

Cefotaxime の基礎的・臨床的検討

山岡澄夫・山根至二・真下啓明

東京厚生年金病院内科

渡辺誠

東京厚生年金病院薬剤部

急性胆嚢炎の症例に Cefotaxime 2g を点滴静注し、その後の血中濃度の推移と、12時間毎 18回連続投与後の血中濃度の推移を比較検討した。その生物学的半減期は、初回時 1.09時間、最終時は 1.33時間と延長し、最終時の血中濃度は全体的に高かった。この投与期間中に肝および腎機能の悪化はみられなかった。

臨床治験として肺炎 2例、腎盂炎 2例、肝膿瘍 1例、胆道炎 2例の計 7例に施行した。Cefotaxime の 1日投与量は 2~6g、投与期間は 9~20日間で、全例とも 1回 1~2g を 5%ブドウ糖液 250ml に溶解し、1時間で点滴静注した。結果は臨床的有効 5例、無効 2例、細菌学的有効 3例、無効 2例、不明 2例であった。副作用として発疹を 1例、軽度の GOT, GPT 上昇を 1例に認めた。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は、ヘキスト社とルセル社で共同開発された半合成 cephalosporin 剤である。従来の同系統のものに比べ、グラム陰性菌に対する抗菌力がすぐれており、各種 β -lactamase に対して安定で、また腎毒性も少ないと報せられている¹⁾²⁾。53年 12月より 54年 1月まで本剤を内科領域の感染症 7例に投与し、基礎的ならびに臨床的検討を行ったので報告する。

I 連続投与時における血中濃度の検討

本剤の生体内動態について、初回投与時と連続投与後の血中濃度を測定し検討した。

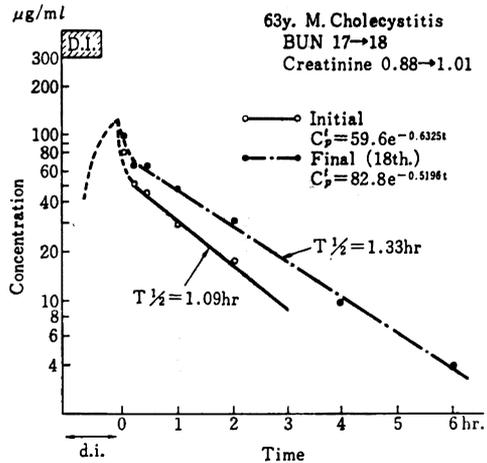
1. 対象および方法

対象は急性胆嚢炎で入院した 63歳の男性である (Case 6)。CTX 2g を 5%ブドウ糖液 250ml に溶解し、約 1時間で点滴静注した。点滴終了後の 5, 15, 30, 60および 120分に採血した。同じ方法で 12時間毎 18回連続投与し (総投与量 36g)、投与終了後 5, 15, 30, 60, 120, 240 および 360分後に採血、直ちに血清を分離し、定量時まで -20°C に保存し、定量は標準菌 *M. luteus* ATCC 9341 標準液 Moni-trol I を使用し standard curve を作成し、カップ法により行った。

2. 成績

得られた血中濃度推移を Fig. 1 に示した。この血中濃度推移を one-compartment open model で解析して得た生物学的半減期 ($T_{1/2}$) は、初回時 1.09時間、最終時 1.33時間で、最終時の血中濃度は初回時に比べ、全体的に高値であった。この間に肝機能の悪化はなく、血清クレアチニン値は 0.88 から 1.01 と軽度上昇していた。

Fig. 1 Serum levels of cefotaxime, initial and final (18th.) administration (2g/12h)



II. 臨床成績

1. 対象および投与方法

Table 1 に示すとおり、肺炎 2例、腎盂腎炎 2例、肝膿瘍 1例、胆道炎 2例の計 7例に、CTX を投与し、臨床効果、副作用について検討した。投与方法は 1回 1~2g を 5%ブドウ糖液 250ml に溶解、1時間で点滴静注し 1日 1~3回投与した。投与期間は 9~20日間で、総投与量は 30~79g であった。起炎菌不明の 2例を除き、起炎菌の消失、減少および臨床症状、検査結果より治療効果を判定した。尿路感染症は UTI 基準によって判定した。

2. 成績

その結果は臨床的有効 5例、無効 2例で細菌学的有効

Table 1 Clinical results with cefotaxime

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Complication or basic disease	Isolated organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	CTX (d. i.)		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
							Daily dose (g)	Duration (days)			
1	74	M	Pneumonia	Lung fibrosis	<i>Serratia Klebsiella</i>	0.39 0.05	2g \times 2	19.5	+	+	Eruption
2	89	M	Pneumonia	Cerebral infarction	<i>S. pneumoniae</i> <i>Citrobacter</i> <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas</i> <i>H. parainfluenzae</i>	0.10 0.20 0.05 6.25 0.10	2g \times 2	12	- *	-	GOT \uparrow GPT \uparrow AL-P \uparrow
3	45	F	Chronic pyelonephritis	Diabetic neurogenic bladder	<i>Serratia</i>	1.56	2g \times 2 2g \times 1	5 12	-	-	GOT \uparrow GPT \uparrow
4	79	F	Acute pyelonephritis	Gastric cancer	<i>E. coli</i>		1g \times 2	15	+	+	-
5	47	M	Sepsis Liver abscess		<i>Klebsiella</i>		2g \times 2 2g \times 3	12.5 5	+	+	-
6	63	M	Cholecystitis	Gall bladder stone	<i>Klebsiella</i>		2g \times 2	9	?	+	-
7	86	M	Cholangitis	Cholangio carcinoma	Unknown		2g \times 2	9.5	?	+	-

* Substituted to *S. aureus*

Table 2 Laboratory findings before and after treatment of cefotaxime

Case No.	RBC ($\times 10^9$)		Hb (g/dl)		GOT (U)		GPT (U)		AL-P (U)		Creatinine(mg/dl)		Proteinuria	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	406	403	12.1	11.6	23	19	13	18	5.4	5.9	1.13	0.96	-	-
2	494	481	14.6	13.5	16	78	7	78	8.1	30.8	1.46	0.93	+	+
3	313	296	8.9	8.5	9	48	4	27	9.0	10.0	1.84	2.02	+	+
4	396	318	10.2	8.0	43	65	25	31	16.8	19.5	0.86	0.98	+	-
5	451	417	14.3	12.8	45	22	80	15	12.2	9.2	0.90	0.85	-	-
6	472	456	14.5	13.2	101	52	87	82	12.1	16.0	0.88	1.01	-	-
7	336	358	9.1	10.1	239	158	79	69	113.1	110.9	0.84	0.81	-	-

B : Before treatment A : After treatment

3例, 無効2例, 不明2例であった。次に症例を示す。

症例1 肺線維症に肺炎を合併した74歳の男性で, 喀痰より *Klebsiella*, *Serratia* がみとめられた。CTX 2gを1時間で点滴静注1日2回20日間投与し, 菌は消失し有効であった。投与終了頃から発疹を認め, 副作用と考えられた。

症例2 89歳の男性で脳硬塞のため入院加療中, 肺炎を合併した。喀痰より *S. pneumoniae*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* などが検出され, 本剤を1日4g, 12日間投与したが解熱せず, 喀痰の *Citrobacter*, *Pseudomonas* の持続と *S. aureus* の菌交代が見られ無効と判定した。投与中 GOT 16→78→51, GPT 7→78→32, Al-P 8.1→30.8→10.6 と一過性に異常値を示したが, 抗不整脈剤による影響とも考えられた。

症例3 糖尿病性麻痺性膀胱に合併した慢性腎盂腎炎で, 持続性に膿尿と細菌尿を認めていたところ, 38°Cに発熱したため, 1日4gを5日間, ついで2gを12日間投与した。投与6日目 *Serratia* 不変, 酵母様真菌出現, 膿尿不変なので無効とした。GOT 9→48, GPT 4→27 と軽度上昇したが, 投与中止により速やかに正常化した。

症例4 79歳の女性で胃癌のため入院中, 留置カテーテルから感染し, *E. coli* による急性腎盂腎炎を併発した。1日2g 5日間投与で膿尿改善, 細菌尿消失し有効であった。臨床検査上の貧血, 肝障害は原疾患によるものと考えられる。

症例5 (Fig. 2) 1ヵ月前より高熱が続き, 他医より紹介で入院した47歳の男性である。連日 40°Cを越す発熱あり, 原因不明のまま解熱剤および Cephalothin (CET), Carbenicillin (CBPC), Gentamicin (GM),

Fig. 2 Case 5 47 y. M. Liver abscess

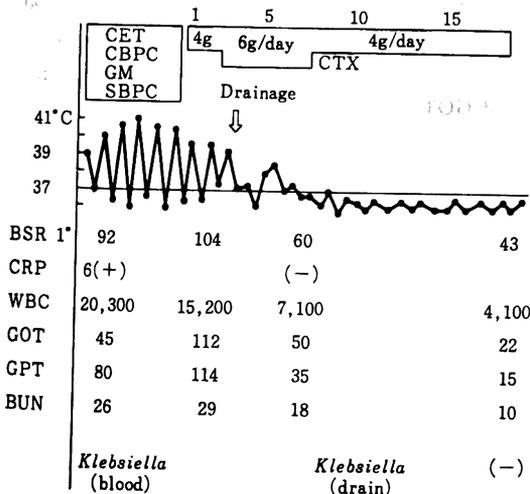
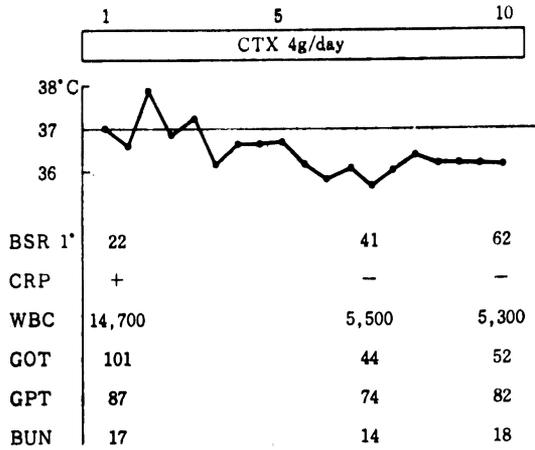


Fig. 3 Case 6 63 y. M. Cholecystitis



Sulbenicillin (SBPC) などを投与したが効果みられず, CTX 1日4gを投与した。動脈血培養より *Klebsiella* が同定され, 胸部レ線上下右横隔膜の挙上および肝シンチで右横隔膜下に欠損像を認めることから, 肝膿瘍と診断し, 外科に転科した。同日開腹し, 肝膿瘍と確診されドレナージを行い, CTX 1回2g 1日3回点滴静注を5日間ついで1日2回を11日間行い中止した。約1ヵ月後には瘻孔閉鎖し完全治癒した。

症例6 (Fig. 3) 急性胆嚢炎と診断された63歳の男性である。入院時白血球数 14,700, CRP 陽性。本剤投与2日目より腹痛は消失した。第6病日胆嚢造影で多数の胆石を認め, 炎症所見消失したので第10病日投与を中止し, 第18病日胆嚢摘出を行った。胆汁からは, *Klebsiella* が検出されたが, 臨床効果は有効と判定した。この症例では初回投与時と最終投与時の血中濃度を測定した (Fig. 1)。

症例7 ERCP 後に胆管炎を合併した胆管癌の症例だが, CTX 4g 点滴静注により臨床的效果を認めた。起炎菌は不明である。

3. 副作用

症例1で投与20日目頃に発疹を生じ, 症例3で GOT GPT の軽度上昇がみられたが, 投与中止により正常化した。症例2でも GOT, GPT, Al-P の上昇をみたが, 本剤との関係は不明である (Table 2)。

III. 考 案

本剤の生体内動態を把握するために, 連続投与後における血中濃度を, 初回投与時のそれと比較した。最終投与時では初回投与時と比べ, 生物学的半減期 (T 1/2) が延長し, 血中濃度が高く観察されたことは, 連続投与において(1)体外排泄率の低下, (2)組織への分布が飽和され血中濃度が上昇した, などが示唆される。本症例は連続投与によって正常範囲内ではあるが, 血清クレアチニン

値の上昇を認め、かつ半減期の延長をみたために LEROY^ら³⁾ による半減期と血清クレアチニン値の関係式

$$T_{1/2} = 0.95 Cr + 0.44$$

に本症例の血清クレアチニン値を代入したところ、その理論的半減期は初回 1.27 時間、最終時 1.39 時間となり、大むね一致した結果が得られた。この成績は血清クレアチニン値による半減期の算出が理論的に可能であることを示すものである。

臨床治験は肺炎 2 例、尿路感染症 2 例、肝胆道系感染症 3 例の計 7 例に行い、臨床的有効 5 例、無効 2 例、細菌学的有効 3 例、無効 2 例、不明 2 例であった。発疹、

肝機能障害をそれぞれ 1 例認めた。

文 献

- 1) HEYEMES, R. *et al.*: Experimental evaluation of HR 756, a new cephalosporin derivative. *Current Chemotherapy*. 2: 823, 1978
- 2) NINANE, G.: Cefotaxime (HR 756) and Nephrotoxicity. *Lancet*. No. 4: 332, 1979
- 3) LEROY, A. *et al.*: The cephalosporin HR 756: Pharmacokinetics in healthy adult volunteers and in patients with chronic renal failure. *Communication au Symposium International de Tiren* 13~14 Mai 1978

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS OF CEFOTAXIME

SUMIO YAMAOKA, YOSHIJI YAMANE and KEIMEI MASHIMO

Department of Internal Medicine, Tokyo koseinenkin Hospital

MAKOTO WATANABE

Department of Pharmacy, Tokyo koseinenkin Hospital

Cefotaxime was administered to patients with acute cholecystitis as an i. v. drip infusion of 1g or 2g, given every 12 hrs until a total of 18 doses had been reached. Changes in serum levels of the drug occurring after the initial and final doses were then compared. Cefotaxime's biological half-life increased from 1.09 hrs following the initial dose to 1.33 hrs following the final dose. Serum levels following the final dose were high overall. No deterioration in either hepatic or renal function was observed throughout the term of administration.

Clinical trials were performed with a total of 7 patients, among whom there were 2 cases of pneumonia, 2 cases of pyelitis, 1 case of hepatic abscess, and 2 cases of cholangitis. The daily dose of cefotaxime administered varied from 2 to 6 g; the term of administration varied from 9 to 20 days. All patients received 2g divided doses of cefotaxime dissolved in 250 ml of 5% glucose solution, which were infused over a 1-hour period. Clinical efficacy was good in 5 cases and poor in 2 cases. Bacteriological efficacy was good in 3 cases, poor in 2 cases, and undetermined in 2 cases. Adverse reactions to cefotaxime consisted of 1 case of rash and 1 case of slightly elevated GOT and GPT.