

Cefmetazole sodium による尿路感染予防 および治療効果の臨床的検討

埼玉医科大学泌尿器科学教室 (主任：駒瀬元治教授)

平 賀 聖 悟・中 目 康 彦

伊 藤 浩 紀・楠 山 弘 之

黒川 順二・沼 秀親・内島 豊

CLINICAL STUDY ON CEFMETAZOLE SODIUM FOR TREATING AND PREVENTING URINARY TRACT INFECTION

Seigo HIRAGA, Yasuhiko NAKAME, Hiroki ITO, Hiroyuki KUSUYAMA,

Junji KUROKAWA, Hidechika NUMA and Yutaka UCHIJIMA

From the Department of Urology, Saitama Medical School

(Director: Prof. M. Komase)

The *in vitro* antibacterial activity of cefmetazole sodium on four kinds of clinically isolated bacterial species was determined, and the clinical effect of the drug in 20 cases of postoperative or chronic-complicated urinary tract infection was studied.

1) The maximum sensitivity distribution rate was under 1.56 $\mu\text{g/ml}$ of MIC either on 10^6cells/ml or 10^8cells/ml of inoculum size in 25 strains of *E. coli*, 25 strains of *Klebsiella pneumoniae*, 25 strains of Genus *proteus* and 20 strains of *Staphylococcus aureus*. This indicates that the antibacterial activity of cefmetazole sodium was little influenced by the inoculum size of any of the bacterial species.

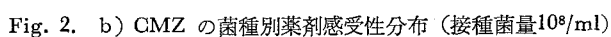
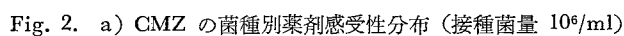
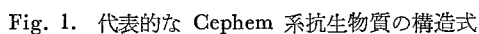
2) The patients were 13 males and 7 females with a mean age of 56.7 years. The cause of urinary tract infection was urological tumors in 6 cases, urolithiasis in 4 cases, neurogenic bladder in 3 cases, trauma in 2 cases, inflammation in 2 cases and others in 3 cases. Various operations were performed on 15 patients, and the other 5 patients were not operated on. Catheters were inserted into the urethra or renal pelvis, or ureterocutaneostomy was done in 13 cases; 7 patients did not have catheters inserted.

3) Two to 4 g of cefmetazole sodium per day was administered intravenously. The mean duration of chemotherapy was 9.3 days and mean total dose of administration was 25.5 g.

4) The clinical effect of the drug was judged good, unchanged or poor chiefly based on the change of urinalyses. Depending on these criteria, 4 cases which were determined unchanged, were finally judged good as all of them had had catheters inserted. Overall results were good in 12 cases and poor in 8 cases. Effective rate, therefore, was 60%.

5) Comparison of the effectiveness of the drug for the patients who had had catheters inserted to those who had not, showed that the administration of cefmetazole sodium was also effective in treating chronic urinary tract infection even when catheters were used. A good effect was seen in 6 of the 7 cases (86%) in which catheters were not used, and in 6 of the 13 cases (46%) in which catheters were used.

Key words: Cefmetazole sodium, Antibacterial activity, Clinical effect, Urinary tract infection.



緒 言

近年 cephalosporin 系抗生物質の開発が目覚しく行なわれ、 β -lactam 環の 7 α 位に methoxy 基が置換した cephalosporin 剤 (Fig. 1) は従来のものとは異なる種々の特質を有するので、従来の cephalosporins より分け cephamycin 系抗生物質とし、両者を合わせて cephem 系抗生物質と称することになった。cephamycins のうち cefmetazole sodium (以下, CMZ, 化学名: sodium (6R, 7S)-7-[2-(cyanomethylthio)acetamido]-7-methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate) は広範囲な抗菌力を有し、尿路感染の起炎菌として最近その検出率や難治性が問題視されているグラム陰性桿菌、ことに *Proteus* 属や *Serratia* 属にも優れた効果を示すことが報告^{1,4-6)}されている。

われわれもまず当院入院患者から at random に分離された感染菌種に対する本薬剤の感受性分布を試験し、つぎに泌尿器科入院患者のうち、主として術後患者に本剤を投与し、尿路感染予防および治療効果を検討したのでその成績を報告する。

菌種別薬剤感受性分布

1981年3月から5月までの3カ月間に当大学附属病院へ入院した患者から分離された *E. coli* 25株, *Klebsiella pneumoniae* 25株, *Proteus* 属25株, *Staphylococcus aureus* 20株の4菌種を培養し CMZ の感受性分布を測定した。このうち当科より分離されたものは, *E. coli* 16株, *Klebsiella pneumoniae* 8株, *Proteus* 属15株, *Staphylococcus aureus* 4株である。これら4菌種について接種菌量 10^6 /ml および 10^8 /ml での試験管内抗菌力を最小発育阻止濃度測定法 (MIC)⁷⁾ により求めた。

Table 1. 対 象 症 例

No.	患者名	年齢・性	原 疾 患 名	カテーテル(腎・尿管・尿道)留置の有無
1	H.S.	74 ♀	左腎盂尿管腫瘍・尿道カルンケル	+
2*	S.K.	79 ♀	膀胱腫瘍・回腸膀胱瘻	+
3*	K.I.	66 ♀	膀胱腫瘍・後腹膜線維化症	+
4*	K.S.	36 ♂	膀胱腫瘍・閉塞性無尿症	+
5	Y.K.	76 ♂	前立腺癌・肝転移・右尿管狭窄	+
6	K.U.	73 ♂	前立腺肥大症・脊髄瘍	+
7	K.T.	37 ♀	両腎結石	+
8	S.Y.	64 ♂	左腎盂結石	+
9	K.T.	38 ♀	右結石性膿腎症	-
10	G.O.	54 ♂	左尿管結石	-
11*	K.S.	78 ♂	神経因性膀胱・直腸癌・脳血栓	-
12	I.Y.	72 ♀	神経因性膀胱・後部尿道弁	-
13	C.E.	64 ♂	神経因性膀胱・脳卒中・前立腺肥大症	+
14	H.Y.	46 ♂	外傷性尿道狭窄・膀胱タンポナーデ	+
15	K.Y.	70 ♀	外傷性膀胱破裂・骨盤骨折	+
16	H.S.	27 ♂	左急性副睾丸炎	-
17	M.K.	53 ♂	慢性膀胱炎・脊髄瘍	+
18*	A.S.	89 ♂	尿路出血・外胆汁瘻	+
19	A.T.	30 ♂	左精索静脈瘤	-
20	M.Y.	8 ♂	左睾丸発育不全	-

* CVH 施行例

Fig. 2a に示すように、接種菌量 $10^6/\text{ml}$ の場合の感受性分布の成績では、4菌種の感受性分布のピークが MIC $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ から $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲内に集中していた。また接種菌量を $10^8/\text{ml}$ に増加すると、感受性分布のピークは *Staphylococcus aureus* において MIC $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ および $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ の二極性を示したが、他の3菌種では MIC $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ 附近に集中する傾向が認められた (Fig. 2b)。

対象および投与方法

1981年6月より9月までの4カ月間に当科へ入院加療した20名の患者を対象とした (Table 1)。このうち尿道ないし腎臓や尿管皮膚瘻にカテーテルを留置しカテーテルから尿を採取したものは13例、カテーテル留置のないものは7例である。また5例には中心静脈栄養 (central venous hyperalimentation: CVH) を施行している。年齢は8歳から89歳におよび、70歳代が7例で最も多く、次いで30歳代が4例あり、平均年齢は 56.7 ± 21.0 歳であった。性別は男子13例、女子7例であった (Fig. 3)。入院または手術を必要とした原疾患の内訳は Table 2 に示すとおりで、腫瘍性疾患6例、尿路結石症4例、神経因性膀胱3例、尿路外傷2例、尿路炎症2例、その他3例である。腫瘍性疾患は腎・尿管腫瘍1例、膀胱腫瘍3例、前立腺癌1例、前立腺肥大症1例であり、尿路結石症は腎結石1例、腎盂結石2例、尿管結石1例で腎盂結石のうち1例 (症例 No. 9) は結石性膿腎症であった。神経因性膀胱の原因疾患は変形性脊椎症、直腸癌術後と脳血栓の合併例、脳卒中各1例であった。尿路炎症は急性副睾丸炎1例、膀胱早期癌が疑われ生検により慢性膀胱炎と診断された1例であり、その他の疾患として尿路出

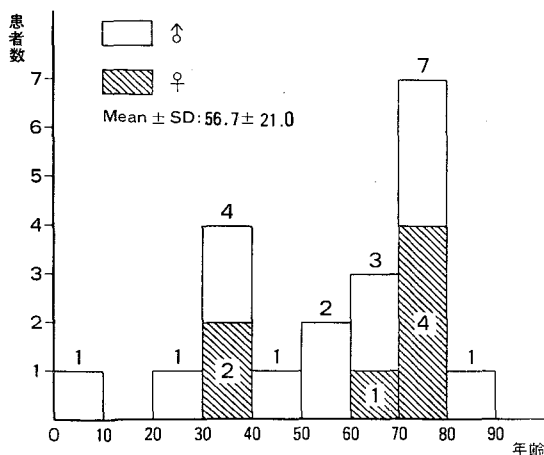


Fig. 3. 年齢および性別構成

Table 2. 原疾患分類

原疾患*	例数
腫瘍性疾患	6
腎・尿管腫瘍	1
膀胱腫瘍	3
前立腺癌	1
前立腺肥大症	1
尿路結石症	4
腎結石	1
腎盂結石	2
尿管結石	1
神経因性膀胱	3
尿路外傷	2
尿道狭窄	1
膀胱破裂	1
尿路炎症	2
急性副睾丸炎	1
慢性膀胱炎	1
その他	3
尿路出血	1
精索静脈瘤	1
睾丸發育不全	1
計	20

* 入院または手術を必要とした原因疾患

血、精索静脈瘤、睾丸發育不全各1例となっている。以上の症例に対し計19回の手術を行なった。なお手術を施行しなかったものは5例である (Table 3)。手術の内訳は上部尿路手術9例、下部尿路手術4例、その他の観血的手術3例、TUR 3例である。上部尿路手術としては腎・尿管全摘除術1例、腎臓造設術2例、尿管皮膚瘻造設術2例、腎切石術1例、腎盂切石術2例、尿管切石術1例が行なわれ、下部尿路手術では膀胱部分切除術2例、膀胱破裂部修復術1例、恥骨上前立腺摘除術1例が行なわれた。その他に精索血管高位結紮術1例、除睾丸2例が行なわれている。手術を行っていない5例中3例の内訳は、膀胱腫瘍末期で回腸膀胱瘻を合併した例 (No. 2)、尿路出血および外胆汁瘻例 (No. 18)、直腸癌術後で脳血栓も伴った神経因性膀胱例 (No. 11) であり、これらの症例には全身状態悪化のため CVH が行なわれており、他の2例は、外傷性尿道狭窄に伴う膀胱タンポナーデのためカテーテルを尿道から留置し膀胱洗浄を行なった1例 (No. 14)

と、左急性副睾丸炎の1例 (No. 16) である。

尿路感染については検尿所見と尿中細菌定量培養・同定でその程度を検索した。検尿で白血球数 0~5/HPF を尿路感染陰性 (-), 5~10/HPF を軽度 (+),

10~30/HPF を中等度 (++)、30/HPF 以上を高度 (+++) と便宜的に分類した。CMZ 投与前の尿所見を各症例について見ると、(-) 7例, (+) 6例, (++) 1例, (+++) 6例であった (Fig. 5)。また CMZ 投与前の尿中細菌定量培養で菌数が 10^5 /ml 以上検出され、同定された菌種と菌株数のうちではグラム陰性桿菌が10株と半数を占め、グラム陽性菌である *Staphylococcus epidermidis* が1例、感染菌陰性4例、不明5例であった (Table 4)。グラム陰性菌は *Pseudomonas aerugi-*

Table 3. 施行手術

手術名	例数
腎・尿管全摘除術	1
腎瘻造設術	2
尿管皮膚瘻造設術	2
腎切石術	1
腎盂切石術	2
尿管切石術	1
膀胱部分切除術	2
膀胱破裂部修復術	1
恥骨上前立腺摘除術	1
精索血管高位結紮術	1
除睾術	2
TUR (経尿道的電気切除術)	3
手術なし	5
計	24

Table 4. CMZ 投与前の感染菌種

菌種	株数
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
<i>Proteus rettgeri</i>	2
<i>Proteus vulgaris</i> + <i>E. coli</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Enterobacter</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
陰性	4
不明	5
計	20

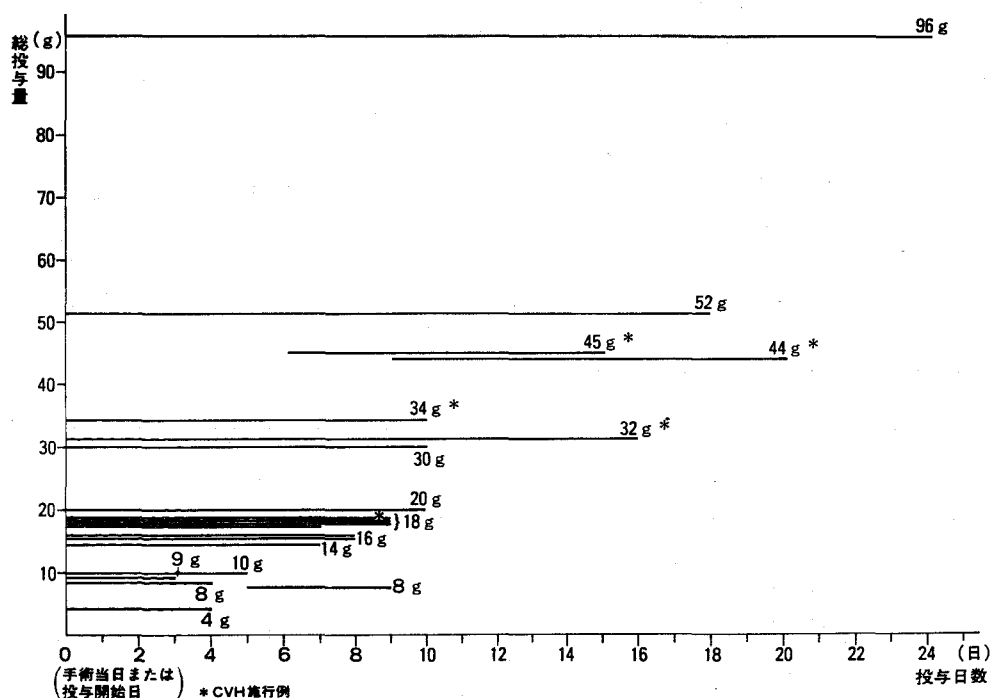


Fig. 4. CMZ 投与量と投与日数

nosa 4株, *Proteus rettgeri* 2株, *Proteus vulgaris* と *E. coli* の混合感染1株, *Klebsiella pneumoniae* と *Citrobacter freundii* の混合感染1株, *Serratia marcescens* 1株, *Enterobacter* 1株であった。

CMZ 投与量と投与日数を Fig. 4 に示す。1日2g から4g を静注または点滴内に投与し、総投与量は4g から最高96g (平均25.5g), 投与日数は3日から24日 (平均9.3日) であった。手術施行例の大部分で手術当日より投与を開始したが、2例では術直後は他系統の抗生物質を投与し、感受性テストの結果などから術後6日および9日目から CMZ を投与した。CVH 施行5例の総投与量は18g から45g (平均34.6g) と今回の症例の中では比較的多く、投与日数も9日から16日 (平均11日) とやや多かった。

成績および効果判定

CMZ 投与前後における尿所見の変化を、前項で述べた分類に従いプロット (Fig. 5) すると、投与前 (一) の7例中5例は投与後も (一)、2例は投与後 (卅), 投与前 (+) の6例中1例は投与後 (一)、4例は (+), 1例は (卅) であった。(卅) の1例は投与後 (卅), 投与前 (卅) の6例中4例は引続き

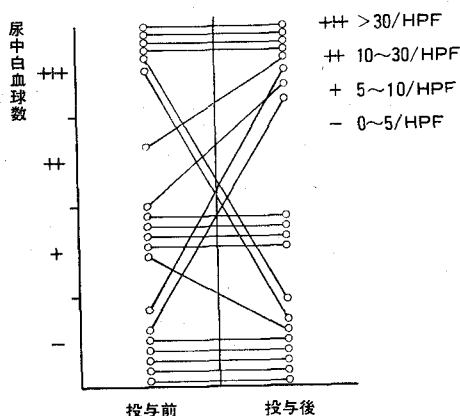


Fig. 5. CMZ 投与前後の尿所見の変化

薬効	尿所見(白血球数)からの判定
有効	+ ~ +++ → -
	- → -
不変	+ → +
	- → + ~ +++
無効	+ → ++ ~ +++
	++ → ++ ~ +++
	+++ → +++

Fig. 6. 尿所見による効果判定基準

(卅), 2例は (一) であった。今回の対象症例はカテーテル留置例の多かったことから慢性尿路感染は避けられないと考えられたため、薬効評価に関しては細菌学的効果判定よりむしろ臨床的效果判定を中心として CMZ の効果判定を行なった。すなわち尿所見の変化を中心として、発熱などの臨床症状および血沈値、血算上の白血球数などの検査成績をも一部参考として効果を判定した。尿所見の変化による判定基準は Fig. 6 に示すとおりで、白血球数 (+) ないし (卅) が (一) となった場合、あるいは投与前 (一) が投与後も (一) のときは有効とした。白血球数 (+) が引続き (+) の場合は不変、投与前 (一) が投与後 (+) ないし (卅), (+) が (卅) ないし (卅), (卅) が (卅) ないし (卅), (卅) であったものが引続き (卅) の場合はすべて無効と判定した。

この判定基準により20例に対する CMZ の効果を判定すると、有効8例、不変4例、無効8例となり、有効例と不変例を合わせて60%の有効率とした (Table 5)。つぎにカテーテル留置の有無と薬効評価の関係を検討したところ、カテーテル留置を行っていた13例中有効2例、不変4例、無効7例となり、カテーテル留置のない7例では有効が6例、無効1例であった。また後者のうち有効例中の1例と無効例中の1例には間歇的導尿を行っていた (Table 6)。なお本薬剤投与による臨床的副作用は全く認められなかった。今回の治験例のなかから代表的な症例を以下に示す。

患者 (Case No. 9): K. T. 38歳女子。

主訴: 発熱, 右下腹痛。

初診: 1981年5月18日。

Table 5. 効果判定成績

臨床効果	例数 (%)
有効	8 (60%)
不変	4
無効	8 (40%)

Table 6. カテーテル留置と CMZ 薬効評価

臨床効果	カテーテル留置	
	+	-
有効	2	6 *
不変	4	
無効	7	1 *
計	13	7

* 1例は間歇的導尿

既往歴: 約7年前発熱し近医へ入院したが原因不明と言われた。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 初診の5日前より右下腹痛, 40°C 代の発熱, 嘔吐を生じ近医を受診し右腎結石が疑われた。解熱剤などを服用していたが症状の改善がないため当科へ紹介され, 精査のため入院した。

現症: 体格小, 体重 38.5 kg. 血圧 90/50 mmHg, 体温 38.9°C. 胸部所見には異常ないが, 腹部所見で右下腹部に弾性硬, 大手拳大の腫瘍を触知し圧痛が存在する。

諸検査成績: 血沈値; 71 mm/lh, 140 mm/2h, 血算; WBC 7900/mm³, RBC 331 × 10⁴/mm³, Hb 9.5 g/dl, Ht 30.1%, 血液化学; 総蛋白 9.7 g/dl, BUN 11 mg/dl, creatinine 0.9 mg/dl, GOT 45 mU/ml, GPT 51 mU/ml, LDH 213 mU/ml, Al-p 95 mU/ml, 総ビリルビン 0.2 mg/dl, 総コレステロール 122 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 4.6 mEq/l, Cl 100 mEq/l, Ca 8.4 mg/dl, P 3.9 mg/dl, 検尿: 蛋白 (+), 糖 (-), pH 6, WBC 30以上/HPF, RBC 0~1/HPF, 上皮 (-), 尿中細菌定量培養; *proteus sp* 5000/ml および *E. coli* 15000/ml, クレアチニークリアランス 68.5 ml/min, 血糖値 95 mg/dl, 出血時間; 1分30秒, 凝固時間 8分30秒, HBs 抗原; 陰性, HBs 抗体; 陰性, 梅毒血清反応; 陰性。

レ線検査所見: 腎・膀胱部単純撮影 (KUB) で腫大した右腎陰影と, 詳細に観察すると第4腰椎の右椎弓根部に一致した大きさ 1.5 × 0.7 cm の濃厚陰影を認めた (Fig. 7). IVP 15分像では左腎・尿管に異常はなく排泄も良好であるが, 右腎は KUB と同様所見で排泄が全く見られなかった (Fig. 8a). 造影剤を静注し enhance した CT 画像では腫大した右腎陰影が腹壁にまで達し, 右腎は不規則な濃度分布を示し, 尿管への造影剤の排泄は認められなかった (Fig. 9). Ga-67 citrate による scan では右腎の位置に一致した abnormal activity が著明に存在し, 腎膿瘍が疑われた。¹³¹I-hippuran 100 μCi 投与による RI-renogram では, 左腎は正常曲線, 右腎は分泌相, 排泄相ともいちじるしい機能低下を示した (Fig. 10).

手術所見: 以上から結石性膿腎症と診断し cephalosporins, sulbenicillin などを投与したが, 38°C 代の発熱が弛張したため入院2週後に手術を行なった。腰部斜切開で後腹膜に達し, 腎周囲を剝離したが腎周囲炎がいちじるしく, 血管の怒張や浮腫が高度であった。腎盂内の結石を摘除したところ白濁した粘稠な膿尿が排出した。尿管にも炎症は波及しており尿管壁の

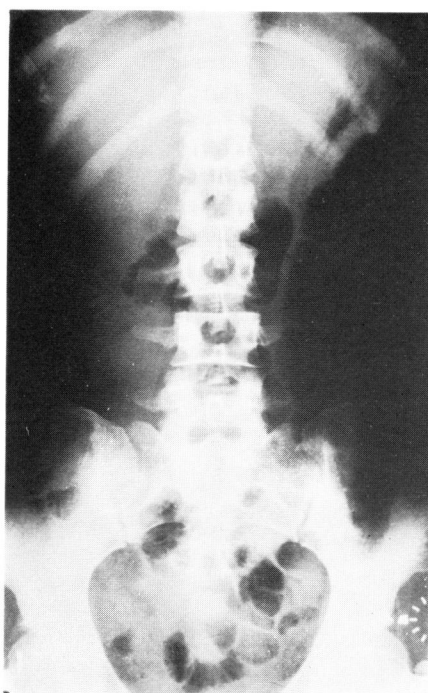


Fig. 7. 腎・膀胱部単純造影: 腫大した右腎陰影と第4腰椎右椎弓根部に濃厚陰影を認める。

著明な肥厚を認めた。No. 20 Hematuria Foley カテーテルを用い腎瘻を造設し手術を終了した。なお術中に腎盂から流出した膿尿の細菌定量培養の成績では *E. coli* 10 colonies, 嫌気性菌は陰性で, 薬剤感受性検査は tetracycline, kanamycin, chloramphenicol, colistin, cephaloridine, gentamicin, ampicillin, carbenicillin, cefmetazole に (卅), penicillin, erythromycin には感受性陰性であった。結石成分の赤外線分光分析の結果はリン酸カルシウムとシュウ酸カルシウムの混合結石であった。

術後経過: 術後より CMZ 2.0 g を計10日間投与したが, 第1日目に 38.5°C の発熱を見たので翌日より計5日間 γ-グロブリン (Venoglobulin®) 2,500 mg を併用にて投与し, 以後は 36°C 代の平熱で経過し腎瘻カテーテルも13日目には抜去した。術後15日の IVP 15分像で, 術前には排泄が全く認められなかった右腎盂・腎杯が描出されたが軽度の水腎を示した (Fig. 8b)。

考 察

cephalosporins は, 1948年 Brotzu によりサルディニア海岸の附近で発見された真菌の一種 *cephalosporium acremonium* より抽出された抗生物質である¹³⁾。

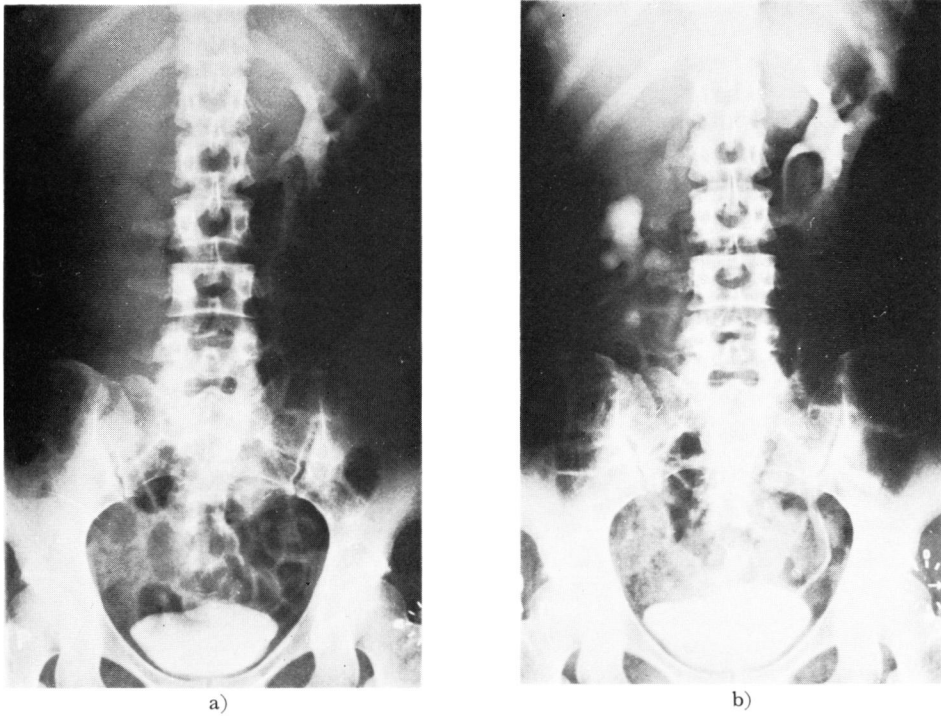


Fig. 8. IVP 15分像 a) は術前で右腎の排泄が全く認められない.
b) は術後で右腎盂・腎杯が描出され、軽度の水腎を示す.

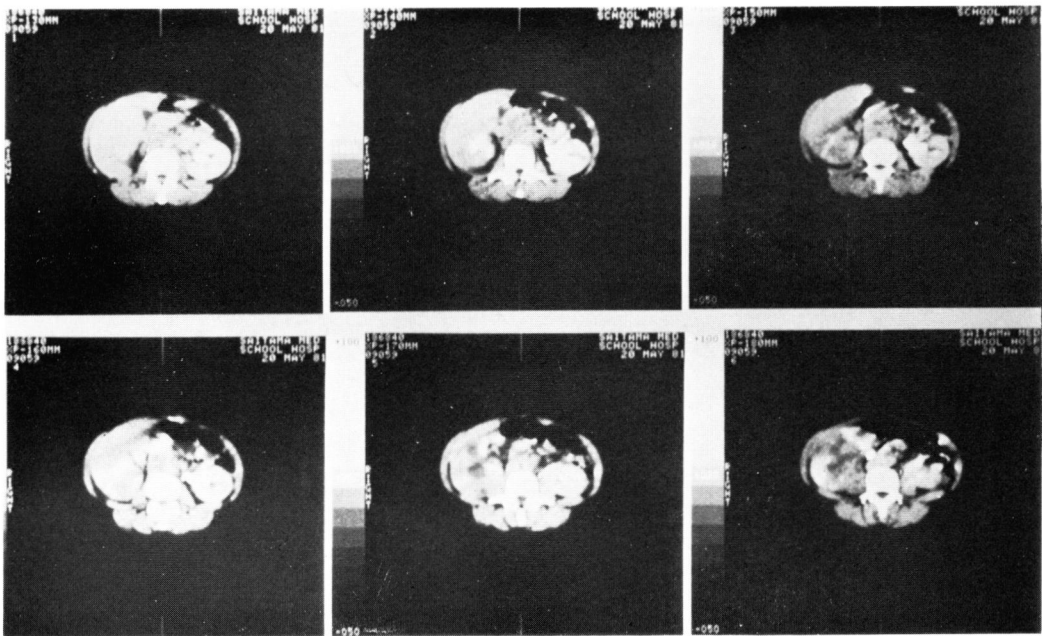
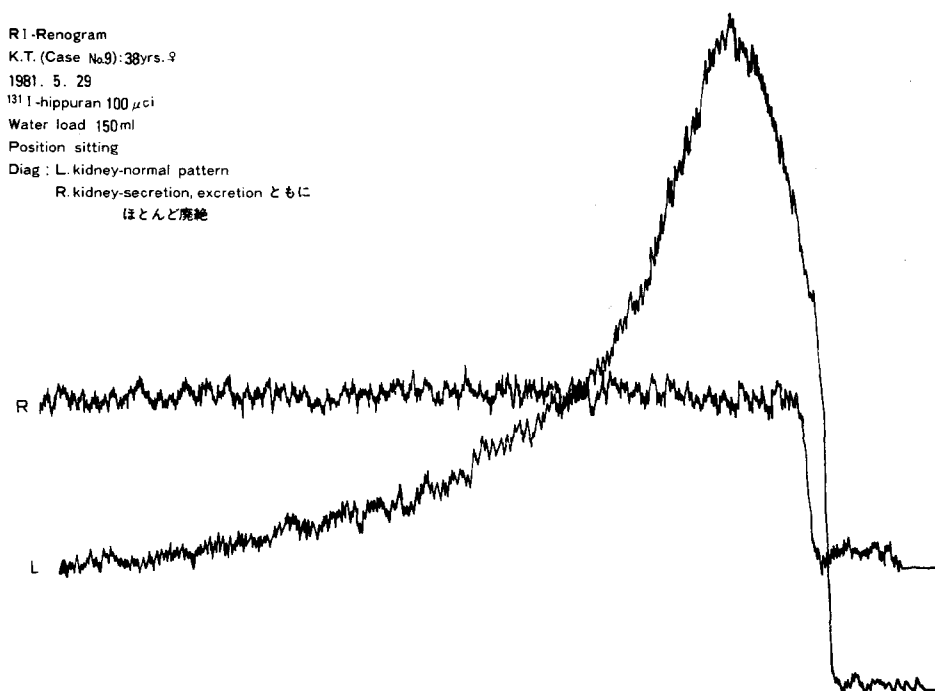


Fig. 9. CT像: Xiphoid より17~18 cm の画像 (下段の右2葉の写真)
で右腎陰影は不規則な濃度分布を示す.

Fig. 10. ^{131}I -hippuran 100 μCi 投与による RI-Renogram

その抗菌作用については1951年 Gottshall らが初めて報告した。 *Cephalosporium acremonium* の培養液中には cephalosporin P, N および C の3種の抗生物質が含まれており、 cephalosporin C 中の活性を持つ母格 (cephem 骨格) を分離し、側鎖を付加することにより元の薬剤より効力の強い抗生物質が合成されるようになった。その薬理作用は penicillin と同様で細菌の細胞壁の合成を阻害し、細菌を形態的に異常な protoplasts に変えることで発揮される。その後現在まで cephalosporin 系抗生物質の開発は目覚ましく行なわれ、種々の特徴を持った薬剤が臨床的にも使用されるようになった¹¹⁾。しかしその抗菌作用がある種の細菌の産生する cephalosporinase (β -lactamase) の存在により阻害されることが明らかとなり、このことが最近本薬剤の臨床使用上の重要な問題ともなっている。

1972年わが国の奥秩父・甲武信岳で採取した土壌から新しい放線菌の一種 *Streptomyces jumonjinensis* が分離され、この菌から β -lactamase に抵抗する新しい抗生物質が産生された。その構造式は cephem 骨格の 7 α 位に methoxy 基を有する cephamycin C であることが明らかとなり (Fig. 1)、臨床使用を目的として cefmetazole sodium などが開発された。7-methoxy cephem 骨格を持つこの抗生物質は従来の cephalosporins と異なる種々の特質⁸⁾を有しているため第2世

代の cephalosporins と呼ばれ、一応従来のものとは分離して cephamycins に分類され、両者を合わせて cephem 系抗生物質と呼ばれるに至った。cefmetazole sodium の細菌学および臨床効果についてはすでに数多く報告されているが、最も特徴とされるのは前述のように penicillins や cephalosporins に耐性の β -lactam 産生菌や、交代菌として最近その増加が問題視されこれらの薬剤が有効性を示さない *Serratia* やインドール陽性 *Proteus* 群 (*Proteus vulgaris*, *Proteus morganii*, *Proteus rettgeri*, *Proteus inconstans*) にも有効で、また嫌気性菌にも有効性が証明されたことである^{3,10,14)}。今回われわれは当科において主として術後尿路感染予防および治療のため本剤を投与する機会を得たのでその臨床成績を検討した。

臨床使用に先だち泌尿器科を含む当院において分離された *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* 属, *Staphylococcus aureus* の尿路感染菌として最も一般的といえる4菌種につき cefmetazole sodium の薬剤感受性分布を検討した (Fig. 2a b)。その成績から接種菌量 10⁶/ml の場合 MIC の累積百分率のピークはすべて 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に存在し、接種菌量を 10⁸/ml に増加しても *Staphylococcus aureus* の二極性ピークを除いては MIC 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と安定し、西野ら⁸⁾の報告とほぼ同様の結果を得た。すなわち菌種により cefme

tazole Sodium の感受性分布のピークの変動幅が少ないことは、真の意味の broadspectrum という点で優れた特質といえる。

つぎに20例の入院患者を対象として本薬剤を投与したが、このうち13例には尿道、腎臓、尿管皮膚瘻などカテーテルの留置を行っており、精路の基礎疾患により手術を行なった2例（左精索静脈瘤（No. 19）、左睪丸發育不全（No. 20））を除いては大部分が複雑性尿路感染症例である。また大部分の症例が手術を受けており、術後に cefmetazole sodium を投与されているが手術の行なわれていない症例が5例ある。その内訳は膀胱腫瘍・回腸膀胱瘻（No. 2）、神経因性膀胱・直腸癌・脳血栓（No. 11）、外傷性尿道狭窄・膀胱タンポナーデ（No. 14）、左急性副睪丸炎（No. 16）、尿路出血・外胆汁瘻（No. 18）で、うち3例に中心静脈栄養が行なわれている。左急性副睪丸炎で保存的治療が行なわれた1例を除く3例に手術が施行されなかった理由は、基礎疾患が重篤なためである。

前項で述べたように20例中15例に19回の手術が行なわれ、cefmetazole sodium は主として術直後から投与した。本薬剤の投与量と投与日数は各症例の経過によりかなり異なるが、平均総投与量 25.5g で平均投与日数 9.3 日なので全症例の平均では1日におよそ 2.7g 投与した計算となる。一方中心静脈栄養施行の5例では、平均総投与量 34.6g で平均投与日数11日と1日におよそ 3.1g 投与したことになり、全症例と較べやや大量で疾患の経過との相関をある程度示している。

cefmetazole sodium 投与前の感染菌の検索では *Pseudomonas aeruginosa* 4株を含むグラム陰性桿菌が半数を占め、最近の尿路感染菌の動態とはほぼ一致した傾向を示したが感染菌陰性も4例存在した。また外傷性尿道狭窄・膀胱タンポナーデや急性副睪丸炎などの緊急処置のため尿中細菌培養を行わずただちに本薬剤を投与したため菌種不明のものが5例あった。このように今回の対象症例については化学療法施行前に菌種不明例が多かったことと、術前あるいは術後からカテーテル留置例が多く尿路感染はある程度避けられない状態であったこと、また菌交代現象も頻発することが予想されたこと、術後患者が多いので術後の疼痛や吸収熱に mask され UTI の薬効評価基準⁹⁾の1つとなっている自他覚症状に対する効果判定が困難なことから、尿所見の変化を中心とした臨床効果の判定を行なった（Fig. 5, 6）。この判定基準の作成に際しては尿所見を白血球数で分け、+（5~10/HPF）以下と++（10~30/HPF）以上に意味を持たせた。すなわ

ちカテーテル留置例の多かったことから、cefmetazole sodium 投与前に尿所見十であったものが投与後も十の場合は不変とし、この不変4例を一応有効例に含めた。したがってこの4例はすべてカテーテル留置を行なった症例である。

今回の治験における総合的な効果の判定では有効12例、無効8例で60%の有効率を得た（Table 5, 6）。慢性複雑性尿路感染症に対する本剤の有効率は60~68.4%とかなり良好な成績が報告されているが^{1,2,6)}、カテーテル留置例にかぎって言えば臨床効果は22.2~60%とかならずしも高くない^{4,12)}。しかしカテーテル留置例の多い今回の対象症例でも厳密な尿所見の検討にもとづき約60%の有効率を得たことは、本薬剤の臨床使用に一応の評価を与えうる。またカテーテル留置の有無と cefmetazole sodium の薬効評価との関係を検討した成績から、本剤はカテーテル留置のない7例中6例（86%）に有効ときわめて高い有効率を得、カテーテル留置例は13例中不変を含め6例とカテーテル留置症例の尿路感染コントロールが困難であることが示されたが、この成績は他の抗生剤とくらべ決して低いものではなくむしろ評価すべきものと思われる。例示した1例のごとく、従来から高度の尿路感染対策が重要な課題の1つとなっていた結石性膿腎症、とくに炎症極期の症例の術後感染増悪をきわめて有効に予防しえたことは、本剤の優れた抗菌性を示唆するものである。

ま と め

当院入院患者から分離された代表的4菌種について、cefamycin 系抗生物質である cefmetazole sodium の試験管内抗菌力を検定し、種々の泌尿器科手術後および慢性複雑性尿路感染症例に本薬剤を投与し臨床効果を検討した。

1) 当院入院患者から分離された *E. coli* 25株、*Klebsiella pneumoniae* 25株、*Proteus* 属25株、*Staphylococcus aureus* 20株について接種菌量 10^6 /ml および 10^8 /ml で試験管内抗菌力を最小発育阻止濃度法により求めた。接種菌量 10^6 /ml の場合 MIC の累積百分率のピークは4菌種とも $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下に存在し、接種菌量 10^8 /ml でも *Staphylococcus aureus* の二極性ピークを除いては MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ と安定し、菌種の相異にかかわらず薬剤感受性分布のピークの変動幅が少ない結果が得られた。

2) 対象症例は8歳から89歳（平均56.7歳）男子13：女子7で原疾患の内訳は腫瘍性疾患6例、尿路結石症4例、神経因性膀胱3例、尿路外傷2例、尿路炎症

(急性副睾炎、慢性膀胱炎) 2例, その他3例である。手術は15例に19回施行し, 手術非施行は5例で尿道や腎臓または尿管皮膚瘻にカテーテル留置のあるもの13例, カテーテル留置のないもの7例であった。

3) cefmetazole sodium は1日 2g から 4g を静注または点滴内に投与し, 投与日数は3日から24日(平均 9.3日), 総投与量は 4g から 96g (平均 25.5g) であった。

4) 今回の投与対象にカテーテル留置例が多かったなどの理由から, 臨床効果の判定は主として尿所見の変化に基づいて行なった。尿所見を白血球数により尿路感染陰性(一)から高度(卅)まで4段階に分類し, cefmetazole sodium 投与前後の尿所見の推移により薬効評価を有効, 不変, 無効とした。このうち薬剤投与前に尿所見(+) (白血球数5~10/HPF)であったものが投与後も(+)である場合を不変としたが, 不変症例は最終的に有効と判定した。総合的な効果判定では有効12例, 無効8例で60%の有効率を得た。

5) カテーテル留置の有無と cefmetazole sodium の薬効評価との関係では, カテーテル留置のない7例中6例(86%)に有効とさきわめて高い有効率を得た。カテーテル留置のある13例では不変4例を含め6例(46%)に有効で, カテーテル留置症例の尿路感染コントロールが困難である結果を示したが, 逆にカテーテル留置症例にも約半数には本剤の薬効が期待しうる成績といえる。

文 献

- 1) 藤村宣夫・湯浅正明・黒川一男：複雑性尿路感染症に対する CS-1170 の基礎的・臨床的検討 *Chemotherapy* 26(S-5): 520~525, 1978
- 2) 日根野 卓・山口欽也・伊藤 登・三田俊彦・石神襄次：泌尿器科領域における CS-1170 の基礎と臨床 *Chemotherapy* 26(S-5): 487~500, 1978
- 3) 金子裕憲・阿部定則・国沢義隆・西村洋司・森伴雄・上原良子・多田信子：尿路感染症分離菌とその薬剤感受性について。臨泌 35: 65~70,

1981

- 4) 片海七郎：複雑性尿路感染症に対するセフメタゾール (CMZ) の効果検討。基礎と臨床 15: 393~396, 1981
- 5) 真下啓明：日本におけるセフメタゾールの臨床成績—成人のまとめ—。第11回国際化学療法学会, 第19回抗生物質・化学療法学会, ポストン 1979
- 6) 百瀬俊郎・熊沢浄一・坂本公孝・有吉朝美・大島一寛・原 三信・原 孝彦・南里和成・山口秋人・尾本徹男・武居哲郎・伊東健治・黒田憲行・中山 健・稗田 定・平田 弘・大楠雅人・倉本博：CS-1170 による尿路感染症の治療経験 *Chemotherapy* 26 (S-5): 527~536, 1978
- 7) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 8) 西野武志・宇津井幸男・中沢昭三：CS-1170 に関する細菌学的研究 *Chemotherapy* 26 (S-5): 40~56, 1978
- 9) 大越正秋・ほか：UTI 薬効評価基準 (第二版), 1978
- 10) 清水喜八郎：セラチア感染症。内科 44: 765~769, 1979
- 11) 清水喜八郎： β -lactam 剤の使い分け。内科 48: 364~371, 1981
- 12) 高本 均・鎌田日出男・平野 学・近藤捷喜・荒木 徹・松村陽右・大森弘之：泌尿器科領域における CS-1170 の基礎的・臨床的検討 *Chemotherapy* 26: 501~513, 1978
- 13) Weinstein L: The cephalosporins. in The pharmacological basis of therapeutics, 4th ed. edited by Goodman LS and Gilman A pp. 1277~1282, The Macmillan company, London Toronto, 1970
- 14) 山口秋人・原 三信：Cefazolin (CEZ) 無効例に対する Cefmetazole (CS-1170) の臨床効果。西日泌尿 41: 817~820, 1979

(1982年1月18日迅速掲載受付)