

## Cefotaxime に関する基礎的研究

—臨床分離株感受性ならびに家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行

小林 裕・森川 嘉郎・春田 恒和・藤原 徹

神戸市立中央市民病院小児科

新 cephalosporin 剤 Cefotaxime は、抗菌域が広く、グラム陰性桿菌に対してとくに強力な抗菌力を示し、 $\beta$ -lactamase に対する安定性がすぐれ、しかも毒性も低いといわれる。これらの特質は、化膿性髄膜炎治療剤としての適格条件の一半を満たすものであり、もし必要な髄液中濃度が得られるならば、本症の治療に対する有用性が期待される。耐性菌の増加も加わり適切な本症治療剤が不足している今日、その包含する意義は大きいので、本剤の臨床分離株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定するとともに、家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行を検討した。

*S. aureus* に対する本剤の MIC は Cefazolin より 1~2 管高かったが、グラム陰性桿菌に対する抗菌力は本剤の方がはるかにすぐれ、*P. aeruginosa* でも接種菌量  $10^8$ /ml で  $6.3\sim 50 \mu\text{g/ml}$  の MIC であった。Cefazolin 耐性 *E. coli* に対しても本剤の MIC は  $0.8 \mu\text{g/ml}$  以下であり、また *K. oxytoca* における成績からも、本剤が  $\beta$ -lactamase に安定であることがうかがわれた。

黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎に本剤  $100 \text{ mg/kg}$  を 1 回 one shot 静注し、その血中、髄液中濃度測定値から本剤の pharmacokinetics を検討すると、髄液中濃度ピークは 30 分にあり、平均  $6.09 \pm 1.85 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間 30 分までの髄液中濃度曲線下面積 (AUC) は  $404 \text{ min}\cdot\mu\text{g/ml}$ 、AUC 髄液血清比百分率は 12.4%、髄液中濃度半減時間 (T 1/2) は 47.6 分、T 1/2 髄液血清比は 1.63 で既報の Penicillin G、Carbenicillin の成績よりすぐれ、Ampicillin にほぼ匹敵するものと考えられた。

以上の成績は、本剤が人の化膿性髄膜炎の治療においても十分な効果を発揮する可能性を示唆するに足るものであり、臨床試用のための強力な基礎となると考えられる。

Cefotaxime (HR 756, CTX) はヘキスト、ルセル両社で共同開発されている新 cephalosporin 剤で、抗菌域がきわめて広く、*H. influenzae*、indole 陽性 *Proteus*、*Serratia*、*Enterobacter*、*Citrobacter* などに従来の抗生剤よりはるかに強い抗菌力を有し、*P. aeruginosa* に対する MIC も Carbenicillin (CBPC)、Sulbamicillin (SBPC) より低く、 $\beta$ -lactamase に抵抗性が強く耐性菌にも有効で、Penicillin binding protein I<sub>a</sub>、I<sub>b</sub>、III に強い親和性を持ち、殺菌的であり、一方、一般毒性、腎毒性は低く、抗原性、一般薬理試験にも問題はみられず、さらに第 1 相試験以後の成人領域における臨床検討においても副作用は低率であった<sup>1)</sup>。

本剤の抗菌力、抗菌域がその通りであるならば、小児の諸種細菌感染症に対する有用性は当然予想されることであるが、さらに新生児期、年長児双方の化膿性髄膜炎起炎菌種をほとんどおおうこととなり、このような抗生剤は今まで存在しなかった。しかし化膿性髄膜炎においては、強力な抗菌力と低毒性以外に、十分な有効髄液中濃度をえられることが要求される<sup>2)</sup>。

そこでわれわれは、小児科領域での検討に先立って、手持ちの臨床分離株に対する本剤の MIC の測定とともに

に、家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行を検討したので報告する。

## I. 材料および方法

## 1) 臨床分離株に対する MIC

臨床由来の *S. aureus* 15 株、*E. coli* 32 株、*Salmonella* 4 株、*K. pneumoniae* 5 株、*K. oxytoca* 43 株、*Proteus* 10 株、*Enterobacter* 3 株、*Citrobacter* 2 株、*S. marcescens* 5 株、*P. aeruginosa* 10 株計 129 株について、化学療法学会標準法に準じて MIC を測定し Cefazolin (CEZ) と比較した。接種菌量は  $10^8$ /ml、 $10^6$ /ml 菌液各 1 白金耳である。

2) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行  
体重 2 kg 前後の白色健常家兎を用いた。髄膜炎作製方法はすでに報告した<sup>3)</sup> とおりである。すなわち、*Staphylococcus aureus* FDA 209 P 株を brain heart infusion (BHI) に接種、その overnight growth 5 ml を 100 ml の BHI に加え、3 時間振盪培養後、遠沈、沈渣を生理食塩液にて 3 回遠沈洗滌後、optical density 550 nm で 0.7 に調整して菌液を作製した。その生菌数は、 $10^8$ /ml order である。この菌液 0.5 ml を家兎大槽内に接種、24 時間後、本剤  $100 \text{ mg/kg}$  を 1 回、耳静脈から one





shot 静注した。検体採取は、血液は耳静脈から、髄液は大槽から、その都度穿刺して行った。大槽穿刺は家兔の頭部を固定して翼状針を用いて行ったが、15分ごと採取時は家兔をアモバルビタールで麻酔した。髄液の1回採取量は0.05~0.1 ml で、出血した場合はその家兔を実験から除外した。以下に記した家兔数は、出血せずに採取できた数である。

実験 I としてまず 8羽の家兔を用い、本剤 100 mg/kg を1回 one shot 静注し、1/2, 1, 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>, 2時間目に血液および髄液を採取し、2時間目の採取後屠殺剖検して髄膜炎を確認した。

つぎに 6羽の家兔について、同じく 100mg/kg one shot 静注後、2時間まで15分ごとに 8回、ついで 30分ごとに 2回、計10回血液、髄液を採取し、3時間目の採取後屠殺剖検した(実験 II)。

CTX 濃度測定には、*M. luteus* ATCC 9341 を検定菌(菌量 10<sup>7</sup>/ml)とする paper disc 法を用いた。standard は pH 7.0 1/15 M 磷酸緩衝液希釈で作製した。測定用培地は pH 7.4 Heart Infusion Agar (栄研)である。本法での測定下限は 0.2 μg/ml であった。

## II. 成績

### 1) 臨床分離株に対する MIC

菌株別の MIC 分布を Table 1 (接種菌量 10<sup>8</sup>/ml) および Table 2 (接種菌量 10<sup>6</sup>/ml) に示した。

*S. aureus* 15株に対する MIC は、10<sup>8</sup>/ml では 0.4~12.5 μg/ml に分布し、ピークは 1.6 μg/ml、10<sup>6</sup>/ml では 0.4~1.6 μg/ml に分布しピークはやはり 1.6 μg/ml にあり、CEZ に比べて 1~2 管程度高かった。

グラム陰性桿菌においては、本剤にも 100 μg/ml 以上

の耐性を示した *P. rettgeri* の 1 株を除いては、すべて本剤の方がはるかに抗菌力がすぐれていた。

*E. coli* 32株において、CEZ では 12.5 μg/ml 以上の菌株が、10<sup>8</sup>/ml で半数、10<sup>6</sup>/ml でも 4 株みられたのに対して、本剤ではすべて 10<sup>8</sup>/ml で 6.3 μg/ml 以下、10<sup>6</sup>/ml で 0.8 μg/ml 以下であった。

*K. oxytoca* は、CEZ では 10<sup>8</sup>/ml で 43株中23株が 100 μg/ml 以上、他の株も 12.5 μg/ml 以上であったのに対して、本剤では 0.05~50 μg/ml に分布し、ピークは 0.1 μg/ml であり、10<sup>6</sup>/ml では CEZ が 1.6~25 μg/ml に分布、3.1~6.3 μg/ml にピークを有する 29株と、100 μg/ml 以上の 14株に分かれたのに対して、本剤は 0.006~0.8 μg/ml に分布し、0.025~0.05 μg/ml にピーク (25株) があつたことが注目される。

CEZ がすべて 100 μg/ml 以上の耐性を示した *P. morganii*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *S. marcescens* においても、本剤はかなりの抗菌力を示し、とくに *Enterobacter* 2株, *S. marcescens* 1株を除く他の菌種は 10<sup>6</sup>/ml で 0.4 μg/ml 以下という好感受性であった。ただし *Citrobacter* 2株は 10<sup>8</sup>/ml ではないずれも 100 μg/ml 以上、10<sup>6</sup>/ml で 0.025, 0.1 μg/ml であり、接種菌量の影響が著明に認められた。

*P. aeruginosa* 10株は、10<sup>8</sup>/ml で 50~100 μg/ml、10<sup>6</sup>/ml では 6.3~50 μg/ml に分布し、ピークはそれぞれ 25, 12.5 μg/ml であった。

2) 家兔黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行  
実験 I の家兔 8羽での血中、髄液中濃度平均値および standard error (S. E.) は、1, 2, 1, 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>, 2時間の順に、血中濃度は 131.1 ± 13.6, 64.4 ± 15.8, 37.2 ± 8.2,

Table 3 The serum and cerebrospinal fluid levels of cefotaxime after an intravenous administration of 100 mg/kg of cefotaxime in the staphylococcal meningitis in rabbits

Experiment I. Determination at 30 minutes intervals

Rabbits No.	Serum (μg/ml)				CSF (μg/ml)				CSF, Serum (%)				CSF Blood sugar (%)
	30'	1°	1°30'	2°	30'	1°	1°30'	2°	30'	1°	1°30'	2°	
1	122	47	36	26	9.5	7.0	6.6	5.1	7.8	14.9	18.3	19.6	48.0
2	170	144	56	10.5	10.2	5.5	5.2	4.35	6.0	3.8	9.3	41.4	34.6
3	70	24	15.8	6.8	10.4	7.1	5.6	4.8	14.9	29.6	35.4	70.6	43.7
4	140	122	36	15.3	7.9	6.8	5.8	4.15	5.6	5.6	16.1	27.1	49.1
5	160	46	84	11.1	8.4	6.8	6.1	4.7	5.3	14.9	7.3	42.3	42.7
6	165	34	29.5	10	8.9	7.6	5.9	4.9	5.4	22.4	20.0	49.0	47.0
7	144	31	13	9.4	23.2	18	6.3	4.0	16.1	58.1	48.5	42.6	47.0
8	78	67	27.5	16.7	8.4	6.1	5.1	3.9	10.8	9.1	18.5	23.4	48.9
Mean	131.1	64.4	37.2	13.2	10.86	8.11	5.83	4.49	8.3	12.6	15.7	34.0	45.2
± S. E.*	±13.6	±15.8	±8.2	±2.1	±1.76	±1.43	±0.18	±0.16					

\*S. E. : standard error

Table 4 The serum and cerebrospinal fluid levels of cefotaxime after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits.

Experiment II. Determination at 15~30 minutes intervals

Rabbits No.	Specimen	Minutes after i.v.										CSF/Blood sugar/sugar (%)
		15	30	45	60	75	90	105	120	150	180	
1	Serum	156	100	42.5	27.5	9.2	13.2	9.1	4.4	2.5	2.22	42.1
	CSF	7.0	5.5	4.4	4.8	4.3	3.9	2.98	2.68	1.42	0.92	
2	Serum	104	45	43.8	36.4	17	15.5	12.2	7.5	4.6	2.6	49.6
	CSF	4.2	3.2	2.8	2.45	2.19	1.5	1.6	1.2	1.0	0.76	
3	Serum	94	42	29	20.2	5.5	9.4	9.1	7.8	0.93	0.51	34.9
	CSF	4.7	4.8	2.6	1.78	1.42	1.15	1.06	0.77	0.53	0.2	
4	Serum	120	48	23.5	21	15	16	12.5	4.12	4.1	1.71	51.0
	CSF	7.5	15.2	9.1	9.1	4.15	3.85	2.17	2.05	0.92	0.66	
5	Serum	150	90	36.4	18.8	14.4	9.8	8.3	5.9	3.85	2.6	36.4
	CSF	3.75	3.85	3.58	2.98	2.32	2.35	1.68	1.33	0.86	0.74	
6	Serum	64	36.4	21	13.6	6.4	5.8	4.6	3.22	2.9	2.5	48.3
	CSF	5.3	4.0	2.58	2.28	1.5	1.28	1.18	1.45	0.88	ND*	
Mean ±S. E.	Serum	114.7 ±14.3	60.2 ±11.2	32.7 ±4.0	22.9 ±3.3	11.3 ±2.0	11.6 ±1.6	9.3 ±1.2	5.5 ±0.8	3.1 ±0.5	2.0 ±0.3	41.0
	CSF	5.41 ±0.62	6.09 ±1.85	4.18 ±1.03	3.90 ±1.12	2.65 ±0.52	2.34 ±0.52	1.78 ±0.29	1.58 ±0.28	0.94 ±0.12	0.66 ±0.12	

\*ND: not done

13.2±2.1 µg/ml, 髄液中濃度は 10.86±1.79, 8.11±1.43, 5.83±0.18, 4.49±0.16 µg/ml で, 髄液血清比百分率は 8.3, 12.6, 15.7, 34.0% であった。個体別には, No. 7 の 1/2 および 1 時間における髄液中濃度がとびぬけて高かったが, 他の 7 羽は比較的近似した値を示し, ピークは 8 羽とも 30 分にあった (Table 3)。なお, これらの家兎の髄液糖血糖比百分率は 34.6~49.1%, 平均 45.2% (正常値 65.6%<sup>3)</sup>) であった。

髄液, 血液を短時間間隔で連続採取した 6 羽の成績 (実験 II) を Table 4 に示した。この場合も No. 4 が他の 2 倍以上の髄液中濃度を示し, とびぬけているが, その他の 5 羽では比較的まとまっている。髄液中濃度平均値のピークは 30 分にあり, 6.09±1.85 µg/ml で, 2 時間まで 1 µg/ml 以上を保っていたが, ピーク時間を個別にみると, 15 分が 3 羽 (No. 1, 2, 6), 30 分が 3 羽 (No. 3, 4, 5) であった。No. 4 が 30 分に急峻で高濃度のピークを形成しているのがその原因と考えられる。

なお, この群の髄液中濃度が実験 I 群より低いのは, 血中濃度が低かったためと考えられ, 数字としては示さなかったが, 髄液血清比百分率はむしろ本群の方が高い。

Table 4 の成績から, 最小 2 乗法によって血中, 髄液中濃度半減時間 (T 1/2) を計算し, また 15 分から 60 分, 90 分, 120 分, 150 分までの曲線下面積 (AUC) を算出し

て, Table 5 に示した。

前述のように, No. 4 はとびぬけて髄液中濃度が高く, したがって AUC およびその髄液血清比百分率も大きい。しかしこの例だけは, 血中濃度と髄液中濃度の T 1/2 がほぼ等しく (髄液血清比 1.06), 時間の推移にともなう AUC の増加は他の家兎ほどには明瞭でない。平均値での髄液中濃度 T 1/2 は 47.6 分で, 血中濃度 T 1/2 の 1.63 倍, AUC 髄液血清比百分率は, それぞれ 9.2, 10.9, 11.7, 12.4% であった。

### III. 考 按

本剤は抗菌域が広く, グラム陰性桿菌に対する MIC が小さく, 殺菌的で, β-lactamase に安定である点に特徴があるといわれる<sup>1)</sup>。

成績の項で示したように, 本剤の MIC は, *S. aureus* では CEZ より 1~2 管程度高かったが, グラム陰性桿菌ではいずれに対してもはるかにすぐれ, *P. aeruginosa* でも 10<sup>6</sup>/ml 接種では 12.5~25 µg/ml に分布のピークがみられた。

本剤の *K. oxytoca* に対する MIC は 0.006~0.8 µg/ml に分布していた。本菌に対してもっとも狭い分布域を示すのは, β-lactamase に全く安定といわれる Cefmetazole (CMZ) で, 10<sup>6</sup>/ml では 0.4~3.1 µg/ml に分布し, ほとんどの株が 0.8 µg/ml であった<sup>4)</sup>。この点本剤は抗菌力にはるかに強いが, 分布域は広い。しかし

Table 5 The half-lives (T<sub>1/2</sub>) and area under the curve (AUC) of cefotaxime after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbits No.	T <sub>1/2</sub> (min.)			AUC (min·μg/ml)											
	CSF	Serum	CSF/Serum	15~60 min.			15~90 min.			15~120 min.			15~150 min.		
				CSF	Serum	%	CSF	Serum	%	CSF	Serum	%	CSF	Serum	%
1	60.3	25.9	2.33	237	3,513.75	6.7	366.75	3,957	9.3	460.8	4,225.5	10.9	522.3	4,329	12.1
2	67.9	32.5	2.09	139.875	2,385	5.9	202.35	3,029.25	6.7	246.6	3,384.75	7.3	279.6	3,566.25	7.8
3	37.8	23.6	1.60	159.6	1,921.5	8.3	202.875	2,226	9.1	233.175	2,491.5	9.4	252.675	2,622.45	9.6
4	32.4	30.4	1.06	489	2,130	23.0	648.375	2,632.5	24.6	725.175	2,970.9	24.4	769.725	3,094.2	24.9
5	57.7	28.9	2.00	161.925	3,162	5.1	236.7	3,592.5	6.6	289.5	3,834.75	7.5	322.35	3,981	8.1
6	54.5	34.7	1.57	155.55	1,443	10.8	204.75	1,684.5	12.2	242.925	1,821.15	13.3	277.875	1,912.95	14.5
Mean ± S. E.	47.6 ± 5.62	29.2 ± 1.68	1.63 ± 0.19	233.875 ± 54.8	2,425.5 ± 318	9.2 ± 2.73	310.425 ± 72.4	2,853.75 ± 347	10.9 ± 2.77	366.525 ± 79.8	3,121.5 ± 361	11.7 ± 2.62	404.325 ± 83.4	3,250.5 ± 365	12.4 ± 2.63

従来の cephalosporin 剤より β-lactamase 安定性がある程度増しているといわれる Cefotiam (CTM) は 10<sup>9</sup>/ml でも 0.1 以下 ~ 100 μg/ml 以上というきわめて広い分布を示した<sup>9)</sup> 点からみると、本剤の安定性はすぐれているといつて差支えない。CEZ 耐性 *E. coli* に本剤が十分な抗菌力を示した (Table 1, 2) ことも、その証左といえるであろう。

臨床応用面からみると、このことは *E. coli* 感染の多い新生児期における本剤の有用性を示唆するものである。新生児期においては、本剤が優秀な抗菌力を示した *Proteus*, *Klebsiella* その他のグラム陰性桿菌もかなりみられる。問題は、*E. coli* とならんで新生児期に多い B 群溶連菌<sup>9)</sup> に対する抗菌力で、その成績はまだみられず今後の検討は要するが、A 群溶連菌保存株および *S. pneumoniae* にきわめて鋭い抗菌力を示す<sup>1)</sup> 点から考えてまず問題はないであろう。

化膿性髄膜炎の起炎菌は、新生児期では *E. coli* と B 群溶連菌、乳児期以後は *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* が主力である<sup>9)</sup>。

本症は菌検出を待たずに化学療法開始を要することが多く、この場合 Ampicillin (ABPC) が第 1 選択とされ、新生児期では indole 陽性グラム陰性桿菌をカバーするために、さらに Gentamicin (GM) が併用されてきた<sup>9)</sup>。しかし ABPC 耐性 *E. coli* の増加と、GM の髄液中移行が不十分で本格的効果を期待するためには髄腔内注入を要するところに大きな難点がある<sup>9)</sup>。

本剤の抗菌力は、*H. influenzae* において ABPC をはるかにしのぎ、*N. meningitidis* においても Penicillin G (PCG) よりすぐれており<sup>9)</sup>、全年齢を通じての化膿性髄膜炎起炎菌種の大部分をカバーできるから、もし本剤の髄液中移行がよければ、無条件で第 1 選択剤となることが期待される。

2 回の実験において各 1 羽とびぬけて髄液中濃度が高い家兎がみられたが、その他の家兎だけをとっても、そのピーク髄液中濃度は、7.9~10.4 μg/ml (Table 3), 3.8~7.0 μg/ml (Table 4) に分布し、平均はそれぞれ 9.1, 4.25 μg/ml で、PCG, Cephalothin (CET) よりすぐれ、ABPC と同等であった<sup>9)</sup>。すなわち、ABPC や PCG より S. E. は大きい、それは時に髄液中濃度が非常に高い場合があるため、とくに低いものがあるということではなく、そのレベルは、本剤の抗菌力と対比するとき、十分に有効な濃度であるということができよう。

さらに本剤の T<sub>1/2</sub> 髄液血清比は 1.63 で、これは CEZ 2.70, Cefacetrile (CEC) の 2.43, ABPC の 2.08 には及ばないが、CET, Cefamandole (CMD), CMZ,

PCG, CBPC より長かった<sup>9)</sup>。化膿性髄膜炎において髄液中濃度 T 1/2 の意義が大きいと考えられることはすでに述べた<sup>9)</sup>通りで、健康成人での血中濃度 T 1/2 が 44~51.7 分であった<sup>9)</sup>ことから考えると、人体での髄液中濃度 T 1/2 は約 70 分が期待でき、これも本剤の適格性を高めると考えられる。

しかし、以上は家兎での成績とそれからの推測にすぎない。動物実験で非常に移行の悪い薬剤は、臨床的にも有用性が低いことは認められてはいるが、人の化膿性髄膜炎における有用性と結びつけるためには、今後臨床における実証を要する。しかし本症は一旦治療に失敗すると、生命は救い得ても重大な後遺症を残す恐れがあるので、臨床試用には、有効性を確信するに足る根拠が必要である。その意味で今回の成績は強力な基礎を提供したものとえよう。

本論文の要旨は、1979年6月7日第27回日本化学療法学会総会において発表した。

#### 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) 小林裕：小児化膿性髄膜炎の化学療法。Jap. J. Antibiotics 28 (4) : 567~580, Aug. 1975
- 3) 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原徹, 小林裕：家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する実験的研究 I, 半合成 Penicillin について。Jap. J. Antibiotics 31 (5) : 260~268,

May 1978

- 4) 小林裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原徹, 山本勇志, 南場一郎, 奥原賢二, 金岡富子, 山上正彦, 望月廣弘, 小野安生, 寺村文男, 四宮敬介：小児科領域における CS-1170 の基礎的, 臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 32 (1) : 41~59, Jan. 1979
- 5) 小林裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原徹：Cefotiam (SCE-963) に関する基礎的研究——臨床分離株感受性ならびに家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行——。Chemotherapy 27(Suppl.3) : 112~117, Apr. 1979
- 6) 春田恒和, 森川嘉郎, 小林裕：B群β溶連菌による化膿性髄膜炎の1例——新生児B群β溶連菌感染症の文献的考察——。神戸市立病院紀要No. 14 : 10~17, 1975
- 7) 小林裕, 春田恒和, 森川嘉郎, 藤原徹：本邦における1966年以降13年間の小児化膿性髄膜炎の動向——127施設におけるアンケート調査成績——。Jap. J. Antibiotics 32(8) : 795~805, Aug. 1979
- 8) MCCracken; G. H. JR. & H. F. EICHE-NWALD : Antimicrobial therapy : Therapeutic recommendations and a review of newer drugs. Part I Therapy of infectious conditions. J. Pediatr. 85 (3) : 297~312, Sept. 1974
- 9) 小林裕：化膿性髄膜炎。日誌 83 (5) : 461~465, May 1979

FUNDAMENTAL STUDIES OF CEFOTAXIME :  
SENSITIVITY STUDIES OF THE CLINICAL ISOLATES AND PASSAGE  
OF THE DRUG IN THE CEREBROSPINAL FLUID (CSF) IN  
STAPHYLOCOCCAL MENINGITIS IN RABBITS

YUTAKA KOBAYASHI, YOSHIRO MORIKAWA,  
TSUNEKAZU HARUTA and TORU FUJIWARA

Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

Minimal inhibitory concentrations (MIC) of cefotaxime, a new cephalosporin, to the clinical isolates and its passage into the CSF in staphylococcal meningitis in rabbits were studied, and the following results were obtained.

1) MIC of cefotaxime against *S. aureus* was 2 to 4 times higher than that of cefazolin but an antibacterial activity against gram-negative rods was far superior to cefazolin. MICs to the inoculum size of  $10^6$ /ml against 10 strains of *P. aeruginosa* were 6.3-50  $\mu\text{g/ml}$ .

2) MIC of cefotaxime against cefazolin-resistant *E. coli* was lower than 0.8  $\mu\text{g/ml}$ . Studies with *K. oxytoca* suggested that cefotaxime was stable to  $\beta$ -lactamase and that its antibacterial activity was potent.

3) CSF concentrations and CSF/serum ratios of cefotaxime after its single intravenous injection of 100 mg/kg in 8 rabbits with staphylococcal meningitis showed the following values after indicated periods of time, respectively;  $10.86 \pm 1.79 \mu\text{g/ml}$  and 8.3% (30 min. after an one-shot intravenous injection),  $8.11 \pm 1.43 \mu\text{g/ml}$  and 12.6% (1 hr),  $5.83 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$  and 15.7% ( $1\frac{1}{2}$  hr) and  $4.49 \pm 1.16 \mu\text{g/ml}$  and 34.0% (2hrs).

4) Cefotaxime of the same dose was injected to another 6 rabbits with staphylococcal meningitis, and the blood and CSF specimens were obtained at 15-min. interval for 8 times and thereafter twice at 30-min. interval, a total being 10 times. Half-life ( $T_{1/2}$ ) and area under the curve (AUC) in blood and CSF were calculated and the following values were obtained; an AUC in CSF concentration of 404 min· $\mu\text{g/ml}$  up to 150 min., a CSF/serum ratio of AUC of 12.4%,  $T_{1/2}$  of CSF concentration of 47.6 min., which was 1.63 times as that of the blood. Based on these results it was considered that passage of cefotaxime into the CSF was superior to those of penicillin G and carbenicillin and almost equal to that of ampicillin.

5) The above results were interpreted to suggest that cefotaxime may be a potent antibiotic in the treatment of bacterial meningitis in human subjects and to form the sound basis of further clinical trial.