

産科婦人科領域感染症に対する Cefoxitin の臨床的研究

昇 幹 夫・白 川 光 一

福岡大学医学部産婦人科

Cefoxitin (CFX) は、米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories により1972年に開発された広域抗菌スペクトラムを持つセファマイシン系の新しい抗生物質である¹⁾。その特徴は、PC 類似の作用機序をもち、きわめて低毒性であり、強力な β -lactamase 抵抗性を有し²⁾、*Serratia*, *Proteus* の一部、*Bacteroides fragilis*, 他剤耐性の *E. coli* などに有効である。しかし *Pseudomonas*, *Enterococcus* には無効である³⁾。

欧米では広く臨床経験が重ねられ、本邦でも多くの施設で臨床研究が行われ、かつ研究会もひらかれて1977年の日本化療総会の新薬シンポジウムにも取りあげられた注目に値する抗生剤である。高瀬⁴⁾によれば産婦人科領域感染症の最近の傾向としてはグラム陰性桿菌感染症の増加が目立ってきている現在、この領域にも守備範囲をもつ新しい抗生剤として CFX が登場してきたということはまことに機を得たものと思う。

これまで著者らは、CFX 研究会の席上数例の臨床研究を発表したが、その後さらに症例を重ねたので、今回は、これまでの症例をまとめて検討し、ここに大要を報告する。

I. 対象と方法

1. 対 象

昭和51年9月から昭和52年6月までの間に当科に入院した患者の中から選んだ。CFX の使用期間中は原則として他剤の併用は行なっていない。症例数は11例で各症例について年齢、体重、疾患名、病巣からの検出菌、CFX の全使用量、使用日数、効果および副作用などを Table 1 にかかげた。

2. 使用方法、使用量

著者らが使用した静注用 CFX は1バイアル中に CFX 1 g (力価) が含まれており、使用の際には本剤1~2 gを5%ブドウ糖 500 ml に溶解し、これを1日朝、夕2回、または連続3回点滴静注した。本剤の1日最大使用量は 121 mg/kg、最小は 52 mg/kg、平均 77 mg/kg であった。使用期間は最長18日、最短は5日であった。

3. 菌の分離、感受性および最小発育阻止濃度

病原菌の検索は子宮内分泌物、羊水、乳汁、尿、術創などから行ない、分離した菌について CFX, CET, CEZ の disc 感受性をしらべ、CFX の MIC をできるだけ測定した。検出できた菌のうち CFX に感受性があり、

MIC が測定できたものを Table 2 に示した。

4. 副作用の検討

以上の CFX 使用例については使用前、使用中、使用後に検血、検尿、肝腎機能検査を行い、アレルギー症状発見の有無など一般状態を注意深く観察した。

5. 効果判定基準

CFX 投与後の効果を判定するにあたっては、つぎのように臨床的效果と細菌学的効果にわけて検討を行った。

a. 臨床的效果の判定

著効(+)：治療開始後3日以内に、主要症状が消失またはいちじるしく改善されたもの。

有効(+)：治療開始後5日以内に、主要症状が消失またはいちじるしく改善されたもの。

無効(-)：治療開始後6日以上たっても、主要症状に変化がないもの。

不明：正確な効果判定が困難なもの。

b. 細菌学的効果の判定

菌消失：薬剤の使用により、起炎菌と思われる分離菌が消失したもの。

菌交代：分離菌は消失した代りに異種菌があらたに出現したもの。

II. 使用成績

各症例の治療概要および効果は Table 1 に示すとおりである。これをまとめると、急性子宮内感染症については7例中、3例に著効、4例に有効であった。慢性尿路感染症では1例に有効、1例は初めの分離菌は CFX 投与後に消失したが、菌交代をおこして CFX 無効菌が出現したため、効果不明とした。急性乳腺炎と子宮摘出後の術創感染はそれぞれ有効であった。以上を分離菌別にみると、*Staphylococcus* 感染症3例、*Proteus* 感染症1例、*E. coli* 感染症2例、*Eubacterium lentum* 感染症1例、*Serratia* 感染症1例に著効、または有効であったが、*Pseudomonas*, *Micrococcus*, *Acinetobacter* 感染症では CFX の感受性は陰性を示した。つぎに各症例についての治療の経過を略述する。

症例1 23歳 急性子宮内感染症(産褥期)

昭和51年9月8日他院にて分娩、癒着胎盤があり、胎盤用手剝離後9月14日に子宮内容除去を行うもその後弛張熱が続き ABPC, AMPC, CEZ, AKM 等でも下熱せ

Table 1 Clinical trials on obstetrical & gynecological infections with intravenous administration of CFX

Case No.	Name	Age	Weight (kg)	Diagnosis	Isolated organisms	CFX administration		Response		Side effect	N.B.
						Duration (days)	Total (g)	Bacterial**	Clinical		
1	S. N.	23	56.5	Acute puerperal infection	<i>Staph. epidermidis</i>	13	78	Yes	(+)	(-)	D&C
2	J. Y.	29	61	Acute puerperal infection	<i>Micrococcus</i>	9	36	Yes	(++)	(-)	
3	F. H.	33	54	Acute mastitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Staph. epidermidis</i> <i>Ser. marcescens</i>	15	86	Yes	(+)	(-)	Incision
4	Y. Y.	73	33	Chronic urinary tract infection	<i>Pr. mirabilis</i> <i>Pr. morgani</i>	13	52	Appearance of other organisms	Un-known	(-)	Vulvar cancer
5	H. N.	25	59	Premature rupture of memb. Intrauterine infection	(-)	9	46	Un-known	(+)	(-)	C-section
6	H. H.	37	55	Postoperative wound infection	(-)	5	28	Un-known	(+)	(-)	
7	N. Y.	26	58	Premature rupture of memb. Intrauterine infection	<i>Eubacterium lentum</i>	18	97	Yes	(++)	(-)	Bacterial shock
8	W. Y.	78	47.5	Chronic urinary tract infection	<i>E. coli</i>	5	20	Reappearance of same organisms	(+)	(-)	<i>Ca. coli</i> II b
9	H. H.	26	62.5	Intrauterine fetal death Intrauterine infection	<i>Bacteroides</i> <i>Acinetobacter*</i>	5	20	Yes	(++)	(-)	
10	C. M.	24	58	Intrauterine infection (Lochio metra)	<i>Staph. epidermidis</i>	5	20	Yes	(+)	(-)	
11	F. O.	26	65.4	36 wks of gestation premature rupture of memb. Intrauterine infection	<i>E. coli</i>	5	20	Appearance of other organisms	(+)	(-)	Primipara

* : Non-sensitivity for CFX

** : Disappearance of bacteria

ず当科へ紹介入院となる。子宮内分泌物より *Staphylococcus epidermidis* を分離し CFX 6g/日を使用し10日目に子宮内容除去を再び行なった後局所所見は改善し、菌の消失をみたので有効と判定した。自他覚所見および一般検査では特別な副作用は何も認められなかった (Fig. 1)。

症例2 29歳 急性子宮内感染症 (産褥期)

昭和51年9月30日分娩後弛緩性出血があり輸血 3,600 ml, 膈内タンポン処置にて他院より当科へ紹介入院となる。DKB, CET, ABPC, SBPC 使用するも効果なく分娩後1週間目より CFX だけ 4g/日使用したところ、3日以内に下熱し一般状態も著しく改善された。ところが CFX の投与前の子宮内分泌物からは、*Micrococcus* が分離され、CFX 感受性は陰性で MIC も 400 $\mu\text{g/ml}$

Table 2 Organisms isolated and its sensitivity and MIC for CFX

Case No.	Organism isolated		CFX disc	CFX MIC ($\mu\text{g/ml}$)
	Bacteria	Material		
1	<i>Staph. epidermidis</i>	Uterine discharge	(++)	50
2	<i>Micrococcus</i>	Uterine discharge	(-)	400
3	<i>Staph. epidermidis</i>	Breast milk	(++)	6.25
	<i>Staph. aureus</i>	Breast milk	(++)	3.13
	<i>Ser. marcescens</i>	Breast milk	(++)	50
4	<i>Pr. mirabilis</i>	Urine	(++)	6.25
	<i>Pr. morgani</i>	Urine	(++)	25
7	<i>Eubacterium lentum</i>	Uterine discharge	(++)	0.1
8	<i>E. coli</i>	Urine	(++)	1.56
9	<i>Acinetobacter</i>	Uterine discharge	(-)	
	<i>Bacteroides</i>	Uterine discharge	(++)	12.5
10	<i>Staph. epidermidis</i>	Uterine discharge	(++)	6.25
11	<i>E. coli</i>	Amniotic fluid	(++)	2.76

Inoculum size : 10^8 cells/ml

Fig. 1 Case 1 S.N. 23y/o Acute puerperal infection

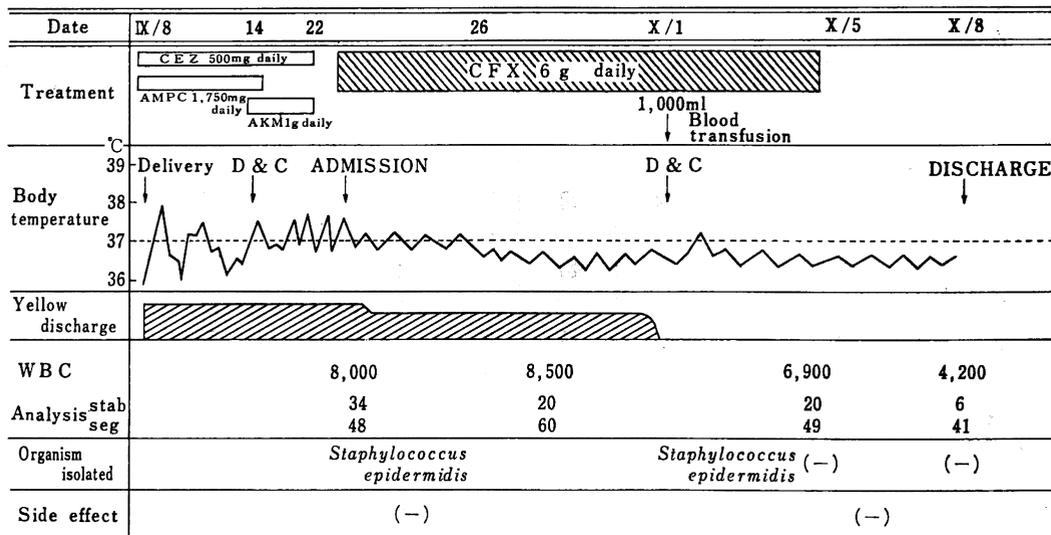
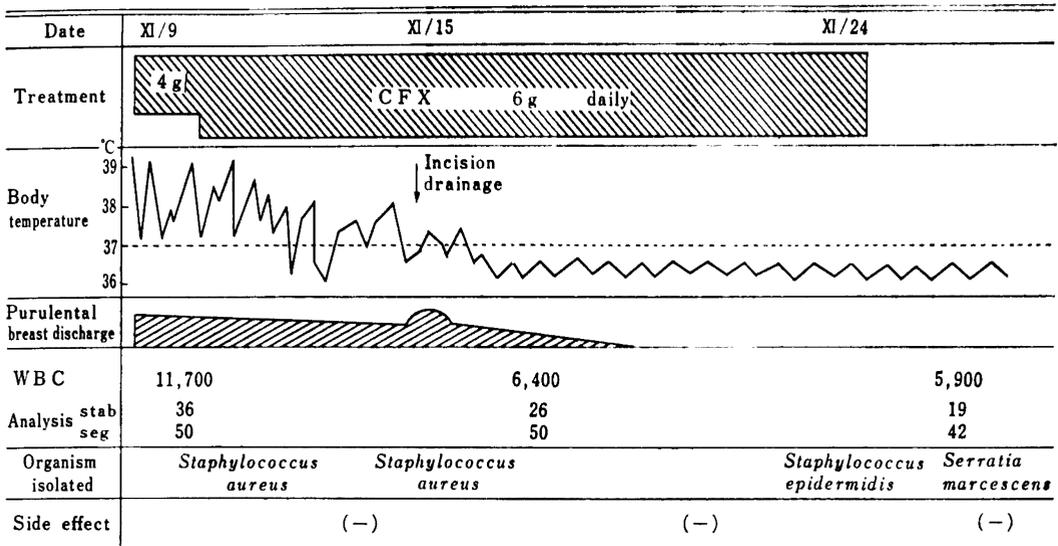


Fig. 2 Case 3 F.H. 33y/o Acute left mastitis



であったが、CFX 9日間使用後は、臨床症状は改善し菌も消失していたため効果判定に苦慮したが、あえて著効として発表する次第である。本例もとくに副作用は認めていない。

症例3 33歳 急性乳腺炎

9月22日当院にて分娩。11月7日左乳房の腫脹・発赤・圧痛・39°Cの発熱にて急患入院しCFX 4g/日を2日間、6g/日を5日間使用し、局所所見は幾分改善するも弛張熱は続いていたため、超音波断層法下で abscess の部分を切開、排膿を試み以後も CFX 6g/日を9日間使用し臨床症状の改善および菌の消失をみたため有効と判定した(Fig. 2)。

症例4 73歳 慢性尿路感染症

昭和45年に外陰癌にて手術し放射線療法を某大学で施行したが再発し昭和48年より当科に入院中の老人で体重も33kgとやせのひどい患者で慢性尿路感染症でしばしば40°Cの弛張熱をくり返していた。昭和51年11月下旬から、SBPC、CETにて1週間治療するも効果なくCFX 4g/日で13日間全量52g 1日使用量 121mg/kg で治療を開始したところ、40°Cの弛張熱は翌日から消失、分離菌の *Proteus* は3日で消失したが37.3°C程度の微熱が4日目以降持続し *Pseudomonas* が検出され、これにはCFXは無効であったので13日間使用後投薬は中止した。高齢者で、やせのひどい患者であったが、自他覚所見ならびに諸検査でも特別な副作用は見い出せなかった。なお菌交代症のため効果判定は不明とした。

症例5 25歳 急性子宮内感染症(帝王切開後)

昭和52年2月5日、前期破水にて入院し、10時間を経

過しても陣痛が来せず、37.4°Cの発熱、白血球19,200、悪露に悪臭がまじるようになったため緊急帝王切開を施行し、術後にCFX 6g/日を使用し術後4日目以降は発熱なく、血液所見も改善し順調な経過であった。臨床的には明らかに感染が疑われたにもかかわらず卵巣および帝切後の子宮内分泌物からは起炎菌と思われるものは分離できなかった。臨床所見の改善より有効と判定した。

症例6 37歳 子宮全摘出後術創感染症

昭和52年2月18日内膜ポリープにて腹式子宮全摘を行った。術後5日目から急に38°Cを越える発熱があり、臍断端に圧痛、抵抗を認めたため創部感染としてCFX 6g/日を5日間使用し下熱および局所所見の改善をみたが本例も起炎菌を術創から検出することはできなかった。臨床所見の改善より有効と判定した。

症例7 26歳 妊娠35週、早期破水、子宮内感染、子宮内胎児死亡、細菌性ショック

昭和52年2月18日、破水後某医にて Colimycin の投与を受けていたが、陣痛がないまま、悪心、嘔吐が続き入院して陣痛誘発するも不成功、悪臭悪露が続き、発疹、40°Cの発熱、持続性嘔吐、筋痛症、悪寒、戦リツがおこり当科へ急患入院となる。入院時子宮口は全開し吸引にて胎児は娩出せしむるも死産であった。分娩直後に呼吸停止をきたし蘇生した。CFX 6g/日、DKB 100mg/日、Clindamycin 1,200mg/日の三者併用で8日間投薬した。なお検出菌の感受性はDKB(-)、Clindamycin(+)であった。産褥1日目より下熱するも白血球は24,200で分類では強い左方移動がみられた。一週間後に子宮内容除去をし、以後の経過は順調であった。細菌学

Fig. 3 Case 7 N.Y. 26y/o 35ws. of gestation, Premature rupture of membrane intrauterine fetal death, Bacterial shock

Date	II/18	II/23	III/1	III/7	III/14
Treatment	Methacolinmycin $9 \times 10^6 \text{u(l)}$	Colimycin $2 \times 10^6 \text{u(l)}$	5, 3, 6 g CFX daily		
	Colimycin $1 \times 10^6 \text{u(l)}$		D K B 100mg daily		Clindamycin 1,200mg daily
Body temperature $^{\circ}\text{C}$					
W B C		4,900	24,200	9,600	7,500
Analysis		1 2 61 16	2 2 48 45	0 0 13 74	0 0 4 60
Nausea, Vomiting	(+) (+) (≡)	(≡) (-)	(-)	(-)	(-)
Yellow discharge					
ESR (mm)		50/95		19/47	5/13
Organism isolated		<i>Eubacterium lentum</i>		(-)	(-)
Side effect		(-)	(-)	(-)	(-)

には尿および子宮内分泌物から嫌気性の *Eubacterium lentum* が検出され、CFX の感受性は良好であった。以上より著効と判定した (Fig. 3)。

症例 8 78歳 慢性尿路感染症

子宮頸癌Ⅱ期で放射線療法中で慢性尿路感染症があり時折発熱が 38°C となっていた。CFX 4g/日で5日間使用した。投与前 *E. coli* が検出され、CFX 投与中は菌は消失していたが投与中止後再び *E. coli* を検出するようになった。 38°C 以上の発熱はなくなり、78歳という高齢ではあったが大きな副作用はみられなかった。以上より有効と判定した。

症例 9 26歳 妊娠29週、胎内死亡、子宮内感染症

昭和52年3月16日夜から急に胎動なく翌日胎内死亡と診断され3月19日に当科へ紹介入院され既に 37.6°C の発熱があり、CFX 4g/日5日間使用し菌の消失に至る。*Bacteroides* が検出され、臨床症状も3日以内に改善したため著効と判定した。

症例10 24歳 子宮破裂、悪露滞留 (帝切後)

昭和52年5月26日上記診断で緊急帝王切開を施行。術後8日目から 37.4°C の発熱および局所の圧痛を認め、子宮内分泌物より *Staphylococcus* を検出、CFX 4g/日、5日間にて菌の消失、局所所見の改善を認め有効と判定した。

症例11 26歳 妊娠36週、早期破水、子宮内感染症

昭和52年5月31日破水後 37.6°C の発熱があり当科へ紹

介入院、すぐ CFX 4g/日を使用し、3日目に分娩に至る。児は APGAR score (1分後) は9点で臨床的に CFX が影響を及ぼしたと思われる所見もとくに無く、以後の新生児黄疸、肝機能なども正常であった。CFX 5日間使用後は子宮内分泌物から *E. coli* は消失したが、*Micrococcus* が検出されこれには CFX は無効であったが、とくに発熱その他の臨床所見の悪化はみていない。有効と判定した。

III. 考 案

1. 治療効果に対する検討

対象にした症例は、産褥期の若い患者の急性感染症が大半であったが、基礎疾患のある70歳以上の高齢者2名の慢性尿路感染症や嫌気性菌性ショック、妊婦の子宮内感染症などであるが、CFX によりかなりすぐれた効果をみる事ができた。

Staphylococcus などのグラム陽性球菌だけでなく、*E. coli*, *Proteus*, *Serratia* 等の感染にも有効で従来の抗生剤に比しスペクトラムがさらに広がっており、嫌気性の *Eubacterium lentum* によるショックにも劇的な効果をみた。しかし *Pseudomonas* や *Micrococcus* に関しては無効であった。

松田等⁵⁾によれば、CFX 2.0g 1回静注時の母児間移行は臍帯血移行が母体血の1/2~1/3 (投与後40分から5時間まで) となり、以後終時的に急速に低下し、羊水移行も少ないという。われわれも1例のみではあるが前期

Table 3 Blood and urine analyses before and after CFX administration

Case	Blood										Urine						Serum					
	Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4$)		WBC ($\times 10^3$)		Thromb. ($\times 10^4$)		Protein		RBC		WBC		GOT		GPT		Al-P (K-A)		Creatinine	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	9.8	11.5	395	440	8.0	6.9	54	41	-	-	-	-	2-3	0-1	16	23	8	15	16.8	12.6	0.6	0.6
2	11.1	10.5	376	359	10.4	6.1	37	44	-	-	4-6/F	4-6/F	2-4	8-10	37	26	39	23	6.8	5.1	0.6	0.6
3	10.9	11.4	387	395	11.7	5.9	31	31	±	-	-	-	2-3	1-2	50	19	52	19	12.4	7.2	0.6	0.6
4	9.7	9.8	276	276	10.4	8.0	28	23	-	-	-	-	40-50	10-12	14	38	11	28	6.0	7.6	0.7	0.7
5	11.6	10.5	397	364	19.2	9.3	34	58	±	-	-	-	3-4	0-1	36	38	26	27	15.0	12.0	1.0	0.9
6	10.7	11.2	385	397	8.0	7.0	22	26	-	-	1/5-10	1/2-3	0-1	1/2-3	16	20	10	17	5.3	6.1	0.9	0.9
7	11.7	11.2	401	374	4.9	7.5	25	28	+	-	8-10	10-20	4-6	10-15	20	11	12	6	20.0	4.8	1.3	0.8
8	10.0	9.1	379	353	6.4	4.9	28	36	+	-	1-2	1/4-6	10-15	2-3	12	10	5	3	8.7	9.8	1.1	1.2
9	10.5	10.7	415	408	7.3	7.8	18	19	±	-	-	-	10-15	5-8	22	28	14	15	17.0	16.0	1.2	1.1
10	8.3	12.2	340	464	12.3	4.0	17	20	-	-	-	-	8-10	2-3	14	11	11	9	9.1	4.7	1.0	1.0
11	12.9	13.9	439	478	7.5	5.8	39	27	-	±	-	-	1/10-12	1/6-7	18	18	11	12	15.0	10.0	1.1	1.2

b : before a : after

破水の患者に本剤を用い3日目に分娩となったが児には特別な副作用は認められなかった。

2. 副作用に対して

本年の化療総会で CFX の副作用は442例の症例中4.1% (件数) にみられ、発疹が最も多く1.6%であり、消化器症状がこれにつぐ³⁾ のことであったが、幸いわれわれの症例では、自覚的なアレルギー症状をみることもなく、検血、検尿、肝腎機能検査でも異常をみたものはなかった (Table 3)。

結 論

細菌性ショック、妊婦を含む11例の産婦人科領域感染症を CFX で治療して、そのさいの臨床経過を観察した。その結果は、つぎのとおりである。

1. 急性子宮内産褥期感染症7例中著効3例、有効4例と判定された。

2. 分離菌別にみた臨床効果は *Staphylococcus*, *Proteus*, *E. coli*, *Eubacterium lentum*, *Serratia* の各感染症に有効であったが、*Pseudomonas*, *Micrococcus*, *Acinetobacter* の検出されたものでは CFX の感受性は陰性であった。

3. 細菌学的には6例に菌の消失をみたが2例は、他

の菌による菌交代症をおこし、1例は同種菌の再発をみた。

4. 本剤による副作用は、とくに認めなかった。

文 献

- 1) KOSMIDIS, J.; J. M. T. HAMILTON-MILLER, J. N. G. GILCHRIST, D. W. KERRY, & W. BRUMFITT: Cefoxitin a new semi-synthetic cephamycin: An *in vitro* and *in vivo* comparison with cephalothin. B.M.J. 3: 653~655, 1973
- 2) BRUMFITT, 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
- 3) UNE, T. & S. MITSUHASHI: Antimicrobial evaluation of cefoxitin, a new semisynthetic cephamycin. Arzneimittel-Forsch. 27: 89~93, 1977
- 4) 高瀬善次郎: 産婦人科領域におけるグラム陰性桿菌感染症。日本臨床 35 (3): 1483~1488, 1977
- 5) 松田静治, 円野幹彦, 柏倉 亨, 古谷 博: Cefoxitin に関する基礎的, 臨床的検討。第25回日本化学療法学会総会 (紙上発表): 396, 1977
- 6) 斉藤 玲: 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムIV, Cefoxitin, 1977

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

MIKIO NOBORI and KOICHI SHIRAKAWA

Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine,
Fukuoka University

Cefoxitin (CFX), a broad spectrum antibiotic, is a new semisynthetic cephamycin which is highly resistant to β -lactamases of Gram-positive and Gram-negative bacteria. The results of clinical and laboratory studies with the drug will be reported.

CFX was administered intravenously to 11 cases at a daily dose of 52~121 mg/kg over 5 days. The results were as follows:

Clinically isolated *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, *E. coli*, *Eubacterium* and *Serratia* were eradicated by CFX administration, while susceptibility to CFX was not seen against *Pseudomonas*, *Acinetobacter* and *Micrococcus*. The average efficacy rate of bacterial eradication was approximately 85%. Anaerobic shock was observed only in one case, but the clinical effect was excellent. Superinfection appeared in three cases. Side effects were not seen in patients over 73 years old. Remarkable effects were not observed in pregnant cases treated with CFX. From the above, cefoxitin will be useful in the field of gynecology and obstetrics, including anaerobic infections.