

嫌気性菌による重症呼吸器感染症に対する Cefoxitin と Lincomycin 併用療法の臨床評価

中 村 功

山口県立中央病院内科

国 広 誠 子

山口県立中央病院臨床病理科

(昭和 58 年 4 月 12 日受付)

β -lactamase に強い抵抗性を有する cefoxitin(Merxin, CFX) の嫌気性菌による重症呼吸器感染症に対する治療効果を検討した。

対象は 2~8 種類の嫌気性菌と 1 種類の好気性菌の混合感染による肺膿瘍 2 例と膿胸 1 例および 4 種類の嫌気性菌による膿胸 1 例の計 4 例である。これら 4 例からの分離菌 20 株中 17 株は *B. fragilis* 以外の無芽胞嫌気性菌で、すべて CFX に感性であった。

CFX の使用法：1 日 2 g を 2 回に分けて 12 時間ごとに約 1 時間かけて点滴静注し、総量 34~210 g 使用した。なお全例に lincomycin か clindamycin を併用した。

治療成績：急性期の肺膿瘍 1 例と膿胸 2 例には上記化学療法が有効であったが、慢性化して壁が厚い空洞を形成していた肺膿瘍の 1 例には CFX の長期使用も無効であった。

CFX の副作用としては 1 例で CFX 使用第 3 週に血小板減少を伴う中等度の顆粒球減少を来したが、本剤の中止により徐々に回復した。このほかには発疹、静脈炎、肝機能障害などの副作用は認められなかった。

感染防禦能が低下した患者に好発する日和見感染の病原菌として無芽胞嫌気性菌（以下嫌気性菌と略す）が果たす役割が大きいことはすでに明らかにされている。成人の非結核性呼吸器感染症の中で比較的重篤な肺膿瘍や膿胸は嫌気性菌を主とする複数菌感染であることが多く^{1,2)}、早期に適切な治療を開始しないと難治性となり、治癒しても後遺症を残すようになりやすい。

β -lactamase に対して強い抵抗性を示す cefoxitin (Merxin, CFX) は、嫌気性菌の中で今日常用されている penicillin 剤と cephalosporin 剤に耐性を示す *Bacteroides fragilis* のみならず、*Enterobacter* 属と *Pseudomonas* 属を除いた大多数の好気~通性嫌気性菌に抗菌力を有する。CFX のこのような特性に着目して penicillin 剤や cephalosporin 剤では治療が困難な肺膿瘍と膿胸を対象として CFX の有用性を検討したので報告する。

I. 対象と方法

対象：1980 年 9 月から 1982 年 2 月までの 1 年 6 か月間に当内科に入院し、病原菌の検索が充分なされて嫌気性菌が主役を演じていると判定された肺膿瘍 2 例と膿胸

2 例の計 4 例を検討の対象とした。

菌検索材料：喀痰は化学療法開始前の早朝、義歯をはずして充分含嗽をさせた後、滅菌容器に喀出させ、胸水は胸腔穿刺によって採取し、いずれもケンキ・ポーターに入れて検査室へ提出した。

分離培地：好気性菌の分離には血液寒天平板、チョコレート寒天平板および BTB 寒天平板を、嫌気性菌の分離には 5% 血液加 Liver veal 寒天平板、血液加 PEA 寒天平板、TEP 寒天平板および血液加 GAM 半流動高層培地を使用した。

培養条件：好気培養は 37°C、24 時間、チョコレート寒天平板の炭酸ガス培養は触媒を入れない Gaspak Anaerobic Jar で行なった。嫌気培養は平板培地は Gaspak Anaerobic Jar か Anaerobox で 48 時間、高層培地は空気環境下で 7 日間培養した。

菌同定の基準：好気性菌は主として Cowan-Steel's manual³⁾ と藪内のマニュアル⁴⁾に、嫌気性菌は鈴木・上野のマニュアル⁵⁾に従った。

Cefoxitin の使用量、方法、期間：1 日量 2 g とし、1 回 1 g を 200~500 ml の輸液剤と共に約 60 分かけて

12時間ごとに点滴静注した。なお、患者入院時の全身状態はいずれも良好とはいえなかったため、早期治療を最優先に考えて大多数の嫌気性菌に有効な lincomycin (LCM) または clindamycin (CLDM) を全例に併用した。CFX の使用期間は特に限定せず、有効と思われる場合は全治するまで継続使用した。一方、副作用のため継続不可、あるいは無効と判断された時には中止した。

副作用の観察：自覚症状のチェックのほか、CFX 使用前、中、後に血液像、肝、腎機能検査を実施した。

II. 成績

1. 症例

膿胸と肺膿瘍の各1例(症例1と2)はCFXとLCMあるいはCLDMの併用療法が著効を奏し全治させることができた。しかし慢性化していた肺膿瘍の1例(症例3)では化学療法は無効、胸膜癒着のため trocar catheter では完全に排膿し得なかった膿胸の1例(症例4)では化学療法は有効であったが外科的処置を追加する必要があった。結局4例中3例にCFXを中心とする化学療法が有効、1例に無効であった。

以下4症例の概要を記す。

症例1. K. H., 49歳, 男, 船員。

主訴：胸痛。

既往歴：44歳以来糖尿病、肝硬変症があるにもかかわらず治療不十分。

現病歴：1980年5月頃から右胸痛が出現すると共に喀痰が増加し、同様に呼吸が臭いといわれることがしばしばあったが医療を受けることなく仕事を続けていた。7月26日右胸痛が増強し、微熱もあるため下船し、7月29日某医を受診、胸部X線写真に異常影があるとて入院をすすめられたが拒否して再び乗船して勤務を続けていた。その後咳嗽、喀痰、胸痛が次第に増強し、全身倦怠感高度となり、8月30日下船。9月1日前医に入院、cefotiam 1日4g, amoxicillin 1日1g, lincomycin 1日2.4gの併用と、レンテインシュリン20単位による治療が開始されたが改善の兆なく、9月5日当内科へ紹介入院。

入院時主要所見：体温39.2°C、右胸背側下部濁、呼吸音減弱、乾性ラ音軽度。肝を正中線上5横指触知；辺縁鈍、硬度硬、圧痛なし。腹水、浮腫はない。尿糖0.1g/dl、末梢血白血球数7,700/mm³；桿状核球17%、分葉核球58%、赤沈126mm/hr.、総蛋白7.7g/dl、アルブミン26.3%、 γ -グロブリン49.6%、アルカリフォスファターゼ21.9KAu、コリンエステラーゼ0.13 Δ pH、コレステロール104mg/dl、血糖155mg/dlであった。胸部X線では右胸背側中～下野に水平面の形成を伴った胸水貯留像を認む。胸腔穿刺にて悪臭のある黄緑色粘稠

な膿が採取された。この膿の塗抹標本ではグラム陽性球菌が認められ、培養では微好気連鎖球菌のみが分離された。

臨床経過：以上の病歴と所見から嫌気性菌が関与した肺炎に続発した膿胸と診断して、直ちにcefoxitin 1日2gとlincomycin 1日3gの併用による化学療法を開始したところ、3日後にはそれまで続いていた弛張熱は平熱となった。9月8日持続吸引排膿の目的で trocar catheter を右胸腔に挿入した際に採取した膿からは多数の *Fusobacterium nucleatum* と共に少数の嫌気性無芽胞グラム陽性桿菌と微好気連鎖球菌も分離された。これら3菌種ともcefoxitinとlincomycinに感性であった。9月16日には排膿が停止したので翌日抜管、以後の経過は順調で、前記2剤による化学療法を53日間継続して、胸膜の肥厚は残したものの、膿胸は全治させることができた。

症例2. 54歳, 女, 家婦。

主訴：発熱。

既往歴：48歳, 帯状疱疹。

現病歴：1980年10月中旬から38°C台の発熱と頭痛が続くようになり、10月19日咳嗽時の自分の呼吸が“魚が腐ったような悪臭”を有することに気付く。21日左背部痛が加わり、22日朝、悪臭ある汚泥状の喀痰が出たとて当内科外来を受診、嫌気性菌が関与した肺膿瘍と診断されて直ちに入院。

入院時主要所見：体温38.3°C、顔色不良、胸・腹部に理学的には著変を認めない。末梢血白血球数9,700/mm³、CRP4+、赤沈140mm/hr.、血液生化学検査では α_2 -グロブリン17.6%以外に著変なし、胸部X線写真では左肺S₁₊₂領域に2.3×1.7cmの類円形の空洞を伴った浸潤影を認む。喀痰は汚泥状で悪臭があり、23日の喀痰培養では *Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp. および嫌気性無芽胞グラム陽性桿菌の嫌気性菌のみ3菌種が、24日の喀痰からはこれら3種類の嫌気性菌とともに *Klebsiella aerogenes* が僅か1コロニー分離された。

臨床経過：以上の病歴と所見から嫌気性菌による肺膿瘍と診断して入院後直ちにcefoxitin 1日2g, 分2, 点滴静注と、clindamycin 1日600mg, 分4, 経口による化学療法を開始したところ著効を奏し4日後には平熱となった。10月24日には喀痰量が減少するとともに悪臭も軽減し、その翌日には喀痰は殆ど出なくなり、呼吸の悪臭も消失した。胸部X線写真上でも改善顕著で、空洞は増大することなく、周囲の浸潤影も速やかに吸収されていった。しかし治療開始後17日目の11月7日には白血球数4,400/mm³、桿状核球3%、分葉核

球 22%, 好酸球 6%, 11月13日には血小板 $9.6 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と顆粒球と血小板の減少を来したので cefoxitin を中止し、代わりに clindamycin を1日 900 mg に増量して治療を継続して肺膿瘍を全治させることができた。治療終了後の11月19日の白血球数は $4,500 / \text{mm}^3$, 桿状核球 2%, 分葉核球 27%, 好酸球 7%, 血小板 $23.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であった。

症例 3. M. K., 48 歳, 男, 印刷所営業。

主訴: 右胸痛, 発熱。

家族歴: 母, 母方の祖父と叔父が肺結核で死亡。

既往歴: 19~24 歳: 肺結核で人工気胸術, 27 歳: 事故で右上腕切断, 45 歳: 胆石症手術。

現病歴: 1979 年 12 月~1980 年 1 月, 右下肺野の肺炎球菌による肺炎で当内科に入院し, amoxicillin にて全治退院。その後普通の生活をしてきたが, 1980 年 8 月頃から咳嗽, 喀痰, 発熱が出現, 近医で治療を受けていたが改善せず。9 月に入ると生臭い悪臭のある喀痰を出すようになり, 10 月下旬からは右胸痛も加わったため, 11 月 15 日当内科外来を受診, 肺膿瘍の疑いで 18 日に入院した。

入院時主要所見: 体温 37.3°C 。右上胸部で空音性呼吸音を聴取。末梢白血球数 $7,500 / \text{mm}^3$, 桿状核球 3%, 分葉核球 71%, 好酸球 7%, CRP 1+, 赤沈 48 mm/hr., クリオグロブリン陽性, 総蛋白 7.7 g/dl, α_2 -グロブリン 10.7%, γ -グロブリン 30.6%, IgG 3,140 mg/dl, IgA 211 mg/dl, IgM 228 mg/dl, C_3 90 mg/dl, C_4 30.8 mg/dl であった。胸部 X 線写真では右上肺野に大きな厚壁空洞があり, この中に水平面の形成は認められず, 周囲の浸潤影は比較的乏しい像を呈していた。喀痰には軽度の悪臭があり, 抗酸菌塗抹陰性, 好気培養でインフルエンザ桿菌が, 嫌気培養で *Peptostreptococcus* と, グラム陰性桿菌と無芽胞グラム陽性桿菌がそれぞれ 2 種類分離された。

臨床経過: 以上の病歴と所見から嫌気性菌が関与した陳旧性の肺膿瘍と診断して 11 月 22 日から cefoxitin 1 日 2 g と lincomycin 1 日 3 g の点滴静注による化学療法を開始したところ, 咳嗽, 喀痰は軽減し, 胸部 X 線浸潤影は減少したが空洞は縮小せず, 中等度の炎症反応が持続した。化学療法を継続しているにもかかわらず 12 月 11 日の喀痰からはインフルエンザ桿菌と *Peptostreptococcus* が分離され, 1981 年 1 月上旬から再び悪臭のある黄色の膿性痰を喀出するようになり, 右胸痛が増強した。2 月 13 日の喀痰からは依然としてインフルエンザ菌とともに *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, 嫌気性無芽胞グラム陽性桿菌が分離された。この間喀痰から結核菌, 腫瘍細胞は証明されない。そこで気管支フ

ァイパースコープ下に thiamphenicol の局所注入を数回試みたが効なく, 悪臭ある喀痰が増加し, 空洞も増大する傾向が認められた。3 か月余にわたる cefoxitin と lincomycin の併用療法は無効と判定され, 3 月 9 日から cefotiam 1 日 2 g の点滴静注に変更されたが無効であった。3 月上旬の胸部断層写真で空洞内に菌球様の塊状影を認めるようになったので外科的治療をすすめたところ, 患者は他院での手術を希望して退院, 手術時に空洞内の菌球は確認されたが, 手術材料の培養, 組織検査は行なわれていなかった。

症例 4. S. M., 57 歳, 男, 農業。

主訴: 弛張熱。

家族歴: 父が肺炎で死亡。

既往歴: 20 歳胸膜炎, 患側, 病原菌不詳, 36 歳腎炎, 46 歳以来高血圧症の治療中。

現病歴: 1981 年 10 月 17 日発熱, 右背部痛が出現, 翌日近医で胸部 X 線異常なしといわれたが, その後弛張熱が続き, 右胸部圧迫感, 頻呼吸を来す。10 月 23 日同医で胸水貯溜を指摘され, 同日当内科へ紹介入院。

入院時現症: 栄養不良, 口臭強度, 体温 39.2°C , 脈拍 114/分, 胸部右第 3 肋骨以下は濁音を呈し, 呼吸音減弱す。右手助部に圧痛を認めた。

入院時検査所見: 胸部 X 線で右胸腔に 3 個所の水平面形成を伴った胸水貯溜を認めた。末梢白血球数 $18,300 / \text{mm}^3$, CRP 6+, 赤沈 1 時間 73 mm, 総蛋白 4.9 g/dl, アルブミン 1.9 g/dl, コリンエステラーゼ $0.21 \Delta \text{pH}$, コレステロール 67 mg/dl であった。胸腔穿刺により極めて悪臭の強い褐色の膿を採取, 塗抹鏡検にて多数のグラム陰性小桿菌とグラム陽性球菌を認め, 嫌気性菌感染と断定した。この膿の好気培養は陰性, 嫌気培養で *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides melaninogenicus* ss. *intermedius*, *Bacteroides* sp., *Peptostreptococcus* sp. の嫌気性菌のみ 4 種類が分離された。

臨床経過: 以上の所見から嫌気性菌による膿胸と診断して直ちに cefoxitin 2 g/日, lincomycin 6 g/日, minocycline 100 mg/日の 3 剤による化学療法と, trocar catheter による持続吸引排膿法を開始したが, 完全には解熱せず, 胸膜の癒着が強く排膿も不十分であった。そこで 11 月 13 日外科的に開胸, 癒着剥離, 排膿ドレーズを施行して全治させることができた。術中排取した膿は化学療法のため無菌化していた。

2. 分離菌とその化学療法剤感受性

これら 4 症例における病原菌の分離状況と分離株の 3 濃度 disc 法による化学療法剤感受性を Table 1 に示した。4 症例から分離された細菌の総数は 20 株で, この

Table 1 Colony count and antibiotic susceptibility of isolated organisms

Case No.	Organisms	Colony count						Antibiotic susceptibility*																
		No. of material						CP	TC	MINO	KM	GM	ABPC	CBPC	PIPC	CER	CEF	PCG	EM	JM	CLDM	CL	NA	
		1	2	3	4	5	6																	
1	microaerophilic streptococcus	+	+	++				+++	+++	+++	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>		++					+++	+++	+++	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	
	anaerobic non-sporeforming Gram-positive bacillus		+					+++	+++	+++	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-
2	<i>Peptococcus</i> sp.	+						+++	+++	+++	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	+						+++	+++	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	-	
	anaerobic non-sporeforming Gram-positive bacillus	+						+++	+++	+	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	-	
	<i>Klebsiella aerogenes</i>						1 col.	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	++	++	++	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	
3	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	
	<i>Bacteroides</i> sp.						+	+++	+++	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	+	+	+	-	
	anaerobic Gram-negative bacillus						+	+++	+++	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	-	
	anaerobic Gram-negative bacillus	+	+	+	+	+	+	+++	+++	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-
	anaerobic Gram-negative bacillus	+	+	+	+	+	+	+++	+++	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-
	anaerobic non-sporeforming Gram-positive bacillus	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-
	anaerobic non-sporeforming Gram-positive bacillus	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-
4	<i>Veillonella parvula</i>					+	+	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	+++						+++	+++	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	++						+++	+++	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
	<i>Bacteroides</i> sp.	++						+++	+++	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	+++						+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	-	

*Tri-disc method

Table 2 Susceptibilities of anaerobes to antibiotics (598 strains detected in Jan.-Dec., 1982)

Organisms No. of strains tested	Antibiotics							
	<i>Peptococcus</i>	<i>Peptostreptococcus</i>	<i>B. fragilis</i>	<i>Bacteroides</i> other than <i>B. fragilis</i>	<i>Fusobacterium</i>	Gram-negative bacillus	<i>Clostridium</i>	non-sporeforming Gram-positive bacillus
	106	52	107	127	28	27	44	107
CP	93	100	93	100	100	100	91	96
TC	75	88	63	88	100	96	82	83
MINO	88	94	89	93	100	96	89	93
KM	4	17	0	5	0	59	5	16
GM	14	81	0	6	0	63	5	25
ABPC	100	96	10	78	86	78	98	93
CBPC	100	98	64	88	86	81	98	100
PIPC	98	96	43	77	71	70	89	85
CER	100	100	12	76	89	70	82	88
CFX	100(69)	100(18)	58(71)	94(88)	94(16)	91(23)	93(30)	96(81)
CMZ	100(37)	100(34)	56(36)	92(39)	89(9)	50(4)	100(14)	96(27)
LMOX	100(29)	100(19)	46(41)	76(49)	77(13)	83(12)	82(11)	88(33)
CL	6	2	4	26	96	67	2	10
NA	0	0	0	0	7	4	23	0
FOM	94(34)	89(19)	3(38)	14(51)	79(14)	50(12)	45(11)	33(49)
PCG	100	96	0	69	79	78	82	82
EM	57	79	6	72	11	96	64	87
JM	87	92	60	92	21	96	80	93
CLDM	94	92	64	94	96	96	84	96

Note: % of susceptible strains to corresponding antibiotics, tested by the tri-disc method.

numbers in the parentheses indicate strains tested.

85% に当たる 17 株は嫌気性菌であった。これら嫌気性菌のすべてと微好気連鎖球菌は CFX に感性であった。また症例 3 から分離された *Bacteroides* sp. 1 株を除いた嫌気性菌はすべて CLDM にも感性であった。

比較のために、1982 年度に各種の臨床材料から分離された嫌気性菌 598 株の化学療法剤感受性を Table 2 に示した。CFX は *B. fragilis* 以外の大多数の嫌気性菌に抗菌力を示し、*B. fragilis* に対しても過半数の株に抗菌力を示した。CFX のこの成績は CP, MINO に次ぐもので、CLDM と同等、LMOX より優るものである。

3. 副作用

CFX によると思われる副作用が 4 例中 1 例に認められた (Table 3, 4)。

症例 2 において CFX 使用 9 日目から軽度の顆粒球減少と好酸球増多傾向が出現し、18 日目には顆粒球数 $1,100/\text{mm}^3$ と減少したため CFX を中止し CLDM 単独療法とした。その 6 日後には顆粒球数 $975/\text{mm}^3$ 、血小板数 $9.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ に減少したが、以後徐々に正常に復していった。

症例 3 においては CFX 使用前から軽度の好酸球増多が存在していたので、副作用とは断じ難い。

CFX 使用中に発疹、血栓性静脈炎、肝機能異常を来

Table 3 Laboratory data-1

	Case No. 1		Case No. 2				Case No. 3	Case No. 4		
	Sep. 6, 80	Oct. 28, 80	Oct. 22, 80	Nov. 7, 80	Nov. 13, 80	Nov. 19, 80	Nov. 19, 80	Mar. 6, 81	Oct. 24, 81	Nov. 9, 81
RBC($\times 10^4$)	290	344	392	404	398	398	470	474	374	329
Hemoglobin (g / dl)	10.3	11.4	12.1	12.7	12.3	12.3	15.2	15.1	11.9	10.7
Hematocrit (%)	30.9	33.5	36.1	37.3	37.6	35.6	43.6	43.7	37.8	32.1
MCV	106	97	92	92	94	89	92	94	101	97
WBC	7,700	4,800	9,700	4,400	3,900	4,500	7,500	8,500	18,500	11,000
N. band	17	5	1	3	1	2	3	0	43	3
N. seg.	58	23	65	22	24	27	71	58	43	75
Eosinophil	2	1	1	6	0	7	7	14	0	1
Basophil	0	1	1	2	3	2	1	2	0	0
Lymphocyte	19	62	31	62	72	59	16	20	11	19
Monocyte	4	8	1	5	3	3	2	6	3	2
Blood platelet ($\times 10^4$)	12.9	6.5	24.7	24.6	9.6	23.9	30.6	35.6	31.9	
ESR (mm)	126/144	22/50	140/168	43/82	68/85	65/85	48/92	53/90	73/197	45/80
CRP		—	44			—	1+	2+	6+	1+

したものは1例もなかった。

III. 考 察

成人の急性細菌性呼吸器感染症の中で比較的重篤な誤嚥性肺炎、肺膿瘍あるいは膿胸で、喀痰や胸水に悪臭がある場合には嫌気性菌の感染があると考えるのが妥当である^{1,2)}。このような患者には検体採取後直ちに適切な化学療法を開始する必要がある、第一選択剤として従来から penicillin 剤と LCM あるいは CLDM の併用が推奨されている。これは嫌気性菌の中で臨床材料からの分離頻度が高く、かつ臨床上に重要な *B. fragilis* が β -lactamase を産生するため従来の広域 penicillin 剤や第1世代の cephalosporin 剤に感性を有しない故である。

一方、嫌気性菌による肺膿瘍、膿胸では好気性菌との混合感染例も多く、PCG、LCM あるいは CLDM に感性のない *E. coli*、*K. pneumoniae*、*Enterobacter* sp.、*Proteus* sp. などの好気性グラム陰性桿菌の存在は無視できない^{1,2)}。ことに種々の基礎疾患で入院中の患者や胸部外科手術後の患者に併発した場合には、これらグラム陰性桿菌の分離頻度が高くなる^{3,4)}。したがってこのような症例に対しては、菌検査結果が判明する前に第一選択剤として使用を開始するには CFX が PCG や LCM より優れていると考えられる。さらに嫌気性菌は全般に LCM 耐性株が増加しつつある⁵⁾ので、自宅で発症した肺膿瘍や膿胸に対しても CFX の意義は大きい。我々の症例3から分離された *Bacteroides* sp. は CLDM に、

嫌気性グラム陰性桿菌の1株は PCG に耐性であったが、両株とも CFX には感性であった。しかも CFX は *B. fragilis* を含む嫌気性菌に対して殺菌作用を期待できる点、LCM よりも価値が高いと思われる。

CFX の使用量について一考する。本剤は静注後の半減期が 30~45 分と短いため、中等症以上の肺炎の治療に当たっては1回 2g、1日2回の使用では不十分であろうという意見⁶⁾もある。しかし本剤の肺・胸膜病巣あるいは喀痰への移行性が良好であれば、細菌性心内膜炎の治療の場合ほど血中濃度を長時間高値に保つ必要はないと考えられる。実際に CFX 1日 4g 使用中の本剤の胸水中濃度が 70 $\mu\text{g/ml}$ という高値を示したという報告¹⁰⁾や、血清濃度 16~32 $\mu\text{g/ml}$ の 1/2~3/4 が胸水中に認められたという成績¹¹⁾がある。また血清濃度の 1/2~2/3 に相当する 43~63 $\mu\text{g/ml}$ の本剤が膿、関節液中に、血清濃度の 1/3 に相当する 30 $\mu\text{g/ml}$ が炎症急性期の髄液中に証明され、さらに本剤の活性は極めて安定で、膿中で 24 時間以上 incubate してもほとんど失活しないという成績¹²⁾もある。そこで本研究では CFX の使用量を1回 1g、1日2回という常用量にとどめ、本剤の血中濃度低下時間を補う目的で、嫌気性菌に対する効力既知の LCM または CLDM を全例に併用してほぼ満足すべき結果を得た。

癌患者に併発した嫌気性菌感染症に対する CLDM と CFX の効果を比較検討した成績¹¹⁾をみると、病巣にお

Table 4 Laboratory data-2

	Normal	Case No. 1		Case No. 2		Case No. 3		Case No. 4	
		Sep. 8, 80	Oct. 28, 80	Oct. 23, 80	Nov. 13, 80	Nov. 19, 80	Mar. 6, 81	Oct. 26, 81	Nov. 19, 81
Total bilirubin	0.2-1.0 mg/dl	0.6	0.7	0.6	0.4	0.7	0.5	0.5	0.4
ZTT	2-10U	40.3	17.3	5.9	11.9	25.4	24.9	4.1	8.4
TTT	1-6U	9.3	4.8	0.9			7.9		
SP		7.7	8.0	6.5	6.9	7.7	8.0	4.9	7.5
A/G	1.4-1.8			1.24	1.46				
Al	3.8-5.0 g/dl	26.3%	57.6%	52.4%	57.4%	46.8%	48.0%	37.9%	50.8%
α_1 -Gl		5.1	2.5	2.5	4.6	3.9	4.9	11.5	5.3
α_2 -Gl		10.4	5.9	17.6	12.1	10.7	11.5	20.4	11.1
β -Gl		8.3	7.1	8.6	9.2	7.7	8.5	10.1	7.8
γ -Gl		49.6	26.6	13.8	16.4	30.6	26.9	19.8	24.8
GOT	<40 KU	66	94	24	20	44	23	16	51
GPT	<35 KU	34	79	17	13	30	9	5	55
γ -GTP	<50 IU	206	94	34	20	29	16	24	34
Alk-P	2.7-10 KAU	21.9	21.4	7.4	5.8	6.1	6.0	5.3	12.2
LAP	20-60 U	75	73	28	29	36	29	21	36
Ch-E	0.7-1.1 Δ pH	0.13	0.44	0.89	1.36	0.63	0.67	0.21	0.44
LDH	60-140 WU	110	131	107	75	109	170	87	133
Blood sugar	70-100 mg/dl			100	89	97		88	87
Cholesterol	130-230 mg/dl	104	92	135	256	138	138	67	99
TG		85	61	59	47	105	74	69	50
BUN	8-20 mg/dl	11.1	14.5	18.1	19.1	10.6	15.2	19.2	18.5
Serum creatinine	0.7-1.5 mg/dl	0.7	0.8	1.0	1.0	1.1	1.2	0.8	0.9
Uric acid	M2.9-6.5 F 1.8-5.2 mg/dl			4.3	3.5			4.6	
Serum Na	136-148 mEq/l	132	139	140	138	138	139	142	134
K	3.6-5.0 mEq/l	4.0	4.7	5.1	4.3	4.2	5.0	4.0	5.3
Cl	100-106 mEq/l	96	101	104	98	103	104	109	98
Ca	4.5-5.5 mEq/l	3.9	5.3						
P	1.4-2.7 mEq/l	2.1	2.6						

ける菌陰性化は前者が勝っているが、臨床効果は両者間に差がみられない。我々の症例において CFX と LCM のいずれが主として奏効したかは全く不明で、両剤とも有効に作用したものと解釈せざるを得ない。

嫌気性菌による重症呼吸器感染症に CFX を使用した成績は海外にはかなりみられるが、我が国にはほとんど見当たらない。WEINSTEIN と EICKHOFF¹⁰⁾ の *Fusobacterium* sp., *Veillonella* sp., *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* による膿胸には CFX 1日4g,

16日間で奏効。NAIR と CHERUBIN¹²⁾ の *B. melanogenicus* と *C. ramosum* による膿胸にも CFX が有効であった。また、THADEPALLI ら¹³⁾ の嫌気性菌による肺膿瘍と膿胸それぞれ4例には *B. fragilis* を分離した症例は含まれていないが、全例が CFX にて治癒している。しかるに我が国においては、多数例の呼吸器感染症に対する CFX 治療の集計^{9,14)} の中には嫌気性菌感染症は含まれていない。我々の *F. nucleatum*, 嫌気性無芽胞 Gram 陽性桿菌および微好気連鎖球菌による膿胸(症例

1)にはCFX 1日2gとLCM 1日3gの併用が奏効したし、*F. nucleatum*, *B. melaninogenicus* ほか2種類の無芽胞嫌気性菌による膿胸(症例4)に対してもCFX 1日2gとLCM 1日6gおよびMINO 1日100mgの3剤併用が有効であった。ただ、本例では胸膜の癒着が強くtrocar catheterによる持続吸引では完全に排膿することはできず、開胸術を要した。術中に採取した膿はすでに無菌化していたことからCFXを含む化学療法の有効性が実証された。また、*Peptococcus* sp., *Peptostreptococcus* sp. および嫌気性無芽胞 Gram陽性桿菌による肺膿瘍(症例2)においてもCFXとCLDMの併用が著効を奏し、空洞を残すことなく全治せしめ得た。しかし、*Bacteroides* その他8種類の嫌気性菌と*H. influenzae*の混合感染による慢性肺膿瘍(症例3)に対してはCFXとLCMの長期併用療法はほとんど奏効せず、aspergillomを続発して外科的切除を要するにいたった。本例においては化学療法開始早々、空洞周囲の浸潤影は速やかに消失したが、壁の厚い空洞内へは薬剤が到達しなかったものと思われる。

CFXの副作用としては発疹、静脈炎、好酸球増多、transaminaseやalkaline phosphataseの上昇などが報告されているが、いずれも一過性で重篤なものはないといわれている。今回の我々の経験では症例2においてCFX使用17日目に顆粒球減少と軽度の好酸球増多を認めたのでCFXの使用を中止した。数日後顆粒球の実数は $975/\text{mm}^3$ に減少すると共に血小板も $9.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ に減少したが、その後徐々に回復していった。文献上CFXの副作用として顆粒球減少を記載したものは、筆者が調べ得た範囲ではWEINSTEINとEICKHOFF¹⁰⁾の1例のみである。骨髄炎の患者でCFX治療第4週目に一過性の白血球減少 $2,500/\text{mm}^3$ が起こったが、顆粒球の絶対数は $1,250/\text{mm}^3$ 以下には下らず、CFX治療を継続しても1週間後には白血球数は正常に復している。このような顆粒球減少はCFXの副作用としては極めて稀なものであるが、従来のcephalosporin剤使用時と同様に留意すべきと思われる。

文 献

1) FINEGOLD, S.M.: Anaerobic bacteria in human

disease. Academic Press, New York, 1977, pp. 223~256

- 2) 中村 功, ほか: 成人膿胸 20 例の細菌学的, 臨床的検討, 嫌気性菌の重要性. 感染症誌 57(2): 171~179, 1983
- 3) FINLAND, M. & W. BARNES: Changing ecology of acute bacterial empyema: Occurrence and mortality at Boston city hospital during 12 selected years from 1935 to 1972. J. Infect. Dis. 137: 274~291, 1978
- 4) ALEXANDER, J. C. JR. & W. G. WOLFE: Lung abscess and empyema of the thorax. Surg. Clin. North Amer. 60: 835~849, 1980
- 5) 岡田 淳, ほか: *Bacteroides* 属の各種薬剤に対する感受性の現況. 第12回嫌気性菌感染症研究会講演記録, エーザイ, 東京, p. 92~99, 1982
- 6) 坂崎利一訳: Cowan and Steel's manual for the identification of medical bacteria, 2nd ed., 1974, 近代出版, 東京, 1975
- 7) 蔽内英子: ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌, 医学書院, 東京, 1977
- 8) 鈴木祥一郎, 上野一恵監修: 臨床嫌気性菌マニュアル, 日水製薬, 東京, 1979
- 9) 塩田憲三, ほか: 肺炎に対する Cefoxitin と Cefazolin の薬効比較試験成績. Chemotherapy 27(1): 1~58, 1979
- 10) WEINSTEIN, M. P. & T. C. EICKHOFF: Clinical evaluation of Cefoxitin in the treatment of respiratory tract and other acute bacterial infections. Rev. Infectious Dis. 1(1): 158~164, 1979
- 11) KLASTERSKY, J. et al.: Anaerobic infection in cancer patients: Comparative evaluation of Clindamycin and Cefoxitin. Antimicrob. Agents Chemother. 16(3): 366~371, 1979
- 12) NAIR, S. R. & C. E. CHERUBIN: Use of Cefoxitin, new cephalosporin-like antibiotic, in the treatment of aerobic and anaerobic infections. Antimicrob. Agents Chemother. 14(6): 866~875, 1978
- 13) THADEPALLI, D. et al.: Evaluation of cefoxitin sodium therapy in anaerobic infections. J. Antimicrob. Chemother. 4(Suppl. B): 203~208, 1978
- 14) 斎藤 玲, ほか: 慢性呼吸器感染症に対する Cefoxitin の臨床評価. Chemotherapy 29(10): 1097~1116, 1981

CLINICAL EVALUATION OF CEFOXITIN COMBINED WITH
LINCOMYCIN IN THE TREATMENT OF SEVERE
PLEURO-PULMONARY INFECTIONS DUE TO
ANAEROBIC BACTERIA

ISAO NAKAMURA, M. D.

Department of Internal Medicine, Yamaguchi Central Hospital

MASAKO KUNIHIRO

Clinical Laboratory, Yamaguchi Central Hospital

This study reports on a clinical evaluation of cefoxitin (Merxin) which is responsible for the property of resistance to degradation by bacterial β -lactamase in the treatment of severe pleuro-pulmonary diseases.

Subjects included two patients with pulmonary abscess and one with thoracic empyema (from which 2-8 strains of anaerobes with single aerobe were isolated), and one patient with thoracic empyema (from which 4 strains of anaerobes were isolated). Seventeen of 20 organisms isolated from these four patients were non-sporeforming anaerobic bacteria other than *Bacteroides fragilis*. All anaerobes were found to be sensitive to cefoxitin.

Cefoxitin was administered in a dosage of 2 g/day IV infusion over a period of 60 minutes in divided dosages every 12 hours (total dosage: 34~210 g) concomitantly with lincomycin or clindamycin for all four patients.

Cefoxitin therapy proved effective for the patient with pulmonary abscess and for the two patients with thoracic empyema in the acute phase. However, one patient with pulmonary abscess complicated by a thickened cavity wall did not respond well to cefoxitin even though it was administered over an extended period of time.

Moderate granulocytopenia accompanied by thrombocytopenia appeared in one patient on the third week of chemotherapy. This side effect disappeared gradually with the cessation of cefoxitin. Other side effects, such as rash, phlebitis, or liver damage, were not observed.