

Cefoxitin の基礎的・臨床的研究

木村 武・天野 克彦

岩手医科大学第2内科

川 名 林 治

岩手医科大学細菌学教室

吉 田 武 志

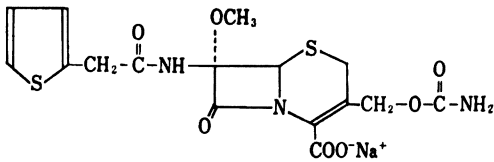
岩手医科大学中央臨床検査室

Cefoxitin (以下 CFX と略す) は、1972年米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories により開発され、cephem 環 7 α -位にメトキシ基を持つ化学構造の新規性から cephamycin 系抗生剤とされた最初のもので、下記の構造を示す。従来の cephalosporin 剤に比べ、

β -lactamase 抵抗性が強く、抗菌スペクトラムも拡大されているという。

今回、我々は CFX と他の cephalosporin 剤の臨床分離菌に対する抗菌力を比較すると共に、内科領域における感染症に CFX を投与し、その臨床効果を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cefoxitin



I. 抗 菌 力

1. 実験方法および材料

各種臨床材料から最近分離同定された *Klebsiella pneumoniae* (aerogenes 型) 52株, *Escherichia coli* 50株, *Proteus mirabilis* 25株, *Proteus vulgaris* 25株, *Serratia marcescens* 100株に対する CFX, CER, CEZ,

Table 1 Antibacterial activity of cefoxitin and other cephalosporins against gram-negative clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	Minimum inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)										
			0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (Aerogenes type)	52	CFX					3	17	22	5		2	3
		CER						14	11	8	3		16
		CEZ			1	7	14	3	6	3	2	4	12
		CET					1	8	15	7	5	2	14
<i>Escherichia coli</i>	50	CFX						17	28	3		2	
		CER					1	13	8	7	7		14
		CEZ			4		18	8	6		5	4	5
		CET					1	1		17	15	4	12
<i>Proteus mirabilis</i>	25	CFX					18	4	1	1	1		
		CER						7	13	1		2	2
		CEZ							11	9	2		3
		CET					2	13	4	3		1	2
<i>Proteus vulgaris</i>	25	CFX					4	11	4	2		2	2
		CER								1		1	23
		CEZ								1			24
		CET								1			24
<i>Serratia marcescens</i>	100	CFX								12	19	15	54
		CER											100
		CEZ											100
		CET											100

inoculum size: 10^8 cells/ml

CET の最小発育阻止濃度 (MIC) を寒天平板希釈法を用い、日本化学療法学会標準法¹⁾に従って測定した。

また、*Klebsiella pneumoniae* 50株、*E. coli* 50株、*Serratia marcescens* 100株については disc 法 (CFX は 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の disc を、CER, CEZ, CET は栄研 3 濃度 disc 使用) を用いて比較検討した。

2. 成績

抗菌力の比較を Table 1 および Fig. 2 に示した。*Klebsiella pneumoniae* についてみると、CFX では大部分が 3.13~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間にあり、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のものはわずか 3 株であったのに対し、CER では 16 株、CEZ では 12 株、CET では 14 株が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と耐性株が多かった。

E. coli についても、CFX では MIC が 6.25~25 $\mu\text{g}/$

ml の間にあり、耐性株がみられず、これに反し CER, CEZ, CET では 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のものがそれぞれ 14 株、5 株、12 株あった。

Proteus mirabilis についても CFX では 3.13~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間にあり、CER, CEZ, CET では 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のものがそれぞれ 2 株、3 株、2 株あった。

Proteus vulgaris についてみると、CFX では 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上が 2 株ある以外は、ほとんどが 3.13~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間にあり、CER, CEZ, CET ではほとんどが 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示した。

Serratia marcescens では、CER, CEZ, CET ではすべて 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性を示したが、CFX では 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 12 株、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 19 株、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が 15 株と抗菌力に差が認められた。

Fig. 2 Antimicrobial activity of cefoxitin and other cephalosporins against *Kleb. pneumoniae*, *E. coli*, *Pr. mirabilis*, *Pr. vulgaris* and *Serr. marcescens*

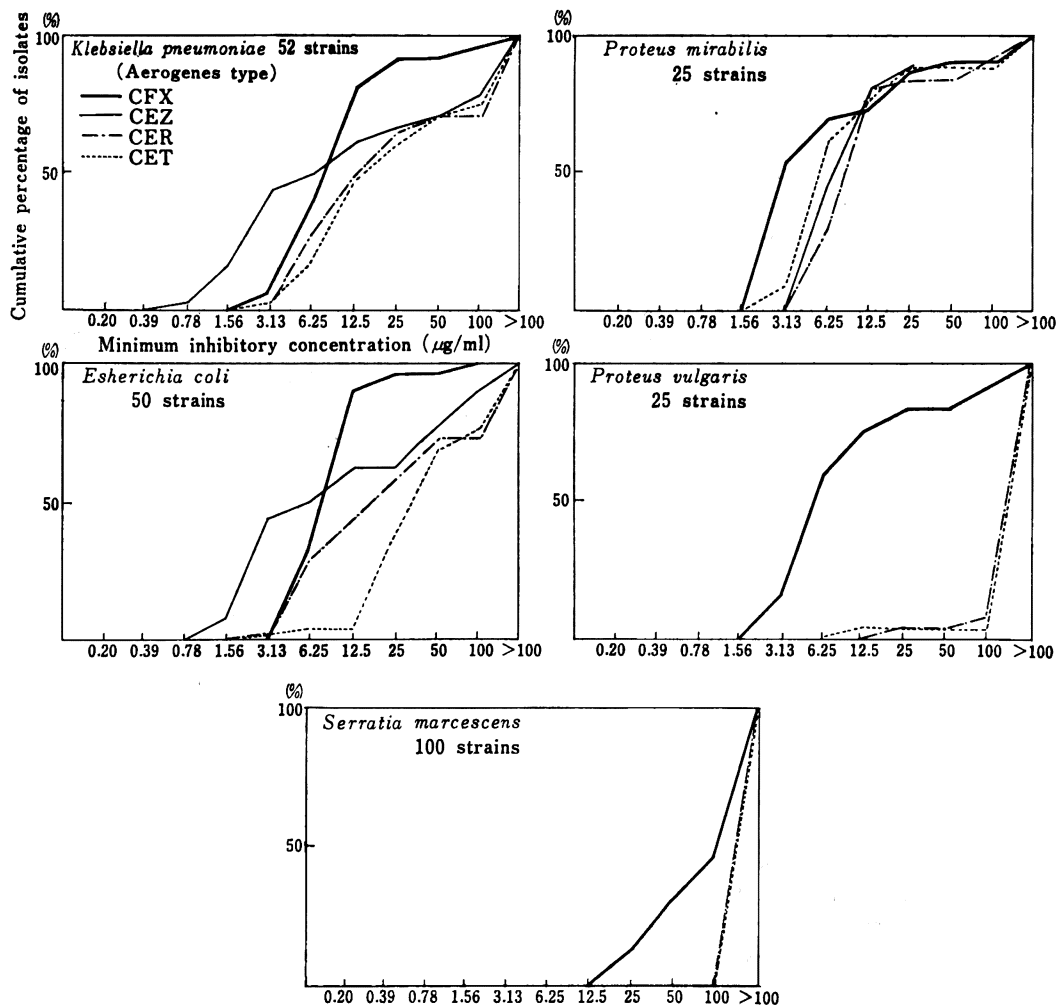


Fig. 3 Susceptibility of cefoxitin and other cephalosporins against gram-negative clinical isolates by disk method

Organism	Drug	Susceptibility rate (%)		
		0	50	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 50 strains	CFX		98	
	CER		82	
	CEZ		92	
	CET		80	
<i>Escherichia coli</i> 50 strains	CFX		100	
	CER		78	
	CEZ		98	
	CET		96	
<i>Serratia marcescens</i> 100 strains	CFX	48		
	CER	1		
	CEZ	0		
	CET	0		

また、disc 法による比較では、Fig. 3 に示すように MIC 測定によるものとはほぼ同様の成績を示した。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

昭和51年10月から昭和52年5月までの間に当大学第2内科に入院した呼吸器感染症4例（急性肺炎1例、非定型肺炎1例、マイコプラズマ肺炎1例、湿性胸膜炎1例）、亜急性細菌性心内膜炎1例、慢性膀胱炎4例の計9例を対象とし、CFX 1回2gを1日1～3回20%糖液あるいは生食20mlに溶解し one shot 静注、または生食250mlに溶解し2時間で点滴静注した。

症例一覧表を Table 2 に示した。

2. 成績

急性肺炎、非定型肺炎、マイコプラズマ肺炎、湿性胸膜炎各1例には有効。亜急性細菌性心内膜炎では無効。慢性膀胱炎4例では無効であった。

症例1. 急性肺炎、発熱(37.9°C)、咳嗽、喀痰を主訴として入院。胸部 X-P にて右中肺野に淡い浸潤陰影あり。CFX 投与3日目に平熱となり、14日目には陰影消失し有効と判定した。

症例2. 非定型肺炎、発熱(39°C)、盗汗、咳嗽、血痰を主訴として発病11日目に入院。胸部 X-P にて右肺尖部に比較的濃い浸潤陰影あり、肺結核も疑われたが結核菌陰性。CFX 投与4日目に平熱となり、投与終了時には陰影ほとんど消失し有効と判定。なお、入院時、寒

冷凝集反応512倍、マイコプラズマ CF 抗体512倍であった。

症例3. マイコプラズマ肺炎、発病6日目に入院。体温38.6°C、咳嗽、喀痰あり。胸部 X-P にて右中肺野および左下肺野に淡い浸潤陰影あり。CFX 投与6日目に平熱となり、14日目に陰影消失し有効と判定。マイコプラズマ CF 抗体は入院時40倍、7日目に2,048倍と上昇しマイコプラズマ肺炎と診断した。

症例4. 湿性胸膜炎、発熱(38.8°C)、胸痛を主訴として入院。胸部 X-P にて右胸水貯溜軽度あり。CFX 投与2日目に解熱。14日目に胸水は完全に消失し有効と判定。胸水より菌は証明されなかった。

症例5. 亜急性細菌性心内膜炎、某医院にリウマチ熱の疑いで入院治療していたが、軽快せず、当科に入院、亜急性細菌性心内膜炎と診断された。ABPCを1日1g7日間、CERを1日2g14日間投与したが解熱の傾向を示さず、また動脈血より α -streptococcus が検出された。CFX 投与に切り替えたところ、 α -streptococcus は消失したが全く解熱傾向を示さず無効と判定した。

症例6～9. 慢性膀胱炎、全例脳硬塞長期臥床例で、2例は心筋硬塞合併例である。全例にバルーンカテーテル留置しており、膀胱炎併発し、各種抗生剤投与にて菌交代症を繰り返している難治例である。*Serratia marcescens* 検出の2例では、CFX に耐性で無効であった。他の2例も菌交代症を起こし無効と判定した。

III. 副作用

副作用をみる目的で各種臨床検査を行ない、主なものを Table 3 に示した。自覚症状および肝機能、腎機能等に異常は認められなかった。

IV. 考 按

CFX は、構造的特徴から他の cephalosporin 剤に比べ、より強い β -lactamase 抵抗性があり、そのことも起因して抗菌スペクトラムが広がり、*Serratia*, インドール陽性 *Proteus*, *Bacteroides fragilis* および他剤耐性の *E. coli* などに有効で、*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* には無効であるという²⁾⁻⁶⁾。

我々の行なった臨床分離菌に対する抗菌力も同様の成績を示した。しかし、グラム陽性菌に対する抗菌力は、他の cephalosporin 剤と同程度か、やや劣るようである²⁾⁻⁶⁾。

臨床例のマイコプラズマ肺炎に CFX を投与し有効であった。このことは CFX が直接効果があったのか、二次的細菌感染に効果があったのかははっきりしない。従来の cephalosporin 剤はマイコプラズマ肺炎には無効であるが、CFX も無効なのか検討の余地があると思われる。また、*Serratia marcescens* による膀胱炎 2 例には CFX の MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で効果は見られなかったが、臨床分離株 100 株のうち約半数に感受性があったことを考えれば、*Serratia* による尿路感染症には、ある程度効果の期待できる薬剤と考えられた。

結 語

臨床分離株のうち *Klebsiella pneumoniae* 52 株、*Escherichia coli* 50 株、*Proteus mirabilis* 25 株、*Proteus vulgaris* 25 株、*Serratia marcescens* 100 株について、CFX, CER, CEZ, CET の MIC を測定し、*Klebsiella pneumoniae* 50 株、*E. coli* 50 株、*Serratia marcescens* 100 株については disc 法により感受性を比較検討し、また、内科領域における感染症 9 例に CFX を投与し、

下記の成績を得た。

1. *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* では CEZ が最も強い抗菌力を示し、CFX では耐性菌が最も少なかった。*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* では CFX が最も強い抗菌力を示し、*Proteus vulgaris* では他剤はほとんど耐性であった。*Serratia marcescens* では CFX に感受性あるものが約 50% で、他剤は全て耐性であった。
2. Disc 法による感受性比較でも同様の成績が得られた。
3. 急性肺炎、非定型肺炎、マイコプラズマ肺炎、湿性胸膜炎の各 1 例には有効。亜急性細菌性心内膜炎 1 例、慢性膀胱炎には無効であった。
4. 副作用は認められなかった。

文 献

- 1) 日本化学療法学会, MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. Chemotherapy 16: 98~99, 1968
- 2) WASHINGTON, J.H., Jr.: The *in vitro* spectrum of the cephalosporins. Mayo Clin. Proc. 51: 237~250, 1976
- 3) STEWART, D. & G.P. BODEY: Comparative *in vitro* activity of cephalosporins. J. Antibiotics 29: 181~186, 1976
- 4) WALLICK, H. & D. HENDLIN: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: susceptibility studies. Antimicrob. Agents & Chemother. 5: 25~32, 1974
- 5) KAMMER, R.B.; D.A. PRESTON, J.R. TURNER & L.C. HAWLEY: Rapid detection of ampicillin-resistant *Hemophilus influenzae* and their susceptibility to sixteen antibiotics. Antimicrob. Agents & Chemother. 8: 91~94, 1975
- 6) UNE, T. & S. MITSUHASHI: Antimicrobial evaluation of cefoxitin: a new semisynthetic cephamycin. Arzneimittel-Forsch. /Drug Res. 27: 89~93, 1977

Table 2 Clinical effect

Case No.	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying diseases	Material	Isolated organisms
1	J.Y.	61	M	Pneumonia	Diabetes mellitus	Sputum	<i>α-Strept.</i> (#) <i>γ-Strept.</i> (#) <i>Neisseria</i> (#)
2	Y.N.	39	M	Primary atypical pneumonia	(-)	Sputum	<i>α-Strept.</i> (##) <i>γ-Strept.</i> (#) <i>Neisseria</i> (##)
3	R.O.	39	M	Mycoplasma pneumonia	Old pulmonary tbc Bronchiectasis	Sputum	<i>α-Strept.</i> (##) <i>Neisseria</i> (+)
4	H.M.	66	F	Exsudative pleurisy	Fibrosing alveolitis	Pleural effusion	(-)
5	Y.Y.	25	M	Subacute bacterial endocarditis	Aortic stenosis-insufficiency	Arterial blood	<i>α-Strept.</i> *
6	N.O.	79	F	Chronic cystitis	Cerebral infarction Myocardial infarction	Urine	<i>Serratia marcescens</i> (##)* <i>E. coli</i> (##)*
7	T.F.	70	M	Chronic cystitis	Cerebral infarction Myocardial infarction	Urine	<i>E. coli</i> (##)* <i>Ps. maltophilia</i> (##)*
8	T.F.	57	F	Chronic cystitis	Cerebral infarction	Urine	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (##)* <i>Citrobacter freundii</i> (##)*
9	S.S.	73	F	Chronic cystitis	Cerebral infarction	Urine	<i>Serratia marcescens</i> (##)* <i>Citrobacter freundii</i> (+)

* Causative organisms

Table 3 Laboratory findings before

Case No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (mm^3)		Hb (g/dl)		S-GOT	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	420	413	6,100	5,100	13.0	12.8	17	23
2	454	426	5,000	5,700	14.7	12.7	68	54
3	461	503	8,500	7,900	14.9	13.3	24	31
4	311	385	20,600	6,200	10.2	12.1	30	15
5	325	327	9,100	7,400	10.3	9.6	18	28
6	475	455	8,500	10,700	13.8	13.1	17	15
7	407	408	8,800	9,400	12.6	12.7	23	21
8	457	393	5,600	4,700	12.2	10.5	35	17
9	445	395	3,000	6,000	13.5	12.6	27	20

of cefoxitin

CFX MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Administration			Clinical response	Side effect	Remarks
	Daily dose (g \times times)	Duration (days)	Route			
	2 \times 2	14	I.V.	Good	(-)	
1.56	2 \times 2	13	D.I.	Good	(-)	Cold Agg. T. 512 \times Mycoplasma CFA. 512 \times
	2 \times 2 2 \times 3 2 \times 2	1 8 3	I.V.	Good	(-)	Mycoplasma CFA. 2,048 \times
	2 \times 1 2 \times 2	1 17	I.V.	Good	(-)	
1.56	2 \times 1 2 \times 3	1 6	I.V.	Poor	(-)	
≥ 100 50	2 \times 2	14	I.V.	Poor	(-)	Inlaying catheter
6.25 ≥ 100	2 \times 2	14	I.V.	Poor	(-)	Inlaying catheter Superinfection
3.12 100	2 \times 2	14	I.V.	Poor	(-)	Inlaying catheter Superinfection
≥ 100 ≥ 100	2 \times 2	14	I.V.	Poor	(-)	Inlaying catheter

and after CFX administration

S-GPT		Al-P (K.A.U.)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
11	20	5.3	6.1	12.8	9.1	—	0.8
39	49	4.4	8.2	17.6	12.3	1.1	0.8
11	30	5.3	10.1	12.8	13.5	0.9	1.0
18	5	9.4	7.0	30.0	19.9	0.9	0.6
19	18	4.9	3.9	10.7	9.9	0.6	0.6
9	7	10.2	7.3	9.2	10.4	0.7	0.7
11	7	4.1	7.9	4.4	5.0	0.9	0.6
15	8	6.7	4.9	7.2	8.7	0.7	0.6
9	9	5.9	4.8	3.7	5.4	0.7	0.5

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEFOXITIN IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

TAKESHI KIMURA and KATSUHIKO AMANA
Second Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Iwate Medical University

RINJI KAWANA
Department of Bacteriology,
School of Medicine, Iwate Medical University

TAKESHI YOSHIDA
Laboratory of Bacteriological Examination,
Iwate Medical University Hospital

The MICs of CFX, CER, CEZ and CET were measured against clinically isolated strains of *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, and *Serratia marcescens*. Susceptibility to CFX was measured by the disc method against 50 strains of *Klebsiella pneumoniae*, 50 strains of *E. coli* and 100 strains of *Serratia marcescens* to compare with those of CER, CEZ and CET. CFX was administered to 9 cases in the field of internal medicine. Basic and clinical effects were as follows:

1. CEZ showed the highest antimicrobial activity against *Klebsiella pneumoniae* and *E. coli*. To the contrary, very few strains were resistant to CFX. The highest antimicrobial activity of CFX was observed against *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris*, and *Proteus vulgaris* was the most resistant to the other drugs studied.

- Approximately 50% of the strains of *Serratia marcescens* were sensitive to CFX and all of them were resistant to the other drugs.

2. The same sensitivity distribution curves were obtained as studied by the disc method.

3. The clinical effects in 4 patients, comprising 1 case of acute pneumonia, 1 case of mycoplasma pneumonia, 1 case of PAP, and 1 case of exudative pleurisy, were good, whereas, those in 4 patients with chronic cystitis and 1 with of S.B.E. were poor.

4. No adverse reactions were observed.