

## 外科領域における Cefuroxime の基礎的・臨床的検討

柴田清人・由良二郎・品川長夫・土井孝司

石川 周・高岡哲郎・松垣啓司

名古屋市立大学医学部第一外科学教室

外科領域において Cefuroxime の基礎的・臨床的検討を行ない次の結論を得た。

1. 抗菌力に関しては CEZ 耐性の *E. coli* に対しても Cefuroxime は抗菌力を示した。また弱いながらも *Serratia marcescens* に対しても抗菌力を示した。
2. 本剤の胆汁中移行は他の Cephalosporin 系の抗生剤に比べて同程度ないしやや低い傾向であった。
3. 本剤を外科的感染症 5 例に使用し、著効 1 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 1 例であり、本剤によると思われる自覚的副作用および臨床検査値の異常は全例に認めなかった。

Cefuroxime は英国の Glaxo 研究所において開発された新しい注射用 Cephalosporin-C 系の抗生物質であり、本剤の特徴は  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても抗菌力を示し、*E. coli*, *Klebsiella* の Cephalosporin 耐性株や *Citrobacter*, *Proteus*, *Enterobacter* にも抗菌力を示すことである。また本剤は *H. influenzae* や *N. gonorrhoeae* に対して在来の Cephalosporin 剤に比べて特に強い抗菌力を有している<sup>1)</sup>。

本剤は経口投与によりほとんど吸収されず、筋注および静注投与により高い血中濃度が得られ、また生体内で代謝を受けず腎を介して排出されその血中半減期は 1~1.5 時間と比較的長いと報告されている<sup>1)</sup>。

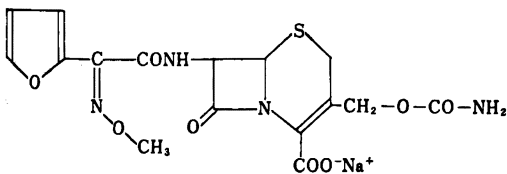
また本剤の安全性についても急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性その他一般薬理試験が行なわれその安全性が認められており、特に腎毒性については Cephalothin (以下 CET と略記) と同等またはそれより軽いと報告されている<sup>1)</sup>。本剤の化学構造式を Fig. 1 に示す。

今回、われわれは本剤の提供を受け、外科領域における基礎的および臨床的検討を行ない Cefuroxime の外科領域における有用性について若干の結論を得たので報告する。

## I. 抗菌力

教室保存の外科病巣分離の *E. coli* 21 株および *Serratia marcescens* 22 株について、Cefuroxime の抗菌力

Fig. 1 Structural formula of cefuroxime



を日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>により、その最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略記) を測定し、あわせて Cefazolin (以下 CEZ と略記) のそれと比較検討した。

*E. coli* では原液接種時における Cefuroxime の MIC 分布は 3.2  $\mu$ g/ml から 50  $\mu$ g/ml にありピークは 6.3  $\mu$ g/ml であった。これと比べて CEZ の MIC 分布はそのピークが 1.6  $\mu$ g/ml にあるものの 100  $\mu$ g/ml 以上の耐性株が 33.3% に認められていた (Fig. 2)。また 100 倍希釈液接種では Cefuroxime の MIC 分布は 1.6  $\mu$ g/ml から 50  $\mu$ g/ml にありその分布の中心は 6.3  $\mu$ g/ml から 12.5  $\mu$ g/ml にあった。これと比べて CEZ ではピークは 1.6  $\mu$ g/ml にあるものの 100  $\mu$ g/ml 以上の耐性株は 4 株 (19.0%) と多くなっており原液接種時と同じパターンであった (Fig. 3)。原液接種時の Cefuroxime と CEZ の感受性相関をみると、CEZ 耐性株にも Cefuroxime はかなりの抗菌力を示していた (Fig. 4)。

次に *Serratia marcescens* 22 株については原液接

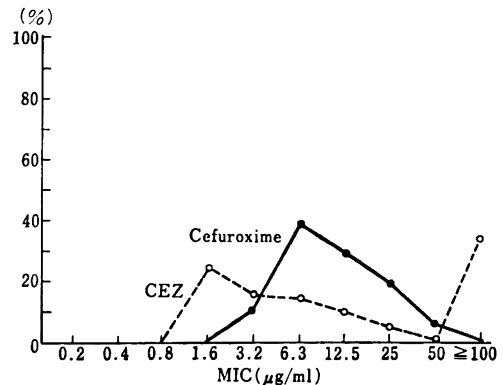
Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to cefuroxime (×1)

Fig. 3 Susceptibility of *E. coli* to cefuroxime (×100) 21 strains

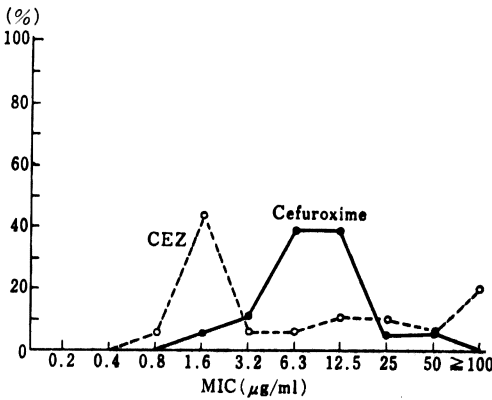


Fig. 6 Susceptibility of *Serratia marcescens* to cefuroxime (×100) 22 strains

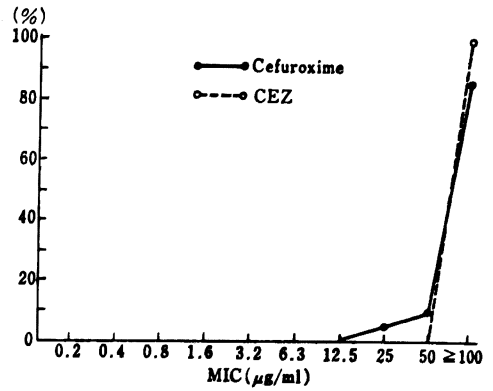


Fig. 4 Correlation between cefuroxime and CEZ

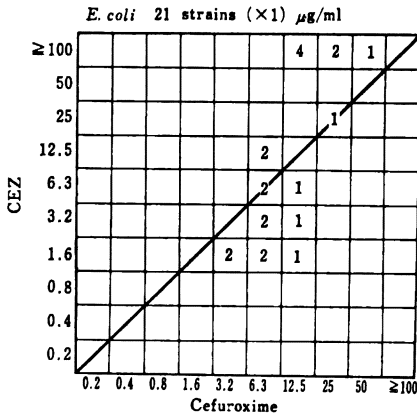


Fig. 7 Correlation between cefuroxime and CEZ

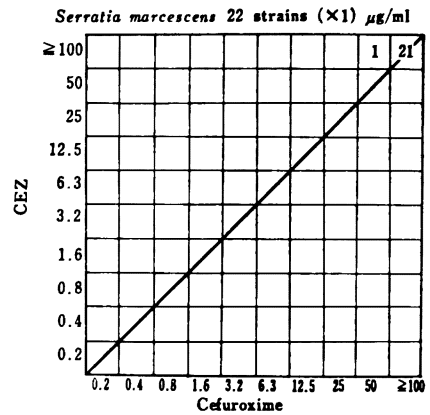
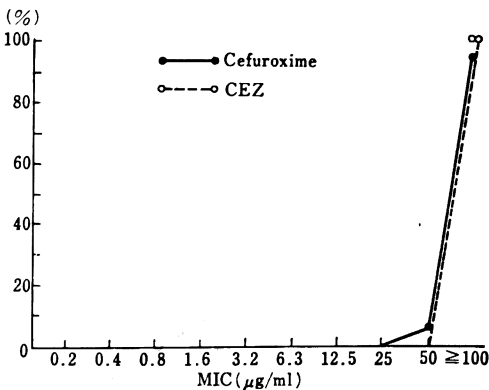


Fig. 5 Susceptibility of *Serratia marcescens* to cefuroxime (×1) 22 strains



種, 100 倍希釈液接種いずれにおいても CEZ は全く抗菌力を示さないが, Cefuroxime は原液接種で MIC 50 μg/ml が 1 株, 100 倍希釈液接種では MIC 25 μg/ml 1

株, 50 μg/ml 2 株を認め弱いながらも一部の *Serratia marcescens* にも抗菌力を持つことが示された (Fig. 5, 6, 7)。

II. 吸収および排泄

家兎およびヒトにおける Cefuroxime の胆汁中移行について検討した。測定方法は *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層カップ法により行ない、標準曲線は血清用には Moni-Trol I を、胆汁用には家兎またはヒトの胆汁をそれぞれ用いた。

家兎3羽については総胆管ドレナージを施行し、Cefuroxime 25 mg/kg を1回筋注投与し血中および胆汁中濃度を測定した。まず血中濃度はそのピーク値は2羽が30分後にありおのおの 8.5 μg/ml と 31.1 μg/ml であり、他の1羽は1時間後に 23.0 μg/ml のピークを示し最高値のパラツキが大きかった。3羽ともその後比較的ゆるやかに減少し、平均血中濃度は30分 19.8 μg/ml, 1時間 16.1 μg/ml, 2時間 9.0 μg/ml, 4時間 6.5 μg/ml

ml, 6時間 0.9 $\mu$ g/ml であった (Table 1, Fig. 8)。これらの家兎の胆汁中濃度は相当のパラツキが見られた。すなわち最高濃度はそれぞれ 9.4 $\mu$ g/ml, 4.4 $\mu$ g/ml, 32.5 $\mu$ g/ml であり, またおのおの6時間までの胆汁中移行率は0.28%, 0.27%, 0.58% で平均0.38%であった。したがって測定濃度に相当のパラツキがあるため一定したことは論じ得ないが, 傾向としてはCefuroximeの家兎胆汁中移行はあまり良好ではないと推察された (Table 2, Fig. 9)。

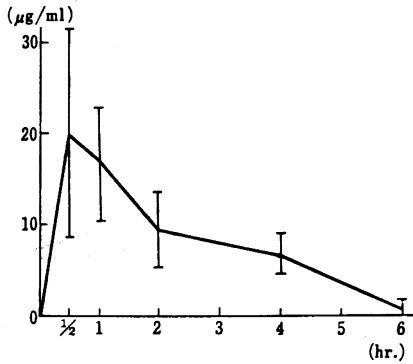
次にヒトにおける本剤の胆汁中移行を測定した。Case

Table 1 Serum levels of cefuroxime in rabbits 25 mg/kg (I.M.) n=3

Hours	1/2	1	2	4	6
No. 1 1.46 kg	8.5	7.7	6.1	5.9	0.9
No. 2 1.54 kg	31.1	17.5	13.4	9.0	Trace
No. 3 1.66 kg	19.7	23.0	7.6	4.6	1.7
Mean	19.8	16.1	9.0	6.5	0.9

( $\mu$ g/ml)

Fig. 8 Serum level of cefuroxime in rabbits 25 mg/kg i.m. (n=3)



1は46歳男子, 総胆管結石の症例でT-チューブドレナージが施行してある。肝機能検査ではGPT 78と軽度の異常を示していたが本剤 750mg を1回筋注投与した。血中濃度は30分後で16.5 $\mu$ g/ml, 1時間後はピーク値で18.6 $\mu$ g/ml, 以後ゆるやかに減少し2時間値は13.3 $\mu$ g/ml, 4時間値3.9 $\mu$ g/ml, 6時間値0.9 $\mu$ g/mlであった。一方, 胆汁中濃度は2~3時間の胆汁にピーク値があり6.5 $\mu$ g/mlと低濃度であり以後ゆるやかに減少した。6時間までの胆汁中移行率は0.018%であった (Table 3, Fig. 10)。Case 2は67歳男子, 胃癌術後の再発による閉塞性黄疸の症例でPTC-ドレナージが施行してある。総ビリルビン値15.1mg/dlとかなりの黄疸と肝機能障害を示していた。本剤750mgの1回筋注投与による血中濃度は30分後にピーク値があり25.8 $\mu$ g/mlであった。以後ゆるやかに減少し1時間値19.5 $\mu$ g/ml, 2時間値10.9 $\mu$ g/ml, 4時間値4.8 $\mu$ g/ml, 6時間値1.0 $\mu$ g/mlであった。胆汁中濃度はCase 1と同様に2~3時間の胆汁にピーク値があり4.1 $\mu$ g/mlと低濃度であった。6時間までの胆汁中移行率は0.014%であ

Fig. 9 Bile levels of cefuroxime in rabbits 25 mg/kg i.m. (n=3)

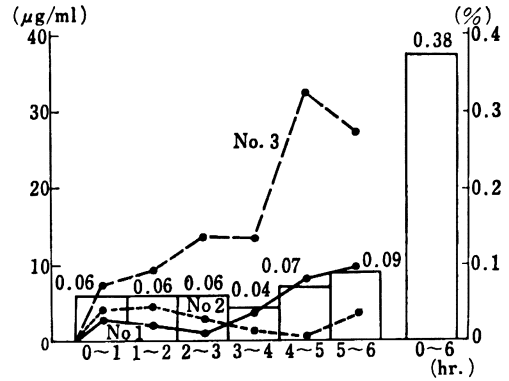


Table 2 Bile levels of cefuroxime in rabbits 25 mg/kg (n=3)

Hours		0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	(0~6) Mean
No. 1	$\mu$ g/ml	2.9	2.0	1.2	3.6	8.0	9.4	103.3 $\mu$ g 0.28%
	ml	5.5	4.5	4.0	3.5	3.5	3.5	
	$\mu$ g	16.0	9.0	4.8	12.6	28.0	32.9	
No. 2	$\mu$ g/ml	4.1	4.4	3.0	1.2	0.5	3.5	102.2 $\mu$ g 0.27%
	ml	5.5	5.5	5.5	4.5	4.0	9.0	
	$\mu$ g	22.6	24.2	16.5	5.4	2.0	31.5	
No. 3	$\mu$ g/ml	7.5	9.3	13.8	13.6	32.5	27.3	239.3 $\mu$ g 0.58%
	ml	4.0	4.0	3.5	2.5	1.5	1.5	
	$\mu$ g	30.0	37.2	48.3	34.0	48.8	41.0	
Mean	%	0.06	0.06	0.06	0.04	0.07	0.09	0.38%

Table 3 Serum and bile levels of cefuroxime 750 mg (I.M.)

Serum levels		1/2	1	2	4	6		
Case 1	46 ♂	16.5	18.6	13.3	3.9	0.9		
Case 2	67 ♂	25.8	19.5	10.9	4.8	1.0		
Mean		21.2	19.1	12.1	4.4	1.0		
(μg/ml)								
Bile levels		0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	0~6
Case 1	μg/ml	0.25	2.4	6.5	4.9	2.8	2.4	133.3 μg
	ml	11.5	6.0	6.5	7.0	8.5	6.6	
	μg	2.9	14.4	42.3	34.3	23.8	15.6	
Case 2	μg/ml	0.12	0.16	4.1	1.5	0.9	0.12	106.8 μg
	ml	11.0	9.0	11.0	22.0	25.0	29.0	
	μg	1.3	1.4	45.1	33.0	22.5	3.5	

Fig. 10 Case 1. Serum and bile levels of cefuroxime (750mg i. m.)

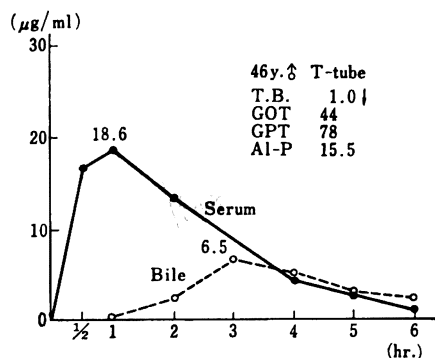
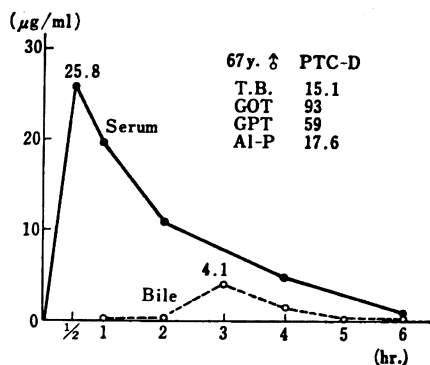


Fig. 11 Case 2. Serum and bile levels of cefuroxime (750mg i. m.)



た (Table 3, Fig. 11)。Case 3 は 69 歳男子、肝門部腫瘍による閉塞性黄疸症例で PTC-ドレナージが施行してある。肝機能上では総ビリルビン値 5.7mg/dl とまだ黄疸が残っているが、その他は著明な異常は認めなかった。本剤を 750mg の one shot 静注 1 日 2 回の連続投与中の血中および胆汁中濃度を測定した。血中濃度は投与直前には測定されず、30 分後に 45μg/ml を示し、1 時間値 33μg/ml、2 時間値 25μg/ml、4 時間値 11.5 μg/ml とやや高濃度を維持したが 6 時間後には測定されなかった。胆汁中濃度は投与直前では測定されず 2~3 時間の胆汁にピーク値があり 14.3μg/ml であった。6 時間までの胆汁中移行率は 0.08% であった (Table 4, Fig. 12)。Case 4 は 52 歳女子、肝内結石症で T-チューブドレナージが施行してある。肝機能検査上では総ビリルビン値 1.9mg/dl 以外には異常を認めなかった。本剤 750mg の one shot 静注 1 日 2 回の連続投与中の血中お

Fig. 12 Case 3. Serum and bile levels of cefuroxime (750mg i. v.)

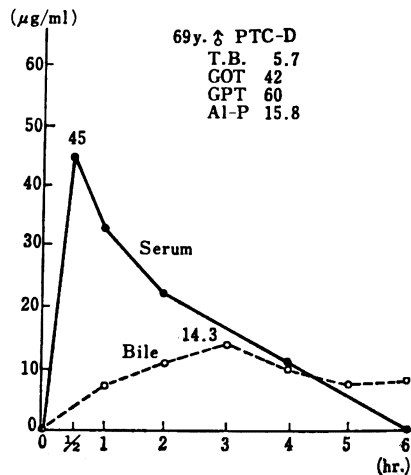


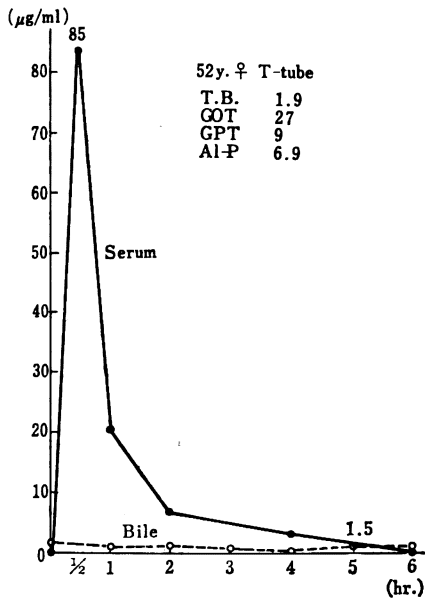
Table 4 Serum and bile levels of cefuroxime 750mg (I. V.)

Serum levels		Hours	0	1/2	1	2	4	6
Case 3	69 ♂		—	45	33	25	11.5	—
Case 4	52 ♀		—	85	20.5	6.3	3.1	—

(μg/ml)

Bile levels		Hours	0	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	0~6
Case 3	μg/ml		—	7.1	11.3	14.3	10.5	7.8	8.8	562.8 μg
	ml			34	14	3	3	8	3	
	μg			241.1	151.8	42.9	31.5	62.4	26.4	
Case 4	μg/ml		1.4	0.9	1.4	0.9	—	1.5	1.4	176.4 μg
	ml			31	30	32	50	21	33	
	μg			27.9	42.0	28.8	—	31.5	46.2	

Fig. 13 Case 4. Serum and bile levels of cefuroxime (750mg i. v.)



よび胆汁中濃度を測定した。血中濃度は投与直前には測定されず、30分後に85μg/mlを示し速やかに減少して1時間値20.5μg/ml、2時間値6.3μg/ml、4時間値3.1μg/mlであり6時間後には測定されなかった。胆汁中濃度は投与直前においてすでに1.4μg/mlを示していたが、投与後も濃度はあがらず最高1.5μg/mlと全体に低濃度であり、6時間までの胆汁中移行率は0.02%であった (Table 4, Fig. 13)。

以上、家兎および臨床例4例においてCefuroximeの胆汁中移行を測定した結果、肝機能障害の有無や胆汁量によっても異なるが本剤の胆汁中移行は比較的低いと考え

られた。

### III. 臨床使用成績

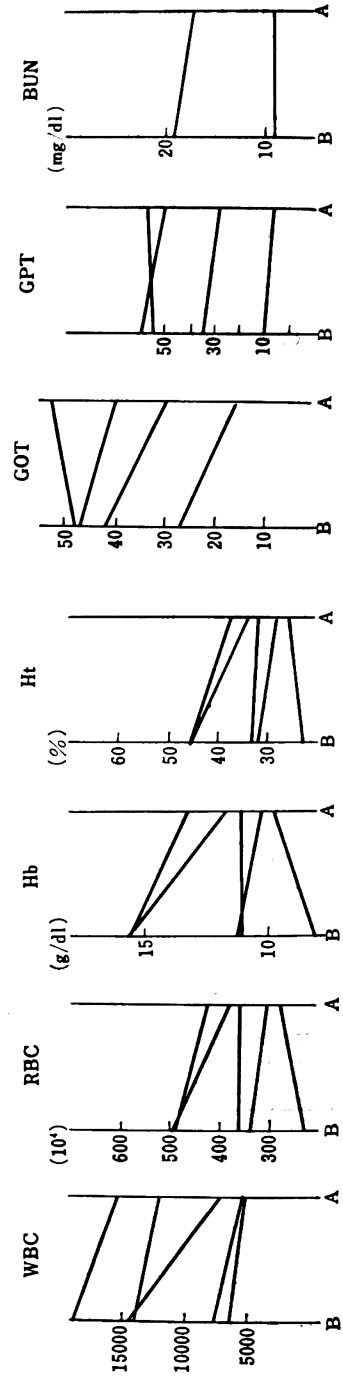
外科的感染症5例にCefuroximeを使用した。投与方法は主に750mgのone shot 静注1日2回であり、投与期間は6~7日間であった。

症例1は39歳男子、術後の創感染で*E. coli*を検出し、本剤投与により速やかに症状の改善を認めたので著効であった。症例2は18歳男子、十二指腸潰瘍穿孔による腹膜炎で術中腹水より*Streptococcus viridans*を検出した。本剤750mg 1日2回を4日間投与したが症状の改善がやや少なかったため、1,500mg 1日2回に増量したところ症状の改善がみられ有効であった。症例3は69歳男子、肝門部腫瘍による閉塞性黄疸でPTCドレナージが施行してあり、一旦解熱後再び38°Cの発熱をきたし、胆汁中より*Enterobacter*を10<sup>7</sup>個/ml検出した。本剤投与により胆汁中の菌は陰性化し発熱も改善されたので有効と判定した。症例4は74歳女子、総胆管癌に対して肝門部空腸吻合術施行後に逆行性胆管炎を起こし37~38°Cの発熱が続き、肝管内に挿入したチューブより胆汁中に*Klebsiella*を検出した。本剤を6日間投与したが解熱せず、また空腸腸よりの胆汁より*Klebsiella*と*Citrobacter*をおのおの10<sup>8</sup>個/ml認め無効と判定した。症例5は52歳女子、肝内および総胆管結石症でTチューブドレナージが施行してある。肝内に多数の結石が残存しそのため38°Cの発熱と悪寒戦慄を認め、胆汁は混濁し*E. coli*および*P. aeruginosa*を10<sup>7</sup>個/ml検出した。本剤の7日間投与により発熱は5日目より改善し臨床症状はかなり軽快したが、胆汁中には依然として*E. coli*、*P. aeruginosa*、さらに*Enterobacter cloacae*がいずれも10<sup>7</sup>個/ml検出されていたのでやや有効と判定した (Table 5)。

Table 5 Clinical results of cefuroxime

Case No.	Age (year)	Sex	Diagnosis	Causative organism	Disc sensitivity	Dosage			Efficacy	Side effect	Remarks
						Route	Daily dose (mg x time)	Duration (days)			
1	39	M	Wound infection	<i>E. coli</i>	CER CEX + ABPC +	I. V.	750 x 2	7	10.5	Excellent	None
2	18	M	Perforative peritonitis (Duodenal ulcer)	<i>S. viridans</i>	CER + ABPC +	I. V.	750 x 2 1,500 x 2	4 3	15.0	Good	None
3	69	M	Cholangitis (Obstructive jaundice)	<i>Enterobacter</i> (10 <sup>7</sup> /ml)	CEZ + ABPC +	I. V.	750 x 2	6	9.0	Good	None
4	74	F	Postoperative cholangitis (Cancer of common bile duct)	<i>Klebsiella</i>	CER + ABPC -	I. V.	750 x 2	6	9.0	Poor	None
5	52	F	Cholangitis (Cholelithiasis)	<i>E. coli</i> (10 <sup>7</sup> /ml) <i>P. aeruginosa</i> (10 <sup>7</sup> /ml)	CEZ + CBPC + CEZ - CBPC +	I. V.	750 x 2	7	10.5	Fair	None

Fig. 14 Laboratory finding before (B) and after (A) the administration of cefuroxime



以上、外科的感染症5例に Cefuroxime を使用し著効1例、有効2例、やや有効1例、無効1例であった。また本剤によると思われる自覚的副作用および臨床検査値の異常は全例に認めなかった (Fig. 14)。

#### IV. 考 察

外科領域において Cefuroxime の基礎的および臨床的検討を行なった。

まず抗菌力について検討した結果、*E. coli* に対する Cefuroxime の抗菌力は原液接種、100倍希釈液接種とも MIC のピークは  $6.3\mu\text{g/ml}$  から  $12.5\mu\text{g/ml}$  にあり CEZ のピークの  $1.6\mu\text{g/ml}$  と比べて2管ほど高くなっているが、耐性菌について検討すると  $100\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株が CEZ では原液接種で 33.3%、100倍希釈液接種で 19.0% 認められたのに比べて Cefuroxime ではすべて  $50\mu\text{g/ml}$  以下であり  $\beta$ -lactamase に抵抗性が強いことが示された。また *Serratia marcescens* について検討した結果でも、CEZ では全株耐性であるのに比べ Cefuroxime では弱いながらも抗菌力を示していた。しかしこの抗菌力は臨床的に本剤の効果を期待するには MIC の値がやや高いと考えられた。

次に本剤の胆汁中移行について家兎および胆道系に何らかの疾患を有する臨床例4例について検討した結果、胆汁量や肝機能障害の有無などによって相当なバラツキが見られたが全般的に推察すると、家兎における6時間

までの平均胆汁移行率は 0.38%、臨床例ではいずれも何らかの肝機能障害を有していたがその胆汁中ピーク値は血中濃度より低く、また6時間までの胆汁中移行率は 0.014~0.08% と少なく、本剤の胆汁中移行は他の Cephalosporin 系薬剤<sup>8)</sup>と比べてやや低いという印象であった。

次に外科的感染症5例に本剤を使用した但其の効果は著効1例、有効2例、やや有効1例、無効1例であり、症例数が少ないのであまり有用性について言及することができなかった。しかし症例2のようにその投与量を1回 750mg から 1,500mg に dose up したために効果が認められた例もあり、1回 750mg という投与量はやや少ないのではないかという感じもした。

副作用に関しては5例全例とも本剤によると思われる自覚的副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

#### 文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムⅢ Cefuroxime, 東京, 1978
- 2) MIC測定法改訂委員会: Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 3) 鈴木芳太郎: 胆道感染症の化学療法に関する研究. 名市大医誌 28(3), 875, 1977

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFUROXIME IN THE SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, TAKASHI DOI,  
SYU ISHIKAWA, TETSUO TAKAOKA and KEIJI MATSUGAKI  
First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine

Fundamental and clinical studies were made on cefuroxime in the surgical field, and following results were obtained.

#### 1) Antibacterial activity

The sensitivity of cefuroxime and cefazolin was examined on *E. coli* and *Serratia marcescens*. Cefuroxime showed antibacterial activity against cefazolin resistant *E. coli*, as well as against *Serratia marcescens* though it was weak.

#### 2) Absorption and excretion

Excretion of cefuroxime into bile was similar to other cephalosporin antibiotics, or rather lower.

#### 3) Clinical results

Cefuroxime was administered to 5 patients of surgical infections, and excellent response was observed in 1 case, good response in 2, fair in one and poor in one. No subjective and objective side effects were noted, nor abnormal values were found in laboratory tests through all cases.