

Cefoxitin の基礎的、臨床的検討

波多野紘一・加藤直樹・河田幸道・西浦常雄
岐阜大学医学部泌尿器科学教室

Cefoxitin (以下, CFX) は、化学構造上セファロスポラン酸の7位にメトキシ基をもつことにより他に例をみない強い β -lactamase 抵抗性をもち、他剤耐性 *E. coli*, インドール陽性 *Proteus*, *Serratia* などにも有効と言われる新しい cephamycin 系抗生物質である¹⁾。

現在 ABPC 耐性の *E. coli* が増加する傾向にあり、この様な菌に対する有効な薬剤の出現が待ち望まれている。

そこで、本剤の開発目的である、 β -lactamase 産生菌に対する有効性の検討を含めた若干の基礎的検討ならびに臨床効果についての検討を加える機会を得たので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力の検討

1) 実験方法

当教室保存の標準株12株(グラム陽性菌4株, グラム陰性菌8株)と、尿路由来の臨床分離株である ABPC 感性 *E. coli* 48株 (MIC \leq 50 μ g/ml), ABPC 耐性 *E. coli* 46株 (MIC \geq 100 μ g/ml), *Proteus vulgaris* 16株について、CEZ, CET を対照薬剤として、CFX の MIC を測定した。

なお、培地は Heart Infusion Agar (栄研) とし、測

定法は日本化学療法学会標準法に従った。

2). 実験成績

標準株については、グラム陽性菌では他の2剤よりやや劣り、グラム陰性菌では、他の2剤と同様に *Ps. aeruginosa* には、抗菌力を示さず、その他の株では、他の2剤と同程度、あるいはその中間の抗菌力を示した (Table 1)。

ABPC 感性 *E. coli* については、MIC の peak は、原液接種では、CFX が6.25 μ g/ml, CEZは 1.56 μ g/ml に、CET は12.5 μ g/ml に認められ、CET より優れていたが、CEZ に比べ2管ほど劣っていた。また、耐性株は認められなかった (Fig. 1, 2)。

100倍希釈菌液接種では、抗菌力はやはり、CEZ, CFX, CET の順序で、他の2剤と同様に原液接種に比べ1管強い抗菌力を示した (Fig. 3, 4)。

つぎに、ABPC 耐性 *E. coli* については、原液接種では、CEZ, CET に 100 μ g/ml 以上の耐性を示す株が、それぞれ14株, 27株あるのに対し、CFX はわずかに2株であり、MIC の peak も6.25 μ g/ml と、ABPC 感性 *E. coli* に対する peak と変わらず、他の2剤より明らかに優れていた (Fig. 5, 6)。

100倍希釈菌液接種では、MIC の peak は CFX, CEZ,

Table 1 Antibacterial activity of CFX, CEZ and CET against standard strains

(MIC μ g/ml)

Test strain	CFX	CEZ	CET
Gram-positive bacteria			
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	3.13	\leq 0.19	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P	1.56	\leq 0.19	\leq 0.19
Terajima	1.56	\leq 0.19	\leq 0.19
226	1.56	\leq 0.19	\leq 0.19
Gram-negative bacteria			
<i>Escherichia coli</i> NIHJJC2	6.25	3.13	12.5
K-12	6.25	1.56	6.25
Kp	6.25	3.13	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	0.39	0.78	0.78
<i>Shigella flexneri</i> 2a5503	6.25	1.56	12.5
<i>Proteus</i> sp. (MB838)	1.56	3.13	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC10490	>100	>100	>100
Shogen	>100	>100	>100

Inoculum size : 10^8 cells/ml

Fig. 1 Sensitivity distribution of ABPC sensitive *E. coli* isolated from urinary tract (48 strains)

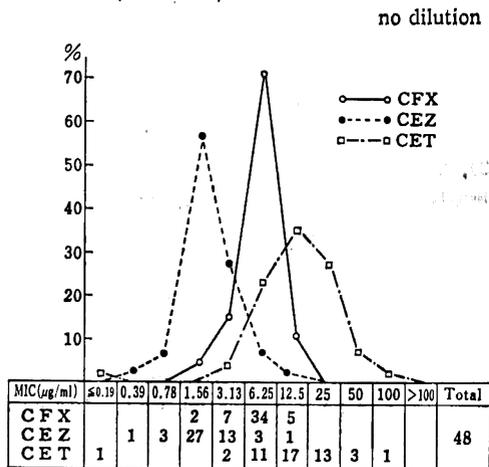


Fig. 2 Cumulative percentage of sensitivity: ABPC sensitive *E. coli* (48 strains)

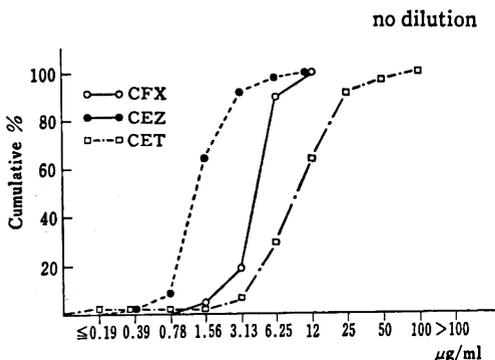


Fig. 3 Sensitivity distribution of ABPC sensitive *E. coli* isolated from urinary tract (48 strains)

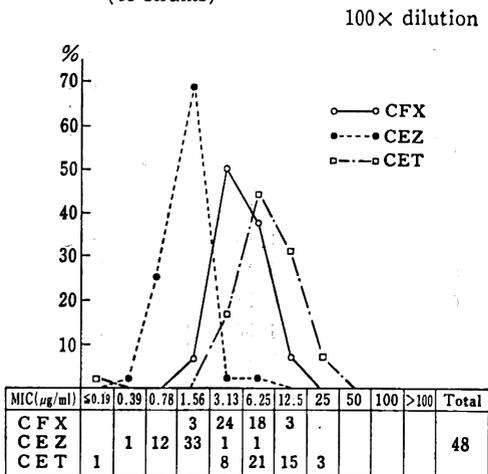


Fig. 4 Cumulative percentage of sensitivity: ABPC sensitive *E. coli* (48 strains)

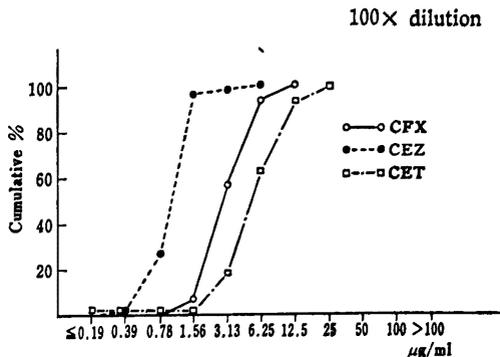


Fig. 5 Sensitivity distribution of ABPC resistant *E. coli* isolated from urinary tract (46 strains)

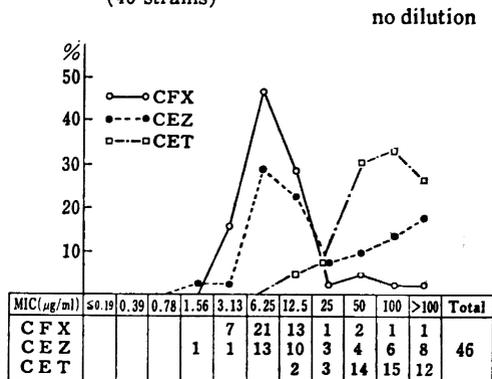


Fig. 6 Cumulative percentage of sensitivity ABPC resistant *E. coli* (46 strains)

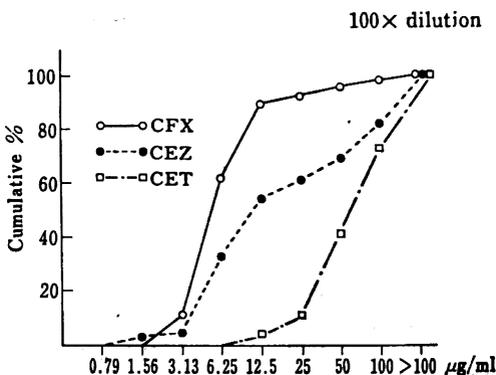


Fig. 7 Sensitivity distribution of ABPC resistant *E. coli* isolated from urinary tract (46 strains)

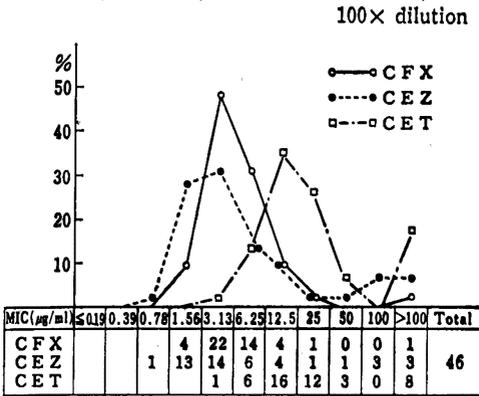


Fig. 8 Cumulative percentage of sensitivity: ABPC resistant *E. coli* (46 strains)

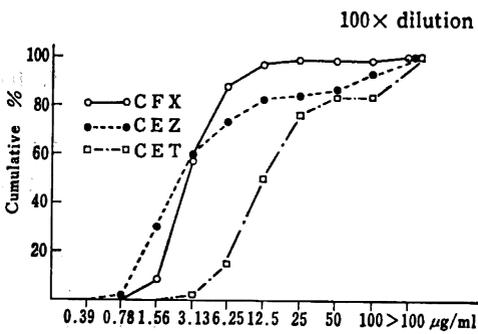


Fig. 9 Sensitivity distribution of *Proteus vulgaris* isolated from urinary tract (16 strains)

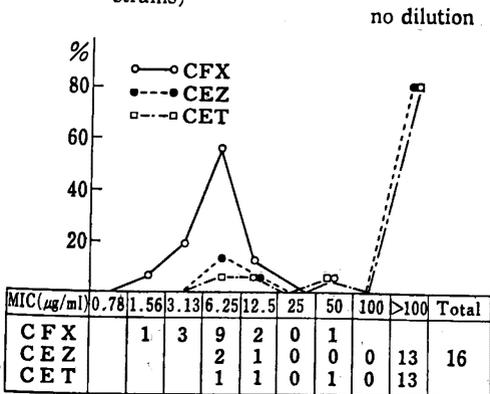


Fig. 10 Cumulative percentage of sensitivity: *Proteus vulgaris* (16 strains)

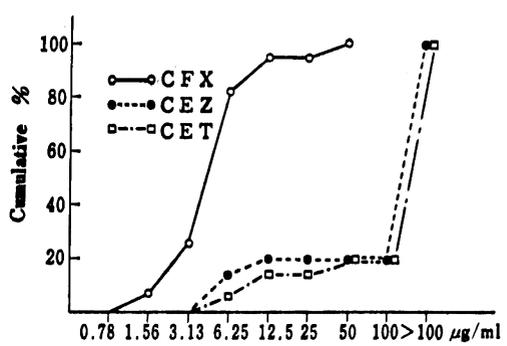


Fig. 11 Sensitivity distribution of *Proteus vulgaris* isolated from urinary tract (16 strains)

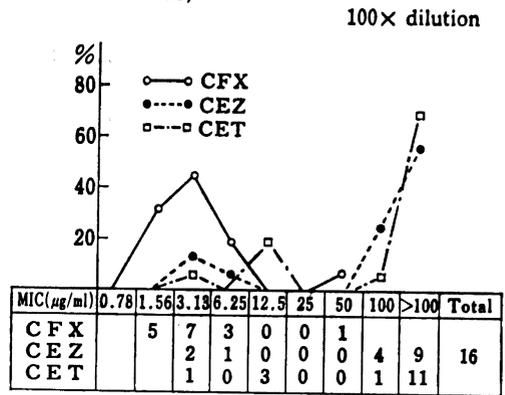


Fig. 12 Cumulative percentage of sensitivity: *Proteus vulgaris* (16 strains)

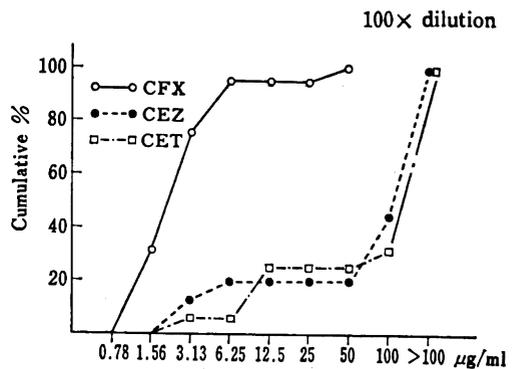
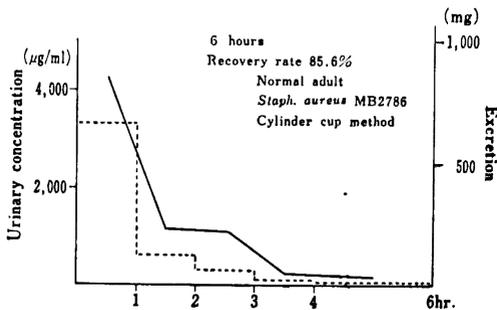


Fig. 13 Urinary concentration after 1.0g I.V. of CFX



CET で各々, 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に認めるが, やはり, CFX が優れていた (前頁 Fig. 7, 8)。

さらに, *Pr. vulgaris* では, 原液接種で CFX は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に peak があり 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は認めなかったが, CEZ, CET では約 80% が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった。

100倍希釈菌液接種では, MIC の peak は, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 他の 2 剤に比して明らかに優れていた。

この関係は, 累積パーセントでいっそう明らかである (前頁 Fig. 9, 10, 11, 12)。

2. 尿中排泄の検討

1) 実験方法

健康成人男子 (体重 65 kg) 1 名に, 5%ブドウ糖 10 ml で溶解した CFX 1.0 g を静注し, 1, 2, 3, 4, 6 時間後の尿を採取し, 尿中濃度, 回収率を, cup 法で測定した。

検定菌には, *Staph. aureus* MB-2786 株を用い, 薬剤および尿の希釈には, phosphate buffer (pH 6.0) を, 培地には H. I. Agar (栄研) を用いた。

尿中濃度は, 投与後 1 時間で最高の 4,250 $\mu\text{g/ml}$ であり, その後急速に減少するが, 4~6 時間の尿でも 115 $\mu\text{g/ml}$ であった。

尿中回収率は, 1 時間で 65.8%, 6 時間までで 85.6% であった (Fig. 13)。

II. 臨床的検討

1. 対象および投与方法

各種の尿路感染症 17 例に Cefoxitin を投与してその効果を検討した。

対象疾患は, 急性単純性腎盂腎炎 1 例, 慢性複雑性腎盂腎炎 3 例, 慢性複雑性膀胱炎 10 例, 前立腺摘除術後尿路感染症 3 例の計 17 例で, いずれも, 昭和 51 年 4 月から 52 年 3 月までの岐阜大学泌尿器科入院患者である。

投与方法は, CFX 1.0 g または 2.0 g を, 1 日 2 回,

5 日間静注した。

臨床効果は, UTI 研究会の基準²⁾ に基いて, 著効, 有効, 無効の 3 段階に判定した。

2. 臨床成績

CFX の投与を行なった 17 症例を一括して, Table 2 に示す。

症例 9 までは 1 日 2 g 投与であり, 症例 10 以後は 1 日 4 g 投与である。

また, 症例 10 の急性腎盂腎炎以外は, 慢性複雑性尿路感染症である。

CFX の効果をまとめてみると (Table 3) 急性症は腎盂腎炎 1 例で, 膿尿正常化し, CFX 投与 2 日で解熱したが, 投与終了時, yeast like org. 10^3 検出したため, 有効とした。

慢性症は, 腎盂腎炎 3 例では, 著効 2 例, 有効 1 例で有効率 100% で, 膀胱炎は 10 例で, 著効 5 例, 有効 3 例, 無効 2 例で, 有効率 80% であった。

この無効例は, 1 例は膀胱異物があり, もう 1 例は, 膀胱腫瘍を基礎疾患とした留置カテーテル症例であった。

前立腺摘除術後尿路感染症は 3 例で, 有効 3 例であった。

17 例全例では, 著効 7 例, 有効 8 例, 無効 2 例, 有効率 88% と非常によい成績であった。

また, 1 日 2 g 投与 9 例, 1 日 4 g 投与 8 例であるがそれぞれ無効は 1 例で, 有効率は, 89%, 88% と投与量による差は認められなかった。

つぎに細菌学的効果をみると, Table 4 のとおり原因菌は, *E. coli* 12 株, *Staph. epidermidis* 2 株, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Str. faecalis* 各 1 株, 計 20 株であるが, 投与後も存続していたのは, 膀胱異物のある症例 5 の *E. coli* と *Pr. vulgaris* 各 1 株であり, 原因菌の消失率は 18/20, 90% であった。

菌交代は 6 例に認められ, 投与後出現細菌は, yeast like org. 2 株, 腸内細菌以外の GNB 2 株, *Str. faecalis* 2 株, *Ps. aeruginosa* 1 株の計 7 株であった (Table 5)。

つぎに症例 10 の急性腎盂腎炎 1 例を除いた, 慢性症 16 例の成績を UTI 研究会の薬効評価基準でまとめてみると, 尿中細菌は, 陰性化 10 例 (63%), 菌交代 5 例 (31%), 不変 1 例 (6%) であり, 膿尿は, 正常化 11 例 (69%), 不変 5 例 (31%) であり, 総合した有効率は 14/16 (88%) であった (Table 6)。

つぎに感染群別の効果を Table 7 に示す。単独感染は 13 例で著効 7 例, 有効 6 例, 有効率 100%, 混合感染では, 留置カテーテル群は 2 例で有効 1 例, 無効 1 例, 非留置カテーテル群は 1 例で無効であり, 3 例中 2 例が無

Table 2 Clinical cases

Case No.	Sex Age	Daily dose (g) × day	Diagnosis	Isolated organism			Effect			Clinical effect	Indwelling catheter	Side effect
				Strains	Counts cells/ml	MIC µg/ml	Pyuria	Bacteriuria				
1	M 69	2×5	P.P.U.T.I.	<i>Enterobacter</i>	10 ⁵	50	Cleared	Replaced	Good	-	-	
2	M 64	2×5	C.C.C.	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁶	>100	Cleared	Eliminated	ABPC noneffective	+	-	
3	M 62	2×5	P.P.U.T.I.	<i>Klebsiella</i>	10 ⁶	12.5	Unchanged	Eliminated	Excellent	+	-	
4	F 74	2×5	C.C.C.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	12.5	Cleared	Replaced	Good	+	-	
5	F 58	2×5	C.C.C.	(<i>Pr. vulgaris</i>) (<i>E. coli</i>)	10 ⁶	6.2	Unchanged	Unchanged	Poor	-	-	
6	F 61	2×5	C.C.P.	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	3.1	Cleared	Eliminated	Excellent	-	-	
7	M 65	2×5	C.C.P.	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	12.5	Cleared	Replaced	Good	-	-	
8	M 81	2×5	C.C.C.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	100	Cleared	Eliminated	Excellent	-	-	
9	M 81	2×5	C.C.C.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	100	Cleared	Replaced	Good	-	-	
10	F 61	4×5	A.S.P.	<i>E. coli</i>	>10 ⁷		Cleared	Replaced	ABPC noneffective	-	-	
11	F 53	4×5	C.C.C.	(<i>Pr. mirabilis</i>) (<i>E. coli</i>)	10 ⁶	6.2	Unchanged	Eliminated	Good	+	-	
12	M 74	4×5	P.P.U.T.I.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.1	Unchanged	Eliminated	Good	+	-	
13	M 66	4×5	C.C.C.	<i>E. coli</i>	10 ⁵	25	Unchanged	Eliminated	Good	+	-	
14	F 74	4×5	C.C.C.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	>100	Cleared	Eliminated	Excellent	+	-	
15	M 61	4×5	C.C.C.	(<i>E. coli</i>) (<i>Str. faecalis</i>)	10 ⁶	12.5	Cleared	Eliminated	Excellent	-	-	
16	F 44	4×5	C.C.C.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	25	Unchanged	Replaced	Poor	+	-	
17	F 58	4×5	C.C.P.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	3.1	Cleared	Eliminated	Excellent	-	-	
			C.C.P.	<i>E. coli</i>	10 ⁶	6.2	Cleared	Eliminated	Excellent	-	-	

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

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

A.S.P. : Acute simple pyelonephritis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

Table 3 Effect of CFX treatment on U.T.I.

Diagnosis	Daily dose	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective rate
Acute simple pyelonephritis	2 g					1/1 100%
	4 g	1		1		
Chronic complicated pyelonephritis	2 g	2	1	1		3/3 100%
	4 g	1	1			
Chronic complicated cystitis	2 g	5	2	2	1	8/10 80%
	4 g	5	3	1	1	
Postprostatectomic urinary tract infection	2 g	2		2		3/3 100%
	4 g	1		1		
Total		17	7	8	2	15/17 88%

Table 4 Bacteriological response

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	12	11 (92)	1	0
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100)	0	0
<i>Enterobacter</i>	1	1 (100)	0	0
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100)	0	0
<i>Pr. vulgaris</i>	1	0 (0)	1	0
<i>Pr. mirabilis</i>	1	1 (100)	0	0
<i>Ps. aeruginosa</i>	1	1 (100)	0	1
<i>Str. faecalis</i>	1	1 (100)	0	2
Yeast-like org.				2
GNB except EB				2
Total	20	18 (90)	2	7

Table 5 Bacteriological response

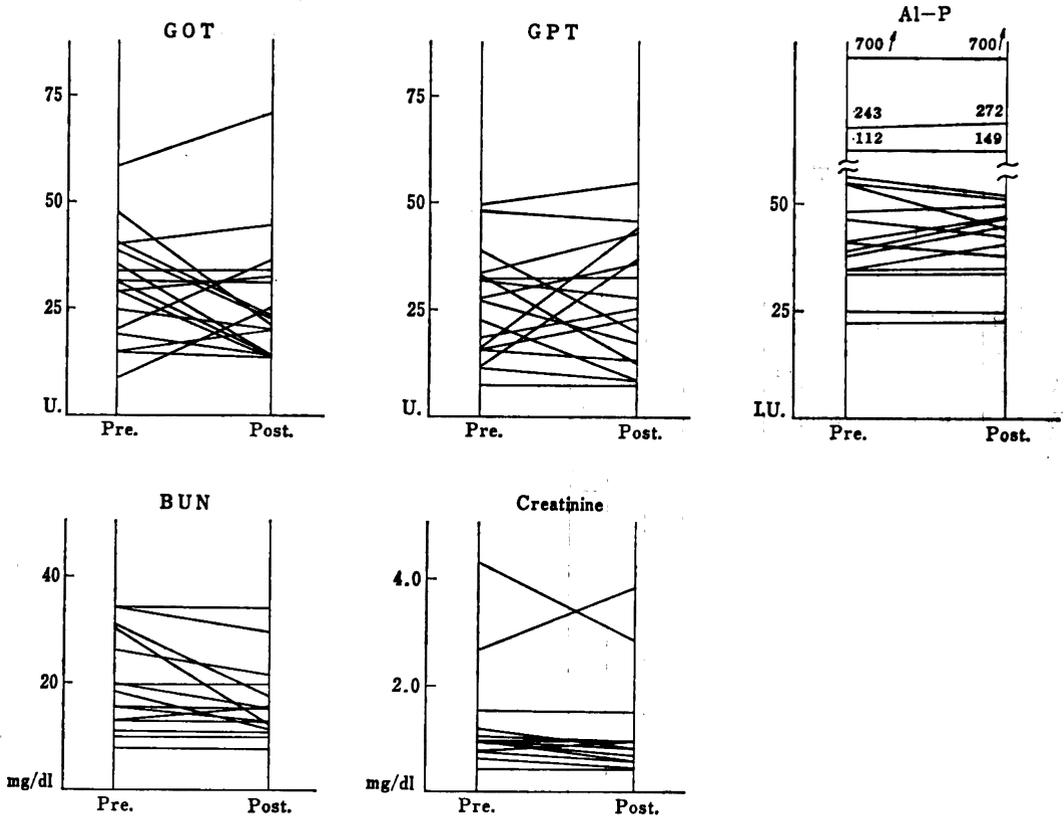
Case No.	Strains before treatment		Strains after treatment
1	<i>Enterobacter</i> 10 ⁵	Replaced	Yeast-like org. 10 ³
4	<i>E. coli</i> 10 ⁶ (12.5) ^{a)}	Replaced	GNB except EB 10 ³
5	(<i>Pr. vulgaris</i> 10 ⁶ (6.2) <i>E. coli</i> (3.1)	Persisted	(<i>Pr. vulgaris</i> 10 ³ (6.2) <i>E. coli</i> 10 ³ (6.2)
7	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶ (12.5)	Replaced	<i>Str. faecalis</i> 10 ³ (>100)
9	<i>E. coli</i> 10 ⁶ (100)	Replaced	(<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ³ (>100) <i>Str. faecalis</i> (>100)
10	<i>E. coli</i> >10 ⁷	Replaced	Yeast-like org. 10 ³
15	(<i>E. coli</i> 10 ⁶ (25) <i>Str. faecalis</i>	Replaced	GNB except EB 10 ⁶

^{a)} MIC: µg/ml

Table 6 Overall clinical efficacy on chronic complicated U.T.I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria (%)
Eliminated	7		3	10/16 (63)
Suppressed				
Replaced	4		1	5/16 (31)
Unchanged			1	1/16 (6)
Efficacy on pyuria (%)	11/16 (69)		5/16 (31)	Overall clinical efficacy 14/16 (88)

Fig. 14 Influence of CFX on liver and renal function



効であった。

最後に副作用であるが、アレルギー反応は1例も認め
ていない。

肝機能では、投与前正常値より投与後に異常値に上昇
したものはなかった。

投与前異常値にあったもので1例に GOT の軽度上昇
(59→72) がみられ、2例に正常域内の GPT の上昇が
みられたが、いずれも1~2週間後には投与前の値にも
どっている。

投与前より Al-P の異常高値を示していた3例は、前
立腺癌2例、腎癌1例であるが、CFX 投与による異常
変動は認めなかった。また、腎機能に対する影響も認め
られなかった (Fig 14)。

III. 考 按

1. 抗菌力について

尿路感染症原因菌として頻度の高い、*E. coli* に対する
MIC は、ABPC 感性 *E. coli* では、CEZ の方が優れ
ていたが、ABPC 耐性 *E. coli* 46株では、CFXは、100

Table 7 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group	No. of cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effective rate (%)
		Type of infection	Simple or mixed				
Simple infection	1st group (Indwelling catheter)	5	38	2	3		100
	2nd group (Postprostatectomy)	1	8		1		100
	3rd group (Upper U.T.I.)	3	23	2	1		100
	4th group (Lower U.T.I.)	4	31	3	1		100
	Sub total	13	100	7	6		100
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	2	67		1	1	50
	6th group (No indwelling catheter)	1	33			1	0
	Sub total	3	100		1	2	33
Total	16		100	7	7	2	88

μg/ml 以上の耐性株は、原液接種でもわずか 2 株であり、MIC の peak も 6.25 μg/ml と、ABPC 感性 *E. coli* 48 株に対する peak と変わらず、明らかに CEZ, CET より優れており、諸家の報告のように¹⁾²⁾³⁾ β-lactamase に対する強い抵抗性がうかがわれた。

また、*Pr. vulgaris* に対しても優れた抗菌力を示し、CFX は、他の β-lactam 系抗生物質に耐性の *E. coli*, *Proteus*, *Serratia* などによる感染症に対して治療効果をあげ得る薬剤と思われた。

2. 尿中排泄について

尿中濃度の peak は静注後 0~2 時間にあり、CFX に関する他の報告でも、尿中回収率は、0~2 時間、70%以上、0~6 時間80%以上と、CEZ, CETより高い値を示しており⁵⁾、尿中濃度も高く、最高 4,000 μg/ml 以上を示したことは尿路感染症に対して非常に有力な薬剤と思われた。

3. 臨床効果について

慢性症例は16例であるが、有効率88%と非常によい成績であり、とりわけ、留置カテーテル7症例中無効がわずか1例であることは特記すべき点であると思われた。

なお単独感染症例では全例有効という著明な成績がえられているのに、混合感染症例では33%の有効率にとどまったという甚々興味のある結果であった (Table 7)。

また、MIC が100 μg/ml 以上の *E. coli* 3例に対しても除菌効果を示したがこれは CFX の尿中濃度が高いためと考えられた。

投与量に関しては、1日2g 投与、4g 投与ともに、約90%の有効率を示し、同等であるが、尿中細菌についてみると、1日2g 投与群は、9例中菌陰性化4例、菌存続1例、菌交代4例で、1日4g 投与群は、8例中、菌陰性化6例、菌交代2例であり、慢性複雑性尿路感染症に対しては、1日4g 投与の方がより適当ではないかと思われた。(なお、本検討は昭和51年4月から、52年4月に実施された。)

結 論

新しい cephamycin 系抗生物質 CFX について、基礎的、臨床的検討を加えた結果、つぎのような結論を得た。

1. ABPC 感性 *E. coli* 48 株、ABPC 耐性 *E. coli* 46 株に対する抗菌力は、ABPC 感性株では、CEZ, CFX, CET の順序の抗菌力であったが、ABPC 耐性株では明らかに CFX が優れていた。

Pr. vulgaris 16 株では、CFX は、6.25 μg/ml に peak があり、他の 2 剤より優れていた。

2. 健康成人男子 1 名に CFX 1g を静注した後の尿中回収率は1時間で65.8%、6時間までで85.6%で、尿

中濃度は最高4,250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、4～6時間の平均尿中濃度も115 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。

3. 臨床効果は、急性症1例、慢性症16例に、1日2gまたは4g投与しUTI薬効基準に基づいて判定し、急性症では1例中1例(100%)有効、慢性症では16例中、著効7例、有効7例、無効2例14/16、88%に有効という結果を得た。

また、留置カテーテル症例でも6/7、86%に有効で、単独感染は全例有効であったが、混合感染例では1/3、33%の有効率であった。

4. 副作用としては特記すべきものはみられなかった。

5. 以上の結果よりCFXは尿路感染症の治療において有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) WALLICK, H. & D. HENDLIN: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic; suscep-

tibility studies. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 5: 25~32, 1974

- 2) 河村信夫, 大越正秋, 西浦常雄, 河田幸道, 熊本悦明, 西村洋司, 斎藤豊一, 生亀芳雄, 名出頼男, 石神襄次, 新島端夫, 黒川一男, 百瀬俊郎 (UTI研究会): 慢性複雑性尿路感染症に対する薬効評価基準について。第25回日本化学療法学会発表。1977, 岐阜
- 3) MILLER, A. K.; E. CELOZZI, Y. KONG, B.A. PELAK, D. HENDLIN, & E. O. STAPLEY: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: *in vivo* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 5: 33~37, 1974
- 4) 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 & Chemother.* 5: 38~48, 1974
- 5) 真下啓明, 他: Cefoxitinに関する研究。第25回日本化学療法学会発表, 1977, 岐阜

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOXITIN

KOUICHI HATANO, NAOKI KATO, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

A new cephamycin antibiotic, cefoxitin (CFX), was studied both bacteriologically and clinically in the urological field, and the following conclusions were obtained:

1) MICs of CFX against 46 strains of ABPC-resistant *E. coli* and 16 strains of *Pr. vulgaris* were superior to those of CEZ and CET.

MICs of CFX against 48 strains of ABPC-sensitive *E. coli* were superior to those of CET and inferior to those of CEZ.

2) The urinary recovery rate within 6 hours after I. V. administration was about 86%. A high urinary concentration was obtained in each sampling period.

3) In 17 cases (acute 1, chronic 16) of urinary tract infections, CFX was administered intravenously at a daily dose of 2g (9 cases) and 4g (8 cases).

The therapeutic results were excellent in 7 patients, good in 8, poor in 2, with an effective rate of 88%. Of 7 cases with indwelling catheter, response was excellent in 2 cases, good in 4, poor in 1.

4) Subjective side effects were not seen.