

複雑性尿路感染症に対する Ceftizoxime (CZX) の臨床効果

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）
高羽 津・市川 靖二・佐川 史郎・園田 孝夫

大阪船員保険病院泌尿器科
中 村 隆 幸

大阪府立成人病センター泌尿器科
古武 敏彦・三木 恒治

大阪警察病院泌尿器科
矢 野 久 雄

住友病院泌尿器科
板 谷 宏 彬

大阪府立病院泌尿器科
新 武 三

大阪労災病院泌尿器科
水谷修太郎・岩尾 典夫・三好 進・西本 直光

CLINICAL EVALUATION OF CEFTIZOXIME IN THE TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Minato TAKAHA, Yasuji ICHIKAWA, Shiro SAGAWA and Takao SONODA

From the Department of Urology, Osaka University Hospital (Chief: Prof. T. Sonoda)

Takayuki NAKAMURA

From the Department of Urology, Osaka Seamen's Insurance Hospital

Toshihiko KOTAKE and Tsuneharu MIKI

From the Department of Urology, The Center for Adult Disease, Osaka

Hisao YANO

From the Department of Urology, Osaka Police Hospital

Hiroaki ITATANI

From the Department of Urology, Sumitomo Hospital

Takezo SHIN

From the Department of Urology, Osaka Prefectural Hospital

Shutaro MIZUTANI, Norio IWAO, Susumu MIYOSHI and

Naomitsu NISHIMOTO

From the Department of Urology, Osaka Rosai Hospital

Ceftizoxime (CZX) was given clinically to 80 patients with urogenital tract infections, in which 34 cases of complicated UTI satisfied the criteria of the UTI committee.

CZX was administered for at least five days at a daily dose of 1 to 4 g in two divided doses

by intravenous drip infusion.

The overall clinical efficacy of CZX in 34 cases of complicated UTI was 59%, estimated by the criteria of the UTI committee.

The overall clinical efficacy rate according to group of infection was: 64% for the 11 patients in the 1st group, 56% for the 9 patients in the 2nd group, 100% for the 5 patients in the 3rd group, 50% for the 4 patients in the 4th group and 20% for the 5 patients in the 5th group.

No serious side effects were observed in the clinical or laboratory findings except for slight elevation in GOT & GPT values in two cases (2.5%), which returned to normal after CZX treatment.

It is therefore suggested that CZX is a clinically useful and safe drug in the treatment of complicated UTI.

Key words: Complicated UTI, Ceftizoxime (CZX)

はじめに

Ceftizoxime (Fig. 1, 以下 CZX と略す) は藤沢薬品中央研究所で開発された新しいセフェム系抗生剤で、尿路感染症の主要起炎菌であるグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を有し、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* など、従来のセフェム剤が感受性を示す菌種はもちろん、耐性を示すとされている *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Bacteroides* などに対しても強い抗菌力を発揮することが報告されている¹⁻³⁾。

また体内で代謝されることなく、尿中排泄も良好であるとされている⁴⁾。

今回われわれは本薬剤を複雑性尿路感染症を中心とした尿路性器感染症に使用し、その有効性と安全性に関して検討したのでここに報告する。

対象および投与方法

1982年2月から1983年7月までの1年6カ月間に、大阪大学医学部附属病院、大阪船員保険病院、大阪府立病人病センター、大阪警察病院、住友病院、大阪府立病院および大阪労災病院の計7施設の泌尿器科において入院加療をおこなった尿路・性器感染症80症例を対象とした。

感染症の内訳は膀胱炎、腎盂腎炎の尿路感染症がおもで、性器感染症は前立腺炎および副睾丸炎がおも

の2例と前立腺炎に副睾丸炎を合併した1例の計5例のみであった。

また複雑性尿路感染症としての基礎疾患は尿路腫瘍、尿路結石症、前立腺肥大症、尿道狭窄ならびに VUR などである。

年齢構成は18歳から89歳におよび、性別では男性67例、女性13例である。

投与方法は CZX 1日量 1~4g を2回に分け、100~500 ml の輸液に溶解して1~2時間で点滴静注した。投与期間は4日から10日間である。

今回検討の対象とした80症例中、厳密に UTI 薬効評価基準(第2版)⁵⁾にもとづいて CZX の薬効を評価しえた複雑性尿路感染症は34例であり、なんらかの理由で UTI 薬効評価基準から脱落したほかの46例については薬効評価はおこなわず、副作用の検討のみにとどめた。

成績

UTI 薬効評価基準にもとづいて CZX の効果を判定した複雑性尿路感染症34例の概略ならびに本剤投与前後の成績を一括表示する (Table 1)。

年齢構成は18歳から79歳(平均 58.6 歳)、性別は男性28例、女性6例であった。

複雑性尿路感染症34例の部位別分布は上部尿路感染症14例(急性腎盂腎炎10例、慢性腎盂腎炎4例)と下部尿路感染症20例(全例が慢性膀胱炎)であった。

これらの尿路感染症の基礎疾患は上部尿路結石症が5例、尿管または膀胱腫瘍3例、腎盂尿管移行狭窄または尿管狭窄4例、VUR 2例、神経因性膀胱6例(うち2例は膀胱結石ならびに腎結石をそれぞれに合併)、膀胱腫瘍1例、前立腺腫瘍12例(前立腺肥大症11例と前立腺癌1例)および外傷性尿道狭窄が1例で

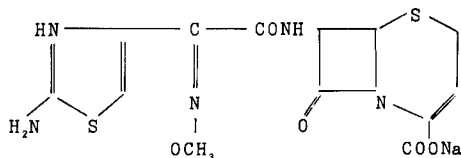


Fig. 1. Chemical structure of Ceftizoxime

あった。

膿尿と細菌尿を指標として判定した本薬剤の34例に対する総合臨床効果は、著効4例（12%）、有効16例（47%）、無効14例（41%）、有効率59%を示した（Table 2）。

膿尿に対する効果は正常化と改善をあわせて34例中11例（32%）であり、細菌尿に対する効果は菌消失17例（50%）、菌減少1例（3%）の計18例（53%）であった。

つぎに疾患病態群別に総合有効率をみると、単独感染群では第1群（カテーテル留置症例）は11例で有効率64%、第2群（前立腺術後感染症）9例で56%、第3群（その他の上部尿路感染症）5例では100%、第4群（その他の下部尿路感染症）4例で50%となり、単独感染群の小計29例では有効率66%であった。これに対して混合感染症例は第5群（混合・カテーテル留置症例）5例のみで有効率20%にとどまった（Table 3）。

細菌学的効果については40株中31株（78%）に消失を認めた（Table 4）。これをおもな菌種別にみると *E. coli* は6株中消失6株（100%）、*Serratia* は10株中消失8株（80%）であったが *Ps. cepacia* では8株中3株（38%）の消失を認めたのみであった。

さらに、本剤投与後の出現細菌は8株でこのうち *S. faecalis* が5株と最も多く認められた（Table 5）。

副作用の発現および臨床検査値異常については本薬剤を投与した80症例を検討の対象としたが、副作用として自覚症状を呈した症例はなかった。臨床検査値異常は80例中2例（2.5%）に認めたがいずれも軽度の異常値であった。すなわち第1例は57歳の女性例で投与前 GOT 27 U/l, GPT 31 U/l から投与終了時 GOT 39 U/l, GPT 60 U/l へ、第2例は64歳男性例で投与前の GPT 27 U/l が 44 U/l へ上昇したが、この2例ともに投与終了後早期に正常値に復し特別な加療を要しなかった。

考 察

最近セフェム系抗生剤の研究開発はいちじるしく進歩し、つぎつぎと新しい製剤が臨床に応用されるようになった。CZX も最近本邦において開発された新しいセフェム系抗生剤で、従来のものに比較して強い抗菌力を有し体内動態もすぐれていると報告されている¹⁻⁴⁾。

今回われわれは泌尿器科入院症例を対象として本薬剤の有効性を UTI 薬効評価基準にもとづき34例の複雑性尿路感染症例で検討した結果、総合臨床効果が

59%の有効率を得た。この成績は、複雑性尿路感染症に対して本薬剤と Cefazolin の二重盲検法による比較試験（守殿ら⁶⁾）がおこなわれた際の CZX の総合臨床効果の有効率69%と比較すると、これを10%したまわる成績にとどまっている。

この点について、1) 検出菌種と細菌学的効果、2) カテーテル留置の有無と総合臨床効果、3) 疾患病態群別構成率と総合臨床効果の3点について守殿ら⁶⁾ の成績を対照として検討を加えた。

まず検出菌種と細菌学的効果については、自験34例全体では検出した40株中31株（78%）の消失率を得ており、対照の107例、139株の消失率78.4%と較べてまったく差異は認められない。菌種別で *Pseudomonas* についてみると自験例では *Ps. cepacia* に対しては8株中3株（38%）の消失率しか得ることができなかったが、*Pseudomonas* 属5種の計13株中7株（54%）の消失をみており、対照の29株中14株（48%）をうまわる成績を示した。

つぎにカテーテル留置の有無とその総合臨床効果を対照と比較してみると、自験例ではカテーテル留置症例が34例中16例（47%）を占め対照の検討症例107例中43例（40%）よりもやや多くなっているが、総合臨床効果はカテーテル留置の有無にかかわらずそれぞれ8~10%低値を示している（Table 6）。

最後に疾患病態群別構成率と総合臨床効果であるが、われわれの検討症例では第6群（混合感染・カテーテル非留置）を欠いており、混合感染群の総合有効率が第5群のみの20%にとどまった（Table 3）のに対し対照では第6群17例で82%の有効率を示し、混合感染群が107例中28例（26%）を占めその総合臨床効果が71.4%と高い有効率が得られている点が自験例との大きな相違点であったことから、疾患病態群別にみた自験例の症例分布にやや偏りがあったことにその原因を求めねばならないものと考ええる。

なお安全性については軽度の臨床検査値異常が80例中2例（2.5%）にみられたのみで上記の対照群の127例中4例（3.1%）と差はなく、また自覚症状を呈した副作用は認めなかった。

以上の点から本薬剤は複雑性尿路感染症を中心とした尿路性器感染症に対して有用性の高い抗生剤であると考えられる。

ま と め

1) 本邦で開発された新しいセフェム系抗生剤 CZX を80例の尿路性器感染症例に投与し、その有効性と安全性を検討した。

Table 1. Clinical picture of complicated

NO	Name	Age	Sex	Diagnosis	U.T.I. group	Dose g×day
				Underlying condition		
1	S.K.	56	F	Chr Pyelonephritis	G-3	2×3
				Rt renal stone		4×7
2	T.H.	68	M	Chr Cystitis	G-5	2×5
				Urethral stricture		
3	N.T.	18	M	Chr Pyelonephritis	G-1	2×5
				Rt renal stone		
4	M.K.	60	M	Chr Cystitis	G-1	2×6
				BPH		
5	T.T.	77	M	Chr Cystitis	G-1	2×5
				BPH		
6	T.I.	46	F	Chr Cystitis	G-5	2×5
				Vesico-vaginal fistula		
7	T.T.	42	M	Chr Pyelonephritis	G-3	2×5
				Lt ureteral stricture with stone		
8	S.H.	56	F	Acute Pyelonephritis	G-3	2×4
				Bil ureteral stone		1×5
9	S.I.	74	M	Chr Cystitis	G-2	2×5
				BPH (post ope)		
10	Y.M.	76	M	Chr Cystitis	G-2	2×5
				BPH (post ope)		
11	M.O.	46	M	Chr Cystitis	G-4	1×5
				Bladder tumor		
12	H.Y.	71	M	Chr Cystitis	G-2	2×5
				BPH (post ope)		
13	Y.M.	71	M	Chr Cystitis	G-2	2×5
				BPH (post ope)		
14	T.F.	77	M	Chr Cystitis	G-1	2×5
				BPH		
15	K.F.	75	M	Chr Cystitis	G-2	2×5
				BPH (post ope)		
16	S.K.	72	M	Chr Cystitis	G-4	2×5
				Lt ureteral tumor		

UTI cases treated with Ceftizoxime

Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**	
	Species	Count / ml	U.T.I.	Side effect
##	<i>E. coli</i>	10^5	Moderate	—
+	—	—		
##	<i>Citrobacter</i>	10^5	poor	—
##	<i>S. faecalis</i>	10^5		
##	<i>S. epidermidis</i>	10^4	Moderate	—
+	<i>Corynebacterium sp.</i>	10^4		
±	—	—	Moderate	—
±	<i>S. faecalis</i>	10^6		
+	—	—	Moderate	—
±	<i>E. coli</i>	10^7		
±	—	—	Moderate	—
##	<i>E. coli</i>	10^5		
##	<i>Ps. maltophilia</i>	10^5	Excellent	—
±	—	—		
±	<i>Serratia sp.</i>	10^6	Moderate	—
—	—	—		
##	<i>E. coli</i>	10^6	Moderate	—
±	<i>S. faecalis</i>	10^5		
##	<i>Serratia sp.</i>	10^7	Moderate	—
±	—	—		
±	<i>Ps. cepacia</i>	10^7	Moderate	—
±	"	$< 10^3$		
±	<i>Ps. cepacia</i>	10^7	Poor	—
±	"	10^5		
+	<i>Ps. cepacia</i>	10^5	Poor	—
##	"	10^3		
##	<i>Ps. cepacia</i>	10^5	Poor	—
±	<i>S. faecalis</i>	10^3		
±	<i>Ps. cepacia</i>	10^6	Poor	—
±	"	10^4		
±	<i>Ps. cepacia</i>	10^7	Poor	—
+	"	10^3		
±	<i>Klebsiella sp.</i>	10^5	Excellent	—
—	—	—		

NO	Name	Age	Sex	Diagnosis	U.T.I. group	Dose g×day
				Underlying condition		
17	K.N.	77	M	Chr Cystitis BPH (post ope) Bladder stone	G-2	2×5
18	T.I.	78	M	Chr Cystitis BPH (post ope)	G-2	2×5
19	S.G.	79	M	Chr Cystitis Prostatic cancer	G-4	2×5
20	T.N.	64	M	Chr Cystitis BPH (post ope)	G-2	2×5
21	H.T.	38	M	Chr Cystitis Neurogenic bladder	G-1	2×5
22	H.S.	54	M	Acute Pyelonephritis Rt renal stone Bladder stone. Neurogenic bladder	G-1	2×5
23	S.Y.	20	M	Chr Cystitis Bladder stone Neurogenic bladder	G-5	2×5
24	Y.N.	74	F	Chr Pyelonephritis Rt ureteral obstruction Bladder tumor (post ope)	G-1	2×5
25	N.K.	24	M	Chr Cystitis Neurogenic bladder	G-4	2×5
26	K.W.	74	M	Chr Cystitis Bladder tumor	G-1	2×5
27	T.F.	57	F	Acute Pyelonephritis Bil VUR	G-1	2×5
28	T.F.	68	F	Acute Pyelonephritis Rt renal stone Ureteral obstruction	G-1	2×5
29	K.T.	34	M	Acute Pyelonephritis Lt congenital hydronephrosis	G-5	2×5
30	M.N.	76	M	Acute Pyelonephritis Neurogenic bladder	G-1	2×5
31	Y.K.	49	M	Acute Pyelonephritis Lt ureteral stone	G-3	2×5
32	M.N.	47	M	Acute Pyelonephritis Neurogenic bladder	G-3	2×5

Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**	
	Species	Count/ml	U.T.I.	Side effect
++	<i>Serratia</i> sp.	10^7	Moderate	—
±	—	—		
++	<i>Ps. cepacia</i>	10^4	Moderate	—
+	"	—		
##	<i>Ps. aeruginosa</i>	10^7	Poor	—
++	"	10^7		
+	<i>Ps. aeruginosa</i>	10^4	Moderate	—
+	—	—		
+	<i>Ps. aeruginosa</i>	$> 10^5$	Moderate	—
+	—	—		
##	<i>Serratia</i> sp.	2.5×10^4	Poor	—
##	<i>A. xylosoxidans</i>	$> 10^5$		
	<i>S. faecalis</i>	$> 10^5$	Poor	—
##	<i>P. mirabilis</i>	$> 10^5$		
	<i>P. stuartii</i>	$> 10^5$	Moderate	—
##	<i>S. faecalis</i>	8×10^4		
+	<i>M. morganii</i>	$> 10^5$	Moderate	—
+	—	—		
+	<i>E. coli</i>	$> 10^5$	Moderate	—
+	—	—		
+	<i>Ps. putida</i>	$> 10^5$	Moderate	—
+	—	—		
##	<i>Serratia</i> sp.	$< 10^5$	Poor	GOT 27→37U/ℓ GPT 31→60U/ℓ
++	"	3×10^4		
—	<i>Serratia</i> sp.	$> 10^5$	Poor	—
	<i>A. faecalis</i>	$< 10^5$		
+	<i>A. faecalis</i>	7×10^4	Poor	—
##	<i>S. marcescens</i>	$> 10^5$		
	<i>Serratia</i> sp.	$> 10^5$	Poor	—
—	<i>Serratia</i> sp.	$> 10^5$		
##	<i>E. coli</i>	$> 10^5$	Moderate	—
—	<i>S. faecalis</i>	6×10^4		
##	<i>Ps. cepacia</i>	$> 10^5$	Excellent	—
—	—	—		
++	<i>K. pneumonia</i>	$> 10^5$	Excellent	—
—	—	—		

NO	Name	Age	Sex	Diagnosis	U.T.I. group	Dose g×day
				Underlying condition		
33	R.U.	64	M	Acute Pyelonephritis VUR & BPH (post ope)	G-2	2×5
34	M.Y.	31	M	Acute Pyelonephritis Ureteral obstruction & Metastatic testicular cancer	G-5	2×5

Table 2. Overall clinical efficacy of Ceftizoxime in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	4	3	10	17 (50 %)
Decreased		1		1 (3 %)
Replaced	1	1	6	8 (23.5%)
Unchanged	1		7	8 (23.5%)
Efficacy on Pyuria	6 (18%)	5 (15%)	23 (67%)	Case total 34
Excellent	4 (12%)		Overall effectiveness rate 20/34 (59%)	
Moderate	16 (47%)			
Poor (or Failed)	14 (41%)			

2) 複雑性尿路感染症 34 例について UTI 薬効評価基準 (第 2 版) にもとづき有効性を検討した結果, 総合臨床効果として 59% の有効率を得た。

3) 安全性については, 80 例の投与全症例について観察した結果, 自他覚症状を呈した副作用はなく, 軽度の臨床検査値異常が 80 例中 2 例 (2.5%) に認められたにとどまった。

文 献

- 1) 渡辺邦友・上野一恵・甲畑俊郎・村田加寿美・二宮敬宇・鈴木祥一郎: Ceftizoxime (CZX) の嫌気性菌に対する抗菌力. *Chemotherapy* 28: (S-5): 50~57, 1980
- 2) 西野武志・横田好子・谷野輝雄: 新合成セファロスポリン系抗生物質 Ceftizoxime (CZX) に関

する細菌学的評価. *Chemotherapy* 28 (S-5): 58~82, 1980

- 3) 西田 実・上村利明・岡田直彦・松本佳巳・峯靖弘・村川武雄: 新しい cephalosporin, Ceftizoxime (CZX) の in vitro および in vivo 抗菌作用. *Chemotherapy* 28 (S-5): 83~97, 1980
- 4) Nakashima N, Suzuki K, Hashimoto H and Nishijima K: Phase I study of Ceftizoxime, a new cephalosporin. Single-dose study. *J Clin Pharmacol* 21: 388~395, 1981
- 5) 大越正秋: UTI 薬効評価基準 (第二版). *Chemotherapy* 28: 324~347, 1980
- 6) 守殿貞夫・三田俊彦・石神襄次・新島端夫・岸洋一・大越正秋・河村信夫・黒田恭一・大川光央・西浦常雄・坂 義人・仁平寛巳・中野 博・百

Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**	Side effect
	Species	Count/ml		
卅	<i>S. marcescens</i>	10^4	Poor	GOT 28 → 38 U/l
卅	"	1.5×10^3		GPT 27 → 44 U/l
卅	<i>S. marcescens</i>	10^4	Poor	—
	<i>Serratia sp.</i>	$> 10^5$		
卅	<i>A. xylosoxidans</i>	1.4×10^4		

* Before treatment
After treatment

** UTI : Criteria by the committee of UTI, 2nd ed,

瀬俊郎・熊沢浄一・岡元健一郎・大井好忠・田中
恒男・上野一恵：複雑性尿路感染症に対する Ce
ftizoxime と Cefazolin の二重盲検法による比

較試験. Chemotherapy. 29 : 759~781, 1981
(1984年5月31日迅速掲載受付)

Table 3. Overall clinical efficacy of Cefizoxime classified by type of infection

Group		No. of (Percent) cases of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	11 (32 %)	0	7	4	64 %
	2nd group (Post prostatectomy)	9 (28 %)	0	5	4	56 %
	3rd group (Upper U.T.I)	5 (15 %)	3	2	0	100 %
	4th group (Lower U.T.I)	4 (12 %)	1	1	2	50 %
	Sub total	29 (85 %)	4	15	10	66 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	5 (15 %)	0	1	4	20 %
	6th group (No catheter indwelt)	0 (0 %)	0	0	0	—
	Sub total	5 (15 %)	0	1	4	20 %
Total		34 (100 %)	4	16	14	59 %

Table 4. Bacteriological response to Ceftizoxime in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. faecalis</i>	3	3 (100 %)	0
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1 (100 %)	0
<i>E. coli</i>	6	6 (100 %)	0
<i>Klebsiella</i> sp.	1	1 (100 %)	0
<i>K. pneumonia</i>	1	1 (100 %)	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100 %)	0
<i>M. morganii</i>	1	1 (100 %)	0
<i>P. stuartii</i>	1	1 (100 %)	0
<i>Serratia</i> sp.	8	6 (75 %)	2
<i>S. marcescens</i>	2	2 (100 %)	0
<i>Citrobacter</i> sp.	1	1 (100 %)	0
<i>Ps. aeruginosa</i>	3	2 (67 %)	1
<i>Ps. cepacia</i>	8	3 (38 %)	5
<i>Ps. maltophilia</i>	1	1 (100 %)	0
<i>Ps. putida</i>	1	1 (100 %)	0
<i>A. faecalis</i>	1	0 (0 %)	1
Total	40	31 (78 %)	9

Table 5. Strains appearing after Ceftizoxime treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. faecalis</i>	5 (63 %)
<i>S. epidermidis</i>	1 (12 %)
<i>A. xylosoxidans</i>	2 (25 %)
Total	8 (100 %)

Table 6. Influence of indwelling catheter on overall clinical efficacy

Catheter	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effect. rate	
Indwelled	Present study	16 (47 %)	0	8	8	50.0 %
	Kamidono et al. ⁶⁾	43 (40 %)	5	20	18	58.1 %
Not indwelled	Present study	18 (53 %)	4	8	6	66.6 %
	Kamidono et al. ⁶⁾	64 (60 %)	14	35	15	76.6 %