

Cefoxitin に関する基礎的、臨床的研究

副島林造・直江弘昭・松島敏春・田野吉彦・小林武彦・溝口大輔

川崎医科大学呼吸器内科

Cefoxitin (以下 CFX と略す) は、米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories で開発された新しい cephamycin 系抗生物質である。

極めて強い、 β -lactamase 抵抗性を有しており、そのために他剤耐性の *E. coli*, インドール陽性 *Proteus*, *Serratia* あるいは *Bacteroides fragilis* にも抗菌力が認められ、従来の cephalosporin 系抗生物質よりさらに広い抗菌スペクトラムを有しているといわれる¹⁾⁶⁾。

また比較的副作用も少なく、安全性の高い薬剤であると考えられる²⁾⁶⁾。

今回私達も、CFX について各種患者分離株に対する試験管内抗菌力、点滴静注後の血清中濃度の測定を行ない、さらに少数例であるが、呼吸器感染症患者に CFX を使用して臨床効果を検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1) 試験管内抗菌力

実験方法: *Staphylococcus aureus* 209 P 株, 寺島株, MB 2786 株, *E. coli* NIHJ JC-2 株, CN 314 株, および患者由来の *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* について日本化学療法学会標準法に従い, heart infusion agar を用い, 平板希釈法により CFX に対する感受性を測定した。同時に Cefazolin (CEZ), Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET) に対する感受性を測定し, CFX 感受性と比較した。

実験成績: Table 1 下段に示すとおり, *Staphylococcus aureus* 209 P 株, 寺島株, MB 2786 株に対する MIC は, それぞれ 3.13, 1.56, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり, *E. coli* NIHJ JC-2 株, CN-314 株は, いずれも 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止された。

各種患者由来株の CFX に対する感受性分布ならびに CEZ, CER, CET と比較した成績は Table 1 に示すとおりであり, その累積百分率は Fig. 1, 2 に示した。

Staphylococcus aureus 50株に対する MIC は 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり CEZ, CER, CET より劣っているが, *E. coli* 48株はすべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止が認められ, CEZ 耐性株に対しても抗菌力が認められた。

Klebsiella pneumoniae 50株に対する MIC は 3.13~400 $\mu\text{g/ml}$ であり CEZ とほぼ類似していたが, *Proteus*

mirabilis は 1 株を除き 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus vulgaris* は 3.13~25 μg で発育阻止が認められ, 明らかに CEZ より優れた抗菌力を示した。

Serratia marcescens 50株に対しては, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止の認められるものから 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示すものまで, かなり幅広い感受性分布を示しているが, *Pseudomonas aeruginosa* 50 株はすべて 400 $\mu\text{g/ml}$ でも発育阻止は認められなかった。

2) 血清中濃度

実験方法: 呼吸器疾患患者 5 例を対象として, CFX 2.0 g を 1 時間あるいは 2 時間かけて点滴静注後, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間毎に採血し, pH 7.0 の heart infusion agar を用い, *Staphylococcus aureus* MB 2786 株を指

Fig. 1 Comparison of antimicrobial activity of cefoxitin, cephaloridine and cefazolin against clinical isolates

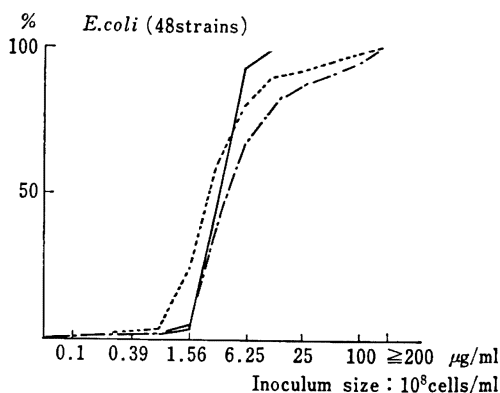
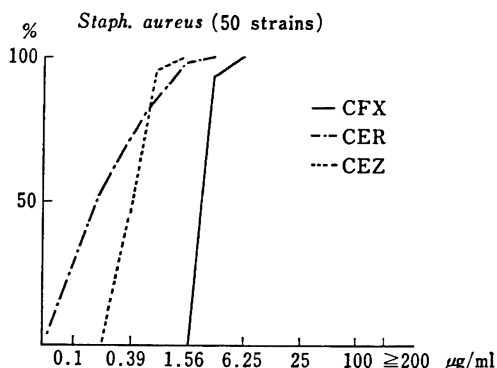


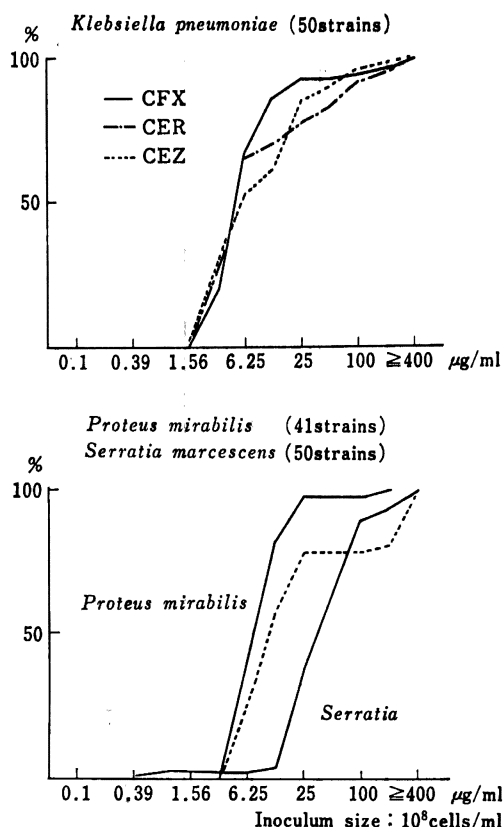
Table 1 Susceptibilities of clinical isolates to CFX and related antibiotics

Organism	Antibiotics	No. of strains tested	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	≥ 100
<i>Staphylococcus aureus</i>	CFX	50						47	3			
	CEZ	50			23	25	2					
	CER	50	13	14	10	7	5	1				
	CET	50		11	26	13						
<i>Escherichia coli</i>	CFX	48			1		1	20	23	3		
	CEZ	48		1			13	18	7	2	2	5
	CER	48	1				2	15	13	7	3	2
	CET	48			1			1	9	14	10	6
			0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CFX	50				10	24	9	3		1	1
	CEZ	50				14	13	5	10	3	3	1
	CER	50				11	21	2	4	3	4	2
	CET	50				10	8	15	1	9	3	3
<i>Proteus mirabilis</i>	CFX	41					17	17	6			1
	CEZ	41					9	14	9			1
<i>Proteus vulgaris</i>	CFX	9				2	3	1	3			
	CEZ	9					1					8
<i>Serratia marcescens</i>	CFX	50		1				1	17	13	13	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CFX	50										50

Susceptibilities of standard strains to CFX :
Staphylococcus aureus 209P 3.13 $\mu\text{g/ml}$ *Escherichia coli* NIHJ JC-2 6.25 $\mu\text{g/ml}$
" Terajima 1.56 " " CN-314 6.25 "
" MB 2786 0.39 " "

Inoculum size : 10^8 cells/ml

Fig. 2 Comparison of antimicrobial activity of cefoxitin, cephaloridine and cefazolin against clinical isolates



示菌として、平板カッパ法により血清中濃度を測定した。標準曲線は buffer 希釈により求めた。

実験成績：成績は Table 2, Fig. 3 に示すとおり、2.0 g 1 時間かけて点滴静注した 2 例の血清中濃度は、1 時間目で最高値を示し、74 および 105 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 89.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、2 時間目では急速に低下し 30 および 36 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 33 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間では 1.4 および 1.8 $\mu\text{g/ml}$ 平均 1.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。2.0 g を 2 時間かけて点滴静注した 3 例では、点滴開始 1 時間後 25~36 $\mu\text{g/ml}$ 平均 32.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 44~55 $\mu\text{g/ml}$ 平均 49.7 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 2.6~15 $\mu\text{g/ml}$ 平均 7.4 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後では 1 例が 2.2 $\mu\text{g/ml}$ であったが、他の 2 例は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、最高値は 1 時間かけて点滴静注した場合の約 2 分の 1 であった。

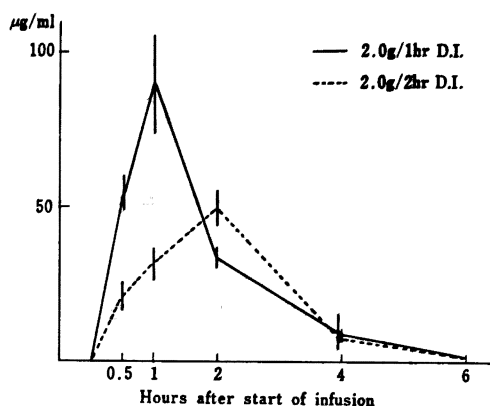
II. 臨床成績

臨床観察例は Table 3 に示すとおり、肺炎膿症、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、結核混合感染の 4 例である。

Table 2 Serum levels of CFX

Patients	Age, Sex	B.W. (kg)	Dose	Serum concn. of CFX ($\mu\text{g/ml}$)				
				½hr	1hr	2hr	4hr	6hr
K.M.	34 M	48	2.0g/1hr	50	105	36	6.3	1.4
S.I.	83 M	49	"	60	74	30	9	1.8
S.U.	70 M	49	2.0g/2hr	21	36	50	4.5	<0.8
Y.M.	59 F	42	"	18	25	44	2.6	<0.8
M.E.	60 F	44	"	25	36	55	15	2.2

Fig. 3 Serum levels of CFX



いずれも 1 回 2.0 g 1 日 2 回、300 ml のキシリットあるいは 5% ブドウ糖液に溶解し 1~2 時間かけて点滴静注した。投与期間は 7~17 日間である。

症例 1 は肺炎膿症の症例であり、CFX 使用前に CBPC, DKB の投与を受け解熱、咳嗽、喀痰も軽度減少傾向が認められていたが、血痰持続し胸部陰影も改善が認められず、喀痰培養で *Serratia marcescens* が頻回に検出され、少量の *Klebsiella pneumoniae* も認められたので CFX に変更した。CFX 使用後 3 日目より血痰は消失し、喀痰培養でも *Serratia*, *Klebsiella* とともに陰性化し、胸部陰影も縮小化が認められ有効とした。

症例 2 は両肺に囊胞状気管支拡張が認められ、感染症状のために今までに 3 回再入院をくり返している患者である。今回も 150 ml 以上の膿性痰と喘鳴を伴う呼吸困難を訴えており、白血球数 16,000、喀痰培養で *Klebsiella pneumoniae* を大量に分離したので CFX を使用した。3 日目から痰量減少、7 日目から呼吸困難も改善し、白血球数も減少したので臨床的には有効と判定した。しかし喀痰培養で *Klebsiella* の残存が認められるため、11 日目から GM 120 mg を併用投与したが菌消失は認められなかった。

症例 3 はびまん性汎細気管支炎の患者である。38.4°C

の発熱、大量の膿性痰、喘鳴、呼吸困難があり、喀痰培養で *Klebsiella pneumoniae* を認めるため DKB 100 mg を使用したが無効であり、CFX の併用により解熱、喀痰量の減少、呼吸困難の改善が認められ、臨床的には有効であったが、本例も喀痰中 *Klebsiella* の消失は得られなかった。

症例4は微熱と中葉無気肺像が認められ、喀痰培養で *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus parainfluenzae* が認められ、気管支鏡検査でも主として中葉気管支の炎症性変化が認められたので CFX を使用し、解熱、喀痰中菌の消失が認められた。しかし後日気管内吸引物の培養

で少数の結核菌集落を認めたので、気管支結核ならびに混合感染と診断し、効果判定はやや有効とした。

4例全例ともとくに副作用は認められず、臨床検査成績も Table 4 に示すとおり異常は認められなかった。

おわりに

CFX は新しい cephamycin 系抗生物質であり、極めて強い β -lactamase 抵抗性を有しているために、従来の cephalosporin 系抗生物質よりさらに広い抗菌スペクトラムを示し、他剤耐性の *E. coli* にも有効であると報告されている。私達も患者由来の *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*,

Table 3 Clinical effect of CFX in respiratory tract infection

Patients Age, Sex	Diagnosis	Causative organism	Daily dose (gm)	Duration (days)	Response	Side effect
1. S.U. 70 M	Pulmonary abscess	<i>Klebsiella pn.</i> <i>Serratia mar.</i>	2.0×2	7	+	—
2. K.M. 35 M	Bronchiectasis	<i>Klebsiella pn.</i>	2.0×2 (GM)	17	+	—
3. T.N. 51 F	Diff. panbronchiolitis	<i>Klebsiella pn.</i>	2.0×2 (DKB)	14	+	—
4. Y.M. 59 F	Pulm. tuberculosis mixed infection	<i>Staph. aureus</i> <i>Hemophilus parainf.</i>	2.0×2	8	+	—

Table 4 Laboratory findings of patients treated with CFX

		1.S.U.	2.K.M.	3.T.N.	4.Y.M.
Ht	%	B 31.1	39.0	33.4	32.1
		A 32.4	37.5	38.3	31.6
Hb	g/dl	B 10.1	13.4	11.6	11.6
		A 10.8	12.5	13.8	11.0
RBC	10 ⁴ /mm ³	B 364	523	382	369
		A 387	509	439	364
WBC	/mm ³	B 5,600	16,000	4,700	6,700
		A 4,700	9,200	6,200	5,100
S-GOT	i.u.	B 38	14	18	13
		A 36	14	18	24
S-GPT	i.u.	B 49	14	13	6
		A 49	9	11	25
Al-P	i.u.	B 43	61	50	53
		A 53	59	59	41
BUN	mg/dl	B 18	10	10	21
		A 13	9	17	18
Creatinine	mg/dl	B 1.3	1.0	0.9	1.0
		A 1.2	1.1	1.1	0.8

B : Before administration

A : After administration

Proteus vulgaris, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する CFX の抗菌力を検討した結果, *Staphylococcus aureus* に対しては CER, CEZ より劣っているが, *E. coli* に対しては優れた抗菌力が認められ, CEZ 高度耐性を示す菌も含めて 48 株全株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止が認められた。さらに, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* に対しては明らかに CEZ より優れた抗菌力が認められ, *Serratia marcescens* に対してもかなり低濃度で発育阻止を示すものが認められた。しかし *Pseudomonas aeruginosa* に対しては 400 $\mu\text{g/ml}$ でも発育阻止は認められなかった。

CFX 2.0 g を 1~2 時間かけて点滴静注後の血清中濃度最高値は 44~105 $\mu\text{g/ml}$ であり, 本剤の抗菌力から考えて 1 回 2.0 g 使用により, かなりの臨床効果を期待し得るものと考えられた。

臨床観察例はわずか 4 例にすぎないが, 呼吸器感染症患者に 1 回 2.0 g 1 日 2 回点滴静注により使用した結果, 3 例に有効であり, とくに副作用や異常検査値を示すものも認められず, 比較的安全性の高い有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) WALLICK, H. & D. HENDLIN: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: susceptibility studies. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 5(1): 25~32, 1974
- 3) BRUMFITT, 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
- 4) UNE, T. & S. MITSUHASHI: Antimicrobial evaluation of cefoxitin: a new semisynthetic cephamycin. *Arzneim.-Forsch.* 27(1): 89~93, 1977
- 5) 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
- 6) 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFOXITIN

RINZO SOEJIMA, HIROAKI NAOE, TOSHIHARU MATSUSHIMA,
YOSHIHIKO TANO, TAKEHIKO KOBAYASHI and DAISUKE MIZOGUCHI
Division of Respiratory Diseases of Internal Medicine,
Kawasaki Medical School

Laboratory and clinical investigations were performed on cefoxitin (CFX), and the results were obtained as follows;

1) Sensitivity of clinically isolated strains to CFX was tested by the agar plate dilution method, and compared with that of cefazolin, cephaloridine and cephalothin.

The minimum inhibitory concentrations of CFX against 50 strains of *Staphylococci* and 48 strains of *E. coli* were 3.13 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$ and 1.56 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Forty-six out of 50 strains of *Klebsiella pneumoniae* and 49 out of 50 strains of *Proteus* group were inhibited in the range of 3.13 to 25 $\mu\text{g/ml}$ of CFX.

The antibacterial activity of CFX was found superior to that of cefazolin against *E. coli* and *Proteus* groups.

2) Serum concentrations of CFX reached a peak 1 or 2 hours after 2.0 g intravenous infusion, and the levels ranged from 44 to 105 $\mu\text{g/ml}$.

3) Four patients with respiratory tract infections were treated with CFX, and three of them showed an effective clinical result. No side effects were observed in the patients.