

Cefotaxime の臨床的検討

澤田博義・小川一也・内田三千彦・山本孝吉
小西博・上田孝典・中村徹・内野治人

京都大学第一内科

矢切良穂
倉敷中央病院内科

杉本智惟子・大久保直・臼井忠男・島田恒治
島田市民病院内科

一般感染症患者 12 例、感染症を合併した血液癌患者 8 例、計 20 症例に Cefotaxime を投与し著効 6 例、有効 7 例、やや有効 3 例、無効 2 例、効果判定不能 2 例の結果を得た。

副作用としては肝機能異常 (GOT, GPT 値の上昇) をみた症例 1 例以外見るべきものはない。
本剤は血液癌に併発する感染症を含む一般感染症に有用と思われる。

Cefotaxime (HR 756, CTX) はドイツヘキスト社、フランスセル社で共同開発された 7-Aminocephalosporanic acid (7-ACA) 誘導体で β -lactamase 抵抗性を示す薬剤である。本剤はグラム陽性菌、陰性菌に広範な抗菌作用を示し、緑膿菌に対してもかなり強い抗菌力を有する。また β -lactamase に対する安定性が高いため、多剤耐性菌にも強い抗菌力を発揮する特色を有している^{1,2)}。最近私共は、本剤の提供をヘキストジャパン社、日本ルセル社より受け血液癌に併発する重症感染症、および一般感染症に使用し臨床的效果を検討する機会を得たのでその結果を報告する。

I. 患者および投与方法

京都大学第一内科、およびその関連病院に入院し、感染症と診断された 20 例の患者に本剤を投与した。男女比は男 14 例、女 6 例で、年齢は 28 歳から 83 歳に及んでいるが高齢者が多い特色を有する (平均 59 歳)。本剤の投与法として、まず皮内反応陰性を確認したのち 1 g を 20 ml の生理食塩液に溶解、5 分間で静注投与 (i. v.) を 1 日 2 回おこなうを標準としたが、2 g を注射液 500 ml に溶解、2 時間をかけて点滴静注 (d. i.) する方法も患者により併用した。投与総量は 4 g ~ 108 g (平均 50 g) である。効果判定は副作用や患者の都合で投与を中止したものを効果判定不能 (NEV)、症状の消失および菌の陰性化が得られたものを著効 (excellent)、本剤の投与が細菌学的あるいは臨床的に症例の改善に寄与したと考えられるものをその程度にしたがって有効 (good)、やや有効 (fair)、効果が認められないものを無効 (poor) とし、主治医の判断にしたがって判定を下した。

II. 臨床成績

投与患者の概要を Table 1 に示す。各症例の感染症は Table 2 に示すように腎孟炎を含む尿路感染症 6 例、肺炎・気管支拡張症などの肺感染症 7 例、敗血症 3 例、リンパ節生検後、その部位に生じた化膿症 1 例、髄膜炎 1 例、不明熱 2 例である。尿路感染症のうち 2 例 (K. S. 例、T. Y. 例) は著効 (excellent) を得た。そのうち、T. Y. 例では菌消失が認められた。また血液癌患者に併発した尿路感染症 2 例 (H. N. 例、S. T. 例) および下垂体機能低下症に合併した急性腎孟炎 (A. N. 例) はすべて自覚症状、発熱などの消失を認め有効と判定されたが、そのうちの H. N. 例、A. N. 例は菌の消失をみるも尿沈渣に異常がなお残った。また S. T. 例 (症例 No. 19) は CL300 mg が併用投与されて発熱・疼痛の消失、尿管周囲膿瘍のレ線的縮小を認めたが最終的に菌交代現象 (*Citrobacter diversus* → *Proteus vulgaris*) を認めた。一方、M. M. 例は脳卒中後の持続カテーテル使用中に生じた腎孟炎症例で、尿沈渣のほぼ正常化、菌の消失を認めたが、投与中止後再び上記症状の再燃を認めやや有効とした。肺感染症 7 例中、気管支肺炎例 (K. Y. 例) は自他覚症状、レ線的にも完全に治癒し、菌消失も認められた。

肺感染症で有効と判定されたものは 4 例である。すなわち 3 例の肺炎例 (K. O. 例、T. H. 例、K. M. 例) 1 例の肺化膿症例 (K. K. 例) はすべて自他覚症状の消失、胸部レ線上も異常陰影の消失、あるいは改善を認め有効と判定されたが、K. M. 例は肺癌に合併した肺炎で胸部レ線上に異常陰影が残存し、また K. O. 例は気管支喘息を基礎疾患に有し本剤投与により自覚症状は急速に消失

Table 1-1 Clinical effect of cefotaxime

Case No.	Patient	Age	Sex	Disease	CTX	Total dose	Organism	Response	Combination antimicrobial agents
1	K. S.	65	F	Cystitis	2g × 9 1g × 4	22g	<i>E. coli</i>	Excellent	(-)
2	T. Y.	64	F	Pyelocystitis	2g × 11	22g	<i>E. coli</i>	Excellent	(-)
3	K. K.	73	F	Bronchiectasia	2g × 16	32g	<i>P. aeruginosa</i>	Good	(-)
4	K. Y.	40	M	Bronchopneumonia	2g × 12	24g	<i>S. pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i>	Excellent	(-)
5	M. M.	50	M	Pyelitis	2g × 15	30g	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	Fair	(-)
6	S. T.	61	M	Meningitis	2g × 2	4g	N. D.	NEV	(-)
7	K. F.	77	M	Pneumonia	4g × 24	96g	<i>H. influenzae</i>	Fair	(-)
8	Y. M.	83	M	Septicemia	4g × 17	68g	<i>B. fragilis</i>	Poor	(-)
9	K. O.	66	M	Pneumonia	4g × 19	76g	<i>S. pneumoniae</i>	Good	(-)
10	T. H.	79	M	Pneumonia	6g × 18	108g	<i>P. aeruginosa</i>	Good	(-)
11	I. K.	28	M	Septicemia (AML)	6g × 9 4g × 2 1g × 1	63g	N. D.	Good	{ AMK 600 mg × 7 400 mg × 2
12	K. T.	60	M	Septicemia (Monocytic leukemia)	2g × 1 4g × 7	30g	N. D.	Excellent	(-)
13	S. O.	30	M	Abscess after lymphnode biopsy (AML)	{ 7g × 11 4g × 3 4g × 5 6g × 9 7g × 3	89g 95g	<i>P. aeruginosa</i>	Excellent	{ DKB 300 mg × 20 TOB 120 mg × 3 DOTC 300 mg × 23 + 200 mg ST 8 T14 + 6 T1 × 13 + 4 T × 2
14	K. U.	54	F	FUO (malignant lymphoma)	4g × 6	24g	N. D.	Fair	(-)

Table 1-2

Case No.	Patient	Age	Sex	Disease	CTX	Total dose	Organism	Response		Combination antimicrobial agents
								16 g	<i>A. anitratus</i>	
15	T. S.	81	M	Pneumonia (AMOL)	4 g × 4	16 g	<i>S. agalactiae</i>	Poor	Good	(-)
16	H. N.	49	F	Pyelocystitis (Multiple myeloma)	4 g × 5	20 g	<i>S. agalactiae</i>	Good	NEV	(-)
17	K. T.	48	M	FUO (APL, DIC)	6 g × 3 2 g × 1	20 g	N. D.	NEV	Good	(-)
18	A. N.	52	F	Pyelitis	2 g × 9	18 g	N. D.	Good	Good	(-)
19	S. T.	48	M	Chronic cystitis (AML)	4 g × 12	48 g	<i>C. diversus</i>	Good	CL 300 mg × 12	(-)
20	K. M.	81	M	Pneumonia (Lung cancer)	2 g × 27	54 g	<i>A. anitratus</i>	Good	Good	(-)

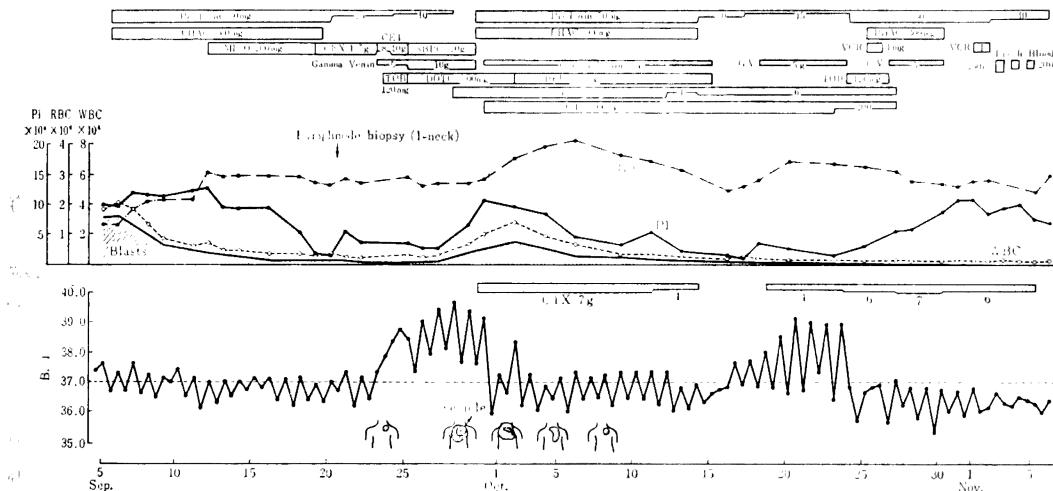
N. D. : not detected NEV : not evaluable

遅れて赤沈等の改善をみたが、胸部レ線的には無気肺を残した。K. K. 例は毎年気管支炎をくりかえしている気管支拡張症患者で、本剤投与によって喀痰、胸痛等の急速な消失をみたが胸部レ線上は若干の改善を認めるにとどまった。細菌学的には K. O., K. M. の 2 例に菌の消失、K. K. 例に菌減少が認められた。

K. F. 例は肺線維症に合併した急性肺炎例であるが、本剤投与によって発熱、喀痰、咳嗽、呼吸困難などは急速に改善されたが胸部X線、赤沈などが改善せず菌消失後ふたたび悪化の傾向がみられ本剤投与後の喀痰中には異種菌が認められた (*Haemophilus influenzae*→*Pseudomonas maltophilia*) のでやや有効と判定した。T. S. 例は急性単球性白血病に合併した *Acinetobacter* を起炎菌とする気管支肺炎で Cefotaxime は、本症例に対しては無効であった。敗血症 3 例中 2 例 (I. K. 例, K. T. 例) は急性白血病に合併し、起炎菌は不明であったが臨床的に敗血症と診断された患者で、1 例は本剤投与により症状の消失を認め著効、また他の 1 例は症状の改善を認め有効と判定された。なお症例 No. 11 は AMK を本剤投与前より併用した症例であるが症状の改善は Cefotaxime によると判定された。Y. M. 例は血液培養により *Bacteroides fragilis* を検出した。本剤投与によっても発熱も続き赤沈およびその他の所見も改善せず無効と判定し本剤の投与を中止した。化膿症の 1 例 (S. O. 例) は AML 患者の頸部リンパ節生検検査に同部に生じた感染症で膿汁は緑色を呈した細菌培養により *Pseudomonas aeruginosa* による感染症と診断された。本例は当初 SBPC, CEX, CET 等の投与によっても感染巣の拡大がみられ致死的になることが憂慮されたが本剤 7 g の投与によって著効を得た。なお本例は局所症状 (発赤、疼痛、腫脹、膿汁など) がほぼなくなった段階でいったん本剤の投与を中止したところ再び上記の局所症状が現われたので本剤 4 g /day の投与をおこなうも無効で、投与量を 6~7 g /day に增量して再び著効を得た興味ある例で、*Pseudomonas aeruginosa* の感染症に対しては本剤の大量投与が有効なことがあると示唆している。なお本例では Cefotaxime 投与中 TOB, DKB, ST, DOXY らを併用投与しているがこれらの薬剤は無効であった (Fig. 1)。髄膜炎の 1 例 (S. T. 例) は本剤の投与開始後行なった髄液検査の結果、髄液は aseptic で steroid でが奏効したと考えられ NEV と判定した。不明熱 (FUO) の 2 例 (K. U. 例, K. T. 例) はいずれも血液癌に合併して発熱をみた例で K. U. 例は Cefotaxime 投与で発熱はなくなったが、CRP(+) 2 赤沈促進は持続し細菌検査にて特別の菌は認められず、やや有効と判定した。また K. T. 例は Cefotaxime

Table 2 Effect of cefotaxime on various infections

Organ	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	NEV
Kidney and urinary tract	6	2	3	1	—	—
Lung	7	1	4	1	1	—
Septicemia	3	2	—	—	1	—
Abscess	1	1	—	—	—	—
Meningitis	1	—	—	—	—	1
FEU	2	—	—	1	—	1
Total	20	6	7	3	2	2
Percent	100	30	35	15	10	10

Fig. 1 Clinical effect of high-dose cefotaxime on *P. aeruginosa* infection

投与 4 日目、DIC による脳内出血のため死亡したので NEV と判定した。Table 3 に起炎菌別の本剤効果を示す。Table に示すごとく *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* などを起炎菌とする感染症に対して本剤は有効であった。また *Citrobacter* の 1 例にも本剤は有効であったが、*Bacteroides*, *Acinetobacter* による感染症各 1 例に対しては本剤は無効であった。起炎菌不明の感染症 6 例に対しては本剤は著効 1 例、有効 2 例、やや有効 1 例、NEV 1 例である。本剤投与例につき投与前後の末梢血の血液検査、BUN, GOT, GPT の検査結果を Table 4 に示した。20 例中 19 例は本症によると思われる異常値は得られなかつたが、K. M. 例 (症例 No. 20)においては本剤投与により GOT, GPT の高値が発現、本剤投与中止により正常値に復したので本剤による肝障害と思われる。

III. 考 案

Cefotaxime はこれまでのセファロスポリン系薬剤と同様に広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に最近その感染症症例の増加がいちじるしいグラム陰性菌にすぐれた抗菌力を示す。その作用は殺菌的である。また各種 β -lactamase に対し現在までのセファロスポリン剤よりもはるかに安定であるので他の薬剤の耐性菌により惹起された感染症にも抗菌力を有するといわれている。今回の私共の臨床的検討でも本剤は *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌を始め *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Citrobacter* などのグラム陰性菌による感染症に有効でありその広い抗菌スペクトルを示したが *Acinetobacter* による 1 例、*Bacteroides* による 1 例には本剤は無効であった。また本剤の投与により 2 例の菌交代現象の発現症例を観察した (症例 No. 7, *Haemophilus influenzae* → *Pseudomonas maltophilia*, 症例 No. 19, *Citrobacter diversus*

Table 3 Effect of cefotaxime on organisms

Organism	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	NEV
<i>E. coli</i>	3	2	—	1*	—	—
<i>P. aeruginosa</i>	3	1	2	—	—	—
<i>H. influenzae</i>	1	—	—	1**	—	—
<i>S. pneumoniae</i>	2	1*	1	—	—	—
<i>B. fragilis</i>	1	—	—	—	1	—
<i>S. agalactiae</i>	1	—	1	—	—	—
<i>A. anitratius</i>	2	—	1**	—	1	—
<i>C. diversus</i>	1	—	1***	—	—	—
N. D.	6	1	2	1	—	—

* *E. coli*+*S. epidermidis*** *H. influenzae*→*P. maltophilia*+ *S. pneumoniae*+*Streptococcus*++ *A. anitratius*+*Streptococcus*+++ *C. diversus*→*P. vulgaris*

→*Proteus vulgaris*)。感染臓器別に観察すると本剤は尿路感染、敗血症、肺炎、リンパ節生検後の化膿症などのほとんどすべての臓器感染にすぐれた治療効果を示した(著効、有効例は全症例 20 例の 65%, NEV を除いた 18 例中 72%)。

本剤の投与量別の効果は、2 g/day 8 例中、著効 3 例 有効 3 例、やや有効 1 例、効果判定不能 1 例、4 g/day 9 例中、著効 1 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 2 例 6 g 以上/day 3 例中、著効 1 例、有効 1 例、効果判定不能 1 例で 2 g/day の投与で通常充分な効果が得られるようである。ただ *Pseudomonas* などの MIC が高い菌に對しては大量投与が必要なことが症例 No. 13 でのわれわれの経験から示唆される。なおわれわれの使用例中血液癌に併発した感染症例は 8 例で、その効果は著効 2 例 有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例、効果判定不能 1 例

で(著効+有効)を有効例とすると約 60% に有効であったが、その際の投与量は 4 g/day 5 例、6 g 以上/day 3 例で、一般感染症例より投与量が多い特色を有していた。本剤の副作用としては肝機能検査の異常を生じたものが 20 例中 1 例に存在した。本例は肝障害のため投与中止となったわけではないが投与終了後の肝機能検査で再び正常に復したので、本剤による GOT, GPT 値の異常であろうと考えられた。その他症例 11, 12, 13, 19 に GOT, GPT の異常が本剤投与後の検索により観察されたが、これらの症例はすべて血液癌に合併した感染症例で、輸血後肝炎や抗腫瘍剤による肝障害が GOT, GPT 高値の原因で本剤によるものではないと考えられた。なお本剤による静脈炎、腎障害、発熱、発疹は経験しなかった。本剤は血液癌に併発する感染症を含む一般感染症に有用であろう。

Table 4 Laboratory findings before and after administration of cefotaxime

Patient No.	CTX Administration	RBC ($\times 10^4$)	WBC ($\times 10^3$)	BUN	GOT	GPT
1	Before	332	14.5	50	13	—
	After ⁺	367	9.1	29	16	6
2	Before	324	11.2	14	34	5
	After ⁺	348	5.2	14	21	6
3	Before	406	5.8	12	268	148
	After ⁺	390	3.9	11	186	108
4	Before	461	7.3	—	35	21
	After ⁺	440	5.5	8.8	19	34
5	Before	494	10.2	8.3	42	34
	After ⁺	461	9.1	—	9	5
6	Before	439	6.3	19.0	21	7
	After	359	8.3	12.0	32	27
7	Before	323	13.2	21	14	9
	After ⁺	350	5.6	13	25	12
8	Before	287	4.9	—	42	6
	After	283	7.6	—	—	—
9	Before	440	11.4	12	34	15
	After ⁺	419	4.5	13	34	22
10	Before	242	10.6	33	—	—
	After ⁺	182	7.6	12	—	—
11	Before	222	0.7	16	34	33
	After	277	2.3	22	62	90
12	Before	281	3.4	18	19	14
	After	373	2.3	12	50	25
13	Before	132	41.4	14	33	14
	After	340	7.5	11	56	43
14	Before	404	6.2	9	29	18
	After	399	5.1	10	27	13
15	Before	226	1.1	29	74	—
	After	233	1.4	17	22	11
16	Before	129	2.4	18	72	61
	After	272	2.5	94	49	32
17	Before	480	0.7	14	223	—
	After	—	—	—	—	—
18	Before	360	16.8	43.1	47	29
	After	477	0.3	12.7	41	28
19	Before	249	8.7	14	16	24
	After	360	8.2	6	48	30
20	Before	390	8.7	21	39	15
	After	352	0.4	18	132	102

*The values during treatment

文 献

- 1) 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

- 2) DRASAR, F. A. ; W. FARRELL, A. J. HOWARD, C. HINCE, T. LEUNG & J. D. WILLIAMS : Activity of HR 756 against *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis* and gram-negative rods. J. Antimicrob. Chemother. 4 : 445~450, 1978

CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

HIROYOSHI SAWADA, KAZUYA OGAWA, MICHIIHIKO UCHIDA
KOUKICHI YAMAMOTO, HIROSHI KONISHI, TAKANORI UEDA,
TORU NAKAMURA and HARUTO UCHINO

The First Division of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University

YOSHIIJI YAGIRI

Department of Internal Medicine, Kurashiki Central Hospital, Kurashiki

CHIEKO SUGIMOTO, TADASHI OHKUBO, TADAO USUI, and KOUJI SHIMADA.

Department of Internal Medicine, Shimada City Hospital, Shimada

Cefotaxime (HR 756, CTX) was applied to 20 patients with various infections. 18 of 20 cases could be evaluated on the effect of cefotaxime in the present trial.

Excellent or good results were obtained in 5 of 6 cases with pulmonary infections, 2 of 3 cases with septicemia, 1 case with abscess, and 2 of 3 cases with fever of unknown origin.

No side effect was observed except 1 case with GOT, GPT elevation. It is expected that cefotaxime may constitute an advance in the antibiotic treatment of gram-positive and gram-negative infections.