

Cefotaxime の体内動態および臨床成績

薄田 芳丸・関根 理・青木 信樹・清水 武昭
若林 伸人・林 静一・渡辺 京子

信楽園病院

重栖 幹夫・笠井 一弘

ヘキストジャパン 総合開発研究所

1) 種々の腎機能低下患者 10 名 (クレアチニン・クリアランスが $0 \sim 77 \text{ ml/min/1.48 m}^2$) に Cefotaxime 1,000 mg を 1 回静注し、24 時間後まで経時的に採血、採尿し、生物学的な方法ならびに高速液体クロマトグラフィーを用いて薬剤濃度を測定した。腎機能低下が高度になるにしたがい Cefotaxime の血中濃度はより高い濃度が持続し、半減期は延長し、Desacetylcefotaxime の血中濃度も長時間高い濃度が持続した。

Cefotaxime と Desacetylcefotaxime の血中濃度は血液透析により低下した。

Cefotaxime の尿中排泄は腎機能低下が高度になるにしたがい長時間続いたが、排泄量は減少した。

② Desacetylcefotaxime の尿中排泄は腎機能低下が高度になると長時間にわたる排泄が続き、排泄量も多くなったが、クレアチニン・クリアランス $20 \text{ ml/min/1.48 m}^2$ 以下の高度低下になると 24 時間以内では排泄されきれず、排泄量は減少した。

2) 呼吸器感染症 11 例、尿路感染症 2 例に Cefotaxime を 1 日 $1.5 \sim 4.0 \text{ g}$ 、4～20 日間、総量にして $6 \sim 60 \text{ g}$ を使用した。3 例は本剤の適応でないと考えられたので効果判定から除外し、残り 10 例の治療効果は著効 4 例、有効 5 例、無効 1 例であった。本剤によると考えられる重大な副作用はみとめられなかった。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は西ドイツヘキスト社とフランスセルセル社で共同開発された新しい注射用セファロスポリン系抗生物質である。本剤は従来のセファロスポリン系抗生物質と同様に広範囲抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性桿菌にすぐれた抗菌力を示し、その作用は殺菌的であり、各種 β -lactamase に対し安定であるといわれている^{1,2)}。

私達は種々の腎機能低下患者で Cefotaxime 投与後の血中、尿中における Cefotaxime およびその代謝物である Desacetylcefotaxime の濃度推移を調べ、腎機能低下患者における本剤の使用法を検討した。

呼吸器感染症、尿路感染症など 13 例に本剤を使用し、臨床効果、副作用などを検討した。

I. 腎機能低下患者における血中、尿中濃度

1. 対象

Table 1 に示したように、患者 1 は 34 歳、男性、内因性クレアチニン・クリアランス (Ccr, ml/min/1.48 m^2) 77、体重 53 kg、気管支喘息の治療で入院し軽快している。患者 2 は 77 歳、男性、Ccr 44、体重 60 kg、脳血管障害 (C.V.D.) による左半身麻痺の治療で入院中。患者 3 は 76 歳、女性、Ccr 40、体重 28 kg、気管支拡張症の治療で入院し軽快した。患者 4 は 76 歳、女性、

Ccr 24、体重 33 kg、腎盂腎炎で治療し軽快した。腎機能は大体一定していた。患者 5 は 80 歳、男性、Ccr 25 と大体一定している体重 57 kg の前立腺癌の患者。患者 6 は 70 歳、男性、Ccr 9、体重 62 kg、糖尿病性腎症。患者 7、8 は週 3 回の血液透析をうけている慢性腎不全患者で非透析日、患者 9、10 は透析日。

2. 方法

Cefotaxime 1,000 mg を生理食塩液 20 ml に溶解し約 5 分間で静注し、前、1、2、4、6、24 時間後に滅菌スピッツに採血し、直ちに血清を分離し -20°C で濃度測定時まで保存した。透析日であった患者 9、10 では静注後 3 時間で血液透析を開始し、静注後 8 時間までの 5 時間続けた。採血は前、2、4、6、8、24 時間後に行なったので 4、6、8 時間後の採血は血液透析中に行なった。

血液透析は患者 9 で Kiil 型 1.0 m^2 のダイアライザー (D) を使い、血液流量 (B.F.) 190 ml/min 、透析液流量 (D.F.) 500 ml/min の Single pass 方式で行ない、患者 10 で Kiil 型 1.35 m^2 の D を使い、B.F. 190 ml/min 、透析液は 70 L を再循環させ、D.F. 500 ml/min で行なった。

患者 1～7 では尿中濃度も測定するため採尿した。全

Table 1 Patients with various renal function

Name of patient	Age (y)	Sex	Ccr* (ml/min)	Body weight (kg)	Remarks**
1. N. Nagamatsu	34	M	77	53	Asthma bronchiale
2. H. Ishii	77	M	44	60	C.V.D.
3. M. Komata	76	F	40	28	Bronchiectasis
4. T. Kusunoki	76	F	24	33	Pyelonephritis
5. S. Itoh	80	M	25	57	Prostatic cancer
6. S. Kuroi	70	M	9	62	Diabetic nephropathy
7. J. Satoh	67	M	4	51	C.R.F. (off H.D.)
8. S. Kawasaki	60	F	less than 5	47	C.R.F. (off H.D.)
9. T. Akiyama	43	M	0.7	51	C.R.F. (on H.D.) D.: Kiil 1.0 m ² ; B.F.: 190; D.F.: 500, Single pass
10. M. Watabe	70	F	0	47	C.R.F. (on H.D.) D.: Kiil 1.35 m ² ; B.F.: 190; D.F.: 500, Recirculating (70 L).

* Ccr, Creatinine clearance ml/min per 1.48 m²

** C.V.D., Cerebral vascular disease; C.R.F., Chronic renal failure; H.D., Hemodialysis; D., Dialyzer; B.F., Blood flow ml/min; D.F., Dialysate flow ml/min.

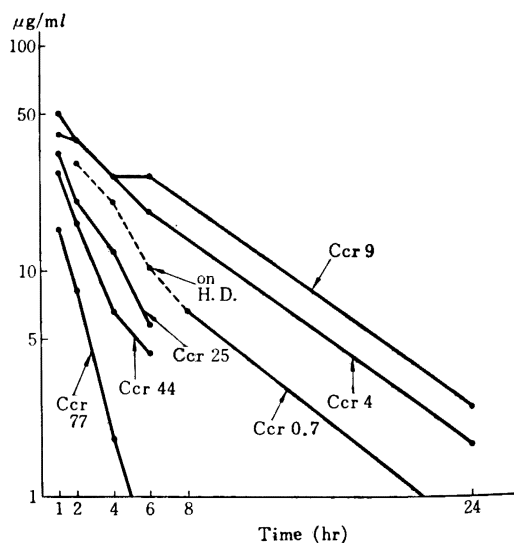
例で一定時間毎の採尿を試みたができなかったので、排尿ごとに滅菌コップに採尿し、一部尿を滅菌スピッツに移し濃度測定時まで -20°C で保存した。

血中、尿中濃度は生物学的測定 (bioassay) と高速液体クロマトグラフィ (HPLC) で行なった。bioassay は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法で行ない、Cefotaxime 標準液は血中濃度に対し Monitor I, 尿中濃度に対し phosphate buffer (pH 7.0) をそれぞれ希釈液として作製した。HPLC により Cefotaxime と Desacetylcefotaxime を測定した。HPLC の機種は JASCO の TRIOTAR 型, カラム (ステンレス製) は 4.6 mm×12.5 cm, 充填剤は SC-02 (JASCO), 検出波長は UV 254 nm, 溶媒は血清に対して 0.2% 酢酸アンモニウム:メタノール=5:1, 尿に対して 1.0% 酢酸:メタノール=78:22 の割合にしたものを用い、流速は 1.0 ml/min とした。サンプル処理は 10 分間 3,000 rpm で遠沈した後、上澄液を適宜溶媒で希釈して用いた。

3. 結 果

Table 2, Fig. 1, 2 に示したように Ccr 77 の患者の静注後の血中濃度は bioassay で 1 時間後 14.0 µg/ml, 2 時間後 8.1 µg/ml, 4 時間後 1.8 µg/ml, 6 時間後 0.3 µg/ml, 24 時間後は検出されなかった。HPLC では Cefotaxime が 1 時間後 16.8 µg/ml, 2 時間後 6.1 µg/

Fig. 1 Serum levels of cefotaxime (Bioassay) after i. v. administration of 1,000 mg in patients with various renal function



ml, 4 時間後 1.3 µg/ml, 6, 24 時間後は検出されず, Desacetylcefotaxime が 1 時間後 4.4 µg/ml, 2 時間後 3.4 µg/ml, 4 時間後 1.3 µg/ml, 6, 24 時間後は検出されなかった。腎機能低下が高度になるにしたがい高い

Table 2 Serum levels of cefotaxime and its metabolite after single i. v. administration of 1,000mg in patients with various renal function

Patient*	Assay method for** cefotaxime and desacetylcefotaxime	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)***					
		Time after dosing (hr)					
		1	2	4	6	8	24
1. N. N. Ccr 77	Cefotaxime (Bioassay)	14.0	8.1	1.8	0.3		n. d.
	Cefotaxime (HPLC)	16.8	6.1	1.3	n. d.		n. d.
	Desacetylcefotaxime (HPLC)	4.4	3.4	1.3	n. d.		n. d.
2. H. I. Ccr 44	Cefotaxime (Bioassay)	27.0	16.2	6.6	4.4		n. d.
	Cefotaxime (HPLC)	26.8	13.9	5.5	1.9		n. d.
	Desacetylcefotaxime (HPLC)	3.4	3.8	2.2	1.3		n. d.
3. M. K. Ccr 40	Cefotaxime (Bioassay)	40.0	24.0	12.0	3.3		n. d.
	Cefotaxime (HPLC)	44.7	25.1	5.4	1.6		n. d.
	Desacetylcefotaxime (HPLC)	9.6	8.7	4.6	2.1		n. d.
4. T. K. Ccr 24	Cefotaxime (Bioassay)	40.0	24.0	17.5	10.8		n. d.
	Cefotaxime (HPLC)	53.4	30.9	13.3	6.3		n. d.
	Desacetylcefotaxime (HPLC)	6.6	11.4	9.9	9.3		n. d.
5. S. I. Ccr 25	Cefotaxime (Bioassay)	33.0	19.8	12.0	6.6		n. d.
	Cefotaxime (HPLC)	39.1	18.4	7.0	2.8		n. d.
	Desacetylcefotaxime (HPLC)	9.1	9.2	12.4	9.7		n. d.
6. S. K. Ccr 9	Cefotaxime (Bioassay)	50.0	36.0	26.0	26.0		2.5
	Cefotaxime (HPLC)	44.2	34.1	20.7	11.1		n. d.
	Desacetylcefotaxime (HPLC)	3.9	9.8	18.9	21.6		10.3
7. J. S. Ccr 4	Cefotaxime (Bioassay)	40.0	36.0	26.0	17.5		1.7
	Cefotaxime (HPLC)	51.9	37.0	20.7	11.5		n. d.
	Desacetylcefotaxime (HPLC)	4.9	12.0	19.9	21.1		7.6
8. S. K. Ccr 5	Cefotaxime (Bioassay)	60.0	43.5	31.5	31.5		2.7
	Cefotaxime (HPLC)	64.7	45.5	28.0	14.8		n. d.
	Desacetylcefotaxime (HPLC)	5.8	11.0	19.3	19.9		11.8
9. T. A. Ccr 0.7 + H. D.	Cefotaxime (Bioassay)		30.0	19.8	10.0	6.6	0.63
	Cefotaxime (HPLC)		36.0	13.5	3.8	1.4	n. d.
	Desacetylcefotaxime (HPLC)		28.0	31.4	24.5	17.4	3.7
10. M. W. Ccr 0 + H. D.	Cefotaxime (Bioassay)		44.0	24.0	17.5	10.0	3.7
	Cefotaxime (HPLC)		23.2	10.9	6.3	2.6	n. d.
	Desacetylcefotaxime (HPLC)		6.9	6.9	10.3	6.4	3.9

* Ccr, Creatinine clearance ml/min per 1.48 m^2 ; H.D., Patient 9 and 10 received 5-hour hemodialysis from 3 to 8 hours after the administration.

** HPLC, High pressure liquid chromatography.

*** n. d., Not detected.

血中濃度が持続することは Table 2, Fig. 1~5 に示したとおりである。Ccr 24 の患者までは24時間後は bioassay で何らの抗菌活性も認められず、HPLC でも Cefotaxime, Desacetylcefotaxime とも検出されなかった。更に腎機能低下が高度になった Ccr 9 の患者では bioassay で1時間後 50.0 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後 36.0 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後 26.0 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後 26.0 $\mu\text{g/ml}$, 24時間後 2.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、HPLC で Cefotaxime は1時間後

44.2 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後 34.1 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後 20.7 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後 11.1 $\mu\text{g/ml}$, 24時間後は検出されず、Desacetylcefotaxime は1時間後 3.9 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後 9.8 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後 18.9 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後 21.6 $\mu\text{g/ml}$, 24時間後は 10.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 2, Fig. 1, 5 に示したように Cefotaxime, Desacetylcefotaxime の血中濃度は血液透析により低下した。

Fig. 2 Serum levels of cefotaxime and its metabolite after i. v. administration of 1,000 mg

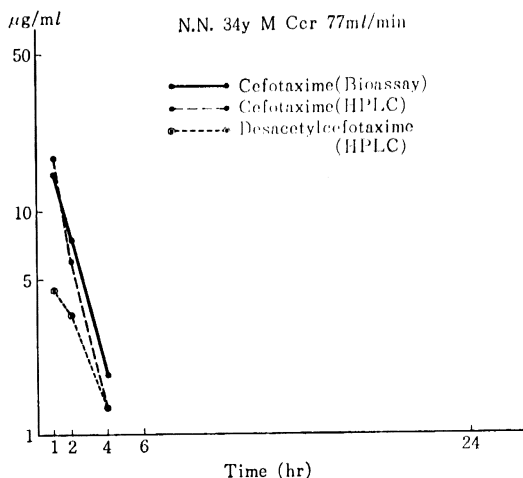


Fig. 3 Serum levels of cefotaxime and its metabolite after i. v. administration of 1,000 mg

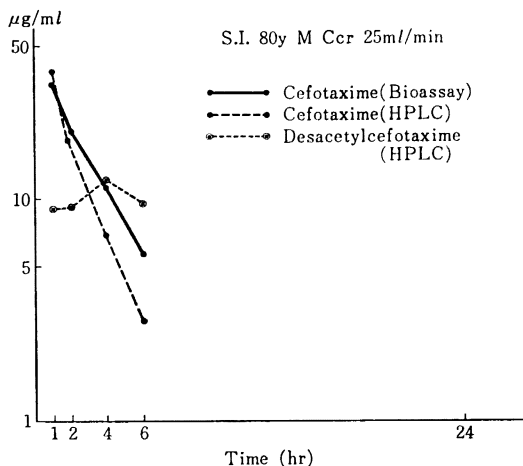


Table 3, Fig. 6 に示したように Ccr 77 の患者では静注後の 2.5 時間までで投与された Cefotaxime および代謝産物である Desacetylcefotaxime の大部分が尿中に排泄された。Cefotaxime の尿中排泄は腎機能低下が高度になるにしたがい長時間にわたる排泄がみられたが、量は減少した。Desacetylcefotaxime の尿中排泄は腎機能低下が進むと長時間にわたる排泄が続き、24 時間の総排泄量も増加したが、Ccr 24 以下の高度腎機能低下例では排泄量が減少した。

以上の結果より Cefotaxime 1,000 mg 静注後の体内

Fig. 4 Serum levels of cefotaxime and its metabolite after i. v. administration of 1,000 mg

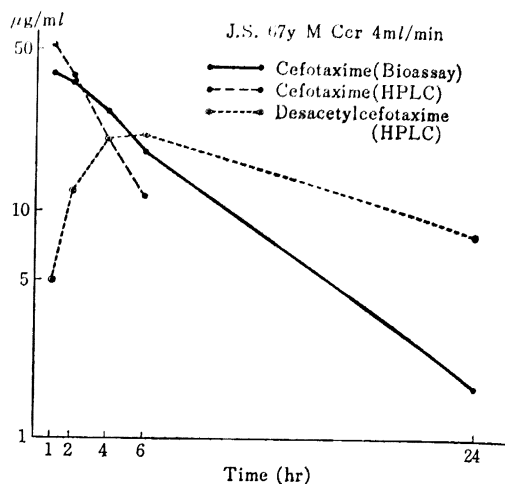
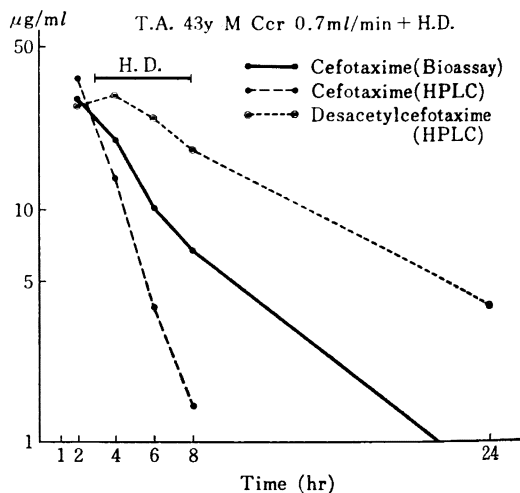


Fig. 5 Serum levels of cefotaxime and its metabolite after i. v. administration of 1,000 mg



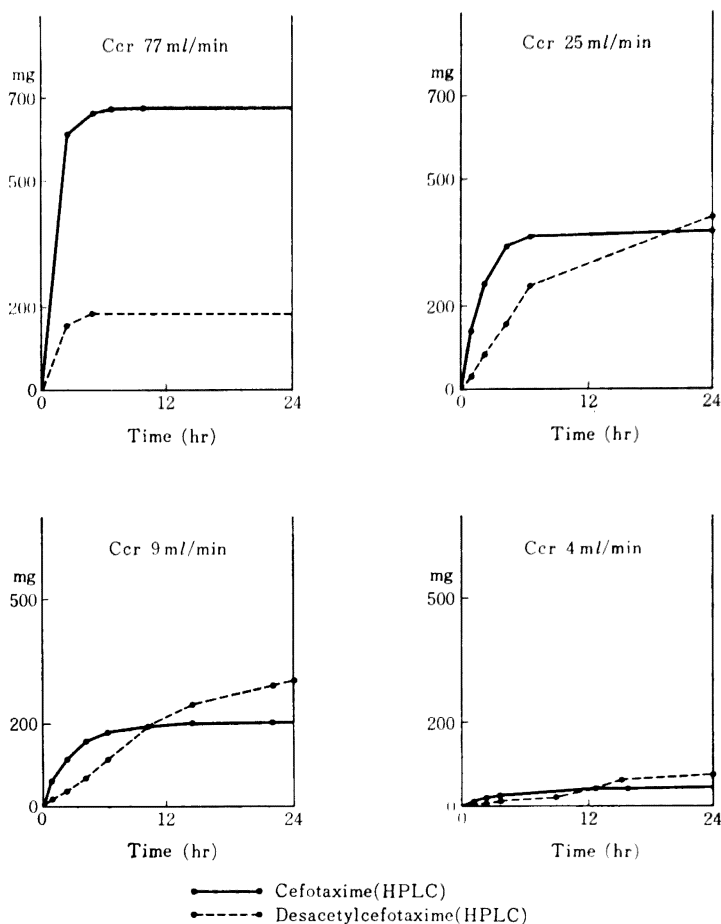
動態は腎機能が正常に近い場合大部分が Cefotaxime のままで、一部が Desacetylcefotaxime になって速やかに尿中に排泄され、血中濃度も速やかに低下した。腎機能低下が高度になるにしたがい Cefotaxime の尿中への排泄が遅れ血中濃度が持続し、Desacetylcefotaxime の血中濃度が高くなり尿中への排泄量も増加した。腎機能低下が更に高度の Ccr 20 位以下になった場合、Cefotaxime は静注後 15~20 時間を過ぎると血中からも尿中からも検出されなくなってしまうが、代謝産物である Desacetylcefotaxime は尿中に少量づつ排泄され続け、

Table 3 Urine levels and recovery of cefotaxime and its metabolite after single i.v. administration of 1,000 mg in patients with various renal function

Patient*	Time of collection (hr)	Urine volume (ml)	Bioassay**		High pressure liquid chromatography			
			Cefotaxime		Cefotaxime		Desacetylcefotaxime	
			Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Level ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)
1. N. N. Ccr 77	0 — 2.5	200	2,739.6	547.9	3,079.8	616.0	815.5	163.0
	2.5— 4.5	240	236.3	56.7	184.6	44.3	97.4	23.4
	4.5— 6.2	200	45.2	9.0	44.6	8.9	n. d.	0
	6.2— 8.8	220	11.9	2.6	14.8	3.3	n. d.	0
	8.8—10.8	270	2.0	0.5	n. d.	0	n. d.	0
	10.8—20.8	770	n. d.	0	n. d.	0	n. d.	0
	Total			616.7		672.5		186.4
2. H. I. Ccr 44	0 — 4.2	180	1,728.8	311.2	2,208.2	397.5	824.8	148.5
	4.2— 8.5	240	1,049.7	251.9	890.1	213.6	510.6	122.5
	8.5—20.5	200	70.4	14.1	278.2	55.6	108.0	21.6
	Total			577.2		666.7		292.6
3. M. K. Ccr 40	0 — 1	110	824.1	90.7	793.5	87.3	154.7	17.0
	1 — 4	130	3,347.8	435.2	3,134.2	407.4	1,021.1	132.7
	4 — 6.3	120	530.0	63.6	681.7	81.8	463.3	55.6
	6.3— 9.5	100	76.8	7.7	59.5	6.0	95.6	9.6
	9.5—11.3	300	24.0	7.2	n. d.	0	51.3	15.4
	11.3—24.0	140	3.6	0.5	n. d.	0	19.3	2.7
	Total			604.9		582.5		233.0
4. T. K. Ccr 24	0 — 1	50	3,332.5	166.6	3,764.6	188.2	1,256.5	62.8
	1 — 4	50	2,080.9	104.0	4,220.9	211.0	1,997.5	99.9
	4 — 6	60	1,928.9	115.7	1,863.3	111.8	1,594.8	95.7
	6 —10	133	404.5	53.8	418.8	55.7	794.7	105.7
	10 —16.5	290	25.9	7.5	23.8	6.9	131.7	38.2
	16.5—20.5	280	11.8	3.3	6.4	1.8	75.7	21.2
	20.5—24.0	153	7.8	1.2	n. d.	0	56.2	8.6
	Total			452.1		575.4		432.1
5. S. I. Ccr 25	0 — 1	125	1,160.7	145.1	1,181.1	147.6	284.8	35.6
	1 — 2	180	327.7	58.9	590.6	106.3	255.3	46.0
	2 — 4	540	225.4	121.7	164.8	89.0	150.6	81.3
	4 — 6	380	86.7	32.9	68.5	26.0	240.6	91.4
	6 —24	1,100	3.4	3.7	10.7	11.7	147.3	162.0
	Total			362.3		380.6		416.3
6. S. K. Ccr 9	0 — 1	180	361.9	65.1	365.4	65.8	88.9	16.0
	1 — 2	190	252.2	47.9	250.5	47.6	110.7	21.0
	2 — 4	220	161.9	35.2	186.8	41.1	177.8	39.1
	4 — 6	155	168.7	26.1	158.1	23.7	268.4	41.6
	6 —10	450	49.6	22.3	42.0	18.9	165.8	74.6
	10 —14.5	285	40.7	11.6	21.4	6.1	184.9	52.7
	14.5—20.5	305	24.9	7.6	6.9	2.1	179.7	54.8
	20.5—24.0	110	10.8	1.2	n. d.	0	107.1	11.8
	Total			217.0		205.3		311.6
7. J. S. Ccr 4	0 — 1	90	120.0	10.8	102.7	9.2	n. d.	0
	1 — 2	50	159.9	8.0	142.7	7.1	33.1	1.7
	2 — 3.8	60	161.9	9.7	160.1	9.6	90.5	5.4
	3.8— 8.8	140	86.3	12.1	81.5	11.4	113.5	15.9
	8.8—12.2	300	22.3	6.7	27.3	8.2	71.3	21.4
	12.2—15.7	320	5.9	1.9	11.9	3.8	55.0	17.6
	15.7—24.0	520	3.3	1.7	n. d.	0	33.8	17.6
	Total			50.9		49.3		79.6

* Ccr, Creatinine clearance ml/min per 1.48 m². ** n. d., Not detected

Fig. 6 Urine recovery of cefotaxime and its metabolite after single i. v. administration of 1,000 mg in patients with various renal function



24時間までには排泄されきれず、排泄量は減少し、血中に残存した。

II. 臨床成績

1. 対象

昭和53年6月から昭和53年11月の間に信楽園病院で治療した入院患者13例は、男性8例、女性5例、年齢は31歳から87歳まで、呼吸器感染症11例、尿路感染症2例であった。原因菌は呼吸器感染症で *S. pneumoniae* 1例、*H. influenzae* 2例、他は不明であり、尿路感染症では *E. coli* 1例、*K. pneumoniae* 1例であった。

2. 投与量、方法

呼吸器感染症では1～2 gの点滴静注(約2時間)を1日2回か、1日に2 gの点滴静注1回と1 gの筋注ないし静注を1回組合せるか、1日に1 g筋注を3回行なうかのいずれかの方法で投与した。投与期間は5～20日

間で、総投与量は15～60 gであった。尿路感染症では0.5 g筋注を1日3回行なった例と1 g静注を1日2回行なった例とがあり、総投与量は6 gと24 gであった。

3. 効果

下記の判定基準に従った。

著効(Excellent): i) 原因菌が明らかな場合は原因菌の消失と臨床症状の急速な改善をみたもの。ii) 原因菌不明であっても、臨床症状の急速な改善をみたもの。iii) 他の抗菌剤治療が無効で、Cefotaximeに変更してから急速な改善をみたもの。

有効(Good): 原因菌消失か臨床症状改善のいずれかがみられたもの。

やや有効(Fair): 臨床症状の一部あるいは軽度改善をみたもの。

無効(Poor): 原因菌の消失をみず、臨床症状の不変

Table 4 Clinical results of treatment with cefotaxime

Case	Sex	Age (yr)	B.W. (kg)	Infection	Underlying disease	Causative organism	Dose			Effect	Adverse reaction
							g/day	days	total (g)		
1. M. T.	F	41	57	Pneumonia		Unknown	3	7	27	Good	None
							2	3			
2. H. O.	M	69	39	Pneumonia	Pleural thickening	<i>S. pneumonia</i>	4	12	48	Excellent	None
3. M. O.	F	55	67	Pneumonia	Diabetes mellitus Asthma bronchiale	Unknown	3	12	36	Good	None
4. T. S.	F	76	42	Pneumonia	Multiple cerebral infarction	Unknown	3	8	23	Good	None
5. T. I.	F	69	33	Pneumonia (?)	Chronic bronchitis	Unknown	3	5	15	Unassessable	None
6. T. H.	M	82		Pneumonia	Multiple cerebral infarction	Unknown	3	16	48	Poor	None
7. G. K.	M	80	42	Exacerbation of chronic bronchitis	Tabes dorsalis	<i>H. influenzae</i>	3	20	60	Excellent	None
8. M. K.	F	76	29	Pneumonia	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	2	14	28	Excellent	None
9. T. H.	M	51	46	Empyema	Bronchopleural Fistula	<i>P. aeruginosa</i>	2 4	6 4	28	Unassessable	None
10. N. N.	M	34	49	Acute bronchitis	Asthma bronchiale	Unknown	2	11	22	Good	Rash
11. T. O.	M	31	62	Pleurisy (tbc)			3	14	41	Unassessable	None
12. I. S.	M	80	41	Urinary tract infection	Multiple cerebral infarction	<i>E. coli</i>	1.5	4	6	Good	None
13. M. M.	M	87	50	Urinary tract infection	Neurogenic bladder	<i>K. pneumoniae</i>	2	12	24	Excellent	None

あるいは悪化をみたもの。

結果は著効4例，有効5例，無効1例，判定不能3例であった。

判定不能の症例5は，慢性気管支炎で10年前より管理していたが，最近は感染型気管支喘息となっていた症例で，53年7月7日発熱，咳，喘鳴があり，胸部レントゲン写真上右下肺野に陰影の発現をみとめた。本剤5日間使用したが改善せず，ステロイド剤を使用し改善したことより非感染性のものと考えられた。症例9は肺アスペルギルス症で左上葉切除術，術後膿胸で胸廓成形術，気管支胸膜瘻を残し，緑膿菌性膿胸をおこしたこともある症例で，53年8月4日から微熱，8月10日より咳，痰が出現し抗菌剤（EM，AMPC，CEX）の投与を受けたが次第に悪化したので8月15日当院に入院した。左胸膜遺残腔に胸水貯留あり，前回膿胸時胸水と喀痰の菌が同一であったことより，今回も *P.aeruginosa* の関与を疑ったが，初めの喀痰から *P.aeruginosa* が検出

されないため，*P.aeruginosa* によるものではないと考え，Cefotaxime の投与を試みた。治療4日目から *P.aeruginosa* が出現し，次第に純培養となった。菌交代というよりは初めは胸水中の菌が喀痰中に及んでいなかったと考えられ，臨床効果も得られなかったのので，抗緑膿菌剤に変更した。症例11は53年11月15日右胸痛あり，某医で胸部レントゲン写真上異常なし，16日胸水貯留をみとめられ入院した。白血球増多を伴うため，肺炎に伴った胸膜病変を疑い本剤を使用してみた。解熱傾向をみたので2週間使用したが，明らかな改善は得られず，抗結核剤の投与で改善した。

症例1は前胸部痛と咳あり，胸部レントゲン写真上肺炎の所見あり，本剤使用し2日目より自覚症状なくなり改善した。

症例2は昭和20年肺結核にかかり胸膜肥厚と肺の線維化を残している症例で，今回高熱，咳，痰が出現し，肺結核の悪化を疑われ入院した。膿性痰で結核菌陰性，

Table 5 Laboratory findings before and after treatment with cefotaxime

Case		Total dose (g)		S-UN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Al-p (K.A.u.)	S-GOT (u.)	S-GPT (u.)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	
1.	M. T.	27	B A	17 16	1.1 1.0	10.5 8.8	18 18	28 14	34.5 36.5	10,600 7,900	0 3	
2.	H. O.	48	B A	23 12	0.9 0.7	2.3 2.2	22 13	10 6	39.5 37.5	8,400 5,400	2 0	
3.	M. O.	36	B A	20 14	1.2 0.9	6.5 5.3	18 12	16 12	43.0 41.0	7,200 5,700	1 7	
4.	T. S.	23	B A	28 19	0.9 0.9	11.0 7.6	47 46	60 67	29.5 33.0	6,800 5,000	0 0	
5.	T. I.	15	B A	16 5	1.0 1.2	8.4 9.2	21 19	7 8	41.0 40.0	7,200 5,200	7 16	
6.	T. H.	48	B A	34 24	1.0 0.7	4.9 5.6	34 19	8 10	34.5 28.5	5,700 8,500	5 2	
7.	G. K.	60	B A	13 13	0.8 0.8	6.9 8.6	25 30	24 19	31.5 31.0	3,200 2,400	1 0	
8.	M. K.	28	B A	12 17	0.9 0.9	6.4 5.6	16 15	9 7	37.5 34.0	10,600 6,100	0 0	
9.	T. H.	28	B A	15 16	1.3 1.0	8.5 8.2	13 16	8 7	40.0 38.0	6,100 4,800	2 7	
10.	N. N.	22	B A	19 14	1.4 1.2	7.0 5.9	41 36	32 40	51.5 46.5	10,300 8,500	4 12	
11.	T. O.	41	B A	19 15	0.8 0.8	8.5 9.7	24 28	24 39	44.5 44.5	9,000 5,400	1 1	
12.	I. S.	6	B A	41 28	1.8 1.5	8.7 8.3	16 17	9 12	32.0	10,200 5,100		0
13.	M. M.	24	B A	28 14	1.1 0.9	5.3 5.4	17 7	9 5	32.0 31.0	14,000 3,500		2

B: before treatment, A: after treatment

肺炎球菌の純培養であった。本剤使用し臨床的、細菌学的に著効を得た。

症例3は糖尿病と気管支喘息のある患者で、肺炎をおこし CEX 750 mg/日×4日間投与されたが十分な効果が得られず当院に紹介された。本剤の使用で改善した。

症例4は多発性脳梗塞による歩行障害と痴呆のため寝たきりとなった症例で、発熱を来し胸部レントゲン写真上肺炎の所見あり、新しい内服用セファロsporin 剤 1.5 g/日×7日間投与したが改善せず、本剤を使用したところ有効であった。

症例6は多発性脳梗塞のため寝たきりとなっていた症例で、入院時低栄養状態に陥っており、左肺に気管支肺炎の陰影があり、CEZ 2 g/日×2日間、次いで 3 g/日×3日間使用したが改善せず、本剤 3 g/日×16日間使用してもやはり改善しなかった。CER+DKBに変更したが悪化し、その後各種の治療に抵抗して死亡した。

症例7は食欲不振強く、歩行不能となって入院した。胸部レントゲン写真上両下肺野に浸潤をみると、慢性気管支炎の増悪による全身状態の悪化と考えられた。痰中には *H. influenzae* が検出され、本剤を使用し著明な改善が得られた。駆梅療法として途中から PCG も併用した。

症例8は汎細気管支炎の疑いもある症例で、咳、痰が持続していたが、2ヶ月前より増悪し発熱、大量の膿性痰が出現したため入院した。本剤使用し、急速に改善した。

症例10は12歳頃より喘息発作のある症例で、咳、痰、呼吸困難が続くため当院へ入院した。本剤を使用し比較的速やかに諸症状の改善が得られた。

症例12は多発性脳梗塞のため長期臥床状態にある症例で、突然高熱を發し、膿尿、細菌尿がみとめられた。CEZ 2 g/日×4日間使用したが効果不十分のため本剤に切り換えたところ速やかに改善した。

症例13は多発性脳梗塞と神経因性膀胱があり尿路感染を繰り返していた症例で、突然高熱を發し、膿尿と細菌尿 (*K. pneumoniae* 10⁷/ml) があり、本剤を使用したところ翌日より解熱し、尿所見も改善した。

4. 副作用 (Table 4, 5)

臨床的には1例のみにみられた。症例10で本剤投与9日目より発疹(軽度)が出現したが投与続行し11日で終了、投与終了後1日目で軽快、3日目で消失した。本剤によると考えられる。

投与前、投与中、投与後に血液、尿検査等を行なった。血液検査としては末梢血の赤血球数、ヘマトクリット(Ht)、白血球数(WBC)、好酸球の割合(Eosin%)を含む血液像、血小板数、血清尿素窒素(S-UN)、ク

レアチニン(S-Cr)、アルカリフォスファターゼ(Al-p)、S-GOT、S-GPT、ビリルビン、コリンエステラーゼ、CRP、クームス直接反応などを行ない、尿検査としては蛋白、糖、沈渣などを行なった。主な検査成績はTable 5に示した。

症例3で好酸球が1%から7%に増多し、本剤投与終了後9日目も9%とやや増多の状態が続いていたが、他の検査成績には異常なく、臨床的には問題はなかった。本例は気管支喘息を有している患者でもあり、好酸球軽度増多が本剤によるものか明らかでない。

症例4で投与前後もS-GOT、S-GPTが同程度の軽度上昇を示しているが、本剤によるものとは考えにくい。

症例5で本剤投与前に好酸球が7%と少し増多していたが、本剤投与により16%と増多した。本例が感染によるものではないことが判明してからステロイド剤を使い急速に症状改善したことから、本剤による好酸球増多ではなく原病によるものと考えられるが、本例は以前にもセファロsporin 剤投与時に好酸球増多を来したこともあり、本剤投与前の軽度増多もその直前に使用した新しい内服用セファロsporin 剤のためとも考えられ、結局、本剤による好酸球増多とも決めかねるが可能性はある。

症例9では好酸球が2%から7%と軽度増多しているが、他に異常を示さず臨床的には問題にならなかった。

症例10では好酸球増多とS-GOT、S-GPTの軽度異常があるが、好酸球増多は本剤投与終了後全く正常になっていたものが、気管支喘息の悪化時に本剤とは全く関係なく更に著明な増多をきたしたことなどから、本例の好酸球増多は本剤のためよりはむしろ気管支喘息のためと考えられる。S-GOT、S-GPTの軽度異常については、本剤投与中に全く異常のない時もあったことや、本例は遷延性肝炎があり時々肝機能検査異常をおこすことから考え本剤による可能性は少ない。

Table 5に示した以外の検査は、しらべた範囲では特に異常を認めなかった。

III. 考 察

Cefotaxime および生体内で代謝をうけて脱アセチル化されたDesacetylcefotaximeは大部分が尿中に排泄されるといわれている³⁾。腎機能低下が高度になるにつれて、尿中への排泄量が減少し血中濃度の低下が遅延すると考えられる。Table 2に示した血中濃度推移から半減期を算出すると、*M. luteus* ATCC 9341を検定菌としたbioassayでは0.9時間(Ccr 77)、1.9時間(Ccr 44)、2.26時間(Ccr 25)、4.3時間(Ccr 4)、約3時間(血液透析中)であった。生体内で代謝をうけない他の

セファロスポリン剤に比して⁴⁾、腎機能低下が高度になっても半減期の延長は比較的すくない。これは血中の Cefotaxime がどんどん代謝されて *M. luteus* ATCC 9341 に対し抗菌力の弱い Desacetylcefotaxime になるためである。したがって HPLC で測定した Cefotaxime のみの血中濃度推移で腎機能低下による半減期の延長はさらにすくなる。即ち、0.8時間 (Ccr 77), 1.34時間 (Ccr 44), 1.43時間 (Ccr 25), 2.4時間 (Ccr 4), 約 1.5時間 (血液透析中) であった。前述のごとく腎機能低下が高度になると血中、尿中の Desacetylcefotaxime が増加する。Cefotaxime 1,000 mg を静注した場合、Ccr 20 位以下の高度腎機能低下になると Desacetylcefotaxime が24時間以内に体外に排泄されきらずに血中に蓄積する。Desacetylcefotaxime の抗菌力は一般に弱くなるようであるが、菌種によっては感受性の高まるものもあるといわれている。生体に対する Desacetylcefotaxime の作用は明らかでないようである。以上のことより、腎機能低下患者に本剤を投与する場合減量が可能であり、またしななければならない場合もある。減量の程度は代謝されないセファロスポリン剤より軽度でもよいと考えられるが、Desacetylcefotaxime の生体に対する作用が充分明らかになるまでは、同様の減量にしておくことが安全であると思われる。

腎機能のほとんど廃絶した透析患者では 1 g を 24 時

間毎に投与し、透析時は 0.25~0.5 g を追加投与する方法で、本剤の適応となる起因菌による感染症の場合は、相当重症の感染症まで対応できると考えられるし、またこれ以上の投与は副作用を惹起する危険性がある。

13 例の臨床経験で、本剤によると考えられる重大な副作用はなく、臨床効果もかなり良かったことから有用な薬剤と考えられる。

文 献

- 1) HEYMES, R.; A. LUTZ & E. SCHRINNER: Experimental evaluation of HR 756, a new cephalosporin derivative. SIEGENTHALER, W. & R. LUETHY (ed.) Current Chemotherapy, Proc. 10 th Int. Congr. Chemother: 823~824, 1978
- 2) 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
- 3) JOHNSON, P.; GLOMOT & M. KRAMER: HR 756-kinetics, metabolism and toxicology. 18 th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother. 1978
- 4) 関根理, 薄田芳丸, 青木信樹, 清水武昭, 若林伸人, 林静一, 渡辺京子: Cefsulodin (SCE-129) に関する臨床的研究. Chemotherapy 27, 187~192, 1979

CLINICAL PHARMACOLOGY AND EVALUATION OF CEFOTAXIME

YOSHIMARU USUDA, OSAMU SEKINE, NOBUKI AOKI,
TAKEAKI SHIMIZU, NOBUHITO WAKABAYASHI,
SEIICHI HAYASHI and KYOKO WATANABE
Shinrakuen Hospital

MIKIO OMOSU and KAZUHIRO KASAI
Development Laboratories, Hoechst Japan Limited

1) Clinical pharmacological studies of cefotaxime (HR 756, CTX) were conducted in patients with various renal function. The results are shown in Tables 1, 2 and 3, and Fig. 1, 2, 3, 4, 5 and 6. Higher serum levels and a moderately prolonged serum half-life of cefotaxime as well as a longer period of higher serum levels of desacetylcefotaxime were observed in patients with more severely impaired renal function. Urine excretion of cefotaxime was prolonged and diminished in relation to the degree of renal failure. The total amount of desacetylcefotaxime excreted into urine within 24 hours increased in relation to the degree of renal dysfunction more than creatinine clearance (Ccr) 20 ml/min per 1.48 m², but decreased in relation to the degree of renal dysfunction less than Ccr 20.

2) Cefotaxime was used in 13 cases. The results are shown in Table 4 and 5. Three cases (case 5, 9 and 11) were proven not to be suitable for treatment with cefotaxime and excluded from the evaluation of efficacy. Clinical efficacy was excellent in 4 cases, good in 5 cases, and poor in 1 case. No distinct serious side effects were observed.