

外科領域における Cefoxitin の基礎的、臨床的検討

柴田清人・由良二郎・品川長夫・鈴木一也

土井孝司・高岡哲郎・石川 周

名古屋市立大学医学部第1外科

Cefoxitin (CFX) は1972年、米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories により開発された、最初の cephamycin 系抗生剤である。CFX は、cephem 環 7 α -位にメトキシ基をもつため、他に例をみない強い β -lactamase 抵抗性が付与され、抗菌スペクトラムが拡がり、*Serratia*、インドール陽性 *Proteus*、*Bacteroides fragilis* をその範囲内に収めたこと、および他剤耐性の *E. coli* などに有効であることを特徴としている¹⁾⁴⁾。

今回、我々は、CFX について、外科的感染症から分離した、病原性ブドウ球菌、大腸菌に対する抗菌力、および家兎を用いて血中濃度、胆汁中濃度について実験的検討を加えるとともに、外科感染症に対する本剤の臨床使用成績について検討を行なったので報告する。なお、本研究は昭和51年8月から52年6月に実施した。

I. 抗 菌 力

外科的感染症病巣から分離した、黄色ブドウ球菌 23 株、大腸菌 27 株について、化学療法学会標準法に従って CFX に対する最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定し、Cefazolin (以下 CEZ) のそれと比較検討した。

黄色ブドウ球菌 23 株については、原液接種での MIC のピークは、CFX で 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、CEZ で 0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、

100倍希釈では、CFX で 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、CEZ で 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となっており、明らかに CEZ のほうが優れた抗菌力を示した (Fig. 1)。CFX と CEZ に対する感受性の相関関係をみると Fig. 2 のとおりである。すなわち原液、100倍希釈ともに、CFX は CEZ に比べ 2~3 段階程度劣っているようであった。

大腸菌 27 株については、Fig. 3 のとおり原液接種での MIC のピークは、CFX、CEZ ともに 6.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、かつ100倍希釈でも、CFX、CEZ は 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と両剤はほぼ同程度のピークを示していた。しかし CEZ において MIC の高い株がやや多く認められたのに対し、CFX には認められなかった。CFX と CEZ に対する感受性の相関関係は Fig. 4 のとおりであり、原液接種において、CEZ に対して 25~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を示す株においても、CFX はそれより小さい 3.2~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を示していた。

II. 家兎における血中濃度、胆汁中濃度

正常白色家兎 (体重 2.4~2.6 kg) に、本剤を 20 mg/kg、1 回筋肉内投与し、経時的に、血中濃度、胆汁中濃度を測定した。測定方法は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層カップ法で行なった。Standard

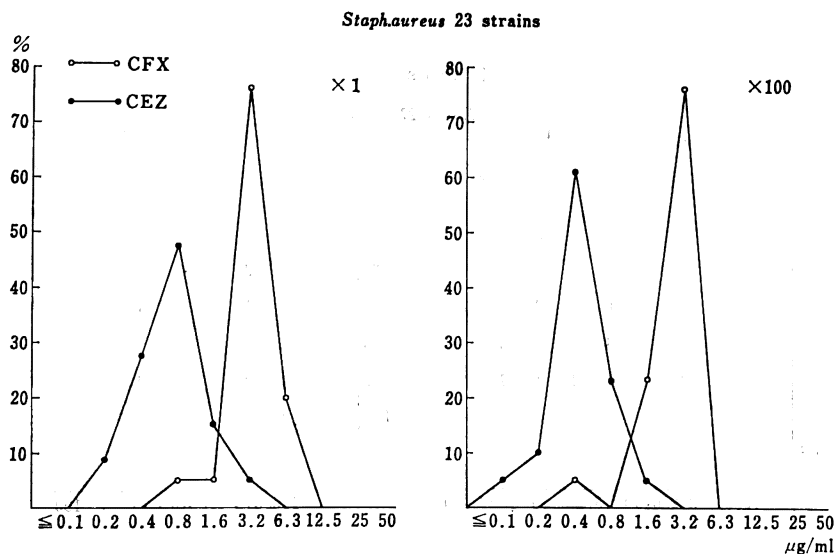
Fig. 1 *In vitro* activity of CFX against *Staph. aureus*

Fig. 2 Cross resistance

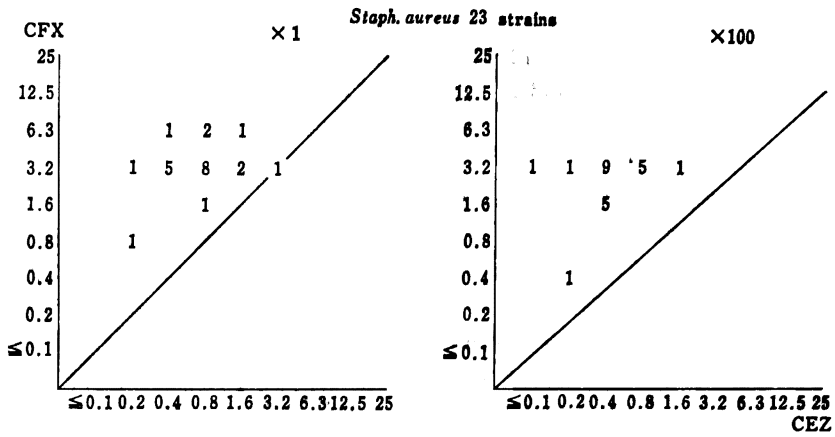


Fig. 3 *In vitro* activity of CFX against *E. coli*

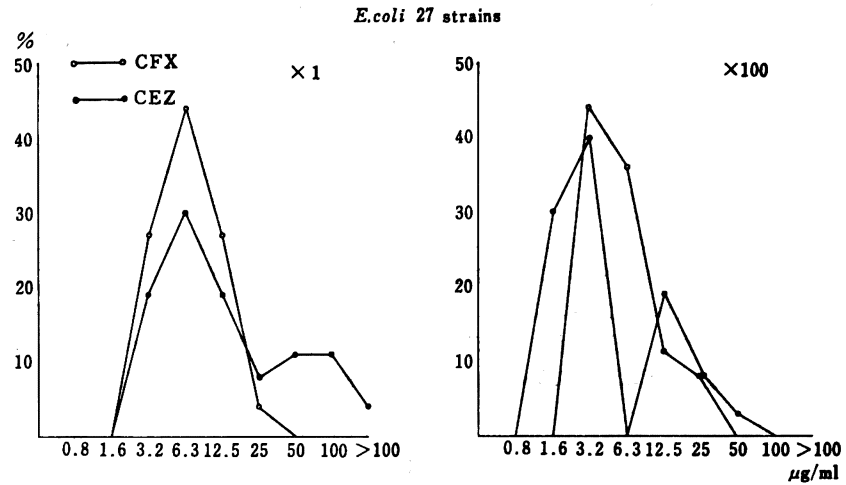
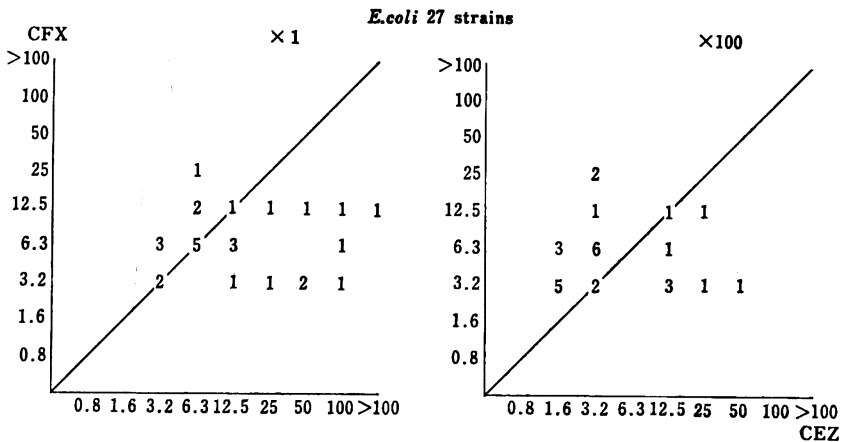


Fig. 4 Cross resistance



は、血中濃度の場合、pH7.0 phosphate buffer, 胆汁中濃度の場合、ブールした家兔胆汁 pH8.4 で行なった。

血中濃度は、Table 1, Fig. 5 に示すように、3例ともそのピークは、投与30分後にみられ、3例平均では、投与30分後に 15.5 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後には 9.0 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後には 2.8 $\mu\text{g/ml}$ となっており、4時間以後では測定不能であった。これは、検定菌を *Bacillus subtilis* としたため、低濃度の検出が困難であったためと思われる。

胆汁中濃度は、Table 2, Fig. 5 のとおり、3例中2例に投与後0~1時間に、1例に2~3時間にピークを示しており、また胆汁排泄量も、Fig. 6のとおり、3例平均で、0~1時間に 135.7 μg と投与後0~1時間に、総排泄量のはほぼ半分が排泄されている。胆汁中回収率も0~6時間で0.33~0.76%であり、他の cephalosporin 系とはほぼ同程度の胆汁中移行を示していた。

III. 臨床使用成績

外科感染症6例に CFX を使用し、臨床効果を検討した (Table 3)。

症例1は、56歳、♀、直腸癌術後膀胱炎であり、本

剤を1日1回、2g、one shot 静注で9日間使用した。投与前、尿中から *Acinetobacter* が証明され、投与後9日目においても、尿中細菌は消失しなかったが、投与後5日目から排尿痛といった臨床症状が消失し有効と判定した。症例2は、22歳、♂、肛門周囲膿瘍で、切開排膿を施行するとともに、本剤を1日1回、2g、one shot 静注で7日間使用した。膿から *E. coli* が証明され、感受性は CET (++)、CEZ (++) であった。投与後7日目には、疼痛、熱感、圧痛といった臨床症状はほとんど消

Table 1 Serum levels of CFX in rabbits (n=3) 20mg/kg I.M.

		hrs	1/2	1	2	4	6
No. 1	2.4kg		11.3	7.1	—	—	—
2	2.5kg		18.5	5.3	—	—	—
3	2.6kg		16.6	14.5	8.4	—	—
mean			15.5	9.0	2.8	—	—

$\mu\text{g/ml}$

Table 2 Bile levels of CFX in rabbits (n=3) 20mg/kg I.M.

hrs		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	0-6
No. 1	$\mu\text{g/ml}$	24.5	5.9	6.5	2.6	—	—	225.4 μg
	μg	156.8	28.3	28.6	11.7	—	—	0.47%
2	$\mu\text{g/ml}$	17.0	2.8	1.6	1.5	—	—	164.8 μg
	μg	122.4	19.5	10.6	12.5	—	—	0.33%
3	$\mu\text{g/ml}$	16.0	14.3	17.3	6.0	2.4	2.0	394.9 μg
	μg	128.0	113.0	88.2	37.8	16.3	11.6	0.76%

Fig. 5 Serum and bile levels of CFX in rabbits (n=3) 20mg/kg I.M.

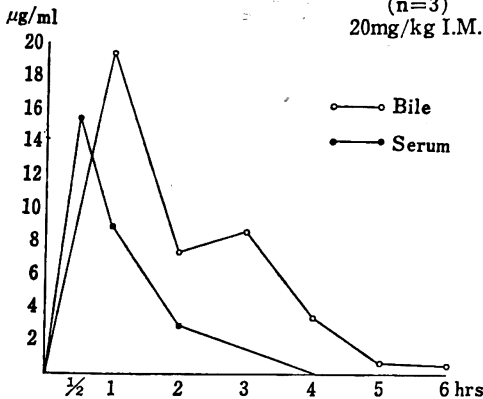


Fig. 6 Excretion of CFX in bile in rabbits (n=3)

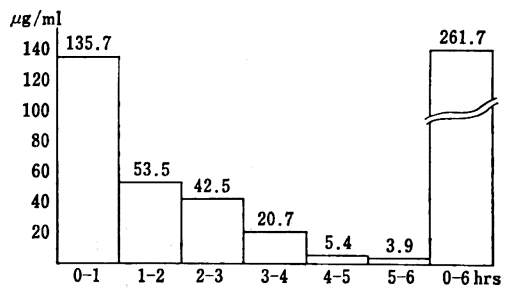


Table 3 Clinical results with CFX

No.	Sex	Age	Disease	Organism	Dose/day	Days	Side effect	Response	Remarks
1	♀	56	Cystitis after operation of rectum cancer	<i>Acinetobacter</i>	2 g × 1 (I.V.)	9	(-)	Effective	
2	♂	22	Perirectal abscess	<i>E. coli</i>	2 g × 1 (I.V.)	7	(-)	Effective	Incision
3	♂	59	Wound infection after operation of colon cancer	<i>Proteus</i>	2 g × 2 (D.I.)	7	(-)	Remarkably effective	Incision CET (-)
4	♂	64	Perforative peritonitis (appendicitis)	<i>E. coli</i>	2 g × 2 (D.I.)	7	(-)	Effective	Operation Drainage
5	♂	62	Bile duct infection Bile duct cancer	(-)	2 g × 3 (D.I.)	5	(-)	Ineffective	CBPC AKM Not effective
6	♀	27	Pneumonia after operation of heart disease	<i>Str. viridans</i>	2 g × 2 (I.V.)	7	(-)	Slightly effective	CEZ } DKB } Not effective CBPC }

失し、有効と判定した。症例3は、59歳、♂、結腸癌術後創感染で、切開を加えるとともに、本剤2gを1日2回点滴静注で、7日間使用した。本症例は、CFX使用前CET1日6g投与されていたが、無効であり、本剤投与に変更、ならびに創を開放することにより、著明な効果が認められ、著効と判定した。なお、創部膿から *Proteus* が検出されており、感受性はCET(-)、CEZ(+)であった。症例4は、64歳、♂、虫垂穿孔性腹膜炎で、虫垂切除、腹腔ドレナージを施行し、本剤2gを1日2回、点滴静注で7日間使用した。術中腹水から、*E. coli* が証明され、感受性はCET(≡)、CEZ(≡)であったが、投与後5日目から、排膿消失し、細菌陰性となり、有効と判定した。症例5は、62歳、♂、胆道癌で、手術不能であり、熱発等胆道感染を併発したものである。CBPCとAKMの併用療法で効果が得られなかったため、本剤2gを、1日3回、点滴静注で5日間使用したが、38.5°C台の熱発が継続し無効と判定した。症例6は、27歳、♀、開心術後、肺炎を併発したものであるが、本剤2gを、1日2回 one shot 静注で7日間使用したところ、投与後5日目頃から、解熱傾向がみられ、やや有効と判定した。

以上から、使用6症例のうち、著効1例、有効3例、やや有効1例、無効1例であった。

副作用はとくに認められず、また臨床検査値への影響もとくに認められなかった。

結 語

1. 抗 菌 力

外科病巣から分離した黄色ブドウ球菌、大腸菌に対する抗菌力をCEZと比較検討を行なったところ、黄色ブ

ドウ球菌に対しては、CEZのほうが、大腸菌に対してはCFXのほうが良好な結果が得られた。

2. 吸 収、排 泄

家兎を用いた実験で血中濃度、胆汁中濃度を測定したところ、血中濃度は、投与30分後に平均15.5 μg/mlと、胆汁中濃度は、投与1時間後に平均19.2 μg/mlとピークを示し、胆汁中濃度のほうがやや高値を示していた。また、胆汁中回収率は0.33~0.76%であり、胆汁中移行は、他のcephalosporin系抗生剤とはほぼ同様の結果を得られた。

3. 臨 床 使 用 成 績

外科的感染症6例に使用したが、著効1例、有効3例、やや有効1例、無効1例であった。副作用、ならびに、臨床諸検査値への影響も、とくに認められなかった。

文 献

- 1) WALLICK, H. & D. HENDLIN: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: susceptibility studies. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 5: 25~32, 1974
- 2) MILLER, A.K.; E. CELOZZI, Y. KONG, B.A. PELACK, D. HENDLIN & E. O. STAPLEY: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: *in vivo* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 5: 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: 38~48, 1974
- 4) 第25回日本化学療法学会総会, シンポジウムIV, Cefoxitin. 岐阜, 1977

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF CEFOXITIN IN THE FIELD OF SURGERY

KIYOHITO SHIBATA, JIRO URA, NAGAO SHINAGAWA, ICHIYA SUZUKI,
TAKASHI DOI, TETSURO TAKAOKA and SHU ISHIKAWA

First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine

1. The antimicrobial activity of cefoxitin was measured against clinically isolated strains of *Staphylococcus aureus* and *E. coli* and compared with CEZ. Cefoxitin exhibited a lower activity against the former, while the drug was superior to CEZ against the latter.

2. The bile concentration of cefoxitin, in the rabbit, was higher than in serum 1 hour after I.M. injection of 20 mg/kg dose. The recovery rate of cefoxitin in bile within 6 hours was 0.33~0.76%, similar to that of other cephalosporins.

3. Six patients were treated clinically with cefoxitin, and resulted in an excellent response in 1, good in 3, fair in 1, and poor in 1. No side effects and adverse findings were observed.