

## 泌尿器科領域感染症における Cefotaxime の基礎的ならびに臨床的検討

鈴木 恵 三

平塚市民病院 泌尿器科

長久保 一 朗・森 口 隆一郎・三 井 久 男

立川共済病院 泌尿器科

名 出 頼 男・藤 田 民 夫・置 塩 則 彦

浅 野 晴 好・山 越 剛

名古屋保健衛生大学 泌尿器科

Cefotaxime の *in vitro* の抗菌力を、グラム陰性桿菌 111 株について検討した。対照薬剤として、Cefamandole を用いた。

全菌種に対して Cefotaxime は Cefamandole に比較して強い抗菌力を認めた。とくに強い抗菌活性を示した菌種は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri* などで、その抗菌力は Cefamandole のおよそ 4~5 管程度優れたものであった。このうちもっとも差の認められたものは、*K. pneumoniae* であった。これらの菌種に比して、やや抗菌力は劣るものなお強い活性を示した菌種は、*P. vulgaris*, *P. morgani* であった。*S. marcescens* には Cefamandole に比較して明らかに抗菌力は優れているが、先の各菌種に比較するとやや MIC が高く、 $10^6$  接種時のピークが 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。*E. cloacae* では抗菌力にほとんど差を認めず、多くが耐性を示した。*P. aeruginosa* には、約半数が  $10^6$  接種で 12.5~25  $\mu\text{g/ml}$  の感受性を認めた。

2名の健康成人に、Cefotaxime 500 mg を one shot 静注し、血中、尿中濃度、回収率をみた。血中濃度は投与後 15 分で 18.15  $\mu\text{g/ml}$  の最高値を示し、以下急速に減少して 4 時間以降は trace であった。6 時間までの回収率は 55.7% であった。7 名の前立腺炎患者に 1 g, one shot 静注し、1 時間後の前立腺液への移行を検討した。前立腺液内濃度の平均は 1.05  $\mu\text{g/ml}$  で、対血清濃度比は平均 0.12 であった。

臨床検討症例は合計 43 例である。慢性複雑性尿路感染症 33 例に対する有効率は UTI 判定基準で 69.7%, 主治医の判定では 78.8% と優れた成績であった。急性単純性尿路感染症 4 例にはすべて著効であった。急性尿道炎に対しては淋菌性の 3 例には著効であったが、非淋菌性の 1 例にはやや有効であった。また、細菌性前立腺炎 2 例では著効 1 例、有効 1 例の成績であった。

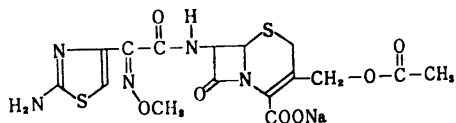
副作用の検討では、全例に自覚的異常を認めなかった。臨床検査値で肝機能が正常値を越えたもの 2 例、腎機能が 3 例認められたが、いずれも軽度で中止後全例正常に復した。

Cefotaxime (HR 756, CTX) はドイツのヘキスト社とフランスのルセル社で共同開発された新しい非経口セファロsporin 剤である。その化学構造式は、Fig. 1 に示すとおりである。

この薬剤の最大の特長は、グラム陰性桿菌に対して、従来のセファロsporin 剤より 10 倍以上の強い抗菌力を持つこと、*S. marcescens* や *P. aeruginosa* などのセファロsporin 耐性菌種に対しても、アミノ配糖体系薬剤や、抗緑膿菌合成ペニシリンに匹敵する抗菌力を示すことにあるといわれている<sup>1)2)3)4)5)6)</sup>。この他に一般毒性がきわめて低いことも特長の一つとしてあげられる<sup>7)</sup>。

今回本剤を日本ルセル社およびヘキストジャパン社

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime



Chemical name

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

Molecular formula  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{NaO}_7\text{S}_2$

Molecular weight 477.44

Generic name Cefotaxime

より提供を受け、基礎的検討としてグラム陰性桿菌に対する抗菌力、吸収と排泄、前立腺液への移行を測定した。臨床的には43例の泌尿器科領域の感染症に治療を行い、その成績と副作用の検討を行ったので報告する。

I. 基礎的検討

1. *in vitro* 抗菌作用

1) 対象と実験方法

被検菌は尿路感染症から分離したグラム陰性桿菌である。菌種と株数は以下のとおりである。E. coli 23株, K. pneumoniae 10株, E. cloacae 18株, P. mirabilis 11株, P. vulgaris 7株, P. rettgeri 8株, P.morganii 7株, S. marcescens 15株および P. aeruginosa 12株の合計 111株である。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates E. coli (23 strains)

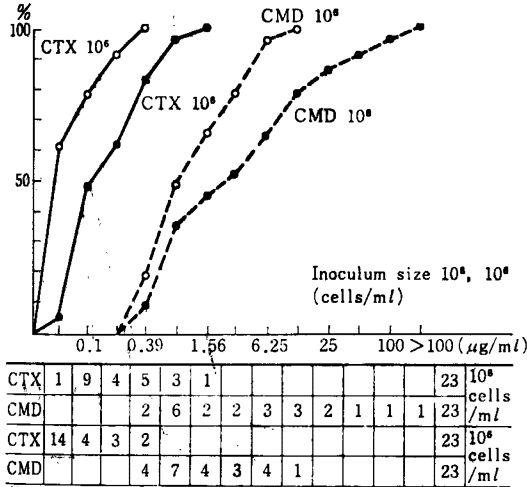
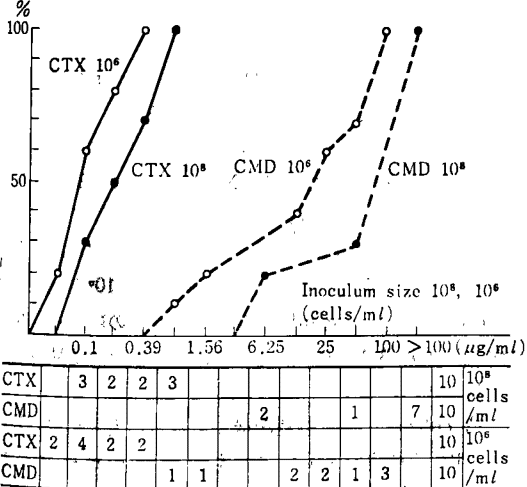


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates K. pneumoniae (10 strains)



感受性測定は日本化学療法学会標準法によった。接種菌量は 10<sup>8</sup> cells/ml と 10<sup>6</sup> cells/ml とした。対照薬剤としては、Cefamandole (CMD) を用いた。

2) 成績

(i) 臨床分離株の感受性分布

E. coli では 10<sup>8</sup> 接種で、CTX の MIC は ≤0.05 ~1.56 µg/ml に分布し、そのピークは 0.10 µg/ml であったが、CMD では 0.39~>100 µg/ml とかなりばらついておりピークは 0.78 µg/ml であった。10<sup>6</sup> 接種では CTX のピークは ≤0.05 µg/ml ときわめて低い値であるのに対し、CMD では 0.78 µg/ml であった (Fig. 2)。

K. pneumoniae では 10<sup>8</sup> 接種でかなり明らかな感受

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates E. cloacae (18 strains)

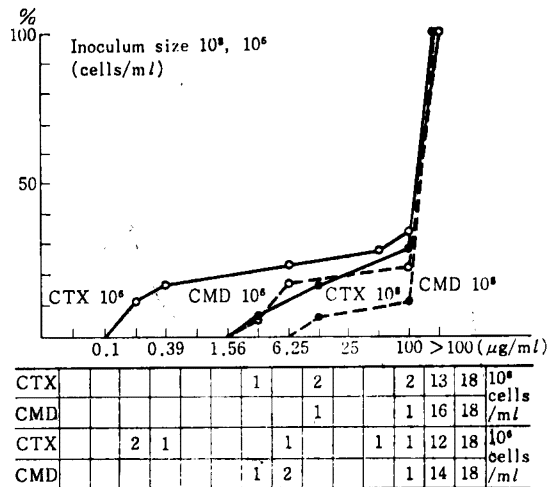


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates P. mirabilis (11 strains)

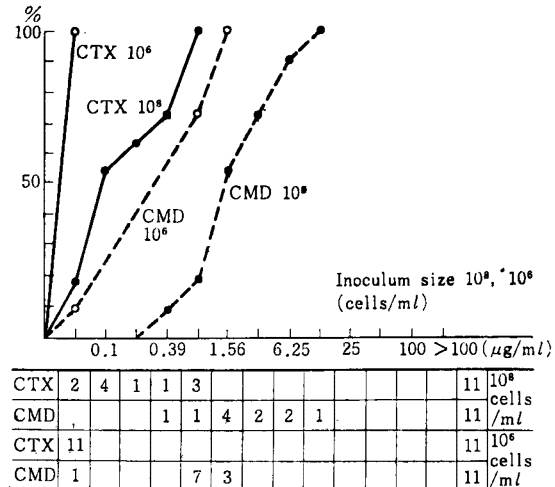


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (7 strains)

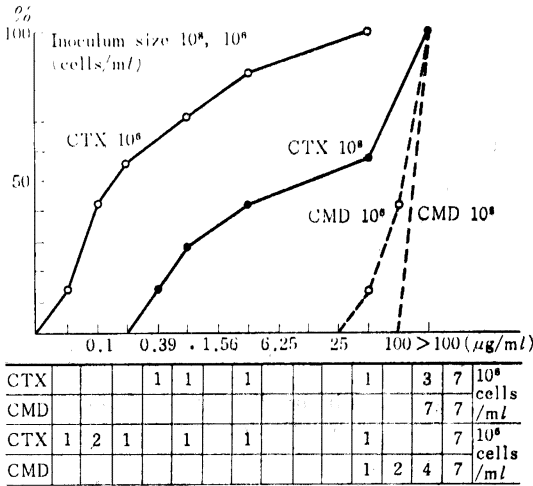


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *P.morganii* (7 strains)

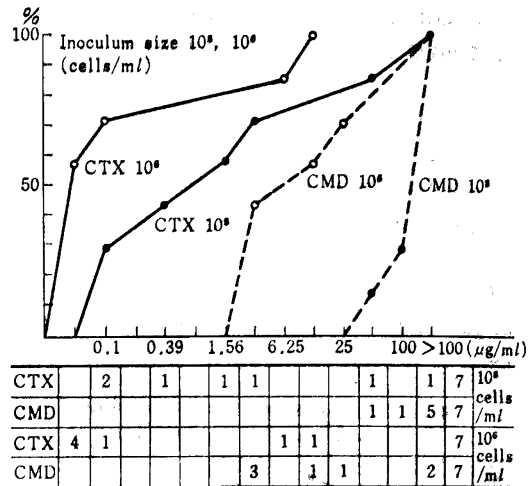


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. rettgeri* (8 strains)

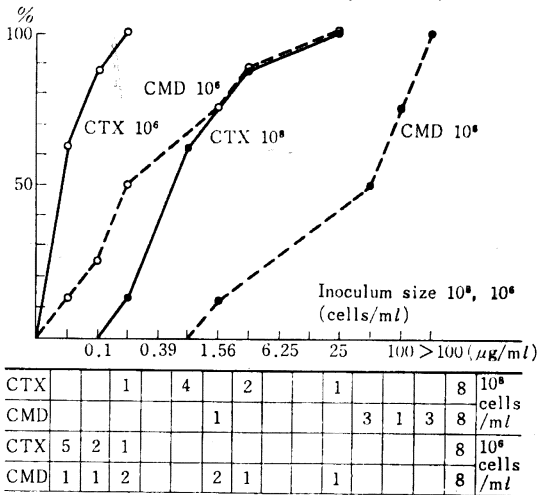
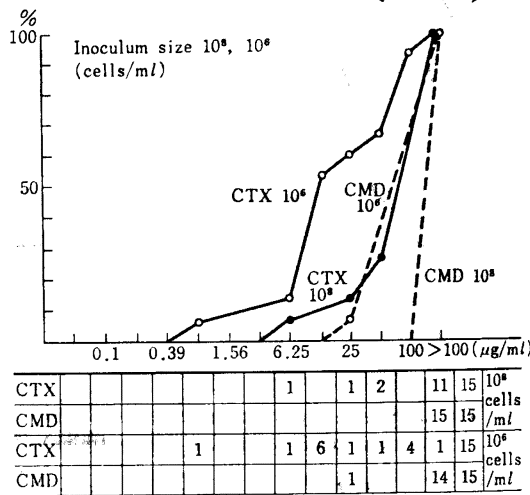


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (15 strains)



性の差が認められた。CTX では 0.1~0.78 µg/ml の MIC 分布に対し、CMD では 6.25 µg/ml と 50 µg/ml の感受性を示したものがそれぞれ 2 株と 1 株で、他の 7 株はすべて >100 µg/ml の耐性を示した (Fig. 3)。

*E. cloacae* では 10<sup>8</sup> 接種で両剤ともに感受性が劣り、CTX には 13 株、72.7%、CMD には 16 株、88.9% が >100 µg/ml の耐性であった。10<sup>6</sup> 接種では 3 株が CTX に 0.20~0.39 µg/ml の感受性を示してはいたが、おおむね >100 µg/ml と感受性を認めなかった (Fig. 4)。

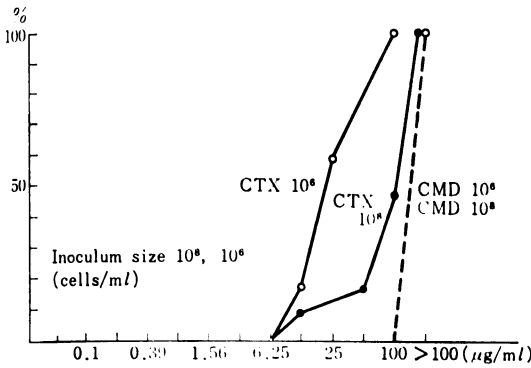
*P. mirabilis* では 10<sup>8</sup> 接種で両剤ともに *E. coli* に対する感受性分布とはほぼ同様で、優れた感受性を示した。10<sup>6</sup> 接種では CTX には全株が ≤0.05 µg/ml と強い感

受性をみたのに対し、CMD には 0.78 µg/ml にピークを認め CTX よりやや劣った (Fig. 5)。

*P. vulgaris* では接種菌量による差がかなりはっきりみられた。10<sup>8</sup> 接種では CTX に 0.39~3.13 µg/ml と感受性を示した株が 3 株みられた一方で、>100 µg/ml の耐性を示したものが 3 株認められた。CMD には 7 株すべてが >100 µg/ml の耐性であった。10<sup>6</sup> 接種では CTX に >100 µg/ml の耐性をみたものはなく、6 株が ≤0.05~3.13 µg/ml とややばらついた感受性分布を示した (Fig. 6)。

*P. rettgeri* でも接種菌量による差が大きく認められた。10<sup>8</sup> 接種時の CTX に対する MIC のピーク値は 0.78 µg/ml で、分布は 0.2~25 µg/ml の範囲であっ

Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (12 strains)



CTX						1		1	5	5	12	10 <sup>8</sup> cells/ml
CMD											12	10 <sup>8</sup> cells/ml
CTX						2	5		5			10 <sup>8</sup> cells/ml
CMD											12	10 <sup>8</sup> cells/ml

た。CMD には 3 株が >100 μg/ml の耐性を示し、他の 5 株中 4 株が 50~100 μg/ml であった。10<sup>8</sup> 接種にすると、CTX には 8 株すべてが ≤0.20 μg/ml の優れた感受性で、うち 5 株は ≤0.05 μg/ml であった。CMD にもよい感受性を示し、≤0.05~3.13 μg/ml にあった (Fig. 7)。

*P. morganii* でも全般にはほぼ *P. rettgeri* に対すると同様の結果であるが、CTX に対する感受性では 10<sup>8</sup> 接種時で 0.10~>100 μg/ml とややばらつき方が大であり、MIC がやや高い傾向がみられた (Fig. 8)。

*S. marcescens* では CMD には菌量に関係なく、ほとんどが >100 μg/ml の耐性を示した。CTX に対しては 10<sup>8</sup> 接種では 15 株中 11 株、73.3% が >100 μg/ml

の耐性であったが、10<sup>8</sup> 接種ではばらついた展開で、0.78~>100 μg/ml の分布を示し、ピークは 12.5 μg/ml であった。100 μg/ml 以上の耐性をみたまのは 1 株のみであった (Fig. 9)。

*P. aeruginosa* では CMD には菌量に関係なくすべてが >100 μg/ml の耐性であったが、CTX には 10<sup>8</sup> 接種で 12.5~25 μg/ml の感受性を示したものが 12 株中 7 株、58.3% 認められた (Fig. 10)。

(ii) 感受性相関

*E. coli* では CMD に ≥100 μg/ml の耐性を示した 2 株が CTX に 0.78~1.56 μg/ml と優れた感受性を示した。CMD によい感受性を示した株では CTX にも優れた感受性で、さらに CMD より抗菌力が優れた (Fig. 11)。

*K. pneumoniae* では *E. coli* とは異って CMD に ≥100 μg/ml の耐性を示した 10 株中 7 株、70% が CTX には 0.20~0.78 μg/ml の高い感受性を示し、他の 3 株でも 0.10 μg/ml と優れた MIC を示した (Fig. 12)。

*E. cloacae* では 10<sup>8</sup> 接種で 18 株中 15 株、83.3% が両剤に >100 μg/ml の交叉耐性を示したが、10<sup>6</sup> 接種では 13 株、72.7% とやや低率となり、3 株は 6~7 管程度 CTX が CMD に優る抗菌力を示した (Fig. 13)。

*P. mirabilis* では両剤に耐性を示したものは 1 株もなく、10<sup>8</sup> 接種で CTX が CMD より 4~5 管程度強い抗菌力を示した (Fig. 14)。

*P. vulgaris* では 10<sup>8</sup> 接種で 7 株中 3 株、42.9% が交叉耐性であったが、4 株は 1~8 管程度 CTX の感受性が優れていた (Fig. 15)。

*P. rettgeri*, *P. morganii* では 10<sup>8</sup> 接種で差がみら

Fig. 11 Correllogram of cefotaxime and cefamandole (*E. coli* 23 strains)

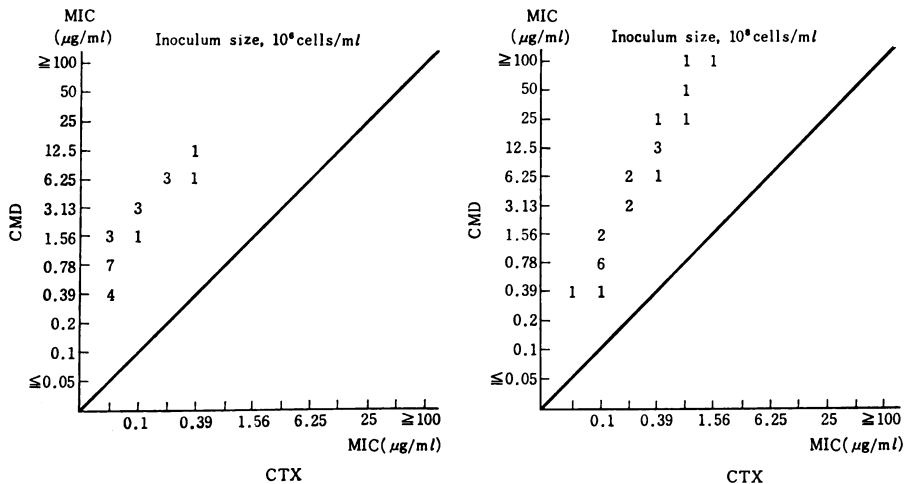
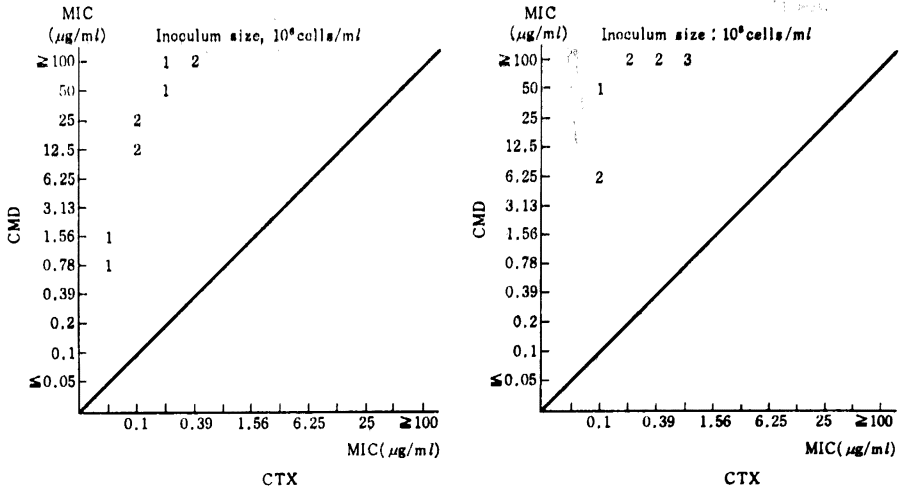
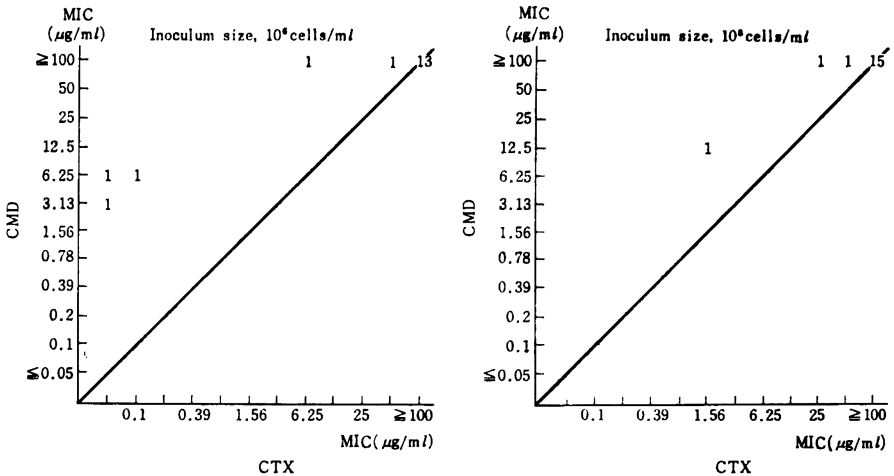


Fig. 12 Correlogram of cefotaxime and cefamandole (*K. pneumoniae* 10 strains)Fig. 13 Correlogram of cefotaxime and cefamandole (*E. cloacae* 18 strains)

れ、前者で2~6管、後で1~10管程度 CTX の抗菌力が優れていた (Fig. 16, 17)。

*S. marcescens* では  $10^8$  接種で 15 株中 11 株, 77.3% が交叉耐性を示したが  $10^6$  接種では 5 株, 38.5% であった。CTX が CMD に少なくとも 3 管以上優れた抗菌力を示したものは 8 株, 55.3% であった (Fig. 18)。

*P. aeruginosa* では  $10^8$  接種で, 12 株中 10 株, 83.3% が交叉耐性を示したが,  $10^6$  接種では 5 株, 41.7% であり, 7 株は 2~3 管程度の CTX の抗菌力が強かった (Fig. 19)。

## 2. 吸収と排泄

### 1) 対象と測定方法

CTX の血中, 尿中および前立腺液内濃度測定を行っ

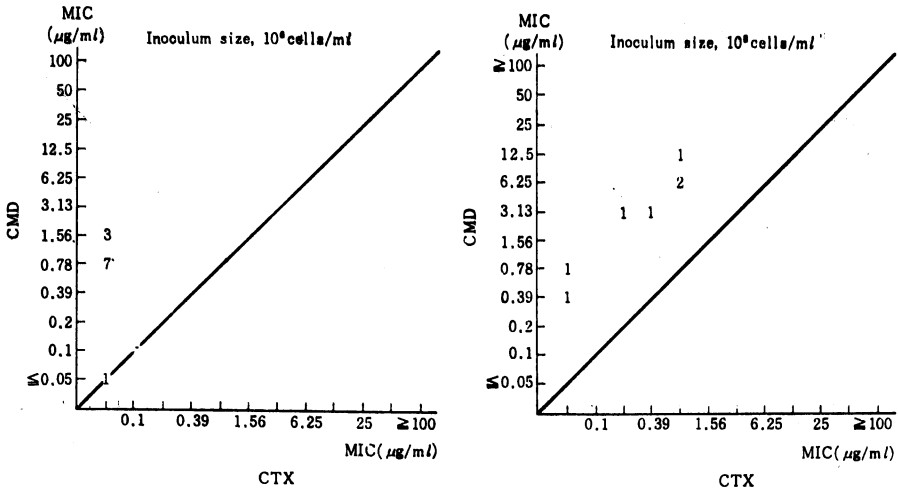
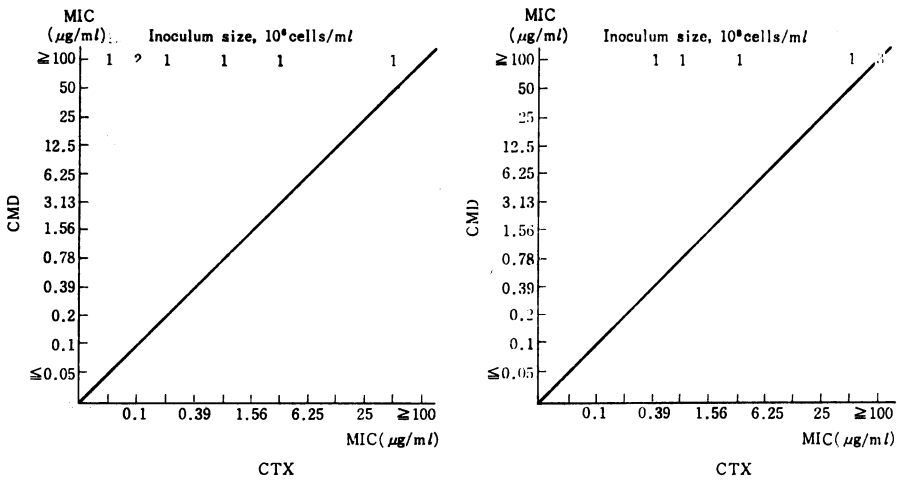
た。

血中, 尿中濃度, 回収率の測定は健康成人 2 名の volunteer に CTX 500 mg を生理食塩液 20 ml に溶解し, 3 分かけて one shot 静注した時の血中, 尿中濃度と 6 時間までの尿中回収率を測定した。

前立腺液内への移行の検討では, 前立腺炎患者 (いずれも成人男子) 7 名に, CTX 1 g を one shot 静注し, 1 時間後に前立腺液を前立腺マッサージによって採取し濃度を測定した。

測定方法は検定菌として *B. subtilis* ATCC 6633 を用い, クエン酸ナトリウム 培地を測定培地とする disc 法によった。

### 2) 成績

Fig. 14 Correlogram of cefotaxime and cefamandole (*P. mirabilis* 11 strains)Fig. 15 Correlogram of cefotaxime and cefamandole (*P. vulgaris* 7 strains)

## (i) 血中濃度

CTXの最高血中濃度は15分後で、平均18.15  $\mu\text{g/ml}$ で、以後急速に減少し30分後で9.03  $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後3.93  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後1.51  $\mu\text{g/ml}$ で4時間以降はほとんど血中濃度を認めなかった (Fig. 20, Table 1)。

## (ii) 尿中濃度と回収率

尿中濃度は投与後15分までが最高で平均5,800  $\mu\text{g/ml}$ 、以後経時的に減少し4時間後では約275  $\mu\text{g/ml}$ であった。6時間までの回収率は平均で55.7%であった (Fig. 21, Table 2)。

## (iii) 前立腺液内濃度

7例の濃度範囲は0.39~1.68  $\mu\text{g/ml}$ で、平均は1.05  $\mu\text{g/ml}$ であった。対血清濃度比は平均で0.12であった

(Table 3)。

## II. 臨床的検討

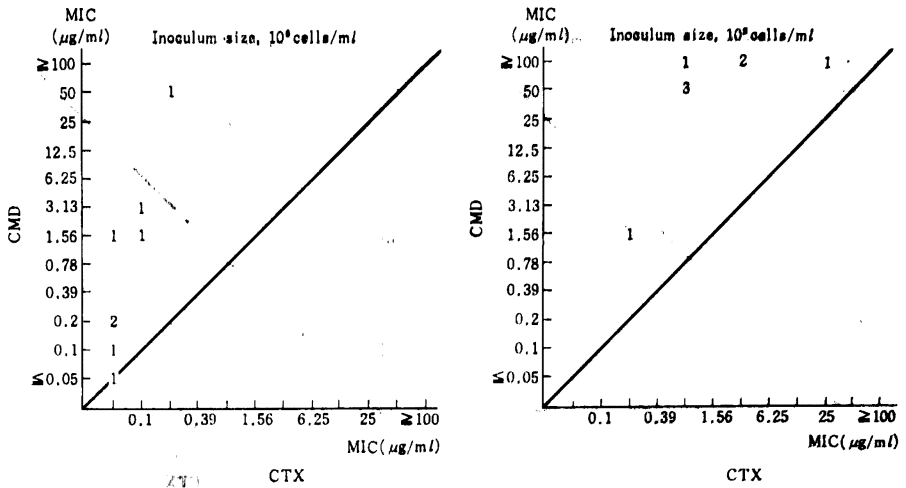
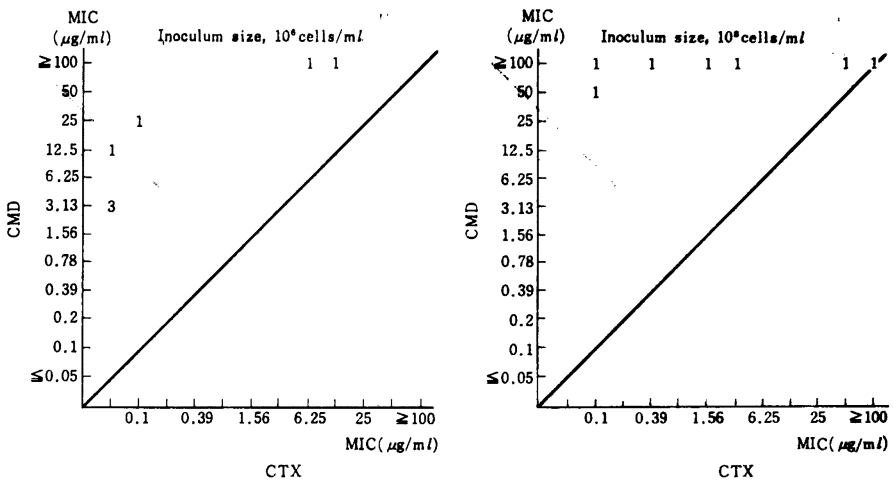
## 1. 検討方法

## 1) 対象

被検患者は昭和53年9月から昭和54年6月までの間に平塚市民病院および立川共済病院泌尿器科に入院または外来を受診した尿路、性器系に感染症を認めたもので合計43例である。

疾患の内容は、慢性複雑性尿路感染症33例 (膀胱炎22例、腎盂腎炎11例)、急性単純性尿路感染症4例 (膀胱炎1例、腎盂炎3例)、尿道炎4例 (淋菌性3例、非淋菌性1例)と前立腺炎2例である。

性と年齢構成は男性30例、女性13例で男性が2.3倍

Fig. 16 Correlogram of cefotaxime and cefamandole (*P. rettgeri* 8 strains)Fig. 17 Correlogram of cefotaxime and cefamandole (*P. morgani* 7 strains)

であり、年齢は 20~88 歳におよんでいる。このうち症例数の多い年齢層をみると 60~69 歳と 70~79 歳がそれぞれ 9 例、次いで 20~29 歳までが 7 例であった。患者の平均年齢は 54.3 歳で、体重の平均は 54.6 kg である。

## 2) 投与方法・量・期間

投与方法は全例静注で、one shot によるものが 26 例、点滴によるもの 17 例である。1 回投与量は 0.5~2 g におよんでいるが、1 g 投与がもっとも多く 33 例、76.7% であった。1 日の投与回数は 1~4 回で、慢性疾患 33 例についてみると、1 回投与が 9 例、2 回が 10 例、3 回が 11 例と 4 回が 3 例であり、2~3 回投与が大半を占め 21 例で 63.6% であった。投与期間は急性尿路感染症、尿道性器感染症では 2~7 日である。慢性複雑性尿

患では 5~9 日で、そのほとんどが 5~6 日であった。

## 3) 効果判定

慢性複雑性尿路感染症は UTI 薬効評価基準と主治医判定の双方により効果判定を行った。その他の症例はすべて主治医判定によった<sup>9)</sup>。

## 2. 臨床成績

### 1) 慢性複雑性尿路感染症

症例の一覧と成績および分析は Table 4 から 7 までに示した。

細菌尿と膿尿に対する結果を見ると、細菌に対する消失が 66.7%、減少が 1 例で 3.0%、これを合わせた有効率は 69.7% と高い率を示した (Table 5)。膿尿では正常化 48.5%、改善 6.1% で有効率は 54.6% であった。

Fig. 18 Correlogram of cefotaxime and cefamandole (*S. marcescens* 15 strains)

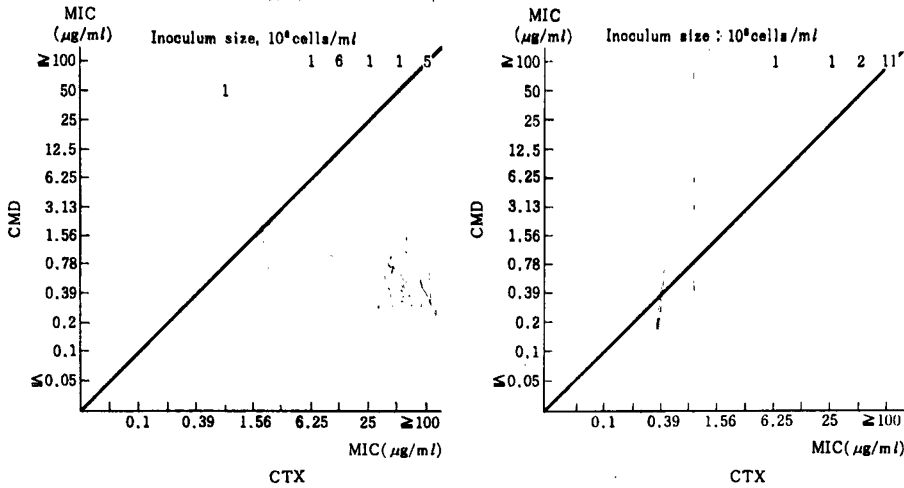
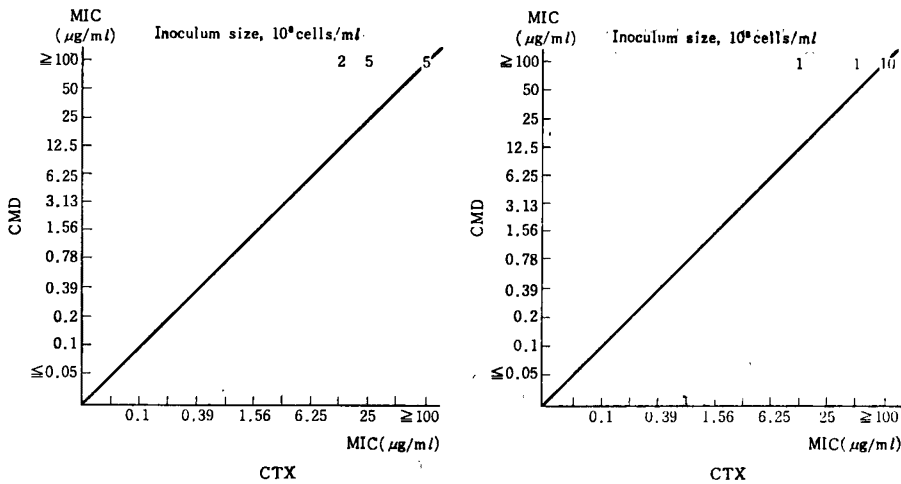


Fig. 19 Correlogram of cefotaxime and cefamandole (*P. aeruginosa* 12 strains)



UTI 群別有効率では単独感染群の総合有効率は 79.3%と優れた成績を示したが、混合感染症の 4 例はいずれも無効であった (Table 6)。総合では 33 例中 15 例が著効、8 例が有効、無効 10 例となり、有効率は 69.7%であった。

主治医判定では著効 17 例、有効 4 例、やや有効 5 例、無効 7 例で、著効と有効では 63.6%、これにやや有効を加えた有効率は、78.8%であった。

菌種別に有効性をみると *E. coli* 18 例中 16 例 (88.9%) が消失し、*K. pneumoniae* も 5 例中 4 例 (80%) が消失し、高い有効性を示した (Table 7)。

*Proteus* 群 6 例に対しては消失 4 例、存続 2 例で有効率 66.7%であった。

*P. aeruginosa* には有効率が劣り 6 例中 1 例のみが有効であった。この他に *S. faecalis* と *Citrobacter* のそれぞれ 1 例には無効であった。

分離菌の MIC と臨床効果をみると (Table 4)、一般に MIC の高いものほど臨床効果が劣った。UTI 判定による 10 例の無効例では、感受性検討例 8 例のうち、単独感染症で 5 例中 4 例が MIC 50~100 μg/ml の耐性菌によるものであった (Table 4)。

混合感染のうち 3 例は、いずれも *P. aeruginosa* を混じており、これに対して CTX は耐性で、他の菌種には感受性を示した。この結果、これらの例では *P. aeruginosa* のみが存続した。



Fig. 20 Serum concentration of cefotaxime (Healthy volunteers, n=2)  
500mg. one shot i. v.

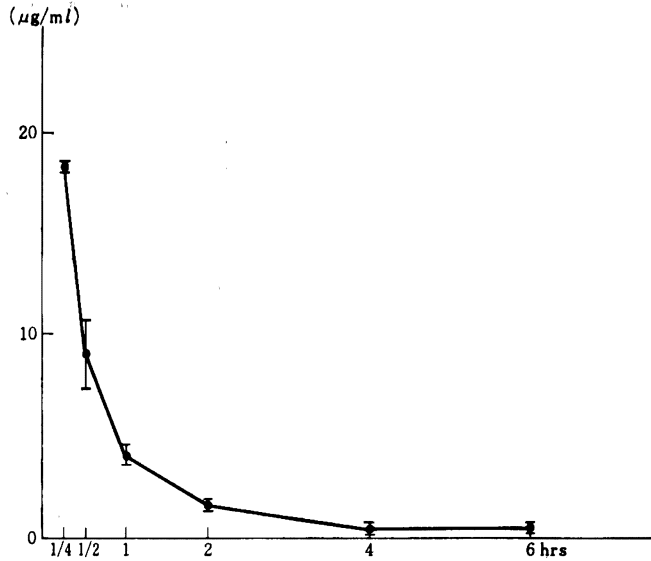


Table 1 Serum concentration of cefotaxime (µg/ml)

Time after dosing (hrs)		0	1/4	1/2	1	2	4	6
Volunteer 1	43y M 63kg	0	18.0	7.37	3.59	1.36	Trace	Trace
Volunteer 2	37y F 50kg	0	18.3	10.70	4.26	1.65	Trace	Trace
Average	40y 56.5kg	0	18.15	9.03	3.93	1.51	Trace	Trace

### 2) 急性単純性尿路器感染症

腎盂腎炎、膀胱炎ともに *E. coli* による感染症である。腎盂腎炎では 1g を 1日 3回投与した例が 1例、1回のみが 2例で、いずれも 5~6日間の治療で著効であった。膀胱炎の 1例は胃炎をともなっていたので、注射剤としての CTX を投与した。3日後の判定で著効であった (Table 8)。

### 3) 尿道炎と前立腺炎

淋菌性尿道炎 3例には 1g one shot 静注で 2~3日 で、完全に治癒したと考えられ、著効と判定した。非淋菌性の 1例 (グラム陽性球菌による) には 1g を 6日投与した。この例では膿汁中に細菌の存続は認められたものの減少と症状が改善したので、やや有効と判定した。

細菌性前立腺炎の 2例では *K. pneumoniae* による 1例は、1.5g を 1日 3回、1週間投与で著効であった。*S. epidermidis* による 1例では 1g を 1回、6日投与で細菌の減少を認め有効とした (Table 9)。

### 3. 副作用

1例を除く 42 症例において投与前後の末梢血、肝機

能、腎機能検査値と、一部の症例で直接クームテストを検討した (Table 10, 11)。

肝機能についてみると 2例に正常値を越えたものがみられたが、いずれもきわめて軽度であった。1例は GOT が 35.3→41.0 (症例 No. 28) で、他の 1例は GPT が 18→41 (症例 No. 42) である。なおこの例では GOT が投与前に 44 とやや高値を示していたが、この値は投与後に 48 と軽度ながら上昇した。全症例に対する異常値発現率は 4.7% であった。

腎機能検査値で異常を認めたものは計 3例である。第 1例 (症例 No. 22) は、BUN 18.7→21.5 mg/dl、第 2例 (症例 No. 25) は 18.0→21.9 mg/dl といずれも軽度のものである。第 3例 (症例 No. 19) は SCr が 1.2→1.8mg/dl と、投与後わずかに正常値を越えた。発現率は 7.0% であった。

なお、これらの異常値は投与中止後全例 7日以内に正常値に復した。この 3例はそれぞれ 64 歳、88 歳、73 歳と高齢者であった。

直接クームテストは投与前後検討した例は 5例でい

Fig. 21 Urinary concentration and recovery of cefotaxime (Healthy volunteers, n=2) 500mg, one shot i. v.

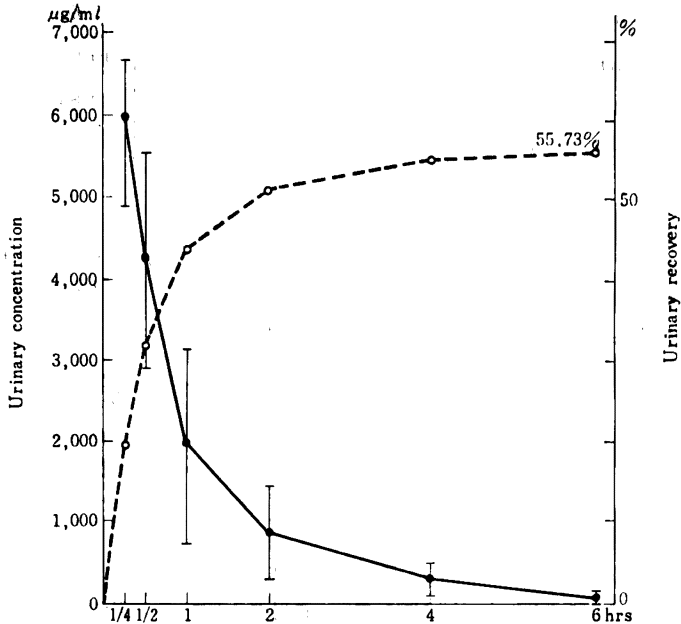


Table 2 Urinary concentration and recovery of cefotaxime

Time after dosing (hrs)	0~1/4	1/4~1/2	1/2~1	1~2	2~4	4~6	Total (0~6)	
Case 1	Concentration (μg/ml)	6,710	2,880	738	276	87.1	19.4	—
	Recovery (%)	26.8	9.79	13.6	4.97	3.14	0.56	58.86
Case 2	Concentration (μg/ml)	4,890	5,550	3,140	1,400	464	77.0	—
	Recovery (%)	12.7	14.4	10.1	8.96	5.29	1.16	52.61
Average	Concentration (μg/ml)	5,800	4,215	1,939	838	275.6	48.2	—
	Recovery (%)	19.75	12.0	11.85	6.97	4.22	0.86	55.73

ずれも陰性であり、投与後のみ検討した4例もすべて陰性であった。

末梢血の検査成績では、全例特筆すべき異常をみなかった。

自覚的副作用は全例において異常を認めなかった。

### III. 考 察

#### 1. *in vitro* 抗菌作用

CTXはグラム陰性桿菌のうち、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri*などの菌種に対してはとくに強い抗菌力を示し、そのMICはほとんどの株が $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ で、なおその大半が $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ と従来のセファロスポリン剤にはみられないきわめて低い値であった。*P. vulgaris*, *P.morganii*など

の indole 陽性変形菌群には、上記菌種より若干抗菌力は劣るものなお強い抗菌活性を示した。

全般は接種菌量による影響があり、菌量が増すと2~3管程度感受性が劣る傾向を見た。*P. vulgaris*についてみると、 $10^8$ 接種では7株中3株がCTXに $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示したが、 $10^6$ 接種とすると1株のみが $50 \mu\text{g/ml}$ とMICが高かった。しかし他の6株は $\leq 0.05 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ と優れた感受性領域に入った。*S. marcescens*では、以上の菌種に比較して、数段抗菌力は劣るが、それでも $10^6$ 接種でMICのピークが $12.5 \mu\text{g/ml}$ で、臨床的にもある程度の有効性が期待できる成績であった。

*P. aeruginosa*においては、*S. marcescens*より若

Table 3 Concentration of cefotaxime in human prostatic fluid  
1 g, one shot I. V., 1 hour

Sample No.	1	2	3	4	5	6	7	Average
Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	8.30	13.0	5.36	7.13	7.22	10.9	7.43	8.48
PF* ( $\mu\text{g/ml}$ )	1.13	1.68	1.12	1.44	0.39	0.88	0.73	1.05
PF/Serum	0.136	0.129	0.209	0.202	0.054	0.081	0.098	0.12

\* Prostatic fluid

干抗菌力が劣る結果であったが 12 株中 7 株が、12.5~25  $\mu\text{g/ml}$  の感受性を認めた。

*E. cloacae* では全般に抗菌力が劣り、感受性を示したものは約 20% で、治療上あまり期待できる対象菌種ではないと考えられた。

感受性の相関についてみると、対照薬の CMD ともっとも大きな差を示した菌種は *K. pneumoniae* であった。この場合 CMD に  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の耐性を示した 7 株は、CTX に 0.20~0.78  $\mu\text{g/ml}$  ときわめて高い感受性を示した。交叉耐性が多くみられた菌種は、*E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* であった。全菌種で CMD が CTX に優る抗菌活性を示したものは 1 株も見られなかった。

こうした強い抗菌力の背景となっているものは、本剤が  $\beta$ -lactamase に対してきわめて安定で、これらの  $\beta$ -lactamase 産生菌に対して強い抗菌力を示すことや作用機序的に penicillin binding protein Ia, Ib, III に強く結合し、強い殺菌作用を示すことなどが考えられる。

## 2. 吸収と排泄

健康成人における吸収、排泄の検討では CTX は従来のセファロスポリン系薬剤のものと比較すると吸収、排泄が速かなものに属するものと思われる。静注時の血中の half life を比較すると、本剤が 0.78 時間に対して Cefazolin (CEZ) では 1.8 時間で約 1/2 である<sup>110,111</sup>。一方 Cephalothin (CET) の 0.47 時間と比較すると、約 1.5 倍とやや長い傾向を認める。血中のピーク値も CEZ に比較すると、約 1/2 とみてよく、CET よりやや高値を示すものと思われる。このことからみると CTX は、CEZ よりむしろ CET に近い体内薬動学的動態を示す薬剤とみてよい。

前立腺液への移行は 1 g 静注 1 時間後で平均 1.05  $\mu\text{g/ml}$  であったが、CEZ と比較すると<sup>109</sup> およそ 1/2 程度の濃度移行で、血清レベルと同じ傾向を認めると考えてよい。ただし、この比較は CEZ 2 g 静注時のものとの対比で、dose response があると想定してのことである。この値は例えば、CTX の *E. coli* に対する MIC が 0.78  $\mu\text{g/ml}$  とすると、充分臨床的に治療効果が期待できるものである。

## 3. 臨床成績

慢性複雑性尿路感染症に対し UTI 基準で 69.7% と高い有効率を示したことは、本剤が *in vitro* で強い抗菌活性を認めたことから考えて、これを反映した結果と考えるとよい。

とくに *E. coli*, *K. pneumoniae* にはきわめて優れた成績を示し、*in vitro* の成績とよく一致している。

*Proteus* spp. による感染症にも 66.7% の有効率を認め、かなりよい結果であった。

一方、*P. aeruginosa* には 6 例中 1 例のみ有効で、効果は劣った。とくに本菌と他菌種の混合感染症では検討例 3 例で、他の菌が消失したのに *P. aeruginosa* のみ存続した。こうした症例ではさらに dose up と投与回数を増し検討する必要があると思われる。緑膿菌感染症例には、抗緑膿菌性抗菌剤のアミノ配糖体系薬剤や、セファロスポリンのうちで最近開発された Cefsulodin, 合成ペニシリンの Carbenicillin, Sulbenicillin, Ticarcillin などの薬剤、およびこれらの併用との選択が臨床的な課題となるが、現在のところこれらに比して効果が劣るようで first choice 薬剤とはいえない<sup>123-141</sup>。今後さらに臨床的に検討すべき問題の一つである。

尿中細菌に対する殺菌力が優れたものであったのに対して、白血球消失効果はやや劣った。これはこうした複雑性尿路感染症の背景因子と、組織または臓器の炎症性変化を考えると、消炎効果は当然遅れてくるものと思われるこの成績は妥当のようである。したがって実際の根治を目的とした治療では(薬効を目標としたものでなく)われわれが投与した日数より、さらに多くの日数が必要と思われる。投与量などを考慮すると 1 日 0.5~1 g を 2~3 回、7~10 日程度が適応疾患に対する標準的治療態度と考える。

なお、適応症は起炎菌が *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp. が第 1 選択で、*S. marcescens* が第 2 選択で、*P. aeruginosa* は今後の検討によって決めたい。通院患者で第 1 選択の症例には、1 日 1 回 1 g の投与を 7~10 日続けて充分な効果が期待できる。

急性単純性尿路感染症のうちとくに腎盂腎炎に対しては、きわめて「切れ味」のよい成績を示した。起炎菌が

Table 4-1 Clinical efficacy on complicated UTI

Case	Name	Age Sex Wt.	Diagnosis Underlying condition	Catheter Group	UTI Group	Treatment		Bacteriuria			Sym- ptom	Evaluation		Side reaction or miscel- laneous	
						Route	Dose g x times	Dura- tion (Days)	Species	Count		MIC* (µg/ml)	Pyuria		UTI
1	M. K.	27 M 75	C. C. P. Ureteral stone	-	III	I. V.	1 x 2	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	<0.05	+	Moderate	Excellent	None
2	M. S.	64 F 46	C. C. P. Renal stone	-	III	I. V.	1 x 1	5	<i>P. vulgaris</i> GNB	10 <sup>4</sup> 10 <sup>5</sup>	50	#	Poor	Fair	None
3	M. S.	25 F 50	C. C. P. Ureteral stone	-	III	I. V. D.	1 x 3	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	3.13	+	Moderate	Moderate	None
4	Y. U.	61 M N. D.	C. C. P. Bladder tumor	-	III	I. V. D.	1 x 2	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	N. D.	+	Poor	Poor	None
5	T. I.	39 M 52	C. C. P. Ureteral stone	-	III	I. V. D.	1 x 3	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	0.1	+	Excellent	Moderate	None
6	T. S.	48 F 53.5	C. C. P. Renal stone	-	III	I. V. D.	1 x 3	9	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>6</sup>	0.05	+	Moderate	Moderate	None
7	Y. K.	44 F 55.5	C. C. P. Renal stone	-	III	I. V. D.	0.5 x 3	6	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	100	+	Poor	Poor	None
8	T. O.	55 M 50	C. C. P. Renal stone	-	III	I. V.	0.5 x 4	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.1	+	Excellent	Excellent	None
9	S. K.	58 F 50	C. C. P. Hydronephrosis	-	III	I. V.	1 x 1	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	<0.05	+	Excellent	Excellent	None
10	Y. M.	74 M 50	C. C. P. B. P. H. (I)	-	II	I. V.	2 x 1	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	<0.05	+	Excellent	Excellent	None

Table 4-2 Clinical efficacy on complicated UTI

Case	Name	Age Sex Wt.	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI Group	Treatment		Bacteriuria			Pyuria	Sym- ptom	Evaluation		Side reaction or miscel- laneous
						Route	Dose g x times	Dura- tion (Days)	Species	Count			MIC* ( $\mu$ g/ml)	UTI	
11	M. S.	63 M 56	C. C. P. B. P. H. (1)	-	II	I. V. D.	0.5 x 4	5	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	100	+	Moderate	Moderate	None
12	M. U.	64 M 57	C. C. C. B. P. H. (1)	-	II	I. V. D.	1 x 4	6	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	0.05	##	Moderate	Excellent	None
13	S. Y.	71 M 65.5	C. C. C. B. P. H. (1)	-	II	I. V. D.	1 x 3	5	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup>	3.13	+	Moderate	Fair	None
14	K. K.	56 M 50	C. C. C. V. N. C. (2)	-	II	I. V.	1 x 2	5	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup>	0.1	+	Moderate	Fair	None
15	H. K.	71 M 64	C. C. C. B. P. H. (1)	-	II	I. V. D.	1 x 2	5	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>5</sup>	0.03	+	Excellent	Excellent	None
16	S. O.	73 M N. D.	C. C. C. Prostatic ca.	-	II	I. V. D.	1 x 3	5	<i>S. faecalis</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	100	## ##	Poor	Poor	None
17	C. A.	71 M 53	C. C. C. B. P. H. (1)	-	II	I. V.	1 x 2	6	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	<0.05	+	Excellent	Excellent	None
18	H. Y.	20 M 55	C. C. C. Neurogenic disorder	-	IV	I. V.	1 x 2	6	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>6</sup>	<0.05	##	Excellent	Excellent	None
19	T. O.	73 F 55	C. C. C. Mental stricture	-	IV	I. V.	1 x 1	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	##	Excellent	Excellent	BUN 20.6-22.8 Scr. 1.2-1.8
20	K. K.	81 M 47	C. C. C. Prostatic ca.	-	IV	I. V.	1 x 1	5	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup> <10 <sup>8</sup>	0.20	## ±	Moderate	Excellent	None

Table 4-3 Clinical efficacy on complicated UTI

Case	Name	Age Sex Wt.	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI Group	Treatment		Bacteriuria			Sym- ptom	Evaluation		Side- reaction or miscel- laneous	
						Route	Dose g × times	Duration (Days)	Species	Count		MIC* ( $\mu$ g/ml)	Pyuria		UTI
21	S. S.	61 M 55	C. C. C. B. P. H. (1)	-	IV	I. V.	2 × 1	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	+	Excellent	Excellent	None
22	T. S.	88 M 50	C. C. C. B. P. H. (1)	-	IV	I. V.	2 × 1	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	+	Excellent	Excellent	BUN 18.7-21.5
23	S. K.	36 F 49.5	C. C. C. Neurogenic disorder	-	IV	I. V. D.	1 × 3	5	<i>Proteus</i> spp. <i>Proteus</i> spp.	10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup>	0.05	## -	Poor	Fair	None
24	S. S.	67 M 48.5	C. C. C. B. P. H. (1)	-	IV	I. V. D.	0.5 × 3	7	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	0.1	##	Excellent	Excellent	None
25	Y. H.	64 M 64	C. C. C. B. P. H. (1)	-	IV	I. V. D.	1 × 3	6	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	0.1	##	Excellent	Excellent	BUN 18.0-21.9
26	S. F.	42 M 46.5	C. C. C. Neurogenic disorder	-	IV	I. V. D.	1 × 3	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>8</sup> 10 <sup>8</sup>	100	## ##	Poor	Poor	None
27	T. W.	66 M 54	C. C. C. Neurogenic disorder	-	IV	I. V. D.	1 × 1	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.05	##	Excellent	Excellent	None
28	T. S.	37 F 54	C. C. C. Bladder ca.	-	IV	I. V.	0.5 × 1	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	0.10	±	Excellent	Excellent	GOT 35.3-41.0
29	T. I.	42 F 40	C. C. C. Neurogenic disorder	+ Urethra	I	I. V. D.	1 × 2	7	<i>E. coli</i>	10 <sup>8</sup>	0.05	+	Excellent	Excellent	None
30	H. Y.	78 M 52	C. C. C. Prostatic ca.	+ Urethra	V	I. V.	1 × 2	7	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. morganii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>7</sup>	<0.05 <0.05 100	## ##	Poor	Poor	None

Table 4-4 Clinical efficacy on complicated UTI

Case Name	Age Sex Wt.	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI Group	Treatment		Bacteriuria		Pyuria	Symptom	Evaluation		Side reaction or miscellaneous
					Route	Dose g x times	Duration (Days)	Species			Count	MIC* ( $\mu$ g/ml)	
31 S. N.	77 M 50	C. C. C. Prostatic ca.	+ Urethra	V	I. V.	1 x 2	7	<i>P. rettigeri</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	-	Poor	None
								<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	100			
32 H. K.	80 M 55	C. C. C. B. P. H.	-	VI	I. V. D.	0.5 x 3	5	<i>Citrobacter K. pneumoniae Proteus spp.</i>	10 <sup>8</sup>	N. D.	+	Poor	None
								<i>Citrobacter K. pneumoniae Proteus spp.</i>	10 <sup>8</sup>	N. D.			
33 K. O.	74 M 50	C. C. C. B. P. H.	-	VI	I. V.	1 x 2	7	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>7</sup>	6.25	+	Poor	None
								<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>8</sup>	>100			
								<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>8</sup>	>100	-	Fair	

N. D. : Not done \* : Inoculum size, 10<sup>8</sup> cells/ml (1) : Benign prostatic hyperplasia (2) : Vesical neck contracture

*E. coli*であったことからみて、当然であるが、内服薬にはみられない速効性を持っている。こうした例では通院例が多いので、1日1回1gを4~5日投与し、以後内服薬に変更し完治と再発防止を目的とした。

淋菌性尿道炎にはきわめて優れた臨床成績であった。1日1回1g投与で、早くも翌日にはほとんど臨床的改善を示し、あとの数日の投与はだめ押しの治療であった。これは *N. gonorrhoeae* が CTX にきわめて高い感受性を示すことからみて、妥当な結果である<sup>34)</sup>。

細菌性前立腺炎には未だ2例の投与経験しかなく、断定的なことは言えないが、この成績と前立腺液への移行、抗菌力からみて、かなり良い治療成績が期待できるものと思われる。

臨床全般を通じてCTXは、従来のセファロスポリン剤に比して明らかに1ランク以上のものと考えられる成績を示した。

#### 4. 副作用

本剤は開発の段階で、すでに一般毒性がきわめて低いことが知られている<sup>3)</sup>。われわれの経験した43例の臨床でも異常を示したものは少なく、かつ低いものですべて可逆性であった。肝機能検査値に異常をみたまの2例(発現率4.7%)腎機能検査値では3例(発現率7.0%)であった。このうち肝機能検査値はこの程度ではとくに多くの問題はない。腎機能異常値を示した3例のうち1例ではBUNの軽度上昇とともにSCr.が1.2→1.8mg/dlとわずかに上昇した。

本剤が吸収、排泄にすぐれた薬剤であっても、軽度腎機能障害が当初から認められる例には投与を慎重にすべきであると考えてよい。他の2例もそうであったようにとくに高齢者における腎機能への影響は、留意する必要がある。

全般には安全度の高い薬剤であると考えられた。

Table 5 Overall clinical efficacy of cefotaxime in complicated UTI

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	15	1	6	22/33 (66.7%)
Decreased	0	1	0	1/33 (3.0%)
Replaced	0	0	1	2/33 (3.0%)
Unchanged	1	0	8	9/33 (27.3%)
Efficacy on pyuria	16/33 (48.5%)	2/33 (6.1%)	15/33 (45.4%)	Overall clinical efficacy 23/33 (69.7%)

Table 6 Overall clinical efficacy of cefotaxime in each group

Group		No. of cases (Percentage shared)	Excel- lent	Mode- rate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Indwelling catheter)	1 (3.0%)	1	0	0	1 (100%)
	2nd group (Post prostatectomy)	8 (24.2%)	3	4	1	7 (87.5%)
	3rd group (Upper UTI)	9 (27.3%)	3	3	3	6 (66.6%)
	4th group (Lower UTI)	11 (33.3%)	8	1	2	9 (81.8%)
	Subtotal	29 (87.9%)	15	8	6	23 (79.3%)
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	2 (6.1%)	0	0	2	0
	6th group (No indwelling catheter)	2 (6.1%)	0	0	2	0
	Subtotal	4 (12.1%)	0	0	4	0
Total		33(100.0%)	15	8	10	23 (69.7%)

Table 7 Bacteriological response of cefotaxime

Isolates	No. of strains	Eradicate (%)	Persisted (%)	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	18	16 (88.9)	2 (11.1)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100.0)		
<i>K. pneumoniae</i>	5	4 (80.0)	1 (20.0)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100.0)		
<i>P. milabilis</i>	1	1 (100.0)		
<i>P. morgani</i>	1	1 (100.0)		
<i>P. rettgeri</i>	1	1 (100.0)		
<i>Proteus sp.</i>	2		2 (100.0)	
<i>P. aeruginosa</i>	6	1 (16.7)	5 (83.3)	
<i>Citrobacter spp.</i>	1		1 (100.0)	
GNB				1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100.0)		
<i>S. faecalis</i>	1		1 (100.0)	
Total	39	27 (69.2)	12 (30.8)	1



Table 8 Effect on acute uncomplicated UTI

Case	Name	Age	Sex	Wt.	Diagnosis	Treatment		Bacteriuria		Pyuria	Symptom	Evaluation	Side reaction etc.	
						Route	Dose g x times	Duration (Days)	Species					Count
34	S. I.	52	F	48.5	A. S. P.	I. V.	1 x 3	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	+	+	Excellent	None
35	Y. K.	69	F	53	A. S. P.	I. V.	1 x 1	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	+	+	Excellent	None
36	M. S.	48	F	45	A. S. P.	I. V.	1 x 1	6	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	±	±	Excellent	None
37	S. K.	27	F	58	A. S. C.	I. V.	1 x 1	3	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	±	±	Excellent	None

Table 9 Clinical efficacy on urethritis and prostatitis

Case	Name	Age	Sex	Wt.	Diagnosis	Treatment		Bacteriuria		Pyuria	Symptom	Evaluation	Side reaction etc.	
						Route	Dose g x times	Duration (Days)	Species					Count
38	T. K.	27	M	55	U. nongono.	I. V.	1 x 1	6	GPC	±	±	±	Fair	None
39	Y. M.	29	M	58	U. gono.	I. V.	1 x 1	2	<i>N. gonorrhoeae</i>	±	±	±	Excellent	None
40	Y. M.	20	M	60	U. gono.	I. V.	1 x 1	2	<i>N. gonorrhoeae</i>	±	±	±	Excellent	None
41	Y. Y.	36	M	80	U. gono.	I. V.	1 x 1	3	<i>N. gonorrhoeae</i>	±	±	±	Excellent	None
42	S. F.	43	M	70	Bacterial prostatitis	I. V.	1.5 x 3	7	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>4</sup>	-	-	Excellent	GPT 18-41
43	K. T.	35	M	60	Bacterial prostatitis	I. V.	1 x 1	6	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 <sup>5</sup> <10 <sup>5</sup>	±	±	Good	None

N. D. : Not done

Table 10 Laboratory examination values of cefotaxime treatment

No.	Name	Age	Sex	Wt.		RBC	Hb	Ht	Platelets	WBC	GOT	GPT	Al-P	BUN	SCr	Coombs' test
1	M. K.	27	M	75	B A	486 457	15.7 15.0	46.7 41.6	23.8 20.2	6,800 6,300	25.3 31.7	7.6 12.5	7.1 11.2	16.8 11.2	1.9 1.1	N.D. (-)
2	M. S.	64	F	46	B A	362 332	9.9 9.1	30.2 28.3	27.6 17.6	8,000 7,800	N.D. 16.9	N.D. 5.5	N.D. 11.8	12.6 9.1	1.3 1.3	N.D.
3	M. S.	25	F	50	B A	338 N.D.	11.2 N.D.	32.0 N.D.	12.2 N.D.	7,500 N.D.	12.0 N.D.	7.0 N.D.	4.6 N.D.	7.9 N.D.	0.8 N.D.	N.D.
4	Y. U.	61	M	N.D.	B A	418 425	11.1 12.6	35.0 38.0	22.5 N.D.	4,000 3,400	65.0 50.0	60.0 26.0	12.3 13.9	13.3 8.6	0.6 1.0	N.D.
5	T. I.	39	M	52	B A	518 521	16.2 16.1	48.0 49.0	27.2 N.D.	9,900 6,900	13.0 13.0	15.0 7.0	4.4 4.3	12.1 12.3	1.0 0.9	N.D.
6	T. S.	48	F	53.5	B A	357 367	10.7 10.6	31.0 32.0	25.8 N.D.	9,100 8,200	13.0 19.0	13.0 28.0	5.6 6.2	17.9 13.9	1.2 0.8	(-) (-)
7	Y. K.	44	F	55.5	B A	348 324	12.9 11.8	36.0 32.0	N.D.	12,400 9,000	10.0 9.0	8.0 8.0	4.7 7.7	11.0 12.0	0.9 0.8	N.D.
8	T. O.	55	M	50	B A	N.D. 362	N.D. 11.0	N.D. 39.0	N.D.	N.D. 11,000	N.D. 38.0	N.D. 14.0	N.D.	N.D. 7.6	N.D. 1.0	N.D. (-)
9	S. K.	58	F	50	B A	374 396	11.8 11.5	34.3 34.9	9.3 18.7	8,100 5,700	24.1 23.2	14.2 2.4	5.4 5.2	14.5 19.0	1.2 1.2	N.D.
10	Y. M.	74	M	50	B A	472 491	14.2 14.8	42.9 45.0	19.5 19.6	5,500 5,200	28.5 36.2	14.3 13.3	9.5 8.0	14.3 12.4	1.4 1.1	N.D.
11	M. S.	63	M	56	B A	365 378	12.3 12.1	41.0 39.0	N.D.	8,500 6,900	16.0 12.0	14.0 4.7	5.1 4.3	12.5 18.1	0.9 1.1	N.D.
12	M. U.	64	M	57	B A	337 328	11.0 10.8	32.0 33.0	N.D.	32,700 8,300	12.0 15.0	8.0 9.0	6.2 5.9	15.6 9.8	1.8 1.4	N.D.
13	S. Y.	71	M	65.5	B A	504 504	13.2 11.8	44.0 38.0	22.0 N.D.	6,500 8,700	11.0 16.0	13.0 8.0	4.8 5.2	16.4 16.5	1.2 1.1	N.D.
14	K. K.	56	M	50	B A	378 336	12.1 12.3	35.0 36.0	36.9 N.D.	6,000 7,000	26.0 12.0	15.0 6.0	N.D.	8.2 11.2	0.7 1.2	(-) (-)
15	H. K.	71	M	64	B A	273 260	8.7 8.6	24.0 23.0	N.D.	8,600 7,000	8.0 10.0	4.0 6.0	N.D.	7.2 6.9	0.8 0.7	N.D.

Table 10-2

No.	Name	Age	Sex	Wt.	RBC	Hb	Ht	Platelets	WBC	GOT	GPT	Al-P	BUN	SCr	Coombs' test
16	S. O.	73	M	N. D.	358 385	13.1 13.1	36.0 37.0	25.7 21.7	9,500 13,000	10.0 8.0	8.0 6.0	6.8 4.2	16.9 18.1	0.8 0.9	{-} {-}
17	C. A.	71	M	53	348 325	11.1 10.4	33.1 30.5	25.6 19.6	4,500 4,100	25.9 18.9	8.7 8.2	5.1 4.4	18.9 17.7	1.2 1.2	N. D.
18	H. Y.	20	M	55	471 549	12.8 14.6	40.3 44.5	23.6 17.3	6,100 7,300	25.3 27.7	6.5 8.4	9.0 7.8	8.1 7.4	1.1 1.1	N. D.
19	T. O.	73	F	55	456 447	13.7 13.5	40.5 41.1	16.9 26.4	6,000 7,500	32.0 33.6	11.0 12.7	7.9 5.3	20.6 22.8	1.2 1.8	N. D.
20	K. K.	81	M	47	404 381	13.1 12.4	38.8 36.5	24.0 16.4	5,800 8,600	22.8 30.2	10.6 8.2	10.6 10.0	10.8 7.5	1.4 1.1	N. D.
21	S. S.	61	M	55	457 449	14.3 14.0	41.8 40.5	16.7 21.1	14,800 6,400	22.2 24.3	7.2 11.8	8.5 9.9	10.6 10.6	0.9 1.2	N. D.
22	T. S.	88	M	50	453 427	13.2 12.6	40.0 37.2	26.4 27.6	6,200 5,300	23.1 20.3	6.1 6.9	7.8 7.2	18.7 21.5	1.4 1.3	N. D. {-}
23	S. K.	36	F	49.5	387 387	13.7 13.6	37.0 38.0	N. D.	5,700 4,800	13.0 16.0	14.0 8.0	4.1 3.3	13.1 13.6	0.8 0.9	{-} {-}
24	S. S.	67	M	48.5	386 396	10.8 10.9	38.0 36.0	N. D.	13,600 9,600	19.0 20.0	11.0 14.0	7.2 4.6	10.5 9.0	0.8 0.8	N. D.
25	Y. H.	64	M	64	373 331	12.8 11.1	36.0 34.0	N. D.	13,500 6,800	24.0 22.0	16.0 15.0	N. D.	18.0 21.9	1.0 1.3	N. D. {-}
26	S. F.	42	M	46.5	408 412	12.5 11.5	39.0 38.0	N. D.	11,500 12,800	13.0 15.0	4.0 7.0	6.5 6.0	17.6 16.2	0.9 0.8	{-} N. D.
27	T. W.	66	M	54	446 415	14.2 12.9	42.9 39.4	49.8 27.0	15,100 6,200	18.9 28.9	9.7 15.7	9.9 9.3	11.1 7.2	1.3 1.3	N. D.
28	T. S.	37	F	54	455 432	14.4 13.8	41.7 40.2	11.2 8.0	5,100 5,700	35.3 41.0	22.4 30.3	3.4 3.4	8.7 8.5	1.2 1.2	N. D.
29	T. I.	42	F	40	357 347	11.0 10.7	31.8 31.1	34.4 37.0	5,500 3,900	29.0 14.0	59.0 12.0	9.4 8.3	10.0 10.0	1.1 1.1	N. D.
30	H. Y.	78	M	52	357 357	13.8 13.7	39.4 40.9	18.1 15.8	7,600 7,700	12.0 19.0	9.0 7.0	4.9 5.3	14.0 17.0	0.9 0.8	N. D.

Table 10-3

No.	Name	Age	Sex	Wt.	RBC	Hb	Ht	Platelets	WBC	GOT	GPT	AI-P	BUN	SCr	Coombs' test
31	S. N.	77	M	50	B 296 A 288	10.3 10.6	30.9 30.9	16.6 12.0	4,600 3,200	14.0 18.0	5.0 13.0	5.1 5.8	6.0 6.0	0.6 0.7	N. D.
32	H. K.	80	M	55	B 358 A 398	10.8 11.6	33.0 36.0	N. D.	9,500 12,000	11.0 10.0	8.0 7.0	5.1 3.9	9.1 16.4	1.4 1.1	{-}
33	K. O.	74	M	50	B 359 A 352	11.3 11.6	34.5 35.2	25.6 19.4	7,600 5,600	20.0 20.0	21.0 17.0	5.0 4.8	8.0 8.0	0.9 1.0	N. D.
34	S. I.	52	F	48.5	B 390 A 379	12.1 12.0	37.0 37.0	N. D.	9,000 8,400	18.0 24.0	14.0 38.0	10.1 9.9	0.8 0.7	N. D.	N. D.
35	Y. K.	69	F	53	B 368 A 345	10.5 9.7	31.1 34.5	40.1 27.4	6,900 4,300	23.8 27.9	10.6 9.8	3.8 4.0	13.2 16.1	1.3 1.2	N. D.
36	M. S.	48	F	45	B 483 A 433	10.6 9.7	33.2 90.0	11.7 N. D.	11,600 3,800	23.7 20.0	8.2 10.1	5.8 5.3	12.8 13.7	1.2 1.2	N. D.
37	S. K.	27	F	58	B 486 A 479	12.5 12.8	39.0 38.1	18.2 17.1	5,600 6,300	17.2 20.7	7.8 8.4	8.6 8.7	17.1 15.4	1.0 0.9	N. D.
38	T. K.	27	M	55	B 487 A N. D.	15.0 14.7	44.1 N. D.	28.8 25.0	9,000 7,300	33.0 33.3	28.5 24.6	6.7 6.1	12.4 11.4	1.4 1.6	N. D.
39	Y. M.	29	M	58	B 480 A 492	15.4 15.6	43.8 44.9	15.2 17.2	9,300 7,600	22.0 22.1	6.0 9.6	6.6 6.6	11.6 12.0	1.2 1.1	N. D.
40	Y. M.	20	M	60	B N. D. A 560	N. D. 13.0	N. D. 40.9	N. D. 23.0	N. D. 5,500	N. D. 31.1	N. D. 23.3	N. D. 12.2	N. D. 12.8	N. D.* 1.2	N. D.
41	Y. Y.	36	M	80	B 501 A N. D.	15.8 N. D.	46.2 N. D.	19.7 N. D.	10,300 N. D.	23.6 N. D.	19.8 N. D.	7.5 N. D.	17.3 N. D.	1.4 N. D.	N. D.
42	S. F.	43	M	70	B 467 A 450	14.5 14.1	41.6 41.9	12.8 N. D.	5,700 6,200	44.0 48.0	18.0 41.0	5.1 6.1	9.0 12.0	1.2 1.3	N. D.
43	K. T.	35	M	60	B 414 A 512	14.2 15.6	41.4 46.0	22.0 25.8	6,400 7,400	44.3 31.7	22.6 16.3	8.4 9.0	13.2 13.2	1.1 1.4	N. D.

B : Before A : After

N. D. : Not done

Table 11 Normal values of laboratory tests

RBC	( $\times 10^9$ )	M F	4.2~5.4 3.6~4.8
WBC	( $\times 10^3$ )		4.0~9.0
Hb.	(g/dl)	M F	16 $\pm$ 2 14 $\pm$ 2
Ht	(%)	M F	38~52 34~44
Platelets	( $\times 10/\text{mm}^3$ )		10~25
Al-P	(K. A. U.)		2.5~10.0
GOT	(U)		5~40
GPT	(U)		0~35
BUN	(mg/dl)		7~20
Creatinine	(mg/dl)		0.6~1.7

## 文 献

- 1) HEYMES, R.; A. LUTZ & E. SCHRINNER: Experimental Cephalosporins: Experimental evaluation of HR 756, a new cephalosporin derivative. Proceedings of The 10th International Congress of Chemotherapy. 1977
- 2) DRASAR, F. A.; W. FARRELL, A. J. HOWARD, C. HINCE, T. LEUNG & J. D. WILLIAMS: Activity of HR 756 against *Haemophilus influenzae*, *bacteroides fragilis* and gram-negative rods. J. Antimicrob. Chemoth. 4: 445~450, 1978
- 3) HAROLD, C. N.; N. ASWAPOKEE, P. ASWAPOKEE & K. P. FU: HR 756, a new cepha-

- losporin active against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents & Chemoth. Feb. 273~281, 1979
- 4) WISE, R.; T. ROLLASON, M. LOGAN, J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: HR 756, a highly active cephalosporin: comparison with cefazolin & carbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14(6): 807~811, 1978
  - 5) HAMILTON-MILLER, J. M. T.; W. BRUMFITT & A. V. REYNOLD: Cefotaxime (HR 756), a new cephalosporin with exceptional broad-spectrum activity *in vitro*. J. Antimicrob. Chemoth. 4: 437~444, 1978
  - 6) SOSNA, J. P.; P. R. MURRAY & G. MEDOFF: Comparison of the *in vitro* activities of HR 756 with cephalothin, cefazolin and cefamandole. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14(6): 876~879, 1978
  - 7) 森岡 浩, 林 昌亮: Cefotaxime の急性毒性ならびに亜急性毒性. Chemotherapy 投稿中
  - 8) 大越正秋 (代表): UTI 薬効評価基準 (第II版) 昭和53年6月13日
  - 9) 第27回日本化学療法学会 新薬シンポジウムIII Cefotaxime (HR 756)。1979
  - 10) SUZUKI, K.; I. NAGAKUBO, K. NIIMURA & Y. NAIDE: Diffusion of antibacterial drugs into human prostatic fluids. 412~415. Current Chemotherapy, 1978
  - 11) UEDA, Y: Cefazolin 診療と新薬社。1977
  - 12) 鈴木恵三, 長久保一郎, 三井久男, 名出頼男, 新村研二, 藤田民夫: 緑膿菌による慢性複雑性尿路感染症に対する Cefsulodin (SCE-129) の臨床成績。Chemotherapy 27, (S-2): 295~301, 1979
  - 13) 鈴木恵三: 慢性複雑性尿路感染症に対する Ticarcillin (TIPC) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 25, No. 9: 2760~2783, 1977
  - 14) 鈴木恵三, 長久保一郎, 星長清隆, 塚家利夫, 名出頼男: 尿路感染症に対する KW-1062 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 25, No. 7: 2187~2197, 1977

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME  
IN UROLOGICAL INFECTIONS

KEIZO SUZUKI

Department of Urology,  
Hiratsuka Municipal Hospital

ICHIRO NAGAKUBO, RYUICHIRO MORIGUCHI and HISAO MITSUI

Department of Urology,  
Tachikawa Kyosai Hospital

YORIO NAIDE, TAMIO FUJITA, OKISHIO NORIHIKO,  
HARUYOSHI ASANO and TSUYOSHI YAMAKOSHI

Department of Urology,  
School of Medicine  
Fujita Gakuen University

The antimicrobial activity of cefotaxime *in vitro* was investigated against 111 strains of clinically isolated gram-negative bacilli with cefamandole used as the control. Cefotaxime showed higher activities than cefamandole did on all tested strains, among which, against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *P. rettgeri* remarkably greater activity, that is approximately 4 or 5 times more than cefamandole was observed.

The levels in the blood and urine and urinary recovery were studied after one shot i. v. administration of 500 mg cefotaxime in two healthy volunteers. The peak blood level was obtained at 18.15  $\mu\text{g}/\text{ml}$  15 minutes after injection, then diminished rapidly and trace was determined 4 hours later. Recovery in the urine up to 6 hours was 55.7%. The diffusion into human prostatic fluids was determined in seven prostatitis patients. The average level of cefotaxime were found 1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  one hour after dosing and the ratio between the fluid and serum concentration was 0.12.

Cefotaxime was given clinically to 43 cases totally, in which complicated urinary tract infection was included 33 cases. The rate of sufficient efficacy was 69.7% by the criteria of UTI committee, by doctors' judgement, the result yielded excellent efficacy in 78.8%. All 4 cases of acute simple UTI, and 3 cases of acute gonorrhoeal urethritis responded excellently; one case of non-gonorrhoeal urethritis resulted in fair response.

No serious side effects were observed on laboratory values of liver, renal functions except in 2 cases with slight abnormality of liver function, and 3 cases in renal function. The values returned to normal levels after discontinuation of the treatment in all these cases.