

Cefotaxime による複雑性尿路感染症の治療経験

熊 沢 浄 一・木 下 徳 雄・中 牟 田 誠 一・百 瀬 俊 郎

九州大学医学部泌尿器科

(主任：百瀬俊郎教授)

坂 本 公 孝・宍 吉 朝 美・大 島 一 寛

福岡大学医学部泌尿器科

(主任：坂本公孝教授)

石 沢 靖 之・妹 尾 康 平・長 田 幸 夫

新 川 徹・永 友 和之・宮 崎 徳 義

宮崎医科大学泌尿器科

(主任：石沢靖之教授)

江 本 侃 一・相 戸 賢 二・小 嶺 信 一 郎

浜の町病院泌尿器科

平 田 耕 造・森 田 一 喜 朗・尾 形 信 雄

国立福岡中央病院泌尿器科

原 三 信・原 孝 彦・角 田 和 之

南 里 和 成・山 口 秋 人・宮 崎 良 春

三信会原病院泌尿器科

尾 本 徹 男・八 木 拓 朗・黒 田 憲 行・中 州 肇

九州厚生年金病院泌尿器科

永 芳 弘 之

新日鉄八幡病院泌尿器科

中 山 健・伊 東 健 治・井 口 厚 司

宮崎県立病院泌尿器科

神 崎 仁 徳・佐 藤 伸 一

国立別府病院泌尿器科

平 田 弘・大 楠 雅 夫・吉 嶺 一 博

広島赤十字病院泌尿器科

ドイツヘキスト社、フランスルセル社共同開発の新合成 cephalosporin 系抗生物質 Cefotaxime を複雑性尿路感染症に使用し、その有効性、安全性を検討した。

投与対象は1978年6月より1979年2月までの間に九州大学泌尿器科とその関連大学、関連病院泌尿器科の合計11施設に入院し、尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症例である。

Cefotaxime は1gを5%糖500mlに溶解し朝夕2回(1日2g)2時間をかけて点滴静注し5日間連続投与した。

102例に投与したが23例は投与前の尿中細菌不足(15例)、尿中白血球不足(4例)、尿中細菌、尿中白血球ともに不足(2例)、投与前の尿中細菌が対象外菌種(2例)のため臨床効果判定対象例より除外した。臨床効果の判定はUTI薬効評価基準(第2版)に準じ行ったが、除外例を除いた79例のうち著効15例、有効31例、無効33例であり有効率は、58.2%であった。

細菌学的効果は消失率80%であり、*Escherichia coli* 19株、*Klebsiella* 3株はすべて消失、*Proteus*

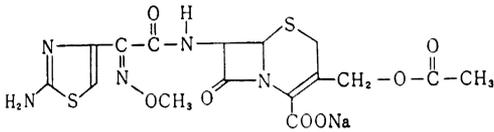
属 12 株は 11 株消失, *Serratia* 9 株は 7 株消失していたが, *Pseudomonas aeruginosa* 16 株は 12 株存続していた。投与後出現菌 25 株のうちもっとも多かったのは *Pseudomonas aeruginosa* の 11 株であった。

自覚的副作用は 1 例に顔面発疹を認めたが本剤との関係は不明である。臨床検査値では本剤との関係があると主治医が判断した GOT, GPT 上昇の 1 例が認められた。

以上を総合的に判断して, Cefotaxime は複雑性尿路感染症治療薬として有用と考える。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は西独ヘキスト社, フランクスセル社の共同で開発された注射用 cephalosporin 系抗生物質であり Fig. 1 に示す化学構造式を有している。

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime



Sodium 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]cephalosporanate

本剤はグラム陽性菌および陰性菌に対し強い抗菌力を有し, その作用は殺菌的であり, β -lactamase に対する安定性も高く, 緑膿菌に対してもかなり強い抗菌力を示し, 筋, 静注により高い血中濃度がえられ, かなり高い尿中排泄率を認め, 動物実験により一般毒性, 特殊毒性ともに弱いと報告されている¹⁾。

以上より本剤は尿路感染症に対してもかなりの臨床効果が期待されると考えられたので, 現在治療に困惑している, いわゆる難治性の複雑性尿路感染症を対象として, 本剤の有効性, 安全性を検討した。

I. 投与対象と投与方法

投与対象は尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症として九州大学泌尿器科とその関連大学, 関連病院の 11 泌尿器科に 1978 年 6 月より 1979 年 2 月までの間に入院した 16 歳以上の症例である。つぎの規定に相当するものは臨床効果判定対象よりは除外した。

1. 投与開始時の尿中細菌が 10^4 /ml 未満の症例
2. 投与開始時の尿中白血球数が 5×10^3 /HPF 未満の症例
3. 投与開始時の尿中細菌が *Y. L. O.*, *Candida* 等の対象外菌種の症例

除外症例も経過観察できたものは副作用の検討対象には加えた。

Cefotaxime は 1.0 g (力価) を 5% 500ml に溶解し朝夕 2 回, 1 回に 2 時間をかけて点滴静注を行い, 5 日間の連続投与を行った。

II. 臨床効果判定基準

投与開始直前および 5 日間の連続投与終了翌日に検

尿, 尿培養を行い膿尿と細菌尿を指標とする UTI 薬効評価基準 (第 2 版)²⁾ に準じて臨床効果の判定を行った。

膿尿は正常化, 改善, 不変の 3 段階に判定し, 細菌尿は陰性化, 減少, 菌交代, 不変の 4 段階に判定した。この膿尿と細菌尿の推移から総合臨床効果の判定は著効, 有効, 無効の段階に判定した。

細菌学的効果の判定は混合感染例も含めて菌種別に消失, 存続のいずれかに判定し, 本剤投与後に出現した菌種は別に集計することとした。なお分離菌の日本化学療法学会標準法による Cefotaxime に対する MIC 測定 (10^6 cells/ml 接種と 10^8 cells/ml 接種) を可能な限り施行した。

自覚的副作用の有無, 程度については疑いのあるものも含め記載することとした。投与前後の末梢血の RBC, WBC, GOT, GPT, BUN, Creatinine の検査も行い本剤の臨床検査値に及ぼす影響も検討した。

III. 成 績

Cefotaxime 投与症例は 102 例であったが, 23 例の除外症例を除くと臨床効果検討対象例は 79 例であった (Table 1)。除外例の内訳は尿中細菌数不足 15 例, 尿中白血球不足 4 例, 尿中細菌数, 尿中白血球ともに不足 2 例投与前尿中細菌 *Y. L. O.*, *Candida* 等対象外菌種 2 例であった。性別は男 62 例, 女 17 例であり年齢は 22 歳から 86 歳まで平均 63.8 歳であった。

総合臨床効果は著効 15 例, 有効 31 例, 無効 33 例, 有効率 58.2% であった (Table 2)。膿尿に対する効果は正常化 24% (19 例), 改善 14% (11 例), 不変 62% (49 例) で改善率は 38% であり, 細菌尿に対する効果は陰性化 53% (42 例), 減少 1% (1 例), 菌交代 20% (16 例), 不変 25% (20 例) であった。

UTI 薬効評価基準の群別分類にしたがって検討したところ有効率は第 1 群は 44.0% (11/25), 第 2 群は 64.7% (11/17), 第 3 群は 80.0% (8/10), 第 4 群は 90.9% (10/11), 第 5 群は 33.3% (3/9), 第 6 群は 42.9% (3/7) であった (Table 3)。

細菌学的効果を検討すると消失率は 80% (78/98) であり, *Escherichia coli* 19 株, *Klebsiella* 7 株はすべて消失し, *Proteus* 属は 12 株中 11 株 *Serratia* は 9 株中 7 株が消失していたが, *Pseudomonas aeruginosa*

Table 1-1 Summary of patients

No.	Sex	Age	Diagnosis	Underlyinig disease	UTI Group	Dosage of CTX (g × time /day)	Duration (day)	Premedication
								(Bact. count/ml)
1	M	71	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-2	1 × 2	5	<i>S. epidermidis</i> (10 ⁶)
2	M	73	C. C. C.	Prostatic cancer	G-4	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁶)
3	M	71	C. C. C.	Prostatic cancer	G-4	1 × 2	5	G. N. R. (10 ⁶)
4	M	69	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-4	1 × 2	5	<i>E. cloacae</i> (10 ⁶)
5	F	70	C. C. P.	Bladder tumor	G-3	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁶)
6	M	72	C. C. C.	Bladder tumor	G-1	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁶)
7	M	22	C. C. P.	lt. renal stones	G-1	1 × 2	5	<i>Serratia</i> (10 ⁶)
8	M	66	C. C. C.	Post op. of TUR-Bt	G-4	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁶)
9	M	69	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-2	1 × 2	5	<i>P. vulgaris</i> (10 ⁶)
10	F	28	C. C. P.	bil. V. U. R.	G-3	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁶)
11	M	74	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-2	1 × 2	5	<i>K. aerogenes</i> (10 ⁷)
12	M	71	C. C. C.	Bladder tumor	G-1	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)
13	F	27	C. C. P.	Post op. of rt. ureter stone	G-3	1 × 2	5	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁷)
14	F	66	C. C. P.	Neurogenic bladder	G-1	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁶)
15	M	52	C. C. P.	rt. renal stone	G-3	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁶)
16	M	58	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-6	1 × 2	5	<i>Pseudomonas</i> <i>S. epidermidis</i> (10 ⁶)
17	M	54	C. C. C.	Bladder tumor	G-4	1 × 2	5	<i>Pseudomonas</i> (10 ⁶)
18	M	60	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-2	1 × 2	5	<i>Serratia</i> (10 ⁶)
19	M	91	C. C. C.	Urethral stenosis	G-4	1 × 2	5	<i>Citrobacter</i> (10 ⁶)
20	F	36	C. C. P.	Bil. renal stones	G-3	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁷)
21	M	70	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-2	1 × 2	5	<i>Proteus</i> (10 ⁶)
22	M	77	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-2	1 × 2	5	<i>Serratia</i> (10 ⁷)
23	M	79	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-6	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> (10 ⁶)
24	F	32	C. C. P.	Bil. renal ptosis	G-3	1 × 2	5	<i>Klebsiella</i> (10 ⁷)
25	M	74	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-4	1 × 2	5	<i>Pseudomonas</i> (10 ⁶)
26	M	57	C. C. C.	Urethral injury	G-1	1 × 2	5	<i>C. freundii</i> (10 ⁷)
27	F	37	C. C. P.	lt. ureteral stones	G-3	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁶)
28	M	48	C. C. C.	Prostaic hypertrophy	G-6	1 × 2	5	<i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> (10 ⁶)
29	M	74	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-2	1 × 2	5	<i>Citrobacter</i> (10 ⁶)
30	M	73	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-1	1 × 2	5	<i>Enterobacter</i> (10 ⁶)
31	M	79	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-1	1 × 2	5	<i>Pseudomonas</i> (10 ⁶)
32	M	45	C. C. C.	Neurogenic bladder	G-1	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁷)

treated with cefotaxime

Isolated organism					Urinary finding		Clinical effect	Side effect
Premedication		Postmedication (Bact. count/ml)	Sensitivity CTX (MIC)		Premedi- cation	Postmedi- cation		
10 ⁶	10 ⁸		10 ⁶	10 ⁸				
0.39	0.39	(-)			†	-	Excellent	-
		(-)			+	-	Excellent	-
		(-)			+	-	Excellent	-
		(-)			†	-	Excellent	-
		(-)			‡	-	Excellent	-
		(-)			†	-	Excellent	-
		(-)			‡	-	Excellent	-
		(-)			†	-	Excellent	-
		(-)			†	-	Excellent	-
		(-)			†	-	Excellent	-
		(-)			†	-	Excellent	-
50	400	(-)			+	-	Excellent	-
12.5	200	(-)			‡	-	Excellent	-
		(-)			‡	-	Excellent	-
		(-)			†	-	Excellent	-
		(-)			†	†	Moderate	-
		(-)			+	+	Moderate	-
		(-)			‡	‡	Moderate	-
		(-)			‡	†	Moderate	-
		(-)			†	†	Moderate	-
		(-)			†	†	Moderate	-
		(-)			†	+	Moderate	-
0.05	0.1	(-)			†	+	Moderate	-
		(-)			‡	†	Moderate	-
		(-)			‡	†	Moderate	-
		(-)			‡	‡	Moderate	-
		(-)			‡	†	Moderate	-
		(-)			‡	+	Moderate	-
		(-)			‡	+	Moderate	-
		(-)			†	-	Moderate	-
		(-)			†	±	Moderate	-
		(-)			†	+	Moderate	-
50	50	<i>C. freundii</i> (<10 ⁸)	50	50	+	-	Moderate	-
		(-)			†	±	Moderate	-
		(-)			†	+	Moderate	-
		(-)			‡	†	Moderate	-
		(-)			‡	±	Moderate	-
		(-)			‡	+	Moderate	-
		(-)			‡	†	Moderate	-
		(-)			†	±	Moderate	-
		(-)			†	+	Moderate	-
		(-)			†	†	Moderate	-

Table

No.	Sex	Age	Diagnosis	Underlying disease	UTI Group	Dosage of CTX (g × time / day)	Duration (day)	Premedication
								(Bact. count/ml)
33	M	64	C. C. C.	Prostatic cancer	G-4	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁶)
34	F	33	C. C. P.	bil. VUR	G-3	1 × 2	5	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁶)
35	M	72	C. C. C.	Prostatic stones	G-5	1 × 2	5	<i>P. rettgeri</i> (10 ⁷) <i>P. vulgaris</i>
36	M	55	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-2	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁶)
37	M	66	C. C. C.	Neurogenic bladder	G-5	1 × 2	5	<i>S. aureus</i> <i>P. rettgeri</i> (10 ⁶)
38	M	70	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-1	1 × 2	5	<i>E. cloacae</i> (10 ⁷)
39	M	86	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-1	1 × 2	5	<i>P. vulgaris</i> (10 ⁷)
40	M	65	C. C. C.	Prostatic hypertrophy Neurogenic bladder	G-1	1 × 2	5	<i>E. aerogenes</i> (10 ⁶)
41	F	64	C. C. C.	Bladder diverticulum	G-4	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁷)
42	M	67	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-2	1 × 2	5	<i>S. marcescens</i> (10 ⁶)
43	M	70	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-2	1 × 2	5	<i>S. marcescens</i> (10 ⁷)
44	M	72	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-2	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁶)
45	M	74	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-5	1 × 2	5	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁶) <i>Acinetobacter</i>
46	F	32	C. C. C.	Bladder tumor	G-4	1 × 2	5	<i>S. aureus</i> (10 ⁴)
47	M	70	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-5	1 × 2	5	<i>Enterobacter</i> <i>S. aureus</i> (10 ⁶) <i>Klebsiella</i>
48	M	40	C. C. C.	Bladder stones	G-1	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)
49	M	58	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-1	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)
50	M	75	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-2	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)
51	M	46	C. C. C.	Bladder tumor	G-1	1 × 2	5	<i>Serratia</i> (10 ⁵)
52	M	76	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-1	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁷)
53	M	40	C. C. P.	Bil. renal stones	G-3	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)
54	F	43	C. C. P.	Bil. renal stones	G-3	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁴)
55	F	56	C. C. P.	rt. uretero cutaneo stomie	G-1	1 × 2	5	<i>Citrobacter</i> (10 ⁴)
56	M	81	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-1	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)
57	M	64	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-4	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)
58	M	51	C. C. P.	Bil. uretero cutaneo stomie	G-1	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)
59	M	84	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-2	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)
60	M	66	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-1	1 × 2	5	<i>P. cepacia</i> (10 ⁷)
61	M	60	C. C. C.	Urethral stricture Prostatic stones	G-1	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)
62	M	70	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-Bn	G-2	1 × 2	5	<i>E. coli</i> (10 ⁵)
63	M	78	P. P. U. T. I.	Post op. of prostatectomy	G-2	1 × 2	5	<i>Enterobacter</i> (10 ⁴)

1-2

Isolated organism				Urinary finding		Clinical effect	Side effect	
Premedication		Postmedication		Premedication	Postmedication			
Sensitivity CTX (MIC)		(Bact. count/ml)	Sensitivity CTX (MIC)					
10 ⁶	10 ⁸		10 ⁶	10 ⁸				
0.1	0.1	(-)			#	+	Moderate	-
		(-)			+	+	Moderate	-
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)			+	-	Moderate	-
		(-)			#	#	Moderate	-
3.13	3.13	<i>P. putida</i> (10 ⁴)			#	-	Moderate	-
0.05	6.25	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)	25	400	+	±	Moderate	-
0.1	200	(-)			+	+	Moderate	-
		(-)			+	+	Moderate	-
0.05	0.1	(-)			+	±	Moderate	-
3.13	200	(-)			+	+	Moderate	-
25	50	(-)			#	+	Moderate	-
		(-)			+	+	Moderate	-
		(-)			±	-	Moderate	-
		(-)			+	+	Moderate	-
		<i>Alcaligenes</i> (10 ⁸)			#	+	Poor	-
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)			+	+	Poor	-
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)			+	+	Poor	-
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ³)			#	+	Poor	-
3.13	12.5	<i>Serratia</i> (10 ⁶)	3.13	50	+	+	Poor	-
		<i>Enterococcus</i> (10 ⁸)			#	+	Poor	-
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)			#	+	Poor	-
		<i>Enterococcus</i>			#	+	Poor	-
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)			#	+	Poor	-
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)			#	+	Poor	-
50	100	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)			#	+	Poor	-
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)			+	+	Poor	-
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)			+	+	Poor	-
25	50	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)	25	400	+	+	Poor	-
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)			+	+	Poor	-
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)			+	±	Poor	-
		Y. L. O.			+	±	Poor	-
0.1	0.2	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)	25	800	#	+	Poor	-
200	800	<i>Enterobacter</i> (10 ⁵)	200	800	#	#	Poor	-

Table

No.	Sex	Age	Diagnosis	Underlying disease	UTI Group	Dosage of CTX (g × time / day)	Duration (day)	Premedication
								(Bact. count/ml)
64	M	81	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-5	1 × 2	5	<i>P. vulgaris</i> <i>C. freundii</i> (10 ⁷)
65	M	82	C. C. C.	Prostatic hypertrophy	G-1	1 × 2	5	<i>Serratia</i> (10 ⁸)
66	M	49	C. C. C.	Urethral stenosis	G-1	1 × 2	5	<i>E. cloacae</i> (10 ⁶)
67	M	74	P. P. U. T. I.	Post op. of prostatectomy	G-2	1 × 2	5	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁷) <i>Enterococcus</i>
68	M	75	C. C. C.	Prostatic cancer	G-5	1 × 2	5	<i>Serratia</i> (10 ⁶) <i>Proteus</i>
69	M	70	C. C. C.	Urethral stenosis	G-6	1 × 2	5	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> (10 ⁶)
70	F	83	C. C. P.	Neurogenic bladder	G-5	1 × 2	5	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)
71	M	79	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-6	1 × 2	5	<i>Enterobacter</i> <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁶)
72	M	69	P. P. U. T. I.	Post op. of TUR-P	G-2	1 × 2	5	<i>E. agglomerans</i> (10 ⁴)
73	F	68	C. C. P.	Bladder tumor	G-1	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)
74	M	53	C. C. C.	Prostatic hypertrophy Bladder stones	G-6	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. mirabilis</i> (10 ⁶)
75	F	57	C. C. P.	Bil. ureterocutaneostomy	G-1	1 × 2	5	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)
76	F	59	C. C. P.	Neurogenic bladder	G-1	1 × 2	5	<i>Pseudomonas</i> (10 ⁸)
77	M	54	C. C. C.	Bladder tumor	G-6	1 × 2	5	<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i> (10 ⁴)
78	M	69	C. C. C.	Prostatic hypertrophy Bladder stones	G-5	1 × 2	5	<i>P. cepacia</i> <i>S. faecalis</i> (10 ⁶)
79	F	59	C. C. C.	Perineal abscess	G-5	1 × 2	5	<i>Serratia</i> <i>Citrobacter</i> (10 ⁶)

C. C. C. : Chronic complicated cystitis

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis

P. P. U. T. I. : Post prostatectomic urinary tract infection

16 株は 4 株しか消失していなかった (Table 4)。

投与後出現菌について検討すると出現菌 25 株のうちもっとも多かったのが *Pseudomonas aeruginosa* であり 11 株であった (Table 5)。

MIC 測定株数は 36 株であったが 10⁶ cells/ml 接種では, *Pseudomonas aeruginosa* 12 株と *Enterobacter* 2 株, *Citrobacter* 1 株と *Serratia* 1 株を除くと, 他はすべて 12.5 μg/ml 以下であり, 0.1 μg/ml 以下のものも 9 株認めた (Table 6)。10⁸ cells/ml 接種では全般的に 10⁶ cells/ml 接種よりも MIC 値が高くなっているが 25 μg/ml 以上になったのは *Klebsiella* 1 株, *Proteus vulgaris* 1 株と *Serratia* 2 株であり, *E. coli* は 0.1 μg/ml 以下を 3 株認めた (Table 7)。

自覚的副作用は除外例を含む全投与症例のうち 1 例に顔面発疹がみられ副作用発現率は 0.9% (1/102) となる

(Table 8)。この顔面発疹は 2 日目に出現し特に処置することなく 5 日目には消退しており本剤の投与は中止していない。なお本症例は尿中白血球数不足による除外症例である。臨床検査値を検討すると本剤投与前後の値が正常から異常, 異常から異常 (増悪) と変動し, 主治医が本剤との関係ありと判断したものは 1 例 (症例 No. 27) であった (Fig. 2)。GOT が 17 u/ml から 47 u/ml GPT が 26 u/ml から 75 u/ml に上昇し, 投与中止後 1 週間目には GOT 13 u/ml, GPT 29 u/ml と正常値へ下降していた。

III. 考 按

注射用 cephalosporin 剤が広い抗菌スペクトラムを示し, 吸収, 排泄が良く, アレルギーショックを除くと副作用が少ないので尿路感染症治療剤として有用であることはすでに広く知られており, 多くの製品が市販ある

1-3

Isolated organism					Urinary finding		Clinical effect	Side effect
Premedication		Postmedication (Bact. count/ml)	Sensitivity CTX (MIC)		Premedication	Postmedication		
Sensitivity CTX (MIC) 10 ⁶	10 ⁸		10 ⁶	10 ⁸				
0.78	3.13	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁸)	25	400	+	+	Poor	—
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁸)	400	800	+	+	Poor	—
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁸)	50	200	+	+	Poor	—
0.03	5.05	<i>E. cloacae</i> (10 ⁸)			+	+	Poor	—
		<i>Klebsiella</i>						
		<i>Proteus</i> (10 ⁸)			±	±	Poor	—
		<i>P. aeruginosa</i>						
		<i>Enterococcus</i>						
		<i>C. albicans</i> (10 ⁸)			+	+	Poor	—
		<i>P. fluorescens</i> (10 ⁸)			+	+	Poor	—
800	>1,600	<i>P. maltophilia</i> (10 ⁸)			+	+	Poor	—
		<i>Alcaligenes</i>						
		<i>Candida</i> (10 ⁸)			+	+	Poor	—
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)			±	—	Poor	—
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)			±	+	Poor	—
200	800	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁷)	200	800	±	±	Poor	—
		<i>Pseudomonas</i> (10 ⁸)			+	+	Poor	—
		<i>E. cloacae</i>						
		<i>P. maltophilia</i> (10 ⁴)			+	+	Poor	—
		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴)	12.5	12.5	+	+	Poor	—
		<i>Serratia</i> <i>Candida</i> (10 ⁸)			+	+	Poor	—

いは開発されており、われわれも臨床検討の成績を報告してきた^{3,4,5,6,7,8)}。

Cefotaxime も基本的構造は、これらに類似しており上記の特徴も同様に有しているが、既存のものに比すと、とくにグラム陰性菌に対しては抗菌力が一段とすぐれ、 β -lactamase に対する安定性が高く、既存薬剤に耐性のものにも有効とされている¹⁾。

われわれ臨床医がもっとも治療に困惑している尿路感染症例は尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症である。これらの中には既存薬剤に耐性の菌によるものが多く、 β -lactamase 産生菌も大きな位置を占めている。今回われわれが Cefotaxime を複雑性尿路感染症例に投与したのは本剤の有用性はこのような症例でこそ判定できると考えたからである。

総合臨床効果は著効 20%、有効 38%、無効 42% であ

り有効率は 58% であったが、複雑性尿路感染症に対する成績としてはかなり良い成績であり本剤の有効性を示唆する結果といえる。細菌尿に対する効果は陰性化率 53% とすぐれた除菌効果を示しているが、菌交代が 20% あること、膿尿に対する効果で正常化、改善を合せても 38% と余り高くないことが関与して総合臨床効果ではこのような有効率となったものと考えられる。

UTI 群別に検討すると 4 群が 90.9%、3 群が 80.0% と高い有効率を示したのに対し、5 群は 33.3%、1 群は 44.0% と低率でありカテーテル留置症例が難治性であることを強く認識する結果である。ちなみにカテーテル留置 34 例を除いた 45 例の有効率は 71.1% (32/45) である。

細菌学的効果を検討すると *Escherichia coli* 19 株、

Table 2 Overall clinical efficacy of cefotaxime in complicated U. T. I. 1g x 2/day, 5 days treatment

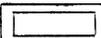
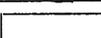
Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	15	8	19	42 (53%)
Decreased	1			1 (1%)
Replaced	2	1	13	16 (20%)
Unchanged	1	2	17	20 (25%)
Efficacy on pyuria	19 (24%)	11 (14%)	49 (62%)	Case total 79
 Excellent		15		Overall effectiveness rate 46/79 (52.2%)
 Moderate		31		
 Poor (or Failed)		33		

Table 3 Overall clinical efficacy of cefotaxime classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	25 (32%)	4	7	14	44.0%
	2nd group (Post prostatectomy)	17 (22%)	3	8	6	64.7%
	3rd group (Upper U. T. I.)	10 (13%)	4	4	2	80.0%
	4th group (Lower U. T. I.)	11 (14%)	4	6	1	90.9%
	Subtotal	63 (80%)	15	25	23	63.4%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	9 (11%)		3	6	33.3%
	6th group (No catheter indwelt)	7 (9%)		3	4	42.9%
	Subtotal	16 (20%)		6	10	37.5%
Total		79 (100%)	15	31	33	58.2%

Klebsiella 7株はすべて消失しており, *Serratia* 9株中7株, *Proteus* 属 12株中11株も消失しており, これら細菌による尿路感染症にはかなり有用であることが確認された。しかし *Pseudomonas aeruginosa* は16株中12株が存続しており, また MIC 値は比較から高値のものが多いことや交代菌として出現した25株中11株(44.0%)が *Pseudomonas aeruginosa* であったことを考えると, *Pseudomonas aeruginosa* による複雑性尿路感染症には今回の投与量, 投与方法では不充分だったと思われる。

MIC と臨床効果が検討できたのは21例であったが

10^6 cells/ml 接種で検討すると著効, 有効の12例のうち4例を除くと $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であったが, 無効9例の中にも $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下のものが4例認められた。これは先に記した尿中白血球の推移も関与しているものと思われる。

自覚的副作用は顔面発疹を投与2日目に来したが特殊な処置を行わず投与も中止せずに5日目には自然消失した1例があった。しかし主治医は本剤との関係は不明と報告している。

末梢血の臨床検査値の検討では感染所見としての白血球数の高値が本剤投与前に数例認められた他は, 主治医が本

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

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	19	19 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	16	4 (25%)	12
<i>P. cepacia</i>	2	2 (100%)	
<i>Pseudomonas</i> sp.	5	4 (80%)	1
<i>E. cloacae</i>	5	4 (80%)	1
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	
<i>E. agglomerans</i>	1	1 (100%)	
<i>Enterobacter</i>	4	3 (75%)	1
<i>Serratia</i>	9	7 (78%)	2
<i>K. pneumoniae</i>	3	3 (100%)	
<i>K. aerogenes</i>	4	4 (100%)	
<i>C. freundii</i>	6	5 (83%)	1
<i>P. mirabilis</i>	3	3 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	4	4 (100%)	
<i>P. rettgeri</i>	2	2 (100%)	
<i>P. morgani</i>	1	1 (100%)	
<i>Proteus</i> sp.	2	1 (50%)	1
<i>Acinetobacter</i>	1	1 (100%)	
G. N. R.	1	1 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	4	3 (75%)	1
<i>S. aureus</i>	3	3 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	
Total	98	78 (80%)	20

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 5 Strains* appearing after cefotaxime treatment in complicated U. T. I.

Isolates	No. of Strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	11 (44.0%)
<i>P. maltophilia</i>	2 (8.0%)
<i>P. putida</i>	1 (4.0%)
<i>P. fluorescens</i>	1 (4.0%)
<i>Klebsiella</i>	1 (4.0%)
<i>E. cloacae</i>	1 (4.0%)
<i>Enterococcus</i>	2 (8.0%)
<i>Alcaligenes</i>	2 (8.0%)
Y. L. O.	1 (4.0%)
<i>Candida</i>	2 (8.0%)
<i>C. albicans</i>	1 (4.0%)
Total	25 (100%)

* : regardless of bacterial count

以上の検討成績から考按すると Cefotaxime は複雑性尿路感染症の治療薬として有効かつ副作用の少ない有用な薬剤と考えられる。

剤投与に関係ありと判断した GOT, GPT 上昇例が1例認められた。しかし Cefotaxime の長期投与の結果でないことを付記しておく。

Table 6 MIC distribution of cefotaxime against clinical isolated strains

MIC	<0.03	0.03	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1,600	1,600<	Total
<i>P. aeruginosa</i>			1							1	5	3			2	1	1			14
<i>Klebsiella</i>			1							1										1
<i>P. rettgeri</i>			3	2	1															2
<i>E. coli</i>																				6
<i>S. aureus</i>									1											1
<i>Enterobacter</i>				1											2					2
<i>P. vulgaris</i>													1							1
<i>Citrobacter</i>									1			1								2
<i>Serratia</i>									3											5
<i>P. mirabilis</i>		1					1													1
<i>P. cepacia</i>										1										1
Total	1	5	3	3	1	2	5	3	6	4	4	1	4	1	4	1	1			36

Inoculum size : 10⁸ cells/ml

Table 7 MIC distribution of cefotaxime against clinical isolated strains

MIC	<0.03	0.03	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1,600	1,600<	Total
<i>P. aeruginosa</i>											1	1	1	1	1	4	4		1	14
<i>Klebsiella</i>										2										1
<i>P. rettgeri</i>																				2
<i>E. coli</i>				3	1	1				1										6
<i>S. aureus</i>									1											1
<i>Enterobacter</i>																2				2
<i>P. vulgaris</i>													1		1					1
<i>Citrobacter</i>									1											2
<i>Serratia</i>									1				2							5
<i>P. mirabilis</i>			1							1										1
<i>P. cepacia</i>											1									1
Total	1	3	3	3	1	4	1	4	1	4	1	4	1	4	4	4	6		1	36

Inoculum size : 10⁸ cells/ml

Table 8 Frequency of side effects

Side effects		No. of side effects				No. of side effects attributed to drug			
		Severity of symptoms			Total (%) [*]	Severity of symptoms			Total (%) [*]
		###	##	+		###	##	+	
Eruption				1	1(0.9)				
Total No. of cases evaluated 102 cases	Total No. of side effects			1	1				
	Total No. of cases** with side effects (%)	1 (0.9)							

* $\frac{\text{No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases}} \times 100$

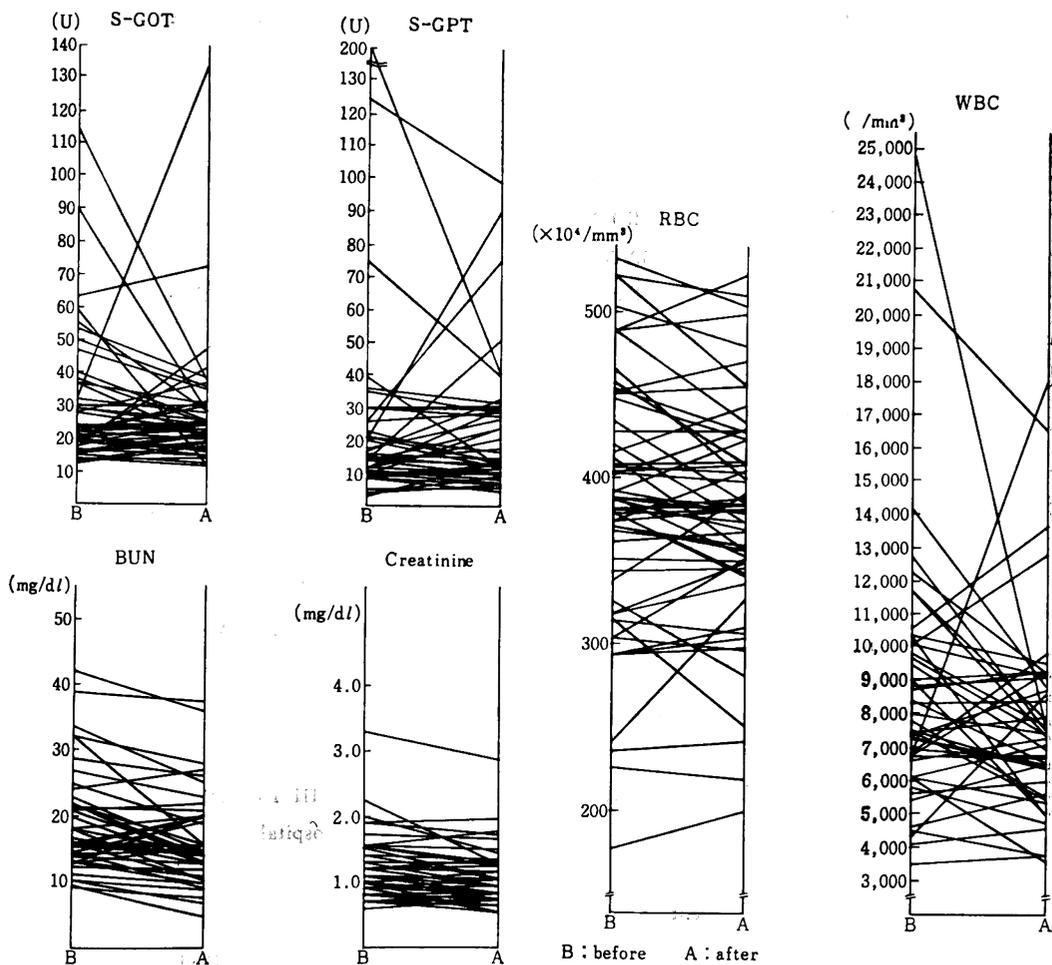
** $\frac{\text{Total No. of cases with side effects}}{\text{Total No. of cases evaluated}} \times 100$

: Discontinued due to side effect

: Treatment for side effect was necessary, but continued

+ : Treatment for side effect was not necessary, and continued

Fig. 2 Laboratory findings before and after cefotaxime administration



文 献

- 1) 第27回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム III Cefotaxime (HR 756). 1979
- 2) 大越正秋: UTI 研究会薬効評価基準の改訂について, 第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会 1978
- 3) 百瀬俊郎, 坂本公孝, 檜橋勝利, 日高正昭, 平田耕造, 熊沢浄一: 泌尿器科領域における合成 Cephalosporin C の使用経験. 皮と泌 28: 318~322, 1966
- 4) 檜橋勝利, 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 他: Cefazolin の尿路感染症における臨床効果について. 西日泌尿 34: 70~74, 1972
- 5) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 伊藤秀明, 百瀬俊郎: Cephacetrile による尿路感染症治療経験. Chemotherapy 24: 341~347, 1976
- 6) 熊沢浄一, 神田定, 武居哲郎, 百瀬俊郎: Ceftazole による尿路感染症の治療経験. Chemotherapy 24: 1125~1129, 1976
- 7) 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: 581~585, 1978
- 8) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 他: CS-1170 による尿路感染症の治療経験. Chemotherapy 26: 526~536, 1978

CLINICAL EXPERIENCE OF CEFOTAXIME IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

JOICHI KUMAZAWA, NORIO KINOSHITA, SEIICHI NAKAMUTA
and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

KIMITAKA SAKAMOTO, ASAMI ARIYOSHI and KAZUHIRO OSHIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

NOBUYUKI ISHIZAWA, KOHEI SENOU, YUKIO OSADA, TORU SHINKAWA,

KAZUYUKI NAGATOMO and TOKUYOSHI MIYAZAKI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Miyazaki Medical College

KANICHI EMOTO, KENJI AITO and SHINICHIRO KOMINE

Department of Urology, Hamanomachi Hospital

KOUZO HIRATA, ICHIKIRO MORITA and NOBUO OGATA

Department of Urology, National Fukuoka Central Hospital

SANSBIN HARA, TAKAHIKO HARA, KAZUYUKI TSUNODA, KAZUSHIGE NANRI,

AKITO YAMAGUCHI and YOSHIHARU MIYAZAKI

Department of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

TETSUO OMOTO, HIROO YAGI and NORIYUKI KURODA

Department of Urology, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital

HIROYUKI NAGAYOSHI

Department of Urology, Shin-nittetsu Yahata Hospital

TAKESHI NAKAYAMA, KENJI ITOH and ATSUSHI IGUCHI

Department of Urology, Miyazaki Prefectural Hospital

HITONORI KANZAKI and SHINICHI SATO

Department of Urology, National Beppu Hospital

HIROSHI HIRATA, MASAO OGUSU and KAZUHIRO YOSHIMINE

Department of Urology, Hiroshima Red Cross Hospital

Cefotaxime (HR 756, CTX), a new synthetic cephalosporin derivative, was recently developed by the combined efforts of Hoechst AG (West Germany) and Roussel Uclaf S. A. (France).

Clinical effectiveness and safety of cefotaxime were investigated in 102 patients who suffered from complicated urinary tract infections with some underlying disease of the urinary tract. The patients were admitted into the departments of urology of 11 institutes (i. e., Kyushu University and its related university and other hospitals) from June 1978 to February 1979.

1g of cefotaxime, dissolved in 500 ml of 5% glucose solution, was i. v. administered by 2 hours, drip infusion 2 times a day (every morning and evening) for 5 consecutive days.

23 of the 102 patients were excluded from clinical evaluations: 15 patients due to insufficient bacteriuria, 4 patients due to insufficient pyuria, 2 patients due to insufficient bacteriuria and pyuria, and 2 patients due to Y.L.O or *Candida*.

Clinical evaluations were thus made in 79 patients using the 2nd Edition of the Standards for Evaluation of Drug Efficacy in Urinary Tract Infections. The clinical effect of cefotaxime was evaluated to be excellent in 15 patients, good in 31 patients and poor in 33 patients. Cefotaxime treatment success rate was thus 58.2% in this study.

Bacteriological examinations revealed that 78 of 98 strains clinically isolated before treatment were eradicated by the administration of cefotaxime. For example, all 19 strains of *E. coli*, all 7 strains of *Klebsiella*, 11 of 12 strains of *Proteus* and 7 of 9 strains of *Serratia* were eradicated. However, 12 of 16 strains of *Pseudomonas aeruginosa* still persisted after cefotaxime treatment.

25 strains (of which 11 were *Pseudomonas aeruginosa*) newly appeared after cefotaxime treatment.

Rash of the face was observed as side effect in 1 case. However, its relation to cefotaxime was uncertain. Increases in GOT and GPT were observed in 1 case and judged by the investigator to be attributable to cefotaxime.

Cefotaxime was globally judged from the above findings to be useful in the treatment of complicated urinary tract infections.