

外科領域における Cefotaxime の臨床使用成績

酒井 克治・藤本 幹夫・上田 隆美

大阪市立大学医学部第2外科

政田 明德・川 嶋 正好

城東中央病院外科

川 畑 徳 幸

芦原病院外科

沢 田 晃

大阪市立桃山市民病院外科

土 居 進

大阪市立北市民病院外科

佐々木 武也・前田 貞邦

藤井寺市立道明寺病院外科

新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質である Cefotaxime の基礎的・臨床的效果を検討した。健康成人3名に1g および2g 点滴静注による血清中濃度、尿中排泄量を測定した。初回および第2回目1g 点滴終了時の血清中濃度はおのおの、平均 44.7 μg/ml, 45.7 μg/ml であった。同様に2g 点滴静注終了時ではおのおの 58.0 μg/ml, 52.0 μg/ml であった。尿中排泄については1g 点滴静注の場合、投与後8時間内に投与量の約70~80% が排泄され、2g 点滴静注の場合には約52~60% が尿中に排泄された。

肝門部胆管癌で PTCD 実施中の症例に本剤1g を1時間かけて点滴静注した場合の胆汁中濃度は投与開始後3時間後にピークがあらわれ、150 μg/ml に達した。

表在性感染症3例、腹膜炎5例、肛門周囲膿瘍1例、術後肺炎支炎3例、胆道感染症9例、術後創感染3例、術後膿胸1例、敗血症疑2例の計27例に本剤の1~2g を1日2回、3~33日間点滴静注した。臨床効果は著効9例、有効12例、やや有効2例、無効3例、判定不能1例であった。本剤によると思われる副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

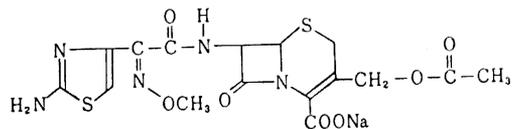
Cefotaxime (HR 756, CTX) はドイツ・ヘキスト社とフランス・ルセル社との共同で開発された新しいセファロスポリン系抗生物質で、Fig. 1 のような構造式をもっており、他のセファロスポリン剤に比べてグラム陰性菌に対する抗菌力が優れており、とくに Gentamicin あるいは Carbenicillin 耐性の緑膿菌に対しても有効性を示唆する抗菌力を持っている¹⁾²⁾。われわれは本剤を外科領域の感染症に試用したのでその結果を報告する。

I. 吸収および排泄

1. 対象および方法

健康な成人男子 volunteers 3例を対象とし、本剤を1回1g あるいは2g ずつ、8時間毎に2回連続、それぞれ1時間かけて点滴静注し、その血清中濃度および尿中排泄量を測定した。また臨床例で胆汁中濃度を検討した。

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime



bioassay には薄層平板カップ法を行い、検定用菌としては高濃度用には、*B. subtilis* ATCC 6633 を、低濃度用には、*M. luteus* ATCC 9341 株を用いた。また working standard の希釈には、血清の standard として Moni-trol I を、尿、胆汁のそれには、pH 7.2 phosphate buffer を用いた。

2. 成績

1) 血清中濃度

CTX 1g 投与後の血清中濃度は、Table 1 のとおり点滴終了時平均 44.7 μg/ml であり、その後漸減して8

Table 1 Serum levels of cefotaxime following 1-hour D. I. of 1 g dissolved in 300 ml 5% glucose, given twice to 3 healthy male volunteers every 8 hours

Name	Age (yr.)	Body weight (kg)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)														
			0.5	1	2	4	6	8	9	10	12	14	16	18	24 hrs		
K. F.	38	55	70.0	51.0	16.0	3.3	1.6	0.46	52.0	16.0	5.2	1.5	0.4	0	0		
K. M.	41	60	64.0	51.0	13.0	2.2	1.25	0.44	49.0	16.0	5.8	1.5	0.5	0.12	0		
Y. W.	27	68	32.0	32.0	7.0	1.25	0.41	0.1	36.0	9.5	1.6	0.5	0	0	0		
Average			55.3	44.7	12.0	2.25	1.1	0.33	45.7	13.8	4.2	1.2	0.3	0.04	0		
\pm S. E. ($\mu\text{g/ml}$)			± 9.6	± 5.2	± 2.2	± 0.5	± 0.3	± 0.1	± 4.0	± 1.8	± 1.1	± 0.3	± 0.1	± 0.03	± 0		

Table 2 Serum levels of cefotaxime following 1-hour D. I. of 2 g dissolved in 300 ml 5% glucose, given twice to 3 healthy male volunteers every 8 hours

Name	Age (yr.)	Body weight (kg)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)														
			0.5	1	2	4	6	8	8.5	9	10	12	14	16	18	24 hrs	
K. F.	38	55	68.0	68.0	24.0	13.0	2.3	0.7	68.0	60.0	23.0	1.7	0.4	0.2	0.1	0	
K. M.	41	60	64.0	70.0	23.0	10.0	3.3	0.9	68.0	68.0	23.0	14.5	0.2	0.2	0.1	0	
Y. W.	27	68	33.0	36.0	36.0	0.9	0.7	0.2	32.0	28.0	28.0	1.7	0.2	0.1	0.1	0	
Average			55.0	58.0	27.7	8.0	2.1	0.6	56.0	52.0	24.7	6.0	0.3	0.2	0.1	0	
\pm S. E. ($\mu\text{g/ml}$)			± 9.0	± 9.0	± 3.4	± 3.0	± 0.4	± 0.2	± 9.8	± 10.0	± 1.4	± 3.5	± 0.05	± 0.03	± 0.0	± 0	

Table 3 Urinary excretion of cefotaxime following 1-hour D. I. of 1 g dissolved in 300 ml 5% glucose, given twice to 3 healthy male volunteers every 8 hours

Volunteers			Urinary excretion (mg)									
Name	Age (Yr.)	Body weight (kg)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	12~14	14~16	16~18	18~24 hrs
K. F.	38	55	663	90.8	24.8	34.3	481	94.0	28.5	40.7	14.5	0
K. M.	41	60	645	157.5	38.4	87.0	560	106.6	42.0	33.8	25.5	0
Y. W.	27	68	529	54.0	32.4	27.6	567	84.0	24.0	29.0	12.1	0
Average			612.3	100.8	31.9	49.6	536.0	94.9	31.5	34.5	17.4	0
± S. E.			± 34.3	± 24.7	± 3.2	± 15.3	± 22.5	± 5.3	± 4.4	± 2.8	± 3.4	
(% of dose)			(61.2)	(10.1)	(3.2)	(5.0)	(53.6)	(9.5)	(3.2)	(3.5)	(1.7)	
Cumulative excretion and excretion rate (% of dose)			612.3 (61.2)	713.1 (71.3)	745.0 (74.5)	794.6 (79.5)	536.0 (53.6)	630.9 (63.1)	662.4 (66.2)	696.9 (69.7)	714.3 (71.4)	714.3 (71.4)

Table 4 Urinary excretion of cefotaxime following 1-hour D. I. of 2 g dissolved in 300 ml 5% glucose, given twice to 3 healthy male volunteers every 8 hours

Volunteers			Urinary excretion (mg)									
Name	Age (Yr.)	Body weight (kg)	0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	12~14	14~16	16~18	18~24 hrs
K. F.	38	55	775.5	197	27.8	15.6	637.5	119	5.7	2.2	0	0
K. M.	41	60	780	345	67.2	20.8	840	84	13.5	2.8	1.0	0
Y. W.	27	63	800	207	374	8.2	675	910	4.4	1.4	0.5	0
Average			785.2	249.7	156.3	14.9	717.5	371.0	7.9	2.1	0.5	0
± S. E.			± 6.1	± 39.0	± 89.3	± 3.0	± 50.8	± 220.2	± 2.3	± 3.3	± 0.2	
(% of dose)			(78.5)	(25.0)	(15.6)	(1.5)	(71.8)	(37.1)	(0.8)	(0.2)	(0.05)	
Cumulative excretion and excretion rate (% of dose)			785.2 (39.3)	1,034.9 (51.8)	1,191.2 (59.6)	1,206.1 (60.3)	717.5 (35.9)	1,088.5 (54.4)	1,096.4 (54.8)	1,098.5 (54.9)	1,099 (55.0)	1,099 (55.0)

Table 5-1 Clinical effects of cefotaxime

Cases No.	Age (yrs)	Sex	Infection	Underlying disease	Isolated organisms (MIC, µg/ml)	Dosage schedule			Clinical course	Evaluation	Side effect
						Daily dose	Duration (Days)	Total dosage (g)			
1	41	M	Infected stab wound of right thigh and knee		GNR	1 g × 2	11	22	Infectious signs and symptoms disappeared on the 4th day	Good	None
2	28	M	Infected wound of right thigh	Hepatitis after exchange transfusions	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacter</i> sp.	2 g × 2	7	28	Afebrile on the 4th day	Good	GOT. 45→109 GPT. 38→71
3	72	F	Infected decubitus in sacral region	After cerebral bleeding	<i>E. coli</i>	2 g × 2	10	40	<i>E. coli</i> not eradicated	Poor	None
4	37	M	Peritonitis due to perforated appendicitis		<i>E. coli</i>	2 g × 2	10	40		Good	None
5	38	M	Peritonitis due to perforated appendicitis		<i>E. coli</i>	2 g × 2	8	32	Organisms disappeared by the 4th day	Excellent	None
6	35	M	Peritonitis due to perforated appendicitis		<i>E. coli</i>	2 g × 2	7	28	Organisms disappeared by the 5th day	Excellent	None
7	70	F	Peritonitis	Perforated gastric ulcer	<i>P. vulgaris</i>	2 g × 2	11	44	Organisms disappeared by the 6th day. Clinical signs and symptoms disappeared on the 2nd day	Good	None
8	45	F	Peritonitis	Acute pancreatitis	<i>K. aerogenes</i>	2 g × 2	10	40	Organisms disappeared	Good	None
9	61	M	Perianal abscess	Liver cirrhosis	<i>K. aerogenes</i> <i>P. Morganii</i>	1 g × 1 1 g × 2	1 6	13	Spontaneous rupture of the abscess	Good	None

Table 5-2

Cases No.	Age (yrs)	Sex	Infection	Underlying disease	Isolated organisms (MIC, µg/ml)	Dosage schedule			Clinical course	Evaluation	Side effect
						Daily dose	Duration (Days)	Total dosage (g)			
10	61	M	Pyothorax after esophagectomy	Esophageal cancer	<i>Klebsiella</i> sp. <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	2 g × 2	7	28	Organisms not eradicated, fever continued with positive culture	Poor	None
11	17	M	Pneumonia after thoracotomy	Spontaneous pneumothorax		2 g × 2	7	28	On the 3rd day, cough and sputa reduced, and on the 4th day became afebrile	Good	None
12	56	F	Pneumonia after radical mastectomy	Breast cancer		1 g × 2 2 g × 2	3 5	26	Fever continued	Poor	None
13	42	M	Bronchitis after esophagectomy	Esophageal cancer		1 g × 2	12	24	On the 10th day became afebrile	Fair	None
14	62	F	Postoperative cholangitis	Gallstone in common and hepatic bile duct	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> sp.	1 g × 2	10	20	<i>E. coli</i> not eradicated <i>Klebsiella</i> disappeared by the 7th day	Good	None
15	75	M	Postoperative cholangitis	Gallstone in common bile duct		2 g × 2	12	48	Became afebrile on the 11th day	Fair	GOT 43→107 GPT 17→39
16	53	F	Postoperative cholangitis	Cholelithiasis		2 g × 2	6	24	Became afebrile and chill disappeared on the 3rd day	Excellent	None
17	51	M	Cholangitis	Cancer of the common hepatic duct	<i>Serratia</i> sp. GPC	1 g × 2	10	20	On the 2nd day bile became clear Became afebrile on the 5th day	Good	None
18	68	F	Cholangitis	Cancer of the common hepatic duct	<i>Alcaligenes</i> sp. <i>P. cepacia</i>	2 g × 2	8	32	Became afebrile on the 5th day	Good	GOT. 53→81

Table 5-3

Cases No.	Age (yrs)	Sex	Infection	Underlying disease	Isolated organisms (MIC, µg/ml)	Dosage schedule			Clinical course	Evaluation	Side effect
						Daily dose	Duration (Days)	Total dosage (g)			
19	55	M	Cholecystitis	Cholelithiasis		2 g × 2	12	48	On the 4th day became afebrile and abdominal symptoms reduced	Excellent	None
20	51	M	Cholecystitis			1 g × 2 1 g × 1	2 1	5	On the 3rd day became afebrile and abdominal symptoms reduced	Excellent	None
21	45	M	Cholecystitis	Cholelithiasis		1 g × 2	5	10	On the 3rd day became afebrile and abdominal symptoms reduced	Excellent	None
22	71	M	Cholecystitis	Cholelithiasis		1 g × 2	10	20	On the 2nd day became afebrile On the 3rd day abdominal symptoms reduced	Excellent	None
23	66	F	Infected external biliary fistula	Gallstone in common bile duct	<i>E. coli</i> <i>Candida</i> sp. <i>Citrobacter</i> sp.	1 g × 2 1 g × 1	32 1	65	By the 5th day organisms reduced, redness disappeared	Good	None
24	12	F	Abscess in abdominal wall after appendectomy and tube drainage	Peritonitis due to perforative appendicitis	<i>E. coli</i> <i>S. epidermidis</i>	2 g × 2	5	20	Organisms disappeared	Excellent	None
25	67	F	Infected fistula of the abdominal wall	Gallstone in hepatic bile duct	<i>E. coli</i>	2 g × 2	10	40	Organisms disappeared after fistrectomy and became afebrile on the 6th day	Unknown	None
26	72	F	Suspected sepsis	Hepatoma		2 g × 2	8	32	Became afebrile on the 3rd day	Excellent	None
27	59	M	Suspected sepsis	Cancer of the gallbladder		1 g × 2 2 g × 2	3 6	30	Became afebrile on the 6th day	Good	None

時間後平均 0.33 $\mu\text{g/ml}$ となった。第 2 回点滴終了時の血清中濃度は、平均 45.7 $\mu\text{g/ml}$ と第 1 回点滴終了時の濃度とよく一致した値を示し、以後漸減して第 2 回目の点滴開始後 16 時間で全例測定不能となった。続いて、本剤 2g ずつを 8 時間毎に連続点滴静注した後の血清中濃度は Table 2 のとおり、点滴終了直後の平均値は第 1 回点滴時 58.0 $\mu\text{g/ml}$ 、第 2 回目は 52.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し 1g 投与のときと同じく第 2 回目点滴開始後 16 時間で全例測定不能となった。

2) 尿中排泄

上記 volunteers について尿中排泄量を測定した。1g 投与後の尿中排泄量 Table 3 に、2g 投与後のものは Table 4 に示した。1g 点滴の場合投与後 8 時間以内に投与量の約 70~80% が尿中に排泄され、2g 点滴の場合では投与量の約 55~60% が尿中に排泄された。

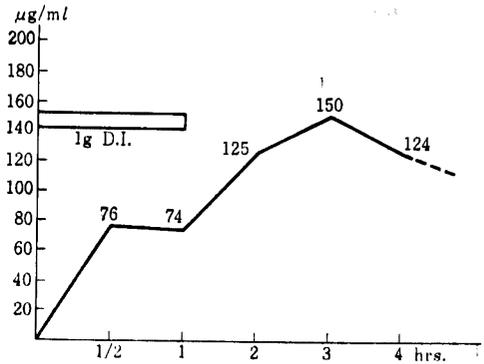
3) 胆汁中濃度

肝門部胆管癌で PTCO 実施中の症例 (Case 17) に本剤 1g を 1 時間かけて点滴したときの胆汁中濃度を、Fig. 2 に示した。すなわち、投与開始後 3 時間後にピークがあらわれ、150 $\mu\text{g/ml}$ に達し、その後漸減した。この値は volunteers で測定された最高血中濃度値の約 3 倍に相当する。

II. 臨床成績

CTX を投与された外科領域の感染症は 27 例 (Table 5) で、そのうちわけは表在性感染症 3 例、腹膜炎 5 例、肛門周囲膿瘍 1 例、術後肺気管支炎 3 例、胆道感染症 9 例、術後創感染 3 例、術後膿胸 1 例、敗血症疑 2 例である。これらの症例に対して、本剤を 1 回 1~2g、1 日 2 回点滴静注した。投与期間は 3~33 日、投与総量は 5~65g であった。その結果、表在性感染症 3 例中有効 2

Fig. 2 Bile levels of cefotaxime following 1g intravenous drip infusion



例、無効 1 例、腹膜炎 5 例中著効 2 例、有効 3 例、肛門周囲膿瘍の 1 例は有効、術後肺・気管支炎 3 例中有効、やや有効、無効各 1 例、胆道感染 9 例中著効 5 例、有効 3 例、やや有効 1 例、術後創感染 3 例中著効 1 例、有効 1 例、判定不能 1 例、術後膿胸の 1 例は無効、敗血症疑 2 例中著効 1 例、有効 1 例の結果をえた。なお、臨床効果の判定は Table 6 の基準に従って実施した。また、これらをまとめると、Table 7 のとおり 27 例中著効 9 例、有効 12 例、やや有効 2 例、無効 3 例、判定不能 1 例となり、著効と有効を合わせた有効率は判定不能の 1 例を除くと 26 例中 21 例、80.8% である。

これらの症例のうち 16 症例から 25 株の細菌が分離されたが、本剤の投与により、6 例で菌が陰性化した。そのうちわけは *E. coli* 単独感染 3 例、*E. coli* と *S. epidermidis* との混合感染 1 例、*K. aerogenes* 単独感染 1 例、*P. vulgaris* 単独感染 1 例などであった。

Table 6 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infectious diseases in the field of surgery

Excellent	The principal symptoms and signs disappear completely within 5 days after onset of the treatment.
Good	More than half of the symptoms and signs disappear within 7 days after onset of the treatment.
Fair	Any one of the symptoms and signs disappear within 14 days after onset of the treatment.
Poor	Either none of the symptoms and signs disappear or their aggravation is observed after 14 days.

Table 7 Clinical efficacy of cefotaxime for infections in the field of surgery

Infections	Number of cases	Clinical responses				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
Infections of superficial soft tissues	3		2		1	
Peritonitis	5	2	3			
Perianal abscess	1		1			
Pneumonia, bronchitis (postoperation)	3		1	1	1	
Infections of biliary tract	9	5	3	1		
Infections of postoperative wounds	3	1	1			1
Pyothorax (postoperation)	1				1	
Sepsis (suspicious)	2	1	1			
Total	27	9	12	2	3	1
		77.8%				

Fig. 3 Changes in RBC, WBC counts and Hb value during cefotaxime administration

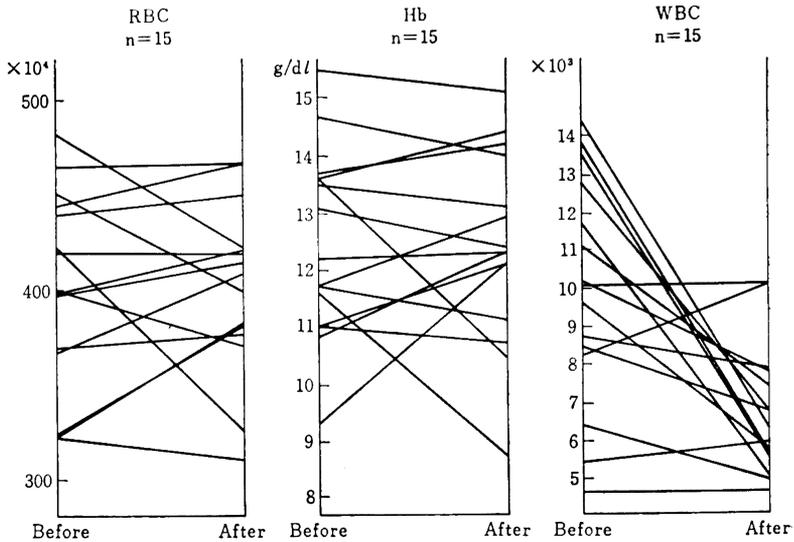
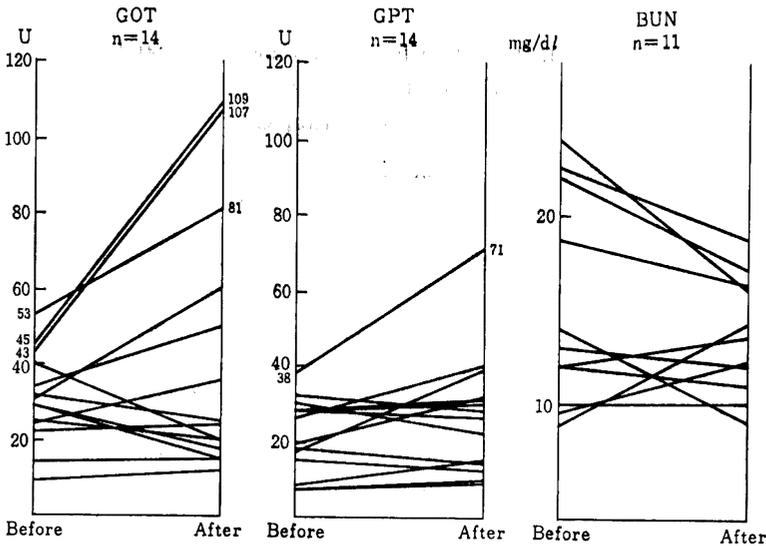


Fig. 4 Changes in GOT, GPT and BUN during cefotaxime administration



III. 副作用

本剤投与により悪心、嘔吐、下痢などの消化器系あるいはアレルギー性の副作用などを呈したものは1例もなかった。本剤投与にさいして実施された血液像、肝、腎機能、尿などの検査成績 (Fig. 3, 4) の中で、本剤投与後に GOT, GPT の上昇を示した症例が3例 (case 2, 15, 18) あった。しかし、これらの症例は基礎疾患にそれぞれ、肝炎または肝機能障害をともなった症例であったので、本剤による副作用とは考えられなかった。その他に臨床検査値の異常は認められなかった。

IV. 考察

CTX は広範な抗菌スペクトルを有し、かつ殺菌的作用をもっているが、本剤のグラム陰性菌に対する抗菌力は既存のセファロスポリン系抗生物質の中では最も強いものの一つとされている。また、Cefazolin 耐性菌に対しても本剤は優れた抗菌力をもつといわれている³⁾。したがって、重症外科的感染症には期待される薬剤の1つであり、本剤の有効性はわれわれの治療成績で明らかとなった。ことに、肝・胆道感染症のなかには、化学療法

に抵抗するものが多いなかで、われわれの治療成績では胆道感染症9例のうち、著効あるいは有効の成績をおさめたものが8例あり、1例にのみ、やや有効であって、無効例はまったくなかった。このことは、本剤の高い胆汁内移行が、本剤の胆道感染症に対する有効性を高揚したと思われる。また、本剤は胆道感染症のみならず、外科的感染症に有効な新抗生物質であると考えられる。なお本剤による副作用はまったくみられなかった。

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) CHABBERT, Y. A. & A. J. LUTZ; HR 756, the *syn*-isomer of a new methoxyimino cephalosporin with unusual antibacterial activity. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 14, 749~754, 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 & Chemother.* 14, 322~326, 1978

CLINICAL STUDIES OF CEFOTAXIME IN THE FIELD OF SURGERY

KATSUJI SAKAI, MIKIO FUJIMOTO and TAKAMI UEDA

The Second Department of Surgery, Osaka City University
Medical School Hospital

AKINORI MASADA and MASAYOSHI KAWASHIMA

Department of Surgery, Jotochuo Hospital

NORIYUKI KAWABATA

Department of Surgery, Ashihara Hospital

AKIRA SAWADA

Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

SUSUMU DOI

Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

TAKEYA SASAKI and SADAKUNI MAEDA

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

Cefotaxime, a new antibiotic derived from cephalosporin C, was given to 27 patients with various surgical infections with results that were excellent in 9 cases, good in 12, fair in 2, poor in 3, and unknown in 1 case. Its effectiveness rate was 80.8%. No serious side effects were observed.

Serum and bile levels of cefotaxime and its urinary excretion were investigated in 3 healthy volunteers and 1 patient, using the thin layer cup assay method.

Following a one-hour drip infusion of either 1.0 or 2.0g of cefotaxime, serum concentration reached its peak value at the end of the infusion. The mean cumulative urinary recovery was 60.3% (2.0g, d.i.) and 79.5% (1.0g, d.i.). The peak biliary concentration was 150 $\mu\text{g}/\text{ml}$, occurring 3 hours after drip infusion.

The authors' assessment of this drug is that it is an effective chemotherapeutic agent for various surgical infections.