためと考えられる。著者らの混合感染の有効率は75%で、第5群（混合・カテーテル留置症例）は2例中2例とも有効であった。全国集計の混合感染の有効率は65%で、第5群の有効率は58%と低かった。1日投与量別臨床効果をみると1g投与群の有効率56.3%に比し、2g投与群では75%と高かった。また全国集計でも1g投与群の有効率は60%、2g投与群は80%と高く、これらから本剤にはdose responseの可能性が示唆された。

尿中菌消失率は83%と非常に優れた成績であるが *P. aeruginosa* に関しては6株中3株消失（50%）と低く、全国集計でも *Pseudomonas* は59株中30株消失（51%）で *Pseudomonas* に関しては良好とはいえない。

対象症例から分離された菌株のMICをみるとCTRXのMICが $> 100\mu\text{g/ml}$ の株が7株認められ、そのうち6株はCMZ, CTX, CEZでも $> 100\mu\text{g/ml}$ であった。これら7株のうち4株（57%）が消失し、また $100\mu\text{g/ml}$ の2株は全株消失していた。

本剤を投与した24例では自他覚的副作用は認められなかった。臨床検査値の異常（GOT・GPT上昇およびGPT・Al-P上昇、各1例）が2例に認められたがいずれも軽度であった。

文 献

- 1) SHANNON, K.; A. KING, C. WARREN & I. PHILLIPS: In vitro antibacterial activity and susceptibility of the cephalosporin Ro 13-9904 to beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 18: 292~298, 1980
- 2) BESKID, G.; G. CHRISTENSON, R. CLEELAND, W. DELORENZO & P. W. TROWN: In vivo activity of ceftriaxone (Ro 13-9904), a new broadspectrum semisynthetic cephalosporin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 20: 159~167, 1981
- 3) PATEL, I. H.; S. CHEN, M. PARSONNET, M. R. HACKMAN, M. A. BROOKS, J. KONIKOFF & S. A. KAPLAN: Pharmacokinetics of Ceftriaxone in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 20: 634~641, 1981
- 4) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準(第2版), *Chemotherapy* 28: 324~341, 1981
- 5) 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, Ro 13-9904 (Ceftriaxone), 仙台, 1982

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

CHOZO YASUMURO, SOICHI ARAKAWA, TAKAYOSHI OGAWA,

AKIO FUJII, SADA O KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

YASUJI KURODA

Hyogo Prefectural Kaibara Hospital

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), a new cephalosporin, was studied bacteriologically and clinically, and following results were obtained.

1) The antimicrobial activity of CTRX against clinically isolated urinary pathogens was compared with that of cefotaxime, cefmetazole and cefazolin. Against the strains of *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Proteus* indole (+), *S. marcescens*, MICs of CTRX were superior to that of CMZ and CEZ, and almost equal or superior to CTX.

2) Twenty four patients with chronic complicated urinary tract infections were treated with 1 g or 2 g of CTRX per day for 5 days. The clinical results were excellent in 5 cases, moderate in 10 cases and poor in 9 cases. The effectiveness rate was 63%.

3) In 24 cases, side effects were not observed in clinical but abnormality of laboratory findings were seen in two cases.