

外科領域における Cefoxitin の臨床的検討

高見 博・石引久弥・相川直樹・阿部令彦

慶応大学医学部外科学教室

Cefoxitin (以下 CFX) は cephamycin 系抗生物質で β -lactam 環に methoxy 基をもち、 β -lactamase 抵抗性が強力なために従来の cephalosporin 剤にくらべ、抗菌スペクトルが広まり、さらにグラム陰性桿菌中、*E. coli*, *Klebsiella*, インドール陽性 *Proteus*, *Serratia* や嫌気性 *Bacteroides fragilis* などにくれた抗菌力を示すことが報告されている。本剤は Merck Sharp & Dohme Research Laboratories での開発後、臨床検討が行なわれているが、低毒性で重篤な副作用は認められていない¹⁾²⁾。

我々は一般消化器外科領域の感染症および術後感染症予防に CFX を使用し、その臨床効果、副作用を中心に検討したので報告する。

I. 対象症例と臨床検討法

1976年12月より1977年6月までに入院加療を行なったもののうち13例を対象とした。年齢は19歳より74歳にわたり、男子8例、女子5例であった。外科的感染症としてはイレウス-腸管壊死による急性化膿性腹膜炎1例、胃癌術後腹腔内膿瘍2例、直腸癌術後会陰部皮下膿瘍1例、肛門膿瘍1例の計5例、術後感染予防を目的とした8例である (Table 1, 2)。

CFX 投与は1日量として4.0~8.0gであるが、2.0g \times 2, 2.0g \times 3, 3.0g \times 2, 4.0g \times 2の4種の投与パターンを行なった。投与経路は one-shot 静注 (1g/5% 糖液 10ml) あるいは点滴静注 (1g/5% 糖液 50ml) をとった。投与期間は3~15日、総投与量は12~90gであった。臨床効果は外科的処置の有無にかかわらず、本剤投与開始後3日以内に感染症に関する自覚的症狀、所見の改善のみられたものを有効 (good), 同症状、所見の改善に4日以上を要したものをやや有効 (fair), 同症状、所見が本剤投与中不変または増悪したものを無効 (poor) とした。また、細菌学的効果の検討のため、膿、滲出液、ドレーンの菌検索とディスク法による CER その他抗生剤に対する感受性を測定した。

副作用の検討として、CFX 投与中、投与後の臨床所見の観察と末梢血による血液、肝機能、腎機能の変動を検索した。

II. 臨床効果

感染症症例5例中有効2例 (症例3, 5), やや有効1例 (症例1), 無効2例 (症例2, 4) で本剤投与で臨床効果をえたものは2/5であった。

症例3は19歳、女子で初診13日前から肛門部の疼痛、腫脹と38°Cに及ぶ発熱があり、CEX 投与を受けたが、症状改善せず、当科を受診した。初診時、2~7時にわたる肛門部の波動を触れたので腰麻下に切開、排膿を行ない、CFX, 2g \times 2/日静注を開始した。切開翌日より解熱し、膿も次第に減少、6日間の CFX 投与後、白血球も9900から6300と正常化し、本剤の効果は有効と判定した。なお膿より CER 感受性をそれぞれ示す α -hemolytic *Strept.*, *E. coli*, *Proteus vulgaris* を証明している。

症例5は52歳、男子の直腸癌 MILES 手術後の会陰部皮下膿瘍であるが、生食水洗滌とドレナージュをはかり、CFX 2g \times 3/日投与を行い、SBPC 5g \times 2/日の併用を加えた。膿瘍より CER 感受性 *E. coli*, CER 耐性 *Enterobacter*, *Klebsiella* が分離されたが、本剤投与後 *E. coli*, *Klebsiella* は消失し、膿性滲出液の漿液化と減少がみられ、炎症症状の改善が見られた。

症例1は67歳男子で6カ月前、胃癌手術をうけ経過良好であったが、絞扼性イレウスとなり、回腸末端約50cmの小腸壊死を併発する汎発性急性化膿性腹膜炎を発生した。壊死腸管切除-端端吻合、腸管内容除去、腹腔内生食水大量洗滌を行ない、ドレーン留置し閉腹した。術後から CFX 3g \times 2/日静注と DKB 200mg \times 2/日筋注を開始した。術後15日間 CFX 投与を行なったが、解熱は不十分で、白血球数も正常化がおくれ、腹腔内残存膿瘍が疑われた。しかし、腹部所見、全身状態の改善がみられたのでやや有効と判定した。本症例では開腹時、膿性腹水から *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus* が分離され、経口摂取可能となったため CFX より ABPC 2g/日経口投与に変更した後にも、ダグラス窩ドレーンから *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Klebsiella* が証明されている (Fig. 1)。

症例2は56歳、男子で胃癌のため胃全別、脾臓併切除を行い、CET, SBPC 投与を行なったが、38°C以上の発熱が持続したため CFX 2g \times 2/日静注、DKB 200mg \times 2/日筋注に変更した。食道空腸吻合部の縫合不全から左横隔膜下膿瘍を形成したため排膿処置を加え、高カロリー静脈栄養も施行した。膿から *E. coli*, *Enterococcus*, *Serratia*, *Bacteroides* がまず分離され、その後 CFX 投与中に *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Prot. vulgaris* が加わっており、静脈血からの *Bacteroides* は

Table 1 Clinical effects of CFX in surgical patients

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Clinically isolated organisms	Sensitivity to CER (disc)	CFX			Combined antibiotics	Clinical effect	Side effect	Remarks
					Daily dose (g)	Duration (d)	Total dose (g)				
1	67 ♂	Acute peritonitis (postop. ileus)	<i>Enterococcus E. coli Klebsiella</i>	+ +++ —	3.0×2 I.V.	15	90	DKB 200mg×2	Fair	None	Diabetes mellitus
2	56 ♂	Intraabdominal abscess with septicemia (gastric ca. post-op.)	<i>Enterococcus E. coli Serratia Bacteroides frag.</i>	+ +++ — —	2.0×2 I.V.	7	28	DKB 200mg×2	Poor	Increased GOT, GPT, LDH, Al-P	
3	19 ♀	Perianal abscess	<i>α-hemo. Strept. E. coli Prot. vulgaris.</i>	+++ ++ ++	2.0×2 I.V.	6	12	none	Good	None	Incision
4	74 ♀	Intraabdominal abscess (gastric ca. post-op.)	<i>Enterococcus E. coli Prot. mirabilis Pseudomonas</i>	+ ++ ++ —	3.0×2 D.I.	5	30	SBPC 5 g × 2	Poor	None	
5	52 ♂	Perineal abscess (rectum ca. post-op.)	<i>E. coli Enterobacter Klebsiella</i>	+++ + —	2.0×3 I.V.	6	36	SBPC 5 g × 2	Good	None	

Table 2 Clinical effects of CFX in surgical patients

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Clinically isolated organisms (source)	Sensitivity to CER (disc)	CFX			Combined antibiotics	Clinical effect	Side effect	Remarks
					Daily dose (g)	Duration (d)	Total dose (g)				
6	56 ♂	Postoperative prophylaxy (gastric ca.)	(drain) <i>Staph. aur.</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	++ ++ ++	4.0×2 I.V.	7	56	ABPC 2 g × 2	Good	None	
7	54 ♂	Postoperative prophylaxy (gastric ca.)	(drain) <i>E. coli</i> <i>Prot. vulg.</i> <i>Enterobacter.</i>	++ — —	2.0×2 I.V.	3	12	Ticarcillin 3 g × 2	Fair	Increased GOT	MMC OP.D 20mg IPOD 10mg
8	26 ♂	Postoperative prophylaxy (cholelithiasis)	(drain) <i>Staph. epid.</i> <i>Klebsiella</i> <i>Prot. vulg.</i>	++ + ++	2.0×3 I.V.	7	42	None	Good	None	
9	57 ♂	Postoperative prophylaxy (rectum ca.)	(drain) <i>Enterococcus</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	— + ++	3.0×2 D.I.	8	48	SBPC 5 g × 2	Poor	Increased GOT, GPT, Eos.	Wound infection
10	53 ♀	Postoperative prophylaxy (breast ca.)			2.0×3 I.V.	4	24	None	Good	None	
11	68 ♀	Postoperative prophylaxy (breast ca.)			2.0×3 I.V.	4	24	None	Good	None	
12	24 ♂	Postoperative prophylaxy (acute appendicitis)			2.0×3 I.V.	3	18	None	Good	None	
13	43 ♀	Postoperative prophylaxy (choledo- chololithiasis)	(drain) <i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> <i>Klebsiella</i>	++ +++ ++	3.0×2 D.I.	7	42	ABPC 2 g × 2	Good	None	

CFX 投与中消失し、*Klebsiella* が検出されている。本症例では膿瘍の排膿が効果的でなかった点も考慮しなければならないが、CP 投与に変更してからの臨床経過、細菌学的検索からみて、CFX の投与効果は認められなかったと考えている (Fig. 2)。

術後感染予防を目的として CFX を投与したものは胃癌根治手術、乳癌根治手術、胆石症胆摘術各 2 例、直腸癌 Miles 手術、虫垂切除術各 1 例、計 8 例であった。消化器手術のうち虫垂切除例を除く 5 例では腹腔内に留置したドレーンから菌検索が行われた。CFX は術直後から投与されたが、臨床経過、ドレーンからの排出菌の持続から、胃癌 (症例 7)、と直腸癌 (症例 9) 術後の 2 例には、臨床効果が乏しいか、なかったものと思われた。

全 13 症例中、細菌学的検索が行われた 10 例において、起炎菌ないし汚染菌と考えられる臨床分離菌菌種と臨床効果との関連をみると、多種菌種による混合感染が全例に認められ、判断はむずかしいが、有効例の頻度は

Table 3 Relationship between clinical isolates and clinical effects

Clinically isolated organisms	No. of cases	Clinical effect		
		Good	Fair	Poor
<i>Enterococcus</i>	5	1	1	3
<i>E. coli</i>	9	4	2	3
<i>Klebsiella</i>	6	4	1	1
<i>Proteus</i> spp.	4	2	1	1

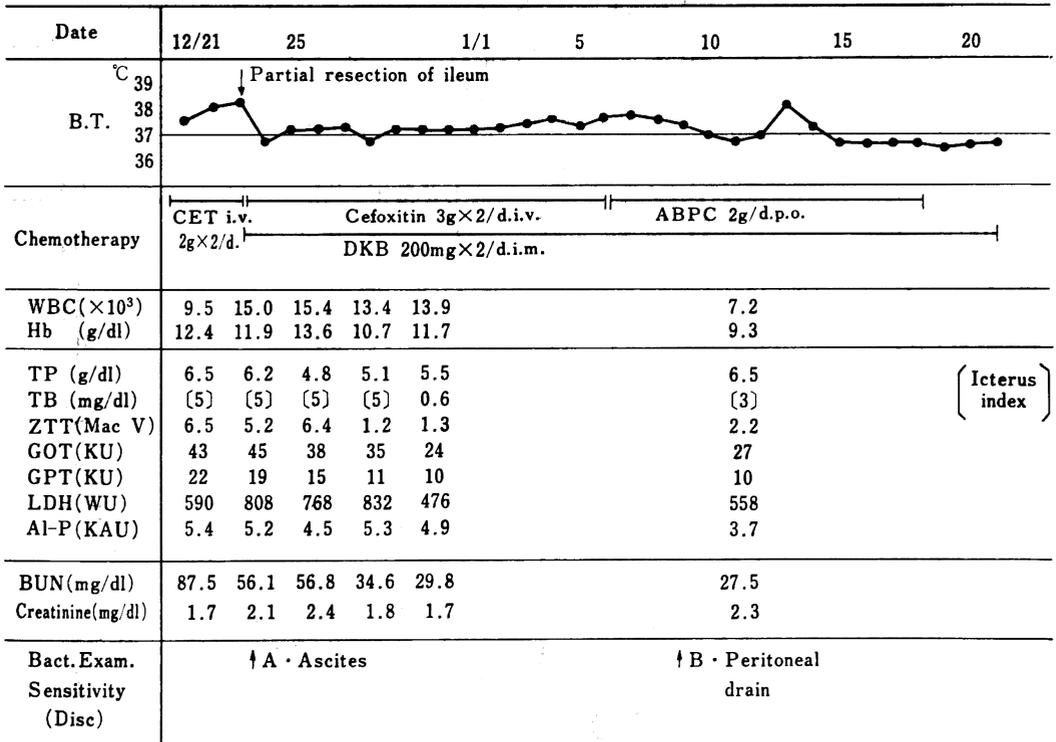
Enterococcus で 1/5, *E. coli* で 4/9, *Klebsiella* で 4/6, *Proteus* で 2/4 となった (Table 3)。

CFX 1 回投与量、1 日投与回数と臨床効果の関連をみると 2g × 3/日は 5 例で全例有効だったのにくらべ、2g × 2/日、3g × 2/日の効果は低いように思われた。投与日数とはとくに関連はなかった。

III. 副作用

CFX 投与は 4 ~ 8 g/日、3 ~ 15 日間、12 ~ 90 g にわたったが、投与血管の血栓、静脈炎、血管痛は認められ

Fig. 1 Case 1 67y. m. Acute peritonitis with strangulation ileus



* A Ascites: *E. coli*; CER, CBPC, KM, GM, CP, TC (##), ABPC (+), *Kleb.*; KM, GM, TC, CP (+) ABPC, CBPC (-), *Enterococcus*; ABPC (##), PCG (+), CER, GM, KM, LCM (-)
 * B Peritoneal drain: *Enterobact.*; SM, CP (##), LCM, TC (+), ABPC, CBPC CER (-), *Enterococcus*; ABPC, TC, CP (##), PCG (+), KM, GM, LCM (+), CER (-), *Bacteroides*; CP (##), PCG, ABPC, CER, LCM, TC (+), KM, GM (-), *Kleb.*; KM, GM, TC, CP (+), ABPC, CBPC, CER (-)

ず、アレルギー性症状も出現しなかった。また、本剤投与終了後の血液、肝機能、腎機能を末梢血から検索した範囲では副作用と考えられる異常は認められなかった (Fig. 3, 4, 5)。肝機能検査上、GOT, GPT, Al-Pの上昇が CFX 投与後に起った少数例があるが、原疾患、出血輸血、麻酔剤などの影響と考えている。

まとめ

CFX を一般消化器外科領域の感染症治療と術後感染予防を目的として、13例に投与し、臨床効果、副作用を検討した。

グラム陰性桿菌を主体とし、グラム陽性球菌、嫌気性菌など多菌種による感染症5例では CFX の投与効果は2例に得られた。術後感染予防のため8例に CFX を投与し、6例に臨床効果が認められた。起炎菌ないし汚染

菌菌種の面では *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* の検出された場合は CFX 投与効果は40~60%に認められた。投与量、投与間隔と臨床効果の関連は少数例の検討で十分な比較はできないが、2g×3/日症例で有効率が高い点から、1回投与量より、むしろ、投与間隔が問題であり、1日3回以上の投与が望ましいのではないかと考えられる。血中濃度の推移が、従来の cephalosporin 剤より短時間である成績²⁾からも投与間隔の短縮、点滴長時間投与が今後検討されるべきであろう。

副作用としては3~15日間、12~90g投与により、少数例に血液、肝機能、腎機能上異常がみられたが、原疾患、他治療の影響が強く反映されたものと考えており、他の全身、局所的副作用は少ないものと思われる。

Fig. 2 Case 2 56y.m. Intra-abdominal abscess due to anastomosis leakage with septicemia (gastric ca.)

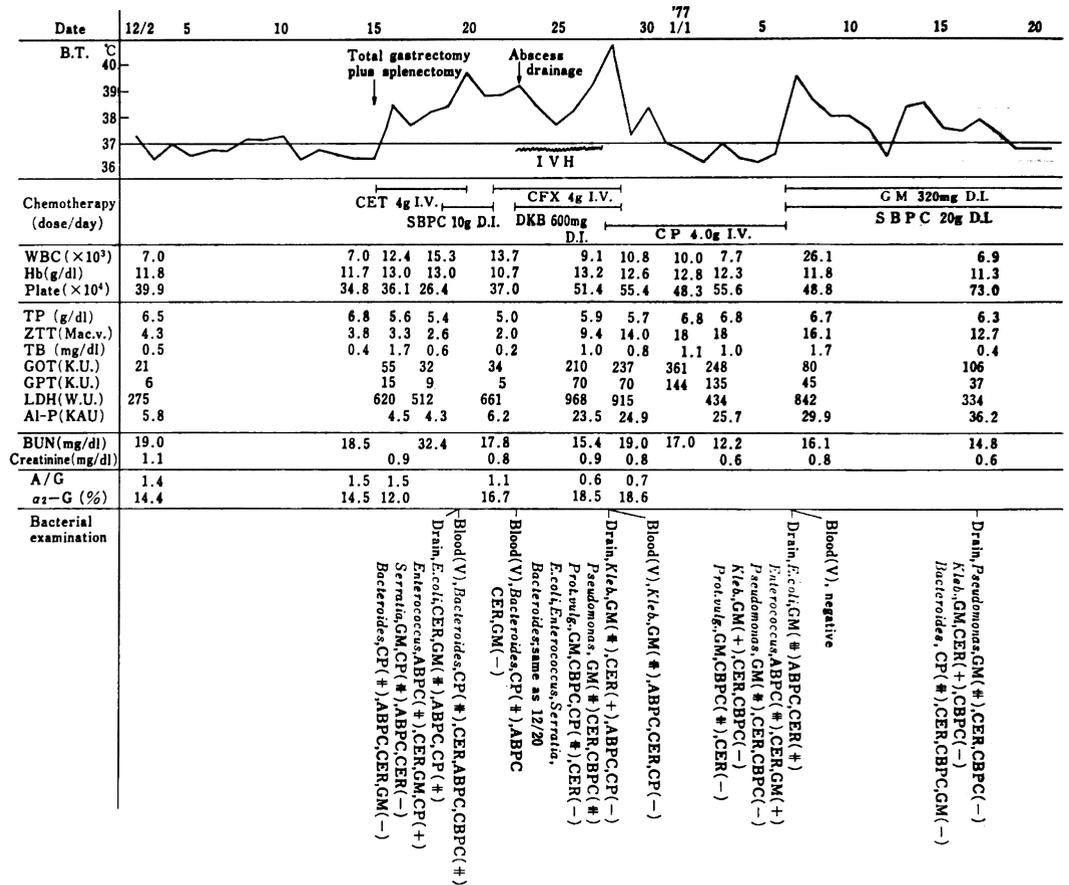


Fig. 3 Hematological changes after CFX administration

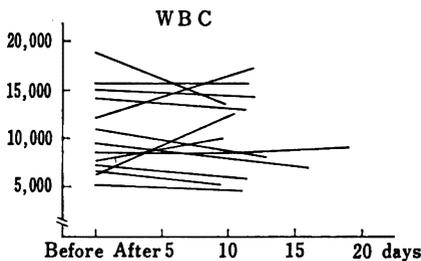
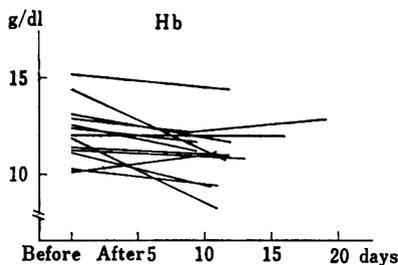
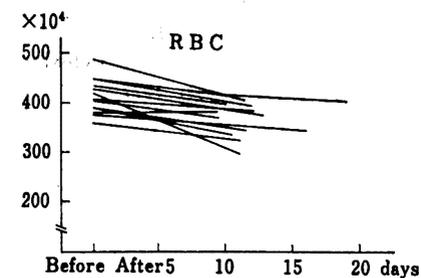


Fig. 4 Fluctuation of liver function after CFX administration

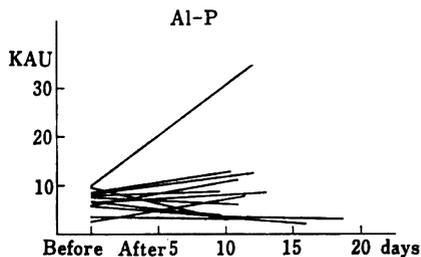
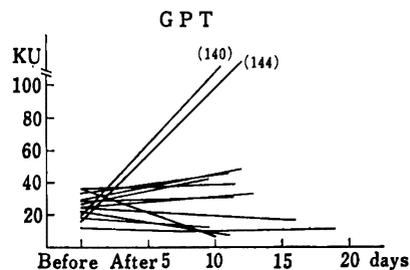
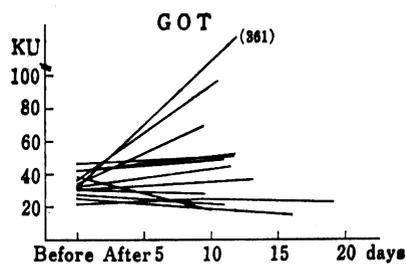
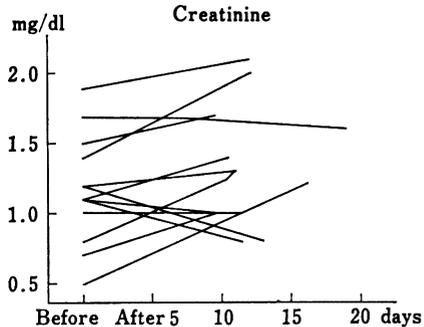
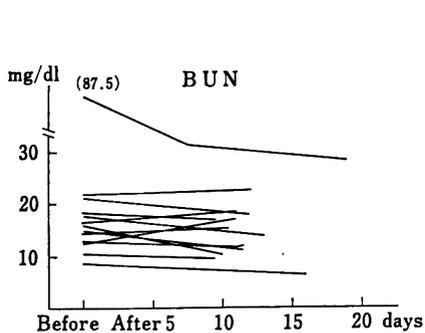


Fig. 5 Fluctuation of renal function after CFX administration



文 献

- 1) DAOUST, D.R.; H.R. ONISHI, H. WALLICK, D. HENDLIN & O.S. EDWARD: Cephamicins, a new family of β -lactam antibiotics: antibacterial activity and resistance to β -lactamase degradation. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 3: 254~261, 1973
- 2) EICKHOFF, T.C. & J.M. EHRET: *In vitro* comparison of cefoxitin, cefamandole, cephalexin, and cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9: 994~999, 1976.
- 3) 真下啓明他: 新薬シンポジウム Cefoxitin. 第25回日本化学療法学会総会, 1977

CLINICAL STUDIES ON CEFOXITIN IN THE SURGICAL FIELD

HIROSHI TAKAMI, KYUYA ISHIBIKI, NAOKI AIKAWA and OSAHIKO ABE

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

Clinical and laboratory studies of cefoxitin were made in 13 postoperative cases, and the following conclusions were obtained:

CFX was given to 5 cases of surgical infections and to 8 cases for prophylaxis of postoperative infection. The clinical response was evaluated in 2 cases in the former and 6 cases in the latter; effective rate being 62%. CFX showed the best response in cases due to *Klebsiella*.

CFX was administered at a dose of 4.0~8.0 g per day for 3~15 days, by either drip-infusion or intravenous infusion. No side effects were observed in the liver, kidney or hematopoietic system.