

複雑性尿路感染症に対する Ceftriaxone の 臨床的・基礎的検討

生長会府中病院泌尿器科 (部長: 西尾正一)

西 尾 正 一

ベルランド総合病院泌尿器科 (部長: 西尾正一)

吉 原 秀 高

CLINICAL AND FUNDAMENTAL STUDIES ON CEFTRIAZONE (CTRX) AGAINST URINARY TRACT INFECTIONS

Shoichi NISHIO

*From the Department of Urology, Seichokai Fuchu Hospital
(Chief: Dr. S. Nishio)*

Hidetaka YOSHIHARA

*From the Department of Urology, Bell-land Hospital
(Chief: Dr. S. Nishio)*

Clinical efficacy of ceftriaxone (CTRX) against complicated urinary tract infections in 20 patients was examined, and the serum CTRX level was also measured in the patients with chronic renal failure (CRF). CTRX was administered at a dose of 1.0 g once a day for 5 to 10 days. The overall clinical efficacy was rated excellent in 4 cases (20%), moderate in 13 cases (65%) and poor in 3 cases (15%) with a total efficacy of 85%. Seventeen out of 27 strains (62.8%) isolated were eradicated after CTRX administration. In the patients with CRF, serum levels were very high and showed a plateau 4 hours after the injection. Furthermore, CTRX may not be removed by usual hemodialysis treatment.

There were no severe side effects due to CTRX in these patients.

Key words: UTI, CTRX, Clinical Efficacy, CRF

緒 言

新合成セフェム系抗生物質である Ceftriaxone (Rocephin®, 以下 CTRX と略す) はスイスのエフ・ホフマン・ラ・ロシュ社で開発された。本剤はグラム陽性菌に対する抗菌力は従来のセフェム系抗生物質に比してやや劣るがグラム陰性菌に対する効果は極めて良いとされており嫌気性菌にも有効で広域の抗菌スペクトラムを有している^{1,2)}。また正常人における血中の半減期は6~8時間で、従来の同系薬剤の中では最も長い半減期を示す点特徴的とされている。さらに生体内ではほとんど代謝をう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³⁾。そこで、私どもは複雑性尿路感染症患者を対象として本剤を投与しその臨床的效果を検討する一方、腎不全患者(血液透析患者)における血中濃度の推移ならびに透析療法の影響に関しても検討した。

対象および方法

対象とした症例は生長会府中病院に入院中の尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者20例である。その内訳は男子6例(平均年齢65.0歳)、女子14例(平均年齢68.6歳)である。基礎疾患としては神経因性膀胱8例、前立腺肥大症4例、尿路結石症4例、尿道狭窄2例、膀胱憩室1例、膀胱尿管逆流現象1例となっている。また尿路感染症の内訳は慢性複雑性膀胱炎14例、慢性複雑性腎盂腎炎6例であった。CTRXの投与方法は1日1回1~2gを200~500mlの生理食塩水または5%ブドウ糖液に溶解して1~2時間で点滴静注することを原則とした。投与日数は5~10日間に及んでいるが薬効の判定はUTI評価基準に従って投与後5日目に行った⁴⁾。なお腎機能障害者(血液透析患者)6例を選びCTRX投与後の血中濃度の推移を観測し、かつ透析前後における変化を検討し

Table 1. 対象症例の背景因子

No	Age	Sex	diagnosis underlying condition	catheter (route)	UTI group	Treatment Dose (g×/day)	Duration (days)
1	74	F	chr. cystitis	+	G-5	1.0×2	15
			ureth. stenosis	(urethra)			
2	77	F	chr. cystitis	+	G-1	2.0×1	5
			neurogenic bl.	(urethra)			
3	74	F	chr. cystitis	+	G-5	2.0×1	7
			neurogenic bl.	(urethra)			
4	66	M	chr. cystitis	+	G-1	2.0×1	7
			urethral stenosis	(urethra)			
5	70	M	chr. cystitis	+	G-1	1.0×1	5
			BPH	(urethra)			
6	66	M	chr. cystitis	+	G-4	2.0×1	5
			BPH				
7	74	F	chr. cystitis	+	G-1	1.0×1	10
			neurogenic bl.	(urethra)			
8	80	F	cyr cystitis	+	G-1	1.0×1	5
			Vesical diverticle	(urethra)			
9	79	F	chr. cystitis	+	G-5	1.0×1	7
			neurogenic bl.	(urethra)			
10	61	F	chr. cystitis	+	G-5	1.0×1	7
			neurogenic bl.	(urethra)			
11	80	M	chr. cystitis	+	G-5	1.0×2	7
			BPH	(urethra)			
12	77	F	Pyelonephritis	+	G-1	2.0×1	5
			neurogenic bl.	(urethra)			
13	65	M	Pyelonephritis	+	G-5	2.0×1	7
			BPH	(urethra)			
14	61	F	Pyelonephritis	—	G-3	1.0×1	7
			VUR				
15	70	F	chr. cystitis	—	G-4	2.0×1	5
			neurogenic bl.				
16	45	F	chr. cystitis	—	G-4	1.0×1	5
			Vesical calculus				
17	43	M	Pyelonephritis	—	G-3	1.0×2	5
			ureteral calculus				
18	60	F	chr. cystitis	—	G-4	2.0×1	5
			Vesical calculus				
19	60	F	Pyelonephritis	—	G-3	2.0×1	5
			ureteral calculus				
20	69	F	Pyelonephritis	—	G-6	1.0×1	7
			neurogenic bl.				

(BPH: Benign Prostatic Hypertrophy)
(VUR: Vesicoureteral Reflux)

た。また副作用に関しては投与開始から終了までの自
・他覚的所見を観察し、かつ投与前後の一般血液検査
・生化学検査を行い検討した。

成績

1) 臨床的効果

Table 1, 2, 3, 4 は対象症例20例の背景因子、基礎疾患、カテーテル留置の有無、UTI 群別および臨床効果をまとめたものである。まず、UTI 評価基準による臨床効果の結果は Table 5 に示すとおり、細菌尿に対する効果は消失10例 (50%)、減少6例 (30%)、菌交代1例 (5%)、不変3例 (15%) であった。膿尿については消失4例 (20%)、減少8例 (40%)、不変8例 (40%) となっており、細菌尿および膿尿に対する総合的効果でみると、Excellent 4例 (20%)、Moderate 13例 (65%)、Poor 3例 (15%) であり、全体的効果としては20例中17例 (85%) において有効と判断された。これを UTI 評価基準による感染型の群別に分けてみると、まず UTI 評価基準による

Table 2. 対象症例の背景因子

No	Symptoms ^a	Pyuria ^a	Bacteriuria Species	Counts (/ml)	Evaluation ^{ab} UTI	Dr.
1	+	+	Prot. mirab. Staph. aure. Prot. mirab.	10 ⁷ 10 ⁸ 10 ⁸	Moderate	Good
2	+	+	Prot. mirab. Prot. mirab.	10 ⁷ 10 ⁸	Moderate	Poor
3	+	+	morg. morganii Candida sp. Candida sp.	10 ⁸ 10 ⁸ 10 ⁸	Moderate	Fair
4	+	+	E. coli	10 ⁸	Moderate	Good
5	+	+	St. faecalis E. coli P. cepacia	10 ⁸ 10 ⁸ 10 ⁸	Poor	Good
6	+	+	E. coli	10 ⁸	Excellent	Excellent
7	+	+	P. aerug.	10 ⁷	Moderate	Good
8	+	+	P. vulg. P. vulg.	10 ⁸ 10 ⁸	Poor	Poor
9	+	+	St. faecalis St. faecalis P. cepacia	10 ⁸ 10 ⁸ 10 ⁸	Poor	Poor
10	+	+	St. faecalis P. aerug. P. aerug. candida sp.	10 ⁸ 10 ⁸ 10 ⁸ 10 ⁸	Poor	Fair
11	+	+	P. aerug. Candida sp. P. aerug. Candida sp.	10 ⁸ 10 ⁸ 10 ⁸ 10 ⁸	Poor	Fair
12	+	+	P. aerug.	10 ⁸	Excellent	Excellent
13	+	+	E. coli St. epi. E. coli	10 ⁸ 10 ⁸ 10 ⁸	Moderate	Good
14	+	+	E. coli	10 ⁸	Moderate	Excellent
15	+	+	St. epi.	10 ⁸	Excellent	Excellent
16	+	+	E. coli	10 ⁷	Moderate	Good
17	+	+	E. coli	10 ⁷	Moderate	Good
18	+	+	K. pneum.	10 ⁸	Excellent	Excellent
19	+	+	K. pneum.	10 ⁸	Moderate	Good
20	+	+	E. coli Prot. mirab. Prot. mirab.	10 ⁸ 10 ⁸ 10 ⁸	Moderate	Good

^a Before treatment
After treatment

^{ab} UTI: criteria proposed by the
UTI committee
Dr.: Dr's evaluation

効果は Table 6 に示すとおり、G-1 (6例) で66.7%、G-2 (症例なし)、G-3 (3例) 100%、G-4 (4例) 100%で単一菌感染の場合13例中11例 (84.6%) に有効性が示された。一方、複数菌感染ではG-5 (6例) 50%、G-6 (1例) 100%で7例中4例 (57.1%) に対して効果が認められた。同様に UTI group 別の効果を主治医判定でみると (Fair 以上を有効とし

Table 3. UTI 評価基準による臨床効果

Bacteriuria	Pyuria			effect on bacteriuria
	cleared	decreased	unchanged	
eliminated	4	5	1	10 (50%)
decreased		2	4	6 (30%)
replaced		1		1 (5%)
unchanged			3	3 (15%)
effect on	4	8	8	Patients
Pyuria	(20%)	(40%)	(40%)	total 20
Excellent 4 (20%) Moderate 13 (65%) Poor 3 (15%) overall effectiveness rate 17/20 (85%)				

Table 4. 感染型別臨床効果 (UTI 基準)

UTI group	No of pts	Excellent	Moderate	Poor	overall effectiveness rate	
Monomicrobial infection	G-1	6	1	3	2	66.7%
	G-2	0	0	0	0	—
	G-3	3	0	3	0	100.0%
	G-4	4	3	1	0	100.0%
	Subtotal	13	4	7	2	84.6%
Polymicrobial infection	G-5	6	0	3	3	50.0%
	G-6	1	0	1	0	100.0%
	Subtotal	7	0	4	3	57.1%
	Total	20	4	11	5	75.0%

Table 5. 感染型別臨床効果 (主治医判定)

UTI group	No of pts	Excellent	Good	Fair	Poor	overall effectiveness rate	
Monomicrobial infection	G-1	6	1	3	0	2	66.7%
	G-2	0	0	0	0	0	—
	G-3	3	1	2	0	0	100.0%
	G-4	4	3	1	0	0	100.0%
	Subtotal	13	5	6	0	2	84.6%
Polymicrobial infection	G-5	6	0	2	3	1	83.3%
	G-6	1	0	1	0	0	100.0%
	Subtotal	7	0	3	3	1	85.7%
	Total	20	5	9	3	3	85.0%

Table 6. 細菌学的効果

Isolates	No of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	8	7 (87.5)	1
<i>P. aeruginosa</i>	4	2 (50.0)	2
<i>P. mirabilis</i>	3	0 (0)	3
<i>S. faecalis</i>	3	2 (66.7)	1
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100.0)	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100.0)	0
<i>Candida sp.</i>	2	0 (0)	2
<i>S. aureus</i>	1	1 (100.0)	0
<i>Morg. morganii</i>	1	1 (100.0)	0
<i>P. vulgaris</i>	1	0 (0)	1
Total	27	17 (62.8)	10

* persisted: regardless of bacterial count

Table 7. 分離菌27株に対する感受性分布 (disc法)

Isolates	No of strains	sensitivity (disc)			
		—	+	+	+
<i>E. coli</i>	8			5	3
<i>P. aeruginosa</i>	4	1	1	2	
<i>P. mirabilis</i>	3	1	1	1	
<i>S. faecalis</i>	3		2	1	
<i>S. epidermidis</i>	2			2	
<i>K. pneumoniae</i>	2			2	
<i>Candida sp.</i>	2	2			
<i>S. aureus</i>	1			1	
<i>Morg. morganii</i>	1			1	
<i>P. vulgaris</i>	1		1		
Total	27	4	5	15	3

Table 8. CTRX 治療後に出現した菌株

Isolate	No of strains (%)
<i>P. Cepacia</i>	2 (66.7)
<i>Candida sp.</i>	1 (33.3)
Total	3 (100.0)

* regardless of bacterial count

%), G-6 (100%) で subtotal 85.7% と UTI 評価基準の場合より高い値を示していた。なお、頻尿、排尿痛、会陰部痛、下腹部痛、残尿感など自覚症状に対する効果は消失10例、改善5例、不変5例であった。

2) 細菌学的効果 対象症例の尿中分離菌に対する効果は Table 8 に示すとうり *E. coli*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae* に対する効果は良好であったが, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *S. faecalis* などに対する効果は低値であった。分離菌27株のうち消失したものは17株で有効率は62.8%であった。また、これら27株に対する CTRX の感受性テスト (disc 法) をみると27株のうち *P. aeruginosa* (1株), *P. mirabilis* (1株), *Candida sp.* (2株) の4株のみが陰性であったが他の菌株に対しては感受性が認められた (Table 9)。なお CTRX 投与後に出現した菌株について検討したところ *P. cepacia* (2株) と *Candida sp.* (1株) の計3株が認められている (Table 10)。

3) 腎機能障害者 (血液透析患者) における CTRX の血中濃度

Fig. 1 は血液透析患者4例に対して CTRX 1.0 g を生理的食塩水 20 ml に溶解して静注した場合の血中濃度の時間的変化を示す。いずれも非透析日において施行されたものである。CTR X 静注後約15分目でピークを示しその後は徐々に濃度の低下が認められるが、すべての症例において減少の度合は極めて緩やかであり240分以後はプラトーに近い状態を示している。すなわち、投与された本剤の約60%が腎より排泄されるため腎機能障害者ではその血中濃度はかなり長時間にわたり高い濃度が保たれるものと考えられる。一方、血液透析による CTRX の除去効果について検討した。

た) Table 7 に示すとうり G-1 は66.7%, G-2 (症例なし), G-3 (100%), G-4 (100%) で単一菌感染全体では84.6%と前述の UTI 評価基準の効果と同じ値であった。しかし複数菌感染をみると G-5 (83.3

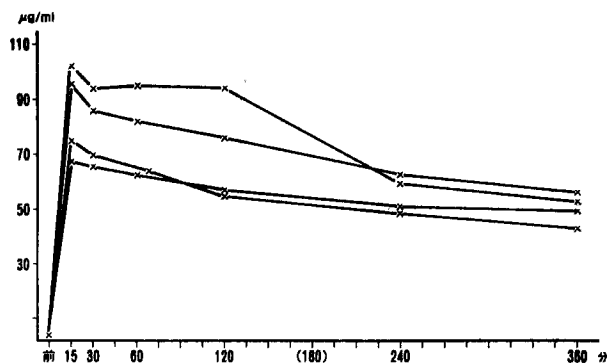


Fig. 1. 腎不全患者における CTRX の血中濃度の時間的变化 (CRTX 1.0 g 点滴静注)

Fig. 2 は血液透析開始直前に CTRX 1.0 g を生理的食塩水 20 ml に溶解し静注後、通常の血液透析(血流量 200 ml/min., 透析液流量 500 ml/min., 平均除水量 0.74 l/hrs) を施行した際の動脈側と静脈側における CTRX の濃度を透析開始 2 時間後, 3 時間後, 4 時間後に測定し比較したものである。透析開始 2 時間後における動脈側の濃度に比して 3, 4 時間後の動脈側濃度は低下しているが推計学的に有意でなく, またそれぞれの時間帯における動・静脈間の CTRX 濃度を paired t-test で検定したが明らかな差は認められなかった。したがって本剤は透析膜を介しての除去率は低いものと思われる。つぎに透析液排液中における CTRX 濃度を測定したところ Fig. 3 に示す通り各時間における液中濃度は極めて低かった(血中濃度の 4~5%), しかし皆無ではなかった。

4) 副作用

CTRX 投与前に全症例に皮内テストを行ったが陽性例は 1 例も認めなかった。また本剤投与前・後において行った血液化学検査, 一般検血所見を比較検討したが明らかな変化は認められず, 自覚症状に関しても本剤の投与に由来すると思われる著明な症状は認められなかった。

考 察

尿路系に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症は再々難治性となり治療困難な場合がある。これまで多くの抗生物質が開発されてきたが, CTRX も β -lactamase に対して安定であり従来の cephalosporin 系抗生物質に耐性を示していた菌種にも抗菌スペクトラムが広げられ, また cephalosporin 系抗生物質の中では最も長い半減期を有する点が特徴的な薬剤である。そこで CTRX の広域抗菌力と長い半減期

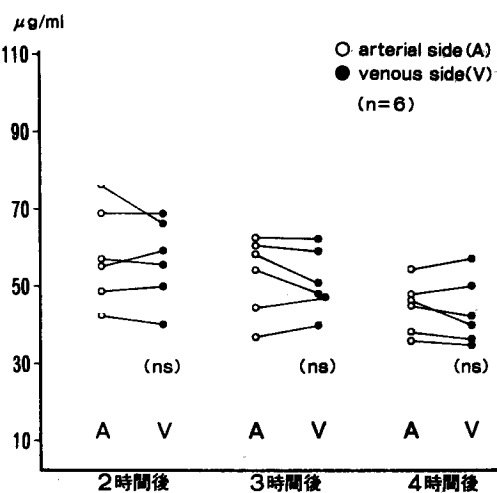


Fig. 2. 血液透析施行中における CTRX の動脈側・静脈側における濃度の比較

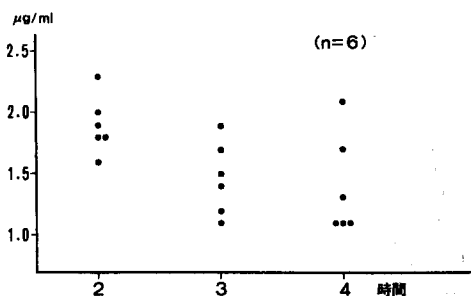


Fig. 3. 血液透析濾液中の CTRX の濃度 (CTR X 1.0 g 静注後の変化)

をいかした投与方法として 1 日 1 回投与による本剤の臨床の有効性, 有用性に関して検討した。対象症例とした複雑性尿路感染症症例はすべて何らかの既往療歴

を有しており大部分の症例は難治性と考えられる。したがって UTI 評価基準による有効率は Excellent 20%であり決してすぐれた薬効が認められたとは言えないが Moderate が65%に及んだ点より投与期間の延長によりさらに有効率の上昇が期待される。また単一菌感染と複数菌感染に対する効果は従来より報告されているごとく、後者に対する効果は前者に対する効果よりも劣っていた。一方、主治医判定の場合は単一菌感染群の有効率84.6%に対して複数菌感染群の有効率85.7%と若干後者の方が有利であったが症例数が7例と少ない点を考慮する必要がある。さらにカテーテル留置の有無で比較するとカテーテルを留置している G-1, G-5 群は UTI 評価、主治医判定のいずれにおいても有効率は低値を示していた。すなわち、カテーテルの留置が感染症に対しては大きな障害になっている事実が改めて認識された。また本剤は長い半減期を有する点が特徴であり、前述のごとく1日1回の投与を原則としたが対象20例中 UTI 評価で poor と判定された5例の平均年齢は74.0歳で全症例の平均年齢より高く、かつ5例ともカテーテル留置例であった。したがってこのような宿主の条件が不利と思われる場合すなわち immunocompromized host と考えられる症例に対しては投与方法を改める余地があると思われる。つぎに本剤の細菌学的効果に関しては詳細な報告がなされているが⁹⁾、今回の検討では *S. epidermidis*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Morg. morganii*, *E. coli* などに対する効果(消失率)が良好であった。しかし *S. aeruginosa*, *S. faecalis*, *P. mirabilis* などに対する効果は明らかでなかった。一方、disk 法による感受性をみると *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae* などに対する感受性が高く、菌消失率と感受性の高さは必ずしも一致しないが投与期間の延長などによって感受性菌に対する効果は向上するものと思われる。つぎに CTRX の尿中への排泄は正常腎機能者でも12時間で50%、24時間でも60%と極めて緩徐であるため⁹⁾、腎機能障害者に投与する場合さらに血中濃度が上昇し、半減期も延長する可能性がある。そこで血液透析をうけている腎機能障害例6例に対して本剤を1.0 g/20 ml 静注した場合の血中濃度の変化について検討したところ、投与4時間目以降はプラトーとなり極めて long acting な薬剤と考えられた (Fig. 4)。すなわち、各種細菌の MIC より判断すると1日0.5 g 1回投与でも充分なる有効血中濃度が得られるものと推測される。Wright らの報告でも GFR 9 cc/min. 以下では CTRX の血中半減期は著明に延長するとしており⁷⁾、赤沢らも Ccr 34 cc/min.

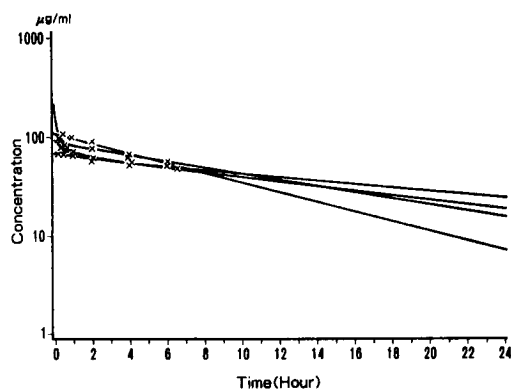


Fig. 4. 腎不全患者における CTRX の血中濃度の変化(非線形最小二乗法, Margurdt 法による 1-compartment model での解析)

で半減期は21.4時間であったと報告している⁹⁾。また血液透析にて除去されるか否かについて検討したところ透析開始後2時間目、3時間目、4時間目と各測定時における動脈側と静脈側での血中濃度には明らかな差を認めなかった点より短時間における除去効果は極めて低いものと考えられる。

また、透析の時間経過とともに動脈側濃度が低下しているのは肝・その他からの排泄・代謝の影響があると思われる。しかし非透析時の減衰曲線と透析時の2, 3, 4時間目における動脈側の濃度を比較すると透析時の濃度は約8%低下していたが、1透析の時間が4時間前後の症例ではそれ以後の血中濃度は維持されるため透析時・非透析時とも同様な条件での投与が希ましいと考えられる。最後に本剤の副作用について検討したが CTRX に由来すると思われる副作用は認められず、本研究期間における一般血液所見、血液化学所見においても異常値は認められなかった。

結 語

1) 複雑性尿路感染症患者例を対象として CTRX 1.0 g を1日1回投与した場合の効果を UTI 評価基準に基づいて判定した。

2) その結果, Excellent 20%, Moderate 65%, Poor 15%で overall effectiveness rate は85%であった。

3) UTI 感染群別でみるとカテーテル留置例である G-1, G-5 群における効果が他の群に比して劣っていた。

4) 細菌学的効果では分離菌27株のうち17株(62.8%)が消失し、disk 法による感染性テストでは *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* などに対する感受

性が高かった。

5) 腎機能障害者(血液透析患者)における CTRX の血中濃度の経時的变化を検討した。その結果投与4時間目以後 plateau となり長時間にわたり高い血中濃度が維持された。また、血液透析による CTRX の除去効果は著明なものでなく、透析・非透析日に関係なく同一条件で投与可能と考えられた。

6) CTRX の投与に由来すると思われる重篤な副作用や血液所見の異常値は認められなかった。

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 long acting parenteral cephalosporin. *J Antibiot* 33: 783-786, 1980
- 2) Rolfe RD and Finegold SM: Comparative in vitro activity of ceftriaxone against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 22: 338-341, 1982
- 3) Seddom M, Wise R, Gillett AP and Livingston R: Pharmacokinetics of Ro 13-9904, a broad spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents and Chemother* 18: 240-242, 1980
- 4) 大越正秋, ほか・UTI 薬効評価基準(第2版). *Chemotherapy* 28: 324-341, 1980
- 5) 関根 譲, 三橋 進, 井上松久・Ceftriaxone (Ro 13-9904) に関する細菌学的検討. *Chemotherapy* 32 (Suppl 7): 1-15, 1984
- 6) 前田真一, 説田 修, 松田聖士, 出口 隆, 河田幸道, 西浦常雄, 嶋津良一: 尿路感染症に対する Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 32 (Suppl 7): 600-608, 1984
- 7) Wright N and Wise R: Pharmacokinetics of (Rocephin) Roche in subjects with varying degrees of renal dysfunction. *Reports of Current Interest on Roche Preparations*: 988-989, 1981
- 8) 赤沢信幸, 石戸則孝, 古川正隆, 沖宗正明, 宮田和豊, 公文裕巳, 大森弘之, 近藤 淳, 難波克一, 片山泰弘, 赤枝輝明: 複雑性尿路感染症に対する Ceftriaxone (Ro 13-9904) の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 32 (Suppl 7): 623-638, 1984

(1987年4月23日受付)