

Cefotaxime にかんする臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斎藤 篤・嶋田 甚五郎
 大森 雅久・柴 孝也・山路 武久・井原 裕宣
 北条 敏夫・宮原 正

東京慈恵会医科大学第二内科学教室

新しい cephalosporin 剤である Cefotaxime について抗菌力、吸収・排泄、臨床効果などを検討し、以下の成績を得た。

Cefotaxime の *Escherichia coli*, indole 陽性 *Proteus* 属, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* などに対する抗菌力は Cefotiam より 1~4 段階, Cephalothin, Cephaloridine, Cefazolin などより 4~8 段階すぐれ, *Serratia marcescens* に対しても比較的よい抗菌力を示した。一方 *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は Gentamicin, Cefsulodin より 2 段階程度劣るものの, Carbenicillin より 1 段階程度すぐれたものであった。

健康成人に本剤 500 mg および 1,000 mg を静注した際の血中濃度は 5 分後にそれぞれ 46.2 $\mu\text{g/ml}$, 69.3 $\mu\text{g/ml}$ に達した。以後前者で 51.50 分, 後者で 48.07 分の血中半減期 (β -phase) をもって減少し, 6 時間後にはそれぞれ 0.055 および 0.126 $\mu\text{g/ml}$ となった。6 時間までの尿中回収率は 500 mg 使用で 63.49%, 1,000 mg 使用で 67.44% であった。

敗血症 1 例, 細菌性肺炎 2 例, 横隔膜下膿瘍 1 例, 胆のう炎 1 例, 尿路感染症 8 例の計 13 例に Cefotaxime を 1 日 1.0~4.0 g, 1~21 日間使用した。10 例中 8 例に菌消失がみられ, 臨床的には 10 例中 6 例が有効であった。

副作用として 1 例に発疹と視力障害, 他の 1 例に筋注時の注射部位痛および静注時の悪心がみられたが, 2 例とも本剤中止後比較的すみやかに改善した。本剤使用によると思われる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Cefotaxime (HR 756, CTX) はヘキスト社(独)とルセル社(仏)で共同開発された新しい cephalosporin 剤である。

本剤は 7-Amino-cephalosporanic acid (7-ACA) 誘導体の一つで, β -lactamase 抵抗性を示すとされている。化学的には 7-ACA の 7 位の置換基が, 従来の penicillin 剤や cephalosporin 剤にみられなかった aminothiazolyl 核と *syn*-methoxyimino 基を有する構造をもち, 3 位は Cephalothin と同じく acetoxymethyl 基を有する。

今回われわれは本剤の抗菌力, 吸収ならびに排泄, 臨床効果などについて検討をおこなったので, 以下その成績を報告する。

1. 抗 菌 力

1 測定方法

臨床分離の *Escherichia coli* (*E. coli*) 50 株, indole 陽性 *Proteus* 属, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) 各 12 株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 50 株, *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) 20 株, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 14 株, *Pseudo-*

monas aeruginosa (*P. aeruginosa*) 50 株に対する Cefotaxime の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従い測定した。培地は pH 7.2 の Heart infusion 寒天培地を用い, 接種菌量は一夜培養液を 100 倍に希釈し, その 1 白金耳 (内径 1 mm) 接種で, 37°C 24 時間培養後に各菌種が完全に発育を阻止された最低の濃度をもって MIC とした。

また同時に Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ), Cefotiam (CTM) の MIC もあわせて測定 (*P. aeruginosa* については Carbenicillin (CBPC), Cefsulodin (CFS), Gentamicin (GM) の MIC を測定) し, 本剤のそれと比較した。

2 成績

E. coli に対する Cefotaxime の抗菌力は Fig. 1 に示すように 0.05 $\mu\text{g/ml}$ に peak があり, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で 50 株中 43 株 (86%) が発育を阻止された。この成績は CTM より約 1 段階, CEZ, CER, CET より 5~7 段階すぐれたものであった。本剤と CEZ の抗菌力の相関は Fig. 2 のとおりで CEZ に 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性を示した 6 株のうち 5 株

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to cefotaxime 50 strains

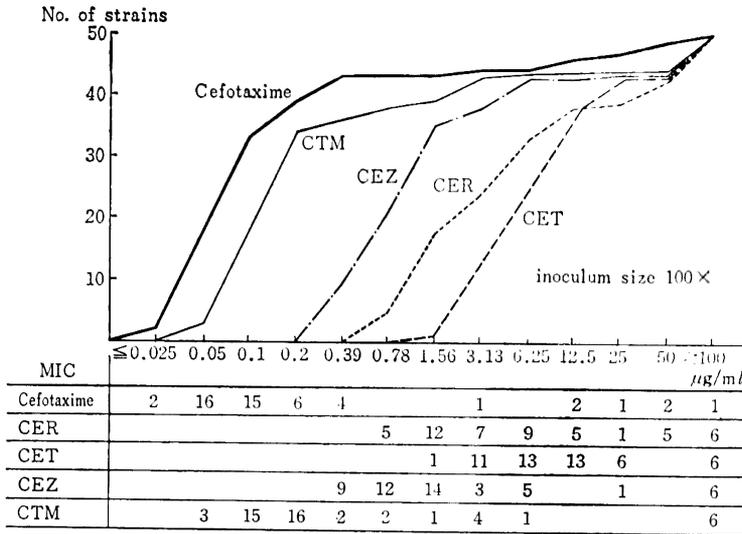
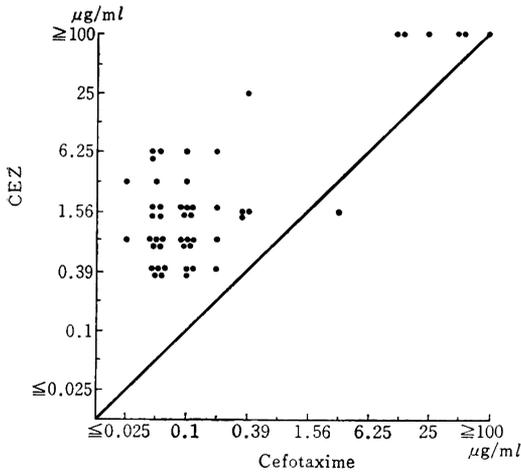


Fig. 2 Correlogram between cefotaxime and CEZ *E. coli* 50 strains



は本剤の MIC 12.5~50 µg/ml がであった。

indole 陽性 *Proteus* 属に対する Cefotaxime の抗菌力は Fig. 3 のとおりで、12株全てが 25 µg/ml またはそれ以下で発育が阻止され、CTM よりも 2~5 段階すぐれていた。一方 CET, CER, CEZ では 12株全てが 6.25 µg/ml~≥100 µg/ml に分布した。

P. mirabilis に対する Cefotaxime の抗菌力は Fig. 4 に示すとおりである。本剤の MIC peak は ≤0.025 µg/ml にあり、12株全てが 1.56 µg/ml またはそれ以下で発育が阻止された。この成績は CET, CER, CEZ, CTM などと比較して 3~6 段階すぐれたものであった。

Proteus 属に対する本剤と CEZ との抗菌力の相関を Fig. 5 に示す。本剤の MIC が 25 µg/ml で、CEZ の 12.5 µg/ml で発育が阻止された 1株および両剤ともに 6.25 µg/ml の MIC を示した 1株を除いた 22 株には本剤の抗菌力をはるかにすぐれていた。

K. pneumoniae に対する Cefotaxime の抗菌力は Fig. 6 に示すように 0.1 µg/ml に MIC の peak があり、50株全てが 12.5 µg/ml またはそれ以下で発育が阻止された。他剤との比較においても CTM より 3段階程度すぐれた MIC であった。本剤と CEZ の抗菌力の相関は Fig. 7 に示すように、CEZ は全株に 0.78 µg/ml またはそれ以上の MIC であったが、このうちの 43 株 (86%) は本剤の 0.78 µg/ml またはそれ以下で発育が阻止され、残りの 7 株も 12.5 µg/ml またはそれ以下で全て発育が阻止された。

E. cloacae に対する Cefotaxime の MIC 分布は Fig. 8 に示すとおりで、その peak は 6.25 µg/ml にあり、20株中 19株 (95%) は 12.5 µg/ml またはそれ以下で発育が阻止された。CEZ との抗菌力の相関は Fig. 9 に示すように、CEZ に 25 µg/ml の MIC を示した 4株、50 µg/ml の 3株、≥100 µg/ml の 13株は本剤の 0.05~3.13, 0.1~6.25, 0.78~50 µg/ml でそれぞれ発育が阻止された。

S. marcescens に対する Cefotaxime の MIC 分布は Fig. 10 に示すとおり、6.25 µg/ml にその peak があり、14株全てが 0.78~50 µg/ml で発育が阻止された。CET, CER, CEZ, CTM などには全て 100 µg/ml またはそれ以上の耐性を示した。

P. aeruginosa に対する Cefotaxime の抗菌力は Fig.

Fig. 3 Susceptibility of indole-positive *Proteus* sp. to cefotaxime 12 strains

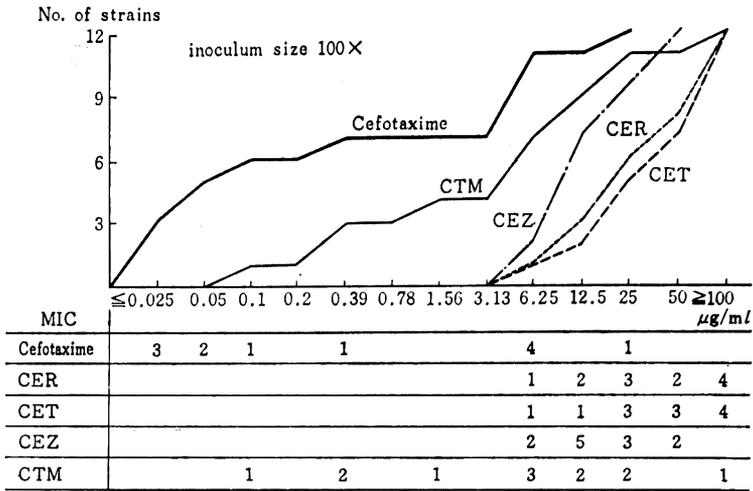


Fig. 4 Susceptibility of *Proteus mirabilis* to cefotaxime 12 strains

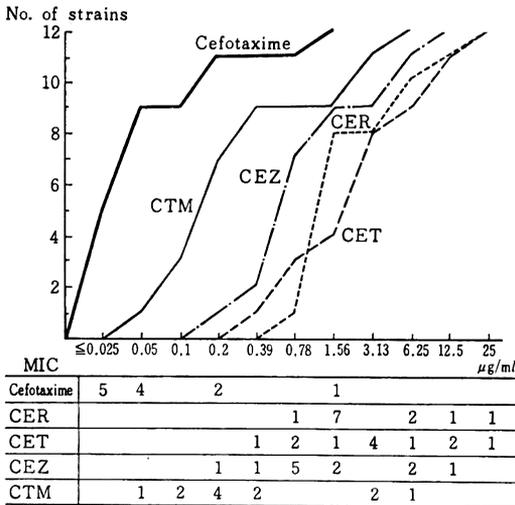
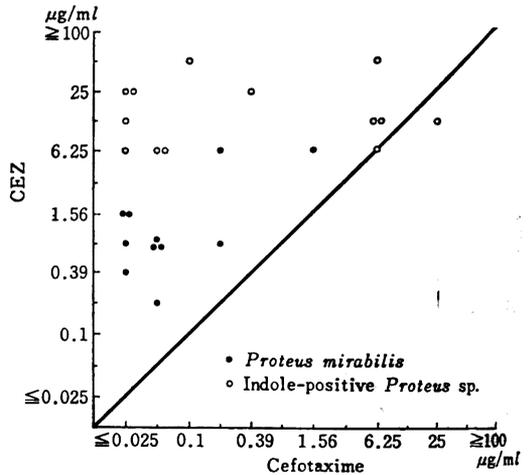


Fig. 5 Correlogram between cefotaxime and CEZ *Proteus* sp. 24 strains



11 に示すとおり、MIC の peak は $25 \mu\text{g/ml}$ にあり、GM、CFS に比べれば 2 段階程度劣るものの、CBPC よりは約 1 段階すぐれた成績であった。CFS との抗菌力の相関は Fig. 12 に示すように、本剤の MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の 20 株中 18 株は CFS では $0.78 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ であり、逆に CFS の MIC が $50 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の 16 株中 10 株は本剤の $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ で発育が阻止された。

II. 吸収・排泄

1 測定方法

平均年齢 21.0 歳の健康成人 3 例に cross over で Cefotaxime の 500 mg および $1,000 \text{ mg}$ をそれぞれ 1 回約 5 分かけて静注したのち 5, 15, 30 分, 1.2, 4, 6

時間に採血し、血中濃度を測定した。測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とした薄層 cup 法によりおこない、標準曲線の作製には pH 7.2 のリン酸緩衝液 (PBS) を用いた。また血中濃度測定に際して、それぞれ静注後 0 ~ 2, 2 ~ 4, 4 ~ 6 時間の尿中濃度を測定し、この値に尿量を乗じて各時間帯および 6 時間までの尿中排泄量を求め、使用量との比から尿中回収率を算出した。なお尿中濃度の測定に際しては各時間尿を pH 7.2 の PBS で 50 倍に希釈して測定に供した。

2 成績

Cefotaxime 500 mg および $1,000 \text{ mg}$ を 1 回静注した際の血中濃度推移は Table 1, Fig. 13 のとおりである。静注 5 分後には 500 mg 使用で平均 $46.2 \mu\text{g/ml}$, $1,000 \text{ mg}$ 使用で $69.3 \mu\text{g/ml}$ となり、以後は前者で

Fig. 6 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to cefotaxime 50 strains

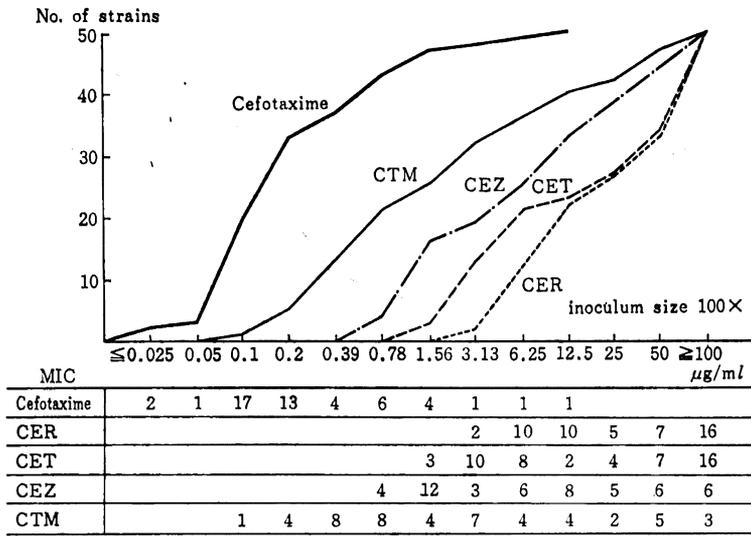
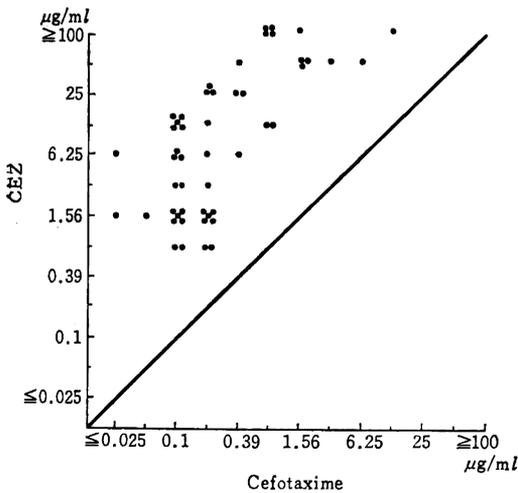


Fig. 7 Correlogram between cefotaxime and CEZ *K. pneumoniae* 50 strains



α-phase 16.34 分, β-phase 51.50 分, 後者で α-phase 19.42 分, β-phase 48.07 分の血中半減期をもって減少し, 6 時間後にはそれぞれ 0.055 μg/ml, 0.126 μg/ml となった。

本剤の尿中排泄量, 尿中回収率は Table 2, Fig. 14 に示すとおりで, 500 mg および 1,000 mg 静注後 2 時間までにそれぞれ 274.38 mg (54.88%), 596.09mg(59.61%) が回収された。以後時間の経過とともに減少して 6 時間までの総尿中排泄量 (尿中回収率) はそれぞれ 317.46 mg (63.49%), 674.39 mg(67.44%) であった。

III. 臨床成績

1 対象

内科系諸感染症のうち, 敗血症 1 例, 細菌性肺炎 2 例 横隔膜下膿瘍 1 例, 胆のう炎 1 例, 尿路感染症 8 例の計 13 例に Cefotaxime を臨床使用した。

内訳は男性 7 例, 女性 6 例で, 年齢は 34~74 歳である。

2 使用方法ならびに使用期間

本剤の 1 日使用量は 1.0~4.0g であり, これを 1~3 回に分割して点滴静注(9 例), 筋注(2 例), 静注(1 例), 筋注および静注併用(1 例)などを行なった。使用期間は 1~21 日, 総使用量は 2.0~84g であった。

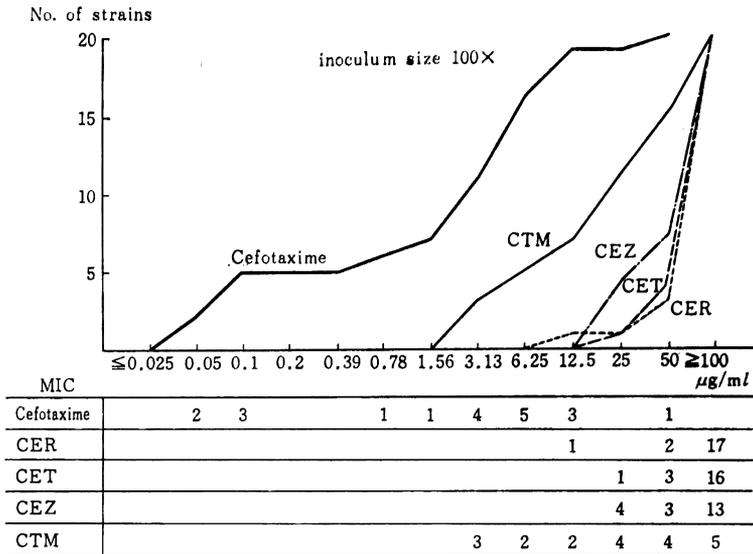
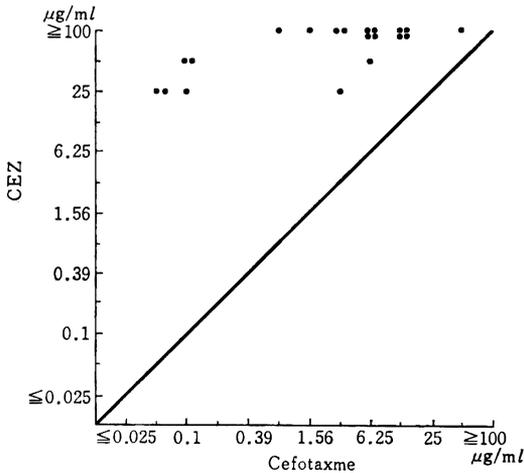
3 臨床効果

臨床効果判定は本剤使用 3 日以内に自他覚所見の改善が認められたものを著効, 4~7 日以内のものを有効とし, 自他覚所見のいずれかの改善が認められたものをやや有効, まったく改善がみられなかったか, または悪化したものを無効とした。

各症例に対する本剤の臨床成績は Table 3 のとおりである。

無症候性細菌尿のため臨床効果判定が不能であった 2 例および副作用出現のため 1 日で治療を中止した 1 例を除く 10 例について臨床効果を検討したところ, 有効 6 例 (有効率 60%), やや有効 1 例, 無効 3 例の結果をえた。無効の 3 例は細菌性肺炎, 横隔膜下膿瘍, 胆のう炎の各 1 例であり, それぞれ尿毒症, 胃癌, 転移性癌などの重篤な基礎疾患を有する症例であった。

一方, 細菌学的効果では原因菌不明の 2 例と副作用の

Fig. 8 Susceptibility of *E. cloacae* to cefotaxime 20 strainsFig. 9 Correllogram between cefotaxime and CEZ *E. cloacae* 20 strains

ため治療を中止した1例を除く計10例のうち8例に原因菌の消失をみた(消失率80%)。また原因菌が持続したのは *K. pneumoniae* と *P. rettgeri* の混合感染による横隔膜下膿瘍の1例と *K. pneumoniae* による細菌性肺炎1例の計2例であった。この2例はそれぞれ基礎に尿毒症および胃癌を有する症例であった。

4 副作用

今回の臨床検討期間中、何等かの症状を訴えた症例が2例みられた。1例は治療開始後4日目に全身の発疹と視力障害を訴えたが、本症例は同時に輸血を実施してお

り、発疹が本剤によるものか否かの確認はできなかった。視力障害については調節異常で、近視障害を訴えたものであったが、本剤中止後3日目に本症状は消失した。他は本剤1g筋注した際に注射部位の疼痛を訴えたため、次回は同量を5分間かけて静注したところ悪心の出現した1例である。

また13例中10例について本剤使用前後で諸検査を実施した結果はTable 4に示すとおりで、本剤によると思われる臨床検査値の異常変動は1例も認められなかった。

IV. 考 案

Cefotaximeの抗菌力、吸収、排泄ならびに臨床効果を検討した結果について、若干の文献的考察を行なった。

1 抗菌力

Cefotaximeはβ-lactamase抵抗性を示す薬剤として開発されたcephalosporin剤で、従来のものよりすぐれた抗菌力をもつとされている。われわれの検討でも臨床分離の *E. coli* は50株中43株(86%)が0.39 µg/ml, indole陽性 *Proteus*, *P. mirabilis* 各12株および *K. pneumoniae* 50株の全てが、それぞれ25, 1.56, 12.5 µg/ml, *E. cloacae* は20株中19株(95%)が12.5 µg/ml, *S. marcescens* は14株中全てが50 µg/mlまたはそれ以下の濃度で発育が阻止された。一方, *P. aeruginosa* に対する本剤のMICは6.25~≥100 µg/mlに分布し, CFSより2段階劣るものの, CBPCよりは約1段階すぐれた抗菌力であった。これは *P. aeruginosa*

Fig. 10 Susceptibility of *Serratia marcescens* to cefotaxime 14 strains

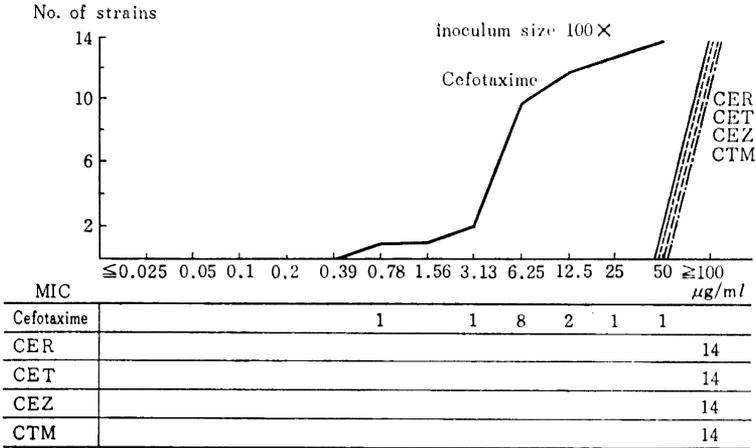


Fig. 11 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to cefotaxime 50 strains

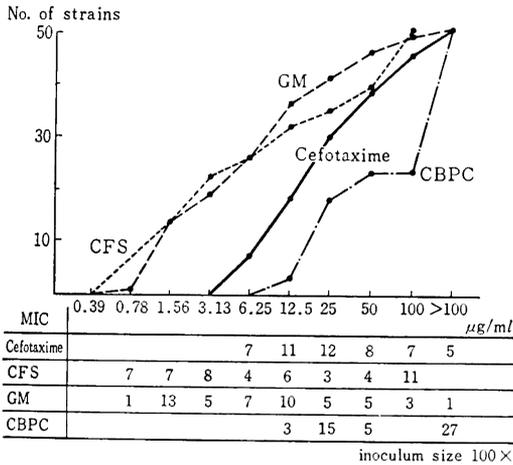


Fig. 12 Correlogram between cefotaxime and CFS *P. aeruginosa* 50 strains

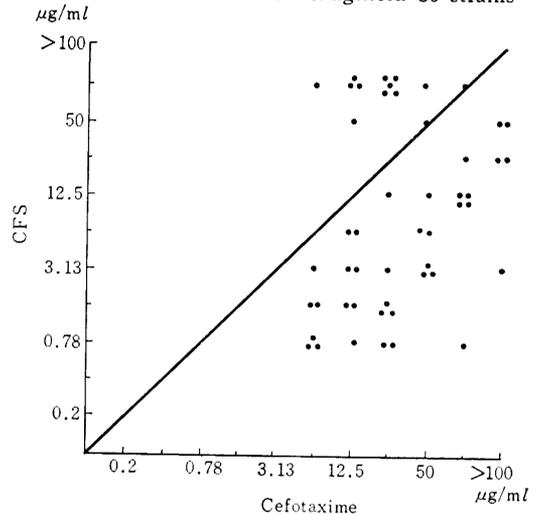


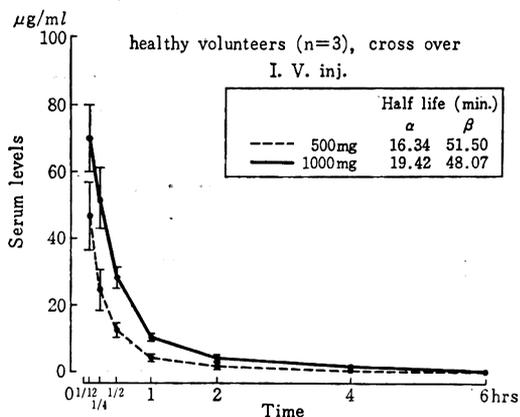
Table 1 Serum levels of cefotaxime, healthy volunteers(n=3), cross over

Dose	Case	Age	Sex	Bw	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)						Half life (min.)		
					1/12	1/4	1/2	1	2	4	6(hrs)	α	β
500mg	T. A.	23	M	56	32.6	22.0	15.1	4.9	2.04	0.33	0.052	20.40	46.86
	K. O.	18	M	62	57.0	32.6	12.0	4.6	0.99	0.66	0.066	20.27	54.71
	K. U.	22	M	72	49.0	18.0	10.2	3.1	1.13	0.28	0.046	14.73	50.60
	Mean \pm S.D.				46.2 \pm 10.16	24.2 \pm 6.16	12.4 \pm 2.02	4.2 \pm 0.79	1.39 \pm 0.47	0.42 \pm 0.17	0.055 \pm 0.008	16.34	51.50
1,000mg	T. A.	23	M	56	56.0	40.0	24.5	10.8	4.1	0.75	0.165	23.28	49.90
	K. O.	18	M	62	72.0	53.0	26.5	10.2	3.2	0.68	0.122	19.22	50.91
	K. U.	22	M	72	80.0	62.0	32.0	9.0	3.5	0.65	0.090	17.05	45.58
	Mean \pm S.D.				69.3 \pm 9.98	51.7 \pm 9.03	27.7 \pm 3.17	10.0 \pm 0.75	3.60 \pm 0.37	0.69 \pm 0.04	0.126 \pm 0.031	19.42	48.07

Tabl 2 Urinary excretion of cefotaxime, healthy volunteers (n=3), cross over

Dose	Case	0 ~ 2 hrs		2 ~ 4 hrs		4 ~ 6 hrs		0 ~ 6 hrs	
		Urinary recovery (mg)	Recovery rate (%)						
500mg	T. A.	275.40	55.08	35.18	7.04	7.26	1.45	317.84	63.57
	K. O.	309.72	61.94	52.44	10.49	12.31	2.46	374.47	74.89
	K. U.	238.03	47.61	16.13	3.23	5.92	1.19	260.08	52.02
	Mean ±S.D.	274.38 ±29.28	54.88 ±5.85	34.58 ±14.83	6.92 ±2.97	8.50 ±2.75	1.70 ±0.55	317.46 ±46.70	63.49 ±9.34
1,000mg	T. A.	742.28	74.23	66.00	6.60	14.58	1.46	822.86	82.29
	K. O.	605.20	60.52	54.60	5.46	16.10	1.61	675.90	67.59
	K. U.	440.80	44.08	67.60	6.76	16.02	1.60	524.42	52.44
	Mean ±S.D.	596.09 ±123.25	59.61 ±12.33	67.73 ±5.79	6.27 ±0.58	15.57 ±0.70	1.56 ±0.07	674.39 ±121.84	67.44 ±12.18

Fig. 13 Serum levels of cefotaxime



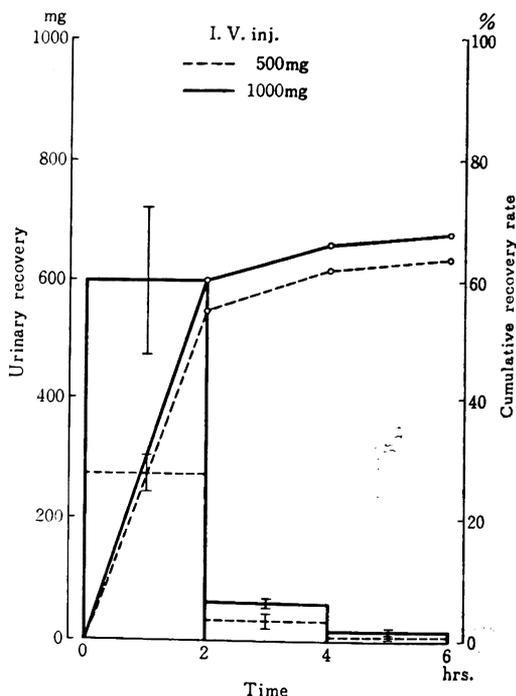
に対してCBPCより1段階程度すぐれているとするHAMILTON-MILLERら¹⁾の成績と一致するものである。

以上、抗菌力の面からみると、Cefotaximeはグラム陰性桿菌に対してすぐれた抗菌力を有し、特に従来のcephalosporin剤に耐性の*Proteus*属、*E. cloacae*、*S. marcescens*などにも強い抗菌活性を発揮するので、これらによる難治感染症にも臨床効果が期待できるものと考えられる。さらに本剤は*Haemophilis influenzae* (*H. influenzae*)にも極めてすぐれた抗菌力を有することが特徴のひとつとされている²⁾。*H. influenzae*は慢性気道感染症の主要原因菌であることから、本感染症の治療薬としても大いに期待されよう。

2 吸収・排泄

健康成人にCefotaxime 500 mg および 1,000 mg をそれぞれ1回静注した際の血中濃度は5分後には500

Fig. 14 Urinary excretion of cefotaxime healthy volunteers (n=3), cross over



mg 使用で平均 46.2 µg/ml、1,000 mg 使用で平均 69.3 µg/ml と両者間に明らかな dose response が認められた。また血中半減期は 500 mg 静注では α -phase 16.34 分、 β -phase で 51.50 分、1,000 gm 静注ではそれぞれ 19.42 分、48.07 分であった。これらの値は CEZ の 1/2 程度短かく、CET よりはやや長いものと思われる³⁾。このように本剤の比較的短かい血中半減期は CET と同

Table 3 Clinical response with cefotaxime

No.	Case	Age	Sex	Clinical diagnosis	Causative organism	Administration			Results		Side effects	Remarks
						Daily dose	Route	Duration	Bacterial	Clinical		
1.	K. K.	34	F	Sepsis	<i>S. viridans</i>	2.0 g	D. I.	6 days	Eradicated	Good	Eruption, Visual disturbance	Uremia
2.	I. M.	71	M	Bacterial pneumonia	<i>K. pneumoniae</i>	2.0 g	D. I.	14 days	Reduced	Poor	—	Uremia
3.	K. T.	67	M	Bacterial pneumonia	N. D.	4.0 g	D. I.	21 days	Inevaluable	Fair	—	—
4.	H. A.	39	F	Subphrenic abscess	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. rettgeri</i>	3.0 g	D. I.	4 days	Persisted	Poor	—	Gastric cancer
5.	K. O.	66	F	Cholecystitis	N. D.	3.0 g	D. I.	8 days	Unassessable	Poor	—	Gastric cancer Meta. to liver & pancreas Cholelithiasis
6.	M. K.	74	M	UTI	<i>Citrobacter</i> sp.	1.0 g	I. M.	8 days	Eradicated	Good	—	Uremia
7.	M. K.	74	M	UTI	<i>E. coli</i>	2.0 g	D. I.	8 days	Eradicated	Good	—	Uremia
8.	H. H.	73	M	UTI	<i>E. coli</i>	2.0 g	D. I.	10 days	Eradicated	Good	—	CVD
9.	S. K.	58	F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	4.0 g	D. I.	18 days	Eradicated	Good	—	—
10.	S. G.	71	M	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	2.0 g	D. I.	10 days	Eradicated	Good	—	Parkinsonism
11.	H. A.	62	F	Chronic cystitis	<i>P. mirabilis</i>	2.0 g	I. M.	5 days	Eradicated	Inevaluable	—	Indwelling catheter
12.	M. S.	33	M	Chronic cystitis	<i>S. marcescens</i>	2.0 g	I. V.	5 days	Eradicated	Inevaluable	—	Indwelling catheter
13.	K. K.	70	F	Chronic cystitis	<i>P. mirabilis</i>	1.0 g 1.0 g	I. M. I. V.	1 day	Inevaluable	Inevaluable	Pain Nausea	—

Table 4 Laboratory findings before and after cefotaxime administration

Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plate. ($\times 10^4$)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	GOT (U/ml)	GPT (U/ml)
1. K. K.	Before	217	5.7	31.8	89.0	9.8	21	9
	After	238	6.6	25.6	88.6	9.8	16	6
2. I. M.	Before	309	8.6	15.1	58.0	6.8	14	8
	After	444	13.3	12.3	36.0	4.2	16	12
3. K. T.	Before	405	14.0	42.2	8.3	0.8	46	38
	After	383	13.6	36.9	10.0	0.7	24	28
4. H. A.	Before	307	11.7	43.2	4.9	0.4	25	29
	After	480	16.4	37.0	4.7	0.4	21	26
5. K. O.	Before	319	9.4	6.0	16.5	0.9	32	11
	After	263	7.9	5.7	6.0	0.7	24	17
6. M. K.	Before	263	8.4	38.7	74.3	7.9	20	39
	After	279	8.7	46.9	60.7	7.8	18	30
7. M. K.	Before	279	8.7	46.9	60.7	7.8	18	30
	After	258	8.0	36.6	55.2	7.9	21	21
8. H. H.	Before	430	12.5	35.5	13.0	0.8	16	16
	After	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
9. S. K.	Before	323	10.1	18.5	NT	NT	NT	NT
	After	375	11.0	20.7	15.7	0.8	20	23
10. S. K.	Before	490	13.6	23.1	18.8	18.8	21	31
	After	443	12.6	27.3	12.0	0.7	24	28

NT : not tested

様に本剤もまた体内で desacetylation を受けることが一因と考えられる。

一方、われわれの検討した6時間までの本剤の尿中回収率は500mg 静注で平均63.49%、1,000mg 静注で平均67.44%であり、尿中への排泄は比較的良好であった。

3 臨床成績

敗血症1例、細菌性肺炎2例、横隔膜下膿瘍1例、胆のう炎1例、尿路感染症8例の計13例に Cefotaxime を使用した。判定不能の3例を除いた10例中6例が臨床的に有効で、細菌学的には10例中8例に菌消失を認めた。無効およびやや有効症例は細菌性肺炎2例、横隔膜下膿瘍、胆のう炎各1例であり、高齢あるいは尿毒症、悪性腫瘍などの重篤な合併症を有していたことがその一因と考えられる。これらの抵抗力減弱患者に対する化学療法の困難性は他の抗生剤でも同様であろう。

副作用としては、点滴静注4日目に全身の発疹と視力障害が出現した1例および筋注部位痛と静注時の悪心がみられた1例を経験した。またこのほかには特に重大な

副作用はみられず、本剤使用によると思われる臨床検査値の異常変動は1例も経験されなかったが、本剤が cephalosporin 剤であるところから、同系他剤にみられる副作用については今後も十分監視を続ける必要があろう。

文 献

- 1) HAMILTON-MILLER, J. M. T.; W. BRUMFITT & A. V. REYNOLDS: Cefotaxime (HR 756) a new cephalosporin with exceptional broad-spectrum activity *in vitro*. J. Antimicrob. Chemother. 4: 437~444, 1978
- 2) DRASAR, F. A.; W. FARRELL, A. J. HOWARD, C. HINCE, T. LEUNG & J. D. WILLIAMS: Activity of HR 756 against *Haemophilis influenzae*, *Bacteroides fragilis* and gram-negative rods. J. Antimicrob. Chemother. 4: 445~450, 1978
- 3) KIRBY, W. M. M. & C. REGAMEY: Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. J. Infect. Dis. 128: 341~346, 1973

CLINICAL STUDIES OF CEFOTAXIME

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO,
JINGORO SHIMADA, MASAHISA OHMORI, KOHOYA SHIBA,
TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA, TOSHIO HOJO,
and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine

The antibacterial activity, absorption and excretion and clinical responses to cefotaxime(HR756, CTX) were studied. The following results were obtained.

1. Antibacterial activity of cefotaxime against clinical isolates of *E. coli*, indole-positive *Proteus*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* and *E. cloacae* was 2~16 times as potent as that of cefotiam and 16~256 times as potent as that of cephalothin, cephaloridine and cefazolin.

Cefotaxime also showed comparatively high antibacterial activity against *S. marcescens*.

On the other hand, the antibacterial activity of cefotaxime was 1/4 as potent as gentamicin and cefsulodin, and 2 times as potent as carbenicillin against *P. aeruginosa*.

2. Absorption and excretion

After i. v. administration of 500 mg of cefotaxime to healthy adults, the serum level reached 46.2 $\mu\text{g/ml}$ in 5 minutes, declined thereafter with a half-life (β -phase) of 51.50 minutes, and was 0.055 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours. After i. v. administration of 1,000 mg, the serum level reached 69.3 $\mu\text{g/ml}$ in 5 minutes, declined thereafter with a half-life of 48.07 minutes, and was 0.126 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours.

Urinary recovery rate in 6 hours was 63.49% after i. v. administration of 500 mg of cefotaxime and 67.44% after administration of 1,000 mg of cefotaxime.

3. Clinical results

Cefotaxime was administered at a daily dose of 1 to 4 g for 1 to 21 days to 13 patients, i. e., one each with sepsis, subphrenic abscess and cholecystitis, 2 with bacterial pneumonia and 8 with urinary tract infections.

Cefotaxime was clinically effective in 6 of 13 cases and bacteriologically effective in 8 of 10 cases with identified pathogens.

As adverse reactions, skin rash and visual disturbances were observed in 1 patient. Pain at the site of injection and nausea at the time of i. v. injection were observed in another patient. These adverse symptoms disappeared rapidly after discontinuation of cefotaxime treatment.

Abnormal laboratory findings were not observed.