

複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (CMX) の臨床的検討

秋田大学医学部泌尿器科学教室

土田 正義・佐々木秀平

平鹿総合病院泌尿器科

高 田 齊

仙北組合総合病院泌尿器科

宮形 滋・佐藤 貞幹

由利組合総合病院泌尿器科

清 水 世 紀

十和田市立中央病院泌尿器科

坂本 文和・木津 典久

CLINICAL EVALUATION OF CEFMENOXIME (CMX) FOR COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Seigi TSUCHIDA and Shuhei SASAKI

From the Department of Urology, School of Medicine, Akita University

Hitoshi TAKADA

From the Department of Urology, Hiraka General Hospital

Shigeru MIYAGATA and Sadamoto SATO

From the Department of Urology, Senboku Kumiai General Hospital

Seiki SHIMIZU

From the Department of Urology, Yuri Kumiai General Hospital

Fumikazu SAKAMOTO and Norihisa KIZU

From the Department of Urology, Towada City Hospital

Cefmenoxime (CMX), a new semisynthetic antibiotic, was administrated in 29 cases diagnosed as complicated urinary tract infection. All patients received drip injection of 2 g (twice a day) for 5 days.

Clinical results were excellent in 1 patient (3.4%), good in 15 patients (51.8%) and poor in 13 patients (44.8%). Effectiveness rate was 55.2%.

In bacteriological response, out of 35 strains 27 (77.1%) strains were eradicated and 8 (22.9%) strains persisted.

As for side effects, except one case of transient diarrhea after administration, no noteworthy reactions were observed.

Laboratory abnormalities attributed to CMX treatment consisted of 4 cases of elevated serum transaminase and 2 cases of elevated serum creatinine.

Key words: Complicated urinary tract infection, Cefmenoxime, CMX

Table 1. Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with CMX

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Pyuria [*]	Bacteriuria [*]		** Evaluation		Side effect	Remarks
							Species	Count	U.T.I.	Dr		
1	77	m	C.C.C.	+	G-5	+++	<i>S.marcescens</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	-	GOT 48 → 65
			B.P.H.				<i>K.pneumoniae</i>	10 ⁷				
2	62	m	C.C.P.	+	G-1	++	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁵	Moderate	Excellent	-	
			Renal stone				—					
3	32	f	C.C.P.	-	G-3	+++	<i>E.coli</i>	10 ⁶	Moderate	Excellent	-	
			both V.U.R.				—					
4	69	m	C.C.P.	-	G-3	++	<i>S.marcescens</i>	10 ⁶	Moderate	Good	-	GOT 34 → 49
			N.B. & Penile Ca.				—					
5	74	f	C.C.P.	+	G-1	+++	<i>Enterobacter</i>	10 ⁵	Moderate	Good	-	
			Bladder ca. (urethra)				<i>Candida</i>					
6	54	m	C.C.P.	-	G-6	+	<i>S.epidermidis</i>	10 ⁴	Moderate	Good	-	
			Ureter stone				<i>Corynebacterium</i>	10 ⁴				
7	63	m	C.C.F.	-	G-4	+	<i>S.epidermidis</i>	10 ³	Moderate	Good	-	
			N.B. & B.P.H.				—					

|--|

24	71	f	C.C.P. Renal stone	+	(nephro)	G-1	+++ +++	S.marcescens S.marcescens P.aeruginosa	10 ⁶ 10 ³ 10 ³	Poor	Good	diarrhoe
25	63	f	C.C.P. Renal tub. & CRF	+	(nephro)	G-1	+++ +++	S.marcescens S.marcescens P.aeruginosa	10 ⁶ 10 ³ 10 ³	Poor	Poor	-
26	47	f	C.C.P. Bladder ca.	-		G-3	+++ +	S.marcescens S.marcescens	10 ⁵ 10 ³	Poor	Good	-
27	75	m	C.C.C. B.P.H.	-		G-2	++ +	S.epidermidis S.faecalis	10 ⁶ 10 ⁶	Poor	Good	-
28	71	f	C.C.P. B.P.H.	+	(urethra)	G-1	+++ +++	P.aeruginosa P.aeruginosa	10 ⁵ 10 ⁵	Poor	Fair	-
29	69	m	C.C.C. B.P.H.	+	(urethra)	G-1	+++ ++	K.pneumoniae E.coli	10 ⁵ 10 ³	Poor	Fair	-

* Before
After

**

U.T.I. : Criteria by the committee of U.T.I.
Dr Dr's evalution

Table 2. Overall clinical efficacy as classified by type of infection

Group		No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall Effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	12 (41.5)		6	6	50%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (10.3)		1	2	33.3%
	3rd group (Upper U.T.I.)	6 (20.7)		4	2	66.7%
	4th group (Lower U.T.I.)	3 (10.3)		3	0	100%
	Sub total	24 (82.8)		14	10	58.3%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (6.9)	1		1	50%
	6th group (No. catheter indwelt)	3 (10.3)		1	2	33.3%
	Sub total	5 (17.2)	1	1	3	40%
Total		29	1	15	13	55.2%

Cefmenoxime (CMX) は武田薬品工業 株式会社にて開発された半合成 cephalosporin 系抗生物質である。本剤は従来の同系薬剤に比し、とくにグラム陰性桿菌に対し強い抗菌活性を有するとされている。

今回われわれは本剤を複雑性尿路感染症例に使用し、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1983年6月より1984年3月までに秋田大学泌尿器科およびその関連病院における複雑性尿路感染症を有する59例に対して本剤を使用した。これらの症例のうち、CMX 投与前の尿細菌培養で、生菌数が $10^4/\text{ml}$ 以上、検尿で沈渣に白血球が5個/1視野以上を有し、U.T.I. 薬効評価基準¹⁾に準じた29例を対象症例とした (Table 1)。29例中、男は21例、女は8例であり、年齢分布は32歳から90歳まで、平均年齢は68.2歳であった。対象例の基礎疾患は腎尿管結石4例、膀胱癌8例、前立腺肥大症9例、神経因性膀胱4例、その他4例であり、上部尿路感染17例、下部尿路感染12例であった。投与方法は CMX 2g を生食 100 ml に溶解し、朝夕2回を5日間、連日点滴静注した。

効果判定は UTI 薬効評価基準¹⁾に準じておこなった。

副作用の検討は、自他覚的副作用の有無と、CMX 投与前後の臨床検査成績の推移について検討した。

成 績

CMX 薬効評価基準¹⁾に適合する29例について同基準にしたがい分類した群別臨床効果を Table 2 に示した。単独感染症例は24例であり、そのうち Group I のカテーテル留置例は12例41.5%、Group II の前立腺肥大症術後 (前立腺床炎) は3例10.3%、Group III のその他の上部尿路感染症は6例20.7%、Group IV のその他の下部尿路感染症は3例10.3%であった。混合感染症例は5例であり、そのうち Group V のカテーテル留置例は2例6.9%、Group VI のカテーテル非留置例は3例10.3%であった。結局これら29例のうちカテーテル留置例は14例48.3%であり、非留置例は15例51.7%とほぼ半数ずつを占めた (Table 1)。

つぎに群別での有効率を見ると、Group I の12例では、著効例はなく、有効6例、無効6例で、有効率は50%であった。Group II、III、IV は症例数が少なく一括して見ると、12例中著効例はなく、有効8例、無効4例であったが、Group IV の3例はすべて有効であった。

混合感染症例の Group V、VI も症例数が少ないが、Group V の2例中1例に著効を示したが1例は無効であった。また Group VI の3例は著効例はなく、有効1例、無効2例であった。総括すると、29例中著効1例、有効15例、無効13例であり、有効率は

Table 3. Overall clinical efficacy of CMX in complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1	8	6	15 (51.7%)
Decreased				
Replaced		1	7	8 (27.6%)
Unchanged		2	4	6 (20.7%)
Efficacy on pyuria	1 (3.4%)	11 (38.0%)	17 (58.6%)	Case total 29
Excellent		1 (3.4%)	Overall effectiveness rate 16/29 (55.2%)	
Moderate		15 (51.7%)		
Poor (or Failed)		13 (44.9%)		

Table 4. Bacteriological response to CMX in complicated U.T.I.

Isolates	No. of Strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1 (100)	
<i>S. epidermidis</i>	4	4 (100)	
<i>S. faecalis</i>	3	2 (66.7)	1
<i>Corynebacterium</i>	1	1 (100)	
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100)	
<i>K. oxytoca</i>	1	1 (100)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)	
<i>S. marcescens</i>	7	4 (57.1)	3
<i>P. aeruginosa</i>	4	0 (0)	4
<i>Enterobacter</i>	3	3 (100)	
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100)	
<i>E. Coli</i>	5	5 (100)	
Total	35	27 (77.1)	8

55.2%であった。またカテーテル留置例14例の有効率は50%であり、非留置例15例の有効率は60%であった。

主治医判定による効果判定は、著効6例20.7%、有効14例41.4%、やや有効8例27.6%、無効3例10.3%であり有効率は89.7%であった。

膿尿と細菌尿との関係は Table 3 に示したが、まず膿尿の推移では、正常化したものは1例3.4%のみであり、改善したものは11例38.0%、不変であったものは17例58.6%と膿尿の改善率は不良であった。つぎ

に細菌尿に対する効果は、陰性化したもの15例51.7%、減少はなく、菌交代となったもの8例27.6%であり、不変は6例20.7%であった。すなわち細菌の除菌率は79.3%であり、細菌尿の改善率は膿尿の改善率よりすぐれていた。

細菌学的効果は Table 4 に示したが、13菌種35株が分離された。それらのうちグラム陽性菌は4菌種9株が検出され、*S. epidermidis* 4株、*S. faecalis* 3株、*S. aureus*、*Corynebacterium* 各1株であった。グラム陰性菌は9菌種26株が検出され、*S. marcescens* 7株、

Table 5. Laboratory findings

Case No.	Hematology						Hepatic function						Renal function						Remarks		
	RBC		WBC		Hb		Ht		Platelet		S-GOT		S-GOP		Al-P(KAU)		BUN			S-Cr	
	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Pre Post	($/\text{mm}^3$)	Pre Post	(g/dl)	Pre Post	(%)	Pre Post	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Pre Post	Pre Post	Pre Post	Pre Post	* : u/l	Pre Post	(mg/dl)	Pre Post	(mg/dl)		Pre Post	
1	360 362	8200	7000	12.3 12.6	38.5 39.3	20.1 19.1	48 65	47 39	11.0 11.5	25.2 35.1	2.3 2.2	GOT ↑									
2	381 343	4300	7200	12.6 10.5	36.0 33.0		19 32	7 17	7.8 6.8	18.4 20.4	1.4 1.7	S-Cr ↑									
3	366 384	12000	6300	11.8 11.8	35.0 37.0		21 20	8 8	6.2 6.0	23.5 10.2	1.8 1.7										
4	349 296	6400	6200	11.7 10.1	35.0 28.0	23.0 22.8	34 49	23 11	10.9 12.4	107.8 87.7	4.5 3.5	GOT ↑									
5	309 287	5500	5000	10.1 9.5	29.0 29.0	26.0 23.8	25 23	10 7	6.7 6.8	14.0 13.2	1.1 1.2										
6	400 385	4600	3600	12.6 12.2	37.5 36.7	30.3 24.0	8 10	7 9	4.6 4.6	19.9 12.4	1.3 1.7	S-Cr ↑									
7	362 372	4600	5600	11.9 12.0	35.5 36.6	17.6	30 28	48 34	4.5 5.0	10.9 15.9	1.0 0.9										
8	261 332	12200	5000	7.5 10.4	22.8 20.8		41 67	26 37	6.2 5.2	20.2 24.0	3.4 1.0	GOT ↑									
9	397 476	7800	5900	13.1 16.3	38.6 48.5	11.8	30 22	33 10	5.7	16.1 13.7	0.8 0.8										
10	321 340	10100	10400	10.7 11.0	31.7 31.6		28 27	23 20	5.9 6.6	39.6 21.5	2.8 1.9										
11	424 430	14100	4900	12.8 12.6	37.5 38.2		16 17	13 15	493* 360	12.9 13.8	0.9 0.7										
12	337 346	8200	11900	11.6 11.7	34.9 35.8		16 14	14 8	194* 185	20.2 15.9	1.4 1.2										
13	275 197	3900	5700	7.1 4.9	21.3 16.0	13.2 15.9	43 32	13 7	317* 254	58.0 33.0	9.0 3.8										
14	280 335	5800	4300	9.9 11.5	27.3 34.1	43.9 58.7	34 23	17 26		10.0 9.0	0.7 0.7										
15	375 369	7600	4600	12.7 12.8	37.8 36.8	7.6 7.8	26 20	26 8		26.0 18.0	1.4 1.2										
16	429 410	11400	9800	11.2 11.4	36.3 34.9	13.8 15.2	23 26	18 23		19.5 17.3	1.2 1.1										
17	351 348	9200	7700	11.1 11.5	34.0 33.0	74.6 65.6	19 30	14 13	9.2 6.3	20.4 20.5	1.3 1.9	S-Cr ↑									
18	376 393	8600	6000	12.5 13.1	37.0 39.0	19.3 22.9	17 19	6 5	8.0 9.3	11.4 14.4	1.0 1.1										
19	381 375	8600	7500	12.1 12.1	35.4 34.7	22.7	18	19		6.4 48.6	49.1 1.6	1.5									
20	430 401	12200	4500	13.2 12.1	39.5 36.0	25.7 32.4	12 11	6 3	5.7 4.6	22.6 22.6	1.3 1.1										
21	426 416	9500	8300	12.9 13.1	39.3 37.8	23.1	30 31	46 53	6.3 6.1	14.9 16.4	0.9 1.1										
22	219 279	21900	8300	9.2 8.1	30.6 25.1	41.5 36.0	20 17	4 6	4.8 5.9	21.9 25.5	1.5 1.1										
23	405 369	8600	6600	12.8 11.4	36.8 33.0	31.4 50.0	69 77	41 104	5.9 5.8	22.1 19.1	1.4 1.1	GOT ↑									
24	400 412	6900	2400	11.8 12.4	37.1 38.1	16.5 27	40 16	26	154* 147*	21.0 16.0	1.4 1.1										
25	219 222	3800	4200	6.9 7.1	19.7 20.5	7.8 9.4	13 15	8 10	259* 246*	59.0 55.0	6.9 7.4										
26	439 414	5500	5100	13.1 12.0	39.2 37.3	18.9 16.5	14 14	10 10	120* 102*	12.0 17.0	1.2 1.0										
27	404 450	8200	11000	14.4 15.5	41.2 43.9		29 18	40 21	7.7 6.7	17.3 19.0	1.3 1.1										
28	377 315	10800	7400	12.4 10.2	35.5 30.9		31 18	13 38	196* 185*	19.0 34.0	2.3 1.7										
29	462 443	6200	8200	12.8 13.1	35.5 35.0	20.4 17.7	24 22	19 20		11.8 14.5	0.8 1.0										

E. Coli 5株が多く検出された。そのほか *P. aeruginosa* 4株, *Enterobacter* 3株, *K. pneumoniae* 3株, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *Citrobacter* 各1株であった。細菌学的効果は、グラム陽性菌に対しては、*S. faecalis* の3株中1株が不変であったが、そのほかの菌に対しては陰性化が見られ、9株中8株88.9%が陰性化した。グラム陰性菌に対しては、*E. Coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* の15株はすべて陰性化した。また、*Serratia* 7株に対し4株は陰性化が見られたが、3株は不変であり、*Pseudomonas* 4株は陰性化が見られなかった。すなわちグラム陰性菌に対する効果は26株中19株73.1%は陰性化が見られ、全菌種35株中27株77.1%は陰性化が見られた。

投与後の出現菌は *Candida* 2株, *S. faecalis* 2株, *P. mirabilis*, *Edwardsiella*, *P. aeruginosa*, *E. Coli* 各1株の計6菌種8株であった。

CMX 投与前に 37℃ 以上の有熱例は29例中12例に見られ、投与後10例83.3%が平熱となった。

副作用は CMX 投与後2日目より軽度下痢を認めたが、整腸剤にて改善した。臨床検査成績の推移では、血清トランスアミナーゼの上昇したもの4例、血清クレアチニンの上昇したものは2例に見られた (Table 5)。

考 察

近年抗生物質の開発、進歩はいちじるしく、とくに Cephalosporin 系ではすでにいわゆる第3世代に入っており、CMX もそれらのなかのひとつである。しかし第1, 第2世代の Cephalosporin 系薬剤の使用量の急増により、Cephalosporin 剤耐性菌の出現や、*Serratia*, indole 陽性 *Proteus* などの弱毒性グラム陰性桿菌への菌交代が治療上の大きな問題となり、本治験においても同様の傾向を示した。またこれら弱毒性菌に対しては、従来よりアミノ配糖体系薬剤が有用視されてきたが、それによる第8脳神経障害や腎毒性に対する影響が危惧され、また近年アミノ配糖体系薬剤に対する耐性菌の増加が報告^{2,3)}されており、これらの菌種に安全かつ抗菌力のすぐれている抗生剤の開発が望まれてきた。

CMX は安全性の面では既存同系薬剤に劣らず、また抗菌力ではグラム陰性桿菌に対しては、CEZ と比較しきわめて強い抗菌力を示している^{4,5)}。この CMX の強い抗菌力の作用機序としてつぎのように説明⁶⁾されている。すなわち CMX が細菌の細胞壁合成過程で、最終段階の架橋形成にあずかる trans-peptidase により強く結合し、その活性を阻害してい

ること、外膜透過性に優れていること、penicillin binding protein のうち 1A, 1B にきわめて高い親和性を有することや、β-ラクタマーゼにきわめて安定であることなどがあげられる。それ故、その抗菌スペクトラムも *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Indole* 陽性 *Proteus*, *Serratia* あるいは一部 *Pseudomonas* にまで拡大していると報告されている。

本治験での細菌の検出は13菌種35株が分離され、これらの分離株に対する CMX の効果は27株77.1%に陰性化が見られた。この中でグラム陽性菌では9株中8株88.9%が消失したが *S. faecalis* 1株は不変であった。グラム陰性菌では26株中19株73.1%が消失し、とくに *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *E. Coli* の15株は100%の陰性化が見られ、本剤のすぐれた抗菌力を示した。しかし *Serratia* 7株に対しては陰性化は4株57.1%であり、さらに *Pseudomonas* 4株に対しては陰性化は0%であったことから、これら2菌種に対しては、CMX の投与量、投与方法に再検討の余地はあるものの、*Pseudomonas* を起炎菌とする尿路感染症での有用性は少ないものと考えられた。

つぎに臨床成績においては、総合有効率は55.2%であり、石神⁷⁾の全国集計による複雑性尿路感染症の有効率64.8%より低値を示した。このことはカテーテル留置例がほぼ半数を占め、その有効率が50%と低かったことと、*Serratia*, *Pseudomonas* が検出されたものが多いためと考えられた。しかし主治医判定においては有効率は89.7%と高く、これは自覚症状である有熱例の改善が83.3%に見られたためと考えられた。

膿尿と細菌尿との関係では、細菌尿については菌陰性化51.7%、菌交代27.6%であり、除菌率は79.3%であったが、膿尿の改善率は正常化3.4%、改善37.9%であり、不変58.6%と不良であった。この傾向は複雑性尿路感染症に対する他同系薬剤使用時の成績と類似していると考えられた。

副作用は CMX 投与後1例に軽度下痢を認めた。臨床検査成績の CMX 投与前後の推移では、血清トランスアミナーゼの上昇4例、血清クレアチニンの上昇2例であった。しかし、これらの症例は直接 CMX による影響とは断言できず、また高度腎機能障害を有した症例においても、CMX 投与前後で増悪した例は見られず、安全性の点においても、きわめてすぐれた薬剤であると考えられた。

結 語

半合成 Cephalosporin 系抗生剤 Cefmenoxime

(CMX)を複雑性尿路感染症59例に投与し、UTI薬効評価基準に準じた29例に対し臨床効果を検討した。投与量は1日2g 2回とし、5日間投薬後に効果を判定した。29例の総合臨床効果は、著効1例、有効15例、無効13例で有効率は55.2%であった。カテーテル留置例14例の有効率50%、非留置例15例の有効率は60%であった。菌消失率は35株中27株(77.1%)であった。

副作用は29例中1例に軽度下痢を認めた。臨床検査成績では血清トランスアミナーゼの上昇4例、血清クレアチニンの上昇2例を認めた。

文 献

- 1) 大越正秋・西浦常雄・河田幸道・石神襄次・三田俊彦・河村信夫・熊本悦明・土田正義・新島端夫・西村洋司・斉藤豊一・生亀芳雄・町田豊平・名出頼男・大川光央・黒川一男・仁平寛己・百瀬俊郎・江藤耕作・大井好忠：UTI薬効評価基準(第二版)。Chemotherapy 28 (2): 324~341, 1980
- 2) 島田 馨・稻松孝思・紺野昌俊・生方公子・富岡一・小林芳夫・内田 博・小林章男・久保勢津子・斉藤 篤・上田 泰・清水喜八郎・奥住捷子：ゲンタマイシン耐性菌の研究。Chemotherapy 23 (8): 2599~2604, 1975
- 3) 小林章男・岩間汪美・久保勢津子・島田 馨・稻松孝思・紺野昌俊・生方公子・富岡 一・小林芳夫・内田 博・斉藤 篤・上田 泰・清水喜八郎・奥住捷子：ゲンタマイシン耐性菌の研究(第2報)。Chemotherapy 24 (7): 1506~1510, 1976
- 4) 鈴木恵三・長久保一朗・三井久男・小川 忠・玉井秀亀・名出頼男・藤田民夫・置塩則彦・浅野晴好・森口隆一郎・柳岡正範：泌尿器科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎と臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1): 730~744, 1981
- 5) 蟹本雄右・坂 義人・河田幸道・西浦常雄：慢性複雑性尿路感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) Chemotherapy 29 (S-1): 798~807, 1981
- 6) Goto S, Ogawa M, Tsuji A, Kuwahara S, Tsuchiya K, Kondo M and Kida M: SCE-1365, a new cephalosporin: In vitro antibacterial activities. Current Chemotherapy & Infectious Disease 1: 264~266, 1980
- 7) 清水喜八郎・五島瑳智子・斉藤 篤・松本慶蔵・石神襄次・国井乙彦・河田幸道：第28回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム II SCE-1365. Chemotherapy 29 (1): 88~95, 1981

(1984年7月5日受付)