

複雑性尿路感染症に対する Ceftriaxone (Ro 13-9904) の長期投与経験

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

大	石	賢	二
川	喜	田	睦
飛	田	収	一
東		義	人
山	内	民	男
吉	田		修

LONG-TERM ADMINISTRATION OF CEFTRIAZONE (Ro 13-9904) TO COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Kenji OISHI, Mutsushi KAWAKITA, Shuichi HIDA, Yoshito HIGASHI,
Tamio YAMAUCHI and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. O. Yoshida)*

The efficacy and safety of ceftriaxone (Ro 13-9904, CTRX) a new broad-spectrum semisynthetic cephalosporin with an outstanding long serum half-life, was evaluated in 22 patients with chronic complicated urinary tract infections.

Although the overall clinical efficacy evaluated on day 5 and 10 were similar, the rate of excellent effectiveness was higher on day 10 than on day 5.

Eighteen bacterial strains were cultured from freshly voided urine. Eighty percent of the bacteria were eradicated on day 5 and 86.2% were eradicated on day 10. Bacterial replacement had occurred in 3 cases on day 5 and in 6 cases on day 10.

Key words: Ceftriaxone, Urinary tract infection, Long-term administration

緒 言

Ceftriaxone (Ro 13-9904, CTRX; F. Hoffmann-La Roche, Basle, Switzerland) は第3世代のセフ

ァロスポリン系抗生物質に属し, 7-aminocephalosporanic acid の側鎖を修飾することにより得られた抗生剤である (Fig 1). 他の β -lactam 抗生剤とくらべ, CTRX は β -lactamase 産生または非産生の双

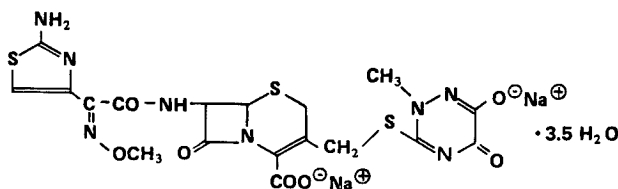


Fig. 1. CTRX の構造式

Table 1. Clinical effect of CTRX

No Sex Age	Diagnosis Underlying disease	U. T. I. group	Treatment		Pyuria	Bacteriuria			Evaluation			Side effect
			Dose (g×/day)	days		initial	5 days	final	U. T. I.		Dr. final	
									5 days	final		
1 F 45	C. C. C. neurogenic bladder	5	1×2 DI	12	++ ± ±	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	(-)	(-)	+	+	++	(-)
2 M 57	C. C. C. B. P. H.	4	1×2 DI	11	+ - -	<i>Staphylococcus</i>	(-)	(-)	+++	+++	+++	(-)
3 M 72	C. C. C. bladder diverticulum B. P. H.	5	1×2 DI	11	+++ + -	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>C. albicans</i>	(-)	(-)	+	+++	-	(-)
4 M 54	C. C. C. renal cancer	1	1×2 DI	2	++ n. d. n. d.	<i>C. albicans</i>	N. D.	N. D.				(-)
5 M 58	C. C. C. bladder cancer	1	1×2 DI	13	++ + -	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	(-)	+	+++	+++	(-)
6 M 83	C. C. C. bladder cancer	1	1×2 DI	9	+++ + ++	<i>A. calcoaceticus</i>	(-)	<i>C. albicans</i>	+	-	++	(-)
7 M 58	C. C. C. B. P. H.	5	1×2 DI	10	+++ ± ±	<i>A. denitrificans</i> <i>A. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	(-)	(-)	+	+	+++	(-)
8 M 77	C. C. C. B. P. H.	5	1×2 DI	13	+++ ± ±	<i>S. epidermidis</i> <i>C. albicans</i>	(-)	(-)	+	+	+++	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑
9 M 54	C. C. C. Shy-Drager synd.	6	1.5-1×2 DI	8	+++ ++ ±	<i>S. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i>	(-)	(-)	+	+	+++	(-)
10 M 85	C. C. C. B. P. H.	1	0.5×2 DI IV	13	+++ +++ +++	<i>E. coli</i>	<i>S. faecium</i>	<i>S. faecium</i> <i>C. albicans</i>	-	-	+	(-)
11 M 57	C. C. C. B. P. H.	5	1×2 DI	5	+++ + n. d.	<i>S. faecalis</i> <i>C. albicans</i>	(-)	(-)	+		+	(-)

No	Sex	Age	Diagnosis	Treatment		Pyuria	Bacteriuria		Evaluation		Side effect		
				U. T. I. group	Dose (g×/day)		initial	5 days	U. T. I. 5 days	U. T. I. final		Dr. final	
12	M	73	C. C. C.	5	1×2 DI	+++	<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	(-)	(-)	++	(-)	
13	M	71	C. C. C.	5	1×2 DI	+++	<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i>	(-)	(-)	(-)	++	urticaria	
14	M	65	C. C. P. prostatic cancer	5	1×2 DI	+++	<i>S. faecalis</i> <i>P. vulgaris</i>	<i>S. faecalis</i>	(-)	(-)	+++	++	(-)
15	F	21	C. C. P. renal stone, ureteral stone	5	1×2 DI	±	<i>K. oxytoca</i> <i>S. warneri</i>	(-)	(-)	(-)	+++	+++	(-)
16	M	73	C. C. P. bladder cancer	3	1×2 IV	+++ n.d.	<i>S. aureus</i>	N. D.	N. D.				*
17	M	61	C. C. P. hydronephrosis	1	1×2 DI	+++	<i>S. aureus</i>	(-)	(-)	(-)	+	+++	(-)
18	M	66	C. C. P. renal cancer	5	1×2 IV	+++	<i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	<i>S. faecalis</i>	(-)	(-)	(-)	(-)
19	M	65	C. C. P. bladder cancer	6	1×2 DI	+++	<i>S. faecium</i> <i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>S. haemolyticus</i> <i>S. faecium</i> <i>C. albicans</i>	+	(-)	(-)	GOT ↑ GPT ↑ **
20	M	70	C. C. P. bladder cancer	6	1×2 DI	+++ n.d.	<i>S. faecium</i> <i>C. albicans</i>	<i>S. faecium</i> <i>C. albicans</i>	N. D.	(-)	(-)	(-)	(-)
21	M	72	C. C. P. bladder cancer	5	1×2 DI	+++ n.d.	<i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i>	N. D.	N. D.				urticaria
22	M	50	C. C. P. bladder stone, hydronephrosis	5	1×2 DI	+++	<i>S. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i>	<i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>T. cutaneum</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	(-)	(-)	(-)	(-)

U. T. I. ++ Excellent + Moderate - Poor * nausea, palpitation, abdominal pain, facial erythema, tachycardia
 Dr.: +++ Excellent ++ Good + Fair - Poor ** Al-p ↑, Bilirubin ↑

Table 2. Age and sex distribution of the patients

Case Age	Total		Drop out		Analysis cases	
	male	female	male	female	male	female
-19						
20-29		1				1
30-39						
40-49		1				1
50-59	7		1		6	
60-69	4				4	
70-79	7		2		5	
80-89	2				2	
Total	20	2	3		17	2

Table 3. Underlying disease

B. P. H.	8
Bladder cancer	4
Urolithiasis	2
Prostatic cancer	1
Renal cancer	1
Hydronephrosis	1
Neurogenic bladder	1
Shy-Drager Syndrome	1

方のグラム陰性菌に対し、広い抗菌スペクトルを有する¹⁻⁴⁾。また特徴的な点は、その長い半減期である。血漿中の半減期は8時間に達し⁵⁻⁶⁾、他のセファロスポリンにくらべ4~10倍長い。静注後2時間で最高濃度に達し、その濃度を約10時間維持し、組織中の半減期は10.4時間である⁵⁾。よって1回静注後48時間にならって有効な血中濃度が維持されるとの報告もある⁷⁾。

CTR_X は代謝を受けず、40%は胆汁へ、60%は尿中へ排泄される⁵⁾。したがって、creatinine clearance が 15 ml/min 以下の腎不全でなければ投与量を減少する必要がないとする意見もある⁵⁾。

尿路感染症の治療にあたって、CTR_X が用いられ⁸⁾、有効な結果が得られているが、上記の CTR_X の特徴をふまえ、長期投与例における有効性および安全性について検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象疾患

尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症である。

2. 対象選択基準

対象症例は、京大病院泌尿器科へ1983年12月から

1984年2月までの3カ月に入院した複雑性尿路感染症を有する患者であり、下記の基準に合う者である。

- 1) 年齢、性：年齢は16歳以上の入院患者とし、性別は問わない。
- 2) 膿尿：投与開始前の膿尿が $\geq 5 \text{ } \mu\text{ / hpf}$
- 3) 菌数：投与開始前の尿中生菌数が $\geq 10^4 \text{ } \mu\text{ / ml}$
- 4) 次のいずれかに該当する症例は、原則として投薬を避ける。

I) 妊婦および授乳中の婦人

II) 本試験開始直前まで CTR_X を投与していた症例。

III) ペニシリン系、セフェム系によるアレルギーの既往のある患者および投与開始前の本剤の皮内反応試験で陽性に出た患者。

IV) 重篤な腎および肝障害のある患者。

V) フロセミド、エタクリン酸、ブメタニドなどの利尿剤の投薬を必要とする症例。

VI) その他主治医が投薬不相当と認めた症例。

3. 用法・用量

投与量は原則として 1~2 g/day であり、1日2回に分けて、静注あるいは点滴静注した。必要なかぎり10日間以上連続投与した。なお10日間の投与期間中であっても

- 1) 副作用のため投与継続ができないとき、
- 2) 症状が悪化したとき、
- 3) その他主治医が投与中止を必要と認めたときは、なるべく中止時点で検査事項の評価をおこない投与を中止した。

4. 臨床効果および副作用の判定

臨床効果および副作用の判定は、UTI 薬効評価基準(第二版および補遺¹⁰⁻¹²⁾)にしたがっておこなった。投与開始日を0とし、0日目、5日目および10日

Table 4. Daily dose and duration

Daily dose	Duration g×/day	D A Y										Total cases
		1	2	5	8	9	10	11	12	13		
C. C. C.	0.5×2										1	1
	1×2		1*	1		1	1	3	2	2		11
	1.5-1×2				1							1
C. C. P.	1×2		2*	2			1		4			9
Total			3*	3	1	1	2	3	6	3		22

*Drop out

Table 5. Overall clinical efficacy of CTRX

Group		Excellent	Good	Moderate	Poor	Drop out	Effectiveness rate
Single infection	1st group	2	1	1		1	75.0%
	2nd group						
	3rd group					1	
	4th group	1					100.0%
	SUB TOTAL	3	1	1		2	80.0%
Mixed infection	5th group	3	4	1	3	1	63.6%
	6th group	1			2		33.3%
	SUB TOTAL	4	4	1	5	1	57.1%
TOTAL		7	5	2	5	3	63.2%

Table 6. Overall clinical efficacy of CTRX classified by type of infections (5 days)

Group		No. of [Percent cases of total]	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group	5 (22.7%)		3	1	75.0%
	2nd group					
	3rd group	1 (4.5%)				
	4th group	1 (4.5%)	1			100.0%
	SUB TOTAL	7(31.8%)	1	3	1	80.0%
Mixed infection	5th group	12(54.5%)		7	4	63.6%
	6th group	3(13.6%)		2	1	66.7%
	SUB TOTAL	15(68.2%)		9	5	64.3%
TOTAL		22	1	12	6	68.4%

Table 7. Overall clinical efficacy of CTRX classified by type of infection (final)

Group		No. of [Percent cases of total]	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group	5(22.7%)	1	1	2	50.0%
	2nd group					
	3rd group	1(4.5%)				
	4th group	1(4.5%)	1			100.0%
	SUB TOTAL	7(31.8%)	2	1	2	60.0%
Mixed infection	5th group	12(54.5%)	3	5	2	80.0%
	6th group	3(13.6%)		1	1	50.0%
	SUB TOTAL	15(68.2%)	3	6	3	75.0%
TOTAL		22	5	7	5	70.6%

Table 8. Overall clinical efficacy of CTRX in complicated U.T.I. (5 days)

Type of infection	Daily dose	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Effectiveness rate
C. C. C.	0.5g×2	1			1	0.0%
	1g×2	10	1	8	1	90.0%
	1.5-1g×2	1		1		100.0%
C. C. P.	1g×2	7		3	4	42.9%
TOTAL		19	1	12	6	68.4%

Table 9. Overall clinical efficacy of CTRX in complicated U.T.I. (final)

Type of infection	Daily dose	No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Effectiveness rate
C. C. C.	0.5g×2	1			1	0.0%
	1g×2	9	3	5	1	88.9%
	1.5-1g×2	1		1		100.0%
C. C. P.	1g×2	6	2	1	3	50.0%
TOTAL		17	5	7	5	70.6%

目にそれぞれ自覚症状のチェック, 尿沈渣鏡検, 尿細菌培養をおこない, 自覚的副作用については投薬中止後も症状が消失するまで観察することにした。尿沈渣の作成, 膿尿の程度分類とその変動に対する判定についても UTI 薬効評価基準にしたがった。

尿中細菌についても, UTI 薬効評価基準にしたがい, 薬剤投与前, 5日目さらに10日目の総菌数を指標として, 陰性化, 減少, 菌交代, 不変の4段階に判定した。ウロチューブ®を用いた簡易定量法によって尿中生菌数の測定をおこなったのち, ウロチューブ®を日本ロシュ研究所に送付し, 菌種の同定, 菌の分別定量,

MIC 測定をおこなった。MIC 測定は日本化学療法学会標準法にしたがった。

結 果

総症例数22例の clinical summary を Table 1 に示すが, 2例は副作用のため, 1例は投与2日目に死亡したため除外し, 検討症例は19例である。

男子17例, 女子2例であり, その年齢分布は Table 2 に示す通りで, 検討症例の平均年齢は62.5±14.2歳であった。

全例基礎疾患を有し, G-1 (カテーテル留置症例)

Table 10. Clinical efficacy on complicated U.T.I. classified by type of infection and daily dosis (5 days)

Isolates	No. of strains	5 DAYS		FINAL	
		Eradicated	Persisted	Eradicated	Persisted
<i>S. faecalis</i>	7	3(60%)	3	4(67%)	2
<i>E. coli</i>	3	3(100%)	0	3(100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	3	3(100%)	0	3(100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	3	2(67%)	1	2(67%)	1
<i>S. aureus</i>	2	1(100%)	0	1(100%)	0
<i>S. faecium</i>	2	1(50%)	1	0(0%)	1
<i>C. freundii</i>	2	1(100%)	0	1(100%)	0
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	1(100%)	0	1(100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	1	1(100%)	0	1(100%)	0
<i>S. warneri</i>	1	1(100%)	0	1(100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1(100%)	0	1(100%)	0
<i>K. oxytoca</i>	1	1(100%)	0	1(100%)	0
<i>E. cloacae</i>	1	0(0%)	1	1(100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	1(100%)	0	1(100%)	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1(100%)	0	1(100%)	0
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1(100%)	0	1(100%)	0
<i>A. denitrificans</i>	1	1(100%)	0	1(100%)	0
<i>A. faecalis</i>	1	1(100%)	0	1(100%)	0
TOTAL	33	24(80.0%)	6	25(86.2%)	4

Table 11. Clinical efficacy on complicated U.T.I. classified by type of injection

Isolates	No. of strains	
	5 days	final
<i>S. faecium</i>	1	2
<i>S. haemolyticus</i>		1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1
<i>T. cutaneum</i>	1	
<i>C. albicans</i>		2
TOTAL	3	6

4例, G-2(前立腺術後感染症): 0例, G-3(その他の上部尿路感染症): 0例, G-4(その他の下部尿路感染症) 1例, G-5(混合感染・カテーテル留置症例): 11例, G-6(混合感染・カテーテル非留置症例): 3例であり, 基礎疾患としては(Table 3), B.P.H: 8例ともっとも多く, 膀胱腫瘍: 4例, 尿路結石症: 2例その他であった。

投与期間(Table 4)は, drop out の3例を除き, 全例5日以上投与している。10日以上投与を原則としたが, 5日の投与で無効であった場合(症例20), 菌交代が起った場合(症例6, 19)または完全に菌陰性となった場合(症例9, 11)など, 主治医の判断で

10日にいたるまでに投与を中止した症例が5例あった。

主治医判定による総合臨床効果(Table 5)は63.2%であった。疾患病態群別の分類をTable 6, 7に示すが, 総数が少ないため各群別の検討は不可能であった。UTI薬効評価基準による効果判定の詳細をTable 8(5日目), Table 9(最終)に表わしたが, 有効率で5日目68.4%, 最終70.6%と違いがなかったものの, 5日目に著効例は1例(5.3%)であったが最終判定では著効例が5例(29.4%)と増加していた。

UTI薬効評価基準により, 複雑性尿路感染症の判定が5日目におこなわれるため, その後継続して投与した場合の効果についての報告が少ない。今回の結果によると, 5日目に著効が得られなければ, 引き続いて投与することにより, 尿路感染をより効果的に治療しうることを示唆している。

投与量別に分類してみると, Table 10に示すとおり, 5日目, 最終ともに複雑性尿路感染症の場合, 1g×2回/日の投与量が適当であろうと考えられる。ただ長い半減期を考えると, 1日1回投与も今後検討すべき課題であろうと思われる。

尿中分離菌の菌種はTable 11に示した。

*S. faecalis*が7株ともっとも多く, ついで*E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*の3株であった。5日目には80.0%, 最終的には86.2%の菌株が消失してい

Table 12. Bacteriological response to CTRX in complicated U.T.I.

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml													Not done	Total
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$		
<i>S. faecalis</i>													3/5	0/1	3/6
<i>E. coli</i>	3/3														3/3
<i>P. mirabilis</i>	3/3														3/3
<i>P. aeruginosa</i>									1/2		1/1				2/3
<i>S. aureus</i>														1/1	1/1
<i>S. faecium</i>													1/1	0/1	1/2
<i>C. freundii</i>														1/1	1/1
Staphylococcus sp.														1/1	1/1
<i>S. epidermidis</i>										1/1					1/1
<i>S. warneri</i>										1/1					1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1/1														1/1
<i>K. oxytoca</i>		1/1													1/1
<i>E. cloacae</i>													0/1		0/1
<i>S. marcescens</i>														1/1	1/1
<i>P. vulgaris</i>														1/1	1/1
<i>A. calcoaceticus</i>											1/1				1/1
<i>A. denitrificans</i>											1/1				1/1
<i>A. faecalis</i>					1/1										1/1
Total	7/7 (100%)	1/1 (100%)			1/1 (100%)				1/2 (50%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)	4/7 (57.1%)	5/7 (71.4%)	24/30 (80%)	

Table 13. Strains appearing after CTRX treatment in complicated U.T.I.

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml													Not done	Total
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$		
<i>S. faecalis</i>													3/5	1/1	4/6
<i>E. coli</i>	3/3														3/3
<i>P. mirabilis</i>	3/3														3/3
<i>P. aeruginosa</i>									1/2		1/1				2/3
<i>S. aureus</i>														1/1	1/1
<i>S. faecium</i>													0/1		0/1
<i>C. freundii</i>														1/1	1/1
Staphylococcus sp.														1/1	1/1
<i>S. epidermidis</i>										1/1					1/1
<i>S. warneri</i>										1/1					1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1/1														1/1
<i>K. oxytoca</i>		1/1													1/1
<i>E. cloacae</i>												1/1			1/1
<i>S. marcescens</i>														1/1	1/1
<i>P. vulgaris</i>														1/1	1/1
<i>A. calcoaceticus</i>											1/1				1/1
<i>A. denitrificans</i>											1/1				1/1
<i>A. faecalis</i>					1/1										1/1
Total	7/7 (100%)	1/1 (100%)			1/1 (100%)				1/2 (50%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)	4/7 (57.1%)	6/6 (100%)	25/29 (82.7%)	

た。

投与開始前にみられなかった菌株で5日目に培養された株は3株であったが最終的には5例、6株と増加していた。*C. albicans* は5日目には菌交代としては

みられなかったが、最終的に2例にみられた (Table 11)。

分離菌の MIC と細菌学的効果との関係を Table 12, 13 に示した。MIC $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ であった菌株は

Table 14. Relation between MIC and bacteriological response in complicated U.T.I. (5 days)

Type of side effect	Case No.	Severity	Days appeared on	Relation to the drug	Administration of the drug
nausea, palpitation, abdominal pain, facial erythema, tachycardia,	15	+++	1	probable	discontinued
urticaria	20	+	11	possible	discontinued
urticaria	21	+	1	definit	discontinued

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	1	8	
Decreased				
Replaced			1	1(5.3%)
Unchanged		1	4	5(26.3%)
Efficacy on pyuria	1(5.3%)	9(47.4%)	9(47.4%)	Case total 19
Excellent	1(5.3%)		Overall effectiveness rate 13/19 (68.4%)	
Moderate	12(63.2%)			
Poor [or failed]	6(31.6%)			

Fig. 2. U. T. I. 薬効評価基準による総合臨床効果 (5日目)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	5	7	
Decreased				
Replaced			2	2(11.8%)
Unchanged		1	2	3(17.6%)
Efficacy on pyuria	5(29.4%)	8(47.1%)	4(23.5%)	Case total 17
Excellent	5(29.4%)		Overall effectiveness rate 12/17 (70.6%)	
Moderate	7(41.2%)			
Poor [or failed]	5(29.4%)			

Fig. 3. U.T.I. 薬効評価基準による総合臨床効果 (最終日)

S. faecalis: 5株, *S. faecium*: 1株, *E. cloacae*: 1株
であった。

臨床検査値の異常変動を示したものが2例あった。

症例8は軽度一過性に肝機能異常がみられた (GOT: 24→34→34, GPT: 14→32→49, Al-p: 32→49→53),
症例19は昨年末, 手術時に輸血をしておりその影響と

思われ、薬剤との関係はうすいと思われる (GOT: 28→269→720, GPT: 29→285→922, Al-p: 36→42→95, ビリルビン: 0.5→0.4→1.2)。副作用としては点滴静注時、嘔気・頻脈・動悸・顔面紅潮・腹痛により投与を中止した例が1例あった。静注速度が幾分速すぎた印象もあった。2例に痒疹の出現をみたが軽度であり、安全のため投与を中止したところ、消退した (Table 14)。

考 察

基礎疾患を有する複雑性尿路感染症においては、単純性尿路感染症とちがいで、従来治療に抵抗性を示すことが多く、菌株も単純性と複雑性では様相を異にする。

近年、第3世代のセファロスポリン系抗生物質の開発により、抗菌スペクトラムも広がり、以前治療の困難であった *Serratia*, *Pseudomonas*, *Proteus* などにも有効な薬剤が現われてきた。

ところが、血中濃度に注目してみると、その半減期は cefotaxime が $1.25h^{13)}$, moxalactam が $2.73h^{14)}$, cefazolin が $1.8h^{15)}$ であり、CTR_X の $8h^{5-6)}$ は非常に長い半減期である。

In vitro における MIC の測定にて第3世代のセファロスポリン系抗生物質はそれぞれ多少の特徴の違いはあるものの、大きい相違はない。よって in vivo half-life の長い CTR_X は、それだけ治療上の有効性にすぐれていることが予想されるが、複雑性尿路感染症においては CTR_X の有効性が cefotaxime との二重盲検¹⁶⁾にてすでに5日間投与ではあきらかにされたものの half-life が長いことで副作用が増幅されるかどうかについての検討が不完全であった。さらに長期投与により有効性が増強されるか否かについての検討が課題であった。

このたび基礎疾患を有する複雑性尿路感染症を対象として CTR_X の臨床試験をおこなった。これまでなされてきた投与5日目の評価に加えて、原則として、10日目にも評価をおこない、治療効果、菌交代、副作用などに注目した。

UTI 薬効評価基準に基づいた評価では、Fig 2, 3 に示したように5日目と10日目では、総合判定において差を認めなかったものの著効が5日目には1例だったものが10日目の判定では5例と上昇している。細菌尿に関しては消失率が68.4%から70.6%へ移っているのみであるが、膿尿の改善すなわち、膿球の消失が増加している点が、著効の増加に大きく寄与しているものと思われる。ところが、5日目にすでに細菌尿の改善はみられているのであるから、膿尿の改善が5日目

より10日目までの CTR_X の投与に依存しているかという点は投与例と非投与例に分けて検討する必要がある。ただし、臨床的経験より、基礎疾患を有する複雑性尿路感染症の場合、適当な抗菌剤の投与がなければ再燃、再感染はほぼ必発と考えられるのであるから、5日目より10日目にかけての CTR_X の投与が効果的であったことは否定的ではあるまい。

いっぽう、5日目より10日目の間に消失した菌は *S. faecalis* の1株と *E. cloacae* の1株だけであるから、5日間の投与に抵抗性の細菌については長期投与が有効であるとはいいがたい。しかも、5日目より10日目の間にさらに4株の菌交代現象が起っている。*S. faecium*, *S. haemolyticus* のそれぞれ1株と *C. albicans* の2株である。今後は、このような opportunistic infection よりの防御が考慮されなければならないであろう。

副作用については3例の投与中止例が5日目までにすでに起っており、投与期間を延長することで臨床検査を含めた副作用が増加する傾向は認められなかった。排泄経路は40%が胆汁、60%が尿である⁹⁾ ことより肝毒性、腎毒性が心配されたが、そのようなことは今回はあらわれなかった。

要 旨

基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に対する CTR_X の治療効果と副作用を客観的に評価する目的で、CTR_X の長期投与をおこなった。

1. 総投与数は22例で、うち効果を判定しえたのは19例であった。残り3例は副作用のため中止したものの2症例、投与2日目に腎癌で死亡した1症例である。

2. 投与量は $1.0g \times 2$ 回/日 が適当であると考えられた。

3. UTI 薬効評価基準による効果判定では5日目68.4%、10日目70.6%の有効率であったが10日目には著効がいちじるしく増加していた。

4. 10日目には5日目に比し菌交代が4株増加していた。

5. 副作用は、動悸・紅潮などが認められたものが1例で、痒疹が2例であった。3例ともに主治医の判断で中止したが、痒疹の程度は軽度であった。3例ともに無治療にて軽快した。臨床検査では肝機能、腎機能を含めて CTR_X によると思われる副作用は認められなかった。

以上より、CTR_X は基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Reiner R, Weiss U, Brombacher U, Lanz P, Montavon M, Furlenmeier A, Angehrn P and Probst PJ : Ro 13-9904/001, A novel potent and longacting parenteral cephalosporin. *J Antibiot Tokyo* **33**: 783~786, 1980
- 2) Shannon K, King A, Warren C and Phillips I: In vitro antibacterial activity and susceptibility of the cephalosporin Ro 13-9904 to betalactamases. *Antimicrob Agents Chemother* **18**: 292~298, 1980
- 3) Shelton S, Nelson JD and McCracken Jr GH : In vitro susceptibility of gram-negative bacilli from pediatric patients to moxalactam, cefotaxime, Ro 13-9904, and other cephalosporins. *Antimicrob. Agents Chemother* **18**: 476~479, 1980
- 4) Wise R, Gillett AP, Andrews JM and Bedford KA : Ro 13-9904 : A cephalosporin with a high degree of activity and abroad antibacterial activity: an in vitro comparative study. *J Antimicrob Chemother* **6**: 595~600, 1980
- 5) Seddon M, Wise R, Gillett AP and Livingston R : Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a broadspectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* **18** : 240~242, 1980
- 6) Stoeckel K, McNamara J, Brandt R, Plozza-Nottebrock, H and Ziegler WH: Effects of concentration-dependent plasma protein binding on ceftriaxone kinetics. *Clin Pharmacol Ther* **29**: 650~657, 1981
- 7) Stoeckel K: Pharmacokinetics of Rocephin[®], a highly active new cephalosporin with an excepti onally long biological half-life. *Chemotherapy* **27** (Suppl. 1): 42~46, 1981
- 8) Fernex M and Havas L : Introduction and Review. *Chemotherapy* **27** (Suppl. 1): 1~8, 1981
- 9) Hahn LB, Barclay CA, Iribarren MA and Traballi CA: Ceftriaxone, a new parenteral cephalosporin, in the treatment of urinary tract infection. *Chemotherapy* **27** (Suppl. 1): 75~79, 1981
- 10) 大越正秋・河村信夫：UTI (尿路感染症) 薬効評価基準 (第二版) *Chemotherapy* **28** : 321~341, 1980
- 11) 大越正秋・河村信夫：UTI (尿路感染症) 薬効評価基準補遺 *Chemotherapy* **28**: 1351~1358, 1980
- 12) 河村信夫：UTI 薬効評価基準 (第二版) の紹介と解説. *腎と透析* **8** : 197~240, 1980
- 13) Luthy R, Munch R, Blaser J, Bhend H and Siegenthaler W Human pharmacology of cefotaxime (HR 756), a new cephalosporin. *Antimicrob Agent Chemother* **16**: 127~133, 1979
- 14) Wise R, Baker S, Wright N and Livingston R : The pharmacokinetics of LY 127935, a broad spectrum oxa- β -lactam. *J Antimicrob Chemother* **6**: 319~322, 1980
- 15) Bergeron MG, Bruschi JL, Barza M and Weinstein L Bactericidal activity and pharmacology of cefazolin. *Antimicrob. Agents Chemother* **4**: 396~401, 1973
- 16) 第31回日本化学療法学会西日本支部総会1983年12月1~2日 佐賀

(1984年8月10日受付)