

小児科領域における Cefotaxime の基礎的・臨床的研究

堀 誠

国立小児病院感染科

豊永義清・黒須義宇

東京慈恵会医科大学小児科

新合成 cephalosporin C 系抗生剤である Cefotaxime について基礎的・臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

臨床材料から分離した *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp. に対する Cefotaxime の抗菌力を Cefazolin, Cephalothin, Gentamicin と比較したところ、*S. aureus* で Cefotaxime の MIC は原液接種(ブイヨン 18 時間培養)で 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、100 倍希釈液接種では 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、Cephalothin, Cefazolin に比較し劣っていた。*E. coli* では、cefazolin, cephalothin より優れ、*Klebsiella* sp., *Proteus* sp. に対しても、他の 3 剤より優れた抗菌力を示した。また、*Pseudomonas* sp. に対しては、Cefazolin, Cephalothin がほとんど高度耐性であるのに比し、原液接種でも MIC が 25~50 $\mu\text{g/ml}$ の株が存在し、100 倍希釈液接種では、25 $\mu\text{g/ml}$ で 80% の株の発育を阻止し、従来の cephalosporin C 系薬剤には認められない強い抗菌力を示した。

15 例の患児において、25~30 mg/kg を one shot 静注、1 時間点滴静注、2 時間点滴静注した際の血中濃度推移を測定したが、one shot 静注後 30 分の第 1 回採血時に最高値を示し、97.25 \pm 16.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、点滴静注では、それぞれ、点滴終了時にピーク値を示し、106.25 \pm 19.08 $\mu\text{g/ml}$, 35.2 \pm 2.11 $\mu\text{g/ml}$ であった。半減期は、one shot 静注、1 時間点滴静注例では、33 分、35 分と比較的短いが、2 時間点滴静注では、69 分と延長が認められた。

2 例の化膿性髄膜炎の患児に Cefotaxime 50 mg/kg を 30 分点滴静注後の髄液中濃度を測定した結果、急性期においては、血中濃度の 10% 以上が移行しているという結果を得た。

本剤を、尿路感染症 4 例、呼吸器感染症 13 例、敗血症 4 例、髄膜炎 4 例、皮膚感染症 4 例、急性化膿性リンパ節炎 2 例の計 31 例に使用した結果、全例が臨床的に有効という優れた成績を得た。投与量は、髄膜炎、敗血症においては、200~300 mg/kg を用いたが、その他の症例では 50~100 mg/kg であった。副作用は発疹が 3 例、GOT, GPT, Al-P の軽度上昇したものが 3 例であった。

最近の 7-aminocephalosporanic acid 誘導体の合成研究の成果は目をみはるものがあり、次々と新しい抗生物質が開発され、臨床的にも高い評価を得ている。

現在使用されている cephalosporin C 系抗生物質は広域スペクトルであり、その作用は殺菌的で、毒性がきわめて低いことなどの利点を有し、臨床的に小児科領域でも広く使用されている。しかも、近年 β -lactamase 産生菌の存在が知られるようになり、临床上、無視し得ないものとなってきた。そのため、従来の cephalosporin C 系抗生物質の利点を有しながら、 β -lactamase に対して安定な薬剤の開発が望まれてきた。こうした背景から、7-ACA の 7 位に aminothiazolyl 環と syn-methoxyimino 基を導入し、3 位は Cephalothin (CET) と同じ acetoxymethyl 基とした Cefotaxime (CTX, HR 756) が開発された。そうすることで、本剤は、 β -lactamase に対する安定性を獲得すると同時に、临床上

とくに問題となるグラム陰性桿菌に対し優れた抗菌力を示すようになったほか、注目すべきことは従来の cephalosporin C 系抗生物質では抗菌力が認められなかった緑膿菌に対してもかなりの有効性が認められるようになった¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。

今回われわれは CTX を使用する機会を得たので、本剤について、抗菌力、血中濃度および髄液移行率などの基礎的研究を行うとともに、各種細菌感染症に使用したのでそれらの成績について報告する。

I. 抗 菌 力

1. 材料および方法

臨床材料から分離した *S. aureus* 50 株、*E. coli* 54 株、*Klebsiella* sp. 48 株、*Proteus* sp. 42 株、*Pseudomonas* sp. 42 株に対する CTX, Cefazolin (CEZ), CET, Gentamicin (GM) の MIC を測定し比較検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法に従い平板希釈

Fig. 1 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to cefazolin, cephalothin, gentamicin and cefotaxime.

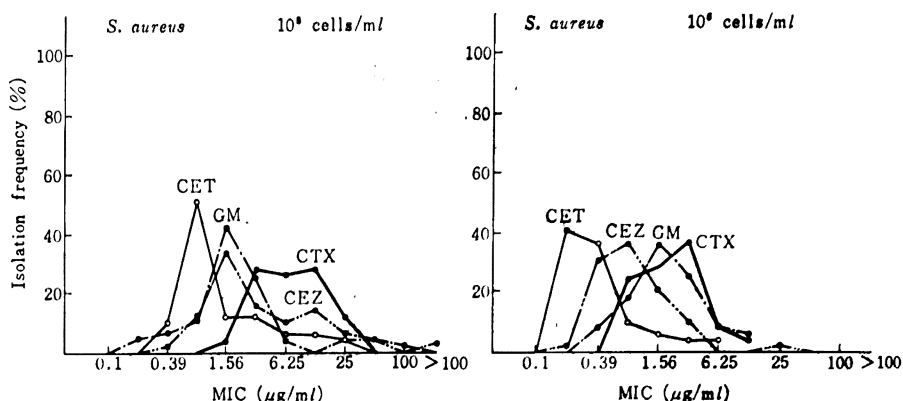


Table 1 Susceptibility of *S. aureus* (50 strains) to cefazolin, cephalothin, gentamicin and cefotaxime

Drugs	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEZ	10^6			1	15	18	10	5				1		
	10^8				1	6	17	8	5	7	3	2	1	
CET	10^6			20	18	5	3	2	2					
	10^8				5	25	6	6	3	3	2			
GM	10^6				4	9	18	12	4	3				
	10^8			2	3	5	21	12	2		2	2	1	
CTX	10^6					12	14	18	4	2				
	10^8						2	14	13	14	6	1		

法で行った。培地は Heart infusion agar (栄研), 接種法は typing apparatus を用い, 接種菌量は 18 時間ブイヨン培養の原液と, その 100 倍希釈の 2 段階について実施した。

2. 測定成績

S. aureus 50 株に対する CTX の MIC は, Fig. 1, Table 1 に示すように, 原液接種では大部分が 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 100 倍希釈液接種では 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。CEZ および CET は CTX よりそれぞれ 3~4 管程度優れた抗菌力を示し, GM も 2 管程度 CTX より優れており, *S. aureus* に対しては, 従来の cephalosporin C 剤の方が MIC は低かった。

E. coli 54 株に対する CTX の MIC は Fig. 2, Table 2 に示すとおり, 原液接種, 100 倍希釈とも優れた抗菌力を示し, それぞれ 0.2 $\mu\text{g/ml}$, ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, CEZ より 5 管程度, CET より 7 管程度, また GM よりも優れた抗菌力を示した。

Klebsiella sp. 48 株に対する CTX の MIC は, Fig. 3, Table 3 に示すとおり, 原液接種では 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり, 100 倍希釈液では ≤ 0.1 ~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で, ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$ の株が 19 株 (40%) を占め, CEZ, CET の MIC と比較し非常に高い抗菌力を示し, GM に対しても原液接種では 3~4 管程度, 100 倍希釈液では 5 管程度優れた抗菌力を示したが, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株も原液接種では 10 株 (21%) 認められた。

Proteus sp. 42 株に対する CTX の MIC は Fig. 4 Table 4 に示すように, CEZ と同程度あるいは 1~2 管程度優れており, CET, GM と比較すれば高い抗菌力を示していた。また, CET, CEZ に認められるような 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は, CTX には認められなかった。

Pseudomonas sp. 42 株に対する CTX の MIC は, 従来の cephalosporin C 系抗生物質が高度耐性であるの

Fig. 2 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to cefazolin, cephalothin, gentamicin and cefotaxime

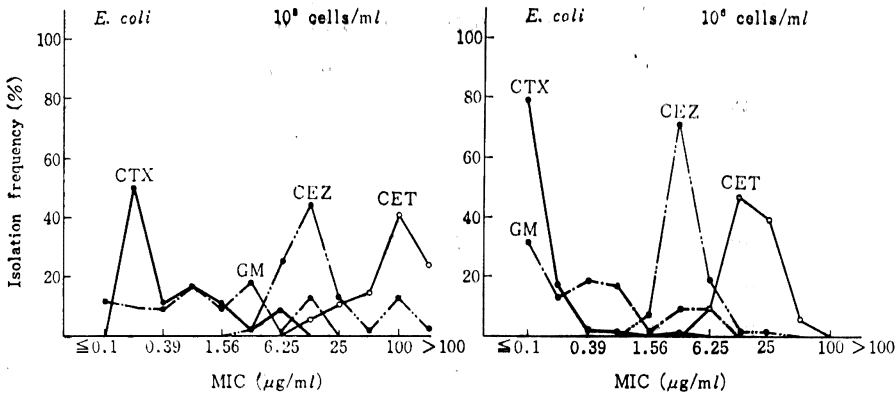
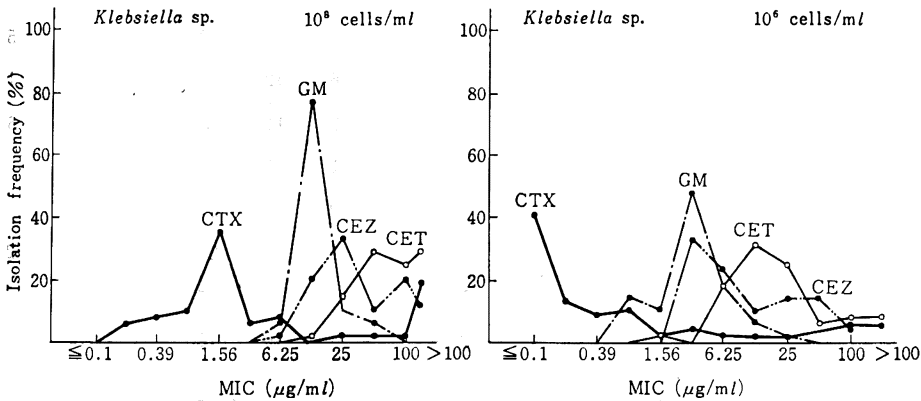


Table 2 Susceptibility of *E. coli* (54 strains) to cefazolin, cephalothin, gentamicin and cefotaxime

Drugs	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEZ	10^6					4	38	10	1	1			
	10^8						1	13	24	7	1	7	1
CET	10^6							5	25	21	3		
	10^8								3	6	8	22	15
GM	10^6	17	7	10	9	1	5	5					
	10^8	9	8	5	9	5	10	1	7				
CTX	10^6	42	9	1	1		1						
	10^8		27	6	9	6	1	5					

Fig. 3 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to cefazolin, cephalothin, gentamicin and cefotaxime



に比し、原液接種では、25~100 $\mu\text{g/ml}$ であり、100倍希釈液では、12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、これまでの薬剤に比べれば優れた抗菌力を示していた (Fig. 5, Table 5)。

II. 吸収および排泄

1. 対象および方法

入院患者のうち、家族の了解を得た3カ月から12歳までの15例に対して CTX を投与し、投与開始後30分、

Table 3 Susceptibility of *Klebsiella* sp.(48 strains)to cefazolin, cephalothin, gentamicin and cefotaxime

Drugs	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEZ	10^6						16	11	5	7	7	2	
	10^8							1	10	16	5	10	6
CET	10^6					1		9	15	12	3	4	4
	10^8								1	7	14	12	14
GM	10^6				7	5	23	9	3	1			
	10^8							3	37	5	3		
CTX	10^6	19	6	4	5	1	2	1	1	1	2	3	3
	10^8		3	4	5	17	3	4		1	1	1	9

Fig. 4 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to cefazolin, cephalothin, gentamicin and cefotaxime

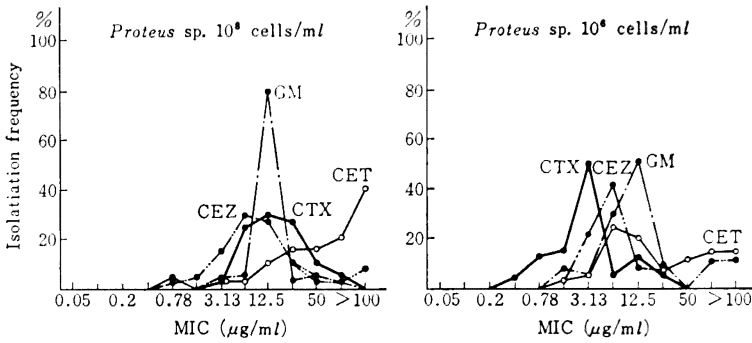


Table 4 Susceptibility of *Proteus* sp. (42 strains) to cefazolin, cephalothin, gentamicin and cefotaxime

Drugs	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CEZ	10^6					1	8	17	3	3		5	5
	10^8				1	2	6	12	11	4	2	1	3
CET	10^6					1	2	11	8	3	5	6	6
	10^8						1	1	4	6	6	8	16
GM	10^6					3	2	12	21	4			
	10^8						1	2	33	1	3	2	
CTX	10^6			1	5	6	21	2	5	2			
	10^8				2		1	10	12	11	4	2	

1時間、2時間、4時間、6時間目に採血を行い血中濃度を測定した。投与量と投与方法については、6例(体重10kg以上の幼児、学児4例、体重10kg以下の乳幼児2例)に30mg/kgをone shot静注を、4例に30mg/kgを1時間点滴静注を行い、残りの5例に25

mg/kg、2時間点滴静注を行った。また、尿中回収率は2例につき検討し、原則的に2時間毎に排尿採取し、7時間目まで測定した。

血中濃度の測定は、乳幼児2例はpaper disc法を用いたが、他はすべて薄層カップ法で行い、検定菌はM.

Fig. 5 Distribution of susceptibility of clinically isolated bacteria to cefazolin, cephalothin, gentamicin and cefotaxime

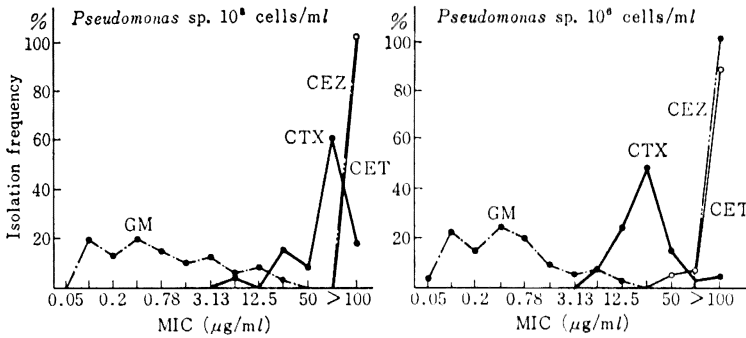


Table 5 Susceptibility of *Pseudomonas sp.* (42 strains) to cefazolin, cephalothin, gentamicin and cefotaxime

Drugs	Inoculum size (cells/ml)	MIC (µg/ml)												
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
CEZ	10 ⁶													42
	10 ⁸													42
CET	10 ⁶										2	3	37	
	10 ⁸												42	
GM	10 ⁶	9	6	10	8	3	2	3	1					
	10 ⁸	8	5	8	6	4	5	2	3	1				
CTX	10 ⁶							3	10	20	6	1	2	
	10 ⁸							1		6	3	25	7	

Fig. 6 Serum concentration time curve in infants administered a single intravenous 30 mg/kg cefotaxime

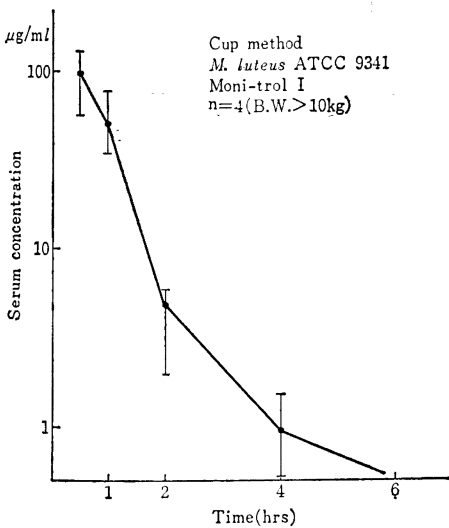


Fig. 7 Serum concentration time curve in infants administered a single intravenous 30 mg/kg cefotaxime

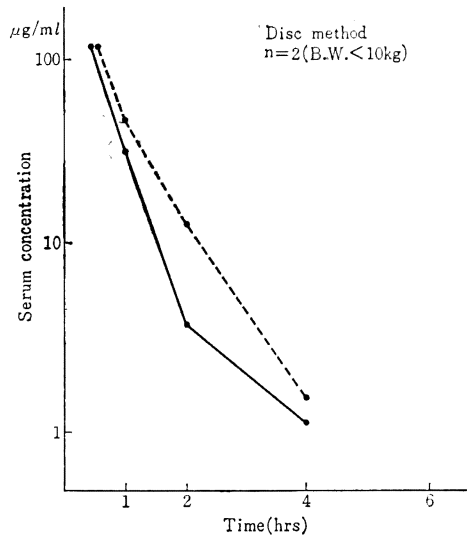


Table 6 Serum levels of cefotaxime

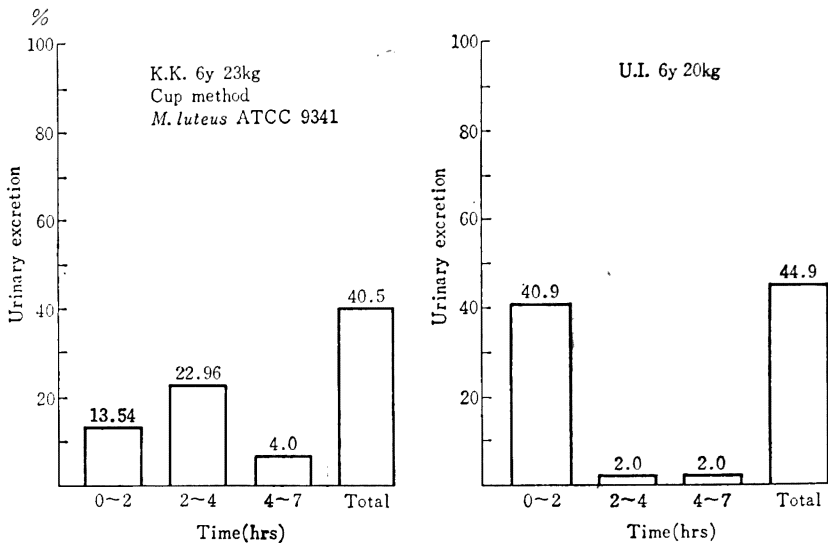
(1) One shot i.v. 30 mg/kg B.W. >10 kg

Case	Time	30'	1°	2°	4°	6°	T 1/2 (min)
1		88	50	5.7	1.5	Trace	35
2		130	76	5.7	1.3	Trace	36
3		115	40	5.7	0.45	Trace	24
4		56	34	2.0	0.45	Trace	38
Ave.		97.25	50.00	4.78	0.93	Trace	33
±S. E.		16.26	9.27	0.93	0.27		

(2) One shot i.v. 30 mg/kg B.W. ≤10 kg

5	115	31	3.7	1.1	Trace	21
6	115	46	12.5	1.5	Trace	25
Ave.	115	38.5	8.10	1.30	Trace	23
±S. E.	0.00	7.50	4.40	0.20		

Fig. 8 Urinary excretion of cefotaxime



luteus ATCC 9341, standard curve は Moni-trol I 希釈を使用した。尿中濃度の測定も同様に薄層カップ法を用いたが, standard curve は, 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 希釈により作成し, すべて 50 倍希釈で行った。

2. 成績

1) CTX 30 mg/kg one shot 静注後の血清中濃度および尿中回収率

Table 6, Fig. 6, 7 に示すように, 体重 10 kg 以上の 4 例の血中濃度推移は, 30 分 56~130 $\mu\text{g/ml}$, 平均 97.25 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 34~76 $\mu\text{g/ml}$, 平均 50 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 2.0~5.7 $\mu\text{g/ml}$, 平均 4.78 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 0.45

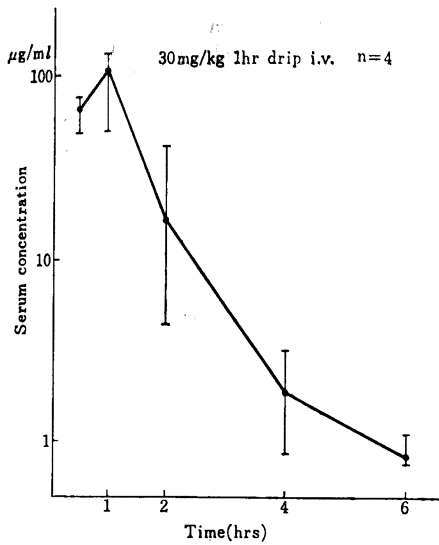
~1.5 $\mu\text{g/ml}$, 平均 0.93 $\mu\text{g/ml}$ であり, half life は 33 分であった。3 カ月, 4 カ月の乳児 2 例の平均血中濃度推移は, 同様に最初の採血を行った 30 分値が最高で 115 $\mu\text{g/ml}$ であり, その後は 1 時間 38.5 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 8.1 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 1.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

尿中回収率は, Fig. 8 に示すように, 6 歳の 2 例につき検討したが, 7 時間まで 40.5%, 44.9% であった。

2) CTX 30 mg/kg, 1 時間点滴静注後の血中濃度

Table 7, Fig. 9 に示すように, 6 歳から 10 歳までの 4 例につき検討した結果, 30 分 50~76 $\mu\text{g/ml}$, 平均

Fig. 9 Mean serum concentration of cefotaxime



67.33 µg/ml, 1時間(点滴終了時) 50~130 µg/ml, 平均 106.25 µg/ml, 2時間 4.5~40 µg/ml, 平均 16.45 µg/ml, 4時間 0.86~3.2 µg/ml, 平均 1.87 µg/ml, 6時間では 0.78~1.1 µg/ml, 平均 0.91 µg/ml であり, 平均の half life は 35 分で, 点滴終了時がピーク値であった。

3) CTX 25 mg/kg, 2時間点滴静注後の血中濃度

Fig. 10 Mean serum concentration of cefotaxime

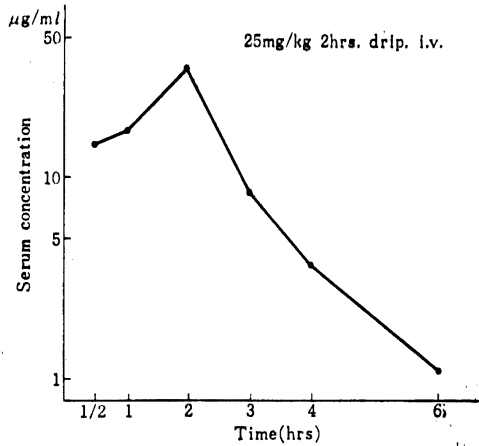


Table 8, Fig. 10 に濃度推移を示した。投与量を 25 mg/kg として, 前述の one shot 静注, 1時間点滴静注よりも幾分少ない dose により検討したが, 30分 12.5~17.0 µg/ml, 平均 14.7 µg/ml, 1時間 11~24 µg/ml, 平均 17 µg/ml, 2時間 27~41 µg/ml, 平均 35.2 µg/ml 3時間 7.2~9.2 µg/ml, 平均 8.13 µg/ml, 4時間 2.9~4.9 µg/ml, 平均 3.7 µg/ml, 6時間 0.82~1.5 µg/ml, 平均 1.07 µg/ml と低い血中濃度推移を示し, そのピークは 1時間点滴静注と同様, 点滴終了時であって, 35.2 µg/ml であった。なお, half life は平均 69 分と

Table 7 Serum levels of cefotaxime

(3) 1 hr drip i. v. 30 mg/kg

Case	Time	30'	1°	2°	4°	6°	T 1/2 (min)
7	—	—	50	4.5	0.86	0.78	33
8	50	50	130	12.5	2.0	0.86	33
9	76	76	115	8.8	1.4	Trace	32
10	76	76	130	40.0	3.2	1.1	43
Ave.		67.33	106.25	16.45	1.87	(0.91)	35
± S. E.		8.67	19.08	8.02	0.50	(0.10)	

Table 8 Serum levels of cefotaxime

(4) 2 hrs drip i. v. 25 mg/kg

Case	Time	30'	1°	2°	3°	4°	6°	T 1/2 (min)
11	12.5	12.5	14	41	7.2	3.5	0.82	36
12	17.0	17.0	15	34	—	3.6	1.0	67
13	15.0	15.0	24	38	9.2	3.4	—	88
14	14.0	14.0	21	27	8.0	2.9	0.95	84
15	15.0	15.0	11	36	—	4.9	1.5	69
Ave.		14.7	17	35.2	8.13	3.7	1.07	69
± S. E.		0.66	2.14	2.11	0.47	0.30	0.13	

Table 9 Simultaneous cerebrospinal fluid and serum levels (1)

Case 1. 50 mg/kg 1/2 hr drip i. v.

Day of administration	Time after administration	CSF levels ($\mu\text{g/ml}$)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)	CSF/Serum ratio (%)	CSF C. C./3
2	3°20'	5.4	42	12.9	37,760/3
3	1°30'	5.2	40	13.0	10,016/3
5	2°15'	3.1	28	11.0	746/3
6	3°45'	2.2	47	4.7	419/3
8	2°00'	2.0	32	6.3	269/3
16	2°30'	1.3	25	5.2	15/3

Table 10 Simultaneous cerebrospinal fluid and serum levels (2)

Case 2. 50 mg/kg 1/2 hr drip i. v.

Day of administration	Time after administration	CSF levels ($\mu\text{g/ml}$)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)	CSF/Serum ratio (%)	CSF C. C./3
2	2°30'	4.0	40	10.0	9,750/3
3	1°30'	2.7	17	15.9	9,600/3

比較的長いものとなった。

Ⅲ. 髄液中濃度

1. 対象および方法

2例の化膿性髄膜炎にCTX 50 mg/kg, 30分点滴静注を行う機会を得たので、その際の髄液濃度、血中濃度を測定し、髄液、血清比を求め、さらに測定時の髄液細胞数をTable 9, 10に示した。

髄液濃度の測定は薄層カップ法で行い、検定菌は *M. luteus* ATCC 6633 を使用し、standard curve は 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 希釈により作成した。

2. 測定結果

症例1 症例2とも50 mg/kgを1回量とし、1日6回、計1日300 mg/kgを投与した。症例1では、入院後5日目までは、11%以上の髄液・血清比が得られたが、急性期を過ぎてからは4~7%と低い髄液・血清比となった。また、症例2は急性期にのみ測定したので、2回とも10%以上の髄液・血清比を得た。なお、この2例の詳細は臨床成績において述べるが、経過は良好であった。

Ⅳ. 臨床成績

1. 対象患児

対象とした患児は、Table 11~13に示すように生後20日から14歳までの28例で、その内訳は男児15例、女児13例である。これらの患児を疾患別にみると、尿路感染症4例、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (S.S.S.S.) 2例、頸部化膿性リンパ節炎2例、丹毒1例、術後皮膚感染症1例、気管支肺炎9例、膿胸2例、葉間肋膜炎2例、敗血症 (菌血症を含む) 4例、化膿性髄膜炎4例となっている。なお、28例中31疾患であるのは、3例が

Table 11 Age and sex of patients treated with cefotaxime

Age	Male	Female	Total
<6 months	5	2	7
6 mon.~1 year	3	1	4
1 year~3 years	7	5	12
4 years~6 years	0	1	1
7 years~	0	4	4
Total	15	13	28

2疾患を併発していたためである。

2. 投与方法、投与量

Table 12に示すように、1日投与量は50~300 mg/kgにわたった。一部、膿胸、化膿性髄膜炎には1日200 mg/kg以上を使用したのが、大多数はほぼ50~100 mg/kg投与であった。原則として、1日投与回数は3回としたが、重症例では1日4回ないし6回とした例もある。ほとんどの例は1時間点滴静注を行ったが、症例1, 2, 4の髄膜炎例、症例6の敗血症ではone shot静注で行った。投与期間は平均8.8日であるが、症例1のように27日間使用したのものもある。総投与量は1.08gから97.2gで、最高は97.2gであった。

3. 効果判定基準

CTXの臨床効果の判定基準は、以下の基準にしたがった。

著効：薬剤使用後3日以内に主要症状が消失、または著しく改善されたもの。

有効：薬剤使用後5日以内に主要症状が消失、または著しく改善されたもの。

やや有効：薬剤使用後7日以内に主要症状が消失，または改善が認められたもの。

無効：薬剤使用後7日以上を経ても主要症状の改善がまったく見られないか，または増悪が認められ，他剤に変更したもの。

原則的には，以上の基準にしたがったが，これらの基準に一律合致させることはかえって矛盾を生じることも予想されるため，そのような症例に対しては，起炎菌，基礎疾患の有無，臨床所見の推移，従来の薬剤の効果などを考慮して総合的に判定を行ったものが数例ある。

細菌学的効果の判定基準は，起炎菌または疾患と関連が密接であろうと思われる分離菌が，薬剤使用によって菌の消失あるいは減少したものを有効，薬剤使用により菌の消失または減少が認められないものを無効，薬剤使用前に起炎菌または疾患と関連が密接であろうと思われる分離菌が検出されない場合を判定不能とした。しかし今回行ったわれわれの試験において，本剤投与前すでに他の抗生物質が投与されていた例が多かったため，薬剤投与前に有意な分離菌を検出できなかった症例がかなり存在した。

4. 使用成績

Table 12, 13 にみられるように，化膿性髄膜炎4例においては有効4例で，3例に起炎菌が検出され，いずれも経過中の髄液培養にて陰性となって細菌学的効果も有効であった。3例の起炎菌は，*H. parainfluenzae* 1例，*H. influenzae* 1例，*S. pneumoniae* 1例であった。また，*H. influenzae* による髄膜炎は，血液培養からは *H. parainfluenzae* が検出されたが，それも経過中に消失した。なお，両菌と疾患との因果関係については，細菌学的，血清学的に検討中である。症例5，6は Septicemia の例であるが，2例とも臨床的には有効以上，1例は菌検出不能であった。細菌学的効果は判定不能であったが，他の1例は，*Bacillus* sp. が検出され，4日目の血液培養にて陰性化し，細菌学的にも有効であった。膿胸の2例では，起炎菌が *S. aureus* であった1例は臨床的には有効であったが，細菌学的には無効と判定された。他の1例は塗染染色でグラム陽性球菌と判明したのみで菌の同定は行えなかったのであるが，臨床的にも細菌学的にも有効であった。葉間胸膜炎の2例はともに著効であり，細菌学的には1例が *H. influenzae* で菌消失を認め，他の1例は判定不能であった。尿路感染症4例ではすべて著効であり，その細菌学的効果は全例 *E. coli* が検出され，その MIC も原液接種で全菌種とも 0.05 µg/ml と非常に低く，経過中すべて菌は消失した。頸部化膿性リンパ節炎2例では，1例著効，1例有効と判定したが，内科的治療にて目的を達し得たの

で，穿刺を行い得なかったため起炎菌を分離し得ず，その結果細菌学的効果は判定不能である。S. S. S. S. の2例ではいずれも臨床的，細菌学的に有効以上であった。症例19の創傷感染例は，右大腿骨および骨頭骨折により整形外科入院中，右大腿部遊離植皮術施行後，同部より排膿が継続し，ガーゼの細片培養により *P. aeruginosa* を検出し，発熱，検査値の増悪を認めた例である。CTX 100 mg/kg，18日間継続使用したところ，4日目の培養にて菌は陰性化した。6日目再びブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌が出現し，その後4日目に同菌も消失し，臨床的にも改善をみたので臨床的に有効，細菌学的にも菌消失とした。気管支肺炎9例では，著効5例，有効4例で，その細菌学的効果は菌消失3例，判定不能6例であった。そのうち1例に丹毒を合併し，頸部腫脹，発赤は第6病日までで軽快したので，丹毒に対しても有効と判定した。

以上の結果から投与を行った28例の臨床効果をみると，著効および有効例は28例で，有効率100%であり細菌学的には，起炎菌または分離菌が消失したものは18菌株中17菌株であった。

以下に代表的な症例について簡単に記す。

症例1 2歳3ヵ月，男児，体重11.5 kg，化膿性髄膜炎 (Fig. 11)

発熱，意識障害を主訴として来院，嘔吐頻回，頸部硬直，Kernig 徴候，Babinski 現象陽性で腰椎穿刺を行ったところ，髄液中細胞数，4,876/3，蛋白170 mg/dl，糖25 mg/dl であり，髄液培養の結果，*H. parainfluenzae* を認めた。Ampicillin (ABPC) 330 mg/kg/day 投与にて経過観察していたところ，意識障害の改善を認めず，髄膜刺激症状も継続し，投与3日目頃より間代性の痙攣発作頻回となり，継続して行った髄液培養でも *H. parainfluenzae* 陽性であった。disc の感受性にて ABPC 耐性と思われたので，CTX 300 mg/kg/day (50 mg/kg × 6) に変更し経過を観察した。CTX 投与開始後2日目には平熱化し，意識の状態も徐々に改善傾向を示し，投与9日目には完全に回復し髄液所見も2月25日 (投与開始9日目) には細胞数40/3，蛋白20 mg/dl，糖75 mg/dl とほぼ改善し，血液化学的検査においても著しい改善を示した。その後継続して使用したが，経過中，胸部所見の増悪を示し膿血胸を併発したので，一時 Cefoperazone (T-1551) に変更したが，再び髄液所見の増悪を見た。そのため再び CTX に変更し，計27日間，97.2 g を投与した。その結果，全身状態は完全に回復し麻痺など運動機能の異常も認めず，CT スキャンにて異常所見を認めず良好な経過である。

症例2 1ヵ月 男児，体重5.0 kg 化膿性髄膜炎 (Fig. 12)

Table 12-1 Clinical and microbiological characteristics of 28 children treated with cefotaxime

No.	Patients		B. W. (kg)	Diagnosis	Organism	CTX			Clinical course	Clin. effect	Bac. effect	Side effect
	Sex	Age				Daily dose (mg/kg)	Daily time	Duration				
1	M	2 y. 3 mo.	11.5	Purulent meningitis	<i>H. parainfluenzae</i> MIC 10 ⁸ /ml 0.025 10 ⁹ /ml 0.025	300.0	6	27	97.2	9-CSF findings 2-Pyrexia. 9-Unconsciousness	+	—
2	M	1 mo.	5.0	Purulent meningitis	<i>S. pneumoniae</i>	300.0	6	25	37.5	3-Vomiting 3-Anorexia 4-Accelerated P. T. R. 5-Swelling of A. F.	+	Subdural collection
3	M	1 y. 11 mo.	12.0	1) Bacteremia 2) Purulent meningitis	1) <i>H. parainfluenzae</i> MIC 10 ⁸ /ml 0.025 10 ⁹ /ml 0.025 2) <i>H. influenzae</i> MIC 10 ⁸ /ml 0.025 10 ⁹ /ml 0.025	300.0	6	16	57.6	9-Pyrexia 8-Unconsciousness 2-Dyspnea 5-Tachycardia	1) ++ 2) +	GOT ↑ GPT ↑
4	M	20 days	3.5	Purulent meningitis	N. D. *	160.0	3	9	4.08	3-Vomiting 6-CSF findings	+	Unknown
5	M	2y. 1 mo.	11.5	Septicemia (Suspected)	N. D.	130.0	3	15	22.5	6-hepatomegaly 3-Anorexia 6-Pyrexia	+	Unknown
6	F	14 y.	50.0	Septicemia	<i>Bacillus</i> . sp.	60.0	3	23	69.0	4-Blood-culture (-) 7-Cellulitis	+	—
7	M	2 mo.	4.3	Purulent pleurisy	<i>S. aureus</i> MIC 10 ⁸ /ml 6.25 10 ⁹ /ml 3.13	250.0	4	15	14.5	6-Dyspnea 7-Cough 7-Retractio 6-Tachycardia	±	—
8	F	1 y. 6 mo.	9.0	Purulent pleurisy	G (+) bac.	200.0	4	10	16.0	4-Pyrexia 3-Pus (-) 6-Chest X-ray findings 4-Cough	+	—
9	F	8 y.	22.1	Interlobular empyema	<i>H. influenzae</i>	95.5	3	6-2/3	14.0	3-Cough and chest pain 7-Chest X-ray findings	++	—

* N. D. Not done

Table 12-2

No.	Patients		E. W. (kg)	Diagnosis	Organism	CTX			Clinical course	Clin. effect	Bac. effect	Side effect	
	Sex	Age				Daily dose (mg/kg)	Daily time	Duration					Total dose (g)
10	F	1 y. 6 mo.	12.1	Interlobular pleurisy	N. F. **	75.0	3	4	3.6	4-Cough 4-Rales 2-Pyrexia 4-Chest X-ray findings	+	Unknown	-
11	M	3 mo.	4.5	U. T. I.	<i>P. mirabilis</i> MIC 10 ⁸ /ml 0.05 10 ⁶ /ml 0.005	60.0	2	4	1.08	2-Pyrexia 2-Pyuria 5-Culture	+	+	-
12	F	4 mo.	5.6	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> 1.8 × 10 ⁸ MIC 10 ⁸ /ml 0.05 10 ⁶ /ml 0.005	80.4	3	5	2.25	3-Pyuria 2-Pyrexia 3-Culture (-)	+	+	-
13	F	1 mo.	4.3	1) U. T. I. 2) Sepsis (Suspected)	1) <i>E. coli</i> 6 × 10 ⁸ 2) N. D.	90.0	3	19	7.41	4-Pyrexia 2-Lymphadenopathy 3-Cough 2-Culture (-)	1) + 2) +	1) + 2) Unknown	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑
14	F	1 y. 6 mo.	10.0	U. T. I. (Status Epi.)	<i>E. coli</i> 6 × 10 ⁸ MIC 10 ⁸ /ml 0.05 10 ⁶ /ml 0.025	90.0	3	7	6.3	2-Pyrexia 3-Pyuria 3-Culture (-)	+	+	-
15	F	8 y.	30.0	Purulent cervical lymphadenitis	N. F.	100.0	4	5-3/4	17.25	4-Pyrexia 3-Swelling 4-inf. throat	+	Unknown	Exanthema (2 days)
16	M	5 mo.	7.3	Purulent cervical lymphadenitis	N. D.	82.2	3	6	3.6	6-Pyrexia 5-Swelling	+	Unknown	GOT ↑
17	F	8 mo.	8.3	S. S. S. S.	<i>S. aureus</i>	60.0	3	6	2.96	5-Pyrexia 5-Pyoderma	+	+	-
18	F	2 y. 8 mo.	11.6	S. S. S. S.	<i>S. aureus</i>	64.7	3	5	3.75	3-Pyrexia 3-Exfoliation 3-Pyoderma	+	+	-
19	F	11 y.	30.0	Wound infection	<i>P. aeruginosa</i> MIC 10 ⁸ /ml 12.5 10 ⁶ /ml 6.25	100.0	3	18	54.0	3-Pyrexia 4-Culture (-)	+	+	-

** N. F. : Normal flora

Table 12-3

No.	Patients		B. W. (kg)	Diagnosis	Organism	CTX				Clinical course	Clin. effect	Bac. effect	Side effect
	Sex	Age				Daily dose (mg/kg)	Daily time	Duration	Total dose (g)				
20	M	1 y. 3 mo.	9.5	1) Broncho- pneumonia 2) Erysipelas	β -Streptococcus MIC 10 ⁶ /ml 0.78 10 ⁶ /ml 0.78	79.0	3	5-1/3	4.0	2-Pyrexia 4-Cough 5-Swelling (-) 5-Redness (-)	1) ++ 2) +	+	-
21	M	11 mo.	9.6	Broncho- pneumonia	<i>H. influenzae</i>	78.0	3	5	3.75	2-Pyrexia 4-Cough 3-Rales	++	+	-
22	F	1 y. 2 mo.	8.52	Broncho- pneumonia	<i>S. aureus</i>	70.6	3	6	3.6	5-Pyrexia 7-Cough 4-Anorexia	+	+	-
23	M	7 mo.	8.3	Broncho- pneumonia	N. F.	54.2	3	3	1.35	3-Pyrexia 4-Cough	++	Unknown	Exanthema (3 days)
24	M	2 y. 1 mo.	11.0	Broncho- pneumonia	N. D.	55.0	3	3	1.8	2-Pyrexia 3-Anorexia 2-Cough	++	Unknown	-
25	F	4 y.	9.0	Broncho- pneumonia (Epilepsy)	N. F.	50.0	3	8	3.6	3-Pyrexia 6-Cough 2-Retraction	+	Unknown	-
26	M	1 y. 1 mo.	8.2	Broncho- pneumonia	N. F.	91.5	3	12	9.0	7-Pyrexia 5-Poor breathing sound 5-Cough	+	Unknown	-
27	M	6 mo.	8.04	Broncho- pneumonia	<i>S. aureus</i>	74.6	3	5	3.0	4-Cough 3-Dyspnea 3-Rales	+	Unknown	Exanthema (4 days)
28	M	1 y. 6 mo.	10.0	Broncho- pneumonia	N. F.	90.0	3	5	4.5	2-Pyrexia 2-Dyspnea 3-Cough 3-Wheesy	++	Unknown	-

Table 13 Clinical and bacteriological effects of cefotaxime

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Bac. effect		
		++	+	±	-	+	-	Unknown
U. T. I.	4	4	0	0	0	4	0	0
S. S. S. S.	2	1	1	0	0	2	0	0
Purulent lymphadenitis	2	1	1	0	0	0	0	2
Erysipelas	1	0	1	0	0	1	0	0
Wound infection	1	1	0	0	0	1	0	0
Broncho-pneumonia	9	5	4	0	0	3	0	6
Purulent pleurisy	2	0	2	0	0	1	1	0
Interlobular pleurisy	2	2	0	0	0	1	0	1
Sepsis (Bacteremia)	4	1	3	0	0	2	0	2
Purulent meningitis	4	0	4	0	0	3	0	1
Total	31	15	16	0	0	18	1	12

Fig. 11 Case 1 N.O. M 2y 3mo. 11.5 kg Purulent meningitis

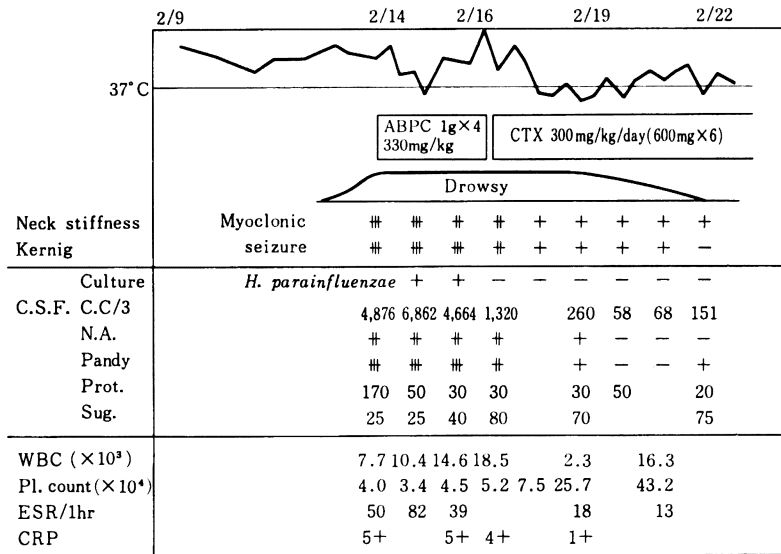


Fig. 12 Case 2 M.N. M 1mo. 5 kg Purulent meningitis

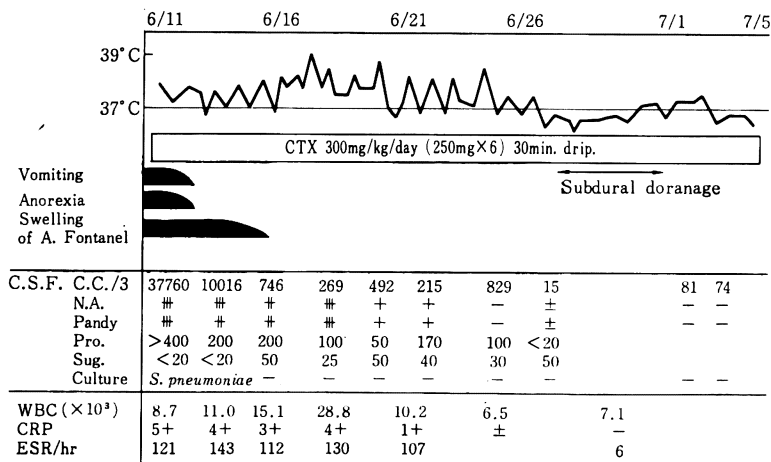


Photo 1

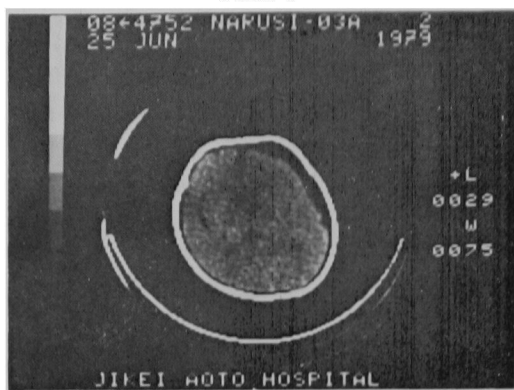
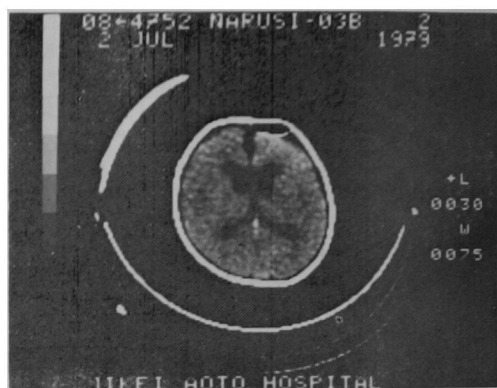
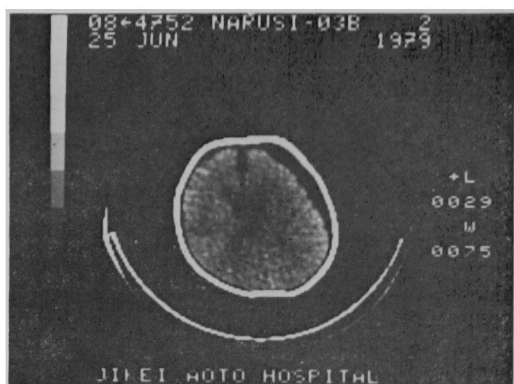
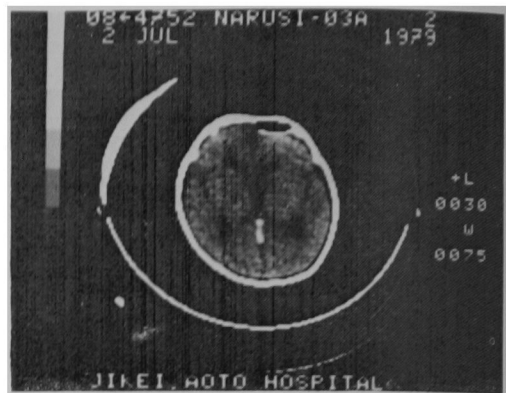


Photo 2



8日間継続する発熱，哺乳力低下，大泉門膨隆。おむつを代えると啼泣するという主訴で来院。入院時の髄液採取にて白濁した多数の線維素様の浮遊物を認めた。細胞数 37,760/3，蛋白 400 mg/dl 以上，糖 20 mg/dl 以下，培養にて，*S. pneumoniae* を検出した。CTX 300 mg/kg/day (50 mg/kg×6) を使用し経過を観察したところ，投与3日目には，嘔吐，食欲不振は消失し，大泉門膨隆も5日目にはほぼ正常化した。完全に平熱化するまでには2週間を要したが，薬剤使用後5日目までに全身状態，髄液所見の著しい改善傾向を認めたので有効とした。なお，この例は硬膜下貯留を合併したので排泄を行ったところ，その後 CT スキャンにて増悪を認められず，経過は良好であった。Photo 1, 2 に排泄後の CT スキャンを示す。

症例 3 1歳 11 ヶ月，男児，体重 12.0kg，化膿性髄膜炎＋菌血症 (Fig. 13)

発熱，嘔吐，食欲不振を主訴として来院。頸部硬直，Kernig 徴候を認めた。意識障害が強度で昏迷状態であり，腱反射の強度亢進を認めたので，化膿性髄膜炎の診断にて，CTX 300 mg/kg/day (50 mg/kg×6) を開始

した。入院時の腰椎穿刺液の培養にて *H. influenzae* を証明し，髄液の細胞数 64,000/3，蛋白 400 mg/dl 以上，糖 20 mg/dl 以下であった。同時に行った血液培養の結果，*H. parainfluenzae* type b を同定した。治療開始後2日目に硬直性の痙攣発作を認めたが翌日から消失した。意識の状態は徐々に改善傾向を示したが完全に回復するまでには8日間を要した。また，発熱は9日目に完全に平熱化した。髄液の検査の改善は著明で，7月5日には細胞数 32/3，蛋白 20 mg/dl，糖 50 mg/dl と正常化した。Fig. 13 に示すように経過中，肝機能検査にて GOT 132 単位，GPT 50 単位と一時上昇をみ注意しながら使用を継続したが経過とともに正常化した。

症例 7 2 ヶ月，男児，体重 4.3kg，臍胸 (Fig. 14)

発熱，咳嗽，呼吸困難，哺乳力低下を主訴として来院。胸部 X-P にて胸水を認めたので，胸腔穿刺を施行し黄褐色の排泄を多量に認め，*S. aureus* を検出した。翌日より，CTX 200 mg/kg 使用し，同時に closed drainage を行い 11 日間継続した。CTX 投与開始後 6～7 日目に呼吸困難，咳嗽，陥凹呼吸，呼吸頻数の改善

Fig. 13 Case 3 Y. M. M 1 y 11 mo. 12 kg. Bacteremia + Purulent meningitis

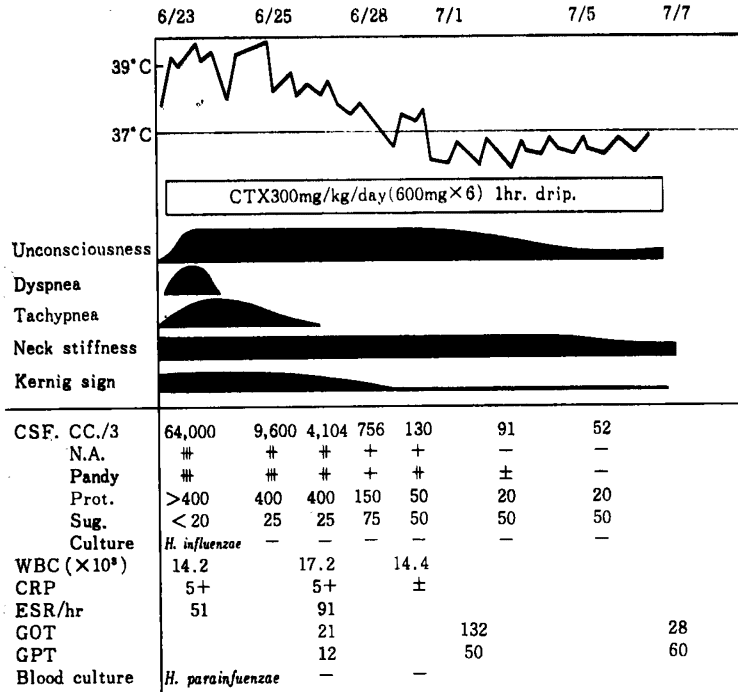
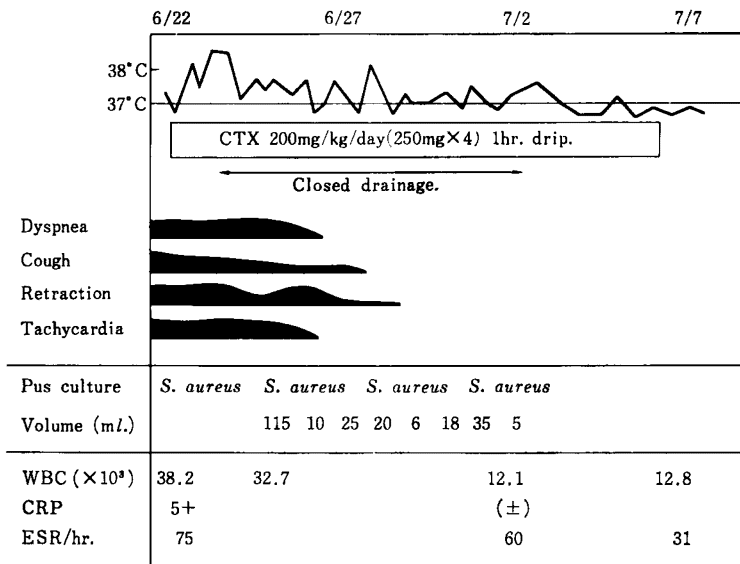


Fig. 14 Case 7 M. T. M 2 mo. 4.3 kg Pyothorax



を認めたが、closed drainage 継続中は *S. aureus* は依然として検出され、分離された菌の MIC は原液接種で 6.25µg/ml であった。症状の改善は徐々にではあったが、胸部 X-P の改善、検査成績の改善が比較的順調に認められたので、臨床的に有効、細菌学的には無効と判定した (Photo 3, 4, 5, 6)。

症例10 1歳6ヵ月、女児、体重 12.1kg、右肺葉間胸

膜炎 (Fig. 15, Photo 7, 8, 9)

発熱、咳嗽、食欲不振を主訴として来院、入院時理学的に右胸部湿性ラ音を聴取し、胸部 X-P にて、右葉間胸膜炎の診断のもとに、CTX 75 mg/kg/day (25 mg/kg × 3) を1時間点滴静注で開始した。投与後 4 日目に咳嗽、胸部聴診上の湿性ラ音も消失したので有効とした。

症例14 1歳6ヵ月、女児、体重 10.0kg、急性腎盂腎炎

Photo 3

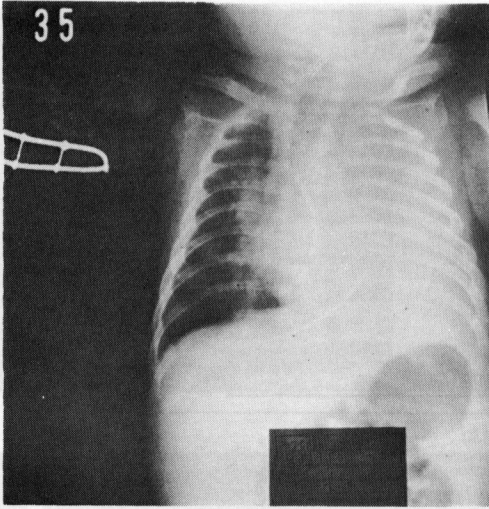


Photo 5

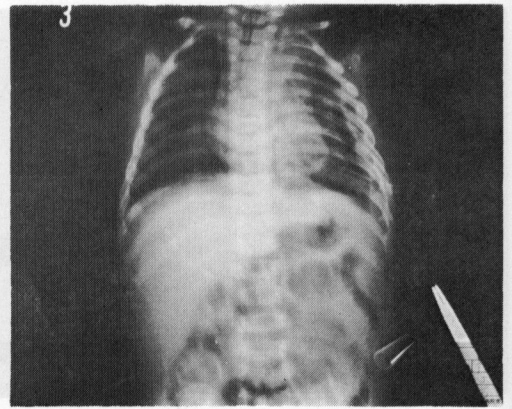


Photo 6

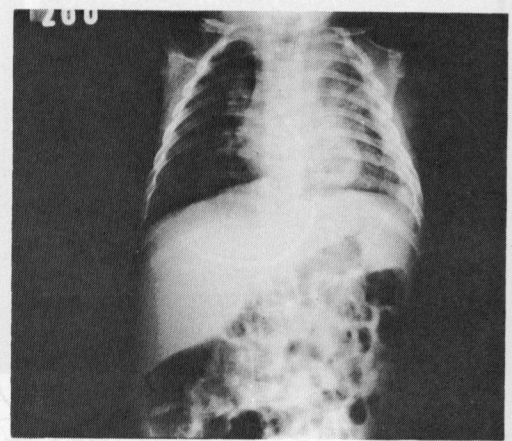
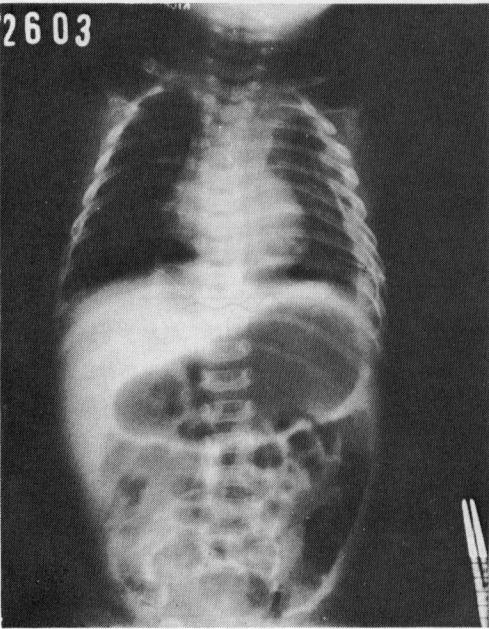


Photo 4



(Fig. 16)

発熱，嘔吐，咳嗽を主訴として来院，基礎疾患にてんかんをもつ患児である。入院後，CTX を1日 90 mg/kg を分3 にて1時間点滴静注を開始した。入院時尿検査にて白血球1視野多数，*E. coli* 6×10^5 を認めたが，CTX 治療開始3日後の培養では菌陰性化し，膿尿，発熱も消失し有効と判定した。

5. 副作用

臨床的副作用としては，症例 15，23，27 の3例に発疹が認められた。症例 23 は投与中止後速かに改善し，

また症例 15，27 では投与2日目，4日目に認められ，そのまま継続したにもかかわらず漸次消退した。

投与前後における検査所見は，Table 14 に一括して示されている。GOT，GPT の増加が症例 3 の髄膜炎に認められたが，継続使用したところ徐々に改善した。また GOT，GPT，Al-P の上昇が症例 13 の尿路感染症に認められたが，投与中止後改善した。症例 16 のリンパ節炎の例では GOT のみの上昇を認めたが，投与中止後やはり改善した。その他の症例においては，本剤によると思われる副作用は，臨床的にも検査的所見の点からも認められることはなかった。

V. 考 按

CTX の抗菌力，吸収・排泄，臨床成績を検討し，その成績とこれまで文献的に得られた成績について考察を行う。

1. 抗菌力

CTX の *S. aureus* に対する MIC は 18 時間培養菌液の 100 倍希釈接種では，0.78 から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し， $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ で 88% の株が発育を阻止

Fig. 15 Case 10 M. I. F 1 y 6 mo. 12.1 kg
Rs. intelobular. pleurisy

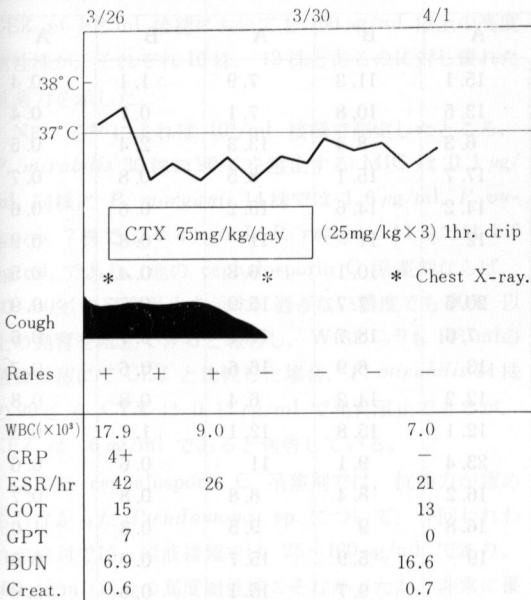


Photo 7

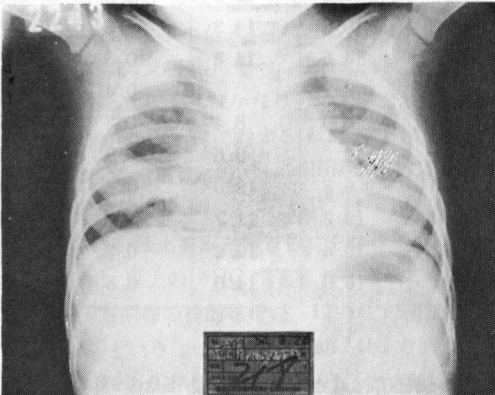


Photo 8

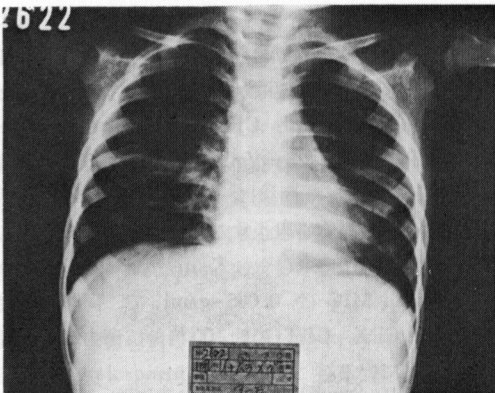


Photo 9

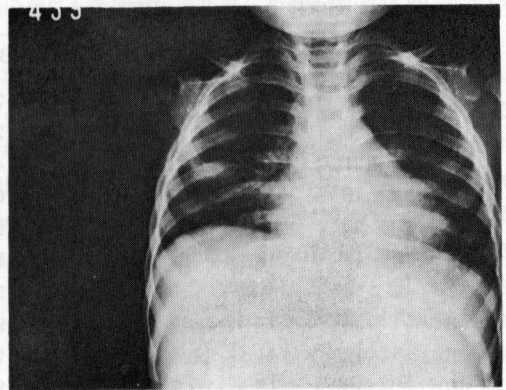
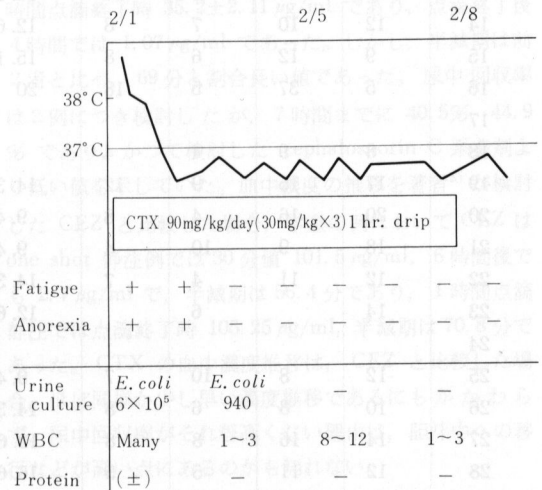


Fig. 16 Case 14 J.O. F 1 y 6 mo. 10 kg
Pyelonephritis



された。この抗菌力は CEZ より 1 段階、 CET より 2 段階劣る成績であったが、ほぼ GM とは同程度の成績であった。

HAMILTON-MILLER¹⁾らは、*S. aureus* に対する本剤の MIC を接種菌量 10^4 /ml で測定したところ、 $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ で全株が発育阻止され、これは Cefuroxime (CXM) と同程度、Cefoxitin (CFX) より 1 管程度優れているが、CET よりは 2 管程度劣ると述べており、また WISE²⁾によれば、penicillin 耐性株を含めても、90% の株が $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ で発育が阻止されたと述べ、やはり CEZ の方が 1 管から 2 管優れていることを報告している。NEU³⁾も 32 株の *S. aureus* について菌量 10^5 /ml で検討した結果、その geometric mean MIC は $1.6 \mu\text{g/ml}$ で、CET の $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、Cefamandole (CMD) の $0.4 \mu\text{g/ml}$ 、CXM の $0.2 \mu\text{g/ml}$ と比べかなり劣ると述べている。

E. coli に対する本剤の MIC をみると、われわれの

Table 14 Laboratory findings

No.	GOT		GPT		Al-P		BUN		Creatinine	
	B*	A*	B	A	B	A	B	A	B	A
1	8	9	6	4	7.7	15.1	11.3	7.9	1.1	0.4
2	8	8	18	9	12.6	13.5	10.8	7.1	0.7	0.4
3	21	132	12	50	14.2	6.3	8.4	13.3	2.4	0.5
4	16	16	7	8	16.2	17.7	15.1	8.5	0.8	0.7
5	20	24	14	10	9.0	14.2	14.6	15.2	0.6	0.6
6	18	18	22	15	11	12	11	11	0.8	0.9
7	8		6		13		10.1	6.8	0.4	0.5
8	36	17	12	10	19.1	20.5	7.7	15.9	0.5	0.9
9	12	11	6	7	7.5	7.6	18.7	11.1	0.7	0.6
10	15	13	7	10	8.7	13	6.9	16.6	0.6	0.7
11	8	11	12	10	9.0	12.2	14.2	6.4	0.8	0.8
12	20	21	10	10	16.5	12.1	15.8	12.1	1.1	0.6
13	10	36	3	24	11.2	23.4	9.1	11	0.6	0.6
14	12	10	7	8	12.6	16.2	8.4	8.8	0.8	0.7
15	9	12	6	8	15.1	16.8	9	9.5	0.8	1.0
16	5	37	5	18	20	19	5.9	15.7	0.7	0.5
17							9.7	15.1	0.6	0.6
18	8	9	4	4			11.0	11.8	0.6	0.4
19	17	15	9	12	14.3	15.8	10.2	12.0	0.6	0.6
20	20	16	4	8	9.4	13.7	10.6	14.3	0.6	0.6
21	18	9	10	4	9.4	13.3	14.6	14.3	0.5	0.6
22	12	11	4	7	14.3	16.5	9.7		0.4	
23	14		6		12.6		6.0	8.4	0.7	0.6
24							10	9.5	0.8	0.8
25	12	8	10	7	9.4	12.0	6.8	12.0	0.6	0.4
26	10	8	6	8	14.3	12.4	19.3	11.7	0.8	0.6
27	14	16	8	8	12.6	18.2	10.4	10.4	0.7	0.8
28	12	11	5	5	16.6	17.4	16.6	14.6	0.8	0.5

B* : Before A* : After

成績では、原液接種では $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ で 89% の株を阻止し、100 倍希釈液接種では $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ で 94% の株の発育を阻止した結果を得、CEZ, CET と比較すればかなり優れた抗菌力を示し、GM と比較しても大部分の株で優れた抗菌力を示していた。HAMILTON-MILLER ら¹⁾によれば、本剤に対する geometric mean MIC は $0.066 \mu\text{g/ml}$ であり、CXM, CET, CFX のそれと比較した際、100 倍以上の強い抗菌力を示していると報告している。また WISE ら²⁾も接種菌量は $10^3/\text{ml}$ ではあるが、 $0.12 \mu\text{g/ml}$ で 90% の株を阻止し、CEZ のそれ ($64 \mu\text{g/ml}$) と比べ著しく良好であったと報告している。DRASER ら⁴⁾も 7 株ではあるが本剤に対する MIC を $10^3/\text{ml}$ 接種にて検討した結果、CMD CXM, CFX より優れた抗菌力を示したと報告している。

Klebsiella sp. に対するわれわれの成績をみると、

$10^6/\text{ml}$ 接種ではほとんどの株が $\leq 0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CEZ がすべて $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上、CET がほぼ $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上であるのと比較し、非常に優れた抗菌力を示した。

NEU ら³⁾は *K. pneumoniae* 30 株に対する本剤の MIC を測定し、90% の株が $0.4 \mu\text{g/ml}$ で発育が阻止され、CET の $50 \mu\text{g/ml}$ 、CFX の $25 \mu\text{g/ml}$ 、CMD の $50 \mu\text{g/ml}$ 、CXM の $25 \mu\text{g/ml}$ と比較し、優れた抗菌力を示していると述べ、同様に WISE ら²⁾も $0.12 \mu\text{g/ml}$ で 90% の株の発育を阻止すると報告しているし、また HAMILTON-MILLER ら¹⁾も *K. aerogenes* 33 株の geometric mean MIC は $0.065 \mu\text{g/ml}$ で、同時に測定した CXM, CFX, CET の約 100 倍の抗菌力を示していると報告している。

Proteus sp. に対する本剤の MIC は原液接種では

6.25~25 µg/ml にほとんどの株が分布し、100 倍希釈液接種では 0.78~12.5 µg/ml に分布していた。CET, CEZ が 10⁶/ml 接種においても 100 µg/ml 以上の高度耐性株が、それぞれ 10 株、12 株とあるのに対し優れた抗菌力を示した。

NEU ら³¹ によれば 10⁵/ml 接種で測定したところ、*P. mirabilis* 30 株の 90% を阻止する MIC は 0.1 µg/ml、同様に *P. morganii* 14 株では 1.6 µg/ml、*P. vulgaris* 7 株では 0.4 µg/ml、*P. rettgeri* 11 株では 1.6 µg/ml であり、他の cephalosporin C 系薬剤ならば、40~60% の発育阻止を示すに過ぎない濃度でも 90% 以上の発育を阻止できると報告し、WISE ら³² も 10⁸/ml の菌量接種にて CEZ と比較した場合、*P. mirabilis* 24 株の 90% を CTX は 0.12 µg/ml で発育阻止できるが、CEZ は 16 µg/ml であると報告している。

従来の cephalosporin C 系薬剤では、抗菌力が認められなかった *Pseudomonas* sp. について、今回われわれの検討では、原液接種では 25~100 µg/ml であり、100 µg/ml 以上の高度耐性株こそなかったが、非常に優れた抗菌力を示すとはいい難い結果を得た。しかし、100 倍希釈液 (10⁶/ml) 接種では 6.25~50 µg/ml とかなり優れた MIC を得、CEZ, CET がほとんど 100 µg/ml 以上の高度耐性であるのに比べ、優れた抗菌力を示しているが、GM と比較すればかなり劣っていた。WISE ら³² も *P. aeruginosa* 74 株に対する CTX の MIC を 10⁸/ml の菌量にて測定し、Carbencillin (CBPC) の 4 倍から 16 倍の抗菌力を示し、その MIC は 64 µg/ml で 90% の株の発育を阻止すると報告し、やはり CEZ はすべて 256 µg/ml 以上の MIC であったと述べている。また NEU ら³¹ も同様の検討を行い、10⁵/ml の菌量接種では 25 µg/ml という geometric mean MIC であり、他の cephalosporin C 系薬剤および cephamycin 系薬剤よりはかなり優れた抗菌力を示しているが、Piperacillin および aminoglycoside よりも抗菌力が劣ると報告している。

H. influenzae に対する MIC は、菌血症より分離した臨床分離株 1 例についてのみ検討したが、原液接種にても、100 倍希釈液接種にても ≤0.025 µg/ml であり、DRASER ら³³ が述べている ≤0.003~0.06 µg/ml と同様の測定値を得た。彼らは同時に β-lactamase producer についても検討を加え、≤0.003~0.03 µg/ml と MIC が変わらず、β-lactamase に対して安定であることを証明している。

以上、抗菌力の面からみると、*S. aureus* に関しては従来の cephalosporin C 系薬剤に劣るが、グラム陰性桿菌では従来の cephalosporin C 系薬剤に耐性の *E.*

coli, *Klebsiella*, *Proteus* sp., *H. influenzae* による感染症にも効果が期待でき、*Pseudomonas* sp. においてもかなりの効果を期待できるものと考えられる。

2. 吸収・排泄

今回、われわれは CTX 30 mg/kg を one shot 静注 1 時間点滴静注について検討し、さらに 25 mg/kg を 2 時間点滴静注についても追究を行った。その結果、one shot 静注では 30 分値 (最初の測定値) がピークで 97.25 µg/ml を示し、以後比較的速かに減少して 4 時間後では 0.93 µg/ml となり、半減期は 33 分と短いものであった。なお、1 時間点滴静注では、点滴終了時がピークで 106.25 ± 19.08 µg/ml という値を示し、それ以後 one shot 静注と同様に速かに減少し、6 時間後で 0.91 µg/ml となり、半減期は 35 分であった。2 時間点滴静注では、前二者と比較しかなり低い濃度推移が得られ、2 時間点滴終了時 35.2 ± 2.11 µg/ml であり、点滴終了後 4 時間では 1.07 µg/ml であった。しかし、半減期は前二者と比べ、69 分と割合長い値であった。尿中回収率は 2 例につき検討したが、7 時間までに 40.5%, 44.9% であり、かつて検討した cephalosporin C 系薬剤より低い値を示していた。血中濃度の推移を著者³¹ が検討した CEZ と比較した場合、学童の例において CEZ は one shot 静注例では 30 分値 101.5 µg/ml、6 時間後でも 2.7 µg/ml で、半減期は 56.4 分であり、1 時間点滴静注では点滴終了時 105.25 µg/ml、半減期は 70.8 分であった。CTX の血中濃度推移は、CEZ と比較した場合、ほぼ同様か少し早い濃度推移であるにもかかわらず、尿中回収率がそれ程高くない理由は、胆汁中への移行などが高い点にあるのかも知れない。

3. 髄液移行率 (髄液中濃度)

今回、われわれは 2 例の化膿性髄膜炎に対して 50 mg/kg を投与し、その時の髄液濃度を測定した。入院後 5 日以内の急性期では 5 µg/ml 程度の濃度であり、血清濃度比は 11~13% という値を第 1 例で得た。ARME-NGAUD ら³⁴ は犬を用いた動物実験を行った結果、新しい cephalosporin C 系薬剤の髄液中の bioavailability の基準が、細菌学的検討の協調により明確にすることが可能になったと述べ、CTX 50 mg/kg の投与後 75 分でピークが出現し、13.8 µg/ml であると報告し、合わせて CMD, CXM, CFX の結果も報告し、それぞれ 90 分 7 µg/ml, 90 分 13.8 µg/ml, 90 分 9.6 µg/ml で、CTX は新合成 cephalosporin C 系薬剤の中でもっとも優れていると報告している。われわれの採血時間は早いもので 90 分、ほとんどが 2~3 時間であるので、やや低い値が得られたかも知れない。小児科領域における化膿性髄膜炎に対する抗生物質の選択については、初期治療薬とし

て, McCRAKEN,⁷⁾ MURRAY ら⁸⁾ は ABPC+GM の大量療法を推奨し, 本邦でも鳥居⁹⁾ は ABPC, Cloxacillin (MCI-PC) を中心とした大量使用群に生存例が多いと報告し, 芳村¹⁰⁾ も ABPC と GM あるいは Kanamycin (KM) の併用で好成績をあげたと報告している。一方, ABPC とこれらアミノ配糖体との併用の目的は, 耐性ブドウ球菌およびグラム陰性桿菌に対する ABPC の欠点と, 連鎖球菌, 肺炎球菌に対する GM, KM の不備を補うためのものであるが, 現在 KM 耐性ブドウ球菌, ABPC または KM 耐性大腸菌が増加しつつあり¹¹⁾¹²⁾, さらに ABPC 耐性のインフルエンザ桿菌が増加している。小林ら¹⁴⁾ は新生児化膿性髄膜炎において, 大腸菌, ブドウ球菌の耐性株がほとんどない cephalosporin C 系抗生物質を ABPC の代わりに用いるべきで, なかでも CEZ を選ぶべきだと述べている。今回, われわれは CEZ を含めて抗菌力について検討し, CTX が抗菌力に関して, CEZ よりもかなり優れ, 幼児期以後の化膿性髄膜炎に増加しているインフルエンザ桿菌についても非常に優れた抗菌力を示す点と, 髄液移行率が血中濃度の 10% 以上で 10 µg/ml 以上に達するという成績からみて, 新生児期ならびに乳幼児以後の髄膜炎には CTX が第一選択として選ばれるべき有力な薬剤の 1 つではないかと考える。

4. 臨床成績

化膿性髄膜炎 4 例, 敗血症 4 例, 膿胸 2 例, 胸膜炎 2 例などの重症感染症を含む 28 例 31 疾患に本剤を使用し, 臨床的に全例が著効または有効であった。

この成績は, 昭和 54 年 6 月に福岡で開催された第 27 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム III¹⁵⁾ でなされた本剤の内科領域での報告成績よりもかなり良い成績であったのは, 小児科領域での疾患がほとんど急性のものであって, 内科領域のように基礎疾患を有するもの, あるいは慢性疾患が少ないことに基づくものと考えられる。今回検討を行った 4 例の髄膜炎のうち 3 例は, 300 mg/kg を 1 日 6 回に分けて 30 分点滴静注を行い有効な成績を得た。これは血中濃度が比較的速かに減少し, 半減期も 30~40 分と比較的短かいので, このような投与回数と投与量を考えたが, 今後髄液移行の問題にさらに検討を加え, 適切な投与量を確立しなければならないと考える。また症例 1 の *H. parainfluenzae* は, ABPC 耐性が判明したので CTX に変更し奏効した例であるが, 今後小児科領域の感染症, とくに β-lactamase 産生菌による感染症が増加していることを考えれば, 本剤は臨床的にもきわめて有用であると思われる。

副作用としては, 3 例に発疹が認められ, 検査成績において, GOT, GPT, Al-P の上昇が 3 例に認められた

が, 臨床的にとくに問題になるような事例は経験されなかった。

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. Chemoth.* 4: 437~444, 1978
- 2) WISE, R; J. ROLLASON, M. LOGAN, J.M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: HR 756, a highly active cephalosporin: comparison with cefazolin and carbenicillin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14: 807~811, 1978
- 3) FU, K. P. & H. C. NEU: β-lactamase stability of HR 756, a novel cephalosporin, compared to that of cefuroxime and cefoxitin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14: 322~326 1978
- 4) DRASER, F. A., W. FARRELL, A. J. HOWARD; C. HINCE, J. LEUNG & J. D. WILLIAMS: Activity of HR 756 against *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis* and gram-negative rods. *J. Antimicrob. Chemoth.* 4: 445~450, 1978
- 5) 豊永義清: 小児における Cefazolin 静脈内投与時の血清内濃度推移に関する研究。第一編, 学童, 幼児, 乳児における血清内濃度の特異性について。 *Jap. J. Antibiotics* 32 (8): 779~785, 1979
- 6) ARMENGAUD, M.; J.-Ch. AUVERGNAT, R. LE NET, P. MASSIP et TRAN: Des concentrations des antibiotiques dans le LCR au cours des traitements des meningitis bacteriennes aigues, *Consequen pratiques, Med. et Hyg.*, 37, 394~400, 1979
- 7) McCRAKEN & G. H. Jr.: The rate of bacteriologic response to antimicrobial therapy in neonatal meningitis. *Am. J. Dis. Child.* 123: 547~553, 1972
- 8) MURRAY, J. D.; P. C. FLEMMING, C. S. ANGLIN, J. C. STEEL & M. W. FUJISAWA: Acute bacterial meningitis in childhood. *Clin. Pediatrics* 11 (8): 455~464, 1972.
- 9) 鳥居昭三: 新生児化膿性髄膜炎の治療に関する諸問題。とくに抗生物質大量投与の重要性。 *小児科診療* 36(12): 1589~1600, 1973
- 10) 芳村 信, 滝 正史, 片野隆司, 徳山 実: 化膿性髄膜炎の Ampicillin 大量静脈内投与による治療例。 *小児科診療* 39 (1): 61~64, 1976
- 11) 杉本信子, 吉岡 一: 1968年に北海道内で分離されたブドウ球菌の薬剤耐性傾向について。 *Chemotherapy* 18 (6): 850~854, 1970
- 12) 小林 裕, 赤石強司, 西尾利一, 小林祥男, 今井千尋, 伊藤英子, 河野能子: 小児科領域における懸濁用 Cephalexin (CEX-susp.) の基礎的臨床的研究。 *Jap. J. Antibiotics* 24(1): 8~26, 1971
- 13) WHEED, K.; R. SYDNEY, R. WILLIAM, C.

GUIDO & K. S. ARTHUR: *Haemophilus influenzae* Type B Resistant to Ampicillin J.A. M. A. 229 (3): 298~301, 1974
 14) 小林 裕, 赤石強司, 西尾利一, 小林陽之助, 児

玉咲子, 田村時緒: Cefazolin に関する臨床的研究。小児科紀要 18(5/6): 93~141, 1972
 15) 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME IN PEDIATRICS

MAKOTO HORI

National Children's Hospital, Department of Infectious Diseases

YOSHIKIYO TOYONAGA and YOSHIIE KUROSU

The Jikei University School of Medicine, Department of Pediatrics

The authors studied cefotaxime (CTX), a newly synthesized antibiotic of the cephalosporin C series, in both the laboratory and the clinic, and obtained the following results.

When the antibacterial activities of cefazolin (CEZ), cephalothin (CET) and gentamicin (GM) were compared for clinically isolated *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp. and *Pseudomonas* sp., the MICs of CTX observed for undiluted inocula of *S. aureus* ranged from 3.13 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$; in inocula diluted 100:1 a peak existed from 0.78 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$. These results were inferior compared to the MICs of CET and CEZ. For *E. coli*, however, CTX proved superior to CET and CEZ, and for *Klebsiella* sp. and *Proteus* sp. the drug exhibited an antibacterial activity superior to CET, CEZ and GM. For *Pseudomonas* sp., CTX exhibited a strong antibacterial activity not seen among the earlier cephalosporin C series. Despite a high degree of resistance to CET and CEZ, only a few strains in undiluted inocula survived CTX concentrations of 25 to 50 $\mu\text{g/ml}$; in inocula diluted 100:1 a concentration of 25 $\mu\text{g/ml}$ inhibited the growth of 80% of the strains.

Changes in serum levels of CTX were determined in 15 children after 25 to 35 mg/kg were administered either as a single i. v. injection, a 1-hour, or a 2-hour i. v. drip infusion. A peak level of 97.25 \pm 16.25 $\mu\text{g/ml}$ was seen in the first withdrawn blood sample 30 minutes after i. v. injection, while in i. v. drip infusion peak levels were attained upon completion of infusion both the 1-hour and 2-hour methods of administration, and were 106.25 \pm 19.08 $\mu\text{g/ml}$ and 35.2 \pm 2.11 $\mu\text{g/ml}$ respectively. The half-life in i. v. injection, 33 minutes, and 1-hour i. v. drip infusion, 35 minutes, was comparatively brief, but this was seen to extend to 69 minutes in 2-hour i. v. drip infusion.

In 2 children suffering from purulent meningitis, determination of the cerebrospinal fluid concentration of CTX was made following a half-hour i. v. drip infusion of 50 mg/kg of body weight, and the results obtained showed that, in the acute stage, over 10% of the CTX concentration in the blood had transferred to the fluid.

Superior clinical results were obtained in all 31 infections where CTX was administered, of which 4 were UTI, 13 were RTI, 4 were septicemia, 4 were meningitis, 4 were dermatological infections, and 2 were acute purulent lymphadenitis. The dose employed in meningitis and septicemia ranged from 200 to 300 mg/kg of body weight, and from 50 to 100 mg/kg in other cases. There were 3 cases each of rash and of slightly elevated GOT, GPT, and ALP observed as adverse reactions to CTX.