

外科手術症例における Cefotaxime の使用経験

大 沢 義 弘・松 原 要 一・武 藤 輝 一

新潟大学医学部第一外科教室

感染症を有する外科手術症例において、Cefotaxime を使用し、その効果を検討した。本剤を汎発性腹膜炎11例、胆管炎2例、限局性腹膜炎、回盲部膿瘍および術後肺炎各1例の計16症例に使用し、判定可能な15症例のうち13症例に有効性を認め、有効率は86.7%であった。副作用は1例に発疹が認められた。しかし投与中止により消失した。

本剤はグラム陰性桿菌に対しとくに高い抗菌力を有することから、外科領域感染症に対して今後さらに評価される抗生剤と思われる。

外科領域における感染症に対する治療には、病態の変化にともなう起炎菌の変化や耐性菌の出現などがあり、今後安全でより抗菌力の強い抗生剤の開発が望まれている^{1),2)}。

われわれは新セファロsporin系抗生剤、Cefotaxime (HR 756, CTX) を外科手術症例に使用し、その臨床的効果につき検討を加えたので報告する。

I. 症 例

昭和53年10月より、54年3月までの5カ月間に、われわれの教室においてCefotaxime 使用により、その臨床的効果を検討し得た症例は16例であった (Table 1)。全例、手術施行症例で、いずれも感染症を有する症例であり、術後感染に対する予防的投与例は含まれていない。抗生剤としては本剤単独の使用としたが、短期間他剤との併用例が1例含まれている。

症例は汎発性腹膜炎が11例ともっとも多く、その内訳は十二指腸潰瘍穿孔によるもの5例、外傷性腸穿孔によるもの3例および穿孔性虫垂炎によるもの3例であり、その他には閉塞性黄疸にともなう胆管炎が2例、限局性腹膜炎、回盲部膿瘍がおのおの1例、術後肺炎が1例であった。

II. 投与方法、投与量

投与経路は、いずれも静脈内投与で、点滴静注例5例分割静注例11例であった。

投与量は、総量6gより72gにおよぶが、1日投与量2g、3日間の投与例 (症例4) は、副作用として全身性発疹を認めたため投与を中止した。本例は効果判定不能であり、したがって判定可能例は投与日数5日以上総量10g以上の症例とした。投与日数は5~36日で、10日以上以上の症例は4例であった。1日投与量では2g (1g×2) 12例、3g (1g×3) 1例、4g (2g×2) 3例であった。

III 細菌学的検討

全症例について細菌培養による検索を行った。細菌分

離材料は腹水11、胆汁2、膿汁2、血液1および喀痰1検体であったが菌検出の出来た材料は腹水9、胆汁1、膿汁1および喀痰1であった。検出菌種別には *E. coli* 5株、Yeast like fungi 5株その他 *S. faecalis*, *Serratia* sp., *Aeromonas* sp., *Klebsiella* sp. *P. aeruginosa*, *P. morgani*, *P. mirabilis* および *Bacteroides* sp. おのおの1株を検出した (Table 2)。

各検出菌についてMIC値を測定した。その結果Table 2のように *Proteus* sp., *Aeromonas* sp., *E. coli*, *Serratia* sp., *Klebsiella* sp., など9菌株にそのMIC値から臨床的効果が期待される結果が得られた。

IV. 臨床的検討

効果判定基準として、感染症の病態の一つである発熱、白血球増多の変化、感染病巣からの排液の増減などより検討した。

有熱症例で本剤使用により解熱したり、経過中に発熱をみなかった症例は13例で、発熱が持続した症例は2例 (症例1, 16) であった。

白血球数の推移からみると、手術による感染巣の除去などの影響が強いと思われるが、いちおう投与前白血球増多があり、投与後白血球数の減少、正常化をみた症例は14例であった (Fig. 1)。投与前白血球増多を示さず、むしろ投与後増加した症例 (症例1, 16) は、発熱持続症例に一致した。

その他腹腔内感染巣からの排液の減少、消失をみた例が11例、瘻孔の閉鎖が1例に観察された。

V. 副作用

十二指腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎症例 (症例4) において、癢疹をともなう全身性の発疹をみた。本症例は皮内反応テスト陰性であったが本剤投与後3日目 (総量6g) にて粟粒大の発疹が現われ、本剤の中止により消失した。他の薬剤の影響も考え難く、抗生剤を原因とする薬疹によく類似したため、本剤による副作用と判定

Table 1 Clinical effect of cefotaxime

| Case | Patient Age, Sex | Diagnosis | Daily dose | Total dose | Adverse reaction(s) | Clinical efficacy | Isolated pathogen(s) | Bacteriological efficacy | Assessment |
|------|------------------|---|---------------|----------------|---------------------|--------------------------------|--|--------------------------|------------|
| 1 | M. I. 25, F | Traumatic duodenal perforation, peritonitis | 1 g x 2 d. i. | 10 g (5 days) | (-) | (-) | Yeast like fungi | | (-) |
| 2 | M. H. 78, M | Pancreatic carcinoma, postoperative localized peritonitis | 1 g x 2 d. i. | 72 g (36 days) | (-) | (+) | <i>E. coli</i> <i>Serratia</i> sp. | (±) | (+) |
| 3 | R. I. 64, M | Pancreatic carcinoma, cholangitis | 2 g x 2 d. i. | 58 g (18 days) | (-) | (+) | (-) | | (+) |
| 4 | T. H. 36, M | Perforating duodenal ulcer, panperitonitis | 1 g x 2 i. v. | 6 g (3 days) | Rash | (-) | Yeast like fungi | | (?) |
| 5 | Y. W. 67, F | Cholechoolithiasis, cholangitis | 2 g x 2 d. i. | 52 g (13 days) | (-) | (+) | <i>Aeromonas</i> sp. <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> | (+) | (+) |
| 6 | K. N. 66, M | Ileocecal abscess (Traumatic perforation) | 2 g x 2 d. i. | 31 g (8 days) | (-) | (+) | (-) | | (+) |
| 7 | Y. A. 50, M | Perforating duodenal ulcer, panperitonitis | 1 g x 2 i. v. | 14 g (7 days) | (-) | (+) | (-) | | (+) |
| 8 | T. H. 13, F | Panperitonitis, perforating appendicitis | 1 g x 2 i. v. | 14 g (7 days) | (-) | (+) | <i>E. coli</i> | (+) | (+) |
| 9 | M. T. 20, F | Panperitonitis, perforating appendicitis | 1 g x 2 i. v. | 14 g (7 days) | (-) | (+) | <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> sp. | | |
| 10 | H. U. 58, M | Carcinoma of stomach, pneumonia | 1 g x 3 i. v. | 42 g (14 days) | (-) | (+) 1.2 g LCM Concurrent | <i>P. mirabilis</i> <i>P. morganii</i> | (+) | (+) |
| 11 | A. T. 22, M | Perforating duodenal ulcer, panperitonitis | 1 g x 2 i. v. | 14 g (7 days) | (-) | (+) | Yeast like fungi | | (+) |
| 12 | S. Y. 28, M | Traumatic perforation of small intestine, panperitonitis | 1 g x 2 i. v. | 12 g (6 days) | (-) | (+) | Yeast like fungi | | (+) |
| 13 | S. S. 58, F | Perforating duodenal ulcer, panperitonitis | 1 g x 2 i. v. | 10 g (5 days) | (-) | (+) | Yeast like fungi | | (+) |
| 14 | Y. S. 29, M | Perforating appendicitis, panperitonitis | 1 g x 2 i. v. | 10 g (5 days) | (-) | (+) | <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> | (+) | (+) |
| 15 | R. T. 24, M | Perforating duodenal ulcer, panperitonitis | 1 g x 2 i. v. | 10 g (5 days) | (-) | (+) | (-) | | (+) |
| 16 | Y. T. 27, M | Traumatic perforation of colon, panperitonitis | 1 g x 2 i. v. | 12 g (6 days) | (-) | (-) | <i>Bacteroides</i> sp. | | (-) |

Table 2 Clinical isolates and their MICs of cefotaxime

| Patient | Source | Clinical isolate(s) | MICs ($\mu\text{g/ml}$) | |
|---------|---------|--|---------------------------|----------------------|
| | | | $10^8/\text{ml}$ | $10^9/\text{ml}$ |
| 1 | Ascites | Yeast like fungi | >100 | >100 |
| 2 | Pus | <i>E. coli</i> <i>Serratia</i> sp. | 12.5 12.5 | 6.25 6.25 |
| 4 | Ascites | Yeast like fungi | >100 | >100 |
| 5 | Bile | <i>Aeromonas</i> sp. <i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> | 0.10 50.0 6.25 | 0.10 25.0 6.25 |
| 8 | Ascites | <i>E. coli</i> | — | — |
| 9 | Ascites | <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> sp. | 6.25 6.25 | 6.25 6.25 |
| 10 | Sputum | <i>P. mirabilis</i> <i>P. morgani</i> | ≤ 0.025 0.05 | ≤ 0.025 0.05 |
| 11 | Ascites | Yeast like fungi | >100 | >100 |
| 12 | Ascites | Yeast like fungi | >100 | >100 |
| 13 | Ascites | Yeast like fungi | >100 | >100 |
| 14 | Ascites | <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> | 0.20 25.0 | 0.20 12.5 |
| 16 | Ascites | <i>Bacteroides</i> sp. | — | — |

した。

本剤投与により解熱が得られず、むしろ発熱傾向にあった2症例を経験した(症例1, 16)。1例は外傷性十二指腸穿孔の症例で、本剤投与中も解熱が得られず38°C台の発熱があり5日目に投与中止したが、その2日後より解熱した。本例は膵炎の合併など他の要因もあり副作用としての発熱との因果関係は明らかでなく、無効例と判定した。他の1例は、外傷性結腸穿孔症例で、本症例も投与期間中39~40°C台の発熱がみられたので、6日目に投与を中止した結果、2日後より37°C台、その後数日より平熱に戻った。本症例は尿所見より尿路感染も疑われたが、腹部所見、白血球数などからは腹膜炎と高熱との因果関係は明らかではなく、本剤との関係も明らかにはし得なかった。

投与前後において肝機能の検査を行ったが、投与後GOT, GPTの上昇した1例(症例15)はAu抗原陽性で肝炎の併発と思われた。またGOTの上昇した1例(症例8)ではとくに誘因などもなく本剤投与との関係も不

明である(Fig. 1)。

その他BUN値の変動もみだが、本剤投与に起因すると思われる変化はなかった(Fig. 1)。また、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値および血清クレアチニンにも本剤投与によると考えられる異常はみられなかった。

VI. 効果判定

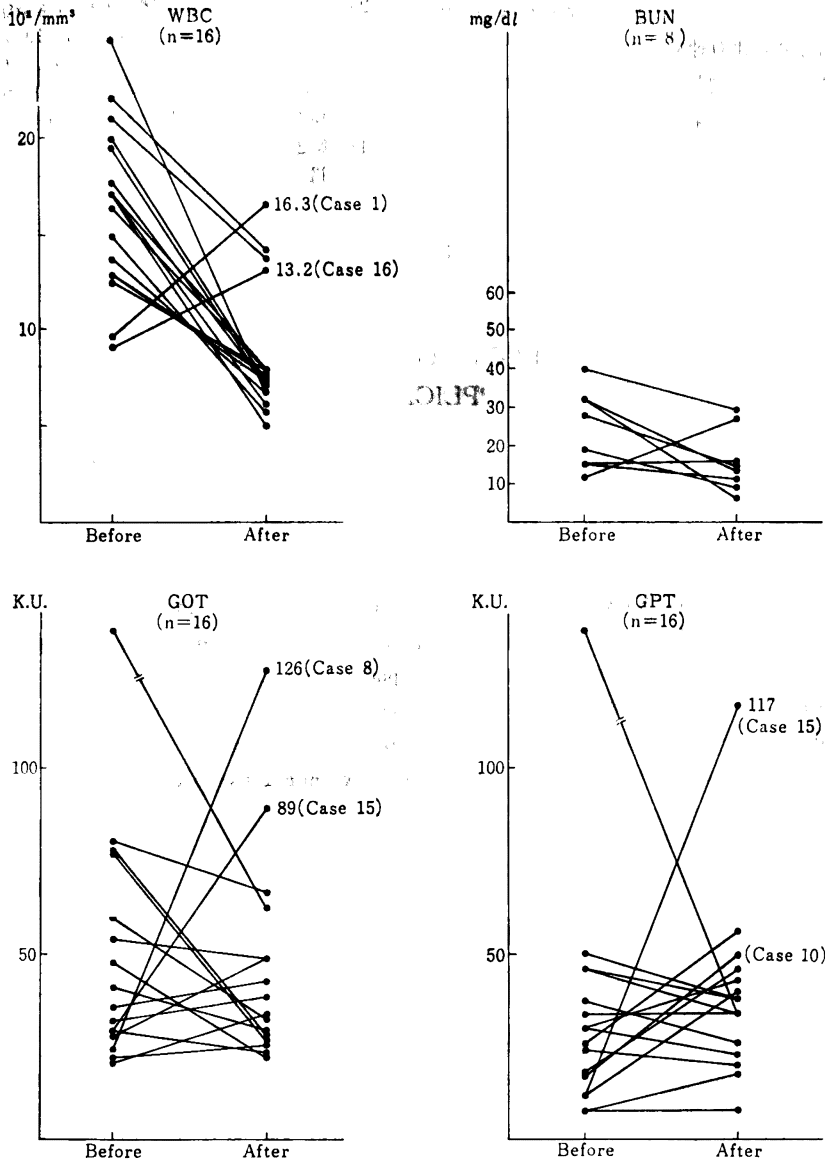
細菌学的には、MIC測定値より効果が期待し得る症例は5例であった。

臨床的には、感染症の治癒傾向とそれにとまう全身状態の改善を得られた症例は12症例で、有効と判定した。さらに1例(症例10)は他剤との併用例(Lincomycin 1.2g/日)であったが、MIC値および臨床的效果からも有効と推察された。

VII. 考案

Cefotaximeは1976年よりルセル・ユタラフ社とヘキスト社の共同にて開発された新合成セファロスポリン系抗生剤で、他のセファロスポリン系抗生剤と同様に広範囲の抗菌スペクトラムを有し、とくにグラム陰性菌に対

Fig. 1 Influences of cefotaxime on the laboratory examinations



して強い抗菌力を有している。グラム陰性菌に対して現在知られている β -lactam 抗生剤中もっとも強い抗菌力を有すると考えられており、 β -lactamase に抵抗性で安定性が高く、殺菌的作用を持つ抗生剤である。抗菌力はグラム陰性菌に対しては、Cefazolin(CEZ)の10~100倍とされており、緑膿菌に対しても Carbenicillin(CBPC)の2倍の抗菌力がある。また、毒性に関しては他の同系抗生剤同様、少ないとされている^{3),4)}。

一方、外科領域における感染症では、以前より起炎菌としてグラム陰性桿菌によるものが多くを占め、これらの菌に対してさらに強い抗菌力を持つ抗生剤の開発が望

まれている。

今回われわれは、このような性格を持つ Cefotaxime の使用経験を得たが、臨床的には高い有効性を確認した。しかし外科手術症例における臨床的効果の判定には、感染症に対する外科の手術自身の持つ効果が大きいことはいうまでもなく、併用療法として用いられることも多いため、本剤独自の効果判定には困難な症例もあった。また検出された菌の MIC を介した効果判定と臨床成績とが必ずしも一致しない症例も認められた。しかし抗生剤として本剤単独の使用により良好に経過し得た症例の多かったことは、本剤の有効性を示唆するものと考えられ

る。

本剤の安全性の面からは、副作用として全身性の発疹をみたが、投与中止により速やかに消退した。また、本剤投与中に発熱をみた症例があった。しかし本剤との因果関係は明らかでなく、感染症の1病像として考慮されるべきかもしれないが、他施設からの報告もあったことから今後も十分に検討されるべきと考えられる。

文 献

1) 品川長夫, 他: 術後感染症の変遷. 外科治療, 40

- (1): 23, 1979
- 2) 石山俊次: 外科領域における感染症と最近の化学療法. 外科治療, 29(1): 24, 1973
- 3) 中山一誠: 第18回 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy に出席して. 外科, 41(4): 366, 1979
- 4) 第27回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム III Cefotaxime (HR 756). 1979

THE CLINICAL EFFECTS OF CEFOTAXIME SURGICAL APPLICATIONS

YOSHIRO OHSAWA, YOICHI MATSUBARA and TERUKAZU MUTO

The First Department of Surgery, Niigata University
School of Medicine

Cefotaxime (HR 756, CTX) was evaluated for its clinical usefulness in 16 cases of postoperative infection, among which there were 11 cases of panperitonitis, 2 of cholangitis, and 1 case each of localized peritonitis, ileocecal abscess and postoperative pneumonia. Cefotaxime was found effective in 13 out of 15 cases (efficacy rate: 86.7%). Skin rash was observed in 1 patient as the sole adverse reaction, but this disappeared after cefotaxime administration was discontinued.

Due to its exceptionally potent antibacterial activity in gram-negative bacilli, cefotaxime holds great promise in the field of surgery.