

産婦人科領域における Cefoxitin の基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・白藤博子・内田昌宏

川崎医科大学産婦人科学教室

Cefoxitin (CFX) は1972年米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories で開発された半合成の cephamycin 系抗生物質であり、グラム陽・陰性菌の他、*Bacteroides*, *Peptococcus* 等の偏性嫌気性菌などにも有効で、 β -lactamase 産生菌に対してもきわめて有効であるといわれている²⁾。

われわれは本剤の血中、臍帯血、羊水、乳汁などの組織内への移行濃度、および産婦人科領域における感染性疾患に対する臨床的検討を行ない、知見を得たので報告する。

I. 各種移行濃度

母体に CFX 1g を静脈投与したさいの、臍帯血、羊水中移行、および妊娠初期胎盤移行、母乳濃度について検討を行なった。

濃度測定は体液内濃度測定小委員会の測定法に従い、試験菌として *B. subtilis* ATCC 6633 を用い、検定培地には heart infusion agar を使用し、薄層カップ法で

行なった。

また、標準曲線には pH7.0 phosphate buffer を用いた。

1. 母体血清中濃度 (Table 1, Fig. 1)

CFX 1g 静脈投与後、30分でピーク (5.6~25 μ g/ml) を示し、以下急速に減少し、2時間値は 1~2 μ g/ml で5時間以降は痕跡ないしは 0 μ g/ml である。

2. 臍帯血清中濃度

臍帯血清中濃度は30分値 4~22 μ g/ml で、その後漸減傾向を示すが、3時間値でも 3 μ g/ml の濃度であり、胎盤通過性のかなりよい薬剤と思われた (Table 1, Fig. 1)。

3. 羊水中濃度

一般に抗生物質の羊水への移行は低いが、CFX では投与後1時間30分から3時間にかけてピーク (3~15 μ g/ml) となり、その後漸減する。なお、8時間15分で 38 μ g/ml と高値を示した1例があった (Table 1,

Table 1 Distribution of cefoxitin into maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid

Dose	Route	Case No.	Time	Maternal serum	Umbilical serum	Amniotic fluid
1g	I.V.	1	22'	25.0	22.0	0
		2	30'	17.5	11.0	5.1
		3	30'	5.6	3.7	0
		4	35'	25.0	4.6	/
		5	40'	9.2	5.6	1.6
		6	1° 15'	16.0	9.4	/
		7	30'	3.8	4.6	6.2
		8	34'	8.2	8.2	12.0
		9	50'	1.0	3.7	4.2
		10	2° 00'	1.1	1.5	12.0
		11	10'	1.8	1.5	10.5
		12	40'	0.9	2.9	2.6
		13	3° 20'	1.95	3.9	15.0
		14	30'	1.0	2.7	7.2
		15	50'	0.74	2.6	2.9
		16	4° 50'	trace	/	1.4
		17	6° 12'	0	trace	19.0
		18	30'	0	0	5.1
		19	8° 15'	0	0	38.0
		20	15'	0	0	/

(μ g/ml)

Fig. 1 Distribution of cefoxitin into maternal serum umbilical serum and amniotic fluid

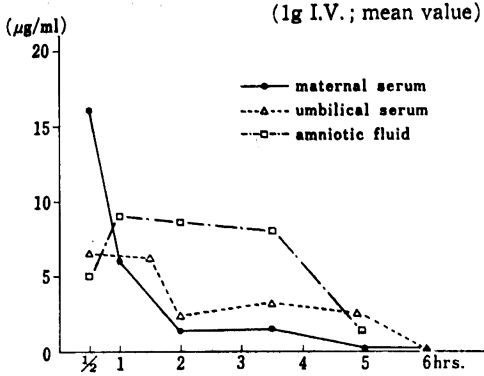


Fig. 1).

4. 母乳中への移行濃度

産褥1週間以内の授乳中の褥婦に CFX を 1 g 静注した時の母乳中濃度は 4 時間後まで測定したが、Table 2 に示すとおり、移行はごくわずかで 4 例中 2 例に測定可能であったが、他の 2 例には移行はみられなかった。

2. 4 時間値は全例 0 µg/ml であった。

5. 妊娠初期 (9~10週) 胎児移行

測定した 2 例中 1 例に CFX 投与後 4 時間値に 35.7 µg/ml を認めた (Table 3)。

II. 臨床成績

婦人科領域における感染症 7 例、尿路感染症 2 例および、その他の感染症 2 例の合計 11 例に 1 回 CFX 1~2 g を 1 日 2~3 回、静脈内注射または点滴静注を行なった。なお、全症例に皮内反応試験による陰性を確認して投与した。

効果判定はつぎの基準とし、手術、切開などの外科的療法を併用して有効であったものは著効とせず、すべて有効とみなした。

著効(++)：主要自覚症状が 3 日以内にいちじるしく改善し、治癒に至った場合。

有効(+)：主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合。

無効(-)：主要自覚症状が 3 日経過しても改善されない場合。

この効果判定基準に従った成績は Table 4 に示すとおりで、11 例中著効 1 例を含む 10 例 91% に有効であった。

1. 産婦人科領域感染症

症例 2 は菌検出が不可能であったが、CFX を 1 回 2

Table 2 Distribution of cefoxitin into mother's milk

Case	1g I.V.			
	1	2	3	4 hrs
1	0.82	trace	0	0
2	0	0	0	0
3	1.5	trace	0.9	0
4	0	0	0	0

(µg/ml)

Table 3 Distribution of cefoxitin into tissues of foetus

Hr. after 1g I.V.	Maternal serum	Foetus
55 min.	10.5 µg/ml	0 µg/g
4 hr. 15 min.	0	35.7

g 1 日 2 回投与した。全身倦怠感・食欲不振に改善傾向がみられたが解熱せず、他剤に変更した。

症例 5 は帝王切開術後腸閉塞を併発し腹痛、腹部膨満、膿性悪露を主訴とした。また、ダグラス穿刺液から *E. coli* (++) を検出した。CFX 1 回 2 g、1 日 3 回投与したところ、3 日目から諸症状の改善をみ、白血球も 16,300→8,700 と改善に向った症例である。

2. 尿路感染症

症例 10, 11 の 2 例はいずれも子宮頸癌術後の急性の腎盂腎炎である。とくに症例 11 は CFX 1 日 4 g 投与、2 日後には平熱になり併せて全身倦怠感も改善され、起炎菌である *E. coli* も消失した。

3. その他の感染症

症例 9 は、妊娠 8 カ月の患者で、突然 39°C の発熱に悪寒、悪心を伴い扁桃腺炎と診断された。CFX を 1 g 2 回投与したところ、2 日目より解熱し、3 日目には完全に症状の緩解をみ、副作用もなく著効を示した症例である。

III. 副作用

11 例について CFX によると思われる副作用は認められなかった。

また、検討した臨床検査値 (GOT, GPT, Al-P, BUN, ビリルビン, S-creatinine など) についても異常を示した症例はみられなかったが、今後、さらに慎重に観察してゆく必要はあろう。

考按とまとめ

新規半合成 cephamycin 系抗生物質 CFX の各種移行濃度および、臨床成績について検討した。

母体血清中濃度は 30 分にピークがあり、2 時間で 1~

Table 4 Clinical effects

Case	Age	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism (sensitivity)
1	26	Pyosalpinx r.	—	<i>St. epidermidis</i>
2	60	Parametritis	Carcinoma colli	—
3	30	Metritis	Cesarean section	<i>Citrobacter</i> (Douglas abscess)
4	30	Infection of amniotic fluid	—	<i>Klebsiella</i>
5	27	Pelvic peritonitis after surgical operation	—	<i>E. coli</i> (Douglas abscess)
6	67	Wound infection	Cancer of vulva	<i>Klebsiella, St. aureus</i>
7	26	Abscess of left mammary gland	—	<i>St. aureus</i>
8	38	Pneumonia after operation	Myoma of the uterus	<i>H. parainfluenzae</i> <i>α-Streptococcus</i>
9	25	Acute tonsilitis	—	—
10	51	Acute pyelonephritis	Surgical operation for cancer of uterine neck	<i>E. coli</i> ($10^5 \rightarrow 0$) CFX (⊕) CET (⊕) CEZ (⊕) CER (⊕)
11	46	Acute pyelonephritis	"	<i>E. coli</i> CET (⊕) CEZ (⊕) CER (⊕) KM (⊕) GM (⊕)

2 μg/mlにまで低下し、4時間以降には痕跡となる。このことから、かなり早く排泄される抗生物質でCephalothinに類似するパターンであった¹⁾。

また、臍帯血中の濃度もほぼ同様の傾向を示したが、これらの成績は松田らの成績²⁾と一致している。

われわれがこれまでに検討した薬剤では、経口剤³⁾⁴⁾で母体血の1/3~1/8の移行、注射剤⁵⁾⁶⁾で1/2~1/4であったが、CFXのそれは1/2~1/3でかなりの移行濃度を示したものと考えられる。

臨床成績では症例も少なく、結論的なことは言えないが、術後合併症(呼吸器、尿路、術後創部感染など)や付属器炎などにはかなりの効果が期待出来ると考えられる。

また、副作用は使用した11例に限定すれば、発熱などのアレルギー症状や臨床検査値の異常はみられなかったし、注射部位の疼痛も皆無であった。この点、かなり安心して用いることの出来る抗生剤と思われる。

使用量に関しては、軽症、中等症では1回1gを1日2回で充分効果が得られるであろうが、重症感染症に対しては4~6gを1日量として使用すべきであると考え

ている。尚、これらの検討は1976年4月から1977年5月に実施した。

文 献

- 1) BRUMFITT, W.; J. KOSMIDIS, J.M. HAMILTON-MILLER & J.N.G. GILCHRIST: Cefoxitin and cephalotin: antimicrobial activity, human pharmacokinetics, and toxicology. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6 (3): 290~299, 1974
- 2) 第25回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム Cefoxitin, 1977, 6岐阜
- 3) 高瀬善次郎, 白藤博子, 内田昌宏, 金光みどり: 産婦人科領域における Cephadrine (CED) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 23 (1): 452, 1975
- 4) 高瀬善次郎, 白藤博子, 内田昌宏: 産婦人科領域における Cefatrizine の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 24 (9): 1934, 1976
- 5) 高瀬善次郎, 白藤博子, 内田昌宏, 金光みどり: 産婦人科領域における Tobramycin の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 23 (3): 1399, 1975
- 6) 高瀬善次郎, 白藤博子, 内田昌宏: 産婦人科領域における Cephacetrile の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 24 (1): 359, 1976

with cefoxitin

Dosage of CFX			Admini- stration route.	Clinical effect	Side effect	Laboratory findings
Daily dose (g×times)	Duration (day)	Total dose (g)				
1 × 2	13	26	D.I.	good	—	WBC 11600 → 6400
2 × 2	3	12	D.I.	poor	—	WBC 8200 → 6600
2 × 3	6	36	I.V.	good	—	
2 × 2	5	20	I.V.	good	—	
2 × 3	14	84	I.V.	good	—	WBC 16300 → 8700
1 × 3	7	21	I.V.	good	—	
1 × 3	8	24	I.V.	good	—	
1 × 2	6	12	I.V.	good	—	
1 × 2	4	8	D.I.	excellent	—	
1 × 3	6	18	D.I.	good	—	WBC 9500 → 11800 GOT 20 → 13 GPT 34 → 13
2 × 2	6	24	D.I.	good	—	

CLINICAL AND LABORATORY STUDIES ON CEFOXITIN IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, HIROKO SHIRAFUJI and MASAHIRO UCHIDA
Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical College

Present paper describes the transfer of cefoxitin (CFX) into humoral fluids and the fetus. The results of clinical experience are also reported.

Peak levels were obtained in maternal serum 30 minutes after injection. Concentration of CFX in serum decreased rapidly thereafter, and yet a trace amount was found after 4 hours. The same trend was observed in umbilical serum showing favorable transfer.

Eleven patients with various infections were given CFX 2~6 g daily for 3~14 days. Ten of 11 patients responded well without showing any side or adverse effects. Cefoxitin may be useful in the treatment of adnexitis as well as post-operative complications at a daily dose of 2 g in mild or moderate infections, and 4~6 g in severe cases.