

慢性気道感染症の急性悪化に対する Cefoxitin の使用経験

北本 治・小林 宏行

杏林大学医学部第一内科

Cefoxitin (以下 CFX) はその化学構造の上から cephamycin 系抗生剤に属する最初のものであり、とくに β -lactamase に高度の抵抗性を有し、このため cephalosporin 耐性菌へも抗菌活性を有し、すなわち *Serratia*, インドール陽性の *Proteus*, *Bacteroides fragilis*, 他剤耐性の *E. coli*, *Klebsiella* 等にも有効とされている¹⁾⁴⁾。

また、その臨床的有用性にかんしては米国および西ドイツ等を主体にほぼ 2,000 例におよぶ治験が行なわれ漸次評価が加えられつつある段階である。一方、本邦においては未だその使用経験が少なく、先にのべた本剤の広域抗菌スペクトラムを背景に、より広汎な感染症に対する治療効果を期待出来るであろうとの観点から、真下啓明教授を中心に臨床例の集積が開始されたところである。

著者らは、かかる臨床研究の1つとして、ことにグラム陰性菌の関与するところが大きいとされる慢性気道感染症の急性悪化に対して本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

I. 対象と方法

昭和51年9月から昭和52年8月にかけて当科に入院した患者で慢性気管支炎が先行し、その症状が急性増悪したもの、あるいは肺炎を合併した例 14 症例を対象とした。これらに CFX 1.0~2.0g を少なくとも1週間朝夕点滴静注し、使用前後における喀痰中細菌叢、臨床症状および胸部X線、末梢血、血液生化学、動脈血ガス分析、尿等の所見を観察した。

成績の判定は原則として本剤使用7日後の時点でこれを行なった。

II. 成績

1. 症例の呈示 (Table 1)

症例1 約5年前慢性気管支炎の診断をうけ、秋から冬にかけて咳嗽、喀痰が持続することが多かったという。今回、数日前から増強する右胸痛、咳嗽、黄色膿性痰および38.9°Cの発熱をもって入院した。胸部X線上下肺野に浸潤性陰影をみとめ肺炎と診断された。喀痰中、*Klebsiella pneumoniae*, および *Streptococcus pneumoniae* を検出したが、いずれも少数で起炎菌とは決定しがたかった。本剤2.0gを朝夕点滴静注3日後喀痰消失、同時に平熱化し、9日後胸部X線上肺炎陰影は90%以上消退した。臨床症状の急速な改善、胸部X線所見の著明改善から本例を著効と判定した。

症例2 約10年来持続する咳嗽、膿性喀痰および息切れを訴え外来通院中、10日前から症状悪化、喘鳴、呼吸困難出現。ABPCを内服したが症状さらに増悪入院した。胸部X線所見は従来から両側下肺野の透過性増強と不規則に散布する粒状・斑状および索状陰影があるほか今回特記すべき異常所見はなかった。本剤使用に加え Rinderon 1.5mg を併用、5日後頃から喀痰は減少同時に粘液性となり、息切れ呼吸困難も有意に改善、さらに白血球数の正常化と併わせて本例は有効例と判定された。

症例3 約5年前から慢性気管支炎、肺気腫と診断されている。今回、約1カ月前より咳嗽、喀痰漸次増強、さらに3日前から呼吸困難および37~38°Cの発熱を訴え入院した。胸部X線上、従来から存在していた両側下肺野に不規則に散布する斑状・粒状および索状陰影に加え、小斑状陰影の増加が示され、慢性気管支炎の急性増悪と診断した。本剤使用2日後平熱化、4日後喀痰量は減少し症状の好転に加え、7日後今回出現した小斑状陰影の有意改善をみとめ、本例は有効例と判定された。

症例4 7~8年前から慢性気管支炎と診断され祛痰剤、気管支拡張剤等が使用されていた。1カ月前から咳嗽、喀痰が漸増、前日から発熱、呼吸困難が出現入院した。X線上下肺に浸潤性陰影、両側下肺野にうつ血像および心陰影拡大をみとめ肺炎とこれをトリガーに発症した心不全と診断された。本剤、ジギタリス、利尿剤等を使用、3日後平熱化、1週後X線下浸潤性陰影の有意改善をみとめ、本例は有効例と判定された。

症例5 約2年前から慢性気管支炎、肺気腫と診断されていた。2週前から症状増悪入院、Gentamicin 40mg朝夕、ABPC 1,000mgを併用したが症状改善せず、さらに39°Cの発熱がみられた。X線上下両側下肺野および右中野に広汎な浸潤性陰影をみとめている。ABPCを中止し本剤とGMの併用を施行し、一時解熱傾向にあったが6日後再び上昇、7日後、全身症状の悪化に加え呼吸不全が増強、死亡した。

症例6 2~3年前から咳嗽、喀痰あり、1カ月前から症状漸増、マクロライド系抗生剤を約1週間内服したが、前日から発熱、喘鳴強度となり入院した。X線上従来から存在していた両下肺野の粒状・索状陰影に加え、小斑状陰影の増強がみられ、慢性気管支炎の再燃と診断された。本剤使用後全身状態の改善はみられたが、呼吸器症状は不変であった。7日間投与後、PC-904,

Table 1 Results of clinical and

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organisms detected in sputum (MIC $\mu\text{g/ml}$)	Drug sensitivity		Daily dose \times days	Sputum	Short- ness of breath	Fever
						CET	CEZ				
1	K.H.	52	m	Pneumonia Chr. bronch.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (50)	+	+	2g \times 2 10days	+	+	+
2	A.O.	56	m	Chr. bronch.	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (<0.39)	+	+	2g \times 2 14days	+	+	+
					<i>Pseudomonas Citrobacter</i>	-	-			+	+
3	S.O.	72	m	Chr. bronch.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (12.5)	+	+	2g \times 2 7 days	+	+	+
					<i>Klebsiella pneumoniae</i> (25)					+	+
4	N.T.	77	m	Chr. bronch. Pneumonia	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (25) <i>Morganella</i> (200)	+	+	2g \times 2 7 days	+	+	+
						-	-			+	+
5	M.I.	79	m	Chr. bronch. Pneumonia	<i>Pseudomonas</i> (>100)	-	-	2g \times 2 7 days	+	+	+
					<i>Pseudomonas Citrobacter</i>	-	-			+	+
6	R.I.	71	m	Chr. bronch.	<i>H. influenzae</i> (50) <i>Staphylococcus aureus</i> (1.56)			2g \times 2 7 days	+	-	+
					<i>Pseudomonas</i>					+	-
7	N.K.	58	f	Chr. bronch. Pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (0.78)	+	+	1g \times 1 10days	+	+	+
					<i>H. influenzae</i>					+	+
8	K.K.	73	f	Chr. bronch.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas</i>			2g \times 2 7 days	+	+	+
										+	+
9	A.M.	44	m	Chr. bronch.	<i>Pseudomonas</i> (>100) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (>100)	-	-	2g \times 2 7 days	+	+	+
					<i>Enterobacter</i> (0.25)	+	+			+	+
10	S.S.	56	f	Chr. bronch. Ectasis	<i>Streptococcus Candida alb.</i>	+	+	2g \times 2 9 days	+	+	-
										+	+

Upper : before treatment

Lower : after treatment

laboratory findings

Chest X-ray	PaO ₂	PaCO ₂	pH	WBC	Hb	RBC	PBC	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creatinine	Efficacy
	62	31	7.44	8,200	14.4	413	34.4	51	52	23.8	15	0.7	Excellent
1	74	42	7.40	5,300	12.5	398	25.3	18	17	12.8	16	0.7	
	54	48	7.36	10,200	17.4	542	24.3	26	28	11.4	20	0.9	Good
3	72	40	7.39	8,800	16.4	498	18.6	28	26	9.2	22	1.1	
	55	29	7.42	6,300	15.2	478	14.9	23	21	8.0	18	0.8	Good
2	62	35	7.45	5,100	14.5	420	18.3	21	19	9.1	12	0.9	
	48	26	7.41	7,600	17.2	616	17.7	164	76	17.0	—	1.3	Good
2	80	33	7.49	5,100	15.6	591	16.6	144	56	13.4	—	1.0	
	54	42	7.40	12,300	10.0	331	24.3	60	158	24.3	15	0.29	Unchanged
3	48	51	7.35	11,400	10.5	341	28.5	56	86	23.8	21	0.19	
	64	44	7.37	8,300	10.8	307	19.2	28	13	7.9	17.1	1.9	Unchanged
3	62	40	7.38	7,500	11.5	334	18.4	23	14	6.0	19.0	1.8	
	58	39	7.40	9,200	12.4	408	26.0	36	25	9.2	19	0.7	Good
1	61	38	7.44	8,400	12.0	394	38.0	23	17	8.6	15	0.9	
	54	36	7.39	11,600	14.9	421	28.6	19	18	11.8	14	0.4	Good
3	78	38	7.39	7,400	13.4	398	32.1	19	14	13.8	13	0.4	
	52	64	7.34	6,400	16.6	424	24.3	34	23	9.0	16	0.4	Unchanged
3	70	52	7.37	9,200	14.8	480	22.1	24	24	8.1	13	0.4	
	60	40	7.42	7,300	13.6	340	28.1	14	14	5.4	12	0.9	Good
1	68	43	7.40	6,400	12.8	324	23.6	14	7	8.0	13	0.6	

Table 1 (Continued)

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Organisms detected in sputum (MIC $\mu\text{g/ml}$)	Drug sensitivity		Daily dose \times days	Sputum	Short- ness of breath	Fever
						CET	CEZ				
11	O. M.	67	f	Chr. bronch. Pneumonia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (0.78)	+	+	1 g \times 1 7 days	+	+	+
					<i>Klebsiella pneumoniae</i> (12.5)	+	+				
					<i>E. coli</i> <i>Proteus</i>						
12	N. O.	53	f	Chr. bronch.	<i>Proteus</i> (12.5)	+	+	2 g \times 2 7 days	+	-	+
					<i>E. coli</i> <i>H. influenzae</i>						
					<i>Candida alb.</i> <i>Enterobacter</i>						
13	S. M.	64	m	Chr. bronch. Pneumonia	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>H. influenzae</i>			1 g \times 1 8 days	+	+	+
14	S. T.	83	f	Chr. bronch. Pneumonia	<i>E. coli</i> (3.13) β - <i>Streptococcus</i>			1 g \times 1 7 days	+	-	+

Upper : before treatment

Lower : after treatment

Gentamicin を併用，漸次軽快をみた例であり，主たる起炎性は少数ながら喀痰中に検出された緑膿菌によるものと考えられた。

症例7 約10年来慢性気管支炎のもとに通院中，7日前から咳嗽，喀痰増加，発熱，1日前喀血し入院した。X線上左下肺野に浸潤性陰影の出現をみとめ肺炎と診断された。本剤使用3日後喀痰量は著明に減少，4日後平熱化，7日後肺炎陰影の90%以上が消滅し，本例は有効と判定された。

症例8 4～5年前から慢性気管支炎と診断され，咳嗽，喀痰，息切れ等を常に訴えていた。2週前上気道炎に罹患，以後症状増悪し入院した。X線所見は従来のそれに比し特記すべき変化はなかった。本剤使用1日後から平熱化，4日後から喀痰量有意減少し症状のある程度までの緩解をみ，かつ白血球数の正常化， PaO_2 の改善等から有効例と判定された。

症例9 3年来，いわゆるびまん性汎細気管支炎にて治療中，咳嗽，喀痰，息切れ，呼吸困難が常に存在していた入院中の例である。すでに多種の抗生剤連用の既往がある。今回は Gentamicin, SBPC 併用によっても症

状の改善が得られないため，SBPCにかえて本剤が用いられた。本剤使用3日後，一時的に喀痰量の減少だけを見とめたが再び増加，無効と判定された。

症例10 2年前から慢性気管支炎と診断され1週間来喘鳴を伴った咳嗽，喀痰に悩まされていたという。X線上両側下肺野にとくに増強された小斑状陰影を主体とした散布巣がみられた。本剤使用1日後喀痰の著明な減少，7日後X線上の斑状陰影がほぼ消滅し，本例は有効例と判定された。後に気管支造影により，びまん性囊状拡張症の存在も示されている。

症例11 約4～5年来冬期に増強する咳嗽，喀痰が持続し，今回4日前からこれら症状増加，2日前から38.4℃の発熱あり入院した。X線上左下肺野に浸潤性陰影をみとめ肺炎と診断された。本剤使用3日後に平熱化，5日後に喀痰消失，7日後X線所見の有意改善をみとめ有効例と判定された。

症例12 約8年来，慢性気管支炎，気管支喘息の診断のもとに某医にて治療を受けていたという。今回，10日前から咳嗽，喀痰，呼吸困難が発現，某医にて入院治療(SBPC 5g, プレドニゾロン 20mg)を行うも症状軽

Chest X-ray	PaO ₂	PaCO ₂	pH	WBC	Hb	RBC	PBC	GOT	GPT	Al-P	BUN	Creatinine	Efficacy
	46	47	7.37	13,100	11.4	324	19.0	34	72	18.4	17	0.6	Good
2	54	39	7.38	7,800	12.6	360	24.2	26	82	19.0	16	0.7	
	54	23	7.46	8,100	13.2	380	18.2	21	15	9.0	18	0.4	Good
3	66	40	7.38	7,800	12.9	374	23.0	16	11	11.1	16	0.6	
	—	—	—	14,400	14.0	384	23.0	28	34	6.1	12	1.1	Excellent
1	—	—	—	7,400	13.9	377	27.4	18	19	6.6	14	0.9	
	—	—	—	6,600	12.0	340	18.0	18	11	6.0	13	1.3	Good
2	—	—	—	5,300	13.4	403	26.2	21	9	4.8	10	1.2	

快せず当院へ転入院した。発熱37.5°C，X線上以前より存在するとくに右下肺野に増強された不規則な斑状・粒状・索状陰影のほか特記すべき所見はなかった。プレドニゾン増量（40 mg）するとともに本剤使用3日後平熱化し，同時に喀痰量は減少し呼吸困難も改善した。7日後X線所見は不変であったが臨床症状の改善から有効例と判定された。

症例13 約10年来慢性気管支炎にて治療中，3週前から咳嗽，喀痰増加，3日前から発熱，喘鳴出現，ABPCの内服をうけたが症状好転せず入院した。X線上左中下肺野に浸潤性陰影をみとめ肺炎と診断された。本剤使用3日後平熱化，喀痰は著明に減少し，7日後X線上浸潤性陰影はほぼ消退し，白血球数の正常化と併わせて著効と判定された。

症例14 脳動脈硬化症および慢性気管支炎にて入院中4日前から咳嗽，喀痰増加，37.6°Cの発熱をみとめX線上とくに右下肺に不規則な数々の小斑状陰影をみとめた。本剤使用2日後平熱化および喀痰量は減少し，7日後X線上小斑状陰影の有意改善をみとめ有効例と判定された。

2. 臨床症状および所見の変化 (Table 2)

本剤治療後における症状および所見の変化について治療前のそれと比較した成績を示した。

喀痰量について14例中消失2例，有意減少9例，不変

Table 2 Change of clinical symptoms and laboratory findings before and after CFX treatment

	0	I	II	III	IV
Sputum	0	2	9	3	0
Shortness of breath	3	2	3	6	0
Fever	1	10	0	3	0
X-ray findings	0	4	4	6	0
Count of leukocyte	7	5	0	1	1
PaO ₂	0	1	5	6	0

0 : normal values or no significant findings at the onset of the disease

I : markedly improved

II : improved

III : unchanged

IV : aggravated

Table 3 Clinical effect of CFX treatment

Cases	Excellent	Good	Unchanged	Aggravated	Effective rate
14	2	9	3	0	80%

3例であった。

息切れは治療開始前11例にみられたが、うち消失は2例、有意改善3例、不変6例であった。不変例のうち症例 No. 5 は肺炎を契機に発現した息切れが最後まで不変であったが、他の例はすべて既存の慢性気管支炎による因子が多く、急性悪化あるいは肺炎の合併等による要素はむしろ少なく、したがってこれ以上の改善はもともと期待できそうにもない症例と解された。

治療前有熱例は13例にこれをみたが、うち平熱化10例、不変3例であった。また平熱化例10例すべてが治療開始4日後までに解熱した。

胸部X線所見は、もともと慢性気管支炎にもとづく所見がどの程度既存していたかの判定が不明確な例が少なくない。したがって、X線上みられた既存の慢性気管支炎に由来するであろう異常陰影をも集計の対象とした。したがって不変例が比較的多くみられたのはこれら集計方法によることも否定できない。さて、成績は、陰影が当初のそれに比し、ほとんどあるいは完全に消退した例は4例でその全例が肺炎陰影であった。有意改善は4例、いわゆる不変は6例であり、57%の例に改善がみられた。

白血球数が当初9,000以上の症例6例をみたがうち5例は正常値に復した。ここで当初6,400から9,200に増加した1例(症例9)をみとめ、白血球数変化の上で悪化例としてとり扱った。

PaO₂ 値を一応79 mmHg 以下を異常例として集計すると測定できた12例全例に治療前異常がみられた。これらの例のうち正常化1例、有意改善(10 mmHg 以上の上昇がみられたが正常に復さなかった例)5例、不変(±10 mmHg 以内の変動)6例であり、50%の症例に改善がみられた。

3. 総合臨床効果 (Table 3)

以上の各々の愁訴および病的所見のうちその大部分が消失あるいはほぼ消退したものを著明改善、また消失には至らないがその多くが改善した例を改善、症状および所見の多くが不変の例を不変、増悪したものを悪化例として集計した。

全例14例中、著明改善2例、改善9例、不変3例、悪化0で、改善以上11例(80%)であった。

4. 副作用

自覚的あるいは他覚的に副作用とみなすべき所見は認

められなかった。

また、本剤使用前後に、赤血球数、ヘモグロビン、白血球数および分画、血小板、トランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼ、尿素窒素、クレアチニン、血清電解質等を検索したが、本剤使用に起因するとみられる異常値は示されなかった。

III. 考 察

先にも述べたように、本剤の抗菌スペクトラムは、従来の cephalosporin 系のそれに加えてさらに、インドール陽性の *Proteus*, *Serratia*, cephalosporin 耐性の *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 等に有効とされている。慢性気道感染症を対象とした場合、こういう菌種がいかなる頻度をもってその起炎性に関連しているか詳しくは不明確であろうが、少なくとも臨床的にみて喀痰中にかような菌種が混在していることは、ことに治療が遅延化している場合決してまれなことではあるまい。

これらの観点からすれば、慢性気道感染症に対して第1次選択あるいは第2次選択にせよ、より広範なスペクトラムを有する薬剤を選ぶべきであろう。その点本剤は、少なくとも試験管内抗菌スペクトラムにおいては従来の cephalosporin 系薬剤に比し慢性気道感染症に対する有用性が高いものと言えよう。

本治療においては慢性気道感染症の再燃あるいは急性感染症の合併例等を対象にした。経験はわずか14例にすぎないが、本剤の有効率は80%であった。もちろん、慢性気道感染症を構成する臨床的背景は実に多岐であり、かつその急性増悪の形も多彩である。それゆえこれら症例を一律の集団として、薬剤の有効性を論ずること自体、疑問が存するところであるが、著者らの現在までの経験からすれば、こういう疾患に対する本剤の有効性は既存の抗生剤に比し決して劣るものではないと印象づけられる。今後、この点は、これら治療経験の集積と、controlled study 等によって近々明確なものになるであろう。

一方、本剤の急性毒性、慢性毒性、腎毒性および催奇性等にかんして実験的に多方面から検索が加えられ、きわめて高い安全性が認められており、欧米諸国の2,000例の臨床治療からすれば予期されない重篤な副作用はみられなかったとのことである⁵⁾。

本成績はわずか14例の経験であるが、皮内反応陽性例はみられず、また発疹、他のアレルギー症状、消化器症

状、神経症状、造血機能、肝機能、腎機能等の障害はみられなかった。

結 語

慢性気道感染症の急性増悪例14例に対し CFX の臨床効果を検討した。

その結果、著効2例、有効9例、不変3例、悪化例なく、有効率80%の成績を得た。また全身症状、末梢血、肝機能、腎機能等を検索した結果、副作用と認めるべき異常は示されなかった。

以上の臨床成績およびすでに充分確認されている抗菌スペクトラムの点から、慢性気道感染症に対する CFX の有用性はある程度期待できるものであり、今後症例を増し充分な検討に値する薬剤であると考えらる。

文 献

- 1) STEWART, D. & G.P. BODY: Comparative *in vitro* activity of cephalosporins. *J. Antibiotics* 29(2): 181~186, 1976
- 2) 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: 780~786, 1976
- 3) BUSCH, D.F.; V.L. SUTTER & S.N. FINEGOLD: Activity of combinations of antimicrobial agents against *Bacteroides fragilis*. *J. Infect. Dis.* 133: 321~328, 1976
- 4) UNE, T. & S. MITSUHASHI: Antimicrobial evaluation of cefoxitin: a new semisynthetic cephamycin. *Arzneim.-Forsch.* 27 (1): 89~93, 1977
- 5) 第25回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム IV 「Cefoxitin」。岐阜, 1977

CLINICAL EXPERIENCES WITH CEFOXITIN IN THE FIELD OF CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

OSAMU KITAMOTO and HIROYUKI KOBAYASHI
Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

Cefoxitin (CFX) was administered to 14 cases with chronic respiratory tract infections. Excellent results were obtained in 2 cases, good results in 9 cases and unchanged results in 3 cases; the efficacy rate being 80%.

In all cases, there were no significant side effects regarding symptoms, hematological analysis and renal and hepatic functional tests.

Judging from the clinical results and antimicrobial spectrum, CFX may be a useful drug for respiratory tract infections.