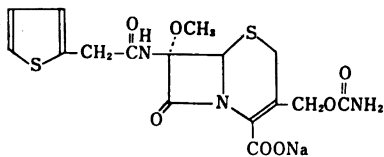


Cefoxitin に関する研究

真下啓明・国井乙彦・深谷一太・谷 莊吉  
 原中勝征・渡部迪男・岩田澁一郎  
 東京大学医科学研究所内科

Cefoxitin (CFX) は米国メルク研究所において開発された新しい抗生物質で、化学構造上セファロsporin核の7位にメトキシ基を有することで従来のセファロsporin C系と異なり、セファマイシン系と称される物質の最初のものである。本物質はβラクタマーゼとくにセファロsporinaゼに対する抵抗性が強い。現在市販セファロsporin剤中一般的にもっとも強力な CEZ にも耐性菌の頻度がふえつつあるが、これらにも Cefoxitin 感性菌がみとめられることが知られている。また、Cefoxitin はインドール陽性 *Proteus*, *Bacteroides fragilis* に対して CEZ よりはるかに抗菌力がすぐれ、*Serratia* にもかなり抗菌力を有することも注目される。そのナトリウム塩の構造式は Fig. 1 のようである。本物質について行った諸検討成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cefoxitin



I. 方法ならびに成績

1. 感受性検査

臨床材料分離各種グラム陰性桿菌の Cefoxitin に対する感受性を日本化学療法学会法にて測定した。ブイヨン1夜培養原液を接種したときの成績は Table 1 に示されるようであり、100倍希釈液接種時の成績は Table 2 に示されるようである。両者の差は少なく、あっても平板1枚に過ぎないようであった。大部分の被検株では MIC 値は 25 μg/ml 以下を示し、感性菌と考えられたが、各菌種において少数ずつの耐性菌が認められた。CEZ との間の MIC 値の相関を原液接種時の値で求めると Fig. 2 のようであり、100倍希釈液接種時の値で求めると Fig. 3 のようであった。両図におけるパターンには本質的な相違はみとめられなかった。CEZ に1600 μg/ml 以上の耐性を示す菌株のあるものは Cefoxitin に対して 200~6.3 μg/ml とかなり差はあるがよい感受性を示すことが認められる。

Table 1 Sensitivity of clinical isolates to cefoxitin in original culture \*NIHJ

MIC μg/ml	Kleb.	E.coli	Ser.	P.mir.	P.vulg.	Ent.
>1600		1				
1600			1	1		1
800		2				1
400	2	1				
200						1
100		1	4		1	
50	1					1
25	3	3				
12.5	6	8		2	2	1
6.3	7	6		4		
3.1	1	5		1		
1.6	1	4*				
Total	21	31	5	8	3	5

Table 2 Sensitivity of clinical isolates to cefoxitin in 100 fold diluted culture

MIC μg/ml	Kleb.	E.coli	Ser.	P.mir.	P.vulg.	Ent.
>1600						
1600		1	1	1		
800		2				1
400	2	1				1
200						1
100					1	
50	1	1	1			
25			3			1
12.5		5		1		
6.3	5	5		3	1	1
3.1	10	11		3	1	
1.6	3	5*				
Total	21	31	5	8	3	5

2. 血中濃度・尿中排泄

1) 標準曲線

体液中濃度測定用標準曲線の作製には、*S. aureus* MB 2786株を用いるディスク法によった。標準液の希釈は pH 6.0 M/15 磷酸緩衝液と *conserva* を用いて行なった

Fig. 2 Correlogram between MICs of cefoxitin and cefazolin in original culture

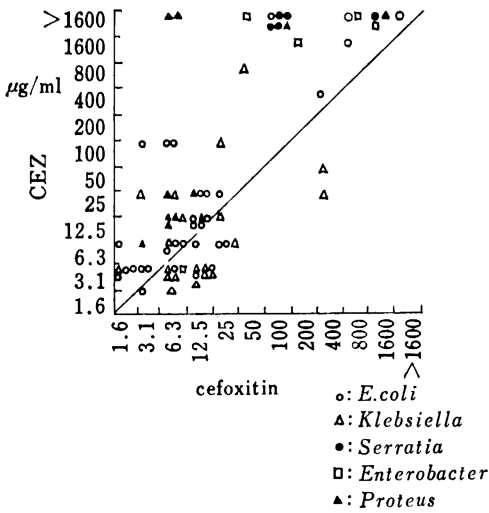
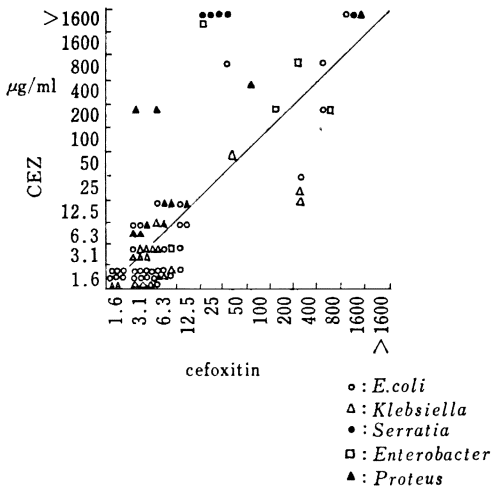


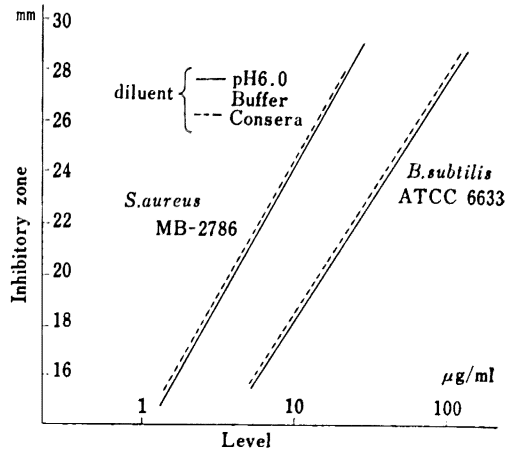
Fig. 3 Correlogram between MICs of cefoxitin and cefazolin in 100-fold diluted culture



場合についてそれぞれ検討し、また *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いる場合も合わせて検討した。培地は HI 寒天 (栄研) を用いた。菌はブイヨン 1 夜培養を 1% の割合に培地に加えた。その曲線は Fig. 4 のようであり、標準液の希釈に緩衝液を用いたときと consera を用いたときとの差はきわめて少なく、希釈液の影響はまず考慮に入れる必要はないものと考えられた。以後標準曲線作製用の薬剤希釈はすべて pH 6.0 磷酸緩衝液を用いた。

2) Cefoxitin 1 g, 2 g および CET 2 g の crossover に

Fig. 4 Standard curve of cefoxitin



よる成績

健康成人男子 3 名宛に crossover にて Cefoxitin 1 g, 2 g と CET 2 g を投与したさいの血中濃度、尿中排泄を測定した。

1 群 3 名には両剤をともに 1 g を 10 ml の滅菌蒸留水に溶解し、約 5 分間かけて one shot 静注し、他の 3 名には所用量を 250 ml の生理食塩液に溶かし 30 分間でできるだけ均一速度で点滴静注した。経時的に採血採尿して  $-20^{\circ}\text{C}$  に保存した。なお CET の測定には *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた。血清は投与後 60 分のもまでは pH 6.0 磷酸緩衝液で 5 倍希釈し、それ以後のものは原液のまま検体とした。尿は 10~100~1000 倍に希釈して検体とした。

One shot 静注したときの血中濃度は Fig. 5 のようであり、Cefoxitin 1 g と 2 g の間には dose response がみられ、また 2 g 同志の比較では Cefoxitin の方が CET より高濃度で推移した。点滴静注したときの血中濃度は Fig. 6 のようであり、ピークは終了時にみられた。Fig. 5 と同様の関連がみとめられた。Fig. 7 は one shot 静注時の累積尿中排泄率 (折線) と分割採取尿の尿中濃度 (柱) を示し、Fig. 8 は点滴静注時のものを示す。尿中排泄はきわめて良好であり、また速やかであった。

これらの図で示された成績における個々の数値を示すと、血中濃度は Table 3, 4, 尿中濃度は Table 5, 6, 尿中回収率は Table 7, 8 に、それぞれ該当する。

なお同一サンプルについて *S. aureus* を用いるカップ法とディスク法、*B. subtilis* を用いるカップ法にて 2 機関で別々に測定した値を比較したのが Table 9 であるが、これらの値の間には問題となるほどの差をみとめなかった。

Fig. 5 Serum concentrations of CFX in one shot I.V. injection during 5 minutes compared with CET

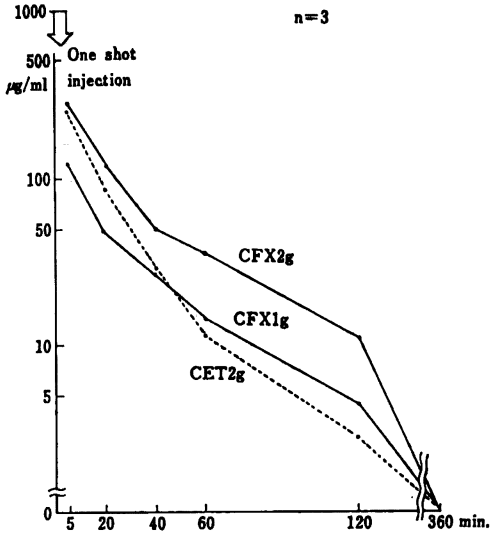


Fig. 7 Urine concentrations and recovery rates of CFX in one shot I.V. injection during 5 minutes compared with CET

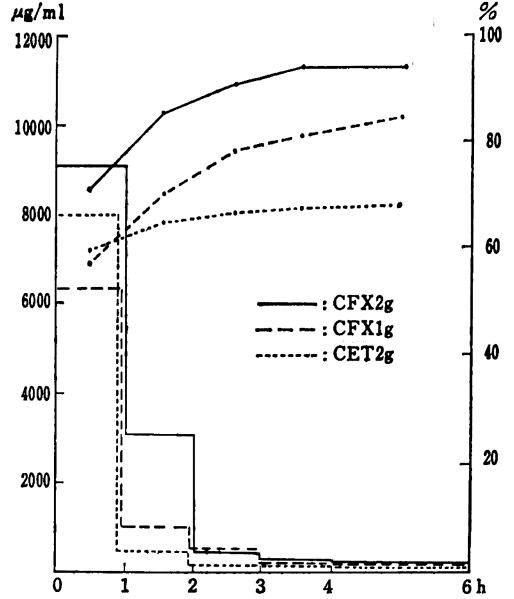


Fig. 6 Serum concentrations of CFX in drip infusion during 30 minutes compared with CET

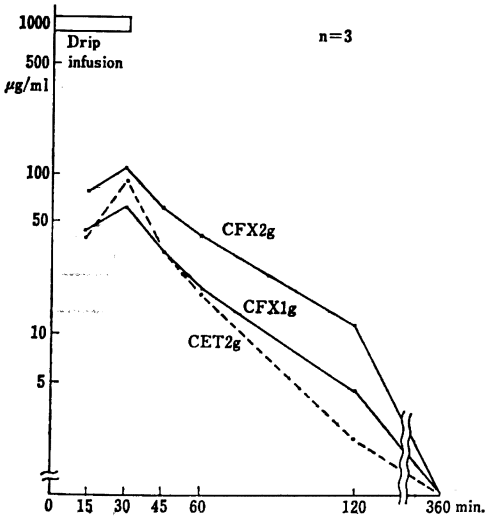


Fig. 8 Urine concentrations and recovery rates of CFX in drip infusion during 30 minutes compared with CET

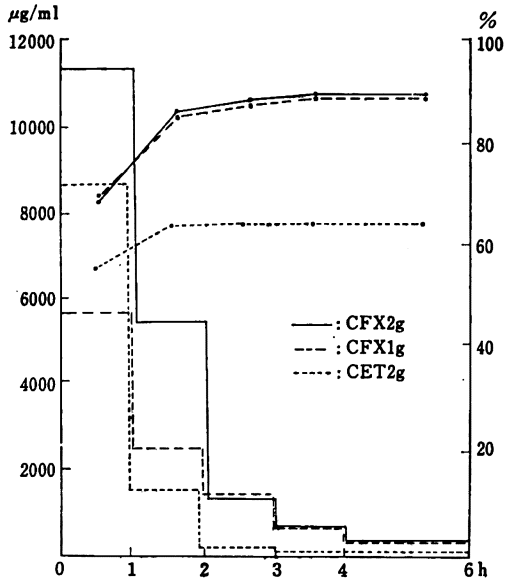


Table 3 Serum concentrations of CFX

Intravenous shot (during 5 minutes) of CFX

Dose (g)	Volunteers	Concentrations in serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) at indicated minutes					
		5	20	40	60	120	360
1	K. A.	125.9	49.0	21.2	12.8	3.9	<3.2
	I. M.	97.5	39.4	20.2	12.5	3.8	<3.2
	S. H.	143.5	53.5	33.5	19.5	5.5	<3.2
	Ave.	122.3	47.3	25.0	14.9	4.4	<3.2
2	K. A.	236.7	93.8	42.7	34.2	12.4	<3.2
	I. M.	232.5	131.5	52.0	32.0	8.2	<3.2
	S. H.	286.7	121.7	51.2	29.8	11.1	<3.2
	Ave.	252.0	115.7	48.6	32.0	10.6	<3.2

30 min. drip infusion of CFX

Dose (g)	Volunteers	Concentrations in serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) at indicated minutes					
		15	30	45	60	120	360
1	C. M.	47.7	69.2	39.9	20.5	4.3	<3.2
	G. M.	43.0	62.0	28.7	16.2	3.9	<3.2
	M. T.	42.5	64.0	23.5	19.2	5.4	<3.2
	Ave.	44.4	65.1	30.7	18.6	4.5	<3.2
2	C. M.	73.0	127.5	65.3	35.3	10.9	<3.2
	G. M.	88.0	98.0	47.5	42.3	12.2	<3.2
	M. T.	61.8	109.2	72.5	49.2	10.5	<3.2
	Ave.	74.3	111.6	61.8	42.3	11.2	<3.2

Table 4 Serum concentrations of CET

Intravenous shot (during 5 minutes) of CET

Dose (g)	Volunteers	Concentrations in serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) at indicated minutes					
		5	20	40	60	120	360
2	K. A.	248.2	96.7	29.9	12.6	3.6	<0.2
	I. M.	222.0	80.0	26.8	11.0	1.4	<0.2
	S. H.	240.0	79.2	20.0	9.4	2.5	<0.2
	Ave.	236.7	85.3	25.6	11.0	2.5	<0.2

30 min. drip infusion of CET

Dose (g)	Volunteers	Concentrations in serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) at indicated minutes					
		15	30	45	60	120	360
2	C. M.	79.0	101.0	33.2	22.7	2.6	<0.2
	G. M.	77.3	110.0	38.0	15.7	1.3	<0.2
	M. T.	63.4	76.5	23.5	14.9	2.3	<0.2
	Ave.	73.2	95.8	31.6	17.8	2.1	<0.2

Table 5 Urine concentrations of CFX

	Dose (g)	Volunteers	$\mu\text{g/ml}$ Time period after start of infusion (hours)				
			0-1	1-2	2-3	3-4	4-6
5 minutes I.V. shot	1	K. A.	8470.0	1103.0	416.7	139.0	108.3
		I. M.	4300.0	450.0	152.3	74.3	69.7
		S. H.	5900.0	1600.0	770.0	225.1	115.2
		Ave.	6223.3	1051.0	446.3	146.1	97.7
	2	K. A.	7500.0	2600.0	283.3	225.0	159.0
		I. M.	10300.0	4900.0	255.0	130.7	108.0
		S. H.	10250.0	1733.0	513.0	390.0	295.0
		Ave.	9350.0	3077.7	350.4	248.6	187.3
30 minutes infusion	1	C. M.	2950.0	443.3	111.0	111.0	66.3
		G. M.	8500.0	3400.0	950.0	346.7	109.0
		M. T.	5400.0	3170.0	1710.0	395.0	136.3
		Ave.	5616.7	2337.8	923.7	284.2	103.9
	2	C. M.	11700.0	2170.0	390.0	221.7	111.7
		G. M.	14510.0	8300.0	1280.0	510.0	185.0
		M. T.	7800.0	4667.0	1083.3	129.0	87.3
		Ave.	11336.7	5045.7	917.8	286.9	128.0

Table 6 Urine concentrations of CET

	Dose (g)	Volunteers	$\mu\text{g/ml}$ Time period after start of infusion (hours)				
			0-1	1-2	2-3	3-4	4-6
5 minutes I.V. shot	2	K. A.	5467.0	510.0	73.3	46.7	44.7
		I. M.	10500.0	308.0	34.7	13.3	6.9
		S. H.	7933.0	287.0	158.0	138.3	61.0
		Ave.	7966.7	368.3	88.7	66.1	37.5
30 minutes infusion	2	C. M.	11500.0	1650.0	201.0	25.7	12.8
		G. M.	7067.0	567.0	57.3	18.3	11.9
		M. T.	7300.0	1160.0	201.0	50.3	18.4
		Ave.	8622.3	1125.7	153.1	31.4	14.4

Table 7 Urinary recovery of CFX

	Dose (g)	Volunteers	Time period after start of infusion (hours)				
			0-1	1-2	2-3	3-4	4-6
5 minutes I.V. shot	1	K. A.	55.9	65.9	70.0	72.5	73.8
		T. M.	61.9	80.4	84.1	85.4	86.5
		S. H.	61.4	77.4	82.8	84.7	86.0
		Ave.	59.7	74.6	79.0	80.9	82.1
	2	K. A.	71.3	83.3	88.5	91.2	92.3
		I. M.	67.0	82.4	86.9	88.3	88.9
		S. H.	74.8	87.7	93.8	97.2	98.4
		Ave.	71.0	84.5	89.7	92.2	93.2
30 minutes infusion	1	C. M.	64.9	82.6	89.9	94.3	95.8
		G. M.	69.7	85.3	92.0	94.2	95.7
		M. T.	68.0	82.9	88.7	90.6	91.6
		Ave.	67.5	83.6	90.2	93.0	94.4
	2	C. M.	69.0	84.8	90.7	93.8	95.4
		G. M.	62.4	88.1	92.7	94.7	94.8
		M. T.	68.6	85.0	89.0	90.9	92.1
		Ave.	66.7	86.0	90.8	93.1	94.1

Cumulative excretion rate (% of dose)

Table 8 Urinary recovery of CET

	Dose (g)	Volunteers	Time period after start of infusion (hours)				
			0-1	1-2	2-3	3-4	4-6
5 minutes I.V. shot	2	K. A.	52.2	56.4	57.4	57.8	58.0
		I. M.	66.7	70.7	71.4	71.6	71.7
		S. H.	63.5	69.4	70.4	70.8	71.1
		Ave.	60.8	65.5	66.4	66.7	66.9
30 minutes infusion	2	C. M.	63.2	70.5	72.2	72.7	72.9
		G. M.	52.3	56.6	57.6	57.8	58.0
		M. T.	53.3	58.9	59.8	60.0	60.2
		Ave.	56.3	62.0	63.2	63.5	63.7

Cumulative excretion rate (% of dose)

Table 9 Comparison of serum concentrations of CFX by various methods  
( $\mu\text{g/ml}$ )

Sample No.	Disc	Cup			
		<i>S. aureus</i>		<i>B. subtilis</i>	
	<i>S. aureus</i>	D.	I.	D.	I.
1	43	58	48	56	50
2	51	/	55	55	57
3	65	63	70	63	77
4	73	69	65	73	67
5	34	37	27	36	33
6	30	36	31	36	32
7	35	36	47	36	52
8	49	44	43	40	44

D : Daiichi Seiyaku Co.  
I : Institute of Medical Science

Fig. 9 Mean serum levels of CFX and CEZ (crossover, n=3)  
Standard lines: Moni-Trol I

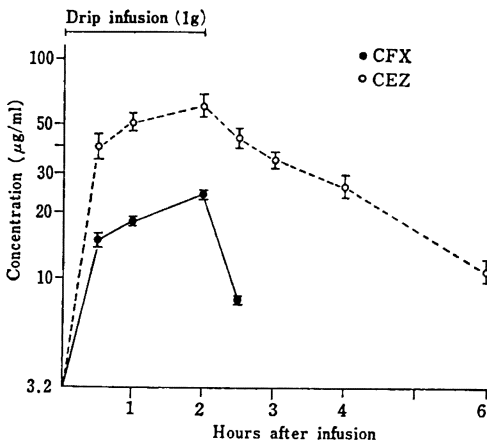


Fig. 10 Mean serum levels of CFX and CEZ (crossover, n=3)  
Standard lines: P.B.

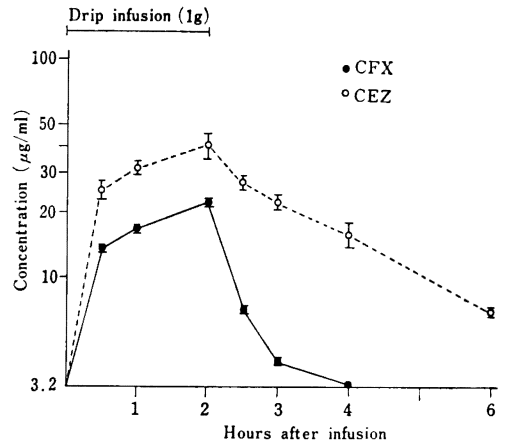


Table 10 Serum concentrations of CFX and CEZ (crossover, n=3)

Drugs	Dose (g)	Volunteers	Minutes after start of infusion						
			Standard lines: Moni-Trol I						
			30	60	120	150	180	240	360
CFX	1	T.A.	17.7 <sup>a)</sup>	19.0	23.5	7.9	6.3	6.3	6.3
		S.I.	13.3	19.2	25.2	9.2	6.3	6.3	6.3
		K.J.	13.5	18.0	23.7	6.7	6.3	6.3	6.3
		Average	14.8	18.7	24.1	7.9	6.3	6.3	6.3
CEZ	1	T.A.	48.0	56.7	77.3	48.0	37.0	23.3	13.1
		S.I.	37.2	50.5	61.0	48.0	39.6	30.0	11.5
		K.J.	34.6	46.0	51.0	34.8	30.3	20.1	8.0
		Average	39.9	51.1	63.1	43.7	35.6	27.8	10.9

a): Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )

3) Cefoxitin と Cefazolin との各 1g の crossover による成績

3名の健康成人男子に crossover にて Cefoxitin と CEZ 1g を 500 ml の生理食塩液に溶解し、2時間かけて点滴静注して血中濃度・尿中排泄を比較した。CEZ は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌として測定した。標準曲線をモニター用血清希釈で作製したときの成績 Fig. 9 と pH 6.0 燐酸緩衝液希釈で作製したときの成績

Fig. 10 とを比較すると、Cefoxitin の数値はほとんど変動を示さなかったのに対し、CEZ ではモニター用希釈で読取ったときの数値はかなり高値を示した。個々の数値はそれぞれ Table 10, 11 に示されるようである。

4) Cefoxitin 連続投与時の成績

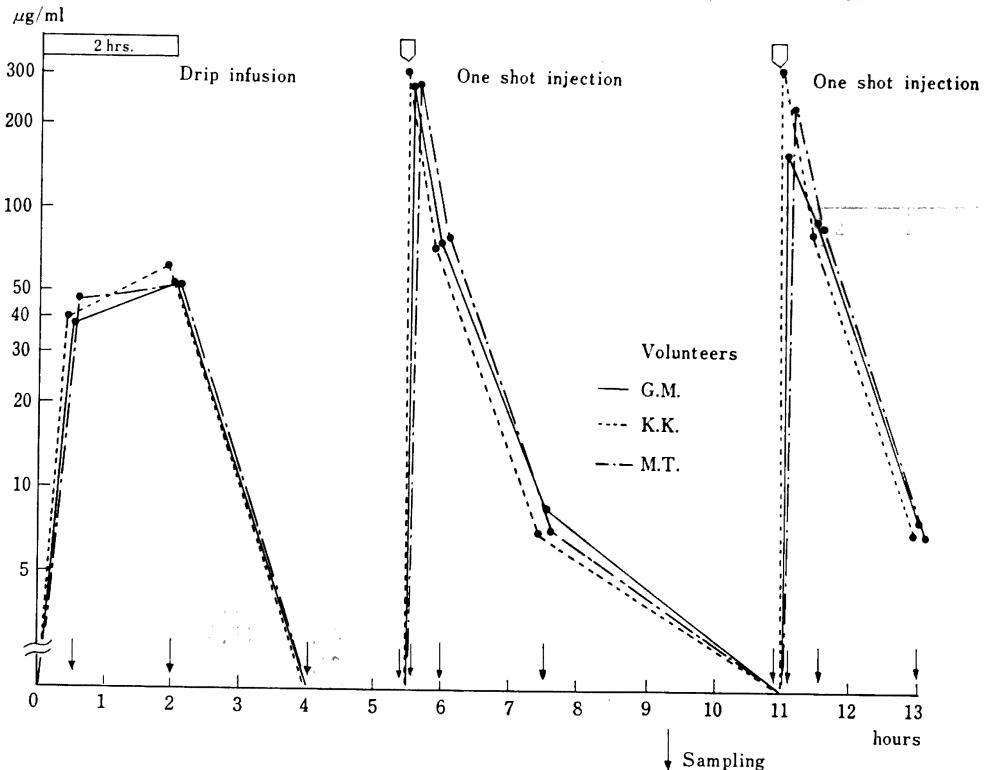
Cefoxitin を健康成人男子 3名に朝 2g を 500 ml の生理食塩液に溶解して 2時間 で点滴静注し、さらに開始時から 5.5時間後に 2g を 20 ml の蒸留水に溶かして one

Table 11 Serum concentrations of CFX and CEZ (crossover, n=3)

Drip infusion (during 120 minutes)			Standard lines : P.B.						
Drugs	Dose (g)	Volunteers	Minutes after start of infusion						
			30	60	120	150	180	240	360
CFX	1	T. A.	16.5 <sup>a)</sup>	17.9	22.0	7.4	4.0	3.2	3.2
		S. I.	11.8	16.8	23.0	8.2	4.8	3.2	3.2
		K. J.	12.0	16.0	22.2	6.0	3.7	3.2	3.2
		Average	13.4	16.9	22.4	7.2	4.2	3.2	3.2
CEZ	1	T. A.	30.0	35.8	48.3	30.0	23.3	14.6	8.4
		S. I.	23.5	31.9	42.2	30.2	25.4	19.4	7.4
		K. J.	21.8	28.8	31.9	22.3	18.7	12.7	7.0
		Average	25.1	32.2	40.8	27.5	22.5	15.6	7.0

a) : Concentration (μg/ml)

Fig. 11 Serum concentrations of CFX in repeated i.v. injection (2g×3/day)





shot 静注し、11 時間後にも同様の one shot 静注を行い、1 日に 2 g 3 回の投薬を行ったときの血中濃度・尿中排泄の推移を検討した。血中濃度の推移は Fig. 11 のようであり、とくに蓄積傾向をみとめなかった。尿中回収率と尿中濃度は Fig. 12 のようであり、高い回収率と濃度を示したことは 1 回投与時と同様である。個々の数値を示すと Table 12, 13 のようである。

5) 臨床例における濃度測定

80 歳男子 (HA 例) 肺炎例に Cefoxitin 1 g を one

shot 静注したときの血中濃度と尿中排泄を測定した。その成績は Fig. 13 のようで 30 分後 24.5, 1 時間後 12.7, 2 時間後 9.0  $\mu\text{g/ml}$  を示した。8 時間までの尿中排泄率は 100% を越えた。

89 歳男子 (TS 例) 閉塞性黄疸にて外胆汁瘻を造設した例に、Cefoxitin 2 g を one shot 静注したときの血中・尿中・胆汁中濃度を測定した。その成績は Table 14 のよう胆汁中濃度のピーク値は血中濃度 (1 時間後) の 12% であった。

Fig. 12 Urinary concentrations and cumulative recovery of CFX in repeated i.v. injection (2g $\times$ 3/day)

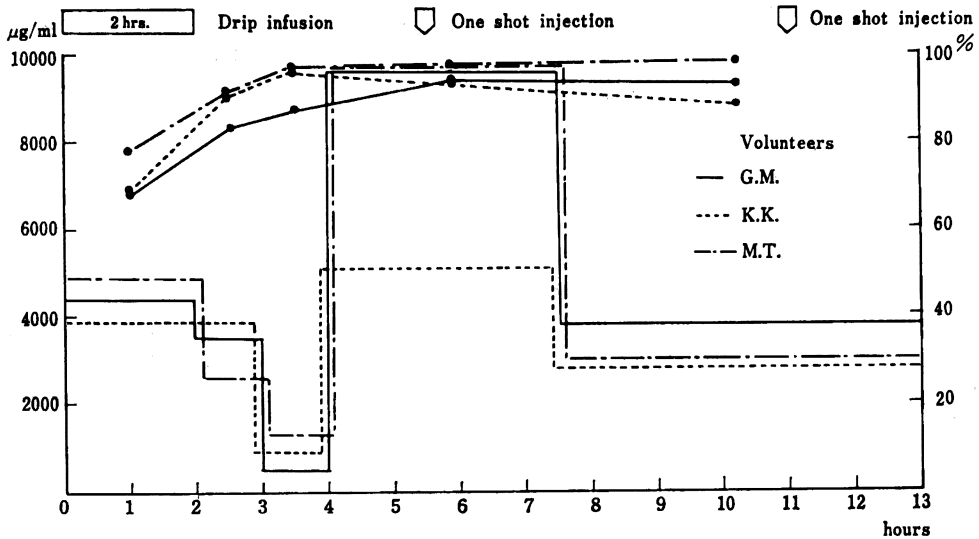


Table 12 Serum concentrations of CFX in repeated i.v. injection (2g $\times$ 3/day)

	Volunteers	Concentration in serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) at indicated minutes				
		0	5	30	120	240
First dose; drip infusion (120 min.)	G.M.	<3.2	N.T.	39.0	54.0	<3.2
	K.K.	<3.2	N.T.	40.5	61.0	<3.2
	M.T.	<3.2	N.T.	46.5	52.5	<3.2
	Ave.	<3.2	N.T.	42.0	55.8	<3.2
Second dose; one shot injection (5 min.)	G.M.	<3.2	269.0	74.0	8.8	N.T.
	K.K.	<3.2	319.0	69.5	7.0	N.T.
	M.T.	<3.2	274.0	83.0	7.5	N.T.
	Ave.	<3.2	287.3	75.5	7.8	N.T.
Third dose; one shot injection (5 min.)	G.M.	<3.2	164.0	91.5	8.0	N.T.
	K.K.	<3.2	316.0	82.5	7.2	N.T.
	M.T.	<3.2	233.0	76.0	7.0	N.T.
	Ave.	<3.2	237.7	83.3	7.4	N.T.

Table 13 Urinary concentrations and cumulative recovery of CFX in repeated i.v. injection (2g×3/day)

Volunteers	Time period after start of injection				
	First dose; drip infusion (120 min.)			Second dose; <sup>a)</sup> one shot injection (5 min.)	Third dose; <sup>b)</sup> one shot injection (5 min.)
	0 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 7.5	7.5 - 13
G. M.	4370 <sup>*</sup> (67.7)	3490 (82.5)	510 (86.8)	9600 (93.9)	3670 (92.5)
K. K.	3930 (68.8)	3870 (90.1)	784 (96.4)	5100 (92.8)	2810 (87.6)
M. T.	4860 (77.7)	2562 (90.5)	1334 (95.8)	9720 (98.3)	2520 (98.3)
Ave.	4387 (71.4)	3307 (87.7)	876 (93.0)	8140 (95.0)	3000 (92.8)

\*  $\mu\text{g/ml}$

( ) Cumulative recovery(%)

a) Second dose was injected at 5.5 hours after first infusion.

b) Third dose was injected at 11 hours after first infusion.

Fig. 13 Serum level and urinary excretion of cefoxitin following 1g i.v. injection

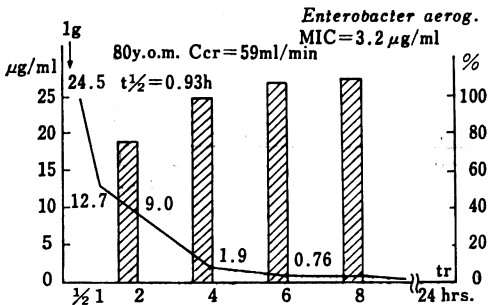


Table 14 Serum, urine and bile level after 2g of cefoxitin i.v. injection in case of TS

$\mu\text{g/ml}$	1	2	4	6 hrs.
Serum	78	46	21.5	50
Urine	4882	1999	2857	
Cumulative recovery %	28.6	45.5		
Bile	4.7	9.1	9.0	

### 3. 臨床成績

9例に使用した。内訳は肺炎3, その他呼吸器感染2, 膿胸1, 敗血症1, 胆管炎1, 尿路感染1である。症例の一覧表を Table 15 に示す。一部の症例について略述すると,

#### 1) HA 例 80歳 男 (Fig. 14)

*Enterobacter* を喀痰から証明した肺炎例で, Ticarcillin, KW 1062 等を使用したが無効であった症例である。Cefoxitin 1日3g・分3静注を開始してから胸X線上の陰影は著しく消退し始め, 軽快に赴いたので有効と判定した。喀痰中の *Enterobacter* はゆっくりと消失した。静注時多少の血管痛を訴えたが投与継続可能であった。

#### 2) MS 例 47歳 男 (Fig. 15)

肺炎に対し SBPC 8g 単独投与では奏効しなかったが, Cefoxitin 1日6g・分3静注を併用することにより下熱に赴いた。併用例であるが有効と判定された。副作用はなかった。

#### 3) FT 例 17歳 男 (Fig. 16)

肺炎に対し Cefoxitin 1日6g・分3静注を行った例である。X線上の陰影が消退し有効と判定した。発熱が持続したが基礎疾患のためと考えられた。

#### 4) KW 例 53歳 男

Cefoxitin 1日6g・分3静注を開始したところ, 2日目より粟粒大紅色疹が胸部四肢に出現し好転しないので5日目に中止した。中止翌日には軽減し, 2~3日後にはほぼ消失した。

Fig. 14 H.A. 80 yr. M. Pneumonia, D.m., r.Hemiplegia

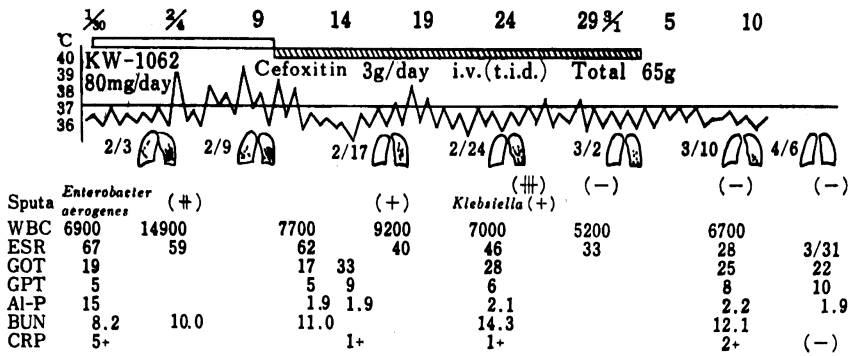


Table 15 Clinical results with cefoxitin

Cases	Diagnosis	Organisms detected	MIC $\mu\text{g/ml}$	Doses /day for	Clinical effects	Side effects	Preceding therapy (efficacy)
1 HA 80M	(pneumonia D.M.)	<i>E.aerogenes</i> #	3.1	1g $\times$ 3, 22d	good	local pain	Broadcillin(-) CET (-) Ticarillin(-) KW-1062 (-)
2 MS 47M	(pneumonia lung ca.)	<i>S.virid.</i> # <i>Neisseria</i> + <i>Klebsiella</i> +*	100*	2g $\times$ 3, 10d	good	none	SBPC (?)
3 FT 17M	(pneumonia SLE)	<i>E.aerogenes</i> #** <i>S.viridans</i> #	200**	2g $\times$ 3, 16d	good	none	none
4 KW 53M	(R.T.I. encephalitis)	<i>S.aureus</i> # <i>Klebsiella</i> +		2g $\times$ 3, 4d	poor	eruption	ABPC (-)
5 WM 72F	(chr.bronchitis bronchiectasis)	<i>S.virid.</i> # <i>Neisseria</i> + <i>Klebsiella</i> # <sup>o</sup>	50 <sup>o</sup>	2g $\times$ 3, 15d	good	none	none
6 AM 51M	empyema	<i>Salmonella</i>	25	2g $\times$ 3, 4d	poor	none	none
7 MT 47F	(sepsis liver abscess)	<i>Klebsiella</i>	6.3	2g $\times$ 3 <sup>o</sup> , 14d	good	none	none
8 TS 89M	(cholangitis obstructive jaundice)	<i>Klebsiella</i>	6.3	2g $\times$ 3, 7d	poor	none	ABPC (-)
9 TI 79F	(U.T.I. <sup>Δ</sup> subara.hemo.)	<i>P.mirabilis</i> >10 <sup>3</sup> /ml	100	2g $\times$ 2, 7d	fair	none	none

Δ: under indwelling catheter  
○: with sisomicin from halfway

5) MT 例 47歳 女 (Fig. 17)

*Klebsiella* による敗血症でショック症状を伴っていた。Cefoxitin 1日6g・分3静注を開始したが流血中の菌が陽性であるので、Sisomicin 1日100mg・分2筋注を併用したところ、菌は消失した。ただ発熱は続き、手術により肝膿瘍と判明した。併用例であるが有効と判定された。

Table 16 に Cefoxitin 投与前後において施行しえた諸検査成績の一覧表を示す。

Fig. 15 M.S. 47 yr. M. Diag.: Pneumonia + Lung cancer  
Cefoxitin: 2g $\times$ 3/day for 10 days (one shot injection)

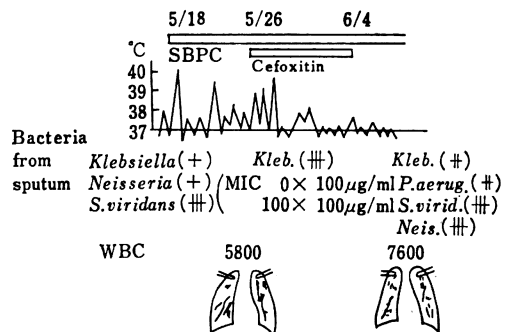


Fig. 16 F.T. 17yr. M. Diag.: Pneumonia + SLE  
Cefoxitin: 2g×3/day for 16 days (one shot injection)

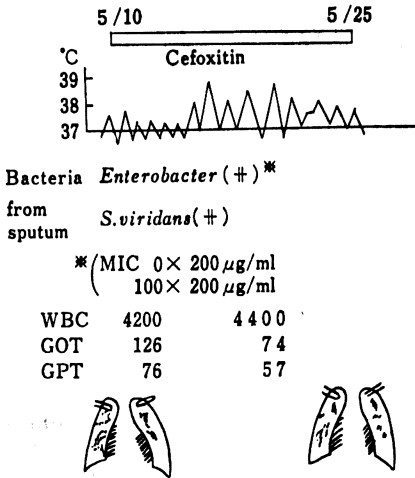
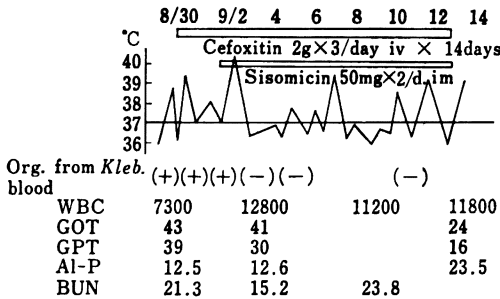


Fig. 17 M.T. 47yr. F. Sepsis + Liver abscess



II. 考 察

Cefoxitin は従来のセファロスポリン剤と異なり cephamycin と呼ばれる一部構造の修飾された物質であり、βラクタマーゼに対する抵抗性が強くなっている点が最大の利点と考えられる。とくに従来のセファロスポリン剤中最も一般的にいって抗菌力のすぐれている CEZ が抗菌力の乏しいとされるインドール陽性 *Proteus*, *Bacteroides* さらに *Serratia* の一部に対しても本剤は抗菌力を有し、さらに大腸菌などの CEZ 耐性となった菌株のかなりものに対してなお抗菌力を保持していることも注目される。*Bacteroides fragilis* に対して他のセファロスポリン剤とくに現在わが国にて検討中の Cefamandole, Cefuroxime などまでをもふくめて比較検討した成績ですべて Cefoxitin の優位をみとめている<sup>1)7)</sup>。インドー

Table 16 Laboratory findings

Cases	1		2		3		4		5		6		7		8		9	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	D
WBC	14900	6700	4200	4400	10800	13000	14100	9200	9800	9000	7300	11800	11300	11300	6300	14500		
RBC(×10 <sup>4</sup> )	371	341	300	358	435	291 <sup>1)</sup>	390	384	393	323	356	469	318	342	317	355		
Ht(%)	35	32	29	34	44	27	36	36	36	31	33	43	31	35	31	31		
ESR(1h)	59	28	28	28	19	31	72	60	97	114	87	29	63	56	85	8		
Urine Prot	+	±	-	±	±	-	-	-	-	-	+	-	-	-	±	±		
Sugar	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Sed.(R)	2/1	1/2	1/5	3/1	3/1	1/3	1/10	1/9	1/1	1/3	1/1	1/3	1/3	1/1	3/1	1/1		
Sed.(W)	30/1	4/1	1/5	30/1	30/1	19/1	1/1	1/6	1/1	1/1	3/1	4/1	1/1	7/1	19/1	5/1		
GOT	19	25	126	74	28	28	23	26	33	34	43	24	239	26	26			
GPT	5	8	76	57	22	24	26	16	25	21	39	16	63	12	12			
AI-P	1.5	2.2	4.9	3.5	3.5	2.7	11.6	14.1	5.6	3.7	12.5	23.5 <sup>2)</sup>	102.3	4.4	4.4			
BUN	10.0	12.1	8.0	21.9	21.9	23.3	9.0	10.8	14.6	12.2	21.3	11.1	11.1	10.8	10.8			
Cr	1.0	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8	1.1	1.1	1.1	1.2	1.0	1.5	1.5	1.2	1.2			

Reason: 1) melens, 2) liver abscess, 3) deterioration of general condition

ル陽性 *Proteus* にもすぐれているが、*Enterobacter* には他の新セファロスポリンの方がよいという<sup>8)9)</sup>。また CET 耐性 *Klebsiella* に対して Cefamandole はやや交叉するが、Cefoxitin はその大部分の株に抗菌力を有していたという<sup>10)</sup>。

本剤を作用させると大腸菌などはフィラメントを形成してゆくが、その濃度範囲は狭く溶菌が速やかに起こることは CEZ と類似していると考え、殺菌性も優秀と考えられる<sup>11)</sup>。本剤と Cefuroxime, CET の三者を比較した実験でも本剤がもっとも多く腸内細菌被検株を溶菌し、再増殖を最もよく抑えたという<sup>12)</sup>。

本剤と CET との血中濃度の比較の報告は<sup>13)14)15)</sup>、すべて私共と同様に本剤の濃度の高いことで一致している。本剤と CEZ との crossover 試験によると、同量投与でかなり CEZ より血中濃度が低いことが知られた。私共が前に報告<sup>16)</sup>した CET において、 $Kel$  と  $Vd$  を計算し、速度論にもとづく式に入れたとき点滴時の血中濃度予測値が健康成人において  $33 \times \frac{D}{H}$  ( $H$  は点滴時間 (hr),  $D$  は投与量 (g)) となり、1, 2 時間値ともプラトーを形成した。また CER で同様の処置によりえられる予測値は 1 時間値  $60 \times \frac{D}{H}$ 、2 時間値  $80 \times \frac{D}{H}$  であった<sup>17)</sup>。これに対し今回の crossover の成績から導き出された値は Cefoxitin では 1 時間値  $34 \times \frac{D}{H}$ 、2 時間値  $41 \times \frac{D}{H}$ 、CEZ では緩衝液希釈の標準曲線で読んだ成績によると 1 時間値  $49 \times \frac{D}{H}$ 、2 時間値  $78 \times \frac{D}{H}$  であった。本剤では CET ほどこではないが、CET に次いで半減期が短く、排泄が早いことが低い血中濃度値を示す大きな理由と考えられる。CET より 10 分程度長い半減期のためか、1, 2 時間値はプラトーとはならなかったが、その差は CER, CEZ に比しはるかに少なかった。

Cefoxitin の抗菌力の有する利点を十分発揮し、他剤を以てしては代え難いような臨床例を経験することは実際にそんなに多いものとは思われないが、インドール陽性 *Proteus* と *Bacteroides* との重篤な混合感染などを想定すると、第一に腹腔内膿瘍、腹腔内汚染手術後感染などにもっともよい適応があるのかもしれない<sup>18)</sup>。

### 結 論

新しいセフェマイシン系抗生物質である Cefoxitin について、2, 3 の検討を行い、次の成績をえた。

1. 臨床分離各種グラム陰性桿菌についての感受性を検討し、大部分の菌株では MIC は  $25 \mu\text{g/ml}$  以下であった。Cefazolin に  $1600 \mu\text{g/ml}$  以上を示す耐性株のあるものは Cefoxitin に対しかなりよい感受性を示した。
2. 健康成人男子に Cefoxitin と Cephalothin を crossover にて静注または点滴静注したさい、血中濃

度、尿中排泄とも本剤の方がすぐれた。また Cefoxitin と Cefazolin との crossover による点滴静注では血中濃度値は Cefazolin の方がかなり高く持続を示した。尿中排泄は Cefoxitin が速やかであり、やや高率であった。

3. 臨床的に肺炎 3, その他の呼吸器感染 2, 膿胸 1, 敗血症 1, 胆管炎 1, 尿路感染 1 の計 9 例に使用した。全体として有効 5, やや有効 1, 無効 3 の成績であった。1 例に発疹をみとめ投薬を中止した。1 例に血管痛の訴えがあったが投薬継続可能であった。

### 文 献

- 1) WALLICK, H. & D. HENDLIN: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: susceptibility studies. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 5(1): 25~32, 1974
- 2) HAMILTON-MILLER, J.M.T.; D.W. KERRY & W. BRUMFITT: An *in vitro* comparison of cefoxitin, a semi-synthetic cephamycin with cephalothin. *J. Antibiotics.* 27 (1): 42~48, 1974
- 3) NEU, H.C.: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: antibacterial spectrum and resistance to hydrolysis by gram-negative beta-lactamases. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 6(2): 170~176, 1974
- 4) TALLY, F.P.; N.V. JACOBUS, J.G. BARTLETT & S.L. GORBACH: Susceptibility of anaerobes to cefoxitin and other cephalosporins. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 7 (2): 128~132, 1975
- 5) SUTTER, V.L. & S.M. FINEGOLD: Susceptibility of anaerobic bacteria to carbenicillin, cefoxitin and related drugs. *J. Inf. Dis.* 131 (4): 417~422, 1975
- 6) HACKMAN, A.S. & T.D. WILKINS: Comparison of cefoxitin and cephalothin therapy of a mixed *Bacteroides fragilis* and *Fusobacterium necrophorum* infection in mice. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 8 (2): 224~225, 1975
- 7) NORRBY, R.; J. BRORSSON & S. SEEBERG: Comparative study of the *in vitro* antibacterial activity of cefoxitin, cefuroxime, and cephaloridine. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9 (3): 506~510, 1976
- 8) ADAMS, H.G.; G.A. STILWELL & H. TURCK: *In vitro* evaluation of cefoxitin and cefamandole. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9 (6): 1019~1024, 1976
- 9) EICKHOFF, T. & J.M. EHRET: *In vitro* comparison of cefoxitin, cefamandole, cephalixin, and cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9 (6): 994~999, 1976
- 10) JACKSON, R. T.; F. E. THOMAS & R. H. ALFORD: Cefoxitin activity against multiply antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 11 (1): 84~87,

- 1977
- 11) ZIMMERMAN, S.B. & E.D. STAPLEY: Relative morphological effects induced by cefoxitin, and other beta-lactam antibiotics *in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9 (2): 318~326, 1976
  - 12) GOODWIN, C.S. & J.P. HILL: Lysis of enterobacteria by cefoxitin, cefuroxime, and cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11 (1): 26~30, 1977
  - 13) KOSMIDIS, J.; J.M.T. HAMILTON-MILLER, J.N. G. GILCHRIST, D.W. KERRY & W. BRUMFITT: Cefoxitin, a new semi-synthetic cephamycin: an *in vitro* and *in vivo* comparison with cephalothin. *Brit. Med. J.* 3: 653~655, 1973
  - 14) BRUMFITT, W.; J. KOSMIDIS, J.M.T. HAMILTON-MILLER & J.N.G. GILCHRIST: Cefoxitin and cephalothin: Antimicrobial activity, human pharmacokinetics, and toxicity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6(3): 290~299, 1974
  - 15) GOODWIN, C.S.; E.B. RAFTERY, A.D. GOLDBERG, H. SKEGGS, A.E. TILL & C.M. MARTIN: Effects of rate of infusion and probenecid on serum levels, renal excretion, and tolerance of intravenous doses of cefoxitin in humans: comparison with cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6(3): 338~346, 1974
  - 16) 深谷一太, 国井乙彦, 鈴木誠, 真下啓明: Cephalothin の吸収・排泄・臓器内濃度, (1) Volunteer および動物における成績. *最新医学* 29 (5): 838~844, 1974
  - 17) 真下啓明, 深谷一太: Cephaloridine-Lilly 点滴静注時の吸収・排泄. *Jap. J. Antibiotics* 29 (12): 1106~1110, 1976
  - 18) HESELTINE, P.N.; D.F. BUSCH & R.D. MEYER: Cefoxitin: clinical evaluation in thirty-eight patients. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11(3): 427~434, 1977

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOXITIN

KEIMEI MASHIMO, OTOHIKO KUNII, KAZUFUTO FUKAYA, SHOKICHI TANI,

KATSUYUKI HARANAKA, MICHIO WATANABE and KOICHIRO IWATA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science,

University of Tokyo

Using a new cephamycin antibiotic, cefoxitin, a number of experimental and clinical studies were carried out, and the following results were obtained:

1. The sensitivity of a variety of clinical isolates to cefoxitin was measured in comparison with cefazolin. In a majority of strains tested, the sensitivity to cefoxitin was distributed in the range of 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  or less. Some strains with MIC's of 1600  $\mu\text{g}/\text{ml}$  or more to cefazolin showed good sensitivity to cefoxitin.

2. When cefoxitin and cephalothin were administered by one shot injection or drip infusion to healthy male adults by the crossover method, both serum level and urinary excretion of cefoxitin exceeded cephalothin. In the drip infusion of cefoxitin and cefazolin by the same method, the serum level of cefazolin was higher and longer than that of cefoxitin. Urinary excretion of cefoxitin was faster and urinary concentrations were somewhat higher than those of cefazolin.

3. Cefoxitin was administered clinically in daily 3 divided doses of bolus injection, with one exception, to 9 cases including 3 patients with pneumonia, 2 with other respiratory infections, 1 pyothorax, 1 of sepsis, 1 biliary tract infection, and 1 urinary tract infection. Results were that five cases were judged as good, 1 as fair, and 3 as poor.

Because of the appearance of eruption, administration was stopped in one patient. In another patient, pain in the local vein was a complaint, though the treatment was continued.