

泌尿器科領域における Cefotaxime の基礎的・臨床的検討

三田 俊彦・守殿 貞夫・安室 朝三
梅津 敬一・志田 健太郎・石神 襄次
神戸大学医学部 泌尿器科学教室

新セファロスポリン系抗生物質 Cefotaxime について基礎的・臨床的検討を行った。

抗菌力については、尿路臨床分離株に対し Ampicillin および Cefazolin と比較した。*E. coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* に対する MIC は Ampicillin, Cefazolin のそれと比較して 1~10 管優れていた。

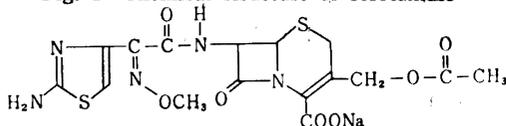
健康成人 3 例に Cefotaxime 1g 点滴静注時の血中濃度のピークは 1 時間後にあり、平均 28.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、6 時間後にも 1.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 認められた。また 2g 投与時ではピークはやはり 1 時間後で 34.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を認め、6 時間後でも 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を認めた。尿中排泄率は 1g 点滴静注後 8 時間までに平均 61.2%、また 2g 投与時では平均 59.2% であった。

臨床成績は 32 例の複雑性尿路感染症に本剤 1日 2g から 4g を 1日 2 回分割、5 日間投与した。32 例中、著効 6 例、有効 12 例、無効 14 例で有効率 56.3% の成績を得た。

副作用は臨床使用例 32 例および血中濃度測定例 3 例、計 35 例中本剤によると思われる副作用および臨床検査値異常は 1 例も認めなかった。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は 1976 年フランス・ルセル社で合成され、ドイツ・ヘキスト社と共同開発された新しい 7-ACA 誘導体の一つで、注射用製剤である (Fig. 1)¹⁾。本剤は従来のセファロスポリン系抗生物

Fig. 1 Chemical structure of cefotaxime



質と同様に広範囲抗菌スペクトラムを有し、とくにグラム陰性菌、なかでも従来弱毒菌として取扱われて来、最近著しい増加傾向を示している *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* などの多剤耐性グラム陰性特殊桿菌にもすぐれた抗菌力を示している²⁾³⁾⁴⁾。また β -lactamase に対し、既存のセファロスポリン系注射剤よりもはるかに安定である事などが明らかにされている²⁾⁵⁾。

今回われわれは本剤を諸種の尿路感染症に使用し、その臨床的知見を得たので、若干の基礎的検討結果とともに報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

i) 対象と方法

尿路感染症から分離した *E. coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* および *Proteus mira-*

bilis について Cefotaxime および Ampicillin (ABPC), Cefazolin (CEZ) の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法により測定し比較検討した。

ii) 成績

1) *E. coli* 50 株に対する MIC

接種菌量 $10^8/\text{ml}$ における MIC は Cefotaxime で $\leq 0.19 \sim 25 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、 $\leq 0.19 \mu\text{g}/\text{ml}$ と $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ に 2 峰性のピークを認めた。ABPC では $3.12 \mu\text{g}/\text{ml} \sim > 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、 $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ と $> 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に 2 峰性のピークを認め、CEZ では $1.56 \mu\text{g}/\text{ml} \sim > 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、 $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ にそのピークを認

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates (*E. coli* 50 strains)

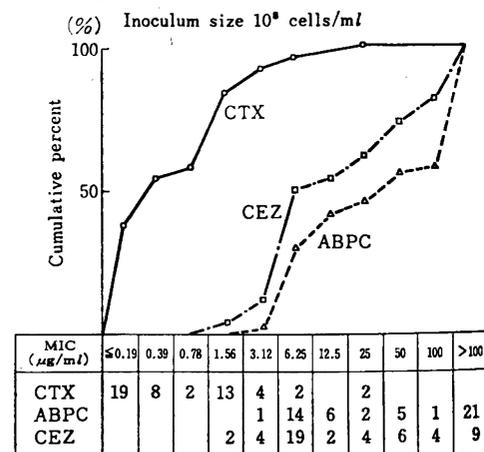


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates (*E. coli* 50 strains)

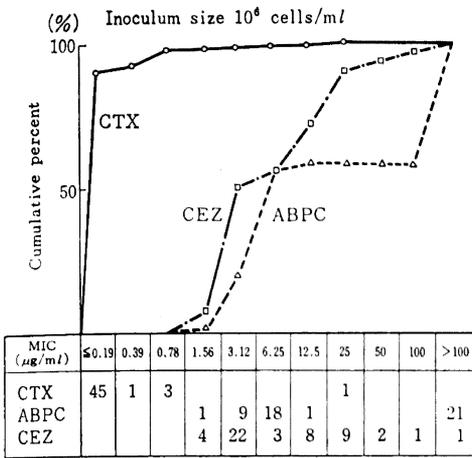
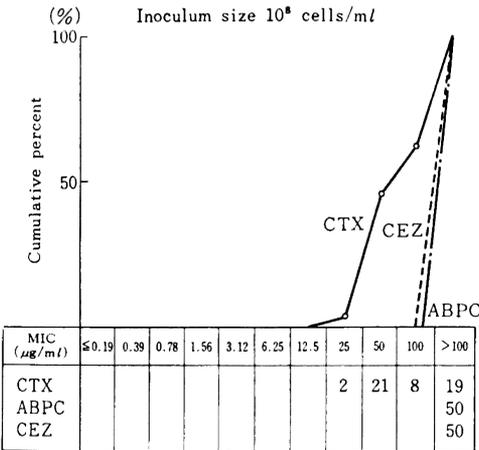


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates (*S. marcescens* 50 strains)



め、Cefotaxime は他の 2 剤に比し 4~5 管低い MIC を示した (Fig. 2)。

接種菌量 $10^6/ml$ では、本剤は $25 \mu g/ml$ の 1 株を除いて全株 $\leq 0.78 \mu g/ml$ で、90% は $\leq 0.19 \mu g/ml$ であった。ABPC では $10^8/ml$ 接種時より低い MIC の株も認めるが、そのピークはやはり 6.25 および $>100 \mu g/ml$ の 2 峰性のピークを示した。また、CEZ では $10^8/ml$ 接種時より 1 管程度低い MIC を示した (Fig. 3)。

2) *Serratia marcescens* 50 株に対する MIC $10^8/ml$ 接種時における本剤の MIC は $25 \sim >100 \mu g/ml$ に分布し、50 および $>100 \mu g/ml$ にピークを認めた。

いっぽう、ABPC、CEZ は、全株 $>100 \mu g/ml$ であった (Fig. 4)。

$10^6/ml$ 接種では本剤の MIC はやや低値となり、 $0.78 \sim >100 \mu g/ml$ に分布し、 6.25 および $>100 \mu g/ml$

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates (*S. marcescens* 50 strains)

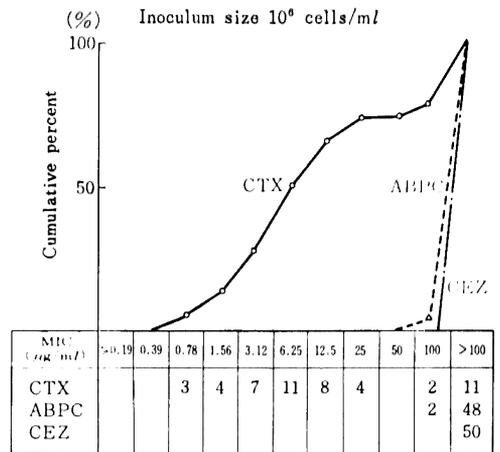
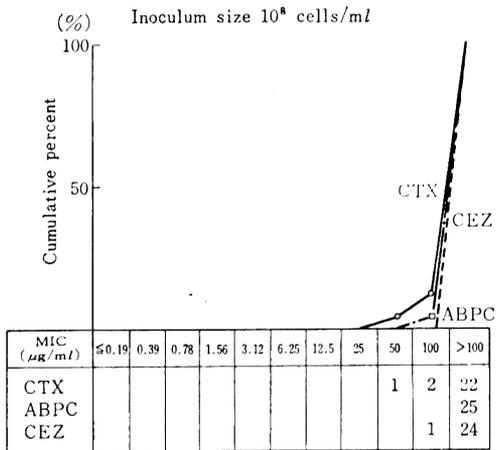


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates (*P. aeruginosa* 25 strains)



に 2 峰性のピークを示したが、ABPC では $100 \mu g/ml$ に 2 株認めた以外は全株 $>100 \mu g/ml$ また CEZ でも全株 $100 \mu g/ml$ であった (Fig. 5)。

3) *Pseudomonas aeruginosa* 25 株に対する MIC $10^8/ml$ 接種では、本剤の MIC は $50 \mu g/ml$ に 1 株認め、他は全株 $\geq 100 \mu g/ml$ であった。ABPC、CEZ では、全株 $\geq 100 \mu g/ml$ であった (Fig. 6)。

いっぽう、 $10^6/ml$ 接種では本剤は $6.25 \sim >100 \mu g/ml$ に分布し、その 44% が $>100 \mu g/ml$ であったが、ABPC、CEZ では各々 92%、84% が $>100 \mu g/ml$ であった (Fig. 7)。

4) *Klebsiella pneumoniae* 20 株に対する MIC $10^8/ml$ 接種では、いずれの薬剤も $\leq 0.19 \sim >100 \mu g/ml$ に幅広く分布していた (Fig. 8)。

いっぽう、 $10^6/ml$ でも同様にいずれの薬剤も $\leq 0.19 \sim >100 \mu g/ml$ に分布しているが、そのピークは本剤で

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates (*P. aeruginosa* 25 strains)

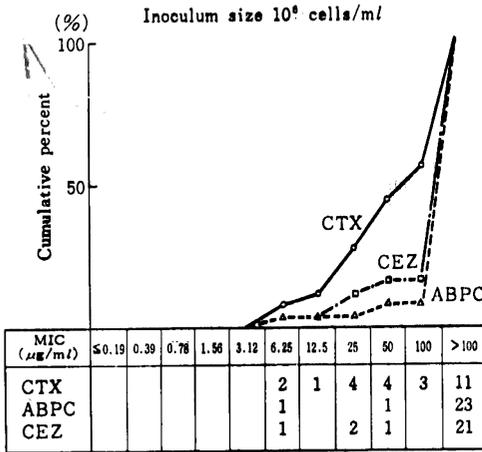


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates (*Klebsiella* 20 strains)

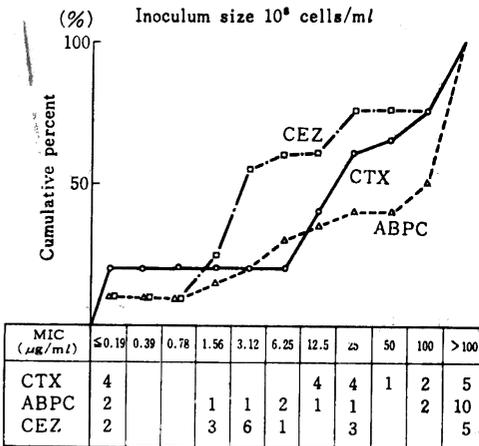


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates (*Klebsiella* 20 strains)

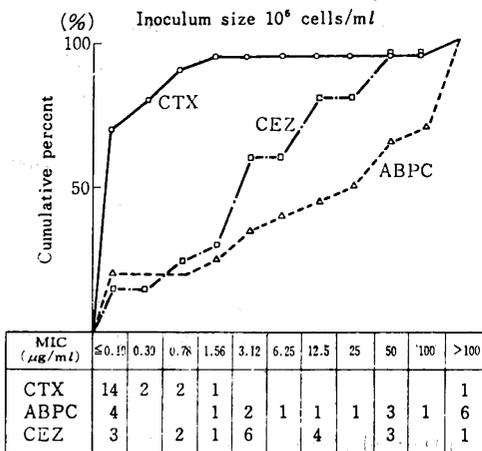


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates (*Enterobacter* 20 strains)

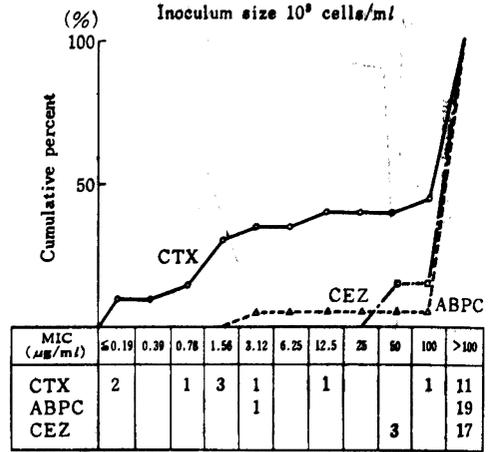
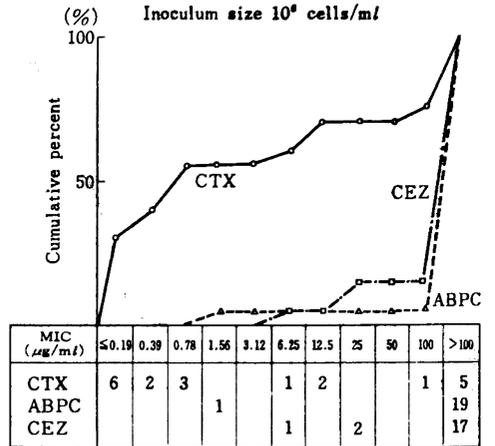


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates (*Enterobacter* 20 strains)



は $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ に、ABPC では $>100 \mu\text{g/ml}$ に、CEZ では $3.12 \mu\text{g/ml}$ に各々認めた (Fig. 9)。

5) *Enterobacter cloacae* 20 株に対する MIC

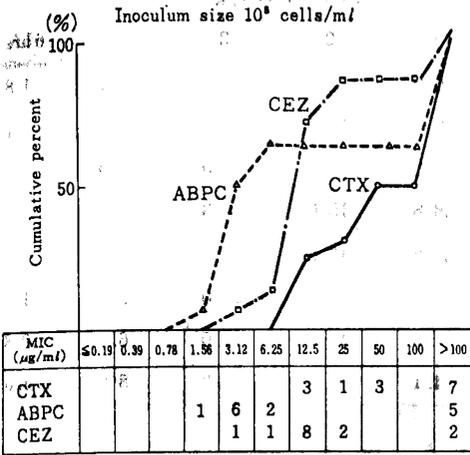
$10^8/\text{ml}$ 接種では、本剤は $\leq 0.19 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に、また ABPC では $3.12 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に、CEZ では $50 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布しているが、そのピークは、いずれも $>100 \mu\text{g/ml}$ に認めた (Fig. 10)。

$10^6/\text{ml}$ では、本剤では $\leq 0.19 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に、また ABPC では $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に、CEZ では $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布しそのピークは本剤では $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ と $>100 \mu\text{g/ml}$ に2峰性に認め、ABPC、CEZ では $>100 \mu\text{g/ml}$ に認めた (Fig. 11)。

6) *Proteus mirabilis* 14 株に対する MIC

$10^8/\text{ml}$ では、本剤は $12.5 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に、ABPC では $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に、CEZ では、 $3.12 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは本剤では $>100 \mu\text{g/ml}$ 、

Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates (*P. mirabilis* 14 strains)



ABPC では、3.12 および >100 μg/ml に、また CEZ では、12.5 μg/ml に認めた (Fig. 12)。

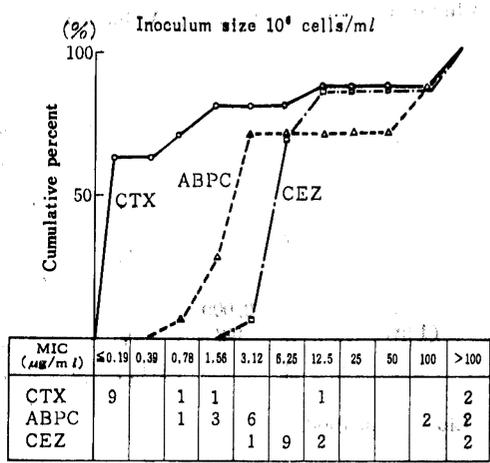
いっぽう、 10^8 /ml では本剤は $\leq 0.19 \sim >100$ μg/ml に、ABPC では 0.78 ~ >100 μg/ml、CEZ では 3.12 ~ >100 μg/ml にそれぞれ分布し、そのピークは、各々 0.19 μg/ml、3.12 μg/ml、6.25 μg/ml に認めた (Fig. 13)。

2. 血中濃度

i) 対象と方法

健康成人 3 例に Cefotaxime 1g、および 2g を Cross over 法にて各々 60 分かけて点滴静注し、投与後 30 分、1、2、3、4、6 時間の血中濃度を測定した。測定方法は薄層カップ法を用い、検定菌として *M. luteus*

Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates (*P. mirabilis* 14 strains)



ATCC 9341を用い、pH 7.0 の Phosphate buffer を標準曲線として測定した。

ii) 成績

1g 投与では点滴開始後 30 分で平均 23.0 μg/ml、1 時間後には 28.8 μg/ml とピークに達し、更に 2 時間後 15.0 μg/ml、3 時間後 8.3 μg/ml、4 時間後 4.9 μg/ml、6 時間後にも 1.3 μg/ml の濃度を認めた。

2g 投与では 30 分後で 29.9 μg/ml、1 時間後には 34.1 μg/ml とピークに達し以後 2 時間後で 19.5 μg/ml、3 時間後で 16.2 μg/ml、4 時間後 8.9 μg/ml と漸減し、6 時間後でも 1.0 μg/ml の濃度を認めた (Fig. 14, Table 1)。

3. 尿中排泄率

i) 対象と方法

Fig. 14 Serum levels of cefotaxime following single administration (Instillation)

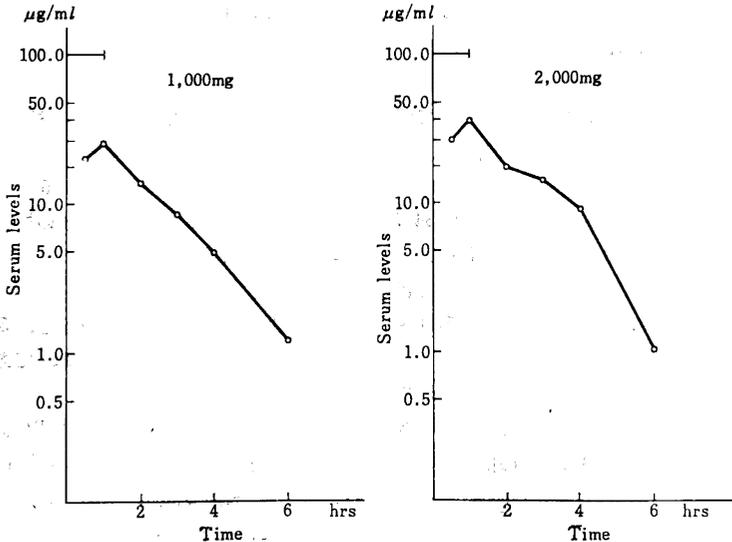


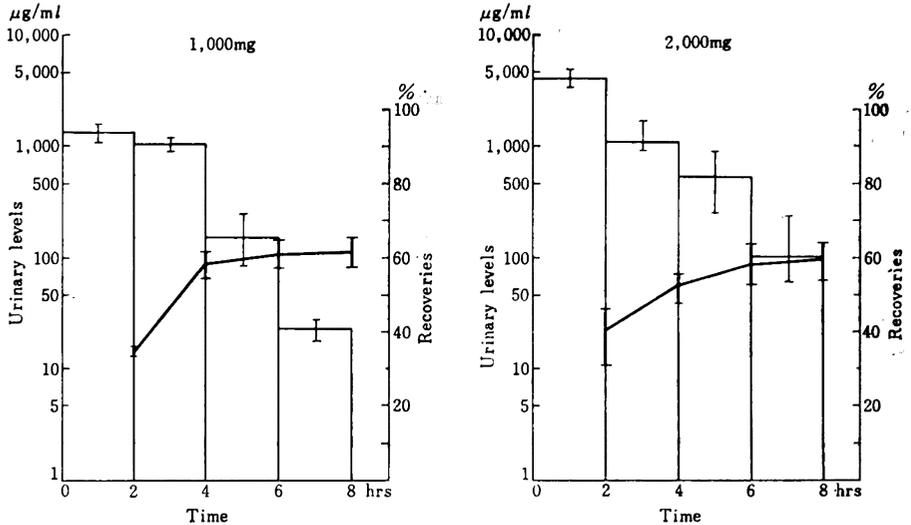
Table 1 Serum levels of cefotaxime

n=3

Administration method	Dose	Volunteers	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)					
			30'	1	2	3	4	6 hrs
d. i. (1 hr.)	1,000 mg	N. I.	26.0	36.0	17.5	8.6	6.2	1.8
		T. H.	22.0	26.5	15.6	9.2	4.5	2.1
		Y. S.	21.0	24.0	12.0	7.0	4.0	
		Mean	23.0	28.8	15.0	8.3	4.9	1.3
d. i. (1 hr.)	2,000 mg	N. I.	26.5	31.2	18.5	16.5	10.5	1.0
		T. H.	32.1	36.0	22.5	20.0	9.9	1.3
		Y. S.	31.2	35.0	17.5	12.0	6.4	0.8
		Mean	29.9	34.1	19.5	16.2	8.9	1.0

Bioassay method

Fig. 15 Urinary levels and recoveries of cefotaxime following single administration (Bioassay)



尿中排泄率も血中濃度測定と同症例の3例において同時に、血中濃度測定法と同一方法を用いて測定した。

ii) 成績

1g投与では2時間までに33.8~35.6% (平均34.7%)、2~4時間では19.4~28.2% (平均23.7%)、4~6時間で1.5~3.0% (平均2.2%)、6~8時間では0.6~0.7% (平均0.6%)で、8時間までに57.8~65.6% (平均61.2%)の排泄を認めた。

2g投与では2時間までに平均40.4%、2~4時間で12.4%、4~6時間で5.3%、6~8時間で1.1%で8時間までに54.0~64.5% (平均59.2%)の排泄を認めた。

II. 臨床的検討

1. 対象患者

昭和53年6月より昭和54年5月までに、神戸大学医学部附属病院泌尿器科に入院中の複雑性尿路感染症患者32例について検討した。

2. 投与方法

1日2~4gを朝、夕に分割し、5日間点滴静注にて投与した。総投与量は10~20gであった。

3. 臨床成績

効果判定はUTI研究会のUTI薬効評価基準第II版に準じて行った。臨床使用成績はTable 3に示すように、総合臨床効果は32例中、著効6例、有効12例、無効14例で、有効率56.3%であった。

Table 2 Urinary excretion of cefotaxime

(n=3)

Adm. method	Dose	Volunteers	Urinary excretion												Total recovery (%)
			0~2 hrs			2~4 hrs			4~6 hrs			6~8 hrs			
			Con. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Vol. (ml)	Rec. (%)	Con. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Vol. (ml)	Rec. (%)	Con. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Vol. (ml)	Rec. (%)	Con. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Vol. (ml)	Rec. (%)	
d. i. (1 hr)	1,000 mg	N. I.	1,250	270	33.8	1,175	240	28.2	260	116	3.0	31.5	196	0.6	65.6
		T. H.	1,580	225	35.6	900	216	19.4	86	240	2.1	32	216	0.7	57.8
		Y. S.	1,930	180	34.7	1,270	186	23.6	135	110	1.5	23	245	0.6	60.4
		Mean	1,587	225	34.7	1,115	214	23.7	160	155	2.2	29	219	0.6	61.2
d. i. (1 hr)	2,000 mg	N. I.	5,400	115	31.0	1,900	180	17.1	570	180	5.1	70	236	0.8	54.0
		T. H.	4,100	226	46.3	920	206	9.5	920	175	8.1	60	200	0.6	64.5
		Y. S.	3,900	225	43.9	920	233	10.7	250	215	2.7	210	175	1.8	59.1
		Mean	4,467	189	40.4	1,247	206	12.4	580	190	5.3	113	204	1.1	59.2

Bioassay method

4. 副作用

臨床使用症例32例および血中濃度測定症例3例の計35例中本剤によると思われる副作用は認めなかった。なお臨床使用症例の投与前後の血液一般、肝機能、腎機能成績は Table 4 に示す通りである。

III. 考 案

近年 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) 誘導体の合成研究の成果はめざましく、すでに注射剤としては Cephalothin, Cephaloridine, Cefazolin, Cephadrine, Cephacetrile および Cephapirin などが日常診療に広く供されている。周知のように 1960 年代後半以降広域スペクトラムの合成ペニシリン剤、セファロsporin 剤の使用量の増加に伴って、これらの薬剤に対して耐性菌が増加し、特に近年 *Serratia* をはじめグラム陰性特殊桿菌感染症が増加してきており、これらに有効な薬剤の開発はわれわれ臨床家にとって長年の期待であった。今回新しく開発された Cefotaxime の基礎的・臨床的成績は 1977 年第 10 回 International Congress of Chemotherapy および第 17 回 International Microbial Agents and Chemotherapy で発表され、抗菌スペクトラム、抗菌力、 β -lactamase に対する安定性の面から従来のセファロsporin 剤と比較にならない程優れた抗生剤で、多剤耐性のグラム陰性特殊桿菌にもすぐれた抗菌スペクトラムを示し、従来のセファロsporin 剤の数十倍から数百倍の抗菌力を示すこと等が報告されている。また、緑膿菌に対しても従来の抗緑膿菌製剤である Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC) より優れた抗菌力を有している。さらに β -lactamase に対しても既存のセファロsporin 系注射剤よりはるかに安定で耐性

E. coli を含む β -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を有し、作用機序的にも Penicillin binding protein I a, II b, III に強く結合し強い殺菌力を示している。

また、本邦でも 1979 年第 27 回日本化学療法学会総会にて新薬シンポジウムとしてとり上げられ検討された。

今回われわれも以上の点を考慮して、基礎および臨床面から本剤の検討を行った。

本剤の臨床分離株に対する抗菌力は、五島の報告では $10^8/\text{ml}$ 接種で *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter* に対する MIC のピークはいずれも $\leq 0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ に認め、*Serratia marcescens* では $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$, *Pseudomonas aeruginosa* で $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$, *Acinetobacter* sp. では $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ にそれぞれピークを認めた。またグラム陽性菌では *Staphylococcus aureus* で $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ に、*Staphylococcus epidermidis* で $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ に認めている。われわれの成績も *E. coli* では五島の報告とはほぼ同様であり、ABPC より 5~10 管、CEZ より 5 管程強い抗菌力を示した。*Klebsiella* では $10^8/\text{ml}$ 接種で ABPC よりやや優れ、CEZ とほぼ同程度であったが、 $10^6/\text{ml}$ では本剤のピークは $\leq 0.19 \mu\text{g}/\text{ml}$ に認め ABPC より 5~10 管、CEZ より 4~7 管程強い抗菌力を示した。*Proteus mirabilis* では $10^8/\text{ml}$ 接種で ABPC より 3~4 管、CEZ より 4 管程劣っているが $10^6/\text{ml}$ 接種では逆に ABPC より 4 管、CEZ より 5 管程優れた成績であった。*Serratia marcescens* では ABPC, CEZ が全株 $>100 \mu\text{g}/\text{ml}$ であるのに対し本剤のピークは $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ に認め、また $10^6/\text{ml}$ ではやはり ABPC, CEZ で全株

Table 3-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefotaxime (Instillation, 2 hrs)

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Located of catheter	UTI grouping	Treatment dose (g X day)	Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effect
							Species	C.unt	MIC	UTI	Doctor	
1	M	Pyelonephritis (R-renal stone)	(-)	3	2 X 3 1 X 4	++	<i>Pseudomonas</i> sp.	>10 ⁵	>100	Excell-lent	Excell-lent	(-)
2	M	Chr. cystitis (After prostatectomy)	(-)	2	2 X 5	+++	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ >10 ⁵	>100 >100	Poor	Poor	(-)
3	M	Pyelonephritis (After nephrolithotomy)	(-)	6	2 X 5	++	<i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>C. freundii</i>	>10 ⁵ 10 ⁴	>100	Poor	Moderate	(-)
4	M	Chr. cystitis (After prostatectomy)	(+) Urethra	1	2 X 5	++	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	>100	Moderate	Moderate	(-)
5	M	Chr. cystitis (After prostatectomy)	(-)	2	4 X 5	+++	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁴	>25	Moderate	Moderate	(-)
6	M	Chr. cystitis (After prostatectomy)	(-)	6	4 X 4 2 X 2	++	<i>K. oxytoca</i> <i>P. cepacia</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. faecalis</i> <i>C. freundii</i>	>10 ⁵	>100	Poor	Poor	(-)
7	M	Chr. cystitis (Bladder tumor)	(+) Urethra	1	2 X 4 1 X 2	+++	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ³	3.12 3.12	Poor	Poor	(-)
8	F	Chr. pyelonephritis (Bilateral ureterocanostomy)	(+) Ureter	5	2 X 4 1 X 2	+++	<i>E. coli</i> <i>Citrobacter</i> sp. <i>S. faecalis</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵ 10 ⁵	25	Poor	Moderate	(-)
9	F	Chr. pyelonephritis (Bilateral ureterocanostomy)	(+) Ureter	5	2 X 4 1 X 2	+++	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. freundii</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁵ 10 ⁷	0.10 25	Moderate	Excell-lent	(-)
10	M	Chr. cystitis (After TURP)	(-)	6	2 X 5	++	<i>E. cloacae</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	>100	Excell-lent	Excell-lent	(-)
11	F	Pyelonephritis (After nephrolithotomy)	(-)	3	4 X 5	+++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	12.5	Moderate	Moderate	(-)
12	M	Pyelitis (Ureterocanostomy)	(+) Ureter	5	2 X 5	10-15	<i>S. marcescens</i> <i>C. freundii</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵ 10 ⁵	25 1.56 12.5	Poor	Poor	(-)
13	F	Chr. cystitis (After perial cystectomy)	(-)	4	2 X 5	++	<i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	0.10 25	Moderate	Poor	(-)
14	M	Chr. cystitis (B. P. H.)	(-)	4	2 X 5	+++	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	1.56	Excell-lent	Excell-lent	(-)

Table 3-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefotaxime (Instillation, 2 hrs)

Case No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	Located of catheter	UTI grouping	Treatment dose (g/day)	Pyuria	Bacteriuria			MIC	UTI	Evaluation	Side effect
							Species	Count	Doctor				
15	81 M	Chr. cystitis (After prostatectomy)	(+) Urethra	1	2 x 5	+++	<i>Enterobacter sp.</i>	>10 ⁵	100	Poor	Poor	(-)	
16	74 F	Pyelitis (Ureterocutaneostomy)	(+) Ureter	5	2 x 5	++	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	50	Poor	Poor	(-)	
17	38 F	Pyelitis (R-renal stone)	(-) Ureter	3	2 x 5	15-20	<i>C. freundii</i>	10 ⁴	0.10	Excell-	Excell-	(-)	
18	67 M	Pyelonephritis (After prostatectomy)	(+) Urethra	1	2 x 5	10-15	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	50	Excell-	Excell-	(-)	
19	62 F	Chr. cystitis (Bladder tumor)	(-) Urethra	4	2 x 5	(-)	<i>Moraxella sp.</i>	>10 ⁵	Non growth	Poor	Poor	(-)	
20	37 M	Chr. cystitis (Cystostomy)	(+) Bladder	5	2 x 5	+++	<i>E. cloacae</i>	>10 ⁵	Non growth	Moderate	Moderate	(-)	
21	73 M	Chr. cystitis (Prostate stone)	(-) Urethra	4	2 x 5	+++	<i>S. faecalis</i>	>10 ⁵	Non growth	Poor	Poor	(-)	
22	80 M	Chr. cystitis (B. P. H.)	(-) Urethra	4	2 x 5	++	<i>S. faecalis</i>	>10 ⁵	Non growth	Moderate	Moderate	(-)	
23	64 M	Chr. cystitis (After TURP)	(-) Urethra	2	2 x 5	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	0.10	Moderate	Moderate	(-)	
24	86 M	Chr. cystitis (After partial cystectomy)	(+) Urethra	1	2 x 5	5-6	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	6.25	Moderate	Moderate	(-)	
25	59 M	Chr. pyelitis (Ileum conduit)	(-) Ureter	6	2 x 5	+++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	Non growth	Poor	Poor	(-)	
26	50 F	Chr. pyelitis (Ureterocutaneostomy)	(+) Ureter	1	2 x 5	++	<i>E. coli</i>	>10 ⁵	50	Poor	Poor	(-)	
27	61 M	Pyelitis (After TUR-BT)	(+) Ureter	5	2 x 5	++	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	Non-g.	Moderate	Moderate	(-)	
28	60 F	Pyelitis (Ureterocutaneostomy)	(+) Ureter	1	2 x 5	++	<i>C. freundii</i>	>10 ⁵	Non growth	Moderate	Moderate	(-)	
29	40 F	Chr. cystitis (Ureteroneocystostomy)	(-) Ureter	6	2 x 5	++	<i>Klebsiella sp.</i>	>10 ⁵	Non growth	Moderate	Moderate	(-)	
30	36 F	Chr. cystitis (Bladder tumor)	(-) Ureter	4	2 x 5	14-15	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	10 ⁴	Excell-	Excell-	(-)	
31	65 M	Chr. cystitis (B. P. H.)	(+) Ureter	5	2 x 5	++	<i>P. rettgeri</i>	>10 ⁵	100	Poor	Poor	(-)	
32	71 M	Pyelitis (Ureterocutaneostomy)	(+) Ureter	1	2 x 5	++	<i>E. cloacae</i>	>10 ⁵	0.10	Moderate	Moderate	(-)	

Table 4 Laboratory findings before and after treatment of cefotaxime

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC ($\times 10^3$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Platelets ($\times 10^4$)		GOT (K. U.)		GPT (K. U.)		Al-P (K. A. U.)		BUN (mg/dl)		Cr. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	498	461	12.7	5.2	16.2	14.4	48.7	43.9	18.8	26.1	24	21	19	37	2.6	2.0	6	9	1.0	0.9
2	389	431	4.5	3.7	11.4	12.7	34.1	38.1	20.9	19.3	33	37	16	32	2.4	2.8	9	9	1.0	0.9
3	390	385	6.9	6.6	11.5	11.5	35.8	35.5	23.2	19.5	36	26	28	17	1.3	1.4	15	11	0.9	0.9
4	337	350	13.1	10.0	10.7	10.8	33.5	34.0	41.0	15.0	29	30	30	24	2.2	1.8	17	19	1.1	1.2
5	417	376	7.8	6.2	12.9	11.6	39.2	36.0	26	18	26	19	25	23	2.7	2.5	26	14	1.3	1.1
6	445	461	7.6	6.3	12.7	12.9	38.6	40	29.2	25.4	19	19	16	15	1.4	1.4	10	9	0.9	1.0
7	288	309	5.0	4.9	8	8.5	24	24.5	16.9	12	27	32	18	21	1.9	1.7	12.8	13.2	1.1	1.1
8	358	372	4.3	5.8	11.2	11.7	33.5	34.5	8.6	10.3	26	12	6	5	8	8	13	13	1.1	1.1
9	332	336	7.7	6.1	10.1	10.2	30.5	29.5	26	26	17	11	5	6	6	6	9.2	8.7	1.0	1.0
10	377	404	10.6	12.8	12.3	13.4	38.6	40.6	11.6	17.1	10	19	10	14	3.3	4.5	16	9	1.0	0.9
11	330	326	9.2	7.1	9.6	9.6	30.1	29.9	27.9	18.3	24	23	40	26	1.6	1.6	19	9		
12	268	264	5.8	8.5	8.3	7.7	25.5	25.2	46.7	35	9	12	15	30	2.2	2.8	20	18	1.4	
13	449	438	9.6	9.4	12.7	12.2	38.4	37.8	33.6	32.2	17	14	20	13	1.7	1.3	6	14	0.9	0.9
14	421	476	5.8	6.1	12.6	13.8	38	42.4	15.2	34.1	30	36	32	53	2.2	2.0	11	11	1.0	1.0
15	402	372	13.1	7.6	12.1	11.0	37.3	33.7	33.4	43	12	11	28	17	2.3	2.0	24	14	1.0	1.1
16	370	369	11.2	6.3	10.8	10.9	33.8	33.4	44.3	45.3	37	25	21	30	2.4	2.3	11	5	0.9	0.9
17	474	431	5.3	5.6	12.6	11.5	38.1	35.2	29.8	28.6	14	16	12	15	1.5	1.4	10	9	0.9	0.8
18	386	389	13.0	8.0	12.2	12.0	35.6	35.4	27	28.9	24	24	30	39	1.5	1.8	12	10	1.1	1.0
19	324	321	11.8	12.6	10.3	9.7	31.1	30.8	23.5	21.9	14	18	12	24	1.9	2.0	14	10	1.1	0.7
20	379	415	7.7	8.0	10.2	11.1	30.8	33.1	17.8	19.1	20	13	17	8	1.7	1.9	18	12	1.1	1.2

21	408	423	39	46	13.1	13.6	39	40	20.3	19.9	37	23	25	18	2.6	2.7	18	18	1.1	1.0
22	263	279	54	108	6.1	6.6	19.8	21.4	7.4	9.5	19	18	7	10	1.7	1.7	21	17	1.0	1.0
23	396	426	66	70	12.6	13.7	37.9	40.7	23.3	20.8	21	21	15	12	1.9	2.0	13	11	1.0	1.0
24	300	331	66	72	10	11.3	30.1	33.7	13.2	22.6	21	12	20	18	1.3	2.7	19	26	1.1	
25	350	360	105	79	10	11	31.7	33.3	26.8	35.4	22	64	28	43	3.8	3.1	6	7		
26	394	376	88	73	12.3	11.6	37	35.4	36.3	42.4	21	20	19	18	2.1	2.0	5	10	1.1	1.1
27	402	402	65	83	12.3	11.8	37	36.2	15.5	23.1	18	21	10	10	1.6	1.4	12	13	1.0	1.0
28	331	345	40	41	9.3	9.8	28.5	30.1	32.9	28.3	15	15	17	17	2.0	2.2	21	21		
29	346	358	58	76	11.4	11.5	32.8	34.1	28.2	33.5	18	30	15	38	1.7	2.9	10	15	0.8	0.9
30	443	512	69	86	10.1	12.3	31.5	37.8	20.4	18.5	20	18	15	19	2.2	2.7	7	11	1.0	1.1
31	428	420	165	96	12.2	13.1	37.9	37	27.7	31	23	20	19	16	1.8	1.6	10	12	0.9	1.0
32	345	347	92	85	11.3	11.5	34.2	34.8	60.6	26.0	145	152	100	109	2.2	2.4	15	13	1.4	1.3

B: Before A: After

≥100 µg/ml であるのに対し本剤のピークは 6.25 µg/ml に留まっている。Enterobacter cloacae では本剤は 0.19~>100 µg/ml に広く分布し ABPC および CEZ では大部分が >100 µg/ml に分布するのに比し優れた抗菌力を示しており、10⁶/ml 接種では更にその差は著明に認められた。Pseudomonas aeruginosa では 10⁶/ml で本剤も ABPC, CEZ とともに大部分 ≥100 µg/ml であるが、10⁶/ml では ABPC, CEZ でやはり大部分 >100 µg/ml であるのに対し本剤では >100 µg/ml は半数以下となり優れた成績を示した。

次に健康成人 3 例に本剤 1g および 2g を点滴静注投与、Cross over 法にて血中濃度および尿中排泄率を検討した。その結果 1g 投与時の血中濃度のピークは 28.8 µg/ml, また 2g 投与時ではそのピークは 34.1 µg/ml で清水の報告よりはやや低い結果であった。いっぽう尿中排泄率は 8 時間までに 1g, 2g とともに約 55~65% 程度で、清水の報告とはほぼ同程度であった。また青河の報告では、CEZ で 1g 投与時の血中濃度のピークは 25.3 ± 1.3 µg/ml, 2g では 34.6 ± 0.9 µg/ml でわれわれの本剤の成績とはほぼ同程度であった。

以上抗菌力および血中濃度、尿中回収率を考え合わせると本剤は尿路感染症に対する治療剤として極めて優れた薬剤と思われる。

次に臨床成績については西浦の全国集計では尿路性器感染症 473 例で著効 115 例、有効 165 例、無効 155 例、不明 38 例で有効率 64.4% であった。そのうち単純性尿路感染症 15 例では有効率 93.3%, いっぽう複雑性尿路感染症 411 例では 62.5% であった。また疾患別にみると、複雑性の膀胱炎 289 例で 62%, 腎盂腎炎 122 例では 64% の有効率であった。われわれの試験例 32 例では著効 6 例、有効 12 例、無効 14 例で有効率 56.3% でいずれも複雑性尿路感染症であるから全国集計とはほぼ同程度の成績であった。疾患別治療効果では単独感染では 20 例中有効率 60%, 混合感染では 12 例中 50% で、疾患群別に比較してみると、今までの多くの他の薬剤の成績と同様に基礎疾患の影響の大きい 1 群 (単独感染のカテーテル留置群) で有効率がやや低値であった以外は優れた結果を示した (Table 5)。細菌尿および膿尿については約半数が消失または改善している (Table 6)。起炎菌の消長については Streptococcus faecalis 5 株中 2 株、および Pseudomonas aeruginosa 4 株中 3 株が存続した以外は優れた成績で、とくに従来難治性であった Serratia marcescens 16 株中 81% が消失している点は注目すべきである (Table 7)。投与後出現菌では Table 8 に示すように Pseudomonas 4 株を含む 10 株認められるが、他剤に比して特別に変った傾向は認めていない。

Table 5 Overall clinical efficacy of cefotaxime in each group

Group		No. of cases	Percentage shared	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Indwelling catheter)	8	(25%)	0	2	6	25%
	2 nd group (Post prostatectomy)	3	(9%)	0	2	1	67%
	3 rd group (Upper UTI)	3	(9%)	2	1	0	100%
	4 th group (Lower UTI)	6	(19%)	3	2	1	83%
	Sub total	20	(62%)	5	7	8	60%
Mixed infection	5 th group (Indwelling catheter)	7	(22%)	0	3	4	43%
	6 th group (No indwelling catheter)	5	(16%)	1	2	2	60%
	Sub total	12	(38%)	1	5	6	50%
Total		32	(100%)	6	12	14	56%

Table 6 Overall clinical efficacy of cefotaxime in complicated UTI

1g×2/day, 5 days treatment.

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	6	4	7	17/32 (53%)
Suppressed	0	0	0	0/32 (0%)
Replaced	0	1	4	5/32 (16%)
Unchanged	1	2	7	10/32 (31%)
Efficacy on pyuria	7/32 (22%)	7/32 (22%)	18/32 (56%)	Case total 32
Excellent	6/32 (19%)		Overall effectiveness rate 18/32 (56%)	
Good	12/32 (38%)			
Poor	14/32 (43%)			

副作用については、松本の全国集計の報告では 1,216 例中 30 例、2.5% (31 件、2.5%) ときわめて低値で、発疹の 12 例、および発熱、悪寒の 5 例が目立った以外特別なものは認めなかった。また投与量別にみた場合も Dose response は認めていない。臨床検査値の異常としては肝機能異常が 28 件、腎機能異常 5 件、血液像の異

常 11 件認めているので、とくに肝機能については注意を払う必要があると思われる。われわれの経験した 32 例では血液一般、肝機能、腎機能、その他自覚的副作用など、いずれについても本剤による副作用は認めなかった。

Table 7 Bacteriological response to cefotaxime in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>P. aeruginosa</i>	4	1 (25%)	3
<i>Pseudomonas</i> sp.	2	1 (50%)	1
<i>P. cepacia</i>	2	2 (100%)	0
<i>S. marcescens</i>	16	13 (81%)	3
<i>E. coli</i>	6	6 (100%)	0
<i>Klebsiella</i> sp.	4	4 (100%)	0
<i>C. freundii</i>	7	7 (100%)	0
<i>Enterobacter</i> sp.	5	4 (80%)	1
<i>S. faecalis</i>	5	3 (60%)	2
<i>P. rettgeri</i>	2	2 (100%)	0
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	0
<i>Moraxella</i> sp.	1	1 (100%)	0
Total	55	45 (82%)	10

Table 8 Strains appeared after cefotaxime treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains	(%)
<i>P. aeruginosa</i>	4	(40%)
<i>C. freundii</i>	2	(20%)
<i>Streptococcus</i> sp.	1	(10%)
<i>Staphylococcus</i> sp.	1	(10%)
<i>Klebsiella</i> sp.	1	(10%)
<i>Enterobacter</i> sp.	1	(10%)
Total	10	(100%)

文 献

1) BUCOURT, R.; R. HEYMES, A. LUTZ, L. PENASSE, J. PERRONET & M. L. VELLUZ: Propriétés antibiotiques inattendues dans le domaine des céphalosporines. *Compte Rendu*

Acad. Sci. Paris, 284 (May 9, 1977)

- 2) 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
- 3) CHABBERT, Y. A. & A. J. LUTZ: HR 756, the *syn*-isomer of a new methoxyimino cephalosporin with unusual antibacterial activity. *Antimicrob. Agent & Chemother.* 14 (5): 749~754, 1978
- 4) 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
- 5) 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 (3): 322~326, 1978

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME IN THE FIELD OF UROLOGY

TOSHIHIKO MITA, SADAŌ KAMIDONO,
ASAZŌ YASUMURO, KEIICHI, UMEZU,
KENTARO SHIDA and JOJI ISHIGAMI
Department of Urology, Kobe University
School of Medicine

New cephalosporin antibiotic, cefotaxime (CTX) was studied laboratory and clinical, and the following results were obtained.

1) The antimicrobial activity of CTX against clinically isolated urinary pathogens was compared with that of ampicillin and cefazolin. Against the strains of *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *P. mirabilis*, MICs of CTX were superior to that of ampicillin and cefazolin

2) Serum concentration and urinary excretion were measured following drip infusion of 1 g and 2 g in 3 healthy volunteers. Peak serum levels were shown at 1 hour after injection and reached to 28.8 and 34.1 $\mu\text{g/ml}$ respectively. At 6 hours after the injection, serum levels were 1.3 and 1.0 $\mu\text{g/ml}$ respectively. Urinary recovery rate during 8 hours were about 61.2 and 59.2% respectively.

3) CTX was administered by intravenous infusion twice a day with the doses of 2 g to 4 g for 5 days. The clinical results of 32 cases with the complicated urinary tract infections were excellent in 6 cases, moderate in 12 cases and poor in 14 cases. The efficacy rate was 56.3%.

4) In total 35 cases, including laboratory 3 cases for which blood concentration was determined, no side effects were observed in clinical and laboratory findings.