

## 尿路感染症に対する Ceftriaxone (Ro 13-9904) の使用経験

中牟田誠一・熊澤浄一

佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

宮崎徳義・百瀬俊郎

九州大学医学部泌尿器科学教室

新川 徹・永友和之・郡山和夫・棚田敏夫・石沢靖之

宮崎医科大学泌尿器科学教室

田中史彦・吉田 隆・辻 祐治・石田浩三・坂本公孝

福岡大学医学部泌尿器科学教室

森田一喜郎・平田 耕造

国立福岡中央病院泌尿器科

山口 秋人・中洲 肇・原 三信

三信会原病院泌尿器科

田中正利・尾本徹男

九州厚生年金病院泌尿器科

内藤誠二・平田 弘

広島赤十字病院泌尿器科

陳 英輝・永田進一

佐賀県立病院好生館泌尿器科

### 要 旨

新合成 cephalosporin 系抗生物質 ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) を尿路感染症に使用し、その有効性、安全性を検討した。

1981年7月より1982年6月までの間、九州大学泌尿器科とその関連大学、関連病院の8泌尿器科において、慢性複雑性尿路感染症42例、急性単純性膀胱炎5例、急性単純性尿道炎1例、急性前立腺炎1例の合計49例について、CTRXを1回0.5gまたは1.0g、1日1回または2回、慢性症には5日間、急性症には3日間、静注投与した。

臨床効果の判定はUTI薬効評価基準(第二版)に準じて行ったが、複雑性では、著効8例、有効13例、無効8例で、有効率は72.4%であった。急性単純性膀胱炎は、著効4例であった。細菌学的には、複雑性において、36株中32株消失し、消失率88.9%であった。特に *S. marcescens* (4株)、*P. cepacia* (3株)、*P. maltophilia* (1株)は消失し、*P. aeruginosa* 6株中4株が消失した。

副作用は全例において検討したが、1例に薬疹が、1例にGOT、GPT、Al-Pの上昇が認められた。

新合成 cephalosporin 系抗生物質 ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) は、スイス、エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発され、Fig. 1のように3位側鎖に新規のトリアジン環を有している。本剤は、*E. coli*, *K. pneumoniae* はもとより、*P. mirabilis*, *S. marcescens*, *H. influenzae* に強い抗菌力を示す広域抗菌スペクトラム抗生物質で

Fig. 1 Chemical structure of CTRX

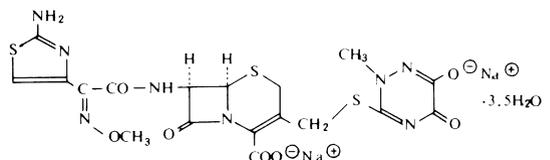


Table 1 Summary of

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	U.T.I. group	Treatment			Pyuria		Isolated	
						(g ×/day)	Route	Days	Before	After	Before	Count
1	32	M	C.C.P.	Lt. renal stone	3	1.0 × 2	i.v.	5	++	—	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>6</sup>
2	70	M	C.C.P.	Lt. ureterocutaneous stomy	1	0.5 × 2	i.v.	5	+	+	<i>S. liquefaciens</i>	10 <sup>6</sup>
3	59	M	C.C.P.	Bil. U-C stomy	1	1.0 × 2	i.v.	5	+	+	<i>P. rettgeri</i>	10 <sup>6</sup>
4	63	F	C.C.P.	Rt. renal stone	3	1.0 × 2	i.v.	5	++	—	<i>K. ozaenae</i>	10 <sup>6</sup>
5	46	F	C.C.P.	Lt. renal stone	6	1.0 × 2	i.v.	5	+++	++	<i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>
6	45	F	C.C.P.	Rt. hydronephrosis		1.0 × 2	i.v.	5	+++	+++	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> G.P.C.	< 10 <sup>3</sup>
7	76	M	C.C.P.	Prostatic cancer		0.5 × 2	i.v.	5	++	±	<i>E. agglomerans</i> <i>A. lwoffii</i>	10 <sup>7</sup>
8	24	M	C.C.P.	Renal stone	3	0.5 × 2	i.v.	5	+	—	<i>E. coli</i>	10 <sup>4</sup>
9	49	M	C.C.P.	Lt. renal stone	3	1.0 × 2	d.i.	4	++	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>
10	79	M	C.C.P.	Rt. ureteral stenosis	1	1.0 × 1	i.v.	5	++	—	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>
11	43	F	C.C.P.	Lt. renal stone	6	1.0 × 1	i.v.	5	+++	++	<i>P. cepacia</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. coli</i>	> 10 <sup>4</sup>
12	32	F	C.C.P.	Rt. nephrostomy	1	1.0 × 2	i.v.	5	+	+	<i>P. stuartii</i>	10 <sup>6</sup>
13	60	F	C.C.P.	Lt. ureterocutaneous stomy		1.0 × 1	d.i.	5	—	—		10 <sup>6</sup>
14	55	F	C.C.P.	Contracted bladder	1	1.0 × 1	i.v.	5	+	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>
15	55	F	C.C.P.	Rt. renal stone	3	1.0 × 1	i.v.	5	++	+	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>6</sup>
16	73	F	C.C.P.	Neurogenic bladder	3	1.0 × 1	i.v.	5	+	—	<i>E. aerogenes</i>	10 <sup>6</sup>
17	61	M	C.C.P.	Bil. U-C stomy		1.0 × 1	d.i.	3	+	—	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. putida</i> <i>S. marcescens</i>	> 10 <sup>7</sup>
18	71	M	C.C.C.	Post. ope. of TUR-P	2	0.5 × 2	i.v.	5	++	±	<i>P. cepacia</i>	10 <sup>5</sup>
19	79	M	C.C.C.	Prostatic cancer	5	1.0 × 2	i.v.	5	++	+	<i>P. rettgeri</i> <i>S. marcescens</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>
20	58	M	C.C.C.	Bladder tumor	4	1.0 × 2	i.v.	5	+++	++	<i>C. freundii</i>	10 <sup>6</sup>
21	76	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	5	0.5 × 2	d.i.	5	++	++	<i>E. cloacae</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>
22	30	F	C.C.C.	Bil. U-B neostomy		1.0 × 1	i.v.	3	+++	+++	<i>C. freundii</i>	10 <sup>4</sup>
23	75	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P	2	0.5 × 2	i.v.	5	+++	+++	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>4</sup>
24	81	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P		0.5 × 2	i.v.	5	+	+++		< 10 <sup>3</sup>

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

A.S.C. : Acute simple cystitis, A.S.U. : Acute simple urethritis, A.Pr. : Acute prostatitis

patients treated with CTRX

MIC				Organism				Clinical effect	Side effect		
CTRX	CTX	CEZ	CMZ	After	Count	MIC					
						CTRX	CTX	CEZ	CMZ		
>100	>100	>100	>100		(-)					Excellent	-
0.39	0.78	12.5	50	<i>Y.L.O.</i> <i>S. liquefaciens</i>	10 <sup>6</sup>	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	Poor	-
0.05	0.2	>100	12.5	<i>A. lwoffii</i> <i>A. anitratus</i>	10 <sup>5</sup>	>100 25	>100 25	>100 >100	>100 >100	Poor	-
12.5	6.25	>100	>100		(-)					Excellent	-
12.5 25	3.13 6.25	0.78 12.5	1.56 >100		(-)					Moderate	-
0.05 12.5 3.13	0.05 3.13 1.56	1.56 25 0.2	0.78 >100 1.56		<10 <sup>3</sup>						Urticaria (+)
6.25 6.25	12.5 12.5	25 >100									-
0.05	0.05	3.13			(-)					Excellent	-
0.05	0.1	3.13	1.56		(-)					Moderate	-
25	50	>100	>100		(-)					Excellent	-
12.5 0.78 0.05	6.25 0.39 0.05	>100 3.13 1.56	50 1.56 0.78		(-)					Moderate	-
3.13	3.13	3.13	>100	<i>A. lwoffii</i>	<10 <sup>3</sup>	>100	100	>100	>100	Moderate	-
					10 <sup>5</sup>						-
50	100	>100	>100	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	50	50	>100	>100	Poor	-
12.5	3.13	>100	>100	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i>	10 <sup>4</sup>	12.5 0.025	6.25 0.012	>100 6.25	>100 3.13	Poor	-
0.1	0.1	50	100		(-)					Excellent	-
				<i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>Y.L.O.</i>	10 <sup>6</sup>						-
1.56	3.13	>100	50		(-)					Moderate	-
0.05 0.25 100	0.2 0.78 100	>100 >100 25	12.5 25 >100		(-)					Moderate	-
50	50	>100	>100		<10 <sup>3</sup>					Moderate	-
>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	<i>K. ozaenae</i> <i>P. putida</i>	10 <sup>4</sup>	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100	Poor	-
0.1	0.39	25	6.25		(-)						-
25	50	>100	>100	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	>100	100	>100	>100	Poor	-
					<10 <sup>3</sup>						-

Table 1

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	U.T.I. group	Treatment			Pyuria		Isolated	
						(g ×/day)	Route	Days	Before	After	Before	Count
25	62	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P		0.5 × 2	i.v.	5	+++	+++		<10 <sup>3</sup>
26	70	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P	2	0.5 × 2	i.v.	5	++	+	<i>P. cepacia</i>	10 <sup>7</sup>
27	75	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P		0.5 × 2	i.v.	5	++	+	<i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>3</sup>
28	20	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-Bt	6	1.0 × 2	i.v.	5	+	+	<i>S. marcescens</i> <i>P. cepacia</i>	10 <sup>7</sup>
29	75	M	C.C.C.	Post ope. of prostatectomy		1.0 × 2	d.i.	5	++	+		10 <sup>6</sup>
30	67	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	1	1.0 × 2	d.i.	5	++	++	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>
31	65	M	C.C.C.	Post ope. of prostatectomy		0.5 × 2	i.v.	5	++	++		<10 <sup>3</sup>
32	55	M	C.C.C.	Bladder tumor		1.0 × 1	i.v.	5	-	-		(-)
33	70	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	1	1.0 × 1	i.v.	5	+++	+	<i>S. marcescens</i>	>10 <sup>7</sup>
34	78	F	C.C.C.	Bladder stone	6	1.0 × 1	i.v.	5	+++	+	<i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	>10 <sup>7</sup>
35	61	M	C.C.C.	Prostatic abscess		1.0 × 2	i.v.	5	+	±		(-)
36	75	M	C.C.C.	Prostatic hypertrophy	4	0.5 × 2	i.v.	5	++	-	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>
37	75	M	C.C.C.	Neurogenic bladder	5	1.0 × 2	d.i.	5	±	+	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>
38	65	M	C.C.C.	Post ope. of TUR-P	6	0.5 × 2	i.v.	5	+++	++	<i>P. cepacia</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>7</sup>
39	80	M	C.C.C.	Prostatic stone	2	1.0 × 1	d.i.	5	+	-	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>
40	72	M	C.C.C.	Bladder cancer	6	1.0 × 1	i.v.	5	++	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. maltophilia</i>	10 <sup>5</sup>
41	48	M	C.C.C.	Urethral stenosis	6	1.0 × 1	i.v.	5	+	-	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. morganii</i>	10 <sup>6</sup>
42	64	M	C.C.C.	Prostatic cancer		1.0 × 1	d.i.	4	-	-	<i>S. epidermidis</i> <i>E. cloacae</i> <i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>
43	55	F	A.S.C.		A	1.0 × 1	i.v.	3	+++	-	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>5</sup>
44	27	F	A.S.C.		A	1.0 × 1	i.v.	3	+++	-	<i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup>
45	20	F	A.S.C.			1.0 × 1	i.v.	3	+	-		
46	34	F	A.S.C.		A	1.0 × 1	i.v.	3	+++	-	<i>C. amalonaticus</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>
47	64	F	A.S.C.		A	1.0 × 1	i.v.	3	++	-	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>
48	36	M	A.S.U.		D	1.0 × 1	i.v.	3	++	-		(-)
49	64	M	A.Pr.	Prostatic stone	D	1.0 × 2	i.v.	5	++	+		(-)

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

A.S.C. : Acute simple cystitis, A.S.U. : Acute simple urethritis, A.Pr. : Acute prostatitis

(Continued)

MIC				Organism		MIC				Clinical effect	Side effect
CTR	CTX	CEZ	CMZ	After	Count	CTR	CTX	CEZ	CMZ		
					(-)						-
3.13	1.56	>100	12.5		<10 <sup>3</sup>					Moderate	-
>100	>100	>100	100	<i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>3</sup>	>100	>100	>100	100		-
50	25	>100	>100	<i>P. fluorescens</i>	<10 <sup>3</sup>	3.13	3.13	>100	25	Moderate	-
50	25	>100	>100	<i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>3</sup>	12.5	12.5	1.56	12.5		-
					<10 <sup>3</sup>						-
50	50	>100		<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	50	50	>100		Poor	-
					<10 <sup>3</sup>						-
				<i>S. faecalis</i>	>10 <sup>7</sup>	100	>100	>100	>100		-
50	100	>100	>100		(-)					Moderate	-
0.1	0.1	>100	6.25		(-)					Moderate	-
12.5	25	>100	>100		(-)						-
1.56	0.78	12.5	>100		(-)						-
											-
0.1	0.1	1.56	0.78	(-)						Excellent	-
12.5	12.5	>100	>100		<10 <sup>3</sup>					Moderate	-
0.05	0.05	6.25	0.78		<10 <sup>3</sup>						-
12.5	6.25	>100	>100		<10 <sup>3</sup>					Moderate	-
1.56	0.78	>100	12.5		<10 <sup>3</sup>					Moderate	-
25	12.5	3.13	12.5		<10 <sup>3</sup>						-
12.5	12.5	>100	>100	(-)						Excellent	-
50	50	>100	>100	<i>Y.L.O.</i>	10 <sup>5</sup>	>100	>100	>100	>100	Poor	-
>100	>100	>100	>100		(-)					Excellent	-
0.05	0.025	3.13	1.56		(-)						-
0.012	<0.006	>100	3.13		(-)						-
				<i>S. epidermidis</i>	<10 <sup>3</sup>						-
<0.006	0.025	6.25	3.13		(-)					Excellent	-
0.05	0.1	0.78	0.78		(-)					Excellent	-
					(-)						-
0.05	0.05	3.13	0.78		(-)					Excellent	-
12.5	1.56	25	>100		(-)						-
0.05	0.05	6.25	0.78		(-)					Excellent	-
					(-)						-
					(-)						-

Table 2 Overall clinical efficacy of CTRX in complicated U.T.I.

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		8	3	6	17/25 (68%)
Decreased					/ ( % )
Replaced				4	4/25 (16%)
Unchanged				4	4/25 (16%)
Efficacy on pyuria		8/29 (27.6%)	3/29 (10.3%)	18/29 (62.1%)	Case total 29
	8	Excellent	8/29 (27.6%)		Overall effectiveness rate 21/29 (72.4%)
	13	Moderate	13/29 (44.8%)		
	8	Poor (or failed)	8/29 (27.6%)		

ある<sup>1-3)</sup>。

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cephalosporin系薬剤の中では、血中濃度半減期が最も長い薬動学的特長を有している。体内ではほとんど代謝を受けず、未変化体のまま尿中に48時間までに約60%が排泄されることが判明している<sup>34)</sup>。

以上のような基礎的成績を踏まえ、尿路感染症に対する本剤の臨床的効果および副作用について検討したのでその成績を報告する。

### I. 投与対象と投与方法

投与対象は、尿路感染症患者で、主に尿路に基礎疾患を有す慢性複雑性であり、九州大学医学部附属病院とその関連大学および関連病院の8泌尿器科において1981年7月より1982年6月までの間に治療した患者計49例である。投与方法は、1回0.5gまたは1.0gを生食20mlあるいは5%糖500mlにて1日1回または朝夕2回静脈内に慢性症は5日間、急性症は3日間連続投与した。

### II. 臨床効果および副作用の判定

投与開始直前および投与終了翌日に、検尿、尿中細菌培養を行い、症状、膿尿と細菌尿を指標とするUTI薬効評価基準(第2版)<sup>5)</sup>に準じて臨床効果の判定を行った。症状(排尿痛)は消失、軽快、不変の3段階、膿尿は、正常化、改善、不変の3段階、細菌尿は陰性化、減少、

菌交代、不変の4段階に判定した。細菌尿で、菌数は各施設での測定値を、菌種は集中測定の結果を採用した。集中測定した菌についてCTRX、CTX、CEZ、CMZに対するMICを測定した。自覚的副作用の有無を観察し、臨床検査値におよぼす影響については、RBC、Hb、WBC、GOT、GPT、Al-P、BUN、Creatinineを投与前後に測定し、変動を見た。主治医の判定として、臨床効果について著効、有効、やや有効、無効、不明を、また有用性について非常に満足より非常に不満のスケール上に印を記入した。

### III. 成 績

CTRX投与症例は合計49例で男性33例、女性16例であり年齢は20歳から81歳まで平均59歳であった。症例の内訳は慢性複雑性腎盂腎炎17例、慢性複雑性膀胱炎25例、急性単純性膀胱炎5例、急性単純性尿道炎1例および急性前立腺炎1例であった。このうちUTI薬効評価基準<sup>5)</sup>で臨床効果判定ができた症例は、複雑性が29例、単純性が4例であった。14症例は尿中細菌数や尿中白血球数の不足や、集中測定での菌種不明、投薬日数違いなどで除外した(Table 1)。

複雑性29例の総合臨床効果は、著効8例、有効13例、無効8例で、総合有効率は72.4%であった。膿尿に対する効果は、正常化8例、改善3例、不変18例であり、細菌尿に対する効果は、陰性化17例、菌交代4例、不変4例であった。投与後の菌種不明が4例あったがいずれも

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

Group		No. of (Percent cases of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	7 (24.1%)	1	2	4	
	2nd group (Post prostatectomy)	4 (13.8%)	1	2	1	
	3rd group (Upper UTI)	6 (20.7%)	4	1	1	
	4th group (Lower UTI)	2 ( 6.9%)	1	1	0	
	Sub total	19 (65.5%)	7	6	6	68.4%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (10.3%)	0	2	1	
	6th group (No catheter indwelt)	7 (24.1%)	1	5	1	
	Sub total	10 (34.5%)	1	7	2	80.0%
Total		29	8	13	8	72.4%

Table 4 Bacteriological response to CTRX

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	3	3	0
<i>S. faecalis</i>	3	3	0
<i>E. coli</i>	4	4	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0
<i>K. ozaenae</i>	1	1	0
<i>E. cloacae</i>	2	2	0
<i>E. aerogenes</i>	1	1	0
<i>S. marcescens</i>	4	4	0
<i>S. liquefaciens</i>	1	0	1
<i>P. mirabilis</i>	1	0	1
<i>P. vulgaris</i>	1	1	0
<i>P. rettgeri</i>	2	2	0
<i>P. morgani</i>	1	1	0
<i>P. stuartii</i>	1	1	0
<i>P. aeruginosa</i>	6	4	2
<i>P. cepacia</i>	3	3	0
<i>P. maltophilia</i>	1	1	0
Total	36	32 (88.9%)	4

Table 5 Strains appearing after CTRX treatment

Isolates	No. of strains
<i>K. ozaenae</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	2
<i>P. putida</i>	1
<i>A. anitratus</i>	1
<i>A. lwoffii</i>	1
<i>Y.L.O.</i>	2
Total	8

菌数は $10^3$ 以下であり総合臨床効果判定は有効であった (Table 2)。疾患病態群別の臨床効果は、第1群では著効1例、有効2例、無効4例、第2群では著効1例、有効2例、無効1例、第3群では著効4例、有効1例、無効1例、第4群では著効1例、有効1例、第5群では有効2例、無効1例、第6群では著効1例、有効5例、無

効1例であった。有効率は、単独菌感染群は68.4%、複数菌感染群は80.0%であった (Table 3)。

細菌学的効果を検討すると、起炎菌36株中32株が本剤投与後に消失し消失率は88.9%であった。*S. liquefaciens* 1株、*P. mirabilis* 1株、*P. aeruginosa* 2株が投与後存続した (Table 4)。投与後出現菌は、*K. ozaenae*、*P. putida*、*A. anitratus*、*A. lwoffii*の各1株、*P. aeruginosa*、*Y. L. O.*の各2株合計8株であった (Table 5)。

急性単純性膀胱炎4例の総合臨床効果は、全例著効であった。起炎菌の*S. faecalis*、*E. coli*、*C. amaloniticus*、*P. mirabilis*は全株消失した。

自他覚的副作用は全投与症例について検討されたが症例6において2回目の注射で薬疹が見られたが、セレストミン投与で本剤は5日間継続投与された。程度は(+)で薬剤との関係は多分関係ありであった。そのほか副作用は見られなかった。臨床検査値異常では、主治医が悪化で薬剤との関係が多分関係ありとしたものが1例のみ

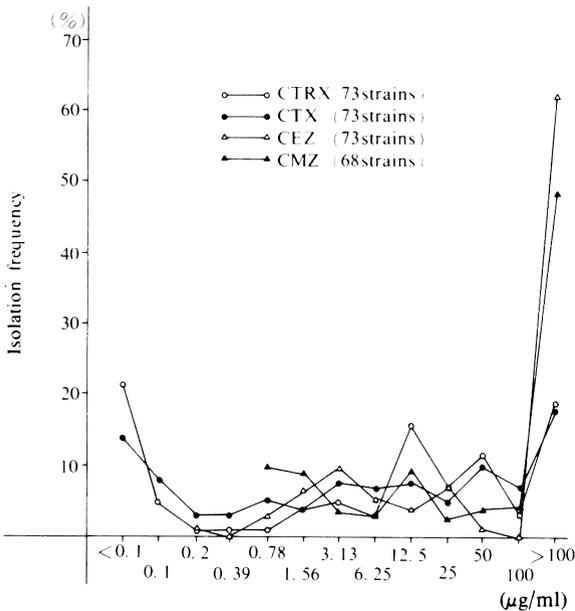
Table 6 Laboratory findings before and after treatment of CTRX

Case No.	RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		WBC ( $\text{mm}^3$ )		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	455	464	13.6	13.7	8,400	5,800	23	35	46	60	119	96	14	16	1.7	1.4
2	361	362	12.7	12.6	5,300	6,500	29	41	29	36	85	101	10	16	1.2	1.2
3	323	328	10.5	10.9	7,800	4,400	11	20	4	19	4.5	4.5	14.5	15.7	0.8	0.8
4	390	393	11.6	12.0	4,800	7,000	13	14	12	13	6.8	6.3	22.2	20.0	1.0	0.9
5	521	493	15.2	14.4	7,400	5,600	25	29	21	18	5.2	4.4	10.8	13.3	0.7	0.8
6	437	444	12.1	12.4	5,700	5,700	14	14	10	11	4.2	4.0	15.8	13.5	0.9	0.9
7	250	351	8.0	10.7	9,000	6,200	12	13	8	12	170	192	19.2	11.9	1.0	0.8
8	425	477	13.8	14.3	14,500	12,500	27	11	6	8	121	102	13.4	9.8	1.4	0.4
9	493	449	15.3	13.9	23,800	10,200	19	22	20	35	14.0	11.9	27.0	14.5	1.26	0.91
10	445	445	13.3	14.3	5,000	6,100	16	22	13	21	6.2	6.2	25	29	1.8	1.7
11	425	430	13.3	13.3	5,800	4,600	31	39	36	42	10.2	15.4	12	10	0.9	0.9
12	434	450	12.0	12.2	6,500	6,800	16	15	5	9	8.1	11.2	10.7	16.3	0.48	0.45
13	313	292	10.0	8.8	7,500	6,300	12	6	8	9	134	137	12	17	0.8	0.8
14	432	410	13.0	13.0	5,300	5,200	13	14	6	6	6.9	7.1	24	27	1.9	1.7
15	510	480	14.5	14.2	7,200	6,600	18	21	12	13	7.1	6.8	16	18	1.5	1.5
16	318	336	12.0	12.2	5,600	4,900	23	26	18	19	7.6	7.7	16	14	1.5	1.2
17	348		12.6		5,100		61	59	83	87	146	159	28	29	1.9	1.7
18	441	433	14.2	14.4	11,400	8,300	39	23	72	37	138	108	19	18	1.1	1.2
19	269	277	7.7	7.9	9,300	6,800	50	62	23	45	7.2	23.5	67.2	72.0	3.9	4.5
20	369	356	11.0	10.4	6,900	6,400	12	15	7	7	6.8	7.7	16.5	16.4	1.2	1.1
21	348	382	11.4	12.5	6,400	7,200	21	20	12	9	7.6	7.8	22	24	1.0	1.0
22	475	445	9.8	8.9	4,500	3,500	13	9	8	5	3.3	2.4	28	13	0.7	0.5
23	335	365	11.5	12.2	7,100	10,100	18	17	17	11	6.4	8.1	23.1	18.3	0.82	0.78
24	314	355	10.2	11.2	4,100	4,900	22	21	13	15	4.8	5.0	36.1	34.7	0.96	1.20
25	319	346	10.5	11.0	7,300	6,100	25	27	16	20	6.1	5.6	26.0	25.1	1.33	1.05

Table 6 (Continued)

Case No.	RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		WBC ( $/\text{mm}^3$ )		GOT (U)		GPT (U)		A/P (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
26	417	440	13.2	13.9	6,800	6,200	23	26	13	19	4.9	6.1	13.1	15.1	0.82	0.79
27	352	328	11.8	11.6	5,700	7,500	26	18	15	13	5.3	4.6	24.2	20.0	1.05	0.83
28	401	449	12.5	14.2	6,600	5,900	20	18	57	15	6.6	7.1	17.2	26.2	1.13	1.31
29	387	376	12.0	11.6	7,600	4,500	21	15	18	14	147	120	14.2	14.3	0.7	0.8
30	453	394	13.8	12.3	12,200	7,500	25	19	19	12	138	108	12.6	9.0	0.9	0.9
31	366	368	12.8	12.0	6,800	7,000	33	27	19	20	159	158	10.5	14.7	0.7	0.8
32	301	290	9.6	9.4	2,700	2,200	11	13	8	7	10.9	9.2	9	8	0.7	0.8
33	373	422	11.3	13.1	5,900	6,300	12	13	6	7	5.1	5.2	9	7	0.8	1.2
34	359	332	10.7	9.8	4,600	4,100	11	13	7	6	7.4	4.2	19	20	0.8	0.9
35	512	499	17.1	16.2	9,700	6,300	17	19	18	22	12.0	9.9	15	19	1.4	1.4
36	376	362	11.7	11.3	12,400	10,400	11	13	4	7	12.8	11.2	15.4	16.4	1.26	1.16
37	429	394	12.5	11.7	6,000	4,400	19	21	14	15	8.1	8.1	18.7	11.2	0.99	0.83
38	298	309	10.8	10.6	5,300	6,200	42	46	27	25	7.9	8.9	8.9	13.1	1.11	0.98
39	336	337	11.9	11.7	4,400	4,300	20		14		84		17		1.0	
40	344	365	12.5	12.1	3,600	4,500	31	30	17	19	9.6	10.0	11	12	1.3	1.3
41	412	433	13.6	13.5	5,100	5,200	30	29	21	23	9.0	7.6	12	13	0.9	1.0
42	466	440	14.2	13.7	11,000	8,900	21	24	16	12	1,728	1,617	12	15	0.8	0.8
43	434	440	12.4	11.9	4,800	4,400	14	18	11	14	5.4	4.2	18	17	0.8	0.8
44	434	484	12.8	14.6	6,500	6,700	14	13	12	9	3.8	4.2	15	17	0.6	0.9
45	467	433	12.4	11.7	10,200	4,100	15	19	8	13	5.6	5.7	9	11	0.7	0.6
46	423	409	11.6	11.4	7,500	5,700	10	10	6	5	4.0	3.9	19	16	0.7	0.6
47	442	417	14.0	13.3	6,900	4,200	16	16	3	3	9.6	8.8	14.0	17.0	0.7	0.7
48	505	513	15.9	16.4	10,200	6,400	22	19	24	7	7.3	5.6	8.2	10.9	0.77	0.79
49	531	528	17.1	17.0	15,100	4,500	23	14	21	13	6.0	5.3	9.4	15.6	0.8	1.20

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates



であった。これは症例11で GOT が31から39へ、GPT が36から42へ、Al-P が10.2から15.4へ上昇したものであった (Table 6)。

主治医の効果判定では、複雑性は、著効10例、有効14例、やや有効5例、無効8例、不明5例で、有効以上を有効とした有効率は57.1%であり、やや有効以上では69.0%であった。そのほか急性単純性膀胱炎は著効5例、急性単純性尿道炎は有効1例、急性前立腺炎は不明1例であった。有用性については非常に満足を100とすると、複雑性は平均60.9、単純性の膀胱炎は平均88.8、尿道炎は50、前立腺炎は50であり総症例の平均は63.3となり満足とまずまずの中間であった。

#### IV. 考 案

Cephalosporin 系抗生物質は抗菌力、安全性の点より尿路感染症では、化学療法の主体となっている。その開発は、近年多数されている<sup>5,6)</sup>。注射用 cephalosporin 系抗生物質は、一般に第1世代、第2世代、第3世代と分類され、第3世代抗生物質で臨床に用いられているものは cefotaxime (CTX)、ceftizoxime (CZX)、cefoperazone (CPZ)、cefmenoxime (CMX) や latamoxef (LMOX) などが有る。これらの薬剤について臨床検討の成績を報告してきた<sup>7-12)</sup>。

基礎的検討では CTRX は構造的には7位側鎖が CTX、CZX、CMX のものと同一であり、抗菌活性はほ

かの第3世代のセフェム系と同等である<sup>1-3)</sup>。今回われわれが検討した複雑性の症例の起炎菌で36株中32株が消失し消失率は88.9%と優れた成績であった。主なものでは *S. epidermidis* (3株)、*S. faecalis* (3株)、*E. coli* (4株)、*E. cloacae* (2株)、*S. marcescens* (4株)、*P. cepacia* (3株) が全株消失していた。*P. aeruginosa* は6株中4株が消失していた。これは基礎的成績と一致していた。九大泌尿器科入院症例における尿路感染起炎菌の変遷を見ると、*P. aeruginosa* が減少し、*Serratia* やブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が増加しつつあり<sup>13)</sup>、本剤は、*S. marcescens* は全株、また非発酵菌の *P. cepacia*、*P. maltophilia* も全株消失し、今後臨床での有用性も期待される。全分離菌の CTRX、CTX、CEZ、CMZ に対する感受性分布を見ると Fig. 2 の様になり CTX よりやや良い成績であり、CEZ、CMZ より優れた成績であった。

臨床成績では、本剤は、高い血中濃度が得られ、その半減期が約7~8時間と極めて長いことを特徴としている<sup>3,4)</sup>。このため1日1回の投与による治療も考えられるが、今回は慢性症には1日1回投与が15例、1日2回投与が27例であり急性症には1日1回が6例、1日2回が1例であった。UTI 薬効評価基準による慢性複雑性尿路感染症の総合有効率は、72.4%と良好であった。カテーテル留置例 (1, 5群) では50.0%、カテーテル非留置例 (2, 3, 4, 6群) では84.2%であり、単独菌感染例 (1~4群) では68.4%、複数菌感染例 (5, 6群) では80.0%であった。

第3世代 cephem 系の抗生物質で、われわれの成績で総合有効率を比較すると、CTX (79例) の52.2%、CZX (27例) の74.1%、CPZ (7例) の57.1%、LMOX (26例) の73.1%、CMX (40例) の60%、cefotetan<sup>14)</sup> (36例) の63.9%、cefbuparazone<sup>15)</sup> (8例) の75%であり、症例数、内容の違いもあるが、本剤の有効率は良い方であった。投与量、回数別では、1回1g、1日2回では、著効2例、有効7例、無効2例で有効率82%、1回1g、1日1回では、著効4例、有効3例、無効3例で有効率70%、1回0.5g、1日2回では、著効2例、有効3例、無効3例で有効率63%であった。少数例ではあるが、1回1g、1日2回が優れた成績であった。

副作用は全投与症例で検討したが、症例6で薬疹が見られた。この症例は、45歳女性で、皮内反応試験は陰性であったが、2回目の注射より、薬疹がありセレスタミン投与により、本剤は5日間投与した例である。主治医によれば薬剤との関係は多分関係ありの判断であった。臨床検査値では、症例11で GOT、GPT、Al-P が上昇した例が見られこれも薬剤と多分関係ありの判断であった。アレルギー症状、肝機能には注意が必要である。特

に本剤は血中濃度半減期が長い特長があるので頻回投与には慎重であるべきである。しかし基礎的検討では薬剤の蓄積は見られていない<sup>3)</sup>。またこの副作用は5日間投与であるため、長期投与では、さらに検討が必要である。

有効性及安全性を考慮した主治医の有用性判定は、非常に満足度を100とすると平均63.3であり、満足とますますの間であった。これは、CMX<sup>TM</sup>の61.8やCTT<sup>TM</sup>の59.7などと同様であった。

尿路感染症の治療において、特に複雑性の場合、尿路の基礎疾患や、カテーテルの管理など患者側の要因が大きく働き、抗生剤の投与のみでは治療できない。しかし、本剤は今回の臨床経験から、尿路感染症において有用性の高い薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) ANGEIGN, P.; P. J. PROBST, R. REINER & R. L. THEN: Ro 13-9904, a Long-Acting Broad-Spectrum Cephalosporin: In Vitro and In Vivo Studies. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18: 29~37, 1980
- 2) NEU, H. C.; N. J. MEROPOL & K. P. FU: Antibacterial Activity of Ceftriaxone (Ro 13-9904), a  $\beta$ -Lactamase-Stable Cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 19: 52~61, 1981
- 3) 北本 治, 小林宏行, 三橋 進, 嶋田甚五郎, 原 耕平, 中山一誠, 熊澤浄一, 齋藤 玲: 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
- 4) PICKUP, M. E.; H. A. BIRD, J. R. LOWE, L. LEES & V. WRIGHT: A PHARMACOKINETIC AND TOLERANCE STUDY OF Ro 13-9904, A NEW CEPHALOSPORIN ANTIBIOTIC. *Br. J. Clin. Pharmac.* 12: 111~115, 1981
- 5) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準(第二版), *Chemotherapy* 28: 324~341, 1980
- 6) 真下啓明: 記念シンポジウム, セフェム系抗生物質を中心として *Chemotherapy* 31: 16~19, 1983
- 7) 山口恵三, 鈴山洋司, 田中 光, 原 耕平: 注目されている新しい抗菌剤, セフェム系. *臨床と研究* 59: 3212~3222, 1982
- 8) 熊澤浄一, 木下徳雄, 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 他: Cefotaximeによる複雑性尿路感染症の治療経験. *Chemotherapy* 28 (S-1): 802~815, 1980
- 9) 魚住 二郎, 中牟田誠一, 熊澤浄一, 百瀬俊郎, 他: 尿路感染症に対するCeftizoxime (FK-749)の使用経験. *Chemotherapy* 28 (S-5): 777~788, 1980
- 10) 中牟田誠一, 熊澤浄一, 百瀬俊郎: 慢性複雑性尿路感染症に対するCefoperazone (T-1551)の使用経験. *Chemotherapy* 28 (S-6): 755~757, 1980
- 11) 中牟田誠一, 熊澤浄一, 百瀬俊郎, 他: 慢性複雑性尿路感染症に対するCefmenoxime (SCE-1365)の使用経験. *Chemotherapy* 29 (S-1): 877~887, 1981
- 12) 中牟田誠一, 熊澤浄一, 百瀬俊郎, 他: 慢性複雑性尿路感染症に対する6059-Sの使用経験. *Chemotherapy* 28 (S-7): 850~857, 1980
- 13) 中牟田誠一, 坂本泰樹, 熊澤浄一, 百瀬俊郎, 竹立統一: 尿路感染分離菌の年次的変遷(第10報). *西日泌尿* 43: 703~712, 1981
- 14) 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 熊澤浄一, 他: 慢性複雑性尿路感染症に対するCefotetan (YM-09330)の使用経験. *Chemotherapy* 30 (S-1): 741~751, 1982
- 15) 伊東健治, 百瀬俊郎: 慢性複雑性尿路感染症に対するT-1982の使用経験. *Chemotherapy* 30 (S-3): 828~831, 1982

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

SEIICHI NAKAMUTA and JOICHI KUMAZAWA

Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

TOKUYOSHI MIYAZAKI and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

TORU SHINKAWA, KAZUYUKI NAGATOMO, KAZUO KORIYAMA,

TOSHIO TANADA and NOBUYUKI ISHIZAWA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Miyazaki Medical College

FUMIHIKO TANAKA, TAKASHI YOSHIDA, YUJI TSUJI, KOZO ISHIDA and KIMITAKA SAKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

ICHIKIRO MORITA and KOZO HIRATA

Department of Urology, National Fukuoka Central Hospital

AKITO YAMAGUCHI, HAJIME NAKASU and SANSHIN HARA

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

MASATOSHI TANAKA and TETSUO OMOTO

Department of Urology, Kosei-Nenkin Hospital

SEIZI NAITO and HIROSHI HIRATA

Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital

CHAN YING FAI and SHINICHI NAGATA

Department of Urology, Saga Prefectural Hospital

Ceftriaxone (CTRX, Ro 13-9904) was evaluated on the clinical efficacy and safety in 49 patients suffering from urinary tract infections (UTI), consisting of 42 with chronic complicated UTI, 5 with acute simple cystitis, 1 with acute simple urethritis and 1 with acute prostatitis.

CTRX was administered intravenously in a daily dose of 1 or 2 g for 3 or 5 days.

The clinical efficacy, evaluated according to the 2nd Edition of Judgement of UTI Criteria, was excellent in 8 patients, moderate in 13 and poor in 8 out of 29 patients with chronic complicated UTI, the efficacy rate being 72.4%, while it was excellent in all 4 with acute simple cystitis evaluated.

Bacteriological examination revealed that 32 out of 36 strains isolated from chronic complicated UTI patients were eradicated by the administration with CTRX. For example, all 3 strains of *S. epidermidis*, all 4 strains of *S. faecalis*, all 4 strains of *E. coli*, all 2 strains of *E. cloacae*, all 4 strains of *S. marcescens*, all 3 strains of *P. cepacia* and 4 of 6 strains of *P. aeruginosa* disappeared after the treatment.

As the adverse reaction urticaria was observed in 1 case while the laboratory test found an elevation of GOT, GPT and Al-P in another.

CTRX was globally judged from the above findings to be useful in the treatment of UTI.