

複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime の臨床的評価

藤村 宣夫・湯浅 正明・黒川 一男

徳島大学泌尿器科

(主任：黒川一男教授)

新しい半合成セファロスポリン剤であるCefotaximeを泌尿器科領域の複雑性尿路感染症27例に1日2gまたは4gを筋注, one shot 静注, 点滴静注のいずれかの方法で5日間投与し, 次の結果を得た。

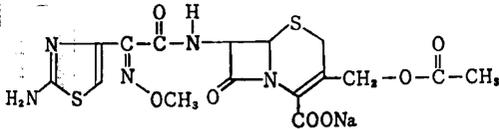
1) 27例中, 著効9例, 有効13例, 無効5例で81.5%の有効率を得た。なお疾患群別有効率は膀胱炎90.9%, 腎盂腎炎76.9%, 前立腺床炎66.7%であった。

2) 細菌学的効果は投与前に分離された35株中, 陰性化22株(62.9%), 減少4株(11.4%), 不変株(17.1%), 菌交代3株(8.6%)であった。

3) 副作用は筋注群10例中, 4例が局所の一過性の痛みを訴えたが投与を中止するまでには至らず, 血液生化学検査においても異常はみられなかった。

ドイツヘキスト社とフランスセル社の共同で開発されたCefotaxime (HR 756, CTX) は従来のセファロスポリン系抗生剤に比べてはるかに強力な抗菌力を有し, 抗菌スペクトラムもインドール陽性 *Proteus*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* さらに *Pseudomonas aeruginosa* にまで及ぶという画期的な新しい半合成セファロスポリン剤である¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime



また, 基礎的研究によって毒性も他のセファロスポリン剤と同様に弱く, 安全性が確認されており, 既存の合成ペニシリン, セファロスポリン耐性菌の出現頻度が高い複雑性尿路感染症に対しても期待がもたれている。

このたび, われわれも本剤の提供を受け, 泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に使用する機会を得たので, その成績を報告する。

I. 対象および投与方法

対象は昭和53年8月から昭和54年1月にかけて徳島大学泌尿器科に入院していた尿路感染症患者で, 全例尿路に有している基礎疾患に対する手術前または手術後の複雑性尿路感染症27例である。

性別は男16例, 女11例で年齢は39歳から85歳(平均55歳)に分布し, 疾患の内訳は慢性複雑性膀胱炎11例, 慢性複雑性腎盂腎炎13例, 前立腺床炎(前立腺肥大術後)3例である。

投与方法は筋注例は1回1g(注射用蒸留水4mlに溶解)

を朝夕2回, 静注例は1回1g(生理食塩液または20%糖液20mlに溶解)を朝夕2回, 点滴例は1回1gまたは2g(5%糖液または電解質液200mlから500mlに溶解)を朝夕2回投与し, 投与日数は全例5日間とした。

II. 効果判定基準

臨床効果は細菌尿, 膿尿の推移によりUTI薬効評価基準²⁾に従って著効, 有効, 無効の3段階に判定した。

III. 臨床成績

慢性複雑性膀胱炎 (Table 1): 11例中, 著効5例, 有効5例, 無効1例で有効率は90.9%であった。基礎疾患の内訳は前立腺肥大症術前が4例(うち2例は留置カテーテル者), 神経因性膀胱3例, 膀胱腫瘍2例, 尿道狭窄1例, 腎盂腫瘍1例で, 手術前は9例, 手術後は2例(膀胱腫瘍:経尿道的電気焼灼術, 腎盂腫瘍:右腎尿管全摘術兼膀胱部分切除術)であった。

無効の1例(症例5)は脊損による神経因性膀胱を有する患者で *Proteus rettgeri* と *Klebsiella pneumoniae* の混合感染例で CTX 使用前に投与されていたDKBにも無効の症例であった。

慢性複雑性腎盂腎炎 (Table 2): 13例中, 著効4例, 有効6例, 無効3例で有効率は76.9%であった。

基礎疾患の内訳は上部尿路結石症の手術前あるいは手術後が9例と最も多く, 膀胱腫瘍の手術前あるいは手術後が3例, 水腎症が1例で, 無効の3例のうち2例(症例15, 16)は留置カテーテル症例であり, 残りの1例(症例24)は両側上部尿路に尿流障害のみられるいわゆる難治性尿路感染症の範疇に属する症例であった。

前立腺術後感染症: 前立腺床炎 (Table 3): 前立腺摘出術後(カテーテル抜去後)の前立腺床炎3例では有効2例, 無効1例であった。

Table 1 Clinical effect with cefotaxime: Complicated cystitis

Case	Age	Sex	Underlying disease	Catheter	Isolated organism		WBC in urine counts/HPF		Dosage of CTX			Route of administration	Clinical effect	Side effect	Pretreatment (Effectiveness)
					before	after	before	after	Daily dose (gxtimes)	Duration (days)	Total dose (g)				
1	71	M	Prostatic hypertrophy, Residual urine 20 ml	—	—	<i>E. coli</i> 10 ⁴	45	3	1.0x2	5	10	I.M.	Excellent	—	—
2	32	M	Urethral stenosis, Residual urine 20 ml	—	—	<i>E. coli</i> 10 ⁴	35	0~2	1.0x2	5	10	I.M.	Excellent	—	—
3	54	M	Neurogenic bladder, Residual urine 30 ml	—	—	<i>Serratia</i> 10 ⁴	55	2	1.0x2	5	10	I.M.	Excellent	—	NA(poor)
4	79	M	Bladder tumor (after TUR)	—	—	<i>S. faecalis</i> 10 ⁴ <i>E. cloacae</i> 10 ⁴	25	3	1.0x2	5	10	I.M.	Good	—	CET(poor)
5	29	M	Neurogenic bladder, Residual urine 10 ml	—	—	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁴ <i>Klebsiella</i> 10 ⁴	70	25	1.0x2	5	10	I.M.	Poor	Pain at injection site	DKB(poor)
6	72	M	Prostatic hypertrophy, Residual urine 20 ml	—	—	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁴	55	2	1.0x2	5	10	I.V.	Excellent	—	—
7	59	F	Pelvic tumor Nephro-ureterectomy & Partial resection of bladder	+	+	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁷ <i>S. faecalis</i> <10 ³	>100	5	1.0x2	5	10	I.V.	Good	—	CEX(poor)
8	85	M	Prostatic hypertrophy	+	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>P. aeruginosa</i> <10 ⁴	>100	15	1.0x2	5	10	I.V.	Good	—	PPA(poor)
9	43	M	Neurogenic bladder, Residual urine 50 ml	—	—	<i>Serratia</i> 10 ⁴ <i>P. rettgeri</i> 10 ⁴	>100	6	1.0x2	5	10	I.V.	Good	—	AMP(poor)
10	42	F	Bladder tumor	—	—	<i>Serratia</i> 10 ⁷	45	1~2	1.0x2	5	10	D.I.	Excellent	—	CEZ(poor)
11	76	M	Prostatic hypertrophy	+	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>Serratia</i> 10 ⁴ <i>P. aeruginosa</i> <10 ⁴ <i>E. coli</i> 10 ⁴	>100	8	1.0x2	5	10	D.I.	Good	—	—

Table 2-1 Clinical effect with cefotaxime : Complicated pyelonephritis

Case	Age	Sex	Underlying disease	Catheter	Isolated organism		WBC in urine counts/HPF		Dosage of CTX			Route of administration	Clinical effect	Side effect	Pretreatment (Effectiveness)
					before	after	before	after	Daily dose (gxtimes)	Duration (days)	Total dose (g)				
12	36	M	R-renal stone	-	<i>E. cloacae</i> 10 ⁵	-	35	0~2	1.0x2	5	10	I.M.	Excellent	Pain at injection site	ABPC(poor)
13	31	F	R-ureteral stone	-	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁷	-	100	0~2	1.0x2	5	10	I.M.	Excellent	-	-
14	64	M	L-renal stone	-	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	<i>Klebsiella</i> <10 ³	25	3	1.0x2	5	10	I.M.	Good	Pain at injection site	CEX(poor)
15	36	M	R-ureteral stone(after pyeloplasty)	+	<i>E. coli</i> 10 ⁷	<i>E. cloacae</i> 10 ⁶	35	15	1.0x2	5	10	I.M.	Poor	-	CTZ(poor)
16	57	F	Bladder tumor (after R-ne phrostomy)	+	<i>Serratia</i> 10 ⁷	<i>Serratia</i> 10 ⁷	>100	100	1.0x2	5	10	I.M.	Poor	Pain at injection site	SBPC(poor)
17	70	F	Bladder	-	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>P. putida</i> 10 ³	<i>P. putida</i> 10 ⁴	>100	13	1.0x2	5	10	I.V.	Good	-	-
18	56	F	L-renal stone (after pyelo-lithotomy)	-	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶	-	35	3	2.0x2	5	20	D.I.	Excellent	-	CET(poor)
19	39	F	L-ureteral stone (after uretero-lithotomy)	-	<i>P. morganii</i> 10 ⁶	-	35	2	2.0x2	5	20	D.I.	Excellent	-	CET(poor)
20	67	F	Bladder tumor	-	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷	-	>100	17	1.0x2	5	10	D.I.	Good	-	-
21	50	M	L-renal stone (after pyelo-lithotomy)	-	<i>Serratia</i> 10 ⁷	-	55	6	1.0x2	5	10	D.I.	Good	-	CET(poor)
22	58	M	Neurogenic bladder, L-ure-teral stone	+	<i>Serratia</i> 10 ⁷	-	25	6	1.0x2	5	10	D.I.	Good	-	CET(poor)
23	35	M	L-renal stone (after nephro-lithotomy)	-	<i>Serratia</i> 10 ⁶ <i>E. coli</i> 10 ⁵	<i>E. coli</i> <10 ³	>100	15	2.0x2	5	20	D.I.	Good	-	ABPC(poor)
24	52	M	Bil-hydrone-phrosis	-	<i>Serratia</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	<i>Serratia</i> 10 ⁴ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	>100	45	2.0x2	5	20	D.I.	Poor	-	CBPC(poor)

Table 3 Clinical effect with cefotaxime : UTI after prostatectomy

Case	Age	Sex	Underlying disease	Catheter	Isolated organism		WBC in urine counts/HPF		Dosage of CTX			Route of administration	Clinical effect	Side effect	Pretreatment (Effectiveness)
					before	after	before	after	Daily dose (gxtimes)	Duration (days)	Total dose (g)				
25	60	M	Prostatic hypertrophy (after retro-pubic prostatectomy)	—	<i>Serratia</i> 10 ⁶	—	45	8	1.0x2	5	10	I.V.	Good	—	CEX(poor)
26	71	M	Prostatic hypertrophy (after subpubic prostatectomy)	—	<i>Serratia</i> 10 ⁷	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸	>100	7	1.0x2	5	10	I.V.	Good	—	CEX(poor)
27	72	M	Prostatic hypertrophy (after retro-pubic prostatectomy)	—	<i>Serratia</i> 10 ⁶ <i>P. morganii</i> 10 ⁵	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	55	70	1.0x2	5	10	I.V.	Good	—	CEX(poor)

Table 4 Clinical results of cefotaxime in complicated urinary tract infection

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective rate (%)
Cystitis	11	5	5	1	90.9
Pyelonephritis	13	4	6	3	76.9
UTI after prostatectomy	3		2	1	66.7
Total	27	9 (33.3%)	13 (48.2%)	5 (18.5%)	81.5

Table 5 Clinical results of cefotaxime classified by route of administration

Route	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective rate (%)
I. M.	10	5	2	3	70.0
one shot I. V.	8	1	6	1	87.5
D. I.	9	3	5	1	88.9
Total	27	9	13	5	81.5

Table 6 Bacteriological results

35 strains

Organisms	Eradicated	Decreased	Unchanged	Colonized
<i>Serratia</i>	9		2	1
<i>E. coli</i>	3	1		1
<i>Enterobacter</i>	4			
<i>Klebsiella</i>	1	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>		2	1	
<i>P. rettgeri</i>	2			
<i>P. morganii</i>	1			1
<i>P. vulgaris</i>	1			
<i>P. mirabilis</i>	1			
<i>P. putida</i>			1	
<i>S. faecalis</i>			1	
Total	22 (62.9%)	4 (11.4%)	6 (17.1%)	3 (8.6%)

以上、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺床炎の臨床成績をまとめると27例中、著効9例(33.3%)、有効13例(48.2%)、無効5例(18.5%)で有効率は81.5%であった(Table 4)。また投与方法別の有効率は筋注群70%、one shot 静注群87.5%、点滴群88.9%であった(Table 5)。

IV. 細菌学的効果 (Table 6)

CTX 投与前に分離された35株の消長は陰性化22株(62.9%)、減少4株(11.4%)、不変6株(17.1%)、菌交代3株(8.6%：*Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Proteus morganii*)であった。

菌種別にみると *Serratia marcescens* は12株中、陰性化9、不変2、菌交代1(*Pseudomonas aeruginosa*) *Escherichia coli* は5株中、陰性化3、減少1、菌交代1 (*Enterobacter cloacae*)、*Enterobacter* の4株はすべて陰性化し、*Klebsiella pneumoniae* の3株は陰性化1、減少1、不変1、*Pseudomonas aeruginosa* の3株は減少2、不変1、*Proteus rettgeri* の2株は陰性化し、*Proteus morganii* の2株は陰性化と菌交代 (*Pseudomonas aeruginosa*)、*Proteus vulgaris*、*Proteus mirabilis* の各々1株は陰性化し、*Pseudomonas putida*、*Streptococcus faecalis* の各々1株はともに不変であっ

Table 7 Laboratory findings and after administration of cefotaxime (T)

Case No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		GOT (IU/l)		GPT (IU/l)		Al-p (KA)	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	456	452	13.9	14.0	5,500	5,900	18.1	16.2	1.1	0.9	12	16	10	12	5.1	6.1
2	429	432	14.0	13.9	6,900	7,000	15.6	14.2	1.0	0.9	20	16	13	11	5.8	6.2
3	360	352	9.7	10.1			16.0	12.5	1.2	1.0	16	19	12	8	5.8	6.1
4	383	392	13.0	12.9	4,900	5,600	17.4	12.4	1.3	0.9	26	19	19	12	7.1	6.1
6	419	423	13.8	13.6	5,900	6,200	12.6	13.0	1.0	1.1	13	15	8	11	4.8	4.0
7	417	421	12.6	12.8	5,800	6,200	13.9	11.8	0.9	0.8	13	15	8	12	6.2	5.8
8	361	382	11.9	12.1	6,400	6,600	16.6	13.9	0.8	0.8	20	19	12	12	5.3	6.1
9	456	462	14.6	14.8	6,800	5,900	16.2	13.8	0.9	1.0	11	13	9	11	5.2	5.9
10	273	299	8.9	9.5	7,100	6,600	14.9	13.2	0.9	1.0	21	23	18	20	7.2	9.2
11							12.1	11.9	0.9	1.0	21	19	18	12	7.2	6.1
12	469	480	13.2	14.0			11.0	12.0	0.8	0.7	19	18	11	9	6.0	5.2
13	352	354	10.7	10.2	8,600	5,600	14.3	12.3	0.9	0.7	11	14	8	12	6.1	5.9
14	346	352	10.1	11.2	9,600	7,900	12.2	9.3	0.7	0.7	17	19	8	8	6.8	6.2
15	359	369	11.2	10.7	9,600	8,800	14.2	12.0	1.2	0.8	12	16	8	6	5.2	7.4
16	250	238	7.4	6.7	16,600	9,800	23.0	24.0	1.7	1.6	29	19	18	12	6.2	5.2
17	329	320	10.6	11.0	9,200	6,100	16.2	14.5	1.1	1.0	16	14	9	10	5.8	6.2
18	343	352	10.1	10.6	10,800	6,000	19.1	16.2	1.4	1.1	39	40	21	23	7.8	6.9
19	402	392	13.2	13.1	12,000	7,200	12.1	13.4	1.1	1.0	22	16	20	18	6.2	7.2
20	338	302	9.5	8.1	24,400	7,800	27.4	17.1	5.5	1.7	9	9	5	7	10.4	5.6
21	468	439	13.8	13.8	9,800	7,400	21.3	14.3	0.9	0.9	57	50	62	68	15.9	22.4
22	254	233	8.2	7.3	4,800	5,900	18.6	16.9	1.2	1.1	22	20	9	12	8.7	6.8
23	327	296	10.6	9.3	11,000	6,300	14.5	11.9	1.2	1.0	39	24	50	35	31.5	32.0
24	277	257	8.7	8.0	8,000	6,500	7.5	11.3	0.8	0.9	17	21	16	12	6.3	7.1
25	360	369	11.0	11.6	7,900	6,600	10.5	11.4	0.7	0.8	22	25	18	17		
26	359	363	11.2	10.7	6,200	6,300	13.9	16.0	1.2	1.1	12	10	10	8	6.1	4.6
27	396	402	12.1	13.9	9,600	7,100	16.5	18.0	0.9	1.1	26	19	35	18	7.1	6.4
Nor mal value	M: 430~550 M: 380~490		M: 14.0~17.5 F: 12.0~15.5		4,000~8,000		7.0~19.0		0.7~1.7		8~40		4~38		2.7~11.1	

b: before a: after

た。

V. 副作用

筋注の4例に注射部位(臀部)の一過性の強い痛みを訴えたが投与を中止するには至らなかった。投与前後の血液化学検査では本剤の影響と思われる異常変動は1例も認められなかった (Table 7)。

VI. 考察

入院中の複雑性尿路感染症患者から高頻度に分離される *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Proteus* sp., *Enterobacter* sp. などは単独で分離されることは少なく、大半は混合感染の主要菌である。

したがって、複雑性尿路感染症の化学療法に際して、これらの混合感染菌のなかから起炎菌を適確に区別することが困難である場合には抗菌スペクトラムの広い抗生

剤を選択しなければならない。

しかし、*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, インドール陽性 *Proteus* などが主役を演じている可能性がある場合には既存の合成ペニシリンやセファロsporin 剤では抗しきれずアミノ配糖体系抗生剤に頼らざるを得なかったため、毒性が低く、安全性の高い、しかも抗菌力の点からも安心して使用できる抗生剤の開発が待ち望まれていた。

本剤は前述の要求を十分に満しうる可能性を持ち、しかも、筋注、one shot 静注、点滴静注と幅広い投与法ができることから泌尿器科領域の各種複雑性尿路感染症に対して種々の投与法を試み有用性と安全性を検討した。

まず、疾患別にみると慢性複雑性膀胱炎では90.9%の有効率が得られ、慢性複雑性腎盂腎炎の76.9%、前

立腺床炎の 66.7% を併せても 81.5% と従来のセファロスポリン剤では考えられないような高い有効率が得られた。投与方法別有効率は筋注群 70%, one shot 静注群 87.5%, 点滴群 88.9% で、筋注群が同量投与の one shot 静注群に比べてやや劣っているかにみえるが、著効例は筋注群の方が多く、除菌効果の点からみても本剤の筋注投与の有用性が充分にうかがわれた。

投与量別では 27 例中、1 回 2 g 投与 23 例、1 日 4 g 投与 4 例で、両者に症例数の差があるため dose response は検討できなかったが、1 日 2 g 投与の 23 例についてみると著効 7 例、有効 12 例、無効 4 例で 82.6% の有効率を示し、泌尿器科領域の複雑性尿路感染症でも 1 日 2 g 投与で満足すべき効果が期待できると推察される。

細菌学的効果は *Serratia marcescens* は 12 株中、陰性化 9、不変 2、菌交代 1、*Proteus* sp. は 6 株中、陰性化 5、菌交代 1 で両者の陰性化率は 77.8% であったが *Pseudomonas aeruginosa* では 3 株中陰性化したものはなく、減少 2、不変 1 で前 2 者に比べると不満足な結果しか得られなかった。

Pseudomonas aeruginosa が分離された 3 症例のう

ち 2 例が *Serratia marcescens* との混合感染で宿主側の状態が比較的不良であったにしても *Pseudomonas aeruginosa* 感染症に対しては 1 日 4 g ~ 6 g の dose up が必要ではないかと考えられる。

副作用については筋注群の 4 例が局所の一過性の疼痛を訴えたが投与の続行を拒否するほどのものではなかった。今回は 1 g を注射用蒸留水 4 ml に溶解して使用したが、必要に応じて塩酸リドカイン液などの使用によって解消される問題であろう。

また、血液生化学的検査でもわれわれの症例では憂慮すべきものは全く認められなかった。

おわりに、複雑性尿路感染症 27 例に CTX を投与し 81.5% の高い有効率が得られ、安全性においても特記すべき症例を経験しなかったことは、泌尿器科領域における本剤の有用性と安全性を実証するに十分な結果であったと考える。

文 献

- 1) 第 27 回日本化学療法学会 新薬シンポジウム III Cefotaxime (HR 756). 1979
- 2) UTI 研究会: UTI 薬効評価基準 (第 2 版), 第 26 回日本化学療法学会総会, 1978

CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

NOBUO FUGIMURA, MASAOKI YUASA and KAZUO KUROKAWA

Department of Urology, School of Medicine,

Tokushima University

(Director: Prof. K. KUROKAWA)

Cefotaxime (HR 756, CTX) was administered to 27 in-patients with complicated urinary tract infections at the Department of Urology of Tokushima University Hospital.

A daily dose of 2 g or 4 g was given intramuscularly to 10 cases and intravenously to 17 cases for 5 days.

1) Clinical results were obtained as follows: excellent in 9 (33.3%), good in 13 (48.2%) and poor in 5 (18.5%).

2) Bacteriological outcome was eradicated in 22 (62.9%), decreased in 4 (11.4%), unchanged in 6 (17.1%) and replaced by a new strain in 3 (8.6%) out of 35 strains isolated.

3) No side effects were observed except 4 cases complaining of transient local pain at the site of intramuscular injection.