

外科領域における Cefoxitin の基礎的・臨床的検討

石井哲也・横山 隆・岸大三郎・竹田真圓・古本福市・市川 徹
 広島大学医学部第1外科

Cephalosporin 系抗生剤は、強力な抗菌力と広い抗菌スペクトルに加えて、低い毒性しか示さないという有利さから難治性感染症に対する第一次選択剤として広く用いられるようになってきている。

新しい cephamycin 系抗生剤である Cefoxitin (CFX) は、*E. coli*, *Klebsiella* を主体とするグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有する薬剤として期待されている¹⁾²⁾。

今回我々は、主として術後感染症患者に対し、CFX を投与し、同時に若干の基礎的検討を行なったので報告する。

I. CFX の試験管内抗菌力

昭和51年度、当外科での感染症患者から分離された *Staph. aureus* 10株, *E. coli* 24株, *Klebsiella* 12株, *Enterobacter* 10株の計56株について抗菌力を測定した。

測定の方法は、日本化学療法学会の MIC 小委員会の

方法に従い、寒天平板希釈法を用いて 0.20~100 $\mu\text{g/ml}$ の各濃度系列の抗生剤を含んだ heart infusion agar (栄研) を作り、これにトリプトソヤブイヨン (日本) で 37°C, 20時間培養菌液を割線塗抹し、20時間後に MIC を判定した (Table 1)。

St. aureus 10株に対する感受性分布をみると 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ に peak が認められ、全株 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を呈したとはいうものの、対照とした CEZ と比較すると 3 濃度段階耐性側に偏しており、*St. aureus* に関しては CEZ より高い感受性を認めた (Fig. 1)。

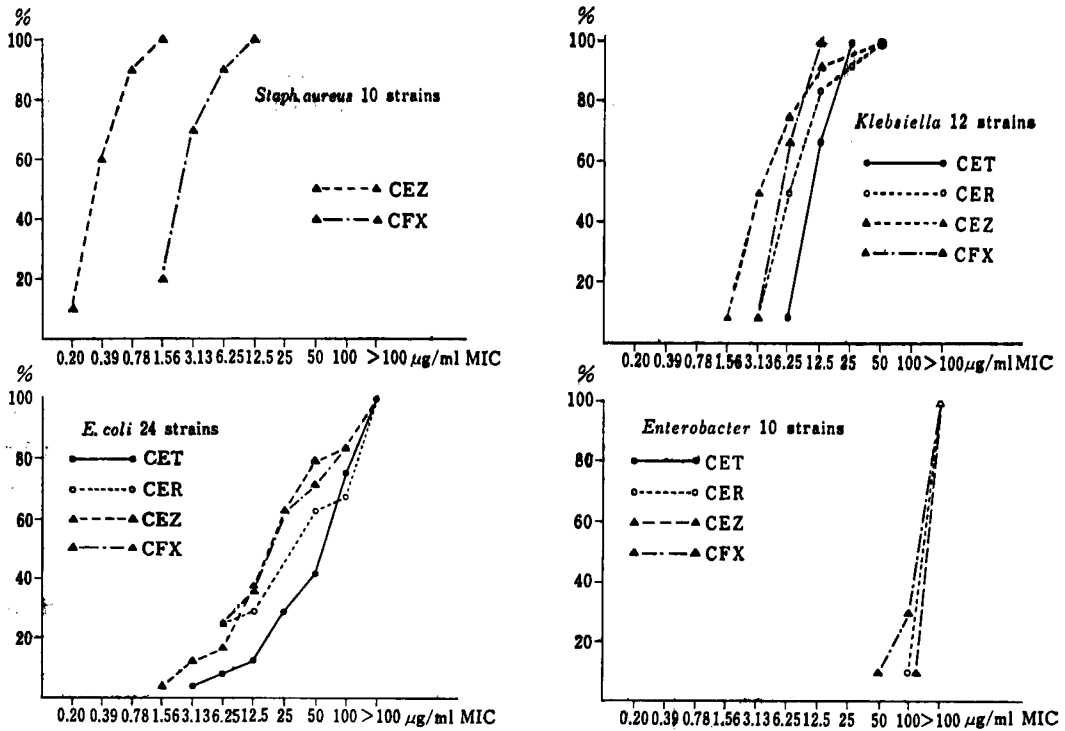
E. coli 24株に対する抗菌力は 6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を要し、peak を 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に認め、他の cephalosporin 系抗生剤と比較すると CET よりも 1~2 濃度段階良好な感受性を示すが、CER, CEZ とはは

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

Pathogens	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staph. aureus</i> (10 strains)	CEZ	1	5	3	1							
	CFX				2	5	2	1				
<i>E. coli</i> (24 strains)	CET					1	1	1	4	3	8	6
	CER						6	1		8	1	8
	CEZ				1	2	1	5	6	4	1	4
	CFX						6	5	4	2	3	4
<i>Klebsiella</i> (12 strains)	CET						1	7	4			
	CER					1	5	4	1	1		
	CEZ				1	5	3	2		1		
	CFX					1	7	4				
<i>Enterobacter</i> (10 strains)	CET											10
	CER										1	9
	CEZ										1	9
	CFX									1	2	7
<i>Serratia</i> (3 strains)	CET											3
	CER											3
	CEZ											3
	CFX											3
<i>Pseud. aerug.</i> (5 strains)	CET											5
	CER											5
	CEZ											5
	CFX											5

inoculum size: 10^8 cells/ml

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates



ば同様の抗菌力を有していた (Fig. 1)。Klebsiella 12株について感受性を検討すると、3.13~12.5 µg/ml に分布しており、peak は 6.25 µg/ml に認められる。これは、CET、CER に比し、ほぼ1濃度段階良好な感受性を示し、CEZ とはほぼ同等の抗菌力を示している (Fig. 1)。

Enterobacter 10株については 100~>100 µg/ml に分布し、これは他の cephalosporin 系抗生剤に関しても同様であった (Fig. 1)。

II. CFX の吸収、排泄

健康成人男子における CFX 投与時の血清中濃度及び、総胆管ドレナージを行なった患者の CFX、CEZ 投与時の胆汁中濃度の測定を平板カップ法で行なった。検定菌としては Staphylococcus aureus MB 2786 を用い、標準曲線はいずれも pH 7.4 の磷酸緩衝液に溶解したものをを使用した。血清中濃度は体重 54 kg、58 kg の健康男子に、5% glucose 500 ml に CFX 1.0 g を溶解し、1時間で点滴静注し、点滴開始後 1、2、3、4 時間に採血し、血清を分離して測定した。

結果は Fig. 2 のように、1時間値 35.0、27.5 µg/ml

Fig. 2 Serum levels of CFX in 2 healthy human subjects

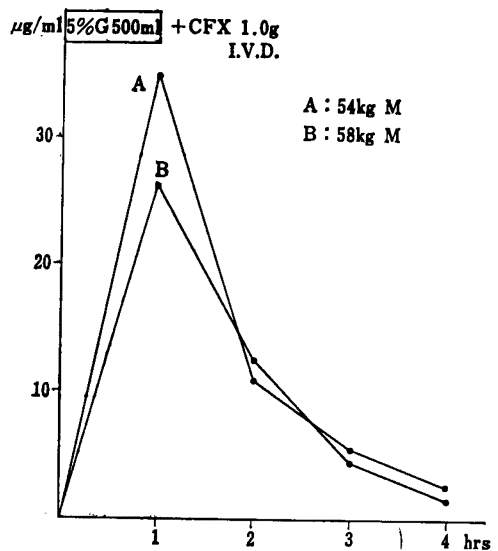


Fig. 3 Bile excretion of CFX & CEZ

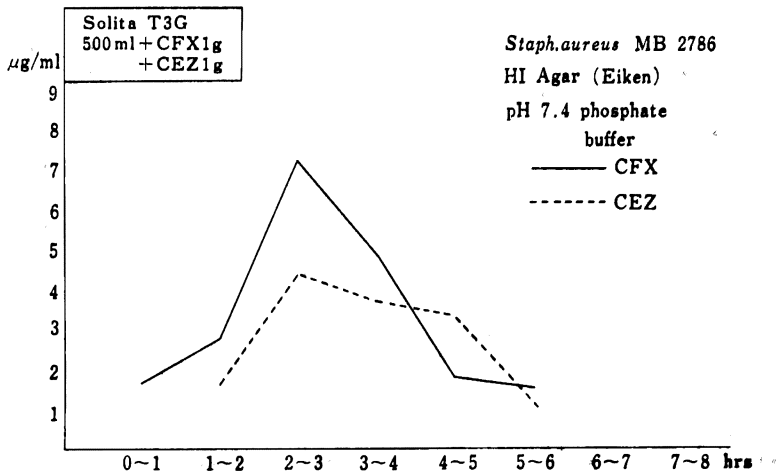


Table 2 Clinical effects

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Infectious disease	Causative organism (Sensitivity)
1	57 y.	♀	Cancer of the uterus	Phlegmon on abdominal wall	<i>Prot. mirab.</i> <i>Enterobacter</i> ABPC (-) CEZ (-) GM (+)
2	50 y.	♂	Cancer of the rectum	Periproctal abscess	ABPC CER GM <i>Prot. mirab.</i> (-) (-) (+) <i>E. coli</i> (-) (-) (+) <i>Klebsiella</i> (-) (-) (+) <i>Enterococcus</i> (-) (-) (+)
3	67 y.	♀	Choledochal stone Cholecystoduodenal fistula	Cholangitis	ABPC CEZ GM <i>Klebsiella</i> (-) (-) (+) <i>E. coli</i> (-) (-) (+) <i>Prot. mirab.</i> (-) (-) (+) <i>Streptococcus</i> (#) (#) (+)
4	34 y.	♂	Choledochal stone	Cholecystitis	Unknown
5	62 y.	♂	Phlegmon	Phlegmon on rt. leg	<i>Staph. aureus</i> ABPC (-) CEZ (#) GM (#)
6	75 y.	♀	Polyp of the rectum	Periproctitis (post op.)	Unknown
7	74 y.	♂	Cancer of the rectum	Pneumonia (post op.)	Unknown
8	49 y.	♂	Cancer of the rectum	Post op. wound infection	<i>Klebsiella</i> ABPC (-) CEZ (#) GM (#)

と最高値を示し、以後急速に低下、4時間目には $3 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。

胆汁中濃度は、72才男性で総胆管結石、肝内結石のために胆嚢切除術、Tチューブによる総胆管ドレナージを行なった症例に、crossoverにより CEZ, CFX 各 1.0 g を Solita T 3 G 500 ml に溶解、2時間で点滴静注を行ない測定した。同時に行なった血液化学的検査では、総蛋白 $6.4 \text{ g}/\text{dl}$, TTT 1 unit, 総ビリルビン $1.0 \text{ mg}/\text{dl}$, GOT 87 u. GPT 50 u. LDH 116 u. choline est. 2200 u/l, Al-P 13 u.(KKA), LAP 249 u. であった。

結果は Fig. 3 のとおりで、点滴開始後2~3時間目に最高値に達し、CFX は $7.2 \mu\text{g}/\text{ml}$, CEZ $4.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。その後は徐々に下降し6時間で測定不能となった。胆汁中の総排泄量には両者の間にほとんど差異は認められなかったが、peak 値は、わずか1例であるが CFX の方が高値を示した。

III. 臨床成績

臨床投与例は、Table 2 に示すとおり、主として外科 of-cefoxitin

Dosage of cefoxitin			Method of administration I.V./D.I.	Transition of symptom	Effects	Side effects	Remarks
Daily dose (g×times)	Duration (day)	Total dose (g)					
2×2	7	28g	D.I. (2 hr)	Fever sl. resolved but reappeared Secretion continued	Ineffective	(-)	SGOT, GPT sl. elevated (because of blood transfusion) (serum hepatitis)
2×2	7	28g	I.V. (5 min)	Fever dropped Secretion decreased WBC improved	Effective	(-)	
2×2	5	18g	I.V. (5 min)	Fever dropped on 2nd day Pain disappeared	Remarkably effective	(-)	
2×2	10	40g	I.V. (3 min)	Fever dropped on 2nd day Pain disappeared ESR improved	Remarkably effective	(-)	
1×2	5	9g	I.V. (5 min)	Fever dropped on 2nd day Swelling and pain decreased	Remarkably effective	(-)	
2×2	4	14g	I.V. (5 min)	Fever dropped on 3rd day	Remarkably effective	(-)	
2×2	9	34g	I.V. (5 min)	Fever gradually dropped Patient condition resolved Chest X-ray improved	Effective	(-)	
2×2	7	36g	I.V. (5 min)	Causative organism disappeared Secretion decreased	Effective	(-)	SGOT, GPT sl. elevated (because of anti-cancer agents)

的感染症8例に対して投与し検討した。投与方法は、症例1のみ点滴静注を行ない、他の7例は20% glucose 20 ml に溶解3~5分かけてゆっくり静注した。投与総量は最高40g、最低9gであった。

臨床効果は当教室の基準に従った。

著 効：投与後48時間以内に著しい症状の改善をみたもの。

有 効：投与後臨床症状が漸次改善したもの。

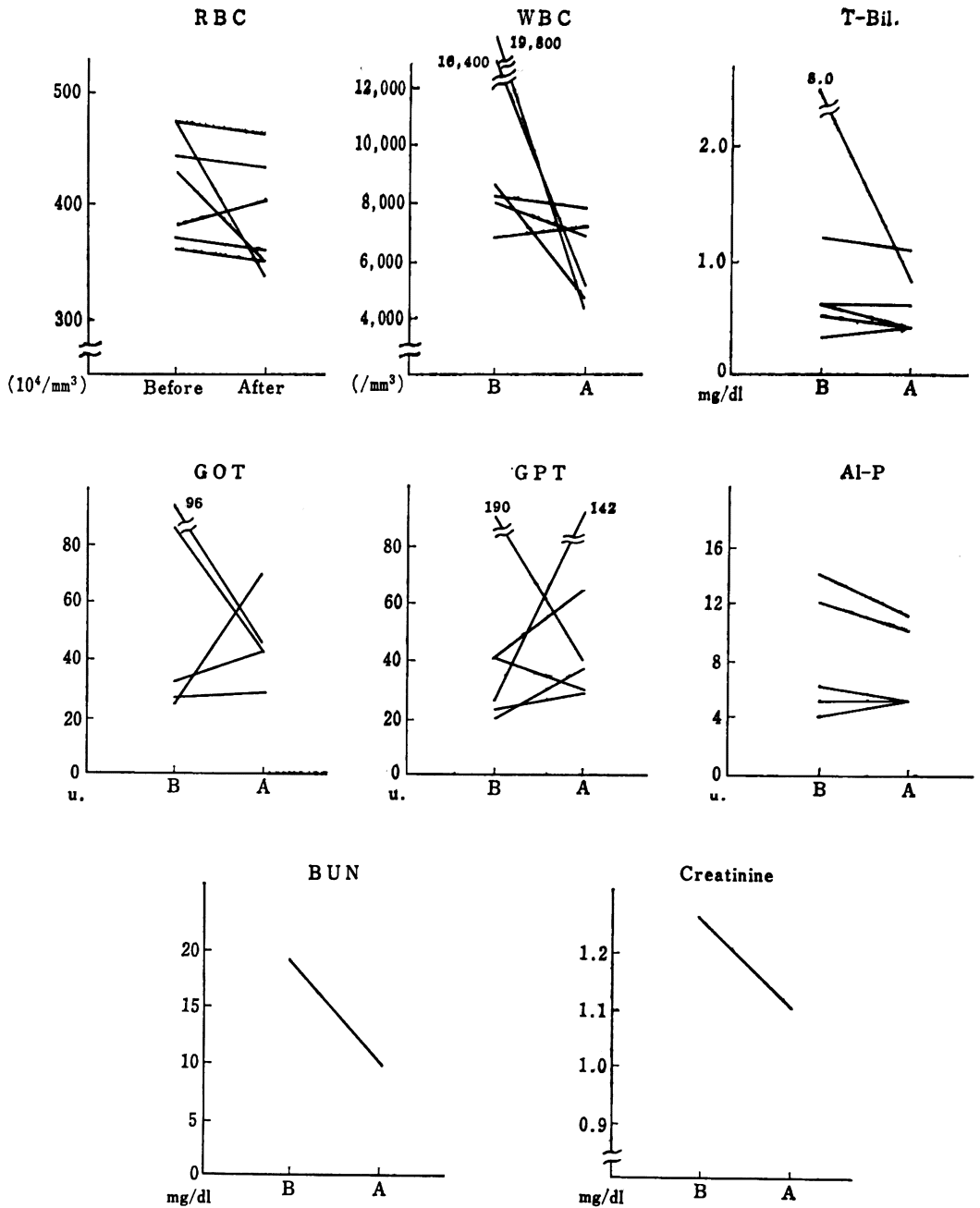
やや有効：投与後しだいに症状の軽快をみたが、他の因子が大きく関与したと考えられるもの。

無 効：症状の不変もしくは増悪したもの。

副作用については投与前後の血液所見、肝機能検査を中心に検討し、それに自覚症状、皮膚症状を観察、検討した。

症例1は、子宮癌術後に直腸狭窄を起こし、他医で人工肛門造設術を受けたが、その後人工肛門の狭窄を起こし、当科で再開腹、人工肛門の再造設を行なった症例である。術後 SBPC, CEZ を投与したが、腹壁の広範

Fig. 4 Clinical data (before and after administration of CFX)



な炎症を起こし、排膿が持続していた。膿からは *Prot. mirabilis*, *Enterobacter* を検出、術後10日目から本剤を投与したが、炎症所見が軽減せず、無効と判定した。

本例では、本剤投与中止後 GOT, GPT が上昇したが、入院時高度貧血の為、600 ml の輸血を受けており、

このためと考えられた。

症例2は、直腸腫瘍による肛門周囲の巨大膿瘍で入院、入院後 AKM の投与を行なったが効果なく、本剤を投与した。投与後疼痛消失、解熱傾向を示し、有効と判定した。

症例3は、胆嚢切除、十二指腸瘻閉鎖、乳頭形成術を行なった。手術後発熱および胆汁が膿様となり本剤を投与した。投与翌日から解熱傾向を示し、胆汁も徐々に正常化し、著効と判定した。

症例4は、高熱と腹痛を主訴として救急入院した患者で、急性胆嚢炎と診断し、本剤を投与した。投与翌日から解熱、腹痛も軽減し、著効と判定した。

症例5は、左足背の発赤、腫脹、排膿及び全身発熱があり入院した。膿培養では *Staph. aureus* を検出した。蜂窩織炎と診断し、本剤を投与したところ、解熱、炎症所見軽減し、著効と判定した。

症例6は、直腸ポリープで、polyectomyを行なったが、術後3日目ころから39°Cの発熱、肛門周囲に発赤、疼痛を認め、肛門周囲炎と診断、本剤を投与した。投与後3日目頃から解熱、発赤も軽減し著効と判定した。

症例7は、直腸腫瘍によるイレウスで来院、人工肛門造形術を施行した。術後11日目、再びイレウス状態となり、再開腹した。術後発熱が持続し、胸部レ線で術後肺炎と診断、本剤を投与した。投与後次第に解熱、腹部所見も改善したため、有効と判定した。

症例8は、直腸腫瘍と糖尿病を有する患者で、MILES' op. 後会陰創に感染を起し、膿分泌を認め、*Klebsiella* を検出、本剤を投与した。投与後6日目には分泌物から細菌を検出せず、分泌物の性状も改善した。本例は投与後SGPTの軽度上昇(41→65 u.)を認めたが、FMC療法を行なっており、これによる影響かと考えられた。

以上のとおり、結果は著効4例、有効3例、無効1例であった。

副作用についてみると、前述したとおり、2例に、GOT, GPTの上昇を認めたが、いずれも輸血、抗腫瘍剤による影響かと考えられた。その他には特記すべき変化は認められなかった (Fig. 4)。

IV. 総 括

Cephamicin系新抗生物質、CFXについて若干の検討を行なったので報告する。

1) CFXの臨床分離株に対する感受性分布を検討した結果、*Staph. aureus* 10株では3.13 µg/mlに peak

を認め、全株12.5 µg/ml以下のMICを示した。

グラム陰性桿菌についてみると、*E. coli* 24株では約60%が25 µg/ml以下に属し、CEZとはほぼ同等の抗菌力を示した。*Klebsiella* 12株に対するMICは6.25 µg/mlに peakを示し、全株12.5 µg/ml以下に属し、良好な感受性を示した。

その他、*Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* に対してはいずれも100 µg/ml以上に peakを示し、他のcephalosporin系薬剤と同様に臨床的效果は期待できないと考えられた。

2) 吸収排泄を検討した結果、血清中濃度では1 g点滴静注後1時間で peakに達し、約30 µg/mlの濃度を示した。胆汁中濃度についてみると、1 g 2時間で点滴静注後2~3時間で peakに達し、7.2 µg/mlの濃度を示した。

3) 臨床的には8例に投与した結果、著効4例、有効3例、無効1例と優れた臨床効果を認めた。

4) 副作用についてみるとSGOT, SGPTが2例で上昇したが、いずれも輸血、抗腫瘍剤の投与を受けており、CFXによると思われる副作用とは考えられなかった。

結 語

以上の検討から本剤は、最近とくに増加傾向にある、外科領域におけるグラム陰性桿菌感染症、とくに胆道感染症を中心とした *E. coli*, *Klebsiella* 感染症の治療に有力な武器となり得ると考える。

なお、本研究は昭和51年8月から52年7月にかけて実施された。

文 献

- 1) WALLICK, H. & D. HENDLIN: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: susceptibility studies. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 5 (1): 25~32, 1974
- 2) UNE, T. & S. MITSUHASHI: Antimicrobial evaluation of cefoxitin: a new semisynthetic cephamycin. *Arzneimitt.-Forsch./Drug Res.* 27 (1): 89~93, 1977

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF CEFOXITIN IN SURGICAL FIELD

TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA, DAIZABURO KISHI, MASAMARU TAKEDA,
FUKUICHI FURUMOTO and TOORU ICHIKAWA

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Hiroshima

The present paper reports the results of evaluation of cefoxitin (CFX), a new semisynthetic cephamycin antibiotic.

1) Sensitivity distribution, expressed in terms of MIC values, of various clinical isolates to cefoxitin: ten strains of *Staphylococcus aureus*; MICs were 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less with a peak of distribution at 3.13 $\mu\text{g/ml}$. Among Gram-negative rods, 24 strains of *E. coli*; MIC distribution was similar to that of CEZ and 60% of the strains was inhibited at 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less. Against 12 strains of *Klebsiella*: the results were favourable showing MICs of 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less with a peak at 6.25 $\mu\text{g/ml}$. Against species of the genera *Enterobacter*, *Serratia* and *Pseudomonas*, MICs were all 100 $\mu\text{g/ml}$ or more and clinical effects of CFX would not be expected to be demonstrated.

2) Concentration of CFX in serum and bile of human. Following drip infusion of 1 g of CFX in 5% glucose solution in 1 hour, a peak serum level was 30 $\mu\text{g/ml}$ at the end of infusion. A peak level of 7.2 $\mu\text{g/ml}$ in bile was reached 2 to 3 hours after drip infusion of 1 g in 2 hours.

3) Clinical responses obtained were: excellent in 4, good in 3 and poor in 1 out of 8 cases.

4) Slight elevations of S-GOT and S-GPT were observed in 2 patients to whom blood transfusions and administration of anti-cancer remedies were applied. These elevations of transaminase were not considered to be related to CFX. From the aforementioned results, it was thought that CFX might be a key weapon in the treatment for Gram-negative rod infections in surgical fields especially of the bile duct and other infections caused by *E. coli* and *Klebsiella* which have been increasing remarkably.