

泌尿器科領域における Cefotaxime の基礎的・臨床的検討

藤井 元 広・中 野 博・仁 平 寛 巳

広島大学医学部 泌尿器科学教室

松 木 晴・山 口 隆 正・平 山 多 秋

国立呉病院 泌尿器科

長 岡 修 司・中 野 忠 実・梶 尾 克 彦

国立福山病院 泌尿器科

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。

抗菌力は臨床分離株について、Cefotaxime, Cefazolin, Carbenicillin および Gentamicin について比較した。*E. coli* に対して Cefotaxime の MIC は接種菌量 10^6 /ml で $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下にピークがあり、*P. aeruginosa* は $6.25 \mu\text{g/ml}$ に、*Serratia* は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にそれぞれピークがあり、MIC で比較すると Cefazolin, Carbenicillin より数段階すぐれ、Gentamicin とほぼ同程度の抗菌力であった。

吸収および排泄に関しては、軽度および中等度腎機能障害者において検討した。軽度腎機能障害例に比較して中等度腎機能障害例で血中濃度の半減期の延長、および尿中排泄率の低下を認めた。

臨床成績は複雑性尿路感染症 28 例に使用し臨床効果は著効 3 例、有効 7 例、無効 18 例で有効率 35.7%であった。

尿中濃度、起炎菌に対する Cefotaxime の MIC、および細菌学的効果との関連については、Cefotaxime の MIC は $50 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布しており、尿中濃度はほとんどすべての症例で MIC を上回っていたが、細菌学的効果は細菌消失率 56.5%であった。

副作用は BUN, S-Cr の高値を 1 例に認めた。

Cefotaxime (HR 756, CTX) は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、広範囲抗菌スペクトルをもつ半合成セファロスポリン系抗生物質で、各種 β -lactamase に対し安定であるといわれている。今回われわれは複雑性尿路感染症に対して CTX を使用したので、その基礎的検討と臨床成績を報告する。

I. 臨床的検討

1. 対象および研究方法 (Table 1)

対象は広島大学医学部附属病院、国立福山病院および国立呉病院の泌尿器科における昭和 53 年 9 月から 54 年 1 月までの入院患者 28 例で、年齢は 31~84 歳、性別は男子 27 例、女子 1 例、いずれも尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症である。

基礎疾患の内訳は、前立腺摘除術後 7 例、前立腺肥大症 6 例 (うち 4 例はカテーテル留置中)、経尿道的膀胱内手術後 4 例 (うち 1 例はカテーテル留置中)、前立腺癌 3 例 (うち 1 例はカテーテル留置中)、膀胱癌 2 例、

膀胱部分切除術後 2 例、神経因性膀胱、尿道狭窄、尿道形成術後および尿道憩室のそれぞれ 1 例である。

CTX 投与前後に、男子は中間尿またはカテーテル尿を、女子はカテーテル尿を採取し、尿検査および尿の細菌学的検査を行い、UTI 薬効評価基準の複雑性尿路感染症の患者条件に合致するものを対象とした。

投与方法は CTX を 1 回 1.0g、1 日 2 回 5~8 日間の投与で、原則として 5%ブドウ糖 250 ml に溶解し、one shot 静注の 1 例を除き約 1 時間の点滴静注を行った。総投与量は 10~16g であった。初回投与時に注射開始後 0~1、1~2、2~4、4~6 時間の尿中濃度と CTX の起炎菌に対する MIC を測定した。尿中濃度は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする disc 法で行い、標準曲線は pH 7.0、1/15 M リン酸緩衝液で作製した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従った。

臨床効果の判定は UTI 研究会の薬効評価基準 (第 2 版) の複雑性尿路感染症における薬効評価基準に従い、著効 Excellent、有効 Moderate、無効 Poor の 3 段階

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefotaxime

Case No.	Age Sex (B.W.:kg)	Diagnosis (Underlying condition)	Indwelling catheter	UTI grouping	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation (UTI-C)	Side effects
						Isolates (count/m ^l)	MIC (μ g/ml) (Inoculum size) 10 ⁴ 10 ⁵		
1	81 m (53.5)	Chr. cystitis (BPH)	+	5th	+++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	12.5 6.25	Poor	(-)
						<i>Serratia</i> sp.	0.39 0.39		
					+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	200 100		
2	31 m (44.0)	Chr. cystitis (Neurogenic bladder)	-	4th	+++	<i>Serratia</i> sp. 10 ⁵	3.13 1.56	Moderate	(-)
					+++	(-)			
3	73 m (40.0)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	-	6th	++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	12.5 6.25	Moderate	(-)
						<i>Serratia</i> sp.	6.25 3.13		
					+++	(-)			
4	74 m (46.5)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	-	6th	+++	<i>P. rettgeri</i> 5×10 ⁴	0.78 0.78	Poor	(-)
						<i>P. aeruginosa</i>	12.5 6.25		
					+++	<i>P. rettgeri</i> 10 ⁴	0.78 0.39		
						<i>P. aeruginosa</i>	12.5 6.25		
5	67 m (71.0)	Chr. cystitis (Prostatic cancer)	-	6th	++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	100 12.5	Poor	(-)
						<i>P. rettgeri</i>	1.56 0.78		
					+++	<i>P. aeruginosa</i> 2×10 ⁴	100 12.5		
6	73 m (65.0)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	-	6th	+++	<i>Klebsiella</i> sp. 10 ⁵	0.39 0.39	Moderate	(-)
						<i>P. aeruginosa</i>	25 12.5		
					+++	(-)			
7	79 m (43.0)	Chr. cystitis (After TUR-PC**)	-	2nd	+++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	Not done	Poor	(-)
					+++	<i>Candida</i> 5×10 ³			
8	33 m (53.0)	Chr. urethrocystitis (After urethroplasty)	+	1st	+++	<i>Serratia</i> sp. 10 ⁵	25 6.25	Excellent	(-)
					-	(-)			
9	79 m (72.0)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	+	5th	++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	25 25	Poor	(-)
						<i>Serratia</i> sp.	12.5 6.25		
					+++	<i>P. aeruginosa</i>			
10	81 m (52.0)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	-	6th	+++	<i>E. coli</i> 6×10 ⁴	0.10 0.10	Moderate	(-)
						<i>Klebsiella</i> sp.	0.10 0.10		
					+++	(-)			
11	70 m (58.5)	Chr. cystitis (Prostatic cancer)	-	6th	+	<i>E. coli</i> 2×10 ⁴	Not done	Poor	(-)
						<i>P. cepacia</i>			
					+	<i>P. cepacia</i> 2×10 ³			
12	74 m (44.0)	Chr. cystitis (BPH)	-	6th	++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	12.5 6.25	Moderate	(-)
						<i>P. morganii</i>	0.20 0.05		
					±	(-)			
13	83 m (51.5)	Chr. cystitis (BPH)	-	4th	++	<i>E. coli</i> 10 ⁵	0.20 0.05	Moderate	(-)
					±	<i>Candida</i> 6×10 ²			
14	81 m (46.5)	Chr. cystitis (BPH)	+	5th	++	<i>P. vulgaris</i>	0.10 0.05	Poor	(-)
						<i>Citrobacter</i> 10 ⁵	25 25		
						<i>P. aeruginosa</i>	25 12.5		
					-	<i>P. aeruginosa</i> 2×10 ³			

* Before treatment/After treatment

** After transurethral resection of prostatic cancer

*** After transurethral resection of bladder cancer

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefotaxime

Case No.	Age Sex (B.W.:kg)	Diagnosis (Underlying condition)	Indwelling catheter	UTI grouping	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation (UTI-C)	Side effects
						Isolates (count/ml)	MIC (μg/ml)			
							Inoculum size	10 ⁶		
15	54 f (50.0)	Chr. cystitis (Bladder cancer)	—	4th	+++	<i>E. coli</i> 10 ⁶	0.10	0.10	Poor	(—)
					+++	<i>P. inconstans</i> 10 ⁶	0.05	0.05		
						<i>E. coli</i> 10 ⁶	0.10	0.10		
16	73 m (52.0)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	—	6th	±	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	25	12.5	Poor	(—)
						<i>S. faecalis</i> 10 ⁴	Not done			
					±	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶				
17	73 m (55.0)	Chr. cystitis (After TUR-BC**)	—	6th	±	<i>Citrobacter</i> 10 ⁶	25	12.5	Poor	(—)
						<i>S. faecalis</i> 10 ⁶	400	12.5		
					+	<i>Citrobacter</i> 10 ⁶				
18	76 m (54.0)	Chr. cystitis (Urethral stricture)	+	1st	+	<i>Serratia</i> 10 ⁶	1.56	0.78	Poor	(—)
					—	<i>Serratia</i> 10 ⁶	1.56	0.78		
19	68 m (59.0)	Chr. cystitis (After prostatectomy)	—	2nd	+	<i>Citrobacter</i> 10 ⁴	12.5	6.25	Poor	(—)
					+++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶				
20	84 m (53.0)	Chr. cystitis (Prostatic cancer)	+	1st	+	<i>Serratia</i> sp. 10 ⁶	6.25	3.13	Poor	(—)
					—	<i>Serratia</i> sp. 10 ⁶				
21	72 m (48.0)	Chr. cystitis (Bladder cancer)	—	4th	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	25	25	Excellent	(—)
					—	(—)				
22	67 m (51.4)	Chr. cystitis (BPH)	+	1st	++	<i>Serratia</i> 10 ⁶	3.13	3.13	Poor	(—)
					±	<i>Serratia</i> 10 ⁶				
23	42 m (55.0)	Chr. cystitis (After TUR-BC)	+	5th	+++	<i>E. coli</i> 10 ⁵	0.10	0.10	Poor	(—)
						<i>Serratia</i> sp. 10 ⁵	0.20	0.20		
						<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	25	1.56		
						<i>S. faecalis</i> 2×10 ⁶	800	800		
24	67 m (51.0)	Chr. cystitis (After partial cystectomy)	—	4th	++	<i>P. cepacia</i> 10 ⁶	100	12.5	Poor	(—)
					+	<i>P. cepacia</i> 10 ⁶	25	12.5		
						<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	25	12.5		
25	66 m (61.0)	Chr. cystitis (BPH)	+	1st	+++	<i>Klebsiella</i> sp. 10 ⁶	0.10	0.10	Excellent	(—)
					—	<i>S. faecalis</i> 10 ⁴	800	800		
						<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	6.25	3.13		
26	79 m (60.0)	Chr. cystitis (After TUR-BC)	—	4th	+	<i>P. aeruginosa</i> 6×10 ⁴	25	25	Poor	(—)
					+++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	12.5	12.5		
27	41 m (50.0)	Chr. cystitis (Urethral diverticulum)	+	1st	+++	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁴	400	6.25	Moderate	(—)
					+++	(—)				
28	71 m (48.0)	Chr. cystitis (After partial cystectomy)	+	5th	+++	<i>E. coli</i> 10 ⁵	0.10	0.10	Poor	(—)
						<i>Klebsiella</i> sp. 10 ⁵	0.20	0.20		
						<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	12.5	6.25		
						+	<i>Enterobacter</i> 10 ⁴	3.13		
					+++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	400	100		
					+++	<i>S. faecalis</i> 10 ⁴	1600	800		

* Before treatment/After treatment

** After transurethral resection of prostatic cancer

*** After transurethral resection of bladder cancer

Table 2 Overall clinical efficacy of cefotaxime in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	2	5	10 (35.7%)
Decreased	0	0	0	0 (—)
Replaced	0	0	2	2 (7.1%)
Unchanged	3	2	11	16 (57.1%)
Efficacy on pyuria	6 (21.4%)	4 (14.3%)	18 (64.3%)	Case total 28
	Excellent 3 Moderate 7 Poor 18	Overall effectiveness rate 10/28 (35.7%)		

Table 3 Overall clinical efficacy of cefotaxime in each group

Group		No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st	6(21.4%)	2	1	3	50.0%
	2 nd	2(4.1%)	0	0	2	0%
	3 rd	0(0%)	0	0	0	—
	4 th	6(21.4%)	1	2	3	50.0%
	Subtotal	14(50.0%)	3	3	8	42.9%
Mixed infection	5 th	5(17.9%)	0	0	5	0%
	6 th	9(32.9%)	0	4	5	44.4%
	Subtotal	14(50.0%)	0	4	10	28.6%
Total		28(100 %)	3	7	18	35.7%

Table 4 Bacteriological response to cefotaxime in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	6	5 (83.3%)	1
<i>P. aeruginosa</i>	14	6 (42.8%)	8
<i>P. cepacia</i>	2	0 (0.0%)	2
<i>P. rettgeri</i>	2	0 (0.0%)	2
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100 %)	0
<i>P.morganii</i>	1	1 (100 %)	0
<i>Klebsiella</i> sp.	4	4 (100 %)	0
<i>Serratia</i> sp.	9	5 (55.5%)	4
<i>Citrobacter</i>	3	2 (66.6%)	1
<i>S. faecalis</i>	3	1 (33.3%)	2
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100 %)	0
Total	46	26 (56.5%)	20

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 5 Strains* appeared after treatment in complicated UTI

	No. of strains
<i>P. aeruginosa</i>	2
<i>P. inconstans</i>	1
<i>Enterobacter</i>	1
<i>S. epidermidis</i>	2
<i>S. faecalis</i>	2
<i>Candida</i>	2
Total	10

* Regardless of bacterial count

に大別した¹⁾。

副作用については CTX 投与にもつくと考えられる発疹, アレルギー症状とともに肝機能, 腎機能, 末梢血

液像について検討した。

2. 臨床成績

Table 1 に一括して示した。本剤投与による膿尿の推移は正常化 6 例, 改善 4 例, 不変 18 例で膿尿に対する効果は 35.7% であった。細菌尿に対する効果は消失 10 例, 菌交代 2 例, 不変 16 例であった (Table 2)。

疾患病態群別にみると第 6 群が 9 例ともっとも多く, ついで第 1 群 6 例, 第 4 群 6 例, 第 5 群 5 例の順で, 疾患群別有効率は第 1 群, 第 4 群が 50.0%, 第 2 群, 第 5 群では全例とも無効であった (Table 3)。

総合臨床効果は Table 3 に示すように著効 3 例, 有効 7 例, 無効 18 例で有効率は 35.7% であった。

細菌学的効果の検討では全分離菌 46 株中 26 株 (56.5%) に消失がみられたが, 分離菌別では *E. coli* 6 株中 5 株 (83.3%), *P. aeruginosa* 14 株中 6 株 (42.8%),

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Isolates	MIC (μ g/ml)										Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200		
<i>E. coli</i>	4/5										1/1	5/6
<i>P. aeruginosa</i>						2/5	3/7		0/1		1/1	6/14
<i>Proteus</i> spp.	2/2		0/2									2/4
<i>Klebsiella</i> sp.	4/4											4/4
<i>Serratia</i> sp.	2/2		0/1	1/2	1/2	0/1	1/1					5/9
Other GNB					0/1	1/1	1/2				0/1	2/5
GPC										1/3	1/1	2/4
Total	12/13		0/3	1/2	1/3	3/7	5/10		0/1	1/3	3/4	26/46

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Isolates	MIC (μ g/ml)										Not done	Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200		
<i>E. coli</i>	4/5										1/1	5/6
<i>P. aeruginosa</i>			1/1		2/5	1/4	1/3				1/1	6/14
<i>Proteus</i> spp.	2/2	0/2										2/4
<i>Klebsiella</i> sp.	4/4											4/4
<i>Serratia</i> sp.	2/2	0/1	1/1	1/3	1/2							5/9
Other GNB					1/1	0/2	1/1				0/1	2/5
GPC					1/1	0/1			0/1		1/1	2/4
Total	12/13	0/3	2/2	1/3	5/9	1/7	2/4		0/1		3/4	26/46

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

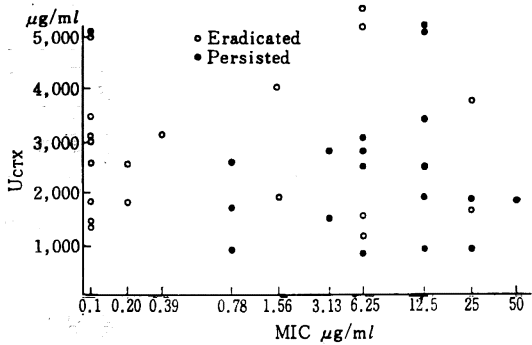
Table 7 Relation between urinary concentration and effect on bacteriuria in patients with UTI

Case No.	Urinary levels (μg/ml)				Effect on bacteriuria
	0~1	1~2	2~4	4~6 hrs	
1	2,474.7	3,022.1	2,200	778.4	Unchanged
2	3,250	4,025	1,692.5	332	Eliminated
3	Not determined				Eliminated
4	2,930.6	2,289.5	1,121.9	283.9	Unchanged
5	1,190.5	1,914	357.2	73.3	Unchanged
6	Not determined				Eliminated
7	2,930.6	3,846.4	4,395.8	1,877.4	Replaced
8	1,220	495	495	9.3	Eliminated
9	750	972	900	400	Unchanged
10	2,747.4	3,022.1	2,200.8	778.4	Eliminated
11	930	1,630	1,500	32	Unchanged
12	4,000	5,100	1,160	166	Eliminated
13	1,600	1,420	1,000	1,420	Eliminated
14	3,500	2,350	1,350	64	Unchanged
15	6,400	4,000	2,000	362	Unchanged
16	2,780	2,780	1,800	480	Unchanged
17	1,800	6,000	540	220	Decreased
18	600	940	630	220	Unchanged
19	2,200	7,400	2,000	1,600	Replaced
20	1,500	1,025	965	355	Unchanged
21	730	1,660	1,200	685	Eliminated
22	1,310	2,700	880	275	Unchanegd
23	930	1,800	440	15	Unchanged
24	940	930	440	8.5	Unchanged
25	1,120	1,650	640	11.2	Eliminated
26	930	1,800	770	220	Unchanged
27	1,500	1,120	200	—	Eliminated
28	2,600	640	850	360	Unchanged

Klebsiella 4 株中 4 株 (100%), *Serratia* 9 株中 5 株 (55.5%) が本剤投与後に消失した (Table 4)。本剤投与後に新たに出現した分離菌としては *P. aeruginosa* 2 株, *S. epidermidis* 2 株, *S. faecalis* 2 株, *Candida* 2 株, *P. inconstans* 1 株, *Enterobacter* 1 株の計 10 株が認められた (Table 5)。CTX の MIC との関係でみると、接種菌量 10^6 cells/ml では MIC の測定できた分離菌は 42 株であり、そのうち 23 株 (54.8%) が消失しているが、0.39 μg/ml 以下の MIC を示す分離菌 13 株中 12 株 (92.3%) に消失がみられた (Table 6)。

尿中濃度とその細菌尿に対する効果とを Table 7 に一括して示したが、高い尿中濃度にもかかわらず細菌尿に対する効果は一定していない。起炎菌に対する CTX の MIC、最高尿中濃度、およびその細菌学的効果との関連をみると、最高尿中濃度は全分離菌の MIC を上回

Fig. 1 Urinary peak levels of cefotaxime as correlated to MICs of organisms and bacteriological response (Inoculum size : 10^6 cells/ml)



っているが、尿中濃度よりはその MIC が細菌学的効果によく相関し、MIC が 10 μg/ml 以上の分離菌に対す

Table 8 Laboratory data before and after treatment with cefotaxime in patients with complicated UTI

Case No.	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb (g/dl)		Ht (%)		Platelet ($\times 10^5$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P (U)		BUN(mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	425	406	8,100	8,200	13.1	12.3	38.5	36.2	23.4	21.5	13	28	16	42	80*	120	15	15	2.0	2.1
2	398	400	7,100	6,000	12.4	12.5	36.7	35.0	19.7	26.5	76	79	135	139	64*	67	17	15	1.5	1.4
3	315	316	10,700	7,900	10.3	10.3	31.0	30.2	17.4	20.2	24	14	19	13	94*	93	16	12	1.4	1.2
4	298	320	12,900	6,500	9.4	10.0	28.0	30.8	31.0	52.0	25	18	28	22	99*	64	11	12	1.5	1.5
5	494	492	6,400	8,200	14.0	14.4	41.9	41.9	20.0	23.6	17	21	19	8			17	14	1.6	1.7
6	378	393	9,900	7,400	10.8	11.0	32.7	34.0	55.8	38.5	27	23	18	14	82*	81	13	11	2.3	2.4
7	398	406	4,800	4,300	11.4	11.6	33.3	34.1	23.4	17.5	11	13	3	2	62*	57	15	17	1.1	1.7
8	479	453	5,600	6,700	13.8	13.5	34.2	34.6			17	20	14	16			17	16	1.2	1.2
9	399	409	6,000	6,500	14.5	14.0	35.0	34.7			20	23	16	18			15	13	1.1	1.3
10	352	304	10,900	11,000	10.8	9.5	31.8	27.1			46	30	22	20	70*	62	7	10	1.2	1.1
11	387	378	10,800	11,100	10.4	10.1	30.8	29.3			35	29	48	27	113*	72	17	15	1.7	1.8
12	348	372	5,400	4,400	11.0	11.7	31.0	33.3	20.0	21.1	18	15	17	7	94*	52	16	12	1.1	1.3
13	392	405	5,800	5,100	11.7	12.2	34.7	35.6	22.3	24.5	15	22	3	14	105*	98	17	18	1.6	2.0
14	361	341	6,500	5,600	11.6	11.1	34.3	32.2	19.0	21.0	46	22	27	20	77*	60	21	16	1.7	1.7
15	369	375	9,600	8,000	9.6	10.0	28.8	30.0			17	22	19	18						
16	349	420	14,800	6,800	11.4	14.3	35.0	44.0	20.5	23.6	19	20	7	9	5.1**	5.1	15	14	0.9	1.0
17	409	398	9,900	6,700	12.4	11.8	41.0	39.0	18.0	20.0	12	17	3	6	4.8**	5.0	16	16	1.0	1.1
18	341	424	9,400	6,600	10.3	12.0	34.0	37.0	23.8	25.0	30	28	17	17	5.2**	6.0	23	20	1.2	1.2
19	496	450	5,800	6,400	16.0	14.8	46	41	24.8	23.8	23	20	32	28	6.8**	5.8	22	20	1.1	1.2
20	342	306	6,600	4,000	11.3	10.7	33	33			14	14	2	3	4.2**	4.1	16	14	1.0	1.0
21	428	430			13.8	14.0	43	45									21	18	1.0	0.9
22	457	438	4,200	5,400	14.2	13.8	22.8	22.0			22	19	7	9	5.1**	6.1	18	19	1.0	1.1
23	248	228	14,400	18,300	7.2	6.1	21.6	19.9			46	39	35	30	4.1**	5.5	61	100	3.8	7.8
24	466	392	11,800	13,300	16.4	13.9	47.3	38.2	22.0	23.5	34	22	24	16	2.9**	3.3	15	16	1.0	0.5
25	478	469	6,200	6,100	15.7	15.5	46.6	43.0	24.0	21.0	84	39	100	64	3.2**	10.9	13	9.6	0.7	0.7
26	269	297	6,100	7,700	8.2	9.1	26.0	26.2	25.7	26.0	12	21	10	13	2.0**	2.4	18	19	1.0	1.3
27	287	290	9,600	8,000	8.5	8.9	28.1	27.2			26	17	27	98	2.4**	6.1	12	14	1.0	1.0
28	353	244	14,600	14,800	11.9	7.8	33.9	23.1			58	34	15	13	6.4**	4.6	17	13	0.5	0.6

B: Before A: After Normal range: * 40-120U ** 2.7-10U

Table 9 Sensitivity distribution of clinical isolates to CTX, CEZ, CBPC and GM

Organisms (No. of strains)	Antibiotics	Inoculum size (CFU/ml)	MIC (μg/ml)										
			≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	≥400
<i>E. coli</i> (5)	CTX	10 ⁸	5										
	CEZ			1		3	1						
	CBPC						1						
	GM			3	2							4	
	CTX	10 ⁶	5										
	CEZ			1	2	2							
	CBPC						1						
	GM		3	1	1							4	
	CTX	10 ⁸						5	7		1		
	CEZ												13
	CBPC							1		6	3	1	2
	GM					8	1		1	1	1	1	
<i>P. aeruginosa</i> (13)	CTX	10 ⁶			1		5	4	3		1		
	CEZ				1								12
	CBPC				6	3		1	4	4	2		2
	GM									1	1		1
	CTX	10 ⁸	2	1	1	3	2						
	CEZ												9
	CBPC				4	1	2	1					8
	GM												1
<i>Serratia</i> (9)	CTX	10 ⁶	2	1	1	3	2						
	CEZ												9
	CBPC					1							8
	GM				4	1	2	1				1	

る細菌学的効果は悪かった (Fig. 1)。MIC 以上の尿中濃度が保たれたもののうち細菌学的効果が無効であった症例をみると、前立腺被膜下摘出術後3例、カテーテル留置例5例と宿主側の要因も非常に関係していると考えられた。

3. 副作用

発疹、アレルギー症状は全例に認められなかった。治療前後の臨床検査所見は Table 8 に一括した。1例 (症例 23) に BUN, S-Cr の上昇がみられたが、この症例は膀胱癌末期の患者で1カ月後に癌悪液質のため死亡した。術後の影響による貧血を1例 (症例 28) に認めたが、肝機能には著変はみられなかった (Table 8)。

II. 抗 菌 力

1. 対象と方法

今回の臨床検査の対象となった症例の投与前の尿中分離菌のうち、分離頻度が高かった *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Serratia* について、CTX, Cefazolin (CEZ), Carbenicillin (CBPC), Gentamicin (GM) の MIC を測定し比較検討した。MIC は日本化学療法学会標準法に従った。

2. 結果

E. coli 5株において CTX の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、CEZ, CBPC のそれよりすぐれていた。*P. aeruginosa* 13株において CTX の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークがみられ、CEZ は $400 \mu\text{g/ml}$ 以上で、GM の MIC は $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、CTX の MIC は CEZ よりは数段階優れ、GM よりは2段階劣っていた。*Serratia* 9株において CTX の MIC は GM の MIC とほぼ同じ程度であった (Table 9)。またこれらの分離菌の MIC を CTX, CEZ, GM の相関でみると、CTX は CEZ よりどの菌種とも数段階感

Fig. 2 Correlation of MICs between cefotaxime and cefazolin

E. coli : 5 strains (10^6 cells/ml)

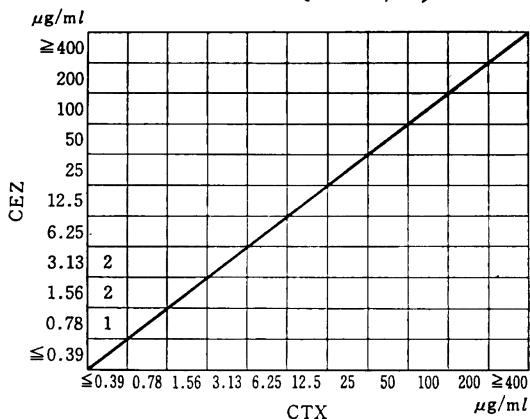


Fig. 3 Correlation of MICs between cefotaxime and gentamicin
E. coli : 5 strains (10^6 cells/ml)

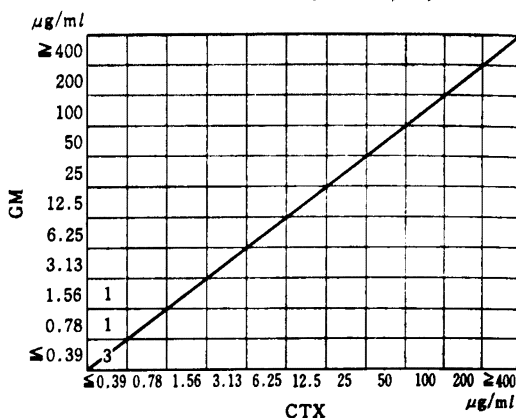


Fig. 4 Correlation of MICs between cefotaxime and cefazolin

P. aeruginosa : 13 strains (10^6 cells/ml)

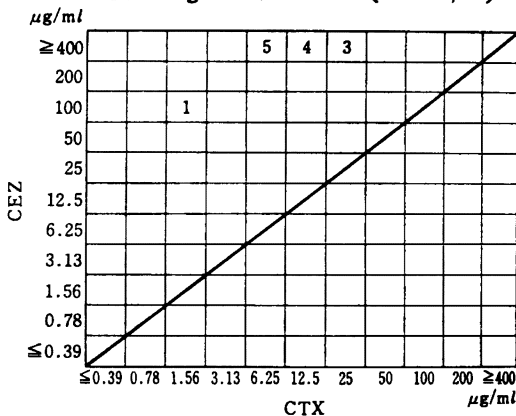
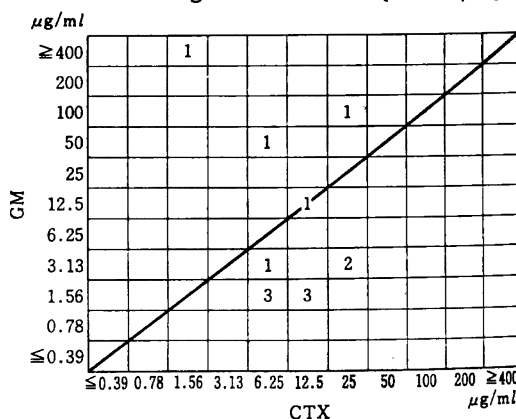


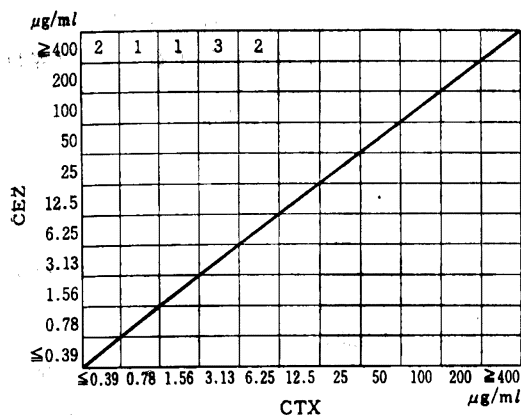
Fig. 5 Correlation of MICs between cefotaxime and gentamicin

P. aeruginosa : 13 strains (10^6 cells/ml)



受性がよく、GM とほぼ相関していた (Fig. 2~7)。

Fig. 6 Correlation of MICs between cefotaxime and cefazolin
Serratia: 9 strains (10^6 cells/ml)



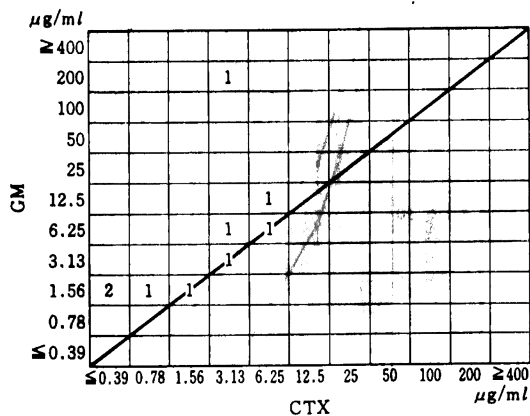
以上より CTX の *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Serratia* に対する抗菌力は CEZ よりすぐれ, GM とほぼ同程度と考えられた。

Ⅲ. 血中濃度, 尿中濃度

1. 対象と方法

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科の入院患者 12 例で, 全例男子である。腎機能の指標として内因性

Fig. 7 Correlation of MICs between cefotaxime and gentamicin
Serratia: 9 strains (10^6 cells/ml)



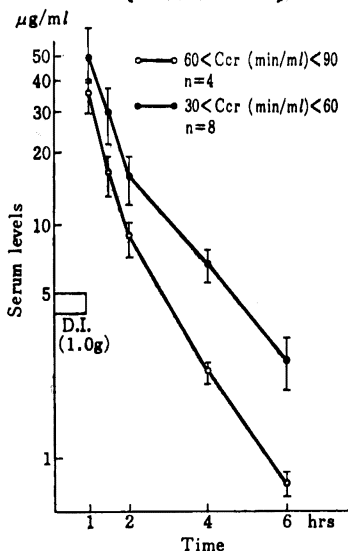
クレアチニンクリアランス値 (以下 Ccr と略す) を用いた。各症例の年齢, 体重, Ccr を Table 10 に一括して示した。Ccr が 70.8~90.0 ml/min (平均 76.4 ± 9.1 ml/min) の軽度腎機能低下症例を Group I とし, Ccr が 34.0~55.5 ml/min (平均 44.1 ± 8.9 ml/min) の中等度腎機能障害例を Group II とした。

投与方法は, 両群ともに CTX 1.0g をブドウ糖液

Table 10 Serum levels after drip infusion of cefotaxime in patients with renal dysfunction

Group	Case	Age	B. W. (kg)	Ccr (ml/min)	Serum concentration (µg/ml)					$T_{1/2}$ (hrs)
					1	1½	2	4	6 (hrs)	
I	A	50	52.5	90.0	41.4	22.0	9.0	1.6	0.3	0.72
	B	73	66.0	72.4	30.0	9.0	6.2	1.4	0.4	0.89
	C	31	44.0	72.3	35.0	15.2	4.2	1.9	0.4	0.84
	D	74	44.0	70.8	30.0	18.0	14.9	4.5	—	1.27
	Mean ± SD	57.0 20.6	51.6 10.4	76.4 9.1	34.1 5.41	16.1 5.17	8.6 4.65	2.4 1.4	0.37 0.07	0.93 0.24
II	E	81	52.0	43.9	70.5	50.2	17.8	7.5	4.8	1.31
	F	74	46.5	38.8	64.1	23.4	14.7	8.4	2.3	1.22
	G	64	60.0	38.0	62.6	26.9	16.9	2.8	1.2	0.90
	H	79	43.0	35.8	54.0	29.3	11.9	3.8	1.1	0.93
	I	79	45.0	55.5	24.0	—	12.0	7.0	2.4	1.60
	J	81	45.5	51.8	20.0	15.5	11.0	7.0	3.4	2.07
	K	75	53.0	34.0	50.0	30.0	24.0	9.0	3.7	1.39
	L	83	51.5	55.3	33.5	22.2	14.9	7.4	1.8	1.28
	Mean ± SD	77.0 6.1	49.6 5.6	44.1 8.9	47.3 19.2	28.2 10.9	15.4 4.24	6.6 2.2	2.6 1.3	1.34 0.38

Fig. 8 Serum levels after drip infusion of cefotaxime 1.0g in patients with renal dysfunction (Mean $\pm$ S.D.)



250 ml に溶解し 1 時間の点滴静注で投与した。

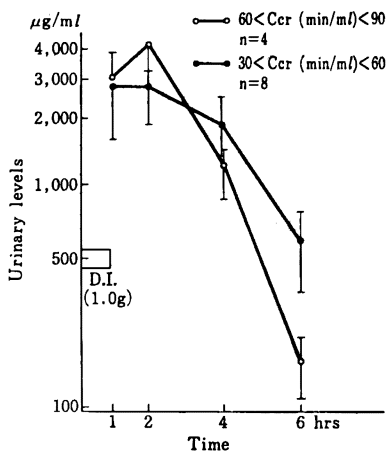
血中濃度は点滴開始後 1, 1½, 2, 4, 6 時間目に採血し, 尿中濃度および尿中排泄量は点滴開始後 0~1, 1~2, 2~4, 4~6 時間の尿にて測定した。測定は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする disc 法で行い, 標準曲線は血中濃度は人血清を, 尿中濃度は pH 7.0, 1/15 M リン酸緩衝液を使用して作製した。

2. 成績

1) 血中濃度 (Table 10, Fig. 8)

group I では点滴終了時に最高濃度が保たれて 30.0~41.4 µg/ml (平均 34.1 $\pm$ 5.41 µg/ml) を示し, 半減期は 0.72~1.27 (平均 0.93 $\pm$ 0.24) 時間であった。

Fig. 9 Urinary levels after drip infusion of cefotaxime 1.0g in patients with renal dysfunction (Mean $\pm$ S.D.)



一方 group II では最高濃度は 20.0~70.5 µg/ml (平均 47.3 $\pm$ 19.2 µg/ml) で, 半減期は 0.90~2.07 (平均 1.34 $\pm$ 0.38) 時間と延長がみられた。

2) 尿中濃度と尿中排泄率 (Table 11, Fig. 9)

尿中濃度は group I は点滴終了後 1 時間に平均 4,106.9 µg/ml の高い濃度を示し, 6 時間までの尿中排泄率も 55.5~78.4% と良好であった。group II では点滴開始後 2~4 時間が平均 1,776.1 µg/ml で, 6 時間の尿中排泄率も 32.6~57.5% と低値であった。

III. 考 察

複雑性尿路感染症の起炎菌として, 従来のペニシリン系およびセファロsporin 系抗生剤に耐性を示すグラム陰性桿菌の分離頻度の増加がみられる。

今回使用した CTX は半合成セファロsporin 系抗生物質で, β -lactamase に対する安定性が高く, 多剤耐性菌を含めて多くの菌種に強い抗菌力を示すといわれている。

臨床効果は有効率 35.7% と低値であったが, 疾患病態群別にみると単独感染および混合感染群ではその有効率に差はない。しかし単独感染でのカテーテル留置例で有効率 50% であるのに対し, 混合感染では全例無効となり, このため総合臨床効果が低値となった。

尿中分離菌の消失率は *E. coli* 83.3%, *P. aeruginosa* 42.8%, *Klebsiella* 100%, *Serratia* 55.5% であったが, MIC との関連では, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* は 6.25 µg/ml 以下に分布し, *P. aeruginosa* も 25 µg/ml 以下に分布しており, 各菌種での消失率は MIC と並行していると考えられた。

われわれは Cefsulodin (CFS) の MIC と尿中濃度および細菌学的効果との関連において, MIC 以上の尿中濃度を維持すれば細菌学的効果は高いと報告したが⁹⁾, 本剤でも同様の関係を検討した。CTX の MIC はほとんどの菌種において 50 µg/ml 以下に分布しており, 尿中濃度は MIC を十分に上回るので満足すべき細菌学的効果が得られると考えられた。しかし得られた成績は, CTX の MIC が 0.39 µg/ml 以下に分布しておれば細菌消失率が高いが, MIC が 10 µg/ml 以上となると細菌消失率は低くなるという結果であった。この原因としてカテーテル留置などの宿主側の要因, および混合感染症例が多いことが考えられ, 十分な尿中濃度が得られたにもかかわらずその細菌学的効果が低値であった理由がこの点にあると推定された。

抗菌力を比較するため今回対象となった症例からの分離菌のうち *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Serratia* について, CTX, CEZ, CBPC, GM の MIC を比較検討した。MIC でみると CTX は CEZ, CBPC より数段階す

Table 11 Urinary levels and urinary recovery rate after drip infusion of cefotaxime in patients with renal dysfunction

Group	Case	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)				Recovery rate 0~6 hrs (%)
		0~1	1~2	2~4	4~6(hrs)	
I	A	2,335.3 (291.9)*	4,212.7 (229.6)	494.5 (79.1)	151.1 (18.7)	61.9
	B	3,250.0 (295.7)	4,025.0 (197.2)	1,692.5 (155.9)	108.0 (18.1)	66.7
	C	2,130.0 (191.7)	3,090.0 (190.0)	1,385.0 (135.7)	332.5 (37.4)	55.5
	D	4,000 (140.0)	5,100 (538.1)	1,160 (99.8)	166.0 (6.1)	78.4
	Mean ± SD	2,928.8 ± 864.3	4,106.9 ± 824.3	1,183.0 ± 508.3	189.4 ± 98.5	65.6 ± 9.67
II	E	2,747.4 (137.4)	3,022.1 (86.1)	2,200.8 (155.5)	778.4 (49.4)	42.8
	F	2,930.6 (213.9)	2,289.5 (125.9)	1,121.9 (108.8)	283.9 (23.3)	47.2
	G	4,304.3 (279.8)	3,480.0 (170.5)	755.5 (72.5)	412.1 (51.9)	57.5
	H	2,930.6 (87.9)	3,846.4 (78.8)	4,395.8 (120.9)	1,877.4 (105.1)	39.3
	I	2,180 (172.2)	2,000 (104.0)	2,200 (71.5)	430.0 (29.7)	37.7
	J	3,500 (178.5)	2,350 (103.0)	1,350 (42.5)	64.0 (1.2)	32.6
	K	1,600 (147.2)	3,200 (148.8)	1,185 (70.5)	64.0 (3.8)	37.0
	L	1,600 (107.2)	1,420 (78.8)	1,000 (146.5)	142.0 (13.8)	34.6
	Mean ± SD	2,724.1 ± 926.5	2,701.0 ± 819.0	1,776.1 ± 1184.8	506.5 ± 602.6	41.1 ± 8.7

* Numbers in parenthesis indicated mg of CTX excreted in urine

ぐれており、GM と同程度の抗菌力を示し、*Serratia*, *P. aeruginosa* に対する抗菌剤として有用であると考えられた。

吸収および排泄面では、HEYMES ら⁴⁾ は本剤の血中半減期は 43~63 分できわめて短時間と報告しているが、われわれの成績では軽度腎機能障害例でも最高血中濃度は点滴終了時にみられ、血中半減期は平均 0.93 時間と短時間であった。いっぽう中等度腎機能障害例ではその最高血中濃度も高値となり、半減期も平均 1.34 時間と遅延化する傾向がみられた。尿中濃度と尿中排泄率は、軽度腎機能障害例では点滴終了後 1 時間まで平均 4,106.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間までの排泄率は平均 65.6 % であるが、中等度腎機能障害例では最高尿中濃度が低下し、かつその排泄率にも低下がみられた。

以上 CTX の臨床成績、抗菌力、吸収、排泄について

述べたが、*E. coli* はもとより *Serratia*, *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力をもち、宿主側の要因を考慮して使用すればさらに有効な抗菌剤として役立つであろうと考えられた。

文 献

- 1) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準(第 2 版)。第 26 回日本化学療法学会総会
- 2) 大越正秋, 河村信夫, 他：最近のグラム陰性桿菌に関する統計。Chemotherapy 25 : 480~491, 1977
- 3) 藤井元広, 中野 博, 他：Cefsulodin の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 27(S-2) : 369~379, 1979
- 4) HEYMES, R.; A. LUTZ & E. SCHRINNER : Experimental evaluation of HR 756, a new cephalosporin derivative. Current Chemo.therapy, Proceedings of 10th International Congress of Chemotherapy. 823~824, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATIONS OF CEFOTAXIME IN THE UROLOGICAL FIELD

MOTOHIRO FUJII, HIROSHI NAKANO and HIROMI NIHIRA

Department of Urology,
Hiroshima University School of Medicine

SATORU MATSUKI, TAKAMASA YAMAGUCHI and MASAOKI HIRAYAMA

Urological Clinic
Kure National Hospital

SHUJI NAGAOKA, TADAMI NAKANO and KATSUHIKO KAJIO

Urological Clinic
Fukuyama National Hospital

Cefotaxime, a new cephalosporin antibiotic, was investigated bacteriologically and clinically in the urological field and the following results were obtained:

- 1) The antibacterial activities of cefotaxime, cefazolin, carbenicillin and gentamicin were compared on the strains isolated from urinary tract infection. The peak MIC of cefotaxime against *E. coli* was 0.39 $\mu\text{g/ml}$ or less using an inoculum size of 10^6 cells/ml. This MIC against *P. aeruginosa* was 6.25 $\mu\text{g/ml}$, against *Serratia* it was 3.13 $\mu\text{g/ml}$. With respect to MICs, cefotaxime was several degrees superior to both cefazolin and carbenicillin and it seemed to possess antibacterial activity roughly equal to gentamicin.
- 2) Absorption and excretion were investigated in patients with mild or moderate renal dysfunction. Compared to those with mild renal dysfunction, cefotaxime half-life in the serum was prolonged in those with moderate renal dysfunction, and a reduction in urinary recovery rate was observed.
- 3) Cefotaxime was administered to 28 patients with complicated UTI, and clinical results obtained were excellent in 3 cases, moderate in 7 cases, and poor in 18 cases. The overall clinical effectiveness rate was 35.7%. While the MICs of cefotaxime against the causative strains were distributed below 50 $\mu\text{g/ml}$ and urinary levels of cefotaxime exceeded these MIC in almost all patients, the disappearance rate of bacteria was 56.5%. High BUN and serum creatinine levels were observed in 1 patient as the only side effect.