

術後感染症に対する Cefmetazole の基礎的・臨床的検討

志村 秀彦・山本 泰寛・古原 清

福岡大学医学部第一外科学教室

井口 潔・森山 正明・玉田隆一郎

九州大学医学部第二外科学教室

掛川 暉夫・溝手 博義・藤政 篤志

久留米大学医学部第一外科学教室

辻 泰邦・三浦敏夫・中村 譲

長崎大学医学部第一外科学教室

赤木 正信・世良好 史

熊本大学医学部第二外科学教室

香月 武人・瀬戸口敏明・島山 俊夫

宮崎医科大学第一外科学教室

秋田 八年・迫田 晃郎・小島洋一郎

鹿児島大学医学部第二外科学教室

正義 之・外間 章

琉球大学保健学部第一外科学教室

河野 恵・笹津 備規

東京薬科大学第二微生物学教室

(昭和 56 年 8 月 25 日受付)

われわれは術後感染症に対する Cefmetazole(CMZ)の効果を基礎的、臨床的に検討を加え次のような結果を得た。

1) 術後感染症を A 群(感染症が認められ、直ちに CMZ を使用した群)、B 群(他のセフェム系抗生物質などを使用し、無効であった症例に CMZ を使用した群)に分けて臨床効果を検討したところ、A 群では術後創感染、術後腹膜炎に対し、それぞれ 22/28 例(85.7%)、4/7 例(57.1%)の有効率であり、B 群では術後創感染、術後腹膜炎に対し、それぞれ 8/13 例(61.5%)、8/11 例(72.7%)の有効率であった。

2) 副作用は発疹 1 例で 1.5% の発現率であった。

3) CMZ 投与前に多く分離された菌種として、A 群では *S. epidermidis*、*E. coli*、*Klebsiella* sp. が、B 群では *Klebsiella* sp. があり、CMZ 投与後に多く分離された菌種として A、B 両群ともに *Pseudomonas* sp. があった。

4) 術後感染症患者から分離された細菌について、CMZ と Cefazolin(CEZ)の MIC および β -lactamase 比活性を測定した結果、MIC ではグラム陰性菌、嫌気性菌に対して、CMZ は CEZ に比べ高い感受性傾向を示した。また、 β -lactamase 比活性については、CMZ は CEZ に比べ強い抵抗性を示し、全株に 1 U/mg protein 以下を示した。

5) 術後 2 日目の胃腸患者 2 例について、CMZ 1g 静注後の血清中濃度および腹腔内滲出液中濃度を測定したところ、最高腹腔内滲出液中濃度はそれぞれ 20.0 μ g/ml、26.7 μ g/ml であり、最高

腹腔滲出液中濃度と血清中濃度の比は、前者は後者のそれぞれ 52.2%, 47.5% であった。

Cefmetazole (CMZ) は三共株式会社中央研究所で開発された国産では初めてのセファマイシン系の抗生物質である。 β -lactam 環の 7 α 位の側鎖に methoxy 基 ($-\text{OCH}_3$) をつけたことにより β -lactamase に対し安定であり、従来のセファロsporin 系抗生物質に耐性を示すグラム陰性菌や嫌気性菌などに対しても優れた抗菌力を示す。また、注射により高い血中濃度を維持するとともに、良好な尿中および胆汁内排泄がみられ、毒性試験、薬理試験により一般毒性が弱いことが確認されている^{1,2)}。

本剤の各種外科感染症に対する臨床効果の検討もすでに行なわれており、臨床的有用性を示唆する報告が多い³⁾。

今回われわれは術後感染症に対する本剤の有効性と安全性を評価するために、九州各大学および関連施設において臨床的および基礎的検討を行なったのでその成績を報告する。

I. 研究方法

1. 臨床

1) 試験期間と投与対象

昭和 54 年 4 月から昭和 55 年 2 月までの九州各大学および関連施設における術後創感染症、術後腹膜炎を対象とした。

2) 対象群

対象例を A, B 2 群に分けて検討した。

A 群は術後感染症が認められ、直ちに CMZ による治療が行なわれた症例であり、B 群は術後感染症発症後、CMZ 以外のセフェム系抗生物質等を使用して効果の得られなかった症例に対し CMZ による治療が行なわれた症例 (セフェム系抗生物質無効例) である。なお、無効例とは、抗生物質を 3 日間以上投与したにも拘らず感染症状が不変もしくは増悪し、主治医が継続投与しても症状の改善が期待出来ないと判断した症例である。

3) 投与量、投与方法

one shot 静注の場合は、1 回 1 バイアル 1g (力価) を 10 ml の注射用蒸留水に溶解し、3~5 分かけて、1 日 2 回朝夕 (原則として 12 時間ごと) に one shot 静注した。また点滴静注の場合は、1 バイアル 1g (力価) を生理食塩水または 5% ブドウ糖液 200~500 ml に溶解し、1 日 2 回朝夕 (原則として 12 時間毎) に 1 時間で点滴静注した。なお、1 日量 2g で効果不十分と思われた場合は、1 日量 4g まで増量してもよいこととした。投与期間は術後創感染では 7 日間、術後腹膜炎では 14 日間を基準とした。なお無効と判断し他の抗生物質に変更する場合には少なくとも 3 日間継続投与した後

に変更することとした。

4) 併用薬剤、処置

CMZ 以外の抗菌剤、副腎皮質ステロイド消炎剤など CMZ の治療効果判定および副作用に影響を及ぼすような薬剤の併用は避けたが、排膿、穿刺などの外科的処置は行なってもよいこととした。

5) 症状および所見の観察、判定方法、細菌検査

観察項目は全身症状として体温、白血球数を、局所所見として術後創感染では、発赤、腫脹、硬結、疼痛、排膿、術後腹膜炎では、膨満、圧痛、筋性防禦、排膿を取り上げた。これらの所見は、原則として毎日観察ないし測定し、記録することとしたが、少なくとも術後創感染では投与前、投与開始 3 日後、5 日後および 7 日後の 4 時点、術後腹膜炎ではさらに 14 日後の 5 時点で必ず観察、記録を行なうこととした。

観察項目の記録基準は、重症度により $++$: 強い、 $+$: 有り、 $-$: 無しのいずれかに判定することとした。

また、細菌検査は各施設で投与開始前、投与後に病巣から採取した材料は東京薬科大学第二微生物学教室にて集中検索した。

6) 効果判定

(1) 幹事会による判定

評価の均一をはかる目的で幹事会 (幹事: 志村秀彦, 山本泰寛, 森山正明, 玉田隆一郎, 溝手博義, 藤政篤志, 三浦敏夫, 世良好史, 島山俊夫, 迫田晃郎, 小島洋一郎, 外間 章) を設け、1 症例ごとに解析の対象として採用し得るか否かを検討した後、白羽下によって試作された臨床効果判定基準⁴⁾を参考にして投与開始前の症状、所見と各判定日のそれとを比較して、臨床効果を著効、有効、無効の 3 段階にて判定した (Table 1)。

細菌学的効果については、病巣材料から検出された細菌が起炎菌であるか否か容易に決めたいが、集中測定の結果を主とし、施設の結果も参考に、病巣から分離された菌の消長により、消失、部分消失、菌交代、不変の 4 段階に判定した。ただし、消失とは投与前に検出された菌のすべてが消失した場合をいい、排膿が陰性となり菌の検索ができなくなった場合も消失と判定した。また、混合感染例で一部の菌が消失したが、一部の菌が残存した場合を部分消失と判定し、投与前の分離菌の消長に関係なく投与後に新たな菌が出現した場合を菌交代と判定した。

7) 主治医による判定

各主治医が各観察日の症状、所見を総合し投与開始日

Table 1 Standard criteria for assessment of clinical effect (Judgement by the committee)

	Postoperative wound infection	Postoperative peritonitis
Target findings	(1) discharge (2) redness (3) swelling (4) induration (5) pain (6) local heat (7) body temperature (8) WBC	(1) discharge (2) abdominal distension (3) tenderness (4) muscular defence (5) body temperature (6) WBC
Criteria	Categories of clinical effect are defined according to the number of eliminated or normalized* initial findings Excellent: Two** thirds or more findings subsided within 3 days and WBC normalized. Good: Two third or more findings subsided within 7 days. Poor: One third or more findings remained or worsened 7 days later.	Excellent: Two thirds or more findings subsided within 5 days and WBC normalized. Good: Two thirds or more findings subsided within 14 days. Poor: One third or more findings remained or worsened 14 days later.

* eliminated: Elimination or normalization should be assured by no relaps during treatment.

** "Two thirds or more" indicate 4 out of 6 findings, 4 of 5, 3 of 4, 2 of 3, 2 of 2 and one of one.

のそれと対比して、全般的改善度を著明改善、改善、やや改善、不変の4段階に判定した。

8) 副作用

試験期間中に新たに生じた副作用の内容、程度、処置、経過について記入した。また、CMZ投与前後に赤血球数、白血球数、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、肝機能(S-GOT, S-GPT, Al-phosphatase)、腎機能(BUN, S-Creatinine)を可能な限り測定した。

2 基礎

1) 細菌学的検討

各施設で病巣より採取した分離材料をケンキポーター(クリニカルサブライ)に封入後、東京薬科大学第二微生物学教室に送付し、同教室において一括分離同定すると共に、CMZとCEZに対するMIC測定を日本化学療法学会標準法⁴⁾によって行なった。また、各分離株の β -lactamase比活性はCMZを基質とした場合にはNovicのマイクロヨード法⁵⁾により、CEZを基質とした場合にはPERRETのマクロヨード法⁶⁾により測定し、蛋白定量法はLowry法⁷⁾により行ない、 β -lactamase比活性を μ moles substrate hydrolyzed/mg protein/hr.(U/mg protein)として表わした。

2) 術後患者での血清および腹腔滲出液中濃度

胃部分切除術を受け、2日目の胃癌術後患者2例について、それぞれCMZ 1gをone shot静注し、経時的に血清中および腹腔内に留置したカテーテルより採取さ

れた腹腔滲出液中の濃度を測定した⁸⁾。

なお、体液中濃度測定法は *Micrococcus luteus* AT CC 9341 を検定菌とする薄層カップ法によった。また、標準曲線作製のための溶液として血清中濃度にはMonitrol-Iを、また腹腔内滲出液中濃度には1%リン酸緩衝液(pH 6.0)を用いた。

II. 成績

1. 臨床

1) A群(術後感染症が認められ、直ちにCMZによる治療が行なわれた症例)

(1) 検討症例

検討が行なわれた症例数は46例であった。解析例は35例で除外例は11例(他の抗菌剤併用6例、感染予防の目的で使用4例、原疾患で死亡1例)であった(Table 2)。

年齢、性別症例数では40~69歳にわたる症例は82.9%であり、男女比は1.3:1であった(Table 3)。

(2) 投与量、投与方法

投与量は94.3%が1日量2gであった。投与方法はone shot静注例が77.1%を占めた(Table 4)。

投与日数は7~14日の症例が68.6%であり、総投与量は11~30gの症例が80.0%を占めた(Table 5)。

(3) 幹事会による判定

(i) 臨床効果 幹事会による臨床効果は、術後創感染 24/28例(85.7%)、術後腹膜炎 4/7例(57.1%)で

Table 2 Clinical cases

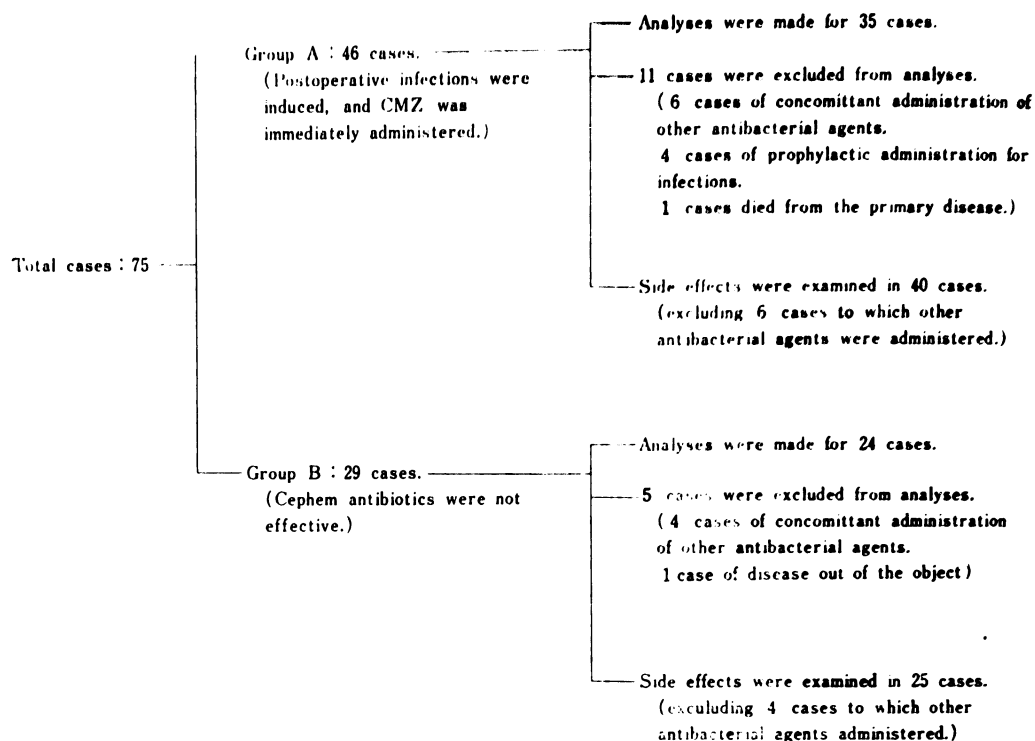


Table 3 Age and sex in clinical cases

Group A			
Age(yr.)	No. of cases	Male	Female
~ 29			
30 ~ 39	3	1	2
40 ~ 49	10	4	6
50 ~ 59	7	5	2
60 ~ 69	12	8	4
70 ~ 79	2	2	
80 ~ 89	1		1
Total	35	20	15

Table 4 Daily dosages and routes of administration Group A

Daily dosages	No. of cases	Route of administration	
		Intravenous injection	Intravenous drip infusion
1 g			
2 g	33	26	7
4 g	2	1	1
Total	35	27	8

あり、計 28/35 例(80.0%)の有効率であった(Table 6)。

また、分離菌別に臨床効果をみると、単独感染 22/26 例(84.6%)、混合感染 5/7 例(71.4%)の有効率であった。多く分離された菌種として *E. coli* 5 例、*Klebsiella* sp. 6 例があるが何れも 100% の有効率であった(Table 7)。

(ii) 細菌学的効果 CMZ 投与前に菌検索が実施された後、薬剤投与終了時にも菌検索が行なわれ、その消

長を追跡し得た症例ならびに排膿が消失して創が閉鎖し、菌消失と判定された症例、すなわち術後創感染 26 例、術後腹膜炎 7 例について検討した。

分離菌の種類に関係なく、先に述べた基準により総合的に判定された細菌学的効果は、術後創感染 19/26 例(73.1%)、術後腹膜炎 3/7 例(42.9%)であり、計 22/33 例(66.7%)の菌消失率であった(Table 8)。

各菌種別にそれぞれ菌が消失した頻度をみると、S

Table 5 Duration (days) and total amount of administration

Group A		Duration (day)							
Total amounts administered(g)	No. of cases	3	4	5	6	7	8 ~ 14	15	21
5 ~ 6	1	1							
7 ~ 8	1		1						
9 ~ 10	1			1					
11 ~ 20	23			1	3	12	7		
21 ~ 30	5						4		1
31 ~ 40	4						1		3
41 ~									
Total	35	1	1	2	3	12	12		4

Table 6 Clinical effect (Judged by the committee)

Group A		Clinical effect			
Infection	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Rate of clinical effectiveness (%) [*]
Postoperative wound infection	28	8	16	4	85.7
Postoperative peritonitis	7	3	1	3	57.1
Total	35	11	17	7	80.0

$$* \text{Rate of clinical effectiveness}(\%) = \frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of cases}} \times 100$$

faecalis 1/2 株 (50%), *Serratia* sp. 1/2 株 (50%), *P.aeruginosa* 0/3 株 (0%) と低率なのに対し, *S.epidermidis* 4/4 株, *E.coli* 8/8 株, *Klebsiella* sp. 6/6 株, *Proteus* sp. 3/3 株, *Enterobacter* sp. 3/3 株, *B.fragilis* 3/3 株といずれも 100% の菌消失率であった (Table 9)。

(4) 主治医による判定

主治医による全般的改善度は, 術後創感染 21/28 例 (75.0%), 術後腹膜炎 5/7 例 (71.4%) であり, 計 26/35 例 (74.3%) の改善率であった (Table 10)。

2) B 群 (CMZ 以外のセフェム系抗生物質無効例)

(1) 検討症例

検討が行なわれた症例数は 29 例であった。解析例は 24 例で除外例は 5 例 (他の抗菌剤併用 4 例, 対象外疾患 1 例) であった (Table 12)。

年齢, 性別症例数では 40~69 歳にわたる症例は 66.7% であり, 男女比は 2:1 であった (Table 11)。

(2) 投与量, 投与方法

投与量の 87.5% が 1 日量 2g であった。投与方法は点滴静注例が 50.0%, one shot 静注例が 41.7% であった (Table 12)。

投与日数は 7~14 日の症例が 75.0% であり, 総投与量は 11~30g の症例が 79.2% を占めていた (Table 13)。

(3) 幹事会による判定

(i) 臨床効果 幹事会による臨床効果は, 術後創感染 8/13 例 (61.5%), 術後腹膜炎 8/11 例 (72.7%) であり, 計 16/24 例 (66.7%) の有効率であった (Table 14)。

分離菌別の臨床効果は単独感染 11/15 例 (73.3%), 混合感染 0/1 例 (0%) の有効率であった。多く分離された菌種として *Klebsiella* sp. 4 例があるが, 有効率は 100% であった (Table 15)。

また, CMZ が投与される以前に使用されたセフェム系抗生物質別に分けて有効率をみると, CEZ 単独および CEZ と他の薬剤との併用例では 9/10 例 (90.0%), Cephalothin (CET) 単独および CET と他の薬剤との併用例では 7/9 例 (77.8%), Cephapirin (CEPR) 単独および CEPR と他の薬剤との併用例では 1/4 例 (25.0%) であった。Cephacetrile (CEC) 単独および他の薬剤との併用は 2 例と例数が少ないがいずれも無効であった。セフェム系抗生物質単独およびセフェム系抗生物質

Table 7 Clinical effect classified by clinical isolates

Group A						
Infection	Strains	No. of cases	Clinical effect			
			Excellent	Good	Poor	Rate of clinical effectiveness (%) [*]
Single infection	<i>S. aureus</i>	2	2			100
	<i>S. epidermidis</i>	3	1	1	1	66.7
	Other GPC	3	1		2	33.3
	<i>E. coli</i>	5		5		100
	<i>Klebsiella</i> sp.	6	4	2		100
	<i>Proteus</i> sp.	2		2		100
	Other GNB	4	1	3		100
	<i>B. fragilis</i>	1			1	0
	Total	26	9	13	4	84.6
Mixed infections	GPC + GNB	1	1			100
	GNB + GNB	3		1	2	33.3
	GNB + ANB	2		2		100
	GPC + GNB + GNB	1		1		100
	Total	7	1	4	2	71.4

$$* \text{ Rate of clinical effectiveness}(\%) = \frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of cases}} \times 100$$

GPC : Gram positive cocci

GNB : Gram negative bacilli

ANB : Anaerobic bacteria

Table 8 Bacterial response of clinical isolates

Group A						
Infection	No. of cases	Bacterial response				Rate of eradication (%) [*]
		Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Persisted	
Postoperative wound infection	26	19	1	3	3	73.1
Postoperative peritonitis	7	3	1	3		42.9
Total	33	22	2	6	3	66.7

$$* \text{ Rate of eradication}(\%) = \frac{\text{Eradicated}}{\text{No. of cases}} \times 100$$

Table 10 Clinical response (evaluated by the doctor in charge)

Group A						
Infection	No. of cases	Clinical response				Rate of improvement (%) [*]
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Postoperative wound infection	28	4	17	6	1	75.0
Postoperative peritonitis	7		5	2		71.4
Total	35	4	22	8	1	74.3

$$* \text{ Rate of improvement}(\%) = \frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of cases}} \times 100$$

Table 9 Bacterial response

Group A

Clinical isolates		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
GPC	<i>S. aureus</i>	2	2(100)	
	<i>S. epidermidis</i>	4	4(100)	
	<i>S. faecalis</i>	2	1 (50)	1
	Other GPC	2	1 (50)	1
	Total	10	8 (80)	2
GNB	<i>E. coli</i>	8	8(100)	
	<i>Klebsiella</i> sp.	6	6(100)	
	<i>Proteus</i> sp.	3	3(100)	
	<i>Enterobacter</i> sp.	3	3(100)	
	<i>Serratia</i> sp.	2	1 (50)	1
	<i>P. aeruginosa</i>	3	(0)	3
	Other GNB	3	3(100)	
	Total	28	24 (85.7)	4
ANB	<i>B. fragilis</i>	3	3(100)	

GPC: Gram positive cocci

GNB: Gram negative bacilli

ANB: Anaerobic bacteria

Table 11 Age and sex in clinical cases

Group B

Age (yr.)	No. of cases	Male	Female
~ 29	1	1	
30 ~ 39	4	3	1
40 ~ 49	1	1	
50 ~ 59	8	4	4
60 ~ 69	7	5	2
70 ~ 79	3	2	1
80 ~ 89			
Total	24	16	8

Table 12 Daily dosages and routes of administration

Group B

Daily dosages	No. of cases	Route of administration		
		Intravenous injection	Intravenous drip infusion	Altered
1 g	1		1	
2 g	21	9	10	2
4 g	2	1	1	
Total	24	10	12	2

Table 13 Duration (days) and total amount of administration

Group B

Total amounts administered (g)	No. of cases	Duration (day)						
		3	4	5	6	7	8 ~ 14	15 ~ 21
5 ~ 6	2	1			1			
7 ~ 8								
9 ~ 10	1			1				
11 ~ 20	10					3	7	
21 ~ 30	9					1	6	2
31 ~ 40	1						1	
41 ~	1							1 *
Total	24	1		1	1	4	14	3

* Duration, 31 days and total amount, 76g.

Table 14 Clinical effect (Judged by the committee)

Group B					
Infection	No. of cases	Clinical effects			
		Excellent	Good	Poor	Rate of clinical effectiveness (%) [*]
Postoperative wound infection	13	4	4	5	61.5
Postoperative peritonitis	11	3	5	3	72.7
Total	24	7	9	8	66.7

$$* \text{ Rate of clinical effectiveness(\%)} = \frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of cases}} \times 100$$

Table 15 Clinical effect classified by clinical isolates

Group B						
Infection	Clinical isolate	No. of cases	Clinical effect			Rate of clinical effectiveness (%) [*]
			Excellent	Good	Poor	
Single infection	<i>S. epidermidis</i>	1			1	0
	<i>S. faecalis</i>	2	1	1		100
	<i>E. coli</i>	1	1			100
	<i>Klebsiella</i> sp.	4	2	2		100
	<i>Enterobacter</i> sp.	2	1	1		100
	<i>Pseudomonas</i> sp.	2			2	0
	Other GNB	3		2	1	66.7
	Total	15	5	6	4	73.3
Mixed infection	GNB + Anaerobic bacteria	1			1	0

$$* \text{ Rate of clinical effectiveness(\%)} = \frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of cases}} \times 100$$

GNB: Gram negative bacilli

と他の薬剤との併用例の無効例に対する CMZ の有効率は、16/24 例 (66.7%) であった (Table 16)。

代表的な症例を例示すると、症例 6 は肝空腸吻合術後の患者で、感染予防の目的で CEZ 4g/日、Dibekacin (DKB) 200 mg/日投与したが、術後 10 日目より排膿、腫脹、発赤がみられ、また疼痛も増したため術後 14 日目より CMZ 2g/日投与に変更した症例である。変更時点での白血球数は 10,700/mm³ であり、膿汁より *K. pneumoniae* が検出されている。本菌に対する MIC 値は接種菌量 10⁸/ml で CMZ 6.25 μg/ml, CEZ 200 μg/ml であった。CMZ 投与後 3 日目位から排膿、発赤、腫脹、疼痛に改善がみられ、8 日後にはいずれもほぼ正常に復した。この時点での白血球数は 6,200/mm³ であった (Fig. 1)。

症例 15 は胃癌術後患者で、感染予防の目的で Sulbenicillin (SBPC) 10g/日、Amikacin (AMK) 200 mg/日投与したが、術後 5 日目に食道空腸吻合部縫合不全を起こした症例である。しばらくは SBPC, AMK 併用にて経過を観察したが、体温、排膿、圧痛などに改善がみられなかったため、SBPC を CEZ に変更し、CEZ 4g/日、AMK 200 mg/日投与を行なった。この時点での白血球数は 10,900/mm³ であった。しかし、変更後も 39℃ 前後の高熱、膿汁分泌に伴う全身状態が改善されないために、さらに CMZ 2g/日単独投与に切り換えた。この時点での白血球数は 14,700/mm³ であり、膿汁より *K. pneumoniae* が検出されている。本菌に対する MIC 値は接種菌量 10⁸/ml で CMZ 1.56 μg/ml, CEZ 200 μg/ml であった。CMZ に変更後 5 日後位から体温、

Fig. 1 Group B case 6 hepatolithiasis, E. K. 66 y. o., F. 45 kg

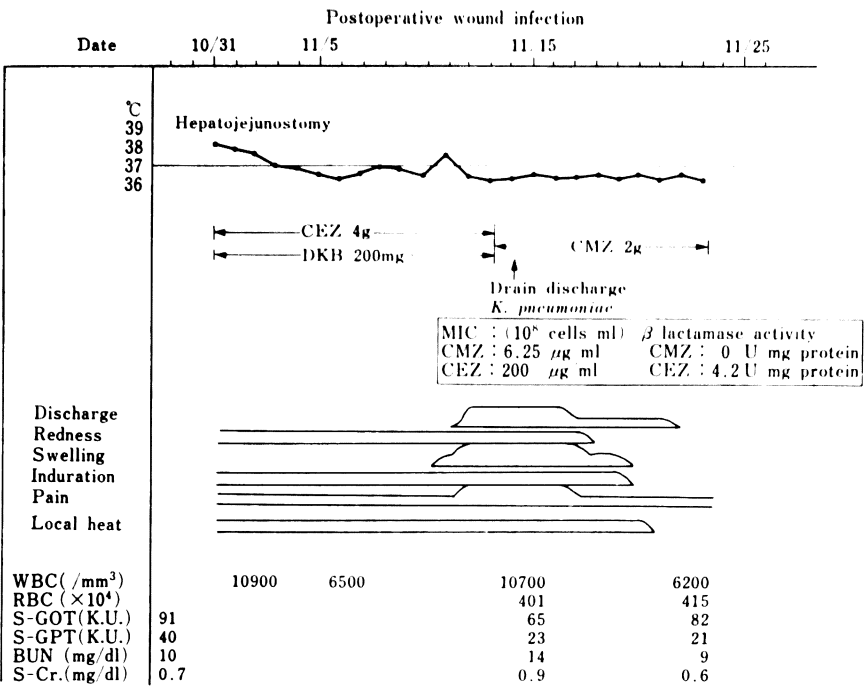
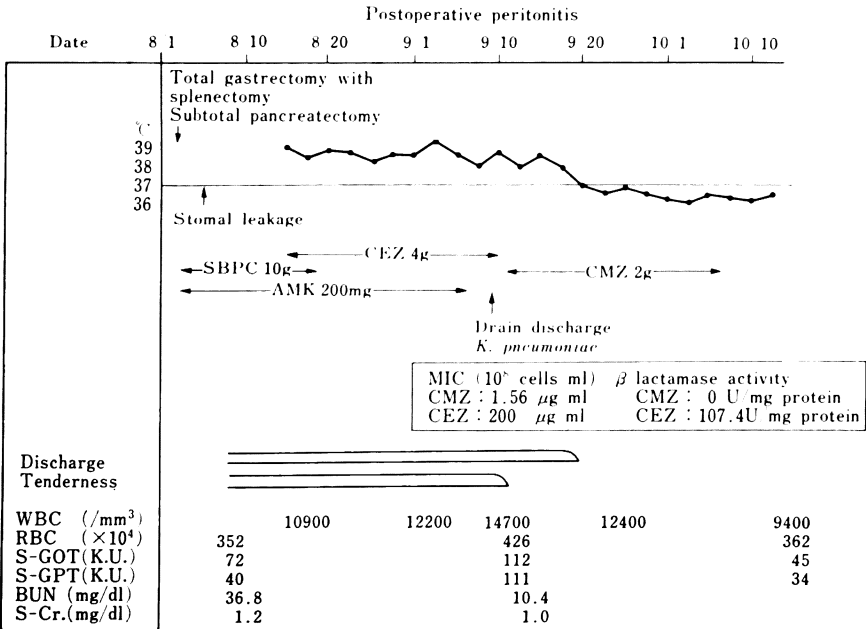


Fig. 2 Group B case 15 gastric cancer, K. K. 60 y. o., M.



白血球数に改善がみられるようになり、投与2週間後には、体温 36.5℃、白血球数 9,400/mm³ とほぼ正常に復した (Fig. 2)。

前記の2例に対する幹事会判定はいずれも有効であった。

(ii) 細菌学的効果 先に述べた基準に合致した術後

Table 16 Clinical effect of CMZ to the postoperative infections to which cepheps other than CMZ were not effective

Group B

Antibiotics	No. of cases	Clinical effect of CMZ			
		Excellent	Good	Poor	Rate of clinical effectiveness (%) [*]
CEZ	2		2		100
CEZ + CET**	1	1			100
CEZ + SBPC	1		1		100
CEZ + DKB	1		1		100
CEZ + AMK	2		2		100
CEZ + DKB + AMK	1		1		100
CEZ + SBPC + GM	1			1	0
CEZ + LCM	1		1		100
Subtotal	10	1	8	1	90
CET	2			2	0
CET + CEZ**	1	1			100
CET + CBPC	1		1		100
CET + SBPC	2	2			100
CET + DKB	2	2			100
CET + LCM	1	1			100
Subtotal	9	6	1	2	77.8
CEPR	2			2	0
CEPR + DKB	2	1		1	50
Subtotal	4	1		3	25
CEC	1			1	0
CEC + AMK	1			1	0
Subtotal	2			2	0
Total	24	7	9	8	66.7

* Rate of clinical effectiveness (%) = $\frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of cases}}$

** Excluding 1 case in which CEZ and CET were both administered.

Table 17 Bacterial response of clinical isolates

Group B

Infection	No. of cases	Bacterial response			
		Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Persisted
Postoperative wound infection	9	6		2	1
Postoperative peritonitis	7	4		2	1
Total	16	10		4	2

* Rate of eradication(%) = $\frac{\text{Eradicated}}{\text{No. of cases}} \times 100$

創感染 9 例，術後腹膜炎 7 例について検討した。

分離菌の種類に関係なく，症例ごとに総合的に判定された細菌学的効果は，術後創感染 6/9 例 (66.7%)，術

後腹膜炎 4/7 例 (57.1%) であり，計 10/16 例 (62.5%) の菌消失率であった (Table 17)。

各菌種別にそれぞれ菌が消失した頻度をみると，

Pseudomonas sp. 0/2 株 (0%) であるのに対し, *S. faecalis* 2/2 株, *Klebsiella* sp. 4/4 株, *Enterobacter* sp. 2/2 株といずれも 100% の菌消失率であった (Table 18)。

(4) 主治医による判定

主治医による全般的改善度, 術後創感染 10/13 例 (76.9%), 術後腹膜炎 9/11 例 (81.8%) であり, 計 19/24 例 (79.2%) の改善率であった (Table 19)。

3) 副作用

副作用の検討は総症例 75 例中, 他の抗菌剤を併用した 10 例を除外した 65 例について行なわれた。また, 臨床検査値については, 副作用検討症例中, 各検査項目ごとに CMZ 投与前後に検査が実施された症例について行なわれた。

副作用については 1/65 例 (1.5%) に発疹が出現した (Table 20)。また, 臨床検査値の異常値発現は好酸

球増多 1/63 例 (1.6%), S-GPT 上昇 1/59 例 (1.7%) であった (Table 21)。

2. 基礎

1) 細菌学的検討

細菌学的検討は臨床での細菌学的効果採用症例中, CMZ 投与前後に東京薬科大学第二微生物学教室にて細

Table 20 Incidence of clinical side effect

Examined numbers of case	65 cases
Number of cases with side effects	1 case (1.5%)
Discontinuation due to side effects	None
Side effects	Eruption 1 case

Table 18 Bacterial response

Group B				
Clinical isolates		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
G P C	<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)	
	<i>S. faecalis</i>	2	2 (100)	
	Total	3	3 (100)	
G N B	<i>E. coli</i>	1	1 (100)	
	<i>Klebsiella</i> sp.	4	4 (100)	
	<i>Enterobacter</i> sp.	2	2 (100)	
	<i>Pseudomonas</i> sp.	2	(0)	2
	Other GNB	4	4 (100)	
	Total	13	11 (84.6)	2
Anaerobic bacteria		1	1 (100)	

GPC : Gram positive cocci

GNB : Gram negative bacilli

Table 19 Clinical response (evaluated by the doctor in charge)

Group B

Infection	No. of cases	Clinical response				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Rate of improvement (%)*
Postoperative wound infection	13		10	2	1	76.9
Postoperative peritonitis	11	2	7		2	81.8
Total	24	2	17	2	3	79.2

$$* \text{ Rate of improvement (\%)} = \frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of cases}} \times 100$$

Table 21 Incidence of abnormal laboratory finding

Hematological examinations	RBC (M 4.2~5.4 F 3.6~4.8 $\times 10^6$)	0/61
	Hb (M 16 $\pm$ 2 F 14 $\pm$ 2 g/dl)	0/60
	Ht (M 38 ~ 52 % F 34 ~ 44 %)	0/65
	WBC (4.0~9.0 $\times 10^3$)	0/63
	Eos. (0.2~6.8 %)	1/63 (1.6%)
Biochemical examinations	BUN (7~20 mg/dl)	0/55
	S Creatinine (0.6~1.7mg/dl)	0/52
	S GOT (5~40 K.U.)	0/59
	S-GPT (0~35 K.U.)	1/59 (1.7%)
	Al-P (2.5~10.0 K.A.U.)	0/57

() : Normal values

菌検査が実施された症例について行なった。

術後感染症が認められ、直ちに CMZ による治療が行なわれた A 群では CMZ 投与前 37 株、CMZ 投与後 11 株であり、術後感染症に対し、他のセフェム系抗生物質を使用し、無効であった症例に CMZ を使用した B 群では、CMZ 投与前 17 株、CMZ 投与後 7 株である。

なお、対照薬として CEZ を用いたが、これは外科領域で広く使用されており、標準薬としての評価が確立されていると考えたからである。

(1) 分離菌の菌種別分布

A 群では、CMZ 投与前に分離された 37 株中グラム陽性菌 8/37 株 (21.6%)、グラム陰性菌 26/37 株 (70.3%)、嫌気性菌 3/37 株 (8.1%) が検出された。菌種として多く分離されたものとしては *S. epidermidis* 4/37 株 (10.8%)、*E. coli* 8/37 株 (21.6%)、*Klebsiella* sp. 6/37 株 (16.3%)、*Proteus* sp. 3/37 株 (8.1%) がある。また、CMZ 投与後に分離された 11 株中ではグラム陽性菌 3/11 株 (27.3%)、グラム陰性菌 7/11 株 (63.6%)、嫌気性菌 1/11 株 (9.1%) であった。菌種として多く分離されたものとしては *Pseudomonas* sp. 4/11 株 (36.3%) がある (Table 22)。

B 群では、CMZ 投与前に分離された 17 株中グラム陽性菌 3/17 株 (17.6%)、グラム陰性菌 13/17 株 (76.5%)、嫌気性菌 1/17 株 (5.9%) であった。菌種として多く分離されたものとして *Klebsiella* sp. 4/17 株 (23.6%) がある。また、CMZ 投与後に分離された 7 株中

はグラム陽性菌 1/7 株 (14.3%)、グラム陰性菌 5/7 株 (71.4%)、嫌気性菌 1/7 株 (14.3%) がある。菌種として多く分離されたものとしては *Pseudomonas* sp. 5/7 株 (71.4%) がある (Table 23)。

(2) 分離菌の CMZ と CEZ に対する感受性 (MIC) の比較

CMZ 投与前後の分離菌に対する感受性分布は、CMZ 投与前に比べ CMZ 投与後分離菌では CMZ、CEZ ともに耐性側に多く分布していた。

CMZ と CEZ に対する累積感受性分布曲線からは、A 群では CMZ 投与前後も CMZ は CEZ に比べ高い感受性の傾向を示し、接種菌量が 10^4 cells/ml に比べ 10^6 cells/ml の場合には CMZ と CEZ の感受性の差は拡大される傾向がみられた。しかし、いずれの場合も推計学的に両薬剤間に有意差は認められなかった。B 群でも CMZ 投与前後も CMZ は CEZ に比べ高い感受性傾向を示し、接種菌量で 10^6 cells/ml に比べ 10^8 cells/ml の感受性の差はさらに拡大し、CMZ 投与前 10^8 cells/ml の場合には推計学的に有意差をもって CEZ に対し CMZ がより高い感受性を示した ($P < 0.05$) (Fig. 3~6)。

また、感受性相関では、CMZ、CEZ の両剤に耐性である *Pseudomonas* sp. を除く大部分の菌種において、CMZ と CEZ 間には殆んど交叉耐性は認められなかった。CMZ が CEZ に比べ高感受性を示したものは、A 群の CMZ 投与前株では、グラム陰性菌で接種菌量 10^6 、

Fig. 3 Distribution of susceptibility of clinical isolates from postoperative infections to CMZ and CEZ before and after CMZ administration

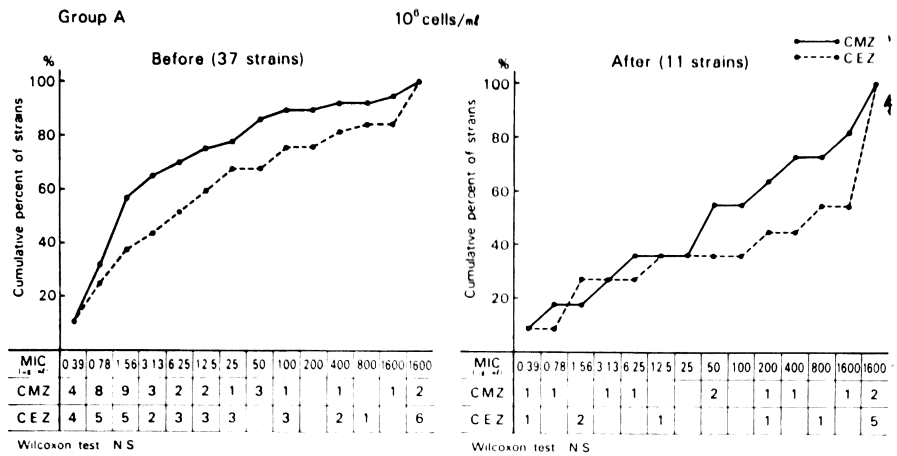
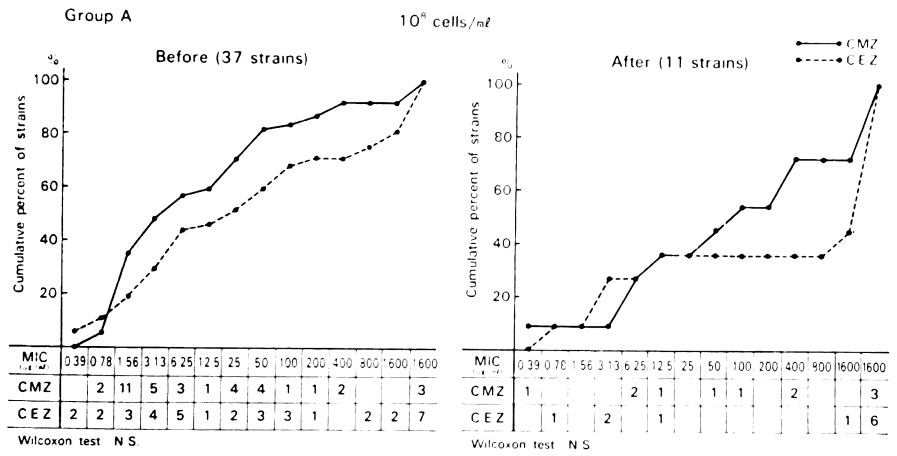


Fig. 4 Distribution of susceptibility of clinical isolates from postoperative infections to CMZ and CEZ before and after CMZ administration



10^8 cells/ml とも 20/26 株(76.9%), 嫌気性菌では 10^8 , 10^6 cells/ml とも 3/3 株 (100%) にみられた。B 群の CMZ 投与前株では, グラム陰性菌で接種菌量 10^6 cells/ml で 12/13 株 (92.3%), 10^8 cells/ml で 13/13 株 (100%) に CMZ は CEZ に比べ高い感受性を示した (Fig. 7~10)。

(3) CMZ と CEZ に対する感受性 (MIC) と β -lactamase 比活性

嫌気性菌 4 株を除外した CMZ 投与前の分離株 50 株について CMZ, CEZ を基質とした場合の β -lactamase 比活性を測定すると, CMZ の場合はすべての菌株が 1 U/mg protein 以下の比活性値しか示さなかったが CEZ を基質とした場合は 29/50 (58%) が 0~9.9 U/mg

protein を示し, 残りの 21/50 (42%) の菌株が $10\sim 1,000$ U/mg protein を示した。また, MIC と β -lactamase 比活性の相関をみると, CEZ に関しては MIC の高い程 β -lactamase が高いという傾向がみられた (Fig. 11, 12)。

2) 術後患者での血清および腹腔滲出液中濃度

血清中濃度は, 2 症例とも 1 時間値に最高値があり, 第 1, 2 例それぞれ 55.0 μ g/ml, 56.2 μ g/ml で, その後時間とともに減少し, 6 時間値ではそれぞれ 8.9 μ g/ml, 2.1 μ g/ml と低下した。滲出液中濃度は, 症例 1 では血清中濃度より 1 時間遅れて 2 時間値に最高値があり, 20.2 μ g/ml であり, その後時間とともに漸減し, 6 時間値は 2.8 μ g/ml であった。症例 2 では血清中濃

Fig. 5 Distribution of susceptibility of clinical isolates from postoperative infections to CMZ and CEZ before and after CMZ administration

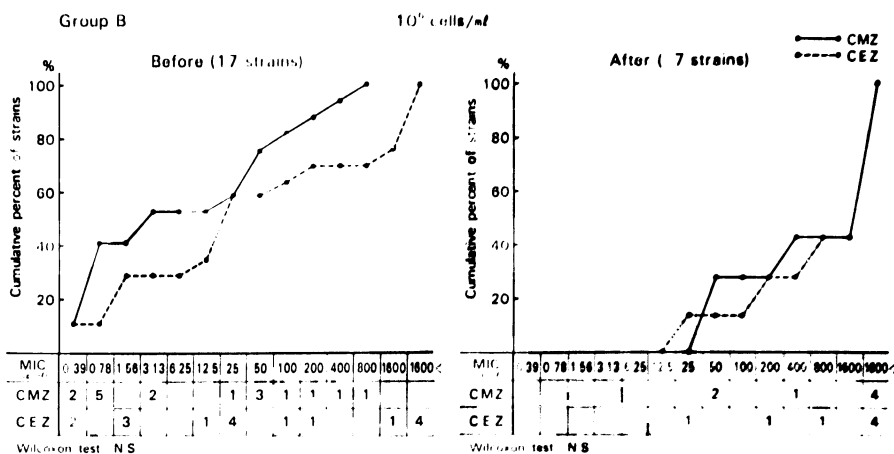
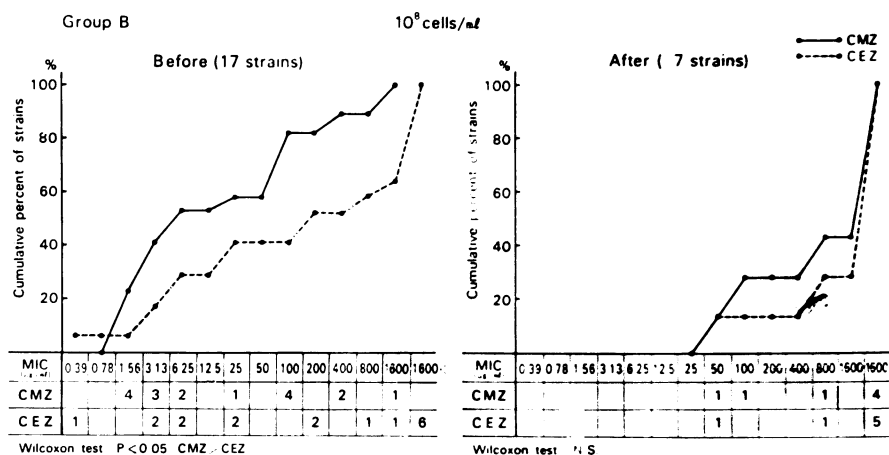


Fig. 6 Distribution of susceptibility of clinical isolates from postoperative infections to CMZ and CEZ before and after CMZ administration



度と同じ1時間値に最高値があり、26.7 $\mu\text{g/ml}$ であり、その後時間とともに減少し、6時間値は2.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

また、腹腔滲出液中濃度と血清中濃度の比は、症例1では前者は後者の1時間値の32.9%、2時間値の52.2%、4時間値の39.3%、6時間値の31.5%であり、症例2では前者は後者の1時間値の47.5%、4時間値の57.1%、6時間値の119.0%であった (Fig. 13)。

III. 考 按

抗生剤の開発、普及につれて、起炎菌の種類は著しく変ってきた。特に最近グラム陽性菌感染の頻度が減少し、グラム陰性菌感染が増加の傾向にある。なかでも *Pseudomonas* や *Serratia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*,

ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌や嫌気性グラム陰性桿菌など日常使用されている化学療法剤に抵抗を示す菌種が目立っている^{9,10)}。これら耐性菌の出現により、外科領域でも術後の管理がかなり困難となり、感染予防にも種々の工夫がなされている。しかしなお、術後感染症の発現頻度も高く、腹部手術後の感染症は約10%の高頻度である¹¹⁾。消化器外科では術創および腹腔内感染が最も多く約70%を占めており、呼吸器、尿路、胆道感染および敗血症などがそれぞれ約10%、約8%、約4%、約4%の頻度にみられる。術創感染の中でも無菌手術では発生頻度は低く3%以下であるが、消化管をあつかう準無菌手術では5~10%とやや高くなっており、特に下部消化管の手術が上部消化管手術の約2倍の頻度で

Fig.7 Correlation between the effect of CMZ and CEZ on the clinical isolates from postoperative infections before and after CMZ administration

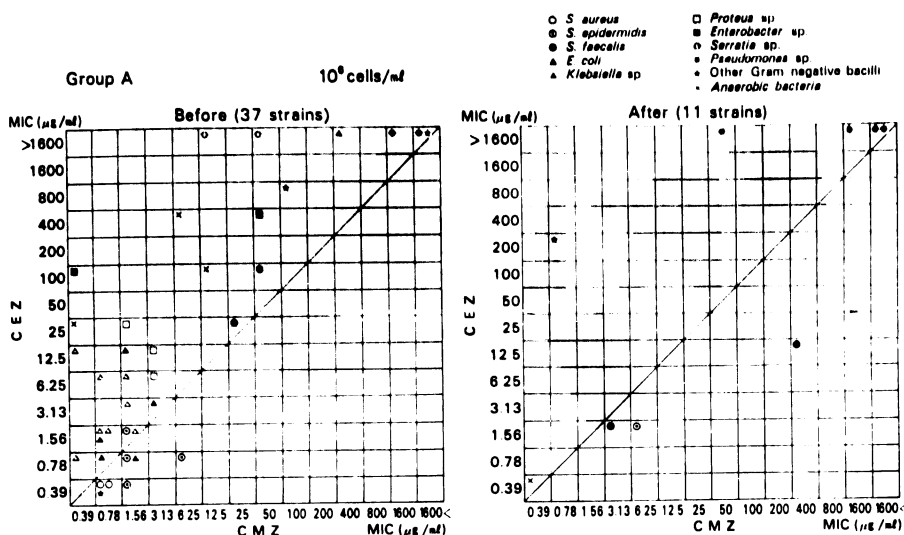
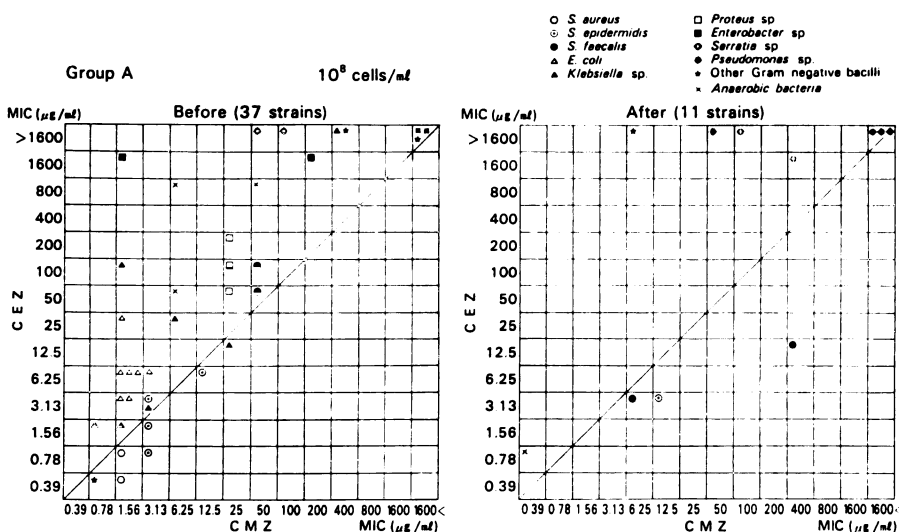


Fig.8 Correlation between the effect of CMZ and CEZ on the clinical isolates from postoperative infections before and after CMZ administration



示している¹¹⁻¹³⁾。

術後感染症に対する抗菌剤の選択にあたっては、起炎菌の多くが予防的に投与された抗菌剤に耐性を示すであろうことにも留意しておくべきであろう。通常腹部手術後の予防的投薬にはペニシリン系抗生物質、セフェム系抗生物質が多いが、これら β -lactam 系抗生物質は細胞壁合成阻害剤であり、細胞壁の基部にある架橋形成酵素に作用して、ペプチドグリカンの合成を阻害するもので

ある。これらの抗菌剤の多くは細胞外膜の透過性は良好であるが、標的酵素に到達する前に β -lactamase により分解されて活性を失うものもある。耐性菌の多くが β -lactamase 産生菌と考えられるので最近では β -lactamase に安定な抗菌剤や、この酵素の作用を阻害する薬剤を併用してペニシリンやセファロsporin の不活性化を阻止する試みがなされている。セフェマイシン系抗生物質は前者の考えから開発されたものである。

Fig. 9 Correlation between the effect of CMZ and CEZ on the clinical isolates from postoperative infections before and after CMZ administration

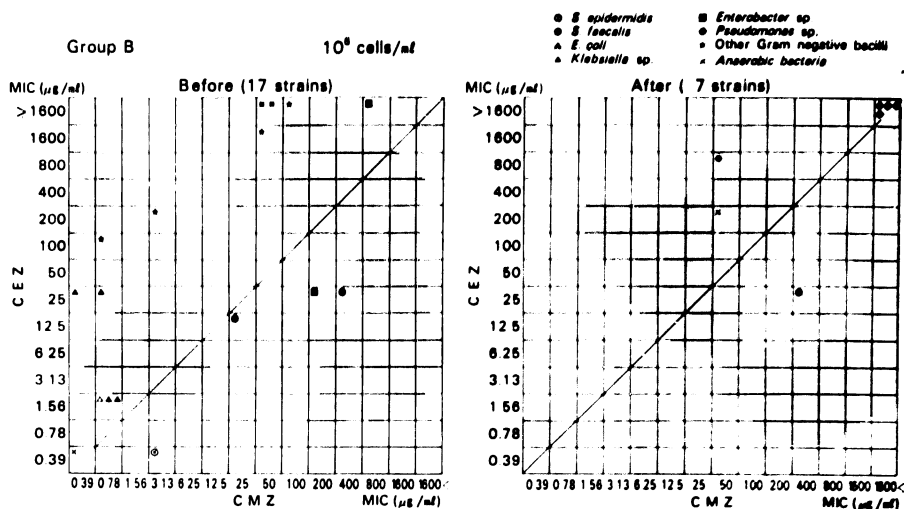
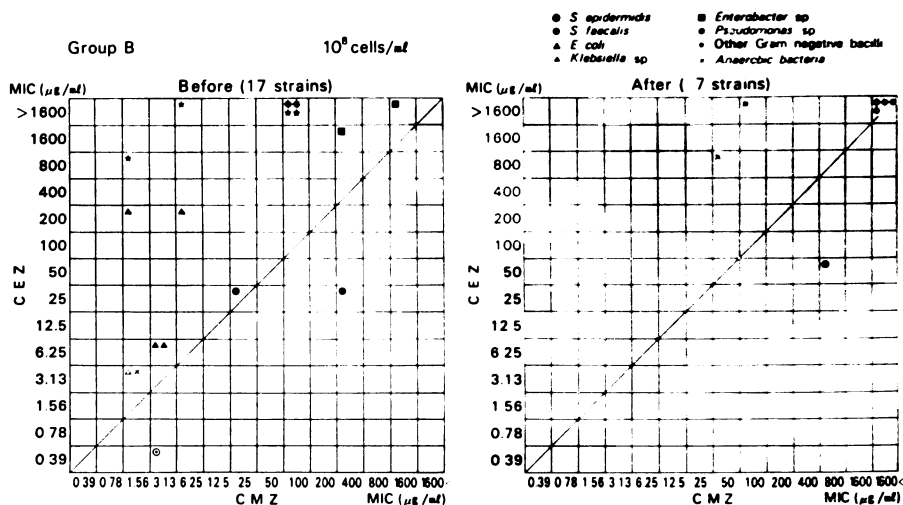


Fig. 10 Correlation between the effect of CMZ and CEZ on the clinical isolates from postoperative infections before and after CMZ administration



CMZ はセファマイシン系抗生物質の一つであるが、今回われわれが術後感染巣から分離した細菌の β -lactamase に対して強い抵抗性を示し、全株に 1 U/mg protein 以下を示した。また、CEZ のグラム陰性菌、嫌気性菌に対する MIC は CMZ より高値に分布する傾向を示した。分離菌に対する CMZ, CEZ の感受性分布を接種菌量で比較すると、 10^6 cells/ml に比べ 10^8 cells/ml では両薬剤の感受性の差は拡大される傾向にあった。これは接種菌量が 10^8 cells/ml に希釈されることにより、

菌培養液中の β -lactamase の影響が少なくなり、CEZ の MIC が低くなったことによるためと思われる。

また、術後2日目の胃癌術後患者2例について、CMZ 1g 静注後の腹腔滲出液中濃度の最高値はそれぞれ 20.2 μ g/ml, 26.7 μ g/ml であり、6時間後でも 2 μ g/ml 以上であった。最高値に近い 25 μ g/ml では術後感染症よりの分離菌の約 60% をカバーすることがわれわれの成績から考えられるが、今後の課題として症例数を増すとともに、投与量を増量しての腹腔滲出液中濃

Fig. 11 MICs of CMZ and CEZ and specific activities of β -lactamase of isolates from postoperative infections before CMZ administration

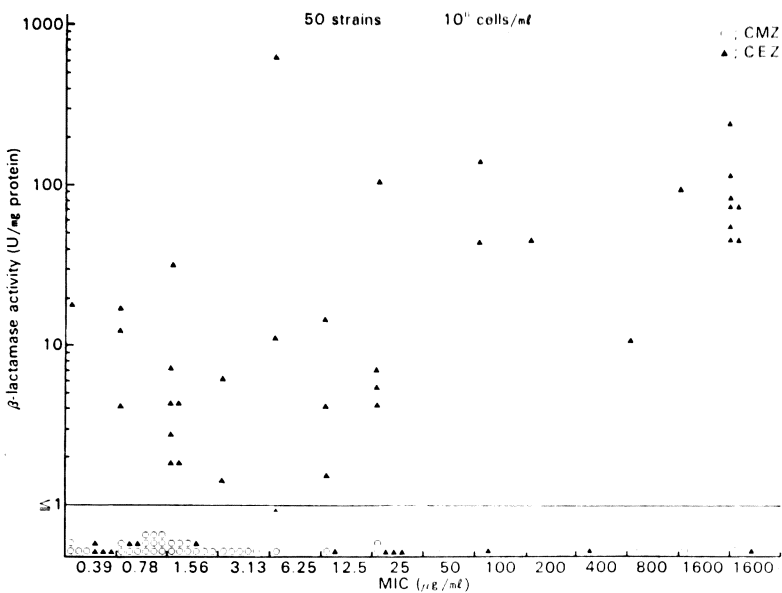
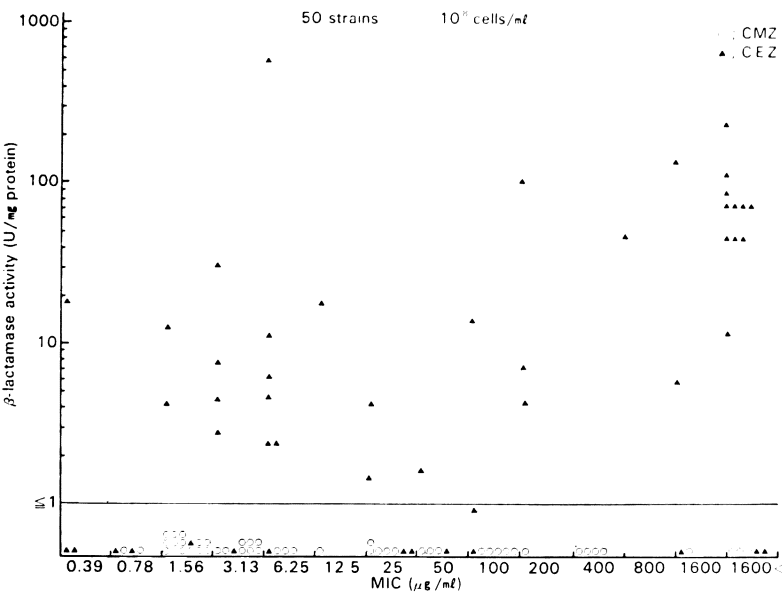


Fig. 12 MICs of CMZ and CEZ and specific activities of β -lactamase of isolates from postoperative infections before CMZ administration



度との dose response の検討も必要と思われる。
術後創感染症、術後腹膜炎に対し、A群（感染症が認められ、直ちに CMZ を使用した群）と B群（他のセフェム系抗生物質を使用し、無効であった症例に、CMZ を

使用した群）に分けて CMZ の効果の検討を試みた。
A群での本剤の臨床効果は、術後創感染に対しては 24/28 例（85.7%）の有効率であり、細菌学的効果は 19/26 例（73.1%）の菌消失率であった。術後腹膜炎に対して

Fig. 13 Concentration in serum and peritoneal exudate in patients at 2nd day after gastrectomy for gastric cancer

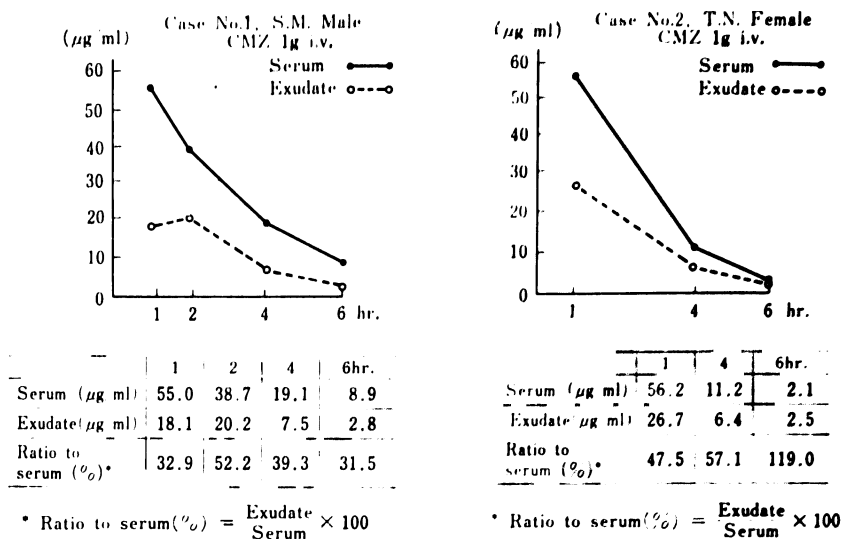


Table 22 Distribution of strains isolated for postoperative infectious foci before and after CMZ administration

Group A		Before	After
Isolates		No. of strains(%)	No. of strains(%)
GPC	<i>S. aureus</i>	2 (5.4)	
	<i>S. epidermidis</i>	4 (10.8)	1 (9.1)
	<i>S. faecalis</i>	2 (5.4)	2 (18.2)
	Subtotal	8 (21.6)	3 (27.3)
GNB	<i>E. coli</i>	8 (21.6)	
	<i>Klebsiella</i> sp.	6 (16.3)	
	<i>Proteus</i> sp.	3 (8.1)	
	<i>Enterobacter</i> sp.	2 (5.4)	
	<i>Serratia</i> sp.	2 (5.4)	2 (18.2)
	<i>Pseudomonas</i> sp.	2 (5.4)	4 (36.3)
	Other GNB	3 (8.1)	1 (9.1)
	Subtotal	26 (70.3)	7 (63.6)
Anaerobic bacteria		3 (8.1)	1 (9.1)
Total		37 (100)	11 (100)

GPC : Gram positive cocci

GNB : Gram negative bacilli

はそれぞれ 4/7 例 (57.1%) の有効率であり、3/7 例 (42.9%) の菌消失率であった。

また、B群での本剤の臨床効果は、術後創感染に対しては 8/13 例 (61.5%) の有効率であり、細菌学的効果は 6/9 例 (66.7%) の菌消失率であった。術後腹膜炎に対してはそれぞれ 8/11 例 (72.7%) の有効率であり、4/7 例 (57.1%) の菌消失率であった。対象疾患が比較

的難治性であったことを考慮すると、今回得られた成績は良好なものと思われる。

外科領域において、他剤無効例に対する抗菌剤の評価を行なうことは、耐性菌のみならず手術侵襲、術後の経時的経過、外科的処置の有無など種々のファクターが加味されるために極めて困難である。

今回、われわれは術後感染症発症後 3 日間以上 CMZ

Table 23 Distribution of strains isolated for postoperative infectious foci before and after CMZ administration

Group B		Before	After
Isolates		No. of strains(%)	No. of strains(%)
GPC	<i>S. epidermidis</i>	1 (5.9)	
	<i>S. faecalis</i>	2 (11.7)	1 (14.3)
	Subtotal	3 (17.6)	1 (14.3)
GNB	<i>E. coli</i>	1 (5.9)	
	<i>Klebsiella</i> sp.	4 (23.6)	
	<i>Enterobacter</i> sp.	2 (11.7)	
	<i>Pseudomonas</i> sp.	2 (11.7)	5 (71.4)
	Other GNB	4 (23.6)	
	Subtotal	13 (76.5)	5 (71.4)
Anaerobic bacteria		1 (5.9)	1 (14.3)
Total		17 (100)	7 (100)

GPC : Gram positive cocci
GNB : Gram negative bacilli

以外の抗生物質を投与したにも拘らず、感染症状が不変もしくは増悪し、主治医が継続投与しても症状の改善が期待できないと判断した症例を「他剤無効例」として別に集計したが、明らかなセフェム系抗生物質耐性菌によると思われる他剤無効例に CMZ が奏効した症例は少なかった。今後はさらに厳密な試験計画のもとに客観的な評価を加えることが必要と思われる。

セフェム系抗生物質の副作用として挙げられるものは、アレルギー反応、消化器症状などであろう¹⁵⁾。特に CMZ では発疹などのアレルギー症状、悪心、嘔吐などの発現率が問題となる。他のセフェム系抗生物質では 3～6% の発現率が報告されているが⁹⁾、われわれの使用経験では発疹が 1 例にみられたのみであり、副作用の発現率は 1.5% と低い値が得られた。この値は先に全国集計で出された 1.8%¹⁾ と近似しており、CMZ の安全性を示唆する成績と思われる。

本論文の要旨は第 28 回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 1) 第 25 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. CS-1170, 1977
- 2) CS-1170(Cefmetazole : CMZ) : Chemotherapy 26 (Supplement 5), 1978
- 3) 白羽弥右衛門, 他 (13 施設及び関連施設): 術後感染症に対する Cefotiam(SCE-963) と Cefazolin の比較試験. Chemotherapy 27 : 472~491, 1979
- 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

- 5) NOVICK, R. P.: Analysis by transduction of mutants affecting penicillinase formation in *Staphylococcus aureus*. J. Gen. Microbiol. 33: 121~136, 1963
- 6) PERRET, C. J.: Iodometric assay of penicillinase, Nature 174 : 1012~1013, 1954
- 7) LOWRY, O. H.; N. J. ROSEBROUGH, A. L. FARR & R. J. RANDALL : Protein measurement with the Folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193 : 265~275, 1951
- 8) 山田好則, 花谷勇治, 相川直樹, 石引久弥 : 外科感染症に対する Cefoperazone(T-1551) の臨床効果と腹腔浸出液中移行の検討. Chemotherapy 28 : 584~594, 1980
- 9) 清水喜八郎 : 感染症の変貌と抗菌剤の開発. 診断と治療 66 : 361~364, 1978
- 10) 小酒井 望 : 最近の感染症の原因菌と耐性の現況. 東京都医師会雑誌 33 : 535~548, 1980
- 11) 井上敏直, 宇都宮譲二, 浅野献一 : 術後感染症の予防対策. 消化器外科 3 : 1429~1439, 1980
- 12) 中山一誠 : グラム陰性菌感染症. 外科 42 : 1330~1335, 1980
- 13) 由良二郎, 加藤文彦, 品川長夫, 鈴木充昌, 石川周, 松垣啓司, 花井拓美 : 術後感染症. 臨床と研究 57 : 82~87, 1980
- 14) 三橋 進編 : 薬剤感受性測定法, 薬剤耐性菌(三橋進)。68~121 頁, 講談社サイエンティフィック, 1980
- 15) 中富昌夫 : 抗菌薬(セフェム系)。臨床医 7 : 1343~1350, 1981

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON EFFECT OF CEFMETAZOLE ON POSTOPERATIVE INFECTIONS

HIDEHIKO SHIMURA, YASUHIRO YAMAMOTO and KIYOSHI KOHARA

First Department of Surgery, School of Medicine, Fukuoka University

KIYOSHI INOKUCHI, MASAOKI MORIYAMA and RYUICHIRO TAMADA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University

TERUO KAKEGAWA, HIROYOSHI MIZOTE and ATSUSHI FUJIMASA

First Department of Surgery, Kurume University, School of Medicine

YASUKUNI TSUJI, TOSHIO MIURA and YUZURU NAKAMURA

First Department of Surgery, Nagasaki University, School of Medicine

MASANOBU AKAGI and KOUSHI SERA

Second Department of Surgery, Kumamoto University, School of Medicine

TAKETO KATSUKI, TOSHIAKI SETOGUCHI and TOSHIO SHIMAYAMA

First Department of Surgery, Miyazaki Medical College

HACHINEN AKITA, AKIO SAKOTA and YUICHIRO KOJIMA

Second Department of Surgery, School of Medicine, Kagoshima University

YOSHIYUKI SHO and AKIRA HOKAMA

First Department of Surgery, Faculty of Health Science, University of the Ryukyus

MEGUMI KONO and MASANORI SASATSU

Department of Microbiology, Tokyo College of Pharmacy

We conducted fundamental and clinical studies on the efficacy of cefmetazole (CMZ) for postoperative infections with the following results:

1) Patients with postoperative infections were divided into groups A and B and used for evaluation of the clinical effect of CMZ. In group A CMZ was administered immediately after development of postoperative infections and in group B the drug was applied after other cephem antibiotics had been proved to be ineffective. In group A CMZ was evaluated to be clinically effective in 22 (85.7%) out of 28 patients with postoperative wound infection and 4 (57.1%) out of 7 with postoperative peritonitis. In group B the drug was effective in 8 (61.5%) out of 13 patients with postoperative wound infection and in 8 (72.7%) out of 11 with postoperative peritonitis.

2) Eruption occurred in one case. Thus, the incidence of side effects was 1.5%.

3) The kinds of bacteria isolated frequently before CMZ treatment were *S. epidermidis*, *E. coli*, and *Klebsiella* sp. in group A and *Klebsiella* sp. in group B. *Pseudomonas* sp. was frequently isolated after CMZ treatment in both groups.

4) MIC's of CMZ and cefazolin (CEZ) and β -lactamase activity were determined for the bacteria isolated from patients with postoperative infections. MIC's indicated that gram-negative and anaerobic bacteria tended to be more sensitive to CMZ than to CEZ. In addition, CMZ was more resistant than CEZ with respect to β -lactamase activity. The specific activity was below 1 U/mg protein in all strains.

5) CMZ levels in the serum and peritoneal exudate were determined after an intravenous injection of 1g of the drug in 2 stomach cancer patients who had been operated on 2 days previously. The peak CMZ level in the peritoneal exudate was 20.2 and 26.7 μ g/ml, respectively. Its ratio to the serum CMZ level was 52.2 and 47.5%, respectively.