

外科感染症に対する Cefprozime の臨床効果の検討

山田好則・花谷勇治・石引久弥

慶応義塾大学医学部外科学教室

相川直樹・山本修三

済生会神奈川県病院外科

新しく開発された注射用 cephalosporin 剤 Cefprozime の外科領域における感染症に対する臨床効果を検討した。

成人の外科的感染症 12例を対象に、本剤を 1回 1～2g, 1日 2回 one shot 静脈内投与を行った。投与日数は 4～14日、総投与量は 8～56g であった。急性化膿性腹膜炎の 5例中 5例、急性胆嚢炎の 1例、創感染の 4例中 2例に本剤投与効果を認め、有効率は 66.7% であった。

副作用としては、臨床症状の面できくに認められず、検査成績上、本剤投与との関連の可能性の考慮されたものは AI-P の上昇した 1例だけであった。

はじめに

近年の外科領域における重症感染症は、poor risk の患者を対象とする機会が増加するに従い、グラム陰性菌感染症の占める比重がますます増大してきている。このような状況から、グラム陰性菌に対し強い抗菌力をもつ安全な抗菌剤の出現が望まれているが、最近開発された数種のセファロスポリン系抗菌剤は、グラム陽性菌に対する抗菌力は従来のものよりやや劣るものの、グラム陰性菌に対し強い活性を示すことが特徴であるとされている。

Cefprozime (CZX) は新たに開発されたセファロスポリン、セファマイシン類の中でも、opportunistic pathogen と称せられる種々のグラム陰性桿菌や、*Bacteroides fragilis* などに対してとくに優れた抗菌力を示し、 β -lactamase にも高い安定性をもつといわれている。

われわれは、CZX を外科的感染症の 12例に使用し、その臨床効果、副作用などについての知見を得たので報告する。

I. 対象および方法

昭和53年10月から昭和54年3月までの間に、慶応義塾大学病院外科および済生会神奈川県病院外科に入院した 12名の患者に対し、本剤を使用した。患者の年齢は 24才から 79才の成人で、男子 8名、女子 4名であった。

CZX の投与量は 1回 1～2g, 1日 2回投与とした。投与方法は原則として本剤 1g を 20ml の生理的食塩水に溶解し、約 1～2分をかけ、原則として one shot 静注した。なお、GM との併用を行った症例 7以外には、他の抗菌剤、消炎剤との併用は行わなかった。

疾患の内訳は、腹膜炎 5例、胆嚢炎 1例、腹部創感染 4例、膿胸 2例であった。臨床効果の判定は、本剤投与開始後 3日以内に感染症に対する自・他覚的所見の改善をみたものを有効 (good)、4日以上を要したものをやや有効 (fair)、自・他覚的所見の不変または増悪したものを無効 (poor) とした。細菌学的検索のうち薬剤感受性は、CER を含む 1濃度ディスク法によった。

副作用の検討として、自・他覚的所見のほか、本剤の使用前ならびに使用後に、末梢血、肝機能、腎機能の変動を観察した。

II. 成績

1) 臨床効果

12例の概要を Table 1 に示した。

症例 1～5 は急性化膿性腹膜炎症例である。症例 1 は胃癌根治術後の、消化管内腔と交通のない横隔膜化膿瘍で、外科的ドレナージは行わず、本剤を使用した。症例 2, 3 は十二指腸潰瘍の穿孔例で、潰瘍を含む広範囲胃切除術の後に本剤を投与した。症例 4 は絞扼性腹壁瘻痕ヘルニアにより空腸穿孔をおこした汎発性腹膜炎例で、穿孔部空腸部分切除と腹壁修復術を行うとともに本剤を使用した。症例 5 は子宮癌手術後放射線治療によりイレウスとなり、7年前に人工肛門造設術を受けた患者で、今回腹痛、発熱、腹部圧痛など腹膜炎症状を呈して入院し、他の抗菌剤を使用していたが、無効のため本剤を使

Table 1 Clinical effect of

Case, Sex Age, B. W.	Diagnosis (Operation)	Infection	Severity* of illness	Daily dose, Route, Duration (Total dose)
1. Y. S., M 47 yrs 63 kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	Localized peritonitis (Subphrenic abscess)	M	2 g × 2, i. v. 14 days (56 g)
2. Y. N., M 34 yrs 53 kg	Perforated duodenal ulcer (Gastrectomy)	Peritonitis	S	1 g × 2, i. v. 7 days (14 g)
3. M. T., M 77 yrs 48 kg	Perforated duodenal ulcer (Gastrectomy)	Peritonitis	S	1 g × 2, i. v. 8 days (16 g)
4. M. K., M 79 yrs 49 kg	Ventral hernia (Herniorrhaphy)	Peritonitis	S	1 g × 2, i. v. 8 days (14 g)
5. O. S., F 46 yrs 63 kg	Post-colostomy (1971)	Peritonitis UTI	M	1 g × 2, i. v. 4 days (8 g)
6. S. K., F 62 yrs 65 kg	Cholecystitis (Cholecystectomy)	Acute cholecystitis	M	1 g × 2, d. i. 7 days (14 g)
7. T. I., M 24 yrs 49 kg	Abdominal trauma (Enterectomy)	Wound infection	M	1 g × 2, i. v. 4 days (8 g)
8. H. K., F 77 yrs 43 kg	Sigmoid cancer (Anterior resection)	Wound infection (Intestinal fistula)	M	1 g × 2, i. v. 4 days (8 g)
9. R. S., F 37 yrs 67 kg	Post-appendectomy (1976)	Wound infection	M	1 g × 2, i. v. 5 days (10 g)
10. G. W., M 60 yrs 60 kg	Cecum cancer (Hemicolectomy)	Wound infection	M	1 g × 2, i. v. 6 days (10 g)
11. S. F., M 66 yrs 46 kg	Pneumothorax (Drainage)	Pyothorax	S	1 g × 2, i. v. 4 days (8 g)
12. S. T., M 76 yrs 66 kg	Gastric cancer (Total gastrectomy)	Pyothorax	S	1 g × 2, i. v. 6 days (11 g)

* M: Moderate, S: Severe

用した。以上の腹膜炎の5例はいずれも有効と判定した。

急性胆嚢炎の1例(症例6)は胆嚢摘出術後本剤を使用し、効果は有効と判定した。

症例7~10は創感染症例である。症例7は腹部外傷による小腸穿孔に対して行われた小腸切除術後、症例8はS状結腸癌に対する前方切除術後の創感染で、この2例

には本剤投与が有効であった。症例9は3年前に受けた虫垂切除術の手術創の感染、症例10は右半結腸切除術後の創感染で、いずれも切開、排膿術を行ったが、両者とも臨床効果は得られなかった。

症例11は気胸に対する胸腔ドレナージ中に胸腔内に感染をおこしたものでCET, DKB併用投与後に本剤を使用した。効果はやや有効であった。

Ceftizoxime in surgical infections

Organisms (Material) Pre-treatment→Post-treatment	Antibiotics given previously(Effect)	Effect	Remarks
(Exudate; drainage) <i>S. aureus</i> → <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> (decreased)	CET (Poor)	Good	
(Pus) No growth	None	Good	
(Pus) No growth	None	Good	
(Pus; drainage) <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> → (-)	None	Good	Jejunal perforation
(Abd. abscess paracentesis) No growth (Urine) <i>E. coli</i> → (-)	CET (Poor) CBPC+DKB (Poor)	Good	GOT ↑ Uterus ca. operated (1969)
(B-bile) No growth	None	Good	
(Pus; wound) <i>Enterobacter</i> → (-)	CEZ+GM (Poor)	Good	GM combined (120mg/day, 4 days)
(Pus; wound) <i>E. coli</i> → <i>Citrobacter</i>	CBPC+TOB (Poor)	Good	
(Pus; drainage) (Pus; wound gauze) <i>E. coli</i> → <i>Acinetobacter</i>	None	Poor	Incision & drainage
(Pus; drainage) <i>Micrococcus</i> → (?) <i>Candida alb.</i>	None	Poor	Incision & drainage
(Pus; wound of drainage) <i>S. aureus</i> → <i>S. aureus</i>	CET+DKB (Poor)	Fair	
(Sputum) <i>Enterobacter</i> → <i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> → <i>P. maltophilia</i> <i>Enterococcus</i> → <i>Acinetobacter</i> <i>Achromobacter</i>	CET+ABPC (Poor)	Poor	Esophagus perforation

症例12は胃全摘，食道空腸吻合後の膿胸例で，消化管内腔との交通があり，無効であった症例である。

以上12例の疾患別の効果を Table 2 に示した。12例のうち有効8例，やや有効1例，無効3例で，有効率は66.7%であった。

分離菌の同定された9例のうち，*Candida albicans* が分離された症例10を除く8例について，投与前後の菌

種とその薬剤感受性を Table 3 に示した。菌の消失または減少したものは4例，不変1例，菌種の変化したものの2例，super-infection 1例であった。また，分離菌の CER に対する感受性別でみると，CER 抵抗性の場合，3例中2例に菌の消失を認め，CER 感受性の場合には5例中2例に菌の消失または減少を認めた。

分離菌をグラム陽性球菌 (GPC) と，グラム陰性桿菌

Table 2 Effect of Ceftrizoxime in surgical infections

Infection	Effect			Total
	Good	Fair	Poor	
Peritonitis	5	0	0	5
Cholecystitis	1	0	0	1
Pyothorax	0	1	1	2
Wound infection	2	0	2	4
Total (%)	8 (66.7)	1 (8.3)	3 (25.0)	12

Table 3 Disc sensitivity of clinical isolates and bacteriological effect

Case	Treatment	Organisms	Disc sensitivity					Bacteriological effect
			CER	ABPC	CBPC	GM	DKB	
1. Y. S.	Pre	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	+++ +++	++ ++				Decreased
	Post	<i>S. epidermidis</i>	+++	++				
4. M. K.	Pre	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	+++ +++	- -	+++ +	+++ ++		Eradicated
5. O. S.	Pre	<i>E. coli</i>	-	-	-		+++	Eradicated
7. T. I.	Pre	<i>Enterobacter</i>	-	+++	+++	+++		Eradicated
8. H. K.	Pre	<i>E. coli</i>	+++	+++	+++	+++		Replaced
	Post	<i>Citrobacter</i>	-	-	-	+++		
9. R. S.	Pre	<i>E. coli</i>	++	-	-	++		Replaced
	Post	<i>Acinetobacter</i>	++	+++	+++	+++		
10. G. W.	Pre	<i>Micrococcus</i> <i>Candida alb.</i>	+++	+++	+++	+++		Unknown
11. S. F.	Pre	<i>S. aureus</i>	+++	-	-		+++	Unchanged
	Post	<i>S. aureus</i>	+++	+++	-		+++	
12. S. T.	Pre	<i>Enterobacter</i> <i>Enterococcus</i>	- ++	- +++	+++			Superinfected
	Post	<i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>P. maltophilia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Achromobacter</i>	- +++ - - -	+ + ++ ++	+++ +++ +++ +++			

Table 4 Isolated organisms and clinical effect of CZX

Isolated organisms	Good	Fair	Poor	Total
GPC	0	1	0	1
GPC+GPC	1	0	0	1
GNR	3	0	1	4
GNR+GNR	1	0	0	1
GPC+GNR	0	0	1	1
GPC+Candida	0	0	1	1
Unknown	3	0	0	3
Total	8	1	3	12

(GNR) に分けて臨床効果との関連をみると (Table 4), GPC 単一菌感染 1 例にはやや有効, GPC 複数菌の感染は 1 例で有効, GNR 感染では単一菌感染 4 例中 3 例, 複数菌感染の 1 例が有効で, GPC と GNR の混合感染例 1 例は無効であった。GPC と GNR の混合感染例を除くと, GPC 感染 2 例中 1 例, GNR 感染 5 例中 4 例が有効であった。

本剤投与前に投与された薬剤と, 臨床効果との関係を見ると CEZ, CET などの cephalosporin 系薬剤で臨床効果の得られなかった症例で, 本剤投与が有効であったものが 4 例 (症例 1, 5, 7, 8) あった (Table 1)。

2) 副作用

自・他覚的に, 本剤投与開始後に過敏症, 静脈炎, 静注時の疼痛, 胃腸障害などの副作用と考えられる症状, 所見は認められなかった。

臨床検査値では症例 6, 7, 8, 10 に本剤投与後, 末梢血の赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値の低下を認めた (Table 5)。症例 6, 7, 8 の 3 例はいずれも手術後 1 週間前後のもので, 経口摂取不良であった症例であり, 症例 10 は投与前から持続していた貧血であった。白血球数では, 投与後異常低値を示したものはなかったが, 血液像で症例 3, 7 の好酸球百分率がいずれも 8% と増加していた。これを好酸球数 (/mm³) でみると, それぞれ 376, 352/mm³ であり正常範囲内の値であった。リンパ球, 好中球など他の白血球分画には, 手術による影響以外の変動は認められなかった。また, 血小板数にも異常値は出現しなかった (Table 5)。

10 例について検査した血清電解質値では, Na⁺, K⁺, Cl⁻ とも正常範囲内の変動を示した (Table 5)。

肝機能では GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ

(Al-P), ビリルビン 値の検討を行った (Table 6)。症例 2 は Al-P 値が本剤投与後上昇しているが, 原因は不明であった。症例 3, 5, 7, 12 では GOT, GPT, Al-P 値, ビリルビン 値などに異常値が出現していたが, いずれも本剤投与前からすでに存在していたものであった。症例 10 では GOT 値が 27 から 47 に上昇しているが, 本例は盲腸癌手術後約 1 年を経過した例で, 肝転移によるものと考えられた。

腎機能では症例 10, 12 に投与後の BUN, クレアチニンの高値が認められているが, 症例 10 は投与前から両値とも高値であり, 上昇幅は僅かであった。症例 12 では BUN だけが急上昇しているが, 本例は合併症による消化管出血のある症例であった。

III. 考 案

CZX は *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* に対し, Cefotaxime, Ticarcillin とほぼ同様の抗菌力を有するほか, 他の菌種, ことにグラム陰性桿菌に対しては, 新たに開発された β -lactam 系抗生剤の中でもとくに優れた抗菌力を示すといわれている¹⁾。また本剤は, 血中, 尿中, 組織内でも安定で, 血清蛋白結合率は低く, 尿中に大部分が排泄され, 蓄積性がないと報告されている^{2), 3)}。

われわれは CZX を 12 名の成人の外科的感染症に対して使用し, 本剤の臨床効果を検討した。

臨床効果では, 12 例中 8 例に本剤投与効果を認め, 有効率は 66.7% であった。疾患別にみると, 腹膜炎の 5 例に対しては全例有効であった。5 例のうち 3 例は手術によるドレナージが加えられているが, 他の 2 例には腹膜炎に対する外科的処置は加えられておらず, 本剤の投与

Table 5 Clinical laboratory tests (I)

Case, Age, Sex	RBC($\times 10^4$)		Hb(g/dl)		Ht(%)		WBC(/mm ³)		Baso. (%)	Eos. (%)	Neut. (%)	Lym. (%)	Mono. (%)					
	B*	A*	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A				
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A				
1. Y. S. 47, M	372	→392	10.7	→11.2	32.0	→32.6	12,500	→ 5,500	0.5	→0	0	→1	90.5	→70	3.5	→21	5.5	→8
2. Y. N. 34, M	511	→454	16.1	→14.7	45.9	→42.7	14,300	→ 4,000	0	→1	1	→5	88	→60	9	→33	2	→1
3. M. T. 77, M	495	→436	16.7	→14.8	47.7	→43.9	23,100	→ 4,700	0	→5	1	→8	73	→34	23	→46	3	→7
4. M. K. 79, M	333	→388	10.9	→11.8	30.2	→36.7	5,100	→ 6,500	0	→0	0	→3	89	→70	7	→19	4	→8
5. O. S. 46, F	330	→385	12.1	→14.4	36.3	→44.2	13,200	→ 7,900	0	→0	1	→1	86	→90	4	→ 8	9	→1
6. S. K. 62, F	347	→293	11.7	→10.4	36.2	→31.1	3,500	→ 4,600	0	→1	0	→1	47	→39	49	→55	4	→4
7. T. I. 24, M	437	→355	14.5	→11.6	42.7	→34.9	7,400	→ 4,400	0	→2	5	→8	58	→39	36	→42	1	→9
8. H. K. 77, F	330	→304	10.3	→ 9.6	32.4	→29.8	6,100	→ 7,100	1	→0	1	→2	64	→73	26	→22	8	→3
9. R. S. 37, F	382	→421	11.5	→12.3	33.3	→38.2	10,700	→ 5,800	3	→1	3	→5	55	→46	36	→42	3	→6
10. W. G. 60, M	259	→266	9.5	→10.1	27.0	→29.5	5,900	→ 9,800	0	→0	4	→1	56	→76	35	→18	5	→5
11. S. F. 66, F	466	→441	15.2	→14.8	46.2	→44.2	19,100	→ 9,900	0	→1	1	→1	82	→81	10	→13	7	→4
12. S. T. 76, M	381	→379	11.5	→11.5	35.9	→36.3	15,900	→20,200	1	→0	10	→0	78	→85	7.5	→11	3.5	→3.5

* B: Before administration

A: After administration

Table 6 Clinical laboratory test (II)

Case, Age, Sex	GOT(Ku)		GPT(Ku)		Al-P(KAu)		Bilirubin(mg/dl)				BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)	
	B*	A*	B	A	B	A	Direct		Total		B	A	B	A
							B	A	B	A				
1. Y. S. 47, M	37	→20	41	→24	16.6	→12.6			0.9	→ 0.5	12.6	→ 9.6	1.0	→1.0
2. Y. N. 34, M	28	→18	11	→15	3.7	→19.1					19.5	→10.5	1.1	→1.0
3. M. T. 77, M	34	→39	18	→72	6.8	→ 5.0			0.5	→ 0.5	10.4	→14.7	1.0	→0.9
4. M. K. 79, M	20	→19	12	→11	2.5	→ 5.2	0.3	→0.2	0.6	→ 0.5	61.6	→20.1	2.0	→1.3
5. O. S. 46, F	40	→75	19	→31	7.1	→ 7.3	2.2	→1.7	2.7	→ 2.3	4.2	→ 6.3	0.7	→0.6
6. S. K. 62, F	60	→16	79	→15	9.7	→ 6.5	0.5	→0.2	1.2	→ 0.7	12.0	→ 9.4	0.6	→0.6
7. T. I. 24, M	48	→28	48	→40	13.1	→17.2	0.3	→0.1	0.4	→ 0.4	10.4	→ 9.4	0.8	→0.7
8. H. K. 77, F	18	→11	12	→ 4	20.2	→11.0	0.2	→0.1	0.4	→ 0.2	8.6	→ 5.7	0.8	→0.7
9. R. S. 37, F	14	→16	18	→14	18.9	→ 6.2	0.1	→0.1	0.3	→ 0.3	20.2	→18.1	0.7	→0.8
10. W. G. 60, M	27	→47	7	→10	6.6	→ 4.1	0.3	→0.4	0.5	→ 0.7	26.0	→30.5	1.7	→1.9
12. S. T. 76, M	44	→47	16	→15	11.4	→10.8			1.9	→11.6	11.1	→42.6	1.0	→1.3

* B: Before administration

A: After administration

Plate. ($\times 10^4$)		Electrolyte (mEq/l)					
		Na ⁺		K ⁺		Cl ⁻	
B	A	B	A	B	A	B	A
41.4	→43.6	135	→143	4.0	→4.4	97	→100
14.3	→17.3	145	→145	3.6	→4.9	106	→106
21.9	→30.4	153	→139	3.6	→4.8	110	→108
17.9	→29.4	146	→143	4.5	→4.8	106	→97
17.5	→18.0	136	→131	4.6	→4.4	97	→93
15.9	→19.0	145	→147	4.2	→3.6	110	→107
		143	→140	4.7	→4.9	101	→102
30.3	→34.3	132	→136	5.0	→4.6	98	→102
32.4	→32.2	143	→146	4.6	→4.8	108	→105
13.2	→13.1	141	→145	4.0	→5.9	108	→112
30.5	→37.0						
15.5	→11.1						

だけで軽快したものである。また、本剤は胆汁への移行は比較的良好³⁾とされているが、急性胆嚢炎の1例には有効であった。創感染に対しては4例中2例に有効、他の2例に無効であった。膿胸例には1例やや有効、1例無効と効果が良好でなかったが、無効の1例は消化管内腔と交通があり、複数の菌種が分離され、ドレナージも不十分であったことが無効の原因であったと考えられる。

薬剤感受性と分離菌の消長の関係を CER ディスク感受性成績でみると、CER 抵抗性菌の場合には3例中2例、CER 感受性菌では5例中2例に菌の消失または減少を認め、CER に対する感受性と細菌学的効果の間に解離がみられた。これは本剤の特徴というよりも、各症例の重症度や、外科的処置の適否が関与しているものと考えられる。一方、分離菌を、GPC, GNR に大別して臨床効果との関係を見ると、GPC 感染症の2例中1例、GNR 感染症の5例中4例が有効で、GNR に感受性が

高いといわれる本剤の特性が示された。

副作用に関しては、臨床検査成績上、赤血球、血小板に本剤の影響はなく、白血球では好酸球の百分率が2例で高値であったが、いずれも好酸球数は正常範囲内であった。また血清電解質への本剤の影響は認められなかった。

肝機能に対する抗生剤の影響は、一般に外科領域では原疾患、手術、麻酔剤など多数の要因の関与があって、薬剤投与との因果関係を求めることは困難な場合が多いが、本剤投与前から肝機能に異常のみられた4例(症例3, 5, 7, 12)については、本剤との関係はないと考えられた。また、症例10の GOT の上昇も原疾患によるものと思われる。症例2の Al-P の上昇だけが、原因が明らかでなく、本剤との関係の可能性を否定することが出来なかった。

BUN, クレアチニン値で示される腎機能には本剤との関連は認められなかった。

以上の臨床検討成績から、本剤はグラム陰性桿菌による感染症を主体とする最近の重症外科的感染症に対し、投与効果を期待しうるものと思われる。なお、肝機能障害にはその可能性を否定しえないので、今後の慎重な検討を要するものとする。

文 献

- 1) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MI-NE, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Ceftizoxime (FK 749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 540~548, 1979
- 2) MURAKAWA, T.; H. SAKAMOTO, S. FUKADA, T. HIROSE, S. NAKAMOTO & M. NISHIDA: FK 749, a new parenteral cephalosporin, pharmacokinetic study in animals. 11th International Congress of Chemotherapy and 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1979 (Boston)
- 3) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK 749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)

CLINICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME IN SURGICAL INFECTIONS

YOSHINORI YAMADA, YUJI HANATANI and KYŪYA ISHIBIKI

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

NAOKI AIKAWA and SHUZO YAMAMOTO

Department of Surgery, Saiseikai-Kanagawa Hospital

New parenteral semi-synthetic cephalosporin, ceftizoxime was given intravenously to 12 patients of surgical infections at a daily dose of 2.0 g. Favorable clinical effects were obtained in all of 5 cases of peritonitis, 1 case of acute cholecystitis, 2 out of 4 cases of wound infection and 0 out of 2 cases of pyothorax. The over-all effective rate was 66.7%.

The maximal total dose and duration of administration were 56 g and 14 days, respectively. No adverse effects were observed in all, except one case showed an increase of serum alkaline-phosphatase level after the administration, although the cause was obscure.