

複雑性尿路感染症に対する Fortimicin® と Cefotax® 併用療法の臨床的評価

北海道大学医学部泌尿器科学教室（主任：小柳知彦教授）

坂下 茂夫・浅野 嘉文・富樫 正樹・丸 彰夫

小 柳 知 彦

留萌市立病院泌尿器科（医長：葛西津世志）

葛 西 津 世 志

岩見沢市立病院泌尿器科（医長：波治武美）

波 治 武 美

伊達市立病院泌尿器科（医長：三橋公美）

三 橋 公 美

札幌厚生病院泌尿器科（医長：網野 勇）

網野 勇・兼田 達夫

旭川厚生病院泌尿器科（医長：南 茂正）

南 茂 正

斗南病院泌尿器科（医長：西田 亨）

西田 亨・草階 佑幸

札幌市立病院泌尿器科（医長：大橋伸生）

大橋伸生・山田智二・平野哲夫

帯広厚生病院泌尿器科（医長：松野 正）

松 野 正

旭川市立病院泌尿器科（医長：大塚 晃）

大 塚 晃

小樽市立病院泌尿器科（医長：川倉宏一）

川 倉 宏 一

札幌国立病院泌尿器科（医長：藤枝順一郎）

藤枝順一郎・大室 博

釧路市立病院泌尿器科（医長：伊藤勇市）

伊藤 勇市・久島 貞一

稚内市立病院泌尿器科（医長：中西正一郎）

中 西 正 一 郎

美唄労災病院泌尿器科（医長：高松恒夫）

高 松 恒 夫

函館協会病院泌尿器科（医長：寺島光行）

寺島 光行・熊谷 章

CLINICAL EVALUATION OF COMBINATION THERAPY WITH FORTIMICIN® AND CEFOTAX® FOR THE TREATMENT OF COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Shigeo SAKASHITA, Yoshibumi ASANO, Masaki TOGASHI,
Akio MARU and Tomohiko KOYANAGI

*From the Department of Urology, School of Medicine, Hokkaido University
(Director: Prof. T. Koyanagi)*

Tsuyoshi KASAI

*From Rumoi City Hospital
(Chief: Dr. T. Kasai)*

Takemi NAMIJI

*From Iwamizawa City Hospital
(Chief: Dr. T. Namiji)*

Kimiyoshi MITSUHASHI

*From Date Red Cross Hospital
(Chief: Dr. K. Mitsuhashi)*

Isamu AMINO and Tatsuo KANETA

*From Sapporo Kousei Hospital
(Chief: Dr. I. Amino)*

Shigemasa MINAMI

*From Asahikawa Kosei Hospital
(Chief: Dr. S. Minami)*

Toru NISHIDA and Hiroyuki KUSAKAI

*From Tonan Hospital
(Chief: Dr. T. Nishida)*

Nobuo OHASHI, Tomoji YAMADA and Tetsuo HIRANO

*From Sapporo City Hospital
(Chief: Dr. N. Ohashi)*

Tadashi MATSUNO

*From Obihiro Kosei Hospital
(Chief: Dr. T. Matsuno)*

Akira OTSUKA

*From Asahikawa City Hospital
(Chief: Dr. A. Otsuka)*

Koichi KAWAKURA

*From Otaru City Hospital
(Chief: Dr. K. Kawakura)*

Junichiro FUJIEDA and Hiroshi OMURO

*From Sapporo National Hospital
(Chief: Dr. J. Fujieda)*

Yuichi ITO and Sadakazu HISAJIMA

*From Kushiro City Hospital
(Chief: Dr. Y. Ito)*

Syoichiro NAKANISHI

*From Wakkanai City Hospital
(Chief: Dr. S. Nakanishi)*

Tsuneo TAKAMATSU

*From Bibai Rosai Hospital
(Chief: Dr. T. Takamatsu)*

Mitsuyuki TERASHIMA and Akira KUMAGAI

*From Hakodate Kyoukai Hospital
(Chief: Dr. M. Terashima)*

Clinical efficacy of combination therapy using Fortimicin® (ASTM) and Cefotax® (CTX) was studied in 63 patients with complicated urinary tract infections. The patients received 200 mg of ASTM i.m. and 1 g of CTX i.v. twice a day. The overall clinical efficacy of the treatment was evaluated by criteria proposed by the Japanese UTI Committee. The overall clinical efficacy rate was 68.3%. The rate was 67.3% in the patients with single bacterial infection and 72.7% in those with mixed infections. Subjective side effects were observed in one of the patients. Drug related aggravation in laboratory tests was observed in 8 items in 8 patients, but these were mild changes. We concluded that combination therapy with ASTM and CTX was useful for the treatment of complicated urinary tract infections.

Key words: Complicated UTI, Combination therapy, Fortimicin, Cefotax

緒 言

Astromicin (ASTM と略, Fortimicin®) は、協和発酵により開発され、最近発売された最も新しいアミノ配糖体系抗生物質である。本剤の抗菌スペクトラムは amikacin と同様広範囲であり、特に gentamicin を含む多剤耐性の *S. marcescens*, *P. inconstans* などグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示すといわれている¹⁾。さらに、本薬剤の特徴は耳毒性や腎毒性が低いことと²⁾, aninoglycoside 3-acetyl-transferase I を除くアミノ配糖体系抗生物質不活性化酵素に極めて安定なこととされている³⁾。尿路感染症に対する ASTM の臨床試験成績では、複雑性尿路感染症に対して55%から82%の有効とされ⁴⁻⁷⁾、特に *S. marcescens* や *Proteus* 属に対する抗菌力の強いことが注目されている。

第3世代セフェム系抗生物質に属する cefotaxim (CTX と略, Cefotax®) は、尿路感染症の起炎菌となる多くの細菌に強い抗菌力を持つとともに、第2世代のセフェム系抗生物質に比べ、セラチアや嫌気性菌にまで及んでいる。それでも、CTX の複雑性尿路感染症に対する臨床効果は、セラチア検出例では非検出例に比べて劣っており、セラチアに対する抗菌力は十分に強いとはいえない。今回、複雑性尿路感染症に対する ASTM と CTX の併用療法法の臨床効果を検討したので報告する。

対象および方法

1986年2月から9月までの8カ月間に、この共同研究に参加した北海道大学病院泌尿器科とその関連病院泌尿器科のあわせて17施設で治療した複雑性尿路感染症63例を対象とした。患者の条件としては、年齢16歳以上とし、5コ/hpf以上の膿尿を認め、それぞれの施設における予備的な尿中細菌検査において細菌を検出したものとした。ただし、セフェム系抗生物質に過敏症を示す患者、重篤な肝、腎機能障害をもつ患者、妊婦および授乳中の婦人、本治療の対象として主治医が不適当と認めた患者は除外した。

ASTM は1回200 mg を筋注で、CTX は1回1 g を静注で、それぞれ朝夕2回投与した。投与期間は5日以上とした。

臨床効果の判定は、投与開始直前と5日間投与後24時間以内に採取した尿を用い、UTI 薬効評価基準^{8,9)}に従って、膿尿と細菌尿に対する効果判定を行なった。尿の細菌検査は各施設において尿をウリカルト®(オリオン社, フィンランド)に浸した後、統一検査施設

に送付し、細菌数を簡易定量し、細菌の分離同定を行なった。分離された細菌は、日本化学療法学会標準法¹⁰⁾により、ASTM と CTX の MIC を測定した。

副作用については、臨床症状と投与前後の血液一般検査、肝機能および腎機能検査結果から、薬剤の影響を検討した。

結 果

検討した63例の患者の年齢は18歳から91歳まで分布し、その平均は62.7歳であり、性別では男性48例、女性15例であった。尿路感染症の基礎疾患を Table 1 に示したが、最も多いのは神経因性膀胱の15例で、以下前立腺肥大症11例、腎結石8例、前立腺癌5例、尿路変更状態5例、膀胱結石3例の順に多かった。

複雑性尿路感染症の疾患群別の総合臨床効果を Table 2 に示した。単独感染例は52例であり、その内訳はカテーテル留置群(第1群)が30例と最も多く、その他の上部尿路感染症が10例、下部尿路感染症が11例であった。単独感染例の総合臨床効果は著効14例、有効21例で、有効率は67.3%であった。混合感染例は11例であり、このうちカテーテル留置例は10例で多数を占めていた。この群の総合臨床効果は、著効1例、有効7例であり、有効率は72.7%であり、単独感染例の有効率と有意差はなかった。また、全症例の総合有効

Table 1. 複雑性尿路感染症の基礎疾患。

神経因性膀胱	15(例)
前立腺肥大症	11
腎結石	8
前立腺癌	5
尿路変更術後	5
膀胱結石	3
水腎症	2
尿道狭窄	2
尿管膀胱逆流	2
その他	10
合計	63

Table 2. ASTM と CTX 併用療法法の疾患群別総合臨床効果。

疾患群	症例数(%)	著効	有効	無効	総合有効率
単独 第1群(カテーテル留置症例)	30 (48%)	5	11	14	53.3%
単独 第2群(前立腺術後症例)	1 (2%)	1	0	0	100%
単独 第3群(上部尿路感染症例)	10 (16%)	5	4	1	90.0%
単独 第4群(下部尿路感染症例)	11 (17%)	3	6	2	81.8%
単独 小計	52 (83%)	14	21	17	67.3%
混合感染 第5群(カテーテル留置症例)	10 (16%)	1	6	3	70.0%
混合感染 第6群(非カテーテル留置例)	1 (2%)	0	1	0	100%
混合感染 小計	11 (17%)	1	7	3	72.7%
総計	63(100%)	15	28	20	68.3%

Table 3. 膿尿と細菌尿に対する ASTM と CTX 併用療法の効果

細菌尿	膿尿	正常化	改善	不変	細菌尿に対する効果
陰性化		15	5	15	35
減少		1	0	0	1
菌交代		5	2	5	12
不変		5	3	7	15
膿尿に対する効果		26	10	27	計 63
 著効 15例					
 有効 28例					
 無効 20例					

率は68.3%であった。

次に上記63例における膿尿と細菌尿に対する ASTM と CTX 併用療法の効果を Table 3 に示した。膿尿に対する効果は正常化26例、改善10例であり、その改善率は57.1%であった。細菌尿に対する効果では、陰性化35例、減少1例で、菌交代12例、不変15例であった。

分離された尿中細菌74株の菌種と菌種別細菌学的効果を Table 4 に示した。最も多く分離されたのは *E. coli* の15株で、ついで *Ps. aeruginosa* の13株、*S. marcescens* の12株が多い菌種であり、さらに、*A. calcoaceticus* と *Enterococcus* が各6株、*Flavobacterium* 4株が続いていた。併用療法による尿中菌の消失は74株中59株で観察され、全菌株の消失率は79.7%であった。個々の菌種では *E. coli* で100%の高い消失率であったほか、*S. marcescens* で12株中10株(83.3%)が消失したのが注目された。このほか、*Flavobacterium*、*S. liquefaciens*、*K. ozaenae*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis* ではすべての分離菌が併用療法後に消失していた。いっぽう、*Ps. aeruginosa* と *Enterococcus* の菌消失は、それぞれ13株中5株(38.5%)、6株中3株(50.0%)にみられたにすぎなかった。併用療法後に新たに出現した菌を Table 5 に示したが、*Candida* が7株と最も多く、ついで *Ps. aeruginosa* が6株であり、この2つを合わせると13株となり、投与後出現菌株24株の過半数を示した。

副作用症状の出現は1例にみられた。患者は23歳女性で、巨大尿管を基礎疾患とする上部尿路感染症と診断された。ASTM 注射後、顔面から頸部にかけて発疹が出現し、併用療法開始3日後に ASTM 投与を中止し、CTX は継続投与された。ASTM の投与中止により症状は消失した。なお、本症例では、投与後の血液検査値の異常はみられなかった。

併用療法前後の血液検査値の変動を Table 6 に示した。末梢血液検査では、感染症に起因した白血球増多や貧血が改善した例が多かった。投与前後の検査値

Table 4. ASTM と CTX 併用療法の分離菌種別細菌学的効果。

分離菌	株数	消失(消失率)	存続
<i>E. coli</i>	15	15 (100%)	0
<i>Ps. aeruginosa</i>	13	5 (38.5%)	8
<i>S. marcescens</i>	12	10 (83.3%)	2
<i>A. calcoaceticus</i>	6	5 (83.3%)	1
<i>Enterococcus</i>	6	3 (50.0%)	3
<i>F. odratum</i>	4	4 (100%)	0
<i>S. liquefaciens</i>	3	3 (100%)	0
<i>K. ozaenae</i>	2	2	0
<i>P. mirabilis</i>	2	2	0
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1	0
<i>Ps. putida</i>	1	1	0
<i>P. rettgeri</i>	1	1	0
<i>A. faecalis</i>	1	1	0
<i>C. freundii</i>	1	1	0
<i>K. oxytoca</i>	1	1	0
<i>St. aureus</i>	1	1	0
<i>St. epidermidis</i>	1	0	1
<i>E. agglomerans</i>	1	1	0
計	74	59 (79.7%)	15

Table 5. ASTM と CTX 併用療法後の尿中出現菌。

投与後出現細菌	株数(出現頻度)
<i>Candida</i>	7 (29.2)
<i>Ps. aeruginosa</i>	6 (25.0)
<i>A. calcoaceticus</i>	2
<i>A. faecalis</i>	2
<i>F. odratum</i>	2
<i>Ps. putida</i>	2
<i>Enterococcus</i>	1
<i>St. aureus</i>	1
<i>St. epidermidis</i>	1
計	24 (100%)

が正常値から異常値への変化が、8例に8件認められた。このうち白血球数の異常は2件で、1例では白血球増多を示した。低下は1例にみられたが、それは3,500 から 2,600/mm³ へと低下したものであった。血小板の異常な低下はみられなかった。肝機能検査では、検査値が正常から異常となったのは3件であり、GOT と総ビリルビンの異常がそれぞれ1、2例に観察されたが、いずれも正常範囲を軽度越えた値であった。また、2項目以上の肝機能検査に異常を認めた例もなかった。腎機能検査では、Cr の異常な上昇は1例にみられたが、1.1 から 1.3 mg/dl へと変化したものであった。BUN の悪化を認めた例はなかった。以上の変動はいずれも軽度であり、検査値の異常と薬剤との関連は不明であった。

考 察

抗生物質の併用療法は、一般に抗菌スペクトラムの

Table 6. ASTM と CTX 併用療法前後の血液検査値の変動.

検査項目	検討症例数	投与前後の検査値の変化*					% D+E
		A	B	C	D	E	
赤血球数	62	43	1	17	0	1	1.6
血色素	62	40	1	21	0	0	0
Ht	62	42	1	18	0	1	1.6
白血球数	62	33	25	2	0	2	3.2
血小板数	62	57	2	3	0	0	0
GOT	58	48	5	3	1	1	3.2
GPT	58	51	3	2	2	0	3.2
Al-Pase	57	45	5	3	4	0	6.9
総ビリルビン	57	52	2	1	0	2	3.5
BUN	59	47	7	4	0	0	0
Cr	59	52	1	4	0	1	1.7

* A:正常-正常, B:異常-正常, C:異常-異常(悪化なし), D:異常-異常(悪化あり), E:正常-異常

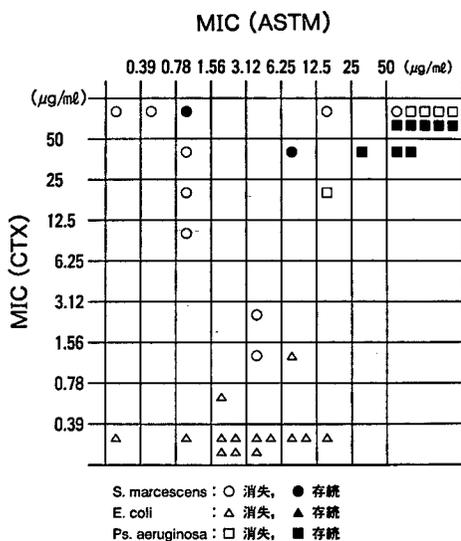


Fig. 1. おもな分離菌株の ASTM, CTX に対する MIC と細菌学的効果.

拡大, 耐性菌の出現の予防, 副作用の軽減などが期待され行なわれている。ただ, 薬剤の組み合わせによっては, 薬剤が拮抗的に作用する場合も知られている¹¹⁾。ASTM と β -lactam 系抗生物質や carbenicillin との併用により, 特に緑膿菌に対する *in vitro* の抗菌力の相乗的増強がえられることが知られている^{12,13)}。しかし, ASTM と β -lactam 系抗生物質の併用について, 臨床的な検討はまだまだなされていない。

今回の複雑性尿路感染症 63 例に対する ASTM と CTX 併用療法の検討では, UTI 薬効評価基準による有効率は 68.3%, 細菌の陰性化率は 55.6% と良好であった。また, 菌の消失率は 79.7% と高率であったが, 特に 12 株分離された *S. marcescens* で 83.3% の消失率がえられたのが注目された。尿中細菌で分離株数が多かった *E. coli* (15 株), *Ps. aeruginosa* (13 株), *S. marcescens* (12 株) であった。うち *E. coli* に対す

る MIC は, 両薬剤ともに低く, したがって, 100% の消失率がえられたのは当然とも考えられた。しかし, 他の 2 菌種に対する両薬剤の MIC と細菌学的効果を検討すると興味深い結果が得られた (Fig. 1)。*Ps. aeruginosa* に対する MIC は両薬剤ともに 12.5 μ g/ml 以上と高かった。しかし, MIC が 50 μ g/ml 以上と低い感受性を示した 9 株中 4 株が消失していた。*S. marcescens* に対する感受性は, CTX では低かったが, ASTM の併用により高い菌消失率がえられた。この 2 菌種に対しては, ASTM と CTX 併用により両剤が補完的に作用したものと考えられ, 薬剤の併用の利点が表れたものと解釈できよう。今回の検討では *Ps. aeruginosa* に対する抗菌力は, ASTM と CTX の併用でも十分高まるとは判定できなかった。しかし, *Ps. aeruginosa* による複雑性尿路感染症に対しては, 今回と同じ研究グループでこの菌には抗菌力の強いとされている *Cefsulodin* と *Cefmenoxime* の併用療法を実施し, 61% の有効率と 54% の菌消失率であることをすでに報告した¹⁴⁾。この成績と今回の成績を考え合わせれば, むしろ, *Ps. aeruginosa* による尿路感染症の難治性をあらためて示すものと思われた。

ASTM と CTX の併用療法による副作用症状は 1 例にのみみられ, 薬剤によると考えられる重篤な副作用や血液検査所見の異常は認められなかった。アミノ配糖体系抗生物質で特に問題とされている腎機能障害がきわめて少ないことが注目された。複雑性尿路感染症患者は, さまざまな尿路の基礎疾患を有しているため, 抗生物質の投与による腎機能の悪化が懸念されるが, ASTM と CTX の併用は安全性の高い抗生物質の選択と考えられた。

結 語

複雑性尿路感染症に対する Fortimicin® と Cefotax® の併用療法の臨床効果を検討して, 次の結果を得た。

1. 63 例の複雑性尿路感染症患者に対して, Fortimicin® 400 mg/日, Cefotax® 2 g/日の 5 日間の併用療法を行ない, 臨床的效果を評価した。

2. 単独感染例は 52 例であり, このうち 30 例はカテーテル留置症例であった。混合感染例は 11 例であり, うち 10 例はカテーテル留置例であった。

3. Fortimicin® と Cefotax® の併用療法の総合有効率は, 単独感染例で 67.3% で, 混合感染例で 72.7% であり, 全症例の有効率は 68.3% であった。

4. 分離された尿中細菌株 76 株のうち, おもな細菌

は *E. coli* 15株, *Ps. aeruginosa* 13株, *S. marcescens* 12株であり, それぞれの菌消失率は 100%, 38.5%, 83.3%であった.

5. Fortimicin® と Cefotax® の併用療法による重篤な副作用や血液検査所見の異常はみられなかった.

文 献

- 1) Girolami RL and Stamm JM: Fortimicin A and B, new aminoglycoside antibiotics. IV. In vitro study of fortimicin A compared with other aminoglycosides. *J Antibiotics* **30**: 564~570, 1977
- 2) Saito A, Ueda Y and Akiyoshi M: Experimental studies on the ototoxicity and nephrotoxicity of fortimicin A. Current therapy and infectious disease. Proceedings of the 11th ICC and 19th ICAAC. 40-403. American Society for Microbiology Washington D. C., 1980
- 3) Sato S, Iida T, Okachi R, Shirahata K and Nara T: Enzymatic acetylation of fortimicin A and seldomycin factor 5 by aminoglycoside 3-acetyltransferase I: [AAC(3)-I] of *E. coli* KY8348. *J Antibiotics* **30**: 1025~1027, 1977
- 4) 島村正喜・徳永周二・折戸松男・沢木 勝・中下英伸之助・大川光央・黒田恭一・白井千博: 尿路感染症に対する KW-1070 (Fortimicin) の臨床的検討. *Chemotherapy* **29** (S-2): 506~516, 1981
- 5) 藤村宣夫・米田文雄・多田羅潔・田中敏博・黒川一男: 複雑性尿路感染症における KW-1070 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* **29** (S-2): 582~589, 1981
- 6) 塚田 修・富永登志・岸 洋一・新島端夫・西村洋司・仁藤 博・浅野美智雄・島野栄一郎: 泌尿器科領域における KW-1070 の基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* **29** (S-2): 448~464, 1981
- 7) 松尾重樹・土田正義: 泌尿器科領域における KW-1070 の臨床的検討. *Chemotherapy* **29** (S-2): 424~442, 1981
- 8) UTI 研究会: (UTI 尿路感染症) 薬効評価基準. *Chemotherapy* **28**: 321~341, 1980
- 9) UTI 研究会: UTI (尿路感染症) 薬効評価基準補遺. *Chemotherapy* **28**: 1351~1358, 1980
- 10) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* **22**: 1126~1128, 1974
- 11) 今野 淳・本宮政吉・大泉耕太郎・佐々木昌子・渡辺 彰・青沼清一・大沼菊夫: 抗生物質の研究. β -lactam 剤とアミノ配糖体に関する研究. *日本医事新報* **2978**: 26~31, 1981
- 12) 二橋 進・辻 明良・五島智子: *P. aeruginosa* における Astromicin (KW-1070) と Carbenicillin との併用効果の検討. *Chemotherapy* **31**: 29~35, 1983
- 13) 伊山 香・佐藤 清・岡地 諒: 緑膿菌に対する Astromicin と β -Lactam 系抗生物質との併用効果. In vitro での相乗効果の検討. *Jap J Antibiotics* **38**: 1022~1028, 1985
- 14) 坂下茂夫・永森 聡・坪 俊輔・富樫正樹・丸 彰夫・小柳知彦: 緑膿菌感染を主とした複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime と Cefsulodin 単独療法の比較. *西日泌尿* **48**: 1757~1765, 1986

(1987年4月3日迅速掲載受付)