

## Cefotaxime の基礎的・臨床的検討

塚本 泰司・西尾 彰・酒井 茂

生 垣 舜二・熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科学教室

江夏 朝松・寺田 雅生

王子総合病院泌尿器科

Cefotaxime について基礎的ならびに臨床的検討を行い以下の結論を得た。

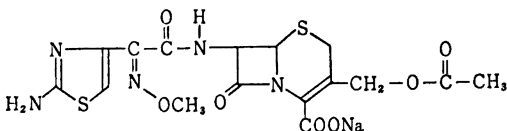
1) 抗菌力: *E. coli* では  $10^8$  cells/ml で 52% (13株/25株) が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  に分布し, 残り 12 株もすべて  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下の分布であった。 $10^6$  cells/ml では 96% (24株/25株) が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下に分布した。*Proteus spp.* では  $10^8$  cells/ml で 48% (12株/25株) が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下に, 32% (8株/25株) が  $0.78 \mu\text{g/ml} \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に分布した。 $10^6$  cells/ml では 72% (18株/25株) が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下に分布し, 残り 7 株中 5 株は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下であった。*K. pneumoniae* では  $10^8$  cells/ml で  $0.39 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.56 \mu\text{g/ml}$ ,  $100 \mu\text{g/ml}$  に peak を持つ 3 峰性の pattern を認めた。 $10^6$  cells/ml でもほぼ同様の pattern を認めた。*S. marcescens* では  $10^8$  cells/ml で 28% (7株/25株) は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  に分布し, 残りは  $0.78 \sim 200 \mu\text{g/ml}$  に広く分布した。 $10^6$  cells/ml でもほぼ同様の傾向であったが,  $10^8$  cells/ml よりも数段階良い結果であった。*P. aeruginosa* では  $10^8$  cells/ml で 88% (22株/25株) が  $25 \mu\text{g/ml} \sim 100 \mu\text{g/ml}$  に, また  $10^6$  cells/ml では 80% (20株/25株) が  $25 \mu\text{g/ml} \sim 50 \mu\text{g/ml}$  に分布した。*Enterobacter spp.* では  $10^8$  cells/ml で  $0.39 \mu\text{g/ml} \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  と  $50 \mu\text{g/ml} \sim 400 \mu\text{g/ml}$  とに広く分布し,  $10^6$  cells/ml では  $0.39 \mu\text{g/ml} \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  と  $6.25 \mu\text{g/ml} \sim 100 \mu\text{g/ml}$  への分布が認められた。

T-1551, Cefamandole, Cefazolin, Cephalexin との比較では, *E. coli*, *Proteus spp.*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Enterobacter spp.* において Cefotaxime が, 他の 4 剤より優れた抗菌力を有している結果を得た。*P. aeruginosa* では, Cefotaxime の抗菌力は T-1551 と同程度であり, これは Cefamandole, Cefazolin, Cephalexin のそれを上まわっていた。

2) 臨床的検討: 慢性複雑性尿路感染症 18 例, 肺炎 1 例に投与した。前者では着効 1 例, 有効 9 例, 無効 5 例, (除外 3 例) で有効率は 67% であった。肺炎症例では臨床的にやや有効と判定された。副作用は 19 例中 1 例にのみ全身痒痒感が認められた。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は, ドイツヘキスト社, フランスセル社の共同開発による, 新しい合成 cephalosporin 系抗生剤である。Cefotaxime の特徴は, 従来の cephalosporin 系抗生剤よりも 1) 抗菌力, 2) 抗菌スペクトラム, 3)  $\beta$ -lactamase に対する安定性などの点で優れていることにある。

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime



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

今回, われわれは本薬剤の抗菌力と臨床効果について検討を加えたので報告する。

## I. 抗 菌 力

## 1. 対象および方法

尿路感染症を有する患者尿より分離した当教室保存株に対する抗菌力を測定した。測定に供した菌種および菌株数は, *E. coli* 25 株, *Proteus spp.* 25 株, *K. pneumoniae* 25 株, *S. marcescens* 25 株, *P. aeruginosa* 25 株, *Enterobacter spp.* 25 株であった。最小発育阻止濃度(以下 MIC と略す)は, 化学療法学会標準法<sup>1)</sup>に従って測定した。なお同時に Cephalexin (以下 CEX), Cefazolin (以下 CEZ), Cefamandole (以下 CMD), および T-1551 に対する MIC を測定し比較検討した。

## 2. 結 果

*E. coli* では Fig. 2 に示すように  $10^8$  cells/ml の場合, 13 株(52%)が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下に分布し,  $1.56 \mu\text{g/ml}$ ,  $3.13 \mu\text{g/ml}$ ,  $6.25 \mu\text{g/ml}$  にもそれぞれ 6 株(24%), 3 株

Fig. 2 Antibacterial activity against clinically isolated *E. coli* 25 strains

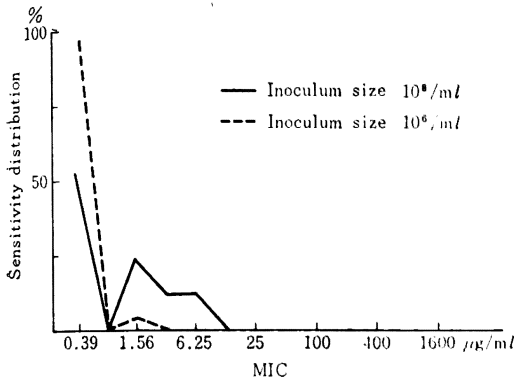


Fig. 3 Antibacterial activity against clinically isolated *Proteus spp.* 25 strains

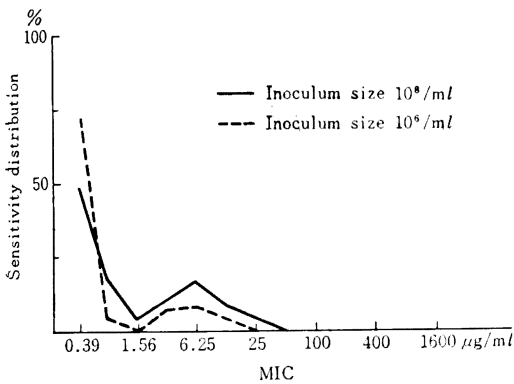
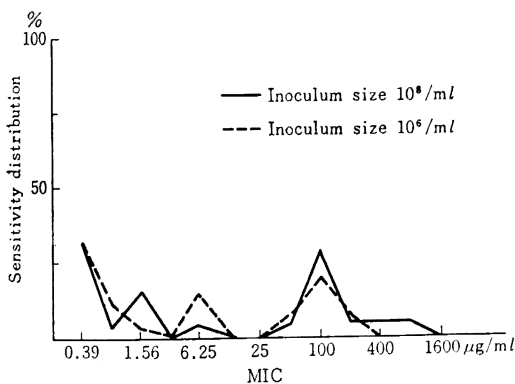


Fig. 4 Antibacterial activity against clinically isolated *K. pneumoniae* 25 strains



(12%), 3株 (12%) と分布したが、その割合は低かった。10<sup>6</sup> cells/ml では 0.39 µg/ml 以下に24株 (96%) が分布し1株 (4%) のみが 1.56 µg/ml に認められた。

*Proteus spp.* では、10<sup>8</sup> cells/ml の場合は 0.39 µg/ml 以下に 12 株 (48%) が分布し、0.78 µg/ml、6.25

Fig. 5 Antibacterial activity against clinically isolated *S. marcescens* 25 strains

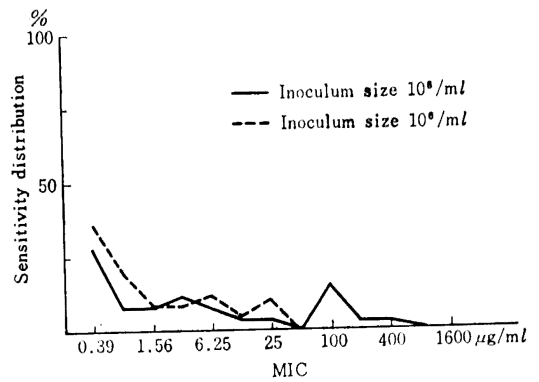


Fig. 6 Antibacterial activity against clinically isolated *P. aeruginosa* 25 strains

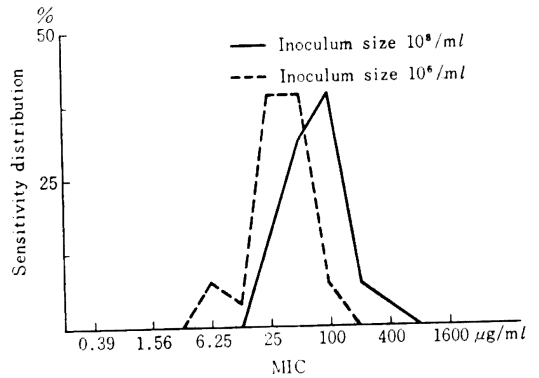
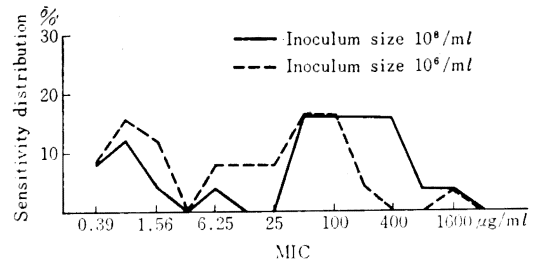


Fig. 7 Antibacterial activity against clinically isolated *Enterobacter spp.* 25 strains



µg/ml にもそれぞれ4株 (16%) が認められた。いっぽう、10<sup>6</sup> cells/ml では 18 株 (72%) が 0.39 µg/ml 以下に分布した。3.13 µg/ml、12.5 µg/ml にもそれぞれ2株 (8%), 3株 (12%) の分布が認められた (Fig. 3)。

*K. pneumoniae* では (Fig. 4)、10<sup>8</sup> cells/ml で 0.39 µg/ml、1.56 µg/ml、100 µg/ml にそれぞれ8株 (32%), 4株 (16%), 7株 (28%) が分布する3峰性を認め、200~800 µg/ml にも3株 (12%) が分布するのが認め

Fig. 8 Antibacterial activity of cefotaxime and other agents against *E. coli* 25 strains

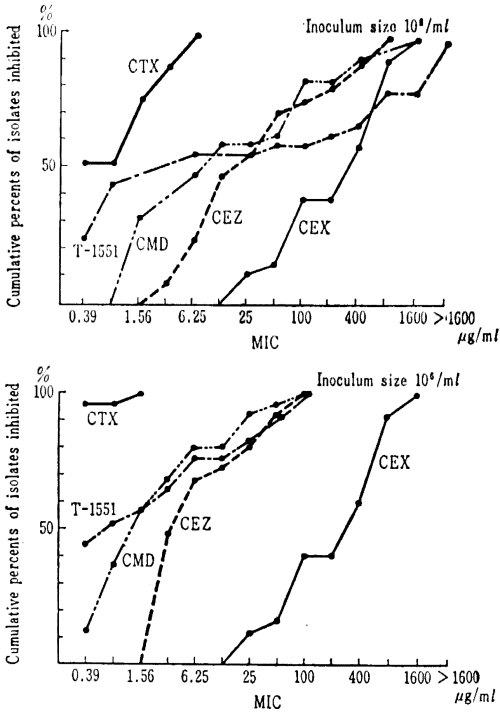


Fig. 9 Antibacterial activity of cefotaxime and other agents against *Proteus* spp. 25 strains

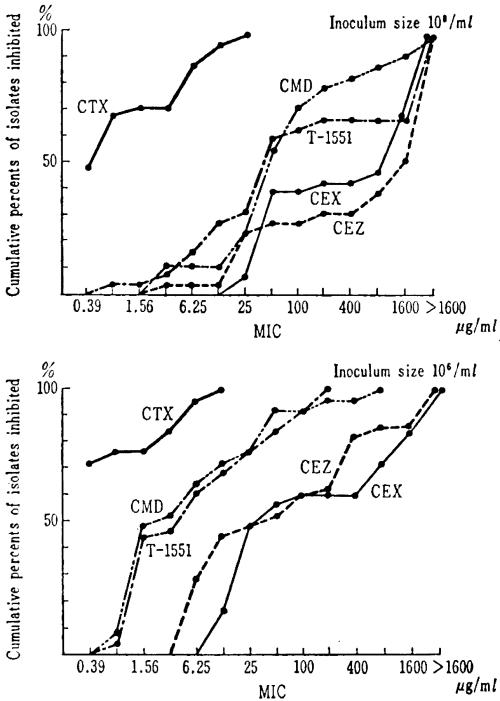
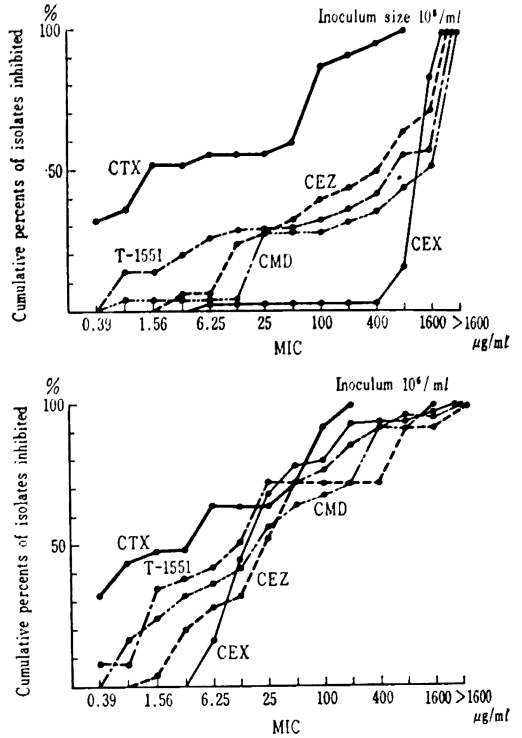


Fig. 10 Antibacterial activity of cefotaxime and other agents against *K. pneumoniae* 25 strains



られた。 $10^6$  cells/ml では  $10^8$  cells/ml と同じように 3 峰性の分布を認めたが、それぞれの peak は 0.39  $\mu g/ml$ : 8 株 (32%), 6.25  $\mu g/ml$ : 4 株 (16%), 100  $\mu g/ml$ : 5 株 (20%) にあった。

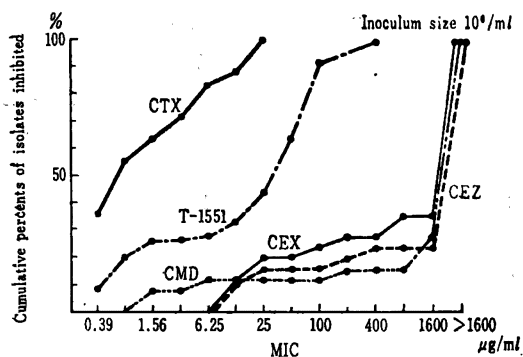
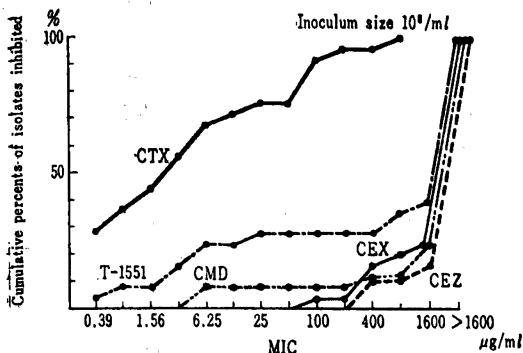
*S. marcescens* では Fig. 5 のように  $10^8$  cells/ml の場合 0.39  $\mu g/ml$  以下に 7 株 (28%) が分布したが、0.78  $\mu g/ml$ ~200  $\mu g/ml$  にも広く分布が認められた。 $10^6$  cells/ml では  $10^8$  cells/ml と同じ分布の傾向を示していたが、0.39  $\mu g/ml$  には 9 株 (36%), 0.78  $\mu g/ml$ ~25  $\mu g/ml$  へは残り 16 株 (64%) が分布していた。

*P. aeruginosa* では、 $10^8$  cells/ml において 25  $\mu g/ml$ ~100  $\mu g/ml$  に 22 株 (88%) が分布し、 $10^6$  cells/ml は 25  $\mu g/ml$ ~50  $\mu g/ml$  に 20 株 (80%) が認められた (Fig. 6)。

*Enterobacter* spp. では Fig. 7 のように  $10^8$  cells/ml の場合 0.39  $\mu g/ml$ ~1.56  $\mu g/ml$  と 50  $\mu g/ml$ ~400  $\mu g/ml$  に広く分布し  $10^6$  cells/ml では、0.39  $\mu g/ml$ ~1.56  $\mu g/ml$  と 6.25  $\mu g/ml$ ~100  $\mu g/ml$  への分布が認められた。

これらの結果を累積感受性率で表わし、同時に他の抗生剤 T-1551, CMD, CEZ, CEX との抗菌力を比較したのが Fig. 8, 9, 10, 11, 12 および 13 である。

Fig. 11 Antibacterial activity of cefotaxime and other agents against *S. marcescens* 25 strains



*E. coli* では 10<sup>8</sup> cells/ml, 10<sup>6</sup> cells/ml ともに Cefotaxime の抗菌力が他の抗生剤より優れていた (Fig. 8)。

*Proteus* spp. でも 10<sup>8</sup> cells/ml, 10<sup>6</sup> cells/ml ともに Cefotaxime が優れ、次いで T-1551 と CMD, CEZ と CEX の順であった (Fig. 9)。

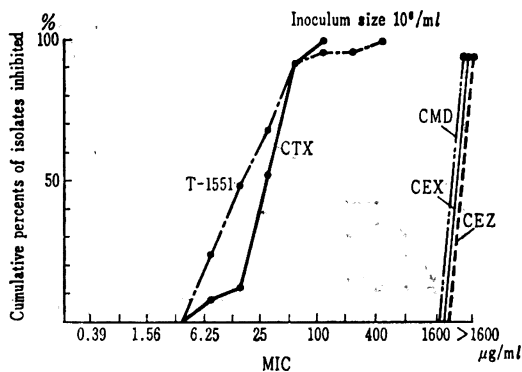
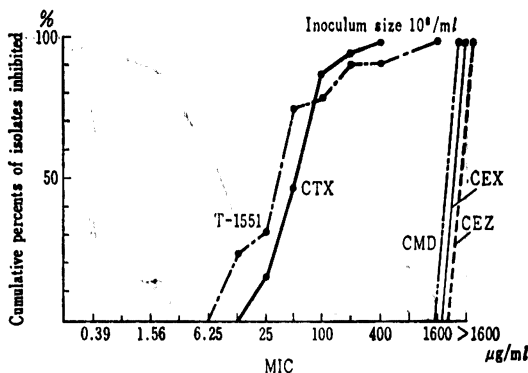
*K. pneumoniae* では 10<sup>8</sup> cells/ml の場合 Cefotaxime の抗菌力は他の抗生剤より著明に優れているが、10<sup>6</sup> cells/ml の場合はその差がやや縮小していた (Fig. 10)。

*S. marcescens* では *E. coli*, *Proteus* spp. の場合と同様 10<sup>8</sup> cells/ml, 10<sup>6</sup> cells/ml ともに Cefotaxime の抗菌力が他の抗生剤のそれをはるかに上まわっていた (Fig. 11)。

*P. aeruginosa* では 10<sup>8</sup> cells/ml, 10<sup>6</sup> cells/ml とも Cefotaxime と T-1551 の抗菌力はほぼ同程度であり、これらは CEZ, CEX のそれよりはるかに優れていた (Fig. 12)。

*Enterobacter* spp. では 10<sup>8</sup> cells/ml の場合 Cefotaxime の抗菌力は他の 4 剤よりはるかに優れていたが、10<sup>6</sup> cells/ml では各薬剤の抗菌力の差は縮小傾向にあっ

Fig. 12 Antibacterial activity of cefotaxime and other agents against *P. aeruginosa* 25 strains



た (Fig. 13)。

I. 臨床的検討

1. 対象および方法

慢性複雑性尿路感染症 18 例に Cefotaxime, 1 日 2.0 g ~ 4.0 g を 2 回に分けて投与しその臨床効果を検討した。臨床効果の判定は尿路感染症研究会の UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>2)</sup> に基づいて行った。また睾丸腫瘍の肺転移に併発した肺炎の 1 例に対しても本剤を投与し、その臨床効果を胸部レ線像、発熱を中心に判定した。

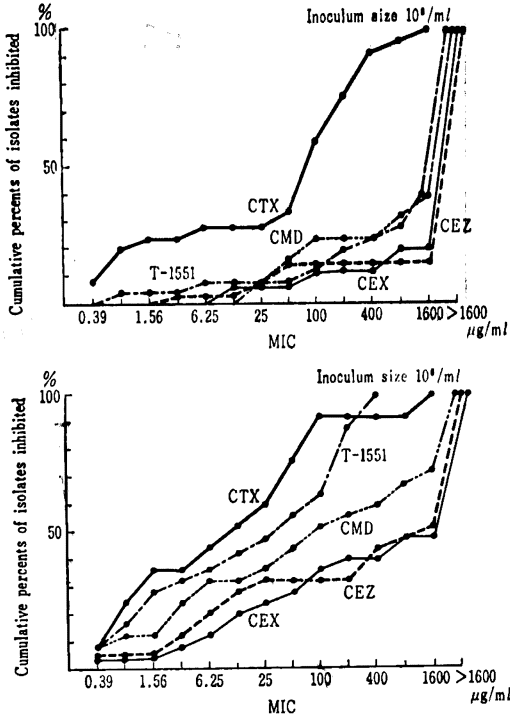
上述した慢性複雑性尿路感染症 18 例のうち 3 例は UTI 薬効評価基準の条件を満たしていなかったため、臨床効果の判定対象からは除外し副作用の検討のみ行った。

副作用に関しては 19 例について、自他覚症状、所見のほか、Cefotaxime と投与前後に一般検血、血液生化学検査を行い検討した。

2. 結果

Cefotaxime を投与した慢性複雑性尿路感染症患者の詳細を Table 1 および 2 に示した。総合臨床効果は Table 3 に示したように、著効 1 例、有効 9 例、無効 5 例という結果で有効率は 67% であった。

Fig. 13 Antibacterial activity of cefotaxime and other agents against *Enterobacter* spp. 25 strains



これを病患病態群別に検討してみるとカテーテル留置症例 (1st group) では有効率 56% であり, 前立腺術後感染症, その他の上部尿路感染症およびその他の下部尿路感染症の有効率はそれぞれ 100%, 0%, 100% であった (Table 4).

いっぽう起炎菌では *K. pneumoniae* が 5 例に *P. aeruginosa* が 4 例に *E. coli* が 3 例に認められ, *S. marcescens*, *Erwinia herbicola*, *E. aerogenes* も各々 1 例に分離された (Table 5).

これらに対する Cefotaxime の細菌学的効果は, Table 5 に示したように *K. pneumoniae* 5 例中全例が消失で消失率は 100%, *P. aeruginosa* 4 例中 1 例が菌交代し, 3 例が存続で消失率は 25% であった。

投与後出現菌は Table 6 に示したように, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, GNR の各々 1 例であった。

次に起炎菌に対する MIC と細菌学的効果について検討した。MIC の測定は先述したように化学療法学会標準法に準拠し, 接種菌量は  $10^8$  cells/ml とした。Table 7 に示したように MIC が  $1.56 \mu g/ml$  以下であった群では, 起炎菌の消失率は 100% であった。この傾向はカテーテル留置症例においても同様であった (Table 8)。

なお単丸腫瘍の肺転移に合併した肺炎に対し, 本剤を 1 回 1g, 1 日 3 回 19 日間静脈内投与したが, 投与後 2~3 日頃より下熱傾向が認められ 11 日目の胸部レ線像では改善の所見が得られた。しかしその後再び発熱が出現し胸部レ線像も悪化し始め, 19 日目投与後中止した。臨床的にはやや有効と判定した。本剤投与前後の喀痰培養は行わなかった (Fig. 14)。

### 3. 副作用

Cefotaxime を投与した 19 症例中 1 例に本剤のためと思われる全身痒疹感を認めた。この症例はしたがって 1 回の投与のみで, 以後の投与を中止した。なお投与前の皮内反応は陰性であった。

本剤投与前後の各種検査値を Fig. 15~17 に示した。一般検血においては投与前後に著明な変化は認めなかった (Fig. 15)。肝機能検査で GPT のみの変動 ( $15 IU/l \rightarrow 60 IU/l$ ) を 1 例, ALP のみの変動 ( $192 IU/l \rightarrow 222 IU/l$ ,  $170 IU/l \rightarrow 192 IU/l$ ) を 2 例に認めた (Fig. 16)。

いっぽう腎機能検査では BUN のみの変動 ( $21 mg/dl \rightarrow 25.2 mg/dl \rightarrow 23 mg/dl$ ) を 1 例, creatinine のみの変動 ( $1.4 mg/dl \rightarrow 1.7 mg/dl$ ) を 1 例認めた (Fig. 17)。中等度腎機能低下例 (24 hr Ccr  $40 l/day$ ) に本剤を 1 日 4.0g 12 日間投与したが, 腎機能の増悪は認められなかった。

## III. 考 察

### 1. 抗菌力

すでに述べたように Cefotaxime の特徴は従来の cephalosporin 系あるいは penicillin 系薬剤と比較して, はるかに優れた抗菌力とそのスペクトラムの広さにある。われわれの検討した臨床分離株での成績においても, このことは明らかである。

すなわち, *E. coli* では  $10^8$  cells/ml の場合全株が  $6.25 \mu g/ml$  以下で発育が阻止され, また  $10^6$  cells/ml でもやはり全株が  $1.56 \mu g/ml$  以下で発育が阻止されている。MIC<sub>50</sub> で検討しても  $10^8$  cells/ml では Cefotaxime の場合  $0.39 \mu g/ml$  であり, T-1551 ( $3.13 \mu g/ml$ ), CMD ( $12.5 \mu g/ml$ ), CEZ ( $25 \mu g/ml$ ), CEX ( $400 \mu g/ml$ ) などの  $1/10 \sim 1/1,000$  の低濃度であった。この傾向は  $10^6$  cells/ml においても同様であり, Cefotaxime の優れた抗菌力を示す証左であると言える。

*Proteus* spp. では  $10^8$  cells/ml において, Cefotaxime は  $25 \mu g/ml$  以下でまた  $10^6$  cells/ml では  $12.5 \mu g/ml$  以下で全株の発育を阻止しており, ここにおいても他の 4 剤との抗菌力の差は明らかである。

*E. coli*, *Proteus* spp. に対する抗菌力に関して第 27 回日本化学療法学会総会 (以下化療総会) のシンポジウムでの報告<sup>3)</sup> をみると, われわれの成績と同様の傾向に

Table 1 Clinical summary of complicated urinary tract infection cases treated with cefotaxime (I)

Case No. Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Dose Route	Duration	Pre-treatment		Post-treatment		Evaluation	Side effect
				Pyuria	Bacteriuria Species Count MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Pyuria	Bacteriuria Species Count		
(1st group Catheter indwelt)									
1 59 M	Chronic cystitis (Prostatic cancer)	2.0 g/day D. I.	5 days	10~13 /hpf	<i>K. pneumoniae</i> >10 <sup>5</sup> /ml 0.78	(-)	(-)	Excellent	(-)
2 75 M	Chronic cystitis (Prostatic cancer)	2.0 g/day D. I.	5 days	5~6 /hpf	<i>K. pneumoniae</i> >10 <sup>5</sup> /ml 0.39	10~15 /hpf	(-)	Moderate	(-)
3 74 M	Chronic cystitis (BPH)	2.0 g/day D. I.	5 days	+	<i>K. pneumoniae</i> >10 <sup>5</sup> /ml —	+	(-)	Moderate	(-)
4 26 F	Chronic pyelonephritis (OP-hydronephrosis)	2.0 g/day I. V.	5 days	10~15 /hpf	<i>E. aerogenes</i> >10 <sup>5</sup> /ml 1.56	15~20 /hpf	(-)	Moderate	(-)
5 66 M	Chronic cystitis (Urethral stricture)	2.0 g/day I. V.	5 days	#	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> /ml 0.78	5~10 /hpf	GNR >10 <sup>5</sup> /ml	Moderate	(-)
6 61 F	Chronic cystitis (V-I fistula)	2.0 g/day D. I.	5 days	+	<i>P. aeruginosa</i> >10 <sup>5</sup> /ml 12.5	+	<i>S. liquefaciens</i> >10 <sup>5</sup> /ml	Poor	(-)
7 35 M	Chronic cystitis (Urethral stricture)	4.0 g/day D. I.	5 days	10~15 /hpf	<i>P. aeruginosa</i> >10 <sup>5</sup> /ml 100	#	<i>P. aeruginosa</i> >10 <sup>5</sup> /ml	Poor	(-)
8 72 F	Chronic pyelonephritis (OP-rectal cancer)	3.0 g/day D. I.	5 days	10~15 /hpf	<i>P. aeruginosa</i> >10 <sup>5</sup> /ml 12.5	20~30 /hpf	<i>P. aeruginosa</i> >10 <sup>5</sup> /ml	Poor	(-)
9 72 F	Chronic pyelonephritis (OP-rectal cancer)	4.0 g/day D. I.	5 days	5~6 /hpf	<i>P. aeruginosa</i> >10 <sup>5</sup> /ml 12.5	#	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup> /ml	Poor	(-)

Table 2 Clinical summary of complicated urinary tract infection cases treated with cefotaxime (2)

Case No. Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Dose Route	Duration	Pre-treatment			Post-treatment			Evaluation	Side effect
				Pyuria	Bacteriuria Species Count	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Pyuria	Bacteriuria Species Count			
(2nd group Postprostatectomy)											
10 71 M	Chronic cystitis (OP-BPH)	2.0 g/day I. V.	5 days	10/hpf	<i>K. pneumoniae</i> >10 <sup>5</sup> /ml	0.39	7~8 /hpf	(-)		Moderate	(-)
11 74 M	Chronic cystitis (OP-BPH)	2.0 g/day I. V.	5 days	##	<i>K. pneumoniae</i> >10 <sup>5</sup> /ml	0.78	5~8 /hpf	(-)		Moderate	(-)
(3rd group Upper UTI)											
12 46 F	Chronic pyelonephritis (Status of ileal conduit)	2.0 g/day I. V.	5 days	5~10 /hpf	<i>S. marcescens</i> >10 <sup>5</sup> /ml	—	10~15 /hpf	<i>P. aeruginosa</i> >10 <sup>5</sup> /ml		Poor	(-)
(4th group Lower UTI)											
13 82 F	Chronic cystitis (Bladder tumor)	2.0 g/day D. I.	5 days	20~30 /hpf	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> /ml	0.78	+	(-)		Moderate	(-)
14 59 M	Chronic cystitis (Bladder tumor)	2.0 g/day I. V.	5 days	20~30 /hpf	<i>E. herbicola</i> >10 <sup>5</sup> /ml	100	10~15 /hpf	(-)		Moderate	(-)
15 59 M	Chronic cystitis (Urethral stricture)	2.0 g/day I. V.	5 days	15~18 /hpf	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> /ml	1.56	3~5 /hpf	(-)		Moderate	(-)

Table 3 Overall clinical efficacy of cefotaxime in complicated urinary tract infection

Bacteriuria Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	1	1	7	9 (60%)
Decreased	0	0	0	0 (0%)
Replaced	0	1	2	3 (20%)
Unchanged	0	0	3	3 (20%)
Efficacy on pyuria	1 (7%)	2 (13%)	12 (80%)	15 (100%)
Excellent	1 (7%)		Overall effective rate 10/15 (67%)	
Moderate	9 (60%)			
Poor	5 (33%)			

Table 4 Overall clinical efficacy of cefotaxime classified by type of infection

Group		No. of cases (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	9 (60 %)	1	4	4	56%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (13.3%)	0	2	0	100%
	3rd group (Upper UTI)	1 (6.7%)	0	0	1	0%
	4th group (Lower UTI)	3 (20 %)	0	3	0	100%
Total		15 (100 %)	1	9	5	67%

Table 5 Bacteriological response of cefotaxime in complicated urinary tract infection

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>K. pneumoniae</i>	5	5 (100%)	0
<i>P. aeruginosa</i>	4	1 (25%)	3
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. herbicola</i>	1	1 (100%)	0
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100%)	0
Total	15	12 (80%)	3

ある。以上のことより Cefotaxime の優れた抗菌力は、とくにその対象菌が *E. coli*, *Proteus* spp. の場合に顕著であると言える。さらに Cefotaxime のこれらに対する MIC が他剤の 1/10~1/100 であることを考えると、従来より用いられて来たいわゆる “MIC が低い” あるい

は “MIC が高い” という概念のレベルを一変させ得るに十分と言っても過言ではないほどである。

*S. marcescens* に対する Cefotaxime の抗菌力で注目されるべきことは、 $10^8$  cells/ml では 100 µg/ml 以上の高度耐性を示すものがわずか 10% 前後であり、ま



た  $10^6$  cells/ml では全株が  $25 \mu\text{g/ml}$  以下で発育を阻止されていることである。今回検討した他剤では  $10^6$  cells/ml では 70~90% に高度耐性菌が認められ、この傾向は T-1551 以外の場合で、接種菌量が  $10^6$  cells/ml に減少しても大きな変化は見られない。化療総会シンポジウムで報告<sup>3)</sup>された Cefotaxime と Gentamicin との比較検討成績をみると、Cefotaxime の方が優れており

Table 6 Strains appearing after cefotaxime treatment in complicated urinary tract infection

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (33.3%)
<i>S. liquefaciens</i>	1 (33.3%)
GNR	1 (33.3%)

Fig. 14 Cefotaxime treatment for the patient with pneumonia in testicular tumor associated with multiple pulmonary metastasis. (28y. M.)

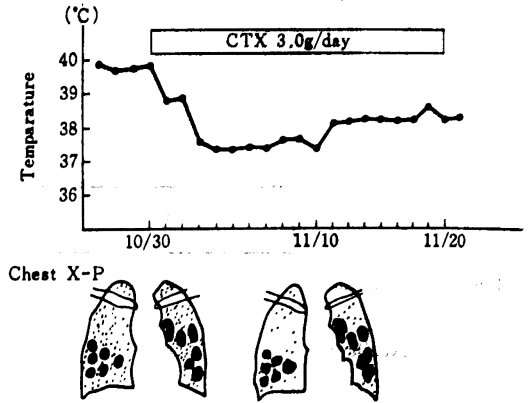


Table 7 Relation between MIC and bacteriological response in cefotaxime treatment

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				Inoculum size $10^6$ cells/ml						Not done	Total	
	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>K. pneumoniae</i>	2/2	2/2										1/1	5/5
<i>P. aeruginosa</i>						1/3			0/1				1/4
<i>E. coli</i>		2/2	1/1										3/3
<i>S. marcescens</i>												1/1	1/1
<i>E. herbicola</i>									1/1				1/1
<i>E. aerogenes</i>			1/1										1/1
Total	2/2 100%	4/4 100%	2/2 100%			1/3 33.3%			1/2 50%			2/2 100%	12/15 80%

(No. of strains eradicated/No. of strains isolated)

Table 8 Relation between MIC and bacteriological response in cefotaxime treatment 1st group (Catheter indwelt)

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				Inoculum size $10^6$ cells/ml						Not done	Total	
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>K. pneumoniae</i>	1/1	1/1										1/1	3/3
<i>P. aeruginosa</i>						1/3			0/1				1/4
<i>E. coli</i>		1/1											1/1
<i>E. aerogenes</i>			1/1										1/1
Total	1/1	2/2	1/1			1/3			0/1			1/1	6/9

(No. of strains eradicated/No. of strains isolated)

Fig. 15 Hematological finding before and after cefotaxime administration

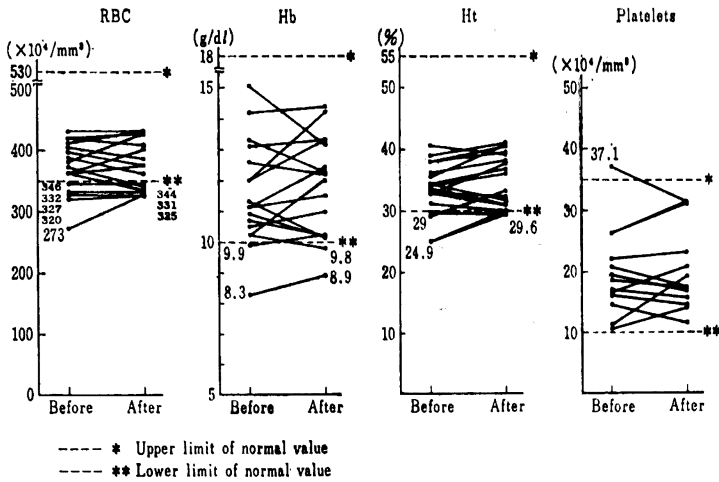
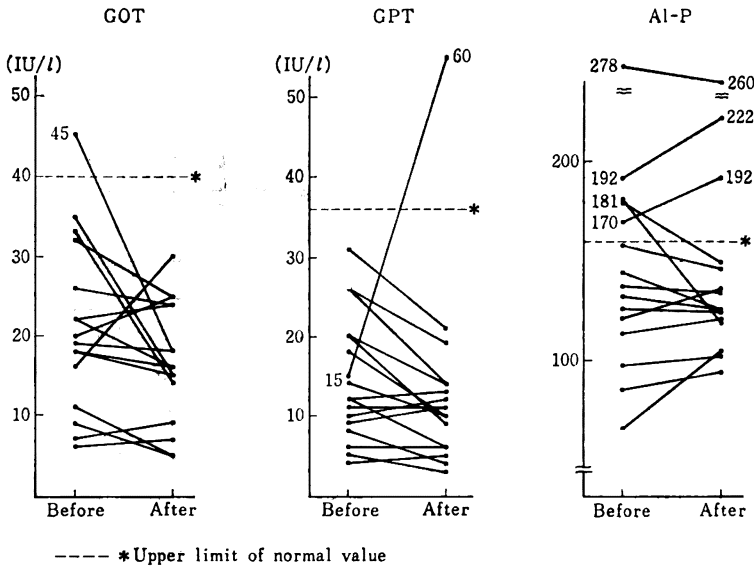


Fig. 16 Liver function before and after cefotaxime administration



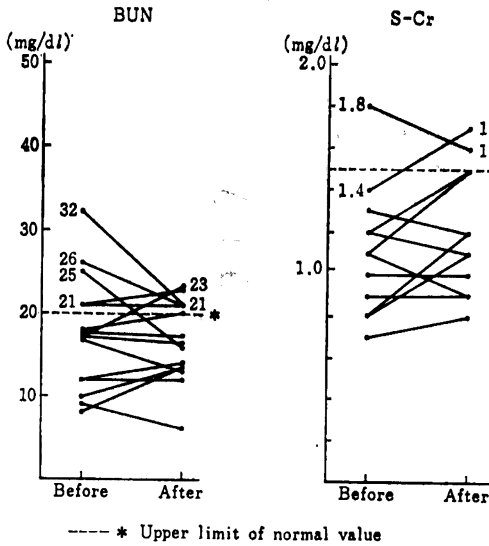
cephalosporin 系薬剤としてこのような抗菌力を示したのは初めてのことであろう。

最近泌尿器科領域においても *S. marcescens* の分離頻度が増加傾向にあり<sup>4)5)6)</sup>, 他方, 院内感染の原因菌としても注目されている<sup>6)</sup>。当教室での本菌による尿路感染症例数は最近3年間で15~30例(入院症例の5~10%)あり, ほとんどが複雑性尿路感染症であった<sup>7)</sup>。しかも, 従来の cephalosporin, penicillin 系薬剤では必ずしも十分な効果があげ得なかったことに問題点があった訳である。

このような背景から考えても, 将来 Cefotaxime が臨床の場において有力な武器の1つになり得ると判断される。

*K. pneumoniae* および *Enterobacter* spp. に対しては  $10^8$  cells/ml では他の4剤よりかなり優れたものがある。しかし  $10^6$  cells/ml ではその傾向はやや弱まり, T-1551 と類似と言える。この現象は他の4剤より接種菌量の多少による影響が少ないことを示しており, 例えば  $\beta$ -lactamase に対する抵抗性がより強いとの推測もされ得るところである。

Fig. 17 Renal function before and after cefotaxime administration



従来の cephalosporin 系薬剤は、*P. aeruginosa* に対してほとんど抗菌力が期待され得なかった。しかし最近では例えば Cefsulodin や T-1551 のように、*P. aeruginosa* に対しても抗菌力が期待され得る薬剤が開発されて来ている<sup>99)</sup>。Cefotaxime においても *P. aeruginosa* に対しては、cephalosporin 系薬剤としては抗菌力が進歩しており、われわれが検討した T-1551 との比較ではほぼ同程度と判断できる。しかし以前に報告した Cefsulodin と比較してみると、Cefotaxime の抗菌力はやや弱いようである<sup>10)</sup>。

## 2. 臨床的検討

Cefotaxime の抗菌力が優れていることは先述したが、臨床的效果に関して検討してみた。

起炎菌の種類、MIC、細菌学的効果、臨床効果を総合して検討してみると、*E. coli* 3 株、*K. pneumoniae* 4 株とも MIC は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  と低くこれらに対する細菌学的効果も消失率は 100% であった。いっぽう臨床効果も有効率は 100% であり、Cefotaxime の優れた抗菌力がよく臨床にも反映されたと考えることができる。

しかし、*P. aeruginosa* では MIC が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  のもの 3 株、 $100 \mu\text{g/ml}$  のもの 1 株という結果であったが、これらの細菌学的効果では MIC が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  の 1 株が消失したのみで残り 3 株は存続した。いっぽう臨床効果でも有効率は 0% という結果であった。*P. aeruginosa* が起炎菌として検出された 4 例すべてが、カテーテル留置症例であったという宿主側の条件も考慮しなければならぬが、*P. aeruginosa* に対する効果は今一步という印象を受けた。

*E. aerogenes*, *Erwinia herbicola*, *S. marcescens* はそれぞれ 1 株のみの検討であり直接的な言及はできないが、前 2 株に関しては満足すべき結果であったと言える。*S. marcescens* に関しては、MIC は測定し得なかったが、投与後 *P. aeruginosa* に菌交代した。したがって UTI の臨床効果判定では無効であった。

これらの結果より総合臨床効果を検討してみると、有効率が 67% と化療学会シンポジウムでの報告をやや下まわる結果となったのは、カテーテル留置群での有効率がわれわれの症例では 56% と低かったためと考えられる。カテーテル留置群での有効率の低下の原因は、この群で臨床効果が無効であった症例の起炎菌が、すべて *P. aeruginosa* であったためと判断される。

副作用に関しては、19 例中 1 例 (5%) に全身痒感を認めた。

肝機能検査で認められた GPT, Al-P の変動は、検査値の誤差ないしは、投与前よりこの程度の変動を認めたところより判断して、Cefotaxime による影響ではないと考えられた。また BUN, creatinine の変動を認めた症例に関しても、上述の肝機能検査での変動と同様の理由で、Cefotaxime によるものではないと考えられた。

腎機能への影響に関しては、われわれの検討では中等度腎機能低下症例に対してもとくに増悪を認めなかった点より、安全に投与し得る薬剤と思われる。

本剤が抗菌力の点で特筆すべき進歩を示すいっぽう副作用が少ないことは、薬剤としてより臨床的有用性が高いことを示唆するものと判断できる。

## 文 献

- 1) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22 : 1126~1128, 1974
- 2) UTI 薬効評価基準 (第 2 版)：昭和 53 年
- 3) 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
- 4) 岡崎武二郎, 町田豊平, 小野寺昭一, 寺元 完, 高坂 哲：セラチアによる尿路感染症の統計的観察。第 27 回化学療法学会総会抄録集, p. 184, 1979
- 5) 本多靖明, 小幡浩司, 夏目 紘, 坂田孝雄, 伊藤博夫, 村瀬達良：尿路におけるセラチア感染の現況と感染予防効果について。第 27 回化学療法学会総会抄録集, p. 185, 1979
- 6) 富永登志, 岸 洋一, 新島端夫：尿路分離セラチアの院内感染に関する臨床的検討。第 27 回化学療法学会総会抄録集, p. 187, 1979
- 7) 酒井 茂, 西尾 彰, 熊本悦明：尿より分離した *Serratia marcescens* の血清型別と薬剤感受性について。第 27 回化学療法学会総会抄録集, p. 186, 1979

- 8) 第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム II Cefsulodin, 1978
- 9) 第 27 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム I T-1551, 1979
- 10) 宮本慎一, 西尾 彰, 熊本悦明: Cefsulodin の研究。第 26 回日本化学療法学会総会抄録集, p. 166, 1978

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME

TAIJI TSUKAMOTO, AKIRA NISHIO, SHIGERU SAKAI,  
SHUNJI IKEGAKI and YOSHIAKI KUMAMOTO  
Department of Urology,  
Sapporo Medical College

CHOSHO ENATSU and MASAICU TERADA  
Department of Urology,  
Oji General Hospital, Tomakomai

The new antibacterial agent, cefotaxime was studied experimentally and clinically. The results were as followed:

### 1) Antibacterial activity:

Cefotaxime showed the excellent antibacterial activity against the clinically isolated *E. coli* and *Proteus* spp., and the relatively good one against the clinically isolated *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. and *S. marcescens*. This activity was superior to that of T-1551, cefamandole, ceftazolin and cephalixin. The antibacterial activity of cefotaxime against *P. aeruginosa* was relatively good and the same as that of T-1551. This was superior to that of cefamandole, ceftazolin and cephalixin.

### 2) Clinical studies:

Eighteen patients with chronic complicated urinary tract infection and one patient with pneumonia were treated with cefotaxime, ranging from 2.0 to 4.0 g in daily dose. In the former group, the excellent clinical response was observed in one case and good in nine. The case with pneumonia showed the relatively good clinical response.

As for the side effects, only one patient in 19 showed the generalized itching sensation.