〔泌尿紀要32巻5号
1986年5月〕

難治性（特に緑膿菌による）複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime と Cefsulodin の併用療法

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：守殿貞夫教授）
石神　襄次*・藤井　明・原田　益善・荒川　創一
梅津　敬一・川端　岳・片岡　陳正・守殿　貞夫

大阪医科大学泌尿器科学教室（主任：宮崎　重教授）
宮崎　重・高崎　登・浜田　勝生

京都第二赤十字病院泌尿器科（副院長：古澤太郎）
古澤　太郎

社保神戸中央病院泌尿器科（部長：伊藤　登）
伊藤　登・原田　健次

神戸労災病院泌尿器科（部長：斎藤　博）
斎藤　博・近藤　兼安

兵庫県立尼崎病院泌尿器科（医長：彦坂幸治）
彦坂　幸治・安室　朝三・矢野　充範

西脇市立西脇病院泌尿器科（部長：片岡頌雄）
片岡　頌雄・中筋　徹也

赤穂市民病院泌尿器科（医長：中野康治）
中野　康治・杉野　雅志

新日鉄広畑病院泌尿器科（科長：岡田泰長）
岡田　泰長

兵庫県立柏原病院泌尿器科（医長：黒田泰二）
黒田　泰二・清水　俊和・柯　昭仁

兵庫県立淡路病院泌尿器科（医長：高田健一）
高田　健一

関西労災病院泌尿器科（部長：広岡九兵衛）
広岡九兵衛・嶋谷　昇・松下　全巳・井上　隆朗

神鋼病院泌尿器科（医長：山中　望）
山中　望

姫路赤十字病院泌尿器科（部長：富岡　収）
富岡　収・山崎　浩

兵庫県立加古川病院泌尿器科（部長：大島秀夫）
大島　秀夫・田　珠相

明石市立市民病院泌尿器科（医長：大部　亨）
大部　亨・佐古　政典

* 現：国立神戸病院院長

神戸掖済会病院泌尿器科（医長：杉本正行）
杉 本 正 行

原泌尿器科病院（院長：原 信二）
原 信二・大前 博・泉 武範

三田・寺杣泌尿器科（院長：三田俊彦）
三 田 俊 彦・寺 杣 一 徳

済生会中津病院泌尿器科（部長：圓尾耕一郎）
圓 尾 耕一郎・大 原 裕 彦

北摂病院泌尿器科（部長：出村 愰）
出 村 愰

枚方市立枚方市民病院泌尿器科（部長：岡野 准）
岡 野 准・榊 原 敏 彦

三康病院泌尿器科（院長：小野秀太）
小 野 秀 太

CONCOMITANT THERAPY WITH CEFMENOXIME AND CEFSULODIN FOR REFRACTORY COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION (ESPECIALLY CAUSED BY *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*)

Joji Ishigami, Akira Fujii, Masuyoshi Harada, Soichi Arakawa, Keiichi Umezu, Gaku Kawabata, Nobumasa Kataoka and Sadao Kamidono
From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine
(Director: Prof. S. Kamidono)

Shigeru Miyazaki, Noboru Takasaki and Katsuo Hamada
From the Department of Urology, Osaka Medical School
(Director: Prof. S. Miyazaki)

Taro Furusawa
From the Department of Urology, Second Kyoto Red Cross Hospital
(Vice director: Dr. T. Furusawa)

Noboru Ito and Kenji Harada
From the Department of Urology, Social Insurance Kobe Central Hospital
(Chief: Dr. N. Ito)

Hiroshi Saito and Kaneyasu Kondo
From the Department of Urology, Kobe Rosai Hospital
(Chief: Dr. H. Saito)

Koji Hikosaka, Chozo Yasumuro and Mitsunori Yano
From the Department of Urology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital
(Chief: Dr. K. Hikosaka)

Kimio KATAOKA and Tetsuya NAKASUJI
From the Department of Urology, Nishiwaki Municipal Hospital
(Chief: Dr. K. Kataoka)

Yasuji NAKANO and Masashi SUGINO
From the Department of Urology, Ako Municipal Hospital
(Chief: Dr. Y. Nakano)

Yasunaga OKADA
From the Department of Urology, Shin-Nittetsu Hirohata Hospital
(Chief: Dr. Y. Okada)

Taiji KURODA, Toshikazu SHIMIZU and Shoji KA
From the Department of Urology, Hyogo Prefectural Kaibara Hospital
(Chief: Dr. T. Kuroda)

Kenichi TAKADA
From the Department of Urology, Hyogo Prefectural Awaji Hospital
(Chief: Dr. K. Takada)

Kuhei HIROOKA, Noboru SHIMATANI,
Masami MATSUSHITA and Takaaki INOUE
From the Department of Urology, Kansai Rosai Hospital
(Chief: Dr. K. Hirooka)

Nozomu YAMANAKA
From the Department of Urology, Shinko Hospital
(Chief: Dr. N. Yamanaka)

Osamu TOMIOKA and Hiroshi YAMASAKI
From the Department of Urology, Himeji Red Cross Hospital
(Chief: Dr. O. Tomioka)

Hideo OHSHIMA and Shuso DEN
From the Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital
(Chief: Dr. H. Ohshima)

Satoru OHBE and Masanori SAKO
From the Department of Urology, Akashi Municipal Hospital
(Chief: Dr. S. Ohbe)

Masayuki SUGIMOTO
From the Department of Urology, Kobe Ekisaikai Hospital
(Chief: Dr. M. Sugimoto)

Shinji HARA, Hiroshi OHMAE and Takenori IZUMI
From Hara Urological Hospital
(Director of the hospital: Dr. S. Hara)

Toshihiko MITA and Kazunori TERASOMA
From Mita & Terasoma Urological Clinic
(Director of the hospital: Dr. T. Mita)

Koichiro MARUO and Hirohiko OHHARA
From the Department of Urology, Saiseikai Nakatsu Hospital
(Chief: Dr. K. Maruo)

Akira DEMURA
From the Department of Urology, Hokusetsu Hospital
(Chief: Dr. A. Demura)
Hitoshi OKANO and Toshihiko SAKAKIBARA
From the Department of Urology, Hirakata Municipal Hospical
(Chief: Dr. H. Okano)
Shota ONO
From the Department of Urology, Sanko Hospital
(Director of the hospital: Dr. S. Ono)

Cefmenoxime (2 g) and cefsulodin (1 g) were given twice daily for 5 days by concomitant intravenous drip infusion (mixed infusion) to 135 patients with complicated urinary tract infection (c-UTI) probably caused by *Pseudomonas aeruginosa*. The clinical efficacy was evaluated according to the criteria proposed by the UTI committee in Japan.

Ninety one subjects met the criteria for c-UTI and were evaluable for drug efficacy. *P. aeruginosa* was detected in 44 cases (including mixed infection with other organisms). The overall efficacy rate was 73% of the 91 cases; 75% of the 44 cases with *P. aeruginosa* and 70% in the 47 cases without *P. aeruginosa* infection.

As to bacteriological response, the eradication rate was 91% (105/116) for all cases. By organism, the eradication rate for *P. aeruginosa, Serratia* spp. and *Citrobacter* spp. were 82 (36/44), 100 (12/12) and 100% (10/10), respectively. The eradication rate for gram-negative rods was 93% (99/107). Twenty-three strains appeared after treatment, and the majority of them (13) were yeast-like organisms. There was only one strain of *P. aeruginosa*.

As for side effects, eruption was found in 2 cases.

Cefmenoxime and cefsulodin were administered concomitantly to patients with c-UTI which was suspected to be caused by *P. aeruginosa*. The high overall efficacy rate of about 70% on the average was obtained regardless of the causative organism and disease state. The eradication rate of as high as about 90% was obtained excluding *Enterococcus faecalis*. Neither severe side effects nor abnormal laboratory values were found. It appeared, therefore, that this dosage regimen was useful for the treatment of refractory complicated urinary tract infection.

Key words: UTI, Concomitant therapy, Cefmenoxime, Cefsulodin

近年の新しい抗菌剤の開発により，尿路感染症の治療成績は向上しつつある．特に尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症の起炎菌としてのセラチア，シトロバクターなどいわゆる弱毒グラム陰性桿菌にすぐれた抗菌力を示すいわゆる第3世代の注射用セフェム系抗生物質が市販され，これらの除菌が可能となった．しかしながら緑膿菌による尿路感染症に関しては十分な効果が得られず，治療に難渋することが多い．現在，緑膿菌に対する抗菌剤のひとつとして本菌にのみ特異的に抗菌力を示す cefsulodin (CFS) が市販され広く用いられているが，緑膿菌による尿路感染症では他菌との複数菌感染例が多く，CFS を投与しても，相手菌が残存しやすいこと，投与後菌交代が高率に起こることなどの問題が残されている[1]．

これらの観点から今回われわれは第3世代セフェム系抗生剤と CFS 両薬剤の長所を同時に生かすことを目的に，難治性で緑膿菌感染が疑われる複雑性尿路感染症を対象に cefmenoxime (CMX) と CFS の併用を行いその効果および安全性につき検討した．

検討方法

難治性で緑膿菌感染が疑われる複雑性尿路感染症135例を対象とした．

投与法は CMX 2 g および CFS 1 g を生理食塩液200～300 ml に溶解し，1日2回朝夕約1時間かけて点滴静注した．

効果判定は UTI 薬効評価基準[2]および補遺[3] に従い5日間投与後に行った．この5日目判定で著効または有効例においては更に5日間投与し，効果判定を行い，著効または有効例では，投与を中止し，再発の有無を検討した．

なお，これら投薬期間における自他覚的副作用および臨床検査値の変動についても検討した．

本論文では5日目判定の成績について報告する．

検 討 成 績

検討が行われた135例中 UTI 基準に合致したのは91例であった．それらの総合臨床効果は，著効19例，有効47例，無効25例で総合有効率は73%であった（Table 1）．

これら91例を投与前に緑膿菌の検出された44例（複数菌感染を含む）と，その他の菌のみが検出された47例の2群に分け効果を比較すると，総合有効率は前者75%，後者70%であった．

膿尿の正常化率は前者32%，後者19%，また細菌の陰性化率は前者66%，後者64%であった．いずれにおいても緑膿菌検出群でやや高かったがいずれも有意差は認められなかった（Fig. 1）．

91例の疾患病態群別構成は，カテーテル留置の1群および5群合わせて52%と過半数を占めていた．臨床効果はいずれの群でも60%以上の有効率を示し，複数菌感染群においても71%の高い有効率を示した（Table 2）．これらを緑膿菌感染と，その他の細菌によるものに分け有効率をみると単独菌感染群で前者75%，後者71%であり，複数菌感染群では前者75%，後者67%とともに緑膿菌感染でやや高いが有意の差は認められなかった（Fig. 2）．

細菌学的効果は全体で116株中105株が消失し，91%

Table 1. Overall clinical efficacy

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	19	8	32	59 (65%)
Decreased			1	1 (1%)
Replaced	3	3	13	19 (21%)
Unchanged	1	3	8	12 (13%)
Efficacy on pyuria	23 (25%)	14 (15%)	54 (59%)	Case total 91

Excellent 19 (21%)
Moderate 47
Poor 25

Overall effectiveness rate 66/91 (73%)

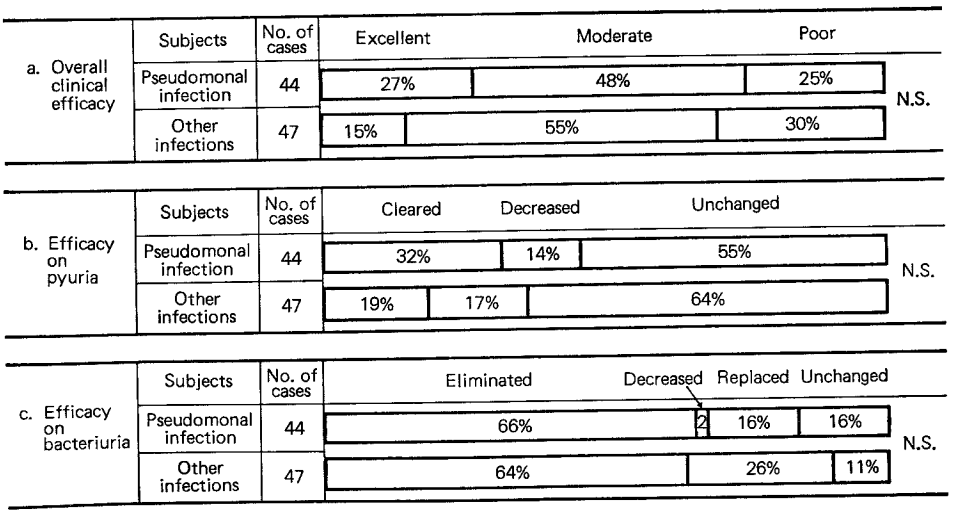
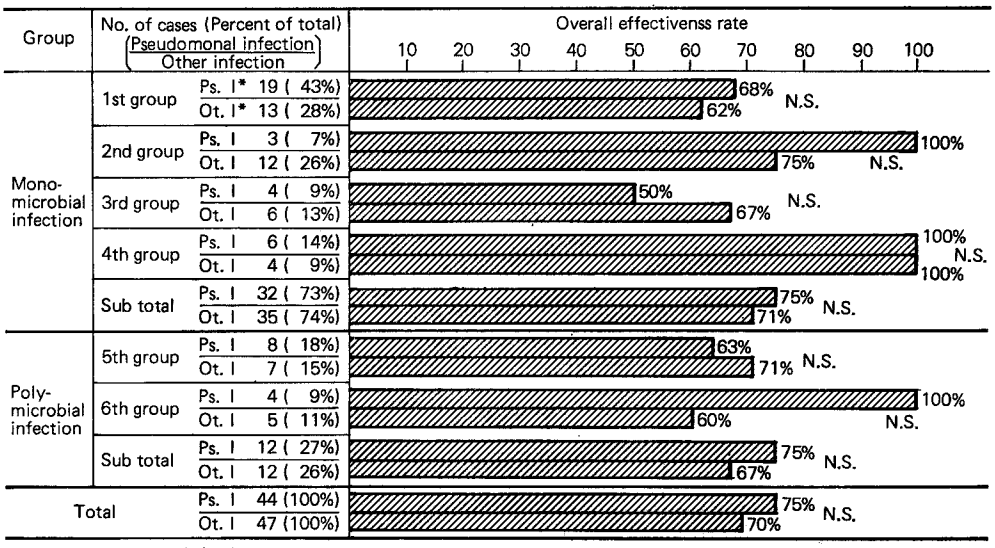


Fig. 1. Comparison of overall clinical efficacy

Table 2. Overall clinical effieacy classified by type of infection

Group		No.of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	32 (35%)	6	15	11	66%
	2nd group (Post prostatectomy)	15 (16%)	1	11	3	80%
	3rd group (Upper U.T.I.)	10 (11%)	2	4	4	60%
	4th group (Lower U.T.I.)	10 (11%)	6	4	0	100%
	Sub total	67 (74%)	15	34	18	73%
Poly-microbial infection	5th group (Catheter indwelt)	15 (16%)	4	6	5	67%
	6th group (No. catheter indwelt)	9 (10%)	1	6	2	78%
	Sub total	24 (26%)	5	12	7	71%
Total		91 (100%)	20	46	25	73%



* Ps. I: Pseudomonal infection
Ot. I: Other infection

Fig. 2. Comparison of overall clinical efficacy classified by type of infection

の消失率であり，緑膿菌は44株中82%が除菌されている．その他のグラム陰性菌でもいずれも高い消失率を示し，なかでもシトロバクター，クレブシェラ，セラチアでは全株消失した．投与後出現菌は91例中23例(25%)で認められ，その過半数が Yeast like organism (YLO) であった (Table 3).

自他覚的副作用は2例1.5% (2/135)に発疹，瘙痒感が認められた．臨床検査値異常は10例7.4%(10/135)に認められた．いずれも軽度な変動であり，投与終了後すみやかに正常値に復した (Table 4).

考　　察

緑膿菌は重篤な基礎疾患を有する患者，あるいは免疫能の低下した患者から高頻度に分離され，難治性複雑性尿路感染症の重要な起炎菌とみられている．このような症例においては複数菌感染であることも多い．これらに対してはセラチアや緑膿菌などいわゆる弱毒グラム陰性菌にまで抗菌スペクトラムが拡大された，いわゆる第3世代セフェム系抗生剤が適応と考えられる．しかしながら第3世代セフェム系抗生剤も緑膿菌に対する抗菌力は十分とはいえない[4]．そこで，われわれは抗緑膿菌抗生剤として，緑膿菌に特異的に強い抗菌力を有しかつアミノ配糖体系抗生剤より毒性の弱い CFS を選び，第3世代セフェム系抗生剤の CMX と併用しその臨床効果を検討した．

さきに土井，西浦ら[5]は緑膿菌による複雑性尿路感染症82例を対象に CMX，CFS いずれも1日量2gずつ5日間投与し，その臨床成績を報告している．それによると，セラチア，エンテロバクターの消失率がそれぞれ67%，50%と他の菌種に比べやや低かった．このことから，今回は CMX の1日量を倍量の4gに増量して検討した．

Table 3. Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	No. of strains appearing after treatment (%)
S. epidermidis	4	4 (100%)	1 (4%)
E. faecalis	5	2 (40%)	2 (9%)
Sub total	9	6 (67%)	3 (13%)
E. coli	10	9 (90%)	1 (4%)
Citrobacter sp.	10	10 (100%)	
Klebsiella sp.	10	10 (100%)	
Enterobacter sp.	2	2 (100%)	
Serratia sp.	12	12 (100%)	1 (4%)
Indole (-) *Proteus* sp.	1	1 (100%)	
Indole (+) *Proteus* sp.	12	11 (92%)	
P. aeruginosa	44	36 (82%)	1 (4%)
Other *Pseudomonas* sp.	7	7 (100%)	3 (13%)
Acinetobacter	1	1 (100%)	1 (4%)
Sub total	107	99 (93%)	7 (30%)
Yeast like organism			13 (57%)
Sub total			13 (57%)
Total	116	105 (91%)	23 (100%)

Incidence of appearance $\left(\frac{\text{No. of cases with appearance of organisms after treatment}}{\text{No. of cases}}\right)$: 23/91 (25%)

Table 4. Side effects

Side effect

Type		No. of side effect (%)
Urticaria (eruption and generalized redness)		2 (1.5)
Pruritus		1 (0.7)
Total No. of cases 135	Total No. of side effect	3
	Total No. of cases with side effect	2 (1.5)

Deterioration in laboratory test result

Item	Total No. of patients evaluated	No. of cases with deteriorated in laboratory test result
RBC	128	3 (2.3)
Hb	128	1 (0.8)
Ht	128	1 (0.8)
WBC	123	1 (0.8)
Platelet	101	1 (1.0)
GOT	128	5 (3.9)
GPT	127	3 (2.4)
Al－P	120	1 (0.8)
BUN	125	0
S－Cr	125	0

Group A :CMX4g + CFS2g
Group B (Doi et al.):CMX2g + CFS2g

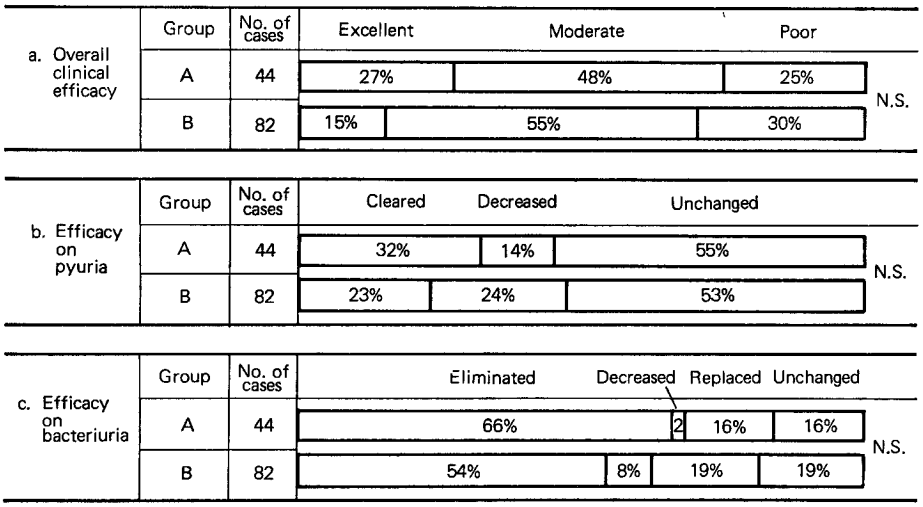


Fig. 3. Comparison of overall clinical effect (Pseudomonal infection)

われわれの緑膿菌感染44例（A群）と土井ら（B群）の成績を比較すると，総合臨床効果では著効率はA群27%，B群15%，有効率はA群75%，B群70%とA群がいずれも高くなっているが，有意の差は認められなかった．膿尿の正常化率はA群32%，B群23%，細菌尿の陰性化率はA群66%，B群54%であり，いずれもA群の方が良好な効果を示したが有意の差ではなかった（Fig. 3）．

疾患病態群別総合臨床効果では，両群とも全例有効以上の2群および症例数の少ない3群を除き，すべての群でA群の有効率がB群より高かったが，有意の差は認められなかった（Fig. 4）．

細菌学的効果をみると消失率は緑膿菌でA群82%，B群83%とほぼ同等であるが，セラチアでA群100%，

Group A :CMX4g + CFS2g
Group B (Doi et al.):CMX2g + CFS2g

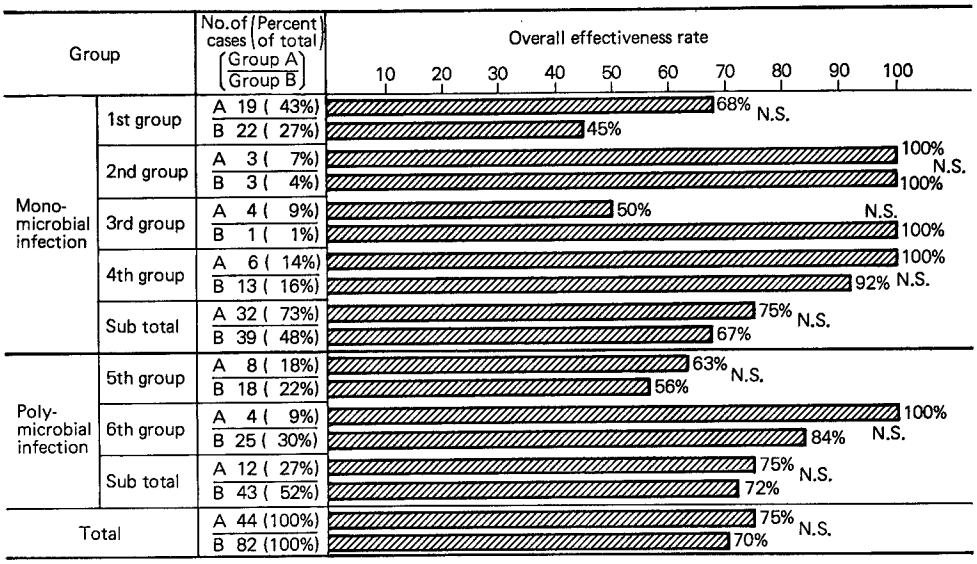


Fig. 4. Overall clinical efficacy classified by type of infection (Pseudomonal infection)

Group A :CMX4g + CFS2g
Group B (Doi et al.):CMX2g + CFS2g

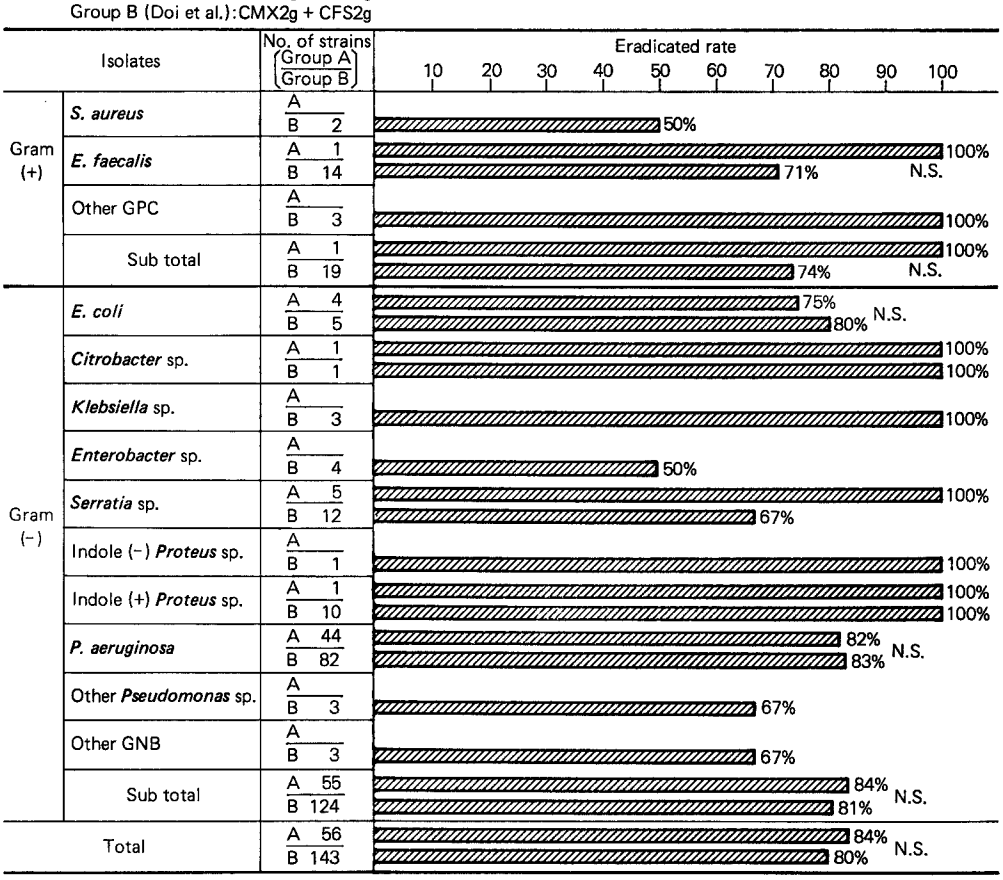


Fig. 5. Bacteriological response (Pseudomonal infection)

Table 5. Strains appearing after treatment (Pseudomonal infection)

Group A :CMX4g + CFS2g
Group B (Doi et al.):CMX2g + CFS2g

Isolate appearing after treatment	Group A	Group B
E. faecalis		6 (14%)
Other GPC		3 (7%)
Sub total		9 (21%)
Enterobacter sp.		1 (2%)
Serratia sp.		2 (5%)
Indole (+) *Proteus* sp.		1 (2%)
Other *Pseudomonas* sp.	3 (30%)	2 (5%)
Other GNB	1 (10%)	7 (17%)
Sub total	4 (40%)	13 (31%)
Yeast like organism	6 (60%)	20 (48%)
Sub total	6 (60%)	20 (48%)
Total	10 (100%)	42 (100%)
Incidence of appearance[a)]	9/44 (20%)	33/82 (40%)
	Δ (P＜0.1)	

a) No. of cases with appearance of isolates/No. of cases

B群67%とA群が高く，全体でA群がやや高い除菌率であったが，有意の差ではなかった（Fig. 5）.

投与後出現菌はA群では10株中YLOが6株と過半数を占めグラム陽性菌はみられず菌種が限定されていたが，B群では42株中YLO 20株，腸球菌6株をはじめ多菌種が認められた．投与後出現菌のみられた症例の割合はA群20%，B群40%とA群で少ない傾向が認められた（Table 5）.

これらの成績からCMXの1日量を2gから4gに増量することにより，全体的に効果が良好となり，なかでもセラチアの消失率が高くなり，また投与後菌出現率が低下することが判明した.

自他覚的副作用の発現率はA群1.5%，B群2.4%と増加する傾向は認められず，また臨床検査値の異常化はA群7.4%，B群7.5%とほぼ同率であり，安全性においては特別な問題はないものと考えられた.

ま　と　め

CMXのグラム陰性菌に対する強い抗菌力と巾広い抗菌スペクトラムを生かし，その欠点である緑膿菌に対する抗菌力の不十分さを補うためCFSを選択し，両薬剤の併用療法を，難治性で緑膿菌感染が疑われる複雑性尿路感染症を対象に行い，以下の結論を得た.

1．効果判定症例91例中総合有効率は73%であった．これらのうち緑膿菌検出例44例では75%，その他の細菌による感染例47例では70%の有効率であった.

2．疾患病態群別総合臨床効果はカテーテル留置群を含めいずれの群でも60%以上の有効率を示した.

3．細菌学的効果は全体で91%の消失率であり，そのうち緑膿菌82%，セラチア100%，シトロバクター100%，クレブシェラ100%などグラム陰性菌では特に高い消失率を示した．また投与後菌出現率は20%と比較的低率でその多くはYLOであった.

4．自他覚的副作用発現頻度は2.4%，臨床検査値異常化は7.4%にみられたがこれらはいずれも軽度かつ一過性であった.

これらの成績から緑膿菌感染の疑われる複雑性尿路感染症に対するCMXとCFSの併用療法は有用性の高い治療法であると考えられた.

文　　献

1）河村信夫・大越正秋・熊本悦明・白岩康夫・名出頼男・黒田恭一・西浦常雄・多田　茂・石神襄次・吉田　修・渡辺　決・古沢太郎・黒川一男・大森弘之・仁平寛巳・百瀬俊郎・近藤　厚・江藤耕作・岡元健一郎・出口浩一：緑膿菌による慢性複雑性尿路感染症に対するCefsulodin(SCE-129)とSulbenicillinの二重盲検法による効果の比較．Chemotherapy **27**（S-2）：400～421，1979

2）UTI研究会（代表　大越正秋）：UTI（尿路感染症）薬効評価基準（第2版）．Chemotherapy **28**：321～341，1980

3）UTI研究会（代表　大越正秋）：UTI（尿路感染症）薬効評価基準補遺．Chemotherapy **28**：1351～1358，1980

4）大越正秋：新セフェム系抗生物質の抗緑膿菌作用．泌尿紀要 **30**：437～448，1984

5）土井達朗・伊藤康久・西浦常雄・熊本悦明・宮本慎一・斎藤　功・大越正秋・河村信夫・岡田敬司・名出頼男・鈴木恵三・久住治男・大川光央・平野章治・竹前克朗・菅田敏明・島村正喜・折戸松男・河田幸道・清水保夫・岡野　学・吉田　修・桐山啻夫・岡田裕作・石神襄次・守殿貞夫・荒川創一・梅津敬一・原田益善・大森弘之・公文裕巳・沖宗正明・赤沢信幸・石戸則孝・難波克一・白神健志・赤枝輝明・片山泰弘・近藤　淳・黒川一男・藤村宣夫・百瀬俊郎・伊藤健治・岩坪暎二・熊沢浄一・中牟田誠一・江藤耕作・植田省吾・大井好忠・川島尚志・川原元司・後藤俊弘・永田進一・出口浩一・近藤正熙・畚野　剛：緑膿菌性慢性複雑性尿路感染症に対するCefmenoximeとDefsulodinの併用療法．西日泌尿 **47**：617～629，1985

（1985年8月12日受付）