

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

赤沢 信幸・石戸 則孝・古川 正隆・沖宗 正明

宮田 和豊・公文 裕己・大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大森弘之教授)

近藤 淳

岡山赤十字病院泌尿器科

難波 克一

岡山市立市民病院泌尿器科

片山 泰弘

玉野市立市民病院泌尿器科

赤枝 輝明

津山中央病院泌尿器科

要 旨

複雑性尿路感染症に対する ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) の有用性を基礎的・臨床的に検討した。

1) 尿路感染症分離株に対する本剤の MIC を測定した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* には強い抗菌力を示し, *S. marcescens*, *P. vulgaris* にも比較的良好な抗菌力を有したが, *P. aeruginosa* に対する抗菌力は劣っていた。

2) 腎機能障害患者 3 例に本剤を投与し, 血中濃度および尿中排泄を検討した。本剤 500mg 静脈内投与下で, Ccr 48 および Ccr 34 の症例の血中半減期と投与後 48 時間の尿中回収率は, 各々 17.7 時間と 25.5%, および 21.4 時間と 29.5% であった。同様に, 本剤 250mg を Ccr 39 の症例に投与した場合のそれらは 21.9 時間と 8.3% 以下の成績であった。

3) 複雑性尿路感染症 33 例に CTRX を 1 回 0.5g, 朝夕 2 回 one shot 静注で 5 日間投与した。UTI 薬効評価基準に従い, 除外例 4 例を除く 29 例について効果判定した結果, 有効率は 55% であった。細菌学的には 44 株中 32 株消失し, 除菌率は 73% であった。

副作用として, 悪心・嘔吐・軟便を各 1 例, 下痢を 2 例認めたがいずれも継続投与は可能であった。臨床検査値では, 1 例に投与後 GPT の上昇を認めたが, 臨床問題となるものではなかった。

序 文

新しい注射用 cephalosporin 系抗生剤である ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) を複雑性尿路感染症に使用したので, 若干の基礎的検討結果と共に臨床成績について報告する。

Fig. 1 に本剤の構造式を示す。

Fig. 1 Chemical structure of CTRX

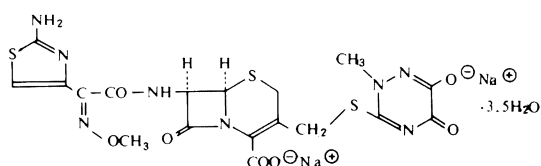


Table 1 MIC of CTRX (10^6 cells/ml)

		(μg/ml)										
No. of strain		≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≤
<i>E. coli</i>	27	3	7	8	7			1				1
<i>K. pneumoniae</i>	10	1	1	6								2
<i>S. marcescens</i>	26			1			13	4	5	1	1	1
<i>P. mirabilis</i>	27	17	3	2								5
<i>P. vulgaris</i>	16			1	2	1	1	2	2		1	6
<i>P. aeruginosa</i>	15							2			2	11
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1	1										

I. 研究方法ならびに材料

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

尿路感染症患者から分離されたグラム陰性桿菌 6 菌株 121 株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

測定方法は日本化学療法学会標準法¹⁾に従い agar plate dilution method を用い、濃度段階は $100\mu\text{g/ml}$ から 2 倍希釈で $0.1\mu\text{g/ml}$ まで設定した。培地は Mueller-Hinton Ager (B. B. L) を使用し、接種菌量は 10^6cells/ml とした。さらに、ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), ceftizoxime (CZX) の MIC を同時に測定し、本剤との比較検討を行った。

2) 体内動態

腎機能障害患者 2 名 (Ccr 48, Ccr 34) に対し本剤 500mg を、さらに腎機能障害患者 1 名 (Ccr 39) に対し本剤 250mg を、20%ブドウ糖液 20ml に溶解した後、約 2 分間で静脈内投与を行った。投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間、48 時間目に採血および蓄尿を行い、血清中濃度および尿中排泄を測定した。

測定法は、HPLC 法を用いた。測定には、検出器として Shimadzu SPD 2A を用い、データ処理器として Shimadzu C-RIA を用いた。カラムは、Lichrosorb RP-18, $5\mu\text{m}$, $4.0 \times 250\text{mm}$ を用い、移動相として血清用は $1,000\text{ml}$ 中アセトニトリル 600ml ・セチルトリメチルアンモニウムブロミド 4g ・ 0.1M リン酸緩衝液 (pH7.0) 50ml ・水 350ml を用い、尿検体用は $1,000\text{ml}$ 中アセトニトリル 300ml ・テトラベンチルアンモニウムブロミド 3.8g ・ 0.5M リン酸緩衝液 (pH7.80) 38ml ・水 662ml を用いた。

健康成人でのデータは、Ro 13-9904 資料 (phase I study)²⁾より借用した。

3) 薬動学的解析

コンピュータによる非線形最小二乗法プログラムを用い、two-compartment open model に従い行った³⁾。

2. 臨床的検討

昭和 56 年 10 月より昭和 57 年 2 月までに、岡山大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症 33 例を対象に本剤を投与した。投与量は 1 回 0.5g を用い、1 日 2 回朝夕に one shot 静注を行い、5 日間連続投与を行った。効果の判定は、UTI 薬効評価基準第 2 版⁴⁾ならびにその補遺⁵⁾に従って行い、副作用の検討も加えた。

II. 研究成績

1. 基礎的検討

1) 抗菌力測定成績

Table 1 に本剤の各種細菌に対する MIC を示し、Fig. 2~7 に比較薬剤を含めた累積分布を示した。

E. coli 27 株に対し、本剤は 25 株 (93%) を $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止した。他剤との比較では、 $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で本剤は CAZ より 2 管程度優れており、CTX, CZX とは同程度の抗菌力であった。しかし、各薬剤共に 93% の株を $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で阻止した。

K. pneumoniae 10 株に対しては、8 株 (80%) を $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止した。 $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度では、本剤は CTX と同程度、CZX には 2 管程度劣っていた。CAZ との比較では、本剤は 2 管程度優れていたが、 $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度では逆に CAZ は全株を阻止した。

S. marcescens 26 株に対しては、23 株 (88.5%) を $12.5\mu\text{g/ml}$ で阻止した。他剤との比較では、本剤は CAZ には 1 管程度劣るものの CZX とは同程度、CTX には 2 管程度優れていた。

P. mirabilis 27 株に対しては、22 株 (81%) を $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止した。 $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度では、本剤は CZX と同程度、CTX には 2 管程度優れ、CAZ には 4 管

Fig. 8 Serum levels of CTRX after intravenous injection of 500mg

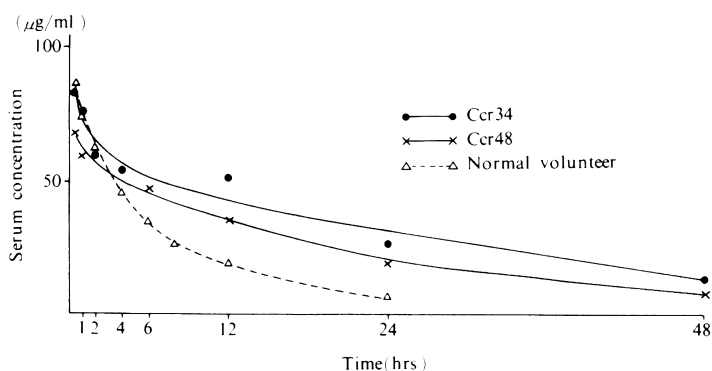
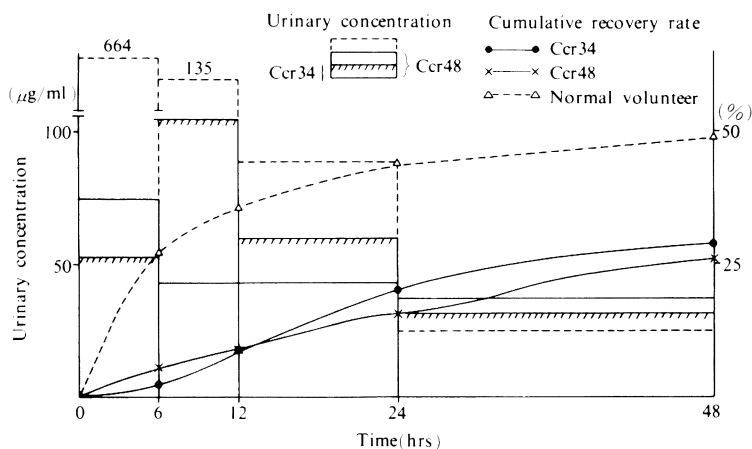


Fig. 9 Urinary concentration and cumulative recovery rate of CTRX after intravenous injection of 500mg



程度優れていた。しかし、各薬剤共に81%の株を $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で阻止した。

*P. vulgaris*16株では、9株(56%)が $0.39\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ の濃度に幅広く分布し、 $100\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を示す耐性株も6株(37.5%)認めた。他剤も同様の成績であった。

*P. aeruginosa*15株に対しては、本剤は2株のみ $6.25\mu\text{g/ml}$ の濃度で阻止したが、11株(73.3%)は $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。他剤との比較では、CAZに抗菌力を認めたが、CTX, CZXは本剤と同程度の抗菌力であった。

2) 体内動態

本剤500mg 静注時の血中濃度の推移を Fig. 8 に示した。健康成人における血中濃度は、静注後30分で $86.9\mu\text{g/ml}$

ml, 4時間で $45.0\mu\text{g/ml}$, 12時間で $19.6\mu\text{g/ml}$, 24時間で $7.1\mu\text{g/ml}$ の推移を示した²⁾。一方、腎機能障害例においては、投与後12時間でもCcr 48で $35.7\mu\text{g/ml}$, Ccr 34で $51.9\mu\text{g/ml}$ の高濃度を保ち、48時間ではCcr 48で $8.9\mu\text{g/ml}$, Ccr 34で $12.9\mu\text{g/ml}$ と血中濃度の遷延を認めた。

本剤500mg 静注時の尿中濃度および累積尿中回収率を Fig. 9 に示した。尿中濃度は、0～6時間, 6～12時間, 12～24時間, 24～48時間での平均濃度を示した。累積尿中回収率は、投与後6時間, 12時間, 24時間, 48時間までの累積で示した。健康成人での尿中濃度は、0～6時間で最高濃度 $664\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し24～48時間では $25\mu\text{g/ml}$ と報告されている²⁾。一方、腎機能障害例において、Ccr 48の症例は0～6時間に最高濃度 $75.2\mu\text{g/ml}$

Fig. 10 Serum levels of CTRX after intravenous injection of 250mg

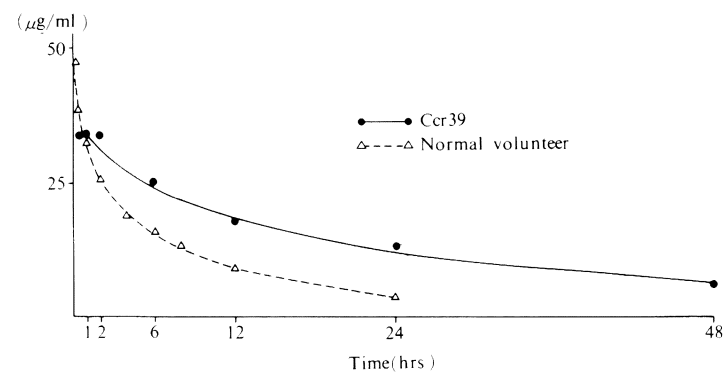


Fig. 11 Urinary concentration and cumulative recovery of CTRX after intravenous injection of 250mg

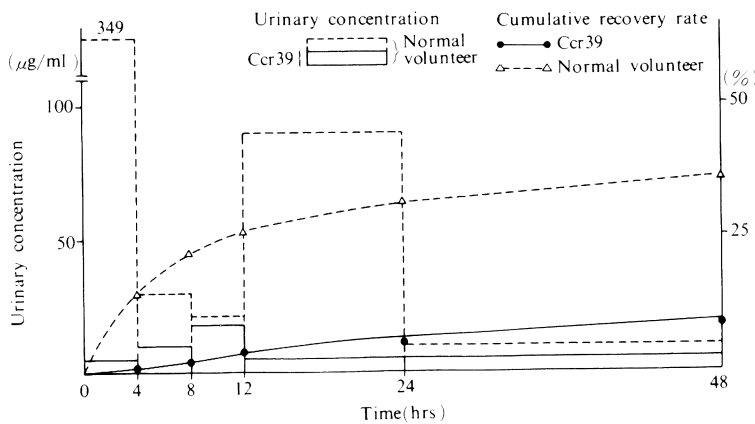


Table 2 Pharmacokinetic parameters of CTRX after intravenous injection of 500 mg and 250 mg in patients with renal insufficiency

Ccr (ml/min)	Dose (mg)	AUC (µg·hr/ml)	K ₁₂ (hr ⁻¹)	K ₂₁ (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	V (L)	T½ (hr)		Cl (l/hr)
							α	β	
39	250	772	0.02	0.09	0.04	8.21	5.9	21.9	0.32
34	500	2058	0.39	0.86	0.05	5.26	0.6	21.4	0.24
48	500	1443	0.40	0.91	0.06	6.08	0.5	17.7	0.35
Nor*	250	341	0.40	0.63	0.15	5.00	0.6	8.2	0.73
	500	711	0.56	0.95	0.17	4.22	0.5	6.7	0.71

* Normal volunteer

Table 3 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CTRX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Re- marks
						Dose (g x /day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	U.T.I.	Dr		
1	57	F	C.C.P. R. ureterostomy	+	1	1.0	iv	5	++ +++	<i>P. cepacia</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^6}$	$\frac{6.25}{25}$	Poor	Poor	(-)	(-)
2	67	M	C.C.P. Bil. ureterostomy	+	5	1.0	iv	5	++ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> (-)	50 $\frac{10^7}{(-)}$	$\frac{50}{100}$ $\frac{100}{(-)}$	Mode- rate	Good	(-)	(-)
3	37	F	C.C.P. L. ureteral stone	-	3	1.0	iv	5	+ ±	<i>S. epidermidis</i> (-)	$\frac{10^6}{(-)}$	$\frac{1.56}{(-)}$	Mode- rate	Excel- lent	(-)	(-)
4	54	M	C.C.P. Bladder tumor	-	6	1.0	iv	5	+ +	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^6}{10^6}$ $\frac{10^6}{10^6}$	$\frac{100}{100}$ $\frac{50}{100}$	Poor	Poor	(-)	(-)
5	72	M	C.C.C. B.P.H.	+	1	1.0	iv	5	± ±	<i>A. anitratus</i> (-)	$\frac{10^7}{(-)}$	$\frac{12.5}{(-)}$	Mode- rate	Excel- lent	(-)	(-)
6	78	M	C.C.C. Prostatic carcinoma	+	1	1.0	iv	5	+ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^4}$	N.D. N.D.	Poor	Fair	(-)	(-)
7	74	M	C.C.C. B.P.H.	+	1	1.0	iv	5	+++ ++	<i>Citrobacter</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^7}$	N.D. 12.5	Poor	Poor	(-)	(-)
8	52	M	C.C.C. Neurogenic bladder	+	1	1.0	iv	5	+++ ±	<i>P. mirabilis</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^3}$	$\frac{0.78}{100}$ 6.25	Mode- rate	Good	(-)	(-)
9	73	M	C.C.C. B.P.H.	+	1	1.0	iv	5	+++ + (20-25/F)	<i>S. aureus</i> (-)	$\frac{10^7}{(-)}$	$\frac{3.13}{(-)}$	Mode- rate	Excel- lent	(-)	(-)

Before treatment * After treatment
 ** U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.
 Dr : Dr's evaluation

N.D. not done

Table 4 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CTRX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*			Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Re- marks
						Dose (g×/day)	Route	Duration (day)				Species	Count	MIC	U.T.I.	Dr		
10	79	M	C.C.C. B.P.H.	+	(Urethra)	1	iv	5	+	(15-20/F)	—	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05 25	Mode- rate	Good	Vomit- ing	(—)
11	75	M	C.C.C. Open prostatectomy	(—)		2	iv	5	++	±	(5-9/F)	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	25 50	Poor	Good	(—)	(—)
12	76	M	C.C.C. Open prostatectomy	(—)		2	iv	5	+	(15/F)	—	<i>P. cepacia</i>	10 ⁵	N.D.	Exce- lent	Good	(—)	(—)
13	67	M	C.C.C. Open prostatectomy	(—)		2	iv	5	++	++	(3-4/F)	(—)	10 ⁴	50 (—)	Mode- rate	Good	(—)	(—)
14	76	M	C.C.C. Bladder stone	(—)		6	iv	5	+	(20/F)	—	<i>P. vulgaris</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁵	0.39 0.05	Exce- lent	Exce- lent	Soft stool	(—)
15	73	M	C.C.C. Prostatic carcinoma	(—)		4	iv	5	+	(10-15/F)	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	50 50	Poor	Poor	(—)	GPT ↑
16	66	M	C.C.C. Bladder tumor	(—)		4	iv	5	+++	++		<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	100 >100 12.5	Poor	Poor	Nausea	(—)
17	67	M	C.C.C. B.P.H.	(—)		6	iv	5	+	(10/F)	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	12.5 100 12.5	Poor	Good	(—)	(—)

U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.

Dr : Dr's evaluation

Before treatment
* After treatment

N.D. : not done

Table 5 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CTRX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Re- marks
						Dose (g×/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	U.T.I.	Dr		
18	62	M	C.C.C. Bladder tumor	(-)	4	1.0	iv	5	+++ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁴	12.5 25	Poor	Poor	(-)	(-)
19	73	M	C.C.C. Prostatic carcinoma	(-)	4	1.0	iv	5	+ (15-20/F) ± (5-9/F)	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ²	3.13 50	Mode- rate	Excel- lent	(-)	(-)
20	78	M	C.C.C. Prostatic carcinoma	(-)	4	1.0	iv	5	+ (15-20/F) - (3-4/F)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ (-)	0.2 (-)	Excel- lent	Excel- lent	(-)	(-)
21	67	M	C.C.C. B.P.H.	-	4	1.0	iv	5	+ (10-15/F) - (10-12/F)	<i>S. marcescens</i> <i>Fungi</i>	10 ⁴ 10 ⁵	12.5 N.D.	Mode- rate	Excel- lent	(-)	(-)
22	70	M	C.C.C. B.P.H.	-	4	1.0	iv	5	+ (10-15/F) + (10-12/F)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁶	50 >100	Poor	Poor	(-)	(-)
23	69	M	C.C.C. Bladder tumor	+ (Urethra)	5	1.0	iv	5	+++ - (3-4/F)	<i>S. marcescens</i> <i>Flavobacterium</i> <i>Flavobacterium</i>	10 ⁴ 10 ³	1.56 50 25	Poor	Good	Diar- rhea	(-)
24	88	M	C.C.C. Bladder tumor	+ (Urethra)	5	1.0	iv	5	+++ ++	<i>K. oxytoca</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ <10 ³	0.1 >100 >100	Mode- rate	Good	(-)	(-)
25	87	M	C.C.C. B.P.H.	+ (Urethra)	5	1.0	iv	5	++ + (10-15/F)	<i>P. morganii</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>A. anitratus</i>	10 ⁷ 10 ⁵	<0.006 0.05 100 0.05	Poor	Fair	(-)	(-)

Before treatment ** U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.
* After treatment Dr : Dr's evaluation
N.D. : not done

Table 6 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CTRX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Re- marks
						Dose (g×/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	U.T.I.	Dr		
26	52	M	C.C.C. Open prostatectomy	—	6	1.0	iv	5	++ — ++	<i>S. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i> (—)	10 ⁷ — (—)	25 <0.006 6.25 (—)	Mode- rate	Good	(—)	(—)
27	76	M	C.C.C. B.P.H.	—	6	1.0	iv	5	++ — —	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. odorans</i> (—)	10 ⁷ — (—)	0.1 100 (—)	Excel- lent	Excel- lent	(—)	(—)
28	75	M	C.C.C. B.P.H.	—	6	1.0	iv	5	++ — ++	<i>P. vulgaris</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. agglomerans</i> (—)	10 ⁶ — (—)	0.05 12.5 3.13 (—)	Mode- rate	Good	(—)	(—)
29	81	M	C.C.C. Bladder tumor	—	6	1.0	iv	5	+++ — + (10-15/F)	<i>C. diversus</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. morganii</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ — — 10 ⁵	0.05 12.5 <0.006 6.25	— Poor	Good	(—)	(—)
30	70	M	C.C.P. Bladder tumor	+ (Ureter)	—	1.0	iv	5	+++ +++	<i>Fungus</i> <i>Fungus</i>	10 ⁶ 10 ⁶	N.D. N.D.	Ex- clusion	Un- known	(—)	(—)
31	80	M	C.C.C. Prostatic carcinoma	—	—	1.0	iv	5	+++ — —	<i>α-Streptococcus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>A. bronchiseptica</i>	10 ³ 10 ² 10 ³	1.56 6.25 <0.006	Ex- clusion	Poor	Diar- rhea	(—)
32	74	F	C.C.C. Bladder tumor	—	—	1.0	iv	5	+ ++	<i>Candida</i> N.D.	N.D.	—	Dropped out	Fair	(—)	(—)
33	70	M	C.C.C. B.P.H.	—	—	1.0	iv	5	+++ +	(—) N.D.	—	—	Ex- clusion	Un- known	(—)	(—)

* Before treatment ** U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.
 After treatment Dr : Dr's evaluation
N.D. . not done

Table 7 Overall clinical efficacy of CTRX in complicated U.T.I.
0.5 g × 2/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		4	1	7	12 (41%)
Decreased				1	1 (3%)
Replaced		2	1	3	6 (21%)
Unchanged		3	2	5	10 (34%)
Efficacy on pyuria		9 (31%)	4 (14%)	16 (55%)	Case total 29
	Excellent	4 (14%)		Overall effectiveness rate 16/29 (55%)	
	Moderate	12			
	Poor (or Failed)	13			

Criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.

Table 8 Overall clinical efficacy of CTRX classified by type of infection
0.5 g × 2/day, 5 days treatment

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	7 (24.1%)		4	3	57%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (10.3%)	1	1	1	67%
	3 rd group (Upper U.T.I.)	1 (3.5%)		1		100%
	4 th group (Lower U.T.I.)	7 (24.1%)	1	2	4	43%
	Sub total	18 (62 %)	2	8	8	56%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (13.9%)		2	2	50%
	6th group (No catheter indwelt)	7 (24.1%)	2	2	3	57%
	Sub total	11 (38 %)	2	4	5	55%
Total		29 (100%)	4	12	13	55%

Criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.

mlを示したにすぎず、Ccr 34の症例においても6～12時間に最高濃度107.6μg/mlを示したのみであった。24～48時間での平均尿中濃度は、Ccr 48で37.4μg/ml、

Ccr 34で32.4μg/mlと健康成人に比しわずかに高い程度であった。健康成人における累積尿中回収率は6時間までに27.5%、48時間までに49.1%の回収を認めると報

Table 9 Bacteriological response to CTRX in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	6	3 (50%)	3
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100%)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100%)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	
<i>C. diversus</i>	1	1 (100%)	
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>E. agglomerans</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	6	4 (67%)	2
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>P. morgani</i>	2	2 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100%)	
<i>A. anitratus</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	8	2 (25%)	6
<i>P. cepacia</i>	2	2 (100%)	
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	(0%)	1
<i>A. odrans</i>	1	1 (100%)	
Total	44	32 (73%)	12

* Persisted: regardless of bacterial count

告されている²⁾。それに対し、腎障害例では、48時間までに、Ccr 48 で25.5%、Ccr 34 で29.5%と大幅な回収率の低下を認めた。

本剤250mg 静注時の血中濃度の推移を Fig. 10 に、尿中平均濃度および累積尿中回収率を Fig. 11 に示した。腎障害例 (Ccr 39) において、本剤500mg 静注時の成績と同様に、血中濃度の遷延、尿中平均濃度の低下、尿中回収率の減少を認めた。特に、尿中平均濃度は 0 ～ 4 時間、12～24時間、24～48時間において 5 μ g/ml 以下の低濃度を示した。

3) 薬動学的解析

Table 2 に本剤500mg 静注時の腎障害患者 (Ccr 34, Ccr 48) における血清中濃度の薬動学的定数および本剤250mg 静注時の腎障害患者 (Ccr 39) における血清中濃度の薬動学的定数を示した。

3. 臨床成績

症例は一括して Table 3～6 に示した。患者の内訳は、

男30名・女3名、年齢分布は37～88歳、平均年齢は70歳であった。全症例33例のうち、除外症例4例については副作用の検討のみ行った。評価可能な29例の疾患別内訳は、慢性複雑性腎盂腎炎4例、慢性複雑性膀胱炎25例であった。

膿尿および細菌尿に対する効果と総合臨床効果を Table 7 に示した。膿尿は正常化9例、改善4例、不変16例であった。細菌尿は陰性化12例、減少1例、菌交代6例、無効10例であった。膿尿と細菌尿に基づいた総合効果判定は、著効4例、有効12例、無効13例で有効率55%であった。

UTI 疾患病態群別効果を Table 8 に示した。単独菌感染群18例では、著効2例、有効8例、無効8例で、有効率56%であった。複雑菌感染群11例では、著効2例、有効4例、無効5例で、有効率は55%であった。カテーテル留置群11例の有効率は55%、カテーテル非留置群18例のそれは56%であった。

Table 10 Relation between MIC and bacteriological response in CTRX treatment

Isolates	MIC (µg/ml)								Inoculum size 10 ⁶ cells/ml						Not done	Total
	<0.1	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>S. aureus</i>							1/1							1/1		
<i>S. epidermidis</i>						1/1							1/1	2/2		
<i>S. faecalis</i>									0/1	1/1		1/3	1/1	3/6		
<i>E. coli</i>	2/2		1/1											3/3		
<i>K. pneumoniae</i>	1/1	1/1												2/2		
<i>K. oxytoca</i>		1/1									1/1			1/1		
<i>C. freundii</i>														1/1		
<i>C. diversus</i>	1/1													1/1		
<i>Citrobacter</i> sp.													1/1	1/1		
<i>E. agglomerans</i>							1/1							1/1		
<i>S. marcescens</i>						1/1	1/1		2/2	0/1		0/1		4/6		
<i>P. mirabilis</i>	1/1				1/1									2/2		
<i>P. morganii</i>	2/2													2/2		
<i>P. vulgaris</i>	1/1			1/1										2/2		
<i>P. aeruginosa</i>								1/1	0/2		1/3	0/1		2/8		
<i>P. cepacia</i>								1/1						2/2		
<i>A. anitratus</i>									1/1					1/1		
<i>Flavobacterium</i> sp.											0/1			0/1		
<i>A. odorans</i>												1/1		1/1		
Total (%)	8/8 (100)	2/2 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	2/2 (100)	3/3 (100)	2/2 (100)	3/6 (50)	1/2 (50)	2/5 (40)	2/6 (50)	2/2 (100)	2/3 (67)	32/44 (73)	

本剤の細菌学的効果を Table 9 に示した。本剤投与前に尿中より分離された菌株は、グラム陽性菌 9 株およびグラム陰性菌 35 株で、総株数 44 株であった。除菌効果は、*P. aeruginosa* および *S. faecalis* で悪く、各々 8 株中 2 株 (25%) および 6 株中 3 株 (50%) の除菌率であった。*S. marcescens* 6 株では 4 株 (67%) 消失し、その他の菌株は各々 1 株ずつであるが全株消失した。全体では 44 株中 32 株の消失を示し、除菌率は 73% であった。

各菌株に対する本剤の細菌学的効果と MIC の関連性

Table 11 Strains* appearing after CTRX treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	(%)
<i>S. epidermidis</i>	1	(10%)
<i>S. faecalis</i>	2	(20%)
<i>P. aeruginosa</i>	4	(40%)
<i>S. marcescens</i>	1	(10%)
<i>A. anitratus</i>	1	(10%)
Fungus	1	(10%)
Total	10	(100%)

* Regardless of bacterial count

を Table 10 に示した。成績は、MIC6.25μg/ml 以下では全株除菌され、12.5μg/ml 以上では 40～50% の除菌率を示した。

投与後出現菌を Table 11 に示した。内訳は *P. aeruginosa* 4 株、*S. faecalis* 2 株を始め、合計 9 株であった。

副作用の検討を行った。自他覚的副作用は Table 12 に、臨床検査値の変動は Table 13 に示した。自他覚的には、nausea, vomiting, soft stool を各々 1 例、diarrhoea は 2 例と、合計 5 例を認めた。Nausea および vomiting については、注射速度をさらに遅くすることにより防止し得た。Soft stool および diarrhoea については、乳酸菌製剤等の整腸剤の併用により投与続行は可能であった。臨床検査値の変動については、1 例に投与後 GPT の軽度上昇 (20IU/L → 35IU/L) を認めたが、臨床主特に問題となるべきものではなかった。

III. 考 察

本剤は抗菌スペクトラムが広域であり、*K. pneumoniae*, *E. coli* はもとより *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *H. influenzae* に強い抗菌力を示すとされている⁹⁾。我々の検討においても同様の成績であり、特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対しては 80% 以上の菌株を本剤は 0.78μg/ml 以下の濃度で阻止した。

Table 12 Incidence of side effects

Type of side effect		No. of side effects				Criteria for evaluation of side effect				
		Severity of symptoms			Total (%)*	Relation to the drug				
		+++	++	+		Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not
Nausea				1	1 (3%)	1				
Vomiting				1	1 (3%)		1			
Soft stool				1	1 (3%)		1			
Diarrhea			2		2 (6%)		2			
Total No. of cases evaluated 33 cases	Total No. of side effects		2	3	5	5				
	Total No. of ** cases with side effects (%)	5 (15%)				5 (15%)				

* $\frac{\text{No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases}} \times 100$

** $\frac{\text{Total No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases evaluated}} \times 100$

+++ : Discontinued due to side effect
++ : Treatment for side effect was necessary, but continued
+ : Treatment for side effect was not necessary, and continued

Table 13 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	Deteriorated (Relation to the drug)						Criteria for evaluation of side effect		
		Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total	Unchanged	Improved
R.B.C.	33 (100%)								32 (97%)	1 (3%)
H.b.	33 (100%)								32 (97%)	1 (3%)
H.t.	33 (100%)								33 (97%)	
W.B.C.	33 (100%)								32 (97%)	1 (3%)
↳ Baso.	28 (100%)								27 (96%)	1 (4%)
Eosino.	28 (100%)								27 (96%)	1 (4%)
Neutro.	28 (100%)								27 (96%)	1 (4%)
Lymph.	28 (100%)								27 (96%)	1 (4%)
↳ Mono.	28 (100%)								27 (96%)	1 (4%)
Thrombocyte	32 (100%)								32 (100%)	
G.O.T.	33 (100%)								31 (94%)	2 (6%)
G.P.T.	33 (100%)			1	1 (3%)				29 (88%)	3 (9%)
Al-Pase.	33 (100%)								31 (94%)	2 (6%)
Bilirubin	6 (100%)								6 (100%)	
↳ total	6 (100%)								6 (100%)	
direct	6 (100%)								6 (100%)	
↳ indirect	6 (100%)								6 (100%)	
B.U.N.	33 (100%)					1		1 (3%)	32 (97%)	
Creatinine	33 (100%)								33 (100%)	
No. of cases with deteriorated laboratory test results			1				1			

S. marcescens に対しては、本剤の抗菌力はやや弱い
が、MIC のピークは $3.13\mu\text{g/ml}$ にあり、本剤は $12.5\mu\text{g/ml}$
以下の濃度でその80%以上の株を阻止し得た。しか
し、本剤は *P. aeruginosa* に対する抗菌作用は期待で
きないようである。他剤との比較では、既発売の CTX、
CZX とはほぼ同等の成績を示した。現在開発中の CAZ と
の比較では、*P. aeruginosa* に対する抗菌力の点でその効
果は劣るようである。

本剤の特徴の一つに、血中半減期が7～8時間と従来
の cephem 系抗生剤の中では最も長いことがあげられ
る⁶⁾。本剤の排泄経路については、その60%が尿中に排泄
され、残りは未変化体のまま肝より排泄されるとの報告⁶⁾
があり、本剤の主排泄経路は腎と推定される。これらの
ことより、泌尿器科領域で遭遇することの多い腎障害症
例について、その血中濃度の推移および尿中排泄の変動
について検討を行った。腎障害時での血中半減期の変動
については、すでに WRIGHT ら⁷⁾の報告がある。それによ
ると、Ccr 100～30 では半減期は 9.7 ± 1.0 時間、Ccr 29
～10 では 11.5 ± 2.4 時間、と大きな変動は認められな
いが、Ccr 9 以下では半減期は急激に延長すると述べてい
る。我々の検討では、Ccr 34 で半減期は21.4時間、Ccr
48 で半減期は17.7時間と、WRIGHT らの報告と比べやや
延長の程度は大であった。血中濃度は、1回500mg 静注
後24時間後なお Ccr 48 で $8.9\mu\text{g/ml}$ 、Ccr 34 で $12.9\mu\text{g/ml}$
の濃度を保っていた。尿中排泄は、腎障害例において
大幅な尿中平均濃度の低下および回収率の減少を認め
た。投与量別では、500mg 投与下で尿中平均濃度は
 $30\sim 70\mu\text{g/ml}$ の濃度を保ち、回収率は25～26%であ
ったが、250mg 投与下では最も高い時間帯で尿中平均濃
度は $17.0\mu\text{g/ml}$ でしかなく、回収率も8.3%以下であ
った。したがって、本剤を腎機能障害を有する尿路感染症
に使用し安全かつ十分な臨床効果を得るためには、Ccr の
程度に応じた投与量および投与間隔を考慮する必要がある
と考える。

以上の基礎的検討をふまえて、本剤を複雑性尿路感
症に使用した。今回、UTI 薬効評価基準に従い効果判定
を行ったが、この効果判定は治癒判定ではなく、あくま
でも薬効判定である。すなわち、複雑性尿路感染症にお
いては尿路系の基礎疾患を除去しないかぎり感染を根絶
することは一般に困難であるため、抗生剤の投与は感染
による症状の軽快を目的とした短期間の使用にとどめる
場合が多く、長期投与は菌交代の発生などむしろ不利な
面が多いことである。さらに、効果が得られるとすれば
5日前後⁸⁾で認められ、5日間の投薬で無効な場合にはそ
れ以上投薬を続けても効果は期待し難いため、早急に他
剤に変更する必要がある。また、比較的軽症の複雑性尿

路感染症に対して行われた14日間投与の成績では、5日
目の成績と14日目の成績との間に有意の関連が認めら
れ、5日間投与後の効果から長期投与での成績を推測す
ることが充分可能であることが示されている⁹⁾。これらの
諸点から、各種の病態が混在した複雑性尿路感染症に対
する抗生剤の効果判定には、UTI 薬効評価基準が最も適
当な評価法であると考えられる。

本剤の臨床例における薬効は、総合有効率55%と同系
の cephem 系薬剤^{10,11)}に比しやや低い成績であった。し
かし、投与時期・背景となる対象患者が異なるため、有
効率のみの比較での薬剤の優劣の判定は避けたい。今回
の臨床的検討における無効例のほとんどは、本剤に感受
性の低い *P. aeruginosa*、*S. faecalis* を起炎菌としてい
ること、また他の菌種である場合はカテーテル留置例で
あったことを考えれば、今回の成績は評価してよいもの
であると考ええる。

細菌学的検討では、投与前44株を検出し、投与後32株
(73%)の消失を認めた。なお、*S. faecalis* および *P.*
aeruginosa を除く30株では投与後27株(90%)の消失を
認めた。

副作用では、nausea, vomiting, soft stool を各々1例、
diarrhoea を2例認めたが、いずれも臨床的には問題と
なるものはなく、注射速度の緩徐化および整腸剤の使用
により、継続投与可能であった。臨床検査値では、1例
に投与後 GPT の上昇を認め、本剤との関係が疑われた
が、特に臨床上一問題となるものではなかった。

文 献

- 1) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemotherapy 22 : 1126～1128, 1974
- 2) 日本ロシュ株式会社編：Ro 13-9904 臨床第一相試験。Ro 13-9904 (Ceftriaxone) 資料 83～96
- 3) 日本科学技術研究所編：薬剤の最適投与計画。14～29, 1982
- 4) UTI 研究会 (代表：大越正秋)：UTI 薬効評価基準 (第2版)。Chemotherapy 28 : 321～341, 1980
- 5) UTI 研究会 (代表：大越正秋)：UTI 薬効評価基準 (第2版)補遺。Chemotherapy 28 : 1351～1358, 1980
- 6) 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 (Ro 13-9904)、宮城、1982
- 7) WRIGHT, N. & R. WISE : Pharmacokinetics of <Rocephin> Roche in subjects with varying degrees of renal dysfunction. Reports of Current Interest on Roche Preparations, 988～989, 1981
- 8) 河田幸道、西浦常雄：尿路感染症における化学療法剤の薬効評価法について。第2報複雑性尿路感染症における薬効評価基準。日泌尿会誌 70 : 534～545, 1979
- 9) 河村信夫、他：Chemotherapy 投稿準備中

10) 鎌田日出男, 他(関連5施設): 泌尿器科領域における Cefprozime の基礎的, 臨牀的検討。Chemotherapy 28 (S-5): 743~755, 1980

11) 鎌田日出男, 他(関連5施設): 泌尿器科領域における Cefotaxime の臨牀的検討。Chemotherapy 28 (S-1): 769~781, 1980

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

NOBUYUKI AKAZAWA, NORITAKA ISHITO, MASATAKA FURUKAWA,
MASAAKI OKIMUNE, KAZUTOYO MIYATA, HIROMI KUMON
and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University, Medical School
(Director: Prof. H. OHMORI)

ATSUSHI KONDO

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital

YASUHIRO KATAYAMA

Department of Urology, Tamano City Hospital

TERUAKI AKAEDA

Department of Urology, Tsuyama Central Hospital

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904), a new parenteral cephalosporin, was studied both fundamentally and clinically in the urological field, and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity of CTRX was strong against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis*, but slightly weak against *S. marcescens* and *P. vulgaris*.

2. In patients with impaired renal function, serum levels and half-lives (β) were higher and longer in proportion to lowering of creatinine clearance, and urinary recovery rates were decreased.

3. Twenty-nine cases with complicated urinary tract infections were treated with 1.0 g of CTRX daily for 5 days, and the overall effectiveness rate was 55%.

4. Side effects were noticed in total 6 cases consisting of 2 diarrhoea, 1 soft stool, 1 nausea, 1 vomiting and 1 case of elevation in GPT. But all were reversible and no other severe side effects were observed.