

外科領域における Cefotaxime の基礎的・臨床的検討

横山 隆・石井 哲也・土方 正
市川 徹・古本 福市
広島大学医学部第一外科学教室

新しく開発された cephalosporin 系抗生物質について基礎的、臨床的に若干の検討を行ったので報告する。

1. Cefotaxime の臨床分離株に対する感受性分布を検討した結果 *E. coli*, *Klebsiella* ではそれぞれ 0.2 µg/ml に peak を示し、極めて良好な感受性を示した。*P. aeruginosa* では 50 µg/ml 以下に 88% が分布、良好な感受性を示した。
2. 外胆汁瘻を有する 2 症例に Cefotaxime を 1g 静注し、胆汁中濃度を検討した結果、2 時間で peak 値を示し、それぞれ 5.1, 6.1 µg/ml であった。
3. 外科的感染症 11 例に Cefotaxime を投与した結果、著効 1, 有効 5, やや有効 5 例と比較的良好な結果をえた。
4. 副作用に関しては本剤によると思われる異常は認めなかった。

各種病原細菌に対して広範な抗菌力を有する cephalosporin 系薬剤は既に広く臨床に供され、その有効性が高く評価されている、しかし、近年外科領域においても、β-lactamase 産生菌、*P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌が増加しており、治療上しばしば問題となる事が多い。^{1,2,3} そこで、より抗菌力が大であり、しかも β-lactamase に安定な cephalosporin 系薬剤の開発が望まれて来たが、今回、このような性格をもつと考えられる Cefotaxime (HR 756, CTX) を臨床的に検討する機会を持ったので、若干の基礎的検討と併せて報告する。

I. 成績

1. Cefotaxime の試験管内抗菌力

臨床分離菌 *E. coli* 12 株, *Klebsiella* 10 株, および *P. aeruginosa* 25 株, 合計 47 株について抗菌力を測定した。感受性測定の方法は日本化学療法学会の MIC 小委員会⁴⁾ の定めた方法に従い、寒天平板希釈法によって行った。すなわち 0.1 µg/ml ~ 100 µg/ml の各薬剤濃度になるよう調整した Heart infusion 寒天培地 (栄研) を作成し、これに 10⁸ cells/ml の菌数の培養液を

画線塗抹し、37°C 20 時間培養後に判定を行った。

E. coli 12 株に対する Cefotaxime の MIC は 0.1 µg/ml 以下に 4 株, 0.20 µg/ml 6 株と 0.2 µg/ml に peak を認め、0.39 µg/ml 1 株, 3.13 µg/ml 1 株と極めて良好な感受性を示した。

K. pneumoniae 10 株に対する MIC は 0.1 µg/ml に 2 株, 0.20 µg/ml に 5 株, 0.39 µg/ml 2 株, 3.13 µg/ml 1 株と 0.2 µg/ml に peak を示し、全株 3.13 µg/ml 以下と *E. coli* に対すると同様に極めて良好な

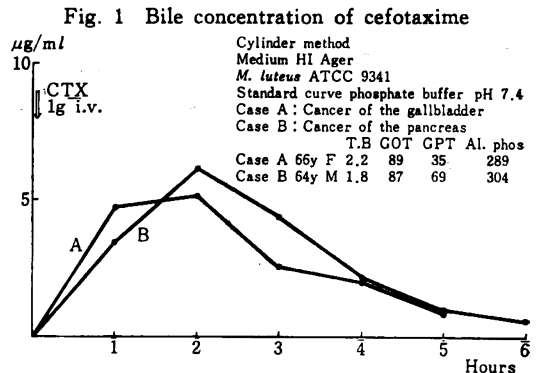


Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates (10⁸ cells/ml)

Organisms	MIC (µg/ml)											
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>E. coli</i>	4	6	1			1						
<i>Klebsiella</i>	2	5	2			1						
<i>P. aeruginosa</i>							3	2	6	11		3

Table 2 Clinical effects of cefotaxime

Case No.	Age	Sex	Primary disease (Infection)	Organisms Sensitivity (Disc)	CTX administration			Course of therapy	Effect	Side effect
					Daily dose	Times	Total dose			
1	68	M	Cholangiocarcinoma (Purulent cholangitis)	<i>P. aeruginosa</i> CEZ (-), ABPC (-) GM (##), SBPC (-)	2 g (IV)	2	22 g	CRP resolved T. B. improved	Fair	(-)
2	56	F	Cholelithiasis (Cholecystitis)	Unknown	3 g (IV)	3	30 g	Pain decreased Fever dropped	Good	(-)
3	57	M	Gastric cancer (Intraabd. abscess)	<i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> CEZ ABPC (##) (-) (-)	4 g (IV)	2	40 g	ESR improved Fever continued	Fair	(-)
4	57	M	Gastric cancer (Ileocaecal abscess)	<i>Acinetobacter</i> CEZ (-), ABPC (##), GM (##)	2~3 g (IV)	2~3	22 g	Fever dropped General condition improved	Good	(-)
5	57	F	Cancer of the rectum (Perirectal abscess)	<i>P. aeruginosa</i> CBPC (##), GM (##)	2 g (IV)	2	11 g	Pus discharge decreased	Fair	(-)
6	57	F	Cancer of the pancreas (Intraabd. abscess)	Unknown	3 g (IV)	3	15 g	Pus discharge decreased	Fair	(-)
7	78	F	Cholangiocarcinoma (Suppurative cholangitis)	Unknown	4 g (IV)	4	18 g	T. B. gradually dropped	Fair	(-)
8	17	M	Appendicitis phlegmonosa	Unknown	2 g (IVD)	2	10 g	Fever dropped	Excellent	(-)
9	47	M	Appendicitis acuta	Unknown	4 g (IVD)	2	16 g	Inflammatory sign disappeared	Good	(-)
10	51	M	Ileocaecal abscess	Unknown	1~3 g (IVD)	1~3	24 g	Fever dropped	Good	(-)
11	76	F	Local peritonitis due to appendicitis	<i>E. coli</i> CEZ (##), ABPC (##)	4 g (IVD)	2	20 g	Fever dropped	Good	(-)

感受性分布を認めた。

P. aeruginosa 25 株に対する MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 3 株, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 2 株, 25 $\mu\text{g/ml}$ 6 株, 50 $\mu\text{g/ml}$ 11 株, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 3 株と 50 $\mu\text{g/ml}$ に peak を示し, 本菌に対する感染症に対して, 充分臨床効果を期待しうる感受性を示した。

2. Cefotaxime の胆汁中排泄

検討症例 A は胆嚢癌にて PTCD を行っている患者であり, 症例 B は膵癌にて外胆嚢瘻を作成している患者である。

それぞれ測定時, 肝機能は T. B 2.2 mg/dl, GOT 89, GPT 35, Alkaline phosphatase 289 u/l, T. B 1.8 mg/dl, GOT 87, GPT 69, Alkaline phosphatase 304 u/l であった。

抗生剤の投与は Cefotaxime 1g を 20% glucose に溶解し, 3~5 分かけてゆっくり静注, 静注後 1 時間~6 時間にかけて胆汁を採取した。

測定は薄層カップ法, *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌として用い, 標準曲線は pH 7.4 のリン酸緩衝液に溶解したものを用いた。

結果は Fig. 1 のごとく, 症例 A では静注後 2 時間で 5.1 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し, 以後は比較的緩徐に減少し, 6 時間では測定不能となった。症例 B では静注後 2 時間で 6.1 $\mu\text{g/ml}$ と peak に達し, 6 時間後にもなお 0.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。以上の 2 例は共に肝障害を有し, 胆汁流出障害がある為, 胆汁中排泄は少ないと考えられるが, *E. coli*, *Klebsiella* などの胆道感染の起炎菌として頻度の高い細菌に対しては, 充分臨床的効果を期待しうると考えられた。

3. 臨床成績

臨床投与例は外科的感染症の患者を対象として, 11 例に投与して, 検討した。

1) 投与方法および投与量

No. 1~7 の症例では 3~5 分かけてゆっくり静注, No. 8~11 の症例では約 90 分かけて点滴静注した。1 日投与回数は 2~4 回とし, 投与期間は最短 4 日, 最長 11 日間の投与を行った。

2) 効果判定基準

臨床効果の判定は当教室の基準に従い, 次のように定めた。

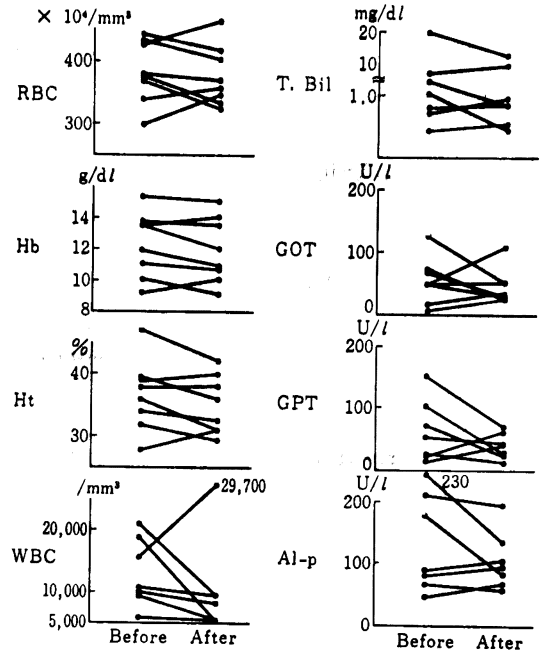
著効: 投与後 48 時間以内に著しく症状の改善をみたもの。

有効: 投与後次第に主症状の改善をみたもの。

やや有効: 症状は改善したが, 他の因子が大きく影響したと考えられるもの。

無効: 症状の不変もしくは増悪したもの。

Fig. 2 Laboratory findings before and after cefotaxime therapy



副作用に関しては, 投与前後の血液所見, 肝機能検査, 尿所見を中心に検討し, 更に自覚症状, 皮膚症状などを検討した。

3) 臨床投与例の検討

投与症例の臨床効果は Table 2 のごとくであり, 著効 1 例, 有効 5 例, やや有効 5 例, で無効例は認められなかった。起炎菌からみると, *P. aeruginosa* 検出症例 2 例共, やや有効と効果が充分認められなかった。*E. coli*, *Acinetobacter* の 2 例は有効と臨床に優れた効果を認めた。

疾患別にみると, 基礎疾患として悪性腫瘍を持ち, 感染を併発した症例 6 例中, 有効 1, やや有効 5 例とこの群の臨床効果が最も不良であり, 基礎疾患を有さない感染症に対しては優れた臨床効果を認めた。

投与前後の臨床検査値は Fig. 2 の通りであるが, 赤血球, Hb, Ht では投与前後に特に異常を認めた症例はなく, また白血球が投与後減少しているのは炎症の軽快によるもので, いずれも生理的正常範囲となっている。1 例のみ, 臨床効果の乏しかった No. 3 において増加していた。

Total bilirubin 値についてみると, No. 1 のみ上昇しているが, これは基礎疾患の悪性腫瘍の進行によるものと考えられた。GOT, GPT も, 基礎疾患の進行による No. 1 のみ上昇, 他は異常を認めなかった。Alkaline phosphatase 値も, 病的上昇例はなく, その他自覚症

状、皮膚症状等も副作用と思われる症状は認められなかった。

文 献

- 1) 石井哲也, 横山吉宏, 横山 隆, 坪倉篤雄: 外科手術に関連する抗菌性化学療法。麻酔と蘇生 8: 59~76, 1972

- 2) 石井哲也, 横山 隆, 伊藤一郎: 緑膿菌感染症の治療方針, 広島医学 26: 658~661, 1972
 3) 石井哲也, 横山 隆: 無菌手術後感染発症の要因, 日本臨床外科医学会雑誌 37: 994~998, 1976
 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23: 1~2, 1975

BASIC AND CLINICAL EVALUATIONS OF CEFOTAXIME
 IN THE FIELD OF SURGERY

TAKASHI YOKOYAMA, TETSUYA ISHII, TADASHI HIJIKATA,
 TORU ICHIKAWA and FUKUICHI FURUMOTO

The First Department of Surgery, Hiroshima University,
 School of Medicine

We shall report on the several findings obtained from our basic studies and clinical trials of cefotaxime (HR 756, CTX), a newly developed cephalosporin antibiotic.

1. MICs of cefotaxime were determined against clinical isolates. *E. coli* and *Klebsiella* were highly susceptible to cefotaxime with the peak distributions at 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$. *P. aeruginosa* was also susceptible to cefotaxime, 88% of the strains being inhibited by 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or below.

2. Cefotaxime was intravenously injected to 2 patients with external biliary fistulas and the concentrations of the drug in the bile were determined. Peak levels of 5.1 and 6.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ were attained after 2 hours.

3. Cefotaxime was used in 11 cases of surgical infections.

The drug efficacy was evaluated as follows;

Excellent: 1
 Good : 5
 Fair : 5

These are relatively favorable results.

4. As for adverse reactions, no abnormalities attributable to cefotaxime were detected.