

## 複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin (Cenomycin) の使用経験

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 齋藤 泰教授)

草場 泰之, 松屋 福蔵, 小川 繁晴, 松崎 幸康, 山下 修史

山田 潤, 実藤 健, 林 幹男, 由良 守司, 金武 洋

松尾栄之進, 進藤 和彦, 齊藤 泰

長崎市立市民病院泌尿器科	健康保険諫早病院泌尿器科
天本 太平, 原 種利, 岩田 信之	垣 本 滋
佐世保市立総合病院	国立嬉野病院泌尿器科
徳永 毅, 桜木 勉, 渡辺 義博	計屋 紘信, 堀 建夫
国立長崎中央病院泌尿器科	長崎市立成人病センター泌尿器科
田 崎 亨	岩 崎 昌太郎
佐世保共済病院泌尿器科	十善会病院泌尿器科
松 尾 喜文	国 芳 雅 広
大村市立病院泌尿器科	国立佐賀病院泌尿器科
高 野 真彦	宮 崎 伸一郎
長崎原爆病院泌尿器科	長崎労災病院泌尿器科
居原 健, 森下 直由, 南 祐三	丸 田 耕 一

CLINICAL EXPERIENCE WITH CEFOXITIN (CFX) IN  
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Yasuyuki KUSABA, Fukuzo MATSUYA, Shigeharu OGAWA, Yukiyasu MATSUSAKI,  
Shuji YAMASHITA, Jun YAMADA, Ken SANEFUJI, Mikio HAYASHI,  
Morishi YURA, Hiroshi KANETAKE, Einoshin MATSUO,  
Kazuhiko SHINDO and Yutaka SAITO

*From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan  
(Director: Prof. Y. Saito)*

Taihei AMAMOTO, Tanetoshi HARA and Nobuyuki IWATA <i>Department of Urology, Nagasaki City Hospital</i>	Shigeru KAKIMOTO <i>Department of Urology, Kenkohoken Isahaya Hospital</i>
Tsuyoshi TOKUNAGA, Tsutomu SAKURAGI and Yoshihiro WATANABE <i>Department of Urology, Sasebo City Hospital</i>	Hironobu HAKARIYA and Tateo HORI <i>Department of Urology, Ureshino General Hospital</i>
Toru TASAKI <i>Department of Urology, Nagasaki Central Hospital</i>	Shotaro IWASAKI <i>Department of Urology, Nagasaki City Seijinbyo Center Hospital</i>
Yoshifumi MATSUO <i>Department of Urology, Sasebo Kyosai Hospital</i>	Masahiro KUNIYOSHI <i>Department of Urology, Juzenkai Hospital</i>
Masahiko TAKANO <i>Department of Urology, Omura City Hospital</i>	Shinichiro MIYAZAKI <i>From the Department of Urology, Saga General Hospital</i>
Ken IHARA, Naoyoshi MORISHITA and Yuzo MINAMI <i>Department of Urology, Red Cross Nagasaki Atomic Bomb Hospital</i>	Koichi MARUTA <i>From the Department of Urology, Nagasaki Rosai Hospital</i>

Cefoxitin (CFX) was intravenously administered to 106 patients with complicated urinary tract infection at a daily dose of 2-4 g for 5 days.

The results were summarized as follows;

1. As to the overall clinical efficacy, excellent, response was seen in 25%, moderate in 32% and poor in 43%.
2. Pyuria was cleared in 33, decreased in 14, and unchanged in 53 cases.
3. Bacteriuria was eliminated in 51, decreased in 2, replaced in 18, and unchanged in 29 cases.
4. As to the bacteriological response to CFX, 94 (71%) were eradicated, and 39 (29%) persisted out of 133 strains isolated.
5. Side effects were observed in 4 of 106 cases. Subjective side effects were not observed, but one case of mild pharyngeal edema and 3 cases of transient elevation of transaminase.

From the above results, CFX would be a useful drug in the treatment of complicated urinary tract infections.

Cefoxitin (CFX) は1972年米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories において開発された新規の cephamycin 系注射用抗生剤で、Fig. 1 のような構造をもち、cephem 環の 7 $\alpha$ -位にメトキシ基をもち、従来の  $\beta$ -lactam 系抗生剤に比して強い抗菌力を示し、しかも低毒性であり、臨床的有用性が大いに期待されている<sup>1,2)</sup>。

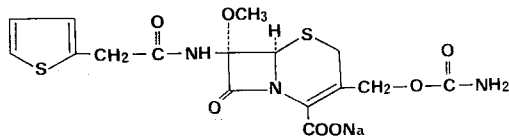


Fig. 1. Chemical structures of cefoxitin

今回、われわれは尿路感染症に対して CFX (Cenomycin: 第一製薬 KK) の治療効果と安全性を検討する機会を得たので、その臨床成績について報告する。

### 対象および投与方法

対象は1980年4月～10月に長崎大学泌尿器科およびその関連病院に入院した尿路感染症106名で、効果判定可能症例は100名で、脱落例は6名で、副作用検討症例は106名である。効果判定可能症例100例の年齢は28～89歳(平均65歳)で、男性77例、女性23例であり、全症例が尿路に基礎疾患(腎疾患17例、尿管疾患4例、膀胱疾患37例、前立腺疾患44例、尿道疾患4例)を有する複雑性尿路感染症である。そのうちわけは急性腎盂腎炎37例、慢性腎盂腎炎9例、急性膀胱炎7例、慢性膀胱炎44例、急性尿道炎3例である。また、カテーテル留置症例は56例あり、尿道留置40例、尿管瘻8例、尿管カテーテル3例、膀胱瘻3例、腎瘻2例である。

投与前の検尿で沈渣に白血球数5 $\times$ 10<sup>5</sup>/hpf以上を有し、細菌培養で10<sup>5</sup>/ml以上を示したものを対象にした。

投与方法はCFX (Cenomycin) を1回1～2gを朝、夕2回、計2～4gを5日連続的に静脈内投与をおこなった。

### 臨床効果の判定

臨床効果の判定はUTI基準に準じておこなった<sup>3)</sup>。複雑性尿路感染症における薬効評価基準すなわち、膿尿と細菌尿のみから判定し、臨床症状は考慮に入れなかった。評価は著効、有効、無効の3段階とした。

副作用の検討は症状に対する問診、一般検血、肝・腎機能について、CFX投与前後におこなった。

また、本薬剤投与開始直前に他の抗生剤(CEPs 19例、CBPC 16例、PPA 11例、TC 5例、ABPC 3例、MINO 3例、DOXY 3例、AMK 2例、ST 2例、TOB 2例、PMPC 1例)が投与されていたが、本治験に影響を及ぼす症例はなかった。

### 臨床成績

#### 1. 総合臨床効果

複雑性尿路感染症をUTI基準に準じて各群別の膿尿および細菌尿の効果を検討した。

##### 1) 第1群(カテーテル留置症例)

膿尿に対する効果は正常化35.9%、改善7.7%、不変56.4%であった。細菌尿に対する効果は陰性化48.7%、減少2.6%、菌交代15.4%、不変33.3%であった。以上より第1群の臨床効果は39例中、著効12例(30.8%)、有効9例(23.1%)、無効18例(46.2%)であり、総合臨床効果は53.9%であった(Table 1)。

##### 2) 第2群(前立腺術後感染症)

膿尿に対する効果は正常化16.7%、改善0、不変

Table 1. Overall clinical efficacy in 1st group

Pyuria Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	12	2	5	19 (48.7%)
Decreased	1			1 ( 2.6%)
Replaced		1	5	6 (15.4%)
Unchanged	1		12	13 (33.3%)
Efficacy on pyuria	14 (35.9%)	3 (7.7%)	22 (56.4%)	Case total 39
	Excellent	12 (30.8%)	Overall effectiveness rate 21/39 (53.9%)	
	Moderate	9 (23.1%)		
	Poor	18 (46.2%)		

Table 2. Overall clinical efficacy in 2nd group

Pyuria Bacteriuria	Pyuria			Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	2		4	6 (50 %)
Decreased				0 ( 0 %)
Replaced			1	1 ( 8.3%)
Unchanged			5	5 (41.7%)
Efficacy on pyuria	2 (16.7%)	0 (0%)	10 (83.3%)	Case total 12
	Excellent	2 (16.7%)	Overall effectiveness rate 6/12 (50%)	
	Moderate	4 (33.3%)		
	Poor	6 (50 %)		

83.3%であった。細菌尿に対する効果は陰性化50%、減少0、菌交代8.3%、不変41.7%であった。以上より第2群の臨床効果は12例中、著効2例(16.7%)、有効4例(33.3%)、無効6例(50%)であり、総合臨床効果は50%であった(Table 2)。

### 3) 第3群(その他の上部尿路感染症)

膿尿に対する効果は正常化63.6%、改善36.4%、不変0であった。細菌尿に対する効果は陰性化81.8%、減少0、菌交代9.1%、不変9.1%であった。以上より

第3群の臨床効果は11例中、著効5例(45.5%)、有効5例(45.5%)、無効1例(9.1%)であり、総合臨床効果は90.9%であった(Table 3)。

### 4) 第4群(その他の下部尿路感染症)

膿尿に対する効果は正常化53.9%、改善7.7%、不変38.5%であった。細菌尿に対する効果は陰性化61.5%、減少0、菌交代23.1%、不変15.4%であった。以上より第4群の臨床効果は13例中、著効4例(30.8%)、有効5例(38.5%)、無効4例(30.8%)であ

Table 3. Overall clinical efficacy in 3rd group

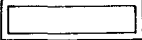

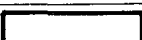
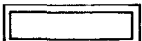


Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	5	4	
Decreased				0 (0%)
Replaced	1			1 (9.1%)
Unchanged	1			1 (9.1%)
Efficacy on pyuria	7 (63.6%)	4 (36.4%)	0 (0%)	Case total 11
	Excellent	5 (45.5%)	Overall effectiveness rate 10/11 (90.9%)	
	Moderate	5 (45.5%)		
	Poor	1 (9.1%)		

Table 4. Overall clinical efficacy in 4th group

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	4	1	
Decreased				0 (0%)
Replaced	1		2	3 (23.1%)
Unchanged	2			2 (15.4%)
Efficacy on pyuria	7 (53.9%)	1 (7.7%)	5 (38.5%)	Case total 13
	Excellent	4 (30.8%)	Overall effectiveness rate 9/13 (69.2%)	
	Moderate	5 (38.5%)		
	Poor	4 (30.8%)		

り、総合臨床効果は69.2%であった (Table 4).

5) 第5群 (混合感染・カテーテル留置症例)

膿尿に対する効果は正常化5.9%, 改善29.4%, 不変64.7%であった。細菌尿に対する効果は陰性化11.8%, 減少0, 菌交代41.2%, 不変47.1%であった。以上より第5群の臨床効果は17例中、著効0, 有効3例 (17.6%), 無効14例 (82.4%) であり、総合臨床効果は17.6%であった (Table 5).

6) 第6群 (混合感染・非留置症例)

膿尿に対する効果は正常化25%, 改善12.5%, 不変62.5%であった。細菌尿に対する効果は陰性化87.5%, 減少12.5%, 菌交代0, 不変0であった。以上より第6群の臨床効果は8例中、著効2例 (25%), 有効6例 (75%), 無効0であり、総合臨床効果は100%であった (Table 6).

以上より、臨床効果は100例中、著効25例、有効32例、無効43例であり、総合臨床効果は57例 (57%) であった (Table 7).

Table 5. Overall clinical efficacy in 5th group

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		1	1	2 (11.8%)
Decreased				0 (0%)
Replaced		1	6	7 (41.2%)
Unchanged	1	3	4	8 (47.1%)
Efficacy on pyuria	1 (5.9%)	5 (29.4%)	11 (64.7%)	Case total 17
	Excellent	0 (0%)	Overall effectiveness rate 3/17 (17.6%)	
	Moderate	3 (17.6%)		
	Poor	14 (82.4%)		

Table 6. Overall clinical efficacy in 6th group

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	1	4	7 (87.5%)
Decreased			1	1 (12.5%)
Replaced				0 (0%)
Unchanged				0 (0%)
Efficacy on pyuria	2 (25%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)	Case total 8
	Excellent	2 (25%)	Overall effectiveness rate 8/8 (100%)	
	Moderate	6 (75%)		
	Poor	0 (0%)		

2. 細菌学的効果

CFX 投与前に分離され起炎菌と推定された 133 株中、消失したのは 94 株 (70.7%) で不変 39 株 (29.3%) であった (Table 8). 菌種別にみると、*E. coli* 25 株中、24 株消失 (菌消失率 96%)、*Serratia* 34 株中、21 株消失 (菌消失率 62%)、*Pseudomonas* 19 株中、7 株消失 (菌消失率 37%)、*Proteus* 15 株中、12 株消失 (菌消失率 80%)、*Klebsiella* 6 株中、6 株消失 (菌消失率 100%)、*Enterobacter* 6 株中、6 株消失 (菌消失率 100%)、

*Streptococcus* 5 株中、5 株消失 (菌消失率 100%) であった。

CFX 投与後に新たに出現した細菌は 23 株であった (Table 9). *Pseudomonas* 12 株、*Serratia* 2 株、*Flavobacter* 2 株、*Candida* 2 株、その他 1 株ずつであった。

3. 副作用

副作用対象症例 106 例について検討をおこなった。CFX 投与前後におこなった臨床検査は末梢赤血球

Table 7. Overall clinical efficacy of CFX classified by type of infection

Group		No. of cases	(Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	39	( 39%)	12	9	18	( 53.9%)
	2nd group (Post prostatectomy)	12	( 12%)	2	4	6	( 50 %)
	3rd group (Upper U.T.I.)	11	( 11%)	5	5	1	( 90.9%)
	4th group (Lower U.T.I.)	13	( 13%)	4	5	4	( 69.2%)
Sub total		75	( 75%)	23	23	29	( 61.3%)
Mixed infection	5th group (Catheter Indwelt)	17	( 17%)	0	3	14	( 17.6%)
	6th group (No catheter Indwelt)	8	( 8%)	2	6	0	(100 %)
	Sub total	25	( 25%)	2	9	14	( 44 %)
Total		100	(100%)	25	32	43	( 57 %)

100例, 血小板85例, Hgb 101例, Hct 91例, 末梢白血球数100例, GOT 100例, GPT 100例, Alk-p 98例, BUN 99例, Cr 98例, Na 99例, K 99例, Cl 99例におこった。薬剤の影響と考えられる副作用は咽頭浮腫1例, GOT・GPTの上昇3例, 計4例(3.8%)であり, 咽頭浮腫の1例は軽度で, 薬剤の投与中止し, ただちに無処置で軽快した。また, GOT・GPTの上昇がおこった3例は, 上昇がごく軽度で, 一過性で, 重篤な疾患には陥らなかった。

### 考 察

複雑性尿路感染症100例に対して, われわれの有効率は57%であったが, 諸機関のデータを参照すると, 波多野ら<sup>4)</sup>は16例中88%, 藤村ら<sup>5)</sup>は20例中65%, 平野ら<sup>6)</sup>は14例中57%, 稗田ら<sup>7)</sup>は20例中55%, 石神ら<sup>8)</sup>は84例中48%の有効率を示し, 波多野らの有効率が高かったのは, 起炎菌に *E. coli* が6割も占めていたのが原因と思われ, われわれの有効率は中間に位置すると考えられる。

膿尿に対する効果はわれわれの症例では, 正常化33%, 改善14%, 不変53%で, 約半数に効果があったものと判断される。石神ら<sup>8)</sup>は正常化26%, 改善8%,

不変66%, 平野ら<sup>6)</sup>は正常化50%, 改善14%, 不変36%と報告していて, 膿尿に対する効果は両者の中間の成績であった。また, カテーテル留置と膿尿に対する効果を見ると, カテーテル留置症例56例中膿尿に対する有効率は41%であるのに対し, カテーテル非留置症例44例中, 有効率55%と, カテーテル非留置症例の方が有効率が若干上回っていた。石神らは両者に有効率の差はなかったと報告している。

細菌尿に対する効果は, われわれの成績では, 陰性化51%, 減少2%, 菌交代18%, 不変29%で消失率は69%であり, 波多野ら<sup>4)</sup>94%, 平野ら<sup>6)</sup>67%, 石神ら<sup>8)</sup>63%, 藤村ら<sup>5)</sup>60%, 稗田ら<sup>7)</sup>52%で, 波多野ら<sup>4)</sup>について菌消失率は良かったが, 彼らの症例は先に述べたごとく, *E. coli* の症例が6割も存在していたためと思われ, この報告を除くと, われわれの症例は非常に良好な菌消失率であり, これは薬剤の投与量には無関係であった。

起炎菌の133株中, 最も多かったのは, *Serratia* 34株で, ついで, *E. coli* 25株, *Pseudomonas* 19株, *Proteus* 15株, *Klebsiella* 6株であり, 菌消失率は *Pseudomonas* 37%, *Serratia* 62%, *Proteus* 80%, *E. coli* 96%, *Klebsiella* 100%で, *Pseudomonas* および *Serratia* の菌

Table 8. Bacteriological response in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strain	Eradicated (%)	Persisted
<i>E. coli</i>	25	24 ( 96%)	1
<i>Serratia</i>	13	8 ( 62%)	5
<i>S. marcescens</i>	21	13 ( 62%)	8
<i>Pseudomonas</i>	12	3 ( 25%)	9
<i>Ps. aeruginosa</i>	6	3 ( 50%)	3
<i>Ps. sp</i>	1	1 (100%)	0
<i>Proteus</i>	2	2 (100%)	0
<i>Pr. vulgaris</i>	6	5 ( 83%)	1
<i>Pr. rettgeri</i>	4	3 ( 75%)	1
<i>Pr. mirabilis</i>	2	2 (100%)	0
<i>Pr. inconstans</i> B	1	0 ( 0%)	1
<i>Enterococcus</i>	8	2 ( 25%)	6
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100%)	0
<i>K. oxytoca</i>	3	3 (100%)	0
<i>K. aerogenes</i>	1	1 (100%)	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	0
<i>Enterobacter</i>	2	2 (100%)	0
<i>E. cloacae</i>	4	4 (100%)	0
<i>Strept. faecalis</i>	2	2 (100%)	0
<i>Strept. aureus</i>	1	1 (100%)	0
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	2	2 (100%)	0
<i>Providencia</i>	3	3 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	3	1 ( 33%)	2
<i>Alka. faecalis</i>	2	2 (100%)	0
<i>Morganella</i>	1	1 (100%)	0
<i>M. morganii</i>	1	1 (100%)	0
<i>A. anitratus</i>	1	0 ( 0%)	1
<i>Staph. epidermidis</i>	1	1 (100%)	0
<i>A. hydrophila</i>	1	0 ( 0%)	1
<i>G.N.B.</i>	2	2 (100%)	0
<b>Total</b>	<b>133</b>	<b>94 ( 70.7%)</b>	<b>39</b>

Table 9. Strains appearing after tretment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	(%)
<i>Pseudomonas</i>	3	(13%)
<i>Ps. aeruginosa</i>	5	(22%)
<i>Ps. putida</i>	3	(13%)
<i>Ps. maltophilia</i>	1	( 4%)
<i>S. marcescens</i>	2	( 9%)
<i>Flavobacter spp</i>	2	(99%)
<i>Candida</i>	2	( 9%)
<i>S. faecalis</i>	1	( 4%)
<i>Alka. faecalis</i>	1	( 4%)
<i>C. freundii</i>	1	( 4%)
<i>Klebsiella</i>	1	( 4%)
<i>E. aerogenes</i>	1	( 4%)
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>(100%)</b>

消失率が不良であったが、これは石神ら<sup>8)</sup>の報告と同様の傾向を示していた。Cenomycin 投与後、新たに出現した菌は23株であり、*Pseudomonas* が最も多く、52%と半数を占めていた。

副作用は咽頭浮腫が1例、GOT・GPTの上昇3例に認められたが、皮膚アレルギー、胃腸症状は1例も認められなかった。

## 結 語

複雑性尿路感染症100例に Cenomycin (CFX) を投与しつぎの結果を得た。

1. 総合臨床効果は57%であり、膿尿に対する効果は47%、細菌尿に対する効果は69%であった。

2. 起炎菌133株中、菌消失率は71%で、*Serratia*, *Pseudomonas* の菌消失率は不良で、*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* の菌消失率は良好であった。

3. 副作用は4例に認めたが、いずれもごく軽度であり、重篤な疾患には陥らなかった。

## 参 考 文 献

- 1) Daoust DR, HR Onishi, H Wallick, D Hendlin & EO Stapley: Cephameycins, a new family of B-lactam antibiotics: Antibacterial activity and resistance to  $\beta$ -lactamase degradation.

*Antimicrob Agents & Chemother* 3: 254~261, 1973

- 2) Wallick H & D Hendlin: Cefoxitin, a semi-synthetic cephamycin antibiotic: Susceptibility studies. *Antimicrob Agents & Chemother* 5: 25~32, 1974
- 3) 大越正秋・ほか: UTI 薬効評価基準, 第2版, 1978
- 4) 波多野紘一・ほか: Cefoxitin の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 26: 551~559, 1978
- 5) 藤村宣夫・ほか: 複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin の使用経験. *Chemotherapy* 26: 575~580, 1978
- 6) 平野 学・ほか: 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: 566~574, 1978
- 7) 稗田 定・ほか: 複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin の使用経験. *Chemotherapy* 26: 581~586, 1978
- 8) 石神襄次・ほか: 複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin (CFX) と Cefazolin (CEZ) の比較試験. *西日泌尿* 40: 601~639, 1978

(1981年2月25日迅速掲載受付)