

複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin の臨床的検討

境 優一・江藤耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

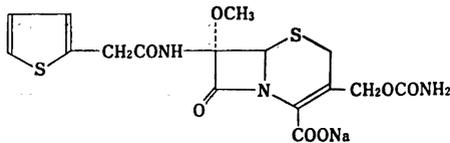
泌尿器科領域においては、術後感染予防の目的および、尿路感染症の治療として、penicillin 系薬剤、cephalosporin C 系薬剤が、第一次選択剤として、最も多く用いられている。

近年、尿路感染症における尿中分離菌の様相は、年次変遷しており、とくに複雑性尿路感染症においては、弱毒耐性菌の台頭が著しい。

これら弱毒耐性菌は、 β -lactamase を産生することが多く、とくに、*Klebsiella*, *Enterobacter*, indole positive *Proteus* 等は、種特異的 β -lactamase を有することが知られている。

Cefoxitin (CFX) は、米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories により開発され、1972年に発表された新規の化合物で、化学構造上セファロスポラン酸の7位にメトキシ基を持つことで、従来の cephalosporin C系と異なる cephamycin 系の新抗生物質とされている。以下そのナトリウム塩の構造式を示す (Fig. 1)。

Fig. 1 Structure of cefoxitin



以上の様な構造をもつため、cefoxitin は、他に例をみない強い β -lactamase 抵抗性をもち、抗菌スペクトラムが拡がり、*Serratia*, indole positive *Proteus*, *Bacteroides fragilis*, 他剤耐性 *E. coli*, などに有効であるといわれている¹⁾²⁾³⁾。

今回、我々は、複雑性尿路感染症に対して、本剤を投与し、その臨床効果について検討する機会を得たので報告する。

I. 治験方法

1. 対象症例

久留米大学泌尿器科入院患者17名を対象として、CFX を投与した。

対象疾患は、すべて尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、内わけは、慢性膀胱炎13例、慢性腎盂腎炎4例であった。

年齢は、21歳～83歳で、性別は、男性10例、女性7例であった。

2. 投与方法

投与方法は、全例統一し、1回2gを5%糖液に溶解し、朝夕2回静注、連続5日間投与とした。

3. 治療効果判定

効果判定に際しては、対象疾患が複雑性尿路感染症であり、臨床症状を欠くことが多いため、尿中白血球、尿中細菌の2項目について検索し、2項目共に改善の認められたものを著効、1項目のみ改善の認められたものを有効、2項目共に改善の認められなかったものを無効として判定した。

4. 薬剤感受性テスト

感受性検索に対して、ディスク法としては、CET, CEZ は3濃度法にて、CFX は1濃度法にて行なった。

また、起炎菌、投与後検出菌に対して MIC 測定を行なった。

測定に際しては、接種菌量を 10^8 /ml とし、化学療法学会基準に従った。

5. 副作用検索

副作用については、投与前後の自覚症状の問診と共に、血液一般、血液生化学的検索を行なった。

II. 使用成績ならびに考案

1. 臨床効果

Cefoxitin 投与17症例中、著効7例、有効2例、無効8例であり、有効率は、52.9%であった。

各症例の詳細は、Table 1 に示すとおりである。

疾患別効果についてみると、Table 2 に示すとおり、慢性膀胱炎では、13例中著効7例、無効6例で、有効率53.8%であり、慢性腎盂腎炎では、4例中、有効2例で、有効率50%であった。

また、これをカテーテル留置例と非留置例とに分けてみると、留置例では、8例中6例が無効であった。

この中で特に症例2, 10, 11, 15は長期カテーテル留置例であり、host-parasite-drug-relationship の面からみて、無効となっても充分うなずける症例であった。

これに対して、非留置例では、9例中8例に効果があり、これは、複雑性尿路感染症に対する効果としては、とくに優れた成績である。

このことから本薬剤は、基礎疾患の程度が、比較的軽症な複雑性尿路感染症に対しては、十分な効果が期待出来るものと考えられる。

Table 1 Effect of CFX in urinary tract infections

No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying diseases	Dosis		Administra- tion methods	Urinary findings before treatment			Urinary findings after treatment			Clinical effect	Side effect	Catheter with (+) or without (-)
					Daily dose (g×times)	Duration (days)		WBC (/mm ³)	Causative organisms	MIC*	WBC (/mm ³)	Causative organisms	MIC*			
1	68	M	Chronic cystitis	Hypertrophy of the prostatic gland	2 × 2	5	I.V.	30-40	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	100†	1-2	(-)	Excellent	(-)	(+)	
2	45	F	Chronic cystitis	Vesicovaginal fistula	2 × 2	5	I.V.	30-40	<i>Serratia</i> 10 ⁵ /ml	100†	30-40	<i>Serratia</i> 10 ⁵ /ml	100†	Poor	(-)	(+)
3	47	F	Chronic pyelonephritis	Right renal calculus	2 × 2	5	I.V.	many	<i>Staph. epidermidis</i> 10 ⁴ /ml	3.13	5-10	<i>Staph. epidermidis</i> 90/ml	3.13	Good	(-)	(-)
4	42	M	Chronic cystitis	Bladder-neurosis	2 × 2	5	I.V.	20-30	<i>Pr. vulgaris</i> 10 ⁵ /ml	6.25	5-6	(-)	Excellent	(-)	(-)	
5	65	M	Chronic cystitis	Hypertrophy of the prostatic gland	2 × 2	5	I.V.	many	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	100†	many	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	100†	Poor	(-)	(-)
6	67	F	Chronic cystitis	Bilateral renal calculus	2 × 2	5	I.V.	many	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	3.13	3-5	(-)	Excellent	(-)	(-)	
7	70	M	Chronic cystitis	Prostatectomy	2 × 2	5	I.V.	30-40	<i>Ps. aeruginosa</i> 4.2 × 10 ⁵ /ml	100†	18-20	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	100†	Poor	(-)	(-)
8	21	M	Chronic cystitis	Nervous atrophic cystitis	2 × 2	5	I.V.	10-15	<i>Staph. aureus</i> 4 × 10 ⁵	3.13	0-1	(-)	Excellent	(-)	(-)	
9	58	F	Chronic cystitis	Vesicovaginal fistula	2 × 2	5	I.V.	20-30	<i>E. coli</i> 5 × 10 ⁴ /ml	3.13	1-2	(-)	Excellent	(-)	(-)	
10	44	F	Chronic pyelonephritis	Ureterostenosis	2 × 2	5	I.V.	50-60	<i>Klebsiella</i> 1.2 × 10 ⁴ /ml	25			<i>Alcaligenes</i> 10 ⁵ /ml	Poor	(-)	(+)
11	74	M	Chronic cystitis	Vesical tumor, Urethral stricture	2 × 2	5	I.V.	10-15	<i>E. coli</i> 2 × 10 ⁶ /ml	3.13	10-15	<i>E. coli</i> 2.6 × 10 ⁶ /ml	3.13	Poor	(-)	(+)
12	83	M	Chronic cystitis	Hypertrophy of the prostatic gland	2 × 2	5	I.V.	many	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	6.25	1-2	(-)	Excellent	(-)	(-)	
13	68	M	Chronic cystitis	Hypertrophy of the prostatic gland	2 × 2	5	I.V.	many	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	100†	many	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	100†	Poor	(-)	(+)
14	65	F	Chronic pyelonephritis	Ureterostomia	2 × 2	5	I.V.	30-40	<i>Ent. cloacae</i> 10 ⁵ /ml	100†	5-6	<i>Ent. cloacae</i> 10 ⁵ /ml	100†	Good	(±)	(+)
15	48	F	Chronic pyelonephritis	Ureterostomia	2 × 2	5	I.V.	30-40 (right) 20-30 (left)	<i>Citrobacter</i> 38 × 10 ⁶ /ml <i>Pseudomonas</i> 4 × 10 ⁴ /ml	100†	many (right) 20-30 (left)	<i>Citrobacter</i> 10 ⁷ /ml <i>Pseudomonas</i> 10 ⁵ /ml	100†	Poor	(±)	(+)
16	21	M	Chronic cystitis	Urethral stricture	2 × 2	5	I.V.	30-40	<i>Enterobacter</i> 10 ⁶ /ml	100†	5-6	(-)	Excellent	(-)	(-)	
17	75	M	Chronic cystitis	Prostatic carcinoma	2 × 2	5	I.V.	30-40	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	100†	30-40	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁵ /ml	100†	Poor	(±)	(+)

* Inoculum size : 10⁶ cells/ml

Table 2 Clinical effect of CFX treatment

	Excellent	Good	Poor	Total
Chronic cystitis				
with catheter	1	0	4	5
without catheter	6	0	2	8
Chronic pyelonephritis				
with catheter	0	1	2	3
without catheter	0	1	0	1
Total cases	7	2	8	17

Table 3 Clinical and bacteriological effects of CFX treatment

Causative organisms	Strains	Bacteriological effect in urine				Clinical effect		
		Eradicated	Decreased	Unchanged	Super infected	Excellent	Good	Poor
<i>Ps. aeruginosa</i>	6	1		5		1		5
<i>E. coli</i>	4	3		1		3		1
<i>Staph. epidermidis</i> <i>Staph. aureus</i>	2	1	1			1	1	
<i>Enterobacter</i>	2	1	1			1	1	
<i>Prot. vulgaris</i>	1	1				1		
<i>Serratia</i>	1			1				1
<i>Klebsiella</i>	1				1			1
<i>Citrobacter</i>	1			1				1

2. 細菌学的効果

次に尿中細菌推移, および起炎菌別効果についてみると Table 3 のとおりである。

Pseudomonas は本剤の適応外であるが, 6 株中 5 株が不変で, その効果は期待できなかった。*Enterobacter* については, 2 株中消失 1 株, 減少 1 株であり, 注目に値すると考えられる。

E. coli については, 4 株中消失 3 株, 不変 1 株であり, 臨床効果としても, 著効 3 例で非常に良好な成績であった。

Staphylococcus, *Proteus* についても, 消失または減少しており, 全例に有効であった。

Klebsiella の 1 例は, *Alcaligenes* への菌交代を示し,

Serratia, *Citrobacter* では不変であり, 効果はみられなかった。

起炎菌の MIC 測定結果は, Table 1 に示すとおりで, *E. coli*, *Staphylococcus*, *Proteus* に対しては高感受性を示したのに対し, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter* に対しては感受性は示さなかった。

臨床効果との相関では, *Enterobacter* の 2 株, *Pseudomonas* の 1 株を除いて, ほぼ相関を示した。

3. 副作用

副作用に関しては, Table 1 および 4 に示すとおりである。

全例, 消化器症状, 局所症状を訴える症例はなかった。

Table 4 Result of laboratory findings before and after CFX treatment

Cases		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	GOT (K.A.u)	GPT (K.A.u)	Al-P (K.A.u)
1	before	406	11,000	11.0		23.0	1.7	12	7	7.6
	after	390	7,000	11.5		20.0	0.9	12	8	
2	before	450	9,500	14.0	72.0	13.5	1.4	13	7	6.3
	after	446	8,800	14.0	73.0	13.6	0.7	13	7	6.5
3	before	405	8,500	13.6	39.6	18.0	0.7	21	10	8.4
	after	424	4,100	13.6	39.4	15.7	1.0	35	15	4.1
4	before	399	9,000		37.0	27.1	3.0	29	43	9.4
	after	350	7,000		35.0	30.0	3.1	28	40	8.0
5	before	350	12,000	12.0	32.0	21.2	2.0	18	9	5.8
	after	330	10,000	11.5	30.0	20.2	2.1	16	8	6.0
6	before	355	4,900	10.6	35.5	36.7	3.4	16	8	6.4
	after	300	6,200	9.4	27.0	32.9	2.8	26	10	5.3
7	before	350	5,800	10.4	32.0	19.2	1.4	28	28	6.9
	after	351	5,600	11.0	32.4	16.1	1.1	31	23	6.5
8	before	546	8,000	17.7	51.0	13.9	1.5	26	37	8.7
	after	526	7,800	17.1	52.0	11.4	1.4			
9	before	380	9,200	10.9	32.9	24.5	0.8	12	7	9.3
	after	415	4,700	11.0	35.0	13.1	0.9	11	9	9.2
10	before	355	6,800	10.6	31.5	17.9	1.0	16	9	11.5
	after	378	9,300	10.0	33.0	19.3	0.9	13	10	12.6
11	before	330	6,000	9.0	31.0	16.4	1.3	25	10	7.3
	after	367	6,000	10.0	33.0	19.3	1.1	20	14	7.1
12	before	430	7,200	14.0	41.5	16.7	1.1	19	15	8.1
	after	446	6,000	14.2	42.0	16.0	1.0	27	20	8.6
13	before	425	9,800	15.0	47.0	16.5	0.7	26	38	11.2
	after	410	7,000	14.2	45.0	18.2	0.7	31	44	12.0
14	before	360	9,500	13.0	40.0	12.8	0.7	7	7	12.6
	after	347	7,200	12.0	35.0	29.3	1.2	19	23	14.8
15	before	370	6,700	11.3	33.0	7.6	0.6	38	73	11.6
	after	380	6,800	10.5	37.0	8.0	0.7	93	96	11.1
16	before	498	8,200	15.2	46.0	7.1	1.0	14	16	5.7
	after	490	6,000	16.0	46.0	8.0	0.9	12	9	7.0
17	before	362	7,500	8.0	25.0	27.8	1.7	14	14	8.2
	after	295	6,500	8.4	25.0	36.6	1.8	20	7	7.8

症例 4, 5, 6 は、軽～中等度腎機能障害例であったが、特記すべき異常所見はみられなかった。

症例 14, 17 に一過性の BUN の上昇がみられたが、一週間後の再検にて、正常に復帰していた。

症例 15 は、血清肝炎の回復期の状態で、一過性の GOT, GPT の上昇がみられたが、同じく一週間後の再検にて、正常に復帰していた。

その他の症例には、特記すべき異常所見はみられな

った。

結 語

久留米大学泌尿器科入院患者のうち、17 例の複雑性尿路感染症患者に Cefoxitin を 1 回 2g, 1 日 2 回, 連続 5 日間静注し、その臨床効果、副作用を検索し、以下のごとく結果を得た。

1) 複雑性尿路感染症 17 例中、著効 7 例、有効 2 例、無効 8 例であり、有効率は 52.9% であった。

2) カテーテル非留置9例中8例に有効であり、基礎疾患の比較的軽度な複雑性尿路感染症に対しては、充分にその効果が期待できると思われる。

3) 起炎菌の推移および効果に関しては、*Pseudomonas* に対しては、本来適用外でありその効果はみられなかったが、*E. coli*, *Staphylococcus*, *Proteus* に対しては、充分に効果があると考えられる。

4) 副作用に関しては、2例にBUNの上昇、1例にGOT, GPTの上昇がみられたが、1週間後の再検にて正常に復帰しており、その他の症例には、異常所見は認められなかった。

文 献

1) WALLICK, H. & D. HENDLIN: Cefoxitin, a

semisynthetic cephamycin antibiotic, susceptibility studies. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 5 (1): 25~32, 1974

2) 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 & Chemoth.* 5 (1): 33~37, 1974

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): 38~48, 1974

4) 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムIV, Cefoxitin. 岐阜市, 1977

CLINICAL STUDIES ON CEFOXITIN IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

YUICHI SAKAI and KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University, School of Medicine

Cefoxitin (CFX) was administered to patients with complicated urinary tract infections for 5 days at a daily dose of 4g by intravenous drip infusion, and the clinical results obtained were as follows:

1) The clinical effects of CFX were excellent in 7, good in 2 and poor in 8 out of 17 cases, the efficacy rate being 52.9%.

2) Since the clinical effects were good in 8 out of 9 cases without an indwelling catheter, CFX was considered useful for the treatment of patients of urinary tract infection with mild underlying disease.

3) As to the susceptibility of causative organisms to CFX, *Ps. aeruginosa* was resistant, while *E. coli*, *Staphylococcus* and *Proteus* were highly sensitive.

4) As to side effects, elevation of BUN was observed in 2 cases, and that of S-GOT or S-GPT in 1 case each. All the 4 cases, however, became normal within a week.