

尿路感染症に対する Cefoxitin の応用

大前博志・黒田泰二・片岡頌雄・三田俊彦・石神襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

尿路感染症に対する cephalosporin 系抗生剤の治療効果は他の抗生剤に比べて卓越したものがあ、現在まで数多くの臨床報告がある。

Cefoxitin (CFX) は1972年米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories により開発された新しい cephamycin 系抗生物質で、そのナトリウム塩は Fig. 1 に示す様な構造式を有し、低毒性および強い β -lactamase 抵抗性をもつことにも起因して、広い抗菌スペクトラムをもつことが明らかにされている。今回我々は本剤を各種尿路感染症に応用し、その臨床的知見を得たので若干の基礎的実験結果とともに報告する。

I. 抗 菌 力

尿路感染症分離 *E. coli* 66株に対する CFX および

CEZ の抗菌力を化学療法学会標準法により比較検討した。Fig. 2, 3 に示すように本剤の *E. coli* に対する MIC は $\leq 0.2 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ に peak を認めた。なお CFX の感受性は CEZ より 1～2 管程劣る MIC の結果を得た。

II. 血 中 濃 度

健康成人2例に CFX 2g を2時間点滴静注し静注時より30分、1、2、4および8時間後の血中濃度を測定した。測定方法は薄層カップ法を用い、標準曲線は phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。結果は、Table 1, Fig. 4 に示すように2例の平均値は1時間後に peak を示し $69.0 \mu\text{g/ml}$ 、2時間後 $57.5 \mu\text{g/ml}$ 、4時間後 $0.6 \mu\text{g/ml}$ 、8時間後は痕跡程度に認めた。

Fig. 1 Chemical structure of CFX

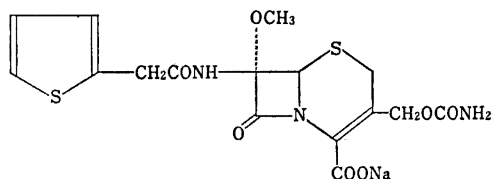
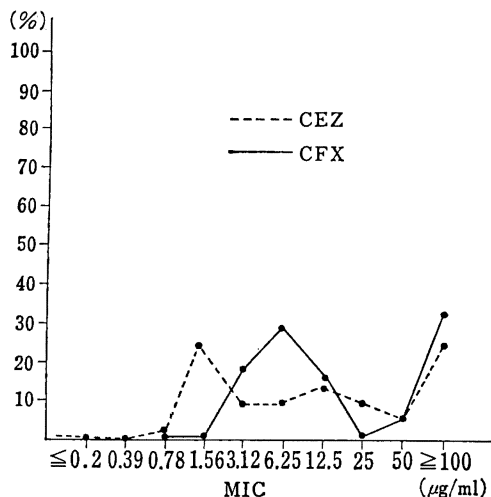


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinically isolated *E. coli* to CFX and CEZ (66 strains)



Inoculum 10^8 cells/ml, one loopful

Fig. 3 Cross sensitivity of CFX and CEZ against *E. coli* (66 strains)

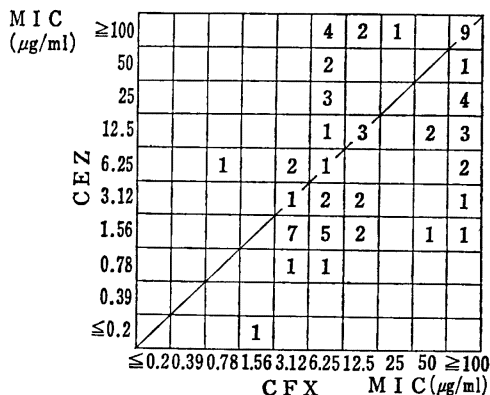
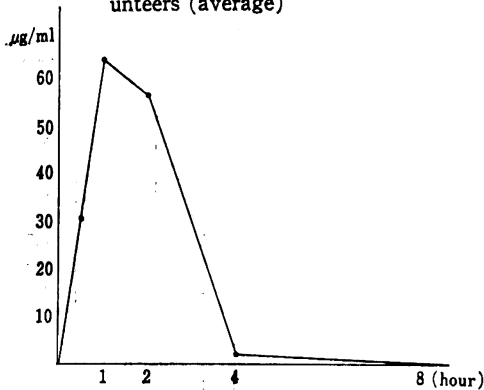


Table 1 Serum levels of CFX after intravenous 2 hr-drip infusion of 2g in healthy volunteers (average)

Hour	0.5	1	2	4	8
Case No.					
No. 1	15.5	43	55	0.5	trace
No. 2	46.5	95	60	0.7	trace
Average	31	69	57.5	0.6	trace

(μg/ml)

Fig. 4 Serum levels of CFX after intravenous 2hr-drip infusion of 2g in healthy volunteers (average)



III. 尿中排泄率

血中濃度測定症例と同一の2症例で尿中排泄率を測定した。測定方法は血中濃度と同様で結果は Table 2, Fig. 5に示すように、症例1では8時間までに68.4%, 症例2では67.9%の排泄率を認めた。

IV. 臨床使用成績

昭和51年11月から昭和52年6月までに神戸大学泌尿器科を訪れた入院患者中、合併症を伴った腎盂腎炎18例および副睾丸炎の2例を対象とした。年齢は23歳から77歳で、男14例、女6例であった。投与方法は1日2gから6gを2回に分割、点滴静注し、投与日数は2日～5日で総投与量は8～30gであった。なお効果判定基準はUTI薬効評価基準に準じた。本剤を合併症を有した18例の腎盂腎炎に使用し、著効9例、有効5例、無効4例、有効率77.8%の結果を得た。副睾丸炎2例については2例共有効であった (Table 3)。以下2, 3の代表例について述べる。

症例1 K. Y. 70歳 男, 腎盂腎炎

(膀胱腫瘍術後)

膀胱腫瘍にて膀胱部分切除、術後10日目にカテーテル留置のため、39℃の発熱を来し、本剤3g/日を5日間投与した。投与2日目から解熱し、5日目には尿中白血球も消失したので打ち切った。投与前の起炎菌は *Citrobacter freundii* >10⁵/ml で CER に感受性(+)であった。また投与後の尿培養では陰性であった (Fig. 6)。

症例2 C. A. 58歳, 女, 腎盂腎炎

(膀胱腫瘍術後)

膀胱腫瘍にて両側尿管皮膚瘻造設術後2ヵ月目、39℃以上の発熱を来し、本剤6g/日を5日間投与した。投与2日目から解熱傾向を示し、5日目には完全に解熱し

Table 2 Urinary excretion of CFX after intravenous 2hr-drip infusion of 2g in healthy volunteers (average)

Interval Case No.	0~2	2~4	4~6	6~8	Total (0~8)
No. 1	46.8	16.5	5.1	0.03	68.4
No. 2	47.5	14.9	5.5	0.04	67.9
Average	47.2	15.7	5.3	0.04	68.2

(%)

Fig. 5 Urinary excretion of CFX after intravenous 2hr-drip infusion of 2g in healthy volunteers (average)

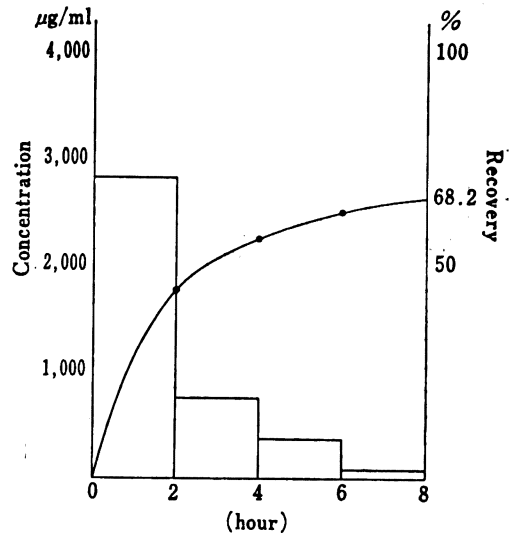


Fig. 6 Case No. 1 70y.o. (♂) Pyelonephritis

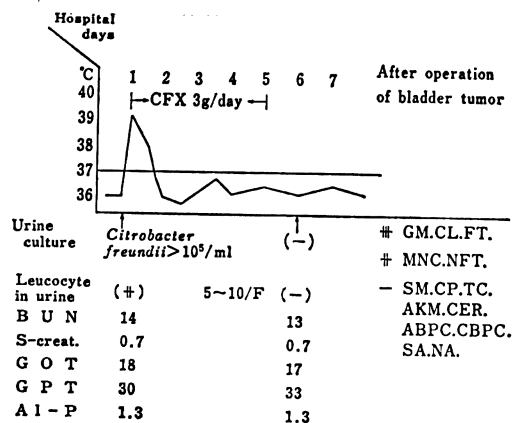


Table 3 Clinical results of CFX by intravenous drip

No.	Case	Sex	Age	Diagnosis	Causative organism		Dose of CFX		
					b	a	g/time	Time/day	Days
1	K. Y.	M	70	Pyelonephritis (after bladder tumor operation)	<i>Citrobacter f.</i> >10 ⁵	(-)	1.5	2	5
2	C. A.	F	58	" (")	<i>Serratia m.</i> >10 ⁵	(-)	3	2	5
3	B. Y.	M	68	" (after BPH operation)	<i>E. coli</i> >10 ⁵	<i>E. coli</i> >10 ⁴	2	2	5
4	Y. K.	M	42	" (after right kidney stone operation)	<i>Enterobacter</i> >10 ⁵	(-)	1	2	3.5
5	R. W.	M	73	" (after BPH operation)	<i>Pseudomonas a.</i> >10 ⁵	(-)	1	2	4.5
6	T. M.	M	49	"	<i>Serratia m.</i> >10 ⁵	<i>Serratia m.</i> >10 ⁵	2	2	2
7	H. M.	M	42	" (after right kidney stone operation)	(1) <i>E. coli</i> >10 ⁵ (2) <i>Serratia m.</i> >10 ⁵	<i>Serratia m.</i> >10 ⁵	3	2	4
8	T. T.	F	37	"	(1) <i>Klebsiella p.</i> >10 ⁵ (2) <i>Serratia m.</i> >10 ⁵	(-)	3	2	5
9	K. K.	F	46	" (after left pyeloplasty)	<i>E. coli</i> >10 ⁵	(-)	1.5	2	3.5
10	K. O.	F	23	"	<i>Proteus mirabilis</i> >10 ⁵	(-)	2	2	5
11	T. H.	M	71	" (right ureter tumor)	<i>Enterobacter</i> >10 ⁵	(-)	2	2	3
12	D. T.	M	73	" (BPH)	<i>Citrobacter f.</i> >10 ⁵	(-)	2	2	5
13	Y. T.	M	60	" (bladder tumor)	(1) <i>Strept. faecalis</i> (2) <i>P. vulgaris</i> >10 ⁵ (3) <i>P. morganii</i> (4) <i>P. rettgeri</i>	<i>Pseudomonas a.</i> >10 ⁵	2	2	3
14	F. O.	F	64	" (")	<i>Serratia m.</i> >10 ⁵	(-)	2	2	5
15	J. Y.	M	66	" (prostate cancer)	<i>Citrobacter f.</i> >10 ⁵	(-)	2	2	4
16	T. N.	M	72	" (after bladder tumor operation)	(1) <i>P. morganii</i> >10 ⁵ (2) <i>P. vulgaris</i> >10 ⁵	<i>Pseudomonas a.</i> >10 ⁵	3	2	5
17	T. K.	M	73	" (BPH)	<i>E. coli</i> >10 ⁵	(-)	1	2	4
18	Y. A.	F	32	"	<i>Enterobacter f.</i> >10 ⁵	(-)	2	2	4
※	N. M.	M	24	Epididymitis (left)			1	2	5
※	T. N.	M	77	" (right)			1	2	5

infusion in the treatment of urinary tract infection

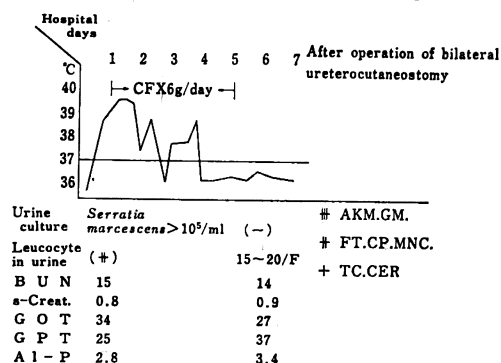
Subjective symptoms						Urine findings						Sensitivity (disk)				Side effect	Result
Pollakiuria		Miction pain		Sense of retention		Cloudiness		RBC		WBC		AKM	CER	ABPC	GM		
b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a						
Under indwelling catheter (f)						(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(#)	-	+
(f) "						(-)	(-)	(±)	(-)	(+)	(±)	(#)	(+)	(-)	(#)	-	+
+	+	+	-	+	+	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(#)	(-)	(-)	(#)	-	-
-	-	-	-	-	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(+)	(-)	(-)	(#)	GOT GPT	+
Under indwelling catheter (f)						(+)	(-)	(+)	(±)	(±)	(-)	(#)	(-)	(-)	(#)	-	+
-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	(±)	(±)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(#)	GPT	-
-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(1)(#) (2)(-)	(1)(#) (2)(-)	(1)(-) (2)(-)	(1)(#) (2)(#)	-	-
-	-	-	-	-	-	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(±)	(1)(#) (2)(#)	(-)	(1)(-) (2)(-)	(#)	-	+
Under indwelling catheter (s.f)						(+)	(-)	(±)	(-)	(+)	(±)	(#)	(+)	(+)	(#)	-	+
+	-	+	-	+	-	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(#)	(#)	(#)	(#)	-	+
+	-	-	-	-	-	(+)	(-)	(±)	(±)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(#)	-	+
Under indwelling catheter (s.f)						(+)	(-)	(±)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(#)	-	+
"						(+)	(+)	(+)	(+)	(#)	(#)	(1)(#) (2)(+) (3)(+) (4)(+)	(1)(-) (2)(-) (3)(-) (4)(-)	(1)(-) (2)(-) (3)(-) (4)(-)	(1)(#) (2)(#) (3)(#) (4)(#)	-	-
"						(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(#)	(-)	(-)	(#)	-	+
+	+	+	+	+	+	(+)	(-)	(-)	(-)	(#)	(±)	(-)	(-)	(-)	(+)	-	+
Under indwelling catheter						(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(±)	(1)(+) (2)(+)	(1)(-) (2)(-)	(1)(-) (2)(-)	(1)(#) (2)(#)	-	+
"						(+)	(-)	(±)	(-)	(+)	(-)	(#)	(+)	(+)	(#)	-	+
-	-	-	-	-	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(+)	(+)	(-)	(#)	-	+
(f)						(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					-	+
(f)						(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)					-	+

※: Reference (f): fever, (s.f): slight fever, b: before, a: after

Table 4 Overall clinical efficacy classified 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)	7	50	77.8	5	2	0	100
	2nd group (Post prostatectomy)	1	7.2		0	0	1	0
	3rd group (Upper U.T.I.)	5	35.6		3	1	1	80
	4th group (Lower U.T.I.)	1	7.2		1	0	0	100
	Sub total	14	100		9	3	2	67.3
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	2	50	22.2	0	1	1	50
	6th group (No indwelling catheter)	2	50		0	1	1	50
	Sub total	4	100		0	2	2	50
Total		18		100	9	5	4	77.8

Fig. 7 Case No. 2 58y.o. (♀) Pyelonephritis



尿中白血球も消失したので打ち切った。投与前の起炎菌は *Serratia marcescens* > 10⁵/ml で CER の感受性 disc で感受性(+)であった。また投与後の尿培養は陰性であった (Fig. 7)。

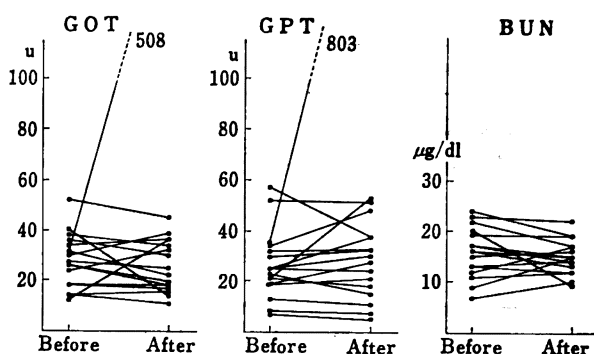
V. 副作用

臨床使用症例20例, 血中濃度測定症例2例, 計22例について注意深く観察した結果, 発疹アレルギー症状を呈した症例は認められなかったが, 血液化学検査にて1例の高度 GOT, GPT の上昇, また1例に軽度 GPT の上昇を認めるほかは総腎機能, 肝機能などに特記すべきことを認めなかった (Fig. 8)。しかし高度 GOT, GPT 上昇例においては CFX によるものかどうかは判然としなかった。

VI. 考 按

CER, CET に始まった cephalosporin 系抗生剤の進歩は近年著しいものがある。今回新しく開発された CFX は1972年米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories で開発された半合成 cephamycin 系新抗

Fig. 8 Laboratory findings



生物質である。すでに国内において1976年3月以来, 数回の研究会で検討され, 第25回日本化学療法学会総会では, 新薬シンポジウムとして取り上げられ検討された。その席上, 全国研究機関のデータをまとめ三橋が細菌学的検討を, 深谷が吸収, 排泄, 体内分布, 代謝について, 臨床的検討については大久保が内科系領域を, 大越が外科系領域を報告している。

我々も尿路感染症分離 *E. coli* 66株について検討したが, その結果は $\leq 0.2 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布しその peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ で CEZ の peak より 1~2 管程劣る結果を得た。三橋らの集計でも *E. coli* についてはその分布の peak を $6.25 \mu\text{g/ml}$ に認め, 私達の peak と同様であるが, CEZ の peak より 1 管程劣っていると報告している。また三橋らの集計によると, *Serratia marcescens* については, はほとんど全ての株が $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布するが, 本剤では半数の株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ から $50 \mu\text{g/ml}$ まで段階的に多くなっていると報告している。

つぎに腎機能正常な健康成人2人に CFX 2g を2時

間点滴静注し、血中濃度、尿中排泄率を測定した。血中濃度は静注後1時間で平均69 $\mu\text{g/ml}$ と peak に達し、2時間後には57.5 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後には0.6 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間後では痕跡程度認めた。深谷らの報告の13例平均の peak 約100 $\mu\text{g/ml}$ に比較してやや低い成績であった。いっぽう尿中排泄率について深谷らの報告によると、本剤2g点滴静注時の13例平均で6時間までに73.2%の回収率を認めているが、私達の2g点滴静注時の2例報告とはほぼ同様の成績であった。

臨床成績についてはすでに各機関からのデータを外科系で一括して大越が報告している。それによると96例の尿路感染症に使用し、著効23例、有効42例、無効31例、有効率68.4%の成績であった。我々は複雑性腎盂腎炎18例と少なく、有効率を云々できる程ではないが、著効9例、有効5例、無効4例、有効例77.8%と全国集計に比べてきわめてすぐれた成績を得た。また副腎炎2例については2例共有効であった。

起炎菌別治療効果は18例中4例が混合感染で、あまり明確なことは述べられないが、菌消失例は *E. coli* 3例中2例、*Enterobacter* 3例中3例、*Serratia marcescens* 3例中2例、*Citrobacter* 3例中3例、*Proteus mirabilis* 1例中1例、*Pseudomonas* 1例中1例の計13例(菌消失率72.2%)で、菌交代例は2例にみられた。また大越らの集計によると外科系の感染症240例中、75.2%に菌消失を認めており、我々の結果もほぼ近い値を得た。

最後に、副作用については、臨床使用症例20例、血中濃度測定症例2例の計22例について、注意深く観察した結果、1例に高度 GOT、GPT の上昇と、1例に軽度 GPT が上昇したが CFX によるものかどうかは判然と

しなかった。その他の症例については、臨床検査値の変化、発疹等の副作用は認められなかった。なお斎藤らの集計した442例についての副作用は17例3.8%でその多くは、発疹7例、消化器症状5例などであったと報告している。

結 語

1. 抗 菌 力

E. coli に対する抗菌力は CEZ よりやや劣る。

2. 血 中 濃 度

CFX 2g 点滴静注時の peak は1時間後にあり69 $\mu\text{g/ml}$ で2時間後57.2 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間後では痕跡程度認めた。

3. 尿中排泄率

CFX 2g 点滴静注時の8時間までの尿中回収率は平均68.2%でその大部分62.9%は2時間までに排泄された。

4. 臨床使用成績

18例の合併症を伴った複雑性腎盂腎炎に使用し、著効9例、有効5例、無効4例、有効率77.8%の成績を得た。副腎炎の2例も有効であった。

5. 副 作 用

1例に高度 GOT、GPT の上昇、1例に軽度 GPT の上昇を認めたがその他の症例には特記すべきことを認めなかった。

文 献

- 1) 石神襄次, 原 信二, 三田俊彦: 尿路感染症に対する Cefazolin の応用. *Chemotherapy* 18: 749~756, 1970
- 2) 第25回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム (IV) Cefoxitin. 1977
- 3) UTI 薬効評価基準第1版. 1977

CLINICAL APPLICATION OF CEFOTITIN TO URINARY TRACT INFECTIONS

HIROSHI OMAE, TAIJI KURODA, KIMIO KATAOKA, TOSHIHIKO MITA and JOJI ISHIGAMI
Department of Urology, Kobe University School of Medicine

- 1) The antimicrobial activity of cefotitin against 50 strains of clinically isolated *E. coli* was slightly inferior to that of cefazolin.
- 2) The serum concentration of cefotitin in normal volunteers following drip infusion of 2g in 2 hours reached a peak concentration of 69 $\mu\text{g/ml}$ one hour after the start of infusion followed by 52.2 $\mu\text{g/ml}$ (2 hours) and a trace (8 hours).
- 3) In the same volunteers, urinary excretion rates of 62.9% (up to 2 hours) and 68.2% (up to 8 hours) were obtained.
- 4) Cefotitin was given clinically to 20 cases of chronic complicated urinary tract infections with results of excellent in 9 cases, good in 5 and poor in 4. The effective rate was 77.8 percent.
- 5) No side effects were seen besides a remarkable elevation of both GOT and GPT in a single case, and a slight elevation of GOT in another case.