

# 慢性複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin と Cefazolin

## の基礎ならびに臨床成績の比較検討

鈴木 恵三

平塚市民病院泌尿器科

河村 信夫

東海大学泌尿器科

名出 頼男

名古屋保健衛生大学泌尿器科

今朝洞 忠孝, 橋爪 照隆

日本メルク 萬有株式会社生物化学研究所

(昭和 53 年 10 月 26 日受付)

### 緒言

Cephamicin 系抗生物質に属する新しい  $\beta$ -lactam 抗生物質 cefoxitin (CFX) は、従来の cephalosporin の化学構造式の  $7\alpha$  の位置に、methoxy 基が導入されている。このことにより  $\beta$ -lactamase に対し安定性が増し、グラム陰性桿菌に対する抗菌スペクトラムの拡大と抗菌活性が増したといわれている。このうち抗菌活性についてみると、penicillin 耐性 *E. coli*, *Klebsiella* および cephalosporin 耐性 *Enterobacter* spp., indole positive *Proteus* spp. の他に *Serratia marcescens* 等の菌種に対して、他の cephalosporin 剤に優ることが示されている<sup>1)~7)</sup>。

我々は先ず最近 1 年間に尿路感染症から分離した、この種のグラム陰性桿菌に対する CFX の *in vitro* の抗菌力の測定を行った。次いで抗菌力および  $\beta$ -lactamase に対する抵抗性の差が、実際の臨床効果の面ではどのような結果として表われるかということを検討した。治療対象としては、原則として *E. coli* と *Pseudomonas aeruginosa* を除外した慢性複雑性尿路感染症をとりあげた。基礎的検討として分離細菌の感受性測定と  $\beta$ -lactamase activity の測定を行い、細菌の薬剤に対する抵抗性と  $\beta$ -lactamase activity との関連性についての考察資料とした。臨床的検討としては、対照薬剤として cefazolin (CEZ) を用いて CFX との臨床的効果の比較と、併せて安全性の検討を行った。こうした成績と内外の文献的考察とから CFX の臨床応用について若干の考察を加えた。

### I 保存菌株の試験管内抗菌力

#### A 被検菌

我々の施設において、この 1 年間に尿路感染症から分離したグラム陰性桿菌のうち、以下の菌種と株数について、CFX と CEZ に対する MIC を測定した。被検菌は、*Klebsiella pneumoniae* 23 株、*Enterobacter cloacae* 26 株、*Proteus mirabilis* 16 株、*Proteus vulgaris* 5 株、*Proteus rettgeri* 21 株、*Proteus morgani* 7 株、*Serratia marcescens* 6 株である。MIC の測定方法は、日本化学療法学会の標準法によった。菌の接種量は  $10^8$  cells/ml である。

#### B 成績 (Table 1, Fig. 1, 2)

*Klebsiella* 23 株に対して両剤共かなりよい感受性を示したが、CFX がやや優れた結果であった。すなわち、CEZ に  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の耐性を示した株が 4 株あったのに対して、CFX では  $\leq 6.3 \mu\text{g/ml}$  の感受性を示したものが 22 株 (95.7%) で 1 株だけが  $25 \mu\text{g/ml}$  であった。CEZ では  $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$  の感受性を示したものは 15 株 (65.2%) であった。*Enterobacter cloacae* では感受性が劣り、26 株中 CFX に  $\leq 100 \mu\text{g/ml}$  の感受性を示したものが 4 株 (15.4%) だったが、多くは  $400 \sim 800 \mu\text{g/ml}$  (17 株, 65.4%) の耐性であった。CEZ では、CFX より全般に耐性度が高く、 $> 3,200 \mu\text{g/ml}$  の高度耐性を示したものが 18 株 (69.2%) で、比較的低い MIC ( $200 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ ) のものは 4 株 (15.4%) であった。*Proteus mirabilis* では、両薬剤間に差を認めず、いずれの薬剤に対しても MIC は  $3.2 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$  で、優れた感受性を示した。

*Proteus vulgaris* 5 株では、抗菌力に明らかな差を認めた。全株が CEZ には  $\geq 400 \mu\text{g/ml}$  の耐性を示したのに対して、CFX には全てが  $3.2 \mu\text{g/ml}$  の感受性で

Table 1 Minimum inhibitory concentration (MIC) values ( $\mu\text{g/ml}$ ) of cefoxitin and cefazolin(Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)

Organisms	Patient No.	MIC values		Organisms	Patient No.	MIC values	
		CFX	CEZ			CFX	CEZ
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	833	3.2	12.5	<i>Proteus rettgeri</i>	670	3.2	3.2
"	939	3.2	100	"	769	6.3	12.5
"	943	1.6	6.3	"	827	3.2	0.8
"	953	3.2	25	"	838	25	50
"	955	1.6	>400	"	855	6.3	1.6
"	956	1.6	12.5	"	864	25	100
"	969	1.6	12.5	"	867	3.2	12.5
"	977	3.2	25	"	877	12.5	>400
"	991	6.3	3.2	"	890	6.3	3.2
"	996	6.3	3.2	"	894	6.3	400
"	1,007	6.3	1.6	"	930	50	400
"	1,410	6.3	>400	"	957	100	>400
"	1,416	6.3	1.6	"	963	1.6	0.2
"	1,442	3.2	3.2	"	999	50	>400
"	1,468	3.2	3.2	"	1,006	0.8	0.4
"	1,498	6.3	3.2	"	1,431	12.5	400
"	1,532	3.2	12.5	"	1,436	0.4	0.2
"	5,626	3.2	25	"	1,448	3.2	12.5
"	6,108	3.2	400	"	1,478	1.6	0.8
"	6,109	3.2	25	"	1,511	6.3	200
"	6,244(1)	25	3.2	"	1,523	6.3	200
"	6,244(2)	3.2	6.3				
"	6,346	3.2	3.2				
<i>Enterobacter cloacae</i>	1,215	100	200	<i>Proteus morgani</i>	947	12.5	200
"	1,217	800	800	"	954	6.3	200
"	1,226	400	>3,200	"	994	12.5	400
"	1,232	400	>3,200	"	997	12.5	400
"	1,269	400	>3,200	"	1,519	12.5	>400
"	1,270	400	>3,200	"	1,522	400	>400
"	1,292	400	>3,200	"	1,531	12.5	>400
"	1,318	400	>3,200	<i>Proteus mirabilis</i>	647	3.2	3.2
"	1,344	400	>3,200	"	671	3.2	6.3
"	1,350	800	>3,200	"	790	3.2	3.2
"	1,353	100	200	"	809	6.3	3.2
"	1,354	50	200	"	865	3.2	3.2
"	1,362	100	400	"	885	3.2	3.2
"	1,366	400	>3,200	"	1,009	6.3	6.3
"	1,369	400	>3,200	"	1,407	3.2	6.3
"	1,374	400	>3,200	"	1,433	3.2	3.2
"	1,653	1,600	1,600	"	1,437	3.2	6.3
"	1,672	800	>3,200	"	1,444	3.2	6.3
"	1,728	>3,200	>3,200	"	1,457	3.2	3.2
"	1,745	>3,200	>3,200	"	1,474	6.3	3.2
"	1,749	>3,200	>3,200	"	1,494	3.2	3.2
"	400	400	>3,200	"	1,525	6.3	3.2
"	402	800	>3,200	"	1,540	6.3	6.3
"	403	800	800	<i>Serratia marcescens</i>	1,414	200	>400
"	404	400	>3,200	"	1,420	200	>400
"	405	1,600	3,200	"	1,424	400	>400
<i>Proteus vulgaris</i>	454	3.2	>400	"	1,432	300	>400
"	1,405	3.2	>400	"	1,458	200	>400
"	1,434	3.2	400	"	6,296	200	>400
"	1,447	3.2	>400	<i>S. aureus</i> 209P		3.2	0.2
"	1,483	3.2	>400	<i>E. coli</i> NIHG JC-2		6.3	3.2



Table 4 The results of CEZ and CFX therapy on

No.	Case Sex Age	Diagnosis in UTI Underlying disease	Operation Indwelling catheter	Results of CEZ therapy			
				Dosage (g/day × days)	Organisms (cells/ml)		Bacterio- logical
					Before therapy	After therapy	
1	T. S. M. 81	Chronic cystitis BPH <sup>(1)</sup>	No ope. Cathe. (+)	4×5	<i>Kl. pneumoniae</i> >10 <sup>7</sup>	<i>Kl. pneumoniae</i> >10 <sup>7</sup>	Unchanged
2	K. I. M. 80	Chronic cystitis Neurogenic bladder	No ope. Cathe. (+)	4×5	1) <i>Kl. pneumoniae</i> 2) <i>Pr. inconstans</i> 3) <i>Pr. morgani</i> 4) <i>Ps. aeruginosa</i> 1)~4) >10 <sup>7</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 <sup>2</sup>	Suppressed
3	Y. N. M. 21	Chronic cystitis Neurogenic bladder	No ope. Cathe. (-)	4×5	<i>Ent. aerogenes</i> >10 <sup>7</sup>	1) <i>S. marcescens</i> 2) <i>Ent. aerogenes</i> 1), 2) >10 <sup>7</sup>	Unchanged
4	K. H. M. 80	Chronic cystitis Neurogenic bladder	No ope. Cathe. (+)	4×5	<i>Kl. pneumoniae</i> >10 <sup>7</sup>	1) <i>Pr. inconstans</i> 2) <i>Ps. aeruginosa</i> 3) <i>Al. faecalis</i> 1)~3) 10 <sup>4</sup>	Replaced
5	I. S. M. 83	Chronic cystitis BPH	TUR-P <sup>(3)</sup> Cathe. (-)	4×5	1) <i>Pr. morgani</i> 2) <i>Pr. vulgaris</i> 1), 2) 10 <sup>5</sup>	<i>Pr. vulgaris</i> >10 <sup>7</sup>	Unchanged
6	E. K. M. 74	Chronic cystitis BPH Chronic hepatitis DM <sup>(2)</sup>	SPP <sup>(4)</sup> Cathe. (+)	4×5	<i>Ent. aerogenes</i> >10 <sup>7</sup>	<i>Ent. aerogenes</i> >10 <sup>7</sup>	Unchanged
7	T. S. M. 59	Chronic cystitis BPH	SPP Cathe. (-)	4×5	<i>Ent. aerogenes</i> >10 <sup>7</sup>	<i>Ent. aerogenes</i> >10 <sup>7</sup>	Unchanged

(1) Benign prostatic hyperplasia

(2) Diabetes mellitus

(3) Transurethral resection of prostate

(4) Suprapubic prostatectomy

では、CFX がこれより優れた感受性を示したのに対して、CEZ が優れた抗菌力 (0.2~3.2 μg/ml) を示した株では、CFX が1~3段階感受性が劣った。*Proteus morgani* では、明らかに両剤間に差が認められた。CEZ には、7株がいずれも ≥200 μg/ml の耐性を示したが、CFX では1株が400 μg/ml の耐性を示したものの、他の6株は6.3~12.5 μg/ml の感受性であった。*Serratia marcescens* では、両剤共に耐性を示したが、CFX では200~400 μg/ml の MIC に対し、CEZ では、6株全てが >400 μg/ml であった。

## II 臨床的検討

### A 研究対象と方法

#### 1) 対象疾患

全て入院症例で、背景に複雑性因子を有する慢性複雑性尿路感染症で、感染部位は下部尿路 (慢性膀胱炎) である。症例は7例で、年齢構成と性別は21才~83才の男性であるが、7例中5例が74才~83才の高令者である。術後症例3, 手術未施行例4である。このうち留置

カテーテルを用いている例が4で、用いない例が3である。

対象とした症例は、とくに CEZ との治療効果を比較する目的から、起炎菌が *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* を除外したグラム陰性桿菌によるものを選定した。

#### 2) 細菌学的検討

##### i) 分離細菌の感受性試験

分離細菌は同定した後、CFX, CEZ, cephaloridine (CER), penicillin G (PCG) の4剤について、平板希釈法で MIC を測定した。方法は、保存菌株に対して行ったものと同様である。

##### ii) 酵素活性測定 (Table 2, 3)

分離株をもとに作製した crude enzyme を用いて、基質を先の4剤とした時の酵素活性を測定した。方法は Table 2, 3 に示した PERRET の iodometric assay による<sup>8)</sup>。

#### 3) 治療デザイン

## 7 chronic urinary tract infections

Pyuria*	Overall efficacy	Dosage (g/day × days)	Results of CFX therapy				
			Organisms (cells/ml)		Bacterio-logical	Pyuria*	Overall efficacy
			Before therapy**	After therapy			
Unchanged	Poor	4×5	<i>Kl. pneumoniae</i> >10 <sup>7</sup>	Sterile	Eliminated	Cleared	Excellent
Unchanged	Good	4×5	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 <sup>2</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> >10 <sup>4</sup> Yeast	Indeterminate	Cleared	Indeterminate
Unchanged	Poor	4×5	1) <i>S. marcescens</i> 2) <i>Ent. aerogenes</i> 1), 2) >10 <sup>7</sup>	<i>Ent. aerogenes</i> >10 <sup>3</sup>	Suppressed	Cleared	Good
Unchanged	Poor	4×5	1) <i>Pr. inconstans</i> 2) <i>Ps. aeruginosa</i> 3) <i>Al. faecalis</i> 1)~3) 10 <sup>4</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup> Yeast	Replaced	Cleared	Good
Unchanged	Poor	4×5	<i>Pr. vulgaris</i> >10 <sup>7</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup>	Replaced	Unchanged	Poor
Unchanged	Poor	4×5	<i>Ent. aerogenes</i> >10 <sup>7</sup>	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 <sup>9</sup>	Replaced	Decreased	Good
Unchanged	Poor	4×5	<i>Ent. aerogenes</i> >10 <sup>7</sup>	<i>Ent. aerogenes</i> <10 <sup>3</sup>	Suppressed	Unchanged	Poor

\* Results were evaluated according to UTI criteria.

\*\* Organisms before CFX therapy are equal to those after CEZ therapy.

Control 治療として最初の5日間(第1治療, CEZ 治療)は, CEZ 2g を生食 20 ml に溶いて1日2回(原則として朝, 夕)計 4g を静注投与した。24 時間の間隔を置いて, 次の5日間(第2治療, CFX 治療)は CFX 2g を1日2回, CEZ と同様の手技, 方法で投与した。併用薬剤はこの間用いていない。

## 4) 検査項目

それぞれの治療開始前後の尿中細菌の同定, 生菌数, 白血球の推移をみた。MIC は検出した細菌全てに対して, 酵素活性は Yeast および *Pseudomonas* を除く細菌について測定した。

副作用に関する臨床的検査として, 末梢血(赤血球, 白血球, Hgb, Ht.), 腎機能検査(BUN, クレアチニン), 肝機能検査(GOT, GPT, Al-P)をそれぞれの治療前後に施行した。

## 5) 効果判定

UTI 薬効評価基準の, 慢性症における薬効評価基準により, 膿尿, 細菌尿と総合的臨床効果を検討した<sup>9)</sup>。

## B 成績

## 1) 臨床成績 (Table 4)

CEZ による治療前の7症例の尿から分離した細菌は, 単独感染例 5, 混合感染例 2 である。単独感染の起炎菌は, *Klebsiella pneumoniae* 2 例, *Enterobacter aerogenes* 3 例である。2 例の混合感染のうち1例は, *Kl. pneumoniae*, *Pr. inconstans*, *Pr.morganii* と *Ps. aeruginosa* の4種の菌が分離され, 他の1例は *Pr. morganii* と *Pr. vulgaris* の2種の菌を検出した。

CEZ 治療後の尿中細菌に対する効果は, 単独感染5のうち同種菌の存続 3 (いずれも菌数不変), 存続型重感染 1 (菌数不変) と3種の混合型菌交代 1 (菌数 >10<sup>7</sup>→10<sup>4</sup>/ml) であった。混合感染2のうち, 1例は4種の細菌のうち *Pseudomonas* 1種が存続した(菌数 <10<sup>2</sup>/ml)。 *Pr. morganii* と *Pr. vulgaris* の例では, *Pr. vulgaris* が菌数不変で存続した。

この結果を UTI 判定基準により判定すると, suppressed (減少) 1, unchanged (不変) 5, replaced (菌

Table 5 The results of clinical and laboratory investigations

Case	Therapy	Pyuria (WBC/HPF)	Isolated organisms	Viable count in urine (cells/ml)	MIC values ( $\mu\text{g/ml}$ )										$\beta$ -lactamase activity <sup>(1)</sup>			
					10 <sup>8</sup> cells/ml					10 <sup>6</sup> cells/ml					CFX	CEZ	CER	FCG
					CFX	CEZ	CER	PCG	CFX	CEZ	CER	PCG	CFX	CEZ				
1 T. S.	B <sup>(2)</sup>	40~50	<i>Kl. pneumoniae</i>	>10 <sup>7</sup>	50	>3,200	>3,200	>3,200	>3,200	12.5	400	800	>3,200	<0.01	2.35	24.38	19.26	
	Z <sup>(3)</sup>	>100	<i>Kl. pneumoniae</i>	>10 <sup>7</sup>	100	>3,200	>3,200	>3,200	100	>3,200	>3,200	>3,200	<0.01	2.11	20.97	17.77		
	F <sup>(4)</sup>	3~4	Sterile	0														
	B	60~90	<i>Kl. pneumoniae</i> <i>Pr. inconstans</i> <i>Pr. morgani</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	>10 <sup>7</sup>	12.5 800 25 3,200	100 >3,200 >3,200 >3,200	200 3,200 3,200 3,200	>3,200 >3,200 >3,200 >3,200	6.3 25 3.2 1,600	12.5 3,200 25 >3,200	400 400 400 >3,200	50 800 400 >3,200	3,200 800 100 >3,200	<0.01 <0.01 <0.01 N. D. <sup>(5)</sup>	<0.01 3.03 0.50 N. D.	<0.01 9.62 1.93 N. D.	0.03 0.04 1.05 N. D.	
K. I.	Z	20~40	<i>Ps. aeruginosa</i>	<10 <sup>2</sup>	3,200	>3,200	>3,200	>3,200	1,600	>3,200	>3,200	>3,200	>3,200	N. D.				
	F	3~4	<i>Ps. aeruginosa</i> Yeast	10 <sup>4</sup>	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	N. D. N. D.				
	B	>100	<i>Ent. aerogenes</i>	>10 <sup>7</sup>	400	>3,200	3,200	>3,200	400	400	800	800	>3,200	0.03	82.36	42.29	1.48	
	Z	30~40	<i>S. marcescens</i> <i>Ent. aerogenes</i>	>10 <sup>7</sup>	200 400	>3,200 3,200	>3,200 3,200	>3,200 >3,200	200 400	>3,200 800	>3,200 400	>3,200 400	>3,200 >3,200	<0.01 0.02	6.61 64.30	5.20 35.49	0.09 1.03	
Y. N.	F	1~3	<i>Ent. aerogenes</i>	<10 <sup>8</sup>	400	3,200	3,200	>3,200	400	800	400	400	>3,200	0.03	70.29	43.26	1.63	
	B	20~30	<i>Kl. pneumoniae</i>	>10 <sup>7</sup>	12.5	12.5	12.5	800	6.3	1.6	3.2	100	<0.01	0.15	1.23	1.33		
	Z	50	<i>Pr. inconstans</i> <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Al. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	6.3 3,200 200	>3,200 >3,200 >3,200	3,200 >3,200 >3,200	800 >3,200 >3,200	<1.6 1,600 200	400 3,200 >3,200	400 >3,200 >3,200	100 >3,200 >3,200	<0.01 N. D. <0.01	1.03 N. D. 2.48	3.49 N. D. 2.00	0.02 N. D. 0.02		
	F	0~2	<i>Ps. aeruginosa</i> Yeast	10 <sup>6</sup>	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	>3,200 >3,200	N. D. N. D.				
K. H.	B	20~25	<i>Pr. morgani</i> <i>Pr. vulgaris</i>	10 <sup>5</sup>	1.6 12.5	3,200 >3,200	3,200 >3,200	1,600 >3,200	1.6 12.5	800 >3,200	800 >3,200	800 3,200	100 3,200	<0.01 <0.01	3.98 10.83	0.90 2.50	0.07 0.20	
	Z	15~20	<i>Pr. vulgaris</i>	>10 <sup>7</sup>	25	3,200	3,200	>3,200	25	1,600	1,600	1,600	<0.01	19.18	28.71	5.50		
	F	15~20	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>	1,600	>3,200	>3,200	>3,200	1,600	>3,200	>3,200	>3,200	>3,200	N. D.				

6	B	100	<i>Ent. aerogenes</i>	>10 <sup>7</sup>	800	>3,200	>3,200	800	>3,200	3,200	>3,200	<0.01	25.90	32.04	0.18
	Z	40~50	<i>Ent. aerogenes</i>	>10 <sup>7</sup>	800	>3,200	>3,200	800	>3,200	3,200	>3,200	<0.01	23.13	25.56	0.28
E. K.	F	15~20	<i>Ps. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	1,600	>3,200	>3,200	800	>3,200	>3,200	>3,200	N. D.			
	B	25~30	<i>Ent. aerogenes</i>	>10 <sup>7</sup>	400	>3,200	>3,200	200	>3,200	>3,200	>3,200	<0.01	9.03	6.63	0.12
7	Z	100	<i>Ent. aerogenes</i>	>10 <sup>7</sup>	400	>3,200	>3,200	200	>3,200	>3,200	>3,200	<0.01	8.95	7.57	0.12
	F	100	<i>Ent. aerogenes</i>	<10 <sup>8</sup>	400	>3,200	>3,200	400	>3,200	>3,200	>3,200	<0.01	10.09	7.71	0.12

(1) Expressed as micromoles of substrate hydrolyzed per min, per mg of protein

(2) Before therapy (3) Cefazolin therapy (4) Cefoxitin therapy (5) Not determined

Table 6 Peripheral hematology, liver and renal function studies

Case Therapy	1		2		3		4		5		6		7		T. S.						
	B*	Z**	F***	B	Z	F	B	Z	F	B	Z	F	B	Z	F	Z					
WBC (/mm <sup>3</sup> )	7,200	N. D.	5,500	6,300	6,200	8,400	8,300	7,400	7,500	4,900	5,700	5,900	N. D.	6,800	8,500	8,600	9,400	9,600	11,800	9,300	
RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	477	N. D.	421	328	295	249	456	510	435	416	448	404	N. D.	407	406	390	444	401	386	425	
Hgb (g/dl)	14.5	N. D.	13.8	9.6	8.8	8.2	13.1	16.1	14.7	12.4	12.2	12.5	N. D.	12.5	14.0	13.5	15.1	12.1	11.6	12.8	
Ht (%)	43.2	N. D.	42.1	30.0	N. D.	27.0	39.5	46.4	42.5	38.0	37.0	38.3	N. D.	39.4	41.1	38.6	43.7	36.4	34.0	37.8	
BUN (mg/dl)	13.5	N. D.	13.6	10.0	15.0	17.0	11.8	16.0	7.7	20.0	17.0	20.0	13.5	N. D.	19.6	16.2	11.7	13.1	15.5	9.1	10.6
Creatinine(mg/dl)	1.7	N. D.	1.5	0.8	0.9	1.1	1.1	1.4	1.2	N. D.	1.2	1.3	1.3	N. D.	1.5	1.0	1.1	1.1	1.5	1.6	1.5
GOT (U)	34.3	N. D.	30.1	28.0	36.0	25.0	37.8	13.7	14.4	26.0	33.0	25.0	33.1	N. D.	20.8	78.5	82.4	500.5	35.0	24.6	23.2
GPT (U)	9.9	N. D.	10.0	10.0	16.0	8.0	13.3	4.9	3.6	10.0	17.0	10.0	19.5	N. D.	14.2	62.1	50.3	408.1	23.9	14.6	12.2
Al-P (U)	11.6	N. D.	11.7	3.5	4.0	3.5	7.6	9.3	7.5	6.0	6.0	5.5	7.9	N. D.	9.1	36.5	34.3	54.1	6.7	6.8	6.9

\* Before therapy  
 \*\* Cefazolin therapy  
 \*\*\* Cefoxitin therapy  
 \*\*\*\* Not determined

交代) 1 となる。次に膿尿に対する効果は、全例共に投与前後不変であった。以上の結果から総合判定では、good (有効) 1, poor (無効) 6 となる。

CFX 治療開始前の細菌、すなわち CEZ 治療後 24 時間に検出したものは、単独感染 5, 混合感染 2 であった。単独感染の菌種は、*Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa* (菌数  $10^8$ /ml), *Pr. vulgaris* がそれぞれ 1 例ずつと、*Ent. aerogenes* 2 例であった。混合感染の 1 例は、*Serratia marcescens* と *Ent. aerogenes* で他の 1 例は *Pr. inconstans*, *Ps. aeruginosa*, *Al. faecalis* の 3 種の菌が検出された。

治療後の細菌学的効果は、単独感染 5 例中 1 例菌消失, 1 例が減少, 2 例菌交代 (菌数はそれぞれ  $>10^7 \rightarrow 10^8$ /ml,  $>10^7 \rightarrow 10^5$ /ml), 1 例増加 (*Pseudomonas*  $<10^2 \rightarrow 10^4$ /ml) であった。2 例の混合感染症のうち *Serratia* と *Enterobacter* の症例では、*Serratia* が消失し、*Enterobacter* ( $<10^8$ /ml) だけが検出された。*Proteus inconstans* 以下の 3 種の混合感染の症例では、*Pseudomonas* だけが存続を示した (菌交代)。

以上の成績を基準により判定すると、eliminated (消失) 1, suppressed 2, replaced 3, indeterminate (判定不能) 1 である。膿尿に対する効果は cleared (正常化) 4, decreased (改善) 1, unchanged 2 である。これらの結果から総合成績は、excellent (著効) 1, good 3, poor 2, indeterminate 1 であった。

## 2) 臨床分離菌の細菌学的検討 (Table 5)

### i) 抗菌力

治療対象 7 症例の尿中から分離した細菌について、CFX, CEZ, CER, PCG に対する MIC を測定した。被検菌は、CEZ 治療前、CFX 治療前後のもので、検出した全ての菌について検討した。CER, PCG は酵素学的検討の上で CFX, CEZ に対する対照薬剤としてとりあげたので、併せて抗菌活性についても測定した。

CEZ 治療開始前の分離菌の感受性の差を CFX と CEZ で、 $10^6$  cells/ml 接種時のもので比較すると、症例 (1) の *Klebsiella* では CFX 12.5  $\mu$ g/ml, CEZ 400  $\mu$ g/ml で CFX 感受性, CEZ 耐性を示した。症例 (2) の 4 種の細菌のうち *Pseudomonas* を除くと *Klebsiella* では CFX 6.3  $\mu$ g/ml, CEZ 12.5  $\mu$ g/ml と CFX が 1 管感受性が優り、*Pr. inconstans* では CFX 25  $\mu$ g/ml, CEZ 3,200  $\mu$ g/ml と CFX 感受性, CEZ 耐性を示した。*Pr. morganii* では、CFX 3.2  $\mu$ g/ml, CEZ 25  $\mu$ g/ml で CFX の感受性が優った。症例 (3) の *Enterobacter* は両剤 400  $\mu$ g/ml の耐性を示した。症例 (4) の *Klebsiella* では CFX 6.3  $\mu$ g/ml, CEZ 1.6  $\mu$ g/ml で両剤に感受性であったが、CEZ が優った。症例 (5) の *Pr.*

*morganii* と *Pr. vulgaris* では CFX が 1.6  $\mu$ g/ml と 12.5  $\mu$ g/ml の感受性を示したのに対し、CEZ では 800  $\mu$ g/ml,  $>3,200$   $\mu$ g/ml と耐性であった。症例 (6) の *Enterobacter* では CFX 800  $\mu$ g/ml, CEZ  $>3,200$   $\mu$ g/ml と両剤に耐性を示したが、症例 (7) の *Enterobacter* では、CFX 200  $\mu$ g/ml に対し、CEZ  $>3,200$   $\mu$ g/ml で、CFX 感受性がやや優れていた。

CFX 治療開始前の分離菌の感受性で、両剤間に差のみられた例についてみると、症例 (1) の *Klebsiella* が CFX 100  $\mu$ g/ml に対し CEZ  $>3,200$   $\mu$ g/ml であった。症例 (3) の *Serratia* は CFX 200  $\mu$ g/ml に対し CEZ では  $>3,200$   $\mu$ g/ml と高度耐性を示した。症例 (4) の *Pr. inconstans* は CFX  $<1.6$   $\mu$ g/ml, CEZ 400  $\mu$ g/ml で CFX 感受性, CEZ 耐性と明らかな差をみた。この例の *Alkaligenes faecalis* では CFX 200  $\mu$ g/ml, CEZ  $>3,200$   $\mu$ g/ml で CFX がやや優れていた。症例 (5) の *Pr. vulgaris* では CFX 25  $\mu$ g/ml, CEZ 1,600  $\mu$ g/ml と感受性, 耐性とはっきりとした差を示した。

なお CER と PCG の抗菌活性の成績は、CER は全般に CEZ とほぼ同等かやや劣る結果であり、PCG は、ほとんど全ての菌に対し高度耐性であった。

### ii) 酵素活性 (Table 5)

CFX は、Table 5 に示したとおり、分離株から作製した  $\beta$ -lactamase の全てに対して、安定であった。これに対し CEZ は、*Enterobacter aerogenes*, indole positive *Proteus* 群、*Serratia* 等の産生する酵素 (cephalosporinase) には強い影響を受け、加水分解される率が高かった。CER もほぼ CEZ と同じような態度を示した。しかし CEZ は、症例 (1) の *Klebsiella* の産生する penicillinase 型の酵素には、比較的弱い破壊をみるのに対し、CER は強い影響を受け、多くが加水分解された。

### iii) 抗菌力と酵素活性の相関

Cephalosporinase 活性がかなり高い菌種である *Enterobacter aerogenes* についての抗菌活性を CFX と CEZ でみると、酵素活性の差にみられる程は抗菌力に差がみられない。*Serratia* でも同じような傾向がみられた。これに対し、*Pr. vulgaris* では、酵素活性と抗菌力の差にある程度相関があると思われる成績であった。*Pr. morganii* も *Pr. vulgaris* ほどははっきりしないものの、比較的相関があることを示した。

*Klebsiella* で penicillinase 産生型の酵素によると思われる CEZ の耐性は、こうした酵素学的見地からだけでは説明できない結果であった。

### 3) 副作用 (Table 6)

全例に自覚的副作用は認めなかった。臨床検査値に異

常をみた例は、症例(6)の肝機能値である。この症例は、内科的合併症として、糖尿病、高血圧と既往に肝炎があった。泌尿器科的には、尿閉のため尿道内留置カテーテルがあり、これを基礎とする難治性複雑性尿路感染症が、長期に継続していた。尿中細菌は、*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* 等の多剤耐性菌の間で菌交代を繰返した。

こうした基礎疾患と感染症を、入院後にある程度コントロールした後に、恥骨上前立腺摘出術を施行した。この際輸血を800ml行った。術後10日目にGOT 381.5, GPT 347.8, AI-P 12.5と上昇を示し、その後もなお上昇傾向をみたので、2週後に抗菌性剤の投与を中止した。同時に糖尿病も悪化(最高空腹時血糖 382 mg/dl)したので、肝炎、糖尿病治療目的で内科に転科した。約40日でかなり経過良好となり、尿路感染症治療目的で、再び泌尿器科に転科した。腹壁から尿瘻を形成し、尿中に *Enterobacter* を検出する膿尿が持続していた。肝機能値は、GOT 78.5, GPT 62.1, AI-P 36.5とこの値の中ではAI-Pが高値を示した。この時点でCEZ治療を開始した。治療後はGOT 82.4, GPT 50.3, AI-P 34.3と変化をみなかった。しかしCFX治療後にはGOT 500.5, GPT 408.1, AI-P 54.1と明らかな上昇を示した。その後のfollow upでは、約50日後に、GOT 144.3, GPT 99.2, AI-P 34.6と下降を示したが、なお現在糖尿病と併せ加療中である。

### III 考 察

#### 1) 基礎的検討

被検菌として用いた *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri*, *Proteus morgani*, *Serratia marcescens* のグラム陰性桿菌のうち、両剤に感受性を示す *Pr. mirabilis* を除くと、概してCFXがCEZに優る抗菌活性を示した。このうち、indole positive *Proteus* spp. では、感受性と耐性とはっきりとした差が認められた。とくに *Pr. vulgaris* と *Pr. morgani* で顕著であった。*Klebsiella* では両剤共により感受性を示したが、CFXがやや優れていた。*Enterobacter* と *Serratia* では先の菌種に比較してCFXの抗菌力は劣り、200~400 µg/ml の中等度の耐性を示すものが多かったが、ほとんどが高度耐性を示したCEZに比較すると、CFXの抗菌力が優った。

これらの成績を本邦の他施設のものと比較すると、五島等<sup>9)</sup>、中沢等<sup>7)</sup>の試験管内抗菌力の成績とほぼ一致している。また外国の成績とを比較すると、NEU<sup>3)</sup>、WALLICK<sup>4)</sup>等、MCCLOSKEY<sup>10)</sup>等の報告にみるように、*Klebsiella*, indole positive *Proteus* spp. に対する抗

菌力は、いずれも従来のcephalosporinに比して優れた成績を示しており、我々の成績とほぼ一致している。しかし *Enterobacter* spp. に対する抗菌力の評価は、報告者によってかなりのばらつきがみられる。NEU<sup>3)</sup>は検討株45中 ≤12.5 µg/ml の感受性を示したものが15株(33.3%)、WALLICK<sup>4)</sup>等は36株を検討して42%と良い成績を報告しているが、MCCLOSKEY<sup>10)</sup>はグラム陰性桿菌2,296株のうちの *Enterobacter* spp. でCFXに感受性を示したものは6%であると述べている。ADAMS等<sup>11)</sup>はさらに *Enterobacter* spp. を5菌種別に分類し、検討しているが、*Ent. hafnia* に対して優れた感受性を示したが、*Ent. cloacae*, *Ent. liquefaciens*, *Ent. agglomerans*, *Ent. aerogenes* 等の4種に対しては ≥50 µg/ml の耐性を示したという。我々の検討では、*Enterobacter cloacae* 26株全てが ≥50 µg/ml の耐性で、ADAMS等の成績と合致するものと思われた。

*Serratia marcescens* に対する抗菌力の成績にも施設による差がみられる。我々の成績は、被検6株が200~400 µg/ml の耐性を示したのに対し、VERBIST<sup>12)</sup>は30株全てが ≤16 µg/ml の感受性をみたと報告している。WASHINGTON<sup>13)</sup>は25株中 ≤16 µg/ml の感受性を示したものは68%であるといっており、この両施設の成績と我々のものとはかなりの差のある結果であった。

次に酵素活性についてみると、ONISHI等<sup>2)</sup>、WOODRUFF等<sup>14)</sup>の報告にみられるように、CFXはβ-lactamaseに対して広く安定である。WOODRUFF等<sup>14)</sup>は *Enterobacter cloacae* から精製した、β-lactamase を用いて、CFX, cephalothin (CET), CER に対する酵素活性を測定しているが、CETはCFXの450倍、CERは5,000倍の加水分解をみたことを報告している。我々の検討でも、被検20株についてCFXはほとんどβ-lactamase活性をもたなかった。症例(3)のCEZ治療前の分離菌 *Enterobacter* についてみると、CFXに対するβ-lactamase活性は0.03に対して、CEZは82.36で、2,800倍、CERが42.29で、1,400倍の高い活性を示し、ほぼWOODRUFF等<sup>14)</sup>の成績と同様の結果をみた。

酵素活性と感受性とはTSANG等<sup>5)</sup>が指摘するように必ずしも相関するものではなく、我々のこの *Enterobacter* でも感受性はCFX, CEZ共に400 µg/ml で差がみられなかった。しかし一部の indole positive *Proteus* では、酵素活性と感受性が相関していると思われるものもみられた。β-lactamase と菌の耐性度は、菌の産生するβ-lactamase の基質特異性によって耐性パターンが決まり、その酵素産生量およびVmax/km値によって耐性の程度が決まるのが通例であるといわれ<sup>15)</sup>、向後こ

うした検討によって、さらにこのような問題がより一層解明されるものと思う。

## 2) 臨床的検討

治療成績を総括的に比較すると、CEZ 治療群の細菌尿に対する反応は、減少 1, 菌交代 1, 不変 5 であった。これに対し CFX 治療群では消失 1, 減少 2, 菌交代 3, 不明 1 である。消失と減少を有効とすると CEZ 群では、有効率 1/7 (14.3%) に対し、CFX 群では 3/6 (不明 1 例を除く) 50% で、CFX 群が優った。膿尿に対する反応でも CFX 群が優り、CEZ 群では 7 例全て不変であったのに対し、CFX 群では 5/7 (71.4%) に改善または消失をみた。以上の結果を総合的有效率でみると、CEZ 群 1/7 (14.3%), CFX 群 4/6 (66.7%) という結果であった。

次に同一菌種に対する反応の差をみると、症例 (1) の *Klebsiella* では CEZ 無効、CFX 著効、症例 (6) の *Enterobacter* では CEZ 無効、CFX では菌交代 (*Ps. aeruginosa* 10<sup>5</sup>/ml) をみた。症例 (7) の *Enterobacter* では CEZ 無効、CFX 有効という成績であった。また混合感染を含めた菌種別の反応をみると、症例 (3) の *Enterobacter* では CEZ 無効、CFX 有効 (この例では *Serratia* にも有効) であり、症例 (5) では CEZ は *Pr.morganii* に対し有効であったが *Pr.vulgaris* には無効であった。CFX 治療では *Pr.vulgaris* が *Ps. aeruginosa* (10<sup>8</sup>/ml) に菌交代を示した。

これらの結果をみると、症例 (1) において最も明らかなように、おおむね薬剤感受性の差がほぼ臨床成績の差として表れたものといつてよい。

複雑性尿路感染症を対象として我々が今回行った治療デザインで、2種の薬剤の効果が正確に比較評価し得たとは言えない。宿主側からみれば、カテーテルを置いてある例では、基礎疾患の状態が一定していない。また非留置例を対象とすると、或る程度自然治癒傾向がみられるし、前薬剤が無効といっても潜在的効果は無視し得ない。寄生主側からみると、対象菌数が異なる、すなわち菌交代を生ずることが多く、これに混合感染という条件が入ると、よりいっそう比較は難しくなる。また同一菌種でも同一菌株とは断定し得ず、感受性にも差がみられることがある。こうしたことから今回の臨床試験は、成績の比較を1つの目的とはしているものの、むしろ実際の臨床面、とくに複雑性尿路感染症に対し、従来の cephalosporin に対し cephamycin 系薬剤の応用領域を、試験管内抗菌力と臨床的効果とから、より明確にすることが、いま1つの目的である。

我々の治療対象とした菌種、とくに *Enterobacter*, indole positive *Proteus* spp., *Serratia* 等に対する成

績を国内の文献から散見してみる。*Enterobacter* についての報告は、大前等<sup>16)</sup>が3例中3例、名出等<sup>17)</sup>が1例中1例、平野等<sup>18)</sup>が1例中1例 (*Pseudomonas* に菌交代) がそれぞれ有効であったと述べている。indole positive *Proteus* spp. に対する治療成績は、中内<sup>19)</sup>が *Pr.vulgaris* 1例中1例、藤村等<sup>20)</sup>がやはり1例中1例有効であったと報告している。

*Proteus morganii*, *Pr.rettgeri* の混合感染では稗田等<sup>21)</sup>が1例中1例有効との報告がある。また *Proteus morganii* と *Pr.vulgaris* の混合感染1例では *Pseudomonas* への菌交代を示している。

*Serratia* に対する治療効果は、西尾等<sup>22)</sup>が4例中3例の有効を、大前等<sup>16)</sup>は3例中2例、平野等<sup>18)</sup>は6例中3例、藤村等<sup>20)</sup>は2例中1例それぞれ有効と述べている。従って *Serratia* 15例の成績は有効例9で有効率60%と優れた結果を示している。

外国においては、臨床面でのこうした菌種に対する報告は未だ少ないが、HESELTINE 等<sup>23)</sup>は CET に無効であった *Serratia* による尿路感染症に、CFX が有効であった1例を報告している。

こうした現在までの内外の文献および我々の基礎的、臨床的検討から、CFX はとくに従来の cephalosporin に耐性を示す indole positive *Proteus* spp., *Klebsiella*, *Serratia* 等に対して優れた治療効果を期待できる薬剤の1つであるといえる。*Enterobacter* spp. に対しては、これらの菌種に対するほどの差は期待できないが、多少優るものと思われる。

## 3) 副作用

糖尿病に合併した肝炎を基礎とする尿路感染症に投与した際、CEZ では検査値にほとんど変動をみなかったのに対し、CFX 投与後には明らかな異常値を示し、快復までかなりの時間を要した。この事実だけで CFX のほうが肝毒性が強いとは言えないが、こうした症例には、投与に際して充分の注意が肝要である。

## 結 語

Cefoxitin (CFX) と cefazolin (CEZ) との基礎的ならびに臨床的効果の比較検討を行い、次のような結果を得た。

1. 抗菌力。最も差のみられた菌群は、indole positive *Proteus* spp. であった。菌種別にみると、*Pr.vulgaris* では CFX に 5 株全てが 3.2 μg/ml の感受性を示したのに対して、CEZ では全て ≥400 μg/ml の耐性であった。*Pr.morganii* では、CFX に ≤12.5 μg/ml の感受性を示したものが 6/7 (85.7%) であったのに対して、CEZ では全て ≥200 μg/ml の耐性を示した。*Pr.rettgeri* では、CFX に ≤12.5 μg/ml の感受性を示した

ものは 16/21 (76.2%) であるのに対し, CEZ では 11/21 (52.4%) であった。Enterobacter cloacae と Serratia marcescens では, 両剤共に抗菌力は劣ったが, CFX に 200~400  $\mu\text{g/ml}$  の中等度の耐性を示す菌株が多かったのに対し, CEZ ではすべてが >400  $\mu\text{g/ml}$  の高度耐性であった。Klebsiella に対しては, 両剤共によい感受性を示したが, CFX がやや優れていた。Pr. mirabilis に対しては, 両剤共に差のない優れた抗菌力を示した。

2. 酵素活性。CFX はグラム陰性桿菌が産生する  $\beta$ -lactamase により不活化されない。CEZ は, とくに Enterobacter, indole positive Proteus spp. の産生する cephalosporinase により, 加水分解される比率が高い。

3. 抗菌力と酵素活性。相関について結論的なことは言えない。

4. 治療成績。CEZ 治療群の成績が 1/7 (14.3%) の有効率に対し, CFX 群では 4/6 (66.7%) であった。この成績から直ちに CFX が CEZ に優る薬剤であるとは言えないが, 起炎菌の抗菌力に差のある症例, すなわち cephalosporin 耐性, cephamycin 感受性を示す場合の治療には, CFX が有力な抗菌性薬剤であると考えられる。菌群では, とくに indole positive Proteus, Serratia と一部の Enterobacter が治療対象として適していると思われる。

5. 副作用。糖尿病と肝炎を合併した 1 症例に CFX 投与後に GOT, GPT, Al-P の上昇を認めた。

#### 参考文献

- 1) DAOUST, D. R. ; H. R. ONISHI, H. WALLICK, D. HENDLIN & E. O. STAPLEY : Cephameycins, a new family of  $\beta$ -lactam antibiotics : Antibacterial activity and resistance to  $\beta$ -lactamase degradation. Antimicrob. Agents & Chemoth. 3(2) : 254~261, 1973
- 2) 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
- 3) NEU, H. C. : Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic : Antibacterial spectrum and resistance to hydrolysis by gram-negative beta-lactamases. Antimicrob. Agents & Chemoth. 6(2) : 170~176, 1974
- 4) WALLICK, H. & D. HENDLIN : Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic : Susceptibility studies. Antimicrob. Agents & Chemoth. 5(1) : 25~32, 1974
- 5) TSANG, J. C. ; G. A. SANSING & M. A. MILLER : Relation of beta-lactamase activity to antimicrobial susceptibility in Serratia marcescens. Antimicrob. Agents & Chemoth. 8(3) : 277~281, 1975
- 6) 五島 達智子, 小川正俊, 金子康子, 辻 明良, 桑原章吾 : セファマイシン系広域抗菌薬 Cefoxitin とセファロスポリン系抗菌薬の基礎的評価。Chemotherapy 26 : S-1 26~40, 1978
- 7) 中沢昭三, 戸辺建介, 平井芳美, 山岡暢, 大崎節子, 高井かづみ, 西野武志 : 新セファマイシン抗生物質 Cefoxitin に関する細菌学的研究。Chemotherapy 26 : S-1 41~63, 1978
- 8) PERRET, C. J. : Iodometric assay of penicillinase. Nature 174 : 1012~1013, 1954
- 9) UTI 研究会会員 (代表大越正秋) : UTI 薬効評価基準 (第 1 版)。June, 1977
- 10) MCCLOSKEY, R. V. : Results of a clinical trial of cefoxitin, a new cephamycin antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemoth. 12(5) : 636~641, 1977
- 11) ADAMS, H. G. ; G. A. STILWELL & M. TURCK : In vitro evaluation of cefoxitin and cefamandole. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9(6) : 1019~1024, 1976
- 12) VERBIST, L. : Comparison of the antibacterial activity of nine cephalosporins against Enterobacteriaceae and nonfermentative gram-negative bacilli. Antimicrob. Agents & Chemoth. 10(4) : 657~668, 1976
- 13) WASHINGTON II, J. A. : Subject review, The in vitro spectrum of the cephalosporins. Mayo Clin. Proc. 51 : 237~250, 1976
- 14) WOODRUFF, H. B. ; E. O. STAPLEY, H. WALLICK, H. R. ONISHI, S. B. ZIMMERMAN, A. K. MILLER & D. HENDLIN : Cefoxitin, a Semisynthetic Antibiotic Highly Resistant to Hydrolysis by  $\beta$ -Lactamase Enzymes. Symposium, pp. 409~424, University of Tokyo Press, Tokyo, 1974
- 15) 横田 健 :  $\beta$ -ラクタマーゼの臨床細菌学的考察。第 26 回日本化学療法学会, 17~19 June, 1978 学術集会抄録集, pp. 43~44
- 16) 大前博志, 黒田泰二, 片岡頌雄, 三田俊彦, 石神 襄次 : 尿路感染症に対する Cefoxitin の応用。Chemotherapy 26 : S-1 560~565, 1978
- 17) 名出頼男, 麻生五月, 新村研二 : 泌尿器科領域における Cefoxitin の評価。Chemotherapy 26 : S-1 546~550, 1978
- 18) 平野 学, 荒木 徹, 近藤捷嘉, 高木 均, 鎌田 日出男, 新島端夫 : 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。Chemotherapy 26 : S-1 566~574, 1978
- 19) 中内浩二 : 泌尿器科領域における Cefoxitin の使用経験。Chemotherapy 26 : S-1 524~527, 1978
- 20) 藤村宣夫, 湯浅正明, 上間健造, 黒川一男 : 複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin の使用経験。Chemotherapy 26 : S-1 575~580, 1978
- 21) 稗田 定, 尾本徹男, 熊沢浄一, 百瀬俊郎 : 複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin の使用経験。

- Chemotherapy 26 : S-1 581~586, 1978
- 22) 西尾 彰, 酒井 茂, 宮本慎一, 本村正一, 熊本悦明 : Cefoxitin に関する基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26 : S-1 513~523, 1978
- 23) HESELTINE, P. N. R. ; D. F. BUSCH, R. D. MEYER & S. M. FINEGOLD : Cefoxitin : Clinical evaluation in thirty-eight patients. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11(3) : 427~434, 1977

## COMPARATIVE LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON ACTIVITY OF CEFOXITIN AND CEFAZOLIN IN TREATMENT OF CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

KEIZO SUZUKI<sup>1)</sup>, NOBUO KAWAMURA<sup>2)</sup>, YORIO NAIDE<sup>3)</sup>,  
TADATAKA KESADO<sup>4)</sup> and TERUTAKA HASHIZUME<sup>4)</sup>

- 1) Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital
- 2) Department of Urology, Tokai University, School of Medicine
- 3) Department of Urology, Fujita Gakuen University, School of Medicine
- 4) Research Laboratories, Nippon Merck-Banyu Co., Ltd.

(1) Laboratory studies Cefoxitin was more active against clinical isolates of indole positive *Proteus* (*Proteus vulgaris*, *Proteus morganii*, *Proteus rettgeri*) than cefazolin. All of 5 *Proteus vulgaris* were inhibited by cefoxitin at concentrations of 3.2 µg/ml, whereas these were resistant to cefazolin at ≥400 µg/ml. Cefoxitin inhibited six of 7 (85.7%) strains of *Proteus morganii* and sixteen of 21 (76.2%) strains of *Proteus rettgeri* at concentrations of ≤12.5 µg/ml. At the same concentrations, eleven of 21 (52.4%) strains of *Proteus rettgeri* were sensitive to cefazolin. However, to cefazolin 7 isolates of *Proteus morganii* were resistant at ≥200 µg/ml. In comparison of the activity against most strains of *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens*, the MICs of cefoxitin were 200~400 µg/ml, whereas those of cefazolin were >400 µg/ml. Strains of *Klebsiella* and *Proteus mirabilis* showed a high sensitivity to both cefazolin and cefoxitin, except a superior sensitivity of several strains of *Klebsiella* to cefoxitin.

With respect to the stability to β-lactamases, cefoxitin was compared with that of cefazolin. Cefoxitin was stable to hydrolysis by the β-lactamase of *Enterobacter* and some other members of the *Enterobacteriaceae*. However, cefazolin was hydrolyzed at a high grade by the enzymes. No significant correlation was found between the antibacterial activity of cefoxitin and its stability to β-lactamase except for *Proteus vulgaris*.

(2) Clinical studies Seven patients with stubborn chronic urinary tract infections were treated with cefazolin for the first 5 days at a daily of 4g, and after an interval of 24 hours, the same dose of cefoxitin was administered for 5 days. Satisfactory clinical responses (excellent or good) were found in one of 7 (14.2%) patients in the cefazolin treatment period, and in four of 6 (66.7%) in the cefoxitin treatment, who were non-responsive to the cefazolin treatment. Because of the frequency of reinfection with *Pseudomonas aeruginosa*, it can not be definitely defined that cefoxitin was more active than cefazolin in the treatment of these stubborn urinary tract infections. However, against the infections caused by cephalosporin resistant and cephamycin sensitive bacteria, *i.e.*, indole positive *Proteus* spp, cefoxitin appeared to be superior to cefazolin in eliminating the original infecting organisms.

(3) Side reactions In one patient complicated with diabetes mellitus and chronic hepatitis, the serum GOT, GPT and alkaline phosphatase were elevated by the cefoxitin treatment.