

小児科領域における Cefotaxime の基礎的・臨床的研究

神谷 齊・谷本 康夫・井上 正和
桜井 実・井沢 道
三重大学医学部小児科教室

Cefotaxime を生後 21 日より 16 歳までの小児感染症 27 例に投与し、その薬剤感受性、血中・髄液中濃度、臨床効果につき検討した。

Cefotaxime 12.5 mg/kg および 25 mg/kg を one shot 静注後 30 分の平均血中濃度はそれぞれ 27.83 $\mu\text{g/ml}$ および 56 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、本剤の髄液中への移行を示唆する成績を得た。

本剤を単独で使用出来た 18 例での総合効果判定の結果は著効 12 例、有効 5 例、判定不能 1 例で有効率 100% というきわめてすばらしい成績であった。

副作用は 1 例も認められず、安全性も高いものと思われた。

Cefotaxime (HR 756, CTX) はドイツヘキスト社とフランスセル社が共同で開発した新しい半合成 cephalosporin であり、7-Aminocephalosporanic acid (7-ACA) の 7 位の置換基がアミノチアゾリル核と *syn*-メトキシミノ基を有する構造をもち、3 位には cephalosporin と同じアセトキシメチル基を有する抗生物質であり、これまでの penicillin, cephalosporin 類にみられなかったものである。

本剤は gram 陽性、陰性菌に広範な抗菌作用をもち gram 陰性菌については Cefazolin (CEZ) の 10~100 倍の抗菌力を示し、*P. aeruginosa* に対しても抗菌力をもつ特徴がある。

今回我々はヘキストジャパン社および日本セル社より本剤の供与を受け検討する機会を得たので、その成績につき報告する。

I. 臨床分離株による抗菌力の測定

今回 Cefotaxime を投与した 27 症例より分離された 10 菌種 14 株につき、ヘキストジャパン研究所に依頼し日本化学療法学会標準法にもとづき感受性測定を行った。

Table 1 に菌原液接種群、Table 2 に 100 倍希釈群の MIC 測定結果を示した。*S. aureus* を除きすべて CEZ より良好な発育阻止効果が認められた。注目すべき点としては、*P. cepacia* に対する MIC は、原液接種で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、Carbencillin (CBPC), Gentamicin (GM) と比較して強い発育阻止効果が認められた。*K. pneumoniae* については 4 株共 MIC は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、対照薬剤の CEZ, GM と比較して良好な成績であった。また *P. aeruginosa* についても

発育阻止効果を検討したが、菌原液接種群では、本剤 200 $\mu\text{g/ml}$, CEZ >1,600 $\mu\text{g/ml}$ であり、我々の分離株については、効果は認められなかった。同株に対する GM は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。また *Streptococcus* C 群, G 群についても、本剤は効力が認められた。

II. 血清中濃度、尿中排泄の検討

対象は本剤による治療を行った小児例で、使用開始時の腎機能、肝機能が正常な症例 10 例である。通常の使用状態を想定し 1 日量を 50 mg/kg 群および 100 mg/kg 群に分け、その 1/4 量を注射用蒸留水 5 ml に溶解し one shot で静注した時の血中濃度を測定した。測定は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法にてヘキストジャパン研究所で行った。

50 mg/kg 投与群の測定値は Fig. 1 および Table 3 に示した。1 回投与量は Table に示したごとく 10.75 mg/kg から 12.5 mg/kg であった。これらの症例での T 1/2 は平均値で 39 分であった。また尿中回収率は、症例 1 で 0~6 時間で 64.8%、症例 2 では 0~4 時間で 45.6% であった。

100 mg/kg 投与群の測定値は Fig 2 および Table 4 に示した。1 回投与量は 16.5~25 mg/kg であった。これらの症例の T 1/2 は 30.54 分であった。

III. 髄液中濃度の検討

脳幹神経腫瘍で VP シェント形成した 9 歳女児 (36 kg) 例に 16.6 mg/kg (600 mg) の one shot 静注を行い経時的に血清中および髄液中の濃度をカップ法で測定した。Fig. 3, Table 5 に示したごとく髄液中濃度は 30 分で 4.8 $\mu\text{g/ml}$ および 5.2 $\mu\text{g/ml}$ であり図のごとく血液中より遅れて上昇し、30 分でピークになり 2 時間で

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates

MIC (10^8 cells/ml)

Organism	No. of strains	CTX	CEZ	GM	CBPC
<i>K. pneumoniae</i>	4	<0.1	400~1,600	1.56~75	800~>1,600
<i>E. cloacae</i>	1	0.1	1,600	6.25	3.13
<i>P. cepacia</i>	1	12.5	>1,600	1,600	800
<i>P. aeruginosa</i>	1	200	>1,600	6.25	400
<i>A. calcoaceticus</i>	1	12.5	800	100	50
<i>S. aureus</i>	1	1.56	0.39	6.25	0.78
<i>S. epidermidis</i>	1	12.5	12.5	400	200
<i>S. faecalis</i>	1	<0.1	0.2	3.13	1.56
<i>Streptococcus</i> group C	2	0.39	0.78	400	6.25
<i>Streptococcus</i> group G	1	0.2	3.13	6.25	12.5

Table 2. Sensitivity distribution of clinical isolates

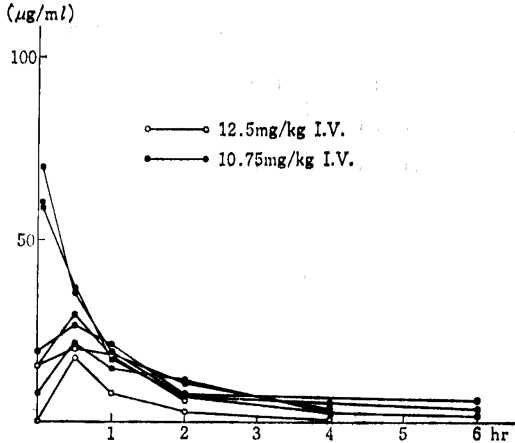
MIC (10^6 cells/ml)

Organism	No. of strains	CTX	CEZ	GM	CBPC
<i>K. pneumoniae</i>	4	<0.1	12.5~25	0.78~12.5	400~>1,600
<i>E. cloacae</i>	1	0.05	200	3.13	1.56
<i>P. cepacia</i>	1	12.5	>1,600	1,600	200
<i>P. aeruginosa</i>	1	200	>1,600	3.13	400
<i>A. calcoaceticus</i>	1	12.5	400	100	25
<i>S. aureus</i>	1	1.56	0.39	0.78	0.78
<i>S. epidermidis</i>	1	6.25	1.56	100	25
<i>S. faecalis</i>	1	<0.1	0.2	1.56	1.56
<i>Streptococcus</i> group C	2	0.2	0.78	400	3.13
<i>Streptococcus</i> group G	1	0.2	3.13	6.25	12.5

Table 3. Serum levels of cefotaxime

Case	Hour	Pre	5'	30'	60'	120'	4 h	6 h	Dose
1. M. O. 14y	M	7.9		21.15	14.8	11.9	2.84	1.65	12.5 mg/kg
		15.0		20.5	18.5	10.5	3.4		
2. N. S. 8y	F	0		17.5	7.5	2.13	0.26	0	10.75 mg/kg
		15.0		29.13	18.4	5.57			
3. T. M. 1.5y	F	19.0		26.5	21.0	7.32		5.2	12.5 mg/kg
4. M. K. 12y	F		70.0	35.0	18.75	7.0	2.5		12.5 mg/kg
5. N. T. 1m	F		60.0					3.5	12.5 mg/kg
6. K. M. 11y	F		58.0	36.0	17.5	7.0	5.0	3.75	12.5 mg/kg

Fig. 1 Serum levels of cefotaxime

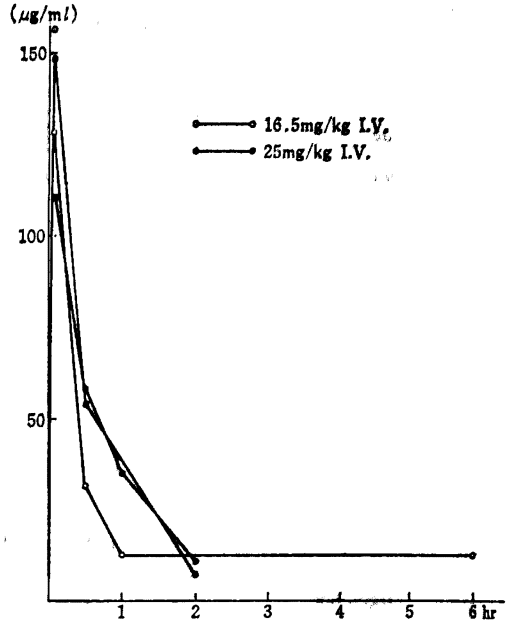


1.0 µg/ml 以下のレベルになった。5分、30分、60分の髄液血清比百分率は 0.8, 15.1, 22.2%であった。また Table 8, Case 9 に示した3歳女児脳幹神経腫瘍例で VP シャント形成した症例に 25 mg/kg を one shot 静注した時の髄液中濃度を HPLC 法で測定したところ、30分後の髄液中濃度は 0.97 µg/ml, 1時間後は 1.46 µg/ml, 2.5時間後は 0.1 µg/ml 以下であった。この2症例はいずれも脳腫瘍があり VP シャントをもった特殊例であるため異なった動態を示した可能性もあり、また VP シャントからの流出による変化も考えられ、本例をもって髄腔脳室内移行の解明はできないが、2例共髄膜の炎症症状はない状態であり、今後の本剤の髄腔脳室内移行量の参考になるものと考えられる。

IV. Cefotaxime による治療成績

対象症例は、昭和53年12月～54年6月に当科に入院した症例27例で、そのうち本剤を単独で使用した18

Fig. 2 Serum levels of cefotaxime



例につきその治療効果を検討した (Table 6, 7)。また残り9症例は病状により他剤と併用投与をしたので、参考症例として呈示した (Table 8)。

効果判定方法は臨床症状の判定基準を著効 (excellent) は3日以内に主症状の改善した症例、有効 (good) は5日以内に主症状の改善のみられた症例、やや有効 (fair) は6日以上7日以内に治癒した症例、その他は無効 (poor) とし、これにX線所見の変化、菌陰性化の有無、検査所見等を参考にして総合的に判定した。

対象例の年齢は生後21日より16歳で、投与量は 36.8 mg/kg/day～103 mg/kg/day であり、投与回数は1日

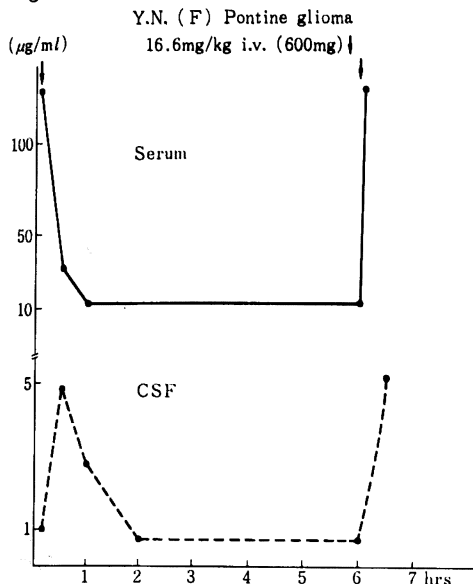
Table 4 Serum levels of cefotaxime

Case	Hour	Pre	5'	30'	60'	120'	4h	6h	5'	Dose
1. Y. N. 9y F			128	31.85	12.4			12.4	128	16.5 mg/kg
2. T. M. 1.5y F		5.9	148.75	58.0	35.0	10.8				25 mg/kg
3. S. K. 1.8y M			110.0	54.0		7.0				25 mg/kg
4. R. T. 3.4y F			160.0							18.2 mg/kg

Table 5 CSF and serum levels of cefotaxime Y. N. (F) Pontine glioma (16.6 mg/kg I.V)

Hour	5'	30'	60'	120'	6h	5'	30'
Serum	128	31.85	12.4		12.4	128	
CSF	1.0	4.8	2.75	0.76			5.26
CSF/Serum ratio (%)	0.8	15.1	22.2				

Fig. 3 CSF and serum levels of cefotaxime



2回から4回に分け、それぞれ one shot で静注した。
投与期間は2日～27日間であった。

治療効果は、18例中、著効12例、有効5例、判定不能1例であった。有効率は100%であった。

各症例についての本剤投与量、投回数、投与期間、効果判定については Table 6, 7 に示したが、代表的な症例の経過につき以後述べる。

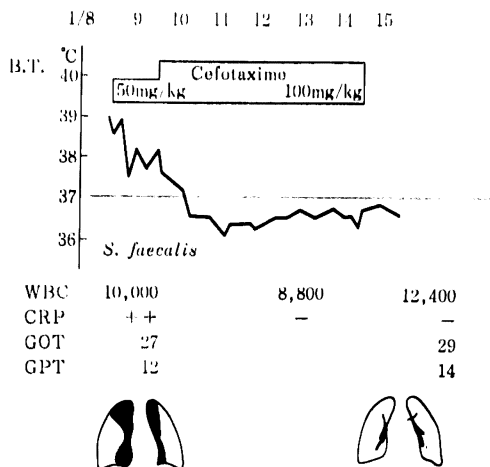
1. 気管支肺炎

Table 6 に示したごとく、症例1～7の7例に本剤を投与した。われわれの病院へ来院するまでには home doctor にて抗生剤の投与を受けている症例が多く、起炎菌としては2症例の咽頭より *S. epidermidis* と *K. pneumoniae* が検出されたのみであった。症例4は Fig. 4 に示したごとく1歳の女児で入院3日前より 38°C 前後の発熱、鼻汁を認め、近医で治療を受けていたが、解熱しないため来院し、胸部レントゲン撮影で異常陰影を認めた。咽頭培養では正常細菌叢のみであった。本剤投与により2日目より解熱し、X線所見も改善し著効と判定した。

症例7は vascular sling をもった1歳男児で、発熱、咳嗽を主訴に来院した。胸部レントゲン上にも肺門から両肺野にひろがる異常陰影を認めた。咽頭培養では *K. pneumoniae* が検出された。本剤投与3日目より解熱しはじめ、5日目には平熱になり、咳嗽も軽減し以後順調に経過した。5日目の咽頭培養では菌は検出されず、除菌効果も認められた。

2. 扁桃炎

Fig 4 Case 4 T. M. 1y. F Pneumonia



症例9～14の6症例に投与し全例著効であった。症例9は Fig. 5 に示すごとく8歳男児の水頭症の症例で、痙攣発作のコントロールのため入院中に咽頭発赤を来たし、CEX を投与していたが次第に扁桃に膿が付着し発熱が続いた。本剤に変更したところ2日目には解熱し、扁桃腫大も改善した。症例14は Fig. 6 に示したごとく11歳の急性前骨髄球性白血病の女児で Daunorubicin, Cytosinearabioside, Prednisone の併用療法施行後の白血球減少の状態で発熱および咽頭痛を来した。本剤50 mg/kg/day を4日間投与したところ、扁桃膿付着は認められなくなり、菌も検出されなくなった。

3. 腸壁のう状気腫

Fig. 7 に示した8歳女児の急性骨髄性白血病例で、53年6月に発症し治療中であつたが、53年10月虫垂炎を併発し切除術を受けた。術後ドレーン挿入部位に便瘻を形成し、その周囲の腹壁に潰瘍を形成した。その頃より腹部X線写真で photo 1 のごとく腸壁のう状気腫が認められるようになり、GM, CBPC, Ampicillin (ABPC), Tobramycin (TOB), Amikacin (AMK), CEZなどを順次使用したが、症状は改善しなかった。白血病は寛解導入が出来ず、抗腫瘍剤を併用していた。ドレーン部の膿汁より *E. coli*, *K. pneumoniae* が検出された。12月14日より本剤 100 mg/kg/day の投与を開始した。末梢白血球数 1,600/mm³ のため、大量白血球輸注を併用した。腸壁のう状気腫は本剤投与によりX線写真上改善が認められ、投与13日目後には腹部レントゲン写真上完全に治癒した。また投与6日目の腹壁潰瘍部の細菌培養も *Candida albicans* が検出されたのみで、除菌効果も認められた。また潰瘍部へは本剤を溶解後直接塗布したところ、photo 2, 3 にみるごとく改善がみられた。しかし腹壁部に関しては、抗腫瘍剤投与を行っ

Table 6 Clinical effect of cefotaxime (I)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organisms isolated	Daily dose (mg/kg)	Times per day	Duration (days)	Clinical effects	Side effects
1	T. K.	2	M	Broncho-pneumonia	—	N. F.	61.5	4	3	Excellent	(—)
2	M. O.	1.7	F	Broncho-pneumonia	Epilepsy	<i>S. epidermidis</i>	103	4	6	Excellent	(—)
3	S. K.	1.8	M	Broncho-pneumonia	—	N. F.	113	4	8	Excellent	(—)
4	T. M.	1	F	Broncho-pneumonia	—	N. F.	45.4 91	4	2 5	Excellent	(—)
5	R. T.	3	F	Broncho-pneumonia	—	N. F.	72.5	4	5	Excellent	(—)
6	R. T.	3	F	Broncho-pneumonia	Lung tuberculosis	N. F.	71.5	4	4	Good	(—)
7	K. O.	1	M	Broncho-pneumonia	Congenital heart disease	<i>K. pneumoniae</i>	87	4	10	Good	(—)
8	S. K.	1	M	Acute pneumonia	Bronchial asthma	?	100	3	8	Good	(—)
9	K. K.	8	M	Angina lacunalis	Hydrocephalus	N. F.	88.2	3	5	Excellent	(—)
10	A. Y.	4.3	F	Angina lacunalis	—	N. F.	53	3	3	Excellent	(—)

N. F. : Normal flora

Table 7 Clinical effect of cefotaxime (2)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organisms isolated	Daily dose (mg/kg)	Times per day	Duration (days)	Clinical effects	Side effects
11	Y. I.	3	F	Angina lacunalis	Bronchial asthma	N. F.	46.1	3	5	Excellent	(-)
12	T. S.	3	M	Angina lacunalis	—	N. F.	61.5	4	4	Excellent	(-)
13	M. Y.	1.8	F	Angina lacunalis	—	—	52.3	3	2	Excellent	(-)
14	K. M.	11	F	Angina lacunalis	APL	<i>S. viridans</i>	50	4	4	Excellent	(-)
15	N. S.	4	F	Pneumatosis cystoides intestinalis	AML	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>	43 87	4 4	9 18	Good	(-)
16	J. O.	16	F	Oral ulceration	Malignant lymphoma	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> group C	100	4	3	Good	(-)
17	K. M.	21 days	M	Phlegmone	Congenital dermal sinus	<i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i>	50	2	6	Excellent	(-)
18	M. I.	7	M	Infectious mononucleosis	—	N. F.	36.8	3	8	Unevaluable	(-)

Table 8 Clinical effect of cefotaxime (3)

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Organisms isolated	Daily dose (mg/kg)	Times per day	Duration (days)	Clinical effects	Side effects	Drug used as combination
1	S. Y.	2	F	Septicemia	ALL	<i>S. aureus</i>	100	4	7	Excellent	(-)	DKB, CBPC
2	Y. S.	7	F	Septicemia?	ALL	<i>S. viridans</i> <i>Citrobacter</i>	296.0	3	25	Unevaluable	(-)	GM, CBPC TOB, AMPH
3	M. O.	14	M	Septicemia?	ALL	<i>Candida</i>	50 100	4	17	Unevaluable	(-)	AMPH
4	Y. O.	11	F	Septicemia?	AML	N. F.	136.3	3	19	Poor	(-)	DKB, TM-SM
5	K. S.	8	F	Cellulitis(face)	Aplastic anemia	<i>P. aeruginosa</i>	200	4	9	Poor	(-)	GM, AMPH
6	M. K.	12	F	F. U. O.	ALL	?	50	4	9	Unevaluable	(-)	CET, GM
7	E. G.	3	F	preventive use	Epilepsy	—	100	4	4	Unevaluable	(-)	—
8	M. H.	0.8	M	MCLS	—	N. F.	100	4	5	Unevaluable	(-)	—
9	S. S.	3	F	preventive use	Pontine glioma	100	100	4	7	Unevaluable	(-)	—

F. U. O. : fever of unknown origin

N. F. : normal flora

Fig. 5 Case 9 K. K. 8 y M Angina lacunalis

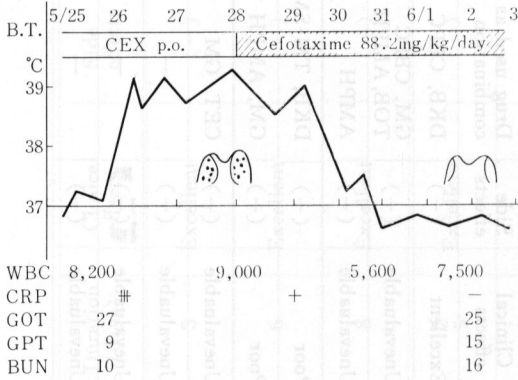


Fig. 6 Case 14 K. M. 11 y F Angina lacunalis

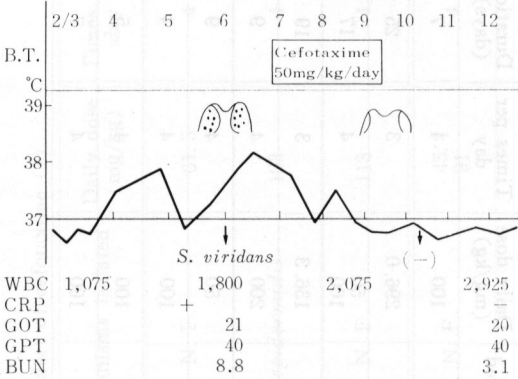
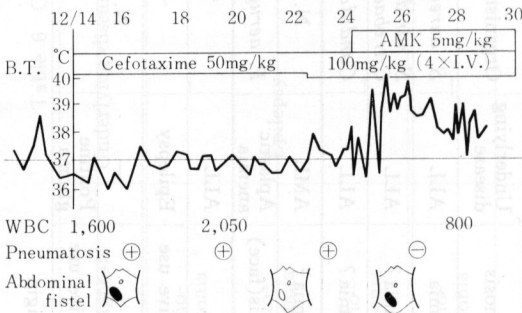


Fig. 7 Case 15 N. S. 8 y. F Pneumatosis cystoides intestinalis (AML)



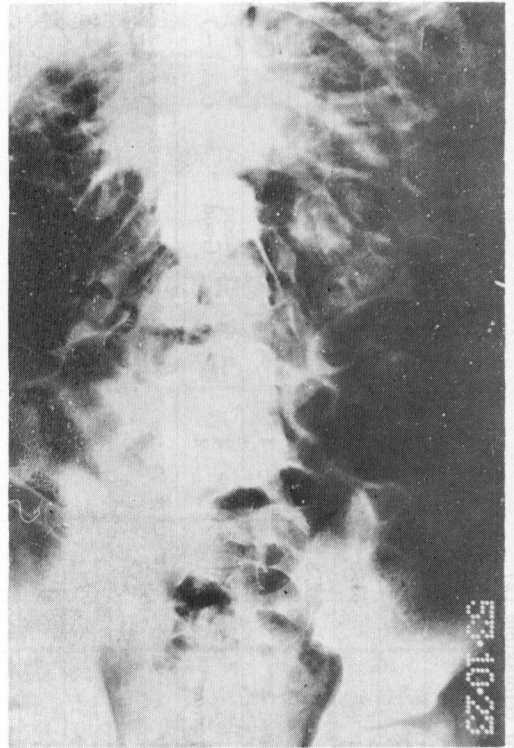
たところ再度潰瘍が悪化した。

4. 臀部蜂窩織炎

症例 17 は生後 21 日目の男児で congenital dermal sinus があり、感染をおこし蜂窩織炎に発展した症例である。病巣より *E. coli* および *E. cloacae* が検出されたため、年齢を考慮し本剤を 50 mg/kg を 1 日 2 回で投与したところ著効を示した。

なお参考症例として Table 8 に併用薬を使用したため本剤の薬効判定上は除外症例とした 9 症例をまとめた。実際今後臨床の使用ではこのような併用投与で多く

Photo 1



利用されるものと考えられ、今後の参考データとして記載した。

V. 本剤投与の副作用について

Fig. 8 に示したごとく本剤投与前後における GOT, GPT 値は正常範囲の動きと思われ、肝機能障害は認められなかった。また BUN もすべて正常範囲であり、われわれの投与した期間中に腎機能異常を来した症例は認められなかった。

VI. 考 案

最近の cephalosporin 系の抗生剤の進歩はめざましく、Cefamandole, Cefuroxime, Cefoxitin 等の新しい薬剤が開発されている。今回検討した Cefotaxime は β -lactamase への安定性は極めてよく、今まで検討された薬剤に比し *Enterobacteriaceae* に対してさらに強い抗菌力を示すものと考えられている。特に Cephalothin resistant の *Klebsiella*, *Enterobactor*, *Proteus* 等に対しては他の新しい cephalosporin 系薬剤や penicillin 系薬剤の追従をゆるさないという¹⁾。

われわれは少数の臨床分離株で MIC を測定したのみであり、参考データ程度であるが、*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. cepacia* に関しては CEZ, CBPC に比しきわめて良好な感受性を示した。HAMILTON²⁾ は本剤は *P. aeruginosa* に対しては、CBPC の 4 倍の抗菌力があると述べており、今後緑膿菌感染に対しては

Photo 2



Photo 3

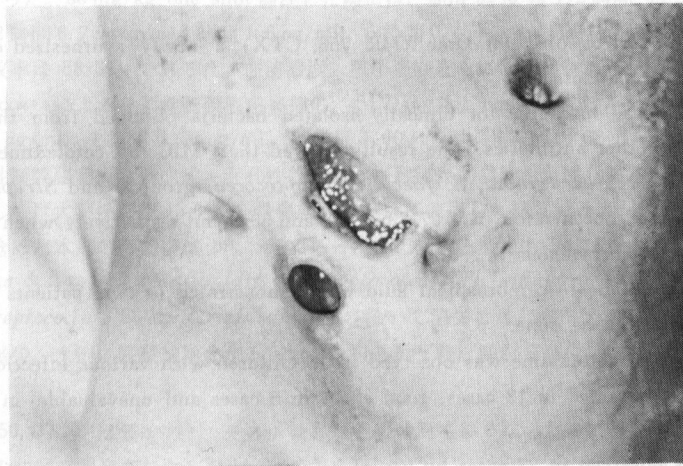
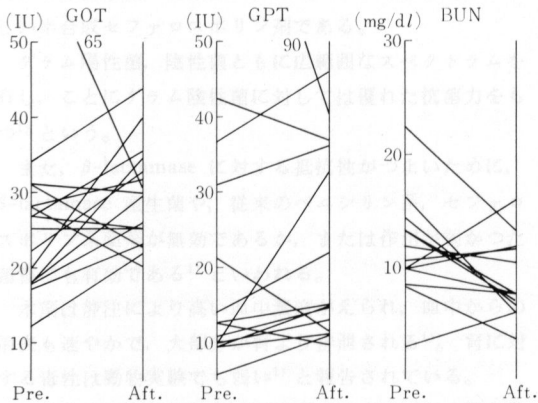


Fig. 8 Influence of cefotaxime on GOT, GPT and BUN



CBPCにかわって利用されるべき薬剤の1つになる可能性が高い。又抗菌スペクトルの広さよりわれわれの教室では Table 7, 8 に示したような白血病を中心とする悪

性腫瘍患者の gram 陰性菌感染症に対し、単独または GM, AMK との併用により、その効果が大きに期待できるものと考えている。

cephalosporin 系抗生物質の一つの欠点として髄液移行が悪いことが指摘されて来ている³⁾。Cefotaxime の髄液移行については本文中にも示したごとく、われわれのデータでは非炎症時にも髄液中への移行がみられるような成績を得ており、今後症例を増して充分検討すべき本剤特有の興味ある所見と考えている。

副作用は、われわれの使用した 27 症例では 1 例も認められず、症例 1 に示した phlegmone の生後 21 日目の新生児期の症例にも安全に投与出来たことから、本剤の安全性は高いものと考えられ、今後さらに幅広い検討を行いたいと考えている。

終りに薬剤濃度測定、抗菌力測定に御協力いただいたヘキストジャパン総合開発研究所各位に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) NEU, H. C. ; N. ASWAPOKEE, P. ASWAPO-
KEE & K. P. FU : HR 756, a new cepha-
rosporin active agent gram-positive and gram-
negative aerobic and anaerobic bacteria. Anti-
microb. Agents Chemother. 15 : 273~281, 1979
- 2) HAMILTON-MILLER, J. M. T. ; W. BRU-
MFITT & A. V. REYNOLDS : Cefotaxime (HR
756) a new cephalosporin with exceptional
broad-spectrum activity *in vitro*. J. Antimi-
crob. Chemother. 4 : 437~444, 1978
- 3) FISHER, L. S. ; A. W. CHOW, T. T. YO-
SHIKAWA & L. B. GUZE : Cephalothin and
cephloridine therapy for bacterial meningitis,
an evaluation ; Ann. Intern. Med., 82 : 689~
693, 1975.

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEFOTAXIME IN PEDIATRIC FIELD

HITOSHI KAMIYA, YASUO TANIMOTO, MASAKAZU INOUE,
MINORU SAKURAI and TADASU IZAWA
Department of Pediatrics, Mie University School of Medicine

In vitro and *in vivo* effect of cefotaxime (HR 756, CTX) a newly synthesized cephalosporin was investigated in pediatric patients.

MIC of cefotaxime was measured for clinically isolated bacteria obtained from these patients, and compared with that of other antibiotics. The results showed that MIC of cefotaxime was superior to that of cefazolin with *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *Streptococcus* group C and *Streptococcus* group G.

The mean peak serum concentration was 27.83 $\mu\text{g/ml}$ and 56 $\mu\text{g/ml}$ respectively when it was given 12.5 mg/kg and 50 mg/kg by intravenous injection.

The transfer of cefotaxime to cerebrospinal fluid was demonstrated in two patients but further pharmacokinetic studies should be done.

In vivo effect of single cefotaxime was observed in 18 children with various infections.

Excellent effect was obtained in 12 cases, good effect in 5 cases and unevaluable in 1 case, with the effective ratio being 100%.

No side effect was observed in 27 cases by use of cefotaxime.