

## 複雑性尿路感染症における Ceftriaxone (Ro 13-9904) の臨床的検討

榎 知果夫・角 井 徹・畑 地 康 助・中 野 博・仁 平 寛 巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

西 本 憲 治・小 野 浩・平 山 多 秋

国立呉病院泌尿器科

### 要 旨

複雑性尿路感染症19例に ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) を投与し、臨床的検討を行った。

1) 投与方法を1回1g、静注を1日1回行う1回投与群10例と、1回0.5g、点滴静注を1日2回施行する2回投与群9例に分けた。投与期間は両群とも5日間であった。

2) 臨床効果は1日1回投与群が著効2例、有効5例、無効3例で有効率70%であり、1日2回投与群が著効1例、有効5例、無効3例で有効率67%であった。

3) 細菌学的効果は起炎菌26株中23株が消失して、消失率88%であった。

4) 副作用に関しては自他覚的に副作用を認めたものは1例もなかった。

### 結 言

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は F. Hoffmann-La Roche 社で開発された新セフェム系抗生物質である (Fig. 1)。グラム陽性菌に対する抗菌力は従来のセフェム系抗生物質と比較してやや劣るが、グラム陰性菌に対してはきわめて強い抗菌力を示し、嫌気性菌にも有効で、その抗菌スペクトラムはきわめて広範囲である<sup>1,2)</sup>。また本剤の特徴として血中半減期が静注で約6～8時間と非常に長く、そのため高い血中濃度、また高い尿中濃度が長時間維持できる<sup>3,4)</sup>。

今回、われわれは本剤を複雑性尿路感染症に使用し、その臨床成績を検討したので報告する。

#### I. 対象および方法

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科および国立呉病院泌尿器科において昭和56年10月より昭和57年6月までの期間に複雑性尿路感染症の診断で治療を必要とした

19症例である。性別では男性15例、女性4例で年齢分布は46歳から81歳にわたった。基礎疾患では前立腺癌4例、神経因性膀胱4例、前立腺肥大症3例、前立腺手術後3例、膀胱腫瘍2例、腎腫瘍2例、両腎結石1例であった。

薬剤の投与方法により症例を2群に分けた。すなわち1回1g、静注を1日1回行った10例 (以下1回投与群と略称) と、1回0.5g、点滴静注を1日2回施行した9例 (以下2回投与群と略称) の2群である。投与期間はすべて5日間であった。

尿検体は男性は中間尿またはカテーテル尿で、女性はカテーテル尿で採尿し、尿検査と尿の細菌学的検査を行った。MIC測定は日本化学療法学会標準法<sup>5)</sup>に従い、 $10^6$  cells/mlの細菌接種で施行した。

臨床効果の判定はUTI薬効評価基準<sup>6)</sup>に従って行い、副作用については本剤の投与前後における自他覚症状、および血液生化学的検査値の変化にもとづいて検討を行った。

#### II. 成 績

投与19症例の詳細は Table 1 に示した。1回投与群10例での膿尿の改善に対する効果では正常化2例 (20%)、改善2例 (20%)、不変6例 (60%) であり、細菌尿の改善に対する効果では陰性化7例 (70%)、菌交代1例 (10%)、不変2例 (20%) であった。以上の結果より総合臨床効果は著効2例、有効5例、無効3例で有効率70%であった (Table 2-1)。2回投与群9例での膿尿の改善

Fig. 1 Chemical structure of CTRX

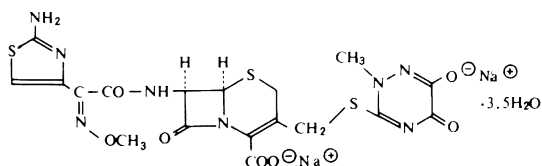


Table 1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with CTRX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation UTI	Side effects
						Dose (g×/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC: /ml (µg/ml)		
1	67	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	(+) Urethra	G-1	1.0 × 1	5	++ +	<i>C. freundii</i>	>10 <sup>5</sup>	25	Moderate	(-)
2	68	M	Chronic cystitis Post prostatectomy	(-)	G-2	1.0 × 1	5	++ +	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>	0.39	Moderate	(-)
3	76	M	Chronic cystitis Post prostatectomy	(-)	G-2	1.0 × 1	5	++ ++	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	—	Poor	(-)
4	60	M	Chronic pyelonephritis Bilat. renal stones	(-)	G-3	1.0 × 1	5	+++ 0-3	<i>S. faecalis</i>	>10 <sup>5</sup>	—	Excellent	(-)
5	50	F	Chronic cystitis Bladder tumor	(-)	G-4	1.0 × 1	5	+ +	<i>Streptococcus</i> sp.	>10 <sup>5</sup>	—	Moderate	(-)
6	46	M	Chronic cystitis Bladder tumor	(-)	G-4	1.0 × 1	5	++ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	12.5 6.25	Poor	(-)
7	66	M	Chronic cystitis Lt. renal tumor	(+) Urethra	G-1	1.0 × 1	5	+++ +	<i>P. morganii</i>	>10 <sup>5</sup>	<0.006	Moderate	(-)
8	72	M	Chronic cystitis Prostatic carcinoma	(+) Urethra	G-1	1.0 × 1	5	+++ +	<i>P. vulgaris</i>	>10 <sup>5</sup>	0.78	Moderate	(-)
9	57	M	Chronic cystitis Prostatic carcinoma	(+) Urethra	G-1	1.0 × 1	5	+ +	<i>S. faecalis</i> <i>Candida</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	12.5 >100	Poor	(-)
10	69	F	Chronic cystitis Rt. renal tumor	(+) Urethra	G-1	1.0 × 1	5	+++ 2-3	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>	0.05	Excellent	(-)

Before treatment  
\* After treatment

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation UTI	Side effects
						Dose (gx/day)	Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC: /ml ( $\mu$ g/ml)		
11	74	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	(+) Urethra	G-5	0.5 x 2	5	++ +	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	0.1 0.05	Moderate	(-)
12	61	M	Chronic cystitis Post prostatectomy	(-)	G-6	0.5 x 2	5	++ ++	<i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i> <i>Micrococcus</i> sp.	10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	0.78 12.5 12.5	Moderate	(-)
13	71	M	Chronic cystitis BPH	(+) Urethra	G-2	0.5 x 2	5	++ ++	<i>Enterobacter</i> <i>P. cepacia</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	0.1 12.5	Poor	(-)
14	63	F	Chronic cystitis Neurogenic bladder	(-)	G-4	0.5 x 2	5	++ 0-1	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	6.25	Excellent	(-)
15	76	M	Chronic cystitis Neurogenic bladder	(+) Urethra	G-1	0.5 x 2	5	++ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	0.78 0.39	Poor	(-)
16	81	M	Chronic cystitis Prostatic carcinoma	(+) Urethra	G-5	0.5 x 2	5	++ ++	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. oxytoca</i> <i>Micrococcus</i> sp. <i>P. stutzeri</i> $\gamma$ - <i>Streptococci</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	50 12.5 0.05 12.5 6.25	Poor	(-)
17	77	M	Chronic cystitis Prostatic carcinoma	(+) Urethra	G-1	0.5 x 2	5	++ +	<i>S. marcescens</i>	>10 <sup>5</sup>	6.25	Moderate	(-)
18	69	M	Chronic cystitis BPH	(+) Urethra	G-1	0.5 x 2	5	++ +	<i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup>	12.5	Moderate	(-)
19	69	M	Chronic cystitis BPH	(+) Urethra	G-5	0.5 x 2	5	++ +	<i>P. vulgaris</i> <i>K. oxytoca</i> <i>Micrococcus</i> sp.	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	<0.006 0.05 12.5	Moderate	(-)

\* Before treatment  
After treatment

Table 2-1 Overall clinical efficacy of CTRX in complicated UTI (1.0 g × 1/day, 5 days treatment)

Bacteriuria / Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	2	2	3	7 (70%)
Decreased				
Replaced			1	1 (10%)
Unchanged			2	2 (20%)
Effect on pyuria	2 (20%)	2 (20%)	6 (60%)	Patient total 10
Excellent	2 (20%)	Overall effectiveness rate 7/10 (70%)		
Moderate	5			
Poor (including failure)	3			

Table 2-2 Overall clinical efficacy of CTRX in complicated UTI (0.5 × 2/day, 5 days treatment)

Bacteriuria / Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	1	2	3	6 (67%)
Decreased				
Replaced			2	2 (22%)
Unchanged			1	1 (11%)
Effect on pyuria	1 (11%)	2 (22%)	6 (67%)	Patient total 9
Excellent	1 (11%)	Overall effectiveness rate 6/9 (67%)		
Moderate	5			
Poor (including failure)	3			

に対する効果では正常化1例(11%)、改善2例(22%)、不変6例(67%)であり、細菌尿の改善に対する効果では陰性化6例(67%)、菌交代2例(22%)、不変1例(11%)であった。以上の結果より総合臨床効果は著効1例、有効5例、無効3例で有効率67%であった(Table 2-2)。

疾患病態群別の検討では、1回投与群は全て単独感染群であり10例中7例(70%)が有効であった(Table 3-1)。2回投与群では単独感染群で5例中3例(60%)が有効であり、複数菌感染群では4例中3例(75%)が有効であった(Table 3-2)。

細菌学的効果の検討では、全症例でみると起炎菌26株中23株が消失しており消失率88%であった。分離菌別にみるとグラム陽性菌9株では、*S. faecalis* 4株をはじめ全株消失した。グラム陰性菌では *Klebsiella* sp. 3株、*Proteus* sp. 3株、*E. coli* 2株らは全て消失したが、*Pseudomonas* sp. では5株中2株しか消失しなかった(Table 4)。投与後出現した菌は全症例で7株あり、そのうち *Pseudomonas* sp. が5株と多くを占めていた(Table 5)。

副作用の検討では、自他覚症状の出現した症例は1例もなく、血液生化学検査でも本剤投与の影響と思われる

Table 3-1 Overall clinical efficacy of CTRX classified by type of infection (1.0g × 1/day, 5 days treatment)

Group		No. of cases (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	5 (50)	1	3	1	40%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (20)		1	1	20%
	3rd group (Upper UTI)	1 (10)	1			100%
	4th group (Lower UTI)	2 (20)		1	1	50%
	Sub total	10 (100)	2	5	3	70%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total					
Total		10(100)	2	5	3	70%

Table 3-2 Overall clinical efficacy of CTRX classified by type of infection (0.5g × 2/day, 5 days treatment)

Group		No. of cases (%)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	3 (33)		2	1	67%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (11)			1	0%
	3rd group (Upper UTI)					
	4th group (Lower UTI)	1 (11)	1			100%
	Sub total	5 (56)	1	2	2	60%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (33)		2	1	67%
	6th group (No catheter indwelt)	1 (11)		1		100%
	Sub total	4 (44)		3	1	75%
Total		9 (100)	1	5	3	67%

異常変動を示した症例は1例もなかった (Table 6)。

### III. 考 案

CTRX は他の第3世代のセフェム系抗生物質と同様に広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性菌に対する抗菌力はやや劣るが、グラム陰性菌に対しては強い抗菌力を示し、従来のセフェム系抗生物質に対して感受性が低いインドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter* に対しても強い抗菌力を示すとされている<sup>1,2,7)</sup>。

また本剤の特徴として、従来のセフェム系抗生物質と比較して血中持続時間が非常に長く、その血中濃度半減期は静注で約6～8時間とされており、また尿中排泄は

従来のものより多少劣るが、48時間後の累積尿中回収率は40～60%とされている<sup>34)</sup>。このように本剤は起炎菌との有効接触時間が長く尿路感染症の治療には有用と考えられる。

このように本剤の優れた特徴を臨床の場で十分に検討するため対象症例を複雑性尿路感染症に限定し、投与方法を1回1gを1日1回投与群と、1回0.5gを1日2回投与群とに分けてその臨床効果を検討した。総合臨床効果では、1回投与群では著効2例、有効5例、無効3例で有効率70%であり、2回投与群では著効1例、有効5例、無効3例で有効率67%であり、両群の間に差がなく両群とも優れた治療成績を上げており、1日1回投与あるいは1日2回投与で十分な臨床効果が期待できると考

えられた。

細菌学的効果では、尿路感染症の起炎菌のなかで *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *S. marcescens* などは本

剤投与により全て消失しており、本剤はこれら菌種に対して優れた除菌効果があると思われた。また *S. faecalis* らのグラム陽性菌も本剤投与により全て消失しており、*S. faecalis* をはじめグラム陽性菌に対しても本剤は臨床的に治療効果が期待できるものと考えられた。しかし *Pseudomonas* sp. は5株中2株しか除菌されず、これら菌種に対しては多少除菌効果が低いように思われた。

本剤は血中半減期が著明に長いことより副作用が懸念されたが、5日間の投与では自覚症状に異常な訴えはなく、血液生化学的検査でも本剤に起因すると考えられる異常値は認められなかった。

Table 4 Bacteriological response to CTRX in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
GPC			
<i>S. faecalis</i>	4	4 (100)	
<i>Micrococcus</i> sp.	3	3 (100)	
Other GPC	2	2 (100)	
GNB			
<i>Pseudomonas</i> sp.	5	2 (40)	3
<i>Klebsiella</i> sp.	3	3 (100)	
<i>Proteus</i> sp.	3	3 (100)	
<i>E. coli</i>	2	2 (100)	
<i>S. marcescens</i>	2	2 (100)	
Other GPB	2	2 (100)	
Total	26	23 (88)	3

Table 5 Strains appearing after CTRX treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>Pseudomonas</i> sp.	5 (71)
$\gamma$ - <i>Streptococci</i>	1 (14)
<i>Candida</i>	1 (14)

Table 6 Laboratory data before and after treatment with CTRX in complicated UTI

Case No.	RBC ( $\times 10^4$ /mm <sup>3</sup> )		WBC (/mm <sup>3</sup> )		GOT (U)		GPT (U)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	453	467	6,800	5,900	20	14	14	15	24	24	1.7	1.5
2	402	429	8,400	7,800	59	40	107	80	14	13	0.9	1.0
3	362	347	8,700	5,500	22	29	8	10	13	14	1.0	0.8
4	395	387	6,700	5,900	44	23	30	15	34	29	2.7	2.6
5	453	409	10,400	7,400	20	27	16	11	17	14	1.0	1.1
6	419	454	6,700	4,200	20	15	9	13	12	12	0.9	1.0
7	223	272	9,600	12,200	26	45	11	17	34	59	1.6	2.8
8	360	298	8,160	8,600	46	27	40	37	4	6	0.6	0.5
9	320	411	5,100	8,800	19	55	12	21	20	19	0.7	0.7
10	357	350	8,700	10,800	8	12	5	7	25	18	1.0	0.7
11	488	495	5,100	4,900	84	42	96	47	13.1	11.8	0.8	0.8
12	494	494	8,100	6,500	21	19	11	19	15.9	15.6	0.8	0.9
13	351	365	7,500	8,500	12	30	17	33	45.9	33.8	3.4	3.1
14	405	444	5,800	5,900	29	29	40	29	17.4	16.2	1.0	0.8
15	346	310	11,300	5,300	27	21	46	21	46.1	20.2	3.1	1.1
16	353	341	10,400	15,500	31	24	25	32	54.9	33.9	2.0	1.8
17	368	355	7,200	7,800	37	44	32	42	19.9	20.8	0.9	1.0
18	394	408	5,900	5,900	28	30	22	39	21.8	16.0	0.9	1.3
19	361	416	9,000	9,100	15	18	26	23	14.3	17.2	0.8	1.4

## 文 献

- 1) NEW, H. C. ; N. J. MEROPOL & K. P. FU : Antibacterial activity of Ceftriaxone (Ro 13-9904) a  $\beta$ -lactamase-stable cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 19 : 414~423, 1981
- 2) EICKHOFF, T. C. & J. EHRET : Comparative in vitro studies of Ro 13-9904, a new cephalosporin derivative. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 19 : 435~442, 1981
- 3) SEDDOM, M. ; R. WISE, A. P. GILLETT & R. LIVINGSTON : Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 18 : 240~242, 1980
- 4) PATEL, I. H. ; S. CHEN, M. PARSONNET, M. R. HACKMAN, M. A. BROOKS, B. J. KONIKOFF & S. A. KAPLAN : Pharmacokinetics of Ceftriaxone in humans. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 20 : 634~641, 1981
- 5) MIC 測定法改定委員会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。 *Chemotherapy* 29 : 76~79, 1981
- 6) 大越正秋, 他 : UTI 薬効評価基準 (第2版)。 *Chemotherapy* 28 : 324~341, 1980
- 7) 第30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, 1981

## STUDIES ON CEFTRIAZONE (Ro 13-9904) IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

CHIKAO MASU, TOHRU SUMII, KOSUKE HATACHI, HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA  
 Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine  
 KENJI NISHIMOTO, HIROSHI ONO and MASAOKI HIRAYAMA  
 Department of Urology, Kure National Hospital

Ceftriaxone (CTR, Ro 13-9904) was clinically evaluated in 19 cases with complicated urinary tract infections.

- 1) CTRX was administered for 5 days with 1 g once a day by i.v. injection into 10 cases and with 0.5 g twice a day by i.v. drip infusion into 9 cases.
- 2) The clinical efficacy was excellent in 2 cases, good in 5 and poor in 3 to make an efficacy rate of 70% in the 10 cases administered once a day while it was excellent in 1, good in 5 and poor in 3 cases to make an efficacy rate of 67% in the remaining 9 cases receiving the twice-a-day administration.
- 3) Bacteriologically 23 out of 26 causative pathogens disappeared with an eradication rate of 88%.
- 4) Neither subjective nor objective adverse reactions were observed in any case.