

泌尿器科領域における Cefotaxime の臨床的検討

鎌田 日出男・石戸 則孝・宮田 和豊
高本 均・平野 学・近藤 捷嘉
荒木 徹・大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大森弘之教授)

近藤 淳

岡山赤十字病院泌尿器科

難波 克一

岡山市立市民病院泌尿器科

白神 健志

岡山済生会総合病院泌尿器科

片山 泰弘

玉野市立市民病院泌尿器科

Cefotaxime の基礎的、臨床的検討を行った。

尿路臨床分離菌 140 株に対し、本剤の MIC を 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml 接種にて検討した。*E. coli*, *P. mirabilis* に対し特に強い抗菌力を示し、*P. vulgaris*, *Klebsiella* についても良好な成績で、*Serratia*, *Pseudomonas* ではやや劣った抗菌力であった。*S. aureus* の peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。Cefazolin との感受性相関を検討したが、グラム陰性桿菌ではすべて Cefotaxime の方が良い成績であった。

また、健康成人 1 名に本剤 500 mg を one shot 静注し、*M. luteus* ATCC 9341 を指示菌とした Cup plate method で測定した。血中濃度の peak は 15 分で $52.3 \mu\text{g/ml}$ 、以後急速に低下し、6 時間目に $0.86 \mu\text{g/ml}$ となった。6 時間までの尿中総排泄量 217.3 mg、回収率は 43.5% であった。

臨床使用例は 38 例で、脱落例 7 例、急性前立腺炎 1 例、複雑性尿路感染症 30 例であった。本剤の投与は 1 日 2 g を 2 回に分け、筋注、静注あるいは点滴とし、投与期間は 3 日から 7 日にわたった。複雑性尿路感染症については UTI 薬効評価基準に準じて効果判定した結果、著効 7 例、有効 12 例、無効 11 例で、急性前立腺炎は有効であった。

細菌学的効果は全 35 株中、菌消失 28 株、菌存続 7 株であった。

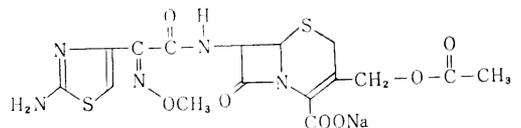
副作用として投与後 BUN 軽度上昇 1 例と、GOT, GPT, Al-p の軽度一過性上昇を 1 例に認めた。臨床問題になるものではなかった。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は西独ヘキスト社と仏ルセル社で共同開発された新しい半合成 cephalosporin 剤である。今回我々は泌尿器科領域の感染症に対する本剤の臨床効果と副作用について検討したので、若干の基礎的検討結果とともにその成績を報告する。

I. 組成と性状

Cefotaxime は化学名 Sodium 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido] cephalosporinate で Fig. 1 に示す構造式を有し、分子式は $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{NaO}_7\text{S}_2$ 、分子量 477.44 である。微黄白色の結晶性

Fig. 1 Chemical structure of CTX



粉末で水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノールに溶けにくい。

II. 抗菌力

Cefotaxime の抗菌力を日本化学療法学会標準法に準

Table 1 MIC of cefotaxime ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^8 cells/ml

Organisms	No. of strains	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i>	11				2	2	4	1		2		
<i>E. coli</i>	27	24	1			1		1				
<i>P. mirabilis</i>	27	12	3	2	4	1				2		3
<i>P. vulgaris</i>	13			2			1		1	2		7
<i>Klebsiella</i>	7	3	1							1		2
<i>Serratia</i>	20						1	3	5	2	5	4
<i>P. aeruginosa</i>	17					1			2	2	2	10
<i>Acinetobacter</i>	10							1	2	6	1	
<i>P. putida</i>	8							1	4	2		1
<i>S. aureus</i> 209 P	1					1						
<i>E. coli</i> NIH JC 2	1	1										

Table 2 MIC of cefotaxime ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^6 cells/ml

Organisms	No. of strains	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. aureus</i>	11	1			1	6	1	1	1			
<i>E. coli</i>	27	25			1		1					
<i>P. mirabilis</i>	27	22					4				1	
<i>P. vulgaris</i>	13	1		1	1	4	2			1	1	2
<i>Klebsiella</i>	7	4						2	1			
<i>Serratia</i>	20				3	2	4	2	5	2		2
<i>P. aeruginosa</i>	17					1		2	5	2	3	4
<i>Acinetobacter</i>	10					2	2	5	1			
<i>P. putida</i>	8						1	1	4	1	1	
<i>S. aureus</i> 209 P	1					1						
<i>E. coli</i> NIH JC 2	1	2										

じて、平板希釈法によって測定した。当教室保存の尿路感染症から分離したグラム陽性球菌 11 株、グラム陰性桿菌 129 株と標準株 *S. aureus* 209 P と *E. coli* NIH JC 2 を用い、 10^8 および 10^6 cells/ml 接種について測定した (Table 1, 2)。

培地は Heart infusion agar (ニッサン) を使用し、接種は点状接種法を用いた。また 10^6 cells/ml 接種においては同時に Cefazolin (CEZ) の抗菌力を測定し、Cefotaxime との感受性相関を検討した。まず Cefotaxime の各種細菌に対する抗菌力をみると (Table 1), 10^8 cells/ml 接種では *S. aureus* 11 株中 9 株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布していた。なお *E. coli* 27 株では 24 株が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下に、*P. mirabilis* は 27 株中 22 株が $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布する良い成績であった。*P. vulgaris* は 13 株中 9 株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下、*Klebsiella* では 7 株中 4 株が $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。しかし

Serratia 20 株では 11 株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上、*P. aeruginosa* 17 株は 12 株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。*Acinetobacter* 10 株では $50 \mu\text{g/ml}$ 、*P. putida* 8 株では $25 \mu\text{g/ml}$ に peak を有する結果となった。

10^6 cells/ml 接種の成績では、 10^8 cells/ml 接種での成績に比べ 2~6 段階良好な MIC 値を示した (Table 2)。なかでも *P. mirabilis* では 27 株中 22 株が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下にあり、強い抗菌力を示し、*P. vulgaris* でも 13 株中 9 株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。また *P. aeruginosa* 17 株中 8 株が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し悪くない成績であった。

次に 10^6 cells/ml 接種において Cefotaxime と CEZ の感受性相関をみると、*S. aureus* では CEZ の方がやや良い感受性を示した (Fig. 2)。*E. coli*、*P. mirabilis*、*P. vulgaris*、*Serratia* ではいずれも Cefotaxime の方が良好な成績であった (Fig. 3, 4, 5, 6)。特に CEZ

Fig. 2 Correlogram between cefotaxime and CEZ

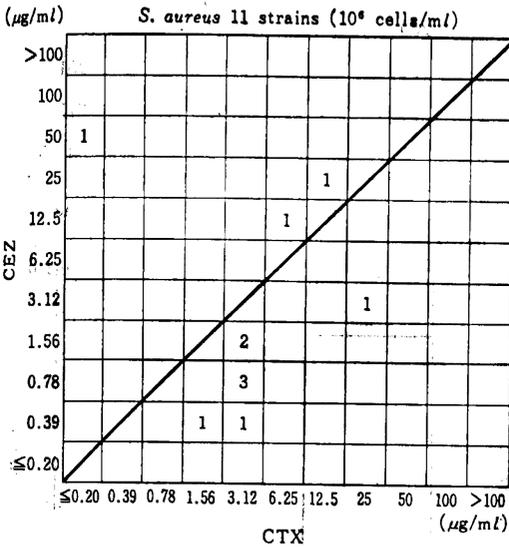


Fig. 4 Correlogram between cefotaxime and CEZ

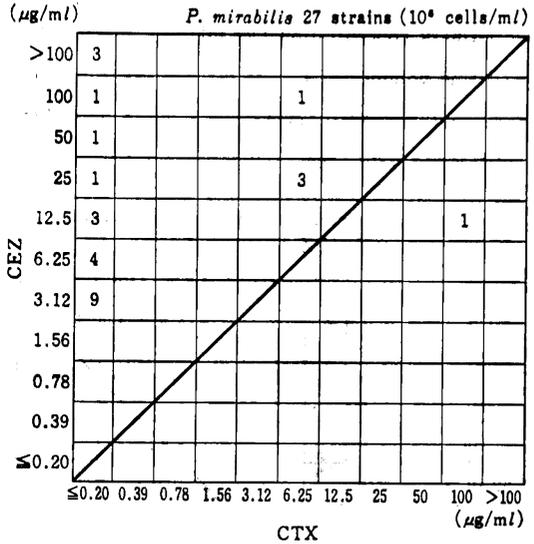


Fig. 3 Correlogram between cefotaxime and CEZ

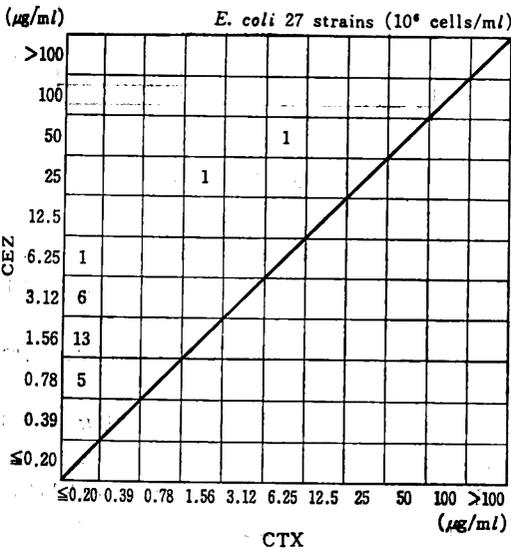
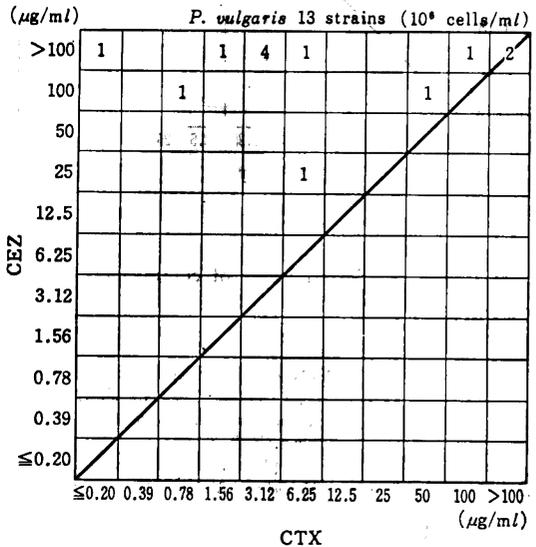


Fig. 5 Correlogram between cefotaxime and CEZ



耐性菌の *Serratia*, *P. vulgaris* にも良い感受性を示した。

III. 血中濃度および尿中排泄

健康成人1名に対し Cefotaxime 500 mg one shot を静注し、以後6時間までの血中濃度の推移および尿中排泄量を測定した。測定方法は *M. luteus* ATCC 9341 を指示菌とした Cup plate method で行ない、培地には Antibiotic medium No. 11 (Difco) を使用した。標準曲線は Moni-trol I および pH 7.0 PBS 溶解液を用

いて作製し、血清は Moni-trol I、尿は pH 7.0 PBS 希釈液を用いた。

血中濃度の peak は静注後 15 分にあり、52.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。その後、血中濃度は速やかに低下し、静注後 6 時間では 0.86 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 7)。

尿中濃度は 0~2 時間では、1,300 $\mu\text{g/ml}$ であるが、2~4 時間では 230 $\mu\text{g/ml}$ に低下し、4~6 時間では 62 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 3, Fig. 8)。

尿中排泄量をみると静注後 2 時間までに、185.9 mg、6 時間までで 217.3 mg であり、それぞれの尿中回収率

Table 3 Urinary recovery of cefotaxime (500 mg i. v.)

Hours	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	0 ~ 6
Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1,300	230	62	
Urine volume (ml)	143	110	98	351
Urinary recovery (mg)	185.9	25.3	6.1	217.3
Recovery rate (%)	37.2	5.1	1.2	43.5

Fig. 6 Correllogram between cefotaxime and CEZ

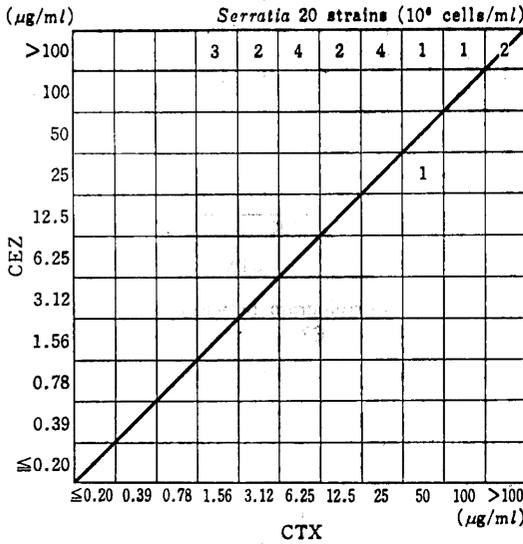
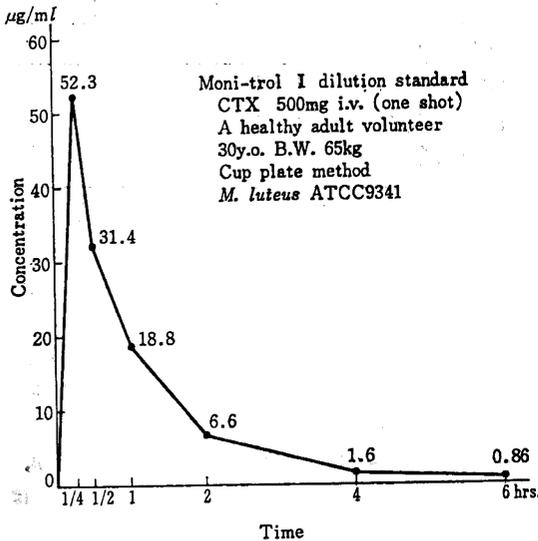
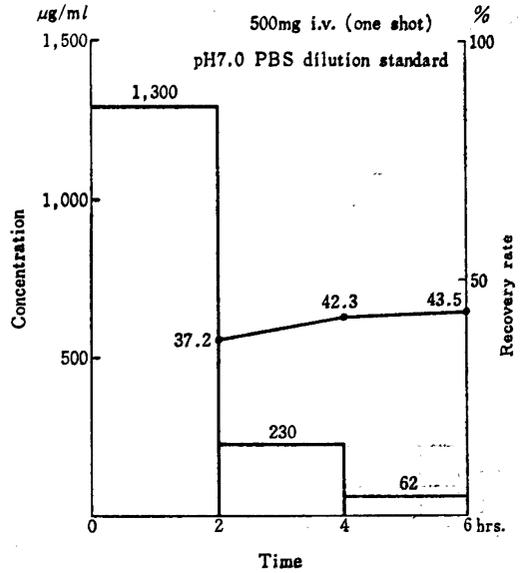


Fig. 7 Serum levels of cefotaxime



は 37.2%, 43.5% であった。

Fig. 8 Urinary excretion of cefotaxime



IV. 臨床成績

1. 投与対象および投与方法

昭和53年5月～昭和53年12月までの岡山大学医学部泌尿器科およびその関連病院に入院中の尿路および生殖器感染症38例を対象として Cefotaxime を投与した。内訳は男29名、女9名、年齢は18歳から84歳、平均68歳である。

Cefotaxime 1日2gを朝夕2回に分注した。投与期間は3日から7日間、平均5日間の連続投与であるが、患者の状態により投与経路を変えたため、筋注10例、one shot 静注22例、および点滴静注6例となった。

なお UTI 薬効評価基準の患者条件を満足しない7例は脱落症例として、本剤の臨床効果および細菌学的効果の検討から除外し、副作用の検討のみを行なった。残り31例の内訳は、複雑性膀胱炎22例、複雑性腎盂腎炎8例、急性前立腺炎1例である。

2. 臨床的効果判定

複雑性尿路感染症30例については UTI 薬効評価基準に従った。急性前立腺炎1例については、前立腺触診所見、発熱、膿尿、細菌尿の推移を以って臨床効果判定を行った。

Table 4-1 Clinical summary of cases treated with cefotaxime

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Catheter	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria			Evaluation	Side effect
					Dose g × day	Route		Species*	Count*/ml	MIC**		
1	73 M	Chronic cystitis (Post prostatectomy)	-	4	2 × 6	i. v.	## —	<i>Enterobacter</i> —	10 ⁶ —	50	Excellent	-
2	72 M	Chronic cystitis (Prostatic cancer)	-	6	2 × 5	i. v.	## —	<i>E. cloacae</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁸	N. D. ***	Excellent	-
3	62 M M	Chronic cystitis (Bladder tumor, postope.)	-	4	2 × 5	i. v.	## —	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁷ —	N. D.	Excellent	-
4	71 M	Chronic cystitis (Post prostatectomy)	-	2	2 × 5	i. m.	## —	<i>P.morganii</i> <i>Citrobacter</i>	10 ⁶ 10 ⁸	50	Excellent	-
5	75 M	Chronic cystitis (Post prostatectomy)	-	2	2 × 5	i. m.	## —	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁶ —	0.78	Excellent	-
6	75 M	Chronic cystitis (Post prostatectomy)	-	2	2 × 5	i. m.	## —	<i>Serratia</i> —	10 ⁷ —	0.39	Excellent	-
7	84 M	Chronic cystitis (Bladder stone)	-	4	2 × 4	i. v.	## —	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵ 10 ⁸	50	Moderate	-
8	83 M	Chronic cystitis (Urethral stricture)	+	5	2 × 5	i. v.	+ —	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Achromobacter</i>	10 ⁶ 10 ⁸	1.56 N. D.	Moderate	-
9	77 M	Chronic cystitis (B. P. H.)	+	5	2 × 5	i. v.	## —	<i>Citrobacter</i> Unidentified GNB <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	N. D.	Moderate	-
10	77 M	Chronic cystitis (B. P. H.)	-	4	2 × 5	i. v.	+ —	<i>Serratia</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i>	10 ⁷ 10 ⁸	6.25	Moderate	-
11	56 M	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	-	4	2 × 5	i. v.	## —	<i>P. mirabilis</i> <i>Pseudomonas</i> sp.	10 ⁷ 10 ⁸	0.05	Moderate	-

Table 4-2

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Catheter	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria			Evaluation	Side effect
					Dose g x day	Route		Species*	Count*/ml	MIC**		
12	84 M	Chronic cystitis (B. P. H.)	+	1	2 x 5	i. m.	+ +	<i>Enterobacter</i> —	$\frac{10^7}{10^8}$	0.39	Moderate	—
13	84 M	Chronic cystitis (Post prostatectomy)	+	1	2 x 5	i. m.	## ##	<i>Serratia</i> sp. —	$\frac{10^7}{—}$	3.13	Moderate	Slight elevation of BUN
14	79 M	Chronic cystitis (Neurogenic bladder)	+	5	2 x 5	i. m.	## ##	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>P. morgani</i> —	$\frac{10^7}{—}$	N. D.	Moderate	Pain at the site of i. m.
15	57 F	Chronic cystitis (Bladder stone) <small>(107)</small>	—	4	2 x 5	i. m.	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^8}$	N. D.	Moderate	—
16	82 M	Chronic cystitis (Post prostatectomy)	+	1	2 x 5	i. v.	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^7}$	N. D.	Poor	—
17	73 M	Chronic cystitis (Bladder tumor, postope.)	—	4	2 x 5	i. v.	+ ±	<i>Serratia</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^6}{10^5}$	50	Poor	—
18	63 M	Chronic cystitis (B. P. H.) <small>(107)</small>	—	4	2 x 6	i. v.	## —	<i>Serratia</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^8}$	12.5	Poor	—
19	51 F	Chronic cystitis (Vesico-vaginal fistula, postope.) <small>(107)</small>	—	4	2 x 5	i. v.	+ —	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^7}$	N. D.	Poor	—
20	83 M	Chronic cystitis (B. P. H.)	+	4	2 x 5	i. m.	## ##	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^6}{10^5}$	0.05	Poor	—
21	70 M	Chronic cystitis (Urethral stricture)	—	4	2 x 5	i. m.	## +	<i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^7}{10^4}$	0.1	Poor	—
22	71 M	Chronic cystitis (I. urethral tumor, postope.)	—	4	2 x 5	d. i.	+ ##	<i>P. cepacia</i> <i>P. aeruginosa</i>	$\frac{10^4}{10^4}$	6.25	Poor	—

Table 4-3

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Catheter	U. T. I. group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria		Evaluation	Side effect	
					Dose g x day	Route		Species*	Count*/ml			MIC**
23	52 F	Acute pyelonephritis (rt. renal calculus, lt. ure- thral calculus)	-	3	2x5	d. i.	+ -	<i>S. faecalis</i> -	10 ⁶ -	0.1	Excellent	-
24	82 F	Acute pyelonephritis (Bladder tumor)	+	1	2x5	d. i.	## #	<i>E. coli</i> -	10 ⁷ -	0.1	Moderate	-
25	77 M	Chronic pyelonephritis (Ureterocutaneostomy)	+	1	2x7	i. v.	# -	<i>Serratia</i> sp. <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	6.25	Moderate	-
26	27 F	Acute pyelonephritis (lt. renal calculus)	-	3	2x5	i. v.	# +	<i>E. coli</i> -	10 ⁶ -	0.2	Moderate	-
27	78 M	Chronic pyelonephritis (Post prostatectomy)	-	3	2x5	d. i.	# +	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	10 ⁶ 10 ⁶	3.13	Poor	-
28	70 M	Chronic pyelonephritis (Ureterocutaneostomy)	+	5	2x5	i. v.	## ##	<i>P. cepacia</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	N. D. 25	Poor	-
29	48 F	Chronic pyelonephritis (lt. renal calculus)	+	1	2x7	i. v.	+ #	<i>Serratia</i> sp. <i>Serratia</i> sp. <i>Enterobacter</i>	10 ⁷ 10 ⁶	3.13	Poor	-
30	18 F	Chronic pyelonephritis (Horseshoe kidney, postope.)	+	1	2x5	i. v.	+ #	<i>Serratia</i> <i>Serratia</i>	10 ⁷ 10 ⁷	200	Poor	-
31	69 M	Acute prostatitis (Bladder tumor, TUC)	+		2x5	d. i.	+ +	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷	100	Moderate	-

* Before treatment

After treatment

** MIC of bacteria before treatment (µg/ml)

BPH=Benign prostatic hypertrophy

N. D. ***=Not determined

Table 5 Overall clinical efficacy of cefotaxime classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	7 (23.3%)	0	4	3	57.1%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (10.0%)	3			100.0%
	3rd group (Upper U. T. I.)	4 (10.0%)	1	1	1	66.7%
	4th group (Lower U. T. I.)	12 (40.0%)	2	4	6	50.0%
	Subtotal	25 (83.3%)	6	9	10	60.0%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	4 (13.3%)		3	1	75.0%
	6th group (No catheter indwelt)	1 (3.3%)	1			100.0%
	Subtotal	5 (16.7%)	1	3	1	80.0%
Total		30 (100.0%)	7	12	11	63.3%

Table 6 Overall clinical efficacy of cefotaxime in complicated U. T. I.

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	7		5	12 (40.0%)
Decreased	1		1	2 (6.7%)
Replaced	5		4	9 (30.0%)
Unchanged	2		5	7 (23.3%)
Efficacy on pyuria	15 (50.0%)	0	15 (50.0%)	Case total 30
Excellent	7 (23.3%)	Overall effectiveness rate 19/30 (63.3%)		
Moderate	12			
Poor	11			

3. 臨床効果

Table 4 に示すごとく複雑性膀胱炎 22 例では著効 6 例、有効 9 例、無効 7 例であった。複雑性腎盂腎炎 8 例中著効 1 例、有効 3 例、無効 4 例であり、急性前立腺炎の 1 例には有効であった。全体として 31 例中著効 7 例、有効 13 例、無効 11 例で、著効と有効を合わせた有効率は 64.5% である。

尿路感染症 30 例の疾患群別総合効果を示したのが Table 5 である。第 1 群 7、第 2 群 3、第 3 群 3、第 4 群 12、第 5 群 4、第 6 群 1 例である。単独感染群 25 例の有効率は著効 6、有効 9 で、60.0% であり、混合感染群 5 例では著効 1、有効 3 で、有効率 80.0% であった。カテーテル留置群 (第 1 群と第 5 群) 11 例中有効 7 で、有効率 63.3% であった。

尿路感染症 30 例の膿尿および細菌尿に対する効果を Table 6 にまとめた。膿尿は、正常化 15 例、不変 15 例であり、細菌尿は、陰性化 12 例、減少 2 例、菌交代 9 例、不変 7 例であった。細菌尿と膿尿の推移に基づいた総合効果判定では著効 7 例、有効 12 例、無効 11 例で、

有効率は 63.3% であった。

4. 細菌学的効果

Cefotaxime 投与前に複雑性尿路感染症 30 例より分離された菌株は 35 株であり、*S. faecalis* 1 株を除いた残り 34 株はグラム陰性桿菌で、*P. aeruginosa* 6 株、*Serratia* sp. と *P. mirabilis* が各 5 株、*Pseudomonas* sp. 4 株である (Table 7)。35 株中 28 株が消失、7 株が存続し、消失率 80.0% であった。主な菌種別に消失率をみると、*E. coli* 2 株、*P. mirabilis* 5 株、*Enterobacter* 3 株では 100%、*Serratia* 3 株では 66.7%、*P. aeruginosa* 6 株では 50.0% の消失率であった。なお菌交代により出現した株は *P. aeruginosa* 6 例、*Pseudomonas* sp., *E. coli*, *Achromobacter* 各 1 株であった (Table 8)。

次に細菌学的効果を Cefotaxime の MIC (接種菌量 10^6 cells/ml) との関係でみたのが Table 9 である。MIC が 25 μ g/ml 以下では 18 株中 14 株が消失、50 μ g/ml 以上では 5 株中 4 株が消失した。25 μ g/ml 以下の MIC で菌が存続した 4 株は *Serratia* sp. 2 株、*Pseu-*

Table 7 Bacteriological response to cefotaxime in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>P. aeruginosa</i>	6	3 (50.0%)	3
<i>Serratia</i> sp.	5	3 (60.0%)	2
<i>P. mirabilis</i>	5	5 (100.0%)	
<i>Pseudomonas</i> sp.	4	3 (75.0%)	1
<i>Serratia</i>	3	2 (66.7%)	1
<i>Enterobacter</i>	3	3 (100.0%)	
<i>E. coli</i>	2	2	
<i>P. morgani</i>	2	2	
<i>P. vulgaris</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>Citrobacter</i>	1	1	
Unidentified GNB	1	1	
<i>S. faecalis</i>	1	1	
Total	35	28 (80.0%)	7

domonas sp. 1 株, *P. aeruginosa* 1 株である。

5. 副作用

Cefotaxime を投与した 38 例において、本剤投与前後に血液像、BUN、Creatinine、GOT、GPT、Al-p を検討した (Table 10)。血液像では、異常値を示した例はなかった。症例 13 では BUN 値の変動があり、投与前 21 mg/dl から投与後 28 mg/dl と軽度上昇し、投与終了後 10 日目でも 28.1 mg/dl と軽度高値を持続した。

Table 8 Strains isolated after cefotaxime treatment in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains (%)
<i>P. aeruginosa</i>	6 (66.7%)
<i>Pseudomonas</i> sp.	1 (11.1%)
<i>E. coli</i>	1 (11.1%)
<i>Achromobacter</i>	1 (11.1%)
Total	9 (100.0%)

本症例には前立腺摘除術後 10 日目より 1 日 2 g 5 日間連続投与したが、術前より 33.4 mg/dl, 31.6 mg/dl, 29.2 mg/dl と高く、本剤投与後の BUN 軽度上昇が本剤によるものかどうか明らかではない。症例 33 では投与前 45 mg/dl と高かった BUN が投与後は 31 mg/dl と低下した。

症例 33 は本剤投与後に GOT 16 U. から 79 U. に、GPT 23 U. から 127 U. に、Al-p 2.2 から 4.7 にと上昇を示した。本例は 3 カ月前に輸血によるトランスアミラーゼの一過性上昇があり、本剤投与により再上昇を認めたものである。しかし投与終了後 5 日目には、GOT 37 U. GPT 8 U. Al-p 3.5 と下降した。

発疹、発熱、ショックなどのアレルギー症状をきたした例はなかった。

なお本剤を筋注した症例 14 に軽度注射部痛の訴えがあったが、投与継続に耐えうるものであった。

Table 9 Relation between MIC and bacteriological response in cefotaxime treatment

Isolates	MIC (μ g/ml) Inoculum size 10^6 cells/ml										Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>P. aeruginosa</i>							0/1	1/1			2/4	3/6
<i>Serratia</i> sp.				1/2	2/2	0/1						3/5
<i>P. mirabilis</i>	3/3*	1/1	1/1									5/5
<i>Pseudomonas</i> sp.				0/1	1/1						2/2	3/4
<i>Serratia</i>	1/1							1/1		0/1		2/3
<i>Enterobacter</i>	1/1							1/1			1/1	3/3
<i>E. coli</i>	2/2											2/2
<i>P. morgani</i>								1/1			1/1	2/2
<i>P. vulgaris</i>											1/1	1/1
<i>K. pneumoniae</i>											1/1	1/1
<i>Citrobacter</i>											1/1	1/1
Unidentified GNB											1/1	1/1
<i>S. faecalis</i>	1/1											1/1
Total	8/8 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/3 (33%)	3/3 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	4/4 (100%)		0/1 (0%)	10/12 (83%)	28/35 (80%)

* $\frac{\text{No. of eradicated strains}}{\text{No. of total strains}}$

Table 10 Laboratory findings before and after cefotaxime administration

No.		Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4$ / mm ³)	BUN (mg/dl)	Crea- tinine (mg/dl)	GOT (u.)	GPT (u.)	Al-P
1	B	13.1	376	8,100	19.0	15.5	0.8	23	11	7.3
	A	12.7	373	6,500	11.0	12.9	0.8	21	11	6.8
2	B	14.0	446	7,800	31.2	17.0	0.8	13	8	2.2
	A	13.9	443	6,900	26.6	12.0	0.74	14	8	2.6
3	B	12.9	398	11,700	48.1	19.0	0.9	59	48	2.2
	A	12.8	400	7,800	31.7		0.93	77	78	2.0
4	B	11.5	404	10,100		14.0	1.3	28	24	7.6
	A	12.0	425	9,900		13.0	1.1	22	16	5.4
5	B	11.2	344	7,500		16.0	0.9	20	9	4.5
	A	11.4	378	6,200		12.0	0.9	18	14	5.0
6	B	12.7	417	7,900		16.0	0.9	27	18	4.9
	A	12.7	406	7,000		16.0	0.7			
7	B	12.9	467	6,200	26.6	14.0		26	13	2.7
	A	12.6	445	7,500	35.6	13.0	0.87	26	14	2.5
8	B	12.9	410	5,600	26.6	16.0	1.1	16	10	2.7
	A	13.3	412	5,500	20.8	14.1	1.0	18	4	2.7
9	B	10.8	361	10,900	26.5	59.5	4.2	19	24	3.7
	A	10.2	330	24,900	25.4	38.9	4.6	13	3	2.4
10	B	10.6	369	7,600	24.0	18.0	0.93	9	29	8.4
	A	12.4	423	5,500	28.6	11.0	0.88	30	11	9.4
11	B	11.5	366	4,400	18.3	8.5	0.9	5	8	1.9
	A	12.1	381	4,800	19.0	10.6	0.8	15	6	0.3
12	B	13.2	462	3,900		23.5	1.1	20	11	3.3
	A	12.4	430	3,400		23.4	1.4	21	10	3.6
13	B	13.7	417	6,000		20.5	1.7	22	16	5.3
	A	11.8	335	6,500		27.7	1.9	26	16	5.8
14	B	10.7	356	7,200	32.9	29.6	1.4	18	10	2.4
	A	10.7	353	7,800	43.7	30.5	1.6	22	20	2.7
15	B	13.4	417	4,300		24.6	1.2	19	11	1.9
	A	12.9	410	5,900	28.8	17.4	0.8	19	7	1.9
16	B	11.3	362	12,100	25.2	14.0	0.82	32	24	4.0
	A	12.0	387	9,700	42.4	17.0	0.78	27	24	3.8
17	B	10.3	345	6,600	35.9	14.0	0.92	17	8	1.5
	A	9.8	334	3,900	27.5	18.0	1.05	22	17	1.2
18	B	14.6	466	7,200	18.3	19.0	1.01	40	37	3.5
	A	16.3	510	9,000	16.9	15.0	0.74	24	31	2.8
19	B	12.0	425	6,000	48.6	12.0	0.52	15	17	1.2
	A	11.5	406	3,400	30.5	8.0	0.65			
20	B	12.4	424	6,800		16.0	0.9	14	6	5.1
	A	12.7	429	6,600		16.0	1.1	11	4	4.3
21	B	11.9	381	4,500		22.0	1.8	14	6	6.7
	A	10.8	350	5,500	34.1	19.0	1.7	20	4	6.5
22	B	10.5	313	6,700	25.7	15.7	1.2	24	9	5.4
	A	10.0	290	8,100	27.6	18.0	1.4	22	8	6.1

Table 10-2

No.		Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4$ / mm ³)	BUN (mg/dl)	Crea- tinine (mg/dl)	GOT (u.)	GPT (u.)	Al-p
23	B	11.4	358	12,400	31.3	20.1	1.8	72	73	2.8
	A	9.3	296	5,800		13.4	0.9	18	34	3.4
24	B	8.5	291	22,500	36.4	14.5	1.2	13	3	3.1
	A	9.5	304	19,500	36.2	14.8	1.2	5	3	3.1
25	B	8.7	291	7,000	31.1	21.0	0.88	10	18	1.8
	A	10.8	364	6,700	22.2	17.0	0.82	20	25	2.1
26	B	13.7	461	12,000		12.8	0.7	16	8	3.1
	A	13.1	415	5,100		11.2	0.8	16	8	2.1
27	B	10.7	321	8,400	47.3	15.3	1.3	17	7	5.4
	A	10.4	329	8,900		16.0	1.5	17	11	5.6
28	B	5.7	210	4,800	16.1	13.0	0.9	22	7	2.2
	A	5.5	207	2,900	20.3	13.5	1.0	16	9	1.9
29	B	8.3	295	7,500	35.4	51.0	3.3	33	19	1.4
	A	7.5	284	5,200	42.0	42.0		14	8	1.7
30	B	9.3	340	5,200	41.0	19.0	0.73	22	7	1.7
	A	9.5	343			14.0	0.71	19	10	1.7
31	B	11.9	380	6,500	32.4	7.3	0.6	31	20	6.1
	A							23	19	7.9
32	B	13.0	432	5,500	24.8	17.5	1.3	17	10	6.7
	A	12.7	415	12,500	26.4	13.1	1.2	22	19	7.7
33	B	7.2	257	9,700	23.3	45.0	4.16	16	23	2.2
	A	6.8	246	5,900	31.2	31.0	3.69	79	127	4.7
34	B	13.5	446	5,800	23.7	12.0	1.04	14	14	1.2
	A	13.0	437	7,700	32.8	11.0	0.95	16	27	1.9
35	B	13.5	442	12,400		78.5	2.8	23	3	4.5
	A	13.5	428	10,100		30.0	1.3	28	16	2.5
36	B	10.9	375	4,400		14.0	0.77	23	19	1.6
	A	11.9	441	4,000		20.0	0.89	28	28	1.5
37	B	10.4	322	10,000	22.7	24.0	2.02	18	7	3.3
	A	10.6	326	8,000	26.7	18.0	1.84	2	8	2.8
38	B	15.5	456	7,900		15.0	1.0	20	11	2.9
	A	15.7	430	7,400		12.4	1.0	20	12	3.4

B: before treatment

A: after treatment

V. 考 按

Cefotaxime は新しく開発された広範囲スペクトラムを有する半合成 cephalosporin で、1) β -lactamase 産生株に対しても抗菌力を有する、2) *H. influenzae* を含むグラム陰性桿菌に 0.01~0.1 $\mu\text{g/ml}$ の強い抗力を有する、3) 連鎖球菌A群および *S. pneumoniae* に対しては Ampicillin と同等の抗菌力を有する、などが特徴とされている¹⁾。

臨床分離431株について 10^4 cells/ml 接種菌量で、MIC を検討した HAMILTON-MILLER らの成績によれば、

グラム陽性球菌および陰性桿菌に優れた抗菌力を示した。中でも cephalosporin 耐性株 156 株、*P. aeruginosa* 49 株に対して優れた成績を示し、その効果は接種菌量による影響をほとんど受けなかったと言う²⁾。

われわれの 10^6 cells/ml inoculum size の検討では (Table 2), *S. aureus* では CEZ よりやや悪い成績であった (Fig. 2)。しかし *E. coli* では 92.6%, *P. mirabilis* では 81.5% が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、また *P. vulgaris* は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ に peak を有する良い成績であった。*Klebsiella* も 7 株中 4 株が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下に

分布し、*Acinetobacter* でも 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に peak を有する成績であった。しかし *Serratia* では大半が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に、*P. aeruginosa* でも 50.0% が 50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、HAMILTON-MILLER の成績に比べやや悪い成績を示した。また inoculum size による抗菌活性の影響を受ける成績を示していた。

以上の成績より Cefotaxime は、*E. coli*, *P. mirabilis* をはじめとするグラム陰性桿菌感染症に臨床効果が期待できるものと考えられる。本邦の検討³⁾では、本剤は血清とよく結合し、ほぼ 70% の結合率であり、その約 1/3 は reversible な結合である。しかし Cefazolin と比較すると約 30% 低い結合率と言われる。

本剤の吸収排泄についての全国集計では³⁾、500 mg one shot 静注の場合、血中濃度は 5 分後に 53.5 $\mu\text{g/ml}$ となり、15 分後に 30.0 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後に 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に下降し、血中半減期は 47.3 分であった。またその際の尿中回収率は 6 時間で 66.1% であった。われわれの 500 mg one shot の静注の成績では、15 分後の血中濃度は 52.3 $\mu\text{g/ml}$ で以後急速に低下し、6 時間後では 0.86 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 7)。またその際の尿中回収率は 6 時間で 43.5% とやや低い結果であった (Fig. 8)。他の cephalosporin 製剤の 6 時間までの尿中回収率は、CEZ 500mg 筋注 82.8%⁴⁾、Ceftazole 500 mg 筋注 74.4%⁵⁾ であり、それに比べるとわれわれの 500 mg 静注例で 43.5% は低かった。ことに 0~2 時間の尿中回収率が低い (Table 3)、この原因としてこの時間の尿中濃度の測定誤差によるもの、volunteer の検体採取の不適切によるものが考えられる。bioassay 法の検定菌として *M. luteus* ATCC 9341 を使用したが、これは低濃度の測定に適しているが、濃い濃度では誤差が生じやすいものと思われる。

臨床的評価が行ない得た尿路および生殖器感染症 31 例中著効 7 例、有効 13 例で著効と有効を合わせた有効率は

64.5% であった。UTI 薬効判定基準により、尿路感染症 30 例をみると (Table 5)、混合感染症は 5 例と少ないが有効率 80.0%、カテーテル留置症例 (第 1 群と第 5 群) 11 例の有効率は 63.6% であった。また細菌学的効果では (Table 7)、起炎菌 35 株の消失率は 80.0% であったが、とくに *P. aeruginosa* のそれが 50.0% と良い成績を示した。また MIC と消失率はよく相関したが、その他に 50 $\mu\text{g/ml}$ の耐性菌 4 株も全株消失した。

以上より本剤は複雑性尿路感染症に十分な効果を期待できると考えられる。

本剤による自覚的副作用としては、筋注時の痛みを 10 例中 1 例に認めた。本邦での全国集計³⁾では 1,216 例中 31 例 (2.5%) に副作用が認められている。臨床検査値の異常は、BUN の軽度上昇 1 例、GOT, GPT, Al-p の一過性上昇を 1 例に認めた。全国集計³⁾では、肝機能異常 2.1%、腎機能異常 0.3% であった。

文 献

- 1) CHABBERT, Y. A. & A. J. LUTZ: HR 756, the *syn* isomer of a new methoxyimino cephalosporin with unusual antibacterial activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 749~754, 1978
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 新島端夫, 荒木徹, 近藤捷憲: 泌尿器科領域における Cefazolin の使用経験. *Chemotherapy* 18: 744~748, 1970
- 5) 近藤捷憲, 高本均, 平野学, 鎌田日出男, 新島端夫: 泌尿器科領域における Ceftazole の基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* 24: 1112~1119, 1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTAXIME IN UROLOGICAL FIELDS

HIDEO KAMADA, NORITAKA ISHITO, KAZUTOYO MIYATA,
HITOSHI TAKAMOTO, MANABU HIRANO, KATSUYOSHI KONDO,
TOHRU ARAKI and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University Medical School
(Director : Prof. H. Ohmori)

ATSUSHI KONDO

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital

TSUYOSHI SHIRAGA

Department of Urology, Okayama Saiseikai General Hospital

YASUHIRO KATAYAMA

Department of Urology, Tamano City Hospital

Cefotaxime (HR 756, CTX) is a new semisynthetic cephalosporin which is structurally similar to cefuroxime. We have tested it both bacteriologically and clinically in urological fields.

1. Minimal inhibitory concentration (MIC) of cefotaxime was determined in 140 strains isolated from urinary tract infections by the plate dilution method. In 10^6 cells/ml inoculum size, cefotaxime was extremely active against *E. coli* and *P. mirabilis*, and more active against *P. vulgaris* and *Klebsiella* than cefazolin. *Serratia*, *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* were inhibited by wide ranges of cefotaxime.

2. A single intravenous dose of 500 mg was administered to a male volunteer. The serum level reached to the peak of 52.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 15 minutes, decreased almost exponentially thereafter. The urinary recovery rate within 6 hours was 43.5%.

3. Thirty one cases with uro-genital infections were treated, mostly by intravenous administration of a daily dose of 2.0 g. the patients consisted of 30 cases with complicated urinary tract infections and 1 case with acute prostatitis, excellent response was seen in 7 cases, moderate response in 13 cases, and poor response in 11 cases.

Twenty eight out of 35 organisms isolated from complicated urinary tract infections before administration of cefotaxime were eradicated after treatment.

4. As for side effects, pain at the site of intramuscular injection was observed in one case. Laboratory findings showed slight elevation of BUN in one case and transient elevation of GOT, GPT and Al-p in one case.