

Cefoxitin の基礎的、臨床的研究

武田 元・庭山昌俊・蒲沢知子

新潟大学医学部第二内科

関根 理・薄田芳丸・青木信樹

信楽園病院内科

渡 辺 京 子

信楽園病院検査科

Cefoxitin (CFX) は1972年に米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories で開発された最初の cephamycin 系抗生剤である。

その特徴は β -lactamase に強い抵抗性を持ち^{1,2)}、しかも、従来のセファロスポリン系抗生剤に比べて抗菌スペクトラムが広がり、*Serratia*, インドール陽性 *Proteus*, *Bacteroides fragilis* にも有効に作用するという点である³⁻⁹⁾。

私共は CFX の血清蛋白結合、血中濃度、臨床効果について検討したので、その成績を報告する。

I. 血清蛋白結合

Moni-trol 血清と CFX を混合した後、37°Cで1時間 incubate し、遠心限外濾過法で CFX の血清蛋白結合率を求めた。

CFX の濃度によって蛋白結合率は若干変動し、100 μ g/ml の CFX 濃度では結合率は72.8%、50 μ g/ml では76.2%、10 μ g/ml では80.7%で、平均76.6%であった。

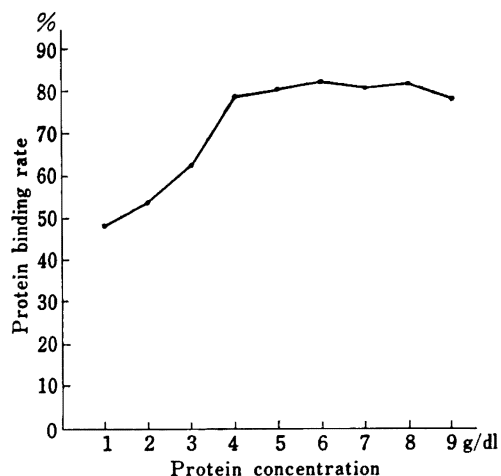
CFX と他のいくつかのセファロスポリン系抗生剤(各濃度 10 μ g/ml) の蛋白結合率を比較すると、Table 1 のとおりで、CFX は Cefazolin に次いで高率であった。

つぎに、血清蛋白濃度と CFX の蛋白結合率の関係をみると、Fig. 1 のとおりで、血清蛋白濃度が 4 g/dl 以上では、結合率は78.1~82.0%とほぼ一定していたが、3 g/dl 以下になると急激に低下した。これは他のセファロスポリン系抗生剤と同様の傾向であった。

Table 1 Protein binding rate of cefoxitin and cephalosporins

Anitibiotics	Protein binding rate (%)
Cefazolin	82.5
Cefoxitin	80.7
Ceftazol	66.1
Cephalothin	58.2
Cephaloridine	23.0

Fig. 1 Protein concentration and protein binding rate of cefoxitin



II. 血中濃度

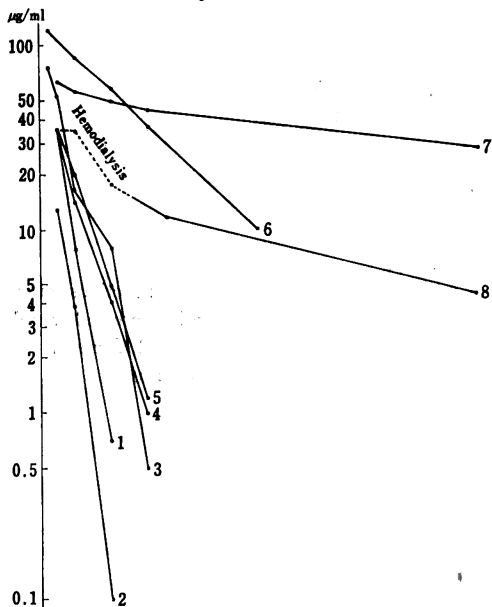
種々の腎機能を有する8人の患者に CFX 1g を静注した後、30分、1、2、4、6、7、12、24時間に採血し、*B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層カッブ法により CFX の濃度を測定した。なお、CFX の標準液はヒト血清で希釈したものをを用いた。

その成績は Table 2, Fig. 2 のとおりで、クレアチニンクリアランス (Ccr) 106, 84 ml/min. の症例 1, 2 では、1時間値は 35, 14 μ g/ml で、6時間で測定不能となり、血中半減期は0.54, 0.42時間であった。Ccr 64 ml/min. の症例 3 では、30分で 76 μ g/ml の peak に達し、6時間でも 0.5 μ g/ml を認めた。半減期は0.8時間で、症例 1, 2 に比して若干延長していた。Ccr 32, 30 ml/min. の症例 4, 5 では、1時間値は 35 μ g/ml で、6時間でも 1, 1.2 μ g/ml を認めた。半減期はさらに延長し、1.0, 1.02時間であった。Ccr 21 ml/min. の症例 6 では、30分で 118 μ g/ml の peak に達し、12時間でも 10.2 μ g/ml を認めたが、24時間では測定不能であった。半減期は3.25時間で、症例 4, 5 に比して著しく延長していた。なお、この症例は CFX 静注後30分を過ぎ

Table 2 Serum levels of cefoxitin after 1g intravenous injection in 8 patients with various renal function

No.	Case	Age	Sex	Ccr (ml/min)	Body weight (kg)	Serum level (mcg/ml)								Half-life (hour)	
						½hr.	1	2	4	6	7	12	24		
1	S.H.	62	F	106	37		35	8	0.7	0					0.54
2	W.S.	60	F	84	48		14	3.8	0.1	0				0.42	
3	T.M.	30	M	64	51	76	57	17	8.3	0.5				0.80	
4	M.S.	76	M	32	59		35	14	4	1			0	1.00	
5	O.Y.	85	M	30	36		35	20	5	1.2			0	1.02	
6	C.H.	34	F	21	53	118		86	59	37.5		10.2	0	3.25	
7	Y.M.	56	F	<5	42		64	56	50	45			28	20.53	
8	S.J.	59	M	<5	46		35	35	18		12		4.3	(Hemodialysis)	

Fig. 2 Serum levels of cefoxitin after 1g intravenous injection



てから、悪寒戦慄、発熱が出現し、1時間後の採血はできなかつた。Ccr 5 ml/min. 以下の症例7では、1時間値は 64 µg/ml で、その後緩やかに下降し、24時間でも 28 µg/ml であった。半減期は著しく延長し、20.53時間であった。症例8は人工透析中の患者で、FA-21 の機種を用いて、透析液流量 500 ml/min.、血液流量 140 ml/min. の条件下において透析を開始した直後に CFX を静注した。1, 2時間値は 35 µg/ml と同じ濃度を示し、その後、少し急勾配で下降し、4時間値は 18 µg/ml であった。5時間で人工透析を終了し、その後は緩やかに減少し、24時間でも 4.3 µg/ml を認めた。

考 按

CFX のヒト血清蛋白との結合率は平均76.6%と非常に高いにもかかわらず、腎機能正常者における血中半減期は30分前後と短く、尿中回収率も高く³⁾¹⁰⁾、尿中に代謝物を認めない¹⁰⁾。このことは、CFX の蛋白結合力が非常に弱いものであることを物語っている。

私共は腎機能障害者の血中濃度を測定したが、Ccr 64 ~ 30 ml/min. 位の腎機能低下では、血中半減期は腎機能正常者の約2倍の延長でしかなく、常用量を用いている限りは、投与量や投与間隔をとくに変更する必要はないものと思われる。しかし、Ccr が 30 ml/min. 以下になると、血中半減期は著しく延長するので、投与方法の決定には十分な配慮が必要である。血液透析中の患者については1例しか検討しておらず、明らかかなことは言えないが、膜透過性は良好なようで、このことも CFX の血清蛋白との結合力が弱いということの傍証となるであろう。

文 献

- 1) UNE, T. & S. MITSUHASHI: Antimicrobial evaluation of cefoxitin: a new semisynthetic cephamycin. *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.* 27 (1): 89~93, 1977
- 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) BRUMFITT, W.; J. KOSMIDIS, J.M.T. HAMILTON-MILLER & J.N.G. GILCHRIST: Cefoxitin and cephalothin: antimicrobial activity, human pharmacokinetics, and toxicology. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6 (3): 290~299, 1974
- 4) MILLER, A.K.; 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
- 5) MOELLER, Jr., R.C.; M. DRAY & L.J. KUNZ: Susceptibility of clinical isolates of bacteria to cefoxitin and cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6(3) : 320~323, 1974
- 6) WALLICK, H. & D. HENDLIN: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: susceptibility studies. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 5 (1) : 25~32, 1974
- 7) TALLY, F.P.; N.V. JACOBUS, J.G. BARTLETT & S.L. GORBACH: Susceptibility of anaerobes to cefoxitin and other cephalosporins. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 7 (2) : 128~132, 1975
- 8) 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
- 9) LEWIS, R.P.; R.D. MEYER & L.L. KRAUS: Antibacterial activity of selected beta-lactam and aminoglycoside antibiotics against cephalothin resistant *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9 (5) : 780~786, 1976
- 10) 深谷一太: 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム IV, Cefoxitin—吸収・排泄・分布・代謝. 岐阜, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOXITIN

HAJIME TAKEDA, MASATOSHI NIWAYAMA and TOMOKO KABUSAWA

Second Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA, NOBUKI AOKI
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
KYOKO WATANABE

Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

Fundamental experiments and clinical evaluation were performed on cefoxitin.

1. The degree of cefoxitin binding to serum protein was 80.7%.
2. Serum levels of cefoxitin were measured in 8 patients with various degrees of renal functions after 1 g intravenous injection. Serum half-lives were 0.42 and 0.54 hours in 2 patients with normal renal function, and 0.8, 1.0, and 1.02 hours respectively in 3 patients with slightly impaired renal function of Ccr. 64, 32 and 30 ml/min. On the contrary, in 3 patients with severely impaired renal function, serum half-lives were prolonged from 3.25 to 20.53 hours.