

尿路感染症における Cefoxitin の基礎的、臨床的検討

川島尚志・大井好忠・後藤俊弘・角田和之・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

尿路感染症から分離される細菌はグラム陰性桿菌を中心に、患者側個体の全身的局所的条件の不良化にともない諸抗生物質にたいする薬剤感受性の低下がみとめられる。また first choice として用いられる機会の多い ABPC, cephalosporin 系抗生物質に耐性を示す *Proteus* 属, *Serratia* などが出現する頻度も高い。Cefoxitin はこうした状況下に米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories において開発された cephalosporin 系抗生物質であり、化学構造上従来の cephalosporin と異なり母核7- α 位に CH_3O 基を有する (Fig. 1)。本剤の特長の1つは cephalosporin 感性菌にたいして有効であり、かつ β -lactamase に高度の抵抗性をもつので従来 cephalosporin 耐性菌とされてきたインドール陽性 *Proteus*, *Serratia marcescens*, cephalosporin 耐性 *E. coli* などにもすぐれた抗菌力を発揮しうることである¹⁾²⁾³⁾。今回、尿路感染症分離菌にたいする Cefoxitin の MIC (最小発育阻止濃度)、健康成人の吸収、排泄を測定し、慢性尿路感染症にたいする本剤の効果を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cefoxitin

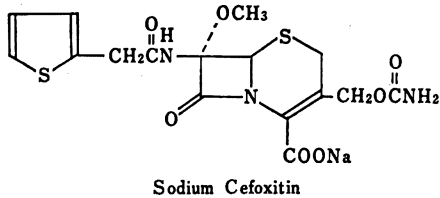
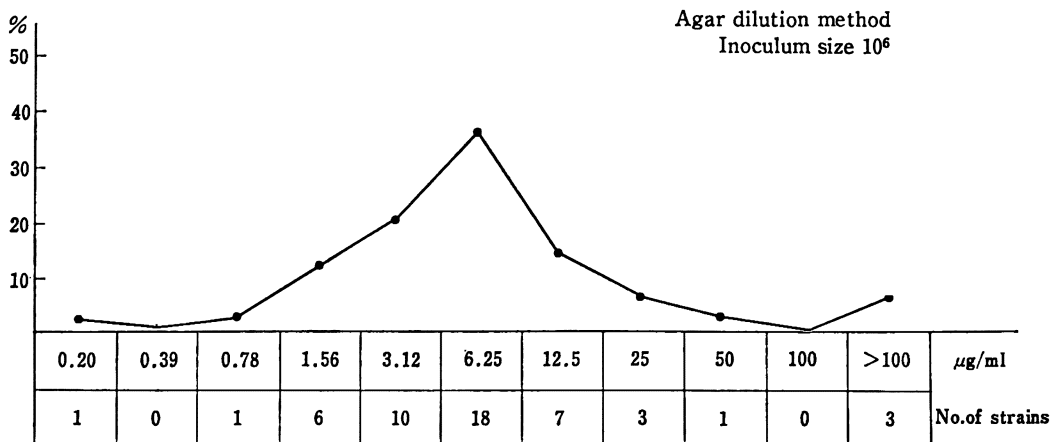


Fig. 2 Sensitivity of 50 strains of *E. coli* isolated from UTI to cefoxitin



I. 基礎的検討

1. 試験管内抗菌力

尿路感染症から分離した教室保存株 *E. coli* 50株, *Klebsiella* 50株, *Enterobacter* 48株, *Proteus mirabilis* 36株, *Proteus vulgaris* 36株, *Serratia* 50株にたいして日本化学療法学会標準法に従い MIC を測定した。接種菌量は $10^8/\text{ml}$, 培地は Heart infusion agar (栄研), pH 7.0 を用いた。

E. coli 50株の感受性分布は Fig. 2 のとおり $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークをもつ一峰性の分布を示し、50株中 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に36株 (72%), $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に43株 (86%) が感受性を示す良好な成績がえられた。

Klebsiella では $25 \mu\text{g/ml}$, $100 \mu\text{g/ml}$ におのおの12株 (24%), 11株 (22%) と2つの感受性ピークがみられたが、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が6株みられた。 $25 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示したのは29株 (58%) であった (Fig. 3)。

Enterobacter 48株では $100 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性株は25株 (52.1%) と過半数にみとめられた。Fig. 4 のとおり $25 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性をもつものは14株 (29.2%) であるが、高度感受性株は僅少であり、本菌にたいする感受性は不良という印象をえた。

Proteus mirabilis 36株の成績では感受性分布は Fig. 5 のとおりで $50 \mu\text{g/ml}$ 近くにピークを示すものの $1.56 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上にわたって巾広い分布を示している。

本剤の *Proteus vulgaris* にたいする感受性は cepha-

Fig. 3 Sensitivity of 50 strains of *Klebsiella* isolated from UTI to cefoxitin
Agar dilution method
Inoculum size 10⁶

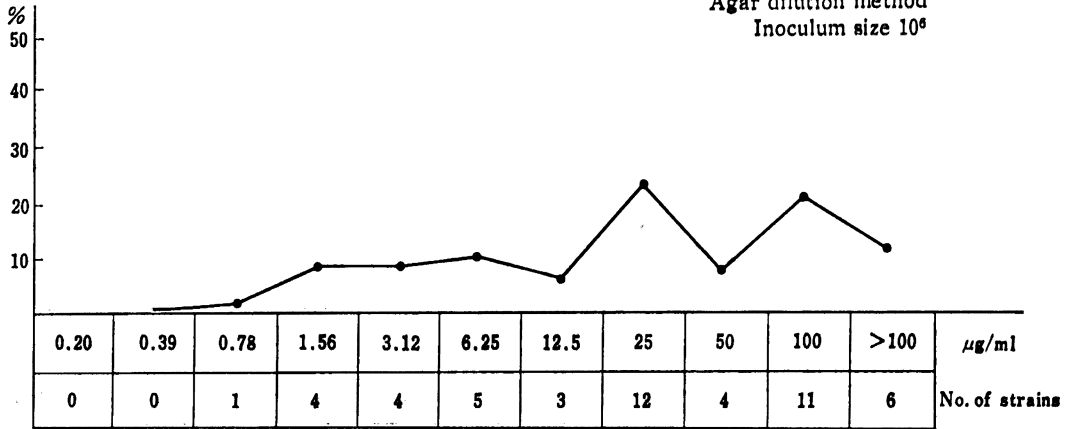


Fig. 4 Sensitivity of 48 strains of *Enterobacter* isolated from UTI to cefoxitin
Agar dilution method
Inoculum size 10⁶

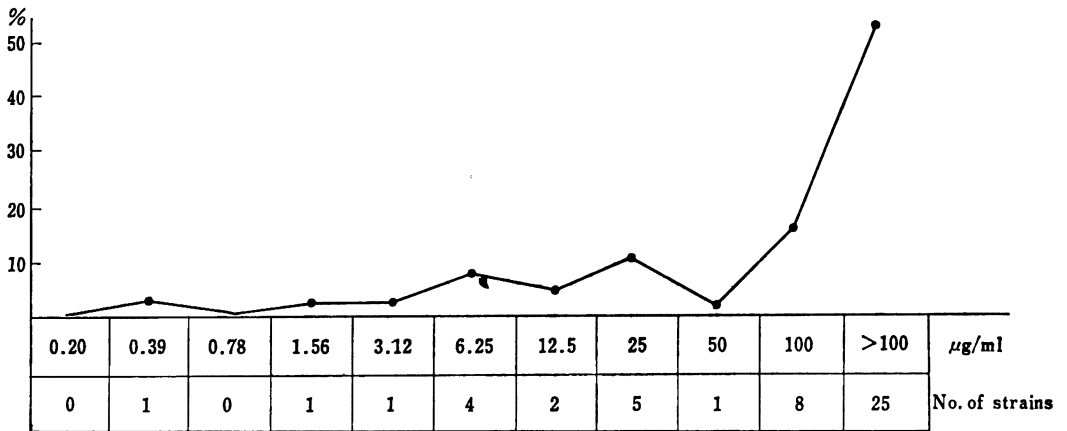


Fig. 5 Sensitivity of 36 strains of *Proteus mirabilis* isolated from UTI to cefoxitin
Agar dilution method
Inoculum size 10⁶

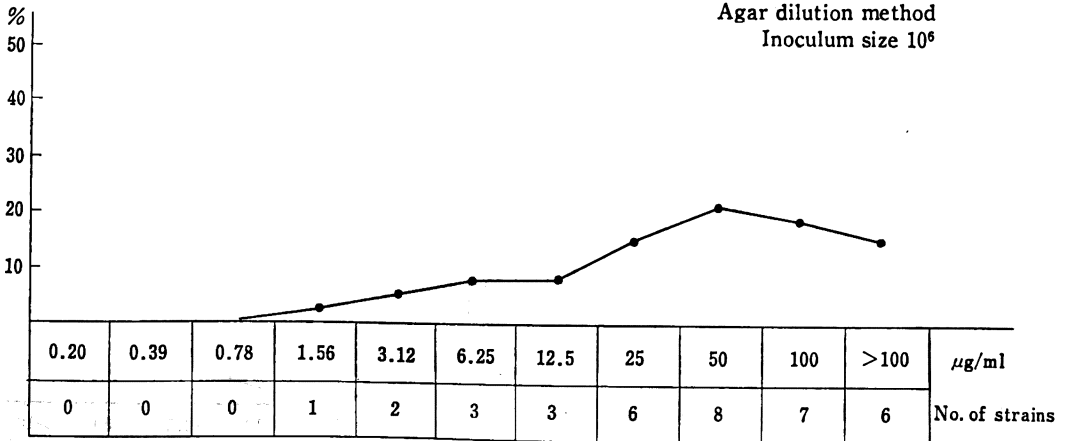


Fig. 6 Sensitivity of 36 strains of *Proteus vulgaris* isolated from UTI to cefoxitin

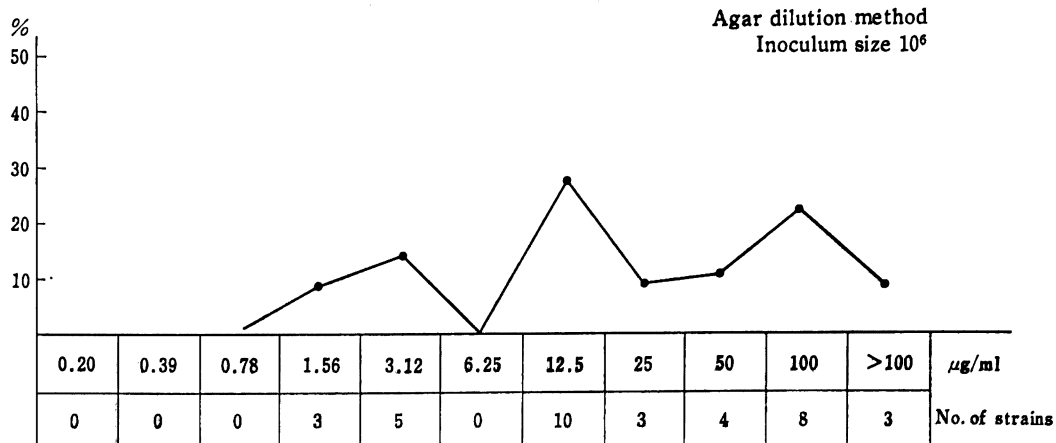


Fig. 7 Sensitivity of 50 strains of *Serratia* isolated from UTI to cefoxitin

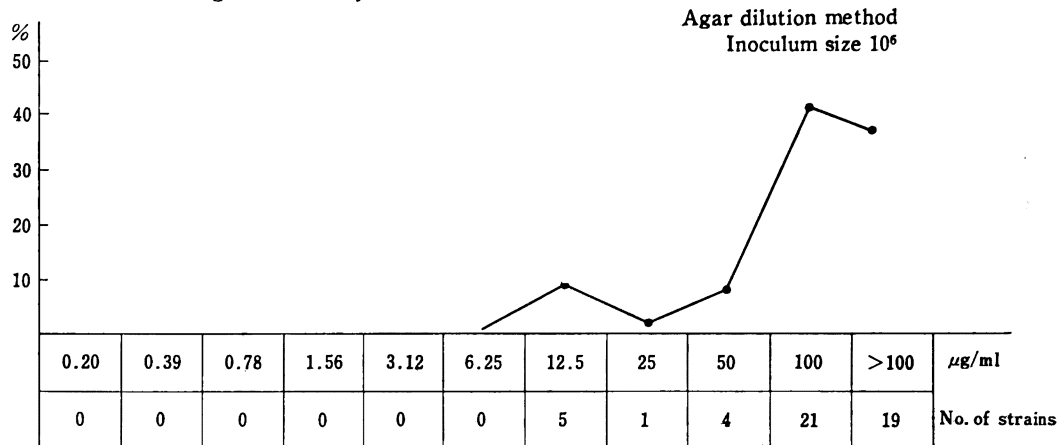


Fig. 8 Cumulative percentage of sensitivity to cefoxitin

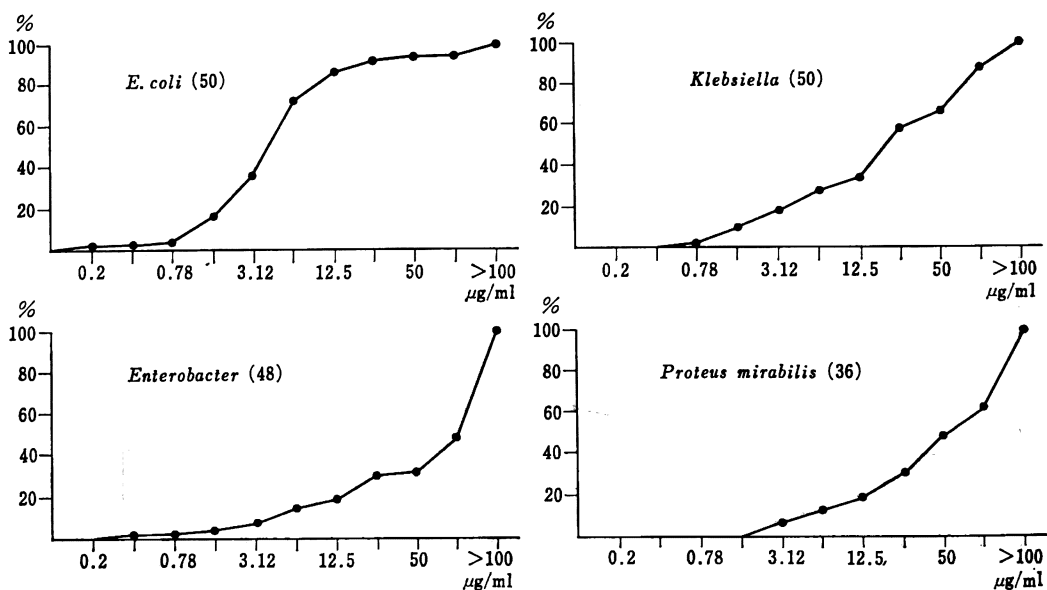
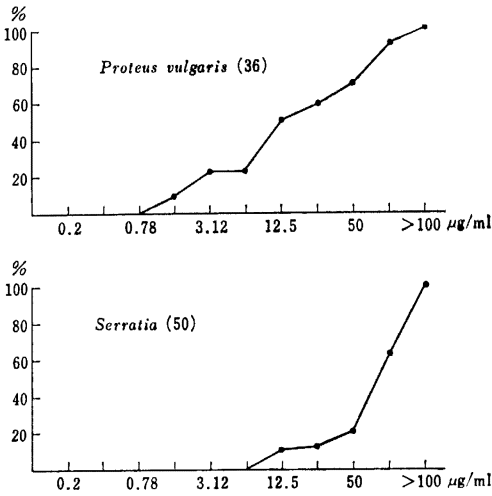


Fig. 9 Cumulative percentage of sensitivity to cefoxitin



losporin 系抗生物質としてはすぐれたものであり、12.5 μg/ml に10株 (27.8%) のピークを示した他、1.56, 3.12 μg/ml に8株 (22.2%) が分布し、かなりの感受性株がみとめられた。しかし 100 μg/ml ないしそれ以上にも11株 (30.6%) の耐性株がみられた (Fig. 6)。

Serratia 50株中 Fig. 7 のとおり100 μg/ml 以上に40株 (80%) の耐性株がみとめられたが12.5~50 μg/ml の中等度感受性株も10例 (20%) に確認された。以上の尿路感染症分離菌にたいする本剤の感受性累積百分率を Fig. 8, 9 に示した。

2. 吸収, 排泄

健康成人1名 (体重52 kg) に本剤1g, 他の1名 (体重64 kg) に2gを20%ブドウ糖 20ml に溶解し肘静脈より約3分かけて静注し30分, 1, 2, 4時間後の血中濃度と2, 4, 6時間までの尿中濃度および尿中排泄量を測定した。測定方法は *Bacillus subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法で、普通寒天培地 (ニッスイ), pH 7.0 を使用した。標準曲線は血中濃度測定用にはモニター血清 I, 尿中濃度測定用には 1/15M, PBS, pH 7.0 を用いて作製した。阻止円はノギスで0.1 mm まで測定した。

1g および 2g 投与例において静注後15分目にそれぞれ 50 μg/ml, 105 μg/ml と最高値を示し、30分後に 12.5 μg/ml, 56 μg/ml と急減し、1時間後に 3.8 μg/ml, 24 μg/ml, 2時間後にはともに 3.1 μg/ml まで減少し、4時間後には各投与例ともほとんど検出できなかった (Fig. 10)。半減期は1g, 2g 各投与例ともに30分以内であり非常に早く血中から減衰することを示した。

尿中排泄量は1g, 2g 各投与例で2時間までに230.0

mg, 264.0mg, 2~4時間に37.7mg, 44.8mg, 4~6時間までに6.8mg, 15.6mg が排泄され、6時間までの総回収率は27.4%, 16.2%とかなり低値がえられた。最高尿中濃度は1g, 2g 各投与例とも2時間までに1,000 μg/ml, 1,200 μg/ml と高い値がえられ (Fig. 11, Table 1), 尿路感染症治療に十分使用できるものと思われた。

Fig. 10 Serum level of cefoxitin

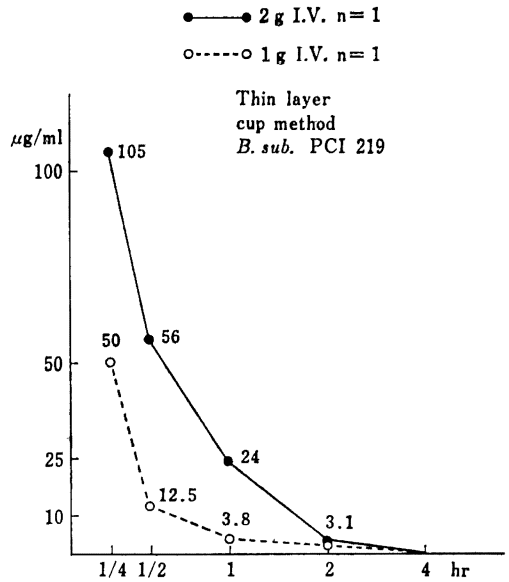


Fig. 11 Urinary excretion of cefoxitin

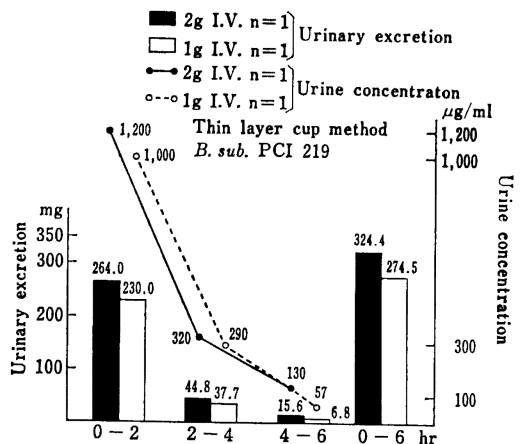


Table 1 Urinary excretion of cefoxitin

No.	Dose	0 — 2 hr.	2 — 4 hr.	4 — 6 hr.	0 — 6 hr.
1	2 g	264.0 mg 1200 $\mu\text{g/ml}$	44.8 mg 320 $\mu\text{g/ml}$	15.6 mg 130 $\mu\text{g/ml}$	324.4 mg (16.2%)
2	1 g	230 mg 1000 $\mu\text{g/ml}$	37.7 mg 290 $\mu\text{g/ml}$	6.8 mg 57 $\mu\text{g/ml}$	274.5 mg (27.4%)

II. 臨床的検討

1. 臨床成績

尿路になんらかの基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症13例にたいして本剤1gを20%ブドウ糖20mlに溶解して1日2回、5日間静注投与した。尿中白血球の表示ならびに効果判定はUTI研究会の薬効評価判定基準に従っておこなった。

その成績はTable 2に一覧した。UTI薬効評価判定基準から(Table 3)、膿尿にたいする効果は13例中4例(30.8%)、細菌尿にたいする効果は8例(61.5%)にみとめられ、総合臨床効果は13例中8例(61.5%)と判定された。起炎菌は*E. coli* 3株, *Citrobacter* 2株, *Klebsiella* 3株, *Proteus mirabilis* 1株, *Proteus vulgaris* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 4株であり、本剤投与により*E. coli* 3株, *Citrobacter* 2株, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*の各1株が除菌された。つまり14菌株中8株(57.1%)に菌陰性化がみとめられたことになる(Table 4)。

2. 副作用

本剤を投与した13例では自覚的には本剤によると思われる副作用は全く経験されなかった。また末梢血、血液生化学検査が施行された一部症例(症例1, 7, 10, 12)において本剤投与前後に有意の変動をみたものはなかった(Table 5)。

III. 考 察

Cephalosporin-Cが初めて分離されてから20数年が経過し、その間臨床的に有効なものとしてCephalothinをはじめCephaloridine, Cefazolinにつづき現在まで多くのcephalosporin系抗生物質が開発されている。一般にcephalosporin系抗生物質はpenicillin系抗生物質に比し、グラム陽性菌には抗菌力が劣るが、グラム陰性菌にはより有効であり、一面penicillin系抗生物質と同様に β -lactamaseによって分解され失活することが抗生物質としての1つの欠点といえる。Cephalothinは菌体あるいはヒト組織中に存在するアセチルエステラーゼによって脱アセチル化を受けやすく、このものをヒトに投与するとdeacetylationのために約 $\frac{1}{3}$ がdeacetyl体として尿に排泄される¹⁾。薬理学的にCephalothinに類似したcephamycin系抗生物質の一つであるCefoxitinは

化学構造上従来のcephalosporinと異なり母核7- α 位に CH_3O 基を有し、bioautographyで代謝産物は確認されておらず尿中には本剤そのものが排泄されているものと思われる。また本剤は β -lactamaseに高度の抵抗性をもつのでこれまでcephalosporin系抗生物質は無効とされていたインドール陽性*Proteus*, *Serratia*などにも有効性が期待される。

本剤とCefazolinのグラム陰性桿菌にたいする抗菌力を今回のわれわれの成績とSABATHらの報告²⁾とを対比させてみると、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*にたいしてはCefazolinに一步ゆずるものの、*Proteus vulgaris*にたいしては本剤がCefazolinより2~3段階すぐれていると思われた。本実験の成績でも*Proteus vulgaris*, *Serratia*などにたいする本剤のMIC値はかなり小さいものがえられた。少数例ながら*Proteus vulgaris*, *E. coli*, *Klebsiella*にたいする除菌効果は慢性複雑性尿路感染症というsevereな条件下にもかかわらず臨床的にも確認することができ、14株中8株(57.1%)が除菌された。

本剤の血中濃度半減期は静注投与後30分以内と考えられるため、血中濃度を指標として化学療法を施行しなければならない感染症では頻回投与または点滴静注による投与方法を考慮する必要があるものと思われる。しかし尿路感染症治療の目的には尿中濃度が充分高くえられることが1つの要件となる。その意味においては本剤1g one shot 静注における4~6時間後の尿中濃度が57 $\mu\text{g/ml}$ 、2g投与時の同時間の尿中濃度は130 $\mu\text{g/ml}$ であり、かつ最高尿中濃度が1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上えられる可能性と、尿路感染症から分離した緑膿菌を除くグラム陰性桿菌のMICから考慮して本剤は尿路感染症治療剤として充分使用できるものと考えられる。

最近10年間の当教室における尿路感染症分離菌の年次的変遷ではグラム陰性桿菌の出現頻度は近時80%をこえるに至り、そのうち変形菌群は17.7%であり、その約半数がインドール陽性菌で占められている³⁾。このような背景の下で低毒性であるcephalosporin系抗生物質が臨床的に使用頻度が高いことと相まってインドール陽性菌に強い抗菌力を示すCefoxitinは尿路感染症治療において期待される抗生物質といえることができる。

Table 2 Efficacy of cefoxitin on chronic complicated cystitis

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Dosage (g×day)	Organism		Urine WBC		Effect	Side effect	Remarks
						before	after	before	after			
1	K. M.	45	M	63	2×5	<i>Prot. vulgaris</i> 10 ⁵	(-)	+	±	+	-	Catheter
2	A. O.	70	M	65	2×5	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	<i>Kleb.</i> 10 ⁷	++	+	-	-	Catheter
3	T. I.	60	M	45	2×5	<i>E. coli</i> 10 ⁷	(-)	++	±	+	-	Catheter
4	K. U.	82	M	47	2×5	<i>Citrobacter</i> 10 ⁶ <i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁶	<i>Ps. a.</i> 10 ⁵	+	-	-	-	Catheter
5	K. Y.	52	M	50	2×5	<i>E. coli</i> 10 ⁴	(-)	++	+	+	-	
6	H. F.	64	M	52	2×5	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵	<i>Ps. a.</i> 3×10	++	+	+	-	Catheter
7	F. A.	65	F	45	2×5	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵	<i>Kleb.</i> 10 ³	++	+	-	-	Catheter
8	H. Y.	63	F		2×5	<i>Prot. mirabilis</i> 10 ⁴	(-)	+	-	+	-	
9	K. K.	74	M	59	2×5	<i>Citrobacter</i> 10 ⁷	(-)	+++	+++	+	-	Catheter
10	M. U.	46	M	56	2×5	<i>E. coli</i> 10 ⁵	(-)	+	-	+	-	
11	T. O.	67	M	55	2×5	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁵	<i>Ps. a.</i> 10 ⁵	+++	+++	-	-	Catheter
12	S. K.	72	M	55	2×5	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁷	<i>Ps. a.</i> 10 ⁶	+++	+++	-	-	Catheter
13	T. T.	65	M	72	2×5	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁴	(-)	+++	+	+	-	Catheter

Table 3 Overall clinical efficacy on chronic complicated urinary tract infections treated by cefoxitin

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3		5	8/13 (61.5%)
Suppressed				
Replaced				
Unchanged	1		4	5/13 (38.5%)
Efficacy on pyuria	4/13 (30.8%)		9/13 (69.2%)	Overall clinical efficacy 8/13 (61.5%)

Table 4 Bacterial response by treatment with cefoxitin

Species	No. of strains	Eradicated	De-creased	Persisted	Super-infection
<i>E. coli</i>	3	3			
<i>Klebsiella</i>	3			2	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1			
<i>Proteus vulgaris</i>	1	1			
<i>Citrobacter</i>	2	2			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1		3	
Total	14	8		5	1

Table 5 Peripheral blood and blood chemistry before and after treatment with cefoxitin

No.	Case	Peripheral blood, liver and kidney function test	
		Before treatment	After treatment
1	K. M.	Hb 14.3 g/dl, Ht 39.6 %, RBC 434×10^4 , WBC 5200, Bilirubin (direct 0.4, indirect 0.7 mg/dl), Al-P 9.9 K-A unit, GOT 21 Karmen unit, ZTT 10.8 Kunkel unit, BUN 18.4 mg/dl, Creatinine 1.2 mg/dl	Hb 12.9 g/dl, Ht 35.6 %, RBC 395×10^4 , WBC 5100, Bilirubin (direct 0.1, indirect 0.3 mg/dl), GOT 25 Karmen unit, GPT 45 Karmen unit, BUN 16.4 mg/dl, Creatinine 0.7 mg/dl
7	F. A.	Bilirubin (direct 0.2, indirect 1.0 mg/dl), Al-P 64.4 K-A unit, GOT 167 Karmen unit, GPT 48 Karmen unit, ZTT 6.8 Kunkel unit, TTT 1.6 Kunkel unit, BUN 15.8 mg/dl, Creatinine 1.2 mg/dl	Jaundice index 4.0, Al-P 40.6 K-A unit, GOT 34 Karmen unit, GPT 25 Karmen unit, BUN 8.8 mg/dl, Creatinine 1.2 mg/dl
10	M. U.	Hb 13.7 g/dl, Ht 40 %, RBC 412×10^4 , WBC 10000,	Hb 13.2 g/dl, Ht 42 %, RBC 402×10^4 , WBC 8700,
12	S. K.	Hb 12.3 g/dl, Ht 38.9 %, RBC 440×10^4 , WBC 18600, Al-P 30.3 K-A unit, GOT 30 Karmen unit, GPT 34 Karmen unit, BUN 28.9 mg/dl, Creatinine 1.0 mg/dl	Hb 10.7 g/dl, Ht 32 %, RBC 395×10^4 , WBC 11800, Bilirubin (direct 0.1, indirect 0.3 mg/dl), Al-P 13.3 K-A unit, GOT 20 Karmen unit, GPT 16 Karmen unit, TTT 5.3 Kunkel unit, BUN 9.2 mg/dl, Creatinine 1.4 mg/dl

ま と め

Cefoxitin の尿路感染症分離菌にたいする試験管内抗菌力を測定し、その結果 *Pseudomonas aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌とりわけ *Proteus vulgaris* にたいして優れた成績をえた。本剤 1g および 2g 静注時の血中濃度、尿中排泄を測定し Cephalothin とほぼ同様の態度を示すことを観察した。また 13 例の慢性複雑性尿路感染症における臨床成績について報告し有用性を確認した。

文 献

- 1) UNE, T. & S. MITSUHASHI: Antimicrobial evaluation of cefoxitin, a new semisynthetic cephamycin: Comparative studies with cefazolin and cephalothin. *Arzneim.-Forsch.* 27 (1): 89~93, 1977
- 2) MILLER, K. A.; 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) O'CALLAGHAN, C. H. & P. W. MUGGLETON: The formation of metabolites from cephalosporin compounds. *Biochem. J.* 89: 304~308, 1963
- 5) SABATH, L. D.; C. WILCOX, C. GARNER & M. FINLAND: *In vitro* activity of cefazolin against recent clinical bacterial isolates. *J. Infectious Diseases* 128: Supp., 1973
- 6) 川島尚志, 永田耕一, 大井好忠, 岡元健一郎: I-CBPC の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 23: 793~798, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATIONS ON CEFOXITIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

TAKASHI KAWABATA, YOSHITADA OHI, TOSHIHIRO GOTO,
KAZUYUKI TSUNODA and KEN-ICHIRO OKAMOTO
Department of Urology, School of Medicine, Kagoshima University

Cefoxitin is a new cephamycin antibiotics developed and synthesized at Merck Sharp & Dohme Research Laboratories. The drug is unique because of its antimicrobial spectra to such bacterial strains as *Proteus vulgaris* and *Serratia marcescens* with which other cephalosporins failed to exhibit antibacterial effects.

In vitro antibacterial activity of the drug was measured against several kinds of Gram-negative rods; 50 strains each of *E. coli* and *Klebsiella*, 48 strains of *Enterobacter*, 36 strains each of *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris* and 50 strains of *Serratia*, by the agar dilution method with an inoculum size of 10^6 .

Excellent sensitivities against Gram-negative rods, especially *Proteus vulgaris*, were confirmed. MICs of the drug against *Proteus vulgaris* were demonstrated to be 2 to 3 times more sensitive than that of cefazolin and a peak of sensitivity distribution was determined at 12.5 $\mu\text{g/ml}$.

Maximum serum levels reached 50 and 105 $\mu\text{g/ml}$, respectively, after 1 and 2g intravenous injection of cefoxitin to 2 healthy adults. The serum level of the drug was reduced rapidly with a half life time of 30 minutes.

Total urinary recovery within 6 hours showed 27.4% (274.5 mg) and 16.2% (324.4 mg) after the administration of 1 and 2g, respectively. The drug peak level in urine ranged as high as 1,000 to 1,200 $\mu\text{g/ml}$ according to the dosage.

Cefoxitin was administered to 13 cases of chronic complicated urinary tract infections at 2g per day for 5 days. Clinical efficacies were proven in 8 cases out of 13 cases (61.5%) with bacterial responses in 8 strains out of 14 strains (57.1%).

No particular side effects were observed, subjectively, in all cases, and no abnormal titers were observed in renal and liver function tests.