

Cefoxitin にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・浅井俱和・久保研二・川台植英

寺田忠之・高松健次・河野雅和

大阪市立大学医学部第一内科

(主任 塩田憲三教授)

1972年、米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories において開発された Cefoxitin (以下 CFX と略す), Sodium 3-carbamoyloxymethyl-7 α -methoxy-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylate (ナトリウム塩) は, cephalosporin 核の7位に methoxy 基をもつ, いわゆる cephamycin 系抗生物質の一つで, β -lactamase に対して抵抗性を有し, *Serratia*, indole 陽性 *Proteus*, *Bacteroides fragilis* に対しても抗菌力を示すことが特徴とされている^{1)~6)}。今回, この CFX について, 臨床分離菌に対する抗菌力を Cefazolin (CEZ) と比較し内科系感染症に対する治療効果と副作用について検討した成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣より分離した *Staph. aureus* 26株, *E. coli* 28株, *Klebsiella* 26株, *Proteus mirabilis* 28株, *Proteus vulgaris* 15株の CFX と CEZ に対する感受性を測定し, 両者の成績を比較した。同時に標準菌株として, *Staph. aureus* 209 PJC および *E. coli* NIHJC-2 に対する CFX と CEZ の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。感受性測定は日本化学療法学会標準法⁷⁾⁸⁾⁹⁾により, HIA (Eiken) を用いた寒天平板稀釈法により行ない, 接種菌量は Trypticase soy broth (Difco) 1夜培養菌液を原液のままとその100倍稀釈液の2段階について実施した。

2. 成 績

Staph. aureus 209 PJC に対する CFX の MIC は, 原液接種, 100倍稀釈液接種とも 3.12 μ g/ml を示し, CEZ の MIC は, 原液接種では 3.12 μ g/ml, 100倍稀釈液接種では 1.56 μ g/ml を示した。一方, *E. coli* NIHJC-2 に対する CFX の MIC は, 原液接種, 100倍稀釈液接種とも 6.25 μ g/ml を示し, CEZ の MIC は原液接種では 6.25 μ g/ml, 100倍稀釈液接種では 3.12 μ g/ml を示した。

病巣分離菌の CFX および CEZ に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりで, *Staph. aureus* の感受性のピークは, CFX に対しては, 原液接種でも100倍稀釈液でも 3.12 μ g/ml に認められ, 一方 CEZ に対しては, 原液接種では 3.12 μ g/ml に, 100倍稀釈液接種で

は 1.56 μ g/ml に認められた。*E. coli* 28株はすべて 25 μ g/ml 以下の CFX で発育が阻止され, 感受性のピークは原液接種では 6.25~12.5 μ g/ml, 100倍稀釈液接種では 3.12 μ g/ml に認められた。一方 CEZ に対する感受性のピークは, 原液接種では 6.25 μ g/ml に, 100倍稀釈液接種では 3.12 μ g/ml に認められたが, 原液接種の場合, 2株は MIC 100 μ g/ml と低感受性を示した。*Klebsiella* はすべて 50 μ g/ml 以下の CFX により発育が阻止され, 感受性のピークは, 原液接種の場合 6.25 μ g/ml に, 100倍稀釈液接種の場合は 3.12 μ g/ml に認められた。一方 CEZ に対する感受性のピークも, 原液接種の場合 6.25 μ g/ml に, 100倍稀釈液接種の場合は 3.12 μ g/ml に認められるが, 原液接種において, MIC 100 μ g/ml あるいは 100 μ g/ml 以上を示した株が4株存在し, 100倍稀釈液接種においても2株が100 μ g/ml 以上の耐性を示した。*Proteus mirabilis* 28株は, 原液接種の場合 25 μ g/ml 以下の CFX で, 100倍稀釈液接種の場合は 6.25 μ g/ml 以下の CFX で全て発育が阻止されるのに対して, CEZ に対しては, 28株中4株が, 原液接種では 100 μ g/ml 以上, 100倍稀釈液接種では 50 μ g/ml 以上の低感受性を示したが, 感受性のピークは, CFX に対しては, 原液接種, 100倍稀釈液接種ともに 6.25 μ g/ml に, CEZ に対しては, 原液接種では 6.25 μ g/ml に, 100倍稀釈液接種では 3.12 μ g/ml に認められた。*Proteus vulgaris* の CFX に対する感受性は, 15株中14株は, 原液接種の場合 3.12~12.5 μ g/ml, 100倍稀釈液接種の場合 1.56~6.25 μ g/ml を示したが, CEZ に対しては, 原液接種の場合, 15株中14株が 100 μ g/ml 以上の耐性を示し, 100倍稀釈液接種においても, 12株は 100 μ g/ml または 100 μ g/ml 以上の耐性を示した。

各菌種別に, 個々の菌株の CFX と CEZ に対する感受性の相関を Fig. 1~Fig. 5 に示した。

II. 臨 床 成 績

1. 研究対象

昭和51年7月より52年3月にわたって, 当内科入院の感染を伴った肺癌2例, 慢性膀胱炎1例, 敗血症1例, 計4例に CFX を投与した。

Table 2 に CFX 投与対象の基礎疾患, 原因菌, CFX

Table 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to cefoxitin and cefazolin

Organism	Antibiotics	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)										
			0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i>	CFX	original					26						
		100 \times dilut.				4	22						
<i>Staph. aureus</i>	CEZ	original					26						
		100 \times dilut.				25	1						
<i>E. coli</i>	CFX	original					4	10	11	3			
		100 \times dilut.			1	3	12	7	4	1			
<i>E. coli</i>	CEZ	original				1	1	13	7	4		2	
		100 \times dilut.			1		17	8		1	1		
<i>Klebsiella</i>	CFX	original					1	11	10	3	1		
		100 \times dilut.					17	5	1	2	1		
<i>Klebsiella</i>	CEZ	original					8	10	1	1	2	1	3
		100 \times dilut.					18	3	1	2		1	2
<i>Proteus mirabilis</i>	CFX	original					1	19	6	2			
		100 \times dilut.					11	17					
<i>Proteus mirabilis</i>	CEZ	original					11	12	1			4	
		100 \times dilut.					15	9			1	2	1
<i>Proteus vulgaris</i>	CFX	original					5	5	4			1	
		100 \times dilut.				1	8	5				1	
<i>Proteus vulgaris</i>	CEZ	original					1					14	
		100 \times dilut.					1			2		4	8

Fig. 1 Comparison of antimicrobial activity of cefoxitin and cefazolin against clinically isolated *Staph. aureus*

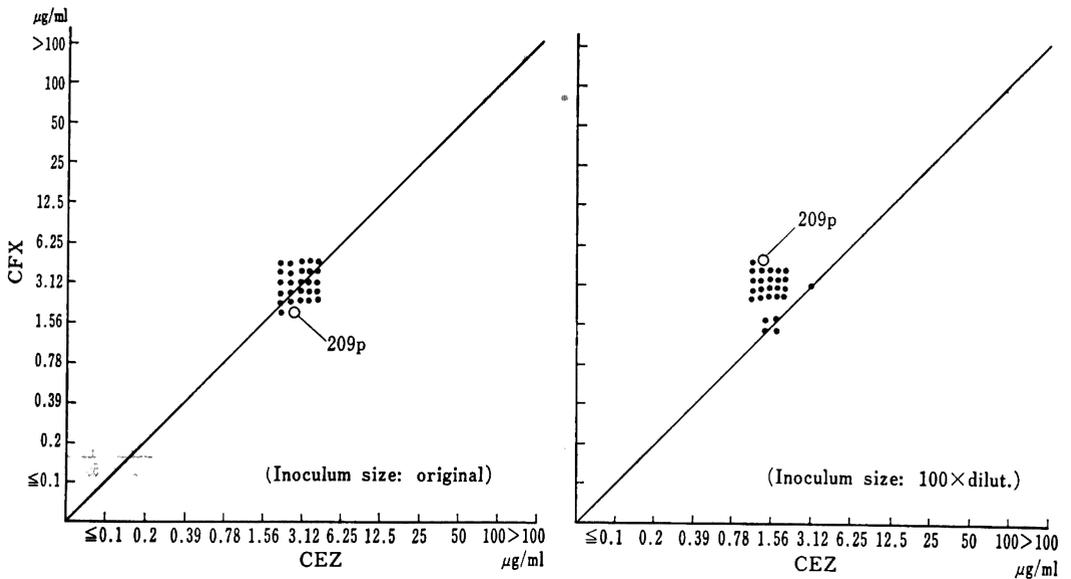


Fig. 2 Comparison of antimicrobial activity of cefoxitin and cefazolin against clinically isolated *E. coli*

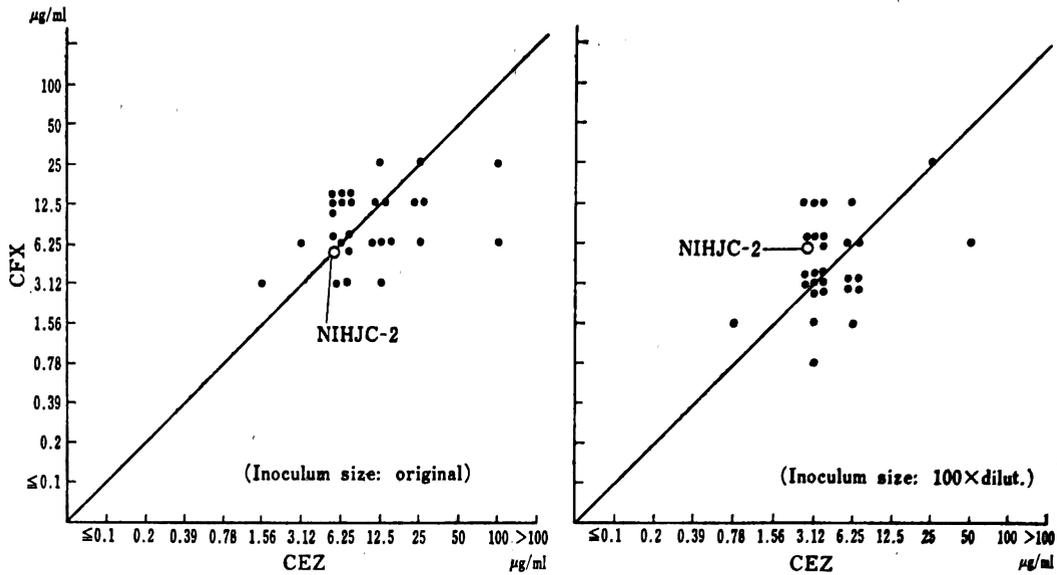


Fig. 3 Comparison of antimicrobial activity of cefoxitin and cefazolin against clinically isolated *Klebsiella*

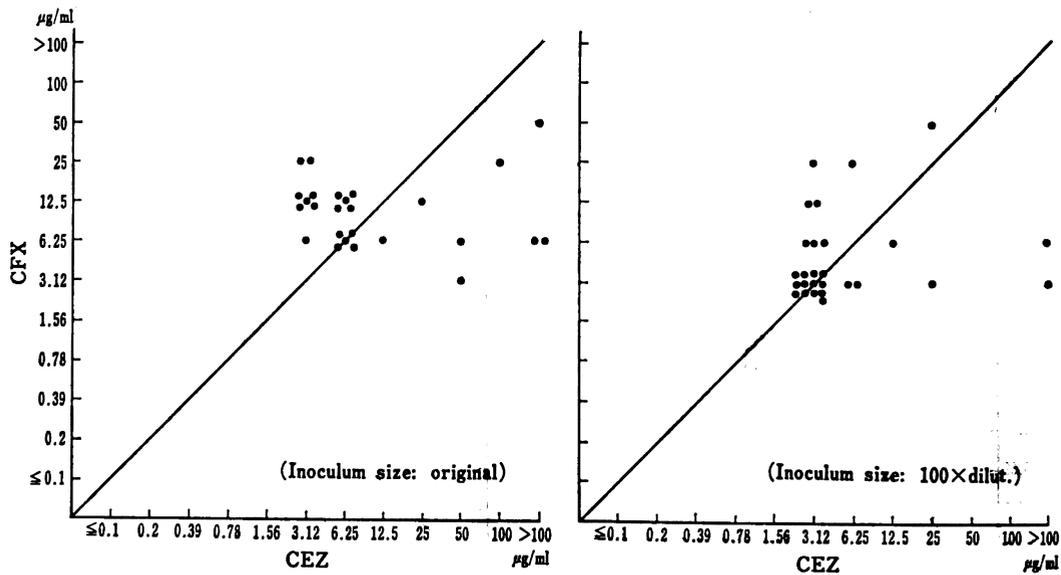


Fig. 4 Comparison of antimicrobial activity of cefoxitin and cefazolin against clinically isolated *Proteus mirabilis*

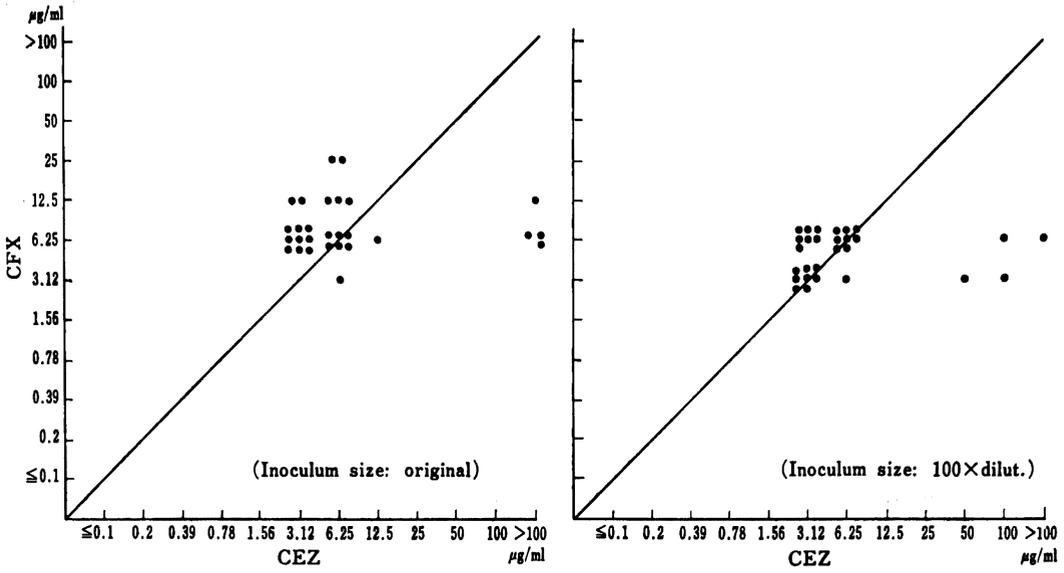
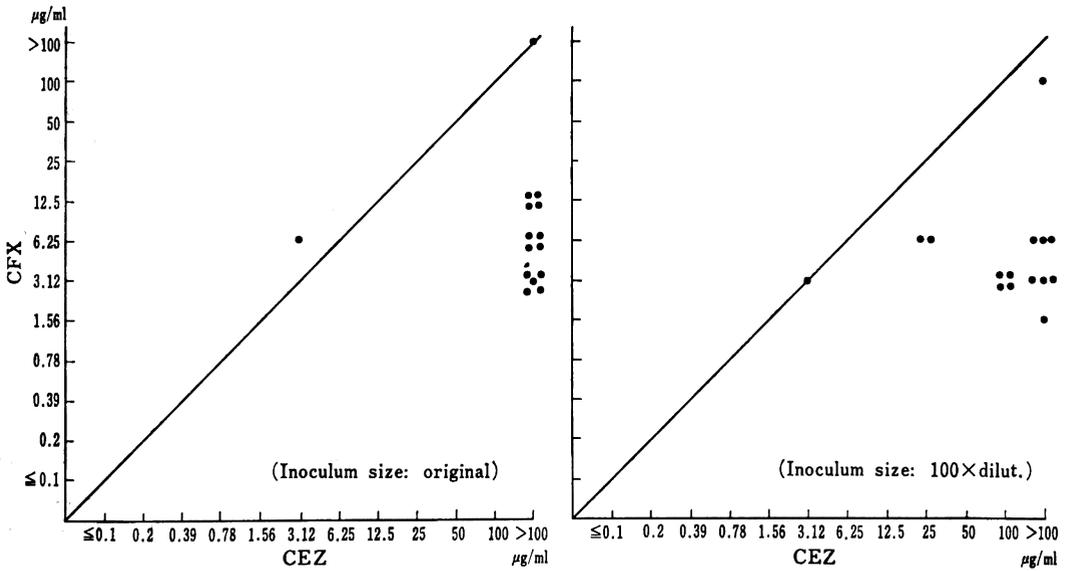


Fig. 5 Comparison of antimicrobial activity of cefoxitin and cefazolin against clinically isolated *Proteus vulgaris*



投与量、治療効果、副作用を一括表示した。

CFX の投与は、症例 1, 3, 4 においては、いずれも 1 回量を 300 ml の 5% xylitol に溶解し、2 時間を要して点滴静注を行ない、症例 2 においては、1 日 3 回のうち 1 回は 300 ml の 5% xylitol に溶解して 2 時間で点滴静注、他の 2 回は 20 ml の生理食塩液に溶解、3 分間で静注した。なお、投与間隔は、1 日 2 回投与の場合には略 12 時間毎、1 日 3 回投与の場合には略 8 時間毎とした。なお CFX の投与に先立って皮内反応を実施し、反応陰性であることを確かめた後に CFX の投与を実施した（皮内反応陽性のため CFX 投与を差し控えた患者は存在しなかった）。

治療効果の判定に際して、CFX 投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め、しかも CFX 投与中止後症状の再燃をみない場合を著効(++)、CFX 投与開始後、明らかに症状の改善を認めた場合を有効(+), CFX 投与開始後症状の改善傾向を認めた場合、あるいは CFX 投与により明らかに症状の改善を認めた場合においても CFX 投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効(±), CFX 投与によっても症状の改善の認められない場合を無効(-)と臨床効果を判定した。また同時に、CFX 投与に伴う原因菌の消失の有無を基として、消失した場合を有効(+), 不変の場合を無効(-), 当初の原因菌が消失し、代って他の原因菌の出現した場合を菌交代として、細菌学的効果の判定を実施した。

一方、CFX の副作用の有無の観察を目的として、自己覚症状の観察を行なうとともに、CFX 投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検索を実施した。

2. 成績

対象とした 4 例に対する CFX の治療効果は、臨床的には有効 2 例、無効 1 例、判定不能 1 例であり、細菌学的には 1 例有効、1 例無効、他の 2 例は判定不能の成績を得た。

以下、各症例について経過の概要を記載する。

症例 1 56 歳、男、約 1 年前より肺癌に対して抗癌剤の投与を反復していたが、約 2 カ月前から右肺は無気肺となり、胸水も貯留、38.5~39.0°C の弛張熱が持続、膿性痰より *Klebsiella* と *Enterobacter* を原因菌として分離した。CFX 1 回 2 g 宛、1 日 2 回の点滴を行なったが症状に変化なく、喀痰中の原因菌も持続した。

症例 2 65 歳、女、肺癌により左肺は無気肺となり、発熱をくり返していた。左主気管支閉塞のため、喀痰の喀出なく、感染の原因菌は不明である。Carbenicillin 1 日 10 g、5 日間の投与によっても症状が軽快しないため、CFX 1 回 2 g 宛、1 日 3 回（1 回は点滴静注、2 回は one shot 静注）に変更した。CFX 投与 4 日後よ

り解熱し、他の一般状態も改善傾向を示した。

症例 3 72 歳、女、左片麻痺により排尿障害が持続し、尿路感染を反復していた患者であるが、38°C 内外の発熱、頻尿を訴え、膿尿（白血球 1 視野 250~300 個）、細菌尿を認めたので CFX 1 回 1 g 宛、1 日 2 回の投与を実施した。CFX 投与後臨床症状は改善し、尿中細菌は消失、尿中白血球も 1 視野 20 個と改善した。なお、本例は CFX 投与前より軽度の腎機能障害が存在したが、CFX 投与後 BUN および血中 creatinine の一過性上昇を認めた。

症例 4 約 3 カ月前より 38°C 内外の弛張熱を訴え、抗生剤投与により解熱、中止により発熱をくり返していた。当科入院後、血液培養を反復したが陰性、臨床経過より敗血症と診断して CFX を投与した。CFX 投与前に存在した 39°C 内外の弛張熱は、投与 2 日後より、最高 37.5°C にまで低下してきたが、投与開始 4 日後より再び体温の上昇を来したため、5 日間で CFX 投与を中止した。なお、本例はその後、CEZ, Benzylpenicillin, Cephalothin あるいは Cephaloridine の投与により、いずれも発熱を来すことが認められた。

以上 4 例について、CFX 投与前後に実施した臨床検査の成績は Table 3 に示したとおりである。症例 3 において BUN が 22 mg/dl から 48 mg/dl に、血中 creatinine が 0.7 mg/dl から 2.8 mg/dl に上昇したが、CFX 投与中止 2 週間後には、略投与前値に回復した。症例 1 および 2 において、CFX 投与後、赤血球数、血色素量の減少が認められているが、ともに肺癌末期の患者であり、抗癌剤の投与も同時に実施されているので、これらの貧血は、基礎疾患および抗癌剤によるものと考えられる。したがって、本剤投与により副作用の認められた症例は 4 例中、BUN・血中 creatinine 上昇および発熱、各 1 例である。

III. 考 按

CFX は新しく開発された cephamycin 系の抗生物質であり、 β -lactamase に対して抵抗性の存在することが特徴とされている。今回検討した臨床分離菌の感受性成績をみても、*E.coli*, *Klebsiella*, *Pr. mirabilis* において、いずれも少数ながら CEZ に対して耐性菌が存在したが、それらはすべて CFX に対して、比較的良好な感受性を示した。さらに、*Pr. vulgris* の大部分は CEZ に耐性を示したが、CFX に対して 3.12~6.25 μ g/ml のすぐれた感受性を示したことが注目された。なお、CFX の抗菌力について、接種菌量の影響は少ししか認められなかった。

CFX を投与した 2 例の気道感染症は、いずれも末期肺癌に感染を合併した症例であり、抗生剤の効果を検討

Table 2 Clinical results with cefoxitin

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Dosage of cefoxitin	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	56	M	Infected lung cancer	Lung cancer	<i>Klebsiella</i>	2g×2× 5days	-	-	-
2	65	F	"	"	<i>Enterobacter</i>	2g×3×22days	+	?	-
3	72	F	Chronic cystitis	1-Hemiplegia	<i>Klebsiella</i>	1g×2×9days	+	+	Elevation of BUN
4	30	F	Septicemia	Rheumatoid arthritis	<i>Prot. mirabilis</i>	4g×2×5days	?	?	Fever

Table 3 Laboratory findings before and after administration of cefoxitin

Case No.	RBC (×10 ⁴)		Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		SGOT (u)		SGPT (u)		AI-P (K-A)		BUN (mg/dl)		S-creatinine (mg/dl)		Protein in urine	
	B*	A**	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	358	281	11.2	9.6	18800	18300	26	24	23	16	/	/	17.5	13.5	/	/	(-)	(-)
2	328	289	11.5	9.7	13100	21300	38	36	18	12	/	/	10	10	/	/	(-)	(-)
3	309	297	9.4	9.2	7500	7700	15	8	7	5	/	/	22	48	0.7	2.8	(-)	(-)
4	315	299	8.8	7.6	8300	5000	20	21	17	18	7.6	/	14	6	0.6	/	(-)	(-)

* : before ** : after

するにはきわめて不適当な症例と考えられたにも拘わらず、1例において、臨床効果の改善が認められた。1例の尿路感染症では、尿流障害の存在する患者であったが、臨床的にも細菌学的にも効果を取ることができた。しかし本例では、CFX 投与前より軽度ながら腎機能障害の存在した高齢者ということもあってか、CFX 投与により一過性の腎障害が認められた。今後のCFX 投与に際しては、この点、留意を要するものと考えられる。関節リウマチを基礎疾患にもつ敗血症では、CFX 投与により解熱を認めたにも拘わらず、投与4日後より再び体温が上昇した。この症例は、他のペニシリン系、セファロスポリン系の抗生物質の投与によっても発熱が認められた。 β -lactam 系抗生物質の1つとして、CFX 投与時もアレルギー反応の発現に注意を払う必要が存在することを示唆する症例と考えられる。

ま と め

CFX について検討を行ない、以下の成績を得た。

1. 臨床分離 *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pr. mirabilis* のCFX に対する感受性のピークは、それぞれ 3.12 μ g/ml, 6.25 μ g/ml, 12.5 μ g/ml, 6.25 μ g/ml に存在し、その抗菌力はCEZの抗菌力に対してわずかに劣る。しかし、*E. coli*, *Klebsiella*, *Pr. mirabilis* の中には、CEZ に対する耐性株がわずかに存在するが、CFX に対する耐性株は存在しない。*Pr. vulgaris* の大部分はCEZ に対して耐性を示すが、CFX に対しては殆どすべて 3.12~12.5 μ g/ml の感受性を示す。

2. 感染を伴った肺癌2例、慢性膀胱炎1例、敗血症1例にCFX 1日2~8gを投与し、有効2例、無効1例、判定不能1例の臨床効果を収めた。副作用として、1例に腎障害、1例に発熱を認めた。

本論文の要旨は第25回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 1) WALLICK, H. & D. HENDLIN: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: susceptibility studies. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 5 (1): 25~32, 1974
- 2) MILLER, A.K.; E. CELOZZI, Y. KONG, B.A. PELAK, D. HENDLIN & E.O. STAPLEY: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: *in vivo* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 5(1): 33~37, 1974
- 3) ONISHI, H.R.; D.R. DAoust, S.B. ZIMMERMAN, D. HENDLIN & E.O. STAPLEY: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: resistance to beta-lactamase inactivation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 5(1): 38~48, 1974
- 4) BRUMFIT, W.; J. KOSMIDIS, J.M.T. HAMILTON-MILLER & J.N.G. GILCHRIST: Cefoxitin and cephalothin: antimicrobial activity, human pharmacokinetics, and toxicology. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 6(3): 290~299, 1974
- 5) MOELLER, Jr., R.C.; M. DRAY & L.J. KUNZ: Susceptibility of clinical isolates of bacteria to cefoxitin and cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 6(3): 320~323, 1974
- 6) 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
- 7) 最小発育阻止濃度(MIC)測定法, *Chemotherapy* 16: 98~99, 1968
- 8) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について, *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 9) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について, *Chemotherapy* 23(8): 1~2, 1975

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFIXITIN

FUMIO MIKI, TOMOKAZU ASAI, KENJI KUBO, MICHIHIDE KAWAI,
TADAYUKI TERADA, KENJI TAKAMATSU and MASAKAZU KOHNO

First Department of Internal Medicine,
Osaka City University, Medical School
(Director: Prof. KENZO SHIODA)

The present paper reports the result obtained in laboratory and clinical studies on cefixitin (CFX).

1) The peak values of distribution of CFX MIC's were 3.12, 6.25, 12.5 and 6.25 $\mu\text{g/ml}$, respectively, against clinically isolated strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Proteus mirabilis*. The antimicrobial activity of CFX seemed to be slightly less than that of CEZ. However, no resistant strains to CFX were observed though a few strains of *E. coli*, *Klebsiella* and *Pr. mirabilis* tested were resistant to CEZ. Most strains of *Pr. vulgaris* tested were resistant to CEZ but were sensitive to CFX in the range of MICs of 3.12~12.5 $\mu\text{g/ml}$.

2) Cefixitin was given to 4 patients with infected lung cancer (2), chronic cystitis (1) and septicemia (1) at a daily dose of 2~8g, and the clinical effect obtained was effective in 2, not effective in 1 and not evaluable in 1. Deterioration of renal function in a patient and fever in another were seen as side effects.