

泌尿器科領域における Cefotaxime の基礎的および臨床的検討

岡田 敬 司・村 上 泰 秀・青 木 清 一

河 村 信 夫・大 越 正 秋

東海大学 泌尿器科

新合成 cephalosporin 系薬剤である Cefotaxime を使用し次の結論を得た。

- 1) 尿路感染由来の *P. aeruginosa* 28 株に対する抗菌力は Sulbenicillin とほぼ同程度であり, Carbenicillin よりややすぐれ, Gentamicin よりも劣っていた。
- 2) 尿路感染症由来の *E. coli* 140 株に対する抗菌力は Sulbenicillin, Carbenicillin および Gentamicin いずれの薬剤よりもすぐれていた。
- 3) 慢性複雑性尿路感染症 20 例に使用, UTI 薬効評価基準に合致する 14 例について, この効果判定を行い, 著効 4 例, 有効 7 例, 無効 3 例で, 有効率 78.5% であった。
- 4) 副作用として 20 例中 1 例に Al-P 上昇, 1 例に黄疸がみられたが, いずれも肝機能障害のある症例で, 本剤が直接原因になったかどうか不明である。

また, 全例に筋注で投与したが, 注射部位疼痛が著明であり, 筋注の場合, 局麻剤の併用が望ましいと考えられた。

最近の数年間の抗菌性薬剤の発展はめざましいものがあるが, これは従来の抗菌性薬剤から種々の新しい誘導体が開発され, それにともなって側鎖構造と抗菌活性に関する知識が集積整理され, 理論化されてきたことにある。

とくに penicillin 系薬剤における側鎖構造の研究から得られた種々の知識は同じ β -lactam 環を有する cephalosporin 誘導体にも応用され, 従来の cephalosporin 系薬剤とはやや異なった概念をもたせるものが出現しつつある¹⁾。

フランスのルセル社で合成され, 同社と西独のヘキスト社との間で開発された新しい cephalosporin 系抗生剤である Cefotaxime (HR 756, CTX) もそのような新しい概念にあてはまるものと考えられ, 従来の cephalosporin 剤よりも β -lactamase に対して安定であり, 抗菌力に関してもグラム陰性桿菌に強力な抗菌力を有し, *P. aeruginosa* に対してもかなり強い抗菌力を持つとされている²⁾³⁾⁴⁾。

今回本剤を使用する機会を得たので, 基礎的および臨床的検討を行った結果を報告する。

I. 基礎的検討

1. 対象および方法

当教室保存菌株のうち, *P. aeruginosa* 28 株, *E. coli* 140 株について CTX, Sulbenicillin (SBPC), Carbenicillin (CBPC), Gentamicin (GM) について 10^6 /ml, 10^8 /ml 接種で MIC を測定した。MIC は日本化学療法学会標準法に従い測定した。

2. 成績

P. aeruginosa に対しては 10^6 /ml 接種で, SBPC と同程度, CBPC よりやや良い成績を得ているが, GM よりはかなり劣る成績である。 10^8 /ml 接種でも同様の傾向が認められた。これに対して, *E. coli* では 10^6 /ml 接種でも 10^8 /ml 接種でも SBPC, CBPC よりすぐれ,

Fig. 1 Distribution of MICs against 28 strains of *P. aeruginosa* isolated from UTI

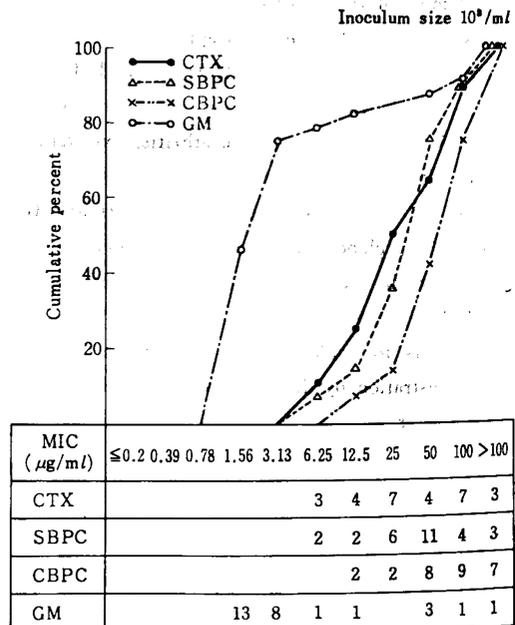
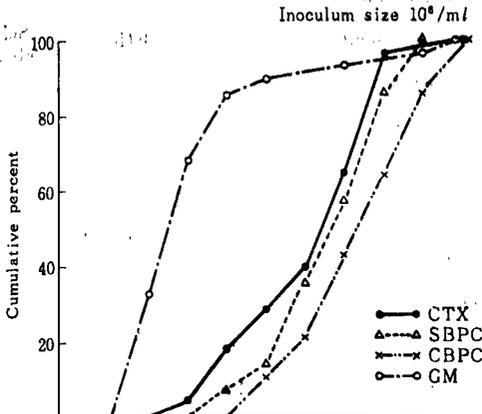
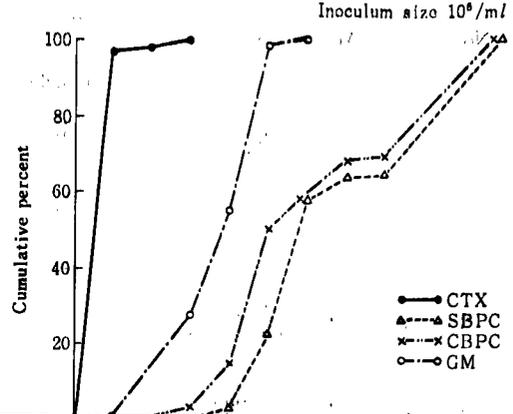


Fig. 2 Distribution of MICs against 28 strains of *P. aeruginosa* isolated from UTI



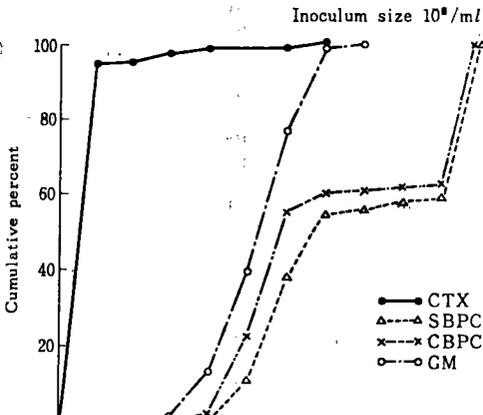
MIC (µg/ml)	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX			1	4	3	3	7	9			1
SBPC					2	2	6	6	8	4	
CBPC					3	3	6	6	6	4	
GM		9	10	5	1			1		1	1

Fig. 4 Distribution of MICs against 140 strains of *E. coli* isolated from UTI



MIC (µg/ml)	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX	136	1	3								
SBPC				4	27	50	8	1			50
CBPC			4	16	50	12	13	1			44
GM	1	37	39	61	2						

Fig. 3 Distribution of MICs against 140 strains of *E. coli* isolated from UTI



MIC (µg/ml)	≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTX	132	2	3	1		1	1				
SBPC					16	38	24	1	3	1	57
CBPC			4	29	45	7	1	1	2	51	
GM	1	1	17	37	52	31	1				

GM よりもすぐれた成績を示した(Fig. 1~4)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

対象患者は昭和53年4月から昭和54年1月までに、当大学病院泌尿器科に入院した患者20名に対し、本剤を1回1g朝夕2回、5日間総量10gを筋注により投与

した。症例は全例慢性複雑性尿路感染症で、慢性腎盂腎炎8例、慢性膀胱炎12例である (Table 1)。

2. 成績

このうち UTI 薬効評価基準に合致する症例は慢性腎盂腎炎5例、慢性膀胱炎9例の計14例である。同基準にもとづく効果判定を行うと著効4例、有効7例、無効3例となり、有効率は78.5%である (Table 2)。これをさらに UTI 薬効評価基準によりタイプ別有効率を示すと Table 3 のようになる。

細菌学的効果を見ると *S. faecalis* 7株中6株、*E. cloacae* 3株中2株消失、*S. epidermidis* 2株、*E. coli* 3株はすべてが消失し、*P. aeruginosa* は2株中1株が消失している。また、*S. marcescens* は2株とも消失していた。これらを表にまとめたものが Table 4 である。

副作用に関しては、黄疸が認められ投与を中止したものが1例、Al-Pの上昇をみたものが1例ある。黄疸を来たした1例は投与2日で中止し、軽快しており、Al-P上昇例は投与終了後1週間目には正常に復している。Al-P上昇例は脂肪肝のある68歳の女性で、慢性膀胱炎の症例であり、白血球分画にも異常なく、本剤によるものかどうか不明である。黄疸を来たした症例は83歳の男性で、慢性腎盂腎炎の症例であり、GOT, GPT, Al-P値などがボーダーラインを行き来している肝疾患のため内科に入院していた症例で、本剤がもともとあった肝疾患を増悪させる誘引となったと考えられ

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefotaxime

No.	Sex	Age	Diagnosis	Before treatment			Effect	Side effect
				After treatment				
				Pyuria	Organism	cells/ml		
1	F	21	Chronic pyelonephritis	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Moderate	
				+	—	0		
2	F	21	Chronic pyelonephritis	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	Moderate	
				##	<i>Candida sp.</i>	10 ⁸		
3	M	64	Chronic pyelonephritis	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁸	Not determined	
				+	—	0		
4	F	84	Chronic cystitis	##	<i>E. cloacae</i>	10 ⁷	Moderate	
				+	<i>Candida sp.</i>	10 ⁶		
5	M	77	Chronic cystitis	++	<i>C. freundii</i> <i>P. vulgaris</i> <i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ⁸ 10 ⁸ 10 ⁸	Excellent	
				—	<i>Candida sp.</i>	10 ⁸		
6	F	68	Chronic cystitis	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	Excellent	AI-P ↑
				—	—	0		
7	M	65	Chronic cystitis	##	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁷ 10 ⁸ 10 ⁸	Poor	
				++	<i>E. cloacae</i>	10 ⁴		
8	M	26	Chronic cystitis	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁵ 10 ⁸	Poor	
				++	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵		
9	M	38	Chronic cystitis	##	—	—	Not determined	
				++	—	—		
10	F	46	Chronic pyelonephritis	++	<i>Corynebacterium sp.</i>	10 ⁴	Moderate	
				±	—	0		
11	M	67	Chronic cystitis	++	<i>E. cloacae</i>	10 ²	Not determined	
				++	—	—		
12	M	83	Chronic pyelonephritis	++	<i>Enterobacter sp.</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁸	Not determined	Jaundice
				++	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁸		
13	M	75	Chronic cystitis	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Moderate	
				++	—	0		
14	M	65	Chronic cystitis	+	—	—	Not determined	
				##	<i>Corynebacterium sp.</i>	10 ³		

Table 1-2

No.	Sex	age	Diagnosis	Before treatment			Effect	Side effect
				After treatment				
				Pyuria	Organism	cells/ml		
15	M	78	Chronic cystitis	+	<i>S. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁸ 10 ⁴	Excellent	
				-	—	0		
16	M	78	Chronic cystitis	++	<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁸ 10 ⁸	Moderate	
				++	—	0		
17	M	76	Chronic cystitis	++	<i>S. faecalis</i>	10 ⁸	Excellent	
				-	—	0		
18	M	67	Chronic pyelonephritis	+	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> <i>E. aerogenes</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁴	Poor	
				++	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁴		
19	M	79	Chronic pyelonephritis	++	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	Moderate	
				+	—	0		
20	F	22	Pyelonephritis (Right side)	+	<i>S. epidermidis</i> <i>Corynebacterium</i> sp.	10 ⁸ 10 ⁸	Not determined	
				+	—	-		

Table 2 Overall clinical efficacy

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	4	1	5	10/14 (71.4%)
Decreased	0	0	0	0/14 (0%)
Replaced	0	1	0	1/14 (7.1%)
Unchanged	0	0	3	3/14 (21.4%)
Efficacy on pyuria	4/14 (28.5%)	2/14 (14.3%)	8/14 (57.1%)	Overall effectiveness rate 11/14 (78.5%)

る。しかし本剤の直接作用によるものかどうかは、その他の諸検査からみても不明である。その他の症例に関しては副作用と思われる症状、血液諸検査値の異常を認めたものはない。

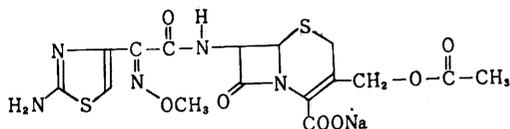
III. 考 察

本剤は Fig. 5 のような構造式を有する抗生物質であり、7-ACA の7位の置換基が従来の penicillin, cephalosporin 類にみられなかったアミノチアゾリル核と γ -メトキシイミノ基を有する構造をもち、3位は Cephalothin と同じくアセトキシメチル基を有する分子

量 477.44 の物質である。

緒言でもふれたように、本剤はグラム陽性球菌に対し

Fig. 5 Chemical structure of cefotaxime



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

Table 3 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group	No. of cases	Percentage shared		Excellent	Mod- erate	Poor	Overall effectiveness rate	
		Type of infection	Single or mixed					
Single infection	1st group (Indwelling catheter)	2	28.6%	50%	1	1	0	100 %
	2nd group (Post prostat-ectomy)	0	0 %		0	0	0	0 %
	3rd group (Upper UTI)	3	42.9%		0	3	0	100 %
	4th group (Lower UTI)	2	28.6%		1	1	0	100 %
	Subtotal	7	100 %		2	5	0	100 %
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	2	28.6%	50%	0	0	2	0 %
	6th group (No indwelling catheter)	5	71.4%		2	2	1	80.0%
	Subtotal	7	100 %		2	2	3	57.1%
Total		14	—	100 %	4	7	3	78.5%

Table 4 Bacteriological responses of cefotaxime

Isolates	No. of strains	Eradicate (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100 %)	0	
<i>E. coli</i>	3	3 (100 %)	0	
<i>E. cloacae</i>	3	2 (66.6%)	1	
<i>E. aerogenes</i>	1	1 (100 %)	0	
<i>Enterobacter</i> sp.	1	1 (100 %)	0	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100 %)	0	
<i>S. marcescens</i>	2	2 (100 %)	0	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100 %)	0	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100 %)	0	
<i>P. aeruginosa</i>	2	1 (50 %)	1	1
<i>C. freundii</i>	1	1 (100 %)	0	
<i>S. faecalis</i>	7	6 (85.7%)	1	
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1 (100 %)	0	
<i>Candida</i> sp.				3

では Cefazolin と同程度の抗菌力を示すが、グラム陰性桿菌に対しては他の cephalosporin 系薬剤より強い抗菌力を示すとされている。これは他の cephalosporin 系薬剤に対し、 β -lactamase に、より安定であることからもうなづける。

当教室保存の尿路感染症から分離した *P. aeruginosa*

28 株、*E. coli* 140 株について MIC を測定し、*P. aeruginosa* にも有効性が認められている SBPC, CBPC および GM と比較した。

P. aeruginosa に対しては、SBPC とほとんど差がなく、CBPC よりやや良い結果を得ているが、GM に対してはかなりの差が認められた。

Table 5 Laboratory findings of cefotaxime

No.	Sex Age	RBC ($\times 10^9$)	Hb	Ht	Platelets ($\times 10^3$)	WBC	WBC distribution (%)			T. B.	GOT	GPT	Al-P	BUN	S-Cr	
							Neutro.	Eosino.	Baso.							
1	F 22	446 398	13.8 12.7	42.1 36.8	236 271	6,200 5,500	4 1	0 1	38 49	4 2	0.5 0.3	15 —	11 14	72 52	13 15	1.1 0.8
	F 22	380 417	11.8 12.4	37.0 38.1	426 —	10,400 8,400	0 1	1 0	25 27	3 6	0.2 0.2	11 17	14 11	57 55	10 9	1.1 0.9
3	M 64	319 337	9.8 10.3	30.3 31.7	458 380	6,700 7,000	3 0	0 2	17 49	8 6	0.2 0.4	22 28	17 18	51 53	13 11	1.5 1.2
	F 84	387 375	11.6 11.8	35.2 35.8	282 327	7,200 5,400	0 1	0 0	16 19	4 4	0.3 0.4	17 19	6 8	90 89	19 15	0.9 0.8
5	M 77	368 385	11.3 11.6	33.4 33.9	219 222	3,700 4,600	0 0	0 1	40 32	3 9	0.8 0.9	20 20	11 10	52 55	15 14	0.9 0.9
	F 68	421 463	13.1 13.1	38.7 38.4	209 231	3,800 3,800	— —	— —	27 20	7 —	0.4 0.6	17 34	37 17	55 173	14 20	1.0 1.1
7	M 65	503 565	16.1 16.8	50.0 51.1	291 307	6,900 8,300	0 1	0 0	21 23	9 5	0.7 0.7	13 13	10 10	59 59	18 16	1.6 1.6
	M 26	447 418	9.5 8.8	31.0 30.0	474 408	6,900 6,100	2 2	0 1	38 35	4 14	0.4 0.4	76 47	103 64	69 62	8 11	1.1 1.0
9	M 83	388 411	10.8 10.4	32.9 32.9	387 315	7,900 5,600	1 1	0 0	41 36	3 7	0.5 1.0	21 17	14 6	126 122	19 11	1.1 0.9
	F 46	452 465	12.7 11.3	37.9 33.9	334 294	7,200 10,100	2 1	0 0	34 15	4 9	0.4 0.1	18 21	23 21	62 60	6 4	0.7 0.7
11	M 67	302 —	9.2 —	27.7 —	391 —	6,400 —	2 —	0 —	18 —	6 —	0.7 —	19 —	8 —	74 —	17 —	1.7 —
	M 83	395 404	12.6 12.6	38.6 39.6	155 176	6,800 5,700	2 1	0 0	15 16	2 3	2.5 —	49 30	13 24	61.1 40.2	— —	— —
13	M 75	348 380	10.8 11.9	33.0 11.9	270 328	7,800 7,000	1 4	0 0	11 29	8 13	0.5 0.4	11 12	18 14	90 88	14 16	0.8 1.0
	M 65	326 392	10.4 11.9	32.1 35.9	291 388	4,500 5,800	1 2	0 0	10 26	7 15	0.3 0.3	17 14	13 13	56 66	8 9	0.8 0.9

Table 5-2

No.	Sex Age	RBC ($\times 10^4$)	Hb	Ht	Platelets ($\times 10^3$)	WBC	WBC distribution (%)				T. B.	GOT	GPT	Al-P	BUN	S-Cr
							Neutro.	Eosino.	Baso.	Lympho.						
15	M	331	11.9	34.9	311	5,800	51	1	0	41	7	0.5	17	80	16	1.6
	78	A	339	11.2	34.3	270	6,800	62	0	32	5	0.2	24	84	15	1.5
16	M	377	10.3	33.6	528	4,500	81	0	0	12	7	0.2	16	54	12	1.1
	78	A	395	10.8	33.9	438	8,400	90	1	4	5	0.7	29	58	9	0.8
17	M	435	12.3	37.4	347	10,300	83	1	1	10	5	0.5	16	61	7	1.0
	76	A	480	12.9	41.0	377	8,800	76	0	20	4	0.3	36	75	7	1.0
18	M	545	16.6	52.1	232	6,200	66	1	0	30	3	0.7	36	73	7	1.3
	67	A	527	16.0	48.2	222	7,100	54	2	36	8	0.7	15	53	12	1.1
19	F	389	11.0	35.2	165	9,000	78	1	0	11	0	0.5	45	131	14	0.6
	79	A	371	10.4	32.9	248	6,300	70	0	23	6	0.3	21	133	11	0.8
20	F	411	11.6	36.3	278	4,900	47	4	0	44	5	0.4	11	34	9	0.7
	22	A	466	12.9	40.3	282	5,600	40	5	51	4	0.4	14	41	9	0.8

B..Before A.: After

しかしながら、*E. coli* に対しては、上記薬剤より 10^8 /ml 接種でも 10^6 /ml 接種でも良い成績が得られた。菌株数が少ないので、ここには示さなかったが、*Proteus* spp. 18 株、*Klebsiella* spp. 8 株に対しても同様の結果を得たことを付け加えておきたい。

このことは臨床症例で *E. coli*, *S. marcescens* の全株が消失し、*E. cloacae* が 3 株中 2 株、*P. aeruginosa* が 2 株中 1 株消失していることから納得できる成績である。

臨床効果については、すでに述べたように、UTI 薬効評価基準に合致する症例 14 例に対して、著効 4 例、有効 7 例、無効 3 例と有効率 78.5% の比較的良好な成績が得られた。

本剤の半減期が one shot 静注の場合、0.8 時間前後で Cefuroxime および Cefmetazole とほぼ同程度と考えられ、尿中回収率も 8 時間までで 70% 程度とされているため、血中濃度を持続させるという意味から、全例筋注で使用したところ、全例に注射時疼痛の訴えがあった。溶解液は注射用蒸留水に溶解したが、筋注で使用する場合、局所組織の破壊が少ないというものの局麻剤を併用した方が良いと考えられた。

また、副作用に関しては、黄疸 1 例、Al-P 上昇 1 例が認められたが、いずれも肝機能に問題のあった症例であり、本剤が直接原因となったかどうか不明である。

文 献

- 1) WISE, R.: Use of antibiotics, Cephalosporins. Brit. Med. J. 2: 40~42, 1978
- 2) HEYMES, R.; A. LUTZ & E. SCHRINNER: Experimental evaluation of HR 756, a new cephalosporin derivative. Current Chemotherapy. Proceedings of 10th International Congress of Chemotherapy. 823~824, 1978
- 3) STRATFORD, B. C.: *In vitro* activity of new cephalosporin (HR 756) and cefazolin. Lancet, 529 Sep. 2, 1978
- 4) VANHOOF, R. & J. P. BUTZLER: *In vitro* activity of new cephalosporin (HR 756) and cefazolin. Lancet, 209 Jul. 22, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME IN URINARY TRACT INFECTION

KEISHI OKADA, YASUhide MURAKAMI, SEIICHI AOKI,
NOBUO KAWAMURA and MASA AKI OHKOSHI
Department of Urology, Tokai University,
School of Medicine

The MIC of the new semisynthetic cephalosporin's cefotaxime was determined for 28 strains of *P. aeruginosa* and 140 strains of *E. coli* isolated from clinical UTI, and then compared with that of sulbenicillin, carbenicillin and gentamicin in each strain (using inoculations of 10^8 and 10^6 cells/ml). For *P. aeruginosa*, the antibacterial potency of cefotaxime was similar to sulbenicillin, slightly greater than carbenicillin, and inferior to gentamicin. Cefotaxime was clearly superior to these three drugs when employed against *E. coli*.

Cefotaxime was employed in 20 cases of chronic complicated UTI and its efficacy was investigated in 14 cases that satisfied the "Criteria for Evaluation of Drug Efficacy in UTI". The clinical results of cefotaxime were excellent in 4 cases, moderate in 7 cases, and poor in 3 cases; the efficacy rate was 78.5%. Among the 20 cases, one case of increased alkaline phosphatase and one case of jaundice were observed as adverse reactions, but it is unclear whether this drug is the direct cause or not. In addition to this, in all 20 cases intramuscular injection of cefotaxime caused severe pain. Therefore it is considered desirable to administer a local anesthetic concurrently with cefotaxime if the intramuscular route is to be used.