

尿路感染症に対する Cefotaxime の基礎的・臨床的検討

鄭 宏 基・加藤 直 樹・清水 保 夫
坂 義 人・河田 幸 道・西 浦 常 雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西 浦 常 雄)

土 井 達 朗

トヨタ病院泌尿器科

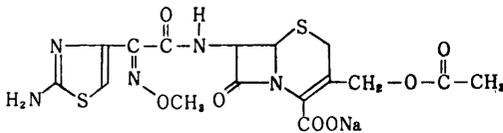
新しい半合成セファロスポリン系抗生剤 Cefotaxime について基礎的、臨床的検討を加えた。尿路由来 *P. aeruginosa* 52 株に対する MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、70%の株に対して $50 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。*Serratia* 26 株には Carbenicillin より優れた抗菌力を示した。血中濃度は本剤を 0.5g 静注後 5 分で $33 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 $12 \mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 $5 \mu\text{g/ml}$ で半減期は 0.81 時間であった。尿中濃度は投与後 1 時間までの平均値は $875 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間から 2 時間までの平均値は $592 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中回収率は 8 時間の総回収率が 73% であった。

12 例の慢性複雑性尿路感染症例に本剤 1 回 1g を 1 日 2 回 (朝・夕)、5 日間静注した。総合臨床効果は著効 2 例 (16%)、有効が 5 例 (42%)、無効が 5 例 (42%) で有効率は 58% であった。無効の症例よりの分離菌に対する本剤の MIC はすべて $50 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。

副作用としては GOT, GPT, Al-p 上昇が 1 例に認められ、本症例はリンパ球幼若化試験で幼若化率の上昇が認められた。

Cefotaxime (HR 756, CTX) はドイツヘキスト社及びフランスセル社で共同開発された半合成セファロスポリン系薬剤で、化学的には 7-ACA の 7 位の置換基にアミノチアゾリル核と *syn*-メトキシイミノ基を有し、3 位は Cephalothin と同じアセトキシメチル基を有する新規抗生物質である (Fig. 1)。

Fig. 1



本剤はグラム陽性および陰性菌に対して広範な抗菌作用を示し、とくに後者に対しては従来の抗生剤の 10~100 倍の抗菌力を有することが特徴的である。また、 β -lactamase 産生菌に対しても有効であること、および従来のセファロスポリン系、ペニシリン系薬剤が無効であるインドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas* などに対しても強い抗菌力が認められている¹⁾。

今回本剤の抗菌力、吸収、排泄及び尿路感染症に対する臨床効果について検討を行ったので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力の検討

1) 方法

尿路から分離された *P. aeruginosa* 52 株および *Serratia* 26 株に対して CTX と Carbenicillin (CBPC) の抗菌力を測定し、比較検討を行った。MIC の測定方法は日本化学療法学会標準法に従った。

2) 結果

P. aeruginosa 52 株に対する CTX の MIC は 10^6 cells/ml 接種の場合、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、peak は $50 \mu\text{g/ml}$ にみられた。一方 10^8 cells/ml 接種の場合は、抗菌力がやや低下し、最低 MIC が $3.13 \mu\text{g/ml}$ となり $3.13 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布するが、peak は 10^8 cells/ml 接種の場合とほぼ同様に $50 \mu\text{g/ml}$ であり、累積分布上では 70% の株を阻止する MIC はほぼ $50 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 2, 3)。

Serratia 26 株に対しては、 10^8 cells/ml 接種について CBPC の抗菌力と比較した。CTX は MIC $1.56 \mu\text{g/ml}$ から感受性がみられたが、CBPC は $50 \mu\text{g/ml}$ が最も低い MIC であった。peak 値は両剤とも $100 \mu\text{g/ml}$ 以上となり、累積分布曲線で見ると CTX は $100 \mu\text{g/ml}$ 以内に 71% の株が含まれるが、CBPC は 20% にすぎなかった。*Serratia* に対して CTX は CBPC よりはる

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 52 strains

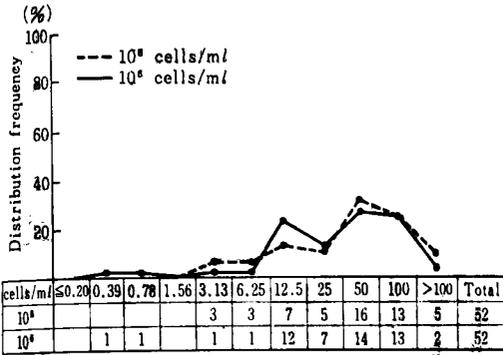


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 52 strains

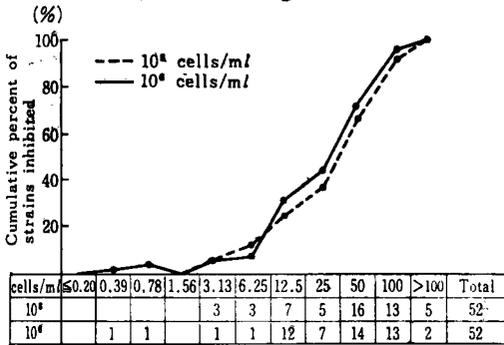
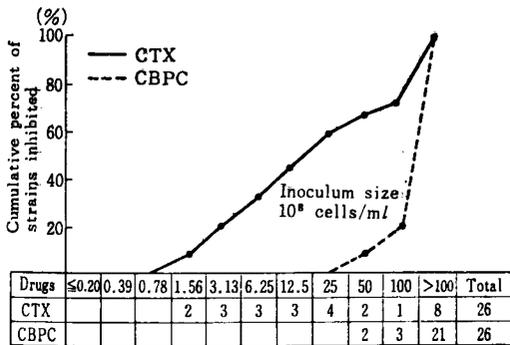


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia* 26 strains



かに優れた抗菌力を示すことが確認された (Fig. 4, 5).

2. 吸収, 排泄

1) 対象および方法

健康成人1名 (54 kg, 男性) に CTX 0.5 g を one shot 静注し, 血中および尿中濃度と尿中回収率を測定した。測定法は本剤に対して定められた方法に準じ, *M. luteus* ATCC 9341 を試験菌とする薄層平板カップ法で行った。尿の希釈には pH 7.0 PBS 1/15 M を用いたが, 血清の希釈には consera を使用した。

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia* 26 strains

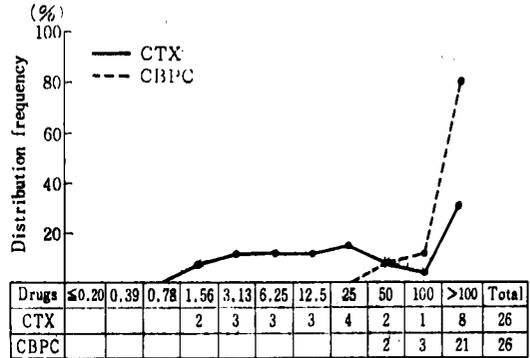


Fig. 6 Serum levels of cefotaxime

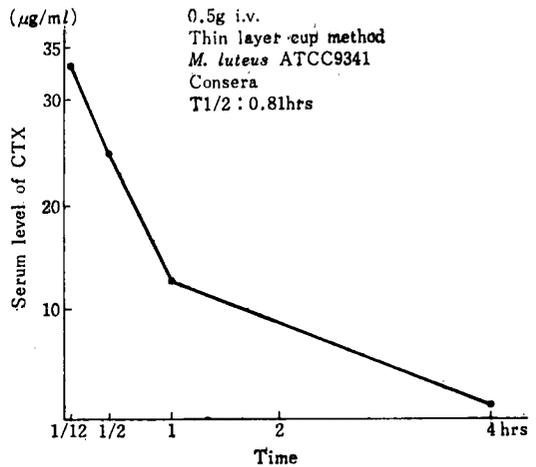
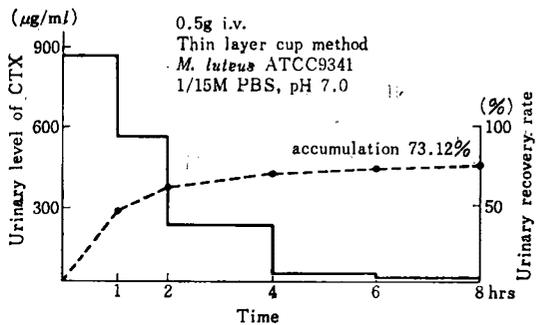


Fig. 7 Urinary excretion of cefotaxime



2) 結果

血中濃度は静注5分後に 33 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後に 12 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後に 3 $\mu\text{g/ml}$ となり, 半減期は 0.81 時間であった (Fig. 6).

尿中濃度は静注1時間後までの平均濃度は 875 $\mu\text{g/ml}$, 1~2時間尿の平均濃度は 592 $\mu\text{g/ml}$, 2~4時間

尿では 292 µg/ml であった。

一方尿中回収率は 1 時間までに 45.5%, 2 時間までに 61.5% が回収され, 8 時間後の総回収率は 73.1% であった (Fig. 7)。

II. 臨床効果の検討

1. 対象および方法

複雑性尿路感染症例 12 例に CTX を 1 回 1g, 1 日 2 回 (朝・夕), 5 日間 one shot 静注して臨床効果を検討した (Table 1)。

臨床効果の判定方法は U.T.I. 薬効評価基準 (第二版) に従った。患者の年齢は 25 歳から 88 歳にわたり, 病態群分類では G-1 が 5 例, G-4 が 1 例, G-5 が 4 例および G-6 が 2 例で 12 例中 10 例がカテーテル留置症例であった (Table 2)。

2. 結果

総合臨床効果は Table 3 に示すごとく, 著効 2 例 (16%), 有効 5 例 (42%), 無効 5 例 (42%) で著効と有効を合せた有効率は 58% であった。膿尿に対する効果は, 正常化 3 例, 改善 3 例, 不変 6 例となったが, 膿尿は正常化したものの細菌尿が不変の症例が 1 例みられた。細菌尿に対する効果は, 陰性化 7 例, 菌交代 3 例, 不変 2 例となったが, 細菌が陰性化したにもかかわらず膿尿の不変例が 2 例にみられた。全症例に対する細菌学的効果は菌消失率 86% と優れた成績であった (Table 3)。

E. coli の 2 株 (MIC: 1.56 µg/ml), *K. pneumoniae* 3 株 (MIC: 6.25~25 µg/ml), *Serratia* の 3 株 (MIC: 1.56~25 µg/ml), *Proteus* の 6 株 (MIC: 6.25~50 µg/ml), *S. epidermidis* の 1 株 (MIC: 12.5 µg/ml) および *S. faecalis* の 1 株 (MIC: 12.5 µg/ml) は全株消失した。しかし *P. aeruginosa* の 1 株は存続し, MIC は 50 µg/ml であったが投与後は 100 µg/ml となった。また *P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌 (NF-GNR) は 5 株中 3 株 (MIC: 25, 50, 100 µg/ml) が消失したが, MIC 100 µg/ml 以上の 2 株は存続した (Table 4)。投与後出現菌は MIC 25 µg/ml および 100 µg/ml の *P. aeruginosa* 2 株と NF-GNR 1 株 (保存中に菌死滅し MIC 測定できず) がみられた。

3. 副作用

自覚的副作用は全例みられなかった。臨床検査値の異常が 1 例 (症例 No. 12) にみられ, これは GOT が投薬前 31 I.U. から投薬後 696 I.U. に, GPT が 21 I.U. から 700 I.U. に, また Al-p が 45 I.U. から 2,000 I.U. に増悪した症例であるが, BUN, Creatinine, T-bilirubin などその他の検査値には異常がみられず自覚症状も全く認めなかった。投薬中止 2 週間後にも GOT 1,550 I.U., GPT 1,370 I.U. と上昇がみられた

Table 1-1 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with cefotaxime

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks		
							Dose g x/day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC			UTI	Dr
1	73	M	C. C. C. B. P. H.		(+)	G-5	1.0 x 2	i. v.	5	pain on urination (+) (-)	(+) (+)	NF-GNR <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> NF-GNR NF-GNR NF-GNR <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	100 50 100 100 100	Poor Poor	Poor	(-)	
2	74	M	C. C. C. Bladder neck sclerosis		(-)	G-6	1.0 x 2	i. v.	5	(-) (-)	(+) (-)	<i>P. morganii</i> NF-GNR NF-GNR <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁴	3.12 100 100 100	Poor Poor	Poor	(-)	
3	67	M	C. C. C. B. P. H.		(+)	G-1	1.0 x 2	i. v.	5	(#) (#)	(#) (#)	<i>S. marcescens</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶ 10 ⁵	1.56 6.25	Poor	Poor	(-)	

Table 1-2

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U.T.I. group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*	Evaluation**		Side effect risks	
						Dose g x/day	Route				UTI	Dr		
4	72	M	C. C. C. Prostatic carcinoma	(+)	G-1	1.0x2	i. v.	5	(#) (#)	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.39 25	Poor	Poor	(-)
5	79	M	C. C. C. Neurogenic bladder	(+)	G-1	1.0x2	i. v.	5	(#) (#)	<i>P. mirabilis</i> <i>S. marcescens</i>	50 /	Good	Good	(-)
6	82	M	C. C. C. B. P. H.	(+)	G-1	1.0x2	i. v.	5	(#) (+)	<i>P. mirabilis</i> (-)	25 (-)	Good	Good	(-)
7	64	F	C. C. C. Ureterocoele	(+)	G-1	1.0x2	i. v.	5	(#) (#)	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i> NF-GNR	25 1.56 /	Poor	Poor	(-)
8	67	M	C. C. C. Bladder tumor	(-)	G-4	1.0x2	i. v.	5	(#) (+)	<i>S. marcescens</i> (-)	25 (-)	Good	Good	(-)
9	25	M	C. C. C. Rupture of urethra	(+)	G-5	1.0x2	i. v.	5	(#) (#)	<i>P. mirabilis</i> <i>P. morгани</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> (-)	6.25 6.25 1.56 6.25 /	Good	Good	(-)
10	44	F	C. C. C. Carcinoma of cervix	(+)	G-5	1.0x2	i. v.	5	(#) (+)	<i>K. pneumoniae</i> NF-GNR (-)	0.78 50	Good	Good	(-)
11	88	M	C. C. C. B. P. H.	(+) Urethra	G-5	1.0x2	i. v.	5	(+) (-)	NF-GNR <i>S. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	50 12.5 12.5	Excel- lent	Excel- lent	(-)
12	48	F	C. C. P. Blt. hydrourtero- nephrosis Right kidney stone	(-)	G-6	1.0x2	i. v.	7	(#) (-)	<i>E. coli</i> NF-GNR (-)	1.56 100	Excel- lent	Excel- lent	(?)

NF-GNR: Non fermenting gram negative rod except for *P. aeruginosa*

** UTI: Criteria by the committee of UTI

Dr: Dr's evaluation

C. C. C.: Chronic complicated cystitis

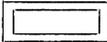
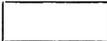
C. C. P.: Chronic complicated pyelonephritis

* Before treatment/After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of CTX classified by type of infection

Group		No. of (Percent) cases (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	5 (42%)		2	3	40%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (%)				0%
	3rd group (Upper U. T. I.)	0 (%)				0%
	4th group (Lower U. T. I.)	1 (8%)		1		100%
	Subtotal	6 (50%)		3	3	50%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (33%)	1	2	1	75%
	6th group (No catheter indwelt)	2 (17%)	1		1	50%
	Subtotal	6 (50%)	2	2	2	67%
Total		12 (100%)	2	5	5	58%

Table 3 Overall clinical efficacy of CTX in complicated U. T. I.

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	2	3	2
Decreased				(%)
Replaced			3	3 (25%)
Unchanged	1		1	2 (17%)
Efficacy on pyuria	3 (25%)	3 (25%)	6 (50%)	Case total 12
 Excellent	2 (16%)		Overall effectiveness rate 7/12 (58%)	
 Moderate	5			
 Poor (or Failed)	5			

が、Al-p 308 I.U. と低下した。本症例は右腎結石、左尿管結石に伴う極度に拡張した水腎、尿管症および膿腎症の症例で CTX の投与前 55 日前に手術が施行され、その時に 2,600 ml の輸血が行われた。輸血後 65 日目の HB antigen は陰性であり、内科にて acute hepatitis と診断された。肝生検の結果は全体が進行性慢性肝炎の病像を呈し、ところどころに acute hepatitis の像がみられた。本剤投与終了約 2 カ月後には GOT 45 I.U., GPT 45 I.U., Al-p に 45 I.U. と検査値はいずれも正常に復した。肝機能が異常であった時期に行った本剤に対するリンパ球幼若化試験では 210% の幼若化率がみられ、患者リンパ球が本剤により感作されていたこ

とが示唆された (Table 5, Fig. 8)。

考 按

CTX はグラム陽性菌、陰性菌に対して優れた抗菌力を有し、特に β -lactamase に対する強い安定性を有している点が特徴とされている¹⁾。P. aeruginosa に対しては Cefazolin に対して 800 μ g/ml と高い MIC を示す菌株でも本剤に対しては 50 μ g/ml と低い MIC を示すという報告²⁾や、また HAMILTON-MILLER³⁾ らは P. aeruginosa 49 株に対する本剤の MIC は平均 13.7 μ g/ml という低い MIC であったと報告している。われわれの行った教室保存の尿路由来 P. aeruginosa 52 株についての検討では、本剤の MIC の peak は 50 μ g

Table 4 Relation between MIC and bacteriological response in CTX treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^8 cells/ml										Not done	Total	
	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>	/	/	2/2	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2/2
<i>K. pneumoniae</i>	/	1/1	/	/	1/1	/	1/1	/	/	/	/	/	3/3
<i>S. marcescens</i>	/	/	1/1	/	/	/	1/1	/	/	/	/	1/1	3/3
<i>P. mirabilis</i>	1/1	/	/	/	1/1	/	1/1	1/1	/	/	/	/	4/4
<i>P. morgani</i>	/	/	/	1/1	1/1	/	/	/	/	/	/	/	2/2
<i>P. aeruginosa</i>	/	/	/	/	/	/	/	0/1	/	/	/	/	0/1
NF-GNR	/	/	/	/	/	/	/	2/2	1/3	/	/	/	3/5
<i>S. epidermidis</i>	/	/	/	/	/	1/1	/	/	/	/	/	/	1/1
<i>S. faecalis</i>	/	/	/	/	/	1/1	/	/	/	/	/	/	1/1
Total	1/1 (100%)	1/1 (100%)	3/3 (100%)	1/1 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	3/3 (100%)	3/4 (75%)	1/3 (33%)	/ (%)	1/1 (100%)	19/22 (86%)	

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 5 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of cases	No. of cases with changes in laboratory test results*					Deterioration attributed to drug
		A	B	C	D	E	
RBC	7 (100%)	3 (43%)		4 (57%)			
WBC	7 (100%)	5 (71%)	2 (29%)				
Platelets	7 (100%)	6 (86%)	1 (14%)				
BUN	7 (100%)	5 (71%)	2 (29%)				
S-Creatine	7 (100%)	7 (100%)					
GOT	7 (100%)	5 (71%)		1 (14%)		1 (14%)	
GPT	7 (100%)	5 (71%)		1 (14%)		1 (14%)	
Al-P	7 (100%)	4 (57%)	2 (29%)			1 (14%)	
Total	56 (100%)	40 (71%)	7 (13%)	6 (11%)		3 (5%)	
Deterioration cases						1	

* A: Within normal range B: Improved C: Abnormal value (no deterioration)

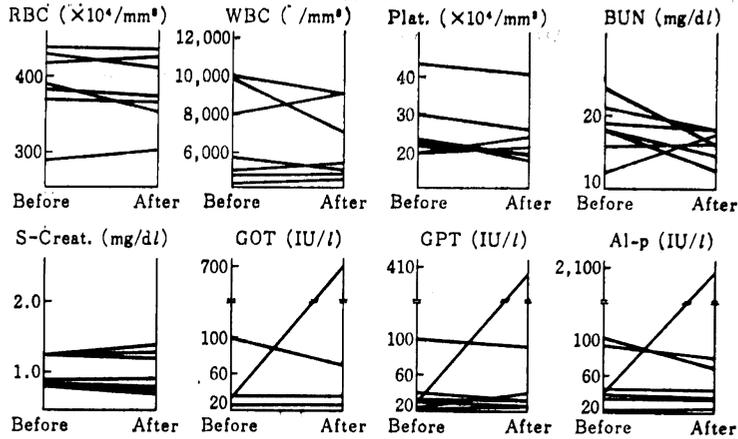
D: Abnormal value (deterioration) E: Deterioration from normal range

/ml に認められ 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株が全体の 70% を占めている。本剤はセファロスポリン系抗生剤であるにもかかわらず *P. aeruginosa* に対して比較的良い抗菌力を有していることから尿路分離の *P. aeruginosa* に対しても臨床効果が期待される。また *Serratia* に対して、抗菌力を有する点も特徴の一つで NEU³⁾ らによると *Serratia* 32 株に対する MIC は 0.2~200 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、その peak 値は 100 $\mu\text{g/ml}$ であったと報告している。われわれの行った検討でも尿路分離

Serratia 26 株に対する MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ から認められ、約 51% の株は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。このように本剤は既存のセファロスポリン系抗生剤に対して抵抗性を示す *P. aeruginosa* や *Serratia* に対しても抗菌力が認められ、これは本剤の β -lactamase に対する安定性が強い結果と考えられた。

一方、本剤の吸収、排泄に関しては、高い血中および尿中濃度が得られ、尿中排泄率は 8 時間までに 73.1% が回収されている。また抗菌力がきわめて強い点を考え

Fig. 8 Changes of laboratory findings after cefotaxime treatment



合せると尿路感染症に対しても相当の有効性があるものと期待されるので、特に複雑性尿路感染症を対象としてその効果および安全性について検討を加えた。なおわれわれの行った本剤 0.5g の one shot 静注時の血中濃度は peak 値でも $33 \mu\text{g/ml}$ であり、*P. aeruginosa* や *Serratia* に対しても臨床効果を期待するにはやや低値と思われた。従って *P. aeruginosa* の MIC 分布の peak 濃度を上回るためには少くとも 1 回 1.0g の投与が必要と考えられたので臨床的検討では本剤を 1 回 1g、1 日 2 回 (朝・夕) one shot 静注した。このような方法で 5 日間本剤を投与した場合の総合臨床効果は著効率 16%、有効率 (著効+有効) 58% と対象が複雑性尿路感染症であることを考慮すると相当良い成績であった。今回の対象症例と同一の複雑性尿路感染症に対するセファロsporin系抗生剤 Cephalexin, Cefoxitin の総合臨床効果をみると Cephalexin の有効率は 27.6%、また Cefoxitin の有効率は 47.6% であり、本剤の有効率はこれらを上回っていた。一方、アミノグリコシド系抗生剤である Gentamicin, Amikacin の有効率は Gentamicin 54%、Amikacin 58.6%⁵⁾ であり、本剤はこれらの抗生剤に匹敵する臨床効果を示した。なお Table 3 で示すごとく、膿尿に対する効果は 50% にとどまったが、これはほとんどの症例 (75%) がカテーテル留置症例で、カテーテルそのものによる炎症が残存するためと考えられる。細菌尿に対する効果は 86% の消失率で本剤の抗菌スペクトルの広さと抗菌力の強さを実証するものである。今回の対象群の群構成率がカテーテル留置症例である第 I 群と第 V 群が 75% を占めており、さらに混合感染症例である第 V 群と第 VI 群が 50% を占めている

ことを考え合わせると、この有効率 58% という成績は極めて優秀な成績といえることができる。

副作用に関して肝機能異常を 1 例に認めたが、本症例は後の biopsy の結果、進行性慢性肝炎の症例であることが判明した。また本剤の皮内試験が陰性にもかかわらず、リンパ球幼若化試験で 210% という結果が得られたことから、慢性肝炎症例に対しては、十分な肝機能検査と慎重な投与が必要と考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) FU, K. P.; H. C. NEU: Beta-lactamase stability of HR 756, a novel cephalosporin, compared to that of cefuroxime and cefoxitin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 322~326, 1978
- 3) NEU, H. C.; N. ASWAPOKKEE, P. ASWAPOKKEE & K. P. FU: HR 756, a new cephalosporin active against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 273~281, 1979
- 4) 石神襄次ら: 複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin (CFX) と Cefazolin (CEZ) の比較試験。西日泌尿 40: 603~639, 1973
- 5) 西浦常雄ら: 複雑性尿路感染症に対する Amikacin と Gentamicin の二重盲検法による効果の比較。日本泌尿器科学会雑誌 69: 381~398, 1978

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES WITH CEFOTAXIME IN URINARY TRACT INFECTIONS

HIROKI TEI, NAOKI KATO, YASUO SHIMIZU, YOSHIHITO BAN,
YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Director : Prof. TSUNEO NISHIURA)

TATSURO DOI

Department of Urology, Toyota Hospital

Experimental studies and clinical trial on complicated urinary tract infection with cefotaxime (HR 756, CTX) a new cephalosporin antibiotic, were carried out, and were resulted in the following :

1) Antibacterial activity of cefotaxime against *Pseudomonas* and *Serratia*, isolated from urine, was measured. Cefotaxime might be effective against *Pseudomonas* and was considered much more effective against *Serratia* than carbenicillin.

2) After intervenous injection of 0.5 g of cefotaxime, serum concentration of 33 $\mu\text{g}/\text{ml}$ was obtained 5 minutes after administration, and half time was 0.81 hr. The peak urinary concentration was 875 $\mu\text{g}/\text{ml}$ on the first collection for 1 hour and 73% of the administration does was excreted in the urine within 8 hours.

3) 7 of 12 patients with chronic complicated U. T. I. are responded well therapy (Overall effectiveness rate 58%). MICs of cefotaxime against the isolates from the 5 patients, who did not responded to cefotaxime were all higher than 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

4) Elevation of GOT (31 I. U. \rightarrow 696 I. U.), GPT (21 I. U. \rightarrow 700 I. U.) and AL-p (45 I. U. \rightarrow 2,000 I. U.) occured in one case after administration of cefotaxime. Liver biopsy showed a typical finding of acute hepatitis and PHA test against cefotaxime revealed 210%, therefore deterioration was considered to be attributed to cefotaxime.