

Cefoxitin の基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・玉置公俊・宇塚良夫・鈴木 寛・野口行雄
 羅 士易・永武 毅・井手政利・渡辺貴和雄
 長崎大学熱帯医学研究所臨床部門

Cefoxitin (Sodium 3-carbamoyloxymethyl-7 α -methoxy-7-(2-(2-thienyl)acetamido)-3-cephem-4-carboxylate) (以下 CFX) は、1972年、米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories にて開発された半合成抗生物質で、cephalosporin C に類似した構造をもつ cephamycin C 系の薬剤である。

Cephamycin 系抗生物質の特性はグラム陰性菌および陽性菌由来の β -lactamase に対する強い抵抗性である¹⁾。その一種である cephamycin C 系抗生物質はグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトラムを有するが、グラム陽性菌に対する抗菌力はそれ程強くない。グラム陽性菌に対する抗菌力を改善すべく新たに開発されたものが CFX である²⁾。

このたび私共は CFX の基礎的・臨床的研究を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1. 抗菌力

対象とした細菌は、喀痰定量培養法³⁾⁴⁾により呼吸器感染症患者の喀痰から 10^7 /ml 以上に分離された病原性の明確な *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) 28 株, *Escherichia coli* (*E. coli*) 5 株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 9 株, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 3 株, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 58~63 株である。

対象薬剤は CFX, Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET), Cephalexin (CEX) の 5 薬剤である。

最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法で測定した。それぞれの被検菌に対する使用培地としては *H. influenzae* に 5% 馬消化血液加 BHI 培地, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* に HI 培地, *S. pneumoniae* に 5% 馬血液加 HI 培地を用いた。被検菌は 10^6 /ml の菌液を 1 ユーゼ接種とした。

2. ラット臓器内濃度

Wistar 系ラット雄, 体重約 100 g を一群 3 匹として用いた。CFX 50 mg/kg を尾静脈から静注し, 経時的に脱血屠殺し, 血清, 肺, 肝, 腎の濃度を測定した。肺, 肝, 腎は 3 倍量の 1/15 M PBS (pH 7.2) を加え, Waring blender で磨碎し, 10,000 r.p.m. 30 分間冷凍遠

心機にて遠心し上清を検体とした。検体はいずれも測定まで -20°C に凍結保存した。

検定菌としては *Staphylococcus aureus* MB 2786 (*S. aureus* MB 2786) と *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (*B. subtilis* ATCC 6633) を使用し, 濃度測定法としては薄層カップ法を用いた。濃度測定のための標準曲線は CFX 原末の 1/15 M PBS (pH 7.2) 希釈系で作成した。

3. 臨床症例での検討

対象とした疾患は呼吸器感染症, 敗血症, 尿路感染症であり, 本剤の投与量は 1~2 g/日 で投与法は 1 日 2 回 D.I. (2 時間) あるいは I.V. である。

臨床効果は, 次の基準により判定した。著効は病原菌の消失があり臨床症状の改善が速やかで, 発熱を伴う症例では 48 時間以内に解熱したもの。有効は病原菌の消失があり臨床症状の改善がゆるやかなもの。やや有効は病原菌の消失または減少, あるいは臨床症状の改善のいずれかが認められたもの。無効は病原菌の消失および臨床症状の改善を認めなかったもの。

副作用については, CFX 投与前後の臨床症状と血液検査および血清生化学検査成績について検討した。

II. 成績

1. 抗菌力

Table 1 は MIC の成績を示したものである。*H. influenzae* に対する CFX の MIC は 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ をピークとして 1.56~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布している。これを他剤のピーク値と比較すると, CFX の抗菌力は CET に劣るが, CER とほぼ同じで, CEZ, CEX より優れている。*E. coli* に対する CFX の MIC 分布は CEZ とほぼ同じであるが, CER, CEZ, CET, CEX でみられた 25, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高い MIC を示す株は見られなかった。*K. pneumoniae* に対する CFX の MIC 分布は他剤と比較して大差を認めなかった。*S. marcescens* では CFX の MIC 分布は 12.5~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあったが, 他剤はいずれも耐性を示していた。

S. pneumoniae に対する MIC 分布を Table 2 に示す。CFX の MIC は 0.025~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しており, そのピークは 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。CER のピークは 0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CEZ では 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CEX では 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。この分布は CFX の抗菌力が CEX より二段階高く, CEZ, CER より 3~5 段階低い

Table 1 MICs against respiratory pathogenic organisms

Organisms	No. of strains	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.18	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>H. influenzae</i>	28	CFX				1	4	8	15						
		CER					4	4	14	3	3				
		CEZ					1	1	4	19	3				
		CET				3	5	10	5	5					
		CEX						3	11	12	2				
<i>E. coli</i>	5	CFX					4	1							
		CER							3	1				1	
		CEZ					3	1			1				
		CET								2	1	2			
		CEX							4		1				
<i>K. pneumoniae</i>	9	CFX			1		4	3	1						
		CER			1		3	2	1	1	1				
		CEZ			1	3	2			3					
		CET			1		3	4	1						
		CEX				1	1	4	3						
<i>S. marcescens</i>	3	CFX								1	2				
		CER												3	
		CEZ													3
		CET													3
		CEX													3

Table 2 Susceptibility distribution of *Streptococcus pneumoniae*

Antibiotics	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
		≤ 0.003	0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	≥ 25
CFX	58				1		1	3	6	23	21	1	2		
CER	59	3	1	5	37	9	3	1							
CEZ	63			2*	1	22	31	4	2		1				
CEX	59				2			1	1	3	18	32	2		

* : ≤ 0.013

ものであることを示している。

2. ラット臓器内濃度

Fig. 1 に *S. aureus* MB 2786 と *B. subtilis* ATCC 6633 を用いて作成した CFX の標準曲線を示す。いずれも相関係数0.997~0.998の良い直線関係を示しているが、*S. aureus* MB 2786 の方が阻止円境界は明瞭で、検出感度も2~4倍優れていた。

Fig. 2-a に *S. aureus* MB 2786 を検定菌とした場合の、また Fig. 2-b に *S. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした場合のラット臓器内濃度を示す。いずれの検定菌による臓器内濃度も、静注5分後に最高値を示したが、以後速やかに低下し、60分後には痕跡程度にまで減少した。検定菌による臓器内濃度の差異としては、*S.*

Fig. 1 Standard curve of CFX

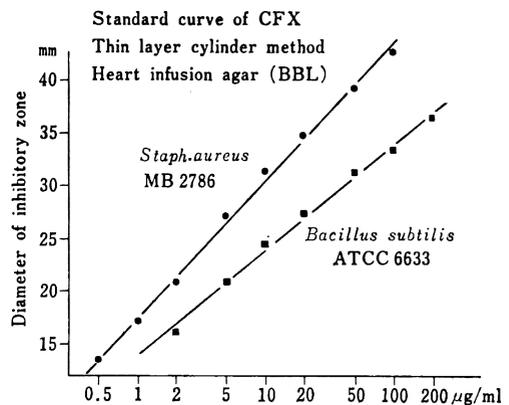


Fig. 2-a Tissue concentrations of CFX in rats
50mg/kg i.v.(n=3)

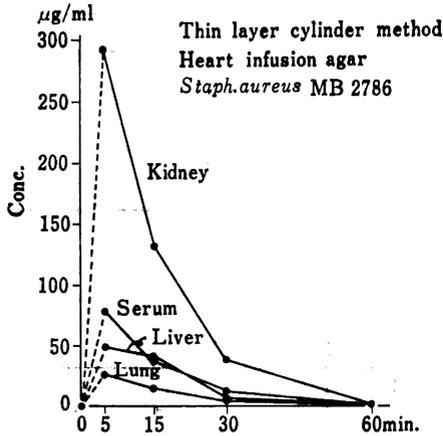
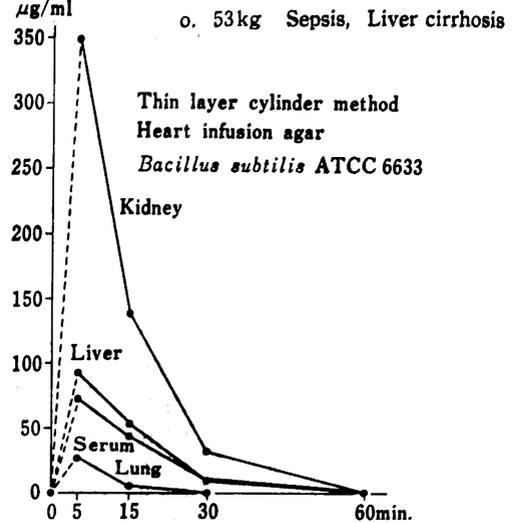


Fig. 2-b Tissue concentrations of CFX in rats
50mg/kg i.v.(n=3)



aureus MB 2786 の場合に肝よりも血清が高く、*B. subtilis* ATCC 6633 の場合には血清よりも肝が高いことであった。

3. 臨床症例での検討

各症例に対する CFX の治療効果は Table 3 に示すとおりである。対象とした疾患数は呼吸器感染症 3 例、敗血症 2 例、尿路感染症 4 例の計 9 疾患であるが、患者数としては、2 名の患者においてそれぞれ呼吸器感染症と尿路感染症、敗血症と尿路感染症の合併がみられたために計 7 名である。

先に述べた臨床効果判定基準により CFX の効果を判定すると、呼吸器感染症 3 例はいずれも有効、敗血症 2 例では著効 1 例、有効 1 例、尿路感染症 4 例では著効 1 例、有効 3 例であった。9 疾患に対する有効以上の有効率は 100% であった。

検討した症例の一部について詳述する。

症例 1 M.K. 53 歳 男 52 kg

この症例は多発性転移を伴った肺癌症例で 7 月上旬より癌転移による神経性の排尿障害のために留置カテーテルを装着していた。7 月中旬より微熱、咳嗽、膿性痰がみられ、呼吸音にて湿性ラ音が聴取された。これらの症状・所見に加えて、7 月 30 日より呼吸困難が出現し、喀痰培養にて *Staphylococcus aureus* が 10^6 /ml に分離された。なお、7 月 29 日の尿培養にても *Proteus vulgaris* が 10^6 /ml に分離されたために、肺癌に伴う呼吸器感染症と尿路感染症の合併であると診断され、CFX 2 g が 1 日 2 回 2 時間で点滴静注された。本剤の投与後 2

日目に呼吸困難の消失とラ音の減少、4 日後に咳嗽、喀痰の減少および喀痰性状の改善がみられ、14 日後の喀痰培養にて *Proteus vulgaris* がみられたものの当初の細菌の消失を認めたので有効と判定した。尿中細菌は本剤の投与 2 日目に消失したので有効と判定した症例である。

症例 5 T.S. 41 歳 男 53 kg

Fig. 3 は臨床経過を示したものである。本症例は肝硬変の診断のもとに入院加療中の症例であるが、6 月 2 日に悪寒戦慄を伴って 37.7°C の発熱、6 月 3 日には 39.8°C の発熱を認めた。同日の静脈血培養にて *E. coli* が検出されたために敗血症の診断がなされ、本剤 2 g が 1 日 2 回、2 時間で点滴静注された。投与開始後 4 日目に解熱し、6 日目の血液培養にて菌の陰性化がみられたので有効と判定した。

副作用について

全症例において発疹をはじめとした自覚的異常症状および所見は認められなかった。Table 4 は本剤投与前後の血液検査および血清生化学的検査成績の一部を示したものである。対象とした 9 疾患 7 名の患者でみられた異常成績は症例 2 における GOT、GPT の軽度上昇、症例 6 における軽度の白血球減少である。これらの異常値は本剤の投与中止後速やかに改善した。Al-P、BUN、クレアチニンについては投与後注目すべき上昇を示した症例はみられなかった。ただし、症例 3 の投与後の BUN、クレアチニン、症例 4 の投与前後の BUN、クレアチニン、症例 6 の投与前後のクレアチニンは検査されていない。

Table 3 Clinical results of cefoxitin

No.	Case		Diagnosis	Underlying problems	Causative organisms		Dosage	Effect	Side effect
	Name	Sex			Before	After			
1	M. K. 53y.o.	M	Respiratory infection U. T. I.	Lung cancer Indwelling catheter	<i>S. aureus</i> 10 ⁶ /ml (purulent) <i>P. vulgaris</i> 10 ⁶ /ml	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁵ /ml (mucopurulent) (-)	(2g×2)×22days Instillation	Good Good	(-)
2	E. Y. 73y.o.	M	Bronchiectasis		Mixed infection (purulent)	Sputum (-)	(2g×2)×10days Instillation	Good	GOT ↑ GPT ↑
3	H. H. 73y.o.	M	Chronic bronchitis	CPE	Mixed infection (purulent)	Mixed infection (mucopurulent)	(2g×2)×6days Instillation	Good	(-)
4	M. O. 46y.o.	F	Sepsis Acute cystitis	Acute hepatitis (Relieved) Simple goiter	<i>Strept. sp.</i> (blood) † <i>Coryne.</i> 10 ⁵ /ml	(-) (-)	(1g×2)×5days Instillation	Excellent Excellent	(-)
5	T. S. 41y.o.	M	Sepsis	Liver cirrhosis	<i>E. coli</i> (blood) ††	(-)	(2g×2)×5days Instillation	Good	(-)
6	C. K. 77y.o.	F	Acute pyelonephritis	Dementia senilis	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	(-)	(1g×2)×32days i. v.	Good	WBC ↓
7	M. H. 73y.o.	F	Chronic cystitis	Pulmonary fibrosis	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷ /ml	(-)	(1g×2)×9days i. v.	Good	(-)

Fig. 3 T.S. 41y.o. 53kg Sepsis, Liver cirrhosis

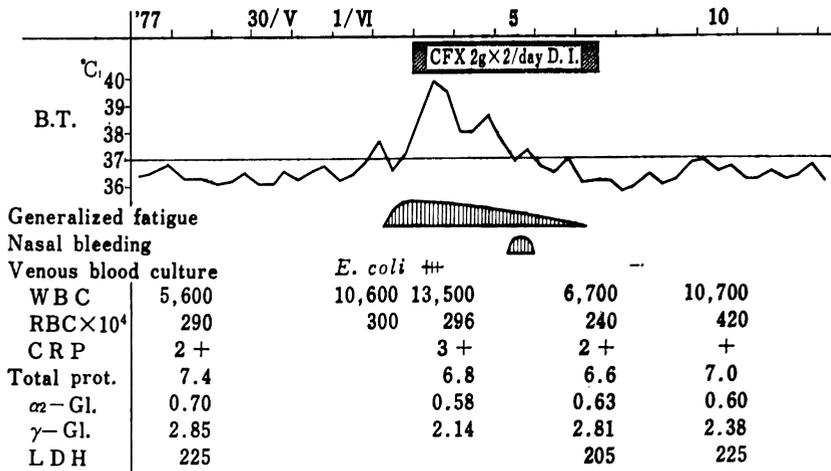


Table 4 Laboratory findings

Case No.	RBC (×10 ⁴ /mm ³)		WBC (/mm ³)		GOT (u)		GPT (u)		Al-P (u)		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	329	334	7,700	8,600	29	23	20	19	20	14.2	16	19	0.9	0.7
2	367	371	6,900	6,200	24	42	19	52	9.2	9.2	16	15	0.8	1.0
3	475	478	7,000	5,600	60	44	52	44	6.5	4.5	30	/	1.2	/
4	440	440	8,000	9,400	22	16	20	12	5.5	5.5	/	/	/	/
5	300	240	13,500	6,700	95	40	48	24	10.5	6.5	11	10.4	1.0	1.0
6	385	391	10,300	3,200	18	20	13	12	5.1	5.9	19	16	/	/
7	452	430	16,700	12,000	30	23	17	15	4.7	4.3	25	27	1.0	1.0

III. 考 察

CFX の特性は cephem 環 7α 位の methoxy 基による強度の β-lactamase 抵抗性を有することである¹⁾。WALLICK らは、本剤は cephalosporin に一般的に耐性を示すインドール陽性 *Proteus*, *Serratia* に対して高い抗菌力を示すこと、また cephalosporin 耐性の *E. coli*, *Proteus mirabilis* に対しても高い抗菌力を示すこと、cephalosporin 感受性の *E. coli*, *Klebsiella* に対してはより高い抗菌力をもつことを指摘している²⁾。

私共が対象としたグラム陰性菌は *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* であった。CFX と他剤との抗菌力の比較成績で CFX が他剤より高い抗菌力を示したのは *E. coli* および *S. marcescens* に対

してであり、*K. pneumoniae* および *H. influenzae* に対しては明確な抗菌力の差を示さなかった。これらの成績を WALLICK らの指摘と比較すると、*E. coli*, *Serratia* については同様のものであった。しかし *Klebsiella* に対する成績は指摘と異なっていた。これについては私共の検索した *K. pneumoniae* の株数が少数であったので、今後株数を増して検討を行う必要がある。

対象としたグラム陽性菌は *S. pneumoniae* である。*S. pneumoniae* に対する本剤の抗菌力は CER, CEZ に比して明らかに低いものであったが、CFX の抗菌力そのものはそれ程低くないので臨床応用は可能であると考えられる。

ラットを用いた臓器内濃度測定では、静注 5 分後に最

高濃度を示し60分後には各臓器にほとんど認められていないことから、その排泄はきわめて速いと考えられる。従って臨床において本剤を使用する場合、その投与方法、投与量、投与回数に留意する必要がある。

一方、各臓器内濃度から CFX は大部分尿中へ、一部分胆汁中へ排泄されるものと推察されるので、特に尿路感染症に対する効果が期待できると考えられる。

臨床治験として、本剤を呼吸器感染症、敗血症、尿路感染症の計9例に投与し、全例に著効ないし有効の結果を得た。副作用としては1症例に GOT, GPT の軽度上昇、1症例に軽度の白血球減少を認めたが、いずれも投与中止後回復した。なお、急性肝炎の治癒直後に敗血症と尿路感染症を合併した症例ならびに基礎疾患として肝硬変症を有する患者が敗血症を合併した症例に本剤を投与したが、肝機能をはじめとした特記すべき異常を認めなかった。従って本剤はかなり安全性の高い薬剤であると考えられる。

総 括

Cefoxitin (CFX) について基礎的・臨床的検討を行った結果を得た。

1. 本剤の臨床分離病原細菌に対する抗菌力については次の成績であった。

- 1) *E. coli* に対する CFX の抗菌力は CEZ とほぼ同じで CER, CET, CEX よりも優れていた。
- 2) *S. marcescens* に対する抗菌力は CER, CEZ, CET, CEX よりも明らかに高いものであった。
- 3) *K. pneumoniae* に対する抗菌力は CFX, CER, CEZ, CET, CEX の間に大差を認めなかった。
- 4) *S. pneumoniae* に対する抗菌力は CEX より高く、CER, CEZ より低いものであったが、本剤の MIC

のピークは 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあった。

5) *H. influenzae* に対する本剤の MIC のピークは 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあり、CER, CEZ, CET, CEX の抗菌力と差を認めなかった。

2. 本剤の静注法によるラット臓器内濃度は、投与5分後に腎、肝、血清、肺において最高値を示し、投与60分後には痕跡程度にまで減少し、排泄は極めて速やかであった。

3. 呼吸器感染症3例、敗血症2例、尿路感染症4例の計9疾患に対して本剤を投与し100%の有効率を得た。

4. 対象とした9疾患7名の患者における副作用としては1例に GOT, GPT の軽度上昇、1例に白血球の軽度減少を認めたが、いずれも投与中止後速やかに改善した。なお、感染症に対する治療の必要上、本剤を急性肝炎治癒直後の患者および肝硬変症患者に投与したが、いずれの症例においても悪化はみられなかった。

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 & Chemoth.* 5: 38~48, 1974
- 2) WALLICK, H. & D. HENDLIN: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: susceptibility studies. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 5: 25~32, 1974
- 3) 松本慶蔵, 荒井澄夫, 横山絃一, 西岡きよ, 中村隆: 呼吸器感染症の臨床病理学的診断 (3), 材料採取上の問題点. *臨床病理* 19: 248~253, 1971
- 4) 西岡きよ, 助川善兵衛, 渡辺貴和雄, 宇塚良夫, 松本慶蔵: 呼吸器感染症の起炎菌検索に関する検討, 第1報, 喀痰定量培養法. *臨床検査* 17: 1007~1009, 1974

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFOXITIN

KEIZO MATSUMOTO, KIMITOSHI TAMAKI, YOSHIO UZUKA,
HIROSHI SUZUKI, YUKIO NOGUCHI, RHA SHIEKI,
TSUYOSHI NAGATAKE, MASATOSHI IDE and KIWAO WATANABE
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical
Medicine, Nagasaki University

Laboratory and clinical studies on cefoxitin (CFX) were performed, and the following results were obtained;

1. The antibacterial activity of CFX against clinically isolated respiratory pathogens was as follows.
 - 1) Against *E. coli*, the antibacterial activity of CFX was approximately the same as that of cefazolin (CEZ), and it was superior to those of cephaloridine (CER), cephalothin (CET) and cephalixin (CEX).
 - 2) Against *Serratia marcescens*, the antibacterial activity of CFX was definitely higher than those of CER, CEZ, CET and CEX.
 - 3) Against *Klebsiella pneumoniae*, no remarkable difference was observed among the antibacterial activities of CFX, CER, CEZ, CET and CEX.
 - 4) Against *Streptococcus pneumoniae*, the antibacterial activity of CFX was higher than that of CEX, and it was less than those of CER and CEZ. The peak MIC value of CFX was 0.78 $\mu\text{g/ml}$.
 - 5) The peak MIC value of CFX against *Haemophilus influenzae* was 12.5 $\mu\text{g/ml}$, and the antibacterial activity of CFX differed little from those of CER, CEZ, CET and CEX.
2. The tissue concentration of CFX in rats, to which CFX was administered intravenously, revealed the highest value five minutes after the injection in the kidney, liver, serum and lungs, and it decreased to a level of almost null sixty minutes after the injection. It is presumed, thus, that the excretion rate of CFX is very rapid.
3. CFX was administered to nine cases in total consisting of three cases of respiratory infection, two cases of sepsis and four cases of urinary tract infection, and it exhibited a good therapeutic effect in all cases.
4. Side effects of CFX in nine infections of seven patients were studied; slight elevation of GOT and GPT was observed in one case, and a slight decrease of WBC was noted in other case. However, both of the abnormalities returned to normal shortly after the cessation of CFX administration. CFX was administered for the treatment of infection to a patient who had been relieved from acute hepatitis just before the medication and to a patient who had liver cirrhosis as an underlying disorder, no undesirable effects were observed in either of these patients.