

Cefoxitin に関する基礎的臨床的研究

大久保 涼・岡本綾子・吳 京修・右馬文彦
上田良弘・前原敬悟・牧野純子
関西医科大学第一内科教室

従来のセファロスボリンC系とは異なる化学構造式をもつセファマイシン系新抗生素である Cefoxitin (以下 CFX) は従来のセファロスボリン系抗生素とほぼ同等あるいは優るグラム陰性菌感染症に対する抗生素として米国の Merck 社より1972年発表された新しい化合物である。

今回私どもは、 CFX につき基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

I. 感受性検査

病巣より分離した菌および教室保存の菌株について CFX の MIC を測定し、 Cephalothin (CET) および Cephaloridine (CER) のそれと比較した。測定方法は日本化学療法学会標準法¹⁾によった。また接種菌量は 10^8 /ml (以下原液という) および 10^6 /ml (以下100倍として表わす) とで行なった。

Staphylococcus aureus 39株に対する MIC は Table 1 に示すように、 CFX は $3.1\sim6.2\ \mu\text{g}/\text{ml}$ にあり(24株), CET では $0.2\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下 17株で、ほとんどすべてが $0.8\ \mu\text{g}/\text{ml}$ にある。CER でも、その 28株が $0.4\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下にあり、 CFX は CET および CER より劣る。これらの相関関係を Fig. 1 に示す。

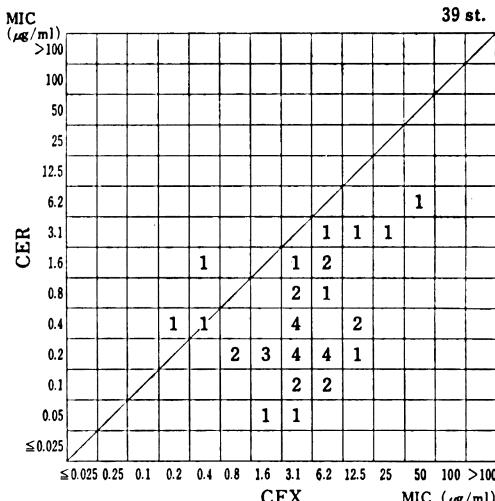
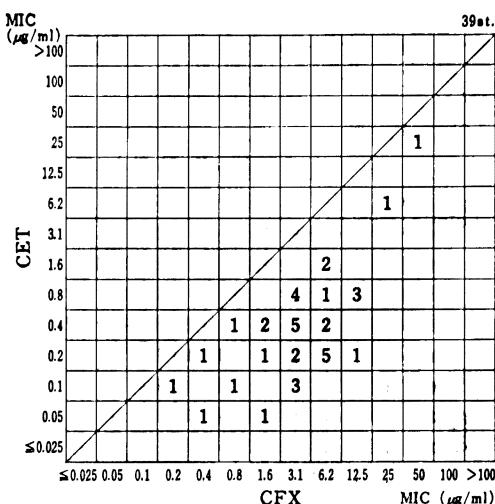
E. coli 35株に対する CFX の MIC は大多数(28株)が $1.6\sim12.5\ \mu\text{g}/\text{ml}$ にあり、4株が $100\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性である。CET では $3.1\sim100\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と広く分布し、CER では $3.1\sim6.2$ と $2.5\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上との2相性を示す。原液の100倍稀釀で CFX および CER の MIC は 1~2段よくなるものが多い。CET では大多数が $3.1\sim6.2\ \mu\text{g}/\text{ml}$ に集まる (Table 2)。これらの相関関係を Fig. 2 に示したが CFX は CET, CER よりやや優れている。

Proteus mirabilis 21株に対する CFX の MIC は $6.2\sim25\ \mu\text{g}/\text{ml}$ にあり、これは CET のそれとほぼ同様で、CER では $12.5\sim25\ \mu\text{g}/\text{ml}$ に多くあり、やや劣る。原液の100倍稀釀では CFX, CET および CER とも、それらの MIC はほぼ1段よくなる (Table 3)。

Proteus vulgaris 8株は CET および CER ではすべて $100\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性であるが、 CFX では $3.1\sim25\ \mu\text{g}/\text{ml}$ の間にあり、原液の100倍稀釀でも大差はない (Table 4)。

Klebsiella pneumoniae 13株に対する CFX の MIC

Fig. 1 Correlogram between CFX and CET or CER (*Staph. aur.*, inoculum size: 10^8 cells/ml)



は $3.1\sim25\ \mu\text{g}/\text{ml}$ に 10株があり、CET はほとんど $25\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に、CER では $6.2\ \mu\text{g}/\text{ml}$ と $100\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性にある。100倍稀釀菌液では CFX, CET, CER ともに MIC のよくなる株がある (Table 5)。

Table 1 Susceptibility of *Staph. aureus*

(39 strains)

MIC $\mu\text{g}/\text{ml}$	<0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	>100
C F X	1	2	2	4	14	10	4	1	1		
C E T	17	10	8	2		1		1			
C E R	20	8	3	4	3	1					

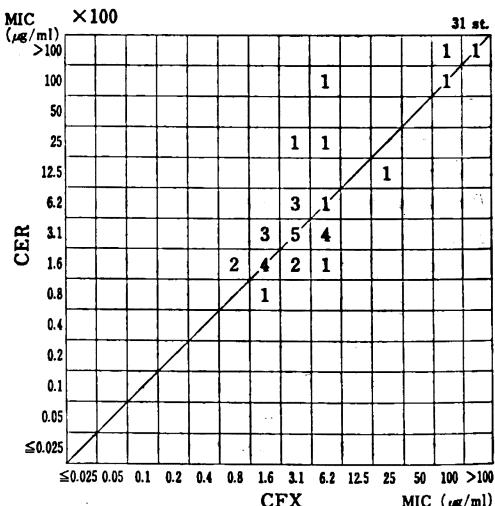
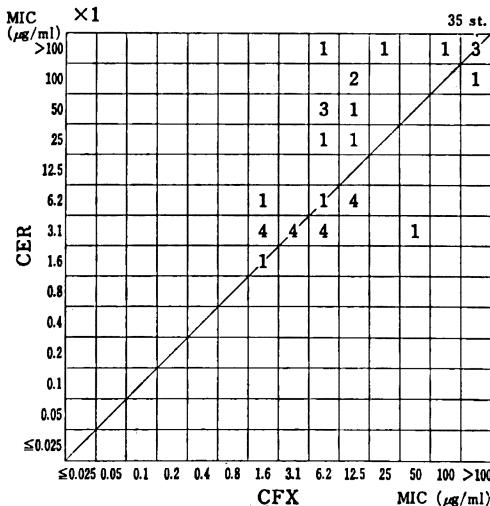
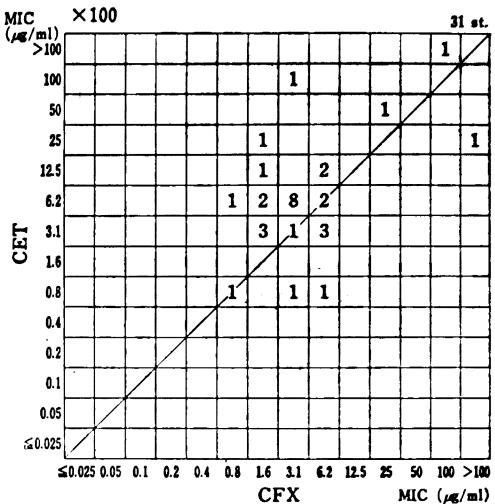
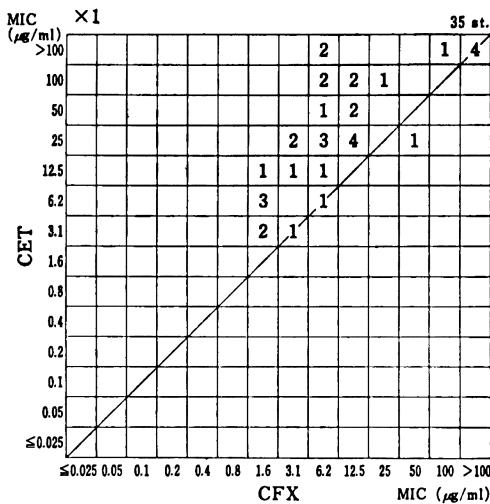
Inoculum size : 10^8 cells/mlFig. 2 Correlogram between CFX and CET or CER (*E. coli*)

Table 2 Susceptibility of *E. coli* (35 strains)

Antibiotics		MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		<0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100
CFX					6	4	10	8	1	1	1
	$\times 100$				2	7	11	8	0	1	0
CET					3	4	3	10	3	5	7
	$\times 100$				3	0	7	13	3	2	1
CER					1	13	6	0	2	4	3
	$\times 100$				1	9	12	4	1	2	2

Table 3 Susceptibility of *Proteus mirabilis* (21 strains)

Antibiotics		MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		<0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100
CFX						8	9	3		1	
	$\times 100$					8	8	4		1	
CET						11	5	3		2	
	$\times 100$					10	10	1			
CER						1	11	4	2		3
	$\times 100$					12	6	2	1		

Table 4 Susceptibility of *Proteus vulgaris* (8 strains)

Antibiotics		MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		<0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100
CFX					2	2	1	2			1
	$\times 100$				1	3	2	1		1	
CET						1				8	
	$\times 100$					1				7	
CER						1				8	
	$\times 100$					1				7	

Table 5 Susceptibility of *Klebsiella* (13 strains)

Antibiotics		MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		<0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100
CFX				1		2	3	1	4		1
	$\times 100$			1		1	3	6	1	1	
CET					1		1	1	4		2
	$\times 100$			1		1	4	2	1	1	3
CER						1		6		1	1
	$\times 100$				1	1	5	2		2	2

II. 吸收・排泄

1. ヒトにおける成績

健康成人男子に CFX を投与し、投与後15分、30分、1時間、2時間、4時間目に耳朶よりヘマトクリット管で採血して血漿を分離し、培地は heart infusion agar、検定菌は *Staph. aureus* MB 2786 を用い、band culture method²² で、それぞれの血漿中濃度を測定した。同時に2、4、6時間に採尿し、同じ方法で尿中排泄をもしらべた (Fig. 3)。

なお standard curve は血中濃度測定には monitrol 血清により、尿中回収率検討には pH 7.2 の磷酸緩衝液により CFX を倍数稀釀して作製したものを使った。

(1) CFX 1g 筋注

CFX 1g 筋注15分後の血中濃度は 104.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、30分後のピーク時は 147.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、以後、急速に下降し、投与4時間目には 0.07 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。4時間目までの尿中回収率は 75.6% であった (2名の平均)。

(2) CFX 1g one shot 静注

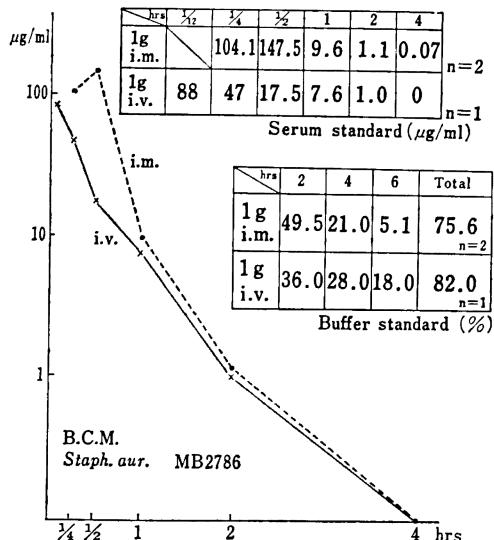
CFX 1g を静注した直後は 88 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、15分後では 47 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、以後急速におち、4時間目には測定限界以下であった。なお4時間目までの尿中回収率は 82.0% であった。

2. ラットにおける成績

測定方法はヒトにおける吸收、排泄量測定のときと同様の検定菌および培地を用い、standard curve は 1/15M の磷酸緩衝液稀釀によった。

体重 150 g 前後の Wistar 系ラット (♀) の各臓器をとり出し、乳鉢で磨碎した後、pH 7.2 の磷酸緩衝液で

Fig. 3 Blood levels and urinary excretion of CFX



溶解した CFX の 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、あるいは 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 溶液を各臓器の重量の 4 倍量加え、24時間 4°C に放置した後、濃度を測定した。この試験管内回収率は一般に良好で、低濃度では肝、脾に、高濃度では、腎、肺、脳に活性値の低下が軽度にみとめられるのみであった (Table 6)。

一方ラットに CFX 100 mg/kg を筋注し、15分、30分、1時間、2時間の各臓器内濃度を測定した。各臓器は乳鉢で磨碎し、重量の 4 倍量の 1/15M 磷酸緩衝液 (pH 7.2) を加え、血清はそのままで、いずれも24時間 4°C に放置した後、測定に供した (Fig. 4, Table 7)。

この free の値を試験管内回収率で補正したのが Fig. 5, Table 8 であるが、試験管内回収率が良好なため大きな差はない。いずれにしても濃度順位は腎、肝、血、肺、筋ついで脾の順である。

Table 6 Recovery rate of CFX from tissue emulsions

Tissue emulsion	Theoretical value Recovery	4 $\mu\text{g}/\text{ml}$		40 $\mu\text{g}/\text{ml}$	
		$\mu\text{g}/\text{ml}$	%	$\mu\text{g}/\text{ml}$	%
Liver	3.7	92.3	42.0	102.0	
Spleen	3.8	95.0	40.4	101.0	
Kidney	4.5	113.0	36.0	90.0	
Lung	4.7	116.3	38.5	96.3	
Muscle	4.5	111.3	39.5	98.8	
Brain	4.2	105.0	37.6	94.0	
Blood	4.9	121.3	35.0	87.5	

Fig. 4 Tissue concentration of CFX in rats 100 mg/kg i.m.

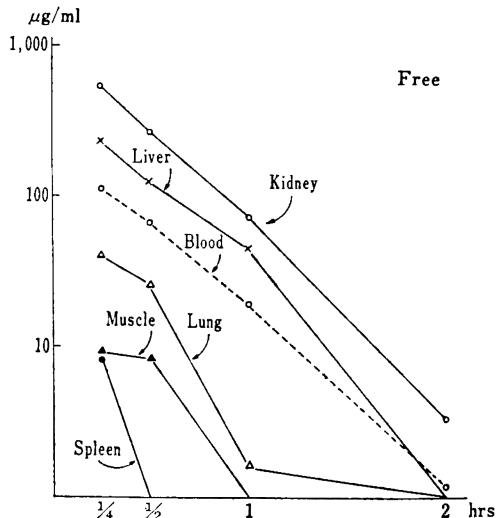


Table 7 Tissue concentration of CFX in rats (100mg/kg i.m.)

Tissue	15'	30'	1'	2'
Liver	243.0	121.0	47.0	0.6
Spleen	8.1	0.9	0	0
Kidney	550.0	275.0	72.5	3.2
Lung	42.0	25.9	1.6	0
Muscle	9.1	8.8	0	0
Brain	0	0	0	0
Blood	110.0	65.7	18.5	1.1

μg/ml

Fig. 5 Tissue concentration of CFX in rats 100mg/kg i.m.

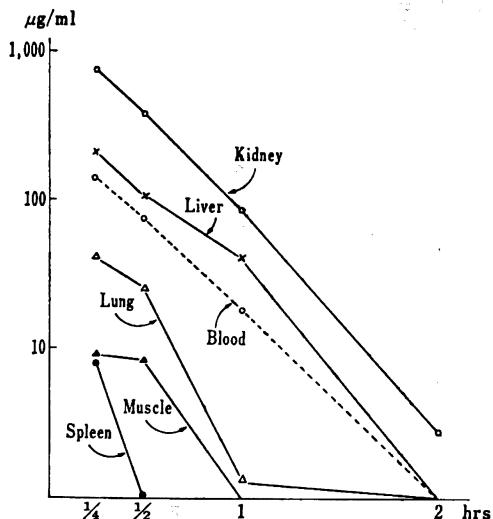


Table 8 Tissue concentration of CFX in rats (100mg/kg i.m.)

Tissue	15'	30'	1'	2'
Liver	210.0	109.0	44.5	0.7
Spleen	8.1	1.0	0	0
Kidney	750.0	390.0	89.0	2.8
Lung	43.0	25.5	1.3	0
Muscle	9.3	8.8	0	0
Brain	0	0	0	0
Blood	145.0	179.0	18.5	0.7

III. 臨床使用例

CFX の 1 回 1~2 g を 1 日おおむね 3 回、点滴静注あるいは静注で、2 例の尿路感染症、化膿性関節炎、敗血症、淋巴腫および回盲部炎の各 1 例、計 6 例に使用し、その臨床効果を検討した (Table 9)。

症例 1 54 歳♀ 肺炎 (糖尿病、腎不全、卵巣腫瘍)

糖尿病および糖尿病性腎症の患者で、発熱、咳嗽ついで胸部痛が現れ、胸部 X 線にて右下肺野に陰影を認めた。CFX 1 日 2 g を朝夕点滴静注投与し、13 日間で陰影の消失をみたが、本例はその後、糖尿病性腎症が増悪し、ついには血液透析をするようになった。CFX 投与前 BUN は 57 mg/dl と高く、終了時 69、約 1 週後に 100 mg/dl となつたが、CFX 使用前すでに卵巣腫瘍が発見されており、全身状態の改善を待つて試験開腹の予定であった重症例で、CFX とは時期を異にしてフロセマイドも使われているが、これらが腎障害を増悪したかどうかは断定し得ない (Fig. 6)。

症例 2 58 歳♂ 敗血症 (リウマチ様関節炎)

リウマチ様関節炎で steroid を投与中、左肘関節に蜂窩織炎を生じ、膿より *Staph. aureus* を分離、やがて高熱をきたして緊急入院、血液培養でも同じ菌を検出した。CFX 3 g を 1 日 2 回、点滴静注し、その後の菌検索は陰性となり、解熱し、全身症状の改善、蜂窩織炎の切開創からの排膿の減少がみられ、有効と判定された (Fig. 7)。

症例 3 29 歳♂ 骨髄線維症、リンパ腫、不明熱 (感染)

Myelofibrosis で剔脾をうけた患者で、代償性の肝メタブラーは著明でなく全身リンパ節でのメタブラーが顕著となり腫大し、炎症を伴うようになり再度発熱を見たが、CFX を 1 日 3 g (1 日 2 回) を数回使用することにより炎症像の減少をみとめた。前後 3 回使用し 3 回とも効果をみとめた (Fig. 8)。

症例 4 46 歳♂ 盲腸周囲炎

マクログロブリン血症のため入院。約 1 ヶ月後、右下腹部痛、恶心および回盲部に defense musculaire, Blumberg 徴候が出現し、CFX 1 日 3 g を 1 g ずつ静注 6 日間の投与により治癒せしめ得た。

症例 5 25 歳♀ 急性腎盂腎炎

SLE で入院加療中、腰痛、発熱、尿沈渣で多数の白血球および *E. coli* をみとめた。CFX 1 回 2 g 1 日 2 回点滴静注を 5 日半行なつたところ、漸次解熱、その他諸症状の改善を見た (なお点滴は 5% ブドウ糖 250 ml に容解し、60 分間で注入した)。

症例 6 58 歳♂ 化膿性肘関節炎 (リウマチ様関節炎)

症例 2 同じ症例で、前述の通り肘部蜂窩織炎から敗

Table 9 Clinical effects with cefoxitin

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Dosage of cefoxitin		Method of administration I.V. D.I. (h)	Clinical effect	Side effect	Pre-treatment (Effectiveness)
						Daily dose (g×times)	Duration (day)				
1	54	f	Pneumonia	Ovarian tumor Diabetes mellitus with nephropathy	unidentified	4g (2g×2)	13	52g D.I. (1h.)	good	none	none
2	58	m	Phlegmon Sepsis	Rheumatoid arthritis	<i>Staphylococcus aureus</i>	6g (3g×2)	12	72g D.I. (1h.)	good	none	none
3	29	m	Fever of unknown origin	Myelofibrosis Lymphoma (metaplasia)	unknown	6g (3g×2)	3.5	21g D.I. (1h.)	good	none	PC-904 (stopped due to side effect)
4	46	m	Perityphlitis	Macroglobulinemia	unknown	3g (1g×3)	6	18g I.V.	good	none	none
5	25	f	Pyelonephritis acuta	S.L.E.	<i>E. coli</i>	4g (2g×2)	5.5	22g D.I. (1h.)	good	none	none
6	58	m	Arthritis purulenta (elbow)	Rheumatoid arthritis	<i>Staphylococcus aureus</i>	6g (2g×3)	20	120g I.V.	good	none	none

N.B. Case No. 6 and No. 2 are episodes in same patient.

Fig. 6 Case No. 1 H.M. 54 ♀ Pneumonia D.M.

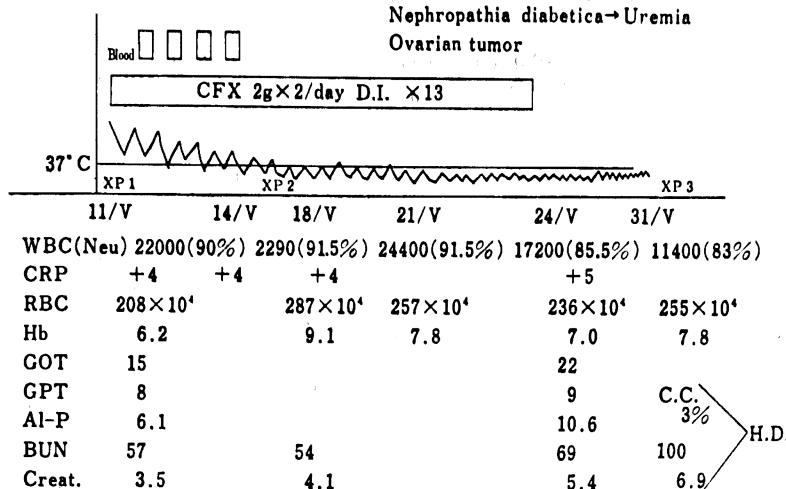
Nephropathia diabetica → Uremia
Ovarian tumor

Fig. 7 Case No. 2 Y.O. 58 ♂ Sepsis ← Phlegmon (1-elbow) Rheumatoid arthritis

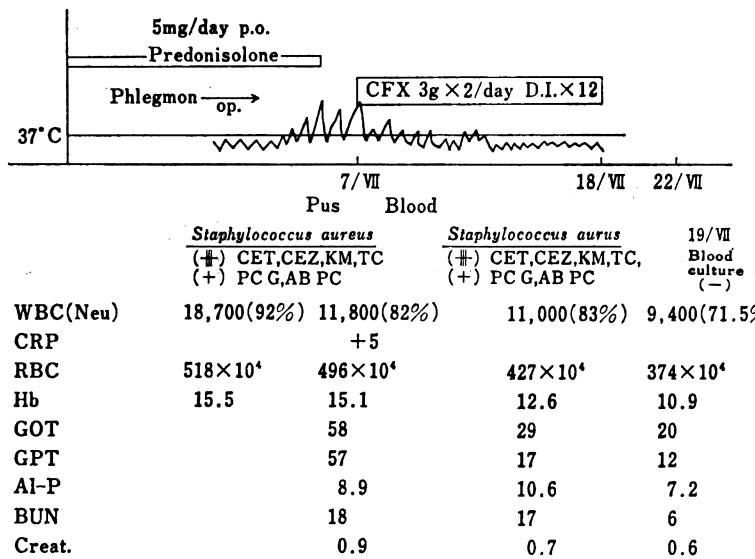


Fig. 8 Case No. 3 N.N. 29 ♂ Myelofibrosis, Lymphoma, Fever of unknown origin

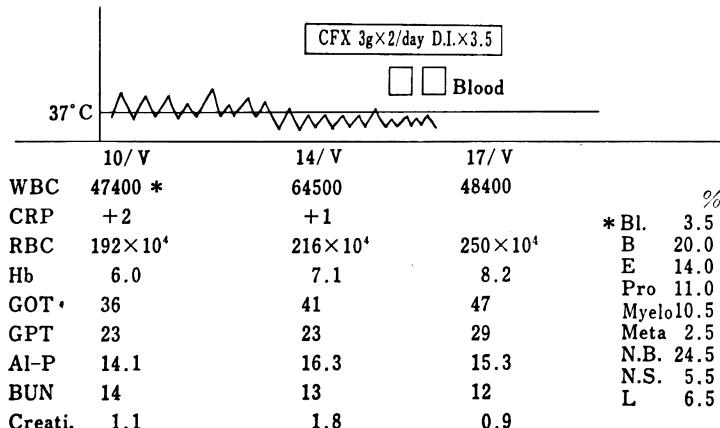


Table 10 Laboratory findings before and after administration of cefoxitin

Case No.	RBC × 10 ⁴		WBC × 10 ³		Neutro. %		Platelet × 10 ⁴		SGOT u		SGPT "		Al-P u		Bilirubin (total) mg/dl		BUN mg/dl		S-Creatinine mg/dl	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	208	236	22	17.2	90	85.5	45.9	38.6	15	22	8	9	6.1	10.6	0.2	0.4	57	69	3.5	5.4
2	496	374	11.8	9.4	82	71.5		41.5	58	20	57	12	8.9	7.2	0.4	0.3	18	6	0.9	0.6
3	192	250	47.4	48.4	30	39.5	3.3	2.9	36	47	23	29	14.1	15.3	1.8	1.8	14	12	1.1	0.9
4	321	326	8.6	5.2	67	57		17.9	15	17	7	10	10.9	11.6	0.4	0.5	9	11	1.2	1.1
5	426	365	22.3	17.6	79	82.5		45	29	23	73	33	9.8		0.3	0.5	27	23	1.3	1.2
6	438	417	10.1	8.7	59.5	68			31	21	21	12	7.8	8.4	0.4	0.3	8	15	0.7	0.8

b: before a: after

血症をおこし本剤で治癒した患者である。その約4カ月後、再び肘関節部より排膿、膿中より *Staph. aureus* がみとめられた。CFX 1日2gを3回、20日間の静注で治癒させることができた。

IV. 副作用と臨床検査成績

以上の症例について、とくに副作用と思われる症候は見られなかった。なお、CFX 投与前後の臨床検査成績 (GOT, GPT, Al-P, RBC, Hb, WBC, BUN, Creatinine など) では、前述のように、症例1で BUN の上昇がみられた（これはもともと腎不全があった）以外、とくに本剤投与によると思われる異常な変動はみられなかつた (Table 10)。

V. 考 按

CFX の抗菌力について私共が検討したところ、*Staph. aureus* に対しては、CET, CER より劣るが、*E. coli* にはこれらよりすぐれており、*Klebsiella* は CET, CER には MIC が 100 µg/ml 以上の耐性菌がかなりあるのに、本剤には 6.2 µg/ml 以下の MIC である株が多くみられた。*Proteus mirabilis* は CET とほぼ同様の態度を本剤に対しても示したが、*Proteus vulgaris* は、CET, CER には大多数が 100 µg/ml 以上の耐性であったのに反し、CFX にはほとんどの株が 25 µg/ml 以下と大きな差を示した。このように本剤がグラム陽性球菌には CET, CER よりも抗菌力が劣るが、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 属などグラム陰性桿菌には後二者より一般にすぐれた抗菌力を発揮すること、また、この抗菌力は接種菌液の 10⁸/ml のものを用いた場合よりも、これを 100 倍稀釀したものを用いた方が上昇することなどは、これまでの報告³⁾⁴⁾⁵⁾と一致するところであり、本

剤が CER, CET が無効のグラム陰性菌感染症にも効果を発揮する可能性を示す成績である。

ヒトに本剤を筋注した場合の血中濃度もきわめて高く、吸収のよいことを示したが、排泄もすみやかで、静注、筋注のいずれでも 6 時間以内に 80% 前後が尿に排泄された。また、ラットに筋注した後の臓器内濃度を測定したが、その濃度順位は腎、肝、血、肺、筋、脾の順で、これをかつて私共が行なったセファゾリン (CEZ) についての実験成績⁶⁾ と比較すると、CFX の方が CEZ よりも吸収が速やかで、組織内濃度が早くかつ高く上昇するが、その消失もまた速やかである。

さらに本剤を 5 例 (延べ 6 例) の臨床例に静注 (または点滴静注) で与えたところ、とくに副作用と思われるものもなく、全例に一応有効という結果を得た。

本剤の毒性については、ラットに 600 あるいは 3,000 mg/kg/day を 21 日間投与しても腎の病理組織学的変化は認められず (慈恵医大上田内科⁷⁾)、また、1,000 mg/kg を Furosemide または dextran と併用しても腎の変化が CFX によって増強されるという所見は得られず、本剤の腎毒性は CER の 1/5 以下で CET よりも低いとされている⁸⁾。したがって、あらかじめ腎障害のある症例は別として、安全に使用しうる抗生剤と考えられる。

む す び

以上、Cefoxitin について基礎的、臨床的に検討し、本剤が臨床使用に供するだけの特性を持つ新抗生剤であることを認めた。

なお、本研究は昭和51年3月から52年4月にかけて検討されたものである。

文 献

- 1) 最小発育阻止濃度測定法。Chemotherapy 16: 98, 1968
- 2) 大久保滉、岡本綾子：体液、組織中の抗生素質濃度の生物学的微量測定一とくに帯培養法 band culture method について。日本臨床 31 (2): 205, 1973.
- 3) WALLICK, H. & D. HENDLIN: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic; susceptibility studies. Antimicr. Agents & Chemoth. 5: 25~32, 1974
- 4) ONISHI, H.R.; D.R. DAOUST, S.B. ZIMMERMAN, D. HENDLIN & E.O. STAPLEY: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: resistance to beta-lactamase inactivation. Antimicr. Agents & Chemoth. 5: 38~48, 1974
- 5) 三橋進：シンポジウム Cefoxitin—抗菌力。第25回日本化学療法学会総会, 1977年6月9日, 岐阜。
- 6) 大久保滉ほか：Cefazolinに関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 18(5): 623, 1970.
- 7) 東京慈恵会医科大学上田内科：セホキシチン第1回研究会報告, p. 4, 1976
- 8) 第一製薬株式会社研究所：セホキシチン第1回研究会報告, p. 1, 1976

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOXITIN

HIROSHI OKUBO, YURIKO OKAMOTO, KYOSHU GO, FUMIHIKO UBA,

YOSHIHIRO UEDA, KEIGO MAEHARA and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Osaka, Japan.

Cefoxitin, an antibiotic developed from the cephamycin family, was examined as to its *in vitro* activity against clinically isolated bacteria, its serum level and urinary excretion after intramuscular or intravenous injection, tissue concentration in rats as well as its effectiveness in clinical cases. The results obtained were as follows:

- 1) Antibacterial activity: Cefoxitin (CFX) was found to be more active against most of *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus vulgaris* strains than cephalothin and cephaloridine. The MICs of CFX against those bacteria were lowered when the inoculum concentration was reduced to 10^6 cell/ml.
- 2) Serum level and urinary excretion in human: The drug showed a serum peak level as high as 148 μ g/ml 30 minutes after 1g i.m. injection, followed by a steep decline. The urinary excretion rate was about 80%.
- 3) Distribution into rat organs: The highest tissue concentration of CFX in rat organs after i.m. administration was found in kidneys, followed by liver, blood, lungs, muscles and spleen. This distribution pattern was similar to that of cefazolin, though CFX showed higher peak concentrations and a steeper decline than the latter. No remarkable inactivation of CFX was observed after overnight storage in the icebox mixed with rat organ homogenates.
- 4) Clinical trials: Six clinical cases (pneumonia, sepsis, purulent arthritis, perityphlitis, pyelonephritis and fever of unknown origin; all of them having underlying diseases) were treated with CFX intravenously or by drip infusion. All of the patients responded favorably to the treatment. No side effects were observed.