

複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin の基礎的および臨床的検討

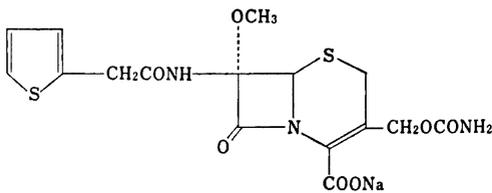
平野 学・荒木 徹・近藤捷嘉・高本 均・鎌田日出男・新島端夫*

岡山大学医学部泌尿器科学教室

新しい cephamycin 系抗生剤である Cefoxitin (以下 CFX と略す) を複雑性尿路感染症に使用したので、2, 3 の基礎的成績とともに臨床成績を報告する。

CFX (ナトリウム塩) は下記構造式を有し (Fig. 1), 分子式 $C_{16}H_{16}N_3O_7S_2Na$, 分子量 449.43, 水溶性の白色ないし淡黄白色の顆粒状の粉末である¹⁾²⁾。

Fig. 1 Structure of CFX



I. 抗菌力

尿路感染症から分離したグラム陽性球菌 6 株, グラム陰性桿菌 124 株に対する CFX の抗菌力を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従い, 10^8 及び 10^6 個接種について行なった (Table 1, 2)。また 10^8 個接種において同時に CET の抗菌力を測定し, CFX との感受性相関を検討した。

まず各種細菌に対する CFX の抗菌力をみると, 10^8 個接種では, *E. coli* 31 株中 26 株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布している。*Proteus mirabilis* では 29 株中 10 株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布する一方, 13 株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示している。また *Serratia* sp. では 31 株中 28 株が, *Pseudomonas* sp. では 20 株すべてがそれぞれ $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性である。*Staphylococcus aureus* 6 株はいずれも $3.12 \mu\text{g/ml}$ に分布した。

10^6 個接種についてみると, *Serratia* sp., *Pseudomonas* sp. 及び *Staphylococcus aureus* を除く菌種では 1~2 管程度良好な感受性を示し, なかでも *E. coli* 31 株中 29 株までが $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し強い抗菌力を示している。また *Proteus vulgaris* では 13 株中 10 株が $3.12 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の間に分布した。

つぎに 10^8 個接種において CFX と CET の感受性相関をみると, *E. coli* では CFX のほうがやや良好な感受性を示している (Fig. 2)。*Proteus mirabilis* ではほぼ同等の成績である (Fig. 3)。*Proteus vulgaris* およ

び *Serratia* sp. に対しては CET はいずれも $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であるが, CFX にはやや感受性を示す株を認める (Fig. 4, 5)。*Pseudomonas* sp. では当然のことながら両剤ともに耐性を示している (Fig. 6)。

Fig. 2 Cross resistance with CET
E. coli 31 strains
Inoculum size: 10^8 cells/ml

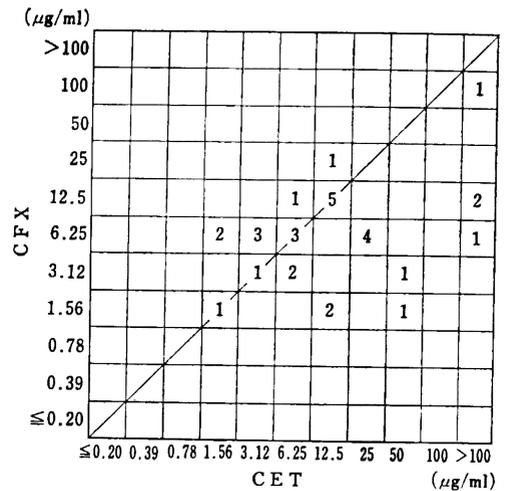
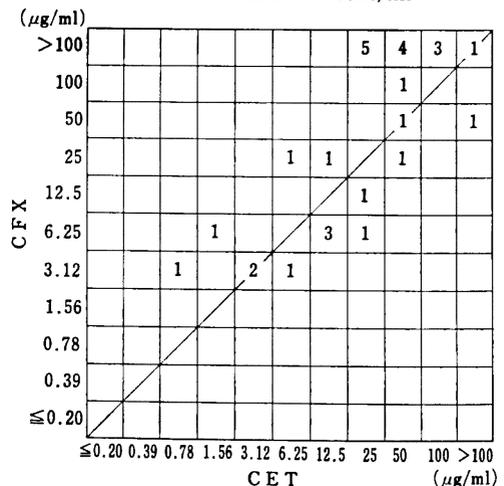


Fig. 3 Cross resistance with CET
Proteus mirabilis 29 strains
Inoculum size: 10^8 cells/ml



* 現東京大学泌尿器科教授

Fig. 4 Cross resistance with CET
Proteus vulgaris 13 strains
Inoculum size: 10^8 cells/ml

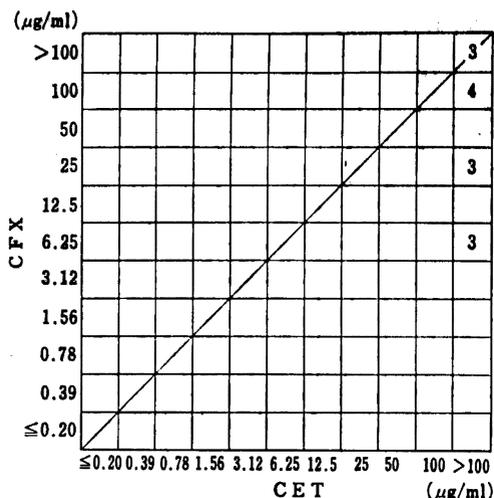


Fig. 5 Cross resistance with CET
Serratia sp. 31 strains
Inoculum size: 10^8 cells/ml

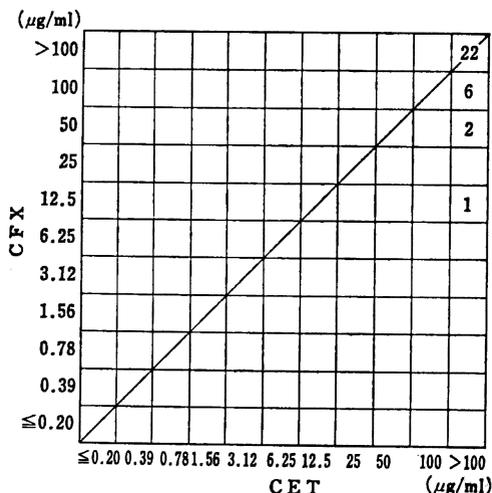


Fig. 6 Cross resistance with CET
Pseudomonas sp. 20 strains
Inoculum size: 10^8 cells/ml

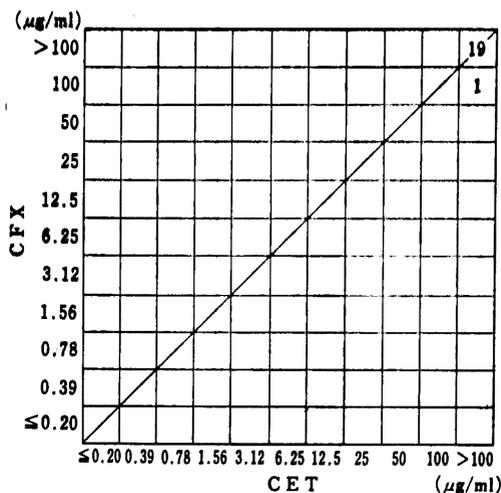
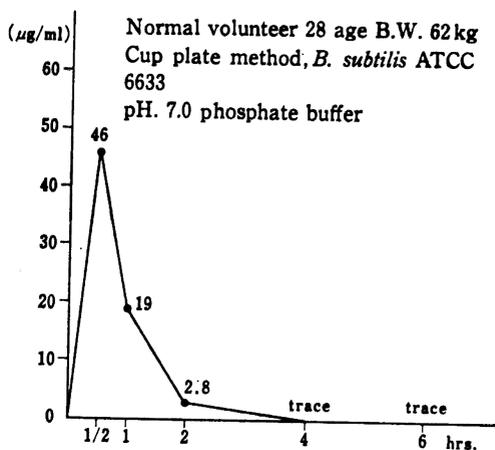


Fig. 7 Serum levels of CFX
CFX 2.0g one shot i.v.



以上の成績から、CFXは *Pseudomonas* sp. には無効であるが、*E. coli*, *Proteus* sp. などのグラム陰性桿菌及び *Staphylococcus aureus* などのグラム陽性球菌感染症の治療にある程度の臨床効果を期待できるものと思われる。

II. 血中濃度及び尿中排泄

健康成人1名に CFX 2.0g を one shot 静注し、静注後6時間までの血中濃度の推移および尿中排泄を検討した。測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした cup plate method で行なった。標準曲線は pH 7.0 phosphate buffer により作成し、検体の希釈も同一の

buffer で施行した。

血中濃度の peak は静注後30分にあり46 µg/ml であった。その後、血中濃度は急速に低下し、静注後2時間目には2.8 µg/ml となり、4時間目以降には血中から検出しえなかった (Fig. 7)。

尿中排泄量は静注後2時間までに1,450 mg, 72.5% が排泄され、6時間までには1,483 mg, 74.1% の回収率である。尿中濃度をみると、0~2時間尿では12,500 µg/ml と高い値を示している (Table 3)。

III. 臨床成績

1. 投与対象および投与方法

Table 1 MIC of CFX ($\mu\text{g/ml}$)

	No. of strains	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>Staph. aureus</i>	6				6					
<i>E. coli</i>	31			5	4	17	3	1	1	
<i>Proteus mirabilis</i>	29				5	5	1	3	2	13
<i>Proteus vulgaris</i>	13					3		3		7
<i>Serratia</i> sp.	31						1		2	28
<i>Pseudomonas</i> sp.	20									20
<i>Staph. aureus</i> 209P	1				1					
<i>Staph. aureus</i> MB 2786	1	1								
<i>E. coli</i> NIHJC 2	1					1				

Inoculum size : 10^8 cells/mlTable 2 MIC of CFX ($\mu\text{g/ml}$)

	No. of strains	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>Staph. aureus</i>	6			1	5					
<i>E. coli</i>	31	2	5	11	11	1		1		
<i>Proteus mirabilis</i>	29				9	8	2		3	7
<i>Proteus vulgaris</i>	13				4	1	5	1	1	1
<i>Serratia</i> sp.	30			1			1	1	2	25
<i>Pseudomonas</i> sp.	20									20
<i>Staph. aureus</i> 209 P	1			1						
<i>Staph. aureus</i> MB 2786	1	1								
<i>E. coli</i> NIHJC 2	1					1				

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Table 3 Urinary recovery of CFX

	Hrs.	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	0 ~ 6
	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)		12500	850	290
Urine volume (ml)		116	19	58	193
Urinary recovery (mg)		1450	16.2	16.8	1483
Urinary recovery rate (%)		72.5	0.8	0.8	74.1

Table 4 Clinical cases (pyelonephritis)

No.	Age & Sex	Diagnosis (Basic disease)	Dose g/day & days	Urinary findings before treatment			Findings after treat.		Response	Side effect
				Organisms & colony count	Pyuria	Disc sensitivity	Organisms & colony count	Pyuria		
1	52 M	Chronic pyelonephritis (Bil. renal stone)	2 × 2 & 7 days	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+	CET + CEZ +	(-)	-	Excellent	(-)
2	52 M	Chronic pyelonephritis (Urethral stricture)	2 × 2 & 6 days	<i>E. coli</i> >10 ⁵	+	CET - CEZ -	(-)	-	Excellent	(-)
3*	69 M	Chronic pyelonephritis (Bladder tumor postop.)	2 × 2 & 7 days	<i>Serratia sp.</i> >10 ⁵	+	CET - CEZ -	<i>Serratia sp.</i> 2 × 10	+	Good	(-)
4*	52 F	Chronic pyelonephritis (Neurogenic bladder)	2 × 2 & 5 days	<i>Serratia sp.</i> >10 ⁵	+	CET - CEZ -	<i>Serratia sp.</i> >10 ⁵	-	Poor	(-)

*: with catheter

CFX を投与した対象は昭和51年4月より52年3月にかけて岡大泌尿器科に入院した患者14名で、男8名、女6名、年齢は24歳から78歳、平均56.4歳である。いずれも基礎疾患を有する複雑性尿路感染症であり、その内訳は慢性複雑性腎盂腎炎4例および慢性複雑性膀胱炎10例である (Table 4, 5)。なお尿路にカテーテルを有する例は14例中6例である。

CFX の投与は原則として one shot 静注にし、1回2g を朝夕2回施行した。ただし Case No. 7, 8, 9 では1回1g を朝昼夕3回、Case No. 14 では1回2g を朝昼夕3回の投与を試みた。投与期間は5日~7日、平均5.6日で連日投与を行なった。

2. 効果判定

臨床効果の判定は UTI 研究会の慢性症における薬効評価基準³⁾に従って、著効、有効、無効の段階とした。なお効果判定日は投与日数の関係で6~8日目である。

3. 臨床効果

前述の効果判定基準に従って判定すると以下のとおりである。

慢性複雑性腎盂腎炎4例では著効2例、有効1例、無効1例であり、慢性複雑性膀胱炎10例では著効2例、有効3例、無効5例である (Table 6)。全体では14例中著効4例、有効4例、無効6例となり、著効と有効を合わせた有効率は57.1%である。なお尿路カテーテルを有する6例についてみると、著効はなく、有効2例、無効4例で、当然のことながら有効率が低くなる。

4. 細菌学的効果

CFX 投与前、尿中から分離された菌は15株であり、*Serratia sp.* が最も多く6株、ついで *E. coli*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.* 各2株、以下 *Citrobacter*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas sp.* 各1株である。

これらの分離菌と臨床効果との関係を見ると (Table 7), *Serratia sp.* 6株では著効1株、有効2株、無効3株である。*E. coli* の2株はいずれも著効であり、*Proteus sp.* 2株では有効、無効各1株、*Klebsiella sp.* 2株では著効、無効各1株である。*Enterobacter aerogenes* は1株であるが有効、*Pseudomonas sp.* の1株は当然のことながら無効であった。

分離菌の消長をみると (Table 8), *Serratia sp.* 6株中で陰性化1株、減少2株、菌交代2株、不変1株となり、*E. coli* の2株はいずれも陰性化した。*Proteus sp.* 2株では減少、菌交代各1株、*Klebsiella sp.* 2株では陰性化、菌交代各1株となった。*Citrobacter*, *Enterobacter aerogenes* 各1株は菌交代、*Pseudomonas sp.* の1株は不変であった。菌交代を陰性化に含めた細菌の消失率についてみると15株中10株、66.7%である。

Table 5 Clinical cases (cystitis)

No.	Age & Sex	Diagnosis (Basic disease)	Dose g/day & days	Urinary findings before treatment		Findings after treat.		Response	Side effect
				Organisms & colony count	Pyuria	Disc sensitivity	Organisms & colony count		
5	24 F	Chronic cystitis (Vagino-perineal plasty postop.)	2 × 2 & 5 days	<i>Serratia</i> sp. >10 ⁵	+	CET - CEZ -	(-)	Excellent	(-)
6	24 M	Chronic cystitis (Rt. renal tumor)	2 × 2 & 7 days	<i>Serratia</i> sp. 4 × 10 ⁴	++	CET - CEZ -	<i>Pseudomonas</i> sp. 1.1 × 10 ³	Poor	(-)
7	75 M	Chronic cystitis (Bladder neck sclerosis)	1 × 3 & 5 days	<i>Serratia</i> sp. >10 ⁵	+	CET - CEZ -	<i>E. aerogenes</i> <i>Strept. faecalis</i> 4 × 10 ⁴	Poor	(-)
8*	78 M	Chronic cystitis (Prostatic cancer)	1 × 3 & 5 days	<i>Citrobacter</i> <i>Proteus</i> sp.) 10 ⁵	++	CET (-)	<i>Pseudomonas</i> sp. 10 ⁵	Poor	(-)
9*	60 M	Chronic cystitis (BPH postop.)	1 × 3 & 5 days	<i>Klebsiella</i> sp. 10 ⁵	+	CET + CEZ ++	GNB 10 ⁵	Poor	(-)
10	51 F	Chronic cystitis (Uterine cancer, irradiation)	2 × 2 & 6 days	<i>Klebsiella</i> sp. 10 ⁵	+	CET - CEZ ++	(-)	Excellent	(-)
11	56 F	Chronic cystitis (Vesico-vaginal fistula)	2 × 2 & 5 days	<i>Proteus</i> sp. 10 ⁵	++	CET - CEZ -	<i>Proteus</i> sp. 3 × 10 ²	Good	(-)
12*	56 F	Chronic cystitis (Vesico-vaginal fistula postop.)	2 × 2 & 5 days	<i>Pseudomonas</i> sp. 10 ⁵	+++	CET - CEZ -	<i>Pseudomonas</i> sp. 10 ⁵	Poor	(-)
13*	70 F	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	2 × 2 & 5 days	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁵	+	CET - CEZ -	<i>Pseudomonas</i> sp. 10 ⁵	Good	(-)
14	70 M	Chronic cystitis (BPH postop.)	2 × 3 & 6 days	<i>Serratia</i> sp. 10 ⁵	++	CET - CEZ -	<i>Serratia</i> sp. 7 × 10	Good	(-)

*: with catheter

Table 6 Clinical results

Diagnosis \ Response	Excellent	Good	Poor	Total
Chronic complicated pyelonephritis	2	1	1	4
Chronic complicated cystitis	2	3	5	10
Total	4	4	6	14

Table 7 Correlation between isolated organisms and clinical effects

Organisms \ Response	Excellent	Good	Poor	Total
<i>Serratia</i> sp.	1	2	3	6
<i>E. coli</i>	2			2
<i>Proteus</i> sp.		1	1	2
<i>Klebsiella</i> sp.	1		1	2
<i>Citrobacter</i>			1	1
<i>E. aerogenes</i>		1		1
<i>Pseudomonas</i> sp.			1	1
Total	4	4	7	15

Table 8 Bacteriological results

Organisms	Eliminated	Suppressed	Replaced	Unchanged	Total
<i>Serratia</i> sp.	1	2	2	1	6
<i>E. coli</i>	2				2
<i>Proteus</i> sp.		1	1		2
<i>Klebsiella</i> sp.	1		1		2
<i>Citrobacter</i>			1		1
<i>E. aerogenes</i>			1		1
<i>Pseudomonas</i> sp.				1	1
Total	4	3	6	2	15

Table 9 Correlation between disc sensitivity of organisms to CET and clinical results

Disc sensitivity to CET \ Response	Excellent	Good	Poor	Total
+++				
++				
+	1		1	2
-	3	4	6	13
Total	4	4	7	15

Table 10 Correlation between disc sensitivity of organisms to CEZ and clinical results

Disc sensitivity to CEZ \ Response	Excellent	Good	Poor	Total
	+++			
++	2		1	3
+				
-	2	4	4	10
Total	4	4	5	13

つぎに分離菌に対する CET の disc 感受性と臨床効果との関係を見ると (Table 9), disc 感受性 (+) 以上で, 臨床的に著効あるいは有効であったものは 1 株, 感受性 (-) で臨床的に無効であったものは 6 株である。CET の disc 感受性と臨床効果の一致は 15 株中 7 株, 46.7% である。

また分離菌に対する CEZ の disc 感受性と臨床効果との関係を見ると (Table 10), disc 感受性 (+) 以上で, 臨床的に著効あるいは有効であったものは 2 株, 感受性 (-) で臨床的に無効であったものは 4 株である。CEZ の disc 感受性と臨床効果の一致は 13 株中 6 株, 46.2% である。

一方, CET 感受性 (-) でありながら臨床的に著効あるいは有効であったものは 7 株, CEZ 感受性 (-) でありながら臨床的に著効あるいは有効であったものは 6 株である。

今回の検討では, CET 及び CEZ の disc 感受性成績と CFX の臨床効果とは一致する割合が比較的低率であり, これは疾患自体の難治度, 投与量などにもよると考えられる。しかし CET, CEZ に感受性 (-) でありながら CFX の投与により臨床的效果を得られた症例の少ないことは注目されることである。

5. 副作用

CFX 投与前後に血液像, BUN, GOT, GPT, Al-P を検討した (Table 11)。血液像では著しい変化はなく, 白血球数の減少例は異常高値から正常に復したのみである。BUN でもとくに変化を認めなかった。血清トランスアミナーゼ値及び Al-P においても異常高値を示したものはなかった。なお, 本剤投与前に血清トランスアミナーゼ値が高値であった症例 (No. 2, 10) では, 投与後はほぼ同程度の数値かあるいは下降傾向を示した。

また発疹, 発熱, ショックなどのアレルギー症状を認めた例はなかった。

結 語

1) 臨床分離菌について CFX の抗菌力を測定した。10⁸個接種では, *E. coli* 31株中26株が 6.25 µg/ml 以下に分布し強い抗菌力を示した。10⁶個接種では, *Serratia* sp., *Pseudomonas* sp. および *Staphylococcus aureus* を除く菌種において, 1~2 管程度良好な感受性となり, *Proteus vulgaris* 13株中10株が 3.12~12.5 µg/ml の間に分布した。10⁸個接種における CFX と CET の感受性相関をみると, *E. coli* では CFX のほうがやや良好な感受性を示し, *Proteus mirabilis* ではほぼ同等の成績であった。*Pseudomonas* sp. に対する CFX の抗菌力はいずれも 100 µg/ml 以上の耐性であった。

2) 健康成人 1 名に CFX 2.0 g を one shot 静注し血中濃度を測定した。静注後 30 分に peak を認め 46 µg/ml であった。

3) 血中濃度を測定した同一例で, 尿中排泄を測定した。6 時間までに 1,483 mg, 74.1% の回収率であった。

4) 複雑性尿路感染症 14 例に CFX を投与した。14 例中著効 4 例, 有効 4 例, 無効 6 例であった。菌交代を陰性化に含めた細菌の消失率は 15 株中 10 株, 66.7% であり, 基礎疾患を有する複雑性尿路感染症にも有用な薬剤と考えられた。

5) 副作用では, 発疹, 発熱, ショックなどのアレルギー症状は認めなかった。また臨床血液検査でも本剤投与によると思われる異常値を認めた例はなかった。

文 献

- 1) CFX 参考資料: Cefoxitin 研究会
- 2) 新薬シンポジウム IV, Cefoxitin. 第 25 回日本化学療法学会総会, 岐阜, 1977
- 3) 大越正秋等: UTI 薬効評価基準 (第 1 版)。第 25 回日本化学療法学会総会, 岐阜, 1977

Table 11 Laboratory findings

No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb (g/dl)		BUN (mg/dl)		GOT (u.) Karmen u.		GPT (u.) Karmen u.		Al-P (u.) Bessey-Lowry u.	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	398	381	8900	9400	12.3	11.9	20	20	27	27	31	12	2.7	2.9
2	429	453	10700	8500	13.1	13.3	10	10	35	25	58	36	3.5	3.2
3	262	281	7500	7000	7.9	8.3	15	16	23	11	10	5	2.0	2.0
4	510	480	16500	9600	15.1	14.2	9	6	13	13	6	9		
5	460	458	8900	11400	14.9	15.2	9	9	20	19	16	25	1.8	1.6
6	328	348	8600	10100	8.9	9.2	9	9	29	33	9	8	1.8	2.6
7	368	361	7600	6400	12.1	11.9	21	28	29	25	17	17	1.5	1.9
8	439	464	5300	7700	13.1	13.7	17	14	11	12	4	6	2.5	2.7
9	406	406	10500	7500	11.6	11.6	15	13	16	17	15	10	2.1	2.0
10	378	380	5800	5200	11.7	11.8	19	12	42	41	59	54	2.0	2.3
11	463	447	5900	6600	14.6	13.7	16	14	14	15	11	11	2.0	1.5
12	409	392	8700	7600	12.6	12.1	14	11	15	20	11	16	1.5	1.6
13	367	385	12200	7800	12.8	13.2	10	9	15	26	17	12	1.6	2.1
14	485	504	6700	7400	15.1	15.7	16	17	23	25	30	34	1.9	2.5

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOXITIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

MANABU HIRANO, TOHRU ARAKI, KATSUYOSHI KONDO, HITOSHI TAKAMOTO,
HIDEO KAMATA and TADAO NIJIMA*

Department of Urology, Okayama University Medical School

1) Minimal inhibitory concentrations of CFX were determined by plate dilution method on 130 strains isolated from urinary tract infections. At 10^8 inoculum size, 26 of 31 strains of *E. coli* were inhibited at a concentration of $6.25 \mu\text{g/ml}$ or less. At 10^6 inoculum size, 10 of 13 strains of *Proteus vulgaris* were inhibited at a concentration of $3.12\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$. Antibacterial activities of CFX against clinically isolated *E. coli* and *Proteus vulgaris* were rather stronger than CET, but those against clinically isolated *Proteus mirabilis* were the same as CET. *Pseudomonas* species were resistant to CFX.

2) In a case with normal renal function, the blood level reached the maximum ($46 \mu\text{g/ml}$) 30 minutes after one shot intravenous administration of CFX 2.0g, decreased rapidly thereafter, and the urinary recovery rate was 74.1% within 6 hours.

3) Fourteen cases with complicated urinary tract infections were treated with CFX. Excellent or good results were obtained in 8 cases. Ten of 15 organisms isolated before the administration of CFX were eradicated by the administration of CFX.

4) Side effects were not observed in this series.

* Present Address, Professor of Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo.