

Cefoxitin の基礎的臨床的研究

島田 馨・稲松孝思

東京都養育院附属病院内科

Cefoxitin (CFX) の *Bacteroides fragilis* に対する抗菌力、および CEZ 耐性の好気性グラム陰性桿菌に対する抗菌力を測定し、敗血症 4 例を含む 7 例に使用した成績を報告する。

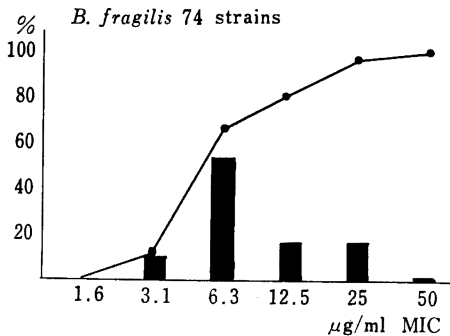
I. Cefoxitin の抗菌力

1. *Bacteroides fragilis* に対する抗菌力 (Fig. 1)

臨床分離の *Bacteroides fragilis* 74 株に対する CFX の最小発育阻止濃度を測定した。MIC の測定は岐阜大渡辺の方法¹⁾に準じ、GAM 寒天上に 5 時間培養菌液を多目的タイピングアパラタスを用いて接種、Gaspak ジャーに 48 時間培養して判定した。

MIC は 3.1 $\mu\text{g/ml}$ ~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布していたが、

Fig. 1 Susceptibility of *Bacteroides fragilis* to CFX



約 6 割強の株は 6.3 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止された。

2. CEZ 耐性 ($\geq 100 \mu\text{g/ml}$) のグラム陰性桿菌に対する抗菌力 (Table 1)

臨床分離の好気性グラム陰性桿菌のうち CEZ に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌に対する CFX の最小発育阻止濃度を測定した。MIC の測定は日本化学療法学会の標準法に準じた。この際の被検菌は *E. coli* 6 株, *Klebsiella* 10 株, *Enterobacter* 2 株, *Serratia* 5 株, *Citrobacter* 2 株, *Proteus mirabilis* 11 株, *Proteus vulgaris* 8 株, *Proteus morgani* 34 株, *Proteus rettgeri* 10 株, *Proteus inconstans* 4 株である。

このうち MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったものは *E. coli* 1, *Klebsiella* 3, *Proteus mirabilis* 7, *Proteus vulgaris* 7, *Proteus rettgeri* 9, *Proteus inconstans* 2 である。また検索した限りでは CEZ に高度耐性の *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* は CFX にも高度耐性であり, CEZ に高度耐性の *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus morgani* は CFX に中等度耐性のものが多く, *Proteus mirabilis*, *Pr. vulgaris*, *Pr. rettgeri*, *Pr. inconstans* は比較的良好な感受性を示した。

II. Cefoxitin の臨床成績

敗血症 4 例を含む 7 例に使用した。対象患者はいずれも高齢者で 60 歳台 2 名, 70 歳台 3 名, 80 歳台, 90 歳台各 1 名である。敗血症 4 例は全例が *Klebsiella* が起炎菌であり, うち 1 例は *Bacteroides fragilis* との複数菌敗血症であった。敗血症の原発病巣は尿路感染 1, 尿路

Table 1 Susceptibility of CEZ resistant GNB to CFX

	No. of strains	MIC of CFX ($\mu\text{g/ml}$)					
		3.1	6.3	12.5	25	50	≥ 100
<i>E. coli</i>	6			1	2	2	1
<i>Klebsiella</i>	10			3	5	2	
<i>Enterobacter</i>	2						2
<i>Serratia</i>	5					1	4
<i>Citrobacter</i>	2						2
<i>Proteus mirabilis</i>	11		1	6	4		
<i>Proteus vulgaris</i>	8	1	1	5	1		
<i>Proteus morgani</i>	34				11	20	3
<i>Proteus rettgeri</i>	10	1	6	2	1		
<i>Proteus inconstans</i>	4		1	1	2		

inoculum size: 10^8 cells/ml

Table 2 Clinical effects

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (sensitivity)
1. Y.O.	61	F	Sepsis	CVD, UTI	<i>Klebsiella</i> (##)
2. N.N.	67	F	Sepsis	UTI, Pseudomembranous colitis	<i>Klebsiella</i> (##)
3. N.T.	96	F	Sepsis	Cholecystitis	<i>Klebsiella</i> (##) <i>B. fragilis</i> (##)
4. Y.N.	74	F	Sepsis	Liver abscess	<i>Klebsiella</i> (+)
5. S.K.	82	M	Bronchopneumonia	DM, CVD	<i>E. coli</i> (?) <i>Klebsiella</i> (?)
6. Z.T.	77	M	Bronchopneumonia		<i>Pneumococcus</i> (##)
7. Y.K.	75	M	Pyelitis Urolithiasis	CVD	<i>Klebsiella</i> (##) <i>Proteus inconstans</i> (+) <i>Pseudomonas</i> (-)

感染か偽膜性腸炎か確定できなかったもの1, 胆道感染1, 肝膿瘍1であり, 3例が有効, 肝膿瘍由来の敗血症は無効であった (Table 2)。

症例1は脳血管障害で慢性の尿路感染があり, その間 *Alcaligenes*, *Klebsiella* で敗血症をおこしている。今回の *Klebsiella* 敗血症は導尿操作に起因するもので, 発熱後 ABPC 4g 2日, SBPC 6g 5日, CET 4g 2日, GM 160 mg 2日使用したが無効であった。なお起炎菌の *Klebsiella* は ABPC, SBPC, CER, CEZ, CP, TC, の三濃度ディスクではいずれも(-)であり, CFX ディスクの阻止円は 24 mm であった。CFX 1回 2g 1日 3回の点滴静注で漸次解熱し, 白血球数も 14,500 から 9,100 に減少したが, 完全に解熱するには2週間を要した。なお治療中は膀胱にカテーテルを留置していたこともあって膿尿は消失しなかった。

症例2は尿路感染のほかには脊髄腫瘍の疑いで検査中に発熱し, LCM, ABPC の投与をうけたが下痢を発症し大腸ファイバースコープで偽膜性大腸炎と診断, 抗生物質を中止し副腎皮質ホルモンを投与していたら *Klebsiella* 敗血症を発症した例で, 発熱後 CEZ 1日 2g 2日間使用したが39°Cの発熱は解熱せず, 起炎菌の *Klebsi-*

ella は三濃度ディスクで CEZ, CER とともに(-)であった。また CFX のディスクの阻止円は 24 mm であったので1日 6g を使用したら順調に解熱, 白血球も 19,100 から 5,400 に減少したが, 先行している偽膜性腸炎が悪化し下痢が頻回となったため9日で投与を中止した。敗血症は完治し再発しなかった。

症例3は胆道感染から進展した *Klebsiella* と *Bacteroides fragilis* の敗血症であるが, CFX 1日 4g 20日間て敗血症は制圧された。

症例4は肝膿瘍に合併した敗血症で, 起炎菌の *Klebsiella* は ABPC, CP, TC, CER, CEZ に耐性で GM に(##)であり, CFX ディスクの阻止円は 20 mm であったので, CFX 1日 6g を使用したが解熱せず白血球も 17,000~14,000 を持続し, CFX 投与開始10日目に外科で開腹, 膿瘍のドレナージを行なったが, 術後半月で死亡した。なお膿瘍からも *Klebsiella* が検出され, CFX の阻止円は 16 mm であった。

敗血症以外の3例は気管支肺炎2, 腎盂腎炎1で, 気管支肺炎は脳血管障害に合併した反復する嚥下性肺炎であり, 腎盂腎炎は尿管結石と水腎症に合併したものであった。これらに対しては気管支肺炎2例中1例に有効,

with cefoxitin

Dosage of cefoxitin			Method of administration I.V. D.I.	Clinical effect	Side effect	Preceding therapy (effectiveness)	Remarks
Daily dose (g×times)	Duration (day)	Total dose (g)					
2×3 2×4	6 6	84	D.I.	good	(-)	ABPC 2g×2 2 days SBPC 2g×3or3g×2 5 days CET 2g×2 2 days GM 40mg×4 2 days (poor)	CER(-) CEZ(-)
2×3	9	54	D.I.	good	Diarrhea	CEZ 1g×2 2 days (poor)	CER(-) CEZ(-)
2×2	20	80	D.I.	good	(-)		
2×3 3×3	7 3	65	D.I.	poor	(-)	GM 120mg 6 days CER 8g 5 " CBPC 6g 10 " (poor)	
2×3	10	60	D.I.	good	(-)	GM 80mg) 2 days CBPC 5g) (poor)	
2×2	30	120	D.I.	poor	(-)		
2×2	7	28	D.I.	good (?)	(-)		

腎盂腎炎の1例が有効であったが、気管支肺炎の有効例は(症例5) CFXを1日4g投与後5日目に解熱し、白血球数も25,700が18,500、次いで9,800と減少、胸部X線像も改善したがCFX中止後に間もなく再燃し死亡した。また症例6の気管支肺炎はCFXの投与開始後10日間位は喀痰の減少などが見られたが、投与を継続している間に次第に呼吸器症状が悪化し、白血球数も11,000以下に減少せず37~38°C台の発熱が出現してきたので無効と判定した。症例7の腎盂腎炎は39°Cの発熱はすぐ解熱し一応有効の判定の根拠にしたが、白血球数は30,500から22,000になった程度で膿尿も持続しCRPの改善も軽度で、結局尿毒症で死亡した。

副作用としては症例3に下痢がみられたが、これは基礎に偽膜性腸炎が存在していたことも関係していると考えられる。なお、本症状はCFXを最後とする抗生剤投与の中止により1ヵ月以内に回復した。また、各症例についてCFXの使用前後にHb, RBC, WBC, 血小板数、肝機能としてGOT, GPT, AL-Pを、腎機能としてBUN, Ccr, 尿蛋白を検査したが、とくにCFXの影響と思われる有意の変動はみられなかった(Table 3)。

考 按 と 結 語

CFX 1gを2時間点滴静注した際、点滴中の血中濃度は15~20 µg/ml程度に維持されている²⁾。いま *Bacteroides fragilis* の感受性をみると、80%前後の株は12.5 µg/mlで発育を阻止されるので、CFXは *Bacteroides fragilis* 感染に対する一つの武器となることが期待される。事実、今回の症例3は *Klebsiella* と *Bacteroides fragilis* の敗血症であったが、CFX 1回2g 2時間前後の点滴静注を反復することによって治癒せしめ得た。またCEZ耐性のグラム陰性桿菌のCFXに対する感受性をみると、*E. coli*, *Klebsiella* と *Proteus mirabilis*, *Pr. vulgaris*, *Pr. rettgeri*, *Pr. inconstans* の半数近くから大多数はCFXに中等度以上の感受性を示すので、CEZ耐性菌感染にはかなり有力な抗生物質であり、CEZ耐性の *Klebsiella* 敗血症(症例1, 2)を制圧できたことは注目に値しよう。

文 献

- 1) 渡辺邦友：嫌気性菌の薬剤感受性試験の標準化について 1 MICに影響する因子。Chemotherapy 22: 1459~1465, 1975
- 2) 第25回日本化学療法学会新薬シンポジウム IV Cefoxitin. 1977 岐阜

Table 3 Laboratory findings before and after administration of cefoxitin

Case No	Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4$)		WBC ($\times 10^3$)		Platelet ($\times 10^4$)		GOT		GPT		Al-P		BUN		Cer.		Urine Protein	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	
1 Y.O	11.3	10.9	428	398	145	91	39.9		37		40		60		8.8		0.3		‡	
2 N.N	9.2	12.5	302	411	191	84	8.9	7.0	21	14	41	4	41	47	18.0	22.9	1.2	1.7	‡	
4 Y.N	7.9	10.2	276	339	174	156	34.6	16.4	62	44	29	27	94	75	18.7	11.7	0.7	0.8	+	-
5 S.K	12.2	9.8	399	389	257	98	30.4		24		15		69		19.2	8.9	1.0	1.0	+	+
6 Z.T	15.6	9.3	494	300	323	433	9.9	45.4	21	14	22	21	46	40	161.4	34.1	2.7	0.7	-	-
7 Y.K	15.5	12.2	496	406	43	169			74	19	49	6	28	45	50.5	77.4	4.2	2.6	+	+

b : before a : after

EXPERIMENTAL AND CLINICAL EVALUATION ON CEFOXITIN

KAORU SHIMADA and TAKASHI INAMATSU
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

The antimicrobial activity of CFX was determined on 92 strains of enteric bacteria (*E. coli* 6; *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* 17; *Citrobacter* 2; *Proteus* ssp. 68), of which MIC values were more than 100 µg/ml of CEZ. *Proteus mirabilis*, *Pr. vulgaris*, *Pr. rettgeri* and *Pr. inconstans* showed the lowest MIC values for CFX. All of these strains were inhibited by 25 µg/ml of CFX. *Proteus morgani*, *E. coli* and *Klebsiella* were less sensitive, but about a half of these strains was inhibited by 25 µg/ml of CFX. *Enterobacter*, *Serratia* and *Citrobacter*, which were resistant to CEZ, were also highly resistant to CFX.

The MIC of CFX was also studied on 74 strains of *Bacteroides fragilis*. Eighty percent of the strains was inhibited by 12.5 µg/ml of CFX.

Clinical evaluation was performed on 7 patients (septicemia 4; bronchopneumonia 2; pyelonephritis 1). Five patients responded satisfactorily. It is noteworthy that 2 of 3 patients with *Klebsiella* septicemia, who had failed to respond to CEZ, showed a satisfactory response to CFX.