

Cefoxitin に関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸・青木信樹

信楽園病院内科

若 林 伸 人・林 静 一

信楽園病院薬剤科

武田 元・庭山昌俊・蒲沢知子

新潟大学医学部第二内科

Cefoxitin (以下 CFX) は、米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories により開発された初の cephamycin 系抗生剤で、 β -lactamase に耐性を示し、感受性菌には強い殺菌性を有する新抗生物質である¹⁾²⁾³⁾。

グラム陽性菌に対しては CER, CEZ などの従来の cephalosporin 剤よりもやや劣る抗菌力であるが、グラム陰性菌に対しては強力であり、他の β -lactam 剤耐性の *E. coli*, *Proteus*, *Serratia*, *Bacteroides* などに有効とされている³⁾⁴⁾。

われわれは呼吸器感染症を中心とし、20症例に使用して良好な成績を得たので報告する。

I. 対 象

対象患者は、昭和51年8月から52年5月かけ信楽園病院内科および新潟大学第二内科に入院した20症例で、男性10例、女性10例、年齢は18歳から84歳にわたる。

肺炎15例、慢性びまん性汎細気管支炎1例、敗血症を疑われた発熱症例2例、尿路感染症2例で、肺炎例中5例はマイコプラズマ補体結合反応 (以下 MPCF) が高値を示した。肺炎1例、敗血症疑2例は血液透析をうけている慢性腎不全患者であった。

原因菌を確認し得たものは、汎細気管支炎例が緑膿菌、尿路感染例がそれぞれ *Klebsiella*, *Pr. mirabilis* によるものであったが、肺炎、敗血症疑の全例が原因菌不明であった。

II. 投与量、投与方法

全例経静脈的投与であった。

腎機能正常の場合は1回1ないし2gを1日2ないし3回投与した。2gの点滴静注を1日2回行なったものが8例と最も多く、次いで1gの one shot 静注3回が5例、同じく2回が3例、2gの点滴静注に one shot 静注1gを追加したものが1例であった。

腎不全例は3例とも1gの one shot 静注を1日1回行なった。投与期間、総投与量の最高はともに、症例10 K.K.例の26日、104gである。

III. 効果判定基準

原因菌の判明している場合はその消長を加味し、臨床症状と検査所見の推移から著効 excellent, 有効 good,

やや有効 fair, 無効 poor に判定した。

IV. 副作用についての検討

投与時の血管痛、悪心、嘔吐、投与期間中の発熱、発疹の出現などに留意した。

また、投与前後の検査成績から副作用をチェックした。

腎機能については血清尿素窒素 (BUN) および creatinine (Cr), 肝機能に関して血清アルカリフォスファターゼ (Al-P) およびトランスアミナーゼ (GOT, GPT), 骨髓機能について末梢血ヘマトクリット (Ht) および白血球数 (WBC), そして全身の過敏症状の発現をも含めて末梢血好酸球百分比 (eosin) を指標とした。

V. 結 果

1. 臨床効果 (Table 1)

呼吸器感染症の16例は、著効1, 有効10, やや有効1, 無効2, 判定不能2の成績であった。

やや有効の S.H. 例は後に MPCF の上昇した症例であるが、CFX 使用開始後解熱し、自覚症状および X 線所見の改善の傾向がみられた。10日目から微熱を伴う発疹が出現したが投与を続け、17日間で終了した。陰影は残存しており、他剤に変更した。

無効例は緑膿菌が分離されている汎細気管支炎例で、抗緑膿菌抗生剤を使用しても炎症症状が改善されないため、嫌気性菌の関与を考慮して本剤を使用したものであるが、やはり効果はみられなかった。

判定不能例のうち、症例1 N.O.例は重症肺結核で、抗結核剤を使用して2カ月を経過したが、高熱が持続するため、一般菌による混合感染を疑って本剤2gを10日間使用、無効と考えたが、後に多発性骨髄腫による発熱と判明した。

症例11 I.H. 例は血液透析患者の肺炎であるが、治療開始2日目の夜、おそらく高K血症によると思われる心停止で死亡した。

S.H. 例の他に MPCF の上昇した4例は、臨床症状、検査所見、X線所見の経過から有効と判定した。

尿路感染例のうち、*Klebsiella* による M.Y. 例は効果がみられたが、*Pr. mirabilis* による T.T. 例は無効

Table 1 Clinical results of CFX

Case	Sex	Age	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Dose			Results	Side effect	Remarks
						daily	days	total			
1. N.O.	M	64 y.o.	Pneumonia ?	Pulm TB Myeloma	unknown	1×2 ^s	10	20 ^s	undeter- mined		
2. S.H.	F	66	Pneumonia	MPCF ↑	unknown	1×2	17	34	fair	Fever Exanthema	
3. K.Y.	M	27	Pneumonia	MPCF ↑	unknown	1×3	8.5	26	good	Liver damage	
4. T.I.	F	68	Pneumonia	Chr. bronchitis	unknown	2×2	3.5	14	good	Vomiting	
5. S.T.	M	79	Pneumonia	Apoplexia	unknown	1×3	15.5	47	good		CER no effect
6. S.M.	F	32	Pneumonia	MPCF ↑	unknown	1×3	19	57	good		
7. T.A.	M	18	Pneumonia	MPCF ↑	unknown	1×3	7	21	good		AMPC no effect
8. A.S.	M	48	Pneumonia	MPCF ↑	unknown	2×2	14	56	good		CEZ-GM-CEX no effect
9. M.O.	F	64	Pneumonia		unknown	1×3	8	24	good		
10. K.K.	M	72	Pneumonia		unknown	2×2	26	104	good		
11. I.H.	F	44	Pneumonia	CRF	unknown	1	2	2	undeter- mined		
12. H.N.	M	76	Pneumonia	Kidney cancer	unknown	2×1	20	60	excellent	Vascular pain	CEZ-CEX no effect
13. G.T.	M	75	Pneumonia	Fibroid lung	unknown	2×2	9.5	38	poor		
14. Y.O.	M	84	Pneumonia		unknown	2×2	15	60	good	Liver damage	
15. M.M.	M	63	Pneumonia	Apoplexia	unknown	2×2	11	44	good		
16. T.T.	F	66	Panbronchiolitis		<i>Ps.aeruginosa</i>	2×2	5	20	poor		Ticarcillin no effect
17. M.Y.	F	55	Sepsis ?	CRF	unknown	1	10	10	good		
18. T.T.	F	62	UTI	DM Apoplexia	<i>Pr. mirabilis</i>	2×2	5	20	poor		
19. M.Y.	F	72	UTI	Apoplexia	<i>Klebsiella</i>	1×2	7	14	good		
20. F.W.	F	52	Sepsis ?	CRF	unknown	1	3	3	excellent	Exanthema	CBPC no effect

Table 2 Laboratory findings before and after CFX therapy

Case	Total dose		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Al-P (u)	GOT (u)	GPT (u)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosin (%)
1. N.O.	20	B	—	—	—	—	—	29.0	6200	2
		A	16	0.8	6.4	18	7	27.1	8900	0
2. S.H.	34	B	23	1.1	8.8	48	21	48.5	9400	0
		A	8	0.5	8.6	21	14	34.4	4500	3
3. K.Y.	26	B	13	1.1	6.2	22	17	43.5	7100	1
		A	4	0.9	8.8	32	53	44.6	4100	2
4. T.I.	14	B	11	0.8	6.1	12	11	32.3	4800	3
		A	10	0.8	6.9	18	5	39.9	4200	4
5. S.T.	47	B	22	1.4	5.4	20	13	27.4	9900	3
		A	14	1.1	5.9	25	11	27.4	8700	2
6. S.M.	57	B	15	0.8	5.3	22	15	35.6	6000	3
		A	11	0.7	4.6	12	16	35.4	4800	12
7. T.A.	21	B	12	0.8	8.4	21	2	37.2	3900	2
		A	11	1.1	8.3	1	7	44.7	5500	0
8. A.S.	56	B	12	0.9	5.8	15	5	46.0	9500	3
		A	17	0.8	5.7	4	8	39.7	6300	8
9. M.O.	24	B	17	0.7	7.2	38	44	39.0	9500	3
		A	11	0.7	6.9	4	11	38.4	6300	8
10. K.K.	104	B	19	1.3	11.7	30	20	31.8	10900	0
		A	19	1.0	8.5	15	18	34.5	5300	4
11. I.H.	2	B	Uremia							
		A								
12. H.N.	60	B	30	1.2	8.0	78	28	35.6	7100	4
		A	17	0.7	6.7	25	19	29.3	7400	4
13. G.T.	38	B	28	1.9	9.4	22	9	37.0	7300	2
		A	—	—	—	—	—	38.4	22700	0
14. Y.O.	60	B	28	1.5	7.4	31	22	29.6	25500	0
		A	—	—	10.4	93	49	32.0	7000	—
15. M.M.	44	B	9	1.1	5.9	25	13	45.0	4000	0
		A	12	—	5.6	28	12	—	—	—
16. T.T.	20	B	14	0.8	7.1	1	5	37.0	4800	1
		A	14	0.7	8.0	11	13	38.9	4700	4
17. M.Y.	10	B	Uremia		6.4	18	8	Uremia		
		A			7.0	17	15			
18. T.T.	20	B	—	—	—	—	—	31.0	24900	0
		A	47	1.4	13.6	20	15	37.4	19300	0
19. M.Y.	14	B	17	0.6	4.6	15	6	41.6	5200	2
		A	15	0.6	3.6	10	6	40.6	4400	4
20. F.W.	3	B	Uremia		27.6	55	20	30.8	15000	2
		A			31.6	41	23	32.0	10100	5

B: before therapy

A: after therapy

であった。この *Proteus* のディスク感受性は CET (+), CER (+) で, CEZ, CEX に関しては測定していなかった。

敗血症を疑われた2例の透析患者は1日1gの投与で解熱し、有効と考えられた。F.W. 例はCBPCを1日3g使用して効果なく、CFXを使用して解熱した。3日目に発疹が出現して中止したが、効果は明らかで再発もなく、著効と判定した。

2. 副作用 (Table 2)

臨床的な副作用としては発疹1例、血管痛1例、悪心嘔吐1例、微熱を伴う発疹1例で、発疹例と嘔吐例は投与を中止した。

検査成績では腎機能の異常をみたものはなく、投与後に GOT, GPT の上昇していたものが2例みられた。骨髓機能の低下をみたものはなく、発疹や肝機能異常を伴わない5%以上の好酸球増多が3例あった。

VI. 考 按

CFX は従来の cephalosporin 系抗生剤と比較して、グラム陽性菌に対する抗菌力はやや劣るが、グラム陰性菌と、*Bacteroides* を中心とする偏性嫌気性菌に対してはすぐれている。血中濃度半減期は CER, CEZ よりも短い、強い殺菌の抗菌力が臨床効果を高めるものと考えられる⁹⁾。

急性の呼吸器感染症では原因菌を確認して治療を行なうことができるのは稀といってよいが、多くの場合、グラム陽性菌によるものと考えて大きな間違いはない⁹⁾。しかし、高齢者の肺炎ではグラム陰性桿菌、偏性嫌気性菌の関与も十分に考慮せねばならない⁷⁾。

今回のわれわれの肺炎症例は全例が原因菌不明であったが、判定不能例を除いた13例中11例が著効または有効と、すぐれた結果を得た。9例が60歳以上であったことを考えると、嫌気性菌を含むいくつかの菌による混合感染例があったものと想定され、高い有効率を示したものと思われる。グラム陽性菌に対する抗菌力がやや劣るとはいえ、呼吸器感染症、とくに高齢者の肺炎には効果の期待し得る薬剤といってよいであろう。

MPCF 価の上昇した5例は、それぞれ臨床的に本剤の効果が認められた。マイコプラズマそのものに本剤が効果をもつことはない、菌は明らかにできなかったが、何らかの混合感染はあったものと思われる。

敗血症を疑われた2例の血液透析患者では、1日1gの投与で十分な効果が得られた。80~90%⁹⁾ が腎から排泄される本剤は、腎不全の時の血中濃度半減期が20時間前後に延長する。われわれの、腎不全時に1gを静注した時の血中濃度測定⁹⁾ では、24時間後でも30 µg/ml 程度が残存しており、血液透析を受けた時はかなり低

下するが、透析終了時に投与することにより、1日1gでも十分な濃度が維持されるものと考えられる。1例はCBPC 3gで解熱せず、CFX 1gを3日間使用し、発疹が出現して中止したが、著効というべき効果がみられた。

Pr.mirabilis による尿路感染例に1日4gを使用して無効であった。*Pr.mirabilis* は本剤の適応病原体とされており、無効の理由は明らかでない。CFX の感受性測定を行っていないので断定はできないが、糖尿病性腎症に尿路感染を反復して各種抗菌剤が使用されており、感受性低下があったかと思われる。

腎機能に大きな低下がなく、効果判定が可能であった16症例で投与量と効果の関係をみると、1日2g群は有効、やや有効各1、1日3g群は著効1、有効5、1日4g群は有効5、無効3という結果であった。投与量が疾患の重症度によって左右されるので単純な比較はできない。4g群の無効例は基礎疾患に問題があるか、分離菌からは適応外というべきであるかであって、これを勘案すれば3g群と4g群との間に効果の面で差がないとみるのが妥当であろう。半減期が短い薬剤だけに、1gを1日3ないし4回投与するという方法が望ましい治療法と考えられる。

副作用として悪心嘔吐、血管痛、発疹、発熱が4例、肝機能障害2例、非特異的と思われる好酸球増多が3例にみられた。いずれも投与終了あるいは中止後速やかに改善しており、重篤な副作用というべきものはなかった。とくに、高齢者が多かったにも拘らず、腎機能への影響はみられなかった。

ま と め

1. 呼吸器感染症16、尿路感染症2、敗血症を疑われたもの2、合計20例の感染症例に CFX を使用した。

2. 投与量は通常は1日2ないし4g、腎不全例では1日1gとし、全例血管内投与であった。

3. 著効2、有効12、やや有効1、無効3、判定不能2の結果であり、基礎疾患や分離菌を勘案すると、使用量と効果との間に明らかな dose response はなかった。

4. 発疹、嘔吐などの臨床的な副作用が4例、肝機能異常2例、好酸球増多が3例にみられたが、治療終了後速やかに改善した。重篤な副作用といえるものはみられなかった。

文 献

- 1) 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
- 2) WALLICK, H. & D. HENDLIN: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: susceptibility studies. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 5(1): 25~32, 1974
- 3) 三橋進: 第25回日本化学療法学会総会シンポジウム, Cefoxitin. 岐阜, 1977
- 4) 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
- 5) BRUMFITT, W.; J. KOSMIDIS, J.M.T. HAMILTON-MILLER & J.N.G. GILCHRIST: Cefoxitin and cephalotin: antimicrobial activity, human pharmacokinetics, and toxicology. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6(3): 290~299, 1974
- 6) 関根 理: 呼吸器感染症の原因菌に関する最近の知見. *新潟医学会誌* 87: 583~586, 1973
- 7) 関根 理: 老人性肺炎. *感染症* 6: 19~24, 1976
- 8) 深谷一太: 第25回日本化学療法学会総会シンポジウム, Cefoxitin. 岐阜, 1977
- 9) 武田元, 庭山昌俊, 蒲沢知子, 関根 理, 薄田芳丸, 青木信樹, 渡辺京子: Cefoxitin の基礎的, 臨床的研究. *Chemotherapy* 26: (S-1)264~266, 1978

CLINICAL STUDY ON CEFOXITIN

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA and NOBUKI AOKI

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

NOBUTO WAKABAYASHI and SEIICHI HAYASHI

Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

HAJIME TAKEDA, MASATOSHI NIWAYAMA and TOMOKO KABASAWA

The Second Department of Internal Medicine,

Niigata University School of Medicine

1. Cefoxitin was administered to 20 patients; 16 respiratory tract infections, 2 urinary tract infections and 2 sepsis (suspected).

2. Cefoxitin was given intravenously at a daily dose of 2 to 4 g, except that a daily dose of 1 g was given to the patients with renal insufficiency.

3. Clinical response was excellent in 2 patients, good in 12, fair in 1, poor in 3 and undetermined in 2. Because of underlying diseases and the sensitivity of isolated organisms, a dose response could not be demonstrated.

4. Clinical side effects such as exanthema and vomiting were seen in 4 patients, and deterioration of liver function in 2, and eosinophilia in 3 by laboratory tests, although these findings were alleviated rapidly following the cessation of therapy.

No severe side effects were recognized.