

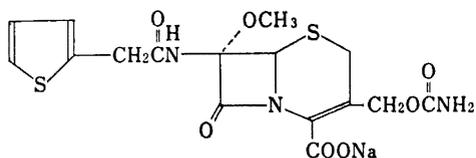
産婦人科領域における Cefoxitin の臨床的検討

金尾昌明・加藤英子・岡田弘二

京都府立医科大学産婦人科学教室

Cefoxitin は、1972年米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories にて開発された静注用抗菌剤で、化学構造上の新規性から cephamycin 系抗生剤とされた最初のものである。その構造式は Fig. 1 のごとくで

Fig. 1 Chemical structure of cefoxitin (CFX)



Sodium 3-carbamoyloxymethyl-7 α -methoxy-7-[2-(2-thienyl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylate

C₁₆H₁₆N₃O₇S₂Na

M.W. = 449.43

あるが、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 抵抗性があり、そのことにも起因して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多剤耐性の *E. coli* などに有効であるとされている¹²⁾。われわれ産婦人科医は副作用の点より penicillin、cephalosporin 系抗生剤を使うことが多いが、本剤が安全性のきわめて高く、点滴静注によらない one shot 静注可能なものであるとされていることに、その意義を認め、比較的重症の感染症をもつ入院患者に投与し、好結果を得たので、若干の検討を加えて報告する。

I. 投与対象および投与方法

昭和51年11月中旬から昭和52年1月下旬までに当科および国立舞鶴病院産婦人科に基礎疾患をもって入院した中等度以上の感染症患者11例である。その内7例は尿路感染症で、4例は骨盤内感染症および腹膜炎である。投与量および投与方法は、1回2gのone shot 静注、朝夕1日2回を原則とし、1例においてのみ1回2gのone shot 静注を朝夕1日3回行っている。投与期間は5~13日間で、投与総量は20~52gである。

II. 効果判定と副作用のスクリーニング

本剤投与により3日以内に起炎菌が消失し、臨床症状が著明に改善し治癒に至ったものを著効(+), 4日以後に改善し、その後治癒したものを有効(+), 4日以上過

ぎでも改善の傾向が認められないものを無効(-)とした。また、Table 2 にその一部を示すとおり、投与前、投与後の血液一般検査 (Hb, Ht, RBC, WBC, 白血球分類, 血沈, 血小板), 生化学検査 (S-GOT, S-GPT, Al-P, bilirubin-total, BUN, S-creatinine), 尿一般検査 (蛋白, 糖, 沈渣) 等を検査すると同時に、発疹等のアレルギー、胃腸症状等全身的所見を毎日精査した。

III. 臨床成績

Table 1 のごとく、子宮頸癌術後の尿路感染症7例、骨盤死腔炎1例の他、子宮卵管造影後の骨盤腹膜炎1例、産褥腹膜炎1例、腔式単純子宮全摘後の骨盤腹膜炎1例で、それぞれ感染症の難治因子を持っており、全例入院患者である。起炎菌は、*E. coli* 8例の他、*Klebsiella pneumoniae* 1例、*Proteus vulgaris* 1例、*Staphylococcus aureus* 1例である。CFX の感受性は (+) 5例、(+) 3例、(-) 3例であった。臨床効果は、著効4例、有効7例で、幸いにして無効例はなかったが、投与後5日目、7日目に再発した症例が1例ずつある。No. 3 は投与終了後5日目に同じ菌の *E. coli* が再出現し、No. 5 は異種菌である *Streptococcus faecalis* が投与終了後35日目で再出現した。しかしそれらはカテーテル留置例および残尿があり時間導尿中の例であり、本剤の効果を否定するものではなく、むしろ生体側因子による難治例と考えられる。

IV. 副作用

上腹部不快感の1例 (No. 5) は継続投与可能で予定量を投与できたが、上腹部痛の1例 (No. 6) は5日間の投与で中止した。しかし同時に投与した他の薬剤 (抗炎症剤, CFX 投与前の経口抗生物質) の影響も否定しきれない。これらの訴えを本剤の副作用とみなすべきかどうか迷ったが、悪心、嘔吐、腹痛、全身倦怠感の2例を含め、3例の消化器症状発現例が他機関よりも報告があり²⁾、静注剤ではあるが、このようなことも起こり得るであろうと判断した。しかし、No. 5 の例では投与終了5日目に訴えは消失、No. 6 の例では中止後、消化剤の内服により症状の軽減をみており、いずれも重篤なものではない。また静注速度を遅くすることにより、悪心、嘔吐が消失したとの報告もあり、投与時真冬でしばしば雪の降る頃であったと言う季節的なことも関係して冷たい溶液の急速静注がかかる症状を惹起したかも知れない。Table 2 のとおり臨床検査値においてはとくに本

Table 1 Clinical effects with cefoxitin

Case No.	Age	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Sensitivity			Dosage of cefoxitin			Clinical effect	Side effect	Remarks
					CFX	CET	CEZ	Daily dose	Duration (days)	Total dose			
1	56	Pyelitis	Ca. colli	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+	+	-	2g×2	7	28g	+	-	
2	54	Cystitis	Ca. colli	<i>E. coli</i>	+	-	+	2×2	7	28	+	-	
3	64	Pyelitis	Ureteral fistel	<i>E. coli</i>	-	-	-	2×2	7	28	+	-	
4	42	Cystitis	Ca. colli	<i>E. coli</i>	+	-	+	2×2	7	28	+	-	
5	51	Cystitis	Ca. colli	<i>E. coli</i>	-	-	-	2×3	7	42	+	+	Epigastric discomfortableness
6	38	Cystitis	Ca. colli	<i>E. coli</i>	-	-	+	2×2	5	20	+	+	Epigastralgia
7	59	Parametritis	Ca. colli	<i>Proteus vulgaris</i>	+	-	-	2×2	10	40	+	-	
8	44	Cystitis	Ca. colli	<i>E. coli</i>	+	+	+	2×2	5	20	+	-	
9	32	Pelvioperitonitis	Ov. cyst	<i>E. coli</i>	+	+	+	2×2	13	52	+	-	
10	32	Panperitonitis	Post partum	<i>Staph. aureus</i>	+	+	+	2×2	5	20	+	-	
11	45	Pelvioperitonitis	Myoma uteri	<i>E. coli</i>	+	+	+	2×2	5	20	+	-	

Table 2 Laboratory findings before and after administration of cefoxitin

Case No.	Hb (g/dl)		WBC (/mm ³)		Neutro (%)		ESR (mm)		Thrombo. (10 ⁴ /mm ³)		S-GOT (u)		S-GPT (u)		Al-P (u)		Bil.-tot. (mg/dl)		BUN (mg/dl)		S-Creat. (mg/dl)		U-prot. (mg/dl)				
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	
1	12.2	11.7	7900	7200	67	67	40	23	41.5	32.4	7	11	3	7	4.9	5.9	0.6	13	16	0.9	1.0	0.01	0				
2	12.2	13.3	4400	4700	87	70	27	86	15.6	20.0	37	26	11	9	11.6	14.1	1.6	8	8	0.6	0.6	0.05	0				
3	9.5	9.8	5100	3800	/	/	55	36	32.8	34.4	17	14	5	4	5.5	4.3	0.6	11	12	1.0	0.8	0.045	0.101				
4	12.1	11.0	6500	6900	75	70	116	122	29.6	41.8	75	28	69	17	18.3	13.1	0.7	12	7	0.5	0.6	±	-				
5	12.8	13.0	11500	5900	59	44	32	8	41.5	43.7	24	18	21	21	3.7	4.1	0.7	8	9	0.6	0.8	0.062	0				
6	12.4	12.5	4800	2100	76	67	50	50	30.2	33.1	15	10	11	10	5.0	4.2	0.5	14	8	0.5	0.5	+	-				
7	7.9	14.3	8300	8500	88	87	72	38	53.2	31.4	28	26	16	6	7.7	6.2	0.2	6.5	7.5	0.7	0.7	-	-				
8	12.0	12.2	9100	3300	87	89	/	/	/	/	18	16	10	18	5.2	4.2	0.7	10	10	0.7	0.9	-	-				
9	10.3	14.4	11400	6700	81	57	98	20	/	/	28	35	16	31	5.6	5.3	0.3	12	9.0	0.8	1.1	-	-				
10	12.4	12.3	6400	6200	/	/	48	30	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
11	11.0	12.6	11400	8200	64	67	38	18	/	/	25	18	18	17	5.0	5.9	0.5	0.4	/	/	/	/	/	/	/	/	/

剤の副作用とみなすべき変化はなく、投与前後に多少の変動をみた例もむしろ原疾患の影響や放射線治療の影響と思われる。

考察および結論

妊婦を扱う関係上副作用にとくに敏感な産婦人科領域において合成 penicillin, cephalosporin 系抗生物質は非常に良く用いられているが⁴⁾⁷⁾、最近濫用により、薬剤の感受性低下、菌交代現象等も指摘されている。Cephaloridine (CER) 以来 Cephalothin (CET), Cefazolin (CEZ), Cephalexin (CEX)⁸⁾, Cephaloglycin (CEG)⁹⁾ 等つぎつぎと登場してきた cephalosporin-C 系の抗生物質はいずれもその強い抗菌力、高い血中濃度、尿中濃度、素速い排泄速度、他系統の薬剤に比しての高い安全性より、われわれの領域で現在愛用されており、このような事情は将来ともに大きく変わることはあるまい。1974年9月の 14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy³⁾においてその化学構造から従来の cephalosporin-C 系と異なる抗生物質に属するとはいえ、作用機序の点では殆んど同じように考えて良いと思われる。Cephalosporinase に耐性であることが特徴で *Serratia marcescens* や *Proteus vulgaris* などに優れた抗菌力を有していると言われる、*Bacteroides fragilis* のような嫌気性菌に対する効果が期待されるなど従来の cephalosporin-C 系薬剤と趣きを異にしているとはいえ、産婦人科領域においては尿路感染症とともに起炎菌に特殊なパターンがみられる骨盤内感染症が、本剤の主な投与対象となるのではないかと考えられる。グラム陰性桿菌 (GNB) の増加とその耐性化が問題となって久しいが、本論文に示した症例においても起炎菌は1例を除いて GNB であった。また一方、抗生物質の筋注は社会問題化し、事実上行い難くなった今日、わずらわしい点滴静注によらないで one shot 静注にて安全に投与し得るとされる本剤の意義は、その臨床効果とあいまって、産婦人科領域においては少なくないものと思われる。

文 献

- 1) CFX 説明会資料, 1976
- 2) 第25回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム IV "Cefoxitin". 岐阜, 1977
- 3) Program and Abstracts "14th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy", 1974
- 4) WASHINGTON J.A.: The *in vitro* spectrum of the cephalosporins. Mayo Clinic Proceeding 51: 237, 1976
- 5) LEWIS, R.P.; R.D. MEYER & L.L. KRAUS: Antibacterial activity of selected beta-lactam and aminoglycoside antibiotics agents cepha-

- lothin-resistant *Enterobacteriaceae*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9: 780~786, 1976
- 6) BRUNFITT, W.; J. KOSMIDIS, J.M.T. HAMILTON-MILLER & J.N.G. GILCHRIST: Cefoxitin and cephalothin: antimicrobial activity, human pharmacokinetics and toxicology. Antimicrob. Agents & Chemoth. 6: 290~299, 1974
- 7) 青河寛次, 金尾昌明: 家兎腎機能におよぼす合成 Cephalosporin-C 投与の影響。The Japanese Journal of Antibiotics 21: 336, 1968
- 8) 徳田源市, 今村元彦, 金尾昌明, 中野義雄: 産婦人科領域における Cephalexin の検討。産科と婦人科 36: 1201, 1969
- 9) 青河寛次, 山路邦彦, 金尾昌明, 奥村次郎: Cephaloglycin に関する研究。Chemotherapy 18: 111, 1970

CLINICAL STUDIES ON CEFOXITIN IN THE GYNECOLOGICAL AND OBSTETRICAL FIELDS

MASAAKI KANAO, EIKO KATO and HIROJI OKADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine and The Maizuru National Hospital

The clinical effect of cefoxitin (CFX), a new derivative of cephamycin, was examined in 3 cases of pelvic infections, one case of peritonitis and 7 cases of urinary tract infections complicated after radical operation of uterine cancer. CFX was administered intravenously 2 or 3 times a day at a daily dose of 4~6 g.

CFX was effective in all cases; excellent in 4 cases and good in 7 cases. Two patients complained of mild epigastralgia or epigastric discomfort. Other subjective side effect was not observed. No abnormalities were observed either in blood and urine findings or in hepatic and renal functions after CFX administration.