

Cefotaxime に関する基礎的・臨床的研究

松本 慶 歳・鈴木 寛・井手 政 利
 永 武 毅・玉 置 公 俊・田 口 幹 雄
 渡 辺 貴和雄・土 橋 賢 治

長崎大学熱帯医学研究所内科

木 村 久 男

福島労災病院内科

Cefotaxime の呼吸器感染症を主とする臨床応用における位置づけを目的に、基礎的ならびに臨床的研究を行った。

呼吸器病原菌に対する本剤の MIC (10^6 /ml 接種) は、肺炎球菌 0.006~0.025 μ g/ml, インフルエンザ菌 0.006~0.025 μ g/ml, 肺炎桿菌 0.013~0.05 μ g/ml, 大腸菌 0.025~0.10 μ g/ml と従来のセファロsporin 剤に比して抗菌力がすぐれ、さらに緑膿菌は 0.39~400 μ g/ml であるが、87%は 12.5 μ g/ml 以下であり、エンテロバクターも 90%が 0.10~0.39 μ g/ml と、主要呼吸器病原菌の大部分に高い抗菌力を示した。

呼吸器感染症患者 3 名における点滴静注後の血中濃度半減期は 54~79 分で、投与後 6 時間までの尿中排泄率は 55~76%, 咯痰中への移行率は 0.7~1.3% であったが、いずれも起炎菌の MIC を十分凌駕する濃度を示した。

呼吸器感染症 17 例、尿路感染症 3 例に投与し、判定不能の肺癆に合併した肺化膿症が疑われた 1 例を除く全例において著効もしくは有効であり、分離された起炎菌 21 株はすべて除菌された。ただし、呼吸器感染症 2 例において、本剤に耐性の緑膿菌および *S. faecalis* による菌交代症が認められた。1 症例に一過性のトランスアミネーヌの軽度上昇を認めた以外は、副作用を認めなかった。

本剤は呼吸器感染症において既存のセファロsporin 剤よりすぐれ、有用性の高い薬剤と結論される。

セファロsporin 系抗生物質およびセフマイシン系抗生物質は幅広い抗菌スペクトラムを有し、注射用製剤は臨床的に広範に用いられるとともに耐性菌が増加しつつある。そこで耐性菌に対する対策として β -lactamase に安定な抗生物質の開発に関する研究が行われるようになった。このような目的に基づき、フランスセル社で合成されドイツヘキスト社と共同で開発された Cefotaxime (HR 756, CTX): Sodium 7-[(2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido)cephalosporanate は 7-ACA の 7 位の置換基にアミノチアゾール核と *syn*-メトキシミノ基を有し、3 位にアセトキシメチル基を持つ抗生物質で¹⁾、 β -lactamase に対する安定性がきわめて高く²⁾、この抗菌力を従来のセファロsporin 系抗生物質と対比すると、陽性菌には他剤と同程度、グラム陰性菌、とくに腸内細菌に対しきわめてすぐれた抗菌力を持ち、さらにインフルエンザ菌に対しても有意に高い抗菌力を有し、これに加えて緑膿菌に対しても他のセファロsporin 系抗生物質よりも抗菌力が高いという特性を有している³⁾。これらのすぐれた抗菌力を有す

る Cefotaxime は感染症の治療にきわめて有益であると考えられるので、呼吸器感染症を中心にこの薬剤に関する基礎的・臨床的研究を行い、その有用性についていくつかの知見を得ることができたので報告する。

I. 研究方法

1 抗菌力の測定

i) 被検菌

呼吸器感染症の咯痰の定量培養により $\geq 10^7$ /ml に分離された病原性の明確な細菌で⁴⁾、肺炎球菌 43 株、インフルエンザ菌 71 株、肺炎桿菌 22 株、大腸菌 11 株、緑膿菌 35 株、エンテロバクター 10 株を対象とした。

ii) 被検薬剤

本剤の他に、セファロsporin 剤である Cefazolin (CEZ) と Cefotiam (CTM) との 2 剤を対比薬剤として抗菌力を測定した。

iii) 感受性測定法

最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に基づき、寒天平板希釈法にて測定した。菌種別の測定用培地として、肺炎球菌には 5% 馬血液加トリプチケ

ス・ツイ培地, インフルエンザ菌には5%消化血液加ブレイン・ハート・インフュージョン培地(Fildes 寒天), その他の細菌にはハート・インフュージョン培地を用いた。MIC 測定のための接種菌は肺炎球菌の場合には18時間培養菌液を1白金耳, その他の菌の場合には18時間培養菌液をそれぞれの使用培地で100倍に希釈し, 1白金耳接種した(約 10^6 /ml 1白金耳接種)。

2 ラット臓器内濃度

実験動物における臓器内濃度の測定はウイスター系ラット, 雄, 体重約100gを1群3匹とし, 本剤の20mg/kgを大腿部に筋注により投与した。各臓器は薬剤投与後15分, 30分, 60分, 120分, 180分および240分の各時間に脱血屠殺後血清, 肺, 肝, 腎を摘出採取した。血清は血液を4°Cで凝固後に採取し, 肺, 肝, 腎はそれぞれの臓器に対して2倍量の1/15M PBS (pH 7.2)を加えた後に, ユニバーサル・ホモジナイザーを用いて乳化し, これらの遠心上清を採取し検体とした。

濃度測定の検定菌としては *M. luteus* ATCC 9341 株を用い, 標準曲線は血清の場合にはヒト血漿, 臓器の場合には1/15M PBS (pH 7.2) 溶液を用い, 測定法としてはSL-15(栄研)による薄層カップ法を用い作成した。

3 臨床例における血中, 尿中, 喀痰中, 気道分泌物中濃度測定

臨床症例に本剤を点滴静注により投与し, 投与前および投与後の血中, 尿中, 喀痰中, 局所気道分泌物中の本剤の濃度を測定した。測定法と検定菌は臓器内濃度測定と同様であるが, 濃度測定のための標準曲線と希釈系列は血清の場合にはヒト血漿, 尿と喀痰, 局所気道分泌物の場合には1/15M PBS (pH 7.2) で作成した。血中半減期は one compartment model として exponential curve fitting により算出した。

4 臨床症例の検討

熱研内科およびその関連施設において昭和53年5月から54年1月まで入院患者を対象とした。

対象症例の年齢は26歳から85歳までに分布しており, 疾患内訳は呼吸器感染症17例, 尿路感染症4例の20症例21疾患で, 本剤の投与法は尿路感染症の1例に静注法を用いた以外はすべて点滴静注法により行った。臨床効果の判定は, 自・他覚的症状, 所見の改善ならびに起炎菌の消失を重視し, さらにその他の臨床検査所見の改善を加味して総合的に判定し, 判定段階は著効, 有効, やや有効, 無効, 判定不能の5段階とした⁵⁾。

副作用に関する検討としては自・他覚的症状, 所見とともに, 血液, 尿ならびに肝・腎機能に関する検索を行って, その有無を判定した。

II. 成績

1 呼吸器由来病原菌の抗生物質感受性

i) 肺炎球菌 (Fig. 1)

43株の肺炎球菌に対する本剤のMIC分布は, 0.006 μ g/ml から 0.025 μ g/ml の範囲にあり, その中心は 0.013 μ g/ml であった。MIC分布のピーク値で3剤の抗菌力を対比すると, 本剤の抗菌力はCEZとCTMの2剤よりも8倍も高いものであった。

ii) インフルエンザ菌 (Fig. 2)

本剤の71株のインフルエンザ菌に対するMICは 0.006 μ g/ml から 0.025 μ g/ml に分布し, その中心は 0.013 μ g/ml である。本剤の抗菌力はCTMよりも128倍すぐれたものであった。

iii) 肺炎桿菌 (Fig. 3)

22株の肺炎桿菌に対する感受性分布は本剤とCTMがそれぞれ 0.013 μ g/ml から 0.05 μ g/ml と 0.1 μ g/ml

Fig. 1 MIC against *S. pneumoniae* 43 strains

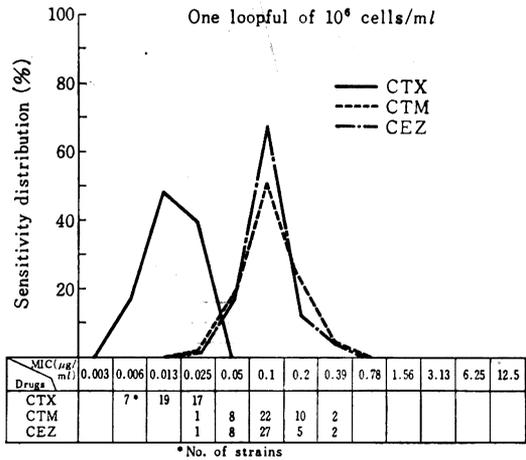


Fig. 2 MIC against *H. influenzae* 71 strains

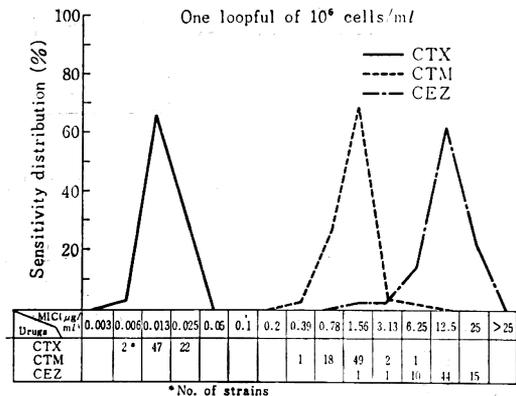


Fig. 3 MIC against *K. pneumoniae* 22 strains

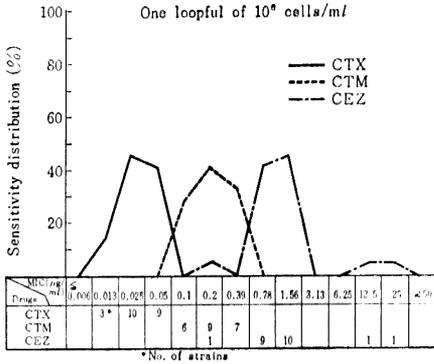


Fig. 4 MIC against *E. coli* 11 strains

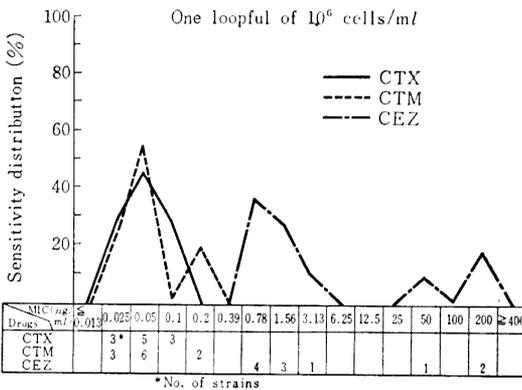
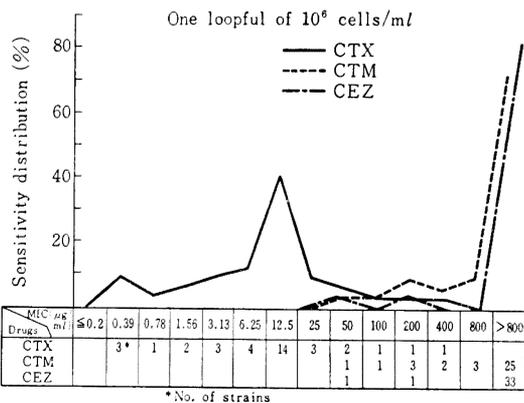


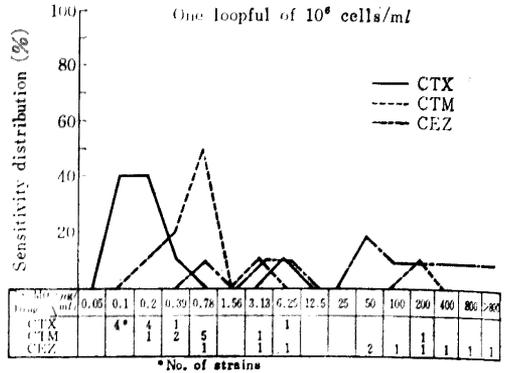
Fig. 5 MIC against *P. aeruginosa* 35 strains



から 0.39 µg/ml の範囲に一峰性分布を示すのに対して、CEZ は 0.2 µg/ml から 25 µg/ml の範囲内において 2 峰性分布を呈し、一部に耐性菌が存在することを示している。3 薬剤の抗菌力を MIC 分布の中心値と比較すると、本剤の抗菌力は CTM の 8 倍、CEZ の 64 倍も高いものであった。

iv) 大腸菌 (Fig. 4)

Fig. 6 MIC against *Enterobacter* 10 strains



11 株の大腸菌に対する本剤の MIC は 0.025 µg/ml から 0.1 µg/ml に分布している。3 剤の大腸菌に対する抗菌力を感受性菌に限って MIC 分布の中心値で対比すると、本剤と CTM の中心値はともに 0.05 µg/ml、CEZ の中心値は 0.78 µg/ml にあり、本剤と CTM は CEZ よりも 16 倍も高いものであった。

v) 緑膿菌 (Fig. 5)

35 株の緑膿菌に対する本剤の MIC は 0.39 µg/ml から 400 µg/ml に幅広く分布している。本剤に対する MIC ≤ 12.5 µg/ml のものが 31 株中 27 株 (87%) 存在することは、他の 2 剤の MIC が ≥ 50 µg/ml に分布し、すべて耐性であるのに比して、大きな相違点である。

vi) エンテロバクター (Fig. 6)

10 株のエンテロバクターに対する本剤の MIC は 0.1 µg/ml から 6.25 µg/ml の範囲に 2 峰性分布をし、本菌の 90% が ≤ 0.39 µg/ml の感受性菌である。

2 ラット臓器内濃度

本剤をラットに 20 mg/kg 筋注後の臓器内濃度推移はいずれの臓器内濃度も 15 分で最高値に達し、血清でもっとも高く、腎、肺、肝の順で、その消失時間は肝では 30 分、その他では 2 時間であった。これらの成績は CEZ のラット臓器内濃度に比していずれもやや低値を示していた。

3 臨床例における血中、尿中、喀痰中、局所気道分泌物中濃度

73 歳の肺炎症例 (Case 1) に 0.5 g (17 mg/kg)、75 歳の肺気腫症例 (Case 15) に、1.0 g (23.5 mg/kg)、38 歳の気管支拡張症例 (Case 13) に 2.0 g (33.5 mg/kg) を 5%ブドウ糖液 250 ml に溶解したものをそれぞれ 1 時間で点滴静注し、経時的に血中濃度、尿中回収率を測定した成績を Fig. 7, 8, 9 に示す。

血中濃度の最高値は点滴終了時で、投与量別にみると、0.5 g で 40.3 µg/ml、1.0 g で 52.8 µg/ml、2.0 g で 80.9 µg/ml と dose response が明らかにみられ、その

Fig. 7 Serum levels and urinary excretion of cefotaxime

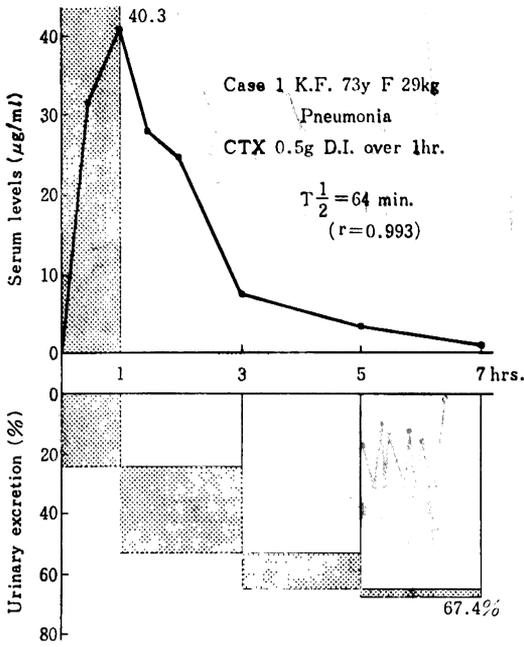


Fig. 9 Serum levels and urinary excretion of cefotaxime

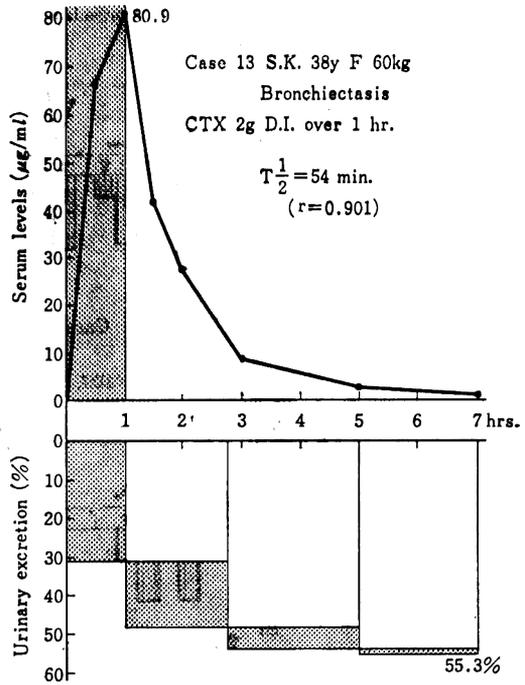
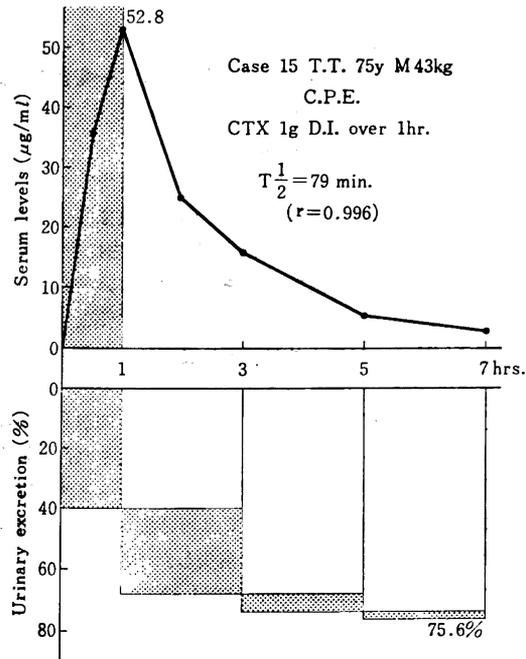


Fig. 8 Serum levels and urinary excretion of cefotaxime



困であった。本剤の喀痰中移行濃度について検討を行った成績は次のとおりである (Fig. 10, 11, 12)。

Case 1 の肺炎症例に 0.5g を、Case 15 の肺気腫症例に 1g を、Case 13 の数珠状気管支拡張症の症例に本剤 2g を 1 時間で点滴静注時の本剤の喀痰中濃度はそれぞれの起炎菌である肺炎球菌、肺炎桿菌、インフルエンザ菌に対する MIC 0.013 µg/ml を凌駕する移行濃度が多数の喀痰において認められたが、本剤の喀痰中濃度を Fig. 10, 11 でみるとそれぞれの症例の喀痰ごとに、および病日においてばらつきがみられ、一定の傾向を示してはなかった。

本剤の血中と喀痰中の濃度の最高値の比による移行率をみると、肺炎症例で 1.3%、肺気腫症例で 0.8%、数珠状気管支拡張症で 0.7% であった。本剤投与後のこれらの症例の臨床経過をみると、臨床症状、理学的所見炎症反応の改善がみられ、本剤の臨床効果は有効と判定された。

Case 13 の数珠状気管支拡張症例で喀痰と病巣内の濃度を測定した (Fig. 12)。喀痰中移行濃度を本剤投与第 1 日、第 2 日、第 3 日でみると、移行濃度値はいずれも同程度であった。次いで血中濃度と喀痰中濃度の時間的関連性をみると、第 1 日は血中濃度よりももっとも遅れ、第 2 日はやや遅れて移行し、第 3 日は血中濃度と相関す

血中半減期は 54 分から 79 分の範囲であった。尿中回収率は点滴静注開始後 7 時間で 55.3% から 75.6% の範

Fig. 10 Sputum levels of cefotaxime
Case 1 K.F 73 y F 29 kg Pneumonia

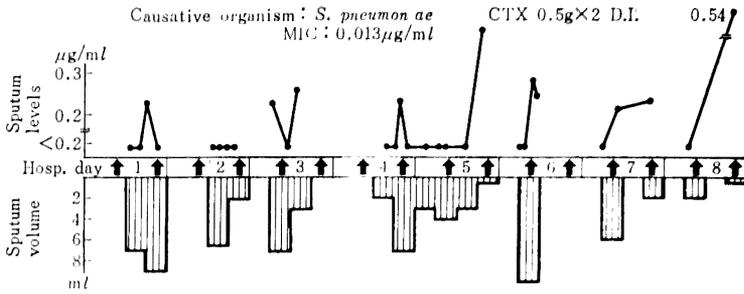


Fig. 11 Case 15 T.T. 75 y M 43 kg C. P. E.

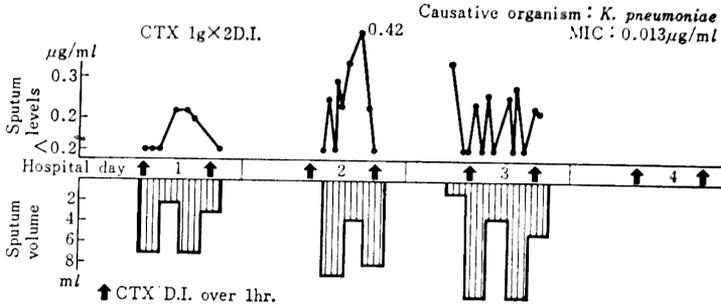
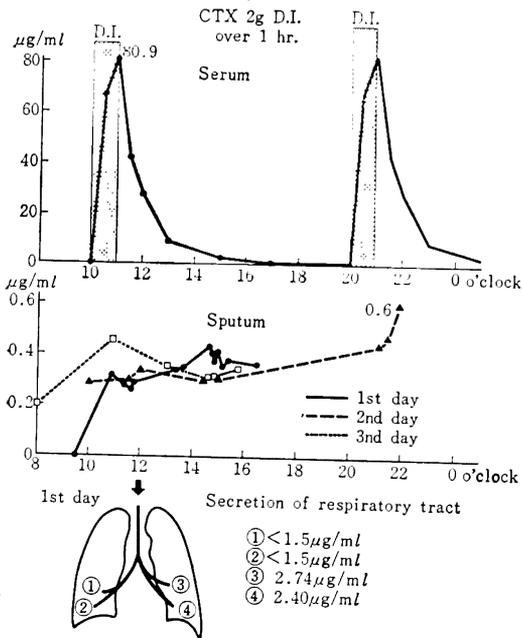


Fig. 12 Serum and sputum levels of cefotaxime
Case 13 S.K. 38 y F 60 kg Bronchiectasis



4倍以上の高値を示し、起炎菌のMICの184倍の高値を示した。このことが本症例において本剤が著効を示した根拠であると考えられる。

4 臨床例における検討

本剤の臨床的検討成績は Table 1, 2 に一覧表を示したが、両者の Case No. は共通のものである。

i) 呼吸器感染症 (Table 1)

a. 肺炎

3症例の肺炎の内訳は No. 1 が気管支拡張症を有する73歳の女性, No. 2 は成人型T細胞性白血病の42歳の女性, No. 3は腎機能障害をとまなわない高血圧症の57歳の男性である。起炎菌はNo. 1が肺炎球菌, No. 2が肺炎球菌とインフルエンザ菌の混合感染, No. 3からは有意菌を検出できなかった。

本剤の臨床効果は3例中2例が有効, 1例が有効から無効の判定であった。有効から無効と判定されたNo. 2の症例の起炎菌は当初肺炎球菌とインフルエンザ菌であったので, 本剤を1g x 2/日で点滴静注した。当初の起炎菌は本剤投与後3日目には消失したが, 本剤投与10日目より発熱, 白血球増多, 胸部レ線にて肺炎陰影の増強がみられ, 喀痰中より腸球菌が10⁸/mlに分離されたために菌交代による増悪と判定した。本症に対しては投与薬剤を腸球菌に対して感受性を有するAmpicillin (ABPC) に変更することにより治療がみられた。本症

る傾向を示した。

本剤の局所分泌物内濃度は喀痰中濃度の最高値よりも

Table 1 Clinical effects of cefotaxime

Case No.	Name	Sex	Age	B. W.	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriological examination	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dosage	Clinical effects	Side effect
1	K. F.	F	73	29	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>S. pneumoniae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.013	0.5 g \times 2 D. I. (34 mg/kg/day) 14 days	Good	(-)
2	M. N.	F	42	48	Pneumonia	Adult T-cell leukemia	<i>S. pneumoniae</i> $10^9/\text{ml}$ <i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml}$ \rightarrow <i>S. faecalis</i> $10^7/\text{ml}$	0.1 0.013 50	1 g \times 2 D. I. (42 mg/kg/day) 11 days ABPC 2 g \times 3, GM 40 mg \times 2	Good \rightarrow Poor	(-)
3	M. H.	M	48	57	Pneumonia	Hypertension	Unknown (Mycoplasma IHA < 20)		1 g \times 1 D. I. (18 mg/kg/day) 7 days	Good	(-)
4	S. A.	M	61	69	Acute bronchitis	Malignant lymphoma	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.013	1 g \times 2 D. I. (30 mg/kg/day) 9 days	Good	(-)
5	S. H.	F	65	47	Acute bronchitis	P. I. E.	<i>K. pneumoniae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.1	1 g \times 2 D. I. (43 mg/kg/day) 16 days	Good	(-)
6	Y. M.	M	73	50	Acute bronchitis	Post ope. of prostatic hypertrophy	<i>K. pneumoniae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$		2 g \times 1 D. I. (40 mg/kg/day) 14 days	Good	(-)
					Acute cystitis					Good	
7	K. K.	F	69	43	Chronic bronchitis	Lung cancer	<i>S. pneumoniae</i> $10^9/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.013	0.5 g \times 2 D. I. (23 mg/kg/day) 7 days	Good	(-)
8	T. S.	M	85	50	Chronic bronchitis	Arteriosclerosis	<i>S. aureus</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$ <i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	1.56 0.013	0.5 g \times 2 D. I. (20 mg/kg/day) 7 days	Good	(-)
										Good	
9	A. M.	M	41	83	Chronic bronchitis	Renal glycosuria	<i>H. influenzae</i> $10^8/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.013	1 g \times 2 D. I. (24 mg/kg/day) 7 days	Good	(-)
10	H. O.	F	67	61	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.013	1 g \times 2 D. I. (33 mg/kg/day) 11 days	Good	(-)
11	T. S.	M	85	50	Chronic bronchitis	Arteriosclerosis	<i>H. influenzae</i> $10^9/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.013	1 g \times 2 D. I. (40 mg/kg/day) 10 days	Good	(-)
12	A. A.	F	61	44	Chronic bronchitis	Hashimoto's thyroiditis	<i>H. influenzae</i> $10^7/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.013	1 g \times 2 D. I. (46 mg/kg/day) 12 days	Good	(-)
13	S. K.	F	38	60	Bronchiectasis	Iron deficiency anemia	<i>H. influenzae</i> $10^9/\text{ml} \rightarrow (-)$	0.013	2 g \times 2 D. I. (67 mg/kg/day) 7 days	Excellent	(-)

Case No.	Name	Sex	Age	B. W.	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriological examination	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dosage	Clinical effects	Side effect
14	K. Y.	F	56	33	Bronchiectasis	None	<i>K. pneumoniae</i> $10^6/\text{ml}$ \rightarrow <i>P. aeruginosa</i> $10^7/\text{ml}$	0.1 >100	2 g \times 2 D. I. (121 mg/kg/day) 18 days Netilmicin 75 mg \times 3 D. I.	Good \rightarrow Poor	GOP, GPT AI-P
15	T. T.	M	75	43	C. P. E.	None	<i>K. pneumoniae</i> $10^7/\text{ml}$ \rightarrow (-)	0.013	1 g \times 2 D. I. (47 mg/kg/day) 7 days	Good	(-)
16	T. M.	F	55	55	Lung abscess	Lung cancer	<i>H. influenzae</i> $10^6/\text{ml}$ \rightarrow (-)	0.013	1 g \times 2 D. I. (36 mg/kg/day) 22 days	Un- known	(-)
17	C. M.	F	50	51	Pulmonary infection	Sjögren's syndrome	<i>S. aureus</i> $10^8/\text{ml}$ \rightarrow (-)	1.56	1 g \times 2 D. I. (39 mg/kg/day) 11 days	Good	(-)
18	S. Y.	F	64	55	Acute cystitis	Bronchial asthma	<i>E. coli</i> $10^7/\text{ml}$ \rightarrow (-)		0.5 g \times 2 D. I. (18 mg/kg/day) 5 days	Good	(-)
19	Y. I.	F	67	48	Pyelonephritis	Chr. renal insufficiency	<i>E. coli</i> $10^8/\text{ml}$ \rightarrow (-)	0.1	0.5 g \times 2 D. I. (21 mg/kg/day) 6 days	Good	(-)
20	E. K.	F	26	48	Pyelonephritis	None	Unknown		1 g \times 2 I. V. (42 mg/kg/day) 5 days	Good	(-)

例の詳細については第 20 回日本医学会総会シンポジウムに報告した⁶⁾。

症例: Case 1 K. F. 73歳, 女, 肺炎 (Fig. 13)

元来, 慢性気管支炎と診断されていたが, 54年1月7日より発熱し, 咳嗽, 膿性喀痰, 食欲不振, 全身倦怠感のために当科を受診した。受診時呼吸音の聴診にて湿性ラ音あり, 検査所見として白血球増多, CRP 6+赤沈の亢進, 胸部レ線にて肺炎陰影を認め, さらに喀痰中に起炎菌としてインフルエンザ菌を $10^7/\text{ml}$ に検出した。本剤を 0.5 g \times 2/日で点滴静注により投与し, 発熱は分離性下熱を呈し, 喀痰中起炎菌は1日で消失。咳嗽, 喀痰も約6日間で軽快, 肺炎陰影も約1週間で消失したために有効と判定した。

b 急性気管支炎

インフルエンザ菌 (1例) と肺炎桿菌 (2例) を起炎菌とする計3例の急性気管支炎の症例は本剤 1 g \times 2/日 9~10日間の点滴静注により菌の消失とともに臨床症状の改善がみられたので, 有効と判定した。

c 慢性気管支炎

6例の起炎菌は肺炎球菌1例, 黄色ブドウ球菌とインフルエンザ菌の混合感染1例, インフルエンザ菌4例で, 本剤の臨床効果は6例全例が有効であった。本剤の投与はいずれも点滴静注で行い, 1回投与量および回数は 0.5 g \times 2/日が2例, 1 g \times 2/日が4例で, 投与期間は7~12日間であった。このことは本剤に対して高感受性を示す細菌が起炎菌である場合には 1 g \times 2/日の投与量で十分な臨床効果が期待され得ることを示している。

d 気管支拡張症

本症の内訳は1例がインフルエンザ菌を起炎菌とする数珠状気管支拡張症, 1例が肺炎桿菌を起炎菌とする囊胞状気管支拡張症である。本剤を1回2g, 1日2回点滴静注時の臨床効果は著効1例, 有効から無効1例で, 有効から無効と判定された1例の当初の起炎菌は肺炎桿菌で, 本剤の投与による臨床効果が認められたが, 投与16日目より菌交代による緑膿菌に基づく増悪がみられた症例である。

症例: Case 13 S. K. 38歳, 女, 気管支拡張症

13歳頃より10~20回/日の喀痰があり, 36歳頃より側臥位により膿性痰の咯出が増加するようになった。さらに, 53年12月初旬より咳嗽, 喀痰が増強したために受診した。受診時1日喀痰量は約20 ml, 性状は完全膿性, 喀痰中からは起炎菌としてインフルエンザ菌が検出された。本剤2gを5%ブドウ糖500 mlに溶解し, 1日2回点滴静注により投与した。治療開始後喀痰量は補液によるドレナージ効果に基づく増加がみられたが, 以

Fig. 13 Case 1 K.F. 73 y F 29 kg Pneumonia

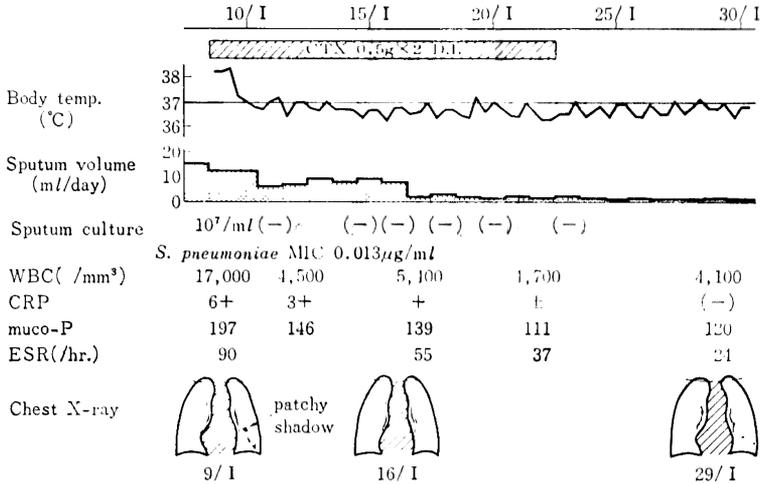
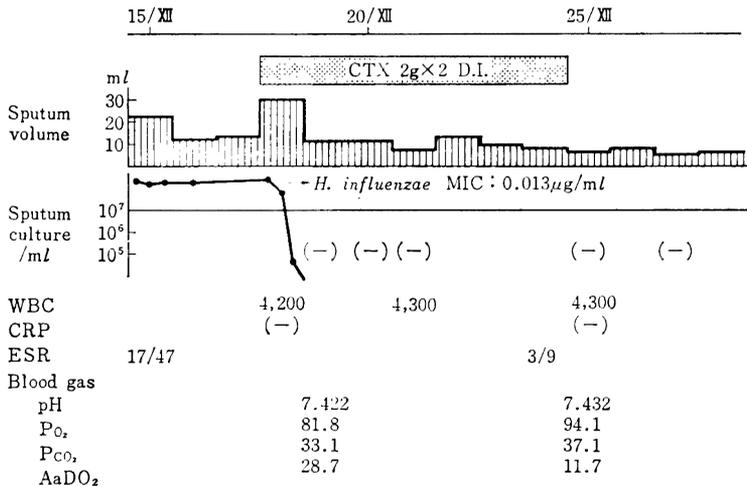


Fig. 14 Case 13 S.K. 38 y F 60 kg Bronchiectasis



後喀痰量は減少した。喀痰中起炎菌であるインフルエンザ菌は本剤投与後1日で消失し、喀痰性状も2日間で膿性から漿液性に改善したために、本剤の臨床効果を著効と判定した。

e その他の呼吸器感染症

Case 15 の起炎菌が肺炎桿菌の肺気腫症例、Case 16 の肺癌に合併せる肺膿瘍、Case 17 の Sjögren 症候群に合併したブドウ球菌による肺感染症の計3例に対して、本剤を 1g x 2/日、点滴静注で投与した。本剤の臨床効果は有効2例、判定不能1例で、判定不能の肺膿瘍の症例は膿瘍がインフルエンザ菌に起因するか、肺癌由来かが明らかではないため、判定不能となった。

ii) 尿路感染症

a 急性膀胱炎

3例の急性膀胱炎の起炎菌の内訳は大腸菌2例、緑膿

菌1例で、本剤の投与量および投与期間は緑膿菌に対しては 2g x 1/日、14日間、大腸菌に対しては 0.5g x 2/日、5~6日間で、臨床効果はいずれも有効の結果を得た。

b 急性腎盂腎炎

慢性腎不全に合併した大腸菌による急性腎盂腎炎に本剤を 0.5g x 2/日、6日間、基礎疾患をもたない起炎菌不明の急性腎盂腎炎には本剤を 1g x 2/日、5日間点滴静注により投与した。臨床効果は2例ともに有効であった。

iii) インフルエンザ菌性呼吸器感染症と臨床効果

本菌単独による呼吸器感染症は急性気管支炎1例、慢性気管支炎4例、数珠状気管支拡張症1例の計6例で、本菌に対する本剤の MIC はすべて 0.013 µg/ml であった。本剤の1日投与量は急性および慢性気管支炎にはすべて 1g x 2/日 (24~46 mg/kg/日)、肺血流不全が推

Table 2 Laboratory findings of cefotaxime

Case No.	WBC		RBC($\times 10^4$)		Hb		GOT		GPT		Al-P		BUN		Cr.	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	17,000	4,100	427	392	13.9	12.4	15	19	5	8	257*	201*	23	18	1.0	0.7
2	13,000	13,600	432	420	12.3	11.7	26	18	28	18	7.2	4.5	15	11	0.9	0.5
3	8,300	5,100	505	511	14.9	14.8	28	32	32	39	9.6	10.7	15.4	13.2	1.0	1.0
4	14,900	11,000	448	454	13.8	13.8	13	24	12	15	11.0	7.2	10	10	1.2	1.0
5	13,400	6,400	429	361	13.6	11.2	16	14	9	10	213*	274*	7	10	0.6	0.6
6	5,300	5,000	370	361	12.2	11.7	26	23	27	22	7.8	9.6	30.9	18.5	2.3	0.8
7	8,500	8,600	346	314	11.2	9.3	22	19	20	12	13.5	9	17.5	15	1.1	1.4
8	4,700	4,300	397	377	11.7	13.7	15	18	14	19	6.8	6.1	35.9	37.8	1.9	2.0
9	6,700	8,100	486	491	17.0	15.8	30	22	31	20	6	9	14	13	1.2	1.2
10	10,500	5,800	507	465	14.2	12.8	24	23	18	20	7.3	5.5	10	11	0.7	0.7
11	3,000	2,300	338	319	11.0	10.2	11	19	8	13	4.7	4.6	27.5	23.1	1.2	1.2
12	4,500	3,600	333	340	10.0	10.1	21	32	12	20	267*	305*	14	12	0.7	0.7
13	4,200	4,300	369	363	10.3	10.1	15	20	4	19	135*	140*	12	12	0.4	0.6
14	3,000	4,100	343	333	10.0	9.5	31	142	19	69	7.4	369*	14	14	0.6	0.6
15	4,900	7,300	364	369	12.0	14.3	18	15	7	10	3.8	3.9	20	16	0.9	0.9
16	16,000	15,800	313	314	9.3	8.8	21	13	20	12	9.7	212.6*	6	6	0.5	0.5
17	3,500	3,200	370	376	11.3	10.9	13	23	7	12	97*	89*	23	18	0.7	0.8
18	5,600	4,000	393	375	12.2	11.8	20	19	13	13	175*	170*	13	11	0.8	0.7
19	12,600	7,200	315	281	9.6	8.4	26	14	9	6	216*	168*	31	36	2.9	2.7
20	10,000	6,500	402	410	11.6	12.2	34	22	20	20	7	4.5	15.5	13	1.2	1.0

B : Before A : After * Normal range : 50~245

測される気管支拡張症には $2g \times 2/日$ (67 mg/kg/日) を 7~12 日間投与した。本剤の臨床効果は著効 1 例, 有効 5 例で, 100% の有効率を示した。

iv) 呼吸器感染症に対する Cefotaxime の臨床効果

肺炎 3 例, 急性気管支炎 3 例, 慢性気管支炎 6 例, 気管支拡張症 2 例, 肺気腫 1 例, Sjögren 症候群に合併せる肺感染 1 例, 肺癌に合併せる肺腫瘍 1 例の計 17 例の臨床効果の内訳は著効 1 例, 有効 15 例, 判定不能 1 例で, 判定不能例を除いた症例の有効以上の有効率は 100% であった。ただし有効と判定された症例中の 2 例は 1 例が肺炎球菌とインフルエンザ菌の混合感染から腸球菌へ, 1 例が肺炎桿菌から緑膿菌へ菌交代した症例であった。

v) 副作用

本剤使用前後の諸検査成績を Table 2 に示した。副作用として重篤なものは認められず, GOT, GPT, Al-P の軽度上昇が本剤を $2g \times 2/日$ (121 mg/kg/日) で 18 日間投与した Case 14 の嚢胞状気管支拡張症の 1 症例にみられたのみである。この異常値は投薬終了約 1 週間で正常に復した。

III. 考 察

7-ACA の誘導体の一つである Cefotaxime の *in vitro* における抗菌力の特徴はグラム陽性菌であるブドウ球菌

に対しては Cephalothin (CET), Cefamandole (CMD) より劣るが Cefoxitin (CFX) よりすぐれていること, A 群および B 群の β -溶血性連鎖球菌に対しては CET, CMD, CFX よりも強い抗菌力を有すること, グラム陰性菌, とくに腸内細菌に対してはすぐれた β -lactamase 安定性のために強い抗菌力を有することである³⁾。そこで *in vitro* におけるこれらの特徴が *in vivo* にいかに反映されるかを検討するために基礎的研究に加えて, 臨床的有用性に関する研究を行った。肺炎球菌に対する本剤の MIC はピーク値でみると $0.013 \mu\text{g/ml}$ で, CEZ, CTM よりも 8 倍もすぐれており, この成績を著者がすでに報告している薬剤感受性成績⁶⁾と対比すると Penicillin G (PCG), ABPC, Piperacillin (PIPC) よりもすぐれ Ampicillin (AMPC), Apalcillin (APPC) に匹敵するものであった。

インフルエンザ菌に対する Cefotaxime の抗菌力は MIC のピーク値が $0.013 \mu\text{g/ml}$ ときわめてすぐれたものである。著者のインフルエンザ菌の抗生物質感受性成績は T-1551 > PIPC > ABPC = APPC > CMD = AMPC であったが⁶⁾⁷⁾, これらの成績と本剤の抗菌力を対比すると, 本剤の抗菌力は CTX = T-1551 ときわめてすぐれたものである。

肺炎桿菌と大腸菌に対する抗菌力を CTX, CTM, CEZ で対比すると、肺炎桿菌では CTX>CTM>CEZ 大腸菌では CTX=CTM>CEZ となり、本剤はこれらの菌に対しても強い抗菌力を示していた。

緑膿菌に対する感受性分布では本剤が 0.39 µg/ml から 400 µg/ml に幅広く分布することが対比薬剤の CTM と CEZ の分布ととくに異なっている点であり、Cefsulodin, T-1551 以外のセファロスポリン系薬剤ではみられなかったことである。本剤が呼吸器感染症の主要病原菌の一つである緑膿菌へも抗菌力を拡大してきたことは呼吸器感染症の治療上有意な可能性をもつことが推測される。さらに本剤はアミノグリコサイド系抗生物質との併用効果⁹⁾も期待し得るので、今後この点での研究をも検討すべきであろう。

臨床例における濃度推移をみると、投与量と血中濃度の間には dose response がみられ、血中ピーク値と血中半減期を本剤と CTM, CEZ と対比すると¹²⁾、血中ピーク値は CEZ>CTX>CTM、血中半減期は CEZ≥CTX>CTM となり、血中濃度の持続が CEZ に匹敵するものであることを示している。

本剤の喀痰中移行率を血中と喀痰中の濃度の最高値の比からみると 0.7~1.3% の範囲にあり、この移行率は他のセファロスポリン系抗生物質の移行率 1~3%⁶⁾ と対比して、やや低い値であった。

呼吸器感染症の局所分泌物濃度測定成績は喀痰中の薬剤濃度の最高値よりも 4 倍以上の高値を示しており、このことが喀痰中濃度が低値であっても臨床的に有効となる一つの根拠である。さらに、本剤の移行率は他のセファロスポリン系抗生物質よりもやや低値であったが、本剤の抗菌力がきわめて高いために起炎菌の MIC を凌駕する濃度が移行したことになり、そのために臨床効果が発揮されているものと考えられる。

なお、症例における喀痰中濃度のばらつきは薬剤が排泄される部位、炎症の時期、気道分泌物の気道内滞留時間などにより影響されているものである。

本剤の臨床効果の判定が可能であった 16 例の呼吸器感染症中 14 例が有効、その有効率は 87.5% とすぐれていたが、残りの 2 例は菌交代症を惹起しており、交代菌としては本剤に耐性である緑膿菌と腸球菌の各 1 例であった。これは本剤の *in vitro* における抗菌力上の弱点⁹⁾がそのまま反映されたものであると考える。

本剤がすぐれた抗菌力を示すインフルエンザ菌による急性および慢性の気管支炎で、宿主要因として肺血流不全および腎機能障害がみられない 5 症例を対象として本剤の投与量の検討を試み、1g/日の投与量で全例が有効の成績を示したので、これらの症例に対してはこの投与

量で十分であると考ええる。しかし、今後これ以下の投与量での臨床効果の検討を行い、薬剤の必要にして十分な最低投与量を決定すべきである。

本剤の副作用は対象とした 20 症例 21 疾患中 1 例のみに GOT, GPT, Al-P の軽度の一過性上昇を認めただけで、重篤なものは認められなかった。

以上、本剤の抗菌力は従来のセファロスポリン系抗生物質に比してすぐれており、とくに肺炎球菌に対しては AMPC, APPC に、インフルエンザ菌に対しては T-1551 に匹敵するものであった。このすぐれた抗菌力のためにインフルエンザ菌性呼吸器感染症をはじめとした感染症に対して臨床的にきわめて有用であると結論することができよう。しかし今後の課題として、本剤に低感受性である緑膿菌、腸球菌への菌交代をいかに防止するかを投与量の増加、他剤との併用療法あるいは宿主因子の改善、増強などの見地から検討しなければならない。

文 献

- 1) BUCOURT, R.; R. HEYMES, A. LUTZ, J. PERRONNET & M. L. VELLUZ: Proprieties antibiotiques inattendues dans le domanie des cephalosporines. *Compte Rendu Acad. Sci. Paris*, 284 (May 9, 1977)
- 2) FU, K. P. & NEU H. C.: β -lactamase stability of HR 756, a novel cephalosporin, compared to that of cefuroxime and cefoxitin. *Antimicrob. Agents Chemther.* 14: 322~326, 1978
- 3) NEU, H. C.; N. ASWAPOKEE, P. ASWAPOKEE & K. P. FU: HR 756, a new cephalosporin active gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 273~281, 1979
- 4) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木寛: 喀痰内細菌叢定量培養法— $\geq 10^7$ /ml の意義—*日胸疾患誌* 16: 77—89, 1978
- 5) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽: Cephatrizine に関する基礎的・臨床的研究—インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌性呼吸器感染症を中心に— *Chemotherapy* 24: 1800~1807, 1976
- 6) 松本慶蔵: 第 20 回日本医学会総会 シンポジウム, 細菌感染症の化学療法, 呼吸器感染症の化学療法. 1979
- 7) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 鈴木寛, 宇塚良夫, 岩崎温子: 病原性の明確な肺炎球菌の抗菌物質感受性と血清型別. *Chemotherapy* 25: 2988~2992, 1977
- 8) 松本慶蔵, 鈴木寛, 野口行雄, 玉置公俊, 宇塚良夫, 穴戸春美, 井手政利, 永武 毅, 土橋賢治, 田口幹雄, 渡辺貴和雄, 林 雅人, 木村久男: Cefamandole に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 27 (S-5): 321~333, 1979

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME

KEIZO MATSUMOTO, HIROSHI SUZUKI, MASATOSHI IDE,
TSUYOSHI NAGATAKE, KIMITOSHI TAMAKI, MIKIO TAGUCHI,
KIWAO WATANABE and KENJI TSUCHIHASHI

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

HISAO KIMURA

Department of Internal Medicine, Fukushima Rosai Hospital

Laboratory and clinical studies on cefotaxime (HR 756, CTX), a new semisynthetic cephalosporin derivative stable against β -lactamases, were performed with special reference to its effect on respiratory infections.

Antibacterial activities against respiratory pathogens were measured as the MIC values. MIC values ranged from 0.006 to 0.025 $\mu\text{g/ml}$ against *S. pneumoniae*, from 0.006 to 0.025 $\mu\text{g/ml}$ against *H. influenzae*, from 0.013 to 0.05 $\mu\text{g/ml}$ against *K. pneumoniae*, from 0.025 to 0.10 $\mu\text{g/ml}$ against *E. coli*, from 0.39 to 400 $\mu\text{g/ml}$ against *P. aeruginosa* (less than 12.5 $\mu\text{g/ml}$ against 87% of them), and from 0.10 to 6.25 $\mu\text{g/ml}$ against *Enterobacter* species. Therefore, CTX is active against the majority of respiratory pathogens and superior to other broad-spectrum cephalosporins. The concentrations of CTX in serum, urine and sputum were measured in three patients with respiratory infections after i. v. drip administration over a one hour period. The serum half-lives ranged from 54 to 79 minutes, and from 55 to 76% of the drug was excreted into the urine by 7 hours. The ratio of peak sputum level to peak serum level ranged from 0.7 to 1.3%, and sputum levels were much higher than MIC's against the pathogenic organisms.

17 patients with respiratory infections (acute pneumonia, 3; acute bronchitis, 3; chronic bronchitis, 3; bronchiectasis, 2; others, 3) and 3 patients with urinary tract infections (acute cystitis, 1; acute pyelonephritis, 2) were treated with i. v. drip administration of CTX, mainly 0.5 to 1.0 g b.i.d. for 7 days. Clinical effectiveness was excellent in one patient, good in 19, poor in 0, and undetermined in one patient with respiratory infection and lung cancer. All of the 21 pathogens isolated from these patients were eradicated. But superinfection by *P. aeruginosa* and *S. faecalis* was observed in 2 patients with respiratory infections. Mild transient elevation of serum transaminase was observed in one patient. No other side effects were observed. From the above results, it is concluded that CTX is superior to other broad-spectrum cephalosporins and may have particular pertinence in the treatment of respiratory infections.