

緑膿菌性複雑性尿路感染症に対する化学療法剤の薬効
評価に必要な投薬期間と投薬後の経過に関する検討

河田幸道¹⁾・清水保夫¹⁾・岡野 学¹⁾

土井達朗・伊藤康久・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室及び関連施設

熊本悦明・宮本慎一

札幌医科大学泌尿器科学教室及び関連施設

斉 藤 功

東京共済病院泌尿器科

大越正秋・河村信夫・岡田敬司

東海大学医学部泌尿器科学教室

名出頼男・鈴木恵三

名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科学教室及び関連施設

久住治男・大川光央・平野章治・竹前克朗

菅田敏明・島村正喜・折戸松男

金沢大学医学部泌尿器科学教室及び関連施設

吉田 修・桐山雷夫・岡田裕作

京都大学医学部泌尿器科学教室

石神襄次・守殿貞夫・荒川創一・梅津敬一・原田益善

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大森弘之・公文裕己・沖宗正明・赤沢信幸・石戸則孝

難波克一・白神健志・赤枝輝明・片山泰弘・近藤 淳

岡山大学医学部泌尿器科学教室及び関連施設

黒川一男・藤村宜夫

徳島大学医学部泌尿器科学教室

百瀬俊郎・伊藤健治・岩坪暎二

九州大学医学部泌尿器科学教室及び関連施設

熊沢浄一²⁾・中牟田誠一

佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

江藤耕作・植田省吾

久留米大学医学部泌尿器科学教室

大井好忠・川島尚志・川原元司・後藤俊弘・永田進一

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室及び関連施設

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター研究部

近藤正熙・畚野 剛

武田薬品工業株式会社中央研究所

- 1) 現 福井医科大学泌尿器科学教室
- 2) 現 九州大学医学部泌尿器科学教室

(昭和 59 年 11 月 9 日受付)

緑膿菌による複雑性尿路感染症 19 例に対して cefmenoxime と cefsulodin の 1 日各 1g または各 2g を 10 日間投与し、5 日目と 10 日目の薬効を比較するとともに、投薬終了後の膿尿、細菌尿の推移を検討した。

UTI 薬効評価基準により判定した総合臨床効果は、10 日目における著効率が 5 日目のそれより優れていたが、著効を含めた有効率では大差を認めず、また緑膿菌の消失率も 5 日目と 10 日目とで差を認めなかった。このことから緑膿菌に対しても薬効判定のための投薬期間は 5 日目とよくと考えられた。

Cefmenoxime と cefsulodin の併用投与を 5 日間または 10 日間行ない、細菌尿の陰性化が認められた緑膿菌性尿路感染症 23 例について、投薬終了後 3~31 日間(平均 9.7 日間)の休業期間中における膿尿と細菌尿の推移を検討した成績では、膿尿の悪化率が 34.8%、細菌尿の悪化が 65.2% であったが 5 日間投薬群と 10 日間投薬群の間に差は認められなかった。なお細菌尿が悪化した 15 例中 13 例までが緑膿菌によるものであり、sero-type および phage-type の検討から再発の主体は再燃と考えられた。

これらの成績から緑膿菌による複雑性尿路感染症の化学療法に際しては、初期化学療法により緑膿菌が陰性化した後、再燃を抑制するための維持療法が必須と考えられたが、維持療法の適応と期間およびその限界を明確にすることが今後の重要な課題と思われた。

緑膿菌感染症は感染部位に関係なく一般に難治性であるが、尿路においても全く同様で、優れた抗緑膿菌製剤の臨床応用が可能となった現在でもなお、緑膿菌による尿路感染症は難治性尿路感染症の代表的存在である。

その原因として緑膿菌感染症を起こす宿主側因子が重要と考えられ、したがって緑膿菌感染症の治療に際しては、化学療法と同時に宿主側因子の改善が重要とされている。しかし緑膿菌感染症に関与する全身的または局所的な因子は複雑であり、これを的確に発見することは必ずしも容易ではなく、またかりに発見されてもこれを改善することはさらに困難である場合が多い。

そこでより実際的に緑膿菌感染症に対する抗菌剤の薬効に影響する可能性のある因子として、抗菌剤の投薬期間をとりあげ、投薬期間の延長が薬効の向上につながるかを検討することとし、今回はまず 10 日間の投薬を行ない、同一症例における 5 日目と 10 日目の効果を比較するとともに、投薬終了後の経過についても観察することとした。

I. 対象および方法

1. 5 日目効果と 10 日目効果の比較

対象とした症例は尿より 10^4 コ/ml 以上の菌数で *P. aeruginosa* が検出され、同時に 5 コ/hpf 以上の膿尿を有する複雑性尿路感染症症例である。治療薬剤としては cefmenoxime (CMX) と cefsulodin (CFS) を併用す

ることとし、両剤各 1g または各 2g を朝夕の 2 回に分けて点滴静注した。投薬期間は原則として 10 日間とし、5 日間投薬後および 10 日間投薬後に UTI 薬効評価基準^{1,2)}に従って臨床効果の判定を行なった。

これらの症例は CMX と CFS の併用療法研究会に参加した全国の泌尿器科施設より集められた症例のうち、今回の検討条件に合致した 10 日間投薬例を選んだものである。したがって併用効果、副作用などについては土井ら³⁾の論文にゆずり、また一般的、基礎的事項については大越⁴⁾の論文にゆずることとし、ここでは 5 日目と 10 日目効果の比較および投薬終了後の経過について述べる。

なお、分離された *P. aeruginosa* は可能なかぎり sero-type を東芝化学製緑膿菌診断用免疫血清により、また phage-type を SAKAMOTO ら⁵⁾の方法に準じて検討した。

2. 投薬終了後の経過観察

先に述べた 10 日間投薬の症例に加え、5 日間のみで投薬を終了した症例も含め、投薬終了時に細菌尿の陰性化が認められ、その後の休業期間中における経過観察が可能であった症例を対象として、膿尿および細菌尿の推移を検討した。

II. 成績

1. 5 日目効果と 10 日目効果の比較

Table 1 Background characteristics of the patients

Age	40~49	50~59	60~69	70~79	80~	Total	
	1 (5.3)	4 (21.1)	5 (26.3)	8 (42.1)	1 (5.3)		19
UTI group	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	
	3 (15.8)	3 (15.8)	1 (5.3)	3 (15.3)	1 (5.3)	8 (42.1)	
Grade of pyuria	±	+	⊕	⊕⊕			
	1 (5.3)	4 (21.1)	10 (52.6)	4 (21.1)			

1) 検討症例数および患者背景因子

検討条件を満たした症例は男性 16 例、女性 3 例の合計 19 例であった。これらの患者の背景因子は Table 1 に示したが、60 歳以上の症例が全体の 73.7% を占め、また UTI 疾患病態群ではカテーテル非留置の複数菌感染例である第 6 群が 8 例と最も多く、またカテーテル留置症例である第 1 群と第 5 群は、合わせて 4 例 (21.1%) と比較的少なかった。

P. aeruginosa の単独感染例 (第 1 群~第 4 群) は 10 例、複数菌感染例 (第 5、第 6 群) は 9 例であったが、*P. aeruginosa* の菌数はいずれの場合も 10^5 コ/ml 以上であった。複数菌感染例における *P. aeruginosa* 以外の分離菌は 11 株で、その内訳は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. rettgeri*, *S. faecium* 各 1 株、*S. marcescens* 3 株、*S. faecalis* 4 株であったが、その菌数はグラム陰性桿菌の 6 株はいずれも 10^5 コ/ml 以上であったのに対し、グラム陽性球菌の 5 株では 10^2 コ/ml 1 株、 10^3 コ/ml 2 株、 10^4 コ/ml 2 株であった。

1 日投与量は CMX, CFS 各 1g 投与例が 6 例、各 2g 投与例が 13 例であり、また投薬期間は 10 日間が 17 例、14 日間が 2 例で、平均投薬期間は 10.4 日であった。

2) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準により判定した 5 日目および 10 日

目の総合臨床効果は Table 2 に示したが、成績は 5 日目より 10 日目の方が優れており、著効率が 5 日目では 10.5% であったものが 10 日目には 47.4% となった。しかし著効を含めた有効率 (以下有効率) では、5 日目が 68.4%、10 日目が 78.9% と、それ程著明な差は認められなかった。総合臨床効果判定の指標とした膿尿および細菌尿に対する効果をみると、まず膿尿効果は Table 3 のように、5 日目には改善にとどまった 7 例中 4 例、同じく 5 日目不変と判定された 9 例中 3 例が 10 日目には正常化しており、このため 10 日目における膿尿の正常化率は 52.6% と、5 日目の 15.8% に比べ著明に高くなっている。しかし細菌尿効果は Table 4 のように、陰性化+減少率でみた場合 5 日目が 68.4%、10 日目が 78.9% とあまり大きな差は認められなかった。

3) 細菌学的効果

細菌学的効果は Table 5 のように、全体としての細菌消失率は 5 日目 73.3%、10 日目 83.3% であり、Table 6 のように 5 日目には存続していた 8 株中 4 株が 10 日目には消失するなど、10 日目の方が優れていたが、*P. aeruginosa* に限ってみると Table 7 のように 5 日目と 10 日目の間に殆ど差を認めなかった。

4) 投与後出現細菌

投与後出現細菌を認めた症例は Table 8 のように、5 日目には 9 例 (47.4%) であったものが 10 日目には 6

Table 2 Overall clinical efficacy

Efficacy of 5 days treatment	Efficacy of 10 days treatment			Total
	Excellent	Moderate	Poor	
Excellent	2	0	0	2
Moderate	5	5	1	11
Poor	2	1	3	6
Total	9	6	4	19

STUART'S test: $\chi^2 = 7.000$ ($P < 0.05$)

SPEARMAN'S rank correlation coefficient: $r = 0.41470$ NS

Table 3 Effect on pyuria

Effect of 5 days treatment	Effect of 10 days treatment			Total
	Cleared	Improved	Unchanged	
Cleared	3	0	0	3
Improved	4	3	0	7
Unchanged	3	0	6	9
Total	10	3	6	19

STUART'S test: $\chi^2 = 7.000$ ($P < 0.05$)

SPEARMAN'S rank correlation coefficient: $r = 0.57283$ ($P < 0.05$)

Table 4 Effect on bacteriuria

Effect of 5 days treatment	Effect of 10 days treatment				Total
	Eliminated	Decreased	Replaced	Unchanged	
Eliminated	9	0	0	1	10
Decreased	3	0	0	0	3
Replaced	2	0	1	0	3
Unchanged	1	0	0	2	3
Total	15	0	1	3	19

Rate of "Eradicated+Decreased" : $\chi^2=2.242$ NSSPEARMAN'S rank correlation coefficient : $r=0.41623$ NS

Table 5 Bacteriological response to the treatment

Organism	No. of strains	Five days treatment		Ten days treatment	
		Eradicated (%)	Persisted	Eradicated (%)	Persisted
<i>P. aeruginosa</i>	19	15 (78.9)	4	16 (84.2)	3
<i>E. coli</i>	1	1	0	1	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0	1	0
<i>P. rettgeri</i>	1	1	0	1	0
<i>S. marcescens</i>	3	1	2	2	1
<i>S. faecalis</i>	4	2	2	3	1
<i>S. faecium</i>	1	1	0	1	0
Total	30	22 (73.3)	8	25 (83.3)	5

Table 6 Relation between bacteriological response to the five days and ten days treatment

Five days treatment	Ten days treatment		Total
	Eradicated	Persisted	
Eradicated	21	1	22
Persisted	4	4	8
Total	25	5	30

 $\chi^2=5.761$ ($P<0.05$)Table 7 Effect on *P. aeruginosa*

Five days treatment	Ten days treatment		Total
	Eradicated	Persisted	
Eradicated	14	1	15
Persisted	2	2	4
Total	16	3	19

 $\chi^2=1.796$ NS

例 (31.6%) とむしろ減少しているが、これは Table 9 に示した出現菌種の内訳をみた場合、5日目に認められた YLO が 10日目には認められなくなる場合が多いためと思われた。

Table 8 Incidence of patients with strains appearing after treatment

Five days treatment	Ten days treatment		Total
	+	-	
+	5	4	9
-	1	9	10
Total	6	13	19

 $\chi^2=2.686$ ($P<0.1$)

2. 投薬終了後の経過

1) 検討症例数および患者背景因子

検討条件を満たした 23 例はいずれも男性で、その背景因子は Table 10 に示したように UTI 疾患病態群では第 6 群が最も多く、またカテーテル留置症例は 5 例 (21.7%) 認められた。投薬期間は 5 日が 10 例、6 日が 1 例、10 日が 12 例で平均 7.7 日であり、投与量は CMX, CFS 1 日各 1g 投与例が 7 例、各 2g 投与例が 16 例であった。投薬終了後の経過観察期間は 3~31 日 (平均 9.7 日) であるが、7~12 日間のものが全体の約 70% を占めていた。

2) 膿尿、細菌尿の推移

投薬前の膿尿は全例 (±) 以上で、(++) 以上の症例も 14 例 (60.9%) 認められたが、投薬直後には膿尿の程度

Table 9 Strains appearing after treatment

Organism	After 5 days treatment	After 10 days treatment
<i>S. epidermidis</i>	0	2
<i>S. faecalis</i>	1	1
<i>Streptococcus</i>	1	0
<i>S. marcescens</i>	1	1
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1
YLO	6	1
Total	10	6

Table 10 Background characteristics of the patients evaluated for recurrence

Age	40~49	50~59	60~69	70~79	80~	Total	
	2 (8.7)	4 (17.4)	8 (34.8)	8 (34.8)	1 (4.3)		23
UTI group	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5	Group 6	
	3 (13.0)	2 (8.7)	0 (0)	4 (17.4)	2 (8.7)	12 (52.2)	
Follow up days	3~6	7~9	10~12	16~	3 (13.0)		
	4 (17.4)	11 (47.8)	5 (21.7)				

Table 11 Results of follow-up study

Pyuria	Aggravated	Unchanged	Total	
	8 (34.8)	15 (65.2)		23
Bacteriuria	Aggravated due to		Unchanged	
	<i>P. aeruginosa</i>	Other than <i>P. aeruginosa</i>		
13 (56.5)	2 (8.7)	8 (34.8)		

Table 12 Aggravation of bacteriuria in relation to the duration of treatment and the presence of indwelling catheters

Duration of treatment	Catheter	Aggravated due to		Unchanged	Total
		<i>P. aeruginosa</i>	Other than <i>P. aeruginosa</i>		
Five days	Indwelt	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4
	Not indwelt	4 (57.1)	0	3 (42.9)	7
	Sub total	6 (54.5)	1 (9.1)	4 (36.4)	11
Ten days	Indwelt	0	0	1 (100)	1
	Not indwelt	6 (54.5)	1 (9.1)	4 (36.4)	11
	Sub total	6 (50.0)	1 (8.3)	5 (41.7)	12

Five days/Ten days : NS

Indwelt/Not indwelt : NS

Table 13 Relation between daily dose and aggravation of bacteriuria in patients without indwelling catheters treated for 10 days

Daily dose	Aggravated	Unchanged	Total	Statistical significance
1 g	4 (66.7)	2 (33.3)	6	NS
2 g	3 (60.0)	2 (40.0)	5	

Table 14 Aggravation of bacteriuria in patients without indwelling catheters in relation to the grade of pyuria after treatment and the type of infection

Grade of pyuria	Type of infection	Bacteriuria		Total
		Aggravated	Unchanged	
-	Monomicrobial	2 (66.7)	1 (33.3)	3
	Polymicrobial	2 (33.3)	4 (66.7)	6
	Sub total	4 (44.4)	5 (55.6)	9
±~+	Monomicrobial	1 (33.3)	2 (66.7)	3
	Polymicrobial	6 (100)	0	6
	Sub total	7 (77.8)	2 (22.2)	9

Pyuria -/±~+ : NS

Monomicrobial/Polymicrobial : NS

Table 15 Relation between changes of pyuria and those of bacteriuria

Catheter	Pyuria	Bacteriuria		Total
		Aggravated	Unchanged	
Indwelt	Aggravated	0	0	0
	Unchanged	4	1	5
	Sub total	4	1	5
Not indwelt	Aggravated	6	2	8
	Unchanged	5	5	10
	Sub total	11	7	18

は有意に軽い方向に偏り、全例(+)以下となった。しかしその後の休業期間中に再び程度の強い方向に移動し、(++)以上の症例が7例(30.4%)認められるに至ったが、反面(-)の症例も6例(26.1%)認められ、投薬前よりはなお軽度であった。

投薬直後の膿尿の程度より2段階以上悪化した場合を膿尿の悪化と考えると、休業期間中に膿尿が悪化した症例はTable 11のように8例(34.8%)であった。

一方、細菌尿については、休業後に 10^4 コ/ml以上の菌数で細菌が検出された場合を細菌尿の悪化と考えると、休業期間中に細菌尿が悪化した症例は15例(65.2%)認められ、そのうち13例までが*P. aeruginosa*によるものであった。細菌尿の推移と投薬期間、カテーテ

ル留置との関係は、Table 12のように細菌尿の悪化は5日間投薬の11例中7例(63.6%)、10日間投薬の12例中7例(58.3%)に認められ、この間に有意差は認められない。またカテーテル留置症例における細菌尿の悪化は5例中3例(60.0%)に認められ、カテーテル非留置症例18例中11例(61.1%)との間に有意差は認められない。投与量との関係については背景因子を一定にする目的で、カテーテル非留置の10日間投薬例について比較したが、Table 13のように細菌尿の悪化に及ぼす投与量の影響は認められなかった。また投薬終了時の膿尿の程度と細菌尿の悪化との関係もカテーテル非留置症例について検討したが、Table 14のように投薬終了時の膿尿が(-)になった症例では、膿尿が(±)~(+)の症例に比べ細菌尿の悪化率が低いようであったが、推計学的には有意差を認めなかった。さらにカテーテル非留置症例中単独感染例では6例中3例(50.0%)、複数菌感染例では12例中8例(66.7%)に細菌尿の悪化が認められたがこれも有意差ではなかった。

経過観察期間中における膿尿の推移と細菌尿の推移との関係はTable 15のように、カテーテル留置症例では細菌尿悪化例はいずれも膿尿は不変であり、膿尿の推移と細菌尿の推移との一致率は20%にすぎなかった。カテーテル非留置症例では一致率は61.1%と高くなるが、やはり細菌尿は悪化するものの膿尿は不変の症例が多くみられた。

Table 16 Sero and phage-type of *P. aeruginosa*

No.	Type	Before treatment	After treatment	At the follow-up
1	Sero-type Phage-type	A Af6	A Af6	
2	Sero-type Phage-type	A Hg6	A Hg6	
3	Sero-type Phage-type	F Hh8	F Bh6	
4	Sero-type Phage-type	F Hh5	Negative	F Hh5
5	Sero-type Phage-type	G Af8	Negative	G Af8
6	Sero-type Phage-type	G Ha8	Negative	G Ha8
7	Sero-type Phage-type	I Ag6	Negative	I Ag6
8	Sero-type Phage-type	NT* Ah8	Negative	NT* Ah8
9	Sero-type Phage-type	NT* Ah8	Negative	NT* Ah8

*NT: Not typable

Sero-type および phage-type の検討を行ない得た症例は Table 16 のように 9 例のみであったが、投薬前後の検討が可能であった 3 例中 2 例では type が一致しており、同一菌株が存続したと考えられたが、他の 1 例では type が異なり、菌交代したものと思われた。また投薬前と休薬後の type が検討された 6 例ではいずれも同一の type であり、再燃と判断された。

III. 考 察

1. 5日目と10日目の薬効の比較

尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症では、化学療法によりいったんは尿中細菌の陰性化が得られても基礎疾患を除去しないかぎり高率に再発をきたし、また長期にわたり化学療法を行なってもいずれは再発または菌交代をきたすことが多い⁶⁾。

このため複雑性尿路感染症を化学療法のみで治療に導くことは一般には困難であり、したがって化学療法剤の効果判定する UTI 薬効評価基準でも、治療判定ではなく薬効判定の立場をとり、判定までの投薬期間も 5 日と短期間になっている。

しかし緑膿菌による複雑性尿路感染症では、原因である *P. aeruginosa* に対する MIC と尿中排泄動態から考えて、治療上充分な有効尿中濃度が保たれると思われる薬剤であるにもかかわらず、*P. aeruginosa* の除菌率が他菌種に比べ低率であることが少なくない。このためた

とえ薬効判定であっても投薬期間を延長することにより、緑膿菌に対して他菌種とほぼ同等の薬効が得られる可能性もあると考えて、今回の 10 日間投薬が試みられた。

その結果、たしかに総合臨床効果では 10 日目効果の方が優れていたが、これは著効率の点で改善が認められたためであり、有効率に関しては大差は認められなかった。総合臨床効果の指標のひとつである細菌尿に対する効果は 10 日目でもそれ程改善せず、また膿尿に対する効果も改善率に関しては大差を認めず、正常化率のみが著明に上昇することから、総合臨床効果の著効率が増した理由は、5 日間の投薬により細菌尿は陰性化したが膿尿が正常化せず、改善または不変にとどまったため有効と判定された症例の多くにおいて、さらに 5 日間の投薬を継続することにより、この間に膿尿の正常化が得られ、著効に移行したものと考えられた。事実、10 日目にはじめて膿尿の正常化が得られた 7 例における 5 日目までの細菌尿効果をみると、4 例まではすでに陰性化が得られており、減少 1 例、菌交代 1 例で、不変は僅かに 1 例のみであった。このことから、6 日目以降に細菌尿効果の改善が得られ、これに伴って膿尿効果も改善するのではなく、細菌尿に対しては 5 日以内に効果が認められ、膿尿に対する効果、とくに正常化が細菌尿効果よりおくれで発現するものと考えられた。

また細菌学的にも、10日間の投薬を行なってもそれ程大きな改善は認められず、とくに *P. aeruginosa* に対する効果は5日目で19株中15株(78.9%)、10日目で16株(84.2%)とその消失率にはほとんど差が認められなかった。

これらの成績、および抗菌剤本来の作用が細菌に対して示されるものであることを考えると、薬効判定までの期間は *P. aeruginosa* に対してもやはり5日間で充分と考えられ、5日間の投薬で効果が得られない場合には、同一薬剤を継続投与するよりも、薬剤を変更する方が得策であると思われた。

しかし今回の検討で使用した薬剤はCMXとCFSのみであり、その併用により5日目ですでに78.9%という高い *P. aeruginosa* の消失率が得られていることから、これ以上の継続投与を行なっても細菌消失率の改善が得られなかったとも考えられ、この点についてはさらに他剤についても検討する必要がある。

2. 投薬終了後の経過について

複雑性尿路感染症では初期化学療法によりいったん尿中細菌が陰性化しても、その後化学療法を行わずに放置すると高率に再発をきたすが、再発の内訳は約2/3が再感染であり、再燃は約1/3程度と考えられている⁶⁾。

再燃は一般に不完全な初期化学療法にも原因があると考えられるため、再燃を抑制する目的で初期化学療法にひきつづき維持化学療法が行なわれるが、基礎疾患を除去しないかぎり維持化学療法のみで再発を抑制することは一般に困難で、維持化学療法の期間が長くなるといずれ再発、とくに再感染をきたす症例が多く、維持化学療法が有効な期間は3週間前後と考えられる。

しかし基礎疾患が軽微な症例では化学療法のみでも一定期間治癒に近い状態を維持することも可能と考えられ、具体的にはUTI疾患病態群の第2、第3、第4群などがこれに該当すると思われる⁷⁾。

今回の検討では初期化学療法により細菌尿が陰性化した後の休業期間中に、65.2%の高率に細菌尿が悪化した。その主な理由は初期化学療法後に維持化学療法が全く行なわれなかったためと思われる。また再発が比較的少ないと思われるUTI疾患病態群の第2、第3、第4群が、今回の検討対象では23例中6例(26.1%)のみと少なく、第6群が12例(52.2%)と多く、さらにカテーテル留置症例も5例(21.7%)あったことも原因のひとつと思われる。したがって休業期間中における細菌尿の悪化率が高かったこと自体はあまり重要視する必要はないかも知れないが、問題は細菌尿悪化例のほとんどが *P. aeruginosa* によるものであり、しかも *P. ae-*

ruginosa による細菌尿悪化例中検討可能であった6例全例が、sero-type および phage-type の検討から再燃と判断されたことである。この所見は従来、複雑性尿路感染症の再発の主体は再感染であり、再燃はむしろ少ないと考えられていた事実とは著しく異なり、おそらく *P. aeruginosa* 感染症に特有な現象と思われ、宿主側因子のみでなく、緑膿菌自体にも何らかの原因があるように思われる。

いずれにしろ *P. aeruginosa* による複雑性尿路感染症では、初期化学療法によりいったん細菌尿が陰性化しても、その後化学療法を行わなければ高率に再燃が起こることは事実と思われるが、このように再感染ではなく再燃を許したのでは初期化学療法を行なったことの意味も失われてしまうので、初期化学療法にひきつづき、再燃抑制のための維持化学療法が不可欠と思われる。

この場合、維持化学療法に用いる薬剤としては、*P. aeruginosa* による再燃を抑制することが主眼となるため、当然 *P. aeruginosa* に対して抗菌活性を示す薬剤であることが条件となろう。維持化学療法の期間については今後検討の必要があると思われるが、今回の検討では有意差ではないものの、膿尿が正常化した症例では比較的再燃が少ない傾向にあることから、維持化学療法を行なう際には膿尿がひとつの指標になると考えられ、膿尿が正常化してから一定期間維持化学療法を継続するといふように思われる。

文 献

- 1) UTI 研究会 (代表: 大越正秋, 河村信夫): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 2) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI (尿路感染症) 薬効評価基準補遺. Chemotherapy 28: 1351~1358, 1980
- 3) 土井達朗, 他 (16施設および関連施設): 緑膿菌性複雑性尿路感染症に対する cefmenoxime と cefsulodin の併用療法. 西日泌尿 (投稿中)
- 4) 大越正秋: 新セフェム系抗生物質の抗緑膿菌作用. 泌尿紀要 30: 437~448, 1984
- 5) SAKAMOTO, Y.; T. IJIMA & S. MITSUHASHI: Typing of *Pseudomonas aeruginosa* by phage resistance and lysogeny. IFO Res. Comm. 7: 24~36, 1975
- 6) 河田幸道, 西浦常雄, 田原達雄: 尿路感染症の再発に関する臨床的研究. 日泌尿会誌 71: 132~142, 1980
- 7) 河田幸道, 他 (20施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する維持療法の意義と治療後の経過に関する検討 (Cinoxacin を用いた検討). Chemotherapy 32: 633~646, 1984

STUDIES ON THE DURATION OF CHEMOTHERAPY PROPER FOR
THE EVALUATION OF DRUG EFFICACY AND THE COURSE
AFTER CHEMOTHERAPY IN COMPLICATED URINARY TRACT
INFECTION DUE TO *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

YUKIMICHI KAWADA¹⁾, YASUO SHIMIZU¹⁾, MANABU OKANO¹⁾

TATSUO DOI, YASUHISA ITO and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

YOSHIAKI KUMAMOTO and SHINICHI MIYAMOTO

Department of Urology, Sapporo Medical College

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

MASAAKI OHKOSHI, NOBUO KAWAMURA and KEISHI OKADA

Department of Urology, Tokai University School of Medicine

YORIO NAIDE and KEIZO SUZUKI

Department of Urology, Fujita Gakuen University School of Medicine

HARUO HISAZUMI, MITSUO OHKAWA, SHOJI HIRANO, KATSURO

TAKEMAE, TOSHIAKI SUGATA, MASAYOSHI SHIMAMURA

and MATSUO ORITO

Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

OSAMU YOSHIDA, TADAO KIRIYAMA and YUSAKU OKADA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

JOJI ISHIGAMI, SADA O KAMIDONO, SOICHI ARAKAWA,

KEIICHI UMEZU and MASUYOSHI HARADA

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

HIROYUKI OHMORI, HIROMI KUMON, MASAAKI OKIMUNE,

NOBUYUKI AKAZAWA, NORITAKA ISHITO, KATSUICHI NANBA,

TSUYOSHI SHIRAGA, TERUAKI AKAEDA, YASUHIRO KATAYAMA

and ATSUSHI KONDO

Department of Urology, Okayama University, Medical School

KAZUO KUROKAWA and NOBUO FUJIMURA

Department of Urology, School of Medicine, the University of Tokushima

SHUNRO MOMOSE, KENJI ITO and EIJI IWATSUBO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

JOICHI KUMAZAWA²⁾ and SEIICHI NAKAMUTA

Department of Urology, Saga Medical School

KOSAKU ETO and SHOGO UEDA

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

YOSHITADA OHI, TAKASHI KAWABATA, MOTOSHI KAWAHARA,
TOSHIHIRO GOTO and SHINICHI NAGATA

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

KŌICHI DEGUCHI

Research Division, Tokyo Clinical Center

MASAHIRO KONDO and TAKESHI FUGONO

Central Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.

At present :

- 1) Department of Urology, Fukui Medical School
- 2) Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Nineteen patients with complicated urinary tract infections due to *P. aeruginosa* were treated with combination of cefmenoxime and cefsulodin for 10 days and the clinical efficacies of 5 and 10 days chemotherapy were compared.

Overall clinical efficacies of 10 days chemotherapy were slightly higher than those of 5 days chemotherapy. This was mainly due to improvement in the rate of excellent response and no difference was observed in the rate of excellent plus moderate response. Eradication rate of *P. aeruginosa* showed no significant difference between the 5 and 10 days chemotherapy. From the results obtained, initial chemotherapy of 5 days duration was regarded as sufficient for the evaluation of drug efficacy even for complicated urinary tract infections due to *P. aeruginosa*.

Changes of pyuria and bacteriuria during the follow-up period of 3 to 31 days (average 9.7 days) after initial chemotherapy with combination of cefmenoxime and cefsulodin for 5 or 10 days were studied in 23 patients with complicated urinary tract infections due to *P. aeruginosa* whose bacteriuria were eliminated by initial chemotherapy.

Pyuria were aggravated in 34.8% and bacteriuria in 65.2% of the cases. Of the 15 patients with aggravation of bacteriuria, 13 patients were due to *P. aeruginosa* and these aggravations were regarded as relapse from the results of sero-type and phage-type determination.

Suppression of relapse by maintenance chemotherapy after successful initial chemotherapy was considered as important in the treatment of complicated urinary tract infections due to *P. aeruginosa*. Further clinical studies are expected to clarify the indication, duration and the limitation of maintenance chemotherapy.