

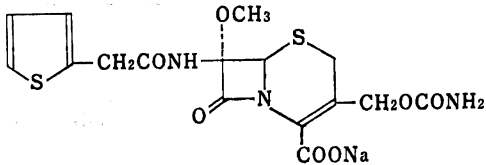
Cefoxitin の基礎ならびに臨床的検討

生 亀 芳 雄・小 川 秀 彌

関東通信病院泌尿器科

Cefoxitin(以下 CFX)は1972年に米国の Merck Sharp & Dohme Research Laboratories で開発された cephamycin 系抗生物質であり、その構造式は Fig. 1 (ナトリウム塩) のようである¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of cefoxitin



本剤は penicillin 類似的作用機序をもち、 β -lactamase 産生菌に対し有効性が大きく毒性も低いといわれている²⁾。

Serratia, インドール陽性 *Proteus* および他剤耐性の *E. coli* に有効であるが *Pseudomonas*, *Enterococcus* には無効のようである²⁾。

我々は尿路から分離したグラム陰性桿菌に対する本剤および CEZ, CER, CET, ABPC の MIC ならびにこれら MIC と本剤 disc 感受性の関係を検討した。

また本剤 1 g の shot injection と 2 g drip infusion による血中濃度、尿中濃度および尿中回収率を調べると同時に尿路感染症における臨床効果の検討(検討期間 S 51年9月~52年6月)もおこなったので、これらの結果について報告する。

I. 抗 菌 力

尿路から分離したグラム陰性桿菌 31 株のうちわけは Table 1, 2 にしめしたように *E. coli* 14, *Klebsiella* sp. 6, *Proteus mirabilis* 4, *Pseudomonas aeruginosa* 5, *Ser. marcescens* 1, *Ent. cloacae* 1 株の合計 31 株である。

これらの菌に対する CFX, CEZ, CER, CET および ABPC の MIC はそれぞれ Table 1 (菌量 10^6 /ml), Table 2 (菌量 10^8 /ml) のようである。

菌量 10^6 /ml の場合の本剤の MIC は *E. coli* は全株が、1.6~6.3 μ g/ml, *Klebsiella* では 1.6~6.3 μ g/ml で 1 株は >100, *Proteus* では 6.3 μ g/ml, 1 株は >100 であり, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter* はいずれも >100 であった。

株数が多くないが、全体的にみても CEZ の MIC がいくらかよいという印象である。

なお MIC の測定は化学療法学会標準法に準じておこなった。

II. Disc 感受性

Disc の zone diameter と MIC との関係、また diameter と感受性については Table 3 のようである。

株数の比較的多い *E. coli* について MIC と disc 感受性とを比較してみると Table 4 のようで、その MIC は 1.6~6.3 μ g/ml の範囲にあり、これに対する disc の径は 20~25 mm である。

なお, *Klebsiella* は 18~23, *Proteus* は 23~25, *Pseudomonas* は 12 mm が 1 株あるがそれ以外では、全く阻止円が認められず, *Serratia*, *Enterobacter* でも阻止円が認められなかった。

III. 血 中 濃 度

最近はこのような実験をおこなうことが次第に困難となり、医師に対し信頼あるいは親密感をもっている患者を慎重に選定してこれをおこなわねばならない。

また、採血などの回数も出来るだけ少なくするようにして実験をおこなわなければならない。

本剤 1 g を 10 ml の生理食塩液に溶解して、これを 5 分かけて静注した場合の血中濃度は Table 5 にしめしたように注射終了後 5 分と 30 分で、それぞれ 85.5 と 99.5, 30.0 と 36.0 μ g/ml であった。

さらに本剤 2 g を 250 ml の生理食塩液に溶解して、これを 60 分かけて点滴静注した 2 例では注射終了後 30 分, 60 分, 120 分でそれぞれ Table 6 にしめしたよう 86.0 と 106.5, 44.3 と 73.7, 32.7 と 43.2 μ g/ml の血中濃度がえられた。

IV. 尿中濃度および回収率

血中濃度を測定した 1 g shot injection の 2 例および 2 g drip infusion の 2 例について、それぞれ注射終了後 2 時間までと 2 時間後から 4 時間までの尿中濃度を測定した結果は Table 7, 8 のようである。

1 g shot injection の場合の回収率はそれぞれ 95.1, 95.0% であり、2 g の drip infusion では、62.8, 50.9% であった。

なお血中、尿中濃度の測定は検定菌として *Staph. aureus* MB-2786, 培地は heart infusion agar をもちいて薄層寒天ディスク法で測定した。

V. 臨 床 成 績

使用症例は Table 9 にしめしたように 12 例で、年齢

Table 1 Susceptibility of clinically isolated strains
(10^6 /ml one loopful)

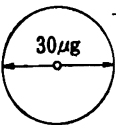
Antibiotics	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
CFX		3	10	1					
CEZ	7	4	2	1					
CER		8	2	3			1		
CET			1	11	2				
ABPC		1	5	3					5
<i>Escherichia coli</i> , 14 strains									
CFX		2	2	1					1
CEZ	2	1	1	1					1
CER		1	2	1		1			1
CET			3	1		1			1
ABPC							2		4
<i>Klebsiella sp.</i> , 6 strains									
CFX				3					1
CEZ				1	2				1
CER				1	1				2
CET			1	1					2
ABPC		1	1				1		1
<i>Proteus mirabilis</i> , 4 strains									
CFX									5
CEZ									5
CER									5
CET									5
ABPC									5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , 5 strains									
CFX									1
CEZ									1
CER									1
CET									1
ABPC									1
<i>Serratia marcescens</i> , 1 strain									
CFX									1
CEZ									1
CER									1
CET									1
ABPC									1
<i>Enterobacter cloacae</i> , 1 strain									

Table 2 Susceptibility of clinically isolated strains
(10^8 /ml one loopful)

Antibiotics	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
CFX				8	6				
CEZ		3	5	1	2	2			1
CER				9	1	2		1	1
CET						6	5	2	1
ABPC				5	3		1		5
	<i>Escherichia coli</i> ,								14 strains
CFX				1	1	1	1		2
CEZ		1			1		2	1	1
CER				1		1	1		3
CET					1		2	1	2
ABPC									6
	<i>Klebsiella sp.</i> ,								6 strains
CFX							1		3
CEZ						3			1
CER								1	3
CET									4
ABPC									4
	<i>Proteus mirabilis</i> ,								4 strains
CFX									5
CEZ									5
CER									5
CET									5
ABPC									5
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ,								5 strains
CFX									1
CEZ									1
CER									1
CET									1
ABPC									1
	<i>Serratia marcescens</i> ,								1 strain
CFX									1
CEZ									1
CER									1
CET									1
ABPC									1
	<i>Enterobacter cloacae</i> ,								1 strain

Table 3 Disc sensitivity and its MIC equivalent value

Agar diffusion assay

	Zone diameter	Result
	14 or < mm	resistant
	14 - 18 mm	intermediate
	18 or > mm	sensitive

MIC equivalent value

Zone diameter	MIC value
14	24 µg/ml
18	14 µg/ml

Table 4 MIC value and zone diameter *E. coli* (14 strains)

MIC (µg/ml)	Disc (30 µg) diameter (mm)
3.2	25
3.2	24
1.6	22
3.2	23
3.2	23
3.2	25
1.6	25
3.2	22
3.2	25
1.6	24
3.2	23
3.2	20
3.2	22
6.3	22

Table 5 Concentration of CFX in serum shot injection (1 g)

	1/12	1/2	hrs.
H.S.	85.5	30.0	µg/ml
H.K.	99.5	36.0	µg/ml

Table 6 Concentration of CFX in serum drip infusion (2 g)

	1/2	1	2	hrs.
R.H.	106.5	73.7	43.2	µg/ml
B.N.	86.0	44.3	32.7	µg/ml

Table 7 Concentration and excretion rate of CFX in urine shot injection (1 g)

	0-2	2-4	hrs.
H.S.	3830	670	µg/ml
	80.4	14.7	%
H.K.	4500	1030	µg/ml
	76.5	18.5	%

Table 8 Concentration and excretion rate of CFX in urine drip infusion (2 g)

	0-2	2-4	hrs.
H.S.	3680	1334	µg/ml
	44.2	18.6	%
H.K.	6700	3430	µg/ml
	23.5	27.4	%

は51~77歳, 全例が男性である。

12例のうち急性尿路感染症が5, 慢性尿路感染症が6, 手術後の感染予防に使用したものが1例である。

基礎的疾患は Table 9 にしめたように前立腺肥大症, 膀胱腫瘍, 神経因性膀胱などで, また12例のうち4例はカテーテルが留置されている。

起炎菌は *E. coli* が8, *Pseudomonas* が2, *Klebsiella* および *Ent. cloacae* がそれぞれ1株である。

薬剤の使用法は1回2g, 1日2回の点滴静注を原則としたが, 2例だけは1日に1回は1gのone shot, 1回は2gの点滴静注をおこなった。これはone shot時の副作用をみる目的もある。投与期間は5~7日間である。

効果判定は疾患の性質上から菌の陰性化あるいはその減少に重点をおき, これに自覚症状, 尿中白血球の所見を参考とした。

この効果判定からその成績をみると急性尿路感染症では5例のうち4例が有効, 慢性尿路感染症では6例のうち3例が有効で術後感染予防に使用した1例は有効であった。

従って急性尿路感染症および術後感染予防例の6例では5例が有効であり, 全体的にみれば12例中8例が有効という結果である。

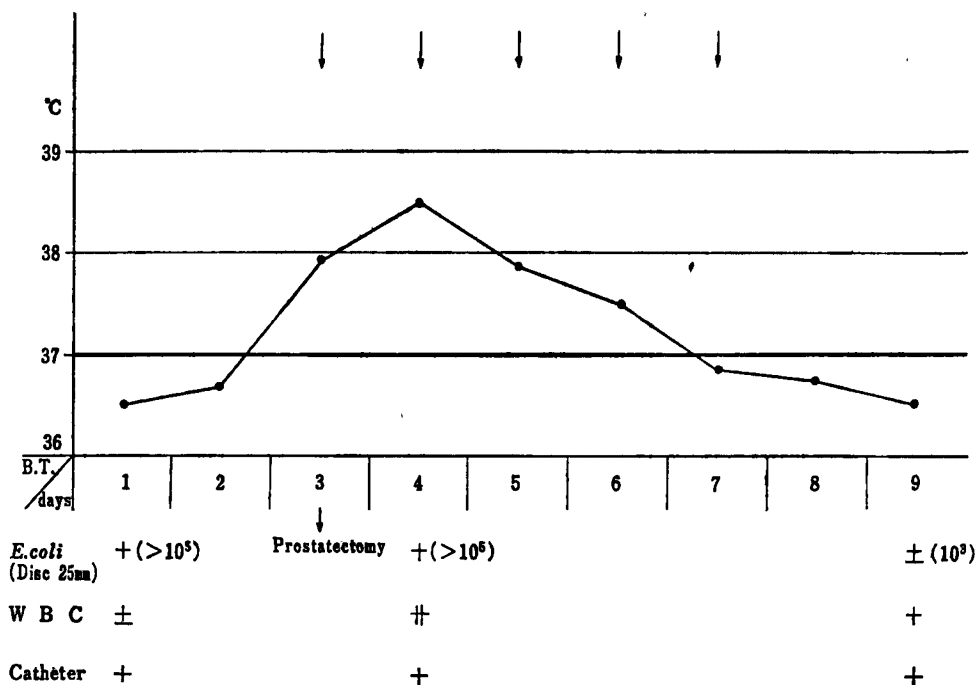
Fig. 2 は前立腺切除術後の感染を予防する目的で本剤を使用した例の経過をしめたものである。

術後4日目から下熱がみられ, 術後6日目では菌が

Table 9 Clinical use of CFX in urinary tract infections

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Indwelling catheter	Organisms (count/ml)	Disc sensitivity (mm)	Subjective symptoms	WBC	Organisms	Dose	Days	Side effects	Effectiveness
1	51	M	Chronic pyelonephritis	Neurogenic bladder	+	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁵	-	±	+	+	2g×2	7	-	-
2	56	M	Acute pyelonephritis	Bladder tumor	-	<i>E. coli</i> 10 ⁶	24	+	+	+	1g×1 2g×1	5	-	+
3	57	M	Acute pyelonephritis	Bladder tumor	-	<i>E. coli</i> 10 ⁶	22	+	+	±	2g×2	5	-	+
4	69	M	Chronic cystitis	Bladder tumor	-	<i>Ent. cloacae</i> 10 ⁵	-	±	±	+	2g×2	7	-	-
5	65	M	Prostatic-hypertrophy (postop.)	-	+	<i>E. coli</i> 10 ⁶	25	+	#	+	2g×2	5	-	+
6	57	M	Acute pyelonephritis	Bladder tumor	-	<i>E. coli</i> 10 ⁶	24	+	+	-	1g×1 2g×1	5	-	+
7	62	M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	+	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶	23	±	+	+	2g×2	5	-	-
8	61	M	Chronic cystitis	Bladder tumor	-	<i>E. coli</i> 10 ⁶	25	±	+	-	2g×2	5	-	+
9	65	M	Acute pyelonephritis	Prostatic hypertrophy	-	<i>E. coli</i> 10 ⁶	23	#	#	+	2g×2	5	-	+
10	77	M	Acute pyelonephritis	Prostatic hypertrophy	+	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁵	12	+	+	+	2g×2	5	-	-
11	52	M	Chronic cystitis	Bladder tumor	-	<i>E. coli</i> 10 ⁵	23	+	+	±	2g×2	6	-	+
12	64	M	Chronic cystitis	Neurogenic bladder	-	<i>E. coli</i> 10 ⁶	25	±	+	+	2g×2	7	-	+

Fig. 2 Prostatic hypertrophy (post op.) 65 yrs. M.



10^5 以上から 10^8 となっている。しかし尿中白血球は手術および留置カテーテルの影響で増加している。

VI. 血液, 血液化学所見変動と副作用

血液所見は Table 10 のごとく本剤の使用による異常変動はみられなかった。

血液化学所見では Table 11 のように, 症例 4 が腎機能障害による BUN, 症例 3 で何らかの肝障害によると思われるが GOT の上昇がはじめからみられたが, 本剤使用による影響はないものと考えられる。

自覚的な副作用は Table 9 にしめしたように 1 例もみられなかった。

ま と め

尿路から分離したグラム陰性桿菌についてその MIC を検討した結果は *E. coli* で 1.6~6.3 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella*, *Proteus* では 1.6~6.3 $\mu\text{g/ml}$ のものもあったが, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter* はいずれも >100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

MIC と本剤の disc 感受性とはよく一致する結果が得られた。

本剤 1 g を 10 ml の生理食塩液に溶解し 5 分間で静注した場合, 2 g を 250 ml の生理食塩液に溶解し, 60

分かけて点滴静注した場合について各 2 例ずつその血中, 尿中濃度および尿中回収率を検討した。

原則として 1 回 2 g, 1 日 2 回の点滴静注を 5~7 日間おこなったさいの臨床成績はつぎのようであった。

急性尿路感染症と術後感染予防例の 6 例では 5 例が有効で, 慢性尿路感染症も含め全体の 12 例では有効例は 8 例である。なお細菌学的効果は *E. coli* において良好であった。

本剤の使用による血液, 血液化学の異常変動はなく, 自覚的な副作用も認められなかった。

文 献

- 1) セホキシチン研究会報告. 1976年7月
- 2) 第25回化学療法学会総会シンポジウム Cefoxitin. 1977年6月
- 3) ONISHI, H.R.; D.R. DAOUST, S.B. ZIMMERMAN, D. HENDLIN & E.O. STAPLEY: Cefoxitin a semisynthetic cephamycin antibiotic: Resistance to beta-lactamase inactivation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 5(1): 38, 1974
- 4) ZIMMERMAN, S.B. & E.O. STAPLEY: Relative morphological effects induced by cefoxitin and other beta-lactam antibiotics *in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(2): 318, 1976

Table 10 Peripheral blood

Case No.	Treatment	Hb (g/dl)	Ht (%)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	TH ($\times 10^4/\text{mm}^3$)
1	before	10.6	32.0	425	8900	50.0
	after	10.0	31.0	427	5900	50.0
2	before	11.2	33.9	401	7200	22.0
	after	12.1	35.5	415	11200	24.0
3	before	11.8	34.8	365	5200	22.5
	after	12.6	37.1	378	5500	24.5
4	before	10.0	31.7	298	4200	41.0
	after	12.0	34.9	365	5100	32.5
5	before	12.8	39.7	474	5100	30.0
	after	12.6	40.0	475	5200	33.0
6	before	19.9	37.1	298	6500	40.0
	after	10.2	36.8	381	6200	41.0
7	before	14.0	35.0	500	7400	32.0
	after	15.0	36.0	480	7200	34.0
8	before	13.1	31.0	338	7500	32.5
	after	13.3	32.2	348	8000	33.0
9	before	12.0	33.9	460	5900	41.0
	after	11.9	34.8	458	5500	40.0
10	before	12.8	39.0	429	5500	39.0
	after	12.5	40.0	450	5100	40.0

Table 11 Blood biochemistry

Case No.	Treatment	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	GOT (u)	GPT (u)	Al-P (u)	T-bil. (g/dl)
1	before	15.5	1.4	18.0	8.0	8.2	0.4
	after	15.9	1.2	8.0	5.0	8.5	0.5
2	before	14.8	1.2	9.9	29.0	3.3	0.9
	after	14.0	0.9	10.9	33.0	3.5	0.3
3	before	13.0	1.1	46.0	32.0	5.2	0.6
	after	11.7	1.0	59.0	44.0	5.4	0.5
4	before	24.0	0.9	6.0	9.0	11.0	0.9
	after	30.2	1.6	15.0	5.0	9.0	1.3
5	before	9.5	1.1	24.0	13.0	10.6	0.6
	after	10.0	1.0	26.0	11.0	11.0	0.5
6	before	12.0	0.6	20.0	15.5	6.1	0.3
	after	10.0	0.7	22.0	11.0	6.9	0.3
7	before	13.0	0.8	19.0	9.0	5.0	1.2
	after	12.0	0.7	17.0	6.0	5.0	1.2
8	before	10.0	1.5	15.0	8.0	2.4	0.3
	after	10.0	1.1	20.0	8.0	1.9	0.3
9	before	15.0	0.9	18.0	8.5	6.1	0.3
	after	16.0	0.8	14.0	5.5	10.0	0.4
10	before	20.0	0.8	19.0	8.0	6.7	1.2
	after	19.0	0.7	23.0	6.0	6.5	1.0

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES WITH CEFOXITIN

YOSHIO IKI and HIDEYA OGAWA

Department of Urology, Kanto-Teishin Hospital

- 1) Minimum inhibitory concentrations (MIC) were measured against Gram-negative rods isolated from the urinary tract. The results were as follows: *E. coli*; 1.6~6.3 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella* and *Proteus*; 1.6~6.3 $\mu\text{g/ml}$ against almost all strains, *Enterobacter*, *Serratia* and *Pseudomonas*; $\geq 100 \mu\text{g/ml}$. A favorable result was obtained between correlation of MICs and disc sensitivity.
- 2) Concentrations of cefoxitin in serum and urine and recovery in urine were measured in 2 patients following bolus intravenous injection of 1 g and 60-minute drip infusion of 2 g in 250 ml of saline.
- 3) Cefoxitin was given to patients 2 g b.i.d. for 5 to 7 days by drip infusion. Patients with acute UTI as well as prophylaxis cases responded well; 5 out of 6 cases were judged effective. Eight cases were judged effective out of 12 patients, including chronic UTI, in total.
- 4) Bacteriologically, a favorable eradication effect was seen in *E. coli* infections.
- 5) No abnormal fluctuations of values were noted in hematology and blood chemistry. Subjective side effects were not observed either.