

小児科領域における Cefotaxime の基礎的・臨床的検討

西村 忠史・広松 憲二・高島 俊夫

田吹 和雄・小谷 泰

大阪医科大学小児科

Cefotaxime について基礎的並びに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1) 抗菌力は *S. aureus* では Cefazolin より 2 管程度劣った。*E. coli*, *K. pneumoniae* では他のセファロsporin系薬剤に比べ非常に優れた抗菌力を示した。しかし *P. aeruginosa* に対しては 10^8 cells/ml 菌接種では Carbenicillin (CBPC) と同様の抗菌力であったが、 10^6 cells/ml 菌接種では 2 管程度すぐれていた。

2) 吸収・排泄では体重 kg 当り 20 mg を 30 分点滴静注で 3 例検討した。濃度ピークは点滴終了時にあり、平均 $98.3 \pm 6.2 \mu\text{g/ml}$ 、その後急速に減少し、投与後 1 時間で平均 $18.7 \pm 6.8 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 $6.9 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後では測定不能で、半減期は 37 分であった。尿中排泄率は 6 時間目までは平均 55.8% であった。

3) 臨床検討は扁桃炎 4 例、肺炎 7 例、大腸炎、膿痂疹、頸部リンパ節炎の各 1 例、計 14 例で行い、全例有効の成績をえた。細菌学的効果は 6 例中、有効 4 例、無効 2 例であった。なお副作用として血清 GOT 上昇例 1 例、GOT, GPT 上昇例 1 例を認めた。

種々の抗生物質の発見、開発により細菌感染症に対する治療は一段と進歩したが、とりわけセファロsporin系薬剤の出現は、感染症治療の内容に一層の充実性をもたらした。しかし、近年細菌感染症も疾患によっては難治性の傾向がたつくなり、そこには宿主条件が加わり、さらに病因微生物にも多くの変化がみられている。したがってこのような現状下での化学療法には病原細菌に対する強力な殺菌効果と薬剤耐性打破の方向に薬剤の開発の進められることは当然である。さて現在の化学療法の焦点ともなっているグラム陰性桿菌には、 β -lactamase 産生株の増加に伴い薬剤耐性化が上昇しており化学療法の実践面で多くの問題が生じている。今度、ドイツヘキスト社とフランスルセル社で共同開発された新しい注射用 cephalosporin 剤である Cefotaxime (HR 756, CTX) は、グラム陽性および陰性菌、とくに従来抗菌力の弱かった *H. influenzae*, indole 陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* まで抗菌スペクトラムも拡大され、グラム陰性桿菌に対して現在の cephalosporin 剤に比べ極めて強力な抗菌力を有している。そして緑膿菌に対しても Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC) より優れた抗菌活性を示している。本剤は β -lactamase に安定で、*E. coli* をはじめ耐性グラム陰性桿菌に有効で、これは抗菌力の拡大、強化にもつながっている。一般毒性も従来の cephalosporin 系薬剤と同程度もしくはそれ以下で、とくに腎毒性は低い。すでに本邦では、基礎的並びに成人における臨床的検討が実

施され、第 27 回日本化学療法学会総会において本剤の評価が行われた¹⁾。今回著者らは Cefotaxime の基礎的並びに臨床的検討を行う機会を得たので、その成績について述べる。

I. 成 績

1. Cefotaxime の抗菌力

感受性測定は、日本化学療法学会標準法²⁾に準じ、Heart infusion agar (pH 7.2) を用い、平板希釈法で実施し、接種菌量は 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml とした。なお被検菌は臨床由来 *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* で、夫々の Cefotaxime 感受性と Ceph-alothin (CET), Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ) のそれを比較し、また緑膿菌では Gentamicin (GM), Carbenicillin (CBPC) 感受性と比較検討した。

1) *S. aureus* の Cefotaxime 感受性

臨床由来 *S. aureus* 26 株の Cefotaxime 感受性分布は、 10^8 cells/ml 菌液接種では $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ で、その感受性ピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。しかし感受性ピークは CEZ では $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、CER では $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、CET では $0.39 \mu\text{g/ml}$ で、抗菌力は CEZ, CER より 2 管程度、CET より 3 管程度劣った。 10^6 cells/ml 菌液接種では、全株 $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止され、 10^8 cells/ml 菌液接種時に対し 1 管程度感受性のよくなる株が増加した。その感受性ピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり、本剤は CEZ, CET より 2 管程度、CER より 4 管程度抗菌力は

Fig. 1 Susceptibility of *S. aureus* to cefotaxime

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
CTX					9	17	
CEZ			6	13	6	1	
CER	5	4	5	7	1	3	1
CET		1	20	4	1		

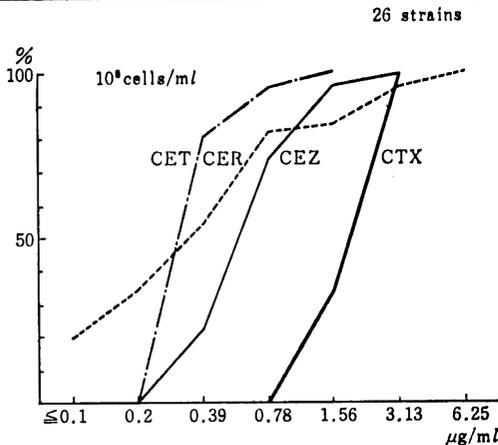
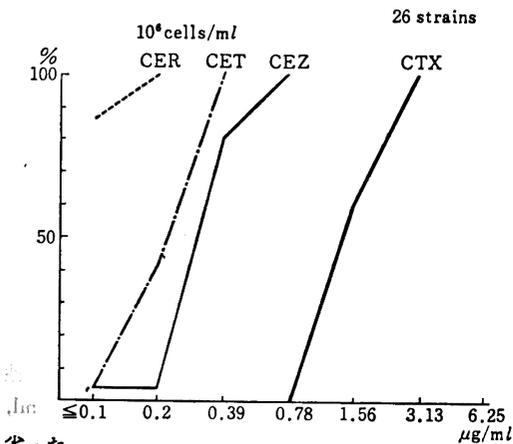


Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to cefotaxime

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
CTX					16	10	
CEZ	1		20	5			
CER	22	4					
CET		11	15				



劣った。

2) *E. coli* の Cefotaxime 感受性

臨床由来 *E. coli* 22 株の感受性分布は、 10^8 cells/ml 菌液接種では 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ で、22 株中 17 株 (77.3%) は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止され、その感受性ピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEZ では感受性ピ

Fig. 3 Susceptibility of *E. coli* to cefotaxime

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 >100
CTX		17	3			2		
CEZ		3	3	7	2	1	3	3
CER			4	5	2	2	5	4

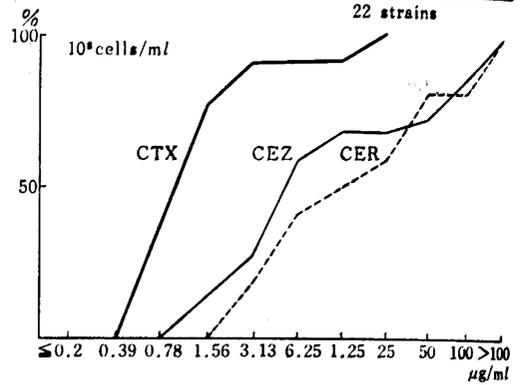
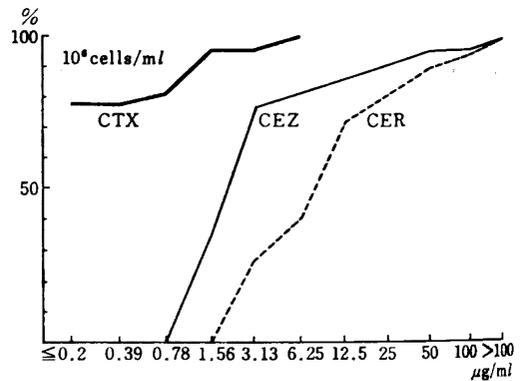


Fig. 4 Susceptibility of *E. coli* to cefotaxime

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 >100
CTX	17		1	3		1				
CEZ				8	9	1	1	1	1	1
CER					6	3	7	2	2	1



クは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上の濃度に感受性を示す株は 6 株、CER では 4 株みられ、CEZ, CER よりはるかに優れた抗菌力を示した。 10^6 cells/ml 菌液接種では、全株 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下、22 例中 17 株 (77.3%) は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下の濃度で発育阻止され、CEZ (感受性濃度ピーク値 3.13 $\mu\text{g/ml}$)、CER (感受性濃度ピーク値 12.5 $\mu\text{g/ml}$) に比べ、はるかに優れた抗菌力を示した。なお 10^8 cells/ml 菌液接種時に比べ感受性は 3 管ないしそれ以上よくなっている。

3) *K. pneumoniae* の Cefotaxime 感受性

臨床由来 *K. pneumoniae* 26 株の感受性分布は、 10^8 cells/ml 菌液接種では 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ で、その感受

Fig. 5 Susceptibility of *Klebsiella* to cefotaxime

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
CTX				14	7	1	1	3			
CEZ				7	6	3		1	3	6	
CER					5	6	4		1	10	
26 strains											

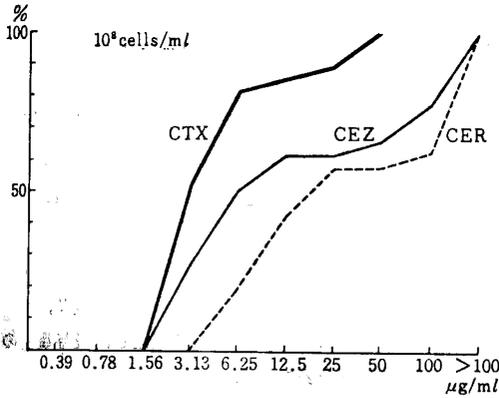
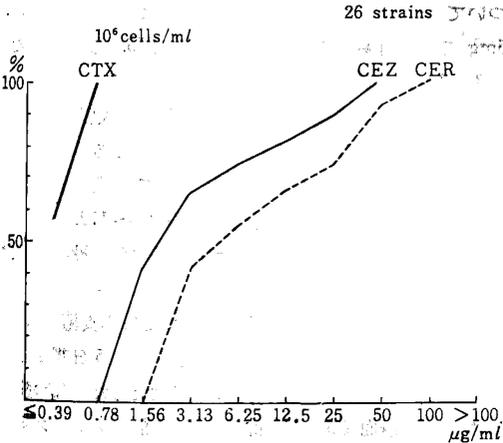


Fig. 6 Susceptibility of *Klebsiella* to cefotaxime

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
CTX	15	11									
CEZ			11	6	2	2	2	3			
CER				11	3	3	2	5	2		
26 strains											



性ピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ で、26 株中 21 株 (80.8%) は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止された。しかし、CEZ, CER は $100 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上の MIC を示す菌が CEZ 9 株, CER 11 株もみられ、本剤の抗菌力は CEZ, CER より明らかに優れ、 10^8 cells/ml 菌液接種

Fig. 7 Susceptibility of *P. aeruginosa* to cefotaxime

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
CTX								1	6	18	
GM				4	12	7	1	1			
CBPC								1	1	2	5
25 strains											

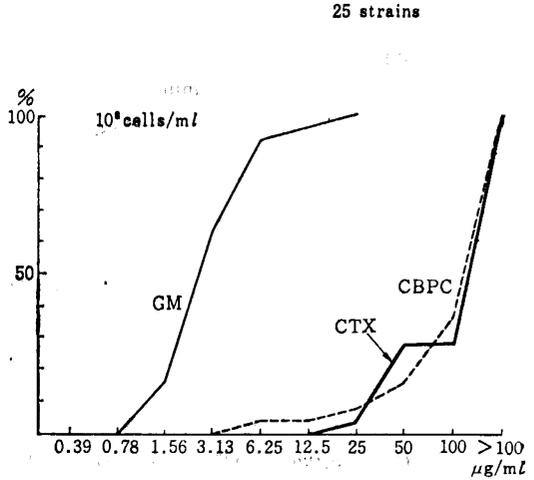
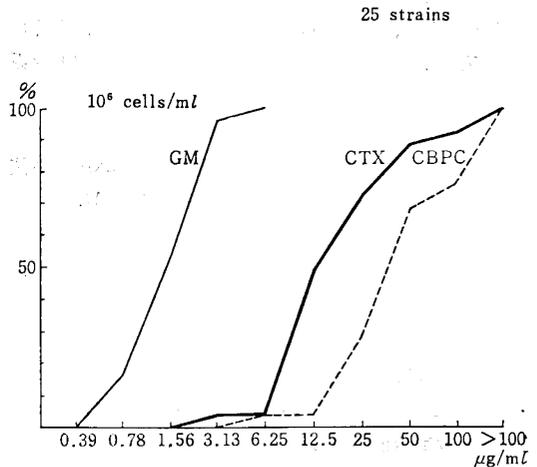


Fig. 8 Susceptibility of *P. aeruginosa* to cefotaxime

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
CTX					1		11	6	4	1	2
GM				4	9	11	1				
CBPC						1		6	10	2	6
25 strains											



Tabl 1 Serum concentration of cefotaxime a single dose of 20 mg/kg of cefotaxime
D. I. for 30 min.

No.	Case	Age	Weight	30 min.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	H. O.	10. 11 y	35. 5 kg	105	28. 0	9. 0	3. 0	N. D. $\mu\text{g/ml}$
2	K. K.	11. 9 y	35. 6 kg	100	11. 8	7. 0	1. 1	N. D.
3	S. T.	14. 9 y	54. 0 kg	90	16. 4	4. 6	1. 1	N. D.
Mean \pm S. E.				98. 3 \pm 6. 2	18. 7 \pm 6. 8	6. 9 \pm 1. 8	1. 7 \pm 0. 9	N. D.

Table 2 Urinary concentration of cefotaxime a single dose of 20 mg/kg of cefotaxime
D. I. for 30 min.

No.	Case	Dose	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.	Total	Recovery rate
1	H. O.	700 mg	304. 8	5. 6	6. 3	316. 7 mg	45. 2%
2	K. K.	712 mg	320. 0	145. 0	7. 6	472. 6 mg	66. 4%

では、 10^8 cells/ml 菌液接種に比し感受性に2~3管程以上の差がみられ、全株 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下濃度で発育阻止された。累横曲線からみても CEZ, CER よりはるかに優れた抗菌力を示した。

4) *P. aeruginosa* の Cefotaxime 感受性

臨床由来 *P. aeruginosa* 25 株の感受性分布は、 10^8 cells/ml 菌液接種では $25\sim 100 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上の濃度であり、25 株中 18 株 (72.0%) は $100 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上濃度においても発育し、CBPC の感受性分布とほとんど同じであった。GM では $3.13 \mu\text{g/ml}$ に感受性ピークがみられ、本剤は明らかに GM より抗菌力は劣った。 10^6 cells/ml 菌液接種では、感受性分布は $3.13\sim 100 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上濃度で、その感受性ピークも $12.5 \mu\text{g/ml}$ にあり、 10^8 cells/ml 菌液接種時に比し4管ないしそれ以上感受性はよくなり、抗菌力は GM より2管程度劣ったが、CBPC に比べて2管程度すぐれていた。

以上のごとく、Cefotaxime はグラム陰性菌、とくに *E. coli*, *K. pneumoniae* では他のセファロスポリン系薬剤に比べ非常に優れた抗菌力を示した。

2. Cefotaxime の吸収並びに排泄

血中濃度並びに尿中排泄量の測定は Cefotaxime 体液内濃度測定法に準じて行った。すなわち、*M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とし、普通寒天培地を用い、ディスク法で測定した。standard として血中濃度測定には Moni-trol I を、尿中濃度測定には 1/10 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

血中濃度測定は、10歳11カ月より14歳9カ月の肝・腎機能に異常を認めない患者3例の治療中に、Cefotaxime 体重 kg 当り 20 mg を Solita T3 100 ml に溶解し、30分点滴静注を行い測定した。

採血は投与後30分、すなわち点滴終了時、投与後1, 2, 4, 6時間に行い、尿中排泄量は投与開始後2, 4, 6時間までそれぞれ全尿を回収して測定し、投与量との比をもって排泄率を表わした。

血中濃度ピークは点滴終了時にみられ、それぞれ105, 100, $90 \mu\text{g/ml}$ 平均 $98.3 \pm 6.2 \mu\text{g/ml}$ で、以後急速に減少し投与後1時間ではそれぞれ 28.0, 11.8, $16.4 \mu\text{g/ml}$ 平均 $18.7 \pm 6.8 \mu\text{g/ml}$ 、投与後2時間では平均 $6.9 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$ 、4時間では平均 $1.7 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ で、投与後6時間では測定不能であった。また半減期は平均37分であった。

尿中排泄量は尿回収が不確実だった1例を除き2例について検討した。6時間までの総排泄量は夫々 316.7, 472.6 mg で、排泄率は 45.2, 66.4%, 平均 55.8% であった。

3. Cefotaxime による治療成績

対象疾患は、扁桃炎4例、肺炎7例、大腸炎、膿瘍、頸部リンパ節炎の各1例、計14例である。

年齢は9カ月より8歳2カ月の小児で、投与量は1日 500~3,000 mg、体重 kg 当り1日 62.5~172.4 mg で、1日4回に分割、点滴静注を行った。なお、投与期間は3~16日間である。

効果判定は、投与開始後72時間までに起炎菌の消失、主要症状、所見の消失をみたものを著効、5日間までを有効とし、その後変化なきものを無効とした。なお症例によっては白血球数、血沈、CRP、胸部レントゲン所見の推移を参考とし、臨床所見と照し合わせ、効果判定を行った。

臨床効果は14例全例有効であった。細菌学的効果は扁桃炎4例中1例に *S. aureus* を検出し、3日目に消失、肺炎例7例中4例は常在菌であったが、*S. aureus* が検出された1例は投与中止時の3日目にも *S. aureus* を検

Table 3 Clinical results

No.	Patient	Age (yrs)	Sex	Disease	Organism	Cefotaxime (g×days)	Bacterial effect	Clinical effect	Side effect
1	A. M.	4.6	F	Tonsillitis	unknown	1.5×3 (100)	—	Good	—
2	M. S.	5.0	M	Tonsillitis	unknown	1.5×3 (100)	—	Good	—
3	R. N.	6.1	F	Tonsillitis	unknown	1.5×3 (93.8)	—	Good	—
4	M. F.	6.8	F	Tonsillitis	<i>S. aureus</i>	2.0×3 (95.2)	Good	Good	—
5	T. N.	0.9	M	Pneumonia	<i>S. aureus</i>	0.5×3 (62.5)	Poor	Good	—
6	T. Y.	0.10	M	Pneumonia	<i>K. pneumoniae</i>	1.0×7 (113.6)	Good	Good	—
7	K. S.	2.1	M	Pneumonia	unknown	1.0×4 (27.7)	—	Good	—
8	H. T.	3.4	M	Pneumonia	unknown	1.0×4 (172.4)	—	Good	—
9	T. M.	3.1	M	Pneumonia	unknown	1.5×4 (115.4)	—	Good	—
10	Y. W.	4.2	M	Cerebral palsy Pneumonia	<i>P. aeruginosa</i>	2.0×11 (166.7)	Poor	Good	—
11	N. A.	5.6	M	Pneumonia	unknown	2.0×4 (95.2)	—	Good	GOT ↑
12	H. K.	4.5	F	Colitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	1.5×4 (88.2)	Good	Good	—
13	H. I.	8.3	M	Impetigo	<i>S. aureus</i>	3.0×7 (150)	Good	Good	—
14	J. E.	4.3	M	Cervical lymphadenitis	unknown	2.0×16 (121.2)	—	Good	GOT ↑ GPT ↑

(): mg/kg

6) *K. pneumoniae* $\begin{matrix} 10^8/\text{ml} & 0.005 \mu\text{g}/\text{ml} \\ 10^6/\text{ml} & 0.005 \mu\text{g}/\text{ml} \end{matrix}$ 10) *P. aeruginosa* $\begin{matrix} 10^8/\text{ml} & 12.5 \mu\text{g}/\text{ml} \\ 10^6/\text{ml} & 6.25 \mu\text{g}/\text{ml} \end{matrix}$ 11) *S. viridans* $\begin{matrix} 10^8/\text{ml} & 3.13 \mu\text{g}/\text{ml} \\ 10^6/\text{ml} & 0.1 \mu\text{g}/\text{ml} \end{matrix}$ 12) *P. aeruginosa* $\begin{matrix} 10^8/\text{ml} & 12.5 \mu\text{g}/\text{ml} \\ 10^6/\text{ml} & 6.25 \mu\text{g}/\text{ml} \end{matrix}$

出し無効, *K. pneumoniae* の検出された1例は, 投与3日目に菌消失, *P. aeruginosa* の検出された1例は, 11日間使用したが除菌できなかった。大腸炎例では, *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* が検出されたが, 投与後6日目に *P. aeruginosa* は消失した。膿痂疹例では *S. aureus* が検出され, 投与後4日目に菌は陰性化した。すなわち, 菌陽性例の6例中4例は3~6日で菌消失をみたが, *S. aureus*, *P. aeruginosa* が検出された症例では菌陰性化をみることができなかった。

次に2, 3の症例について経過を述べる。

症例4 M. F. 扁桃炎 6歳8ヵ月 女児

4日前より38°Cの発熱及び咽頭痛を訴えていた。入

院時, 扁桃の膿苔が著明で, 発赤腫脹を認めた。検査所見では, 白血球数12,800/mm³, 血沈1時間値47mm, CRP 1+, 咽頭培養で *S. aureus* を検出した。入院後直ちに Cefotaxime 1日2.0g (体重kg当り95.2mg) を1日4回に分割, 点滴静注で投与を開始した。投与後3日目には解熱し, 膿苔もほぼ消失したため3日間で投与を中止した。末梢血液所見も正常となり, CRP 陰性となった。なお咽頭における *S. aureus* は投与後3日目に消失した。

症例6 T. Y. 肺炎 10ヵ月 男児

3日前より38.5°Cの発熱及び咳嗽, 喘鳴があり, 近医にて治療を受けていたが軽快せず, 当科に来院した。来

Tabl 4 Laboratory findings

No.	Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (u)		GPT (u)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Proteinuria	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	—	—	412	415	23	31	9	21	14	12	—	—	—	—
2	13.4	13.7	483	485	39	26	21	14	18.6	14.5	—	—	—	—
3	12.2	12.2	383	402	23	37	9	24	9.5	10.4	—	—	—	—
4	14.5	14.4	473	466	49	45	32	32	14.5	15.2	—	—	—	—
5	13.0	13.0	553	549	62	110	68	50	12	8	0.6	0.6	—	—
6	13.1	12.4	508	478	36	31	23	22	11	19	0.4	0.4	—	—
7	11.8	12.3	433	442	36	26	23	20	6.0	11.0	0.4	0.7	—	—
8	10.7	10.8	375	421	38	30	11	9	14.0	5.0	0.6	0.6	—	—
9	10.8	11.8	419	448	22	23	9	14	10.0	5.0	0.6	0.6	—	—
10	9.9	14.5	432	507	313	74	93	18	6	2	0.2	0.2	—	—
11	12.8	12.4	475	469	21	54	14	28	13	14	0.5	0.6	+	—
12	14.5	13.4	533	494	42	34	20	21	14	14	0.6	0.3	—	—
13	12.1	12.8	433	430	31	24	11	11	12.0	9.0	0.9	0.8	—	—
14	11.5	11.0	396	405	17	60	7	55	17.0	14.0	0.6	0.7	—	—
15	14.3	14.0	458	436	27	28	17	14	16.0	10.7	—	—	—	—
16	10.8	11.0	446	413	18	21	6	6	12.0	9.0	0.8	0.6	—	—
17	13.6	15.5	461	409	30	20	12	14	10	10	—	—	±	—

B : before administration A : after administration

院時の胸部レントゲン撮影にて肺炎像を認め直ちに入院した。入院時検査所見では、白血球数は $14,800/\text{mm}^3$ 、血沈1時間値 46 mm, CRP 4+, 咽頭培養では、*K. pneumoniae* を検出した。入院後直ちに Cefotaxime 1日 1.0g (体重 kg 当り 113.6 mg) を1日4回に分割、点滴静注を開始した。投与翌日には解熱し、咳嗽、喘鳴などの自覚症状も経過とともに改善された。投与後6日目には、咳嗽、喘鳴もほとんど消失し、また胸部レントゲン像も改善を認めた。さらに白血球数は $7,300/\text{mm}^3$ 、血沈 25 mm, CRP 陰性となり、7日間の投与にて中止した。咽頭培養にて検出された *K. pneumoniae* は投与後3日目に消失した。なお *Klebsiella* に対する本剤の MIC は 10^8 cells/ml 10^6 cells/ml, 接種ともに $0.005 \mu\text{g/ml}$ であった。

症例10 Y. W. 肺炎 脳性麻痺 4歳2ヵ月 男児

生来、脳性麻痺にて外来で経過観察中であった。既往歴でもつよい呼吸困難を伴う肺炎で4回入退院をくり返している。今回は救急外来で心停止、呼吸停止をきたし ICU に入院した。入院時より CEZ を使用、入院後9日目には気管挿管を行った。気管分泌液培養にて、*P. aeruginosa* を検出したため、SBPC に変更して3日間使用した。しかし菌の消失がみられないため、入院後13日目より Cefotaxime 1日 2.0g (体重 kg 当り 166.7 mg), 1日4回に分割、点滴静注を行った。本剤を11日間使用し、気管分泌液中細菌の推移を調べた。菌量は一

時減少はしたが、除菌はできなかった。なお本剤の *P. aeruginosa* に対する MIC は 10^8 cells/ml 接種で $12.5 \mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml 接種で $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

症例11 N. A. 肺炎 5歳6ヵ月 女児

3日前より 40.0°C の発熱及び咳嗽の主訴にて来院した。来院時の胸部レントゲン撮影にて肺炎像を認めため入院した。直ちに本剤1日 2.0g (体重 kg 当り 93.2 mg) を1日4回に分割、点滴静注を行った。入院時検査所見では白血球数 $26,300/\text{mm}^3$ 、血沈1時間値 23 mm, CRP 6+ であった。投与後2日目には解熱。3日目には白血球数も $8,000/\text{mm}^3$ と正常化した。また CRP 3+ となり、胸部レントゲン撮影にても肺炎像もかなり改善傾向を示した。4日間にて投与を中止した。なお、入院時の咽頭培養では、常在菌しか検出できなかった。

症例13 H. I. 膿痂疹 8歳2ヵ月 男児

6日前より $38.0\sim 39.0^\circ\text{C}$ の発熱が続き、口角、口唇にびらんをみとめた。病変部は潰瘍を形成するようになったため近医にて治療を行っていた。しかし、口唇部の潰瘍、痂皮形成は増悪し、開口不能となったため来院、入院した。入院時の膿汁培養にて、*S. aureus* を検出した。入院後直ちに本剤1日 3.0g (体重 kg 当り 150mg) 1日4回に分割、点滴静注を行った。投与後4日目には解熱、5日目には潰瘍部に痂皮形成がみられ、病変部も好転した。開口障害も改善されて、投与7日間にて中止した。なお *S. aureus* は本剤投与後4日目には消失

Fig. 9 Case 11 N. A. Pneumonia 5.6 y. F

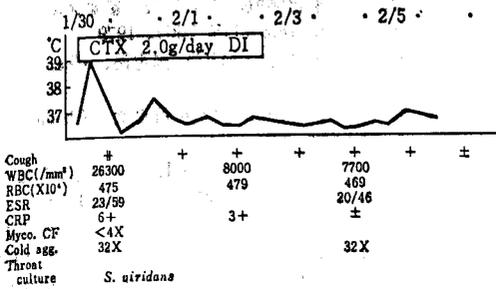
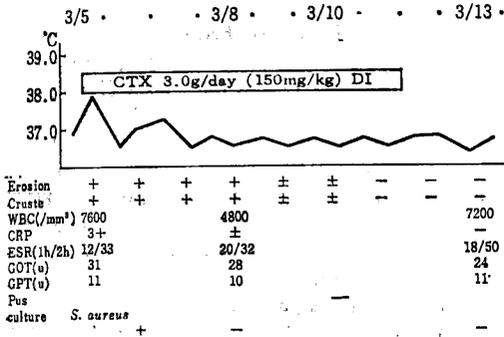


Fig. 10 Case 13 H. I. Impetigo 8.2 y. M



した。

II. 副作用

副作用に関しては、Cefotaxime の投与前後における異常症状、所見の有無、末梢血液所見、血清トランスアミナーゼ、BUN、Creatinine、尿所見を、臨床検討14例にマイコプラズマ肺炎3例を加え、計17例についてしらべた。

症例11(肺炎例)では、投与4日目にGOTが21uより54uに上昇した。症例14(頸部リンパ節炎例)では投与後15日目の検査にて、GOT17uより60uへ、GPT7uより55uへ上昇したが、投与中止後、それぞれ22u、20uと正常値に復した。その他には特記すべき異常所見はみられなかった。

III. 考察

近年細菌感染症に対する抗生物質、とりわけ経口あるいは注射用cephalosporin系抗生物質の果す役割は大きく、それは実際の使用量の増加にも現れている。グラム陰性桿菌感染症を始め、種々の重症且つ難治性感染症では、今日原因菌の種類、薬剤耐性の特性に加えて、宿主における免疫異常を含め、形態的、機能的異常などの不利な因子の介在が問題となっている。したがってこの現状をふまえての化学療法には当然抗菌力、抗菌域の強化、拡大と耐性打破を含め、その徹底化が望まれる。

さて、グラム陰性桿菌とりわけβ-lactamase産生菌の

増加はcephalosporin系抗生物質の耐性化と密接な関係をもち、既存cephalosporin系抗生物質にも大きな問題が生ずるようになった。抗菌力の強化とβ-lactamaseに対する安定性の要求は、新たなcephalosporin系抗生物質の開発に連なり、近年その努力はめざましいものがある^{3,4,8,9)}。Cefotaximeはこの目的に沿ったものであり抗菌域の拡大とともに、その臨床効果には多大の期待が寄せられている^{7,9)}。

さて今回検討した著者らの抗菌力の成績では、グラム陽性菌、とくにS. aureusに対して本剤はCEZ、CERより2管程度、CETより3管程度抗菌力は劣った。しかし一方グラム陰性菌とくにE. coli、K. pneumoniaeに対しては極めて優れた抗菌力を示し、E. coliでは全株中77.3%は1.56μg/ml以下で発育阻止され、50μg/ml以上の耐性株は1株もみられなかった。また、K. pneumoniaeでも感受性ピークはCEZと同様であったが、100μg/mlないしそれ以上の濃度に発育する株はなく、CEZ耐性株にもすぐれた抗菌力を示した。P. aeruginosaではMGより抗菌力は劣ったが、CBPCに比るべし10⁶cells/ml菌接種では2管程度優れた抗菌力を示した。本剤は既存cephalosporin系抗生物質の弱点であったH. influenzae、indole陽性Proteus、Serratia、Enterobacter、Citrobacterなどにも抗菌活性がみられ、このような抗菌域の拡大が本剤の大きな特性ともなった。著者らのこれらの成績は第27回日本化学療法学会総会シンポジウム¹⁾、ならびにDRASAR²⁾、HAMILTON-MILLER⁹⁾らの成績と一致した。

さて、本剤の吸収・排泄の成績をみると、Cefotaxime 20mg/kg、を30分点滴静注した場合、濃度ピークは点滴終了時で平均98.3±6.2μg/ml、以後は急速に減少し投与後1時間で平均18.7±6.8μg/ml、投与後2時間では平均6.9±1.8μg/ml、6時間後では測定不能であった。半減期は37分であり、成人領域における本剤1g1時間点滴静注の場合の半減期54.2分¹⁾に比べ短くなっている。尿中排泄率は20mg/kg投与で、6時間後までに平均55.8%で、成人での成績と大差はみられなかった。

次に臨床検討成績をみると、扁桃炎4例、肺炎7例、大腸炎、膿痂疹、頸部リンパ節炎各1例、計14例の検討で全例有効の成績をえた。投与量は1日体重kg当り62.5~172.4mg、4回分割、点滴静注を行った。扁桃炎例、大腸炎例では100mg/kg未満で、膿痂疹、頸部リンパ節炎例では100~150mg/kgで有効であり、また肺炎例では2例を除き50~150mg/kgで有効であった。166.7mg/kg投与例は緑膿菌による肺炎で、除菌はできなかったが臨床的には有効であった。なお起炎菌

は、気道感染症では常在菌の検出例が多いが、*S. aureus* の検出された扁桃炎例、膿痂疹例ではそれぞれ3、4日目には菌消失をみたが、肺炎例では投与中止時も菌消失を認めなかった。*K. pneumoniae* による肺炎例では、*K. pneumoniae* の本剤感受性は極めてよく投与3日目には菌も陰性化した。一方、*P. aeruginosa* が検出された肺炎例では、*P. aeruginosa* に対するMICは 10^8 cells/ml, 12.5 μ g/ml, 10^6 cells/ml, 6.25 μ g/mlあったが、11日間の使用でも菌陰性化はみられず、基礎疾患の影響も大きいと考えられた。

今回の検討では、*H. influenzae*, *Serratia*, indole陽性 *Proteus* による疾患は経験できず、今後緑膿菌感染症を含め検討の必要はあるが、副作用も少なく、基礎的成績を考えると1日50~100 mg/kg 投与における臨床効果の期待は大きい。

本剤にみられる優れた抗菌力と β -lactamase 安定性の特徴は、著者らの行っている人白血球の食菌作用による非特異的感染防御の面からの薬剤の効果実験でもみられている¹⁰⁾。すなわち Cefotaxime は明らかに CEZ に比しつよい菌障害と β -lactamase 安定性が示され、抗菌域の拡大とともに、cephalosporin 系抗生物質としてはもっとも優れたものとして評価して差支えないであろう。

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) 最小発育阻止濃度¹(MIC)測定法。Chemotherapy 23: 1~2, 1975
- 3) 横田 健: β -lactam 薬剤の抗菌力。Chemotherapy 27: 211~221, 1979
- 4) 桑原章吾: シンポジウム β -lactam 抗生物質について。Chemotherapy. 27: 410~416, 1979
- 5) 藤井良知: 抗生物質の将来—特に β -lactam 剤を中心として。—小児科臨床, 32: 1127~1136, 1979
- 6) SPRATT, B. G.: Penicillin-binding proteins of *Escherichia coli*: General properties and characterization of mutants. Microbiol., 182~190, 1977
- 7) DRASAR, F. A.; W. FARRELL, A. J. HOWARD, C. HINCE, T. LEUNG & J. D. WILLIAMS: Activity of HR 756 against *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis* and gram-negative rods. J. Antimicrob. Chemother. 4: 445~450, 1978
- 8) 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. Chemother. 4: 437~444, 1978
- 9) 西村忠史, 小谷泰, 浅谷泰規: 小児科領域における Cefazolin の基礎的並びに臨床的検討。Chemotherapy. 18: 688~694, 1970
- 10) Cefotaxime (HR 756) 小児科領域, 第1回研究会議事録, 1979

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CEFOTAXIME IN PEDIATRIC FIELD

TADAFUMI NISHIMURA, KENJI HIROMATSU, TOSHIO TAKASHIMA

KAZUO TABUKI and YASUSHI KOTANI

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The authors have carried out the laboratory and clinical studies of cefotaxime (HR 756, CTX).

The results were as follows ;

The sensitivity was measured by plate dilution method on 26 strains of *S. aureus* and *K. pneumoniae*, 22 strains of *E. coli* and 25 strains of *P. aeruginosa* isolated from patients. The distribution of sensitivity of *S. aureus* was 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ and the peak of distribution was 3.13 $\mu\text{g/ml}$.

The distribution of sensitivity of *E. coli* was 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ and *K. pneumoniae*, 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$. The growth of 72.0% of *P. aeruginosa* was not inhibited in concentration of more than 100 $\mu\text{g/ml}$.

Cefotaxime were given intravenously for 30 minutes at a single dose of 20 mg/kg b. w. to 3 children.

The serum mean levels of cefotaxime were 98.3 ± 6.2 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes, 18.7 ± 6.8 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour, 6.9 ± 1.8 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours and 1.7 ± 0.9 $\mu\text{g/ml}$ at 4 hours after drip infusion for 30 minutes, respectively.

And the serum level at 6 hours after administration was not detected.

Half life time was 37 minutes.

The mean urinary excretion rate was 55.8% in the drip infusion for 30 minutes up to 6 hours after administration.

Cefotaxime was all effective in 14 cases of bacterial infections.

No side effects were observed except for 2 cases with elevation of serum transaminase.