

## 外科領域における Cefoxitin の臨床試用成績

上田隆美・森本 健・平尾 智・藤本幹夫

酒井克治・白羽弥右衛門

大阪市立大学医学部外科学第2教室

川 畑 徳 幸

大阪市立北市民病院外科

沢 田 晃

大阪市立桃山市民病院外科

佐々木 武 也

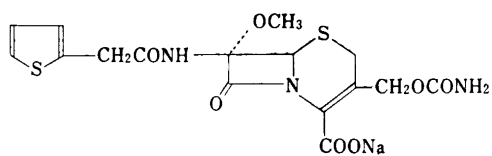
藤井寺市立道明寺病院外科

政 田 明 徳

城東中央病院外科

Cefoxitin (以下 CFX) は, Fig. 1 (ナトリウム塩) に示すような構造式をもつ, 半合成 cephamycin 系新抗生物質である。多くのグラム陰性桿菌に強い抵抗力を持っており, とくに  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌群に高い活性を示し, グラム陽性球菌にも抗菌力を示す。しかし, *Pseudomonas*, *Enterococcus* には, 無効である。抗菌力は接種菌量の増減により変動はあまりうけなかった。また培地 pH の影響では, グラム陰性菌に対する CFX の抗菌力はアルカリ域で増強し, 肝臓への移行が良好で, 胆汁中へも高濃度で排泄されることも特長の1つである。われわれは, CFX 体液内濃度を測定すると共に, これを臨床症例に応用したので, その結果をあわせ報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cefoxitin



## I. 吸収および排泄

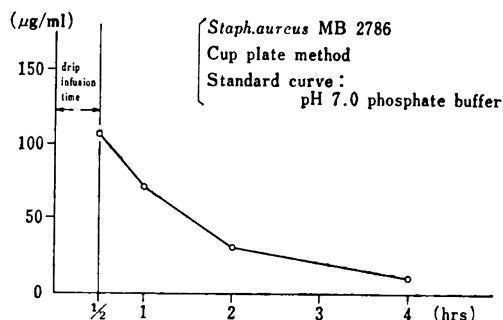
胆石術後症例2例および術後胆管炎2例を被検例として, CFX 2g を5%ブドウ糖液 250 ml に溶解し, 30分かけて点滴静注したのちの血清中および胆汁中濃度を測定した。測定法は CFX 研究会の方法に従った。すなわち, *Staph. aureus* MB-2786 を検定用菌とする平板カップ法で行なった。Working standard の希釈には, 血清中濃度測定の場合モニターで, 胆汁中濃度測定の場合には, pH 7 phosphate buffer を用いた。

## 1. 血清中濃度

入院患者を対象として測定したため, 長時間の追求は出来なかったが, Fig. 2, Table 1 に示すように, CFX

2 g 投与後の血清中濃度は, 30分後すなわち点滴終了時にピーク値 116.0  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 点滴開始1時間後 65.5  $\mu\text{g/ml}$ , 2時間後 23  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間後 5.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。すなわち血清中濃度は, CFX 投与後速やかに低下する傾向がみられた。

Fig. 2 Serum concentration of cefoxitin (2g, i.v., drip infusion)



## 2. 胆汁中濃度

Table 2 に示すとおり, CFX 2g 投与後の胆汁中濃度も, 血清中濃度と同様, 点滴開始30分後にピーク値 22.0  $\mu\text{g/ml}$  に達し, その後漸減したが, 4時間後 2.1  $\mu\text{g/ml}$  を示して, 持続する傾向が認められた。

## II. 臨床成績

われわれが本剤を使用した外科的感染症は総数21例で, 胆道感染症7例, 腹膜炎8例, その他の感染症6例である。臨床効果の判定には, Table 3 に示すとおり, 炎症症状あるいは菌の消失を目安にして, これらが3日以内に消失したものを著効, 5日以内に有効, 7日以内にやや有効, それ以上を無効とした。

## 1. 胆道感染症 (Table 4)

本剤が使用された胆道感染症7例のうちわけは, 胆のう炎1例, 化膿性胆管炎2例, 術後胆管炎4例である。

Table 1 Serum level of CFX after 12.0g intravenous drip infusion in patients

| Case No. | Name | Age (yr.) | Sex | Body weight (kg) | Disease     | Dose (g) | Serum level ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |      |     |
|----------|------|-----------|-----|------------------|-------------|----------|----------------------------------|------|------|-----|
|          |      |           |     |                  |             |          | $\frac{1}{2}$ *                  | 1*   | 2*   | 4*  |
| 1        | T.S. | 49        | M   | 60               | Cholangitis | 2        | 82.0                             | 56.0 | —    | 5.6 |
| 2        | O.S. | 63        | M   | 50               | Cholangitis | 2        | 150.0                            | 75.0 | 23.0 | —   |
| Average  |      |           |     |                  |             |          | 116.0                            | 65.5 | 23.0 | 5.6 |

Table 2 Bile level of CFX after 2.0g intravenous drip infusion in patients

| Case No. | Name | Age (yr.) | Sex | Body weight (kg) | Disease     | Dose (g) | Bile level ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |     |      |
|----------|------|-----------|-----|------------------|-------------|----------|---------------------------------|------|-----|------|
|          |      |           |     |                  |             |          | $\frac{1}{2}$ *                 | 1*   | 2*  | 4*   |
| 1        | T.S. | 49        | M   | 60               | Cholangitis | 2        | 22.0                            | 12.0 | 4.4 | 2.1  |
| 2        | O.K. | 45        | M   | 71               | Cholangitis | 2        | 0                               | 0.6  | 1.7 | 10.0 |

Table 3 Criteria for evaluation of an agent on infectious disease

|              |                                                                                                   |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Excellent | The principal symptoms and signs disappear completely within 3 days after onset of the treatment. |
| 2. Good      | More than half of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment.    |
| 3. Fair      | Any of the symptoms and signs disappear within 7 days after the onset of the treatment.           |
| 4. Poor      | Either none of the symptoms and signs disappears or their aggravation is observed after 7 days.   |

本剤の1日投与量は1~6gで、これを1~3分割して点滴静注した。投与期間は最短5日から最長20日におよび、総投与量は20~80gであった。病巣分離菌別にみると、大腸菌単一感染症2例、クレブシエラと大腸菌の混合感染症が2例、クレブシエラ、プロテウスの単一感染症がそれぞれ1例、大腸菌、プロテウスとクレブシエラの混合感染症が1例であった。胆のう炎の1例では、本剤投与5日目に下熱、7日目に菌消失している。化膿性胆管炎2例では、本剤投与5日目に発熱、疼痛が消失し7日目に菌消失している。術後胆管炎の4例では、有効2例、やや有効2例で、このすぐれた成績より、本剤の良好な胆汁中移行が推測された。前記の効果判定基準によれば、胆道感染症7例中、有効2例、やや有効5例となり、全例が有効であった。

## 2. 腹膜炎 (Table 5)

本剤が使用された腹膜炎8例のうちわけは虫垂穿孔性腹膜炎および十二指腸潰瘍穿孔による腹膜炎それぞれ2例、胆のう穿孔性腹膜炎、脾頭部癒術後腹膜炎、小腸穿

孔性腹膜炎および回腸横行結腸吻合不全による腹膜炎がそれぞれ1例ずつである。本剤1日投与量は、3~8gで、1~4分割し、点滴静注した。投与期間は5~11日間、したがって総投与量は、15~66gとなる。病巣分離菌別にみると、大腸菌単一感染症3例、サイトロバクター単一感染症2例、大腸菌とエンテロバクターおよびクレブシエラ、エンテロバクター、エンテロコッカスの混合感染症がそれぞれ1例、不明1例であった。十二指腸潰瘍穿孔性腹膜炎の2例は、いずれも3日以内に、発熱、疼痛、菌の消失をみた。虫垂穿孔性腹膜炎の1例は、3日以内に、他の1例は5日以内に、それぞれ菌の消失がみられた。胆のう穿孔性腹膜炎では、胆のう外癒術後に本剤が投与され、投与後5日目の排泄には、菌が証明されなかった。脾頭部癒術後腹膜炎および回腸横行結腸吻合不全による腹膜炎では、7日以内に発熱及び菌の消失をみとめた。Table 3の判定基準に従えば、著効3例、有効2例、やや有効2例、無効1例であった。

## 3. その他の感染症 (Table 6)

Table 4 Clinical effects of CFX for biliary tract infections in the field of surgery

| Case | Age | Sex | Disease                                       | Organisms isolated                                       | Dosage schedule |            |            | Combined surgery                                   | Clinical course                                                                    | Side effect                                  | Evaluation |
|------|-----|-----|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------|------------|------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------|
|      |     |     |                                               |                                                          | Daily dose      | Duration   | Total dose |                                                    |                                                                                    |                                              |            |
| 1    | 51  | F   | Purulent cholangitis (gallbladder cancer)     | <i>E. coli</i><br><i>Klebsiella</i>                      | (g)<br>2×3      | (day)<br>7 | (g)<br>42  | T-tube drainage                                    | On 3rd day, pain and fever subsided, but until 7th day, organisms not disappeared. | None                                         | Fair       |
| 2    | 78  | M   | "                                             | <i>E. coli</i>                                           | 2×2             | 5          | 20         | "                                                  | On 7th day, fever and organisms disappeared.                                       | None                                         | Fair       |
| 3    | 40  | F   | Acute cholangitis                             | <i>E. coli</i><br><i>Klebsiella</i>                      | 2×2             | 12         | 48         | "                                                  | On 5th day, fever subsided.<br>On 7th day, organisms disappeared.                  | None                                         | Fair       |
| 4    | 57  | M   | Postoperative cholangitis (gallbladder stone) | <i>Prot. vul.</i>                                        | 2×3<br>2×2      | 4<br>9     | 60         | Cholecystectomy<br>T-tube drainage<br>Papiloplasty | On 5th day, pain and fever subsided, and on 7th day, organisms disappeared.        | GOT, GPT elevated<br>GOT 27→81<br>GPT 25→127 | Fair       |
| 5    | 66  | M   | " (common bile duct cancer)                   | <i>E. coli</i>                                           | 3×2<br>1×1      | 5<br>2     | 32         | "                                                  | On 4th day, fever and organisms disappeared.                                       | None                                         | Good       |
| 6    | 49  | M   | " (pancreas head cancer)                      | <i>Klebsiella</i>                                        | 2×3             | 13         | 78         | PTCD                                               | On 7th day, fever subsided.                                                        | None                                         | Fair       |
| 7    | 60  | M   | " (gallbladder stone)                         | <i>E. coli</i><br><i>Klebsiella</i><br><i>Prot. vul.</i> | 2×2             | 20         | 80         | Cholecystectomy<br>T-tube drainage                 | On 5th day, fever and organisms disappeared.                                       | None                                         | Good       |

Table 5 Clinical effects of CFX for peritonitis in the field of surgery

| Case | Age | Sex | Disease                                                     | Organisms isolated                                          | Dosage schedule          |                      |            | Combined surgery                         | Clinical course                                                             | Side effect                                    | Evaluation |
|------|-----|-----|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------|
|      |     |     |                                                             |                                                             | Daily dose               | Duration             | Total dose |                                          |                                                                             |                                                |            |
| 1    | 78  | F   | Peritonitis due to perforative cholecystitis                | <i>E. coli</i>                                              | (g)<br>2×2<br>2×3<br>2×4 | (day)<br>7<br>1<br>2 | (g)<br>50  | Cholecystectomy<br>Drainage              | On 3rd day, purulent discharge and fever disappeared.                       | GOT elevated 20→60                             | Good       |
| 2    | 52  | F   | Peritonitis due to leakage of suture (pancreas head cancer) | <i>Klebsiella</i><br><i>Enterobac.</i><br><i>Enterococ.</i> | 2×2                      | 8                    | 32         | Pancreaticoduodenostomy<br>Drainage      | On 7th day, fever subsided and organisms decreased.                         | GOT and GPT elevated<br>GOT 22→40<br>GPT 19→55 | Fair       |
| 3    | 41  | F   | Peritonitis due to perforative duodenal ulcer               | <i>Citrobac.</i>                                            | 2×3                      | 11                   | 66         | Gastrectomy (B. II)<br>Drainage          | On 3rd day, fever and organisms disappeared.                                | None                                           | Excellent  |
| 4    | 32  | M   | "                                                           | <i>Citrobac.</i>                                            | 2×2                      | 11                   | 44         | Gastrectomy (B. I)<br>Drainage           | On 3rd day, purulent discharge and fever disappeared.                       | None                                           | Excellent  |
| 5    | 66  | F   | Peritonitis due to perforative ileitis                      | <i>E. coli</i>                                              | 2×3                      | 11                   | 66         | Segmental resection of ileum<br>Drainage | On 7th day, purulent discharge not disappeared.                             | None                                           | Poor       |
| 6    | 47  | M   | Peritonitis due to leakage of suture after r. hemicolectomy | <i>E. coli</i><br><i>Enterobacter</i>                       | 2×3                      | 11                   | 66         | r. Hemicolectomy<br>Drainage             | On 5th day, fever subsided, and on 7th day, organisms disappeared.          | None                                           | Fair       |
| 7    | 31  | M   | Peritonitis due to perforative appendicitis                 | <i>E. coli</i>                                              | 2×2                      | 6                    | 24         | Appendectomy<br>Drainage                 | On 3rd day, purulent discharge and fever disappeared.                       | None                                           | Excellent  |
| 8    | 63  | M   | "                                                           | Unknown                                                     | 1×3                      | 5                    | 15         | "                                        | On 3rd day, fever subsided, and on 5th day, purulent discharge disappeared. | None                                           | Good       |

Table 6 Clinical effects of CFX for other diseases in the field of surgery

| Case | Age | Sex | Disease                                  | Organisms isolated                  | Dosage schedule |            |            | Combined surgery          | Clinical course                                             | Side effect | Evaluation |
|------|-----|-----|------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|------------|------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------|------------|
|      |     |     |                                          |                                     | Daily dose      | Duration   | Total dose |                           |                                                             |             |            |
| 1    | 53  | F   | Periproctal abscess                      | <i>E. coli</i>                      | (g)<br>2 × 2    | (day)<br>7 | (g)<br>28  | None                      | On 5th day, purulent discharge, pain and fever disappeared. | None        | Good       |
| 2    | 78  | F   | Abscess of abdominal wall                | <i>E. coli</i>                      | 2 × 2           | 7          | 28         | Incision                  | On 5th day, purulent discharge and pain disappeared.        | None        | Good       |
| 3    | 78  | M   | Cellulitis of left leg                   | <i>Staph. aureus</i>                | 2 × 2           | 8          | 32         | Incision                  | On 4th day, organisms, pain and fever disappeared.          | None        | Good       |
| 4    | 30  | M   | Abscess of left foot                     | <i>Enterococ.</i>                   | 2 × 2           | 7          | 28         | Incision                  | On 5th day, purulent discharge and fever disappeared.       | None        | Good       |
| 5    | 68  | M   | Sepsis (ASO of r. leg)                   | Unknown                             | 2 × 3           | 11         | 66         | Intra-arterial intubation | On 7th day, fever subsided.                                 | None        | Fair       |
| 6    | 72  | F   | Urinary tract infection (gastric cancer) | <i>E. coli</i><br><i>Prot. mir.</i> | 2 × 2           | 7          | 28         | None                      | On 7th day, organisms and pyuria not disappeared.           | None        | Poor       |

Table 7 Clinical results of CFX therapy in surgical cases

| Disease                  | Number of cases | Clinical effect |      |      |      |
|--------------------------|-----------------|-----------------|------|------|------|
|                          |                 | Excellent       | Good | Fair | Poor |
| Biliary tract infections | 7               | 0               | 2    | 5    | 0    |
| Peritonitis              | 8               | 3               | 2    | 2    | 1    |
| Others                   | 6               | 0               | 4    | 1    | 1    |
| Total                    | 21              | 3               | 8    | 8    | 2    |
|                          |                 | 19 (90%)        |      |      |      |

この中には直腸癌術後会陰部創感染、術後腹壁膿瘍、右下腿膿瘍、右足関節蜂巣炎、尿路感染症および敗血症疑の各1例が含まれる。本剤1日投与量は、4~6gで、これを2~3分割して、one shot 静注あるいは、点滴静注した。投与期間は、7~11日間、総投与量は28~66gとなった。病巣分離菌別には、大腸菌2例、エンテロコッカス1例、黄色ブドウ球菌1例、大腸菌とプロテウスの混合感染症1例、不明1例であった。Table 3の判定基準に従えば、有効4例、やや有効1例、無効1例であった。

以上をまとめてみると、症例総数21例中、著効3例、有効8例、やや有効8例、無効2例で、有効率は90%となった (Table 7)。

### III. 副作用

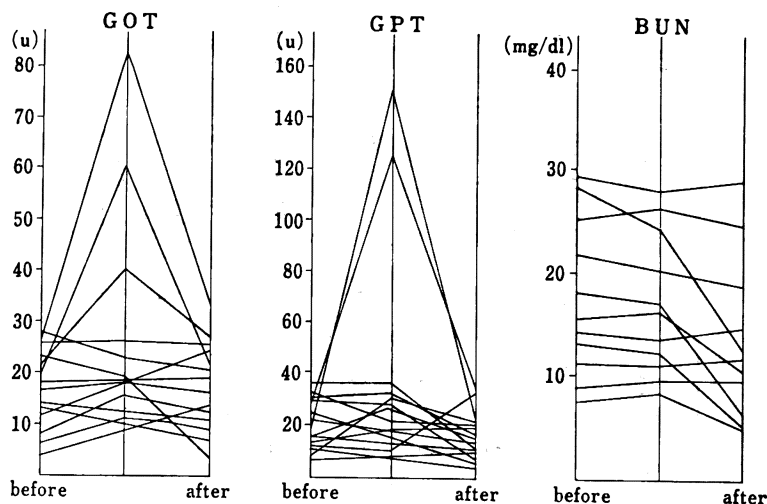
本剤投与前後に行なった血液像、肝・腎機能、尿などの検査で、3例に GOT, GPT値の一過性の軽度上昇を認めた (Fig. 3)。ただし、本剤投与終了時には、正常値に復帰していた。その他の検査および副作用と思われ

るような臨床症状を呈したものは1例もなかった。なお、GOT, GPT 値の一過性上昇を示した症例は、いずれも胆道系疾患であり、原疾患による影響も否定できない。

### IV. 考 案

CFX は既述のとおり、グラム陰性桿菌とくに  $\beta$ -lactamase 産生菌に対し強い抵抗性をもつ最初の cephamycin 系抗生物質である。このことにより本剤には他の  $\beta$ -lactam 剤耐性の大腸菌、変形菌などを含むそれらの菌による感染症の治療に効果的と思われる<sup>12,23)</sup>。しかも、胆汁中移行が良好で、われわれの胆汁中濃度測定では持続する傾向が認められた。したがって、グラム陰性菌の混合感染を惹起しやすい、胆道感染症の治療には、本剤は有効な薬剤の1つと考えられる。しかも今回、われわれの治療成績でもあきらかにように、胆道感染症7例では、全例有効と判定され、本剤の有用性が実証された。他方、本剤のすみやかな血清中移行と副作用の少ないことより、悪性疾患の経過中に重篤な感染症を合併し

Fig. 3 Changes in GOT, GPT and BUN during CFX administration



た患者にも安全に使用されうる。すなわち今回、臍頭部癌術後腹膜炎、直腸癌術後会陰部創感染に、すぐれた効果が得られた。もちろん、いまだ症例数が少なく、とくに重篤な胆道感染症や他剤耐性難治性感染症および複雑性尿路感染症に対する本剤使用方法については、今後さらに臨床的検討を加える必要がある。

#### ま と め

CFX を21例の外科的感染症例に投与し、著効、有効併せて11例、やや有効8例、無効2例の結果を得、有効率は90%であった。しかも、重篤な副作用は1例も経験しなかった。また、本剤の血清中および胆汁中濃度を測定した結果、血清中へのすみやかな、しかも高濃度の移行

および胆汁中濃度の持続する傾向がみられた。本剤は、外科的感染症に対する新しい治療剤として期待されるものと考えられる。

#### 文 献

- 1) 第25回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム IV. Cefoxitin (昭和52年6月9日)
- 2) WALLICK, H. & D. HENDLIN: Cefoxitin, a semisynthetic cefamycin antibiotic; susceptibility studies. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 5(1): 25, 1975
- 3) STEWART, D. & G.P. BODEY: Comparative *in vitro* activity of cephalosporins. *J. Antibiotics* 19 (2): 181, 1976

## A CLINICAL TRIAL OF CEFOXITIN IN THE FIELD OF SURGERY

TAKAMI UEDA, KEN MORIMOTO, SATORU HIRAO, MIKIO FUJIMOTO,

KATSUJI SAKAI and YAEMON SHIRAHARA

The Second Division, Department of Surgery, Osaka City  
University, Medical School

NORIYUKI KAWABATA

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

AKIRA SAWADA

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

TAKEYA SASAKI

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

AKINORI MASADA

Department of Surgery, Joto-chuo Hospital

Cefoxitin, a new derivative of cephamycin, was investigated as to its serum and bile levels, clinical effectiveness, and side effects.

1) Cefoxitin attained an average peak serum level of 116.0  $\mu\text{g/ml}$  half an hour after intravenous drip infusion of 2 g. The average serum levels were 65.5  $\mu\text{g/ml}$  one hour after, 23.0  $\mu\text{g/ml}$  two hours after, and 5.6  $\mu\text{g/ml}$  four hours after intravenous drip infusion of 2 g of cefoxitin, respectively.

2) The bile level showed a peak one hour after the infusion and maintained a high level thereafter up to four hours after the infusion.

3) Cefoxitin was given to 21 patients with various infections in the field of surgery. Clinical responses obtained were as follows; good in 2 and fair in 5 cases out of 7 patients with biliary tract infection, excellent in 3, good in 2, fair in 2 and poor in 1 case out of 8 patients with peritonitis, and good in 4, and fair and poor in 1, respectively, of 6 other infections. Total efficacy rate was 95%.

4) Elevation of serum GOT and GPT, which was reversible, were seen following cefoxitin administration in 3 patients.