

複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin と Amikacin の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・信野 祐一郎・浅野 嘉文
坪 俊輔・今中 香里・宮部 憲朗
永 森 聡・高橋 康英・小柳 知彦

CLINICAL EVALUATION OF COMBINATION THERAPY WITH CEFOTAXIME AND AMIKACIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

Shigeo SAKASHITA, Yuichirou SHINNO, Yoshifumi ASANO,
Syunsuke TUBO, Kaori IMANAKA, Norio MIYABE,
Satoshi NAGAMORI, Yasuhide TAKAHASHI and Tomohiko KOYANAGI
From the Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine
(Director: Prof. T. Koyanagi)

The clinical efficacy of combination therapy using Cefoxitin (CFX) and Amikacin (AMK) was studied in 19 patients with complicated urinary tract infections. Patients received 2 g of CFX i.v. and 100 mg of AMK i.m. twice a day. The overall clinical efficacy of treatment was evaluated by the criteria proposed by the UTI Committee, Japan, as excellent, moderate or poor. The overall clinical efficacy was excellent in 89%, moderate in 5% and poor in 5% of the patients.

Of the 21 strains isolated from the patients, 20 strains (95%) were eradicated. No subjective side effects were observed. Drug-related aggravation in laboratory tests were observed slight elevations of glutamic-oxaloacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase and alkaline phosphatase in 2 cases, but all of them were minimal and reversible. Underlying condition-related aggravation was observed a slight elevation of BUN and creatinine clearance in 1 case.

These results suggest that the combination therapy with CFX and AMK might be useful in the treatment of complicated urinary tract infections.

Key words: Complicated UTI, Cefoxitin, Amikacin

緒 言

Cepharmycin 系抗生物質である Cefoxitin（以下、CFX と略）と aminoglycoside 系抗生物質である Amikacin（以下、AMK と略）のそれぞれの複雑性尿路感染症に対する有効性はすでに指摘されている¹⁻³⁾。

今回、複雑性尿路感染症に対して CFX（商品名：マーキシン）と AMK（商品名：硫酸アミカシン「萬有」）との併用療法を試み、その臨床効果、副作用お

よび臨床的有用性につき検討したので報告する。

対象および方法

対象患者は1984年10月から1985年6月までに北海道大学医学部附属病院および市立稚内、市立江別、網走厚生病院の各泌尿器科において複雑性尿路感染症として入院治療を受けた19名であった。患者の年齢は17歳から86歳までで、その平均年齢は52.9歳であった。性別では男子13名、女子6名であった。

CFX の投与は、1回 2g、1日朝夕 2回静注、AMK は1回 100 mg を1日朝夕 2回筋注により、5日間連続投与を原則とした。CFX と AMK の併用療法の効果を複雑性尿路感染症の UTI 薬効評価基準⁴⁾に準じて評価した。

対象患者を疾患病態群別に分けると、その内訳は、第1群（単独感染、カテーテル留置例）2例、第3群（単独感染、上部尿路感染症）5例、第4群（単独感染、上部尿路感染症）5例、第4群（単独感染、下部尿路感染症）10例、第6群（複数菌感染、非留置例）2例であった。

結 果

CFX と AMK 併用療法を受けた19名の患者について、自覚症状に対する効果、膿尿に対する効果、細菌学的効果、そして総合臨床効果を UTI 評価基準に従い Table 1 にまとめた。

自覚症状に対する効果は、症状のあった18例につき検討した。11例で消失、6例で軽快、1例で不変であった。膿尿に対する効果は次のようであった。CFX と AMK 併用療法により19例中18例で正常化し、1例で不変と判定された。

CFX と AMK の併用療法の細菌尿に対する効果は次のようであった。19例中18例で原因菌の陰性化が観察され、*Pseudomonas aeruginosa* を原因菌とした1例のみ不変であった。

膿尿に対する効果および細菌尿に対する効果を総合した臨床効果は19例中17例（89%）が著効と判定され、1例が有効で、残り1例が無効であった。臨床効果判定を疾患病態群別に検討すると、Table 2 のようであった。単独感染である第1群から第4群までの17例中15例（88%）が著効で、1例が有効で、有効率は94%であった。混合感染の第6群の2例は CFX と AMK の併用でいずれも著効であった。

併用療法開始前の尿中分離細菌は21株であり、*E. coli* が13株と最も多く、次いで *Staphylococcus epidermidis* が3株、*Pseudomonas aeruginosa* 2株で、*Staphylococcus aureus* が2株、*Serratia marcescens* と *Enterococcus sp.* が各1株であった（Table 3）。

CFX と AMK の併用療法により *P. aeruginosa* 1株を除き20株は陰性化した。分離菌の CFX と AMK に対する *in vitro* の disc 感受性試験の結果は Table 4 に示した。両薬剤のいずれかの感受性判定の不明な3例を除く18株で検討すると、両薬剤に2

Table 1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with CFX and AMK

No. - Age - Sex	UTI - group	Effect on Symptoms			Effect on Pyuria			Effect on Bacteriuria		Overall Clinical Efficacy
		pre/post	Effect		pre /post	Effect		Isolated Species	Effect	
1 - 6 7 - M	G - 4	++/-	Resolved		+/-	Cleared		<i>S. aureus</i>	Eliminated	Excellent
2 - 3 1 - M	G - 4	++/-	Resolved		+/-	Cleared		<i>S. epidermidis</i>	Eliminated	Excellent
3 - 3 0 - M	G - 6	++/+	Improved		+/-	Cleared		<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	Eliminated	Excellent
4 - 5 9 - M	G - 4	++/-	Resolved		+/-	Cleared		<i>E. coli</i>	Eliminated	Excellent
5 - 4 2 - M	G - 4	++/-	Resolved		+/-	Cleared		<i>S. marcescens</i>	Eliminated	Excellent
6 - 5 4 - M	G - 4	++/+	Improved		+++/-	Cleared		<i>E. coli</i>	Eliminated	Excellent
7 - 1 7 - F	G - 3	++/-	Resolved		+++/-	Cleared		<i>E. coli</i>	Eliminated	Excellent
8 - 3 7 - M	G - 4	++/+	Improved		++/-	Cleared		<i>E. coli</i>	Eliminated	Excellent
9 - 4 3 - F	G - 3	++/-	Resolved		+++/-	Cleared		<i>E. coli</i>	Eliminated	Excellent
10 - 5 0 - M	G - 4	++/-	Resolved		+++/-	Cleared		<i>E. coli</i>	Eliminated	Excellent
11 - 2 5 - F	G - 3	+/-	Resolved		+/-	Cleared		<i>E. coli</i>	Eliminated	Excellent
12 - 6 2 - M	G - 3	++/+	Improved		+++/-	Unchanged		<i>Enterococcus sp.</i>	Eliminated	Moderate
13 - 7 7 - M	G - 4	+/-	Persisted		+/-	Cleared		<i>P. aeruginosa</i>	Eliminated	Excellent
14 - 4 9 - F	G - 6	+/-	Resolved		++/-	Cleared		<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	Eliminated	Excellent
15 - 5 8 - F	G - 1	++/-	Resolved		+/-	Cleared		<i>P. aeruginosa</i>	Unchanged	Poor
16 - 8 6 - M	G - 1	-/-			+++/-	Cleared		<i>E. coli</i>	Eliminated	Excellent
17 - 6 6 - M	G - 4	++/+	Improved		+++/-	Cleared		<i>E. coli</i>	Eliminated	Excellent
18 - 6 9 - F	G - 3	+/-	Resolved		++/-	Cleared		<i>E. coli</i>	Eliminated	Excellent
19 - 8 3 - M	G - 4	++/+	Improved		+++/-	Cleared		<i>E. coli</i>	Eliminated	Excellent

Table 2. Overall clinical efficacy of CFX and AMK classified by type of infection

UTI Group	No. Pt. (%)	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy Rates
Single Infection					
1st Group	2 (11%)	1	0	1	50%
3rd Group	5 (26%)	4	1	0	100%
4th Group	10 (53%)	10	0	0	100%
Mixed Infection					
6th Group	2 (11%)	2	0	0	100%
Total	19	17	1	1	95%

Table 3. Bacteriological response to CFX and AMK

Isolates	No. of Strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	13	13 (100%)	0
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	0
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50%)	1
<i>Enterococcus sp.</i>	1	1 (100%)	0
Total	21	20 (95%)	1

Table 4. Relationship between drug sensitivity (disc) and bacteriological response in CFX and AMK treatment

Isolates	Drug Sensitivity									
	CFX			AMK						
	+++	++	+	n. d.	+++	++	+	-	n. d.	
E. coli	11/11*	2/2			8/8	3/3			2/2	
S. aureus		1/1			1/1					
S. epidermis		3/3			2/2	1/1				
S. marcescens				1/1	1/1					
P. aeruginosa		1/1	0/1		0/1	1/1				
Enterococcus sp.		1/1						1/1		
Total	11/11	8/8	0/0	0/1	1/1	12/13	5/5	0/0	1/1	2/2

* : No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 5. Change in laboratory test results

Item	No. of Cases	No. of Cases with changes*					Deterioration Attributed to Drugs
		A	B	C	D	E	
RBC	19	17		1	1		0
Hb	18	17			1		0
Ht	19	17		1	1		0
WBC	19	6	11	2			0
Platelet	19	13	1	5			0
GOT	17	12	1	1		2	2
GPT	17	14			1	2	2
Al - Pase	17	10		4	1	2	2
BUN	16	15				1	1 (Probably not)
Cr	17	15			1	1	1 (Probably not)

*A :Within Normal Range, B :Improved, C :Abnormal Value(no Deterioration), D :Abnormal Value(Deterioration), E :Deterioration from Normal Range

十以上の感受性を示した菌株が最も多く、これらの菌株は CFX と AMK の併用療法により陰性化した。CFX に感受性を示さなかったのは *P. aeruginosa* 1 株であり、この菌株は AMK に 3 + の感受性を *in vitro* では示したが、CFX と AMK の併用療法後も残存しており、細菌学的効果は不変と判定された。AMK に感受性を示さなかったのは *Enterococcus sp.* 1 株であった。

CFX と AMK 併用療法の副作用についての検討は、発現症状と臨床検査値の異常につき検討した。このうち併用療法により発現した臨床症状は全例に認められなかった。臨床検査値の異常は UTI 評価基準に従って Table 5 にまとめた。末梢血液検査では薬剤療法によると思われる異常値の出現はなかった。肝機能および腎機能を反映している血清生化学的検査では、GOT, GPT および Al-Pase の軽度上昇がそれぞれ 2 例、BUN, Cr の軽度上昇が 1 例にみられた。

GOT, GPT および Al-Pase の軽度上昇例では薬剤との関連が疑われたが、BUN, Cr の軽度上昇例 (Case No. 16) では基礎疾患に神経因性膀胱を有しており、それに伴う尿閉により尿量が極端に減少したためと思われた。これらの異常値は一過性で投与終了後に正常化した。

考 察

抗生物質の併用療法により、抗菌スペクトラムの拡大、原因菌の耐性化の防止、抗菌力の増強が期待される。しかし、このような併用では、薬剤の組み合わせによっては相乗効果ばかりでなく、相殺効果の生じることも知られている^{5,6)}。このなかで AMK と CFX との併用では、*in vitro* の研究において互いの抗菌力が相乗的に強まることが知られている⁷⁾。今回の研究では AMK と CFX 併用療法の複雑性尿路感染症に対する臨床的效果を検討した。

今回の成績では、19例中18例 (95%) で有効と判定され、混合感染群に対しても 2 例中 2 例に菌消失がみられた。複雑性尿路感染症では特に問題となる弱毒菌として取り扱われる *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しても非カテーテル留置症例では菌消失がみられた。今回の症例の19例中17例が非留置カテーテル症例であったが、少なくともこの併用療法は、留置カテーテルのない複雑性尿路感染症に対する強力な治療と考えられた。ただ、2 例と症例数が少ないながら留置カテーテル症例では50%の有効率であり、留置カテー

ル群に対する評価は別に検討を要すると思われた。

抗生物質の併用療法は単剤の大量投与に比べ副作用の軽減をも期待できる。今回の AMK と CFX の併用療法では副作用と思われる臨床症状は認められなかった。臨床検査値では、GOT, GPT および Al-Pase の軽度上昇が 2 例にみられたが、いずれも一過性であり、CFX 単独^{1,2)}あるいは AMK 単独³⁾の場合に比べ高いとは考えられなかった。また、一般的に aminoglycoside 系薬剤に懸念される腎機能への影響については、BUN, Cr の軽度上昇が 1 例にみられたがこれは基礎疾患に由来するものと考えられ、AMK 単独療法³⁾の場合と同様に自験例においても腎機能への影響はなかった。すなわち、CFX と AMK の併用により血液生化学的に重篤な異常はみられなかった。

文 献

- 1) 神田 定・尾本徹男・熊沢浄一・百瀬俊郎：複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin の使用経験。Chemotherapy 26 (S-1): 581~586, 1978
- 2) 平野 学・荒木 徹・近藤捷嘉・高木 均・鎌田 日出男・新島端夫：複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-1): 566~574, 1978
- 3) 逢坂宇一・浅井 真・赤坂俊幸・沼里 進・鈴木 都美雄・大堀 勉：慢性複雑性尿路感染症に対する Amikacin の使用経験。Chemotherapy 28: 406~411, 1980
- 4) 大越正秋・河村信夫：UTI 薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 5) Riff LJ and Jackson GG: Laboratory and clinical conditions for gentamicin in activation by carbenicillin. Arch Int Med 130: 887~891, 1972
- 6) 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
- 7) 田中真由美・河端繁勝・西野武志・谷野輝雄：セファマイシン系抗生物質とアミノ配糖体系抗生物質の併用に関する研究。Jap J Antibiotics 36: 205~216, 1983

(1986年5月12日迅速掲載受付)