

新しい注射用 Cephem 剤, Ceftazidime の泌尿器科 領域疾患に対する長期投与の臨床成績と安全性の評価

平塚市民病院 泌尿器科

鈴木 恵三・玉井 秀亀

名古屋保健衛生大学 泌尿器科学教室

名出 頼男・藤田 民夫・小川 忠・柳岡 正範

立川共済病院 泌尿器科

長久保 一 朗

練馬総合病院 泌尿器科

森 口 隆 一 郎

静岡赤十字病院 泌尿器科

置塩 則彦・石黒 幸一

愛知県済生会病院 泌尿器科

浅 野 晴 好

CLINICAL RESULTS AND SAFETY OF CEFTAZIDIME, A NEW INJECTABLE CEPHALOSPORIN, IN LONG-TERM ADMINISTRATION FOR TREATMENT OF INFECTIONS IN UROLOGY

Keizo SUZUKI and Hideki TAMAI

From the Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

Yorio NAIDE, Tamio FUJITA, Tadashi OGAWA and Masanori YANAOKA

From the Department of Urology, Fujita Gakuen University

Ichiro NAGAKUBO

From the Department of Urology, Tachikawa Kyosai Hospital

Ryuichiro MORIGUCHI

From the Department of Urology, Nerima General Hospital

Norihiko OKISHIO and Koichi ISHIGURO

From the Department of Urology, Shizuoka Redcross Hospital

Haruyoshi ASANO

From the Department of Urology, Aichi-Ken Saiseikai Hospital

CAZ was administered to 34 patients in the field of urology for treatment or prevention of serious infections with many complicated factors. The duration of treatment ranged from 9 to 30 days, the most frequent being 14 days, which was the duration originally set as the standard. As the results CAZ was considered to be one of the drugs of choice in the cases requiring long-term treatment, from the viewpoint of both efficacy and usefulness.

Key words: Ceftazidime, Long-term administration

緒 言

近年開発された第3世代注射用 Cephem 系抗生物質 Ceftazidime (以下CAZ Fig. 1) は、既存の同系薬剤と比べて GNB (Gram negative bacteria) のうち *S.marcescens*, *P.aeruginosa*, NF-GNR (Glucose non fermenting gram negative rods) にまで抗菌スペクトラムが拡大されたこと¹⁻⁵⁾、薬動学的バランスの良いこと⁶⁾、忍容性にすぐれ、安全性の評価が高いことなど^{7,8)} から、多くの臨床家の間で有用な抗菌剤として注目を浴びている。

われわれは CAZ を泌尿器科領域で重症度の高い感染症や腎移植をはじめとする major surgery の術後感染防止などを対象に投与し、有効性と有用性について検討をおこなった。とくに今回の検討では、UTI 薬効評価基準という枠の中でのみの評価でなく、感染防止目的に用いることを含め、実際の幅広い治療分野で有用性を問うことに主眼を置いたので、主治医の効果判定を重視した。また投与日数は標準を14日とし、こ

うした長期投与の場合の安全性の評価も大きな課題のひとつとした。

対 象 と 方 法

1. 治療対象

CAZ の抗菌剤としての特徴を考慮して、あらかじめ共同研究者の間で協議をおこない、Table 1 に示したように、対象について(1)~(8)の細項からなるプロトコルを設けた。その骨子は尿路感染症 (以下 UTI) を中心とした感染症で、起炎菌の難治性要因のほかに基礎疾患の程度が中等~重症と考えられる例や感染防止として本剤投与がとくに重要な意義を持つ症例を選択した。

(1) 患者背景

症例数は合計 34 例である。年齢別分布と性別は Table 2 に示した。年齢分布は 16~83 歳にわたっているが、各層別の症例数をみると 30~79 歳までの各年代にはほぼ均一の分布を示し、年齢層ではとくに大きな偏りはみられなかった。性別では男性 25 例、女性 9 例

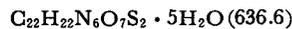
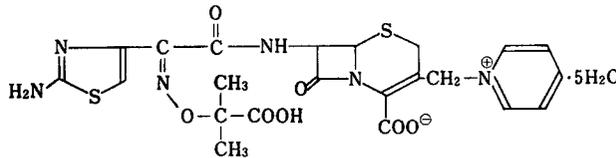


Fig. 1. Chemical structure of Ceftazidime

Table 1. Protocol of indicative cases for long-term administration

1. Before or after renal surgery especially in infectious stone cases. (i. e. : nephrolithotomy, partial nephrectomy, nephrostomy, etc.).
2. Surgical intervention in neurogenic bladder (particularly in the case with a fear of acute exacerbation leading to septic infection).
3. After radical cystectomy or radical prostatectomy.
4. Uro-sepsis disclosed or suspected.
5. Long standing prostatic infection in which acute exacerbation is feasible during postoperative course.
6. Infection in compromised host, which needs to be controlled.
7. When prevention or control of infection is necessary in case with a long term catheter indwelling.
8. When attending doctor judges the long-term medication is indicated.

Table 2. Age and sex of the patients

Age	Patients (%)	Sex	
		Male	Female
16-29	1 (2.9)	1	0
30-39	6 (17.6)	5	1
40-49	3 (8.8)	2	1
50-59	8 (23.5)	4	4
60-69	7 (20.6)	6	1
70-79	8 (23.5)	6	2
80-83	1 (2.9)	1	0
Total	34	25	9

で、その比は約 3 : 1 であった。

(2) 宿主側要因

1) 感染の有無

34例のうち治療開始前に細菌が分離され、感染が立証された例は24例、また細菌は分離されなかったものの臨床的にみて感染の存在があきらかな例が3例で、この両者をあわせると計27例となり、これらを感染症群(症例 No.1~No.27 Table 3)とした。いっぽう、あきらかな感染を認めず感染防止投与とした対象は7例で感染防止群(症例 No.28~No.34 Table 4)とした。

2) 基礎疾患

細菌性前立腺炎の3例を除いた31例がなんらかの基礎疾患を有しており、その内容は悪性腫瘍が多く20例59%を占め、このうち尿路系に由来する悪性腫瘍は13例で、そのほかの部に由来するものが7例であった。悪性腫瘍以外の基礎疾患についても、尿道瘻、腎感染結石といった泌尿器科系では難治度の高い疾患が多かった。また、基礎疾患が単独のものばかりでなく、たとえば腎結石に腎不全、糖尿病、透析というように複数のものが13例41%を占めた。

3) 手術

細菌性前立腺炎3例を除いた31例すべてがなんらかの手術を受けている。個々の例についての内容は Table 3,4 に示しているが、膀胱全摘出術、前立腺全摘出術などをはじめとして泌尿器科領域では major surgery に属するものがほとんどであった。手術施行日についてはばらばらで、治療開始15年前のものから治療開始後15日目のものまで含まれている。

(3) プロトコールの適応

プロトコール (Table 1) に示した8項目のうち、どの項を各症例に適用したかは、Table 3,4 の適用の

項に示した。適用内容はかならずしも1症例について1項目とは限らず3項目にわたるものまでである。プロトコールの各条項と適用症例数を示したものが Table 5 である。頻度の高いものをあげると、プロトコール No.3 の膀胱全摘または前立腺全摘術後の投与例(11例)およびプロトコール No.7 のカテーテル長期留置症例の感染防止または感染制圧のために投与した例(10例)である。症例毎の適用数については、1項目を適用したものが21例、2項目の適用となったもの10例、3項目は3例であった。

2. 治療方法

投与方法、1日投与量、投与期間について示したものが Table 6 である。静注投与(生食 20 ml に溶解し数分かけて静注。以下 i.v.)した例は8例、24%である。点滴投与(点滴内容 500 ml に溶解し、60~90分かけて投与。以下 d.i.)は25例74%であった。このほかに i.v. と d.i. を併用した例は1例あった。1日投与量はおおむね 1g × 2回の 2g である。投与期間は9~30日にわたっているが、14日間がもっとも多く16例47%で、これを含めて14日以上投与した例は29例85%であった。

3. 観察事項

(1) 細菌と白血球

感染症群では治療開始後5日と治療終了時の2回に細菌学的検討をおこなうとともに、UTI では尿中白血球数を、細菌性前立腺炎では前立腺圧出液(Expressed prostatic secretion, 以下 EPS)中の白血球数の推移を検討した。

(2) 効果判定

尿路感染症群に対してはUTI薬効評価基準に準拠した判定に、疾患の重症度を加味して判定をおこなった。したがって、臨床経過を重要な根拠とし、Excellent, Moderate, Poor の3段階判定でなく Excellent, Good, Fair, Poor, の4段階で判定した。判定日時は長期投与の有効性、有用性をみる目的で、治療開始5~7日後と治療終了時とし、両者の比較をおこなった。

細菌性前立腺炎の症例ではEPS中の細菌の消長と臨床症状を重視し判定した。このほか、細菌の確認がおこなわれていない症例や感染防止例では、臨床経過を重視して判定をおこなった。有用性は有効性と安全性の双方を考慮して総合的に評価した。

(3) 安全性

自覚的副作用は全例について問診と視診によりおこなった。臨床検査値は末梢血、肝、腎機能検査を全例について治療前、治療中、治療終了時に検討をおこ

Table 3-1. Clinical features of infected cases

Case No.	Age	Sex Wt (kg)	Infection	Underlying condition	Surgery	Day of operation*	Catheter	Applied protocol No.
1. M.M.	67	M 43	C.C.C.	Ca-P	Radical prostatectomy	B: 13 days	+	3). 6). 7)
2. H.K.	48	M 50	C.C.C.	1) Urethral fistula 2) N.B.	Fistulectomy	B: 1 day	+	2). 7)
3. K.S.	83	M. 33	C.C.C.	N.B.	Cystostomy	B: 15 days	+	2). 6)
4. K.M	54	F 52	C.C.C.	1) N.B. 2) Uterine-Ca	Uretero plasty	B: 15 years	+	2)
5. K.Y.	67	M 46	C.C.C.	B.P.H.	1) TUR-P 2) TUR-P	B: 6 months A: 10 days	+	5)
6. H.I.	66	M 60	C.C.C.	1) Rectal-Ca 2) N.B.	Miles' ope	B: 2 months	+	2). 6)
7. M.A.	71	M 45	1) C.C.C. 2) Acute epididymitis	1) N.B. 2) Spinal cord tumor	Cystostomy	J.B.A.	+	2). 7)
8. T.T.	60	M 71	C.C.P.	B.T.	1) Total cystectomy 2) Colon conduit	J.B.A.	-	3)
9. M.O.	58	M 58	C.C.P.	1) Renal stone 2) D.M. 3) Renal failure 4) H.D.	Nephrolithotomy	B: 34 days	+	1). 8)
10. K.I.	52	M 71	C.C.P.	1) Ureteral tumor 2) Ureteral stone	1) Resection of tumor 2) Ureterolithotomy	B: 21 days	-	7)
11. T.A.	69	M 50	1) C.C.P. 2) Wound infection P.U.	1) B.T. 2) Ileus	1) Radical cystectomy 2) Radical operation on ileus	B: 10 months B: 1 month	-	3). 8)
12. S.Y.	76	M 51	C.C.P.	B.T.	1) Radical cystectomy 2) Ureterocutaneousostomy	J.B.A.	+	3)
13. H.N.	16	M 59	C.C.P.	Lt. hydronephrosis	Pyeloplasty	B: 2 months	-	1). 8)
14. F.T.	75	F 41	C.C.P.	1) Colon-Ca 2) Tumor invasion of bladder 3) Ileus	1) Ureterocutaneousostomy 2) Resection of S-Colon/bladder	B: 18 months	+	3). 6). 7)

Table 3-2. Clinical features of infected cases

Case No.	Age	Sex Wt (kg)	Infection	Underlying condition	Surgery	Day of operation*	Cath- eter	Applied protocol No.
15. T.M.	73	M 41	C.C.P.	B.T.	1) Radical cystectomy 2) Colon conduit	B: 7 days		3)
16. Y.Y.	74	M 52	C.C.C.	B.P.H.	Prostatectomy	A: 1 day	+	5). 7)
17. M.M.	73	M 43	1) C.C.C. 2) Acute epididymitis	1) B.P.H. 2) Urethral stricture	1) Prostatectomy 2) Urethrotomy 3) TUR-P 4) Fistulectomy	B: 5 years B: 1 year B: 10 days A: 2 days	+	7)
18. H.O.	51	F 45	C.C.C.	Uretero-pelvic tumor	Nephro-ureterectomy	B: 4 days	-	1). 6)
19. T.O.	51	M 55	C.C.C.	Urethral stricture	Urethroplasty	B: 1 year	+	7)
20 T.O.	66	M 63	C.C.P.	B.T.	Radical cystectomy	B: 7 days	+	3)
21. S.M.	55	F 41	C.C.P.	B.T.	1) Radical cystectomy 2) Ureterocutaneo- stomy	B: 9 days	+	3). 7)
22. S.U.	73	M 51	1) C.C.P. 2) Pelvic dead space infection	Rectal-Ca	Pelvic excentration	B: 22 days	+	3). 4). 6)
23 A.I.	53	M 59	Acute bacterial prostatitis	None	None		-	8)
24. M.F.	42	M 63	Acute bacterial prostatitis	None	None		-	8)
25. T.I.	34	M 70	Chronic bacterial prostatitis	None	None		-	1)
26. S.F.	34	M 55	Wound infection	1) Chronic renal failure 2) H.D.	Cadver renal transplantation	B: 11 days	+	8)
27. S.N.	45	F 55	1) Perinephral abscess 2) Wound infection P.U.	Renal tumor	Radical nephrectomy	A: 15 days	+	1)

CCC: Chronic Complicated Cystitis, CCP: Chronic Complicated Pyelonephritis, PU: Prophylactic Use
Ca-P: Prostatic Carcinoma, NB: Neurogenic Bladder, BPH: Benign Prostatic Hypertrophy
BT: Bladder Tumor, TUR-P: Transurethral Resection of Prostate, DM: Diabetes Mellitus
HD: Hemodialysis, TUR-BT: Transurethral Resection of Bladder Tumor

*A: After start of administration
B: Before start of administration
J.B.A.: Just before administration

Table 4. Clinical features of non-infected cases

Case No.	Age	Sex Wt (kg)	Underlying condition	Surgery	Day of operation*	Catheter	Applied Protocol No.
28. M.K.	50	F 48	1) Rectal-Ca 2) Ureteral stricture 3) Hydronephrosis	1) Miles' ope 2) Uretero vesico anastomosis	1) B: 6 months 2) J.B.A.	+	7)
29. C.S.	64	F 48	B.T.	1) Total cystectomy 2) Ureterocutaneostomy	J.B.A.	+	3)
30. K.K.	39	M 53	B.T.	1) Total cystectomy 2) Colon conduit	J.B.A.	-	3)
31. K.N.	38	M 57	Renal stone	Pyelolithotomy	A: 5 days	+	1)
32. K.K.	32	M	Urethral injury	1) Urethral plasty 2) Cystostomy	J.B.A.	+	8)
33. K.T.	77	F 48	1) Rectal-Ca infiltrating to the bladder 2) Colostomy 3) N.B. 4) D.M.	TUR-BT	B: 2 days	+	5)
34. K.H.	34	F	1) Ureteral tumor 2) Ureteral stone	Uretero-vesico anastomosis	B: 3 days	-	8)

* A: After start of administration
B: Before start of administration
J.B.A.: Just before administration

Table 5. Protocol No. and applications of the cases

Protocol No.	No. of cases* applied
1	6
2	5
3	11
4	1
5	3
6	6
7	10
8	8

* 1 application 21
2 application 10
3 application 3

なった。このほかに一部の症例でプロトンピン時間 (PTT) と血清アミラーゼの測定をおこなった。

成 績

1. 感染症群

感染症群27例 (Table 7) のうち効果判定不能の2例を除いた25例について以下の検討をおこなった。

(1) 細菌学的効果

細菌学的効果を総括したものが Table 8 である。治療前に分離された菌種と株数は GNB 7種, 15株, GPB (Gram positive bacteria) 5種 (未同定の2種を別種のものとして扱う) 17株であった。このほかに Fungi が2種, 3株あり, 総計では35株が検出された。GNB についてみると, 15株中8株が *P. aeruginosa* であった。除菌効果は5日目で5株63%であり, 治療終了時では8株中7株88%が除菌された。総合的にみると GNB は5日目で15株中10株除菌され除菌率67%, 治療終了時では15株中14株が除菌され除菌率93%であった。GPB では5日目で判定不能の4株を除く, 13株中6株が除菌され除菌率46%で, 治療終了時では判定不能の1株を除く16株中8株が除菌され除菌率50%であった。この成績からみると GNB ではきわめてすぐれた成績であったが, GPB ではこれに比しやや効果がおとった。

Table 9 は投与後出現菌を示したものである。治療終了後に7種11株を検出したが, このうち8株が真菌類であった。

(2) 膿尿に対する効果

Table 6. Administration (route, daily dose and duration)

Route	Daily dose (g × time/day)	Duration (days)											No. of cases (%)			
		9	10	11	13	14	15	17	18	19	22	27	28	30		
i. v.	1 × 2		1							2	2	1		1	7	8 (24)
	2 × 2 → 1 × 2	1													1	
	0.5 × 2					1									1	
d. i.	1 × 2			1	1	12	3	1	1		1		1		21	25 (74)
	1 × 3 → 1 × 2				1	2									3	
i. v. + d. i.	2 × 1 → 1 × 2					1									1	1 (3)
Total		1	1	1	2	16	3	1	1	2	3	1	1	1	34	

前立腺炎 3 例を除いた感染症群 22 例に対する膿尿の効果は、Table 10 に示した。5 日目判定で、正常化 5 例、改善 4 例、不変 10 例、不明 3 例で、正常化と改善をあわせた有効率は 19 例中 9 例 47% であった。治療終了時では、正常化 9 例、改善 3 例、不変 8 例、不明 2 例で、有効率は 20 例中 12 例 60% であった。

(3) 総合的臨床効果と有用性

臨床的評果は Table 11 に示すごとく 5 日目で著効 6 例、有効 11 例、やや有効 7 例、無効 1 例で有効以上の有効率は 25 例中 17 例 68% であった。治療終了時では著効 6 例、有効 14 例、やや有効 4 例、無効 1 例で、有効率は 25 例中 20 例 80% であった。このうち細菌性前立腺炎 3 例（急性 2、慢性 1）では、いずれもすぐれた成績で、100% の有効率を得た。詳細は稿を別にして発表する予定である。

臨床的有用性の評価は 0～100 点までの点数表示によった。Table 12 に示したごとく、5 日目の評価では 60～79 点 9 例、80～89 点 4 例、90 点以上 6 例で、合計 25 例中 19 例が 60 点以上であった。このうち 80 点以上は 10 例で全体の 40% であった。終了時の評価では 60～79 点 13 例、80～89 点 2 例、90 点以上 7 例で、合計 25 例中 22 例が 60 点以上でこのうち 80 点以上は 9 例 36% であった。個々の症例について、5 日目と治療終了時の有用性を比較してみると、有用性が増した例は 8 例 32%、変化のなかった例 10 例 40%、減少した例 6 例 24%、不明なもの 1 例 4% であった。

2. 感染防止群

Table 13 に示すごとく、臨床的効果は 5 日目判定で 4 例評価したうち 3 例が有効、1 例がやや有効であった。有効率は 75% である。治療終了時では 5 例評価したうち著効 1 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1

例で、有効率 60% であった。

有用性については 5 日目で 4 例中 3 例が 70 点以上で、80 点以上は 2 例であった。治療終了時では 5 例中 3 例が 70 点以上で、80 点以上は 2 例であった。

3. 安全性

(1) 自他覚的副作用

本剤を投与した 34 例全例で自他覚的異常を認めなかった。

(2) 臨床検査値

末梢血、肝機能、腎機能値を Table 14 に示した。また、PTT、血清アミラーゼ値については Table 15 に示した。このうち本剤との関係を疑われる異常値のみを Table 16 に示した。肝機能に関する異常例 4 例および末梢血における白血球数減少例 1 例がみられた。

肝機能異常は S-GOT のみの上昇が 1 例、S-GOT、S-GPT 上昇が 2 例、S-GOT、S-GPT、AL-P、T-Bil 上昇が 1 例である。いずれも軽度の上昇例で、追跡しえた 2 例では、中止後正常化または下降を示した。白血球数減少の 1 例 (No. 27) は 45 歳女性で右腎周囲膿瘍による腎摘施行後の例である。WBC 7,900 → 6,300 → 2,200 となったが、この例のみ術後 Tobramycin (TOB) 120 mg/日、4 日間を併用しており、因果関係はないと思われる。TOB 中止 10 日後、CAZ 中止 7 日後に WBC は 6,100 と正常に復した。

PTT と血清アミラーゼについては、PTT を検討した 9 例について投与前後特記すべき異常をみなかった。血清アミラーゼは 7 例について検討したがいずれも正常範囲の変動であった。

Table 7-1. Clinical evaluation

Case No.	Treatment				Examination day (start of administration = 0)	Bacteria *		Leuco-cyte *
	Daily dose (g x time)	Route	Duration (day)	Total dose (g)		Species**	Count (/ml)	
1	1 x 2	d.i.	17	34	0	C. diversus Enterococcus C. albicans	> 10 ⁷	+++
					5	C. diversus Enterococcus C. albicans	> 10 ⁷	+++
					12	Enterococcus C. albicans	< 10 ³	+++
2	1 x 2	d.i.	14	28	0	E. coli Serratia P. aeruginosa	10 ⁵	+++
					5	(-)		+
					13	(-)		-
3	1 x 2	d.i.	14	28	0	P. aeruginosa	10 ⁵	+++
					5	P. aeruginosa	5 x 10 ⁴	+++
					14	C. albicans	5 x 10 ⁴	+++
4	1 x 2	d.i.	14	28	0	P. aeruginosa	10 ⁷	++
					5	C. tropicalis	10 ⁶	++
					14	C. tropicalis	10 ³	+
5	1 x 2	d.i.	13	26	0	P. aeruginosa Enterococcus	> 10 ⁷	+++
					5	C. krusei	10 ³	+
					14	P. aeruginosa P. maltophilia Enterococcus	10 ⁷	±
6	1 x 2	d.i.	18	36	0	P. aeruginosa Enterococcus	10 ⁷	++
					5	P. aeruginosa P. maltophilia Enterococcus S. epidermidis	10 ⁷	++
					13	Enterococcus C. toropicalis	10 ⁵	+
7	1 x 2	d.i.	15	29	0	P. aeruginosa	10 ⁷	+
					5	S. aureus	10 ³	+
					14	(-)		+

for 27 infected cases

Bacteriological response		Clinical evaluation by doctor		Clinical usefulness		Laboratory abnormal value	Side effect
Early phase judge (5 - 7 days)	Final judge	Early phase judge (5 - 7 days)	Final judge	Early phase judge (5 - 7 days)	Final judge		
Unchanged	Decreased	Fair	Good	59	70	None	None
Eliminated	Eliminated	Excellent	Excellent	81	100	None	None
Unchanged	Replaced	Poor	Poor	35	31	None	None
Replaced	Replaced	Good	Good	69	75	None	None
Replaced	Unchanged	Good	Fair	69	60	S-GOT S-GPT	None
Unchanged	Unchanged	Fair	Good	52	68	None	None
Replaced	Eliminated	Excellent	Excellent	90	90	None	None

Table 7-2. Clinical evaluation

Case No.	Treatment				Examination day (start of administration = 0)	Bacteria *		Leuco-cyte *
	Daily dose (g x time)	Route	Duration (day)	Total dose (g)		Species**	Count (/ml)	
8	1 x 2	d.i.	14	28	-1	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	+++
					5	<i>S. faecalis</i>	10	++
					14	(-)		+
9	1 x 2	d.i.	28	56	-1	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	+++
					5	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	+++
					27	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	+++
10	1 x 2	d.i.	11	22	-1	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	++
					5	(-)		-
					11	(-)		-
11	1 x 2	d.i.	14	28	0	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	+
					5	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	-
					13	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	-
12	1 x 2	i.v.	22	44	-1	GPC, GPR	10 ⁵	±
					5	(-)		+
					22	<i>C. albicans</i>	10 ⁴	
13	1 x 2	d.i.	14	28	0	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	+++
					5	(-)		+++
					13	(-)		-
14	1 x 2	d.i.	14	28	0	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	+++
					5	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	+
					14	<i>C. albicans</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁵	+
15	1 x 2	d.i.	14	28	0	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	+
					5	<i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	
					14	(-)		
16	1 x 3 1 x 2	d.i.	5 9	33	-2	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	+++
					5	(-)		+
					?	(-)		-

for 27 infected cases

Bacteriological response		Clinical evaluation by doctor		Clinical usefulness		Laboratory abnormal value	Side effect
Early phase judge (5 - 7 days)	Final judge	Early phase judge (5 - 7 days)	Final judge	Early phase judge (5 - 7 days)	Final judge		
Decreased	Eliminated	Good	Good	70	70	None	None
Unchanged	Unchanged	Fair	Fair	50	50	None	None
Eliminated	Eliminated	Fair	Good	70	70	None	None
Replaced	Replaced	Fair	Fair	60	60	None	None
Eliminated	Replaced	Good	Good	70	70	None	None
Eliminated	Eliminated	Good	Good	70	80	None	None
Unchanged	Unchanged	Fair	Fair	50	50	None	None
Unchanged	Eliminated	Good	Good	60	70	None	None
Eliminated	Eliminated	Excellent	Excellent	90	100	None	None

Table 7-3. Clinical evaluation

Case No.	Treatment				Examination day (start of administration = 0)	Bacteria *		Leuco-cyte *
	Daily dose (g x time)	Route	Duration (day)	Total dose (g)		Species**	Count (/ml)	
					1	<i>P. aeruginosa</i> Enterococcus	10 ⁷	++
17	1 x 2	d.i.	14	28	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. pseudo-</i> <i>alcaligenes</i> Lactobacillus	10 ³	++
					13	Enterococcus <i>C. krusei</i>	10 ⁷	++
					0	Enterococcus <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	++
18	1 x 2	d.i.	14	28	5	Unknown		-
					14	Enterococcus <i>C. albicans</i>	10 ³	
					-3	<i>C. albicans</i> A	10 ⁶	++
19	1 x 2	i.v.	19	37	4	<i>C. albicans</i> A	> 10 ⁶	++
					22	<i>C. tropicalis</i>	> 10 ⁶	
					0	<i>M. morgani</i>	10 ⁵	
20	1 x 2	i.v.	22	44	5	(-)		±
					21	(-)		
					0	Enterococcus <i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i>	10 ⁴	++
21	1 x 2	d.i.	14	28	5	Unknown		
					14	<i>C. albicans</i>	10 ⁷	+
					-2	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	
22	1 x 3 1 x 2	d.i.	3 11	31	6	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	-
					13	<i>S. faecalis</i> Candida	10 ⁵	+
					0	<i>K. pneumoniae</i> ¹⁾	10 ⁷	+++
23	2 x 1 1 x 2	i.v. d.i.	1 13	28	4	<i>S. faecalis</i> ²⁾ <i>K. pneumoniae</i> ³⁾	< 10 ³	++
					13	Unknown		+++

for 27 infeted cases

Bacteriological response		Clinical evaluation by doctor		Clinical usefulness		Laboratory abnormal value	Side effect
Early phase judge (5 - 7 days)	Final judge	Early phase judge (5 - 7 days)	Final judge	Early phase judge (5 - 7 days)	Final judge		
Unchanged	Unchanged	Good	Good	71	69	None	None
Indeterminate	Unchanged	Good	Good	70	70	S-GOT S-GPT	None
Indeterminate	Indeterminate	Unevaluabe	Unevaluabe	Unevaluabe	Unevaluabe	None	None
Eliminated	Eliminated	Good	Good	90	70	S-GOT	None
Indeterminate	Unchanged	Fair	Good	Unevaluabe	73	None	None
Unchanged	Unchanged	Excellent	Excellent	94	93	None	None
Decreased	Indeterminate	Excellent	Excellent	100	100	None	None

Table 7-4. Clinical evaluation

Case No.	Treatment				Examination day (start of administration = 0)	Bacteria *		Leuco-cyte *
	Daily dose (g x time)	Route	Duration (day)	Total dose (g)		Species**	Count (/ml)	
24	2 x 2 1 x 2	i.v.	1 8	20	0	<i>E. coli</i> ⁴⁾	10 ⁵	+++
					4	<i>S. hominis</i> ⁵⁾	10 ⁶	+
					8	<i>S. faecium</i> ⁶⁾	10 ⁴	±
25	1 x 2	i.v.	10	20	0	GPC	< 10 ³	++
					5	(-)		++
					9	(-)		+
26	1 x 2	i.v.	27	36	0	<i>S. faecalis</i>		
					5	(-)		
					28	<i>S. faecalis</i>		
27	1 x 2	d.i.	22	44	0	(-)		+
					7	(-)		
					21	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	

* Specimen: No. 1 - No. 22, No. 27: Urine
No. 23 - No. 25: EPS
No. 26 PUS

** MIC (μg/ml) of CAZ with inoculum of CFU/ml
1) < 0.1, 2) > 200, 3) < 0.1, 4) < 0.1, 5) 6.25, 6) 50

考 察

今回のわれわれの臨床的検討のおもな目的は、UTI薬効評価基準による薬効評価を目的としたものではない。泌尿器科領域で扱う広い範囲の対象のなかから、CAZの治療が必要または適切であろうと思われる症例を選択し、主治医の立場からみた治療効果と10日以上投与した際の安全性の評価をおこなうことがおもな目的である。

まず治療対象の選択については、CAZの抗菌剤としての特長を生かすような対象に限定するようプロトコールを設定した。その内容については対象の項に述べたごとく、基礎疾患が中等症または重症でUTIを主とした感染症やmajor surgery後の術後感染防止である。起炎菌は*P.aeruginosa*によるものを多く扱った。このような対象疾患に対してCAZが有用であろうと考えた根拠は、本剤が従来から難治である*P.aeruginosa*, *S.marcescens*を含むGNBのほとんどの菌種に対して既存の同系剤にまさる強い抗菌活

性を示すこと^{1,2)}、また、Cephem剤のもっとも大きな利点である選択毒性にすぐれ、患者にはきわめて安全性が高いことである。

治療対象とした34例のうち27例はUTIを主とする感染例であり、7例は感染防止として投与したものである。全体の症例のうち基礎疾患についてはなんらかの悪性腫瘍が関与しているもの20例59%で、割合として大きな部分を占めている。したがって手術内容も多くの例が悪性腫瘍を主対象としたmajor surgeryであった。これらを要約すると、対象とした宿主条件として悪性腫瘍を背景にした手術例が主体であり、起炎菌が難治性のものが多かったため、抗菌剤として抗菌力にすぐれ、低毒性のものが必要とされた。ただし、感染群の中には基礎疾患の認められない細菌性前立腺炎が3例含まれている。これらの症例を含めた理由は、いづれも入院の上治療が10日以上必要であろうと考えたからで、効果判定とともに安全性の評価の対象に加えた。以上、対象疾患の選択とCAZによる治療の適応についての根拠を示した。つぎに、実際に治療対象と

for 27 infected cases

Bacteriological response		Clinical evaluation by doctor		Clinical usefulness		Laboratory abnormal value	Side effect
Early phase judge (5 - 7 days)	Final judge	Early phase judge (5 - 7 days)	Final judge	Early phase judge (5 - 7 days)	Final judge		
Replaced	Replaced	Excellent	Excellent	100	100	None	None
Indeterminate	Indeterminate	Good	Good	84	90	None	None
Indeterminate	Indeterminate	Unevaluable	Unevaluable	Unevaluable	Unevaluable	None	None
Indeterminate	Indeterminate	Good	Good	84	80	WBC	None

なった症例が適切であったかどうかについて検討する。感染群 27 例の中では *S. faecalis*, *S. epidermidis* といった GPC 感染や *C. albicans* などの適応外菌種による感染例が数例含まれており、かならずしもすべてが適切であったとはいえないが、概略的にはほぼ目的通りであったといつてよい。感染防止を目的として投与した 7 例はいずれも major surgery の術後、たとえば膀胱全摘後、リンパ漏などのため長期ドレーン設置を必要とする症例で、すぐれた抗菌剤の投与が必要と考えられたものである。抗菌剤の防止的投与に対して、臨床家の間ではいまだ統一的基準はないが、その必要性については主治医の判断に基づいておこなうのが常道であり、その判断は宿主条件、手術内容、院内感染の動向などを根拠とし、総合して下すべきである。このうち、われわれがとくに重視すべき点としてあげたいことは宿主条件では過去の感染症歴であり、院内感染菌では *Serratia* と *P. aeruginosa* の検出率である¹⁾。感染症歴ではとくに分離菌種を詳しく把握する必要がある。GNB のうち第 1, 第 2 世代 Cephem 剤に耐性

を示す菌種、すなわち、インドール陽性変形菌群、*Serratia*, *P. aeruginosa*, NF-GNR などの感染歴のある症例は本剤のもっとも妥当な適応症といえる。院内感染菌では *Serratia* と *P. aeruginosa* の検出率があわせて 30% 以上であれば汚染状況がいちじるしいと考えられ、こうした環境の中での術後管理は抗菌剤投与が必要で、この場合も GAZ が第 1 選択として用いられてよい。

投与量と投与回数についてはほとんどの症例が 1 日 1 g × 2 回で、期間は 14 日をピークとして 9 ~ 30 日にわたっていた。今回の検討例では化学療法が life saving に直結する症例がなかったため、1 日投与量としては 2 g という標準量であったが、汚染手術例の術後敗血症といった生命に直結する感染例では 1 日 4 ~ 6 g 程度まで増量が必要かつ可能であると思われる。投与回数については臨床経過の観察により主治医が決定すべきであるが、今回は難治性疾患を対象とすること、長期間の安全性の確認をおこなうことが主目的であったため、標準を 14 日と定めた。これが適切で

Table 8. Bacteriological response of clinical isolates

Isolate	No. of strains	On day 5			On final day		
		Eradicated (Eradication rate*)	Persisted	Unknown	Eradicated (Eradication rate*)	Persisted	Unknown
GNB	E. coli	2 (100)			2 (100)		
	C. diversus		1		1 (100)		
	K. pneumoniae		1		1 (100)		
	M. morgani	1 (100)			1 (100)		
	P. aeruginosa	5 (63)	3		7 (88)	1	
	S. marcescens	1 (100)			1 (100)		
	Serratia	1 (100)			1 (100)		
	Subtotal	15	10 (67)	5	0	14 (93)	1
GPB	S. epidermidis	2 (67)	1	1	4 (100)		
	S. faecalis		4		1 (25)	3	
	Enterococcus	2 (50)	2	2	1 (17)	5	
	GPC	1 (100)		1	1 (100)		1
	GPR	1 (100)			1 (100)		
	Subtotal	17	6 (46)	7	4	8 (50)	8
Total	32	16 (57)	12	4	22 (71)	9	1
C. albicans	2		1	1		2	
C. tropicalis	1			1	1 (100)		
Grand total	35	16 (55)	13	6	23 (68)	11	1

$$* \text{ Eradication rate (\%)} = \frac{\text{Eradicated}}{\text{Eradicated} + \text{Persisted}} \times 100$$

Table 9. Strains appeared after CAZ treatment

Isolate	No. of strains
P. maltophilia	1
S. faecalis	1
S. faecium	1
C. albicans	4
C. tropicalis	2
C. krusei	1
Candida	1
Total	11

あったかいは個々の症例によって異なるので結論的なことはいえない。一部の症例ではもっと早期に他剤に変更した方が好ましかった例もあるが、総体的に主治医の裁量に基づいておこなった治療としては、効

果との関連からみて多くが妥当であったと評価してよいと考えられる。

効果判定はもっともむつかしい点である。とくに感染防止効果となると客観的指標となるものがほとんどないので、主治医の判断に基づき判定をおこなった。先にも触れたようにこの臨床検討では、薬効を単に細菌学的反応、消炎効果に求めたのではなく、これらを参考として治療上有用であるかを問うものであるから、判定のうえでも客観的指標のみによらず主観による判断を大幅に組み込んである。したがって、今回の評価は個々の基礎疾患の重症度および臨床経過から、薬剤の有用性を主治医が印象として把らえたものである。このような評価の妥当性については、多くの意見があるが、従来の判定基準の客観的指標のみでは宿主条件に対する配慮が欠けている要素があるので、今回の検

Table 10. Response of pyuria (22 cases)

	Cleared	Decreased	Unchanged	Unevaluable*	Response rate** (%)
On day 5	5	4	10	3	47
On final day	9	3	8	2	60

* Pyuria less than 5 cells/hpf or microscopic examination was not carried out.

$$** \text{ Response rate} = \frac{\text{Cleared} + \text{Decreased}}{\text{Cleared} + \text{Decreased} + \text{Unchanged}} \times 100$$

Table 11. Clinical evaluation

Clinical evaluation Examination day	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)
	Early phase judge (5 - 7 days)	6	11	7	1
Final judge	6	14	4	1	20/25 (80)

$$* \text{ Efficacy rate} = \frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{Excellent} + \text{Good} + \text{Poor}} \times 100$$

Table 12. Clinical usefulness

Clinical usefulness Examination day					Usefulness rate (%)	
	- 59	60 - 79	80 - 89	90 - 100	60 - 100	80 - 100
Early phase judge (5 - 7 days)	6	9	4	6	19/25 (76)	10/25 (40)
Final judge	3	13	2	7	22/25 (88)	9/25 (36)

討で宿主条件を明確に示したうえで評価したことは、それなりに有意義であったと考えられる。感染症群の治療成績について細菌学的見地からみると、*P. aeruginosa*をはじめとするGNB感染に対してはすぐれた効果を認めたが、GPB感染に対してはおとっていた。こうした結果はこれまでの報告とよく一致している⁷⁾。膿尿に対する効果は治療終了時60%と、複雑性UTIとしては妥当な効果である。

細菌学的効果と膿尿効果の有効率を5日目、治療終了時と比較すると、それぞれ55%と68%、47%と60%で、終了時が5日目よりややすぐれた成績で、長期投与の効果が示されている。なお、5日目に比べて、それ以後の膿尿の増加をみた例がないことは長期投与の

有効性をうかがう1資料と考えられる。膿尿の変化のない例で、真菌との混合感染や真菌による菌交代が多いことは、基礎疾患の難治性の高さの指標としてとらえるべきものと考えられる。臨床的有用性について、60点以上の症例は5日目19例76%に対して、治療終了時22例88%であった。感染防止群では評価した例数が少なく結論的なことはいえないが、5日目と治療終了時の判定では有用性において差がみられなかった。有効率としてはそれぞれ75%、60%で満足すべき結果であった。両群を含めて個々の例をみると、有用性が増した例が9例32%に認められ、この面からも長期投与の利点がうかがえるが、反面減少した例が6例21%であることも臨床家にとって充分留意すべきことであ

Table 13. Clinical evaluation

Case No.	Treatment				Examination day (start of administration = 0)	Bacteriuria		Pyuria
	Daily dose (g X time)	Route	Duration (day)	Total dose (g)		Species	Count (/ml)	
28	1 x 2	d.i.	15	29	0	<i>E. coli</i>	< 10 ³	-
					4	(-)		++
					13	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	-
					0	(-)		±
29	1 x 3 1 x 2	d.i.	3 10	29	5	(-)		±
					14	(-)		+
					-1	GPC	< 10 ³	
					3	(-)		-
30	1 x 2	i.v.	30	60	33	<i>S. faecium</i> <i>C. albicans</i> A	10 ⁴	
					-2	Unknown		++
					5	(-)		±
					13	(-)		-
31	1 x 2	d.i.	14	28	0	(-)		
					5	(-)		±
					13	(-)		-
					0	(-)		
32	1 x 2	i.v.	19	37	5	(-)		-
					19	Unknown		
					0	(-)		+
					4	(-)		+
33	1 x 2	d.i.	15	30	15	(-)		-
					-1	(-)		+
					4	(-)		+
					15	(-)		-
34	0.5 x 2	d.i.	14	14	4	(-)		-
					13	(-)		-

on 7 non-infected cases

Clinical evaluation by doctor		Clinical usefulness		Laboratory abnormal value	Side effect
Early phase judge (5 - 7 days)	Final judge	Early phase judge (5 - 7 days)	Final judge		
Good	Good	70	70	None	None
Good	Good	90	90	None	None
Unevaluable	Unevaluable	Unevaluable	Unevaluable	None	None
Good	Excellent	82	89	S-GOT S-GPT Al-P T-Bil	None
Unevaluable	Unevaluable	Unevaluable	Unevaluable	None	None
Unevaluable	Poor	Unevaluable	40	None	None
Fair	Fair	59	59	None	None

Table 14-1. Laboratory findings before, during and after therapy

Normal value	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)			Hb (g/dl)			Ht (%)			WBC (/mm ³)			Pt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		
	M420 - 540 F360 - 480			M16 \pm 2 F14 \pm 2			M38 - 52 F34 - 44			4000 - 9000			10 - 25		
Case No.	B*	D*	A*	B	D	A	B	D	A	B	D	A	B	D	A
1	415	392	410	11.8	10.7	11.2	38.9	34.0	37.6	5200	3400	5000	26.8	28.7	24.7
2	515		526	15.9		15.9	46.0		45.8	4900		4500	28.7		23.2
3	305	310	327	9.0	8.9	9.3	26.2	26.5	27.7				28.7	30.8	15.1
4	387	374	389	11.5	11.2	10.9	35.7	36.2	37.3	9500	5200	5500	23.4	39.6	33.3
5	350	378	372	10.1	11.1	11.1	35.4	37.5	37.5	6200	6900	3300	25.2	37.9	36.3
6	398	377	381	11.9	10.9	11.6	39.0	38.4	39.4	6700	5400	6300	36.3	32.1	29.1
7	351	333	363	9.5	9.4	9.8	32	34	31.5	10100	10700	8300	61.9	55.5	52.9
8	406	406	413	11.9	12.3	12.4	36.6	36.6	37.6	8400	6400	7400	31.4	25.1	21.0
9	248	368	260	6.8	10.8	7.6	22.4	32.8	23.7	8800	6800	4900	21.6	17.6	22.5
10	419		423	12.1		12.1	35.5		36.0	6100		7900	33.1		23
11	377	317	343	11.8	9.7	10.7	35.8	30.2	32.9	4100	7500	5700	38.5	30.7	45.9
12	495	487	476	14.6	15.1	14.9	42.8	44.5	44.1	9900	11500	10900	28.4	33.1	40.8
13	457		436	13.1		12.9	38.9		37.6	6400		7000	42.1		37.5
14	330	287	262	9.8	8.9	8.3	30.5	27.0	25.1	4400	2900	4100	29.0	12.9	4.1
15	387	303	254	12.0	9.6	8.0	36.0	38.1	24.0	7600	8800	3700	17.0	22.4	19.9
16	496	493	386	14.5	14.3	11.4	43.5	41.5	34.0	7700	23300	12200	26.7	34.9	31.7
17	426	424	438	13.0	12.3	13.5	38.7	37.7	40.4	7600	4800	5500	16.8	19.4	23.2
18	330	355	351	9.8	10.7	10.3	32.3	35.5	34.3	4800	4700	5500	39.7	33.8	18.8
19	475	457	481	14.4	13.2	14.3	40.5	38.9	39.8	9700	6200	7100	38.8	21.6	
20	526	431	400	15.9	13.0	11.6	45.8	37.9	33.5	15800	16500	5700	28.7	55.8	33.2
21	348	330	319	9.6	9.0	8.8	30.7	30.0	29.5	8800	6200	5000	32.8	43.1	25.9
22	416	409	362	13.1	12.0	11.0	39	38	34	5500	5300	4100	6.0	29.9	33.5
23	456	473	432	15.6	16.0	14.7	45.4	45.4	42.3	12000	6200	7200	9.3	14.9	15.6
24	515	524	527	15.8	16.7	16.5	16.2	47.8	48.2	5700	7900	9600	14.7	22.6	26.7
25	516	532	522	15.7	16.3	16.0	45.4	46.6	46.4	5900	5400	6200	15.0	14.4	14.5
26	307	257	277	9.0	7.6	7.7	26.9	22	23.7	4500	12900	12200	20.1	8.8	15.9
27	449	445	458	10.3	10.3	11.8	35	36	39	7900	6300	2200	22.6	23.0	20.8
28	448	443	471	10.3	11.1	11.4	32	35	34	6200	6500	4500	48	28.9	34.4
29	387	363	367	12.6	12.1	11.9	36.8	35.5	36.3	9900	10200	7500	16.9	15.6	17.0
30	431	424	428	14.4	13.3	13.0	40.3	38.3	37.0	6700	8200	6900	29.5	20.9	
31	460	512	454	14.7	16.3	14.0	46	48	41	9300	8200	9800	19.1	21.3	29.5
32	419	413	440	14.1	13.1	4.4	38	37.7	39.9	11800	8400	7200	20	22.5	35.5
33	323	293	396	10.5	9.2	12.8	30.9	27.9	38.0	6600	6700	9400	27.2	27.5	20.1
34	452	423	433	11.3	10.6	10.5	32.9	31.0	31.4	5600	11000	4700	23.0	32.5	36

Table 14-2. Laboratory findings before, during and after therapy with CAZ

Normal value	S-GOT (mU)			S-GPT (mU)			Al-P (KAU)			T-Bil (mg/dℓ)			BUN (mg/dℓ)			S-Cr (mg/dℓ)			
	2 - 19		2 - 17		2.5 - 10.0		0.2 - 1.0		2.5 - 10.0		0.6 - 1.7								
Case No.	B	D	A	B	D	A	B	D	A	B	D	A	B	D	A	B	D	A	
1	18	16	19	22	19	22	22.7	20.4	20.4	0.3	0.3		24.3	18.4	15.6	0.9	1.0	0.9	
2	9		12	6		9			6.1	0.6		0.5	12.1		14.5	0.9		0.8	
3	9	11	7	4	3	3	3.8		3.2	0.4	0.4	0.5	22.4	27.2	23.6	0.9	0.8	0.8	
4	23	24	17	28	31	15	24.5	23.4	20.6				10.0	7.4	6.9	1.1	0.8	0.8	
5	13	27	68	13	29	81							14.6	10.9	15.9	1.2	0.8	1.0	
6	9	8	10	9	9	10	26.9	26.8		0.5	0.5	0.5	7.2	7.0	9.6	0.5	0.5	0.7	
7	18	15	22	8	12	18	10.5	8.7	10.6	0.2	0.4	0.3	7.5	12.6	12.3	0.6	1.1	0.8	
8	16	19	17	9	11	9	6.8	6.2	5.6	0.4	0.5	0.5	7.6	5.5	7.7	0.8	0.8	0.8	
9	8	6	7	3	1	1				1.0	0.9	0.7	25.8	43.2	38.9	4.1	6.1	9.2	
10	15	11	20	15	8	11			10.8	0.5	0.6	0.2	12.0	15.7	12.1	1.6	1.4	0.5	
11	18	101	18	5	23	10				0.4	0.8	0.4	13.5	20.1	14.9	0.9	0.7	0.6	
12	13	17	13	6	13	8	8.2	9.4	9.3	0.3	0.4	0.3	16	18	18	1.1	1.0	1.0	
13	17	13	17	14	19	13	13.3			0.7	0.9	0.6	16.4	14.0	9.2	1.0	1.0	0.9	
14	7		15	6		5	5.6		5.3	0.3		0.7	10.4		10.0	1.0		1.0	
15	14	28	24	4	22	20	3.8			0.3	1.2	0.7	15.9	43.0	25.0	0.9	0.9	0.6	
16	14	29	16	4	16	19	5.1	5.1	4.1				14	12	10	1.1	1.4	0.8	
17	16	25	19	11	11	12	23.8	21.3	24.2	0.9	0.3	0.5	13.3	10.1	12.4	0.9	0.7	0.7	
18	41		64	43		77	13.4		17.0	0.7		0.5	10.5		8.4	0.6		0.7	
19	8		20	3		18	5.6		6.5	0.3		0.3	13	11	13	1.1		1.0	
20	9	13	40	7	5	7	3.8	5.9	3.0	0.9	0.9	1.0	22	22	14	1.0	1.3	1.1	
21	61	22	24	41	20	16	28.7		20.7	0.3		0.4	23.4	9.6	7.6	1.2	0.8	0.8	
22	23	18	12	13	12	9	6.3	6.6		0.53	0.84	0.65	10.3	16.9	13.6	1.0	0.8	1.2	
23	10	17		5	15		7.5	7.6		1.4	0.7		10	11		1.2	1.4		
24	33	29	22	38	52	50	10.7	10.5	7.9				12	11		1.3	1.0		
25	16	19	20	33	45	37	5.8	5.8	6.2				15	20	13	1.2	1.2	1.1	
26	44	50	116	68	27	83	3.5	10.3	19.9	1.0	0.8	0.6		101					
27	13	13	12	7	6	8	8.7	9.3	13.0	0.63		0.65	11.7	8.0	11.7	0.8	0.6	0.8	
28	11	22	15	10	24	15	7.3	7.0	6.6	0.4	0.4	0.4	13.2	7.0	16.5	0.7	0.6	0.7	
29	15	19	11	7	14	5	12.8	18.1	14.8				9	6	7	0.7	0.6	0.5	
30	16	11	15	17		19	5.6		6.9	0.5		0.5	11	16	13	1.0		1.0	
31	15	19	37	16	24	59	7.0	6.4	11.2		0.54	0.54	16.4	18.2	17.0	1.1	1.0	0.9	
32	18	13	11		9	8		6.9	7.0		0.9	0.8	17	18	15		1.3	1.2	
33	19	27	24	11	10	9					0.7	0.6	0.6	20.2	14.0	13.6	1.5	1.2	1.2
34	15	16	20	10	14	15					0.9	0.4		14.1	10.0	13.4	1.0	0.7	0.7

Table 15. Laboratory findings before, during, and after therapy

Normal value	PTT			S-Amil		
	11 - 15 (sec)			70 - 210 (Somogi unit)		
Case No.	B*	D*	A*	B	D	A
8	15.2		15.3			
9	15.7		15.9	82		141
10	15.4		16.2			
13				82		102
14	14.7	15.4		120	112	138
15	15.2		14.7			
16 ¹⁾				111	91	106
22	11.9	11.6	10.6			
27 ²⁾	12.2		11.8	125		348
29 ¹⁾				57	67	95
31		12.2	9.8			
33	15.9		15.2	144		187

S-Amil: 1) Case No. 16, 29

Normal value 70 - 240 IU

2) Case No. 27

Normal value 105 - 440 IU

* B: Before

D: During

A: After

Table 16. Clinical abnormal values

Case No.	Item	Follow up*	Relation to drug
5	S-GOT 13 → 27	→ 68 (3 days)	Probable
	S-GPT 13 → 29	→ 81 (3 days)	
18	S-GOT 41 → 64	→ 47 (4 days)	Possible
	S-GPT 43 → 77	→ 62 (4 days)	
20	S-GOT 9 → 13 → 40	→ 15 (16 days)	Possible
27	WBC 7900 → 6300 → 2200	→ 6100 (7 days)	Definitely not
31	S-GOT 15 → 19 → 37		Possible
	S-GPT 16 → 24 → 59		
	Al-P 7.0 → 6.4 → 11.2		
	T-Bil 0.54 → 1.35 → 0.54		

* Days after completion of CAZ treatment

る。この原因には基礎疾患の重症度や管理の悪さなどが考えられるが、薬剤の選択にも責があると思われる。

安全性について、自覚的副作用を1例も認めなかったことは特筆すべきことである。Phase II studyまでの過程で本剤によるおもな自覚的副作用としてあげられているものは、アレルギー症状(1.4%)、消化器症状(0.5%)など¹⁰⁾であるが、このうち注意を要

するものは消化器症状の下痢である。近年 Cephem系抗菌剤は抗菌活性がいちじるしく増強されており、胆汁を介して腸管に排泄され、腸内フローラに大きな変動を与え下痢を発生させることが知られている¹¹⁾。今回の検討ではこうした例は1例も見られず問題とすべき点はなかった。本剤は第3世代 Cephem 剤の中では下痢発症の頻度が少ないように思われた。

臨床検査値はとくに入念に検討をおこない、投与前

Table 17-1. Cases with long-term administration of other third generation cephalosporins

Drug	Diagnosis		Treatment		Evaluation	Side effects
	Underlying condition	Daily dose (g × time)	Route	Duration (day)		
CTX	C. C. P Bladder cancer, VUR	1 × 2	iv	10	Poor	-
	C. C. P Hydronephrosis (post-ope)	1 × 2	iv	13	Moderate	-
LMOX	C. C. C	1 × 2	di	18	UT1 : Moderate	-
	N. B.				Dr : Excellent	
CZX	Prostatitis	1 × 2	di	14	Excellent	-
	Bladder neck contracture					
	Prostatitis	1 × 2	di	14	Excellent	-
	Bladder tumor TUR					
	Prostatitis	0.5 × 2	di	10	Unknown	-
	Prostatic tumor DIC					
Epididymitis	1 × 2	di	10	Good	-	
Bladder neck contracture						
CPZ	C. C. P	1 × 2	iv	13	Moderate	-
	Vesicovaginal fistula Uterus cancer (post-ope)					
	C. C. P	1 × 2	iv	11	Excellent	-
	Ureterostomy Bladder tumor					
	C. C. P	1 × 2	iv	10	Good	-
	Nephrostomy, Renal stone					
	C. C. P	1 × 2	iv	10	Poor	-
	Nephrostomy, Renal stone					
	C. C. P	1 × 2	iv	10	Poor	-
	Nephrostomy, Hydronephrosis					
	UT1	1 × 2	iv	10	Poor	-
	Post-prostatectomy					
	UT1	1 × 2	iv	10	Poor	-
	Post-prostatectomy					
C. C. P	1 × 2	iv	10	Poor	-	
Bladder tumor, Ileal conduit						
C. C. P	1 × 2	iv	10	Excellent	-	
Bladder tumor, Ileal conduit						

・中ならびに治療終了時に可能な限り検査をおこなった。

臨床検査値では、肝機能に関する異常値を4例、白血球数減少の疑い1例を認めたが、いずれも軽度で一過性であり、追跡した例では中止後回復している。このうち白血球数の減少例は他剤との併用もあり、本剤との関連性はないと思われる。このほかに PTT、血清アミラーゼを一部の症例で測定したが、全例に特筆すべき異常は認めなかった。

以上、自覚的副作用、臨床検査等の検討では、本剤の長期投与における安全性に特筆すべき問題点はなかった。

最後に内外において、今回のわれわれと同様な検討がおこなわれているかどうかという点について若干の文献的検索をおこなった。最近では、荒川など¹²⁾が複雑性尿路感染症14例に CAZ を14日間投与した報告がみられ、*P. aeruginosa*, *S. marcescens* などの感染症に有効であったと述べているが、5日間と14日間との間

Table 17-2. Cases with long-term administration of CAZ

Drug	Diagnosis		Treatment			Evaluation	Side effects
	Underlying condition		Daily dose (g × time)	Route	Duration (day)		
CAZ		C. C. C Prostatic carcinoma	0.5 × 2	di	10	Moderate	—
		C. C. C Metastatic bladder tumor	0.5 × 2	di	10	Moderate	—
		C. C. C N. B	1 × 2	di	10	Moderate	—
		C. C. P Ileal conduit	1 × 2	di	10	Poor	—
		Acute pyelonephritis Bilateral renal stone	1 × 2	di	10	Moderate	—
		C. C. P Bladder tumor, Colonic conduit	1 × 2	di	10	Excellent	—
		C. C. P Bilateral hydronephrosis	0.5 × 2	di	10	Moderate	—
		C. C. C Urethral stricture	1 × 2	di	10	Moderate	—
		C. C. P Polycystic kidney	1 × 2	di	10	UT1 : Moderate Dr : Good	—
		C. C. C Urethra trauma	1 × 2	iv	21	UT1 : Poor Dr : Fair	—
		C. C. P Renal stone	1 × 2	di	21	UT1 : Moderate Dr : Good	—
		C. C. P Renal stone	1 × 2	di	10	UT1 : Excellent Dr : Excellent	—

の有効性にはあきらかな結論を得ていない。また、安全性に関してはとくに問題となる点はなかったとしている。このほか、CAZ および最近国内で開発された類縁の抗菌剤の Phase II study の症例から 10 日間以上同一剤が投与されている例を集めた (Table 17)。これらのなかかわれわれが検討した症例も含まれているが、それらを含め全例ともとくに報告者によるコメントがなく、投与理由はあきらかにされていない^{7,13-19)}。おそらく疾患によって主治医が適当と判定したものであろう。少なくともわれわれのものは今回の検討対象と同様のものではなかった。内服薬、注射薬を含めて抗菌剤全般についての長期治療の意義、有効性、有用性については、なお今後の検討課題となるべきものであるとの印象をうけた。

結 語

泌尿器科領域で34例の複雑性因子が多く、かつ重症な感染症の治療や感染防止に CAZ を 9~30 日にわ

たって投与した。もっとも頻度の高かったのは当初標準と定めた14日投与群であった。この結果、CAZ は有効性および有用性の両方の観点から、長期投与を必要とする症例において選択すべき薬剤のひとつに成りえるものであると考えられた。

文 献

- 1) Wise R, Andrews JM and Bedford KA: Comparison of in vitro activity of GR 20263, a novel cephalosporin derivative, with activities of other betalactam compounds. *Antimicrob. Agents Chemother* 17:884~889, 1980
- 2) Harper PB, Kirby SM and O'Callaghan CH: In vitro properties of GR20263- a highly active broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th IGC and the 19th ICAAC* 1: 269

- ～271, 1980
- 3) Verbist L and Verhaegen J: GR20263, a new aminothiazolyl cephalosporin with high activity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 17: 807～812, 1980
 - 4) O'Callaghan CH, Acred P, Harper PB, Ryan DM, Kirby SM and Harding SM: GR20263, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Antimicrob Agents Chemother* 17: 876～883, 1980
 - 5) Harper PB and Kirby SM: The in vitro properties of GR20263- a highly active broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Drugs Exptl Clin Res* 7: 179～187, 1981
 - 6) Harding SM, Monro AJ, Thornton JE, Ayrton J and Hogg MIJ: The comparative pharmacokinetics of ceftazidime and cefotaxime in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 8 (Suppl. B): 263～272, 1981
 - 7) 鈴木恵三・長久保一朗・小川 忠・置塩則彦・名出頼男・藤田民夫・浅野晴好・松井基治: 複雑性尿路感染症に対する Ceftazidime (SN401) の基礎的検討ならびに臨床的評価. *Chemotherapy* 31 (S-3): 511～524, 1983
 - 8) 河村信夫・日原 徹・宮北英司・川嶋敏文・長田恵弘・勝岡洋司・木下英親・松下一男・大越正秋: 複雑性尿路感染症に対する Ceftazidime と Cefoperazone の比較検討. *感染症学雑誌* 投稿中
 - 9) 鈴木恵三・名出頼男: 感染予防の適応-5 泌尿器科領域. *臨床医* 10 (3): 448～451, 1984
 - 10) 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I. SN401 (Ceftazidime) 東京, 1982
 - 11) 島田 馨: *Clostridium difficile* の腸炎. *感染症学雑誌* 55: 787～789, 1981
 - 12) 荒川創一・片岡陳正・守殿貞夫・石神襄次・三田俊彦・寺杉一徳 複雑性尿路感染症に対する CAZ の長期投与による有効性・安全性の検討. *新薬と臨床* 33 (3): 377～384, 1984
 - 13) 岸 洋一・富永登志・新島端夫・弓削順二・松村敏之・仁藤 博・浅野美智夫・細井康男・中内浩二・島野栄一郎: 泌尿器科領域における Cefotaxime の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 28 (S-1): 688～707, 1980
 - 14) 鈴木恵三・名出頼男・藤田民夫・置塩則彦・浅野晴好・山越 剛: 泌尿器科領域の感染症に対する 6059-S の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 28 (S-7): 783～798, 1980
 - 15) 名出頼男・藤田民夫・浅野晴好・山越 剛・玉井秀亀: Ceftizoxime の基礎的および臨床的検討. *Chemotherapy* 28 (S-5): 681～690, 1980
 - 16) 岡田敬司・村上泰秀・青木清一・河村信夫・大越正秋: Cefoperazone (T-1551) の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 28 (S-6): 681～690, 1980
 - 17) 坂 文敏・熊本悦明・西尾 彰: Cefoperazone (T-1551) に関する基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 28 (S-6): 651～660, 1980
 - 18) 塚本泰司・酒井 茂・長谷川昌子・熊本悦明: Ceftazidime の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 31 (S-3): 448～458, 1983
 - 19) 岡田敬司・川嶋敏文・宮北英司・西澤和亮・村上泰秀・勝岡洋治・木下英親・松下一男・河村信夫・大越正秋 Ceftazidime の研究. *Chemotherapy* 31 (S-3): 501～510, 1983
- (1984年6月7日迅速掲載受付)