

## 複雑性尿路感染症に対する Ceftriaxone (Ro 13-9904) の臨床的検討

藤村 宣夫・湯浅 健司・上間 健造・金山 博臣・黒川 一男  
徳島大学医学部泌尿器科

### 要 旨

日本ロシュ株式会社より、ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) の提供をうけ、複雑性尿路感染症 17例に使用した。

投与法は1,000mgを朝夕2回、one-shot または点滴静注し、投与日数は5日間(1例は副作用のため3日間で中止)とした。

総合臨床効果は、16例中、著効2例、有効10例、無効4例で有効率は75%であった。

細菌学的効果は、28株中、消失21株(75%)、存続7株(25%)で、本剤投与後に新たに出現した菌は6株みられた。

副作用は17例中、1例に薬疹がみられた。

### はじめに

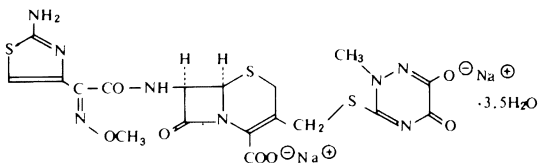
Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) はスイス、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で研究、開発された cephalosporin 系新規抗生物質で<sup>1)</sup>、抗菌スペクトラム、抗菌力は、いわゆる第3世代の cephem 系抗生剤と、ほぼ同等であるが、中でも、*P. mirabilis*, *M. morgani*, *H. influenzae* には強力であり、*B. fragilis* に対しても CFX, CTX と同等以上のすぐれた抗菌力を示す<sup>2,3)</sup>。

血中濃度は  $T_{1/2}$  が 6~8 時間と長く、尿中への排泄も 24 時間でも 50% 強と緩徐で<sup>4,5)</sup>、この薬物動態が、尿路感染症の治療にどのような結果をもたらすかが、大いに興味ある点である。

このたび、日本ロシュ株式会社より、本剤の提供を受け、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に対して使用する機会を得たので、その成績を報告する。

CTRX の化学構造式はつきのとおりである (Fig. 1)。

Fig. 1 Chemical structure of CTRX



### I. 対象患者および投与法

対象患者は昭和56年11月から昭和57年7月までの間に、徳島大学医学部付属病院泌尿器科に入院していた複雑性尿路感染症を有する17例で、その内訳は慢性腎盂腎炎3例、慢性膀胱炎14例であった。

年齢は52歳から81歳(平均67歳)までで、性別は男性15例、女性2例であった。投与方法は1gを朝夕2回、one-shot 静注または点滴静注し、投与日数は5日間としたが、1例は副作用のため3日間で中止した。

臨床効果判定は16例について UTI 薬効評価基準(第2版)<sup>6)</sup>に従って行い、主治医による判定も併せて行った。

### II. 臨床成績 (Table 1)

#### 1. 上部尿路感染症 (腎盂腎炎)

3例とも有効であった。分離菌についてみると、単独感染症例(第3群)の *E. cloacae* は消失したか、混合感染症例(第5群)の2例では、*K. pneumoniae*, *E. cloacae* が *A. anitratus* に、*A. anitratus*, *S. marcescens* が *P. putida* に菌交代した。

#### 2. 下部尿路感染症 (膀胱炎)

13例中、著効2例、有効7例、無効4例で有効率は69.2%であった。

分離菌の推移は消失7例(単独感染4例、混合感染3例)、不変4例(単独感染1例、混合感染3例)、減少1例(混合感染)、菌交代1例(混合感染)であった。

以上、臨床効果をまとめると、16例中、著効2例

Table 1 Clinical summary of complicated UTI patients.

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria* Route Duration (day)	Bacteriuria*	Evaluation		Side effects	Remarks	
						Dose (mg x times /day)	Route Dura- tion (day)			Species	Count (/ml)			MIC: ( $\mu$ g/ml)
1	81	M	C.C.C. Bladder tumor	-	6	1,000 x 2	IV 5	40 ~ 50 1 ~ 2	<i>S. marcescens</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	6.25 6.25	Excell- lent	Excell- lent	On radiation and cancer chemotherapy
2	74	M	C.C.C. Urethral stenosis	-	6	1,000 x 2	DI 5	25 ~ 29 3 ~ 4	<i>S. marcescens</i> GNR <i>P. rettgeri</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>4</sup>	6.25 0.1 0.78	Excell- lent	Excell- lent	
3	62	M	C.C.C. Prostatic carcinoma	-	4	1,000 x 2	IV 5	15 ~ 20 5 ~ 8	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	—	Moder- ate	Moder- ate	Residual urine 70 ml
4	55	M	C.C.P. Renal stone	-	3	1,000 x 2	IV 5	100 < 20 ~ 25	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>7</sup>	—	Moder- ate	Moder- ate	
5	64	M	C.C.C. Bladder diverticulum	-	4	1,000 x 2	IV 5	30 ~ 50 10 ~ 15	<i>A. lowffii</i>	10 <sup>4</sup>	—	Moder- ate	Moder- ate	
6	60	M	C.C.C. Urethral stenosis After urethrotomy	-	4	1,000 x 2	IV 5	40 ~ 50 10 ~ 15	<i>Achromobacter</i>	10 <sup>6</sup>	—	Moder- ate	Moder- ate	
7	52	M	C.C.C.	-	4	1,000 x 2	DI 5	30 ~ 40 5 ~ 6	<i>P. fluorescens</i>	10 <sup>5</sup>	50	Moder- ate	Moder- ate	
8	79	M	C.C.C. Urethral stenosis After urethrotomy	-	6	1,000 x 2	DI 5	100 < 10 ~ 15	<i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	—	Moder- ate	Moder- ate	Residual urine 180 ml
9	60	F	C.C.P. Bladder tumor Nephrostomy	+	5	1,000 x 2	DI 5	100 < 0 ~ 1	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i> <i>A. anitratus</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	— 100 <	Moder- ate	Moder- ate	Lung metastasis
10	81	F	C.C.P. Bladder tumor Ureterostomy	+	5	1,000 x 2	IV 5	40 ~ 50 6 ~ 7	<i>A. anitratus</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. putida</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>7</sup>	—	Moder- ate	Moder- ate	Lung metastasis

C.C.C.: Chronic complicated cystitis, C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (Route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
						Dose (mg x times /day)	Route Duration (day)		Species	Count (/ml)	MIC: /ml (µg/ml)	UTI	Dr		
11	75	M	C.C.C. Prostatic carcinoma	-	6	1,000 x 2	IV 5	100 < 15 ~ 20	<i>P. putida</i> GNR <i>P. stutzeri</i> <i>C. freundii</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	25 1.56 50 50	Moderate Fair	-		
12	62	M	C.C.C. Prostatic carcinoma	+ Urethra	5	1,000 x 2	IV 5	40 ~ 60 5 ~ 8	<i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>3</sup> > 10 <sup>3</sup> >	6.25 0.05 12.5 0.05	Moderate Moderate	-		
13	75	M	C.C.C. Prostatic hypertrophy	-	4	1,000 x 2	IV 5	15 ~ 20 20 ~ 25	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	—	Poor	-		
14	62	M	C.C.C. Prostatic carcinoma After TUR-P	-	6	1,000 x 2	IV 5	40 ~ 50 5 ~ 9	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup>	0.05 100 < 100 <	Poor	-	On cancer chemotherapy	
15	58	M	C.C.C. Prostatic hypertrophy	-	6	1,000 x 2	IV 5	100 < 20 ~ 25	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup> 10 <sup>4</sup>	—	Poor	-	With DM Residual urine 300 ml	
16	74	M	C.C.C. Prostatic hypertrophy	+ Urethra	5	1,000 x 2	IV 5	30 ~ 50 15 ~ 25	<i>P. putida</i> <i>A. anitratus</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. putida</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	—	Poor Moderate	-		
17	71	M	C.C.C. Bladder tumor	+ Urethra	1	1,000 x 2	IV 3	40 ~ 50 20 ~ 25	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. maltophilia</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	—	None	Eruption with itching	None	

\* Before treatment  
\* After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy in complicated UTI

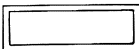
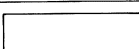
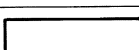
Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	2	6		8 (50%)
Decreased		1		1 (6.2%)
Replaced	1	2		3 (18.8%)
Unchanged		2	2	4 (25%)
Effect on pyuria	3 (18.8%)	11 (68.7%)	2 (12.5%)	Patient total 16
 Excellent	2 (12.5%)		Overall effectiveness rate 12/16 (75%)	
 Moderate	10			
 Poor (including failure)	4			

Table 3 Overall clinical efficacy classified by the type of infection

Group		No. of (Shared patients) (rate)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	0 ( 0 %)				
	2nd group (Post prostatectomy)	0 ( 0 %)				
	3rd group (Upper UTI)	1 ( 6.2%)		1		100 %
	4th group (Lower UTI)	5 ( 31.3%)		4	1	80 %
	Sub total	6 ( 37.5%)		5	1	83.3%
Poly-microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	4 ( 25 %)		3	1	75 %
	6th group (Catheter not indwelt)	6 ( 37.5%)	2	2	2	67 %
	Sub total	10 ( 62.5%)	2	5	3	70 %
Total		16 (100 %)	2	10	4	75 %

(12.5%), 有効10例 (62.5%), 無効4例 (25%) で、有効率は75%であった (Table 2)。

また、感染様式からみた有効率は単独感染群83.3%、混合感染群70%であった (Table 3)。

### III. 細菌学的効果

16例から分離された28株中、消失21株(75%)、存続7株(25%)で、CTR X 投与後に新たに出現した菌種は *E.*

*coli*, *E. faecalis*, *A. anitratus*, *P. putida*, *C. freundii*, *P. stutzeri* 各1株の計6株であった (Table 4)。

### IV. 副作用

CTR X 投与前後の血液像 (RBC, Hb, Ht, WBC, Plate), S-GOT, S-GPT, Al-Phase, BUN, Creatinine を検討したが、S-GPTで2例 (No. 3; 32→51, No. 8; 40→45), BUNで1例 (No. 10; 17→26) に軽度の上昇がみ

Table 4 Bacteriological response of CTRX

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)	Strains appear of after treatment
<i>S. marcescens</i>	7	6 (85.7)	1	
<i>E. coli</i>	3	2 (66.7)	1	1
<i>E. faecalis</i>	3	1 (33.3)	2	1
<i>E. cloacae</i>	2	2 (100)		
<i>A. anitratus</i>	2	2 (100)		1
GNR	2	2 (100)		
<i>P. putida</i>	2	1 (50)	1	1
<i>S. epidermidis</i>	2	0 (0)	2	
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100)		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100)		
<i>A. lowffii</i>	1	1 (100)		
<i>Achromobacter</i> sp.	1	1 (100)		
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100)		
<i>C. freundii</i>				1
<i>P. stutzeri</i>				1
Total	28	21 (75)	7 (25)	6

られたが、臨床経過等から判断して本剤の影響とは考えられなかった。

しかし、No.17で投与後3日目に全身に iching を伴った Eruption がみられたため直ちに中止したところ、中止後3日目頃には正常に復した (Table 5)。

#### V. 考 按

CTRX は今日市販されている第3世代の cephem 系抗生剤と同様に、広い抗菌スペクトラムと、強い抗菌力を有するため、臨床的有効性は大いに期待されているが、本剤の特徴の一つは、血中半減期が6~8時間と長く、尿中へは12時間で約50%、24時間でも約60%と、極めて緩徐に排泄されることから、この薬動学的動態が尿路感染症に対して、どのような臨床的効果をもたらすかに、大変興味をもたれるところであった。

今回、われわれが行った投与方法は、いずれも、1回1,000mg を朝夕2回、one-shot または点滴静注であるが、75%と高い有効率が得られた。

しかし、1日1回、1,000mg 投与でも66%の有効率が報告されており<sup>8)</sup>、尿中排泄動態と考へ併せて、本剤の1日1回投与方法の有用性が示唆されたが、このことは、細菌学的効果においても16例中、11例 (68.8%)で菌の消

Table 5 Laboratory findings

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Plate. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	S-GOT (0~40)	S-GPT (0~40)	Al-Pase (2.7~10)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	332	10.9	34.0	8,000		32	21	6.4	16	1.0
	After	343	11.6	35.0	7,900		29	22	9.6	12	0.9
2	Before	409	13.6	39.0	6,100		19	21	8.2	14	1.2
	After	421	13.9	40.0	5,600		12	16	5.6	0.8	0.8
3	Before	340	10.8	32.9	4,700	9.5	28	32	108	28	1.4
	After	349	11.3	34.2	4,600	9.3	34	51	126.2	27	1.5
4	Before	452	14.6	40.1		26	36	24		18	1.1
	After	439	14.2	42.2		34	39	25		12	1.0
5	Before	330	11.9	35.0	9,400		22	29	6.3	21	1.4
	After	346	11.8	36.0	4,700		18	24	5.9	20	1.2
6	Before	378	12.0	37.2	7,000	22.1	25	17	9.3	17	1.0
	After	393	12.3	38.0	6,900	20.6	31	22	9.3	17	1.1
7	Before	456	15.2	42.1	6,000	38	32	29	6.2	14	1.0
	After	438	14.9	41.9	5,900	32	38	27	8.3	16	0.7
8	Before	424	13.8	41.0	7,900	30.0	20	40	7.6	17	1.0
	After	452	13.9	42.9	8,800	31.3	24	45	7.5	17	1.1

Table 5 (Continued)

Case No.	Before or after treatment	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Plate. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	S-GOT (0~40)	S-GPT (0~40)	Al-Pase (2.7~10)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
9	Before	309	9.8		4,900		46	42	10.6	19	1.2
	After	312	10.1		5,200		39	40	11.2	20	1.1
10	Before	331	10.0	31.7	7,800	18.1	275	119	10.7	17	0.5
	After	392	12.0	36.7	6,600	3.1	192	135	14.0	26	0.5
11	Before	372	11.3	34.4	4,100	44.2	23	15	6.2	14	0.9
	After	390	11.9	36.2	7,400	58.1	23	13	7.5	7	1.1
13	Before	386	12.1	36.1	6,900		29	16	5.8	16	0.9
	After	390	11.8	35.2	7,000		32	21	8.3	12	1.0
15	Before	473	14.0	43.1	5,800		12	11	3.2	20	1.6
	After	480	14.4	42.9	6,200		8	6	3.9	18	1.2
16	Before	409	12.9	38.7	5,400	22.8	23	13	9.3	12	1.0
	After	429	13.5	40.4	5,500	20.7	18	15	10.5	13	1.0
17	Before	276	9.2	28.6	5,600	23.1	15	14	8.0	16	1.2
	After	297	10.1	29.8	6,600	30.1	16	9	8.0	15	1.3

失がみられ、11例のUTI疾患病態群の内訳は、第3群1例、第4群4例、第5群2例、第6群4例で、混合感染症例の第5、6群が6例も含まれ、本剤の*in vitro*における抗菌力以上の成績を示しており、分離菌のMICの数倍の尿中濃度が長時間持続するためと考えられることから、納得のいく結果であった。

以上のごとく、本剤のすぐれた点は、混合尿路感染症における有効率が高いことであり、われわれのところでは70%、諸機関77%<sup>8)</sup>と満足すべき成績であった。

なお、今後さらに、UTI疾患病態群別、起炎菌別に投与量、投与回数について検討することによって、本剤の有用性がより明確にされると考えられる。

副作用については、17例中、1例に薬疹がみられたが、投与を中止することによって速やかに消失した。

その他では、本剤の影響と思われるような自他覚的所見や臨床検査値の異常は認められなかった。

以上より、複雑性尿路感染症に対するCTRXの有効性、安全性、有用性を確認することができた。

## 文 献

1) REINER, R.; U. WEISS, U. BROMBACHER, P. LANZ, M. MONTAVON, A. FURLENMEIER, P. ANGEHRN & P.J. PROBST: Ro 13-9904/001, a novel potent and long-acting parenteral cephalosporin. *J. Antibiot.* 33(7):

783~786, 1980

- 2) ARISAWA, M.; J. OHSHIMA, E. OHSAWA, H.B. MARUYAMA, Y. SEKINE & S. MITSUHASHI: Bacteriological comparison of the activities of ceftriaxone, a new long-acting cephalosporin, with those of other new cephalosporins. *Chem. Pharm. Bull.* 30(7): 2544~2554, 1982
- 3) NEU, H.C.; N.J. MEROPOL & K.P. FU: Antibacterial activity of ceftiaxone (Ro 13-9904), a  $\beta$ -lactamase-stable cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19(3): 414~423, 1981
- 4) STOECKEL, K.; P. J. McNAMARA, R. BRANDT, H. P. NOTTEBROCK & W.H. ZIEGLER: Effects of concentration-dependent plasma protein binding on ceftriaxone kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 29(5): 650~657, 1981
- 5) SEDDON, M.; R. WISE, A.P. GILLET & R. LIVINGSTON: Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18(2): 240~242, 1980
- 6) PATEL, I.H.; S. CHEN, M. PARSONNET, M.R. HACKMAN, M.A. BROOKS, J. KONIKOFF & S.A. KAPLAN: Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20(5): 634~641, 1981
- 7) 大越正秋、河村信夫: UTI薬効評価基準(第2版)、*Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 8) 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)、仙台、1982

CLINICAL STUDIES OF CEFTRIAXONE (Ro 13-9904)  
IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

NOBUO FUJIMURA, KENJI YUASA, KENZOO UEMA,

HIROOMI KANAYAMA and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima

Ceftriaxone (CTR<sub>X</sub>, Ro 13-9904) was treated to 17 cases diagnosed as complicated urinary tract infection.

16 patients received intravenous one-shot injection or drip infusion of 1,000 mg (twice a day) for 5 days.

1) Clinical results were excellent in 2 (12.5%), moderate in 10 (62.5%) and poor in 4 patients (25%) resulting in totally 75% of over effectiveness rate.

2) In bacteriological response, eradication of organisms resulted in 21 (75%) and persisted in 7 (25%) out of 28 strains.

3) On side-effect, eruption with itching was observed in one case.