

Cefotaxime の内科領域における治療経験

進藤 邦彦・伊藤 章・福島 孝吉

横浜市立大学医学部第一内科

神 永 陽一郎

横浜市立大学医学部中央検査室

Cefotaxime を臨床的に内科領域感染症に用いて、次の結論が得られた。

- 1) 臨床分離株については、*E. coli*、*Klebsiella* とともに Cefazolin に比しはるかにすぐれた感受性を示した。
- 2) 臨床的には呼吸器感染症 6 例、尿路感染症 3 例、不明熱 2 例、SBE 1 例、胆道感染症 1 例、計 13 例に用いて著効 1 例、有効 5 例で、有効率 46.2% であった。
- 3) 副作用として、特記すべきものはなく、臨床検査値の異常は 1 例に GOT、GPT の軽度上昇のみられた。

以上の結果から Cefotaxime は重篤な副作用もなく内科領域感染症に有効な化学療法剤になり得ると思われる。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は、1976 年ドイツ・ヘキスト社とフランス・ルセル社の共同で開発された新しい半合成セファロスポリンで、広範囲の抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性菌に対しては Cefazolin (CEZ) と同等、グラム陰性菌に対しては、CEZ の 10~100 倍の抗菌力があるといわれている。とくに従来のセファロスポリン系抗生剤が無効の indole 陽性 *Proteus*、*Serratia* および *Enterobacter*、さらには緑膿菌に対しても強い抗菌力を有し、 β -lactamase に安定性が高いため既存のセファロスポリン耐性菌にも強い抗菌力を示しているといわれている¹⁾²⁾³⁾。今回本剤を臨床的に用いる機会を得たので内科領域各種感染症に昭和 53 年 5 月から 54 年 1 月まで投与し、その臨床成績、副作用、臨床検査値への影響について検討するとともに、臨床分離株の各種抗生剤についての MIC も検討した。

I. 研究方法

1. 試験管内抗菌力

臨床分離の *E. coli*, 21 株, *S. marcescens* 20 株, *K. pneumoniae* 19 株, *E. cloacae* 20 株, *P. aeruginosa* 20 株について化学療法学会法により MIC (minimal inhibitory concentration) を測定した。接種菌量は 10^8 /ml で、CTX の他に CEZ, T-1551, SN-107, についても MIC を測定した。

2. 臨床的検討

当内科入院中の各種感染症患者 13 名に本剤を投与し、治療効果、細菌学的効果、副作用についても検査した。さらに可能な限り、本剤投与前後の GOT, GPT, Al-P, BUN, 血清 creatinine についても検査した。

3) 判定基準

臨床効果判定基準としては、発熱、白血球数、好中球百分率、CRP、血沈、尿所見、咳嗽喀痰量、胸部レ線上の陰影の消失および自覚症状、細菌学的効果を参考として、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階にて判定した。

II. 成績

1. 試験管内抗菌力

本剤は *E. coli*, *Klebsiella* には全株 0.39 μ g/ml 以下の MIC を示し、T-1551 に対しては *E. coli*, *Klebsiella* とともに 25 μ g/ml 以下、CEZ の 3.13 μ g/ml 以上と比べるとはるかに良好な感受性を示している。*Serratia* に対しても T-1551 より 2~3 段階すぐれており、*Pseudomonas* に対しては逆に T-1551 のほうが CTX より 1~2 段階すぐれている。*Enterobacter* に対しては、ほぼ同程度である (Table 1)。

2. 臨床的検討 (Table 2)

a) 対象症例

肺膿瘍 1 例、不明熱 2 例、亜急性細菌性心内膜炎 1 例、肺炎 2 例 (うち 1 例は Sepsis に合併したもの)、気管支拡張症 2 例、急性腎盂腎炎 3 例、胆道感染症 1 例、慢性気管支炎 1 例、計 13 例に本剤を投与した。内訳は男 5 例、女 8 例で 32 歳から 73 歳までにおよんでいる。

b) 基礎疾患

尿路感染症では 3 例中 2 例、呼吸器感染症では 6 例中 3 例に、胆道感染症 1 例中 1 例に、それぞれ重篤な基礎疾患を有しており、全体で 6 例 (46%) が基礎疾患を有している。

Table 1 Distribution of sensitivity of clinically isolated gram-negative bacilli to cefotaxime and other antibiotics (Inoculum size 10^8 /ml)

<i>E. coli</i>											
Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200	
CTX	21										21
CEZ				13	2	1	3			2	21
T-1551	7	4	6	1	1	1	1				21
SN-107				5	11	3	1	1			21

<i>K. pneumoniae</i>											
Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200	
CTX	19										19
CEZ				6	6	2	4		1		19
T-1551	6	1	5	2	3	1	1				19
SN-107		1		13	4	1					19

<i>S. marcescens</i>											
Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200	
CTX	7	2	1	1		3	3	3			20
CEZ										20	20
T-1551			1	4	4	2	1	1	1	6	20
SN-107								2	6	12	20

<i>P. aeruginosa</i>											
Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200	
CTX						2	6	7	4	1	20
CEZ										20	20
T-1551				1	8	6	1	3		1	20
SN-107										20	20

<i>E. cloacae</i>											
Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200	
CTX	9			1			1		2	7	20
CEZ										20	20
T-1551	2	6		2	1			1	3	5	20
SN-107					1	3	3	2	2	9	20

c) 投与量および投与回数

1回2gを1日2回, 1日量4g点滴静注が5例, 1回1g1日3回, 1日量3g点滴静注が1例, 1回1gを1日2回, 1日量2g静注が3例, 点滴静注が2例, 1日1回1g筋注が2例である。

d) 検出菌

尿路感染症で1例に *C. albicans* A を検出している。呼吸器感染症で4例に喀痰中菌を検出しており *P. aeruginosa* 他が3例に, 他の1例は *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans* がいずれも喀痰から検出されている。また, 敗血症1例では血液中より *E. coli* を検出している。他の8例は菌検索は行われていない。

e) 細菌学的効果

菌の検出例は重篤な基礎疾患を有していたため繰り返し検体を得ることができず, CTX 投与により菌が陰性化したかどうかは不明である。

f) 臨床効果

疾患別では, 呼吸器感染症6例中著効1例, 有効3例やや有効1例, 無効1例, 有効率6例中4例, 66.7%である。

尿路感染症3例中1例有効, やや有効1例, 判定不能1例である。その他不明熱2例にはいずれも無効, 亜急性細菌性心内膜炎1例に有効, 胆道感染症1例にやや有効である。

全体として13例中著効1例, 有効5例, やや有効3例無効3例, 判定不能1例で, 有効率13例中6例で46.2%である。

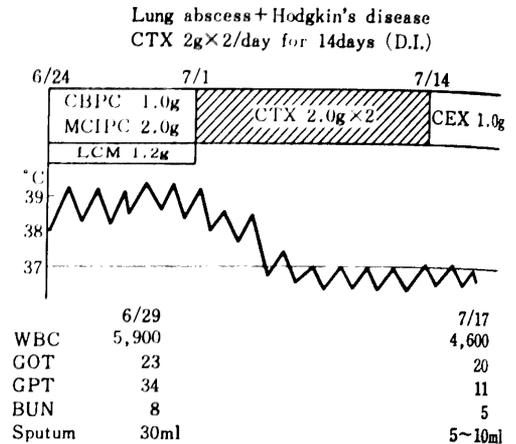
g) 副作用

自覚症状では特記すべき副作用はなかった。臨床検査値では, 投与前および投与後に, 可能な限り GOT, GPT, Al-P, BUN, creatinine 値を調べ, 本剤による異常値の有無を検討した。正常値は, 当大学病院では GOT 10-28 国際単位, GPT 3-24 国際単位, Al-P 24-88 国際単位, BUN 6~18 mg/dl, creatinine 0.8~1.5 mg/dl である。

13例中1例のみに GOT, GPT の上昇をみた。すなわち, GOT は投与前 (7月4日) 95, 投与中 (7月10日) 89, 投与後 (7月17日) 190, GPT は投与前 (7月4日) 63, 投与中 (7月10日) 60, 投与後 (7月17日) 122 であった。この間7月7日から14日まで1日4gを全量で28g投与した。この症例は投与前から軽度の transaminase の上昇があり, CTX によるものであったかどうか, その後の経過を観察できなかったため断定はできない。他の12症例では検査値上の特記すべき副作用は認められなかった (Table 3)。

h) 症例

Fig. Case 1 T. S. 34 y M



症例 1. T. S. 34 歳, 男子, 診断は肺膿瘍で基礎疾患としてホジキン氏病がある。昭和53年2月中旬より発熱, 咳, 痰が出現, さらに胸痛も出現してきたため, 3月25日入院, 胸部 X-P 上, 左中下肺野に巨大な空洞が認められ, 空洞内に鏡面像も認められたため肺膿瘍として治療を開始した。CTX の投与法は1日4g, 朝夕2gずつ, 2gを500mlの5%ブドウ糖に溶解し点滴, 14日間継続, 総量56g投与した。投与開始より3日目より平熱にもどり, 頭痛, 倦怠感も消失, 白血球数は投与前5,900, 投与後4,600と変化をみないが, 白血球分画で投与前 Stab. 9 が投与後2と核の左方移動も改善した。CRP も6+から2+~±となり臨床的に著効と判定した (Fig. 1)。

III. 考 案

CTX は, グラム陽性・陰性菌に広範な抗菌作用を示し, グラム陽性菌に対しては CEZ とほぼ同等, グラム陰性菌に対しては CEZ の10~100倍の抗菌力を有する。従来のセファロsporin系抗生物質が無効あるいは作用の弱い indole 陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter* などに対して強い抗菌力を有するといわれ, 緑膿菌に対してもかなり強い抗菌力を有している⁹⁾。われわれの分離菌種に対する MIC 結果では, グラム陰性菌を例にとると, Table 1 に示すように CTX は *E. coli* 21株, *K. pneumoniae* 19株検索し全株0.39 µg/ml 以下の MIC を示したのに対し, CEZ が全株とも3.13 µg/ml 以上の MIC を示しているのと比較すると非常に良好な感受性を示しているといえる。次に従来のセファロsporin系抗生物質が無効または作用の弱いといわれる菌種のうち *S. marcescens* と *E. cloacae* のわれわれの分離株に対する MIC 結果では, Table 1 に示すように CTX は, *S. marcescens* 20株検索し7株0.39 µg/ml

Table 2 Clinical results of cefotaxime

No.	Case	Sex	Age	Disease	Dosage			Clinical effect	Side effect	Organism
					g/day	Duration	Total (g)			
1	T. S.	M	34	Lung abscess	4 D. I.	14	56	+	-	
2	T. K.	M	69	Unknown fever	4 D. I.	7	28	-	GOT, GPT ↑	
3	N. K.	M	35	Subacute bacterial endocarditis	4 D. I.	11	44	+	-	
4	S. K.	F	67	Pneumonia AML	2 D. I.	20	40	+	-	<i>Pseudomonas</i> sp. (Sputum)
5	K. S.	M	59	Bronchiectasis	1 I. M.	8	8	+	-	<i>Pseudomonas</i> sp. (Sputum)
6	T. K.	F	73	Bronchiectasis	1 I. M.	3	3	+	-	
7	Y. K.	F	48	Unknown fever	2 I. V.	3	6	-	-	
8	S. W.	F	66	Sepsis Pneumonia	3 D. I.	5	15	-	-	<i>E. coli</i> (Blood) <i>Pseudomonas</i> sp. (Sputum)
9	K. F.	F	38	Acute pyelonephritis	2 D. I.	6	12	±	-	
10	S. M.	M	45	Biliary tract infection (Acute pancreatitis)	4 D. I.	11	44	±	-	
11	T. K.	F	32	Acute pyelonephritis (Stomach cancer)	2 I. V.	7	14	+	-	
12	M. S.	F	67	Acute pyelonephritis (Uterine cancer)	2 I. V.	4	8	-	-	<i>C. albicans</i> A (Urine)
13	T. F.	F	61	Chronic bronchitis (Lung tbc)	4 D. I.	15	60	±	-	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>C. albicans</i> (Sputum)

Table 3 Laboratory findings

No	Sex Age	RBC ($\times 10^3$ / mm ³)	Hb (mg/dl)	Ht (%)	Plat- lets ($\times 10^3$)	WBC ($\times 10^3$ / mm ³)	Differential (%)			Total bilirubin (mg/dl)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	AL-P (U/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Coombs' test	CRP		
							Seg.	Eosino.	Baso.									Lympho.	Mono.
1	M	384	10.7	32.0	289	5.9	9	53	1	0	33	4	0.6	23	34	201	8	0.8	6+
	A	364	10.2	30.4	4.6									20	11	114	5	0.9	
2	F	418	12.6	37.7		16.8	2	79.5	2	0	16.5	0		95	63	116	22		
	A	313	9.4	27.9	14.0	14.0	7	80	2	0	10	1		190	122	(36)	(20)		
3	M	376	11.0	31.7	265	5.7	16	58	0	2	20	3	0.9	34	18	62	13	1.3	3+
	A	394	11.6	33.4	325	6.3								(20)	(13)		(11)	(1.2)	
4	F	388	13.2	38.4	89	1.8	22	48	1	1	25	3	3.0	132	99	270	13.5	0.5	4+
	A	345	11.7	34.4	29	1.6	3	59	2	0	35	1		20	38	75	(15)	(0.7)	
5	M	470	14.2	41.6	139	4.7	4	60	2	1	30	3		23	14	66	11	1.0	
	A																		
6	F	370	11.2	32.4	309	7.0	0	61	5	2	31	1		25	13	90	8	0.7	
	A																		
7	F	302	10.6	30.7	142	15.9	0	90	0	0	5	5	3.0	84	58	420	12	0.9	
	A																64	8.7	
8	F	353	10.7	30.4	139	7.1	6	83	1	0	8	2		25	11	199	69	1.7	6+
	A	352	10.6	30.7	78	8.3	6	86	1	0	5	2		(49)	(19)		43	(2.3)	
9	F	365	11.0	31.6	360	9.7	4	61	1	0	22	12		19	17		12	0.6	5+
	A	372	11.2	32.1	406	5.6											9	0.6	
10	M	318	11.4	32.9	188	14.9	14	81	0	0	2	2	2.6	143	101	238	34	6.8	4+
	A	284	10.6	30.2	375	8.0	2	75	1	2	18	2	4.4	93	61	151	27	1.0	
11	F	368	12.6	36.6	86	1.6	4	40	4	0	32	24		114	157		12		
	A	357	11.9	35.5	162	3.4	6	74	0	0	18	2		36	28	93	21	0.7	
12	F	399	11.5	34	316	7.1	3	83	0	1	12	1		47	37		11	0.7	
	A	388	11.3	32.3	(284)	12.9	(4)	(72)	(2)	(0)	(21)	(1)		23	19		22	0.6	
13	F	412	12.3	36.5	256	8.0	3	72	0	4	17	3		20	15		21	0.6	
	A													72	73			0.7	

/ml 以下の MIC を示し、他の株も 2 株が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、1 株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、1 株が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、3 株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、3 株が 25 $\mu\text{g/ml}$ 、3 株が 50 $\mu\text{g/ml}$ 、とそれぞれ MIC 値を示したのに対し、CEZ に対しては 20 株全株感受性がなかった。*E. cloacae* では、CEZ に 20 株全株感受性がなかったのに対し、CTX では、9 株が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、1 株に 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、1 株 25 $\mu\text{g/ml}$ 、2 株 100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、他の 7 株は感受性がなかった。以上から、*S. marcescens*、*E. cloacae* とともに、CEZ は感受性がないにもかかわらず、CTX はすぐれた抗菌力を有することが明らかであった。*P. aeruginosa* の分離株についても CTX の MIC を測定したが、CEZ に対する感受性が Table 1 に示すようにまったくないにもかかわらず、CTX には 2 株に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、6 株に 25 $\mu\text{g/ml}$ 、7 株に 50 $\mu\text{g/ml}$ 、4 株に 100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、残りの 1 株は感受性を示さず、*P. aeruginosa* に対しても、一応良好な感受性を示していた。以上のような *in vitro* での細菌学的効果は、必ずしもそのまま臨床効果を示さず、宿主側の条件によって、必ずしも一致するとはいえない。菌を検出し得た症例の中で喀痰中に *P. aeruginosa* 他を検出した 2 症例で、喀痰量の減少をみ、自覚症状の改善から有効と判定した 2 症例のあることは、*in vitro* での細菌学的効果の裏づけといえる。一方、敗血症に肺炎を合併した 1 症例で、血液中に *E. coli* を検出し、喀痰中 *P. aeruginosa* を検出しているにもかかわらず無効であったのは、基礎疾患に敗血症という重篤な疾患を有して、基礎疾患のない症例に比し、宿主側の抵抗力の低下が無効となった大きな理由の一つと考えられる。

臨床効果については、われわれの成績では、全体としては、13 例中著効 1 例、有効 5 例、やや有効 3 例、無効 3 例、判定不能 1 例で、有効率 13 例中 6 例で 46.2% である。全体としての有効率が 46.2% と比較的低い値なのは、基礎疾患の重篤度に左右されたためを考慮しなけ

ればならないであろう。疾患別による有効率を考察するには症例が少なく、さらに症例を増して考察しなければならないと思われる。臨床検査値の異常は 1 例にみられた。すなわち症例 2 に投与前 GOT 95, GPT 63 であった値が、投与中 GOT 89, GPT 60, 投与直後 GOT 190, GPT 122 であった。これ以後の値の経過を追っていないので、本剤によるものとは断定できない。本剤によるものであれば、投与中から異常値を示してもよいと考えられることと、投与前からすでに軽度の肝機能異常があったことを考え合わせると、前述のように本剤によると断定できないが、今後注意を要する点であろう。自覚症状の点での副作用は全症例にみられなかった。

従来のセファロスポリン系薬剤より、抗菌力の点で非常にすぐれており、副作用の点でも 1 例に transaminase の軽度の上昇をみただけで、これもその経過から本剤によるものと断定できないものであり、腎障害を含めて³⁾その他の副作用もまったくなく、使いやすいすぐれた抗生剤といえる。

本文中の要旨は HR 756 研究会および第 27 回化学療法学会総会、新薬シンポジウム III Cefotaxime(HR 756) において発表した。

文 献

- 1) 第 27 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム III Cefotaxime(HR 756)。1979
- 2) CHABBERT, Y.A. & A.J. LUTZ: HR 756, the *syn*-isomer of a new methoxyimino cephalosporin with unusual antibacterial activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14(5): 749-754, 1978
- 3) HEYMES, R.; A. LUTS & E. SCHRINNER: Experimental evaluation of HR 756, a new cephalosporin derivative. *Current Chemotherapy, proceedings of 10th International Congress of Chemotherapy.* 823-824, 1978
- 4) NINANE, G.; Cefotaxime(HR756) and nephrotoxicity, *Lancet*(8111), 332, Feb. 10, 1979

CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME IN INTERNAL MEDICINE

KUNIHICO SHINDO AKIRA ITO and KOKICHI FUKUSHIMA

The First Department of Internal Medicine,
Yokohama City University School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA

Clinical Laboratories of Yokohama City University

Cefotaxime (HR 756, CTX) was administered clinically to the patients with various infections, and favorable results were obtained as follows:

- 1) Cefotaxime showed a stronger antibacterial activity than CEZ against clinical isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae*.
- 2) Cefotaxime was employed clinically in a total of 13 cases, which consisted of 6 cases of respiratory tract infection, 3 cases of urinary tract infection, 2 cases of fever of unknown origin, 1 case of subacute bacterial endocarditis, and 1 case of biliary tract infection. The therapeutic effect was excellent in 1 case and good in 5 cases. The efficacy rate was 46.2%.
- 3) No side effects were observed in this series except that a slight elevation of transaminase occurred in one case.

From these results, cefotaxime may be expected to be a valuable drug in the treatment of infections in internal medicine.