

複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin の使用経験

神田 定・尾本 徹男

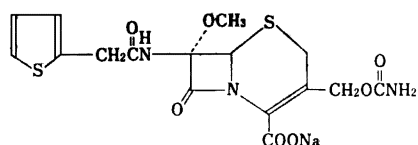
九州厚生年金病院泌尿器科

熊沢 浄一・百瀬 俊郎

九州大学医学部泌尿器科

新 cephamycin 系抗生剤である Cefoxitin は Fig. 1 のような構造を有し、 β -ラクタム環を骨格とするところはペニシリン系およびセファロスポリン系抗生剤と類似している。しかし耐性菌の産生する β -lactamase に極めて抵抗性であることが認められており¹⁾、現在治療に困惑する複雑性尿路感染症に対して有用性が期待される。また基礎的研究により吸収、排泄、代謝などセファロスポリン系抗生剤と大差なく、安全性も確認されている¹⁾。われわれも本剤の提供を受け、複雑性尿路感染症に対する臨床効果と副作用を検討したのでその成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CFX



Sodium cefoxitin

Molecular formula : $C_{16}H_{16}N_3O_7S_2Na$

Molecular weight : 449.43

I. 投与対象および投与方法

昭和51年7月から昭和52年7月までの九州大学泌尿器科および九州厚生年金病院泌尿器科入院の尿路感染症患者でとくに複雑性尿路感染症を対象とした。性別は男13例、女7例で年齢は29才から83才までに分布している。投与方法は原則として5%ブドウ糖液使用による2.0g静注または点滴静注、朝夕2回、5日間連続であるが、1症例(症例4)に3.0g、朝夕2回、6日間連続投与を行なった。

II. 臨床効果判定基準

臨床効果判定はUTI研究会作成によるUTI薬効評価基準の慢性症における薬効評価基準²⁾に準じて行なった。

III. 成績

投与20症例の詳細はTable 1に示すとおりであり、結果はTable 2のように著効2例、有効9例、無効9例で有効率55%であった。しかしCFXは基礎的研究により *Pseudomonas* に対し抗菌力を有しないことが

判明しており、これらを除外すると有効率74%となる。

細菌学的効果はTable 3のとおりで尿中分離株23株中消失6株(26%)存続11株(48%)交代6株(26%)であった。これら分離株は弱毒性耐性菌が大半で感受性テストは、CEZ, CET に対しほとんど陰性であった。とくに *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* をあわせると14株(61%)の過半数を占め、複雑性尿路感染症の特異性を反映している。*Proteus*, *Serratia* を起炎菌としたものは7例であったが6例が著効ないし有効で、無効1例は *Pseudomonas* に交代していた。この結果からCFXの複雑性尿路感染症に対する有用性をうかがい得る。ただCFXが *Pseudomonas* に対し抗菌力を有しないため *Pseudomonas* への菌交代あるいは増殖を来す危険性があり、このことには常に留意しておく必要がある。

IV. 副作用

投与症例中血管痛、消化器症状を訴えるものはなかったが、アレルギー症状であるジンマ疹を1例認めた(症例1)。しかし注射直後一過性で処置せずして消失したため投与中止するほどのことはなかった。投与前後の血液所見はTable 4に示すとおりで、1例にのみGOT, GPT上昇を認めた(症例6)。本症例は本剤投与終了後5日目には正常化している。他症例には著変を認めなかった。結局投与20症例中、本剤投与による異常は一過性ジンマ疹1例、GOT, GPT一過性上昇1例の計2例であった。

V. 考 按

抗生剤の発達は感染症治療面で望ましいことに違いないが、一方では耐性菌の発生を促進し、より有効な抗生剤の登場を必要とするようになる。ペニシリン、セファロスポリン系抗生剤が化学療法に画期的な貢献をしたことは万人の認めるところである。しかし β -lactamase を産生する耐性菌に対して従来の β -ラクタム抗生剤は無力である。これは β -lactamase が基本構造である β -ラクタム環の加水分解を触媒し抗生剤を不活性化するためである³⁾。

近年これら耐性菌に有効なアミノ配糖体抗生剤の開発が盛んであり、臨床面に適用されているが、周知のように毒性の面で問題が残されている。とくに泌尿器科尿路感染症は基礎疾患を合併することが多く、少なからず腎

Table 1 Clinical effects

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Catheter	Isolated organism	
						Strain	Count
1	50	♂	Chronic cystitis	Lt. ureter tumor (post op.)	(-)	<i>Serratia</i> ↓ (-)	10 ⁵
2	29	♀	Chronic pyelonephritis	Bil. renal stone	(-)	<i>E. coli</i> ↓ (-)	10 ⁴
3	69	♂	Chronic cystitis	Prostatic cancer	(-)	<i>Acinetobacter</i> ↓ <i>Acinetobacter</i>	10 ⁵ 10 ³
4	79	♂	Chronic cystitis	Diabetes mellitus Prostatic hypertrophy (post op.)	(-)	<i>Serratia</i> ↓ <i>Serratia</i>	10 ⁵ 10 ³
5	68	♂	Chronic cystitis	Prostatic cancer	(-)	<i>Proteus mirabilis</i> ↓ (-)	10 ⁷
6	65	♀	Chronic pyelonephritis	Bil. ureterostomy Uterus cancer	(+)	<i>Proteus morganii</i> } <i>Proteus rettgeri</i> } ↓ (-)	10 ⁷
7	75	♂	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy (post op.)	(-)	<i>Serratia</i> ↓ <i>Serratia</i>	10 ⁷ 10 ³
8	62	♀	Chronic cystitis	Bladder tumor	(-)	<i>Staph. aureus</i> ↓ <i>Staph. aureus</i>	10 ⁴ 10 ³
9	70	♂	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy (post op.)	(-)	<i>E. coli</i> ↓ <i>E. coli</i>	10 ⁴ 10 ³
10	83	♀	Chronic pyelonephritis	Bil. ureterostomy Bladder tumor	(+)	<i>Proteus morganii</i> ↓ (-)	10 ⁷
11	66	♀	Chronic cystitis	Neurogenic bladder Bladder stones	(-)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ <i>Staph. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ³
12	55	♀	Chronic pyelonephritis	Bil. renal stone Lt. silent kidney Rt. nephrostomy	(+)	<i>Ps. aeruginosa</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁵
13	60	♂	Chronic cystitis	Cancer of penis (post op.)	(+)	<i>Ps. aeruginosa</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁴
14	67	♀	Chronic pyelonephritis	Bil. uretero cutaneostomy Cancer of uterus	(+)	<i>Ps. aeruginosa</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶
15	76	♂	Chronic cystitis	Prostatic cancer (post op.)	(-)	<i>Ps. aeruginosa</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷
16	66	♂	Chronic cystitis	Neurogenic bladder	(+)	<i>Proteus morganii</i> } <i>Proteus vulgaris</i> } ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷
17	81	♂	Chronic cystitis	Bladder neck sclerosis	(+)	<i>Citrobacter freundii</i> } <i>Enterobacter cloacae</i> } ↓ <i>Streptococcus</i> sp.	10 ⁷ 10 ⁴
18	66	♂	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy (post op.)	(-)	<i>Flavobacterium</i> sp. ↓ <i>Flavobacterium</i> sp.	10 ³ 10 ⁴
19	65	♂	Chronic cystitis	Prostatic cancer (post op.)	(-)	<i>Chromo. lividum</i> ↓ <i>Flavobacterium</i> sp.	10 ⁵ 10 ⁵
20	71	♂	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	(+)	<i>Ps. cepacia</i> ↓ <i>Ps. cepacia</i>	10 ⁷ 10 ⁶

with cefoxitin

Sensitivity						WBC in urine	Dosage of cefoxitin			Route	Clinical effect	Side effect	Pre-treatment (Effectiveness)
Disk		MIC (10 ⁶ /ml)					Daily dose (g×times)	Dura- tion (day)	Total dose (g)				
CET	CEZ	CFX	CET	CEZ	ABPC								
-	-					(+)↓(-)	2.0×2	5	20	I.V.	Excellent	Urticaria (transient)	(-)
						(+)↓(-)	2.0×2	5	20	I.V.	Excellent	(-)	(-)
-	-					(+)↓(-)	2.0×2	5	20	I.V.	Good	(-)	CEX (poor)
-	-					(#)↓(+)	3.0×2	6	36	D.I.	Good	(-)	CEX, PA, CL (poor)
-	-					(#)↓(+)	2.0×2	5	20	I.V.	Good	(-)	(-)
-	-	12.5	>1600	>1600	>1600	(#)↓(+)	2.0×2	5	20	I.V.	Good	GOT ↑ GPT ↑ (transient)	CEX (poor)
-	-	800 400	>1600 >1600	>1600 >1600	800 800	(#)↓(+)	2.0×2	5	20	I.V.	Good	(-)	CEX, CER (poor)
+	+	400 400	25 25	25 25	0.8 0.8	(#)↓(±)	2.0×2	5	20	I.V.	Good	(-)	(-)
+	+	3.2 3.2	6.3 12.5	3.2 3.2	800 800	(#)↓(±)	2.0×2	5	20	I.V.	Good	(-)	(-)
-	-	12.5	1600	400	>1600	(#)↓(±)	2.0×2	5	20	D.I.	Good	(-)	(-)
+	+	1.56 12.5	1.56 3.13	3.13 6.25	25 1.56	(#)↓(±)	2.0×2	5	20	D.I.	Good	(-)	(-)
-	-	>1600 >1600	>1600 >1600	>1600 >1600	>1600 >1600	(#)↓(#)	2.0×2	5	20	D.I.	Poor	(-)	CEX (poor)
-	-	>1600 >1600	>1600 >1600	>1600 >1600	>1600 >1600	(#)↓(#)	2.0×2	5	20	I.V.	Poor	(-)	CBPC, AMPC (poor)
-	-	>1600 >1600	>1600 >1600	>1600 >1600	>1600 >1600	(+)↓(+)	2.0×2	5	20	D.I.	Poor	(-)	
-	-	>1600 >1600	>1600 >1600	>1600 >1600	>1600 >1600	(#)↓(#)	2.0×2	5	20	I.V.	Poor	(-)	(-)
-	-	25 400 >1600	>1600 >1600 >1600	800 >1600 >1600	400 800 >1600	(#)↓(#)	2.0×2	5	20	D.I.	Poor	(-)	(-)
-	-	6.25 800 200	50 1600 50	12.5 400 50	12.5 200 3.13	(#)↓(+)	2.0×2	5	20	D.I.	Poor	(-)	(-)
-	-	400 100	>1600 >1600	>1600 >1600	>1600 >1600	(#)↓(#)	2.0×2	5	20	I.V.	Poor	(-)	(-)
-	-	100 200	>1600 >1600	>1600 >1600	>1600 >1600	(#)↓(#)	2.0×2	5	20	I.V.	Poor	(-)	(-)
-	-					(#)↓(+)	2.0×2	5	20	D.I.	Poor	(-)	(-)

機能障害を伴っているため、毒性の強い薬剤使用にあたっては神経をすりへらすことが多い。このような現状で毒性の低いかつ耐性菌に有効な薬剤の出現を期待するところであったが、cephamycin C 系の新規抗生剤である Cefoxitin はその任にかなう薬剤と思われる。抗菌力評価では従来の β -ラクタム系抗生剤が非力とされる *Serratia*, indole-positive *Proteus* に高い抗菌力を有し、CEZ, CET 耐性の *E. coli*, *Pr. mirabilis* にも有効である⁴⁾。今回のわれわれの治験でも *Serratia*, *Proteus* は7例中6例に著効ないし有効であった。その MIC も Table 1 に示したとおりで CEZ, CET, ABPC より優れている。しかし本剤は *Pseudomonas*, *Enterobacter* に対しては無力であり、Gram-positive bacteria に対し CEZ, CET より幾分抗菌力が落ちるようである⁵⁾。Table 1 のとおり無効例は *Pseudomonas* が多く *Flavobacterium* などの Gram-negative bacteria を起炎菌とするものがみられる。

Table 2 Clinical results of CFX

Disease	Excellent	Good	Poor	Total
Complicated UTI	2	9	9	20

Effective ratio: 55%

(Effective ratio excluding *Pseudomonas* infections: 74%)

今回の治験から本剤は耐性菌に有効であり、かつ安全性も高く臨床的に有用であると感じたが *Pseudomonas*, *Enterobacter* に無力な点が問題であり、これら菌種の活動の機会を与える可能性もある。本治験では *Proteus* が *Pseudomonas* に交代した1例(症例16)があったが、少数例とはいえ充分注意すべきことである。使用上これらの点を考慮しておけば本剤の耐性菌感染症に対する有用性は評価にあたいするものと思われる。

ま と め

- 1) 九州大学および九州厚生年金病院泌尿器科入院患者で複雑性尿路感染症を有する20例に Cefoxitin (CFX) を投与した。
- 2) 投与方法は原則として2.0g 静注または点滴静注朝夕2回5日間連続であるが1例に3.0g 朝夕2回6日間連続投与した。
- 3) 結果は著効2例、有効9例、無効9例で有効率55%であった。ただし *Pseudomonas* を除外すれば有効率74%となる。とくに *Serratia*, *Proteus* は7例中6例が有効例であった。
- 4) 細菌学的には23株中消失6株(26%) 存続11株(48%) 交代6株(26%) で、*Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas* が合計14株(61%) と過半数を占めた。
- 5) 副作用は一過性じんま疹1例と GOT, GPT の一過性上昇1例の2例であった。

Table 3 Bacteriological results of CFX classified by organisms

Organisms	Disappeared	Persisted	Colonized	Total
<i>E. coli</i>	1	1		2
<i>Proteus mirabilis</i>	1			
<i>Proteus morganii</i>	2		1	6
<i>Proteus rettgeri</i>	1			
<i>Proteus vulgaris</i>			1	
<i>Serratia</i>	1	2		3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		4		5
<i>Pseudomonas cepacia</i>		1		
<i>Acinetobacter</i>		1		1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			1	1
<i>Citrobacter freundii</i>			1	1
<i>Enterobacter cloacae</i>			1	1
<i>Staphyrococcus aureus</i>		1		1
<i>Flavobacterium</i> sp.		1		1
<i>Chromobacterium lividum</i>			1	1
Total	6	11	6	23

Table 4 Laboratory findings before and after administration of cefoxitin

Case No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		*GOT (in.u/ml)		*GPT (in.u/ml)		*Al-P (mu/ml)	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	389	418	12.0	12.8	11100	8400	10	19	1.4	1.1	28	23	23	22	60	52
2		471		16.0		6700	18	14	1.0	0.9	23	15	38	25	63	70
3	374	396	11.7	12.1	4000	6100	14	14	1.0	1.0	30	25	20	25	45	60
4	391	400	12.1	12.4	5600	6800	13	18	1.0	1.1	32	20	28	30	70	80
5	328	348	11.3	11.2	10000	9000	11	11	0.7	1.1	21	21	9	9	6	6
6	417	402	11.9	12.8	6500	7500	13	19	1.0	1.5	22	38	13	40	3	3
7	395		12.2		5800		22		1.2		28		10			
8	394	391	12.2	12.2	6100	6200	12	13	1.0	1.1	20	20	11	12	3	3
9	321	322	10.1	10.0	8900	5200	15	15	1.0	1.1	31	29	12	20	4	5
10	324	340	10.0	10.6	16100	14500	17	13	0.9	0.9	21	21	12	10	10	11
11	388	352	12.4	11.3	6600	6300	17	12	0.6	0.6	18	20	13	11	10	8
12	379	341	11.8	10.5	12300	8000	16	16	1.9	0.8		26		9		6
13	377	362	10.2	10.5	7900	7000	13	13	0.7	1.0	18	20	8	9	6	7
14	322	294	10.5	9.5	9700	12000	11	11	0.9	0.9	10	25	4	16	5	7
15	324	368	9.0	10.2	7300	9000	17	16	0.9	1.0	19	23	9	9	19	21
16	393	361	12.2	11.0	12200	6400	14	11	0.9	0.4	20	25	7	16	7	8
17	355	370	11.9	12.3	7100	6100	12	10	0.9	0.7	16	18	4	4	6	5
18	338	338	10.8	10.7	7100	9000	17	10	1.0	1.0	30	19	10	10	4	5
19	331	335	10.5	10.7	10200	8300	14	18	1.0	1.0	25	30	11	18	4	5
20	427	408	13.6	13.0	7500	9700	17	11	0.8	0.9	21	22	15	18	9	7

b: before , a: after
• No. 1~ 4 GOT, GPT, Al-P : international unit
 No. 5~20 { GOT, GPT : Reitman-Frankel unit
 { Al-P : K-A unit

文 献

1) 真下啓明：第25回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムIV，Cefoxitin。岐阜，1977

2) 河田幸道：第25回日本化学療法学会総会，尿路感染症における薬効評価について。岐阜，1977

3) 山岸三郎：耐性菌の知識。Clinician No. 247：44~49，1976

4) UNE, T. & S. MITSUHASHI: Antimicrobial evaluation of cefoxitin: a new semisynthetic cephamycin. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 27 (1): 89~93, 1977

CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SADAMU HIEDA, TETSUO OMOTO

Department of Urology, Kyushu Pension Hospital

JOICHI KUMAZAWA and SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

- 1) Cefotaxime (CFX) was administered to 20 in-patients with complicated urinary tract infection diagnosed by the Departments of Urology of Kyushu University and of Kyushu Pension Hospital.
- 2) Daily dose of 4.0g was administered by intravenous bolus or drip infusion for 5 days.
- 3) Clinical outcome was excellent in 2, good in 9 and poor in 9 cases which gave an overall efficacy rate of 55%, 74% when *Pseudomonas* infections were excluded.
- 4) Bacteriologically, 23 strains were isolated, and the following results were obtained; eradicated in 6, persisted in 11 and colonized in 6. It was noted that a majority of organisms isolated were from the genera of *Proteus*, *Pseudomonas* and *Serratia*.
- 5) No side effects were observed except a case of transient urticaria and a case of transient elevation of GOT and GPT.