

複雑性尿路感染症に対する Ceftriaxone (CTRX) の使用経験

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 川村寿一教授)

山川 謙輔, 日置 琢一, 川村 寿一

CLINICAL STUDIES ON CEFTRIAXONE IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Kensuke YAMAKAWA, Takuichi HIOKI and Juichi KAWAMURA

From the Department of Urology, Mie University School of Medicine

Ceftriaxone (CTRX) was clinically evaluated in 20 cases of complicated urinary tract infections. CTRX was administered for 5 days at the dose of either 1 g or 2 g once a day by intravenous injection into 10 cases. The clinical efficacy was excellent in 8 cases, moderate in 9 and poor in 3 to make an overall clinical efficacy was 91% in 11 cases with catheter indwelt. Bacteriologically, 18 out of 21 causative pathogens disappeared with an eradication rate of 86%. Neither subjective nor objective adverse reactions were observed in any case. CTRX administration once a day is effective for complicated urinary tract infections.

(Acta Urol. Jpn. 35: 377-382, 1988)

Key words: Ceftriaxone, Complicated urinary tract infection

緒 言

Ceftriaxone (CTRX) は静注により血中半減期が長く、かつ高い血中濃度を長時間維持できる新セフェム系抗生物質であり、このために高い血中および尿中濃度が得られる。抗菌力ではグラム陽性菌に対しては従来の第一、第二世代セフェム系抗生物質に比べやや劣るものの、第三世代の中では優れており、グラム陰性菌に対しては強い抗菌力を示し、嫌気性菌にも有効でその抗菌スペクトラムは広い。このような特徴をもつ本剤を複雑性尿路感染症に使用しカテーテル留置例、非留置例別の有効率を含めその臨床成績を検討したので報告する。

対象および方法

三重大学医学部附属病院泌尿器科において1986年10月より1988年1月までの期間に複雑性尿路感染症の診断で治療を要した20例である。性別では男性16例、女性4例で、年齢は29歳から86歳、平均66.7歳であった。これらの症例のうちカテーテル留置例は11例であった。

薬剤投与方法は1~2 gを1日1回静注とし、1 g投

与は2例にのみ行われた。投与期間はすべて5日間であった。

尿検体は男性では中間尿またはカテーテル尿で、女性ではカテーテル尿で採取し、尿検査および尿細菌培養を行った。

臨床効果の判定はUTI薬効評価基準¹⁾に従った。また副作用については本剤の投与前後における自他覚症状、末梢血検査所見、血液生化学的検査所見の変化にもとづいて検討した。

成 績

対象症例20例の詳細はTable 1に示した。カテーテル留置症例11例での膿尿の改善に対する効果では正常化6例(55%)、改善2例(18%)、不変3例(18%)、であり細菌尿の改善に対する効果では陰性化9例(82%)、菌交代1例(9%)、不変1例(9%)であった(Table 2-1)。以上の結果より総合臨床効果は著効5例、有効5例、無効1例で有効率91%であった。非留置症例9例での膿尿の改善に対する効果では正常化4例(44.5%)、改善1例(11%)、不変4例(44.5%)、であり、細菌尿の改善に対する効果では陰性化7例(78%)、不変2例(18%)であった(Ta-

Table 1. Clinical efficacy of CTRX on complicated U.T.I.

Case	Age	Sex	Diagnosis	UTI Group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation UTI	Side effect
			Underlying Condition		Daily Dose	Route		Species	count		
1	79	M	C.C.C. Bladder stone P.C.	G-1	2×1	i.v.	+ -	<i>P.mirabilis</i> <i>S.epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ³	Moderate	-
2	67	M	C.C.C. B.P.H.	G-1	2×1	i.v.	+++ -	<i>S.marcescens</i> -	10 ⁵ -	Excellent	GOT ↑ GPT ↑
3	71	F	C.C.C. Neurogenic bladder L-Renal stone	G-1	2×1	i.v.	++ -	<i>S.marcescens</i> -	10 ⁶ -	Excellent	-
4	72	M	C.C.P. Bil-hydronephrosis	G-1	2×1	i.v.	+ +	<i>P.cepacia</i> -	10 ⁶ -	Moderate	-
5	29	F	C.C.P. R-Renal stone	G-1	2×1	i.v.	++ -	<i>S.epidermidis</i> -	10 ⁵ -	Excellent	-
6	48	M	C.C.C. Neurogenic bladder	G-1	2×1	i.v.	+++ -	<i>K.pneumoniae</i> -	10 ⁵ -	Excellent	-
7	76	M	C.C.P. L-Hydronephrosis	G-1	1×1	i.v.	+++ +	<i>S.epidermidis</i> -	10 ⁴ -	Moderate	GPT ↑
8	81	M	C.C.C. P.C.	G-1	2×1	i.v.	+++ +	<i>S.epidermidis</i> <i>S.epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	Poor	Platelet ↓
9	69	M	C.C.C. Bladder tumor	G-1	2×1	i.v.	++ ++	<i>S.fluoresens</i> -	10 ⁵ -	Moderate	Al-p ↑
10	71	F	C.C.P. Bladder tumor L-Hydronephrosis	G-1	2×1	i.v.	+ +	<i>S.epidermidis</i> -	10 ⁶ -	Moderate	-
11	76	M	C.C.C. P.C.	G-1	2×1	i.v.	+++ -	<i>Citrobacter</i> -	10 ⁵ -	Excellent	BUN ↑ S-Cr ↑
12	58	M	C.C.C. B.P.H.	G-2	2×1	i.v.	+++ ++	<i>S.epidermidis</i> -	10 ⁵ -	Moderate	-
13	51	M	C.C.P. Bil-Renal stone	G-3	2×1	i.v.	+++ ++	<i>K.pneumoniae</i> -	10 ⁶ -	Moderate	GOT ↑ GPT ↑
14	64	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	2×1	i.v.	+ -	<i>S.marcescens</i> -	10 ⁶ -	Excellent	-
15	66	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	2×1	i.v.	++ -	<i>S.marcescens</i> -	10 ⁵ -	Excellent	Eosinophilia
16	76	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	2×1	i.v.	++ ±	<i>S.epidermidis</i> -	10 ⁵ -	Moderate	-
17	55	F	Urethritis & C.C.C. Urethritis tumor	G-4	2×1	i.v.	++ -	<i>K.pneumoniae</i> -	10 ⁵ -	Excellent	-
18	74	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	1×1	i.v.	+++ -	<i>S.epidermidis</i> <i>S.epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ⁶	Poor	-
19	64	M	C.C.C. Bladder tumor	G-4	2×1	i.v.	++ +++	<i>Streptococcus sp.</i> -	10 ⁵ -	Moderate	-
20	86	M	C.C.C. P.C.	G-6	2×1	i.v.	++ ++	<i>P.vulgaris</i> <i>S.epidermidis</i> <i>S.epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	Poor	-

*Before treatment : C.C.C. : Chronic complicated cystitis
After treatment : C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis
B.P.H. : Prostatic hypertrophy
P.C. : Prostatic carcinoma

ble 2-2). 以上の結果より CTRX 投与20例での総合臨床効果は著効8例, 有効9例, 無効2例で有効率は85%であった (Table 2-3).

疾患病態群別の検討では (Table 3), 単独感染群19例では17例 (89%) が有効であった. 20例中1例の

みが複数菌感染であり, 今回, 複数菌感染に対しての有効性については検討できなかった. 細菌学的効果の判定では, カテーテル留置症例でみると起炎菌11株が消失しており, 消失率は91%であった (Table 4-1). 分離菌別にみると *S. marcescens* 2株, *P. mirabilis*,

Table 2-1. Overall clinical efficacy of CTRX on complicated U.T.I. of cases with catheter indwelt

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decrease	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		5	1	3	9
Decrease					
Replaced		1			1
Unchanged			1		1
Efficacy of pyuria		6(55%)	2(18%)	3(27%)	Case total 11

Table 2-2. Overall clinical efficacy CTRX on complicated U.T.I. without any catheter indwelt G-1

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decrease	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		3	1	3	7
Decrease					
Replaced		1			
Unchanged		1	1	1	2
Efficacy of pyuria		4(44.5%)	1(11%)	4(44.5%)	Case total 9

Table 2-3. Overall clinical efficacy of CTRX on complicated U.T.I. of all cases

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decrease	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		8	2	6	16
Decrease					
Replaced		1			1
Unchanged		1	1	1	3
Efficacy of pyuria		10(50%)	3(15%)	7(35%)	Case total 20
	Excellent		8(40%)	Overall effectiveness rate	
	Moderate		9(45%)		
	Poor		3(15%)		
				17/20 (85%)	

P. fluorescens, *P. cepacia*, *K. pneumoniae*, *Citrobacter* 各々1株はすべて消失したが *S. epidermidis* では4株中1株(25%)のみが消失しなかった。カテーテルが留置されていない9症例でみると起炎菌10株中8株が消失しており、消失率は80%であった。分離菌別では *S. marcescens*, *K. pneumoniae* 各2株, *P. vulgaris*, *P. cepacia*, *Streptococcus. sp.* 各1株が分離され本剤投与後に消失した (Table 4-2)。 *S. epidermidis* は4

株分離され2株が消失しカテーテル留置症例と同様に本剤に対し抵抗性を示した。また菌交代をみたのは20例中カテーテルが留置されていた1例のみであった。

副作用の検討では末梢血検査所見、血液生化学的検査所見上の異常は7例に認められ、GOT またはGPT, ALP 軽度の上昇が各々3例、1例であり、これらの症例では本剤投与終了後速やかに正常化し、副作用に対して特別な処置は必要なかった。他の1例では

Table 3. Overall clinical efficacy of CTRX classified by the type of infection

	Group	No. of cases	percent of total	Excel-lent	Mode-rate	Poor	Overall effectiveness rate
Single Infections	1st Group (Catheter indwelt)	11	(15%)	5	5	1	91%
	2nd Group (Post prostatectomy)	1	(5%)	0	1	0	100%
	3rd Group (Upper UTI)	1	(5%)	0	1	0	100%
	4th Group (Lower UTI)	6	(30%)	3	2	1	83%
	Sub total	19	(95%)	8	9	2	89%
Mixed Infections	5th Group (Catheter indwelt)	0	(0%)	0	0	0	0%
	6th Group (No catheter indwelt)	1	(5%)	0	0	1	0%
	Sub total	1	(5%)	0	0	1	0%
	Total	20	(100%)	8	9	3	85%

Table 4-1. Bacteriological response to CTRX in complicated U.T.I. of cases with catheter indwelt

Isolate	No. of strains	Eradicated	Per-sisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	4	3	1	1
<i>Streptococcus</i> sp.	0	0	0	0
<i>Citrobacter</i>	1	1	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0	0
<i>S. marcescens</i>	2	2	0	0
<i>P. vulgaris</i>	0	0	0	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1	0	0
<i>Ps. fluorescens</i>	1	1	0	0
<i>Ps. cepacia</i>	1	1	0	0
Total	11	10	1	1

Table 4-2. Bacteriological response to CTRX in complicated U.T.I. of cases without any catheter indwelt

Isolate	No. of strains	Eradicated	Per-sisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	4	2	2	0
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1	0	0
<i>Citrobacter</i>	0	0	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	0	0
<i>S. marcescens</i>	2	2	0	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1	0	0
<i>P. mirabilis</i>	0	0	0	0
<i>Ps. fluorescens</i>	0	0	0	0
<i>Ps. cepacia</i>	0	0	0	0
Total	10	8	2	0

BUN, s-creatinin の軽度上昇を認めた。この症例では基礎疾患に糖尿病性腎症があり、本剤使用前に軽度の腎障害を認めた。5日間2g/日の本薬剤を投与した後、やや緩徐であったがBUN, s-creatininは投与前値まで回復した。この他に血小板減少、好酸球増加を各1例ずつ認めたがその程度は軽度であり臨床上特に問題とならず投与終了後は投与前値に正常化した。

考 察

Ceftriaxone (CTRX) は従来のセフェム系剤と比べその血中濃度半減期は長く、抗菌力ではグラム陽性球菌、グラム陰性菌に対しても抗菌力を持ちかつ嫌気性菌に対しても有効でその抗菌力は広いのが特徴で、1日1~2gを1回投与するだけで尿路感染症を治療することが可能である。そこで今回、1~2g 1日1

Table 4-3. Bacteriological response to CTRX in complicated U.T.I. of all cases

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	8	5	3	1
ABCDG 以外の <i>Streptococcus</i> sp.	1	1	0	0
<i>Citrobacter</i>	1	1	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	3	3	0	0
<i>S. marcescens</i>	4	4	0	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1	0	0
<i>P. mirabilis</i>	1	1	0	0
<i>Ps. fluorescens</i>	1	1	0	0
<i>Ps. cepacia</i>	1	1	0	0
Total	21	18	3	1

回の投与で複雑性尿路感染症での本剤の臨床効果を検討した。

複雑性尿路感染症における CTRX の有効率はこれまで55%~86%と報告されている²⁻⁴⁾。河田ら⁵⁾は複雑性尿路感染症を対象とした本剤とセフトキシム(CTX)との比較試験において、両剤の細菌学的効果をカテーテル留置例とカテーテル非留置例では CTRX が CTX に比し有意に高い菌消失率を示したが、カテーテル留置例においても CTRX 群61株中46株(75.4%), CTX 群101株中63株(62.4%)が消失し、有意差は認めなかったものの CTRX 群の細菌消失率が若干高い傾向を認めた。われわれの成績でも、単独感染群のカテーテル留置例では起炎菌11株中10株が消失し、その消失率は91%と高いものであり、尿路感染症の難治症例での CTRX の有効性が示唆された。

抗生剤の有効率は分離細菌種により大きく左右されるため今回の分離細菌株と当科における分離菌種の傾向とを比較検討する必要がある。そこで1980年1月より1983年7月までに当泌尿器科入院患者より分離された菌種の傾向⁶⁾と本研究における分離菌種とを比較した。当泌尿器科入院患者より分離株では、入院初期の単独感染例での66株の分離株のうち *S. epidermidis* 28%, *E. coli* 18%, *S. marcescens* 19%, *P. cepacia* 18%, *Prot. sp.* 15%, *P. aeruginosa* 8%で、混合感染は3.6%にのみ認められた。入院後は *P. cepacia* (25%), *S. marcescens* (19%) が著明に増加し、*E. coli*, *S. epidermidis* は激減し、新たに *K. pneumoniae* が検出される傾向を示した。一方今回、検討対象となったのは *S. epidermidis* 8株(38%), *S. marcescens* 4株(19%), *K. pneumoniae* 3株(14%)と、*P. vulgaris*, *P. cepacia*, *Streptococcus* sp. *P. mirabilis*, *P. fluorescens*, *Citrobacter* 各1株である。*S. epidermidis*, *S.*

marcescens, *K. pneumoniae* が分離株の多数を占めており、*E. coli* が分離されなかったことを除けば本研究での尿中分離菌群は1980年1月より1983年7月までの当泌尿器科入院患者より分離された菌種の傾向にはほぼ沿ったものであった。また *P. cepacia*, *Ps. aeruginosa* が分離菌として少なかったのは結果的に比較的状态の良い症例が対象となったこと、本剤に先行して他の抗生剤が投与された症例が少なくそのための菌交代が少なかったことが考えられる。なお無効例4例で本剤に先行して他のセフェム系抗生剤が投与されていたのは1例のみであった。分離菌別効果では、*S. epidermidis* に抵抗性がみられたが、本剤の *S. epidermidis* に対する MIC は 12.5 µg/ml と報告されており⁷⁾、主要グラム陽性、陰性菌の中では比較的高い値を示している。それでも8株中5株は消失しており、その有効性が示唆された。

最後に副作用の点では全国集計でその出現率は3.7%であり、これと比べ今回の副作用出現頻度(20例中7例, 35%)はかなり高かったが、これらの副作用により中止や何らかの処置を必要とするものはなく、5日間の投与終了後これらの副作用は消失した。腎、肝機能を十分把握しておけば従来のセフェム系抗生剤と同様に使用するには問題はないと考えられる。

結 語

CTRX を複雑性尿路感染症に使用し、以下の結論を得た。

1. 効果判定症例20例中17例、85%に有効であった。
2. 疾患病態群別総合臨床効果ではカテーテル留置例11例で有効率は91%であった。
3. 副作用では自覚的症状はなかった。一方臨床検

査値異常は7例, 35%に認めたが, 投与中止などの処置は必要はなかった。

これらの成績より複雑性尿路感染症に対する治療法として CTRX の1日1回 2g の投与法は有用性の高い治療法であると考えられる。

文 献

- 1) 小越正秋:UTI 評価基準(第3版). Chemotherapy 34: 408-441, 1986
- 2) 赤沢信幸, 石戸則考, 古川正隆, 沖宗正明, 宮田和豊, 公文裕己, 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: 623-638, 1984
- 3) 藤村宣夫, 湯浅健司, 上間建造, 金山博臣, 黒川一男:複雑性尿路感染症に対する Ceftriaxone (Ro 13-9904) の臨床的検討. Chemotherapy 32: 646-652, 1984
- 4) 押 正也, 岸 洋一, 新島端夫, 林田真和, 西村洋司, 秋間秀一, 中内浩二, 仁藤 博, 石井泰憲, 金子裕憲:尿路感染症に対する Ceftriaxone (Ro 13-9904) の臨床的検討. Chemotherapy 32: 579-585, 1984
- 5) 河田幸道, 西浦常雄, 熊本悦明, 土田正義, 新島端夫, 町田豊平, 大越正秋, 河村信夫, 名出頼男, 吉田 修, 石神襄次, 大森弘之, 仁平寛巢, 黒川一男, 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 江藤耕作, 大井好忠, 上野一恵:複雑性尿路感染症に対する Ceftriaxone と Cefotaxime の比較検討. Chemotherapy 34: 888-907, 1986
- 6) 山崎義久, 田島和洋, 有馬公伸, 小川兵衛, 林宣男, 山本逸夫, 松本純一, 栃木宏水, 多田 茂:三重大学泌尿器科における外来・入院患者由来尿中分離菌の変遷. 泌尿紀要 30: 1899-1909, 1984
- 7) 西野武志, 大 雅子, 千田尚人, 谷野輝雄:新しいセフェム系抗生物質 Ceftriaxone (Ro 13-9904) に関する細菌学的評価. Chemotherapy 32: 62-76, 1984

(1988年8月26日受付)