

Cefotaxime に関する基礎的臨床的検討

小林 芳夫・小沢 幸雄・山上 恵一

慶応義塾大学内科

富岡 一・内田 博・安藤 泰彦

慶応義塾大学中央検査部

新しく開発された cephalosporin 系抗生剤である Cefotaxime の基礎的臨床的検討を行った。

Cefotaxime は Cefazolin, Cefotiam, Cefmetazole のいずれよりも *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力は優れ、また *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* に対しても優れた抗菌力を示した。しかも *Pseudomonas aeruginosa* に対しても Ticarcillin に匹敵する抗菌力を有し、本剤と Dibekacin との併用効果が Ticarcillin と Dibekacin の併用効果より優れている株が多数認められた。

臨床的検討でも、5例の尿路感染症中4例、2例の不明熱患者中1例に有効で臨床面への期待をつなげた。

新しく開発された cephalosporin 系抗生剤である Cefotaxime (HR 756, CTX) は、従来の cephalosporin 剤に比し *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) に対し抗菌力が優れているのみならず、*Serratia marcescens* (*S. marcescens*), *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) に対しても良好な抗菌力を示すとされている¹⁾。

われわれは慶応病院において血中より分離したグラム陰性桿菌に対する本剤の抗菌力を他の cephalosporin 剤, cephamycin 剤および penicillin 剤と比較検討し、また、本剤と aminoglycoside 系抗生剤との *P. aeruginosa* に対する併用効果についても検討した。さらに本剤の臨床的検討も行ったのであわせて報告する。

I. 材料と方法

1. グラム陰性桿菌に対する抗菌力の検討

供試薬剤：Cefotaxime (CTX：ヘキストジャパン、日本ルセル) Cefazolin (CEZ：藤沢薬品工業) Cefotiam (CTM：武田薬品工業)、Cefmetazole (CMZ：三共)、Sulbenicillin (SBPC：武田薬品工業)、Ticarcillin (T-IPC：藤沢薬品工業) の標準品を各社より提供を受けて使用した。

被検菌株：1977年から1978年11月までに慶応病院中央検査部微生物室細菌において血液培養検体から分離、同定した *E. coli* 22株、*K. pneumoniae* 22株、*E. cloacae* 12株、*S. marcescens* 12株、*P. aeruginosa* 23株を使用した。

最小発育阻止濃度 (MIC) は化学療法学会標準法に従い平板倍數稀釈法により行った²⁾。寒天平板の作製には Bacto-heart infusion agar を使用した。接種菌液

は Bacto-heart infusion broth による一昼夜培養菌液の phosphate buffered saline solution (PBS：pH 7.2) Dulbecco (一) による 100倍稀釈菌液を用い、判定は 37℃ 18時間培養後に行った。各薬剤の溶解および濃度調整も PBS を使用した。

2. *P. aeruginosa* に対する aminoglycoside 系抗生剤との併用効果の比較検討

1975年から1978年11月までに慶応病院中央検査部微生物室細菌において、血液培養検体より分離、同定した *P. aeruginosa* 27株を使用し、すでに報告した平板倍數稀釈法で行った³⁾。aminoglycoside 系抗生剤として Dibekacin (DKB：明治製菓) の標準品を使用し、*P. aeruginosa* に対する DKB と CTX の併用効果を DKB と TIPC の併用効果と比較検討した。接種菌液の作製、使用寒天、薬剤の調整、培養時間はすべて MIC の測定法に準じた。

II. 対象症例

1978年慶応病院内科に入院中の7名の患者に CTX を投与した。その内訳は男性3名、女性4名、年齢は21歳から73歳まで、膀胱炎1名、急性腎盂腎炎4名、不明熱2名で、投与量は1日 2g～4g を年齢、症状に応じて投与した。

III. 結果

1. グラム陰性桿菌に対する抗菌力の検討

E. coli, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* に対する CTX の MIC を Table 1～Table 5 に示した。まず *E. coli* に対する CTX の MIC を CEZ, CTM, CMZ と比較して Table 1 に示した。Table 1 に示したように CTX の *E. coli* 22株に対する MIC は 0.00625 μg/ml～0.1 μg/ml に分布

Table 1 Comparative minimum inhibitory concentrations of cefotaxime, cefazolin, cefotiam and cefmetazole for *Escherichia coli* (22 strains)

Antibiotics	No. of strains with indicated MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
CTX	3	5	11	3						
CEZ						1	9	5	5	2
CTM			5	12	4	1				
CMZ					2	6	12	2		

Table 2 Comparative minimum inhibitory concentrations of cefotaxime, cefazolin, cefotiam and cefmetazole for *Klebsiella pneumoniae* (22 strains)

Antibiotics	No. of strains with indicated MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CTX	2	5	10	1	2	2								
CEZ							3	8	3	2	1	1	2	2
CTM				6	4	4	2	3	1	1	1			
CMZ						6	9	4		2	1			

Table 3 Comparative minimum inhibitory concentrations of cefotaxime, sulbenicillin and ticarcillin for *Enterobacter cloacae* (12 strains)

Antibiotics	No. of strains with indicated MIC (μg/ml)															
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	≥1600
CTX	1	3	1	2		1		1		2			1			
SBPC							1	2	4		1		1	1		2
TIPC				1	2	2	2			1		1	1			2

し、そのうち11株に対し、0.05 $\mu\text{g/ml}$ のMICであった。

一方、これら22株に対するCEZのMICは0.39 $\mu\text{g/ml}$ ~ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、CTMのMICは0.05 $\mu\text{g/ml}$ ~ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、CMZのMICは0.2 $\mu\text{g/ml}$ ~ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。すなわちCTXは*E. coli*に対して、これらcephalosporin剤あるいはcephamycin剤よりすぐれた抗菌力であった。

次に*K. pneumoniae* 22株に対するCTXのMICはTable 2に示したように、0.0125 $\mu\text{g/ml}$ ~ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ でそのうち10株に対し0.05 $\mu\text{g/ml}$ のMICであった。これら22株の*K. pneumoniae*に対するCEZのMICは0.78 $\mu\text{g/ml}$ ~ 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、CTMでは0.1 $\mu\text{g/ml}$ ~ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。CMZでは22株中19株に対し0.39 $\mu\text{g/ml}$ ~ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ のMICで残る3株に対するMICは6.25 $\mu\text{g/ml}$ ~ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。すなわちCTXは*E. coli*におけると同様、*K. pneumoniae*に対してもCEZ、CTM、CMZよりすぐれた抗菌力を示した。

*E. cloacae*に対するCTXのMICをSBPC、TIPCのMICとともにTable 3に示した。Table 3に示したようにCTXは12株中7株に対し0.05 $\mu\text{g/ml}$ ~ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、各1株に対し1.56 $\mu\text{g/ml}$ および6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、残る3株中2株に対し25 $\mu\text{g/ml}$ 、1株に対し200 $\mu\text{g/ml}$ のMICであった。SBPCは12株中7株に対し3.13 $\mu\text{g/ml}$ ~ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ のMICであったが、残る5株に対しては50 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICであり、TIPCでも7株に対するMICは0.39 $\mu\text{g/ml}$ ~ 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であったが、残る5株に対しては25 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICでCTXの抗菌力がSBPCあるいはTIPCに比べすぐれていた。

*S. marcescens*に対するMICはTable 4に示したが、SBPC、TIPCでは12株中10株までに800 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示し、残る2株に対するMICもSBPCで12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、TIPCでは3.13 $\mu\text{g/ml}$ ~ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対しCTXは8株に対し0.1 $\mu\text{g/ml}$ ~ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、残る4株にも3.13 $\mu\text{g/ml}$ ~ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ のMICでSBPC、TIPCに比し*E. cloacae*に対するのと同様すぐれた抗菌力を示した。

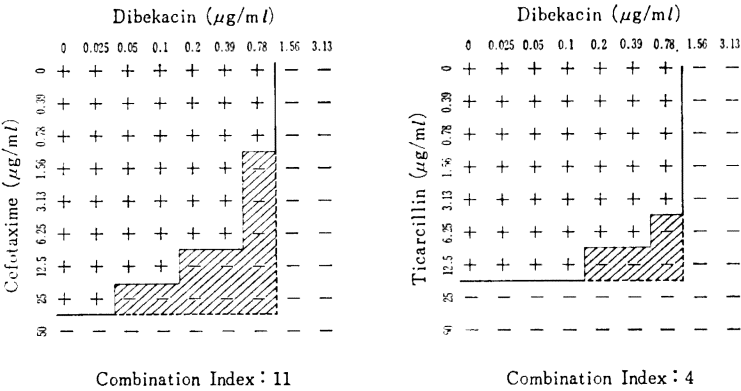
Table 4 Comparative minimum inhibitory concentrations of cefotaxime, sulbenicillin and ticarcillin for *Serratia marcescens* (12 strains)

Antibiotics	No. of strains with indicated MIC ($\mu\text{g/ml}$)										800	≥ 1600
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		
CTX	1	2	4	1		2	1	1				
SBPC								2			1	9
TIPC						1	1				1	9

Table 5 Comparative minimum inhibitory concentrations of cefotaxime, sulbenicillin and ticarcillin for *Pseudomonas aeruginosa* (23 strains)

Antibiotics	No. of strains with indicated MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
	6.25	12.5	25	50	100	200	400
CTX	1	5	8	3	2	2	2
SBPC		2	7	6	3	3	2
TIPC		5	9	2	4	3	

Fig. 1 Combined effects of cefotaxime/ticarcillin and dibekacin for *Pseudomonas aeruginosa*



P. aeruginosa に対する CTX の MIC は Table 5 に示したように 6.25 $\mu\text{g/ml}$ ~400 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。SBPC では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ ~400 $\mu\text{g/ml}$ の、TIPC では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ ~200 $\mu\text{g/ml}$ の MIC をこれら 23 株に対して示し、TIPC とほぼ同様、SBPC よりややすぐれた抗菌力であった。

2. *P. aeruginosa* に対する CTX と DKB および TIPC と DKB の併用効果の比較検討

27株の *P. aeruginosa* を用いて DKB と CTX および TIPC の併用効果を検討した。

Fig. 1 および Fig. 2 に *P. aeruginosa* に対する CTX と DKB および TIPC と DKB の併用効果を示した。Fig. 1 および Fig. 2 に示したように combination index⁴⁾ で比較した場合、CTX と DKB の併用効果が

TIPC と DKB の併用効果に比しすぐれている株と劣っている株が認められた。そこで被検27株全株に対する CTX と DKB および TIPC と DKB の併用効果を combination index で比較し Fig. 3 に示した。Fig. 3 に示したように CTX と DKB の combination index が TIPC と DKB の combination index よりすぐれている株は18株であるのに対し、TIPC と DKB の combination index が優れている株は9株にすぎなかった。

また、combination index が6以上、すなわち明らかな相乗作用を認めた株数についてみると CTX と DKB では19株 (70.4%) であるのに対し、TIPC と DKB では14株 (51.9%) にすぎなかった。すなわち CTX と DKB の併用効果は TIPC と DKB の併用効

Fig. 2 Combined effects of cefotaxime/ticarcillin and dibekacin for *Pseudomonas aeruginosa*

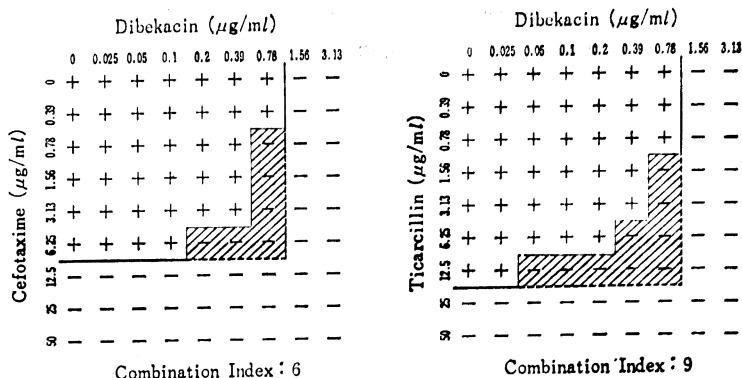
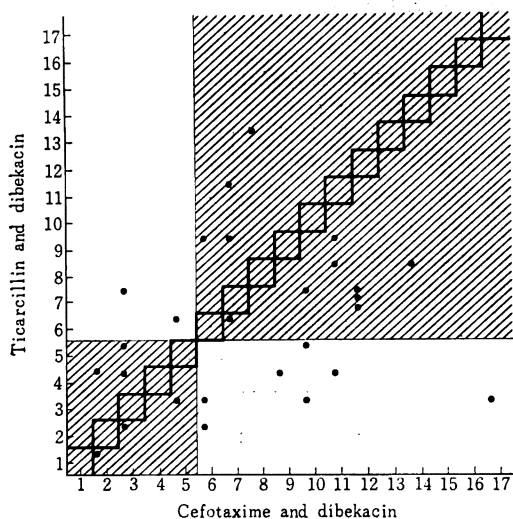


Fig. 3 Comparison of combination index of cefotaxime/ticarcillin and dibekacin for *Pseudomonas aeruginosa*



果に比し優れている傾向を認めた。

3. 臨床効果

Table 6 および Table 7 に投与症例 7 例の年齢、性、疾患名、投与前抗生剤、CTX の投与量、投与期間、検出菌、投与効果、投与前・後の Hb 値、白血球数、血小板数、GOT 値、GPT 値、Al-P 値、BUN 値および creatinine 値を示した。

症例 1 は 63 歳の女性で慢性腎炎にて外来通院加療中下腹部不快感、全身倦怠感、食欲不振を認め、精査目的にて入院、発熱は認めなかったが、尿培養にて *E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* を 10^5 /ml 以上認め、1 回 2g、1 日 2 回、7 日間投与したところ、症状改善、菌消失をみたため有効と判定した。

症例 2 は 54 歳、男性で *E. coli* を尿中より 10^5 /ml 以上検出した急性腎盂腎炎であるが、CTX 1 回 1g、1 日 2 回 5 日間投与により菌消失、解熱、全身状態の改善をみたため有効と判定した。

症例 3 および症例 4 は前投与剤のためか尿中より菌は検出されなかったが、自他覚所見より急性腎盂腎炎と診断、CTX 投与により解熱および症状の消失をみたため有効と判定した。

症例 5 は尿より *E. coli* を 10^5 /ml 以上検出した急性腎盂腎炎であるが CTX 投与後 *S. faecalis* に菌交代現象を認め、いったん解熱後再発熱を認めたためやや有効と判定した。

不明熱 2 例中症例 6 は 21 歳、女性で、本院入院約 4 カ月前より 38°C 前後の発熱を認め、某院にて各種検査施行されたが確定診断不明にて本院入院。入院後各種検査施行しつつ、CTX 1 回 1g、1 日 2 回投与を開始したところ投与 4 日目より完全解熱、以後発熱もみられず軽快退院したため一応有効と判定した。残る症例 7 は CTX 1 回 2g、1 日 2 回投与 14 日間施行するも熱型に大きな変化を認めず無効と判定した。本例では CTX 投与中に嘔気を認めたが、投与中止後消失したため本例に認められた嘔気は本剤による副作用と判定した。

なお Table 7 に示したように CTX 投与によると考えられる検査値の異常は症例 7 を除き認められなかった。本例の GOT 値、GPT 値の変動が本剤投与によるものか否かは断定できないが、本剤投与中止により正常値に復帰していることより本剤の副作用と一応考えた。

IV. 考 察

今回新しく開発された cephalosporin 系抗生剤である CTX の *in vitro* における検討結果から本剤の特徴

Table 6 Cases treated with cefotaxime

No.	Cases	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	antibiotics before treatment	Administration		Causative organisms	Result
							Daily dose (g/day)	Duration (days)		
1	HK	63	F	Acute cystitis	Chronic nephritis	—	2g × 2 i. v.	7	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> →(—)	Good
2	SK	54	M	Acute pyelonephritis	Renal cyst.	NA	1g × 2 d. i.	5	<i>E. coli</i> →(—)	Good
3	HS	73	M	Acute pyelonephritis	—	SPM	1g × 2 i. m.	12	Negative	Good
4	SF	71	F	Acute pyelonephritis	Diabetes mellitus	ABPC CEX	2g × 2 d. i., i. m.	10	Negative	Good
5	SH	68	F	Acute pyelonephritis	Diabetes mellitus	CCL	2g × 2 d. i.	18	<i>E. coli</i> → <i>S. faecalis</i>	Fair
6	MK	21	F	FUO	—	—	1g × 2 i. v.	14	Negative	Good
7	KT	25	M	FUO	—	PCG LM	2g × 2 d. i.	14	Negative	Poor

Table 7 Clinical laboratory findings before and after administration of cefotaxime

No.	Cases	Hb (g/dl)		WBCs (×10 ³ /mm ³)		Platelets (×10 ⁴ /mm ³)		s-GOT (Unit)		s-GPT (Unit)		Al-P (Unit)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	HK	11.9	9.5	4.2	3.8	36.1	31.5	21	21	5	5	1.6	1.3	10.9	13.7	1.2	1.2
2	SK	12.3	12.6	5.5	3.7	25.9	19.3	34	23	29	14	13.8	7.9	15.7	13.8	1.5	1.4
3	HS	14.6	14.3	16.5	7.5	12.5	10.2	38	31	17	23	5.8	4.9	19.9	12.8	2.1	1.4
4	SF	11.7	11.8	13.2	6.0	42.7	24.8	26	18	11	9	3.9	3.8	22.9	25.1	1.1	1.2
5	SH	8.5	9.0	6.1	4.0	34.9	31.8	23	14	6	4	2.4	2.2	20.3	13.3	1.4	1.3
6	MK	11.1	11.9	6.0	4.3	21.4	29.5	16	14	5	6	3.1	3.8	14.4	14.6	1.0	1.0
7	KT	14.3	12.5	24.7	9.6	31.4	28.0	28	531	29	420	9.0	14.4	16.9	15.8	1.0	0.8

を挙げてみると、1) CEZ に比し *E. coli*, *K. pneumoniae* に対する抗菌力が優れている。2) *E. cloacae* あるいは *S. marcescens* に対しても優れた抗菌力を示す。3) *P. aeruginosa* に対しても SBPC, TIPC に匹敵する抗菌力を示す。4) *P. aeruginosa* に対する DKB との併用効果は TIPC と DKB の併用効果より優れている場合が多い。以上の4点である。

CEZ は現在市販されている cephalosporin 剤の中では *E. coli* あるいは *K. pneumoniae* に対し優れた抗菌力を有しているが⁵⁾、本剤は CEZ より優れた抗菌力を示すこと、また今回の検討例では原因菌の明らかな症例は僅か4例に過ぎないが、そのうち3例に有効、残る1例がやや有効と判定されたことは *E. coli* あるいは *K. pneumoniae* 感染症の治療薬剤として本剤もまた期待しうるものと考えられよう。次に *E. cloacae*, *S. marcescens* に対しても SBPC, TIPC に比し優れた抗菌力を

示したことは、今後これらグラム陰性桿菌感染症の新しい治療薬剤として注目すべきであろう。

最後に第3および第4の点にふれてみると、SBPC, CBPC, TIPC は抗 *P. aeruginosa* 性 penicillin 剤として開発された抗生剤であるが、その MIC は今回の検討でも明らかなように 25~100 μg/ml に分布している場合が多く、本菌敗血症においてはこれら penicillin 剤の単独投与では治療効果が期待できず、aminoglycoside 系抗生剤の併用投与が要求される⁶⁾。CTX も *P. aeruginosa* に対する抗菌力は SBPC よりやや優れ、TIPC とほぼ同程度である。従って敗血症の治療にあたっては aminoglycoside 系抗生剤の併用投与が要求されることが予想される。かかる立場から CTX と DKB との *P. aeruginosa* に対する併用効果を TIPC と DKB の併用効果と比較検討したが、TIPC と DKB に比し CTX と DKB の併用効果が優れている株が多く認められた

ことは、本剤が *P. aeruginosa* 治療薬剤として今後臨床的に期待できると考えられよう。

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 (8): 巻頭 1~2
- 3) KOBAYASHI, Y.: Effect of combined use of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa in vitro*. Keio J. Med. 29: 597-600, 1976
- 4) 上田 泰, 松本文夫, 斉藤 篤, 嶋田基五郎, 大森雅久, 小林千鶴子, 柴 孝也, 山路武久, 三枝幹文: Tobramycin に関する臨床的研究。Chemotherapy 23: 956~964, 1975
- 5) 小林芳夫, 富岡 一, 内田 博: 敗血症原因菌の動向。最新医学 34: 1398~1405, 1979
- 6) 富岡 一, 小林芳夫: 血液疾患における敗血症。最新医学 31: 1342~1350, 1976

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFOTAXIME

YOSHIO KOBAYASHI, YUKIO OZAWA and KEIICHI YAMAGAMI
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

SUSUMU TOMIOKA, HIROSHI UCHIDA and YASUHIKO ANDOH
Department of Clinical Microbiology, School of Medicine, Keio University

Cefotaxime (HR 756), a new cephalosporin antibiotic, was studied experimentally and clinically. The following results were obtained:

1. Antibacterial activity

Cefotaxime was more active than cefazolin, cefotiam and cefmetazole against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens*. Its antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa* was almost equal to that of ticarcillin and sulbenicillin.

Combined effects of cefotaxime and dibekacin were superior to that of ticarcillin and dibekacin against *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Clinical results

Cefotaxime was effective in 4 out of 5 cases of urinary tract infections, and in 1 out of 2 cases of FUO.