

Cefotaxime の基礎的・臨床的検討

沢江 義郎・柳瀬 敏幸・岡田 薫

九州大学医学部第一内科

滝井 昌英

福岡大学医学部第二内科

新しく開発された cephalosporin 系抗生物質である Cefotaxime について、基礎的、臨床的検討を行った。

Cefotaxime の臨床分離菌に対する MIC では、接種菌量が 10^8 cells/ml のとき $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の占める割合が、*S. aureus* 94%, *S. epidermidis* 100%, *S. faecalis* 38%, *E. coli* 91%, *K. pneumoniae* 55%, *Proteus* sp. 33%, *Citrobacter* sp. 50%, *Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 0% で、グラム陽性球菌では Cefazolin, Ceftezole にやや劣ったが、グラム陰性桿菌ではむしろ優っていた。 10^6 cells/ml のときは、グラム陰性桿菌のほとんどが $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、とくに *E. coli*, *K. pneumoniae* など大部分が $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

Cefotaxime 1 g を筋注したときの血中濃度は、bioassay 法では 30 分後に $44.4 \mu\text{g/ml}$ のピークがあり、半減期は 63 分であった。1 時間点滴したときは点滴終了時に $61.5 \mu\text{g/ml}$ のピークとなり、その後は急速に減少し、半減期は 51 分であった。HPLC 法では Cefotaxime とその deacetyl 体とが分けて測定されたが、Cefotaxime 値は bioassay 値よりもやや低値であった。注射後 6 時間までの尿中回収率は 55~65% で、deacetyl 体も早期から排泄された。

急性気管炎 2 例、膀胱炎 1 例、敗血症の合併を疑われた急性白血病、再生不良性貧血の 4 例の計 7 例に、Cefotaxime 1 日 1~6 g、3~15 日間使用し、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 3 例であった。細菌学的には *Haemophilus*, *E. coli* は除菌できたが、*S. faecalis*, *P. aeruginosa* には効果がなかった。また、明らかに Cefotaxime に起因すると思われる副作用は認められなかった。

新しく開発された Cefotaxime (CTX, HR 756) は、Fig. 1 のような化学構造を有する注射用の cephalosporin 系抗生物質であるが、従来の cephalosporin 系薬剤にない非常に優れた抗菌力、抗菌スペクトラム、 β -lactamase 安定性などを有しているといわれている。とくに、グラム陰性桿菌に対しては従来のものの数十倍といった抗菌力があり、しかも *H. influenzae*, indole 陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa* といったものにまで抗菌力の範囲が拡大されたことが特長である¹⁾。

われわれはこの CTX について、臨床分離菌に対する抗菌力、健康成人に投与した場合の血中濃度および尿中排泄量などの基礎的な検討を加えるとともに、臨床例に応用したときの臨床効果と副作用の有無などの臨床的検討を行ったので報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

主として昭和 53 年 5 月から 11 月までの間に、九州大学医学部第一内科入院患者の臨床材料から分離された *S. aureus* 17 株、*S. epidermidis* 2 株、*S. faecalis*

8 株、*E. coli* 22 株、*K. pneumoniae* 20 株、*Enterobacter* sp. 9 株、*S. marcescens* 7 株、*Proteus* sp. 6 株、*Citrobacter* sp. 4 株、*P. aeruginosa* 11 株の計 106 株と標準株の *S. aureus* 209 P と *E. coli* JC-2 について、日本化学療法学会標準法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液はトリプトソイブイオン (栄研) による一夜増菌培養液 (10^8 cells/ml) と滅菌生理食塩液による 100 倍希釈液 (10^6 cells/ml) とを用いた。測定した薬剤は CTX のほか、対照薬として Cefazolin (CEZ) と Ceftezole (CTZ) を取上げ、ハートインフュージョン寒天培地 (栄研) を用いた。

2. 血中濃度と尿中排泄率

健康成人男子 3 名 (K. T. : 37 歳, 63 kg ; M. O. : 31 歳, 52 kg ; T. T. : 27 歳, 53 kg) について、CTX の 1

Fig. 1 Chemical structure of CTX

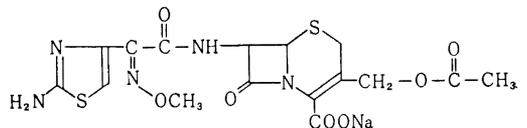


Table 1 Susceptibility of *S. aureus* to CTX, CEZ and CTZ

Drug	No.	Inoculum size	MIC											
			≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
CTX	17	10 ⁸				4	12 ^o							1
		10 ⁶				8	8 ^o				1			
CEZ	17	10 ⁸		1 ^o	10	4					1		1	
		10 ⁶	1 ^o	12	3						1			
CTZ	17	10 ⁸		1 ^o	9	5				1			1	
		10 ⁶		13 ^o	3								1	

(o ; *S. aureus* 209 P)Table 2 Susceptibility of *S. epidermidis* to CTX, CEZ and CTZ

Drug	No.	Inoculum size	MIC											
			≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
CTX	2	10 ⁸								2				
		10 ⁶					2							
CEZ	2	10 ⁸					1	1						
		10 ⁶			2									
CTZ	2	10 ⁸					1	1						
		10 ⁶			2									

Table 3 Susceptibility of *S. faecalis* to CTX, CEZ and CTZ

Drug	No.	Inoculum size	MIC											
			≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
CTX	8	10 ⁸				1				2			1	4
		10 ⁶		1			2	1					2	2
CEZ	8	10 ⁸	1						2		3	2		
		10 ⁶		1	2						5			
CTZ	8	10 ⁸	1						2		5			
		10 ⁶	1		2					1	4			

g を 0.5% リドカイン液 6 ml に溶解して臀部に筋注したとき、1g をソリタ T-3 液 200 ml に溶解して、1時間かけて点滴静注したときの CTX の血中濃度および尿中排泄量を測定した。筋注の場合は筋注前、注射後 15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間に約 4 ml 採血し、凝固したのち血清を分離した。また、筋注後 8時間まで 2時間毎に尿量を測定し、その一部を保存した。点滴静注の場合は点滴開始前、点滴開始 30分後、点滴終了直後、30分、1時間、2時間、4時

間、6時間後にそれぞれ約 4 ml 採血した。また、点滴開始時から点滴終了直後までと、点滴終了後から 6時間までの 2時間毎の尿量を測定した。血液と尿は筋注の場合と同様に処理し、-20℃ に凍結保存した。

CTX の血中濃度および尿中濃度の測定は、*M. luteus* ATCC 9341 を試験菌とする薄層カップ法による bioassay 法により行うと同時に、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) 法により CTX およびその deacetyl 体である RU 628 の濃度を測定した。

Table 4 Susceptibility of *E. coli* to CTX, CEZ and CTZ

Drug	No.	Inoculum size	MIC										
			≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTX	22	10 ⁸	0				1	12	7	1	1		
		10 ⁶	21 ⁰	1									
CEZ	22	10 ⁸					2 ⁰	8		8	1	2	1
		10 ⁶				14 ⁰	5	2		1			
CTZ	22	10 ⁸					1	4 ⁰	5	7	1	2	2
		10 ⁶				12	4 ⁰	4	1				1

(0 ; *E. coli* JC-2)Table 5 Susceptibility of *K. pneumoniae* to CTX, CEZ and CTZ

Drug	No.	Inoculum size	MIC										
			≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTX	20	10 ⁸	2	2	1	2	1		3	5		2	2
		10 ⁶	17			1		1				1	
CEZ	20	10 ⁸				1		3		3	5	1	7
		10 ⁶				13	2	1		1		2	1
CTZ	20	10 ⁸					1	3		5	3	3	5
		10 ⁶				12	3		1	1			3

Table 6 Susceptibility of *Enterobacter* sp. to CTX, CEZ and CTZ

Drug	No.	Inoculum size	MIC										
			≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTX	9	10 ⁸								2		3	4
		10 ⁶	1	3	2								3
CEZ	9	10 ⁸									1		8
		10 ⁶									2		7
CTZ	9	10 ⁸							1				8
		10 ⁶								1	1		7

3. 臨床効果と副作用の有無

九州大学医学部第一内科および福岡大学医学部第二内科入院患者の感染症例および感染症の合併が疑われた血液疾患例の7例に、CTX 1日1~6g、5~15日間使用し、その臨床効果と副作用の有無を検討した。

臨床効果の判定には、解熱などの全身状態の改善および局所炎症所見と起炎菌の消失を重視した。解熱がみられ、局所所見の改善とCRPの陰性化、白血球増多や赤沈値促進の改善、起炎菌の消失が認められたものを「有

効」、解熱は認められたが検査成績の完全な正常化が認められなかった場合や薬剤の中止により再燃のみられたものを「やや有効」、解熱などの臨床症状および検査成績の改善が認められなかったとき「無効」とした。とくに、起炎菌の消長について、菌消失、菌減少、菌消失せず、再発といった細菌学的効果を併記した。また、明らかにCTXの適応を誤っていたと考えられるものは判定不能とした。

副作用については、患者の訴えをよく聞くとともに、

Table 7 Susceptibility of *S. marcescens* to CTX, CEZ and CTZ

Drug	No.	Inoculum size	MIC											
			≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
CTX	7	10 ⁸									2	2	1	2
		10 ⁶	1	2	3	1								
CEZ	7	10 ⁸										1		6
		10 ⁶								1		2		4
CTZ	7	10 ⁸											1	6
		10 ⁶								1				6

Table 8 Susceptibility of *Proteus* sp. to CTX, CEZ and CTZ

Drug	No.	Inoculum size	MIC											
			≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
CTX	6	10 ⁶		1			1				2	1		1
		10 ⁸	5			1								
CEZ	6	10 ⁸									1	3		2
		10 ⁶					1	3						2
CTZ	6	10 ⁸									1	2	1	2
		10 ⁶					1	3						2

Table 9 Susceptibility of *Citrobacter* sp. to CTX, CEZ and CTZ

Drug	No.	Inoculum size	MIC											
			≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
CTX	4	10 ⁸				1	1				1	1		
		10 ⁶		2	1			1						
CEZ	4	10 ⁸												4
		10 ⁶										1		3
CTZ	4	10 ⁸												4
		10 ⁶										2		2

血液学的検査や血清生化学的検査を定期的に施行し、その変化の有無を観察した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学医学部第一内科入院患者の臨床材料から分離された数種の菌種について、CTX の MIC を測定し、同時に測定した CEZ, CTZ の MIC を比較した。

S. aureus 17 株 (Table 1) では、10⁸ cells/ml のとき 100 μg/ml 以上の 1 株を除いて 1.56~3.13 μg/ml であり、209 P は 3.13 μg/ml であった。10⁶ cells/ml の

ときもほとんどが 1.56~3.13 μg/ml と変らなかったが 1 株が 25 μg/ml であった。CEZ, CTZ は 10⁸ cells/ml のときに 100 μg/ml の 1 株を除いてすべて 0.39~1.56 μg/ml であり、209 P は 0.39 μg/ml であった。10⁶ cells/ml のときには 1 段階さらに小さくなっており、CTX が 2 段階程度劣る成績であった。

S. epidermidis 2 株 (Table 2) では、10⁸ cells/ml のとき 12.5 μg/ml, 10⁶ cells/ml のとき 3.13 μg/ml であり、CEZ, CTZ が 10⁸ cells/ml のとき 3.13~6.25 μg/ml, 10⁶ cells/ml のとき 0.78 μg/ml であるのに比べ

Table 10 Susceptibility of *P. aeruginosa* to CTX, CEZ and CTZ

Drug	No.	Inoculum size	MIC										
			≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
CTX	11	10 ⁸									1	1	9
		10 ⁶						2	4	2	2		
CEZ	11	10 ⁸											11
		10 ⁶											11
CTZ	11	10 ⁸											11
		10 ⁶											11

ると、CTX が2段階劣っていた。

S. faecalis 8株 (Table 3)では、10⁸ cells/ml のとき1株が 1.56 μg/ml、2株が 12.5 μg/ml で、そのほかは 100 μg/ml ないしそれ以上で、10⁶ cells/ml のときには2段階小さくなり、6.25 μg/ml 以下が半数であった。CEZ, CTZ が 10⁸ cell/ml, 10⁶ cells/ml のとき 25~50 μg/ml が5株で、他は 6.25 μg/ml 以下であるのに比べると、CTX が1~2段階劣っていた。

E. coli 22株 (Table 4)では、10⁸ cells/ml のときは大部分が 6.25~12.5 μg/ml であったが、10⁶ cells/ml のとき1株のみが 0.39 μg/ml で、他はすべて 0.20 μg/ml ないしそれ以下であった。これに対して CEZ, CTZ は 12.5 μg/ml 以下は10株 (45%) で、10⁸ cells/ml のとき大部分が 1.56~6.25 μg/ml であるのに比べると、CTX が3段階以上優れた抗菌力であった。なお、JC-2株が CEZ, CTZ で 3.13~6.25 μg/ml であるのに対し、CTX は 0.20 μg/ml ないしそれ以下であった。

K. pneumoniae 20株 (Table 5)では、10⁸ cells/ml のとき 0.20~12.5 μg/ml が8株 (40%) で、しかも幅広く分布し、むしろ 25 μg/ml が5株 (25%) と多かったが、10⁶ cells/ml のとき17株 (85%) が 0.20 μg/ml ないしそれ以下で、他の2株も 1.56, 6.25 μg/ml であった。しかし、100 μg/ml の耐性株が1株認められた。CEZ, CTZ では 10⁸ cells/ml のとき16株 (80%) が 25 μg/ml 以上で、10⁶ cells/ml のときに15株が 1.56~3.13 μg/ml であるのに比べると、CTX が3段階以上優れていた。

Enterobacter sp. 9株 (Table 6)では、10⁸ cells/ml のときすべて 25 μg/ml 以上であったが、10⁶ cells/ml になると6株が 0.78 μg/ml 以下であった。CEZ, CTZ は 10⁸ cells/ml でも大部分が 100 μg/ml 以上であるのに比べると、CTX には他のものがない抗菌力の増大が認められたものが多かった。

S. marcescens 7株 (Table 7)では、10⁸ cells/ml

のときはすべて 25 μg/ml 以上であったが、10⁶ cells/ml のときは 0.20~1.56 μg/ml で、CEZ, CTZ が 10⁶ cells/ml のときでも 25 μg/ml の1株を除いて 100 μg/ml 以上であるのに比べると、CTX は8段階程度優れていた。

Proteus sp. 6株 (Table 8)では 10⁸ cells/ml のときは 0.39~100 μg/ml 以上までひろく分布していたが、10⁶ cells/ml のとき大部分が 0.20 μg/ml ないしそれ以下で、CEZ, CTZ が 10⁶ cells/ml で、3.13~6.25 μg/ml が多いのに比べると、CTX が5段階以上優れていた。

Citrobacter sp. 4株 (Table 9)では、10⁸ cells/ml のとき 1.56~50 μg/ml であったが、10⁶ cells/ml のときは 0.39~6.25 μg/ml であり、CEZ, CTZ はすべて 100 μg/ml 以上であった。

P. aeruginosa 11株 (Table 10)では、10⁸ cells/ml のときはすべて 50 μg/ml 以上であったが、10⁶ cells/ml のとき 12.5~100 μg/ml とある程度の抗菌力が認められた。勿論、CEZ, CTZ は 10⁶ cells/ml で 100 μg/ml 以上であった。

2. 血中濃度と尿中排泄量

1) CTX 1g 筋注のとき

健康成人男子3名に CTX 1g を 0.5% リドカイン液 6 ml に溶解して筋注したときの血中濃度は Table 11 のごとくで、bioassay 法では注射後 15分に 35.2~58.1 μg/ml、平均 43.8 μg/ml と急速に上昇し、30分後には 37.5~48.2 μg/ml、平均 44.4 μg/ml とさらに少し高くなり、1時間後には 35.2~43.9 μg/ml、平均 35.8 μg/ml と減少した。さらに平均値で2時間後 18.7 μg/ml とピーク値の1/2以下になり、4時間後 3.3 μg/ml、6時間後 0.7 μg/ml と減少した。8時間後は測定限界以下になったものもあり、平均 0.2 μg/ml と低値であった。そこで、その平均値を図示すると Fig. 2 の実線のように、筋注後 30分にピークとなり、半減期は 63分

Table 11 Serum concentration of CTX after intramuscular injection of CTX 1,000 mg ($\mu\text{g/ml}$)

Method	Antibiotics	Case				Time after intramuscular injection (h)								
		Name	Age	Sex	B. W.	0	1/4	1/2	1	2	4	6	8	
Bioassay	CTX	K. T.	37	m	63	0	38.1	47.4	36.4	18.9	3.7	0.8	0.3	
		M. O.	31	m	52	0	58.1	48.2	43.9	18.0	2.5	0.6	0.1 >	
		T. T.	27	m	53	0	35.2	37.5	35.2	19.2	3.7	0.6	0.2	
						Mean \pm S. D.	43.8 \pm 12.5	41.4 \pm 6.0	35.8 \pm 0.8	18.7 \pm 0.6	3.3 \pm 0.7	0.7 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1	
	HPLC	CTX	K. T.	37	m	63	0	41.61	45.00	30.40	15.79	3.55	0.79	-
			M. O.	31	m	52	0	46.97	49.34	34.74	15.79	3.16	0.79	-
			T. T.	27	m	53	0	33.36	42.24	32.37	15.00	3.16	0.99	-
							Mean \pm S. D.	41.65 \pm 7.27	45.53 \pm 3.58	32.50 \pm 2.17	15.53 \pm 0.46	3.29 \pm 0.23	0.86 \pm 0.12	-
		RU 628	K. T.	37	m	63	0	5.58	10.57	11.96	13.56	7.57	2.79	-
M. O.			31	m	52	0	5.18	9.97	7.57	7.38	3.39	-	-	
T. T.			27	m	53	0	5.38	8.77	11.16	10.37	4.19	1.59	-	
						Mean \pm S. D.	5.38 \pm 0.20	9.77 \pm 0.92	10.23 \pm 2.34	10.44 \pm 3.09	5.05 \pm 2.22	2.19 \pm 0.85	-	

Fig. 2 Serum concentration of CTX by bioassay method after an intramuscular injection and a drip intravenous infusion (1 hr) of CTX 1,000 mg

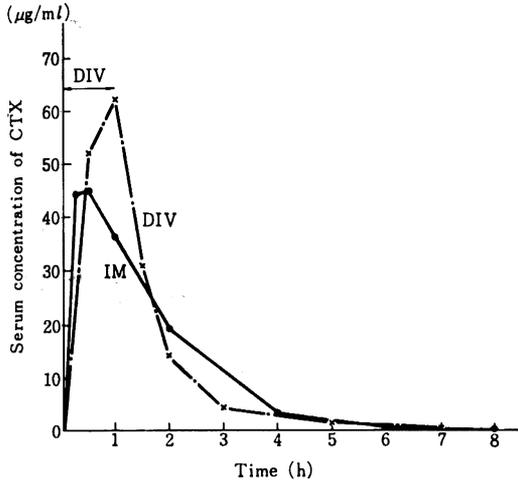
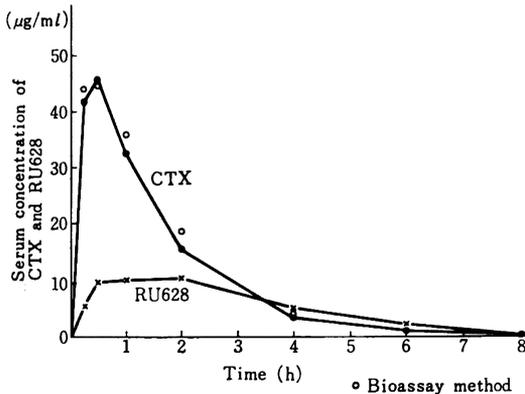


Fig. 3 Serum concentration of CTX and RU 628 by HPLC method after an intramuscular injection of CTX 1,000 mg



であった。しかし、3例中1例は筋注後15分といった早期にピークとなっていた。

これを HPLC 法による測定値でみると、Fig. 3 にもみられるように、3例とも筋注後30分にピークとなり、その平均値 $45.5 \mu\text{g/ml}$ で、bioassay 値よりもやや高値であった。しかし、2時間後までのそのほかの値は、いずれもやや低くなっていた。それでも全体としては両者の値は比較的良好に一致しているといえた。HPLC 法による場合の半減期も53分とほぼ等しいものであった。また、同時に測定された CTX の deacetyl 体である RU 628 は筋注後15分にすでに $5.4 \mu\text{g/ml}$ も認められており、30分から2時間後にかけて $10 \mu\text{g/ml}$ 前後で、

4時間後には $5.0 \mu\text{g/ml}$ と半減した。4時間以後は CTX よりもむしろ高値であった。

尿中排泄量をみると Table 12 のごとくで、bioassay 法では2時間後までに $40.3\sim 46.6\%$ 、平均 42.6% が排泄され、さらに4時間後までは比較的少量のものが排泄されたが、それ以後は少なく、8時間後までの尿中回収率は平均 58.5% であった。これは HPLC 法による成績でみてみると、平均値で2時間後までに 50.3% 、4時間後までに 56.9% 、8時間後までに 69.7% と増加した。また、RU 628 は2時間後までがやはり多く、 129 mg 排泄されていたが、つぎの2時間も 77 mg と比較的少量であった。

2) CTX 1g, 1時間点滴静注のとき

同一健康成人男子3名に、CTX 1g をソリタ T-3 液 200 ml に溶解して1時間かけて点滴静注したときの血中濃度は Table 13 のごとく、bioassay 法では点滴開始後30分にはすでに $46.0\sim 57.5 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $51.5 \mu\text{g/ml}$ と上昇しており、点滴終了時に $55.5\sim 71.5 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $61.5 \mu\text{g/ml}$ とピークに達した。しかし、点滴終了後は急速に減少し、30分後には $23.5\sim 33.8 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $30.3 \mu\text{g/ml}$ と半減した。また1時間後には $11.0\sim 16.8 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $13.9 \mu\text{g/ml}$ とさらに半減し、平均値で2時間後 $4.5 \mu\text{g/ml}$ 、4時間後 $1.7 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後 $0.5 \mu\text{g/ml}$ であった。これらの平均値を図示すると Fig. 2 の破線のようになり、筋注時の成績と比較して明らかに高濃度の血中濃度が得られるが、点滴終了から2時間後までの減少が著明であった。すなわち分布相の半減期が20.4分、排泄相の半減期が51.3分であり、しかも分布相が2時間以上と長かった。HPLC法による成績では点滴終了時のピーク値の平均が $46.8 \mu\text{g/ml}$ と筋注時のピーク時と変わらない程度で、全体的に bioassay 値よりも低値であった。また、生物学的半減期は39分で、筋注時よりやや短縮していた。一方、RU 628 は点滴開始30分後には $6.4 \mu\text{g/ml}$ と高くなっており、点滴終了時に $7.5 \mu\text{g/ml}$ とやはりピークとなり、2時間後まで比較的よく認められた。しかし、筋注時に比べると量が少なかった。

尿中排泄量をみると、Table 14 のごとく、bioassay 値では点滴終了時までに $27.0\sim 43.1\%$ 、平均 35.1% 、終了後2時間までに $60.3\sim 62.3\%$ 、平均 61.4% が排泄されたが、その後は少なく、6時間後の尿中回収率は平均 66.8% であった。HPLC法による成績では、bioassay 法による数値よりもやや低く、平均値で2時間後までに 51.8% 、6時間後までに 55.9% であった。また、RU 628 も2時間後までは 109 mg と多かったが、それ以後は少なく、6時間後までが 133 mg と、筋注時と比べる

Table 12 Urinary excretion and recovery rate of CTX after intramuscular injection of CTX 1,000 mg

Method	Antibiotics	Case	Before	Time after intramuscular injection												Total recovery rate (%)
				0 ~ 2			2 ~ 4			4 ~ 6			6 ~ 8			
				C	V	R	C	V	R	C	V	R	C	V	R	
Bioassay	CTX	K. T.	0	3.82	122	46.6	0.94	68	6.4	0.60	50	3.0	0.12	72	0.9	56.9
		M. O.	0	2.04	200	40.8	1.19	165	19.6	0.53	50	2.7	0.20	45	0.9	64.0
		T. T.	0	3.51	115	40.3	1.49	75	11.2	0.29	80	2.3	0.06	115	0.7	54.5
		Mean ± S. D.	0		42.6 ±3.5		12.4 ±6.7		2.7 ±0.4		0.8 ±0.1		58.5 ±4.9			
HPLC	CTX	K. T.	0	4.43	122	54.0	1.49	68	10.1	0.33	50	1.7	0.07	72	0.5	66.3
		M. O.	0	2.42	200	48.4	1.69	165	27.9	0.57	50	2.8	0.13	45	0.6	79.7
		T. T.	0	4.22	115	48.5	1.59	75	11.9	0.27	80	2.2	0.03	115	0.4	63.0
		Mean ± S. D.	0		50.3 ±3.2		16.6 ±9.8		2.2 ±0.6		0.5 ±0.1		69.7 ±8.8			
HPLC	RU 628	K. T.	0	1.53	122	18.7	1.26	68	8.6	0.53	50	2.6	0.09	72	0.6	30.5
		M. O.	0	0.45	200	9.0	0.46	165	7.6	0.23	50	1.2	-	45	-	17.8
		T. T.	0	0.96	115	11.0	0.91	75	6.8	0.29	80	2.3	0.04	115	0.4	20.5
		Mean ± S. D.	0		12.9 ±5.1		7.7 ±0.9		2.0 ±0.7		0.3 ±0.3		23.0 ±6.7			

C : Concentration (μg/ml), V : Urine volume (ml), R : Recovery rate (%)

Table 13 Serum concentration of CTX after drip intravenous infusion of CTX 1,000 mg during 1 hour ($\mu\text{g/ml}$)

Method	Antibiotics	Case				Before	During infusion	Serum concentration after drip intravenous injection					
		Name	Age	Sex	B. W.			Time after drip intravenous injection (h)					
								0	1/2	1	2	4	6
Bioassay	CTX	K. T.	37	m	63	0	57.5	23.5	11.0	3.6	1.6	0.8	
		M. O.	31	m	52	0	46.0	33.5	16.8	6.0	2.2	0.3	
		T. T.	27	m	53	0	51.0	33.8	14.0	4.0	1.3	0.3	
		Mean \pm S. D.				0	51.5 \pm 5.8	30.3 \pm 5.9	13.9 \pm 2.9	4.5 \pm 1.3	1.7 \pm 0.5	0.5 \pm 0.3	
HPLC	CTX	K. T.	37	m	63	0	41.3	14.4	7.8	2.5	0.7	-	
		M. O.	31	m	52	0	42.4	21.7	11.4	4.3	0.8	-	
		T. T.	27	m	53	0	41.8	16.6	8.1	2.7	0.5	-	
		Mean \pm S. D.				0	41.8 \pm 0.6	17.6 \pm 3.7	9.1 \pm 2.0	3.2 \pm 1.0	0.7 \pm 0.2	-	
HPLC	RU 628	K. T.	37	m	63	0	9.3	6.4	5.4	3.6	1.7	-	
		M. O.	31	m	52	0	4.0	4.8	4.0	2.5	0.8	-	
		T. T.	27	m	53	0	6.0	5.5	5.0	3.3	0.8	-	
		Mean \pm S. D.				0	6.4 \pm 2.7	5.6 \pm 0.8	4.8 \pm 0.7	3.1 \pm 0.6	1.1 \pm 0.5	-	

Table 14 Urinary excretion and recovery rate of CTX after drip intravenous infusion of CTX 1,000 mg during 1 hour ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

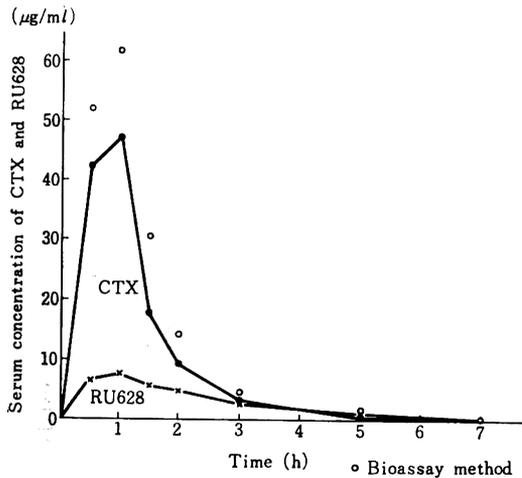
Method	Antibiotics	Case	Before	During infusion						Time after drip intravenous infusion (h)												Total recovery rate (%)
				C		V		R		0 ~ 2			2 ~ 4			4 ~ 6						
				C	V	C	V	C	V	C	V	R	C	V	R	C	V	R				
Bioassay	CTX	K. T.	0	1.1	320	35.2	1.0	265	26.5	0.3	165	5.0	0.07	65	0.5	67.2						
		M. O.	0	2.7	100	27.0	1.8	185	33.3	0.25	245	6.1	0.09	120	1.1	67.5						
		T. T.	0	4.1	105	43.1	0.98	200	19.2	0.12	210	2.5	0.07	110	0.8	65.6						
		Mean \pm S. D.	0			35.1 \pm 8.1			26.3 \pm 7.1			4.5 \pm 1.8			0.8 \pm 0.3		66.8 \pm 1.0					
HPLC	CTX	K. T.	0	0.93	320	29.8	0.49	265	13.0	0.19	165	3.1	0.06	65	0.4	46.3						
		M. O.	0	2.97	100	29.7	1.33	185	24.6	0.20	245	4.9	0.10	120	1.2	60.4						
		T. T.	0	3.96	105	41.6	0.84	200	16.8	0.09	210	1.9	0.08	110	0.8	61.1						
		Mean \pm S. D.	0			33.7 \pm 6.8			18.1 \pm 5.9			3.3 \pm 1.5			0.8 \pm 0.4		55.9 \pm 8.4					
HPLC	RU 628	K. T.	0	0.23	320	7.4	0.17	265	4.5	0.15	165	2.5	0.07	65	0.5	14.9						
		M. O.	0	0.49	100	4.9	0.29	185	5.4	0.06	245	1.5	0.04	120	0.5	12.3						
		T. T.	0	0.53	105	5.6	0.24	200	4.8	0.07	210	1.5	0.07	110	0.8	12.7						
		Mean \pm S. D.	0			6.0 \pm 1.3			4.9 \pm 0.5			1.8 \pm 0.6			0.6 \pm 0.2		13.3 \pm 1.4					

C : Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$), V : Urine volume (ml), R : Recovery rate (%)

Table 15 Pharmacokinetic parameters of intramuscular injection of CTX 1,000 mg (1-compartment open model)

Method	Case	Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	Vd (L)	T 1/2 (hr)	Tmax (hr)	Cmax (μg/ml)	AUC (μg/ml·hr)
Bioassay	Mean	6.27	0.66	16.50	1.05	0.40	46.48	91.55
	K. T.	4.08	0.76	14.77	0.91	0.50	46.11	89.23
	M. O.	11.57	0.65	14.59	1.06	0.27	57.70	104.89
	T. T.	4.03	0.64	17.86	1.09	0.52	40.16	87.82
HPLC	Mean	5.56	0.78	15.92	0.89	0.42	45.56	80.24
	K. T.	7.53	0.73	16.79	0.94	0.35	46.27	80.87
	M. O.	5.98	0.81	14.54	0.85	0.38	50.24	84.58
	T. T.	3.74	0.85	15.76	0.82	0.52	41.03	74.65

Fig. 4 Serum concentration of CTX and RU 628 by HPLC method after drip intravenous infusion (1 hr) of CTX 1,000 mg



とはるかに少量であった。

3) 薬動学的解析

CTX 1g の筋注時と点滴静注時の血中濃度について、前者は 1-compartment open model により、後者は 2-compartment open model により薬動学的解析を試み、各種係数を求めたものが Table 15, 16 である。3名の平均値についての主な係数をみても、筋注時の bioassay 法では Kel が 0.66 hr⁻¹, T1/2 が 1.05 時間、Vd が 16.50L であり、夫々に対応する点滴静注時の係数は β 0.81 hr⁻¹, T1/2 (β) 0.85 時間、Vd 8.422 で、筋注時の方が排泄係数が小さく、T1/2 がやや延長した。また、Vd が大きく異った成績であった。しかし AUC は 91.55 と 85.97 μg/ml·hr と両者の間に大きな差異はなかった。HPLC 法では bioassay 法の数値と大差はなかったが、排泄係数がやや大きく、T1/2 が短縮

した。

3. 臨床効果と副作用

九州大学医学部第一内科および福岡大学医学部第二内科に基礎疾患のために入院中のものに感染症を合併した症例あるいは感染症の合併が疑われて各種抗生剤の無効であった症例など難治性感染症を選んで CTX の投与を試みた。

CTX 使用症例は Table 17 のごとく、*H. parainfluenzae* による急性気管支炎 2 例、*E. coli* による尿路感染症 1 例、敗血症を疑われた急性白血病および白血病化した悪性リンパ腫の 3 例および感染を反復する再生不良性貧血の 1 例であった。敗血症を疑われたものはいずれも白血球数が 2,000 以下と少なく、しかも好中球はほとんどないといった compromised host で、血中から起炎菌は検出されなかったが発熱の著明な症例であった。その中の 2 例には歯肉炎が明らかに存在し、*S. faecalis*, *P. aeruginosa* が多数検出された。

これらの症例に CTX を 1日に 1~6g、主として 2g を朝夕 2 回に分けて点滴静注した。6g のときは 2g ずつ 3 回投与した。投与期間は 3~15 日であった。

臨床効果は有効 3 例、やや有効 1 例、無効 3 例であった。疾患別では、急性気管支炎の 2 例はいずれも自覚症状、他覚的所見ともに改善されて有効であったが、1 例は CTX の中止後に再燃がみられた。膀胱炎の 1 例は有効であった。敗血症を疑われた血液疾患のうち 1 例のみが有効で、他の 3 例は無効であった。この際合併していた歯肉炎にも無効であった。細菌学的効果を見ると、*H. parainfluenzae*, *E. coli* の検出されたものはすべて消失し、有効であったが、歯肉炎の *S. faecalis*, *P. aeruginosa* は除菌できず無効であった。

副作用としては、自覚的には何ら異常は認められなかった。検査成績でも Table 18 のごとく、血清ビリルビン上昇と肝機能障害がみられた 1 例と BUN のみの上昇

Table 16 Pharmacokinetic parameters of one hour drip intravenous infusion of CTX 1,000 mg (2-compartment open model)

Method	Case	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (hr^{-1})	β (hr^{-1})	K_{el} (hr^{-1})	K_{21} (hr^{-1})	K_{12} (hr^{-1})	Vd (L)	T _{1/2} (hr)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}\cdot\text{hr}$)
Bioassay	Mean	120.03	21.88	2.04	0.81	1.65	1.00	0.20	8.42	0.85	66.27	85.97
	K. T.	156.72	16.60	2.68	0.91	2.26	1.08	0.25	7.11	0.76	65.28	76.56
	M. O.	102.68	42.07	2.18	0.81	1.46	1.21	0.32	8.77	0.86	70.60	99.20
	T. T.	89.17	31.12	1.49	1.46	1.48	1.47	0.00	8.31	0.47	62.81	81.35
HPLC	Mean	111.59	27.71	3.16	1.07	2.28	1.49	0.47	9.44	0.65	50.79	61.14
	K. T.	97.46	27.51	2.82	1.81	2.51	2.03	0.09	8.34	0.39	45.18	49.72
	M. O.	126.31	22.18	2.82	0.69	1.93	1.01	0.58	10.59	1.01	58.16	77.10
	T. T.	97.73	32.32	2.92	1.45	2.34	1.82	0.22	8.63	0.48	48.67	55.66

Table 17 Clinical results with CTX

Case	Age	Sex	B. W.	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Dosis of CTX (g \times days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect
S. S.	73	M	38	Acute bronchitis	Chronic pulmonary emphysema	<i>H. parainfluenzae</i>	2 \times 12.5 (div)	good	good	—
S. N.	81	M	47	Acute bronchitis	Chronic renal failure	<i>H. parainfluenzae</i>	2 \times 15 (div)	fair	good	—
M. N.	72	F	36	Acute cystitis	Aortic regurgitation with heart failure	<i>E. coli</i>	2 \times 5 (iv)	good	good	—
S. O.	83	F	44	FUO (Sepsis ?)	AML	?	2 \times 5 (div)	good	—	—
S. I.	21	F	48	Gingivitis(Sepsis?)	AML	<i>S. faecalis</i>	* 6 \times 3 (div)	poor	poor	—
A. O.	25	M	60	FUO (Sepsis ?) Gingivitis	Malignant lymphoma (leukemia)	<i>P. aeruginosa</i> ?	** 6 \times 8.5 (div)	poor	—	—
Y. O.	32	F	37	Sepsis ? Repeated infection	Aplastic anemia	?	1 \times 7 2 \times 7 (i.m)	poor	—	—

* Combined with GM 180 mg \times 1 day. CEZ 6.0g + GM 180 mg is effective
 ** SBPC 20g \times 5, Combined with SISO 0.2g \times 5, CHOP-Bleo therapy

Table 18 Laboratory findings of cases used with CTX

Case	Hb		RBC ($\times 10^6$)		WBC (N; %)		Ht		T. Bil.		CRP		ESR		GOT		GPT		AL-p		BUN		Creatinine	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
S. S.	14.5	12.9	468	422	12,300 (81)	5,400 (52)	43	39	26.1	-	52	23	3+	-	17	25	9	10	8.7	8.1	17	10	0.7	0.8
S. N.	6.7	7.1	228	237	6,500 (81)	5,900 (74)	21	25	9.3	-	14	11	±	-	9	13	3	7	4.1	4.8	59	94	3.3	3.7
M. N.	11.4	11.4	370	361	4,000 (54)	3,900 (57)	34	33	15.6	16.4	42	8	-	-	19	26	12	20	4.9	5.4	24	20	0.8	0.8
S. O.	4.8	9.6	142	293	1,200 (17)	1,600 (5)	16	29	0.5	0.6	80	48	+	-	13	11	11	7	6.3	6.3	13	19	0.9	0.7
S. I.	7.8	7.2	280	298	150 (28)	200 (38)	25	27	0.8	1.5	30	83	+	5+	50	60	52	28	125	125	11	6	0.5	0.5
A. O.	5.3	7.0	169	197	2,250 (1)	75 (1)	17	21	0.7	0.2	58	80	5+	5+	13	22	12	46	83	114	11	37	1.1	0.9
Y. O.	5.4	6.4	302	276	8,700	10,200	22	22	0.3*		5+	4+	5+	4+	30*		15*		90*		5*		0.5*	

B: before, A: after, * during the use

がみられた1例を除いて、とくに CTX の使用前後で異常は認められなかった。しかし、黄疸出現例は CTX 使用直前に強力な抗白血病剤 (CHOP-Bleo 療法) 投与が行われており、他の抗生剤も多量に併用されたことから、CTX との因果関係は明らかにできなかった。また BUN 上昇例は消化管出血をきたした腎不全症例であり、とくに CTX による変化とは考えられなかった。

III. 考 按

CTX は Fig. 1 のような、新しく合成された注射用 cephalosporin 系抗生物質である。7-ACA の 7 位の側鎖に methoxyimino 基が入ることにより β -lactamase 抵抗性で、従来の cephalosporin 系薬剤に共通した弱点であった *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Haemophilus* などの菌種にも優れた抗菌力を有するようになり、*P. aeruginosa* にも抗菌力が認められるようになったのが大きな特長とされている。しかも殺菌的であり、グラム陰性桿菌に対する抗菌力そのものが従来のものにはない非常に優れたものであるといわれている。

われわれも九州大学医学部第一内科入院患者から分離された菌株を用いて、CTX の抗菌力について検討した。グラム陽性球菌に対しては CEZ, CTZ よりも 2 段階劣るような成績であった。しかし、*S. aureus* の大部分が 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、十分に臨床効果を期待できると思われる。*S. faecalis* の半数には高度耐性菌が認められた。このことは臨床使用例の中で、*S. faecalis* に無効であったことに符合している。

グラム陰性桿菌に対しては、接種菌量による抗菌力の変化が著しく、 10^8 cells/ml の場合には CEZ, CTZ などと比べて、わずかに優れた抗菌力であるにすぎないが、100 倍希釈された接種菌液では MIC が非常に小さい値となり、優れた抗菌力であることが証明された。すなわち、*E. coli*, *K. pneumoniae* の大部分の MIC が 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、*Enterobacter* の 2/3 と、*Serratia*, *Proteus* のすべてが 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、*Citrobacter* もほとんどが 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。この成績は CEZ や CTZ の MIC に比べ、256 倍もすぐれたものが多かった。しかし、*P. aeruginosa* に対しては予期したほどの抗菌力がなく、 10^8 cells/ml の接種菌量でも 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの成績は全国集計の成績とはほぼ一致した¹⁾。また、*H. influenzae* について、同集計では 10^8 cells/ml のとき大部分が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、わずかに耐性菌が認められたが、 10^8 cells/ml では耐性菌は全く認められなかった。以上のような CTX の優れた抗菌力から、従来の cephalosporin 系薬剤の無効なような難治性感染症の治療に効果が期待できるのではないかと思われる。

つぎに、CTX の健康成人での吸収、排泄について検討したが、CTX 1g の筋注の場合には30分後に血中濃度のピークがあり、bioassay 法では44.4 µg/ml、HPLC 法では45.5 µg/ml であった。また、その半減期は63分と51分と多少ずれた。HPLC 法ではCTX とCTX の deacetyl 体であるRU 628 と2つの成分に分けて測定が可能で、この代謝物の抗菌力も関係していると思われる。京都薬大のデータによれば、RU 628 にもCTX の1/10程度の抗菌力がある¹⁾。RU 628 は筋注後15分からすでに血中に検出でき、30分から2時間後まで約10 µg/ml が認められた。そのためにピーク値以外ではHPLC 値が bioassay 値よりわずかであるが低値であったのがうなずける。

CTX 1g、1時間点滴静注の場合は、bioassay 法による血中濃度は点滴終了時に61.5 µg/ml と、筋注時よりも明らかに高値のピークが得られた。しかし、HPLC 法では46.5 µg/ml と筋注時と大差ない数値であった。また、点滴終了後の血中濃度の減衰が急速で、30分後には半減してしましたが、この傾向は他のcephalosporin系薬剤での検討でもみられている²⁾。このことはRU 628 の尿中排泄量が点滴静注では筋注時よりも少なく、CTX が代謝を受けずに直接排泄される部分が多くなっているともいえる。

薬動学的検討ではCTX の血中濃度の半減期は50～60分、筋注と点滴静注とでAUCには差がなかったが、薬物体内分布容量に著しい差異が算出された。また、点滴静注時の分布相が2時間と比較的長いのも特徴的であった。点滴静注の場合、HPLC法による測定値が全体に低かったことは、測定までに時間を要したことに関係しているかも知れない。

これら筋注、点滴静注の注射開始から7～8時間までの尿中回収率が55～65%であったが、CTX のほかにdeacetyl 体として代謝されたものが相当量含まれている。胆汁中には最高6～10 µg/mlの濃度にまで上昇するといわれているが、胆汁回収率はごくわずかのようである。また、喀痰への移行もさほどよくない³⁾。

先にもふれたが、CTX の生物学的半減期が50～60分

と短かく、代謝産物が多いこと、蛋白結合率が70%と比較的大きいことなどが、臨床効果の上にかに反映されてくるか興味あるところである。

CTX を臨床応用した症例はいずれも基礎疾患を有する難治性感染症であり、従来の抗生剤を多用されていたものもあった。起炎菌の明らかにできた呼吸器感染症の2例および尿路感染症の1例では、いずれもCTX が有効に作用したが、気管支炎の1例に中止後再燃がみられた。そのほかのcompromised host に合併した全身感染症の疑われた4症例では、血中からは起炎菌がいずれも明らかにできなかったが、有効であったのは1例のみで、他は無効であった。この3例のうち2例には重篤な歯肉炎の合併がみられたが、これにも無効であった。これらは基礎疾患そのものの状態にも関連して、臨床効果の判定上に問題がないでもない。しかし、いずれの症例も従来の抗生剤の無効であったものでありこれに有効な抗菌力を期待し使用したものであった。

起炎菌別にみてわれわれが検出した *H. parainfluenzae* について病原性に問題があるが、*Haemophilus*、*E. coli* に有効で、*S. faecalis*、*P. aeruginosa* に無効であったことは、抗菌力測定の成績を如実に反映したものと興味がある。

CTX の副作用として因果関係の明らかなものは全く認められなかった。抗白血病剤や他の抗生剤の大量が併用された1例に黄疸がみられたが、CTX によると判定はできなかった。また、BUN 上昇例は明らかに他の要因によるものであった。

いずれにしても、全国集計でみる限り、呼吸器感染症75.4%、尿路感染症83.3%、胆道感染症75.0%といった有効率が出ており、副作用は2.5%と少なく、さらに症例を重ねて臨床効果を検討する必要があると思われる。

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) 沢江義郎、滝井昌英：血中濃度からみた抗生剤投与法の検討。第26回日本化学療法学会西日本支部総会、1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFOTAXIME

YOSHIRO SAWAE, TOSHIYUKI YANASE and KAORU OKADA

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

MASAHIDE TAKII

The Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine

Fundamental and clinical studies of cefotaxime (HR 756, CTX) were carried out and the following results were obtained.

1. The MIC of cefotaxime were measured against clinically isolated pathogens at 10^8 cells/ml and 10^6 cells/ml inoculum size. These pathogens against which MIC of cefotaxime was less than $12.5 \mu\text{g/ml}$ were *S. aureus* 94%, *S. epidermidis* 100%, *S. faecalis* 38% *E. coli* 91%, *K. pneumoniae* 55%, *Proteus* sp. 33%, *Citrobacter* sp. 50%, *Enterobacter* sp., *S. marcescens* and *P. aeruginosa* 0% at 10^8 cells/ml. gram-negative rods were almost less than $1.56 \mu\text{g/ml}$ at 10^6 cells/ml, especially *E. coli* and *K. pneumoniae* were less than $0.20 \mu\text{g/ml}$.

2. The peaks of serum levels after intramuscular injection and intravenous drip infusion of 1g of cefotaxime were 44.4, $61.5 \mu\text{g/ml}$ at 30 minutes after im injection and just after the end of drip infusion, and $T_{1/2}$ were 63 and 51 minutes, respectively.

3. Cefotaxime was given to 2 patients with acute bronchitis, 1 patient with cystitis and 4 patients with septicemia at a dosage of 1~6g/day for 3~15 days. Clinical responses to cefotaxime were good in 3 cases, fair in 1 case and poor in 3 cases. No side effect was observed.