

## Cefotaxime の基礎的・臨床的検討

栗村 統・佐々木 英夫・玉木 和江

国立呉病院内科

村井 知也・野崎 公敏

国立呉病院放射線科

松木 暁

国立呉病院泌尿器科

土井 秀之・矢口 博美・横田 和子・下中秋子

国立呉病院検査科細菌部

森岡 祐介

国立呉病院薬剤科

gram 陽性菌に対する Cefotaxime の MIC は *in vitro* で Cefazolin, Cefuroxime に比してやや劣り, Cefmetazole とほぼ同じであった。gram 陰性菌に対して, Cefotaxime は一般に強い抗菌力を示し, *Haemophilus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Shigella* および *Salmonella* にきわめて強い抗菌力を有し, *Enterobacter*, *Citrobacter* および *Serratia* にも強い抗菌力がみられた。

臨床例では, 呼吸器感染症 4 例中有効 3 例であった。尿路感染症 8 例中著効 3 例有効 1 例であった。無効の 4 例は, 前立腺肥大に合併した複雑性尿路感染症であった。

化膿性髄膜炎, 亜急性細菌性心内膜炎, および *S. typhi* の healthy carrier それぞれ 1 例は著効であり, 不明熱 1 例は有効であった。

副作用は慢性汎細気管支炎例で Cefotaxime 投与中に呼吸困難を訴え, 投与を中止せざるを得なかった以外の例では認められなかった。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は, ドイツ・ヘキスト社とフランス・ルセル社で開発された, 新しい cephalosporin 系抗生物質で, *in vitro* で *Enterobacteriaceae* および *H. influenzae* に対し強い抗菌力を示す<sup>1)2)</sup>。

われわれは今回 CTX を使用する機会を得て, 基礎的, 臨床的な効果について検討した。

## I. 抗 菌 力

## 1. 材料および方法

使用菌株: *S. aureus* 10株, *S. epidermidis* 10株, *α-Streptococcus* 5株, *E. coli* 10株, *Salmonella* 10株, *Shigella* 10株, *Citrobacter* 10株, *Klebsiella* 10株, *Enterobacter* 10株, *P. morgani* 10株, *P. mirabilis* 6株, *P. vulgaris* 3株, *Serratia* 10株, *Acinetobacter* 10株, *Haemophilus* 5株, *P. aeruginosa* 10株, *P. cepacia* 10株, *P. maltophilia* 10株である。

使用した抗生物質: CTX, Cefazolin (CEZ), Cefuroxime (CXM), Cefmetazole (CMZ)。

MIC 測定法: 日本化学療法学会標準法に従い, 接種菌量は  $10^6$ /ml とし, 寒天平板希釈法により測定した<sup>3)</sup>。

髄液内濃度測定: *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とし, 標準曲線は pH 7.2 の生理食塩液加リン酸緩衝液を用い, disc 法で測定した。

## 2. 成 績

gram 陽性菌について Table 1 に示す。 *Staphylococcus* では CEZ がもっともすぐれ, CXM がそれに次ぎ, CTX は CMZ と同様の MIC を示し, やや劣った (Table 1)。

gram 陰性菌については Table 2 から Table 6 に表示した。 *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* で CTX はもっともすぐれた MIC を示し, *Shigella* では  $0.03 \mu\text{g}/\text{ml}$  に peak がみられた (Table 2)。

*Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter* でも同様に CTX がもっともすぐれ, *Klebsiella* では  $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$  に peak がみられた (Table 3)。

*Proteus* ではとくにすぐれた MIC を CTX は示し, *P. morgani* および *P. mirabilis* では  $0.03 \mu\text{g}/\text{ml}$  に peak がみられ, 他剤は 6 ないし 10 管程度劣った (Table 4)。

*Serratia* および *Haemophilus* でも CTX がもっとも

Table 1 Antibacterial activity of antibiotics against *Staphylococcus* and *Streptococcus*

Organism	Drugs	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )														
		0.01	0.03	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i> (10 strains)	CTX							4	6							
	CEZ				2	4	4									
	CXM					5	3		2							
	CMZ					1	1	7	1							
<i>S. epidermidis</i> (10 strains)	CTX						3	3	3	1	1	2				
	CEZ			3	1	3	1	1	1	1	1					
	CXM					3	1	2	2	2	2					
	CMZ					2	1	3	3	1	1					
<i><math>\alpha</math>-Streptococcus</i> (5 strains)	CTX					1	1		1			2				
	CEZ						2				1	1				
	CXM					1	2				1	1				
	CMZ								1	1	1	1	1	1	1	

Table 2 Antibacterial activity of antibiotics against *Salmonella*, *Shigella* and *E. coli*

Organism	Drugs	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )														
		0.01	0.03	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Salmonella</i> (10 strains)	CTX															
	CEZ				4	1	2	7								
	CXM			3			1		2	5	1	1	1	1		
	CMZ					7	2	1								
<i>Shigella</i> (10 strains)	CTX															
	CEZ		8	2			4	5	1							
	CXM							7	1	2						
	CMZ						9									
<i>E. coli</i> (10 strains)	CTX						1	1								
	CEZ			2	6		1	6	3	5	1	2				
	CXM						2	2	3	1	1	1				
	CMZ						5	1	1	1	1	1				



Table 5 Antibacterial activity of antibiotics against *Serratia*, *Acinetobacter* and *Haemophilus*

Organism	Drugs	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )														
		0.01	0.03	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Serratia</i> (10 strains)	CTX					3	5	1	1							
	CEZ															10
	CXM									1	5	3	1	3	1	
	CMZ									1	5	3		1		
<i>Acinetobacter</i> (10 strains)	CTX										1	1	8			
	CEZ														1	9
	CXM											1	4	5		
	CMZ												2	6		2
<i>Haemophilus</i> (5 strains)	CTX	2	2	1												
	CEZ						1	3	1							
	CXM						1	2								
	CMZ								5							

Table 6 Antibacterial activity of antibiotics against *Pseudomonas* sp.

Organism	Drugs	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )														
		0.01	0.03	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>P. aeruginosa</i> (10 strains)	CTX								1	1		4	3			1
	CEZ															10
	CXM												1			9
	CMZ												1			9
<i>P. cepacia</i> (10 strains)	CTX						1	2	3	1		3	2			3
	CEZ														5	
	CXM									1	1	5	3			
	CMZ					1					5	1			3	
<i>P. maltophilia</i> (10 strains)	CTX												1	5		2
	CEZ									2						10
	CXM														1	9
	CMZ											1	3	1	1	4

Table 7 Clinical effect of cefotaxime

No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Isolate	Dose (g × times)	Duration (days)	Total dose	Efficacy	Adverse reaction
1	T. N.	69	M	Bronchopneumonia	<i>E. coli</i> → N.D.*	1 × 3 i.m.	13	38.0	+	-
2	H. T.	76	F	Bronchiectasis	<i>Haemophilus</i> → <i>Pseudomonas</i> → <i>Neisseria</i>	1 × 2 d.i.	25	50.0	+	-
3	Y. K.	43	F	Bronchiectasis	<i>Enterobacter</i> → <i>Enterobacter</i> → <i>Pseudomonas</i>	1 × 2 d.i.	17	34.0	+	-
4	F. C.	53	F	Panbronchiolitis	Unknown	1.5 × 2 d.i.	21	63	?	Dyspnea
5	Y. T.	80	F	Pyelitis	<i>E. coli</i> → (-)	1 × 2 d.i.	11	21.0	++	-
6	Y. I.	56	F	Pyelitis	<i>E. coli</i> → (-)	1 × 3 d.i.	8	21.0	++	-
7	T. M.	67	M	Cystitis	<i>E. coli</i> → (-)	1 × 2 d.i.	11	21.0	++	-
8	Y. M.	75	M	Chronic cystitis	<i>Enterobacter</i> → (+)	1 × 2 d.i.	7	14.0	-	-
9	F. M.	71	M	Chronic cystitis	<i>Serratia</i> → Decreased	1 × 2 d.i.	7	14.0	-	-
10	J. H.	71	M	Chronic cystitis	<i>P. cepacia</i> (+) <i>Pseudomonas</i> → (+)	1 × 2 d.i.	10	20.0	-	-
11	T. K.	75	M	Chronic cystitis	<i>Serratia</i> → <i>Serratia</i> → <i>Pseudomonas</i>	1 × 2 d.i.	7	14.0	+	-
12	S. K.	75	M	Pyelitis	<i>S. pneumoniae</i> → (-)	1 × 4 d.i.	49	193.0	++	-
13	C. I.	58	F	Meningitis	<i>S. viridans</i> → (-)	1 × 3 d.i.	50	150.0	++	-
14	E. O.	56	F	SBE	<i>S. typhi</i> → (-)	1 × 3 i.m.	7	21.0	++	-
15	M. D.	41	F	Carrier of <i>Salmonella typhi</i>	Unknown	1 × 3 d.i.	12	35.0	+	-
16	S. K.	47	F	Unknown fever						

\* N. D. : Not done

すぐれた MIC を示し, *Haemophilus* に対する MIC は 0.01ないし 0.03  $\mu\text{g/ml}$  に集中し, きわめて高い抗菌力を示した。 *Acinetobacter* に対しては, CTX は他剤と比較するとやや抗菌力がよいようであるが, peakは 25  $\mu\text{g/ml}$  にあり, 臨床的に使用できるほどの抗菌力ではなかった (Table 5)。

*Pseudomonas* では, CTX は他剤よりやすぐれた MIC を示したが, *P. cepacia* では 0.39  $\mu\text{g/ml}$  から 12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布し, 臨床面でも使用し得ると考えられた (Table 6)。

## II. 臨床成績

### 1. 対象患者および投与方法

対象患者: 呼吸器感染症 4 例, 尿路感染症 8 例, 化膿性髄膜炎 1 例, 細菌性亜急性心内膜炎 1 例, *S. typhi* の健康保菌者 1 例, 不明熱 1 例, 計 16 例である。

投与方法: 点滴静注 14 例, 筋注 2 例である。投与量は 1 回 1.0g から 1.5g で, 1 日に 2 回から 4 回投与した。投与日数は 7 日から 50 日で, 最多投与量は, 化膿性髄膜炎に対する 193g である。

### 2. 治療成績

呼吸器感染症 4 例の内訳は, 気管支肺炎 1 例, 気管支

拡張症の急性増悪 2 例および慢性汎細気管支炎 1 例である。起炎菌と考えられる分離菌は, 気管支肺炎からは *E. coli*, 気管支拡張症からは *Enterobacter* および *Haemophilus* それぞれ 1 例ずつで, 慢性汎細気管支炎からは, 常在菌と考えられる菌のみ分離された。効果は慢性汎細気管支炎を除く 3 例にみられた。慢性汎細気管支炎例は, 投与 9 日目より, 投与時に呼吸困難を訴えるようになり, 21 日目に投与を中止した。全症例中副作用と思われる反応がみられたのは, この例のみである。

尿路感染症の内訳は, 腎盂腎炎 3 例, 単純性膀胱炎 1 例, 前立腺肥大に合併した慢性膀胱炎 4 例である。CTX の効果は腎盂腎炎 3 例全例で認められた。起炎菌は *E. coli* 2 例および *Serratia* 1 例である。*Serratia* が原因菌であった例は, 前立腺肥大に合併した腎盂腎炎である。急性膀胱炎の例は, *E. coli* が原因菌であったが, CTX は著効を示した。慢性膀胱炎はすべて前立腺肥大に合併したもので, 起炎菌と考えられる分離菌は, *Enterobacter* 1 例, *Serratia* 1 例および *Pseudomonas* 2 例である。CTX は 4 例全例の臨床経過を改善させなかった。

亜急性心内膜炎は, *S. viridans* によるもので, CTX

を1日3.0g, 50日間投与した。投与2日目より発熱はまったくみられなくなり, 全治退院した。

*S. typhi* の healthy carrier 例は胆石を有し, Chloramphenicol (CP) では除菌できなかった。CTX を1.0g, 1日3回筋注で7日間投与した。現在3カ月目になるが, 胆汁および糞便中から菌は検出されず, 今のところ除菌に成功したと考えている。

不明熱例は1日3.0g を3回に分けて, 点滴静注で投与した。5日目よりほとんど平熱となり, 12日間投与し

て治療した。

全症例を Table 7 および Table 8 に表示した。

化膿性髄膜炎例を Fig. 1 で示す。58歳の女性である。昭和53年10月24日早朝より強い頭痛および嘔吐があった。同日午前5時ごろより発熱, 次いで午前10時ごろより意識障害が出現したため救急来院した。初診時に強く混濁した髄液を採取し, gram 陽性菌を検出したため, CTX の投与を開始した。開始日は2.0gであったが, 翌日より6時, 12時, 18時および24時に1.0gずつ

Table 8 Laboratory findings before and after treatment of cefotaxime

No.		WBC	RBC	ESR	AL-P	GOT	GPT	Creatinine	CRP
1	b	16,900	312	69	12.3*	52	40	0.7	4+
	a	8,900	316	37	9.9*	46	37	1.1	4.5-
2	b	7,600	394	74	4.1	38	30	1.5	1.5-
	a	7,700	388	37	3.8	34	31	1.0	0.5-
3	b	8,800	338	80	3.0	36	35	1.0	4+
	a	8,200	406	104	2.8	24	17	0.4	-
4	b	8,500	491	68	14.6*	28	33		1.5+
	a								
5	b	14,800	328	25	5.0	23	25	1.6	5.5+
	a	6,700	277		6.4	24	27	1.2	3+
6	b	9,100	366	100	5.6	54	40	0.7	6+
	a	6,700	434	85	7.1	72	55	0.7	-
7	b	14,400	557	48	3.4	34	26	1.0	7+
	a	11,700	496	39	3.3	34	41	1.5	2+
8	b	12,900	361		2.7	26	19	1.0	
	a	9,000	397		2.5	24	16	0.6	
9	b	13,100	364		4.1	28	20	1.25	
	a	7,100	389		4.2	30	20	0.9	
10	b	12,400	547		3.5	27	23	0.9	
	a	9,900	507		3.4	28	23	0.9	
11	b	17,700	412		1.9*	19	16	0.8	
	a	12,500	411		10.2*	23	44	1.0	
12	b	7,400	410		3.3*	26	14	1.2	
	a	7,700	377		10.2*	23	27	1.2	
13	b	24,100	436	75	1.5*	40	23	1.5	7+
	a	5,600	398	23	7.2*	22	27	0.7	-
14	b	9,100	419	78	3.8	36	27	0.8	4+
	a	6,200	427	18	2.9	30	27	0.4	
15	b	6,600	458		5.9*	21	23		
	a	9,000	416		6.8*	21	17		
16	b	12,400	436	20	1.6	47	40	1.0	0.5+
	a	6,900	391	22	3.4	78	70	1.25	-

AL-P: No mark Bodansky unit,

\* K. A. unit

b: before, a: after

点滴静注で投与した。意識障害は強い頭痛を残しながらも第3病日に消失し、頭痛も2週後には軽快した。体温は第5病日より微熱となり、第17病日以降は平熱となった。髄液の所見は、初診時に  $50,000/3\text{ mm}^3$ 、蛋白量は  $400\text{ mg/dl}$  ときわめて強い炎症像を示していたが、1週後には細胞数は  $320/3\text{ mm}^3$ 、蛋白量も  $50\text{ mg/dl}$  と著明に改善された。末梢血の白血球数も、初診時には  $24,100/\text{mm}^3$  であったが、1週後には  $7,900/\text{mm}^3$  と正常化した。CRP 値も初診時は  $7+$  であったが、1週後には  $1.5+$  と改善された。髄液中の CTX の濃度は、1週後は  $3.1\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、2週および3週後には  $0.9\text{ }\mu\text{g/ml}$  であった。髄液採取は毎回ほぼ11時に行ったが、この時間は血中の CTX の濃度がかなり減少した時期にあたる。CTX の投与は49日で終了し、患者は軽度の頭重感を訴えていたが退院した。その後再発の徴候もなく日常生活を送っている。

### III. 副作用

慢性汎細気管支炎例で、呼吸困難を訴えたため CTX の投与を中止せざるを得なかった。第6例と第16例で transaminase 値の上昇をみた。第6例は元来肝機能が悪く、CTX の影響とは考え難い。第16例は schizophrenia の患者であるため、Chlorpromazine の投与を始めたため、CTX との因果関係は判然としない。その他に副作用のみられた例はなかった。

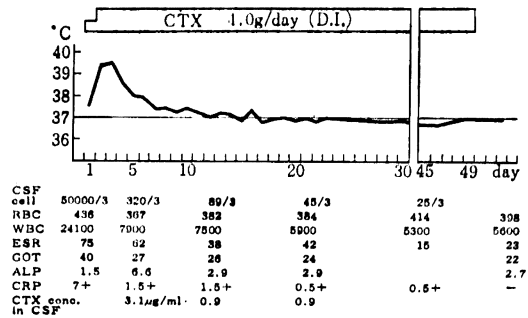
### IV. 考察

*in vitro* での gram 陽性菌に対する CTX の抗菌力は、CEZ および CXM に比してやや劣り、CMZ とほぼ同じであった。これに反し gram 陰性菌に対する CTX の抗菌力は、CEZ、CXM および CMZ に比して強力である。*Enterobacteriaceae*、*Haemophilus* および *Proteus* に対する強い抗菌力は、*Serratia*、*P. cepacia* に対する比較的強い抗菌力とあいまって最近問題になっている opportunistic infection の治療の場での CTX の有用性を強く示唆するものである。

臨床例について CTX の効果を検討したのは16例である。原因と思われる菌が検出されたのは14例である。この14例中 gram 陽性菌は、亜急性心内膜炎の *S. viridans* と化膿性髄膜炎の *S. pneumoniae* の2例で、その他はすべて gram 陰性菌であった。呼吸器感染症から分離された起炎菌と思われる菌は、*E. coli*、*Haemophilus* および *Enterobacter* それぞれ1例ずつで、どの症例も基礎疾患があり、感染症として複雑であったが、CTX はいずれにも有効であった。

尿路感染症は8例であるが、3例は単純な膀胱炎および腎盂腎炎であったが、5例は前立腺肥大に合併したものである。単純な尿路感染症は、3例とも *E. coli* によ

Fig. 1 Pneumococcal meningitis Case No. 13  
C.I. 58 female



るもので CTX は著効を示したが、前立腺肥大に合併した尿路感染症に対しては、5例中1例のみ臨床的効果がみられた。症例12は *Serratia* による腎盂腎炎であったが、CTX は著明な効果を示した。使用前には  $38^\circ\text{C}$  あった体温も、翌日には正常となり、排尿痛、腰背痛なども急速に改善され、同時に尿所見も正常化した。症例9は前立腺肥大に合併した膀胱炎の1例である。*Serratia* が分離され菌量は  $2 \times 10^7$  であった。しかしながら同時に *P. mirabilis* および *S. faecalis* が分離され、菌量はそれぞれ  $6 \times 10^7$  および  $1.5 \times 10^8$  であった。この例は CTX 使用後も尿の所見が改善されず、無効と判定されたが、尿中の細菌は CTX の投与終了時には *P. mirabilis*  $2 \times 10^2$  のみとなり、起炎菌の面からは有効であったと考えられる。症例8は *Enterobacter* による慢性膀胱炎である。CTX 投与前には  $7 \times 10^8$  あった菌が、投与終了時には  $6 \times 10^3$  に減少した。*Serratia* および *Enterobacter* 感染症にも、CTX は十分効果が期待できる。

胆石を有する *S. typhi* の healthy carrier の治療には Ampicillin の投与がよいとされているが<sup>4)</sup>、胆のう摘出術を行わねばならない例も多い<sup>5)</sup>。本報告中の1例は、1日  $3.0\text{ g}$  7日間 CTX を投与し、3カ月経過した現在も再排菌はみられていない。最近さらに healthy carrier 1例に CTX を投与し除菌に成功している。しかしながら腸チフス患者には効果がみられなかった。CTX の *S. typhi* に対する抗菌力が血中と胆汁中で異なっているためかも知れず、CTX の胆汁中での動態を追究する必要がある。

### 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 (8) : 1~2, 1975
- 4) CHRISTIE, A. B.: Treatment of typhoid carrier with ampicillin. Brit. Med. J. 1 : 1609~1611, 1964
- 5) PERKINS, J.C.; R. L. DEVETSKI & H. F. DOWLING : Ampicillin in the treatment of Salmonella carriers. Arch. Intern. Med. 118 : 528~533, 1966

## LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF CEFOTAXIME

OSAMU KURIMURA, KAZUE TAMAKI and HIDEO SASAKI

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

TOMOYA MURAI and KIMITOSHI NOZAKI

Department of Radiology, Kure National Hospital

SATORU MATSUKI

Department of Urology, Kure National Hospital

HIDEYUKI DOI, HIROMI YAGUCHI, KAZUKO YOKOTA and AKIKO SHIMONAKA

Department of Bacteriology, Kure National Hospital

YUSUKE MORIOKA

Department of Pharmacy, Kure National Hospital

The antibacterial activity of cefotaxime *in vitro* against gram-positive microorganisms was less than that of cefazolin and cefuroxime, and was comparable to that of cefmetazole. On the other hand, the activity of cefotaxime against *Haemophilus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Shigella*, and *Salmonella* was very strong, and against *Enterobacter*, *Citrobacter*, and *Serratia* cefotaxime showed lower MICs than those of the other cephalosporins.

In clinical trials, cefotaxime's efficacy was good in 3 out of 4 patients with RTI. The antibiotic showed good results in 1 case and excellent results in 3 cases out of 8 cases of UTI. The 4 UTI cases that did not respond to treatment were complicated by prostatic hypertrophy. Excellent results were obtained in 1 case each of pneumococcal meningitis,  $\alpha$ -streptococcal subacute bacterial endocarditis, and a healthy typhoid carrier; good results were obtained in 1 case of fever of unknown origin.

An adverse reaction was observed in a patient with chronic panbronchiolitis, who suffered from dyspnea during drip infusion of cefotaxime.