

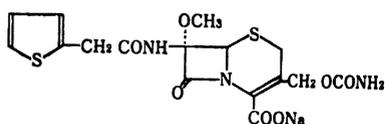
Cefoxitin の臨床集計について

真 下 啓 明

東京大学医科学研究所内科

1972年米国の Merck Sharp & Dohme Research Laboratories で開発された Cefoxitin (CFX) は Fig. 1 に示す化学構造を有し、とくに7 α 位に methoxy 基を導入することにより、cephalosporinase (β -lactamase) に対して安定性が増強された点に特色があり、いわゆる cephamycin 系の第1陣であり、静注で用いられる。

Fig. 1 Chemical structure of sodium cefoxitin



Sodium 3-carbamoyloxymethyl-7 α -methoxy-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylate
Sodium cefoxitin: C₁₈H₁₈N₃O₇S₂Na M.W. 449.43

基礎実験資料から抗菌スペクトルは広く、とくに *Serratia*, indole (+) *Proteus*, *Bacteroides fragilis* 等には他の cephalosporin 剤にまさる抗菌活性が証明され、また従来グラム陰性桿菌に対しては Cefazolin の評価が最も高かったが、Cefazolin 耐性 *E. coli*, すなわち、cephalosporinase 産生株にも有効であることなどが注目された。但し、*Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Nocardia* には無効である。

また吸収、排泄、体内代謝等の臨床薬理学的知見から静注後の排泄は Cephalothin よりおそいが極めて早いこと、体内での不活性化もすくないことが明らかにされた。また臨床用量での重篤な毒性はないと考えられた。

これらの詳細については本特集号においても各研究者から報告されるので、ここでは省略し、臨床集計について報告する。

以上の基礎資料を根拠として内科、外科、泌尿器科、産婦人科を中心とした 56 機関において次の要領で臨床検討が行なわれた。

Protocol for clinical study of cefoxitin (CFX)

	実施要領
対象疾患	内科、外科、泌尿器科、産婦人科領域における下記疾患（但し、中等度以上の症例） 1. 腎、尿路、生殖器系感染症 2. 呼吸器系感染症 3. 皮膚・軟部組織および骨・関節系感染症 4. 消化管、胆道系感染症 5. 敗血症

対象病原菌	1. グラム陰性および陽性球菌 2. グラム陰性桿菌（嫌気性グラム陰性桿菌も含む）が証明されているか、推定される症例														
対象患者	1. 入院患者 2. 成人（20～75才）														
除外規定	1. 極めて重篤で 48 hr 以内に死の予想されるような症例 2. 原因菌が耐性であることが明らかな症例（緑膿菌、腸球菌、ノカルジア） 3. Penicillin 系、cephalosporin 系抗生物質にアレルギーの既往のある症例 4. 妊婦および授乳中の婦人 5. Furosemide (Lasix®) の投与を必要とする患者														
用法・用量	1 日量 3～6 g とし、1 回 1～2 g、1 日 2～3 回静脈内に投与する。														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>1 日 量</th> <th>1 回 量</th> <th>回 数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3 g</td> <td>1 g</td> <td>3 回</td> </tr> <tr> <td>4 g</td> <td>2 g</td> <td>2 回</td> </tr> <tr> <td>6 g</td> <td>2 g</td> <td>3 回</td> </tr> </tbody> </table>	1 日 量	1 回 量	回 数	3 g	1 g	3 回	4 g	2 g	2 回	6 g	2 g	3 回		
	1 日 量	1 回 量	回 数												
3 g	1 g	3 回													
4 g	2 g	2 回													
6 g	2 g	3 回													
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 回 量</th> <th>投与時間</th> <th>溶 剤</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">静注方法</td> <td>1 g / 10ml</td> <td rowspan="2">3～5 分</td> <td rowspan="2">注射用蒸留水 5%ブドウ糖液 生理食塩液</td> </tr> <tr> <td>2 g / 20ml</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">点滴静注法</td> <td>1 g / 250ml</td> <td>30分</td> <td rowspan="2">5%ブドウ糖液 生理食塩液</td> </tr> <tr> <td>2 g / 250ml</td> <td>60分</td> </tr> </tbody> </table>		1 回 量	投与時間	溶 剤	静注方法	1 g / 10ml	3～5 分	注射用蒸留水 5%ブドウ糖液 生理食塩液	2 g / 20ml	点滴静注法	1 g / 250ml	30分	5%ブドウ糖液 生理食塩液	2 g / 250ml	60分
	1 回 量	投与時間	溶 剤												
静注方法	1 g / 10ml	3～5 分	注射用蒸留水 5%ブドウ糖液 生理食塩液												
	2 g / 20ml														
点滴静注法	1 g / 250ml	30分	5%ブドウ糖液 生理食塩液												
	2 g / 250ml	60分													
	1 日における投与方法—静注、点滴静注の組合わせは自由														
投与期間	少なくとも 5 日以上、ただし最長期間は 14 日間とする。														
症状・所見の観察、臨床検査の実施	投与開始前、および終了時には必ず実施すること。														
投与の中止例	1. アレルギー/過敏症が出現した場合 2. 症状が著しく悪化した場合 3. 投与開始後耐性菌であることが明らかである場合および耐性菌が出現した場合 4. 臨床所見および臨床検査所見において顕著な異常が出現した場合														
効果判定	各主治医の効果判定基準により投薬終了日に判定する。														

臨床集計成績

内科系臨床成績は関西医大 大久保教授、外科系（外科、泌尿器科、産婦人科）は東海大 大越教授、副作用は北大第二内科 斎藤講師によって集計解析された。それらの概略を記載する。

I. 内科系臨床成績

内科系症例は脱落11例を除き158例が臨床検討の対象となった。疾患別症例数、年齢分布は Table 1, 2 のとおりであり、呼吸器感染症が約半数、年齢別では50才以上109例と高年齢者が多い。

Table 1 Clinical cases evaluated

Diseases	No. of total cases	No. of dropped cases	No. of evaluated cases
Urinary tract infections	42		42
Biliary tract infections	12		12
Septicemia	11	1	10
Others	16	4	12
Total	169	11	158

Table 2 Age distribution of patients

Age	Male	Female	Total
16 ~ 19	5	4	9
20 ~ 29	4	12	16
30 ~ 39	7	5	12
40 ~ 49	7	5	12
50 ~ 59	16	20	36
60 ~ 69	10	17	27
70 ~ 79	19	18	37
80 ~	8	1	9
Total	76	82	158

Table 3 Doses/day and frequency of injection/day

Doses/day	Injection times/day				No. of cases	(%)
	1 ×	2 ×	3 ×	4 ×		
1 g	5	1			6	3.8
2 g		19			19	12.0
3 g	1	1	16		18	11.3
4 g	4	82			86	54.4
6 g		1	26		27	17.1
8 g				1	1	0.6
> 8 g			1		1	0.6
Total	10	104	43	1	158	
(%)	6.3	65.8	27.2	0.6	100.0	

1日投与量と投与回数は Table 3 のとおりで、過半数が1日4g、2回点滴静注または静注であり、1日2

g分2、1日3g分3、1日6g分3点滴静注または静注例もあった。

臨床効果の集計では Table 4 のとおり有効以上が74.0%となった。

Table 4 Clinical effectiveness

Diseases	No. of cases	Clinical effectiveness					(%)
		#	+	±	-	?	
RTI	82	8	51	6	16	1	72.8
UTI	42	11	24		5	2	87.5
BTI	12	1	7	1	3		66.7
Septicemia	10	2	4		3	1	66.7
Others	12		6	2	4		50.0
Total	158	22	92	9	31	4	74.0

excellent + good ± fair - poor

内科系各臓器別感染症の集計は Table 5 に示すとおりであり、有効以上は呼吸器感染症で53/73 (72.6%)、尿路感染症で35/40 (87.5%)、胆道感染症8/12 (66.7%)、敗血症6/11 (54.5%)、その他12/18 (66.7%)で合計では114/154 (74.0%)とすぐれた成績であった。

とくに症例の多かった肺炎では27/36 (75.0%)、急性腎盂腎炎18/19 (94.7%)という結果は注目すべきものがある。また敗血症中原因菌の明らかにされているもの8例(クレブシエラ4例、黄色ブドウ球菌4例、緑膿菌1例、連鎖球菌1例)のなかでクレブシエラ2例、黄色ブドウ球菌2例に効果が認められている。

次に原因菌別の効果は Table 6 に示すが、大腸菌20/26 (84.6%)、クレブシエラ19/24 (79.2%)に有効以上であったこと、少数ではあるがプロテウス3/3 (100%)にも効果があり、本剤の性格を示すものであろう。

1日投与量、総投与量との臨床効果の関係では対象疾患の重症度により用量、用法、投与期間が調整されるため各群間に有意差は認められなかった (Table 7, 8)。

また投与方法は点滴静注、one shot 静注、および両者併用があったが、これも各方法間に有効率上の差は見出しなかった。

その他、重症度別では軽症例に有効率が高く、重症例に有効率が低く、また宿主側に感染に不利な因子を有する症例で有効率が低かったことも当然であろう。

原因菌の検索が本剤治療前後で行なわれた116例について菌の推移をみると、Table 9 のとおりで消失率では大腸菌26/29 (89.6%)、クレブシエラ23/35 (65.7%)、プロテウス4/6 (66.7%)、ヘモフィルス5/6 (83.3%)であった。

Table 5 Clinical effectiveness classified by the site of infection

Diseases		No. of cases	Clinical effectiveness					(%)	
			#	+	±	-	?		
R T I	Tracheitis	1				1		(0/1)	
	Bronchitis	11		9		1	1	90.0	
	Infected bronchiectasis	5	2	2	1			80.0	
	Bronchopneumonia	5	1	4				100.0	
	Pneumonia	36	3	24	4	5		75.0	
	Lung abscess	5	1	3		1		80.0	
	Pyothorax	1				1		(0/1)	
	Infected lung cancer	7		2		5		28.6	
	Mixed inf. to tbc.	3		2	1			(2/3)	
Total		74	7	46	6	14	1	72.6	
U T I	Acute	Cystitis	3	1	2				(3/3)
		Pyelonephritis	20	7	11		1	1	94.7
		Total	23	8	13		1	1	95.5
	Chronic	Cystitis	2		2				(2/2)
		Pyelonephritis	6		3		3		50.0
		UTI	11	3	6		1	1	90.0
		Total	19	3	11		4	1	77.8
	Total		42	11	24		5	2	87.5
B T I	Cholecystitis	8		4	1	3		50.0	
	Cholangitis	4	1	3				(4/4)	
	Total	12	1	7	1	3		66.7	
Septicemia*		12	2	4	1	4	1	54.5	
Others	Osteomyelitis	1		1				(1/1)	
	Appendicitis	1		1				(1/1)	
	Arthritis (purulent)	1		1				(1/1)	
	Pleuritis	1		1				(1/1)	
	Subcutaneous abscess	2				2		(0/2)	
	PAP	8	1	5		2		75.0	
	Others	4		2	1	1		(2/4)	
	Total		18	1	11	1	5		66.7
Grand total		158	22	92	9	31	4	74.0	

* Including 2 cases of subacute bacterial endocarditis

Table 6 Clinical effectiveness classified by causative microorganisms

Microorganisms	No. of cases	Clinical effectiveness					%
		#	+	±	-	?	
<i>E. coli</i>	28	6	16		4	2	84.6
<i>Kleb. pneumoniae</i>	25	3	16	1	4	1	79.2
<i>E. aerogenes</i>	3		3				(3/3)
<i>Serratia</i>	2		1		1		(1/2)
<i>Proteus</i>	3		3				(3/3)
<i>Pseudomonas</i>	4				4		(0/4)
<i>Salmonella</i>	1				1		(0/1)
<i>H. influenzae</i>	7	2	3	1	1		71.4
<i>H. parainfluenzae</i>	3	1		1	1		(1/3)
<i>Staph. aureus</i>	4		3		1		(3/4)
<i>Strept. pneumoniae</i>	3	2	1				(3/3)
<i>Strept. viridans</i>	1		1				(1/1)
<i>α-Streptococcus</i>	4		3		1		(3/4)
<i>Enterococcus</i>	3		3				(3/3)
Total	91	14	53	3	18	3	76.1
<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i>	1		1				(1/1)
+ <i>Citrobacter freundii</i>	1		1				(1/1)
<i>Klebsiella</i> + <i>Strept. pneumo.</i>	1		1				(1/1)
+ <i>Pseudomonas</i>	3	1			2		(1/3)
+ <i>Pr. mirabilis</i>	1		1				(1/1)
+ <i>Pr. inconstans</i>	1	1					(1/1)
+ <i>Enterobacter</i>	1				1		(0/1)
+ <i>Staph. epidermidis</i>	1		1				(1/1)
<i>E. aerogenes</i> + <i>Citrobacter</i>	2	1	1				(2/2)
+ <i>Serratia</i>	1		1				(1/1)
<i>Staph. aureus</i> + <i>Hemophilus</i>	3		1	1	1		(1/3)
<i>Strept. pneumo.</i> + <i>Staph. epid.</i>	1		1				(1/1)
<i>Staph. epid.</i> + <i>Aerob. hydroph.</i>	1				1		(0/1)
3 species mixed	2		1	1			(1/2)
Total	20	3	10	2	5		65.0
Grand total	111	17	63	5	23	3	74.0

Table 7 Clinical effectiveness vs. doses/day

Doses/day	No. of cases	Clinical effectiveness					%
		#	+	±	-	?	
1 g	6	1	4		1		83.3
2 g	19	2	11	2	3	1	72.2
3 g	18		16		1	1	94.1
4 g	86	15	47	5	18	1	72.9
6 g	27	4	13	2	7	1	65.4
8 g	1		1				(1/1)
> 8 g	1				1		(0/1)
Total	158	22	92	9	31	4	74.0

Table 8 Clinical effectiveness vs. total doses

Total doses	No. of cases	Clinical effectiveness					%
		#	+	±	-	?	
~10 g	8	2	4		1	1	85.7
11~20 g	27	2	15	2	8		63.0
21~30 g	48	7	25	2	12	2	69.6
31~40 g	16	4	6	1	5		62.5
41~50 g	19	3	15		1		94.7
51~75 g	19	2	12	3	3		73.7
76~100 g	10	1	7	1		1	88.9
101~ g	11	1	8		2		81.8
Total	158	22	92	9	31	4	74.0

Table 9 Eradicative effects and superinfection

	No. of strains isolated	Disappeared	Diminished	Unchanged	Eradication(%)	Superinfection*	
						Same strain	Different strain
<i>E. coli</i>	29	26		3	89.6	1	6
<i>Klebsiella</i>	35	23	5	7	65.7	1	9
<i>Proteus mirabilis</i>	4	2	2		(2/4)		1
<i>Proteus inconstans</i>	1	1			(1/1)		
<i>Proteus sp.</i>	1	1			(1/1)		
<i>Pseudomonas</i>	7	2		5	28.6		
<i>H. influenzae</i>	6	5	1		83.3		1
<i>H. parainfluenzae</i>	3	2		1	(2/3)		2
<i>Serratia</i>	3	2		1	(2/3)		1
<i>Enterob. aerogenes</i>	5	3		2	60.0		
<i>Enterob. cloacae</i>	1			1	(0/1)		
<i>Citrobacter</i>	1	1			(1/1)		
Other GNB	4	2		2	(2/4)		
<i>Staph. aureus</i>	7	5	1	1	71.4	1	1
<i>Staph. epidermidis</i>	2	2			(2/2)		1
<i>Strept. pyogenes</i>	2	2			(2/2)		
<i>Strept. faecalis</i>	4	3		1	(3/4)		
<i>Strept. pneumoniae</i>	1	1			(1/1)		1
Total	116	83	9	24	71.6	3	23

* Strains in superinfection

<i>Klebsiella</i>	2	<i>Enterococcus</i>	3
<i>Proteus</i>	2	<i>Candida</i>	2
<i>E. aerogenes</i>	2	<i>E. coli</i> , <i>H. parainfluenzae</i> , <i>S. aureus</i>	
<i>E. cloacae</i>	4	<i>Strept. pyogenes</i> , 1 respectively	
<i>Pseudomonas</i>	4		

Table 10 Clinical effectiveness among the patients who failed to respond to other antibiotic treatments

Previous treatment	Clinical effectiveness				(%)
	+	±	-		
CEZ	2	5	1	1	87.5
CET		5	1	1	71.4
CER		2		2	(2/4)
CEX	1	3		1	80.0
ABPC	1	5		4	60.0
SBPC		3		1	(3/4)
CBPC	1	1	1	3	33.3
AMPC		2			(2/2)
GM		2		2	(2/4)
Others	3	10	1	4	72.2
Total	8	38	3	19	67.6

本剤治療前に他剤治療が行なわれて無効であり、本剤投与により有効以上であったものが46/68 (67.6%)に認められたことは本剤の存在理由のひとつと考えられる (Table 10)。とくにセファゾリン無効クレブシエラ感染例の2例が共に著効を呈したことが注目される。

II. 外科系臨床成績

外科系臨床例で分析対象となったものは Table 11 のとおり合計273例であり、年齢別構成は Table 12 のとおりで、内科系の場合同様50才以上152/273 (55.6%)

Table 11 Clinical cases evaluated

	No. of total cases	No. of dropped cases	No. of evaluated cases
Surgery	83	5	78
Urology	128	21	107
Gynecology	62	7	55
Total	273	33	240

Table 12 Age distribution of patients

	No. of cases	16 ~19	20 ~29	30 ~39	40 ~49	50 ~59	60 ~69	70 ~79	80~ (yrs.)
Surgery	78	1	5	8	10	19	24	10	1
Urology	107		10	5	9	24	21	32	6
Gynecology	55		20	12	8	9	4	2	
Total	240	1	35	25	27	52	49	44	7
%		0.4	14.6	10.4	11.3	21.7	20.4	18.3	2.9

Table 13 Distribution of doses/day

	No. of cases	2 g	3 g	4 g	6 g	8 g	Doses changed
Surgery	78	8	1	47	13	1	8
Urology	107	12	18	65	10		2
Gynecology	55	9	6	27	7		6
Total	240	29	25	139	30	1	16
%		12.1	10.4	57.9	12.5	0.4	6.7

Table 14 Distribution of frequency of injection/day

	No. of cases	1 ×	2 ×	3 ×	4 ×	Mixed
Surgery	78	5	50	12	5	6
Urology	107	9	83	13		2
Gynecology	55		40	12		3
Total	240	14	173	37	5	11
%		5.8	72.1	15.4	2.1	4.6

Table 15 Clinical effectiveness

	No. of cases	+	+	-	?	(%)
Surgery	78	18	35	21	4	71.6
Urology	107	27	49	31		71.0
Gynecology	55	17	29	8	1	85.2
Total	240	62	113	60	5	74.5
%		25.8	47.1	25.0	2.1	

と高齢者が多かった。

・1日投与量および1日投与回数は Table 13, 14 のとおり、1日投与量では4gが57.9%を占め、投与回数では1日2回が72.1%、3回が15.4%であった。すなわち1日4g、1日2回がほぼ半数であった。

投与期間は2~22日以上に及んでいるが、5日間42.9%、6日間10.0%、7日間15.8%、8~14日間18.8%で大部分を占めた。また投与総量では11~20g(47.5%)、21~30g(22.9%)が中心であった。なお点滴静注、one shot 静注は各42.1%、53.8%と半ばした。

臨床効果は主治医判定と集計者判定とが行なわれたが集計者判定のほうがやや厳しい数字となった。ここでは集計者判定に従って記載する。

臨床効果判定に採用されたのは240例であり、有効率は74.5%であった。各科別の有効率は Table 15 にみ

Table 16 Clinical effectiveness classified by the severity

Severity	No. of cases	+	+	-	?	(%)
Severe	55	12	25	18		67.3
Moderate	127	33	65	26	3	79.0
Slight	50	16	20	14		72.0
Undetermined	8	1	3	2	2	66.7
Total	240	62	113	60	5	74.5

るとおりである。

重症度別有効率ではやはり重症例で有効率がやや落ち、急性慢性の病型別では急性症に明らかに有効率が高い (Table 16, 17)。

1日投与量別では対象疾患の病態により加減されるた

Table 17 Clinical effectiveness classified by the type of infection

Type of infection	No. of cases	+	+	-	?	(%)
Acute	117	38	58	21		82.1
Chronic	109	23	51	35		67.9
Prophylactic use after operation	5				5	
Undetermined	9	1	4	4		55.6
Total	240	62	113	60	5	74.5

Table 18 Clinical effectiveness vs. doses/day

Doses/day	No. of cases	+	+	-	?	(%)
2 g	29	8	17	4		86.2
3 g	25	6	12	7		72.0
4 g	139	37	64	35	3	74.3
6 g	30	7	11	10	2	64.3
8 g	1		1			(1/1)
Mixed	16	4	8	4		75.0
Total	240	62	113	60	5	74.5

Table 19 Clinical effectiveness vs. frequency of injection/day

Frequency	No. of cases	+	+	-	?	(%)
1 ×	14	4	7	3		78.6
2 ×	173	47	82	40	4	76.3
3 ×	37	9	14	14		62.2
4 ×	5		5			100.0
Mixed	11	2	5	3	1	70.0
Total	240	62	113	60	5	74.5

め用量の増加と有効率は相関しなかった (Table 18)。

また1日投与回数別において投与回数の増加と有効率は必ずしも相関しなかったが1日4回投与の5例が全例有効であった (Table 19)。

投与日数別では2週以上投与例は当然有効率が低く55.6%で4日間83.3%, 5日間73.5%, 6日間82.6%, 7日間76.3%であった。また点滴静注, one shot 静注でも差は認められなかった。

分離菌別臨床効果では Table 20 のとおり, 症例の多

Table 20 Clinical effectiveness classified by the causative microorganisms

Microorganisms	No. of cases	+	+	-	?	(%)
<i>Staph. aureus</i>	7	5	2			100.0
<i>Staph. epidermidis</i>	3	2	1			(3/3)
<i>Streptococcus</i>	2		1	1		(1/2)
<i>Enterococcus</i>	2		2			(2/2)
GPC	1	1				(1/1)
<i>N. gonorrhoeae</i>	1		1			(1/1)
Total	16	8	7	1		93.8
<i>E. coli</i>	47	19	21	7		85.1
<i>Citrobacter</i>	2	2				(2/2)
<i>Klebsiella</i>	15	1	10	4		73.3
<i>Enterobacter</i>	6		3	3		50.0
<i>Serratia</i>	21	2	11	8		61.9
<i>Pr. mirabilis</i>	6	3	2	1		83.3
<i>Pr. vulgaris</i>	5	2	3			100.0
<i>Proteus</i>	2	1	1			(2/2)
<i>Pseudomonas</i>	9	1	2	6		33.3
<i>Acinetobacter</i>	2			2		(0/2)
<i>Alcaligenes</i>	2			2		(0/2)
GNB	2	1	1			(2/2)
Total	119	32	54	33		72.3
<i>Corynebacterium</i>	1	1				(1/1)
<i>Peptococcus</i>	1		1			(1/1)
<i>Bacteroides</i>	2		1	1		(1/2)
Total	4	1	2	1		(3/4)
Mixed infection	42	8	16	15	3	61.5
Grand total	181	49	79	50	3	71.9

い大腸菌85.1%, クレブシエラ73.3%, セラチア61.9%, プロテウス・ミラビリス83.3%と優れた効果が認められた。

また原因菌の除菌効果ではブドウ球菌8/8 (100%), 大腸菌57/72 (79.2%), サイトロバクター6/6 (100%), クレブシエラ23/28 (82.1%), エンテロバクター8/11 (72.7%), セラチア15/25 (60.0%), プロテウス属23/28 (82.1%), バクテロイデス7/8 (87.5%)と従来有効抗生物質のすくなかった対象にも優れた効果がみられた (Table 21)。

とくに尿路感染症において96例についてカテーテルの有無による効果の差が検討されたが, 有効率は有で64.5%, 無で69.2%で無のほうがやや有効率は高いが有意差にはならなかった (Table 22)。

また尿路感染症を急性単純性, 急性複雑性, 慢性複雑性に分け臨床効果をみると, それぞれ7/7 (100%), 6/8

Table 21 Eradicative effects

Microorganisms	No. of species	Disappeared	Diminished	Unchanged	Appeared after cessation	(%)
<i>Staph. aureus</i>	8	8				100.0
<i>Staph. epidermidis</i>	7	6		1	1	85.7
<i>Streptococcus</i>	3	2		1	2	(2/3)
<i>Enterococcus</i>	8	6	1	1	1	75.0
GPC	3	2		1		(2/3)
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	1				(1/1)
Total	30	25	1	4	4	83.3
<i>E. coli</i>	72	57	5	10	3	79.2
<i>Citrobacter</i>	6	6			1	100.0
<i>Klebsiella</i>	28	23	1	4	3	82.1
<i>Enterobacter</i>	11	8		3	3	72.7
<i>Serratia</i>	25	15	3	7	1	60.0
<i>Pr. mirabilis</i>	13	10	1	2	2	76.9
<i>Pr. vulgaris</i>	7	6		1		85.7
<i>Pr. rettgeri</i>	1	1				(1/1)
<i>Pr. morgani</i>	3	3			1	(3/3)
<i>Proteus</i>	4	3		1	1	(3/4)
<i>Pseudomonas</i>	14	6		8	8	42.9
<i>Acinetobacter</i>	2			2	1	(0/2)
<i>Alcaligenes</i>	2			2	3	(0/2)
GNB	5	3		2	27	60.0
Total	193	141	10	42		78.2
<i>Corynebacterium</i>	1	1				(1/1)
<i>Peptococcus</i>	2	2				(2/2)
<i>Bacteroides</i>	8	7		1		87.5
Grand total	234	176	11	47	31	75.2

Table 22 Influence of catheterization on clinical effectiveness

Site of infection		No. of cases	#	+	-	(%)
W/O Catheter	Kidney	28	11	13	4	85.7
	Bladder	24	5	11	8	66.7
	Prostate	13	1	4	8	38.5
	Total	65	17	28	20	69.2*
W/Catheter	Kidney	12	1	5	6	50.0
	Bladder	14	4	7	3	78.6
	Prostate	5	1	2	2	60.0
	Total	31	6	14	11	64.5*
Grand total		96	23	42	31	67.7

* N.S.

(75.0%), 52/81 (64.2%)であった。

さらに本剤投与前他剤で無効であった症例(延薬剤数)

Table 23 Incidence of side effects

	No. of cases	Side effects	
		No. of patients	No. of incidences
Internal medicine	169	13(7.7%)	14(8.3%)
Surgery	83	0	0
Urology	128	1(0.8%)	1(0.8%)
Gynecology	62	3(4.8%)	3(4.8%)
Total	442	17(3.8%)	18(4.2%)

110例中本剤が有効と主治医により判定された症例は78例(著効36, 有効42)で71%, 実症例数で67.8%に及んだ。

III. 副作用

集計例数442例中17例(3.8%), 件数として18件(4.1%)に副作用が認められた(Table 23)。

その種類は発疹が7例(1.6%)と最も多く, 消化器

Table 24 Cases observed with rash

Case	Age·sex	Diseases	Dosage schedule	Appearance of rash	Cefoxitin therapy	Clinical course	Eosino- philia	Cefoxitin skin test
1	20·f	Pneumonia	D.I. 2g×3	1st day (after 2nd inj.)	Stopped on the 1st day	Persisted for 4 days and disappeared	(-)	(-)
2	50·f	Septicemia (chro. renal insufficiency)	I.V. 1g×1	2nd day	Stopped on the 3rd day	Disappeared after cessation (coin like erythema)	(+)	(-)
3	50·m	Chronic cystitis	I.V. 2g×2	1st day	Continued for 5 days	Appeared for 30 min. after injection (urticaria like)	(-)	(-)
4	53·m	Tracheitis (herpes encephalitis)	I.V. 2g×3	2nd day	Continued for 5 days	Disappeared immediately after cessation (miliary exanthema)	(-)	(-)
5	18·f	Pneumonia	D.I. 2g×2	2nd day	Continued for 5 days	Disappeared during therapy	(-)	(-)
6	66·f	Pneumonia	I.V. 1g×2	11th day	Continued for 17 days	Disappeared gradually after cessation (coin like erythema)	(-)	(-)
7	50·f	Chronic bronchitis	D.I. 1g×2	2nd day	Continued for 9 days	Disappeared after cessation (miliary exanthema)	(-)	(-) PC- allergy

Table 25 Abnormalities in laboratory data

Abnormalities	Total cases examined	No. of cases	(%)
Elevation of GOT, GPT	332	5	1.5
Elevation of GOT	333	5	1.5
Elevation of GPT	333	6	1.8
Elevation of Al-P	307	1	0.3
Diminution of RBC, Hb, Ht	330	1	0.3
Eosinophilia	197	8	4.1

症状の5例(1.1%)がこれについだ。

発疹は7例中6例が2日以内に発現しており、他のβ-ラクタム剤による感作の結果、すなわち交差アレルギーと考えられる。その詳細はTable 24のとおりである。

臨床検査上異常値のみられたものはTable 25のとおり transaminase 値の上昇が16例にみられた。また好酸球増多が8例(4.1%)に認められた。

ま と め

Cefoxitin は欧米等ですでに2,000例を越える臨床治験が経験されているが、わが国で臨床治験を集積するに当り、各種の基礎実験資料、phase I study の結果をふまえ、本剤がβ-lactam系のcephamycin系抗生物質であり、また静注として用いられることから、比較的厳しい条件下でのphase II以後の検討が行なわれた。すなわち、当初から成人、中等症以上の入院患者、1回1~2g、1日2~3回の点滴静注あるいは静注という条件、または抗菌力の点で効果を期待しえない緑膿菌、腸球菌、ノカルジア感染の除外などである。結果において必ずしも全例にこれらの条件が守られたとは言いが、比較的高年者が対象となり、また中等症以上の症例が大部分であったにもかかわらず内科系において74%、外

科系においても 74.5% という予期以上の有効率をおさめた。

大腸菌, クレブシエラ, 各種プロテウス, さらにエンテロバクター, セラチア等による呼吸器, 尿路, 胆道系感染症, さらに敗血症においても極めてすぐれた臨床効果が認められた。また黄色ブドウ球菌による感染症にも強力な効果が認められた。とくに内科系, 外科系共に他抗生物質治療で無効であった症例にそれぞれ 67.6%, 67.8% という有効率を示したことは本剤が cephalosporinase 耐性であるという特徴と関連して注目すべきものがある。すなわち, cephalosporinase を有する大腸菌, クレブシエラ等に対しては従来の cephalosporin 系薬剤に勝る性格を持つものといえる。

なお少数例ではあるが *Bacteroides fragilis* による感染にも有効であり, 嫌気性菌に対する適応も期待しうる。

本剤の用法については米国では 1 回 1~2 g, 1 日 3 回の静注を原則としている。日本においては入院患者であっても 1 日 3 回の静注を行なうにはかなりの努力を要し, 半減期の短いことから 1 日 3 回の静注が理論的には正しいと考えられながら, 集積された症例は 1 日 2 回の注射が過半数を占めた。この点は今後の症例の集積によりさらに検討すべき問題があろう。

副作用については本剤が β -ラクタム系抗生物質であり, 予期されたアレルギーによると考えられる発疹が認められたが, その頻度は他の cephalosporin 剤とほぼ同程度であった。また臨床検査成績から transaminase の上昇がみられたが, 同じく β -ラクタム系抗生物質の静注時にも認められる現象で, その機序はなお不明である。しかし, その頻度, 程度ともに他の β -ラクタム系抗生物質に比してとくに高いとは考えられなかった。

CFX 臨床研究機関 (順不同)

北海道大学	第二内科
岩手医科大学	第二内科
東北大学	第一内科
東北大学抗酸菌研究所	内科
新潟大学	内科
信楽園病院	内科
国立霞ヶ浦病院	内科
東京都養育院附属病院	内科
杏林大学	内科
東京慈恵会医科大学	上田内科
東京共済病院	内科

東京大学医科学研究所	内科
川崎市立川崎病院	内科
横浜市立大学	第一内科
名古屋市立大学	第一内科
関西医科大学	第一内科
大阪市立大学	第一内科
富山県立中央病院	内科
川崎医科大学	呼吸器内科
徳島大学	第三内科
九州大学	第一内科
長崎大学	第二内科
長崎大学熱帯医学研究所	内科
日本大学	第三外科
慶應義塾大学	外科
名古屋市立大学	第一外科
関西医科大学	外科
大阪市立大学	第二外科
岡山大学	第一外科
広島大学	第一外科
九州大学	第一外科
福岡大学	第一外科
東京慈恵会医科大学	整形外科
札幌医科大学	泌尿器科
東京都養育院附属病院	泌尿器科
東京大学	泌尿器科
虎ノ門病院	泌尿器科
関東通信病院	泌尿器科
東海大学	泌尿器科
名古屋保健衛生大学	泌尿器科
岐阜大学	泌尿器科
神戸大学	泌尿器科
岡山大学	泌尿器科
広島大学	泌尿器科
徳島大学	泌尿器科
九州大学	泌尿器科
久留米大学	泌尿器科
順天堂大学	産婦人科
昭和大学	産婦人科
川崎市立川崎病院	産婦人科
京都府立医科大学	産婦人科
大阪市立大学	産婦人科
社会保健神戸中央病院	産婦人科
川崎医科大学	産婦人科
福岡大学	産婦人科
新潟大学	眼科

CLINICAL STUDIES ON CEFOXITIN IN JAPAN

KEIMEI MASHIMO

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

A series of clinical studies on cefoxitin, a new cephamycin antibiotic, were conducted by a multi-clinic group of investigators.

An unexpectedly high overall efficacy rate of 74% was obtained inspite of the fact that these studies were done on moderately to severely ill patients, predominantly over 50 years of age, in the fields of internal medicine, surgery, urology and gynecology. In these studies, cefoxitin was administered intravenously in a dose of one or two grams b.i.d. or t.i.d. either by bolus injection or drip infusion.

Excellent therapeutic effects were recognized among patients suffering from respiratory tract, urinary tract and biliary tract infections, and also in septicemia caused by *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *e'c*. It should be emphasized, moreover, that patients who had failed to respond to other antibiotic treatments responded to cefoxitin with an efficacy rate of 68%.

In view of the results stated above, it can be said that cefoxitin is an antibiotic superior to other antibiotics in the treatment of infections caused by gram-negative bacteria which produce β -lactamase.

If feasible, cefoxitin should be given three times daily but the majority of patients employed in the above studies received it twice daily. Further efforts will be required to accumulate data on patients receiving cefoxitin three times daily.

As for side effects, rash, as an allergic reaction to β -lactam antibiotics, was observed in a few cases, but its frequency was the same as with other cephalosporins. An elevation in transaminase was observed occasionally during cefoxitin treatment, but this also is in common with other β -lactam antibiotics but the reason has not been clarified as yet.