

## Cefotaxime の基礎的・臨床的研究

天野 克彦・肥田 敏比古・臼井 康雄・菅原 俊郎

大島 俊克・木村 武

岩手医科大学第2内科

川名 林治・牧野 正人

岩手医科大学細菌学教室

吉田 武志

岩手医科大学中央臨床検査室

吉田 司・田村 豊一・矢追 博美

岩手県立中央病院呼吸器科

是川 隆一

岩手県立大船渡病院第3内科

大橋 康邦

総合花巻病院第1内科

Cefotaxime の最近の各種臨床株に対する抗菌力を測定するとともに、呼吸器・尿路感染症 24 例に使用した。

1) 臨床分離株の *S. aureus* 208 株, *E. coli* 179 株, *K. pneumoniae* 135 株, *Proteus* spp. 199 株, *S. marcescens* 94 株, *P. aeruginosa* 97 株に対する MIC を測定したところ, *P. aeruginosa* 以外には、強い抗菌力を示した。

2) 本研究対象者から分離された菌株についても強い抗菌力を示した。

3) 呼吸器感染症 16 例では、著効 4 例, 有効 11 例, やや有効 1 例であり, 尿路感染症 8 例では著効 1 例, 有効 5 例, 無効 2 例であった。

4) 副作用は 1 例に一過性の GOT 上昇が, 他の 1 例に GOT, GPT, Al-P の上昇が認められた。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は、1976年ドイツ・ヘキスト社とフランス・ルセル社で共同開発された新しい半合成セファロスポリン剤で、Fig. 1 のような構造を有する。

従来のセファロスポリン剤に比べてグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示し、インドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter* に対し強い抗菌力を示し、*P. aeruginosa* にも強い抗菌力を示す。その作用は殺菌的であり、また各種  $\beta$ -lactamase に対し安定であるという特徴を有している<sup>1)2)3)</sup>。

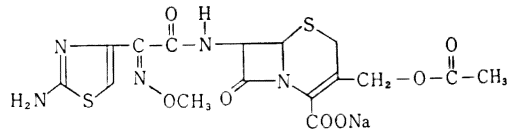
今回、われわれは最近の各種臨床分離株に対する Cefotaxime の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定するとともに、呼吸器・尿路感染症に使用し、その臨床効果を検討した。

## I. 抗 菌 力

## 1 実験材料および方法

各種臨床材料から 1978 年に分離同定されたもの

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime



ち, *S. aureus* 208 株, *E. coli* 179 株, *K. pneumoniae* 135 株, *Proteus* spp. 199 株, *S. marcescens* 94 株, *P. aeruginosa* 97 株について日本化学療法学会標準法<sup>4)</sup>に従い寒天平板希釈法にて MIC を測定した。

## 2 成績

各種臨床分離株に対する抗菌力を Table 1 に示した。

*S. aureus* に対しては 50% 以上が 0.78~1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の範囲内の MIC を示し, 26.5% は 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の MIC を示した。*E. coli* に対してはほとんどが 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の MIC を示した。*K. pneumoniae* に対しては 90% が 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で, 6% が 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to cefotaxime

Organism	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )									
		$\leq 0.2$	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	$>50$
<i>S. aureus</i>	208	3	8	56	54	15	5	4	8	7	48
<i>E. coli</i>	179	101	39	35				2			2
<i>K. pneumoniae</i>	135	96	13	10	3		2	2	1	1	7
<i>Proteus</i> spp.	199	96	31	33	7	7	4	4	5	2	10
<i>S. marcescens</i>	94	9	10	8	4	11	8	11	9	6	18
<i>P. aeruginosa</i>	97				1	2	1	3	20	7	63

(Inoculum size  $10^6$  cells/ml)

以上の MIC を示した。*Proteus* spp. に対しては 80% が  $0.78 \mu\text{g/ml}$  以下で、6% が  $50 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示した。*S. marcescens* に対しては 65% が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下で、25.5% は  $50 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示した。*P. aeruginosa* に対しては 6% が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下で、72.1% は  $50 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示した。

## II. 臨床的検討

### 1 対象および投与方法

対象は 53 年 9 月から 54 年 1 月まで岩手医科大学第二内科および関連施設に入院した急性肺炎 15 例、肺化膿症 1 例、急性膀胱炎 2 例、尿路感染症 6 例の計 24 例であった。年齢は 28 歳から 77 歳、性別は男性 14 名、女性 10 名であった。投与量は 1 日 2~6 g、投与期間は 7~24 日であった。投与方法は点滴静注と one shot 静注を併用した Case 4, 5 以外はすべて 1~2 時間の点滴静注を行った。効果判定は細菌学的に菌の消失または減少と、臨床所見の改善の両面から行った。なお臨床効果の判定は原則として主治医のそれに従った。

症例一覧表を Table 2 に示した。

### 2 成績

臨床効果を見ると、肺炎では著効 4 例、有効 10 例、やや有効 1 例。肺化膿症では有効。急性膀胱炎では著効 1 例、有効 1 例。尿路感染症では有効 4 例、無効 2 例であった。

細菌学的効果は、起炎菌が決定された 12 例のうち 9 例は菌の消失をみたが、*E. coli* と *P. aeruginosa* の混合感染によると思われる 2 例には、*P. aeruginosa* の消失は認められなかった。

## III. 副作用

副作用をみる目的で各種臨床検査を行い、投与前後の成績を Table 3 に示した。投与中に一過性の GOT のごく軽度の上昇が 1 例に認められたが、投与継続中に正常化した。もう 1 例には、GOT, GPT, Al-P の軽度上昇が認められ、1 カ月後に正常化した。その他の副作用

は認められなかった。

## IV. 考案

Cefotaxime は、従来のセファロsporin 剤に比較し、グラム陽性球菌に対しては *S. pneumoniae* に強い抗菌力を示す以外は大差はないが、グラム陰性菌に対しては強い抗菌力を示すとされている<sup>1)2)3)</sup>。

われわれの行った臨床分離株に対する抗菌力をみても、*S. aureus* に対しては半数以上が  $0.78\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  の間に MIC があり、*E. coli* の大部分と *Proteus* の 80% に対しては  $0.78 \mu\text{g/ml}$  以下、*K. pneumoniae* の 90% に対しては  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下という強い抗菌力を示した。しかし、*P. aeruginosa* に対しては 70% 以上は  $50 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示した。

本研究対象から分離された菌に対しても、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* では強い抗菌力を示した。無効例の 2 例は、脳卒中後遺症の長期臥床例でバルーンカテーテル留置例であり、尿路感染を繰り返し *E. coli* と *P. aeruginosa* の混合感染で *P. aeruginosa* は消失しなかった。

しかし、近年グラム陰性桿菌感染症の急激な増加からみて、これらに強い抗菌力をもつ Cefotaxime は今後期待のもてる新しい抗生剤の一つであると考えられる。

Table 2 Clinical results of cefotaxime

No.	Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying diseases	Isolated organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Daily dose (g $\times$ times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical results	Side effect
1	O. S.	59	M	Pneumonia				1.0 $\times$ 2	10	20	Excellent	(-)
2	K. K.	63	M	Pneumonia				1.0 $\times$ 2	13	26	Good	(-)
3	S. K.	61	M	Pneumonia	Pulmonary tuberculosis			2.0 $\times$ 2	13	52	Fair	(-)
4	A. M.	32	F	Pneumonia		<i>S. aureus</i> $\rightarrow$ (-)	0.2	1.0 $\times$ 2	14	28	Good	(-)
5	H. K.	28	F	Pneumonia		<i>H. influenzae</i> $\rightarrow$ (-)	0.2	1.0 $\times$ 2	14	28	Excellent	(-)
6	J. C.	71	M	Pneumonia	Old pulmonary tuberculosis			1.0 $\times$ 2	15	30	Good	(-)
7	S. Y.	61	F	Pneumonia		<i>H. influenzae</i> $\rightarrow$ (-)	0.2	1.0 $\times$ 2	20	46	Good	(-)
8	T. A.	61	F	Pneumonia	Cerebral infarction			1.0 $\times$ 2	24	48	Good	GOT $\uparrow$
9	H. K.	76	F	Pneumonia	D. M.			1.0 $\times$ 2	19	36	Good	(-)
10	U. S.	76	F	Pneumonia		<i>S. pneumoniae</i> $\rightarrow$ (-) <i>H. influenzae</i> $\rightarrow$ (-)	0.025 0.2	1.0 $\times$ 2	16	32	Excellent	(-)
11	M. S.	60	F	Pneumonia				1.0 $\times$ 2	21	42	Good	(-)
12	S. A.	30	F	Pneumonia				1.0 $\times$ 2	14	28	Excellent	(-)
13	S. K.	73	M	Pneumonia		<i>S. aureus</i> $\rightarrow$ Unknown	1.56	1.0 $\times$ 2	14	28	Good	(-)

No.	Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying diseases	Isolated organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Daily dose (g $\times$ times)	Duration (days)	Total bose (g)	Clinical results	Side effect
14	W. S.	52	M	Pneumonia	Old CVD	<i>Enterobacter</i> → Unknown	1.56	1.0 $\times$ 2	14	28	Good	(-)
15	Y. T.	77	M	Pneumonia	Chronic bronchitis			2.0 $\times$ 1	24	48	Good	(-)
16	S. Y.	51	M	Lung abscess		<i>H. influenzae</i> →(-)	0.2	3.0 $\times$ 2	20	116	Good	GOT, GPT, ALP $\uparrow$
17	S. S.	74	M	Acute cystitis	Brain abscess	<i>Citrobacter</i> →(-)	25	1.0 $\times$ 2	7	14	Good	(-)
18	K. O.	44	M	Acute cystitis	Myocardial infarction			1.0 $\times$ 2	8	16	Excellent	(-)
19	K. M.	70	M	UTI*	D. M. Cerebral infarction	<i>P. aeruginosa</i>	6.25	1.0 $\times$ 2	12	24	Good	(-)
20	Y. S.	58	M	UTI*	Cerebral hemorrhage	<i>E. coli</i> →(-) <i>P. aeruginosa</i> Unchanged	0.2 >50	1.0 $\times$ 2	19	38	Poor	(-)
21	T. A.	61	F	UTI*	Cerebral infarction	<i>E. coli</i> →(-) <i>P. aeruginosa</i> → Unchanged	0.2 0.39	1.0 $\times$ 2	22	44	Poor	(-)
22	C. O.	72	M	UTI*	Cerebral infarction			1.0 $\times$ 2	22	44	Good	(-)
23	T. S.	74	M	UTI*	Cerebral hemorrhage Prostate hypertrophy	<i>K. pneumoniae</i> → <i>P. aeruginosa</i>	0.2	1.0 $\times$ 2	11	22	Good	(-)
24	H. S.	73	F	UTI*	Cerebral infarction D. M.	<i>E. coli</i> → Decreased		2.0 $\times$ 2	14	48	Good	(-)

\* Catheter indwelled

Table 3 Laboratory Findings

Case	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		GOT		GPT		AI-P (K.A.)		Creatinine		BUN	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	446	452	13.1	13.4	18,000	8,000	34	32	10	11	4.7	5.1	1.0	0.8	14.2	13.2
2	438	422	13.1	13.4	13,200	8,900	18	14	12	14	8.5	7.8	0.9	0.9	14.4	15.6
3	423	—	12.6	—	9,100	6,700	23	29	19	27	10.9	6.5	—	—	10.0	—
4	381	413	11.6	11.6	6,700	5,600	35	18	45	17	73*	50*	0.8	0.9	8.0	9.0
5	440	462	12.3	12.7	9,600	4,900	21	24	16	25	61*	60*	0.9	1.0	10.0	13.0
6	442	428	12.4	12.1	10,700	8,900	29	26	23	31	83*	88*	1.2	1.2	12.0	15.0
7	451	414	13.0	12.5	5,500	4,200	22	18	20	23	91*	66*	1.1	1.3	20.0	17.0
8	412	356	11.8	10.0	5,600	6,400	15	32	12	22	8.0	4.2	—	—	20.0	20.0
9	479	413	14.2	12.0	10,000	7,500	21	19	19	14	6.1	4.7	—	—	10.0	10.0
10	380	351	12.5	11.2	5,100	7,400	25	27	19	19	8.5	7.6	—	—	19.9	17.2
11	477	415	12.9	12.6	11,600	7,200	14	35	9	43	4.8	8.4	0.7	0.7	16.4	12.6
12	372	369	11.4	10.1	5,300	4,100	10	8	4	4	4.7	3.2	0.8	0.8	18.6	17.0
13	425	371	13.2	12.1	9,400	5,000	24	32	14	25	6.3	4.9	1.1	0.9	19.5	16.4
14	462	442	14.1	14.0	10,800	6,500	32	20	31	12	12.2	11.8	1.0	1.0	13.8	12.0
15	420	392	13.4	11.4	7,000	5,200	31	14	24	9	8.2	—	0.9	—	22.0	—
16	490	471	14.8	14.4	20,200	9,200	24	53	21	83	90*	69*	1.3	1.3	20.0	13.0
17	365	390	11.4	12.0	6,700	8,100	16	13	7	2	5.0	5.1	0.5	0.8	9.7	23.3
18	399	412	13.2	13.7	7,900	5,200	67	40	36	24	7.5	4.9	1.1	1.1	17.2	14.0
19	374	419	11.2	12.2	15,900	12,700	49	19	25	14	11.7	11.9	0.7	0.7	10.0	10.0
20	328	347	10.7	11.4	4,800	7,100	23	21	25	17	3.2	4.8	0.8	0.7	15.0	10.0
21	419	344	12.8	10.2	6,600	4,900	27	26	23	23	9.8	6.8	—	—	20.0	27.0
22	287	330	9.1	10.1	4,900	5,800	14	—	11	—	5.7	—	—	—	20.0	—
23	385	396	11.5	11.4	16,100	7,500	30	18	15	17	6.3	7.0	1.5	0.9	29.4	17.4
24	332	278	11.1	9.1	9,400	9,400	32	17	16	12	7.1	5.7	1.1	0.7	36.5	17.0

\* BLB method (30-85)

B : Before

A : After

## 文 献

- 1) 18 th Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy: 1~3, Oct. 1~4, 1978
- 2) HEYMES, R.; A. LUTZ & E. SCHRINNER: experimental evaluation of HR 756, a new cephalosporin derivative. Current Chemotherapy, Proceedings of 10th International Congress of Chemotherapy. 823~824, 1978
- 3) 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
- 4) MIC 測定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22(6): 1126~1128, 1974

## BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME

KATSUHIKO AMANO, TOSHIHIKO KOEDA, YASUO USUI,

TOSHIRO SUGAWARA, TOSHIKATSU OHSHIMA and TAKESHI KIMURA

The Second Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, School of Medicine

RINJI KAWANA and MASATO MAKINO

Department of Bacteriology, Iwate Medical University, School of Medicine

TAKESHI YOSHIDA

Central Clinical Laboratory, Iwate Medical University, School of Medicine

TSUKASA YOSHIDA, TOYOKAZU TAMURA and HIROMI YAOI

Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Central Hospital

RYUICHI KOREKAWA

Third Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Ohfunato Hospital

YASUKUNI OHHASHI

The First Department of Internal Medicine, Sohgo Hanamaki Hospital

The minimal inhibitory concentrations (MIC) of cefotaxime (HR 756, CTX) was measured against *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp., *S. marcescens* and *P. aeruginosa* isolated from clinical materials. Cefotaxime was administered intravenously at daily dose of 2 to 6 g for 7 to 24 days to 16 cases of respiratory tract infections and 8 cases of urinary tract infections. The results were obtained as follows:

- 1) The MIC values of cefotaxime against 50% of *S. aureus* were in the range of 0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$ . Most of *E. coli* and 80% of *Proteus* were inhibited at 0.78  $\mu\text{g/ml}$  or less. *K. pneumoniae* was 90% inhibited at 1.56  $\mu\text{g/ml}$  or less. *S. marcescens* was 65% inhibited at 12.5  $\mu\text{g/ml}$  or less. *P. aeruginosa* was 30% inhibited at <50  $\mu\text{g/ml}$ .
- 2) Excellent clinical responses were obtained in 4 cases of pneumonia and 1 case of cystitis. Good responses were obtained in 10 cases of pneumonia, in 1 case of lung abscess and in 4 cases of urinary tract infections. Poor responses were obtained in 2 cases out of 5 urinary tract infections with dwelling urethral catheter.
- 3) As side effect, transient GOT slight elevation was seen in 1 case and GOT, GPT and Al-P slight elevation was seen in another one.