

Cefotaxime の基礎的・臨床的検討

中川 圭一・渡辺 健太郎・福井 洸

小山 優・中沢 浩亮

東京共済病院内科

横沢 光博

東京共済病院検査科

新しい cephalosporin, Cefotaxime (HR 756, CTX) につき臨床分離の各種グラム陰性桿菌に対する抗菌力を検討し、2例の患者につき本剤投与後の血中濃度、喀痰内濃度を測定し16例の各種感染症に本剤を投与したので、それらの成績についてのべる。

1) Cefotaxime (CTX) のグラム陰性桿菌に対する抗菌力を Cefazolin, Cefmetazole, Cefuroxime, Piperacillin と比較したところ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* に対しては他の抗生剤に比しはるかにすぐれた感受性を示し、*Haemophilus influenzae* に対しては Ampicillin, Cefuroxime, Cefamandole に比し抜群の抗菌力を示した。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては Piperacillin, T-1551, Cefsulodin, Gentamicin よりも劣り、Carbenicillin より若干すぐれた感受性を示した。

2) 2例の患者にそれぞれ2g 静注と2g 点滴で CTX を投与した際の血中濃度および喀痰内濃度を測定した。血清中濃度は2g 静注例では30分後78 µg/ml, 8時間後0.36 µg/ml, 2g 点滴例では点滴終了時の2時間後で90.0 µg/ml, 6時間後で4.0 µg/ml を示し、喀痰内濃度の peak は両例とも ≤ 0.1 µg/ml であった。

3) 臨床治験例は呼吸器感染症 (RTI) 10例, 尿路感染症 (UTI) 3例, 胆道感染症 (BTI) 3例の計16例である。肺炎5例中有効1例, 無効4例であったが、無効例4例中3例は67歳以上で全身状態不良のもの、*Streptococcus faecalis* が起炎菌と思われるものがあり、他の無効の1例はウィルス感染症の可能性があった。慢性気道感染症4例に対しては著効1例, やや有効1例, 無効2例であったが、無効の1例は、*Pseudomonas aeruginosa* による気管支拡張症で他の無効例はアレルギー性の気管支炎であった。また重症の急性気管支炎の1例には著効を呈した。UTI のうち2例は著効, 1例はやや有効, BTI 3例はすべて有効であった。

副作用としては臨床的にも投与前後の諸検査においても異常をみとめなかった。

呼吸器感染症に対する CTX の有効率は低かったが、本剤は有用性のある新しい cephalosporin である。

Cefotaxime (HR 756, CTX) につき若干の基礎的検討を行なうと共に各種感染症16例に本剤を投与したのでそれらの成績についてのべる。

I. Cefotaxime の抗菌力

1. 測定方法：臨床材料より分離したグラム陰性桿菌 (GNR) に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い測定した⁴⁾。接種菌量は over night culture の100倍希釈液 (約 10^6 cells/ml) を用いた。

2. 実験成績：*Escherichia coli* 25株に対する CTX の MIC は Table 1 の1に示すように20株が ≤ 0.2 µg/ml であり、*Klebsiella pneumoniae* に対しては Table 1 の2に示すようにすべて ≤ 0.39 µg/ml であ

り、*Enterobacter cloacae* 25株に対しては Table 1 の3に示すように18株が ≤ 3.13 µg/ml で、*Serratia marcescens* 25株に対しては Table 1 の4に示すように23株が ≤ 6.25 µg/ml であり、*Proteus mirabilis* 25株に対しては Table 1 の5に示すように、すべて ≤ 0.1 µg/ml、*Proteus vulgaris* 20株に対しては Table 1 の6に示すように ≤ 6.25 µg/ml、*Proteus rettgeri* 20株に対しては、Table 1 の7に示すように14株が ≤ 0.012 µg/ml、*Proteus inconstans* B22株に対しては、Table 1 の8に示すようにすべて ≤ 0.2 µg/ml であり、同時に測定した Cefmetazole (CMZ), Piperacillin (PIPC), Cefuroxime (CXM), Cefazolin (CEZ)

Table 1

5. *Proteus mirabilis*Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.01	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
CTX	25	11	11	2	1									
PIPC	25					18	7							
CXM	25						17	7	1					
CMZ	25							14	10	1				
CEZ	25								24		1			

6. *Proteus vulgaris*Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
CTX	20	7	2	1	2	4	4							
PIPC	20		2	1	1	8	3		1	1	3			
CMX	20									1		2	5	12
CMZ	20				16	4								
CEZ	20									1	5	6	8	

7. *Proteus rettgeri*Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
		≤ 0.01	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX	20	14				2	2		1	1						
PIPC	20				3	2	8	1	1	1	1	1	1	1		
CXM	20				10	3		2				1	1	1	2	
CMZ	20					10		2	4		1	2	1			
CEZ	20					4	2			1			3	3	1	6

8. *Proteus inconstans B*Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															
		≤ 0.006	0.012	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX	22	2	2	4	6	5	3										
PIPC	22						1	1	2	14	4						
CXM	22							1	5	3	4	8	1				
CMZ	22							3	11	6	2						
CEZ	22										1		1	3	3	10	4

Table 1

9. *Haemophilus influenzae*Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5
CTX	25	25									
T-1551	25	19	5	1							
CXM	25		1			4	19	1			
CMZ	25					2	1	2	15	4	1
CMD	25				2	5	18				
PIPC	25	13	7	5							
ABPC	25		1	1	14	8	1				

10. *Pseudomonas aeruginosa*Inoculum size : 10^6 cells/ml

Drugs	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
CTX	25						8	12	4	1	
PIPC	25				7	9	7	2			
T-1551	25				6	11	6	2			
CFS	25			8	13	3	1				
GM	25	4	4	3	8	2	1	1			2

に対する感受性は Cefotaxime に比し、かなり劣っていた。

H. influenzae に対する CTX の抗菌力は同時に測定した CMD, ABPC, CXM, CMZ よりもはるかにすぐれ、T-1551, PIPC よりも若干すぐれ、Table 1 の 9 に示すように、すべての株が $0.025 \mu\text{g/ml}$ を示した。

Pseudomonas aeruginosa 25 株に対する CTX の MIC は $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ で、Table 1 の 10 に示すように PIPC, T-1551, CFS, GM より劣り CBPC とほぼ同程度の感受性を示した。

I. 吸収および排泄

2 例の呼吸器感染症において Cefotaxime 投与後の血清中濃度および喀痰内濃度を測定した。

1. 実験方法

1) 喀痰処理法：喀痰を homogenize する方法は次の 2 通りの方法によった。方法 1 は喀痰と等容の 0.4% pancreatin 液を加え、 37°C の恒温槽に $1 \sim 2$ 時間保ちこの間約 5 分毎に振盪し、喀痰が粘稠性を失い溶液となった後遠心沈澱し、その上清につき抗生剤濃度を測定した。方法 2 は stomacher という器具で homogeniza-

tion を行なった。ポリエチレン袋に喀痰と等容の $1/15$ M PBS (pH 7.2) を加え、stomacher にかけると 1 分以内に液化する。これについて抗生剤濃度を測定した。

2) 抗生剤濃度測定：血清および喀痰の Cefotaxime 濃度は paper disc 法で行ない、検定菌として *Micrococcus luteus* ATCC 9341、標準曲線は血清中濃度測定には Moni-trol I で血清を希釈したものを、喀痰内濃度測定に際しては $1/10$ M PBS (pH 7.2) で希釈したものをを用いた。

2) 実験成績：第 1 例 56 歳 男は慢性気管支炎で 1 日の喀痰量 $70 \sim 160$ ml で、その性状は、mucous であった。本例は Table 4 の No. 2 の症例で、本例に CTX 2.0 g を 20 ml の 5% グルコースで溶解し静注した際血清中濃度および喀痰内濃度を測定した。その結果は Table 2 に示すごとく、血清中濃度は 30 分後 $78.0 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 $23.0 \mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 $0.36 \mu\text{g/ml}$ とかなり長時間血中濃度で持続したが、喀痰内には最高 $0.8 \mu\text{g/ml}$ 移行したにすぎなかった。本例の喀痰処理法は pancreatin 法で行なった。

Table 2 Serum and sputum level

56 y. M cefotaxime 2g I. V.

	before	1/2 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	trace	78.0	41.0	23.0	3.9	1.3	0.36
Sputum level ($\mu\text{g/ml}$) (Pancreatin method)	—	—	0.8	0.6	trace	N. D.	N. D.
Volume of sputum (ml)	—	—	4.0	8.0	6.0	8.0	9.0
Quality of sputum	—	—	M	M	M	M	M

Table 3 Serum and sputum level

31 y. F cefotaxime 2g D. I.

	1 h	2 h	4 h	6 h
Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	58.0	90.0	12.5	4.0
Sputum level ($\mu\text{g/ml}$) (Stomacher method)	N. D.	N. D.	0.5	1.0
Volume of sputum (ml)	0.1	0.6	0.2	0.5
Quality of sputum	PM	PM	PM	PM

第2例31歳女は Cystic fibrosis と思われ慢性気管支炎症状を呈する患者で、喀痰の1日量は50ml以下で Table 4 の No. 10 の症例である。本例に CTX 2.0g を生理食塩液 500 ml に溶解し2時間で点滴注入した際の血清中濃度および喀痰内濃度を測定した。その結果は、Table 3 に示すように点滴終了時の2時間後には 90.0 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後では 4.0 $\mu\text{g/ml}$ の血清中濃度を示したが、喀痰内濃度の peak は 1.0 $\mu\text{g/ml}$ にすぎなかった。本例の喀痰処理は stomacher で行なった。

Ⅲ. 臨床成績

本剤投与例は呼吸器感染症 10 例、尿路感染症 3 例、胆道感染症 3 例の計 16 例である。

その成績は Table 4 に示すごとくである。本剤の投与量は1回1~2g、1日2回点滴あるいは静注で投与されたが、1例のみ1回3g 1日2回投与された。

以下各症例の経過の概略と効果判定についてのべる。

症例1 71歳男 右下肺野に陰影があり微熱、少量の喀痰を訴え、白血球増多 10,900、赤沈値 130 mm、CRP 4+、喀痰中細菌は常在菌であった。本例に CTX 1日2g 14日間投与したが、白血球 11,100、赤沈値 123 mm と不変で微熱もとれず無効とした。その後 RFP と

INH を投与したところ漸次改善したが胸部 X 線所見は不変であった。本例の喀痰培養から1回だけ結核菌 1 コロニーが検出された。

症例2 55歳男 入院1月前から咳嗽、喀痰ひどく発熱も 38°C 以上におよび入院した。入院後は喀痰量1日 100 ml 前後、性状は mucous で、喀痰培養では常在菌、白血球 9,800、赤沈値 138 mm、本例に対し CTX 1日2g 6日間、4g を7日間投与したが、白血球数は正常化した、他の臨床症状は不変であったので無効とした。本例はアレルギー性の気管支炎と診断した。

症例3 62歳男 気管支拡張症で発熱、白血球増多はないが、膿性痰が1日 200 ml 以上、喀痰から *Pseudomonas aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae* が検出された。本例には1回3g 1日2回12日間本剤を投与したが無効であった。

症例4 72歳女 咳嗽、喀痰、発熱を主訴として入院、胸部 X-P で右下肺野および左下肺野に肺炎様陰影があり、両側に胸水がみとめられ、喀痰からは *Escherichia coli* が検出された。CTX 1日2g で治療を開始したが解熱傾向がないので Prednin 40 mg を併用するとともに CTX の1日量を 4g とした。CTX を通算

Table 4 Clinical result of cefotaxime

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose	Route of admin.	Dura- tion (day)	Isolated organism	Clinical effect	Bacterial effect
1	S. Y.	71	M	Pneumonia	1g × 2	I. V.	14	normal flora	(-)	—
2	S. S.	55	M	Bronchitis	1g × 2 2g × 2	I. V. I. V.	6 7	normal flora	(-)	—
3	F. A.	62	M	Bronchectasis with infection	3g × 2	D. I.	12	<i>Klebsiella</i> <i>P. aeruginosa</i>	(-)	(-)
4	A. S.	72	F	Pneumonia Pleural effusion	1g × 2 2g × 2	D. I. I. V. D. I. I. V.	12 8	<i>E. coli</i>	(+)	?
5	S. N.	75	M	Pneumonia	2g × 3	D. I. I. V.	3	<i>S. faecalis</i> <i>Enterobacter</i>	(-)	(-)
6	T. C.	67	F	Pneumonia	1g × 2	D. I. I. V.	5	normal flora	(-)	—
7	K. K.	45	M	Acute bronchitis	1g × 2	D. I. I. V.	4	<i>β-haemolyticus</i> <i>Streptococcus</i>	(+)	altered
8	O. K.	23	M	Pneumonia	1g × 2	D. I. I. V.	5	Normal flora	(-)	—
9	T. S.	75	M	Infection with pulmon. emphysema	1g × 2	D. I. I. V.	14	<i>Klebsiella</i>	(±)	(+)
10	Y. N.	31	F	Chronic bronchitis	2g × 2	D. I. I. V.	10	<i>E. coli</i>	(+)	(+)
11	M. A.	28	F	Acute pyelone- phritis	2g × 2	D. I. I. V.	7	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml	(±)	(+)
12	Y. K.	24	F	Acute pyelone- phritis	1g × 2	D. I. I. V.	4	<i>E. coli</i>	(+)	(+)
13	U. H.	53	F	Chronic pyelone- phritis (γ. hydro- nephrosis)	2g × 2	D. I.	17	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	(+)	(+)
14	S. T.	29	F	Acute cholecystitis	1g × 2	I. V.	14	<i>E. coli</i>	(+)	(+)
15	T. K.	81	F	Acute cholecystitis (gall stone)	2g × 2	D. I.	16	<i>P. morgani</i> <i>Klebsiella</i>	(+)	(+)
16	T. Y.	60	F	Cholangitis	1g × 2	D. I.	14	<i>E. coli</i> <i>P. morgani</i>	(+)	(+)

20日間使用したところ胸水も著しく減少し、肺炎陰影も改善したので Prednin を併用したとはいえ本剤も有効と認めた。喀痰中の *Escherichia coli* は一時消失したが、臨床的にはほとんど正常化した時点でもなお陽性であったので、細菌学的効果は不明とした。

症例5 75歳男 発病6日目に発熱、咳嗽、喀痰を主訴として入院、入院前日から入院第2日目までに CEZ 1回 2g、5回計 10g の投与をうけたが無効であったので、入院第2日目に CTX 2g × 2、第3日目 2g × 3、第4日目 2g × 2 投与されたが発熱 39°C 以上、胸部 X 線像は悪化したので、本剤は無効とみとめ、CBPC 1日

5g × 2 に変更し効果をおさめた。喀痰中細菌は *Streptococcus faecalis* が入院日に検出され、入院第7日目には *Streptococcus faecalis* の外 *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella* などが検出されている。

症例6 67歳女 発熱、鼓腸、咳嗽を主訴とした両肺の気管支肺炎であったが、CTX 1日 2g 5日間使用したが臨床的には全く不変であったので本剤は無効とみとめ、CBPC 1日 10g + Prednin 30mg にかえて治療にむかった。喀痰は少なく喀出できず咽頭粘液培養で normal flora であった。

症例7 45歳男 入院4日前から毎日悪寒を伴う39

Table 5 Laboratory findings before and after administration of cefotaxime

Case No.	Blood																Liver function				Renal function								
	RBC($\times 10^4$)				Hb (g/dl)		Ht (%)		W B C		Differential						GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (KA)	BUN	Creatinine								
	b		a		b		a		b		Neutro		Lympho		Mono							t	a	b	a	b			
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b								
1	371	314	10.5	10.1	30.0	30.4	10700	11100	1	0	2	59	53	34	37	5	7	30.6	28.9	10	10	5	4	7.6	8.3	15.2	18.9	0.8	0.8
2	401	418	12.0	11.7	37.4	36.1	9800	7600	1	5	1	82	57	12	32	4	4	43.1	48.0	13	15	11	11	11.7	7.4	15.8	7.6	1.1	0.9
3	439	412	13.5	13.0	42.6	39.8	5500	9700	0	0	0	65	63	27	34	8	2	32.8	34.1	12	16	15	14	4.3	4.5	9.0	9.4	0.6	0.8
4	355	334	12.2	10.7	36.1	31.5	9500	6200	5	2	1	82	62	6	25	6	11	25.4	18.0	14	8	3	2	6.3	6.4	12.2	26.9	1.4	1.0
5	444	469	14.6	14.8	43.1	43.1	15000	14000	0	0	0	93	95	5	5	2	0	23.9	43.1	20	21	5	17	10.9	13.2	22.7	21.5	1.3	1.1
6	382	357	13.0	12.1	37.0	34.6	10400	11100	3	0	0	78	83	14	13	5	3	13.4	16.5	15	14	14	8	7.9	9.2	23.7	12.6	0.8	0.9
7	496	466	15.3	15.3	46.7	43.1	8400	6700	0	1	0	89	60	6	34	5	5	12.6	16.5	19	15	12	12	7.6	6.8	14.1	12.0	1.0	1.0
8	439	456	14.6	14.5	38.5	40.6	6100	7900	3	3	0	65	62	28	29	4	6	17.0	29.7	9	6	6	6	4.2		17.6		1.3	
9	402	406	12.9	13.1	40.4	40.7	9300	5800	10	7	0	56	51	32	38	2	1	19.3	21.8	11	9	9	3	10.1	7.2	14.1	12.5	1.0	1.0
10	512	470	15.7	13.2	46.7	42.0	4000	3700	1	4	1	60	55	38	33	0	8	13.6	18.1	15	19	9	14	5.1	4.4	13.8	17.7	0.8	0.5
11	512	465	15.4	13.8	47.7	34.0	18200	11300	0	3	0	87	75	13	21	0	1	16.4	28.8	17	10	9	9	8.2	7.0	15.0	10.7	1.4	1.0
12	417	364	12.4	10.8	38.4	33.0	14900	6100	1	6	0	69	53	27	34	3	7	26.7	32.1	12	9	13	5	6.6	6.1	14.9	8.0	0.9	0.8
13	399	395	12.1	12.4	33.9	36.3	6000	5600	2	2	0	75	50	20	45	3	3	44.1	25.9	9	31	8	12	6.2	7.0	27.9	14.5	1.3	1.4
14	399	424	13.5	14.0	40.6	41.8	9100	5100	0	0	0	81	67	12	29	7	2	18.1	25.8	11	12	7	4	6.4	6.4	12.4	14.2	0.8	0.8
15	377	391	12.0	12.5	37.2	37.5	9200	4300	0	4	0	68	65	25	26	8	5	18.5	31.1	8	14	4	5	3.3	5.5	9.2	10.8	0.8	0.7
16	400	394	11.7	11.4	40.3	38.2	5300	5000	1	0	1	56	49	39	49	3	1	15.8	17.5	11	8	6	3	7.4	6.2	13.6	10.9	0.8	0.7

b: before a: after

℃前後におよぶ発熱あり、咳嗽、喀痰も多かったが、入院日に CTX 1g 点滴で投与したところ翌日から発熱 37℃ 以下となり、臨床症状も改善したので4日で本剤を中止した。以後順調に経過し治癒した著効例である。

症例 8 23 歳男 第4病日に入院した右下肺野の肺炎で1日量 CTX 2g を使用したが使用5日目の胸部 X 線像で、やや陰影が拡大し、赤沈値も悪化 (19mm→48mm) したので中止し他剤に変更した。判定は無効とした。本例の Mycoplasma CF 抗体は有意の上昇を示さなかったが、寒冷凝集反応は 256 倍まで上昇した。

症例 9 75 歳男 肺炎腫に合併した慢性気道感染症で喀痰中から *Klebsiella* が検出されたので CTX 1日 2g 2週間投与したところ *Klebsiella* は消失したが、臨床症状はやや改善したにすぎなかった。本例の *Klebsiella* に対する CTX の MIC は原液接種で 0.2 µg/ml, 100倍希釈接種で 0.1 µg/ml であった。

症例 10 32 歳女 Cystic fibrosis と思われる症例で慢性気管支炎の病像を呈し、急性増悪をくり返している患者である。今回も発熱、白血球増多、喀痰量増量 (30~50 ml) がみとめられたので、CTX 1日量 2g × 2 投与したところ翌日には解熱、喀痰量も減少、投与3日目には一時喀痰 (-) となり、喀痰中の細菌も投与中陰性となり、11日間で本剤の投与を中止した。本例は臨床的には著効、細菌学的にも有効と判定した。

症例 11 28 歳女 *Escherichia coli* による急性腎盂腎炎で1日量 CTX 2g × 2 投与したところ投与5日目から発熱 37℃ 以下となったが、投与7日目でも白血球 11,300、膿尿は残存したので尿培養は (-) となったが、臨床的にはやや有効、細菌学的には有効とした。

症例 12 24 歳女 *Escherichia coli* による急性腎盂腎炎で CTX 1日 2g 使用で翌日解熱、投与3日目には尿中細菌 (-) となったので本剤投与は5日間で中止。臨床的にも細菌学的にも著効とみとめた。

症例 13 53 歳女 右の水腎症に合併した腎盂腎炎で発熱はなく、腰痛、膿尿、細菌尿 (*Escherichia coli* 10⁶/ml) が主症状であったが CTX 2g 1日 2回投与で3日目には *Escherichia coli* (-) となり、膿尿も正常化した。背部の圧痛が残つたので 17日間で投与した。効果判定は臨床的にも、細菌学的にも著効とした。

症例 14 29 歳女 *Escherichia coli* による急性胆のう炎で CTX 1日 2g 投与により投与4日目から発熱 37℃ 以下となり、右季肋部痛は投与第7日目から圧痛は第11日目から消失し、胆汁中細菌は投与8日目の検査で (-) となった。臨床的にも細菌学的にも本剤が有効であった。

症例 15 81 歳女 胆石を伴う急性胆のう炎で発熱、

右季肋部痛があり、胆汁培養で *Proteus morganii*, *Klebsiella pneumoniae* が検出された。本例に CTX 1日量 4g 投与したところ3日目には解熱、局所症状は投与10日頃から改善したので17日間の投与で中止した。胆汁中細菌は *Klebsiella* のみ消失したが *Proteus morganii* は残存した。臨床的には有効と判定したが、細菌学的にはやや有効とした。

症例 16 60 歳女 胆のう摘出後胆道炎をくり返す患者で、今回は臨床症状としては右季肋部の圧痛程度で大した所見はなかったが、胆汁から *Escherichia coli*, *Proteus morganii* が検出されたので本剤1日 2g 14日間使用したところ、臨床的にはほとんど訴えがなくなったが、胆汁中細菌の *Proteus morganii* は残存した。臨床的には有効、細菌学的にはやや有効とした。

IV. 副作用

本剤投与により発疹などのアレルギー症状その他の臨床症状を呈したものは1例もなく、投与前後における検査所見においても Table 5 にみられるように、ほとんど異常をみとめなかった。軽微な検査値異常をとりあげるならば No. 4 において BUN が 12.2→26.9 と上昇しているが同時に測定した Creatinine には変化はなかった。とりあげるべき変化ともいえない。また No. 13 で GOT が 9→31 と上昇したが、同時に測定した GPT に異常はなく、その後の検査で正常化している。問題にすべきではなからう。

V. 考察

Cefotaxime の GNR に対する抗菌力を CEZ, CXM, CMZ, PIPC と比較したところ *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 属, *Enterobacter*, *Serratia* に対しては他の抗生剤に比しはるかにすぐれた抗菌力を示し *Haemophilus influenzae* に対しては ABPC, CXM, CMD に比しはるかにすぐれ、すべての株が 0.025 µg/ml の MIC を示した。しかし、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては PIPC, T-1551, CFS, GM よりも著しく劣る感受性が示された。これらの成績は NEU ら¹⁾ WISE ら²⁾ の報告と一致するものであり、グラム陽性球菌に対しても CEZ よりは若干弱いとはいえ、かなり感受性があり PC 耐性菌にも有効であることが報告されている²⁾。

吸収、排泄については2例の患者において、血中濃度と喀痰濃度について検査した。2g の静注と 2g 点滴各1例であるが静注では8時間後においても 0.36 µg/ml、点滴では6時間後で 4.0 µg/ml を示し、half life が比較的短い³⁾ 本剤としては比較的高い血中濃度がえられている。喀痰内濃度は 2g 静注あるいは点滴で ≤1.0 µg/ml の低濃度しかえられなかったが、この成績は長崎大

学第2内科の成績³⁾とはほぼ同様である。

またわれわれは尿中排泄、胆汁中排泄については検査しなかったが、尿中排泄は6時間までに50~70%、胆汁中排泄は1.0g点滴で約10 μ g/mlがpeakであることが報告されている³⁾。

これらの基礎的な成績をふまえて、われわれの臨床成績について考察してみよう。

呼吸器感染症10例中5例が肺炎で、そのうち有効1例、無効4例である。無効例について検討してみると、No. 1は白血球増多微熱などの感染症状はあったが軽症かつ慢性で、他のCEPsも使用したが無効であり、抗結核剤により改善したこと、喀痰から1回ではあるが1コロニーの結核菌が検出されたことから結核が主病であったものと考えられるので、本剤が本例に対し無効であってもいたし方ないとも考えられる。

No. 5はCEZ, CTX両剤とも無効であったが *Streptococcus faecalis* が入院日から検出されたので、本菌が起炎菌の可能性もある上、全身状態も良好ではなかったため、本剤が無効であったものと考えられる。

No. 6は鼓腸、高熱を主訴とし、肺陰影のみからすれば軽症肺炎であったが、全身状態不良のためCTXが無効であったと思われる。またCTX 1日量2gでは不足であったかもしれない。

No. 8は、若年者の肺炎で白血球増多がなかったこと、寒冷凝集反応が256倍まで上昇したことからPAPが考えられるので、CTXが本例に対して適正な治療薬ではなかったのかもしれない。

次に肺炎以外の呼吸器感染症5例中2例の無効例について検討してみよう。

No. 2は喘息発作はなかったが、アレルギー性気管支炎ともいふべき症例で、感染症状はあるものの喀痰中細菌はnormal floraであり、他のCEPsも無効であったことから本例に対してもCTXは適正な抗生剤ではなかったものと考えられる。

No. 3は *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* が起炎菌で1日200ml以上におよぶ喀痰を排出する重症例であったので、前記のごとく喀痰内移行が低濃度のCTXでは効果が期待できないのも当然であろう。

以上でCTXの呼吸器感染症に対する無効症例は、各症例ともにそれ相応の理由があり、他のCEPsが有効で本剤が無効という症例はなかったし、open study以後に行なったCTX-CEZ well controlled studyにおいてもほとんどが有効例であることから、今回の臨床治療のRTIに対する有効率が低率だからといってCTXがRTIに対し有用性の低い薬剤とはいえない。しかし、CTXをRTIに投与する際には症例を選択するとともに、投与量、投与方法について考慮する必要がある。また尿路感染症、胆道感染症各3例に対しては大体満足すべき成績をえているので、これらの疾患に対してもCTXは有用性のある薬剤であろう。

また特記すべきことは、われわれの症例においては副作用がきわめて少なかったことであり、本剤のすばらしい抗菌スペクトル、抗菌力と相俟って本剤の高い有用性が期待される。

文 献

- 1) NEU, H. C.; N. ASWAPOKEE, P. ASWAPOKEE & K. P. Fu: HR 756, a new cephalosporin active against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 273~281, 1979
- 2) WISE, R.; T. ROLLASON, M. LOGAN, J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: HR 756, a highly active cephalosporin: Comparison with cefazolin and carbenicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 807~811, 1978
- 3) 第27回日本化学療法学会 新薬シンポジウムⅢ Cefotaxime (HR 756)。1979
- 4) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。 *Chemotherapy* 22 (6): 1126~1128, 1974

LABORATORY AND CLINICAL TRIALS WITH CEFOTAXIME

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE, KO FUKUI,

MASARU KOYAMA and KOSUKE NAKAZAWA

Department of Internal Medicine,

Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Inspection Department,

Tokyo Kyosai Hospital

MIC of cefotaxime (HR 756, CTX), a new cephalosporin preparation, for various clinically isolated gram-negative rod was examined.

The concentrations in blood and in sputum after the administration of cefotaxime were determined with two patients. Cefotaxime was also administered to 16 patients with various infections. The results are described hereunder:

1. MIC of cefotaxime (to be referred to as CTX) for gram-negative rod was compared with those of cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), cefuroxime (CXM), and piperacillin (PIPC). It was observed that cefotaxime showed a sensitivity by far superior to other antibiotics for *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *S. marcescens*. It showed an outstanding MIC in comparison with ampicillin (ABPC), CXM and CMD for *H. influenzae*. However, for *P. aeruginosa*, it was found inferior in sensitivity to PIPC, T-1551, cefsulodin (CFS) and gentamicin (GM) and slightly better than carbenicillin (CBPC).

2. The concentrations in blood and in sputum after intravenous administration and instillation of 2 g each of CTX in two patients were determined: blood concentrations in the cases of 2 g i.v. were 78 $\mu\text{g/ml}$ in 30 minutes and 0.36 $\mu\text{g/ml}$ in 8 hours, and in the cases of 2 g instillation, 90.0 $\mu\text{g/ml}$ in 2 hours after instillation was finished and 4.0 $\mu\text{g/ml}$ in 6 hours. The peak of the concentrations in sputum was ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$ in both cases.

3. 16 cases of clinical trials included 10 cases of respiratory tract infection (to be referred to as RTI), 3 cases of urinary tract infection (to be referred to as UTI), and 3 cases of biliary tract infection (to be referred to as BTI). Among 5 cases of pneumonia, it proved effective in 1 case, poor in 4 cases. In 4 cases of poor, 3 cases were old men of 67 years or more, and not good in general conditions, having *S. faecalis* believably as caused organisms or possibly with viral infection.

Among 4 cases of chronic RTI, it proved effective in 1 case, fair in 1 case and poor in 2 cases: 1 of the poor cases was bronchiectasis due to *P. aeruginosa* and the other was allergic bronchitis. CTX was excellent for 1 serious case of acute bronchitis and it was effective for each 3 case of UTI and BTI.

As for side effects, no abnormalities were observed both clinically and in various inspections before and after administration.

Although the rate to effectiveness of CTX for RTI was low, this preparation is a new useful cephalosporin derivative.