

Cefotaxime の基礎的・臨床的研究

島田 馨・稲松 孝思・佐藤 京子

東京都養育院付属病院内科

Cefotaxime の *Bacteroides fragilis* に対する抗菌力を sub species level で検討した。MIC 値は接種菌量の影響をうけ、 10^6 CFU と 10^8 CFU で *B. fragilis* ss. *fragilis* で約 8 倍、*B. fragilis* ss. *thetaitaomicron* では約 2 倍の差がみられた。*B. fragilis* ss. *fragilis* 28 株の MIC₅₀ は 10^6 CFU で 3.1 μ g/ml, 10^8 CFU で 25 μ g/ml であり、ss. *thetaitaomicron* 12 株のそれはそれぞれ 25 μ g/ml, 50 μ g/ml であった。*B. fragilis* ss. *vulgatus* 5 株の MIC は 10^6 CFU で 0.8~25 μ g/ml, 10^8 CFU で 0.8~100 μ g/ml に分布していた。

老年者の呼吸器感染 3 例, 尿路感染 1 例, *Serratia* 敗血症 1 例に使用し, 呼吸器感染 1 例で著効, 呼吸器感染 2 例と尿路感染 1 例で有効, *Serratia* 敗血症 1 例はやや有効であった。副作用は認められなかった。

Cefotaxime(HR 756,CTX),Sodium 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoximinoacetamido] cephalosporanate は β -lactamase に安定であり, セファロsporin 耐性の *E. coli*, *Klebsiella* にも有効とされている。さらに *Enterobacter*, *Serratia*, *B. fragilis* に対しても従来のセファロsporin 系薬剤より強い抗菌力をしめすという。今回 Cefotaxime の *B. fragilis* に対する抗菌力を測定し, また *Serratia* の敗血症を含む 5 例についての臨床効果を検討したので, その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1 実験方法

B. fragilis に対する抗菌力, 被検菌は *B. fragilis* ss. *fragilis* 28 株, *B. fragilis* ss. *thetaitaomicron* 12 株, *B. fragilis* ss. *vulgatus* 5 株ですべて当病院における最近の臨床分離株である。同定にはガス chromatography によるブドウ糖発酵最終代謝産物の同定, 胆汁培地での発育, PCG, CL への感受性を測定し, また生化学試験は API 嫌気システムと従来の試験管法をあわせおこなって非定型的反応を呈した株は測定から除外

した。MIC の測定は小酒井を委員長とする日本化学療法学会の嫌気性菌感受性測定法検討委員会で定めた方法に準じた。すなわち被検菌を GAM broth (日水) の 18 時間培養液を菌量 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml に調整し, ミクロプランター (佐久間製作) を用いて薬剤を含有した GAM 寒天に接種, Gas Pak ジャー (BBL) で 24 時間培養後に MIC を判定した。

2 成績

B. fragilis ss. *fragilis*, *B. fragilis* ss. *thetaitaomicron*, *B. fragilis* ss. *vulgatus* の感受性を Table 1 にしめす。MIC 値は接種菌量の影響をうけた。*B. fragilis* ss. *fragilis* の 10^6 cells/ml 接種では MIC₅₀ は 3.1 μ g/ml と 10^8 cells/ml 接種の MIC₅₀ は 25 μ g/ml と 8 倍の差を示し, *B. fragilis* ss. *thetaitaomicron* 10^6 cells/ml 接種時の MIC₅₀ は 25 μ g/ml, 10^8 cells/ml 接種時の MIC₅₀ は 50 μ g/ml であった。また検討株数の少ない *B. fragilis* ss. *vulgatus* でも 10^6 cells/ml 接種より 10^8 cells/ml 接種が高い MIC を示す傾向がうかがわれた。*B. fragilis* ss. *fragilis* と *B. fragilis* ss.

Table 1 Susceptibility of *Bacteroides fragilis* species to cefotaxime

Organism (No. of strains)	Inoculum size (CFU)	MIC (μ g/ml)									
		0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100
<i>B. fragilis</i> ss. <i>fragilis</i> (28)	10^6		1	4	20	1		1	1		
	10^8				1	1	7	9	9		1
<i>B. fragilis</i> ss. <i>thetaitaomicron</i> (12)	10^6				1		1	8	2		
	10^8							2	7	3	
<i>B. fragilis</i> ss. <i>vulgatus</i> (5)	10^6		1		2			2			
	10^8		1				1		1	2	

Table 2 Clinical results with cefotaxime

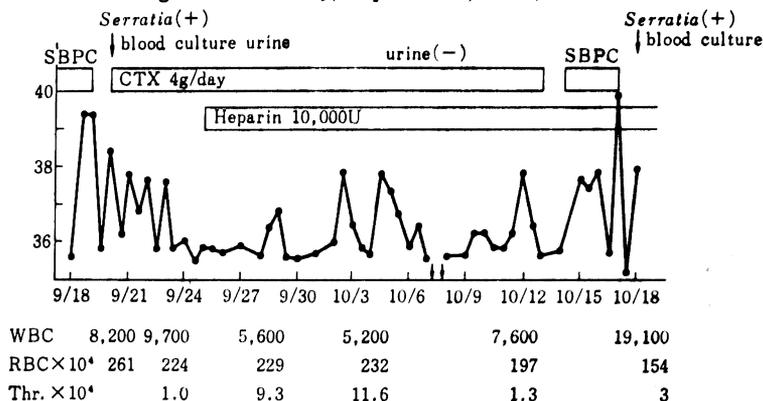
Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Preceding therapy	Dose			Route of administration	Effect		Side effect	Remarks
							Daily dose (g x times)	Duration (days)	Total dose (g)		Clinical	Bacteriological		
(1) G. W.	72	M	Sepsis	CVD UTI	<i>Serratia</i>	SBPC 4~10g x 5 days	2g x 2	23	92	I. V. D.	fair	good (UTI) poor (Sepsis)	-	
(2) T. T.	75	F	UTI	CVD	<i>S. faecalis</i>	ABPC 1g x 7 days NA 2g x 7 days	1g x 2	7	14	I. M.	good	good	-	
(3) Y. A.	94	M	Pneumonia		<i>Klebsiella</i>	None	1g x 2	18	36	I. V.	good	good	-	super infection with <i>S. aureus</i>
(4) S. I.	70	M	Pneumonia	Ca of the lung		CEX 1g x 3 days MINO 200 mg x 9 days	1g x 2	10	20	I. M.	good	good	-	
(5) C. A.	83	F	Chronic bronchitis		<i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i>	None	1g x 2	5	10	I. M.	excellent	good	-	slight elevation of BUN

Table 3 Laboratory findings before and after administration of cefotaxime

Case No.	Hb (g/dl)		RBC (x10 ⁴)		WBC		Platelets (x10 ⁴)		GOT		GPT		AI-P		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
(1) G. W.	7.1	5.7	261	204	8,200	6,100	1.2	3.6	8	2	10	34	20	9				0.5
(2) T. T.	11.6	10.7	383	360	8,100	5,900	21	28	2	9	19	7	30	24	17.8	11.9	0.7	0.7
(3) Y. A.	10.7		314		11,000	4,600	5.5		38		4	28		58				2
(4) S. I.	11.8	10.3	387	332	9,600	8,800	41.4		18	10	8	7	53	43	16	12	0.9	0.8
(5) C. A.	11.6	11.9	402	420	8,700	7,600	30.0	33.3	13	10	5	3	21	31	20.7	29.1	0.8	0.8

B : before A : after

Fig. 1 G. W. 72 y, Sepsis. DIC, CVD, Anemia



thetataomicron では明らかに *B. fragilis* ss. *fragilis* のほうが感受性が高かった (Table 1)。

II. 臨床的検討

対象は70~94歳の高齢者5例で内訳は *Serratia* 敗血症1, 尿路感染1, 慢性気管支炎1, 肺炎2である (Table 2)。

臨床効果判定は経過, 熱型, CRP, 白血球数と尿路感染では尿所見, 呼吸器感染では胸部X線と血液ガスの推移をも参考にした。効果判定は3日以内に臨床症状が改善し始め, 薬剤投与中止時には症状, 検査値とも正常化して再発ないものを excellent, 投与終了時は症状などがほぼ消失したのがのちに再発したものを good, 部分的改善にとどまったもの fair, 無効 poor とした。

症例1. *Serratia* 敗血症, 72歳男子

昭和46年と50年に脳卒中発作があり, 右片麻痺と失語症, 仮性球麻痺, 寝たきりの状態となって嚥下性肺炎を反復するようになった。そのため昭和51年5月気管切開, 10月胃瘻造設, その後も頻りに肺炎, 尿路感染を繰り返し, バルーンカテーテルが留置されていた。昭和53年9月に高熱を發し SBPC 4~10g/日を5日間投与したが無効で, 血液と尿から *Serratia* が検出された。Cefotaxime 1回2gを1日2回2時間かけて点滴したら3日目から解熱し, 投与前に7+のCRPが8日目には3+に低下, 14日後の尿培養では真菌が10³/ml認められたが *Serratia* は陰性で膿尿も軽快した。敗血症発症時血小板, フィブリノーゲン減少, FDP増加があり, DICと診定し, ヘパリンを使用し一時血小板は11万までに回復した。しかし投与開始2週間後頃から時に38°Cを越える発熱をみる日があったので, 23日間でCefotaximeを中止したら再び高熱, 著明な白血球増多を呈し, 血液培養でも *Serratia* が再度培養された。本例はCefotaxime投与中は不十分なからある程度 *Serratia* の全身感染をおさえたものとして fair と

判定された。なおCefotaxime投与中の肝機能, BUN, クレアチニン値に異常なく, 赤血球数が261万から197万と減少したが全身状態が極度に悪かったため, これをCefotaximeに帰すことは出来ないと考えられた (Fig. 1)。

症例2の尿路感染症は脳血管障害の失禁例であるが, カテーテル留置はない。本例はCefotaxime投与後7日目の検査で膿尿消失, 菌陰性化した, 薬剤中止10日後には同じ *S. faecalis* の尿路感染の再発がみられ good と判定した。

症例3は94歳の肺炎例で, 喀痰から *Klebsiella* が培養されている。Cefotaxime投与前の白血球, 11,000 CRP 11+でPO₂ 45 mmHgと低値をしめしたが, 体温は平熱であった。Cefotaxime投与10日目の胸部X線では陰影の大巾な減少をみ, 2週後のPO₂は89 mmHg, CRP 2+, 白血球 5,300と著明な改善をみた。薬剤をTOBに変更したところ胸部陰影が再び増悪し後に死亡したが, 剖検肺より *S. aureus* が培養されている。本例は good と判定された。

症例4は肺癌に合併した気管支肺炎であり, Cefotaxime 10日間の投与で感染症状ほぼ消失して good と判定した例である。

症例5 C. A. 83歳 女子 慢性気管支炎で気道感染を繰り返しPO₂ 38 mmHgに低下し入院した例である。膿性痰より *P. aeruginosa* と *H. influenzae* が常に陽性であったが, 10月中旬頃より呼吸困難増悪し, 1分間100前後の頻脈を呈し, 37.8°Cに発熱した。血沈60分値80。Cefotaxime 1g 1日2回筋注したところ翌日より解熱, 5日目に血沈60分値14, 呼吸困難は消失し脈拍も1分間70台となり臨床的に著効と判定した。なおCefotaxime中止翌日の喀痰培養で *P. aeruginosa* の菌数減少し((卅)→(+))へ, *H. influenzae* は消失していた。Cefotaxime使用前後の臨床検査値をTable 3。

にしめす。症例5でBUNの軽度上昇(20.7→29.1)が認められたが、この例で血清クレアチニン値の上昇はみられなかった。それ以外の検査値異常や過敏症状は認められなかった。

III. 考 察

B. fragilis に対する Cefotaxime の抗菌力は最近 NEU が報告しているが、*B. fragilis* 30株の MIC は 3.1~200 µg/ml に分布し、MIC₅₀ は 25 µg/ml であったという。そして同じ方法を用いて検討した CFX にくらべて4倍程度高い MIC 値であったと報じている¹⁾。彼等の接種菌量は 10⁸ CFU であり、培地、培養時間も著者らの方法と異なり、また subspecies level での検討を行っていないので著者らの成績と対等な条件では比較はできない。しかし *B. fragilis* ss. *fragilis* は著者の 10⁸ CFU 接種でも MIC₅₀ は 3.1 µg/ml で NEU からの全体の成績よりは低く、逆に *B. fragilis* ss. *thetaitaomicron* だけをみると、NEU の *B. fragilis* group よりは高い MIC を示した。*B. fragilis* は ss. *fragilis* にしろ ss. *thetaitaomicron* にしろ Cefotaxime の MIC は接種菌量により大きな影響をうける。Cefotaxime は β-lactamase に安定なので、この接種菌量による MIC の変動は β-lactamase 以外の機構による可能性が推定されるが、その詳細は不明である。

嫌気性菌の感受性測定方法は従来統一された方法がなかったが、日本化学療法学会の標準法が最近確立された。この方法による MIC 値と臨床効果との検討は今後の問題であるので、Cefotaxime の嫌気性菌、ことに *B. fragilis* 感染症での臨床評価は症例の集積が必要である。かつて著者らが検討した CFX の *B. fragilis* ss.

fragilis の MIC₅₀ は 6.3 µg/ml、*B. fragilis* ss. *thetaitaomicron* のそれは 25 µg/ml であったが²⁾、この頃は嫌気性菌 MIC 測定の化学標準法が定まっておらず、CFX は岐阜大の方法に準じて測定したため、今回の成績との比較は困難である。

5例の臨床検討では著効1、有効3、やや有効1と優れた成績をしめたが、有効以上の4例は呼吸器感染3、尿路感染1であり、やや有効の1例は *Serratia* の全身感染であった。この例は脳血管障害、反復する嚥下性肺炎、気管切開、胃瘻設置、膀胱カテーテル留置状態が数年にわたって続き、その間種々の抗生物質が投与されたが、遂に *Serratia* による尿路感染、敗血症をおこしたものである。老人の *Serratia* 敗血症は死戦期に成立する例が多く、文字通り終末感染の色彩が強い³⁾。このような悪条件下の宿主の終末感染に一時的にもせよ臨床効果をあげ得たことは一応評価してよいが、末期の *Serratia* 感染症は抗菌力の強さのみでは解決できぬ問題をかかえていることを改めて示唆した例と言える。

文 献

- 1) NEU, H.C.; 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) 島田馨, 稲松孝思, 佐藤京子: *Bacteroides fragilis* 感染症に対する Metronidazole の基礎的臨床的研究. Jap. J. Antibiot. 32: 191~194, 1979
- 3) 島田馨: 第20回日本医学会総会シンポジウム 細菌感染症の化学療法, 敗血症の化学療法, 敗血症. 1979

EVALUATION OF CEFOTAXIME IN AGED PATIENTS

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU and KYOKO SATO

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan
Geriatric Hospital

The activity of cefotaxime(HR756,CTX)Sodium 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoximinoacetamido] cephalosporinate was investigated against 28 *Bacteroides* ss. *fragilis*, 12 *Bacteroides fragillis* ss. *thetaitaomicron* 5 *Bacteroides fragilis* ss. *vulgatus*.

Inoculum size did have an effect on MICs for strains tested. There were two to eight fold differences between the cefotaxime MIC at 10⁸ and 10⁶ CFU. MIC₅₀ of *B. fragilis* ss. *fragilis* was 3.1 µg/ml at 10⁶, and 25 µg/ml at 10⁸ CFU.

MIC₅₀ of *B. fragilis* ss. *thetaitaomicron* was 25 µg/ml and 50 µg/ml, respectively. MIC of *B. fragilis* ss. *vulgatus* ranged from 0.8~100 µg/ml. Three patients with respiratory infections, one patient with urinary infection and another patient with *Serratia* septicemia were evaluated for cefotaxime. All but the patient with *Serratia* septicemia responded satisfactorily. Fair response was observed in the patient with *Serratia* septicemia.