

## Cefotaxime にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・久保研二

河野雅和・高松健次

大阪市立大学医学部 第一内科

(主任: 塩田憲三 教授)

Cefotaxime (CTX) について、基礎的検討を加えるとともに、内科系感染症に投与し、治療効果と副作用について検討を行なった。

低接種菌量における臨床分離菌の CTX に対する感受性分布のピークは、*S. aureus* では  $1.56 \mu\text{g/ml}$  に、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* ではいずれも  $0.1 \mu\text{g/ml}$  以下に、*P. aeruginosa* では  $12.5 \mu\text{g/ml}$  に認められ、*S. aureus* に対する CTX の抗菌力は cefazolin (CEZ) より劣るが、グラム陰性桿菌に対する CTX の抗菌力は CEZ よりかなり強いことが認められた。

CTX 2g を 2 時間を要して点滴静注した場合の血清中 CTX 濃度は、点滴終了直後  $100 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後  $18 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後  $6.2 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間後  $0.7 \mu\text{g/ml}$  を示し、6 時間後には trace となる。尿中へはきわめて速やかに排泄され、点滴終了時迄に投与量の 51.9% が、点滴終了 6 時間後迄に 78.7% が尿中に回収された。

敗血症 2 例、肺化膿症 1 例、腎盂腎炎 2 例計 5 例に CTX 1 日 4~6g を投与した。*E. coli* による腎盂腎炎では有効、*E. coli* による敗血症では効果が認められたが副作用(赤血球・顆粒白血球減少)のため投与中止後、症状は再燃した。他の 3 例では無効の成績を得た。造血障害の 1 例以外には特に副作用を認めなかった。

Cefotaxime, Sodium 7-[2-(2-amino-4-thiazoly)-2-methoxyiminoacetamido]cephalosporanate (HR 756, CTX) はフランス・ルセル社において合成され、ドイツ・ヘキスト社とフランス・ルセル社により共同開発された新しい注射用 cephalosporin であり、グラム陰性桿菌に対して既存の cephalosporin よりかなり強い *in vitro* 抗菌力を示し、*P. aeruginosa* に対しても抗菌力を示すとともに、 $\beta$ -lactamase に対しても安定で、 $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても抗菌性を示すことが特徴とされている<sup>1)~5)</sup>。

今回、この CTX について、臨床分離菌に対する抗菌力を cefazolin (CEZ) と比較し、ヒトにおける吸収排泄を測定するとともに、内科系感染症に対する治療効果と副作用について検討を加えたのでその成績を報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣より分離した *S. aureus* 31 株、*E. coli* 31 株、*Klebsiella* 26 株、*P. mirabilis* 30 株、*P. vulgaris* 15 株、*P. aeruginosa* 30 株の CTX に対する感受性を測定し、同時に測定した CEZ に対する感受性と比較した。なお、標準菌株として *S. aureus* 209 PJC および *E. coli* NIH JC-2 に対する CTX と CEZ

の最小発育阻止濃度 (MIC) を同時に測定した。感受性の測定は日本化学療法学会標準法<sup>6,7)</sup> に則り、HIA (EIKEN) を用いた寒天平板希釈法により行ない、接種菌量は tripticase soy broth (Difco) 1 夜培養菌液を原液のまま、その 100 倍希釈液の 2 段階について実施した。

## 2. 成績

*S. aureus* 209 PJC に対する CTX の MIC は、原液接種で  $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種で  $0.39 \mu\text{g/ml}$  を示し、CEZ の MIC は原液接種で  $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種で  $0.1 \mu\text{g/ml}$  を示した。*E. coli* に対する CTX の MIC は原液接種、100 倍希釈接種ともに  $0.1 \mu\text{g/ml}$  またはそれ以下を示し、CEZ の MIC は原液接種、100 倍希釈液接種ともに  $3.12 \mu\text{g/ml}$  を示した。

病巣分離菌の CTX および CEZ に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりで、*S. aureus* の感受性分布のピークは、CTX に対しては原液接種で  $3.12 \mu\text{g/ml}$  に、100 倍希釈液接種で  $1.56 \mu\text{g/ml}$  に認められ、一方、CEZ に対しては原液接種、100 倍希釈液接種ともに  $0.39 \mu\text{g/ml}$  に認められた。*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* の CEZ に対する感受性分布のピークは、原液接種の場合はそれぞれ  $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、

Table 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to cefotaxime and ceftazolin

Organism	Antibiotics	Inoculum size*	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )														
			$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<			
<i>S. aureus</i>	CTX	A					10	20									1
		B				9	19	2									1
	CEZ	A		2	19	9							1				
		B		10	19	1							1				
	CTX	A	14	11	3	1	2										
		B	17	9	3	1	1										
<i>E. coli</i>	CEZ	A							7	13	4	3	2	2			
		B				1	2	19	5	3	1						
	CTX	A	10	8	4				3		1						
		B	23	1	1				1								
<i>Klebsiella</i> sp.	CEZ	A					8	8	2	2	1	4	1	2			
		B					16	4	4	4	1						1
	CTX	A	21	2		3	2	1									
		B	23		3		4										
<i>P. mirabilis</i>	CEZ	A							1	9	13	5		2			
		B							1	15	7	5		2			
	CTX	A	8		2	2	2										1
		B	13														
<i>P. vulgaris</i>	CEZ	A															
		B															
	CTX	A															
		B															
<i>P. aeruginosa</i>	CTX	A								2	4	11	4	7	4		
		B								2	20	7	1				

\* A : Original preculture B : 100x dilution of original preculture

Fig. 1 Sensitivity correlogram between cefotaxime and cefazolin—*S. aureus*—

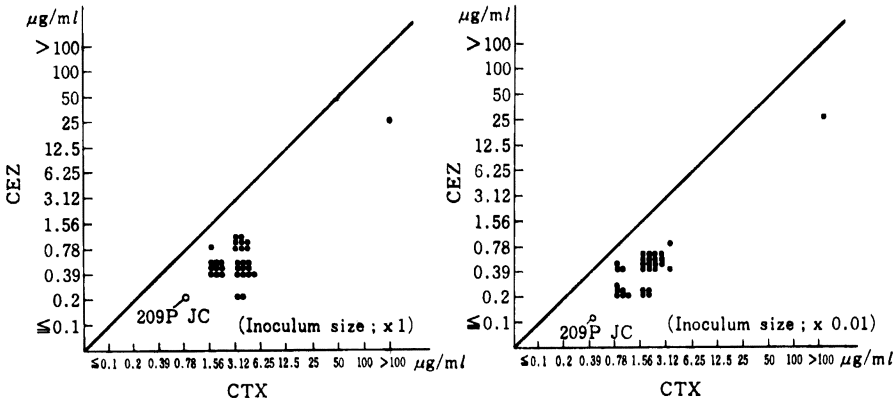


Fig. 2 Sensitivity correlogram between cefotaxime and cefazolin —*E. coli*—

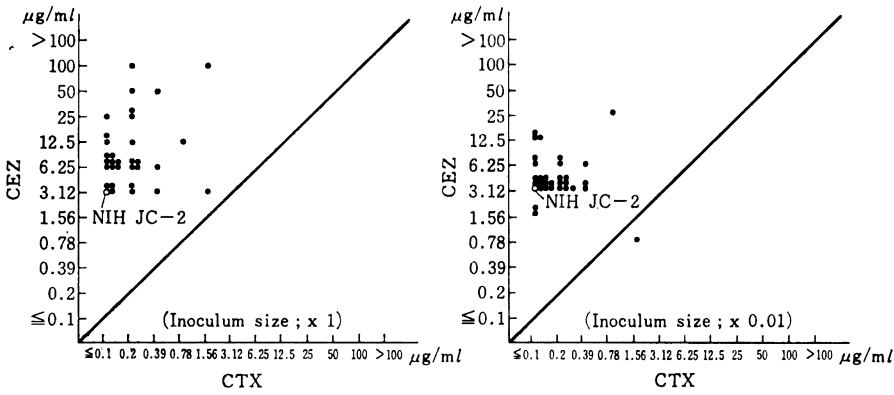
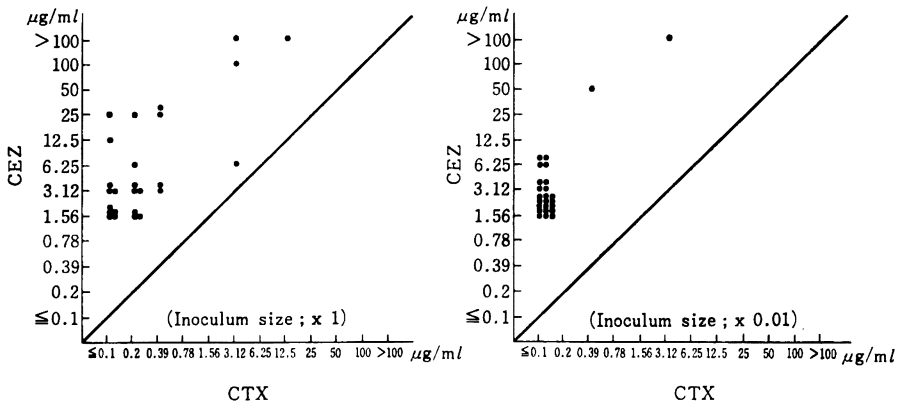


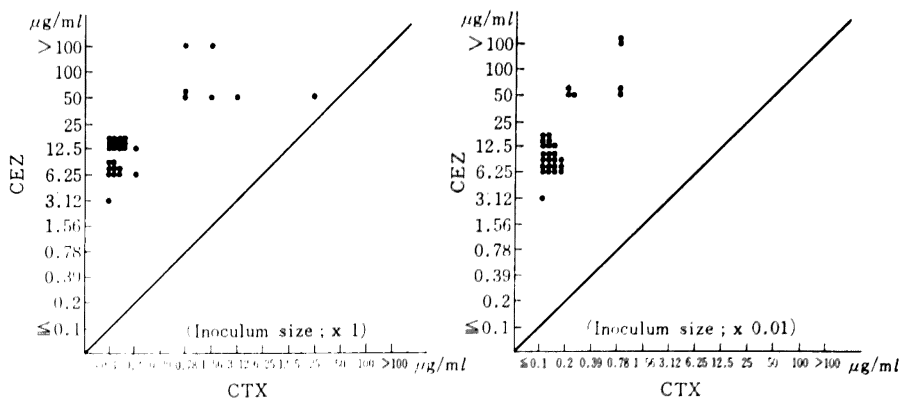
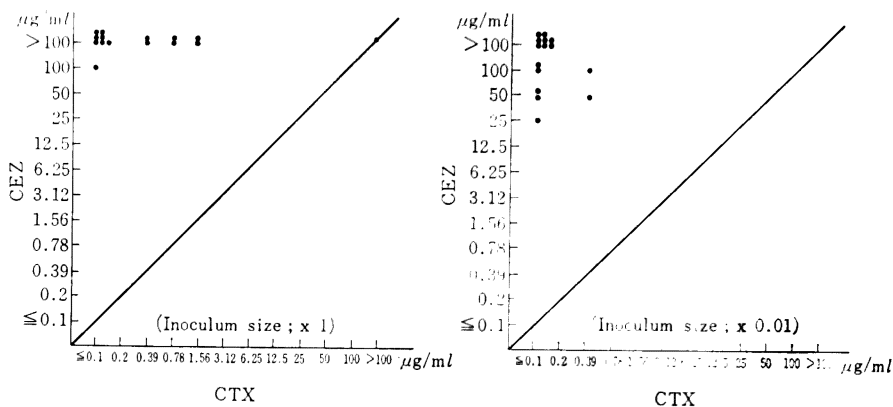
Fig. 3 Sensitivity correlogram between cefotaxime and cefazolin —*Klebsiella*—



1.56~3.12 µg/ml, 12.5 µg/ml, 100 µg/ml 以上に、また、100 倍希釈液接種の場合は、3.12 µg/ml, 1.56 µg/ml, 6.25 µg/ml, 100 µg/ml 以上にそれぞれ認められたが、CTX に対しては、原液接種、100 倍希釈液接種とも、すべて 0.1 µg/ml またはそれ以下に認められた。  
*P. aeruginosa* は CEZ に対してはすべて 100 µg/ml

以上の耐性を示したが、CTX に対しては原液接種の場合 25 µg/ml に、100 倍希釈液接種の場合 12.5 µg/ml に感受性分布のピークが認められた。

各菌種別の、個々の菌株の CTX と CEZ に対する感受性の相関は Fig. 1~5 に示したとおりである。

Fig. 4 Sensitivity correlogram between cefotaxime and ceftazolin --*P. mirabilis*--Fig. 5 Sensitivity correlogram between cefotaxime and ceftazolin --*P. vulgaris*--

## II. 吸収・排泄

### 1. 研究対象, 研究方法

CTX 1回 2g 宛, 1日 3回, 300 ml の xylitol に溶解し 2時間を要しての点滴静注を継続中の敗血症患者における血清中濃度の推移と尿中排泄量を測定した。

CTX の測定は薄層カップ法により行ない, 培地は antibiotic medium No. 11 (Difco) を用い, 検定菌として *M. luteus* ATCC 9341 を用いた。なお, 血清中濃度の測定にあたっては, 被検血清を希釈せずそのまま Moni-trol I にて 10 倍に希釈したものの双方を測定に供し, Moni-trol I にて希釈した CTX による標準曲線を基として濃度の算出を行ない, 尿中濃度の測定にあたっては被検尿を pH 7.0 の M/15 リン酸緩衝液にて 20 倍と 100 倍に希釈して測定に供し, pH 7.0 リン酸緩衝液希釈 CTX による標準曲線を基として濃度を算出した。

### 1. 成績

血清中濃度は, Fig. 6 に示したように前回の点滴終了後約 8 時間を経過した点滴直前は trace であり, 点滴終了直後は 100 µg/ml を示すが, 以後急速に低下し,

点滴終了 1 時間後 18 µg/ml, 2 時間後 6.2 µg/ml, 4 時間後 0.7 µg/ml を示し, 6 時間後は trace となった。

尿中濃度と尿中回収率は Fig. 7 に示したとおりで, 点滴開始前には trace に検出するにすぎず, 点滴開始時より終了時迄の尿中濃度は 1,700 µg/ml, 終了直後より 1 時間後迄は 3,300 µg/ml, 1 時間後より 2 時間後迄は 1,700 µg/ml, 2 時間後より 4 時間後迄は 320 µg/ml, 4 時間後より 6 時間後迄は 50 µg/ml の尿中濃度を示し, 尿中排泄量をみると点滴中に 1,037 mg (投与量の 51.9%) とかなり大量に排泄され, 以後点滴終了直後より 1 時間後迄に 330 mg (16.5%), 1 時間後より 2 時間後迄に 119 mg (6%), 2 時間後より 4 時間後迄に 7.63 mg (3.7%), 4 時間後より 6 時間後迄は 13.8 mg (0.7%) の尿中排泄が認められた。以上のように点滴開始より点滴終了後迄の間に合計 78.7% が尿中に回収された。

## III. 臨床成績

### 1. 研究対象ならびに研究方法

昭和 53 年 6 月より 54 年 2 月にわたって, 当内科入院した敗血症 2 例, 肺化膿症 1 例, 腎盂腎炎 2 例, 計 5 例に CTX を投与した。

Fig. 6 Serum levels of cefotaxime after drip-infusion (2g) for 2 hrs. in a patient with septicemia

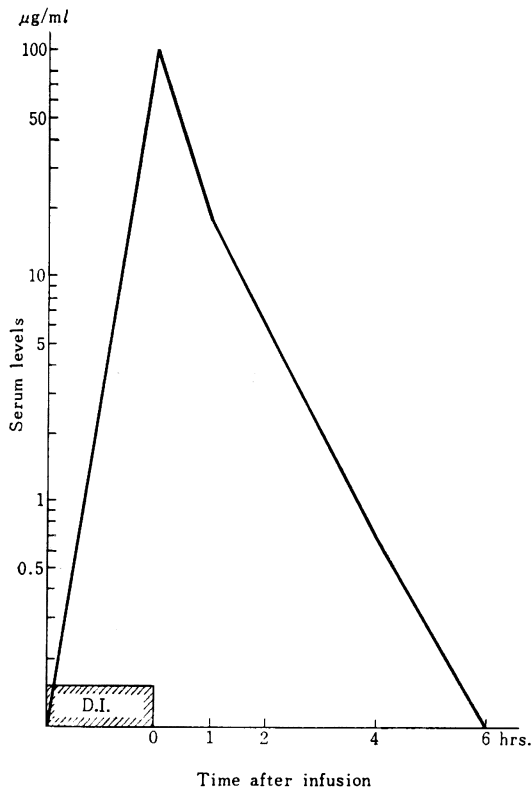


Fig. 7 Urinary levels and recovery of cefotaxime after drip-infusion (2g) for 2 hrs. in a patient with septicemia

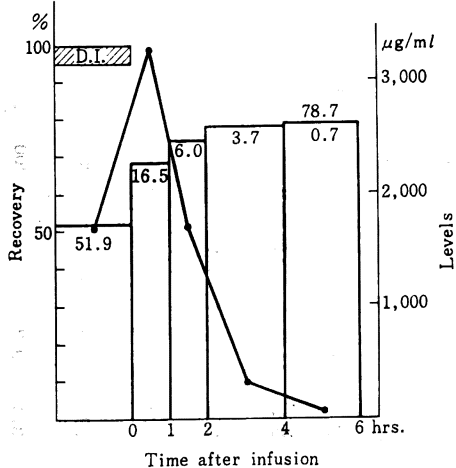


Table 2 に CTX 投与対象の感染症名, 基礎疾患, 原因菌, CTX 投与量, 投与法, 効果ならびに副作用を一括表示した。

CTX の投与は, いずれも 1 回量を 300~500 ml の糖液または電解質溶液に溶解し, ほぼ 2 時間を要して点滴静注した。なお, 症例 1 においてはこの点滴静注に筋注を併用した。CTX 投与に先立って, CTX による皮内反応試験を実施し, 反応陰性であることを確かめた後に CTX の投与を行なった。なお, 皮内反応陽性のために CTX の投与を行なわなかった症例はなかった。

治療効果の判定に際して, CTX 投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め, しかも CTX 投与中止後も症状再燃を認めない場合を著効, CTX 投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効, CTX 投与後症状の改善傾向を認めた場合, あるいは CTX 投与により明らかに症状の改善を認めた場合においても, CTX 投与中止後症状の再燃を来した場合をやや有効, CTX 投与により症状の改善が認められない場合を無効と臨床効果を判定した。また, 臨床効果判定と平行して CTX 投与に伴う原因菌の消長を基として, 消失, 不変あるいは菌交代と細菌学的効果の判定を実施した。

一方において, 副作用有無の判定を目的として, 自他覚症状出現の観察を行なうとともに, CTX 投与前後の末梢血液像, 肝・腎機能, 尿所見などの検索を可能な限り実施した。

## 2. 成績

CTX 投与により得られた臨床効果は, 敗血症 2 例中, 1 例有効, 1 例無効, 肺炎膿症は無効, 腎盂腎炎 2 例中 1 例有効, 1 例無効の成績であり, 細菌学的には消失 2 例, 部分消失 1 例, 菌交代 1 例, 不明 1 例の成績であった。

以下, 各症例について, 経過の概略を記載する。

### 症例 1 40 歳, 女, 敗血症

約 3 週間前より悪寒戦慄を伴い 38~39°C の弛張熱が持続し, 近医にて治療を受けたが軽快せず入院した。白血球数 9,800, CRP (卅), 血液培養は陰性ながら, 臨床症状より敗血症と診断し, cephalothin (CET) 1 日 6g, CEZ 1 日 4g, あるいは amikacin (AMK) 1 日 200mg の投与を行なったが, いずれも無効, CTX 1 回 2g 宛 1 日 2 回の点滴静注と 1 回 1g の筋注を併用し, 計 1 日 5g の CTX 投与を 3.5 日間継続したが, 熱型に変化なく無効と判定した。本症例は CTX 投与中止後 cefoperazone 1 日 6g の投与を行ない, 解熱し, 臨床検査値も正常化した。

### 症例 2 50 歳, 女, 敗血症

約 1 年前より出血傾向出現, 5ヶ月前より出血傾向増強, 特発性血小板減少性紫斑病の診断の下に prednisolone 1 日 50mg 投与中に発熱を来した。敗血症の疑いの下に prednisolone の減量とともに benzylpenicillin

Table 2 Clinical results with cefotaxime

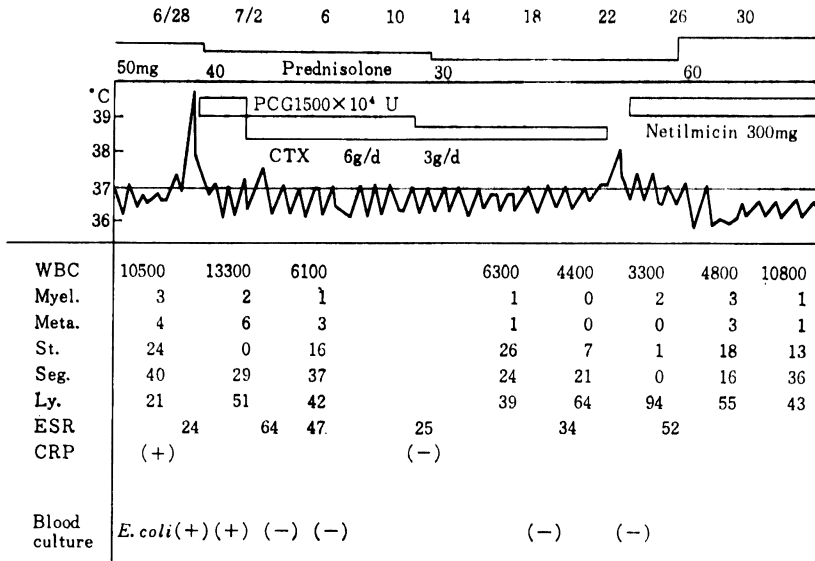
Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism	Medication			Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
						Daily dose (g)	Duration (day)	Adm.* route			
1	40	F	Septicemia	—	?	2.0×2 1.0×1	3.5	D. I. I. M.	poor	?	—
2	50	F	Septicemia	I. T. P.	<i>E. coli</i>	2.0×3 1.0×3	10 11	D. I.	fair	eradicated	Anemia Granulocytopenia
3	58	M	Lung abscess	Esophageal cancer	<i>H. influenzae</i>	2.0×2	3	D. I.	poor	unchanged	—
4	42	F	Pyelonephritis	N. C. A.	<i>E. coli</i>	2.0×2	8	D. I.	good	eradicated	—
5	54	F	Pyelonephritis	Lung cancer	<i>S. faecalis</i>	2.0×2	12	D. I.	poor	unchanged	—

\* D. I. : Intravenous drip infusion  
I. M. : Intramuscular injection

Table 3 Laboratory findings before and after administration of cefotaxime

Case No.	RBC (×10 <sup>6</sup> )		Hb (g/dl)		WBC		S-GOT (I.U.)		S-GPT (I.U.)		Al-P (K. A.)		BUN (mg/dl)		S-creatinine (mg dl)		Protein in urine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	410	382	11.7	10.7	9,800	6,600	55	36	41	48	10.1	13.9	16	8	0.6	0.6	10	5
2	329	238	10.0	7.9	13,300	3,300	48	47	102	52	10.9	13.2	23	21	0.7	0.7	70	20
3	310	279	10.3	9.5	9,500	10,300	19	43	20	37	5.9	5.5	16	11	1.0	0.7	20	10
4	361	339	10.9	10.4	6,200	6,400	35	35	41	45	2.2	2.0	4	4	0.7	0.6	10	10
5	334	374	9.2	10.4	7,400	9,100	92	80	78	41	31.7	29.2	9	11	0.4	0.4	30	10

Fig. 8 Case 2 I. S. 50 Y. F. Septicemia



(PCG) 1日 1,500×10<sup>4</sup> 単位の投与を開始したが、血液培養にて *E. coli* を分離したため PCG の投与を中止し、CTX 1回 2g 宛 1日 3回の点滴静注に変更した。CTX 投与開始 3日後には発熱は消失、4日後の血液培養では陰性となり、以後も血液培養陰性が持続し、CRP も陰性化したため CTX 投与開始 10日後より CTX の投与量を 1回 1g 宛 1日 3回に減量した。CTX 減量後も発熱なく経過していたが、CTX 投与開始後 19日目の末梢血液像で赤血球数、血色素量の減少、顆粒球減少を認めため CTX の投与を 21日間で中止した。中止翌々日の末梢血液像はさらに著しい顆粒球減少を示したが、その後は急速に顆粒球の増加が認められた。なお、CTX 投与中止後再び発熱傾向が認められたため、netilmicin の投与に変更した (Fig. 8)。

症例 3 58歳、男。肺化膿症

約 6カ月前より体重減少、食欲不振を訴えていた患者であるが、約 3週間前より乾性咳嗽を訴え始め、約 2週間前より 38°C 内外の弛張熱と共に多量の膿性痰を喀出するようになった。胸部レ線像で S<sub>6</sub> を中心として空洞形成とその周辺の浸潤陰影を認め、白血球増多、CRP (卅)、喀痰より *H. influenzae* を分離した。CTX 1回 2g 宛 1日 2回の点滴静注を 3日間継続したが、解熱傾向を認めず、咳嗽、喀痰持続、胸部レ線像にても改善を認めぬため無効と判断し、CTX の投与を中止した。本症例はその後 cefmetazole (CMZ) と gentamicin (GM) の投与により解熱、胸部レ線像の改善をみたが、併存した食道癌により死亡した。

症例 4 42歳、女。腎盂腎炎

汎自律神経失調症のため入院中、38°C 内外の弛張熱を現し、膿尿 (1視野 60~70 個) を認め、尿より *E. coli* を 10<sup>5</sup>/ml に検出したため CTX 1回 2g 宛 1日 2回の点滴静注を行なった。CTX 投与 3日後より解熱し、膿尿、細菌尿も消失した。

症例 5 54歳、女。腎盂腎炎

肺癌の全身転移による末期状態の患者であり、膿尿、細菌尿が出没していた。約 2週間前より膿尿悪化し、尿培養にて *E. coli*, *P. vulgaris*, *P.morganii* を検出、GM の投与により尿中細菌数は一時減少したが、中止後再び症状悪化のため CTX 1回 2g 宛 1日 2回の点滴静注を行なった。CTX 投与を 12日間実施したが尿沈渣所見の改善は認められず、CTX 投与開始時の尿分離菌のうち *P.morganii* は消失したが、*S. faecalis* はかえって増加した。

以上 5 症例について、CTX 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 3 に示したとおりである。前述のように、症例 2において、赤血球数、血色素量、白血球とくに好中球減少が認められた以外に、本剤投与に伴うと考えられる検査値異常は認められなかった。

IV. 総括ならびに考察

β-lactamase に対して抵抗性を示し、しかもグラム陰性桿菌に対してとくに優れた抗菌力を示すことを特徴とした CTX について検討を加えた。

臨床分離菌の CTX に対する感受性分布を測定し、同時に測定した CEZ に対する感受性分布と比較した。感受性の測定に際して、最小薬剤濃度を 0.1 μg/ml としたため、*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulga-*

ris の感受性分布のピークは、低接種菌量の場合いずれも  $0.1 \mu\text{g/ml}$  以下となり、正確な感受性分布の測定を実施し得なかったが、CEZ のこれらの菌に対する抗菌力に比べて CTX の抗菌力が遙かに優れていることが認められた。また、*P. aeruginosa* の CTX に対する感受性分布のピークも  $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に認められたが、*S. aureus* の感受性分布のピークは CEZ が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  に存在するのに対して、CTX は  $1.56 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$  に存在し、*S. aureus* に対する CTX の抗菌力は CEZ より劣ることが認められた。

CTX 1 回 2 g 宛、2 時間を要しての点滴静注を 1 日 3 回継続中の敗血症患者（肝・腎機能正常）における血清中濃度の推移は、点滴終了直後  $100 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後  $18 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後  $6.2 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間後  $0.7 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 trace で、血中半減時間は略 0.67 時間であることが認められ、一方、尿中濃度は最高  $3,300 \mu\text{g/ml}$  を示すが、点滴終了時迄にすでに投与量の略 52% が、また、点滴終了 1 時間後迄に 78.7% が尿中に回収された。すなわち、本剤は投与後尿への排泄がきわめて速やかであり、その結果、血清中濃度はかなり速やかに低下するものと考えられる。

敗血症 2 例、肺化膿症 1 例、腎盂腎炎 2 例計 5 例に CTX 1 日 4~6 g を投与し、治療効果と副作用を検討した。CTX 投与 5 例中、明らかに臨床効果が認められ、細菌学的にも除菌効果のみられたのは、*E. coli* による腎盂腎炎の 1 例のみであり、*E. coli* による敗血症では、CTX の投与により一時症状が改善し、血液培養も陰性化した。副作用のため CTX の投与中断により、再び症状の再燃をみた。起炎菌不明の敗血症、*H. influenzae* を喀痰より分離した肺化膿症、*S. faecalis* による腎盂腎炎では CTX の効果は全く認められなかった。今回 CTX の投与対象とした患者は比較的重症例が多く、しかも 2 例は悪性腫瘍、1 例は血液疾患を基礎疾患とした症例であり、比較的抗菌剤の効果の得難い症例が多くを占めたことは事実である。また、無効の腎盂腎炎は肺癌の全身転移が基礎にあり、しかも起炎菌が CTX の抗菌スペクトラム外の *S. faecalis* であったため、無効の成績が得られたことは当然の結果とも考えられる。しかしながら、この他の 2 例の無効例（敗血症、肺化膿症）

では、いずれも他の抗生剤の投与に変更することによって感染症状の軽快を認めていることを考慮に入れた場合、本剤の臨床効果に *in vitro* の優れた抗菌力が反映されているとは必ずしも言えないであろう。血中半減期がかなり短いことも考慮に入れ、とくに複雑で重症な感染症に対する本剤の適切な投与量、投与方法あるいは治療限界について、さらに十分な検討が必要と考えられる。

副作用として、特発性血小板減少性紫斑病を基礎疾患にもつ敗血症において、かなり著明な赤血球および顆粒白血球の減少が認められた。CTX 投与中止 1 週後には略投与前値に回復したが、本剤投与に際して注意を要する問題と考えられた。なお、症例 3 においても CTX 投与後赤血球の減少が認められているが、基礎疾患に伴う貧血の増悪と考えられた。この他、アレルギー反応などの副作用は認められなかった。

#### 文 献

- 1) HAMILTON-MILLER, J. M. T.; W. BRUMFIT & 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 *Haemophilis influenzae*, *Bacteroides fragilis* and gram-negative rods. J. Antimicrob. Chemother. 4: 445~450, 1978
- 3) NEU, H. C.; N. 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, 1978
- 4) CHABBERT, Y. A. & A. J. LUTZ: HR 756, the *syn* isomer of a new methoxyimino cephalosporin with unusual antibacterial activity. Antimicrob. Agents Chemother. 14: 749~754, 1978
- 5) 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
- 6) 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. Chemotherapy 16: 98~99, 1968
- 7) MIC 測定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974



## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME

FUMIO MIKI, KENJI KUBO, MASAKAZU KOHNO  
and KENJI TAKAMATSU

The First Department of Internal Medicine,  
Osaka City University Medical School

(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

Fundamental and clinical studies on cefotaxime (HR 756, CTX) were carried out and the results obtained were as follows;

1. *In vitro* antibacterial activity

Peaks of MIC distribution of CTX were 15.6  $\mu\text{g/ml}$  against *S. aureus*, less than 0.1  $\mu\text{g/ml}$  against *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* and *P. vulgaris*, and 12.5  $\mu\text{g/ml}$  against *P. aeruginosa* at a lower inoculum size.

CTX was less potent than cefazolin (CEZ) against *S. aureus*. However, CTX was considerably more potent than CEZ against gram-negative bacteria.

2. Serum levels and urinary recovery

CTX was administered at a dose of 2 g by intravenous drip infusion for 2 hours. Serum levels of CTX were 100  $\mu\text{g/ml}$  at the end point of infusion, 18  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hour, 6.2  $\mu\text{g/ml}$  at 2 hours, 0.7  $\mu\text{g/ml}$  at 4 hours and trace at 6 hours after infusion. CTX was very rapidly excreted in urine. Urinary recovery of CTX was 51.9% at the end of infusion and 78.7% at 6 hours.

3. Clinical results

CTX was administered to 2 cases with septicemia, 1 case with lung abscess and 2 cases with pyelonephritis, totally 5 cases, at a daily dose of 4~6 g. The clinical effects obtained were good in 1 case with *E. coli*-caused pyelonephritis and fair in 1 case with *E. coli*-caused septicemia. CTX was discontinued in the latter case due to side effects (erythropenia and granulopenia). Signs and symptoms relapsed after that. CTX was evaluated to be poor in 3 other cases. No other adverse reactions than disturbed hematopoiesis in 1 case were observed.