

新 Cephalosporin 系抗生物質 Cefotaxime の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について

中山一誠・秋枝洋三・川村弘志・川口 広
水足裕子・坂尾啓子・西本章子・石山俊次

日本大学医学部第三外科

Cefotaxime について基礎的, 臨床的検討を行った。抗菌スペクトルは Cefazolin より広い。本剤の抗菌力は病巣分離 *S. aureus* では他のセファロスポリン系薬剤より劣るが, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *S. marcescens* に対しては最もすぐれた感受性分布を示した。血中, 尿中濃度を健康成人 3 名に本剤を 500 mg 静注し, *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする cup 法ならびに disc 法にて, また同一サンプルを HPLC にて測定した。その結果, 血清中濃度は投与後 5 分でピークとなり, 平均 bioassay 54.7 $\mu\text{g/ml}$, HPLC 84 $\mu\text{g/ml}$ を示した。尿中濃度は 30 分でピークとなり, 平均 bioassay 3,467 $\mu\text{g/ml}$, HPLC 2,318 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 6 時間までの平均尿中回収率はそれぞれ 72%, 47.5% であった。bioassay による血清中濃度を two compartment open model method により pharmacokinetics を検討した結果, K_{12} (hr^{-1}): 1.24, K_{21} (hr^{-1}): 1.85, k_{el} (hr^{-1}): 2.19, $T_{1/2}(\alpha)$ 0.23 時間, $T_{1/2}(\beta)$ 0.74 時間, V_d (L): 6.92, $t\text{-max}$ (hr): 1/12 時間, $C\text{-max}$ ($\mu\text{g/ml}$): 72.1 であった。

臓器内濃度は, SD 系ラットに 20 mg/kg 筋注した時, 血清, 筋注部, 腎, 肺, 肝, の順であった。TLC, bioautogram を用い尿尿について生体内代謝を検討した結果 Cefotaxime は生体内で一部 des-acetyl CTX になることを証明した。

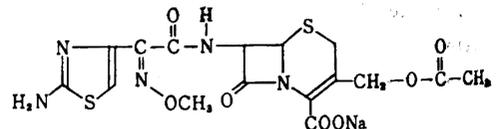
臨床成績については外科感染症 21 例に使用し著効 2 例, 有効 14 例, 無効 5 例で有効率 76.2% であった。副作用については, 1 例に血尿を, 1 例に GPT の上昇を認めたが, 特に障害になる副作用はなかった。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は, ドイツヘキスト社とフランスセル社で共同開発された新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質である (Fig. 1)。Cefotaxime の特徴はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌力を示し, スペクトルの面でも, *H. influenzae*, indole 陽性 *Proteus* sp., *Serratia* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp. まで拡大された¹⁾。 β -lactamase に対しても安定で, 耐性 *E. coli* を含む, β -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を有している。作用機序的には penicillin binding protein の Ia, Ib および III に強く結合し, 強い殺菌作用を有している。本剤は生体内では腎排泄型であるが, 筋注および静注により, 投与量に比例した血中濃度が得られ, 一部代謝されて排泄される。Cefotaxime は微黄白色の結晶性粉末で, 水に溶けやすく, メタノールにやや溶けにくく, エタノールには溶けにくい。またアセトン, エーテル, クロロホルムには, ほとんど溶けない。本剤について, 臨床応用に必要な基礎的検討とともに臨床検討を行った。

I. 抗菌スペクトル

1. 材料および方法

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime



Chemical name :

Sodium 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido] cephalosporanate

or

(6R, 7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl) glyoxylamido]-3-(hydroxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4, 2, 0] oct-2-ene-2-carboxylate- α -(0-methylloxime), acetate (ester)

Molecular formula : $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{NaO}_7\text{S}_2$

Molecular weight : 477.44

Generic name : Cefotaxime

教室保存の標準菌株に対する Cefotaxime の抗菌力を検討した。方法は, bacto-peptone (Difco 製) 2.0 ml に 1 白金耳の菌を接種し, 37°C, 24 時間培養した菌液 (10⁸/ml) を用い, 寒天平板希釈法²⁾ (agar plate dilution method) により heart infusion agar (榮研) pH 7.4 \pm を使用し, typing apparatus により 37°C, 18~20

Table 1 Antimicrobial spectrum (27 standard strains) ($\mu\text{g/ml}$)

	Bacteria	CTX	Desacetyl CTX	CEZ	CFX
1	<i>S. aureus</i> 209 P	1.56	12.5	0.1	1.56
2	<i>S. aureus</i> JC-1	1.56	12.5	0.2	1.56
3	<i>S. aureus</i> Terajima	3.13	25	0.2	3.13
4	<i>S. aureus</i> Smith	12.5	>100	1.56	6.25
5	<i>S. aureus</i> Neumann	1.56	25	0.2	3.13
6	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	1.56	25	0.2	3.13
7	<i>S. faecalis</i> R ATCC 8043	>100	>100	>100	100
8	<i>Streptococcus</i> Cook	100	>100	-	100
9	<i>M. lysodeikticus</i>	≤ 0.05	0.1	0.4	0.05
10	<i>M. luteus</i> ATCC 9341	1.56	1.56	1.56	0.05
11	<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	≤ 0.05	0.1	1.56	3.13
12	<i>B. pumilus</i> IFO 3813	100	>100	0.4	12.5
13	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	6.25	50	0.1	1.56
14	<i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 9654	>100	>100	50	100
15	<i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i> 11778	>100	>100	100	100
16	<i>Corynebacterium</i> sp. Nozi	1.56	12.5	0.1	0.2
17	<i>E. coli</i> K 12	0.1	1.56	3.13	6.25
18	<i>E. coli</i> B	≤ 0.05	0.1	1.56	1.56
19	<i>E. coli</i> BMW	≤ 0.05	0.8	3.13	1.56
20	<i>E. coli</i> C 14	≤ 0.05	0.4	0.4	0.8
21	<i>E. coli</i> NIHJ	≤ 0.05	0.2	3.13	3.13
22	<i>E. coli</i> JC-2	0.1	0.8	3.13	6.25
23	<i>S. sonnei</i> I	0.4	1.56	1.56	3.13
24	<i>Aerobacter aerogenes</i> IAM 1102	≤ 0.05	0.1	1.56	1.56
25	<i>P. morgani</i> No. 1001	0.1	25	>100	12.5
26	<i>P. vulgaris</i> ATCC 21100	≤ 0.05	0.1	3.13	3.13
27	<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	6.25	>100	>100	>100

Inoculum size : 10^8 cells/mlTable 2 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field *S. aureus* 27 strains

10^6 cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX	2			2		10	8	2		2			1
Desacetyl CTX	1	1				2		7	11	2		2	1
CEZ	3			8	12	1		1	1				1
CET	2	1	1	17	3						1	1	1
CER	5	7	11	1				2					1
CFX	1		1		1	1	17	3	2				1
CMZ	2				1	19	2	1	1				1
CTM	3	1		1	16	4	1						1
CMD	3			7	13	1	2						1
CXM	2		2		10	10				1	1		1

Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field *S. aureus* 27 strains

10 ⁶ cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX	1					7	14	2					3
Desacetyl CTX	1							11	11	1			3
CEZ	1	1		7	13	2							3
CET	1	1	1	13	7				1			2	1
CER	3	3	5	10	2			1	2				1
CFX		1				3	16	4		2			1
CMZ	1					17	6			2			1
CTM	1		1	2	9	11						2	1
CMD	2		1	1	17	3				2			1
CXM	1				1	17	5						3

Table 4 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field *E. coli* 27 strains

10 ⁶ cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX	5	13	9										
Desacetyl CTX				4	8	10	5						
CEZ						19	7		1				
CET							2	8	12	4	1		
CER							18	5	1	3			
CFX							8	14	5				
CMZ					2	18	7						
CTM	1	14	10	2									
CMD			1	14		7	2	2	1				
CXM							8	17	2				

時間培養後の最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。

2. 成績

その結果、Cefotaxime は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを示した (Table 1)。

II. 病巣分離菌の感受性分布

1. 材料および方法

抗菌スペクトルと同様の方法で、主として、外科病巣からの分離株について MIC を求め、その分布状態を検討した。Inoculum size については、すべての菌種について 10⁶/ml と 10⁸/ml にて検討した。

2. 成績

1) *S. aureus*

S. aureus 27 株に対し、desacetyl CTX (RU 628) Cefazolin(CEZ), Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM), Cefamandole (CMD) および Cefuroxime (CXM) などとその感受性分布を比較した。Cefotaxime は 0.05~>100 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、10⁶/ml では 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、27 株中 18 株 (66.7%) が分布した。10⁸/ml では同様に 27 株中 21 株 (77.8%) が分布した。100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 10⁶/ml では 1 株、10⁸/ml では 3 株を認めた。他剤との比較では CFX と同等であり、他の薬剤よりは劣る成績であった (Table 2, 3)。

Table 5 Sensitivity distributions of clinical isolates from surgical field *E. coli* 27 strains

10 ⁶ cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX	1	18	7			1							
Desacetyl CTX				1	8	14	4						
CEZ						6	9	9	3				
CET							1	1	11	9	5		
CER							11	9	3	1	2	1	
CFX								15	8	4			
CMZ						12	10	4	1				
CTM		5	13	7		2							
CMD					9	5	8	2	1	1	1		
CXM							3	12	11	1			

Table 6 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field *K. pneumoniae* 27 strains

10 ⁶ cells/ml	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX	21	1	1	1				1			2		
Desacetyl CTX		3	17	2	1			1					3
CEZ						12	8	2	1		1		3
CET							1	18	3		1	1	3
CER						1		12	9	1	1	1	2
CFX						2	16	5					4
CMZ				4	17	2						1	3
CTM		8	13	1	1		1			1	1		1
CMD				1	11	10	1		1	1		1	1
CXM					1	5	14	2	1		1	1	2

2) *E. coli*

E. coli 27 株に対し *S. aureus* と同様な薬剤と比較検討した。10⁶/ml ではすべての株が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下に 10⁶/ml では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、耐性株は 1 株も認められなかった。他剤との比較では 10⁶/ml では CTM とほぼ同等、10⁸/ml では CTM より 1 段階優れており、その他の薬剤との比較でも最も優れた感受性分布を示した (Table 4, 5)。

3) *K. pneumoniae*

K. pneumoniae 27 株に対して、前述の薬剤について比較検討した。10⁶/ml ではすべての株は 0.05~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ に 27 株中 21 株 (77.8%) が分布した。10⁸/ml でも同様であるが、

ピークは、0.1 $\mu\text{g/ml}$ に 27 株中 12 株 (44.4%) が分布した。他剤との比較では本剤が最も優れた感受分布を示し、他剤では耐性株が認められたが、本剤には 1 株も認められなかった (Table 6, 7)。

4) *Enterobacter*

Enterobacter sp. 22 株について、desacetyl CTX, CEZ, CFX, CMZ, CTM, CMD および CXM などとその感受性分布を比較検討した。10⁶/ml では 0.1~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは 0.2~0.8 $\mu\text{g/ml}$ に 22 株中 12 株 (54.5%) が分布したが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株も 5 株 (22.7%) に認められた。10⁸/ml でも同様の分布を示したが、その分布は耐性側に 1 段階 shift した。他薬との比較では 10⁶/ml, 10⁸/ml ともに最も優

Table 7 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field *K. pneumoniae* 27 strains

10 ⁸ cells/ml	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX	4	12	4	4	1			1					1
Desacetyl CTX			12	7	3			2	1				2
CEZ						4	9	2	7	1			4
CET								3	13	6		1	4
CER						1		2	19	1			4
CFX							4	16	3				4
CMZ					5	16	2						4
CTM		1	14	7				1	1		1		2
CMD					5	13	4	1			1		3
CXM							9	12	1		1		4

Table 8 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field *Enterobacter* sp. 22 strains

10 ⁶ cells/ml	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX		2	5	3	4	2					1	2	3
Desacetyl CTX						2	9		3	1	1		6
CEZ								1				1	20
CFX												4	18
CMZ											3	1	18
CTM				3	4	3		1	1	3	1		6
CMD						4	1	3	3	3			8
CXM							1	2	8				11

Table 9 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field *Enterobacter* sp. 22 strains

10 ⁸ cells/ml	MIC (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX		2		3	4	2	4	1					6
Desacetyl CTX								5	3	2	1	2	9
CEZ												1	21
CFX												1	21
CMZ												1	21
CTM								1		6		3	12
CMD								1	3	4	2		12
CXM									8		2		12

Table 10 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field *S. marcescens* 27 strains

10 ⁶ cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX			2	9	4	2	3			3	2	1	1
Desacetyl CTX						8	4	2	3		1	2	7
CEZ													27
CFX								1	3	4	5	1	13
CMZ						1	3	4	3	4	1	3	8
CTM					2	2	5		4	1	1	1	11
CMD									1	2	8	4	12
CXM									1		3	8	15

Table 11 Sensitivity distribution of clinical isolates from surgical field *S. marcescens* 27 strains

10 ⁶ cells/ml	MIC (μg/ml)												
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX					4	8	2	3	3		2	3	2
Desacetyl CTX								2	7	4	3	1	10
CEZ													27
CFX									1	2	4	4	16
CMZ									3	6	5	2	11
CTM													27
CMD												2	25
CXM													27

れた感受性分布を示した (Table 8, 9)。

5) *S. marcescens*

S. marcescens 27 株に対して、*Enterobacter* と同様な薬剤と比較検討した。10⁶/ml では 0.2~>100μg/ml に分布し、そのピークは 0.2~3.13 μg/ml に 20 株 (74%) と、25~>100 μg/ml に 7 株 (26%) と 2 峰性のピークを示した。

10⁸/ml でも 0.8~12.5 μg/ml に 20 株 (74%)、50~>100 μg/ml に 7 株 (26%) と 10⁶/ml と比較すると 1~2 段階耐性側に shift を示した。他剤との比較では 10⁶/ml、10⁸/ml とともに最も優れた感受性分布を示した (Table 10, 11)。

III. Cefotaxime の吸収、排泄

1. 材料および方法

1) 標準曲線

Cefotaxime の standard curve は *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする cup 法にて作製した。培地は Antibiotic medium No. 11 (Difco) pH 7.9 を用い

た。菌数 10⁶/ml を含んだ 10 ml の single seed layer を用いた。血中濃度の standard curve は Moni-trol I 血清により、cup 法⁹⁾にて、尿中濃度は pH 7.0 PBS による standard curve により、paper disc 法にて測定した (Fig. 2)。

2) HPLC による測定

Bioassay に用いた同一のサンプルについて一部高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により測定した。尿および血清の測定については Fig. 3 および Fig. 4 のとおりである。

Standard としては Cefotaxime および desacetyl CTX を用いた。血清および尿での retention time は desacetyl CTX 3.5~4 min, Cefotaxime は 9~9.5 分である (Fig. 5)。

3) 血中濃度および尿中濃度

健康成人 3 名に Cefotaxime 500 mg を one shot 静注し、1/12, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6 時間後の血中濃度と、1/2, 1, 2, 4, 6 時間後の尿中濃度を上述の方法に

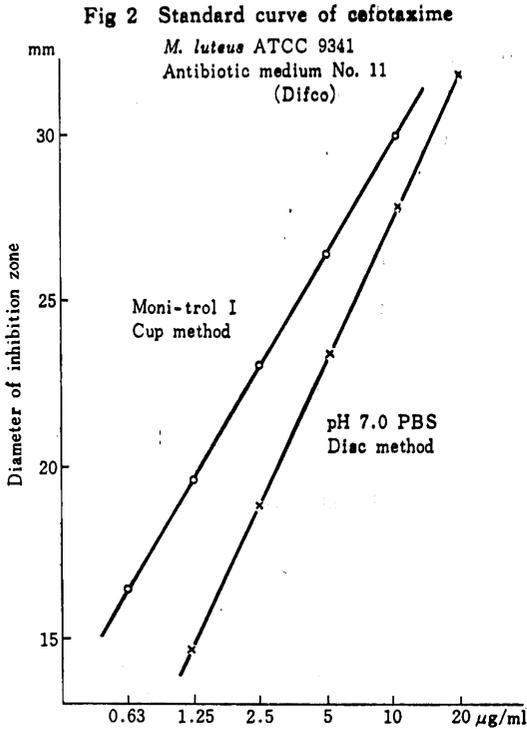


Fig. 3 Analysis of cefotaxime in urine by HPLC

Urine sample	Centrifugation (3,000 rpm, 5 min)
Sup. 10 µl	
Injection sample	
Column size :	4.5 mm (i. d.) 12.5 cm, packed with SC-02 (JASCO)
Stationary phase :	5 µ ODS Hypersil
Mobile phase :	1% CH ₃ COOH : CH ₃ OH = 78 : 22
Flow rate :	1.1 ml/min
Detection :	UV, 254 nm
Retention :	CTX.....12 min Desacetyl CTX.....4 min
Detection limit :	CTX.....0.3 µg/ml Desacetyl CTX.....2 µg/ml

て測定した。尿中濃度については同一サンプルについて、Cefataxime と desacetyl CTX を HPLC により測定した。

2. 成績

その結果、Cefotaxime の血中濃度は bioassay (HPLC) では、投与後 1/12 時間で最高平均 54.7 µg/ml (84.0 µg/ml), 1/4 時間で 33.1 µg/ml (45.9 µg/ml), 1/2 時間

Fig. 4 Analysis of cefotaxime in serum by HPLC

Serum (1.0 ml)	Acetone (6.0 ml) Centrifugation (3,000 rpm 5 min)
Sup. decantation	Chloroform (2 ml) Mix (Vortex 30 sec) Centrifugation (3,000 rpm 10 min)
Agueous phase (upper) (0.6 ml)	Freeze-dried
Residue	Dissolved in mobile phase (50 µl)
20 µl injection	
Column size :	4.5 mm (i. d.) 12.5 cm, packed with SC-02 (JASCO)
Stationary phase :	5 µ ODS hypersil
Mobile phase :	0.1% CH ₃ COONH ₄ (pH 8.0) : CH ₃ OH = 86 : 14
Flow rate :	1.0 ml/min
Detection :	UV, 254 nm
Retention time :	CTX.....10 min Desacetyl CTX.....3.5 min
Detection limit :	CTX.....0.3 µg/ml Desacetyl CTX.....2.0 µg/ml

で 17.0 µg/ml (24.3 µg/ml), 1 時間で 6.0 µg/ml (8.3 µg/ml), 2 時間で 2.4 µg/ml (2.6 µg/ml), 4 時間で 0.53 µg/ml (0.2 µg/ml), 6 時間では両者とも測定不能であった (Table 12, Fig. 6)。

Cefotaxime の尿中濃度は bioassay (HPLC) では投与後 1/2 時間にピークとなり平均 3,467 µg/ml (2,318 µg/ml), 1 時間で 1,902 µg/ml (1,239 µg/ml), 2 時間で 660 µg/ml (592 µg/ml), 4 時間で 176 µg/ml (113 µg/ml), 6 時間で 28.5 µg/ml (12.7 µg/ml) の濃度を示し、6 時間までの平均尿中回収率は bioassay では 72%, HPLC では 47.5% であった (Table 13, 14, Fig. 7)。

Desacetyl CTX の HPLC による尿中濃度は投与後 1/2 時間で平均 326.7 µg/ml, 1 時間でピークとなり、342.8 µg/ml, 2 時間で 341.5 µg/ml, 4 時間で 124.5 µg/ml, 6 時間で 22.1 µg/ml の濃度を示し、6 時間までの平均尿中回収率は 13.4% であった (Table 15, Fig. 8)。

IV. Cefotaxime の pharmacokinetics

1. 材料および方法

上述の bioassay による血中濃度のデータを用い two compartment open model method により pharmacokinetic parameter を Canola SX-350 により検討し

Fig. 5 HPLC chromatogram of cefotaxime and desacetyl cefotaxime

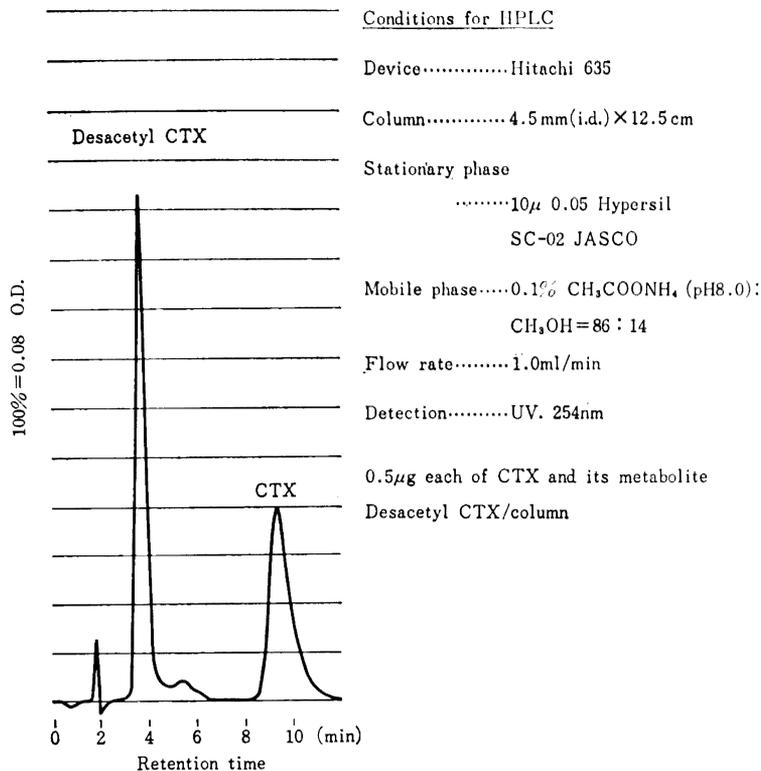


Table 12 Serum levels of cefotaxime 500 mg i. v.

Volunteers	Method of measurement	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6 hrs
O. S. (6.9 mg/kg)	Bioassay	57	29.2	18.7	6.2	2.6	0.75	n. d. μ g/ml
	HPLC	73.0	50.9	22.3	7.7	2.4	0.3	n. d. μ g/ml
M. F. (8.1 mg/kg)	Bioassay	51	32	14.3	5.2	2.2	0.36	n. d. μ g/ml
	HPLC	90.6	39.7	22.5	7.2	2.3	0.3	n. d. μ g/ml
H. K. (7.9 mg/kg)	Bioassay	56	38	18.0	6.5	2.5	0.49	n. d. μ g/ml
	HPLC	88.3	47.1	28.0	10.1	3.0	n. d.	n. d. μ g/ml
Average (7.6 mg/kg)	Bioassay	54.7	33.1	17.0	6.0	2.4	0.53	n. d. μ g/ml
	HPLC	84.0	45.9	24.3	8.3	2.6	0.2	n. d. μ g/ml

n. d. : not detectable

た。

2. 成績

その結果 K_{12} : 1.24, K_{21} (hr^{-1}) : 1.85, kel (hr^{-1}) 2.19, $T_{1/2}(\alpha)$: 0.23 時間, $T_{1/2}(\beta)$: 0.74 時間, V_d : 6.92(L), $t\text{-max}$: 1/12 時間, $C\text{-max}$: 72.1 $\mu\text{g/ml}$ の値を得た (Table 16)。

V. 生体内代謝

1. 材料および方法

Cefotaxime の生体内代謝を検討するため、薄層クロマトグラフィー (TLC) を施行し、bioautogram による抗菌活性物の検討と代謝物の有無について代謝実験を行った。

検体は Cefotaxime 500 mg 投与後の尿を用いた。支持体は Eastman chromagram 6061 (Silicagel) を、

Fig. 6 Serum levels of cefotaxime

500mg i.v. n=3

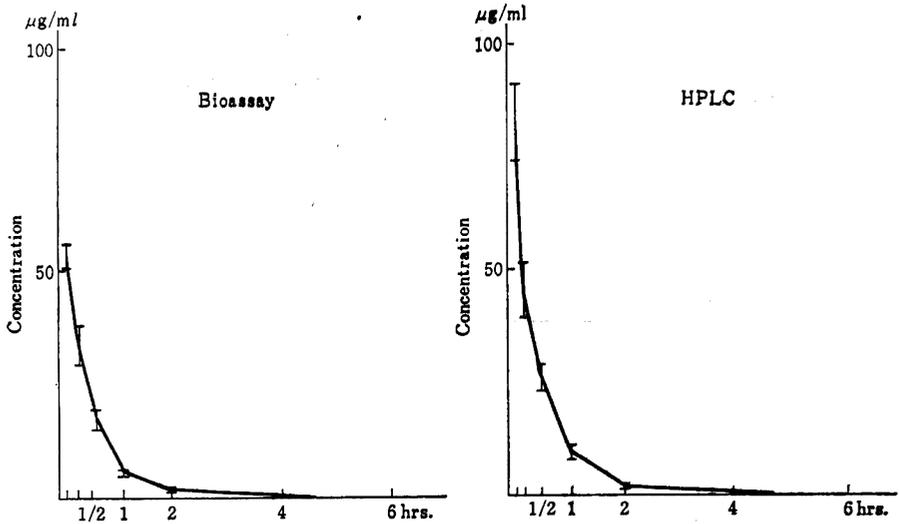


Table 13 Urinary excretions of cefotaxime 500 mg i. v. Bioassay

Volunteers	1/2	1	2	4	6 hrs	Recovery
O. S.	2,600	1,405	480	132	23 µg/ml	372.5 mg
	78	62	94	240	250 ml	74.5%
	202.8	87.1	45.1	31.7	5.8 mg	
M. F.	2,850	1,850	510	154	25.5 µg/ml	402.6 mg
	89	41	90	138	227 ml	80.5%
	253.7	75.9	45.9	21.3	5.8 mg	
H. K.	4,950	2,450	990	242	37 µg/ml	305.1 mg
	37	24	35	98	126 ml	61.0%
	183.2	58.8	34.7	23.7	4.7 mg	
Average	3,467	1,902	660	176	28.5 µg/ml	360.0 mg
	213.2	73.9	41.9	25.6	5.4 mg	72.0%

Table 14 Urinary excretions of cefotaxime 500 mg i. v. HPLC

Volunteers	1/2	1	2	4	6 hrs	Recovery
O. S.	1,494	938	346	56	14 µg/ml	224.1 mg
	78	62	94	240	250 ml	44.8%
	116.5	58.2	32.5	13.4	3.5 mg	
M. F.	1,634	1,247	367	127	9 µg/ml	249.0 mg
	89	41	90	138	227 ml	49.8%
	145.4	51.1	33.0	17.5	2.0 mg	
H. K.	3,827	1,803	1,063	157	15 µg/ml	239.4 mg
	37	24	35	98	126 ml	47.9%
	141.6	43.3	37.2	15.4	1.9 mg	
Average	2,318	1,239	592	113	12.7 µg/ml	237.5 mg
	134.5	50.9	34.2	15.4	1.9 mg	47.5%

Fig. 7 Urinary excretions of cefotaxime

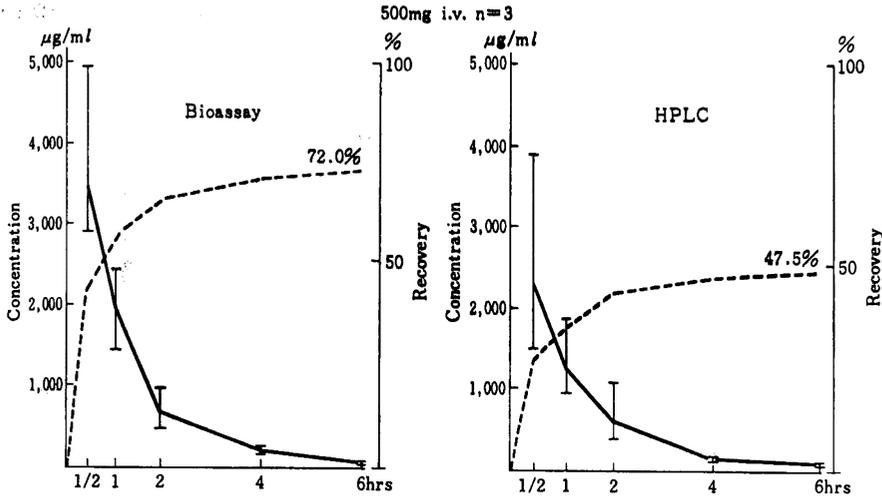


Table 15 Urinary excretions of desacetyl cefotaxime 500 mg i. v. HPLC

Volunteers	1/2	1	2	4	6 hrs	Recovery
O. S.	192.8	200.9	140.6	38.2	14.1 µg/ml	53.4 mg
	78	62	94	240	250 ml	10.7%
	15.0	12.5	13.2	9.2	3.5 mg	
M. F.	224.9	273.2	144.7	84.3	n. d. µg/ml	55.8 mg
	89	41	90	138	227 ml	11.2%
	20.0	11.2	13.0	11.6	— mg	
H. K.	562.4	554.3	739.2	251.0	52.2 µg/ml	91.2 mg
	37	24	35	98	126 ml	18.2%
	20.8	13.3	25.9	24.6	6.6 mg	
Average	326.7	342.8	341.5	124.5	22.1 µg/ml	66.8 mg
	18.6	12.3	17.4	15.1	3.4 mg	13.4%

n. d. : not detectable

Table 16 Pharmacokinetic parameters of cefotaxime 500mg i. v.

	K_{12} (hr ⁻¹)	K_{21} (hr ⁻¹)	K_{el} (hr ⁻¹)	$T_{1/2}(\alpha)$	$T_{1/2}(\beta)$	Vd (L)	t-max (hr)	C-max (µg/ml)
O. S.	2.47	2.06	2.57	0.17	0.81	5.87	1/12	85
M. F.	0.99	1.79	2.16	0.24	0.69	7.62	1/12	65.5
H. K.	0.64	1.67	1.66	0.29	0.71	7.27	1/12	68.7
Mean	1.24	1.85	2.19	0.23	0.74	6.92	1/12	72.1

溶媒系は EtOAc : EtOH : H₂O : HCOOH=60 : 25 : 15 : 1を用いた。

体内で代謝されることを確認できた(Fig. 9)。

2. 成績

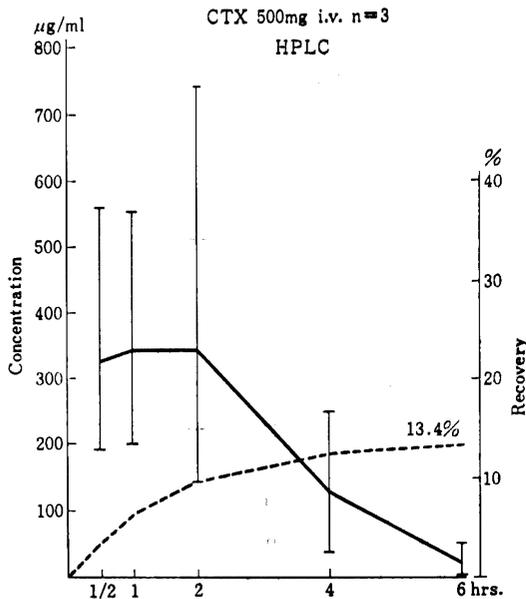
その結果、人尿3検体とも Rf 値 0.8 に Cefotaxime に一致する main spot とその下端 Rf 値 0.7 に desacetyl CTX に相当する spot を認めた。したがって本剤は生

VI. 臓器内濃度

1. 材料および方法

Sprague-Dawley 系, 雄, 成熟ラット, 生後4~5週齢, 体重 180~200 g を用い, 3匹一群として Cefotaxime 20 mg/kg 筋注しその臓器移行を検討した。Cefo-

Fig. 8 Urinary excretions of desacetyl cefotaxime



taxime 投与後, 1/4, 1/2, 1, 2 時間後に屠殺し, 断頭滴血後, 各臓器を剔出し, 生理的食塩液で洗滌後, pH 7.0 PBS を 2~3 倍量加え, ホモジナイズし, その遠沈上清を被検液として組織内濃度を paper disc 法にて測定した。

2. 成績

その結果, 血清, 筋注部, 腎, 肺, 心, 脾, 肝の順であった (Table 17, Fig. 10)。

VII. 臨床成績

1. 対象および方法

外科感染症 21 症例 24 疾患に本剤を使い臨床的検討を行った。疾患別内訳は, 虫垂穿孔性汎発性腹膜炎 6 例, 虫垂穿孔性限局性腹膜炎 2 例, 菌血症 2 例, 腎盂腎炎 2 例, 創感染 1 例, 乳腺皮下膿瘍 1 例, 睪丸炎 1 例, 肺膿瘍 1 例, 肺炎 1 例, 骨髄炎 1 例, 複雑性尿路感染と褥創感染を伴った症例 1 例, 創感染と肺炎を合併した症例 1 例および肺炎と尿路感染を合併した症例 1 例の計 21 症例 24 疾患である。年齢は 3 歳から 79 歳まで平均 40 歳である。性別は, 男性 17 例, 女性 4 例である。

1 回使用量は 500 mg 3 例, 1,000 mg 15 例, 2,000 mg 1 例, 1,000 mg と 2,000 mg の混合例 2 例である。使用回数は 3 日から最長 25 日, 平均 9.4 日である。総量は, 最低 3g から最高 54g である。

2. 成績

起炎菌は 21 例に菌検索を行い 15 例に菌を検出した。その種類は, *E. coli* 5 例, GNB 3 例, *P. aeruginosa*

Table 17 Tissue concentrations of cefotaxime 20 mg/kg i.m. SD rats n=3

Organs	1/4	1/2	1	2	hrs
Brain	0.38	nd	nd	nd	µg/g
Heart	1.12	0.75	nd	nd	µg/g
Liver	0.63	0.53	nd	nd	µg/g
Kidney	7.65	1.32	0.32	nd	µg/g
Lung	2.79	2.58	nd	nd	µg/g
Spleen	0.70	0.65	nd	nd	µg/g
Muscle	0.33	nd	nd	nd	µg/g
Muscle (inj)	13.5	1.98	0.32	nd	µg/g
Serum	14.7	10.7	3.4	0.35	µg/ml

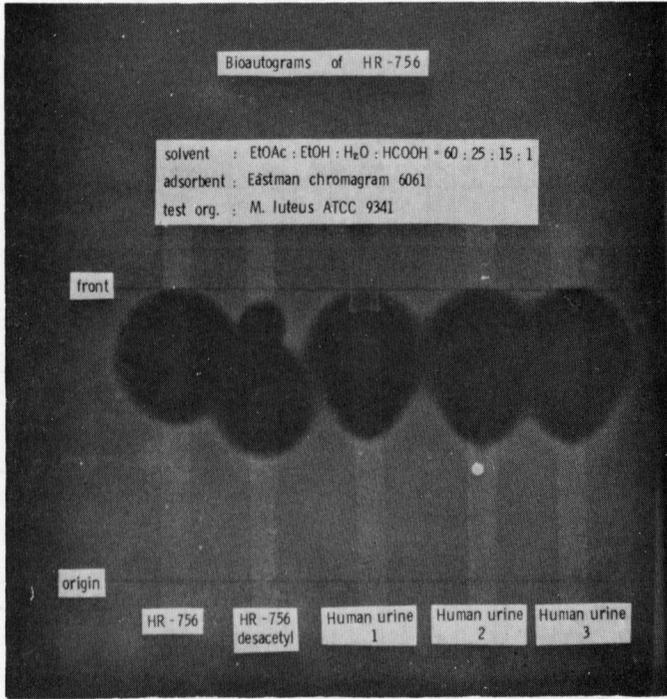
2 例, *Pseudomonas* sp. 2 例, *S. aureus* 1 例, *S. epidermidis* 1 例, *Serratia* 1 例, *E. coli* と *Pseudomonas* sp. の混合感染 1 例および検出不能 (no growth) 6 例である。臨床効果の判定は教室の判定基準によった。その結果, 21 例中著効 2 例, 有効 14 例, 無効 5 例で有効率 76.2% であった (Table 18)。

副作用に関しては血尿 1 例, GPT の上昇 1 例を認めた。他に 2 例 GOT, GPT の上昇を認めたが, うち 1 例 (case 7) は投与前より GOT, GPT の高かった症例であり, また他の 1 例 (case 19) は胆嚢摘出後の症例で case 7, 19 と同原疾患によるもので本剤によるものではないと思われる。その他自覚的, 他覚的ならびに臨床検査上異常は認められなかった (Table 19)。

VIII. 考察

Cefotaxime の抗菌スペクトルは CTM に類似しており, グラム陽性菌および, グラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有する。しかし *S. faecalis*, *S. viridans*, *P. vulgaris*, *P. morgonii* および *P. aeruginosa* に対しては適応は考えにくい¹³⁾。外科病巣の由来菌に対しては *S. aureus* では, CFX とほぼ同等であるが, 他のセファロsporin 系薬剤より劣る⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。*E. coli* に対しては大多数の株が 1.0 µg/ml 以下で阻止され, CTM と類似の分布を示し他のセファロsporin 系薬剤よりすぐれている。特に本剤に対する *E. coli* の成績では耐性株を認めていない¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。*K. pneumoniae* に対しても, *E. coli* 成績と同様である¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。*Enterobacter* sp. については, 感性株と耐性株の 2 峰性の分布を示したが, 他のセファロsporin 剤よりすぐれている¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。*S. marcescens* についても *Enterobacter* sp. と同様である¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。現在臨床使用上, *Enterobacter* sp. および *Serratia* sp. に対する薬剤の少ないこと

Fig. 9 Bioautograms of cefotaxime



Desacetyl cefotaxime (main metabolite, RU 628)

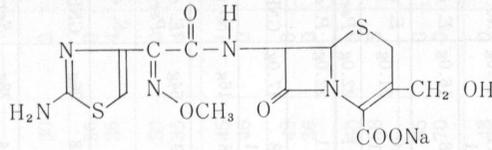


Fig. 10 Tissue concentrations of cefotaxime 20 mg/kg i. n. SD rats n=3

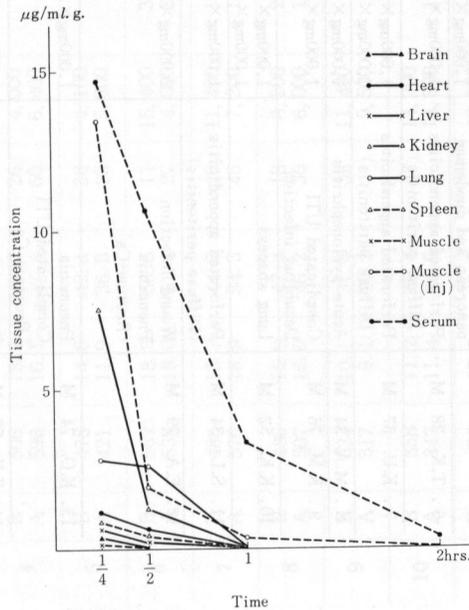


Table 18 Clinical response to cefotaxime

No.	Name	Age	Sex	Disease	Dosis/day	Duration	Total	Organism	Adj. therapy	Clinical efficacy	Bacteriological efficacy	Side effect
1.	H.W.	31	F	Subareolar breast abscess	500mg X 2 iv	3	3.0g	<i>E. coli</i>	Operation	Failure	→ <i>S. epidermidis</i>	None
2.	K.H.	23	F	Perforated appendicitis Localized peritonitis	1,000mg X 2 di 1,000mg X 1 di	5 1	11.0g	<i>Pseudomonas</i> sp.	Appendectomy and drainage	Effective	Disappeared	None
3.	S.K.	8	M	Perforated appendicitis Localized peritonitis	500mg X 2 iv	4	4.0g	GNB	Appendectomy	Effective	Disappeared	Hematuria
4.	N.Y.	3	M	Perforated appendicitis Douglas abscess	500mg X 1 iv 500mg X 2 iv	1 8	8.5g	<i>E. coli</i>	Appendectomy and drainage	Effective		None
5.	H.N.	17	M	Bacteremia Traumatic rupture of pancreas and duodenum	1,000mg X 2 iv 2,000mg X 2 iv 1,000mg X 1 iv	1 11 1	47.0g	No growth	None	Excellent		None
6.	T.K.	28	M	Perforated appendicitis (Diffuse peritonitis)	1,000mg X 2 iv	8	16.0g	<i>E. coli</i>	Appendectomy and drainage	Excellent	Disappeared	None
7.	K.U.	37	M	Perforated appendicitis (Diffuse peritonitis)	1,000mg X 2 iv 1,000mg X 1 iv	10 1	21.0g	<i>E. coli</i>	Drainage	Effective	→ <i>Pseudomonas</i> sp.	GOT 50→80→8*
8.	M.A.	34	M	Acute pyelonephritis	1,000mg X 2 iv	11	22.0g	<i>Pseudomonas</i> sp.	None	Effective	Disappeared	None
9.	K.M.	76	M	Complicated UTI Decubitus infection	1,000mg X 2 im	11	22.0g	<i>P. aeruginosa</i>	None	Failure		None
10.	K.K.	52	M	Lung abscess	1,000mg X 2 iv 1,000mg X 1 iv	8 1	17.0g	GNB	None	Failure	→ <i>P. aeruginosa</i>	None
11.	S.I.	34	M	Perforated appendicitis (Diffuse peritonitis)	1,000mg X 2 iv	8	16g	No growth	Appendectomy and drainage	Effective		None
12.	E.A.	79	M	Wound infection Pneumonia (Rectum-Ca)	2,000mg X 3 iv	9	54g	<i>E. coli</i> (Pus) <i>Pseudomonas</i> sp. (Pus) <i>S. epidermidis</i> (Sputum)	None	Effective	Disappeared	None
13.	K.O.	74	M	Pneumonia Complicated UTI (Prostate-Ca)	1,000mg X 2 iv	18	36g	GNB	Indwelling catheter	Failure		None
14.	K.K.	57	M	Bacteremia (After cholecystectomy)	1,000mg X 2 iv	14	28g	<i>Serratia</i>	Hyperalimination	Effective		None
15.	K.U.	28	M	Left-traumatic orchitis	1,000mg X 2 iv	7	14g	No growth	Incision	Effective		None
16.	M.U.	56	F	Acute pyelonephritis	2,000mg X 1 iv 1,000mg X 2 iv	1 2	6g	No growth	None	Effective		None
17.	I.M.	38	M	Wound infection	1,000mg X 2 iv	5	10g	<i>S. aureus</i>	None	Effective		None
18.	S.J.	34	M	Perforated appendicitis (Diffuse peritonitis)	1,000mg X 2 iv	8	16g	No growth	Appendectomy and drainage	Effective		GOT 59→14
19.	H.T.	31	M	Perforated appendicitis (Diffuse peritonitis)	1,000mg X 1 iv 1,000mg X 2 iv	1 8	17g	<i>E. coli</i> (Ascites)	Appendectomy and drainage	Failure	→ <i>P. aeruginosa</i> (Pus)	GPT 60→16 GPT 44→18→76
20.	S.U.	75	F	Pneumonia	1,000mg X 2 iv	7	14g	No growth	None	Effective		None
21.	M.H.	19	M	Acute Osteomyelitis	1,000mg X 2 iv	25	50g	<i>P. aeruginosa</i>	None	Effective		None

* Caused by underlying disease

Table 19-1 Laboratory findings before and after treatment

Case No.	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	Platelets ($\times 10^3$ /mm ³)	WBC (/mm ³)	WBC distribution (%)				S-GOT (K. U.)	S-GPT (K. U.)	Al-P (I. U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP			
						Stab.	Seg.	Eosino.	Baso.							Lym.	Mono.	
1	B	416	14.9	42.7	29	6,300	7	34	1	0	55	3				(-)		
	A	423	14.4	42.3	42	5,200	10	39	0	0	47	4						
2	B	478	13.3	40.6	29	7,500	8	73	0	0	19	0	16	10	3.4	13	1.0	4(+)
	A																	
3	B	448	13.1	38.6		17,500	6	82	0	0	11	1	26	10	8.0	14	0.4	
	A	525	14.6	41.5	39	6,100	4	31	3	2	58	2						
4	B	506	13.3	38.6	26	4,000	4	30	2	0	64	0				11	3.0	(±)
	A	596	16.1	47.4	60	6,400											0.4	
5	B	478	14.8	42.4	38	4,100	9	56	0	0	35	0	80	98	12.2	8	0.9	
	A	421	11.9	36.3	25	5,000	2	26	4	0	67	1	12	13	6.5			
6	B	567	18.3	56.6	11	15,400	32	50	0	0	17	1	26	27	5.6	12	0.9	(±)
	A	538	18.0	51.4	27	4,000	21	35	4	0	40	0						
7	B	486	15.7	44.5	29	11,400	16	45	1	0	33	5	50	92	4.5	13	0.8	6(+)
	A	576	18.9	54.3	46	7,200	14	46	0	0	36	4	8	12	4.4	10	1.0	
8	B	480	15.9	47.4	18	8,200	23	49	0	1	22	5	21	20	5.1	11	1.2	
	A	507	16.0	46.2	36	6,000	15	36	0	1	48	0	10	17	7.5	10	1.1	
9	B	334	10.1	31.4	33	11,400	7	60	3	0	27	26				9	0.8	3(+)
	A	317	9.1	29.2	60	9,500	6	58	5	1	3	4						
10	B	358	11.2	35.4	47	14,700	5	65	0	0	26	4	32	54	55	12	0.8	6(+)
	A	347	11.4	34.6	47	14,600	13	70	0	0	8	9	23	40	80			
11	B	498	15.5	46.5	46	10,700	14	48	0	0	37	1	59	60	6.5	10	1.3	
	A	464	14.6	44.7	46	10,200	13	32	4	0	47	4	62	52	6.5			
12	B	388	12.2	35.4	86	7,000	6	52	1	0	37	4	22	18	5.0	12	1.0	
	A	390	11.5	34.8	41	5,600	1	50	3	0	42	4	18	20	5.5	15	0.8	
13	B	396	13.0	38.1	28	11,500	32	62	0	0	6	0	16	8	12.0	2.0	0.6	
	A	315	9.7	31.0	26	7,800	8	49	5	0	37	1						
14	B	427	12.4	38.0	13.9	7,300	11	58	0	0	24	7	31	25	47.0	14	0.6	6(+)
	A	429	12.6	39.5	30.1	11,600	13	53	1	0	23	7	907*	753*	40.4	12	0.7	
15	B	574	18.7	55.6	36	8,900	7	54	8	0	31	0				12	0.8	(±)
	A	540	17.2	52.3	54	7,500	6	42	6	0	41	0						

Table 19-2

Case No.	RBC ($\times 10^4/mm^3$)	Hb. (g/dl)	Ht. (%)	Platelets ($\times 10^4/mm^3$)	WBC (/mm ³)	WBC distribution (%)				S-GOT (K.U.)	S-GPT (K.U.)	A-I-P (I.U.)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP
						Stab.	Seg.	Eosino.	Baso.						
16	B	453	14.1	41.7	15,700	12	79	0	0	6	3	5.6	17	2.4	
	A	446	13.8	41.3	5,200	5	70	0	1	24	0	4.5	12	1.8	
17	B	470	15.8	46	7,600	4	76	0	0	20	0	7.4	15.2	1.3	
	A	380	12.5	37	8,500	7	64	0	0	26	3	7.4			
18	B	498	15.5	46.5	10,700	14	48	0	0	37	1	6.5	10	1.3	
	A	505	15.7	45.7	10,800	7	47	9	0	33	4	4.5			
19	B	527	17.0	49.5	7,300	35	37	0	0	27	1	10	16	1.0	2(+)
	A	523	16.2	47.4	15,600	7	69	0	0	22	2	5.9	14	1.2	3(+)
20	B	363	11.3	33.3	5,200	11	46	0	1	41	1	4.0	24	1.4	2(+)
	A	350	11.4	34.6	5,000	3	55	0	1	38	1	4.2	13	0.9	(+)
21	B	515	15.0	43.9	9,400	14	75	0	1	9	1	7.0	14	1.4	(+)
	A	469	14.2	41.6	5,200	5	29	5	1	60	0	6.5	13	0.8	(-)

* Caused by cholecystectomy

B : Before A : After

より本剤は適応となるが、耐性株も少数ながら存在するため、使用上注意を要する。Proteus group に対しては、P. mirabilis には特にすぐれた成績であるが、P. morganii, P. vulgaris, P. rettgeri, P. inconstans などに対しては菌量の影響を受けるため、感受性検査により使用する必要があろう¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。

P. aeruginosa に対して適応は考えにくい¹⁵⁾。嫌気性菌については Bacteroides group の適応は考えにくい¹⁶⁾が、それ以外の菌種では適応は考えられる¹⁶⁾。

吸収、排泄に関しては Cefotaxime 500 mg 筋注の成績では CET, CFX より高い濃度を示すが⁶⁾¹⁷⁾、CER, CMZ, CXM, CEZ より劣る⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾¹⁷⁾。したがって投与ルートとしては 500 mg 以上の静注あるいは点滴静注ということになる。本剤は生体内で代謝され一部 desacetyl CTX となるが、代謝物自体も他のセファロスポリン系薬剤以上の抗菌力を有するため、投与される量を増量する必要はない。Pharmacokinetic parameter については特に問題はなく、T 1/2 に関しては、CET, CFX より長い、CEZ より短い⁶⁾¹⁰⁾¹⁷⁾。臓器内濃度に関しては、血清、腎、肺の順に高く分布しており、CEZ を除く他のセファロスポリン系薬剤と大差はない⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾¹⁷⁾。

胆汁中への移行については、血清中濃度の約 1/10 と考えられあまり良好の移行とは考えられない。代謝に関してはわれわれの人尿における薄層クロマトグラフィー bioautography による成績では Cefotaxime は生体内で一部代謝され desacetyl CTX となることを証明し、さらに人尿についての HPLC による検討で、6時間までに投与量の約 13.4% が代謝されて排泄することを確認した。

臨床使用に関しては、グラム陰性桿菌群では P. aeruginosa を除き幅広い適応が考えられるが、一方グラム陽性菌感染症に対しては CER, CET, CEZ などに一歩をゆずる。β-lactamase 抵抗性に関しては、CFX, CXM より安定な物質である¹¹⁾。しかし、抗菌力、β-lactamase に対する安定性、細菌に対する膜透過性、penicillin binding protein に対する態度、などと臨床効果とは必ずしも相関するとはいえない。

使用量に関しては中等症以上がその適応となり1日量 1.0~2.0g で十分な効果が期待できる。

文 献

- 1) 第 27 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウムⅢ Cefotaxime (HR 756). 1979
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968 年度制定, 1976 年改訂). Chemotherapy 23 (8) : 1~2, 1975
- 3) 岩本英男, 石山俊次：カップ法による検討。最新医学 27(2) : 287~292, 1972

- 4) 中山一誠：病巣由来黄色ブ菌の各種抗生剤感受性分布およびフェージ型別との関係について。日本医誌, 26(1) : 118, 1967
- 5) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 坂田育弘, 村田郁夫, 大橋満, 水足裕子：外科における Ceftezole の抗菌力, 吸収, 排泄, 臓器内分布, 代謝および臨床応用について。Chemotherapy 24 (4) : 1006~1017, 1976
- 6) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 村田郁夫, 大橋満, 水足裕子：Cefoxitin の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 26 (S-1) : 389~399, 1978
- 7) 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 秋枝洋三, 村田郁夫, 水足裕子, 石山俊次：新半合成セファロsporin系抗生物質, Cefuroxime の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 27 (S-6) : 471~481, 1979
- 8) 中山一誠, 岩井重富, 鷹取睦美, 大橋満, 村田郁夫, 水足裕子, 坂部孝, 石山俊次：新 Cephalosporin 系抗生物質 Cefamandole の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について。Chemotherapy 27 (S-5) : 370~380, 1979
- 9) ISHIYAMA, S. ; I. KAWAKAMI & I. NAKAYAMA : Laboratory and clinical results of cephaloridine in surgical infections. Postgrad. Med. 43 : 148~151, 1967
- 10) ISHIYAMA, S. ; I. NAKAYAMA, H. IWAMOTO, S. IWAI, M. OKUI & I. MATSUBARA : Absorption, tissue concentration and organ distribution of cefazolin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1969 : 467~480, 1970
- 11) FU, K. P. & H. C. NEU : Beta-lactamase stability of HR 756, a novel cephalosporin, compared to that of cefuroxime and cefoxitin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14(3) : 322~325, 1978
- 12) 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
- 13) WISE, R. ; T. ROLLASON, M. LOGAN, J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD : HR 756 a new highly active cephalosporin, comparison with cefazolin and carbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14(6) : 807~811, 1978
- 14) NEU, H. C. ; N. ASWAPOKEE, P. ASWAPOKEE & K. P. FU : HR 756 a new cephalosporin active against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents & Chemoth. 15 (2) : 273~281, 1979
- 15) 中山一誠, 岩井重富, 鷹取睦美, 大橋満, 村田郁夫, 秋枝洋三, 水足裕子, 石山俊次：新セファロsporin系抗生物質 Cefsulodin (SCE-129) の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および臨床応用。Chemotherapy 27 (S-2) : 240~252, 1979
- 16) DRASER, 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. Chemoth. 4 : 445~450, 1978
- 17) NAKAYAMA, I. ; H. IWAMOTO, S. IWAI, H. MIZUASHI & S. ISHIYAMA : Comparative study of CS-1170 and cefoxitin : Absorption, distribution and metabolism. Current Chemotherapy. Proceeding of the 10th International Congress of Chemotherapy 1978 : 851~852

STUDIES ON CEFOTAXIME IN SURGERY :
ANTIBACTERIAL ACTIVITY, ABSORPTION, EXCRETION,
METABOLISM, TISSUE DISTRIBUTION AND CLINICAL USE

ISSEI NAKAYAMA, YOZO AKIEDA, HIROSHI KAWAMURA, HIROSHI KAWAGUCHI,
HIROKO MIZUASHI, KEIKO SAKAO, AKIKO NISHIMOTO,
and SHUNJI ISHIYAMA

The Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

Laboratory and clinical studies were performed on cefotaxime (CTX) and the following results were obtained :

1) Antibacterial activities against clinical isolates

The antibacterial spectrum of CTX is superior to that of cefazolin. CTX's antibacterial activity against clinically isolated *S. aureus* was inferior to that of other cephalosporins tested, but the sensitivity distributions obtained with CTX for *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp. and *S. marcescens* indicated superior activities.

2) Serum and urinary levels

Following a 500 mg i. v. injection, CTX serum and urinary levels were determined in 3 healthy volunteers by the both cup and disc methods of bioassay, using *M. luteus* ATCC 9341 as the assay strain. High pressure liquid chromatography (HPLC) was also employed in measurement. In the serum, the peak level was observed 5 minutes after injection, averaging 54.7 $\mu\text{g/ml}$ in bioassay and 84 $\mu\text{g/ml}$ in HPLC. In the urine, the peak level was observed 30 minutes after injection, averaging 3,467 $\mu\text{g/ml}$ in bioassay and 2,318 $\mu\text{g/ml}$ in HPLC. The urinary recovery rate for up to 6 hours after injection, averaged 72% in bioassay and 47.5% in HPLC.

3) Pharmacokinetic parameters

Pharmacokinetic parameters were calculated from CTX serum levels determined by bioassay, using a two compartment open model method. They were as follows : K_{12} (hr^{-1})=1.24, K_{21} (hr^{-1})=1.85, K_{el} (hr^{-1})=2.19, $T_{1/2}(\alpha)$ =0.23 hr, $T_{1/2}(\beta)$ =0.74 hr, V_d (L)=6.92, $t_{\text{-max}}$ (hr)=1/12 hr and C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)=72.1

4) Tissue distribution

Following i. m. injection of 20 mg/kg, CTX tissue distribution was determined in Sprague-Dawley rats. The highest concentration was found in the serum, followed by the muscle (injection site), kidney, lung, heart, spleen and liver respectively.

5) Metabolism

The *in vivo* metabolism of CTX was investigated in human urine through thin-layer chromatography and bioautography. The results proved that CTX is partially metabolized into a desacetyl form *in vivo*.

6) Clinical results

Out of 21 patients administered CTX for surgical infections, the results were excellent in 2 cases, good in 14 cases, and poor in 5 cases, for an overall effective rate of 76.2%. Although 1 case each of hematuria and GPT elevation were observed respectively. No severe adverse reactions were observed.