

複雑性尿路感染症に対する Ceftizoxime (FK 749) の臨床的検討

南大阪泌尿器科研究グループ（代表：栗田 孝教授）

近畿大学医学部泌尿器科学教室

松 浦 健・栗 田 孝

国立大阪南病院泌尿器科

三 軒 久 義

市立堺病院泌尿器科

坂 口 洋

市立岸和田市民病院泌尿器科

田 中 美 治

CLINICAL STUDIES OF CEFTIZOXIME IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

South Osaka Urological Collaborative Group

(Representative: Prof. T. KURITA)

Takeshi MATSUURA and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Kinki University, School of Medicine

Hisayoshi SANGEN

From the Department of Urology, Osaka-Minami National Hospital

Hiroshi SAKAGUCHI

From the Department of Urology, Sakai Municipal Hospital

Yoshiharu TANAKA

From the Department of Urology, Kishiwada City Hospital

The clinical effectiveness and safety of Ceftizoxime were evaluated in 63 patients with complicated urinary tract infection. Out of 20 patients evaluated by the UTI criteria, the results were excellent in 4 cases (20%), moderate in 12 cases (60%) and poor in 4 cases (20%). The clinical efficacy was satisfactory even in the cases with indwelling catheter, as well as in the cases without catheter. Response to bacteriuria was studied in 31 cases. Out of 40 strains isolated before treatment, 33 strains (82.5%) were eradicated. From the above results, Ceftizoxime is considered to be a useful antibiotic in the treatment of complicated urinary tract infection.

Adverse effects were experienced in 2 of the 63 cases studied. One patient showed transient elevation of BUN, creatinine, bilirubin and GOT, all of which returned to normal after discontinuation of drug administration. Anaphylactic shock developed in another patient, who recovered soon after treatment. This case was thought to be an exceptional case

because of the patient's history and the fact that no incidence of shock with the use of the drug has been reported.

Key Words: Complicated UTI, Ceftizoxime, Clinical effectiveness

緒 言

Ceftizoxime は新しく開発された、いわゆる第3世代の注射用 cephalosporin 系抗生物質である。とくにグラム陰性桿菌に対する抗菌力が強く、従来の cephalosporin 剤で抗菌力の弱かったインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Haemophi-*

lus や嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示すことが報告されている。また、作用型式は殺菌的で、 β -lactamase に対しても安定である¹⁾。

今回われわれは、複雑性尿路感染症症例に Ceftizoxime を投与し、臨床効果と安全性について検討したので報告する。

Table 1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with Ceftizoxime

	Age	Sex	Diagnosis	Underlying condition	Catheter	UTI Group	Dose gXday	Symptom*
1	80	M	Cystitis	BPH	+ Urethra	I	4×5	##→+
2	45	F	Pyelonephritis	lt. renal stone	+ Nephrostomy	I	2×10	##→-
3	50	M	Cystitis Urethritis	Ureth. stricture	+ Urethra	I	2×4	-→-
4	74	M	Cystitis	Bladder stone	-	IV	4×4	+→-
5	60	M	Cystitis Urethritis	Ureth. stricture	+ Urethra	I	2×4	+→-
6	80	M	Cystitis	BPH	+ Urethra	V	4×6	##→-
7	70	M	Cystitis	BPH	+ Urethra	V	2×7	##→-
8	35	F	Pyelonephritis	Renal stone	-	III	2×4	+→+
9	64	M	Cystitis	BPH	+ Urethra	V	2×6	-→-
10	55	M	Cystitis	BPH	+ Urethra	I	4×4	##→-
11	67	M	Cystitis Urethritis	Ureth. stone	+ Urethra	I	2×5	-→-
12	82	M	Cystitis	BT	+ Urethra	I	2×15	-→-
13	54	F	Pyelonephritis	NgB. VUR	+ Urethra	I	2×13	##→-
14	78	M	Pyelonephritis	Ureth. stricture	+ Urethra	I	2×5	##→-
15	59	M	Pyelonephritis	Ureth. stricture	-	III	2×7	##→-
16	74	M	Pyelonephritis	BPH	-	VI	2×7	##→-
17	43	M	Cystitis	Prostatitis	-	IV	2×9	##→-
18	72	M	Cystitis	BPH. NgB	+ Urethra	V	2×11	-→-
19	58	F	Pyelonephritis Cystitis	Ureteral stricture	-	VI	2×7	-→-
20	56	M	Cystitis	Prostatitis	-	IV	2×5	##→-

対象および方法

1982年2月より10月までの9ヵ月間に、近畿大学医学部付属病院，国立大阪南病院，市立堺病院および市立岸和田市民病院泌尿器科で入院治療した複雑性尿路感染症症例63例を対象とし，男性49例（21～87歳），女性14例（19～72歳）であった。投与方法は1日量1～4gを100～500mlの輸液基剤に溶解し，1日2回1～2時間かけて点滴静注した。投与期間はほとんどの症例は1週間前後で，最短4日より最長22日間（1例）投与した。以上の症例中，投与前の膿尿が5/F以

上，尿定量培養で 10^4 /ml以上の菌検出が得られ，投与後の検尿，尿培養の結果があきらかな20例について，UTI薬効評価基準²に準じて臨床効果を判定した。この症例中には，ほかの抗生物質とガンマグロブリン併用1例およびガンマグロブリン併用1例が含まれる。細菌学的効果は，以上のほかに，投与前後で尿培養の施行されている11例を加えた31例について判定した。また副作用については63例で検討し，このうち投与前後の血算，肝機能（GOT，GPT，ALP，ビリルビン），腎機能（BUN，クレアチニン），血液電解質（Na，K，Cl）が施行されているのは49例である。

Pyuria*	Bacteriuria		Evaluation**		Side effect.
	Before	After	UTI	Dr	
+ → †	10^5 E. cloacae	—	Moderate	Moderate	—
† → —	10^4 C. freundii	—	Excellent	Excellent	—
† → +	10^7 E. coli	—	Moderate	Moderate	—
† → †	10^6 P. aeruginosa	—	Moderate	Moderate	—
† → +	10^7 E. cloacae	—	Moderate	Moderate	—
+ → +	10^6 P. aeruginosa P. vulgaris	—	Moderate	Moderate	—
† → ††	10^7 K. oxytoca. Enter. Cloacae C. freundii. S. marcescens	10^6 E. cloacae	Poor	Poor	—
† → +	10^5 P. mirabilis	—	Moderate	Moderate	—
† → †	10^6 K. oxytoca. S. marcescens	—	Moderate	Moderate	—
+ → †	10^7 E. cloacae	10^7 E. cloacae	Poor	Poor	—
†† → —	10^4 P. aeruginosa	10^7 P. aeruginosa	Poor	Moderate	—
† → †	10^5 P. aeruginosa	10^5 P. aeruginosa	Poor	Poor	—
† → —	10^5 E. coli	—	Excellent	Excellent	—
† → —	$>10^5$ P. cepacia	—	Excellent	Excellent	—
† → ±	10^5 P. cepacia	—	Moderate	Excellent	—
† → †	$>10^5$ S. faecalis S. marcescens	—	Moderate	Moderate	—
† → —	10^5 E. coli	—	Excellent	Excellent	—
+ → ±	$>10^5$ P. aeruginosa S. faecalis	—	Moderate	Moderate	—
†† → ±	$>10^5$ P. cepacia	—	Moderate	Moderate	—
† → —	10^4 Corynebacterium	10^3 S. epidermidis	Moderate	Excellent	—

* Before → After

** UTI: Criteria by the committee of UTI
Dr: Dr's evaluation

結 果

臨床効果を UTI 薬効評価基準に準じて判定した複雑性尿路感染症20例の詳細を Table 1 に示す。

総合臨床効果は Table 2 に示すごとく、著効4例(20%)、有効12例(60%)、無効4例(20%)で、有効率80%と判定した。また、全症例について、各施設の主治医判定による有効率を併記すると、近畿大学72.4%、国立大阪南病院86.7%、市立堺病院90.0%、市立岸和田市民病院88.9%であり、全体で85%の有効率であった。

疾患病態を6群に分類した臨床効果を Table 3 に

Table 3. Over all clinical efficacy of Ceftizoxime classified by type of infection

Group		No. Cases (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate.
Single	1: Catheter indwelt	9 (45%)	3	3	3	66.7%
	2: Post prostatectomy	0 (0%)	0	0	0	—
	3: Upper UTI	2 (10%)	0	2	0	100%
	4: Lower UTI	3 (15%)	1	2	0	100%
Sub total		14 (70%)	4	7	3	78.6%
Mixed	5: Catheter indwelt	4 (20%)	0	3	1	75.0%
	6: No. catheter	2 (10%)	0	2	0	100%
	Sub total	6 (30%)	0	5	1	83.3%
Total		20 (100%)	4	12	4	80.0%

Table 4. Bacteriological response to Ceftizoxime in complicated UTI

Isolates	No. strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	6	4 (67%)	2
<i>P. cepacia</i>	5	4 (80%)	1
<i>E. cloacae</i>	4	2 (50%)	2
<i>S. faecalis</i>	3	2 (67%)	1
<i>S. marcescens</i>	3	3 (100%)	0
<i>Corynebacterium</i>	2	2 (100%)	0
<i>K. oxytoca</i>	2	2 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	2	2 (100%)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. maltophilia</i>	1	0 (0%)	1
<i>Flavobacterium</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	0
Total	40	33 (82.5%)	7

示す。カテーテル留置群である第I群、V群の有効率はそれぞれ66.7%、75.0%であったが、他群の有効率は100%であった。また、単独感染は78.6%、混合感染は83.3%の有効率を示した。

細菌学的効果 (Table 4) は、投与前に分離された

Table 2. Overall clinical efficacy of Ceftizoxime in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	4*	2**	9**	15 (75.0%)
Decreased	0	0	0	0 (0%)
Replaced	1**	0	0	1 (5.0%)
Unchanged	1***	0	3***	4 (20.0%)
Efficacy on pyuria	6 (30.0%)	2 (10.0%)	12 (60.0%)	20 cases
Excellent*	4 (20%)			
Moderate**	12 (60%)			
Poor***	4 (20%)			

Table 5. Strains appearing after Ceftizoxime treatment in complicated UTI

Isolates	No. strains
<i>S. epidermidis</i>	2
<i>C. freundii</i>	1
<i>K. ozaenae</i>	1
<i>Candida</i>	2
Total	6

40株のうち33株が消失し、消失率は82.5%であった。

投与後も存続した細菌は、*P. cepacia* 1株、*P. aeruginosa* 2株、*S. faecalis* 2株、*E. cloacae* 2株、*P. maltophilia* 1株で、この順に消失率が低下した。

投与後出現菌は6株検出され (Table 5)、*S. epidermidis* 2株、*C. freundii* 1株、*K. ozaenae* 1株、*Candida* 2株であった。

副作用は2例(3.2%)に認められた。1例は血液検査で軽度の異常を呈し、BUN (投与前 17 mg/dl → 投与後 26 mg/dl)、クレアチニン (1.0 → 1.6 mg/dl)、ビリルビン (0.9 → 2.6 mg/dl)、GOT (21 → 67 U.) が一過性に上昇したが、投与中止後4日目の検査で正

常域に復した。ほかの1例は、ピラゾロン系過敏症の既往歴がある21歳男性で、両側サンゴ状結石に併発した急性腎盂腎炎に対し本剤を使用したところ、軽度の口内異常感、喘鳴、発汗、紅斑が出現していた。投与6日目に上記症状とともにショック症状が出現し、抗ショック療法で回復した。

考 察

近年における抗生物質の開発には目覚ましいものがあり、広い抗菌スペクトルと強い抗菌作用を有する薬剤が次々と使用されるようになった。これにより、従来の薬剤では難治性であった *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas* などによる尿路感染症の治療が容易になり、臨床における多大な貢献が期待されている。

ceftizoxime も新しい半合成 cephalosporin 系抗生物質で、*in vitro* における優れた抗菌力が報告されている^{1,2)}。今回のわれわれの検討で、複雑性尿路感染症に対して80%の有効率を示したことは、これを反映した結果と考えられる。ほかの報告^{1,3,4)} より高い有効率であったが、膿尿に対する効果が細菌尿に対する効果より劣った点は同様で、従来より言われている治療過程における効果判定時期の問題であろう。

疾患病態群別に有効率をみると、各々の群の症例数が僅少のため十分な比較はできないが、カテーテル留置群で有効率の劣るのは当然のこととして、これらに対しても比較的高い有効率を示したことは、むしろ予想していなかったことである。少数例では症例が偏る可能性もあり、最終的な効果判定は多数症例でおこなうべきものと考えられ、われわれの成績は参考にとどめたい。

細菌学的効果で菌消失率は82.5%と良好な成績が得られたが、存続菌7株のうち4株が *Pseudomonas* であり、抗菌力はやや劣るものと考えられる。ほかには *E. cloacae*, *S. faecalis* が存続し、*in vitro* におけるMICの結果^{1,3)}と一致している。

投与後出現菌6株のうち *Candida* が2株認められた。強い抗菌力と広い抗菌スペクトルをもつ薬剤を使

えば、菌交代現象として真菌が出現してくることは容易に予想されることであり、今後の臨床使用上の問題点となる可能性がある。回腸導管造設術後に、SBPC、GCLの投与とともに本剤を併用したところ、*Candida* 敗血症をおこした症例を1例経験したので、今後の警鐘として銘記しておきたい。

重篤な副作用としてショック症状を呈した1例を経験した。前駆症状の的確な把握が必ずしも十分でなかったことは反省すべき点であるが、いかなる薬剤でも重篤な副作用を生ずる可能性があること、また本剤によるショック症状の報告はみられないことから、本症例はむしろ特殊な症例と考える。以上より複雑性尿路感染症に対する本剤の高い有効性とあわせ考えると、本剤の臨床的有用性は高いと結論される。

結 語

複雑性尿路感染症63例に ceftizoxime を投与した結果を報告した。UTI 薬効評価基準に準じて判定した20例の臨床効果は、有効率80%と満足できる成績であった。副作用は、血液検査値の軽度の一過性上昇例、ショック症状を呈した症例を、それぞれ1例ずつ経験した。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会。新薬シンポジウム ceftizoxime (FK 749), 1979
- 2) 大越正秋・ほか：UTI 薬効評価基準 (第2報)。Chemotherapy 28 : 324~341, 1980
- 3) 鈴木恵三：泌尿器科領域の感染症に対する ceftizoxime の基礎と臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-5) : 629~650, 1980
- 4) 大川光央・池田彰良・竹前克朗・岡所 明・黒田恭一・宮城徹三郎：尿路性器感染症に対する ceftizoxime (FK 749) の臨床的検討。Chemotherapy 28 (S-5) : 715~723, 1980

(1983年1月21日迅速掲載受付)