

Cefoxitin の内科領域における臨床的研究

伊藤 章・山崎隆一郎・石ヶ坪良明・谷 賢治・遠藤 修・福島孝吉

横浜市立大学医学部第一内科

神 永 陽 一 郎

同 中央検査室細菌部

Cefoxitin (CFX) は、1972年、米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories により開発された cephamycin 系抗生剤で、cephem 環 7 α -位にメトキシ基をもつため強い β -lactamase 抵抗性を有し、抗菌スペクトラム上も *Serratia*, インドール陽性 *Proteus*, *Bacteroides fragilis*, 他剤耐性の *E. coli* にも有効である^{1)~4)}。しかし、*Pseudomonas*, *Enterococcus* には無効である。したがって、本剤は、他の β -lactam 剤耐性の *E. coli*, *Proteus*, *Serratia* などの菌による感染症の治療に効果を期待できるものと思われる。

これらの特長を有する本剤を、今回臨床的に用いる機会を得たため、これらの特長が臨床応用のように応用され得るかを検討し、若干の知見を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 試験管内抗菌力

新鮮臨床分離の *E. coli*, *Klebsiella* 各 15 株について、Cefoxitin (CFX), Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET) について最小発育阻止濃度 (MIC) を化学療法学会標準法により測定した。ただし、接種菌量は、 10^8 個/ml で行なった。

2. 臨床的検討

昭和51年9月から、昭和52年1月までの間に当内科入院中の諸感染症患者 8 例を対象とし、本剤を投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用、投与前後の諸検査値等を検討した。

著明な解熱と全身状態の改善および白血球数の正常化がみられたものを著効、解熱効果および全身状態の改善がみられたが著効ほどでないものを有効、解熱効果がみられなかったものを無効、解熱するも再度発熱をきたしたものの、および副作用のため中止したものは判定不能とした。

細菌学的効果は、検出菌の消長により、消失、減少、不変、菌交代、不明に分けた。

また、本剤投与前後に、できるかぎり GOT, GPT, Al-P, BUN, creatinine を検査し、本剤投与による異常の有無も検討した。

II. 研究成績

1. 抗菌力 (Table 1)

1) *E. coli* 15 株に対する CFX の MIC は 1.56 μ g/ml 以上に分布し、その peak は 6.25 μ g/ml にあり、CEZ と同等で CET より 2~3 段階すぐれている。

2) *Klebsiella* 15 株では、CFX の MIC の最小値は 3.13 μ g/ml (2 株) であったが CEZ のそれは 1.56 μ g/ml (1 株) であった。一方、100 μ g/ml 以上の耐性株は CFX 2 株、CEZ 3 株であり両剤間に大きな差はない。CET の MIC は、CFX より 1 段階程度劣った。

なお症例 6 の患者から分離した *Klebsiella* に対する MIC は、CFX 3.13 μ g/ml, CEZ 3.13 μ g/ml, CET 6.25 μ g/ml であった。

2. 臨床成績 (Table 2)

Table 1 Antimicrobial activity of CFX, CEZ and CET against *E. coli* and *Klebsiella*

		MIC (μ g/ml)											
		≤ 0.1	0.2	0.4	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i> 15 strains	CFX					1	2	4	3	2	1	1	1
	CEZ					2	3	2	1	1	3	1	2
	CET							1	1	3	4	3	3
<i>Klebsiella</i> 15 strains	CFX						2*	4	3	2	1	1	2
	CEZ					1	4*	2	2	1	1	1	3
	CET						1	2*	3	3	1	1	4

Plate dilution method, inoculum size 10^8 counts/ml

* including a strain isolated from patient case No.6

Table 2 Clinical results with CFX

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Route	Dosage			Organisms isolated		Clinical effect	Side effect	Pre-treatment (effect)	Remarks
						Daily (g/day)	Duration (days)	Total (g)	Before	After				
1	N.K.	M	54	Pneumonia (cerebral hem)	D. I.	2×2 1×2	8 4	40	<i>Ps. aeruginosa</i> (++) <i>Kleb.</i>	(+) (-)	(++)	—	PC-904 MCIPC (poor)	
2	Si.K.	M	59	Bronchiectasis	D. I.	4×1	10	40	<i>Ps. aeruginosa</i>	unknown	(+)	—	KW-1062 (effective→ poor)	
3	O.N.	F	66	Resp. T. I. (lung cancer)	I. V.	2×2	6	24	(-)	(-)	undetermi.	—	none	
4	U.S.	M	59	Pleural empyema (myocard. inf.)	I. V.	2×3	1	6	<i>Ent. aerogenes</i>	unknown	undetermi.	blood pressure dropped	CEZ (poor)	
5	O.H.	F	36	Pyelonephritis	D. I.	2×2	7	28	<i>G(+)-cocci</i>	(-)	(+)	—	CEX (unknown)	
6	Sa.K.	F	18	Sepsis (A.L.L.)	D. I.	3×2	23	138	<i>Kleb.</i> (MIC 3.13 μg/ml)	(-)	(+)	—	CEZ+GM (poor)	with KW-1062
7	T.S.	F	16	Sepsis (apla. anc. + hepatitis)	D. I.	2×2	7	28	<i>Ps. aeruginosa</i>	(-)	(-)	BUN ↑ (oliguria)	CEZ+DKB (poor)	
8	F.K.	F	65	Cholecystitis	I. V.	2×2	8	32	<i>Ent. aerogenes</i>	<i>Pr. mirabilis</i>	(+)	—	CEZ, SBPC, CBPC (poor)	

Table 3 Laboratory findings before and after administration of CFX

Case No.	GOT (10-28IU)		GPT (3-24IU)		Al-P (24-88IU)		BUN (~20mg/dl)		Creatinine (0.9-1.6mg/dl)	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	58	(36)	137	(47)	200	103	12	4	0.7	N.D.
2	N.D.	27	N.D.	15	N.D.	63	N.D.	12	N.D.	1.0
3	43	(36)	26	(27)	322	(230)	15	(3)	1.1	(0.5)
4	57	46	70	20	137	111	23	N.D.	0.9	N.D.
5	20	N.D.	22	N.D.	99	N.D.	6	N.D.	0.6	N.D.
6	51	106	106	230	150	146	9	11	0.5	0.5
7	(220)	15	(391)	29	N.D.	N.D.	16	92	0.7	6.5
8*	10	11	5	5	7.0	6.5	12	11	(0.9)	1.0

* Normal range: GOT—(8-40KU), GPT—(5-35KU), Al-P—(2.7-10AS)

N.D.: not done (): during administration

b : before, a : after

CFX 投与症例は、呼吸器感染症4例、敗血症2例、尿路感染症、胆道感染症各1例、合計8例で、男性3例、女性5例で、年齢構成は10代2例、30代1例、50代3例、60代2例である。8例のうち、5例は基礎疾患を有し、しかも、脳循環系障害、血液疾患、悪性腫瘍と、いずれも重篤であった。

投与方法は3例が静注、5例が点滴静注で投与され、静注の場合は5~20%ブドウ糖または注射用蒸留水に溶解し、3~10分かけて投与し、点滴静注の場合は、5%ブドウ糖、生理食塩液、ソリタ T₂液 250 ml に溶解し、60分から120分かけて投与した。

投与量は、1回2g、1日2回が5例、2g3回、3g2回、4g1回、および2g2回から1g2回に変更した例が各1例ずつである。投与期間は、副作用のため1日で中止した1例を除けば、6日から23日間で、うち6例は、6日から12日間である。総投与量は、平均42.0gであった。

7例から菌が検出され、その内訳は *Ps.aeruginosa* 2例、*Klebsiella* 1例、*Ent.aerogenes* 2例、*Ps.aeruginosa* と *Klebsiella* の混合検出例1例、G(+)球菌1例であった。細菌学的には消失3例、減少1例、菌交代1例、不明2例の成績であった。

臨床的には著効1例、有効4例、無効1例、不明2例で、有効率62.5%であった。

また CFX 投与前に他剤を投与されていた症例は7例あり、うち CEX を投与した例(投与期間が短いため効果不明)を除いた6例は全て無効であった症例で、これらに対する CFX の効果は、著効1例、有効3例、無効1例、不明1例で有効率66.7%であった。

副作用として、血圧低下が1例、BUN 上昇が1例にみられたが、他にはとくに異常は認められなかった(Table 3)。

2, 3の症例および副作用例について示す。

〔症例1〕 N.K. 54歳、男、気管支肺炎・脳出血・急性肝炎

脳出血にて入院中尿路感染、気道感染を合併し、PC-904 と MCIPC を使用したが、気管切開部より *Ps.aeruginosa*, *Klebsiella* が検出されたため CFX 投与に変更した。1回2g、1日2回投与により、著明な解熱効果と、全身状態の改善および、肺レントゲン写真上の改善がみられた。本剤投与前に投与していた MCIPC 1日1.0g を当初併用したが8日目で中止しており、一部併用例であるが著効と判定した。気道分泌液中よりの検出菌のうち、本剤投与後 *Klebsiella* は消失し *Ps.aeruginosa* は(卍)→(+)へと減少した。*Klebsiella* は CER, CEZ とともに感受性がなかったため、本剤の適応例であったと考えられた (Fig. 1)。

〔症例6〕 Sa. K. 18歳、女、敗血症・急性リンパ性白血病

急性リンパ性白血病の加療による白血球減少時に39°C代の高熱をきたし、Ticarcillin 投与中に、動・静脈血中より *Klebsiella* が検出され、*Klebsiella* による敗血症を合併した。CEZ と GM を併用したが発熱が続くため、本剤を投与したところ、5日目に解熱した。なお原疾患の治療上、Predonin および KW-1062 を併用した症例である。本剤投与後18日目頃より再発熱をみたが、3日間で無熱化した。

本剤の検出菌 [*Klebsiella* は CER, CEZ とともに(卍)の

Fig. 1 Case 1 N.K. 54yr. Male
Pneumonia + cereb.hemorrhage + hepatitis
Cefoxitin 2g × 2/day for 8 days(DI)
1g × 2/day for 4 days(DI)

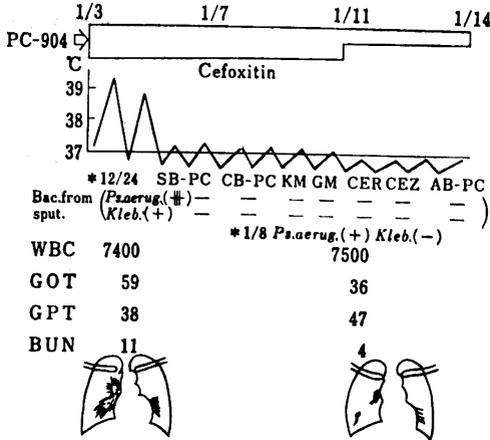
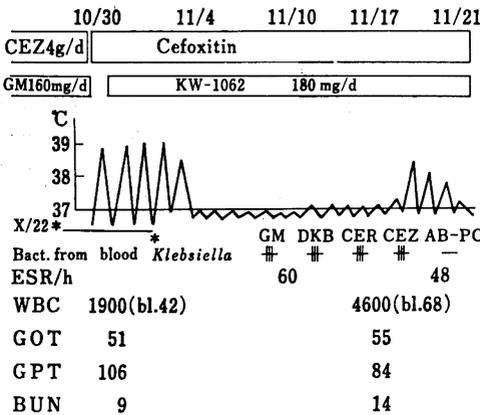


Fig. 2 Case 6 Sa. K. 18yr. Female
Sepsis + ALL
Cefoxitin 3g × 2/day for 23 days(DI)
in combination with
KW-1062



感受性であったが、臨床的には無効であった。なお CFX の MIC は 3.13 μg/ml であった。本症例は、有効と判定した (Fig. 2)。

つぎに副作用を示す。

〔症例 4〕 U. S. 59歳, 男, 右臍胸・心筋梗塞

急性心筋梗塞にて入院, 14病日目より 37.8°C の発熱と右側胸部痛および胸水, 心のう水貯留があり, 胸水から *Ent. aerogenes* が検出され化膿性臍胸および胸膜炎として治療を開始した。検出菌は, CER, CEZ には感受性がないため投与していた CEZ を中止し, 本剤投与に切り

換えた。

CFX の皮内テストは陰性であった。体温 37.8°C 脈 110/分, 両下肺野に胸膜マサツ音あり, インドメタシン坐薬を投与後, 3時間して, 大量の発汗および最高血圧 90~を示した。2時間後, 1回目の CFX を 2.0g を側管より約 10分かけて静注したが, さらに多量の発汗, 四肢冷感, 血圧下降状態が 3時間位継続した。しかし, 本剤投与前より発汗, 血圧低下もみられていたため, 本剤によるためとは考えなかった。

2回目投与は翌日, 前回と同量を 10分以上かけて点滴で行なったところ, 約 2時間後に徐々に発汗著明となり, 血圧 80/65 mmHg, 末梢循環不全症状を示し, 四肢冷感もみられたため, 点滴をはやめ, ソルコーテフを使用した。

3回目は同日夕方, CFX 2.0g を同様に側管注したところ, 30分以内に同様の発汗と, 末梢循環不全状態を来したため点滴をはやめ, ソルコーテフを使用して, 経過をみたところ, 4時間後には, 頻脈も改善し, 四肢冷感ものぞかれた。

1, 2回目は, 本剤投与 2時間後に血圧下降を来し, 直接本剤と結びつけにくかったが, 3回目は投与 30分以内に同様の症状が生じたため, これらの症状は, CFX 投与によるものではなからうかと考えて中止した。

本症例は, 心筋梗塞も新鮮で, 普段でも 1日 1~2回血圧低下を来していたこともあって, 本剤による影響とは当初から直接結びつけがたかった。

なお 10数年前に PC を含む点眼剤で顔面の発疹が出現したことがあるという薬剤アレルギーの既往はあるが, 皮内反応は陰性であった。本剤投与前には CEZ が 1日 4g, 筋注で投与されていたがとくに今回のような症状はみられていない。

本血圧低下例は, CFX による副作用の可能性もあると考えられたが因果関係を明らかにし得なかった。

〔症例 7〕 T. S. 16歳, 女, 敗血症・再生不良性貧血・急性腎不全

貧血および高熱のため某病院入院, 輸血, 副腎皮質ホルモン投与を受けたが白血球, 血小板数の改善はみられずさらに高熱が続くため当科入院, PC-904, CEZ 4g, DKB 100 mg 等を使用したが発熱せず, 本剤 1日 4g を, 2回に分けて点滴で投与した。本剤投与 7日前に静脈血より, *Ps. aeruginosa* が検出され, 一時 shock 状態となったが, 3日後には回復した。ところが本剤投与後, 徐々に尿量減少し, 尿蛋白の増加, 尿素窒素 (16→92mg/dl), クレアチニン (0.7~6.5 mg/dl) の上昇がみられたため, 本剤投与を中止し, PCG, MCIPC, CET 投与に変更し, 急性腎不全として人工透析を行ない, 腎

不全は改善した。この急性腎不全の状態、本剤投与前より徐々に尿量減少がみられていたことは本剤投与前には、CEZ 4 g/1日、DKB 100 mg/日投与が9日間続いている、*Ps. aeruginosa* 敗血症によるショックおよび腎血流量減少、さらに再生不良性貧血治療のための輸血も頻回に行なわれていたことなどから、本剤のみに起因したものとは、断定することはできなかった。

III. 考 察

Cephamicin 系抗生剤である Cefoxitin (CFX) は、 β -lactam 剤耐性の菌に抗菌力を有することから、現在かなり広範に用いられている cephalosporin 系抗生剤の耐性菌にも有効であると考えられている。

E. coli, *Klebsiella* に対する MIC は、CEZ とほぼ同程度であったが、100 μ g/ml 以上の耐性株数は、CEZ, CET よりも少ないことから、臨床的に既存の cephalosporin 系抗生剤に無効あるいは感受性がない菌による感染症には試みる価値があると思われる。

今回臨床的に検討した症例はわずか8例であったが、症例4, 8から検出された *Ent. aerogenes* は、CEZ, CER に感受性なく、臨床的にも CEZ 投与で無効であった。症例4は副作用により投与中止したので効果判定はできなかったが、症例8は、本剤投与により臨床症状改善がみられ有効とされた。また原因菌として、*Klebsiella* の検出された症例1, 6では、感受性は CEZ に対してそれぞれ(-), (卅)であり、臨床的にも症例6は CEZ 無効であったが、CFX 投与によりそれぞれ著効、有効の結果を得た。Cephalosporin 系抗生剤耐性菌による感染症や cephalosporin 系抗生剤投与によっても効果のみられない症例に試みてもよい薬剤であろう。

副作用として、血圧低下が1例にみられたが、心筋梗塞例であること、さらに PC アレルギーもある症例であることなどを考え合わせる必要があると思われる。

また、*Ps. aeruginosa* による septic shock の例で、急性腎不全を来した症例が1例あったが、明らかに本剤による影響であるとは断定し得なかった。

先般行なわれた第25回日本化学療法学会総会の CFX の新薬シンポジウムでは、内科領域感染症全体では、有効以上で74.0%の成績であり、尿路感染症ですぐれ、胆道感染症、敗血症でやや低い有効率であった。われわれの症例では62.5%であったが、判定不能例を除けば6

例中5例82.5%の有効率であった。

また、同シンポジウムで CEZ 無効例に対する有効率が87.5%、CET 無効例では71.4%と、他剤無効例に有効であったが、これは、抗菌力上の特長が臨床面に反映したものとみられる。われわれの症例でも同様の傾向がみられたことから、今後とも cephalosporin 剤無効例に対して、投与を試みる価値のある薬剤であろう。

結 語

CFX を臨床的に応用し、つぎの結果が得られた。

- 1) 抗菌力では、*E. coli*, *Klebsiella* とともに CEZ と同程度であった。
- 2) 臨床的には、8例中著効1例、有効4例、無効1例、判定不能2例で、有効率8例中5例、62.5%であった。
- 3) 副作用として本剤静注後30~120分後に血圧低下が1例にみられたため中止したが、本剤との因果関係は明らかにし得なかった。
- 4) 尿素窒素上昇が1例にみられたが、*Ps. aeruginosa* による septic shock 後でもあり、本剤によるとは断定できなかった。
- 5) CEZ 投与無効例に本剤を投与し、有効例がみられており、臨床的に cephalosporin 剤無効例には投与を試みる価値があらう。

本論文の要旨は、第25回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム⁵⁾ "Cefoxitin" において発表した。

文 献

- 1) 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
- 2) ONISHI, H.R.; D.R. DAoust, S.B. ZIMMERMAN, D. HENDLIN & E.O. STAPLEY: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: resistance to β -lactam inactivation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 5: (1) 38~48, 1975
- 3) WALLICK, H. & D. HENDLIN: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: susceptibility studies. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 5: (1) 25~32, 1974
- 4) CFX 説明会用資料 1976
- 5) 新薬シンポジウム IV Cefoxitin. 第25回日本化学療法学会総会, シンポジウム, 1977
- 6) 第25回日本化学療法学会総会, 抄録集, 1977

CLINICAL STUDIES ON CEFOXITIN
IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, RYUICHIRO YAMAZAKI, YOSHIKI ISHIGATSUBO,
KENJI TANI, OSAMU ENDO and KOKICHI FUKUSHIMA
First Department of Internal Medicine,
Yokohama City University, School of Medicine
YOICHIRO KAMINAGA
Clinical Laboratory, Yokohama City University Hospital

Clinical investigations have been carried out on cefoxitin (CFX), a new semisynthetic cephamycin, in the field of internal medicine, and the results were as follows:

1) Antimicrobial activity of CFX against *E. coli* and *Klebsiella* was as strong as that of cefazolin (CEZ).

2) CFX was administered to 8 patients (2 cases of pneumonia, one case each of bronchiectasis, lung cancer, pleural empyema, sepsis, pyelonephritis and cholecystitis). The results obtained showed that CFX was effective in 62.5% of the total patients, e.g. excellent in one patient, good in four, poor in one and unknown in two.

3) As for the side effects, one patient developed hypotension from 30 to 120 minutes after intravenous drip infusion and the drug administration was discontinued, though it was difficult to trace CFX as its cause.

4) An increase of blood urea nitrogen (BUN) was found in one case after septic shock by *Ps. aeruginosa*, but it was difficult to attribute this elevation to CFX.

5) As CFX was effective in the treatment of a patient who failed to respond to CEZ treatment, it may be worthy to try CFX on patients who fail to respond to cephalosporins.