

## Cefotaxime に関する基礎的、臨床的研究

清水 喜八郎・熊田 徹平

東京女子医科大学内科

奥住 捷子

東京大学医学部中央検査部

新セファロスポリン系抗生物質である Cefotaxime の基礎的、臨床的検討をおこなった。抗菌力については、本剤の、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* に対する MIC は、Cefazolin よりすぐれており、とくに  $10^8$ /ml 接種時に、その傾向がはっきりと認められたが、*P. aeruginosa* に対しては上記の菌群に比して、やや劣る成績がえられた。しかし Cefazolin よりはすぐれていた。

吸収、排泄については Cefotaxime の血中濃度、尿中排泄を3例の健康成人に1g 静脈内投与をおこない、平均値(3例)で投与後30分で  $28 \mu\text{g/ml}$ 、1時間  $14.4 \mu\text{g/ml}$ 、2時間  $4.8 \mu\text{g/ml}$ 、4時間  $1.2 \mu\text{g/ml}$ 、6時間  $0.17 \mu\text{g/ml}$  であった。尿中よりの recovery は6時間までで約70%であった。

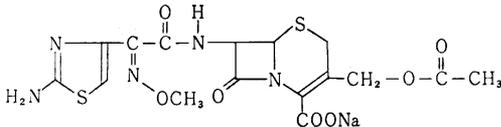
probenecid 併用時は、非併用時に比して本剤の尿中排泄が抑制された。

臨床成績については、慢性膀胱炎6例、肺炎1例、亜急性細菌性心内膜炎1例、計8例に使用し全例有効であった。投与量は1日2g 6例、4g 2例であった。副作用としては1例に granulocytopenia を認めたが、薬剤の投与の中止により改善した。

Cefotaxime (HR 756; CTX) は、ルセルユクラフ研究所において BUCOURT et al<sup>1)</sup> より合成され、ドイツヘキスト社と共同開発された半合成セファロスポリン注射剤である。

この化合物の特徴は、Fig. 1に見られるように7位の置換基に *syn*-methoxyimino 基と2-aminothiazolyl 環を導入することにより、すぐれた  $\beta$ -lactamase 安定性と、広汎で強力な抗菌活性、なかでもグラム陰性桿菌に対するきわめて強い抗菌力が得られたことにある<sup>2)3)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime



以下、本剤について基礎的、臨床的検討をおこない、若干の知見を得たので報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1 測定方法

臨床分離の *E. coli* 26株、*Klebsiella* 27株、*P. aeruginosa* 27株、*Serratia* 26株、*Enterobacter* 27株および *Staphylococcus* 26株について Cefotaxime の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じ、平板希釈法により測定をおこなった。前培養原液(約  $10^8$ /ml)とその100倍希釈液の MIC を両者を併せ測定した。なお同時に Cefazolin (CEZ) の MIC を

併せ測定し、本剤の MIC と比較した。

## 2 測定成績

CTX の *E. coli* に対する抗菌力は、Table 1に示すように、 $10^8$ /ml 接種の場合の MIC は全株  $6.3 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示し、同時に測定した CEZ の MIC が全株  $3.2 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示したのに対して、きわめてすぐれた抗菌力を示した。

$10^6$ /ml 接種の場合の MIC は CTX では、全株  $0.2 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示したのに対し、CEZ は  $6.3\sim 0.8 \mu\text{g/ml}$  であり、本剤の MIC はきわめてすぐれた値を示した。

*Klebsiella* 27株に対する感受性は、 $10^8$ /ml 接種の場合は、その MIC は  $6.3 \mu\text{g/ml}$  以上あったが、 $10^6$ /ml 接種の場合は、1株を除き26株はすべて  $0.2 \mu\text{g/ml}$  以下であった。

この成績は、同時に測定した CEZ の成績に比してすぐれており、とくに  $10^6$ /ml 接種の場合に著明な差が認められた (Table 2)。

*P. aeruginosa* 27株に対する本剤の MIC は  $10^8$ /ml 接種の場合は Table 3に示すように、22株は  $100 \mu\text{g/ml}$  以上を示したが、 $10^6$ /ml 接種の場合  $50\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。

同時におこなった CEZ の MIC はすべて  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であった。

*S. marcescens* に対する本剤の MIC は  $10^8$ /ml 接種の場合は、そのほとんどが  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to cefotaxime and ceftazidime (26 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		<0.2	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
CTX	$\times 1$		2	1	2	7	9	5					
	$\times 100$	26											
CEZ	$\times 1$						7	1	5	6	5	2	
	$\times 100$				1	14	8	3					

Table 2 Susceptibility of *Klebsiella* to cefotaxime and ceftazidime (27 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		<0.2	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
CTX	$\times 1$							17	7		1	1	1
	$\times 100$	26								1			
CEZ	$\times 1$							4	6	3	6		8
	$\times 100$					19	3		1	1			3

Table 3 Susceptibility of *P. aeruginosa* to cefotaxime and ceftazidime (27 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		<0.2	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
CTX	$\times 1$									1	1	3	22
	$\times 100$								7	13	7		
CEZ	$\times 1$												27
	$\times 100$												27

Table 4 Susceptibility of *Serratia* to cefotaxime and ceftazidime (26 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		<0.2	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
CTX	$\times 1$									1			25
	$\times 100$		1	7	10	4	2		2				
CEZ	$\times 1$												26
	$\times 100$												26

示したが、 $10^6/\text{ml}$  接種では、 $12.5 \mu\text{g/ml}$  から  $0.2 \mu\text{g/ml}$  にその MIC は広く分布し、とくに  $0.8, 0.4 \mu\text{g/ml}$  を示す株が多かった。

CEZ はいずれも  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示した (Table 4)。

*Enterobacter* については、 $10^6/\text{ml}$  接種の場合の本剤の MIC は、 $3.2 \mu\text{g/ml}$  より  $100 \mu\text{g/ml}$  以上と広く分布し、 $10^6/\text{ml}$  接種の場合は、それに比して MIC は小

さくなるが Table 5 に示すようになりに広い範囲に分布していた。

この成績は CEZ の成績に比し、かなりすぐれたものであった。

*S. epidermidis* 26 株についての成績は Table 6 に示すとおりであり、本剤の MIC は、 $10^6, 10^8/\text{ml}$  接種の間に差は少なく、MIC は  $6.3 \sim 0.4 \mu\text{g/ml}$  の間に分布し、同時に測定した CEZ の MIC に比して、やや劣

Table 5 Susceptibility of *Enterobacter* to cefotaxime and cefazolin (27 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		<0.2	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
CTX	$\times 1$						2	2	10	2	4	3	4
	$\times 100$	16		1	2	1	1		2			4	
CEZ	$\times 1$										1		26
	$\times 100$									1	3	2	21

Table 6 Susceptibility of *S. epidermidis* to cefotaxime and cefazolin (26 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		<0.2	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	>100
CTX	$\times 1$			1	1	9	6	8					1
	$\times 100$			1	8	7	5	4					1
CEZ	$\times 1$			4	9	11	1						1
	$\times 100$		2	12	6	5							1

った成績がえられた。

以上、*E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter* に対しては本剤の MIC はすぐれており、 $10^6/\text{ml}$  接種時に著明に認められた。

*P. aeruginosa* に対しては、上記の菌群に比して、やや劣る成績がえられたが、いずれも CEZ に比してすぐれていた。

*S. epidermidis* については、CEZ の成績に比し、若干劣った成績がえられた。

II. 吸 収 排 泄

1 体液内濃度測定法

試験菌は *M. luteus* ATCC 9341 を用い薄層カップ法によりおこなった。

*M. luteus* ATCC 9341 を  $10^5/\text{ml}$  になるように HI 寒天 (栄研) に混和し、各ペトリ皿に 10 ml 分注し、薄層を形成し、カップ法により測定した。

CTX の標準液は、血中濃度測定のためには Consera® (日水製薬) を用い、 $100 \mu\text{g/ml}$  から倍々希釈で  $0.2 \mu\text{g/ml}$  までの濃度に調整、尿中濃度測定のためには、pH 7.0、リン酸緩衝液を用い、同様の濃度段階に調整し、標準曲線を作成した。検体をカップ内に添加後、氷室に 2 時間放置、その後  $37^\circ\text{C}$  で 18 時間培養判定した。血清はそのまま、尿は、20 倍、50 倍、100 倍希釈した検体を測定に供した。

2 被検対象および実験方法

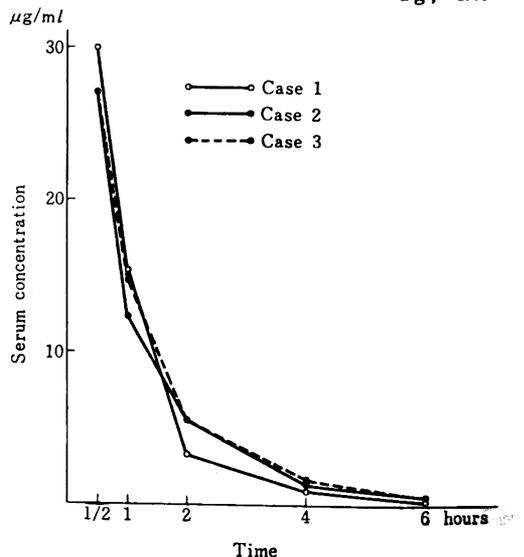
健康成人 3 例 (年齢 30 歳、30 歳、36 歳、体重 70 kg、65kg、54 kg) に CTX 1g を 1 回静注した。

その血中濃度を投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間値について、尿中濃度は 0~2 時間、2~4 時間、4~6 時間の検体について測定した。

尿中回収率は、測定時間ごとに尿量を測り前記尿中濃度から、6 時間までの尿中排泄量を算出し、投与量に対する回収率を計算した。

つぎに健康成人 5 例 (年齢 32 歳、30 歳、25 歳、50 歳、24 歳、体重 67 kg、73 kg、53 kg、58 kg、60 kg) を対象として、cross over 法によって probenecid 服用時と

Fig. 2 Serum levels of cefotaxime 1g, i.v.



非服用時の CTX の血中濃度と尿中排泄を測定した<sup>4)</sup>。

probenecid 服用群は、早朝空腹時 probenecid 500 mg を内服後 30 分に CTX 1g を静注し、血中濃度は注射後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間値について、尿中濃度は 0~1、1~2、2~4、4~6 時間の検体を測定し同様に尿中回収率を測定した。

### 3 実験成績

#### 1) 血中濃度

CTX 1g 静注時の血中濃度は Fig. 2, Table 7 に示すとおりであった。

3 例平均値をみると、投与後 30 分で、28  $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間値 14.4  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 4.8  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 1.2  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値 0.17  $\mu\text{g/ml}$  であった。

#### 2) 尿中排泄

血中濃度測定被検者に、同時に尿中排泄を測定し、6 Table 7 Serum levels of cefotaxime in healthy volunteers

Caes	After 1g i. v. ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	1/2 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	30	15.6	3.2	1.0	0.1
2	27	12.5	5.6	1.2	0.2
3	27	15.0	5.6	1.4	0.2
Average	28	14.4	4.8	1.2	0.17

時間までの尿中回収率を算出した。その成績は Table 8 に示すとおりであった。

#### 3) probenecid 投与時の血中、尿中濃度

probenecid 投与時と非投与時の CTX の血中濃度の 5 例の平均値は Fig. 3, Table 9 に示すとおりであった。

probenecid 投与群においては、血中濃度は、非投与群に比して高濃度に維持され、半減期も延長を示していた。

尿中排泄について、尿中濃度、回収率の値は Fig. 4, Table 10 に示すとおりであった。

probenecid 投与時の影響は症例 3 のように影響をうけない例、また症例 4 のようになら影響をうける例がみられたが、回収率の平均値では probenecid 非投与時の 58.2% に比して投与時は 44.0% と低値を示した。

Table 8 Urinary rate of cefotaxime during 6 hours

Case	Recovery rate
1	48.8%
2	90.4%
3	68.6%
Average	69.3%

Table 9 Serum levels of cefotaxime after 1g i.v. bolus injection with and without oral administration of probenecid

Case	Age	Sex	B. W. (kg)	Probenecid	Serum levels $\mu\text{g/ml}$						Half life(min.)	
					1/4 h	1/2 h	1 h	2 h	4 h	6 h		
1	32	M	67	-	67.7	32.0	18.7	6.0	1.1	trace	43.3	
				+	71.6	47.8	26.3	10.9	2.7	0.7	60.6	
2	30	M	73	-	74.8	34.7	17.8	6.6	1.8	0.7	74.1	
				+	59.8	43.1	23.7	10.4	2.8	0.7	59.8	
3	25	M	56	-	76.5	42.6	23.7	6.4	1.7	0.7	75.1	
				+	79.5	52.9	30.8	13.9	4.2	1.3	70.2	
4	50	M	58	-	78.1	46.8	28.3	10.3	2.7	0.8	65.1	
				+	76.9	66.7	30.9	17.5	7.4	2.9	89.3	
5	24	M	60	-	70.7	34.8	15.6	4.9	1.1	0.4	66.4	
				+	99.4	85.2	45.3	12.6	4.9	1.4	75.7	
Mean $\pm$ S. E.					-	73.6 $\pm 1.9$	38.2 $\pm 2.8$	20.8 $\pm 2.3$	6.8 $\pm 0.91$	1.7 $\pm 0.29$	0.52 $\pm 0.15$	64.8 $\pm 5.7$
					+	77.4 $\pm 6.5$	59.1 $\pm 7.6$	31.4 $\pm 3.7$	13.1 $\pm 1.3$	4.4 $\pm 0.86$	1.4 $\pm 0.40$	71.1 $\pm 5.4$

Two compartment model

Table 10 Urinary excretion of cefotaxime after 1 g i. v. bolus injection with and without oral administration of probenecid

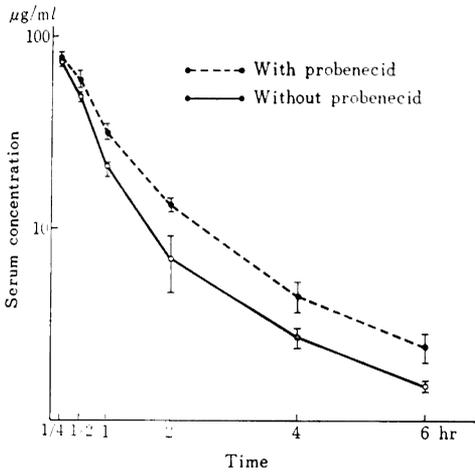
Case	Age	Sex	B. W. (kg)	Probenecid	Urinary excretion												Cumulative %
					0~1h			1~2h			2~4h			4~6h			
					levels ( $\mu\text{g/ml}$ )	vol. (ml)	%										
1	32	M	67	-	5,473.1 $\pm$ 4,656.1	80 70	43.8 32.6	839.0 1,728.7	90 50	7.6 8.6	66.9 151.8	510 405	3.4 6.1	92.5 175.0	90 90	0.8 1.6	55.6 48.9
2	30	M	73	-	5,705.9 1,940.3	85 154	48.5 29.9	833.7 388.2	110 100	9.2 3.9	140.7 91.4	405 385	5.7 3.5	55.2 85.1	505 250	2.8 2.1	66.2 39.4
3	25	M	56	-	2,049.2 1,718.5	185 240	37.9 41.2	286.8 445.5	230 120	6.8 5.3	45.1 152.8	440 500	2.0 7.6	99.5 119.8	190 190	1.9 2.3	48.6 56.4
4	50	M	58	-	5,301.7 500.6	74 100	39.2 5.0	775.3 326.6	180 380	14.0 12.4	248.5 185.0	230 390	5.7 7.2	127.8 244.5	170 140	2.2 3.4	61.1 28.0
5	24	M	60	-	— 4,160.1	0 80	— 33.3	3,502.2 394.8	156 185	54.6 7.3	146.6 111.4	250 510	3.7 5.7	36.4 59.8	360 180	1.3 1.1	59.6 47.4
Mean $\pm$ S. E.				-	4,632.5 $\pm$ 865.1	106.0 $\pm$ 26.4	42.4 $\pm$ 2.4	1,247.4 $\pm$ 573.1	153.2 $\pm$ 25.0	18.4 $\pm$ 9.1	129.6 $\pm$ 35.8	367.0 $\pm$ 54.6	4.1 $\pm$ 0.71	82.3 $\pm$ 16.3	263.0 $\pm$ 74.8	1.8 $\pm$ 0.35	58.2 $\pm$ 2.9
				+	2,595.1 $\pm$ 785.7	128.8 $\pm$ 31.4	28.4 $\pm$ 6.1	656.8 $\pm$ 268.7	167.0 $\pm$ 57.5	7.5 $\pm$ 1.5	138.5 $\pm$ 16.6	438.0 $\pm$ 27.6	6.0 $\pm$ 0.72	136.8 $\pm$ 33.1	170.0 $\pm$ 26.6	2.1 $\pm$ 0.39	44.0 $\pm$ 4.8

Ⅲ. 臨床成績

Table 11 に示すように、慢性膀胱炎 6 例、肺炎 1 例、亜急性細菌性心内膜炎 1 例の計 8 例に CTX を使用した。年齢は症例 3 を除き、全例 60 歳以上であった。

投与法は 1 回 1~2g、1 日 2 回点滴静注法で約 1 時間で施行した。投与期間は 5 日ないし 25 日で総投与量は 10g から 100g であった。

Fig. 3 Serum levels of cefotaxime after 1g i.v. bolus injection with and without oral administration of probenecid



起炎菌は、膀胱炎例では *E. coli* 2 例、*Serratia* 3 例、*Serratia*+*P. aeruginosa* 1 例であり、肺炎例は *Klebsiella*+*P. aeruginosa* であった。SBE の症例で

Fig. 4 Urinary excretion of cefotaxime after 1g i.v. bolus injection with and without oral administration of probenecid

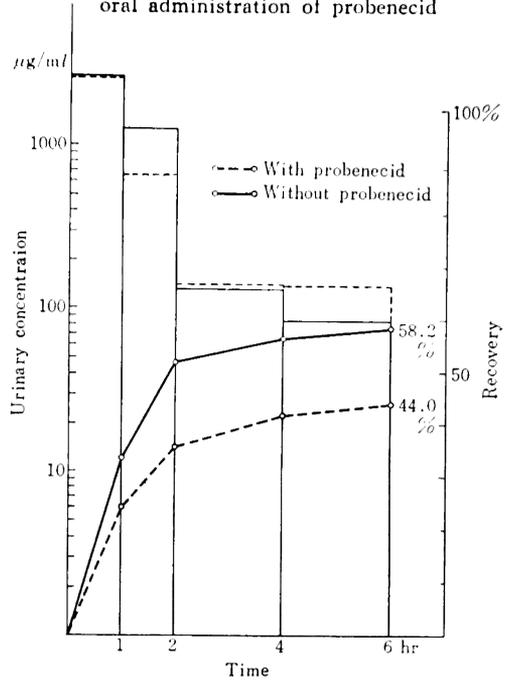


Table 11 Summary of clinical results

Case	Name	Sex	Age	Diagnosis	Dose Days	Bacterial effect	Clinical effect	Side effect
1	K. S.	M	61	Chronic cystitis	1g × 2 6	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> .....(-)	Good	(-)
2	S. S.	M	60	Chronic cystitis	1g × 2 14	<i>Serratia</i> 10 <sup>5</sup> .....(-) <i>P. aeruginosa</i> (+).....(+)	Good	(-)
3	H. K.	F	30	S. B. E.	2g × 2 25	-	Good	Leukopenia
4	S. S.	M	61	Chronic cystitis	1g × 2 17	<i>Serratia</i> 10 <sup>5</sup> .....(-)	Good	(-)
5	K. S.	M	61	Chronic cystitis	1g × 2 15	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> .....(-)	Good	(-)
6	H. F.	M	72	Pneumonia	2g × 2 18	<i>Klebsiella</i> (+).....(-) <i>P. aeruginosa</i> (+).....(+)	Good	(-)
7	S. S.	M	61	Chronic cystitis	1g × 2 15	<i>Serratia</i> 10 <sup>5</sup> .....(-)	Good	(-)
8	W. S.	M	74	Chronic cystitis	1g × 2 5	<i>Serratia</i> 10 <sup>5</sup> .....(-)	Good	(-)

は原因菌は不明であった。

臨床効果は、慢性膀胱炎例は症例2を除く5例では本剤使用にて臨床症状の改善、膿尿・細菌尿の消失を認め、有効と判定した。

症例2は、混合感染の例で、本剤使用にて *Serratia* は消失したが、*P. aeruginosa* は消失しなかった。しかし臨床症状の改善、膿尿の消失を認めたため、有効と判定した。

SBE 例は、本剤 4g 使用にて臨床症状、検査成績と

も改善を認め、有効と判定した。しかし、使用 20 日で *granulocytopenia* を認めたため、本剤の投与を中止し、他剤に変更した例である。

肺炎例は、脳卒中後遺症と意識混濁にて入院した患者で、気管切開施行、入院時発熱、胸部ラ音を認め、白血球増多、CRP 6 (+)、培養にて *P. aeruginosa*, *Klebsiella* (++) を認め、Amikacin (AMK) 400 mg を 8 日間使用したが、症状の改善なく、胸部レ線写真にて肺の異常陰影増強のため本剤に変更した。変更時点では

Fig. 5 Case 6 H.F. 72 M Pneumonia.

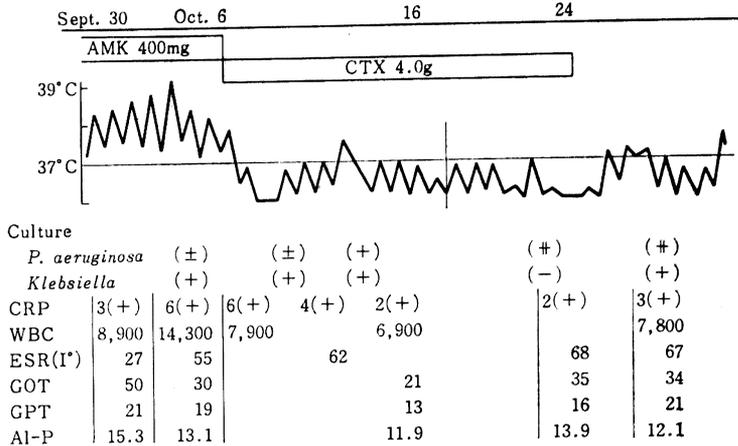


Table 12 Laboratory test results

Case	RBC	Hb	Ht	WBC	GOT	GPT	Al-P	BUN	s-Cr	T. B.
1	b 288	9.5	29	15,700	15	11	7.6	31	2.4	
	a 301	9.8	32	8,600	42	23	10.6			
2	b 357	10.9	35	26,900	22	12	7.2	14	0.9	0.3
	a 366	11.3	35	6,200	19	14	5.1	10	0.6	0.4
3	b 366	10.9	32	8,100	30	15	11.9	16	0.9	0.4
	a 400	11.3	35	5,700 2,700 7,000	33	18	9.7	16	1.0	0.5
4	b 280	9.5	31	6,900	14	12	8.4	52	3.8	0.3
	a 292	9.0	29	6,500	17	14	8.0	32	0.9	
5	b 380	11.7	38	11,800	19	12	5.4	13	0.5	0.3
	a 324	10.4	32	6,100	17	15	7.8	21	0.7	0.4
6	b 316	11.6	36	14,300	30	19	13.1	9	0.7	2.7
	a 342	12.3	40	7,800	34	21	12.1	23	1.9	0.8
7	b	11.3	36	13,000	11	16	9.0	16	0.6	0.4
	a	10.3	34	10,000	21	26	7.2	20	0.6	0.3
8	a	9.2	29	5,800	34	32	6.3	21	1.1	0.4
	b	9.6	30	6,000	30	24	6.8	20	1.2	0.5

b : before

a : after CTX therapy

*P. aeruginosa* も減少した。本剤使用后、臨床症状、白血球数、CRP は改善を示し、胸部写真上肺陰影の消失を認めた。喀痰培養では、*Klebsiella* は消失したが、*P. aeruginosa* は不変であった。臨床効果は有効と判定した (Fig. 5)。

副作用は全例に認めず、皮内反応も陰性であった。臨床検査成績は Table 12 に示すとおりである。血液所見、肝機能、腎機能を投与前後検討したが、症例3において投与3週間に *granulocytopenia* (WBC 7,000, 顆粒球 54%,  $\rightarrow$ 2,700, 14%) が認められたが、本剤投与中止により改善した。

症例1において投与3日目に GOT 42, GPT 23, Al-P 10.6 と上昇を認めたが、投与を続けていたところ6日目には正常に復したので本剤の影響によるものではないと判定した。

#### IV. 考 察

CTX は新セファロスポリン剤で、従来のセファロスポリン剤に比して抗菌力がすぐれ、抗菌スペクトルが拡大され、 $\beta$ -lactamase に安定なことが特徴とされている。

第27回日本化学療法学会において、本剤に関する研究会の全国研究機関の集計成績が、新薬シンポジウムにおいて報告された。

本剤は、従来のセファロスポリン剤に比して、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Haemophilus*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性桿菌に対しては MIC が小さく、抗菌力が強いことが知られている。われわれも、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* について調べたが、とくに接種菌量の少ない場合に上述の傾向が強いことが認められた。

しかし本剤はグラム陽性菌に対しては、抗菌力は、CEZ より劣り、その傾向は *S. epidermidis* において、われわれの成績でも同様の傾向が認められた。

本剤の吸収、排泄については、CEZ とくらべると、half life の短いことが知られているが、われわれの成績でも half life 64分と短い値を示した。cross over

と比較していないが文献的には、CEZ の血中半減期に比して短いことが認められた。

本剤の尿中への排泄は速く、投与後2時間以内にかんりの量が排泄され、6時間までの排泄は約70%であり、この成績は学会での報告成績にほぼ一致していた。

probenecid を併用した場合には、尿中よりの排泄が抑制され、血中半減期の延長、尿中排泄の遅延が認められ、本剤の排泄は尿管分泌が優位と考えられた。

本剤の尿中への高濃度の移行は、抗菌力のかねあいから、尿路感染症に有利であることを示唆するものである。

臨床成績では、慢性膀胱炎6例に使用したが、6例とも有効で、1日投与量は  $1g \times 2$  であった。

その他、肺炎、亜急性細菌性心内膜炎に各1例ずつ使用したが、いずれも有効であった。

副作用としては、1例に *leukopenia* を認めた以外、他の臨床検査値にも異常を認めなかった。

*leukopenia* をきたした例は本剤投与中止してより改善した。

#### 文 献

- 1) BUCOURT, R.; R. HEYMES, A. LUTZ, L. PENASSE, J. PERRONET & M. L. VELLUZ: Propriété antibiotiques inattendus dans le domaine des céphalosporines. Compte rendu Acad. Sci. Paris, 284, 1847~1849, May 9, 1977
- 2) 第27回日本化学療法学会 新薬シンポジウムⅢ Cefotaxime (HR756)。1979
- 3) NEU, C. H.; N. ASWAPOKKEE, P. ASWAPOKKEE & K. P. FU: HR756, a new cephalosporin active against gram-positive and gram-negative aerobic bacteria. Antimicrob. Agents & Chemoth. 15(2): 273~281, 1979
- 4) BAYER, K. H.; V. D. WIEBELHAUS, H. F. RUSSO, H. M. PECK & S. M. MCKINNEY: 'Benemid'(p-di-n-propylsulfanyl-benzoic acid) -An anticatabolic: its pharmacological properties. Federation Proceedings, 9, 258~259, March, 1950

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME

KIHACHIRO SHIMIZU and TEPPEI KUMADA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

KATSUKO OKUZUMI

Central Clinical Laboratories, Tokyo University Hospital

Basic and clinical studies on cefotaxime were carried out and the following results were obtained :

1) *In vitro* antibacterial activities

Antibacterial activities of cefotaxime were superior to cefazolin against *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Serratia*, and especially with  $10^6$  cells/ml inoculum, its activities were prominent. Against *P. aeruginosa*, its resulting MIC was somewhat inferior to those of the above strains, but superior to that of cefazolin.

## 2) Absorption and excretion

Serum and urine concentrations of cefotaxime were determined in 3 healthy volunteers after 1g intravenous dose. The average serum concentrations were 28  $\mu\text{g/ml}$  within 30 min., 14.4  $\mu\text{g/ml}$  within 1 hr., 4.8  $\mu\text{g/ml}$  within 2 hrs., 1.2  $\mu\text{g/ml}$  within 4 hrs. and 0.17  $\mu\text{g/ml}$  within 6 hrs. Urinary recovery after a 1g intravenous dose was about 70% up to 6 hrs. After administration of both cefotaxime and probenecid, urinary recovery was lower than with cefotaxime alone.

## 3) Clinical responses

We treated six patients with chronic cystitis, one patient with pneumonia and one patient with subacute bacterial endocarditis using 2g (6 cases) and 4g (2 cases) of cefotaxime per day intravenously and the results were good in all cases. No side effect were observed except one case of granulocytopenia.