

Cefotiam (SCE-963) の基礎的研究および呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡辺 彰・青沼清一・富樫秀生・佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

I. はじめに

抗生物質の進歩および他の種々の治療法の進歩で呼吸器疾患の分野でも難治性感染症患者の予後はある程度改善されているが、一方起炎菌の構成も次第に変化しつつある。同じグラム陰性桿菌の中でも有効抗生物質の少ない菌種、すなわち *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus* などの腸内細菌科に属する菌種や *Pseudomonas* などが分離される傾向が強い。*Pseudomonas* に対してはセファロsporin系を含めて新たな世代の抗細菌剤が開発されつつある。腸内細菌科に対してはセファロsporin系では従来 Cefazolin が多く使用されてきたが、抗菌力および抗菌スペクトラムの点でまだまだ不十分なものと言わざるを得ない。

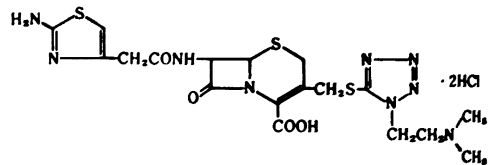
今回、武田薬品中央研究所で開発された新しいセファロsporin系抗生物質 Cefotiam (CTM, SCE-963) は Fig. 1 に示す構造式を有する。7位側鎖はこれまでに見られなかった新しい aminothiazole 環を有し、3位側鎖は tetrazole 環を有する。

本剤は従来のセファロsporin剤に比し、抗菌活性はもとより、抗菌スペクトラムの拡大という点でも優れ、*Haemophilus influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, Indole (+) *Proteus* にまで抗菌活性を有する、といわれる¹⁾。

今回、私共は CTM のグラム陰性桿菌臨床分離株に対する試験管内抗菌力を観察し、同時に同一株に対して測定した Ceph-

alothin (CET), Cefazolin (CEZ), Dibekacin (DKB) のそれと比較検討した。さらに呼吸器感染症18例に対して本剤を投与してその臨床効果を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cefotiam



II. 抗菌力

1. 実験方法

日本化学療法学会標準法に従い、主に呼吸器疾患患者より分離された各種臨床分離細菌に対する CTM とその他の抗生物質の MIC を測定した。対象菌種は *Klebsiella pneumoniae* 23株, *Klebsiella ozaenae* 4株, *Enterobacter aerogenes* 9株, *Enterobacter cloacae* 3株, *E. coli* 4株, *Staphylococcus aureus* 4株である。試験薬剤は CTM の他に CEZ, CET, DKB である。増菌には Trypticase Soy Broth (Difco), 感受性測定には Heart Infusion Agar (ニッサン) を用いた。菌液の接種にはタイピング・アパラーツを用い、菌液接種濃度は $10^8/ml$ と $10^6/ml$ の2段階としたが

Table 1 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to CTM and other cephalosporins (23 strains)

Inoculum size : $10^8/ml$														($\mu g/ml$)
MIC	<	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CTM		1	5	8	4	1					1	2		1
CEZ					1	13	3	1	1	1	1	1		1
CET							2	8	6	3	2	1		1

Inoculum size : $10^6/ml$														($\mu g/ml$)
MIC	<	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CTM	4	1	15					1			1	1		
CEZ					5	7	6	1	3	1				
CET							16	2	3	1			1	

DKB については 10^8 /ml のみとした。

2. 成績

1) *Klebsiella pneumoniae* (Table 1~2, Fig. 2~4)
 23株の *Klebsiella pneumoniae* (全株が呼吸器由来) に対する本剤の MIC 分布は 10^8 /ml 接種で $0.10\mu\text{g/ml}$ から $>200\mu\text{g/ml}$, 10^6 /ml 接種で $<0.10\mu\text{g/ml}$ から $100\mu\text{g/ml}$ に分布するが、ピーク値は各々 $0.39\mu\text{g/ml}$, $0.20\mu\text{g/ml}$ で鋭いピークを示す。他の薬剤と比較すると、CEZ より 2 段階、CET より 4~5 段階優れた抗菌力を有する。

DKB と同時測定した17株についてみても 1 段階優れている。

CEZ および DKB と本剤との感受性相関を Fig. 3, 4 に示したが、本剤の優位性を示しつつは相関している。本剤耐性で CEZ および DKB に感性の 1 株がみられた。

2) *Klebsiella ozaenae* (Table 3)

いずれも呼吸器由来の 4 株だけであるが、感受性分布の傾向は *Klebsiella pneumoniae* の場合と似ており、本剤は CEZ, CET よりかなり優れた抗菌力を示す。

3) *Enterobacter aerogenes* (Table 4, Fig. 5, 6)

9 株全てが呼吸器由来である。感受性分布の傾向は *Klebsiella pneumoniae* の場合と似ており、耐性の 1 株を除いて 8 株とも $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。CEZ,

Fig. 2 Antibacterial activity of cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae* (23 strains)

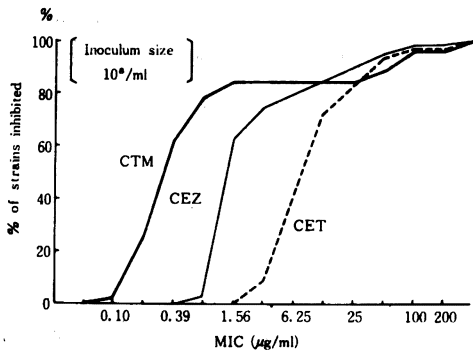


Table 2 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae*

to CTM and other antibiotics (17 strains)

Inoculum size : 10^8 /ml													($\mu\text{g/ml}$)		
MIC	<0.10	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200	
CTM		1	2	7	3	1					1	1	1		CTM
DKB					11	2	1		1	1	1		1		DKB
CEZ					1	12	2					1			CEZ
CET							2	5	5	1	2	1			CET

Fig. 3 Correlogram between CTM and CEZ *K. pneumoniae* 23 strains

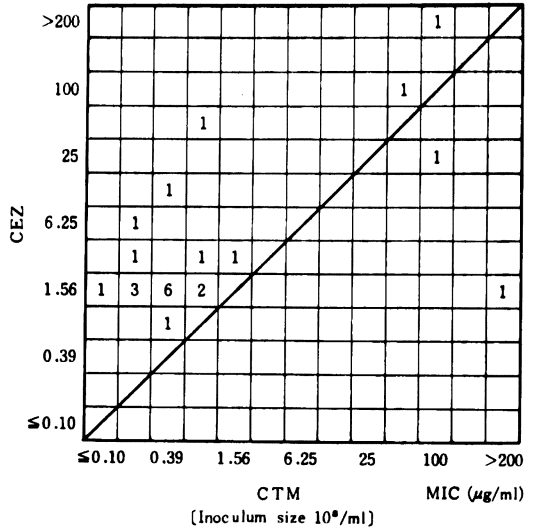
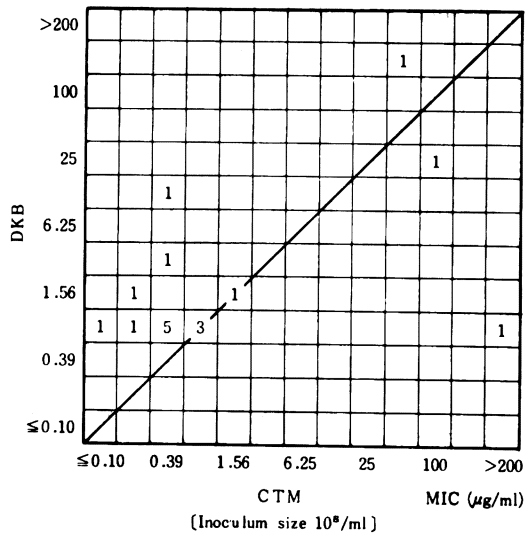


Fig. 4 Correlogram between CTM and DKB *K. pneumoniae* 17 strains



CET はほぼ同等であったが、本剤はこれらより4段階優れた MIC を示す。

Fig. 5 Antibacterial activity of cephalosporins against *Enterobacter aerogenes* (9 strains)

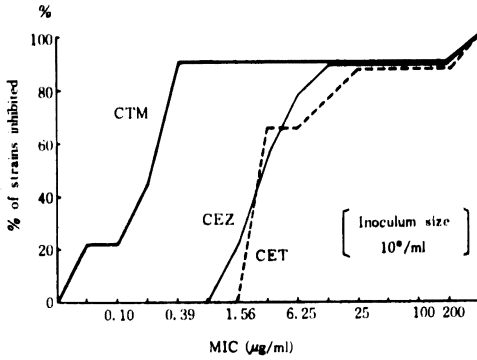


Fig. 6 Correlogram between CTM and CEZ *Enterobacter aerogenes* 9 strains

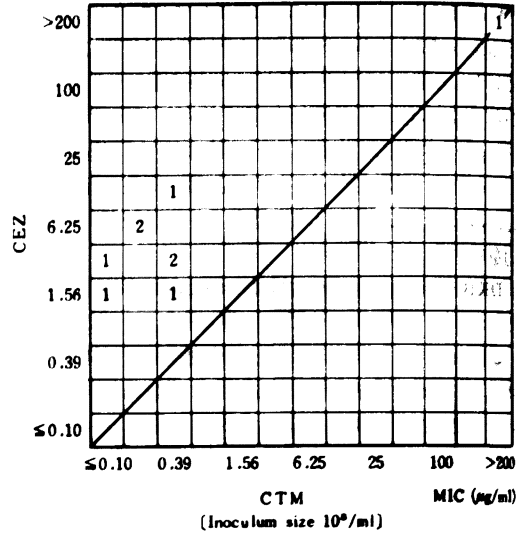


Table 3 Susceptibility of *Klebsiella ozaenae* to CTM and other cephalosporins (4 strains)

Inoculum size : 10^8 /ml														($\mu\text{g/ml}$)
MIC	<0.10	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CTM			1		2									1
CEZ						1	1		1					1
CET								2		1				1

Inoculum size : 10^6 /ml														($\mu\text{g/ml}$)
MIC	<0.10	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CTM	1		1	1								1		
CEZ						1	2							1
CET							3							1

Table 4 Susceptibility of *Enterobacter aerogenes* to CTM and other cephalosporins (9 strains)

Inoculum size : 10^8 /ml														($\mu\text{g/ml}$)
MIC	<0.10	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CTM	2		2	4										1
CEZ						2	3	2	1					1
CET							6		1	1				1

Inoculum size : 10^6 /ml														($\mu\text{g/ml}$)
MIC	<0.10	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CTM	4		3	1						1				
CEZ					1	5	2							1
CET						2	4	1			1			1

4) *Enterobacter cloacae* (Table 5)

3株のみであり、2株が呼吸器由来、1株が尿路由来である。10⁸/ml 接種では強い耐性を示すが、本剤の場合のみ 10⁶/ml 接種では比較的良好な感受性を示す。接種菌量が異なる場合の β-lactamase による影響が CEZ、CET の場合より強いものと思われる。

5) *Escherichia coli* (Table 6)

いずれも尿路由来の4株のみであるが、本剤はやはり優れた MIC を示し、特に CEZ と CET の場合に 50 ~ 200 μg/ml に分布した2株とも本剤の場合には 1.56 μg/ml という優れた MIC を示した。

6) *Staphylococcus aureus* (Table 7)

本剤、CEZ、CET の3剤ともほぼ同等の抗菌力を示した。4株のうち耐性の1株は膿汁由来、2株が呼吸器由来、1株が胸腔穿刺液由来であった。

III. 臨床成績

1) 投与対象と薬剤投与方法

呼吸器感染症18例に CTM を投与した。症状の程度は軽症から重症まで様々である。内訳は肺炎腫症3例、マイコプラズマ肺炎1例、急性肺炎9例、慢性肺炎患に伴う感染3例、肺癌2次感染2例である。

年齢分布は13歳から69歳、平均41.1歳と若年層が多い。性別は男13例、女5例である。

投与方法は全例で1日2回の分割点滴静注を行い、1日量2gが15例、4gが2例、4gで開始して3日目から2gに減量した例が1例である。

投与日数は8日から30日、平均15.3日、総投与量は21gから60g、平均33.1gである。

2) 有効性判定の基準

臨床効果の判定には、臨床所見(咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、胸部ラ音等)および検査成績(細菌学的所見、赤沈値、白血球数、胸部レ線写真所見等)の改善を目標としたが、私共は判定の基準を概ね次のように設定している。

著効; 喀痰中から病原菌が消失あるいは著明に減少し、

臨床症状の改善が速やかかつ著しく、投与開始3

Table 5 Susceptibility of *Enterobacter cloacae* to CTM and other cephalosporins (3 strains)

Inoculum size : 10 ⁸ /ml														(μg/ml)
MIC	<0.10	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CTM														3
CEZ														3
CET														3

Inoculum size : 10 ⁶ /ml														(μg/ml)
MIC	<0.10	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CTM					1				1		1			
CEZ														3
CET														3

Table 6 Susceptibility of *Escherichia coli* to CTM and other cephalosporins (4 strains)

Inoculum size : 10 ⁸ /ml														(μg/ml)
MIC	<0.10	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CTM	1		1			2								
CEZ							2				1	1		
CET							2					1	1	

Inoculum size : 10 ⁶ /ml														(μg/ml)
MIC	<0.10	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CTM	1		1	1	1									
CEZ							3		1					
CET							2				1	1		

Table 7 Susceptibility of *S. aureus*
to CTM and other cephalosporins (4 strains)

Inoculum size : 10 ⁸ /ml														(μ g/ml)
MIC	<0.10	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CTM	1			1	1									1
CEZ					2	1								1
CET				2	1									1

Inoculum size : 10 ⁶ /ml														(μ g/ml)
MIC	<0.10	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CTM	1			1	1									1
CEZ	1			2										1
CET				2	1									1

日以内に改善傾向が認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効；喀痰中から病原菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始1週間以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効；細菌学的な効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、または、細菌学的な効果はなかったが、投与開始1週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効；細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

3) 成績

成績の概要を Table 8 に示した。

CTM を投与した 18 症例の臨床効果の内訳は若効 10 例、有効 4 例、やや有効 2 例、無効 2 例である。有効以上の改善率は 18 例中 14 例 77.8% である。

細菌学的効果（菌の消長）を Table 10 に示した。18 例より 17 株の病原性菌を分離し、13 株は消失（内 4 例で他の病原性菌に菌交代）、4 株はそのまま持続して分離されたがこのうち 1 例では新たに *Pseudomonas aeruginosa* を分離している。

分離菌別の臨床効果を Table 11 に示した。グラム陽性菌に対してよりもむしろグラム陰性菌に対して十分な治療効果を示している。

基礎疾患に注目して臨床効果を検討したのが Table 9 である。単純な急性症に対しても、また慢性呼吸器疾患や肺癌を基礎に有する症例に対しても良好な治療効果を示した。

以下に代表的な症例について簡単に記す。

症例 4. 13 歳・男。マイコプラズマ肺炎、下垂体性小人症

抗体価の上昇がありマイコプラズマ肺炎と診断した。本症に対し CTM が有効かどうか不明であるが、本剤の投与のみで 3 日目に平熱化し、胸部ラ音、チアノーゼ、胸部レ線陰影も著明な改善を得たので有効とした。

症例 9. 27 歳・女。肺炎

4 日前より咳嗽、胸痛、39°C 台の発熱、息切れがあり、喀痰より β -*Streptococcus* を分離した。本剤の投与開始日より解熱しはじめて 5 日目には平熱化し、上記症状も消失した。胸部レ線上的広汎な陰影も 7 日目には痕跡程度となり、また菌消失を得て著効と判定した。

症例 13. 36 歳・男。肺炎、咽頭炎、パーチェット氏病

1 週間前より咽頭炎（一部潰瘍化）として、治療を受けたが 40°C 前後の発熱が続くため DKB と Sulbencillin の併用投与に切替えられた。5 日間の投与ででも全く改善せず、咳嗽、喀痰、胸痛、息切れが出現してきたため当科を紹介された。胸部レ線肺炎陰影あり、喀痰から *Haemophilus influenzae* と *Klebsiella pneumoniae* を分離した。本剤 1 日量 2g と共に γ -globulin 製剤を 2.5g ずつ 3 日間のみ投与したところ、菌の陰性化と共に臨床症状の著明な改善を得た。口腔内の潰瘍も急速に改善し、著効と判定した。

症例 16. 67 歳・男。肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症、陳旧性肺結核

本例の臨床経過を Fig. 7 に示した。肺機能の低下が著しくかねてから当科に入院中（ペニシリン系、アミノ糖系抗生物質を長期間使用）のところ肺炎を併発してチアノーゼ、呼吸困難、胸部ラ音等が出現した。次第に心不全症状と動脈血中 CO₂ 分圧の上昇、意識レベル低下をみた。喀痰から *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* を分離し、胸部レ線上面肺野に広汎な陰影を認めた。レスピレーターを接続し、強心剤、利尿剤の投与と共に本剤の投与を開始したところ、翌日より解熱しはじめ、7 日程で平熱化した。12 日目にはレスピレーターを解除した。*Klebsiella* のみ持続したが他は消失した。以上より著効と判定した。

Table 8 Therapeutic effect of CTM in respiratory tract infections

Case No.	Age and Sex	Diagnosis	Daily dose (g) × days	Organism isolated		Clinical symptoms	Clinical course			Clinical response
				before	after		Fever (°C)	ESR (mm/h)	WBC (/mm ³)	
1	44 m	Lung abscess	2 × 12	<i>S. pneumoniae</i> ##	normal flora	cough bloody sputum (+) → (-) chest pain (+) → (-)	36.7 ↓ 36.8	45 ↓ 8	17800 ↓ 5300	Excellent
2	69 m	Lung abscess	2 × 21	not determined	normal flora	cough sputum	36.6 ↓ 36.6	55 ↓ 15	6700 ↓ 6200	Fair
3	25 f	Lung abscess	2 × 14	normal flora	normal flora	cough sputum	40.3 ↓ subsided	130 ↓ 60	16500 ↓ 5100	Excellent
4	13 m	Pneumonia (Mycoplasma pn.) Pituitary dwarfism	2 × 14	normal flora	normal flora	cough sputum	39.6 ↓ subsided	8 ↓ 5	4800 ↓ 6400	Good
5	44 m	Pneumonia	4 × 2 ↓ 2 × 11	<i>Enterobacter</i> ##	<i>S. pneumoniae</i> ##	cough bloody sputum (+) → (-)	36.7 ↓ 36.8	11 ↓ 2	7800 ↓ 5600	Excellent
6	28 m	Pneumonia	4 × 8	<i>S. pneumoniae</i> ##	<i>S. pneumoniae</i> ##	cough sputum	37.2 ↓ subsided	35 ↓ 67	6600 ↓ 6200	Poor
7	31 f	Pneumonia	2 × 14	normal flora	normal flora	cough sputum chest pain	39.2 ↓ subsided	90 ↓ 34	6200 ↓ 5400	Excellent
8	23 f	Pneumonia	2 × 14	<i>β-Streptococcus</i>	normal flora	cough sputum	37.0 ↓ 36.4	53 ↓ 47	6700 ↓ 4800	Excellent
9	27 f	Pneumonia	2 × 14	<i>β-Streptococcus</i>	normal flora	cough sputum	39.5 ↓ subsided	70 ↓ 25	11500 ↓ 6400	Excellent

(2)

Case No.	Age and Sex	Diagnosis	Daily dose (g) × days	Organism isolated		Clinical symptoms	Clinical course			Clinical response
				before	after		Fever (°C)	ESR (mm/h)	WBC (/mm ³)	
10	27 m	Pneumonia	2 × 14	<i>β-Streptococcus</i>	<i>β-Streptococcus</i>	cough sputum (+)→(-)	40.0 ↓ subsided	86 ↓ 12	16000 ↓ 6000	Good
11	30 m	Pneumonia	2 × 14	<i>Enterobacter</i>	normal flora	cough sputum (+)→(-)	40.2 ↓ subsided	39 ↓ 5	11000 ↓ 8000	Excellent
12	38 m	Pneumonia	2 × 30	<i>β-Streptococcus</i>	<i>β-Streptococcus</i> <i>P. aeruginosa</i>	cough sputa (+)→(+)	41.0 ↓ 37.2	36 ↓ 5	11500 ↓ 11100	Fair
13	36 m	Pneumonia Behçet disease	2 × 30	<i>H. influenzae</i> <i>K. pneumoniae</i>	normal flora	cough sputum (+)→(-)	41.0 ↓ subsided	112 ↓ 40	15700 ↓ 4500	Excellent
14	68 f	Pneumonia (Middle lobe syndrome)	2 × 14	<i>K. pneumoniae</i> ##	<i>P. aeruginosa</i> ##	cough sputum (+)→(+)	36.4 ↓ 36.6	12 ↓ 10	4700 ↓ 4600	Poor
15	39 m	Pneumonia Bronchiectasis	4 × 14	<i>S. pneumoniae</i> ##	<i>Citrobacter freundii</i> ##	cough sputum (+)→(-)	36.7 ↓ 36.7	40 ↓ 19	9900 ↓ 5600	Good
16	67 m	Pneumonia Bronchiectasis Chr. bronchitis	2 × 14	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>	cough sputa dyspnea (+)→(-)	39.0 ↓ subsided	112 ↓ 80	15300 ↓ 10000	Excellent
17	65 m	Pneumonia Lung cancer	2 × 11	<i>S. pneumoniae</i> ##	normal flora	cough sputum (+)→(-)	38.4 ↓ subsided	61 ↓ 76	10400 ↓ 7800	Excellent
18	66 m	Pneumonia Lung cancer	2 × 11	<i>S. pneumoniae</i> ##	<i>Enterobacter</i> ##	cough bloody sputum (+)→(±)	38.0 ↓ subsided	35 ↓ 51	8200 ↓ 6900	Good

症例17. 65歳・男。肺炎，肺癌

本例の臨床経過を Fig. 8 に示した。肺癌を疑われ精査目的で入院中に肺炎を併発した。喀痰より肺炎球菌を分離し，本剤1日量2gの投与を開始したところ翌日には平熱化した。咳嗽，喀痰，胸部レ線陰影も速やかな改善を示し，また菌の消失を得て着効と判定した。

4) 副作用

投与18症例に皮膚症状，胃腸症状などを訴えた例はなかった。

本剤の投与前後における肝機能，腎機能，尿蛋白の検査成績を Table 12に示した。本剤投与に伴う検査値

異常と考えられるのは症例1，6，12の3例におけるトランスアミナーゼ値の上昇である。症例1では皮膚癢痒感を伴っている。いずれも投与終了後あるいは投与中から改善して正常化している。

他に本剤による副作用と考えられる所見はなかった。

IV. 考 察

先に述べたように難治性感染症とりわけ呼吸器感染症においては *P. aeruginosa* と共に腸内細菌科の各種細菌が起炎菌として重要である。すなわち私共の成績²⁾では，当施設における1977年の全分離細菌 (potential pa-

Table 9 Therapeutic effect of CTM in respiratory tract infections

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
1) Lung abscess	2		1		3
2) Mycoplasma pneumonia		1			1
3) Acute pneumonia	6	1	1	1	9
4) Infection in patient with chronic pulmonary disease	1	1		1	3
5) Infection in patient with lung cancer	1	1			2
Total	10	4	2	2	18

Table 10 Bacteriological effect of CTM in RTI

	Disappeared	Diminished	Persisted	Total
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (2)*		1	5 (2)
β - <i>Streptococcus</i>	2		2 (1)**	4 (1)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1			1
<i>Escherichia coli</i>	1			1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (1)*		1	3 (1)
<i>Enterobacter</i>	3 (1)*			3 (1)
Total	13 (4)		4 (1)	17 (5)

* Changed into another potential pathogen

** *Pseudomonas aeruginosa* was newly isolated

Table 11 Bacteriological-clinical effect of CTM in RTI by causative organisms

	Excellent	Good	Fair	Poor	total
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2		1	5
β - <i>Streptococcus</i>	2	1	1		4
<i>Haemophilus influenzae</i>	1				1
<i>Escherichia coli</i>	1				1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2			1	3
<i>Enterobacter</i>	3				3
Total	11	3	1	2	17

Fig. 7 67 y.o. m Pneumonia, Chr. bronchitis
Bronchiectasis, Old pulm. tbc.

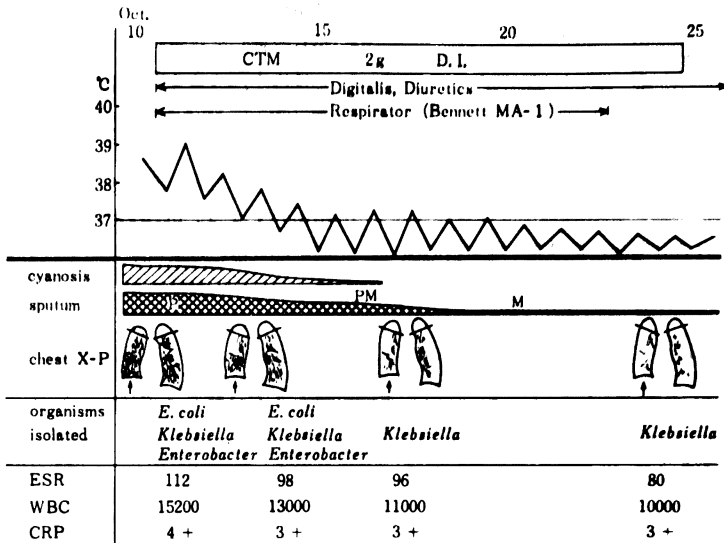
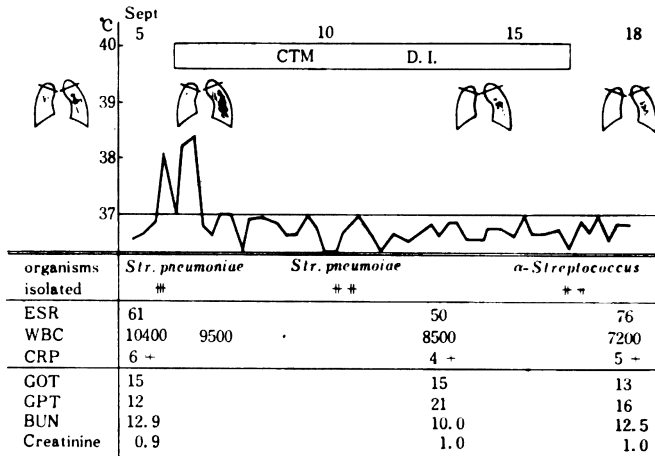


Fig. 8 65 y.o. m Pneumonia, Lung cancer



thogenに限る)3094株のうちグラム陰性菌は1857株を占め、その約 $\frac{1}{2}$ 強の641株は *Klebsiella* である。次いで *Pseudomonas aeruginosa* の291株が多いが、これに次ぐものは *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus* 等の腸内細菌である。この傾向は喀痰分離菌のみに対象を絞ってもほぼ同じであり、喀痰分離菌全2317株の内訳は *Streptococcus pneumoniae* 38.8%, *Klebsiella* 25.5%, *Pseudomonas aeruginosa* 8.0%, *Enterobacter* 7.7%, *E. coli* 5.6%, *Haemophilus influenzae* 4.4%, *Staphylococcus aureus* 2.2%, *Proteus* 1.4%となり、腸内細菌科が約4割強を占めることがうかがわれる。

Pseudomonas aeruginosa 感染と共にこのような腸内細菌科の各菌種による感染に困難を感じるのはわれわれ臨床医のよく経験するところである。私共が主な対象としている呼吸器感染症に例をとってみると、単純な急性肺炎でも治療の途中で菌交代症を起こして再増悪することがあるが、この場合 *Pseudomonas aeruginosa* と共に重要なのは *Klebsiella* である³⁾⁴⁾。また肺癌の感染合併例や慢性細気管支炎等の慢性気道感染症においてこれら腸内細菌科の起炎菌として占める割合は更に大きく、しばしば予後を規定する重大な因子である。また *Pseudomonas aeruginosa* による終末感染を導くことも

Table 12 Laboratory findings before and after administration of CTM

Case No.	Total dose (g)	Side effect	Laboratory findings					
			GOT (7~40IU/L)	GPT (4~35IU/L)	AL-P *	BUN (8~20mg/dl)	s-Creatinine (0.8~1.7mg/d)	Urine albumin
1	23	GOT↑, GPT↑	16→36	20→103	39 → 39	14.1→N.D.**	1.1→N.D.**	(-)→(-)
2	42	(-)	13→11	15→ 12	68 → 47	14.7→10.2	1.1→1.0	(-)→N.D.**
3	28	(-)	17→21	10→ 23	5.9→ 5.7	8.0→10.0	0.7→0.6	(-)→(-)
4	28	(-)	22→25	18→ 18	10.4→12.5	10.0→12.0	0.6→0.6	(-)→(-)
5	29	(-)	14→20	14→ 24	57 → 54	11.2→11.6	1.1→1.2	(-)→(-)
6	30	GOT↑, GPT↑	23→40	34→ 71	54 → 77	14.4→13.3	1.1→1.0	(+)→(+)
7	28	(-)	10→11	8→ 8	5.9→ 5.0	10.0→10.0	0.8→0.6	(-)→(-)
8	28	(-)	10→13	8→ 10	6.3→ 5.9	7.0→ 9.0	0.6→0.7	(-)→(-)
9	28	(-)	12→12	10→ 11	5.5→ 5.5	9.0→10.0	0.3→0.3	(-)→(-)
10	28	(-)	17→13	12→ 11	5.3→ 5.1	9.0→ 8.0	1.0→0.5	(+)→(-)
11	28	(-)	23→20	23→ 16	10.3→ 7.5	10.0→11.0	0.7→0.6	(-)→(-)
12	60	GOT↑, GPT↑	20→50	24→119	5.6→ 7.9	10.0→ 8.0	0.9→0.9	(-)→(-)
13	60	(-)	12→12	13→ 11	7.2→ 5.4	27.0→20.0	0.9→0.7	(+)→(-)
14	28	(-)	12→12	12→ 8	57 → 50	18.3→20.3	1.0→0.8	(+)→(-)
15	56	(-)	15→33	12→ 29	53 → 59	12.0→10.6	1.2→1.0	(-)→(-)
16	28	(-)	12→12	11→ 11	5.1→ 5.0	16.0→12.0	1.0→0.7	(-)→(-)
17	21	(-)	15→13	12→ 16	41 → 47	12.9→12.5	0.9→1.0	(+)→(+)
18	22	(-)	11→13	9→ 7	44 → 47	19.7→17.1	1.0→0.9	(+)→(-)

* normal level of AL-P

	Case No.
20~80 IU/L	1, 2, 5, 6, 14, 15, 17, 18
2.7~10.0 K-A units	3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16

** N.D. = not determined

まれではない⁵⁾。

このような腸内細菌科による難治性呼吸器感染症に対して私共は通常アミノ酸糖体と主に Cefazolin との併用投与を行っている⁶⁾。しかし先にも述べたように Cefazolin の抗菌力と抗菌スペクトラムは従来のセファロスポリン系の中では最も優れているがまだまだ不十分である。Cefazolin の大量投与も行われているが肝機能障害と腎機能障害の点で特に不安が残る。

こうした状況下で、新しいセファロスポリン系薬剤の開発が急務であるが、私共は今回、Cefotiam の抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床効果を検討する機会を得た。本剤の特徴は従来のセファロスポリン系に比しより強力

な抗菌力と抗菌スペクトラムの拡大である。

私共の抗菌力に関する実験ではグラム陽性菌として *S. aureus*, グラム陰性菌として *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli* の腸内細菌科を MIC 測定の対象として選んだ。*S. aureus* に対する MIC は従来の Cefazolin, Cephalothin とほぼ同等であったが、腸内細菌科の各菌種に対しては Cefazolin, Cephalothin より格段に優れており、MIC 分布のピーク値が 0.20μg/ml, 0.39μg/ml という小さい値に集中していた。私共の施設で分離される *Klebsiella* は耐性化の傾向が強い²⁾が、本剤に関しては優れた臨床効果を期待できるものと思われる。

今回の臨床使用例は、単純な急性症から基礎疾患を有

する重症感染症まで対象を広く選んだため、喀痰分離菌のグラム陽性菌とグラム陰性菌の別はほぼ半数同志となった。本剤の効果は細菌学的効果のみでも総合臨床効果のみでもグラム陽性菌に対しては勿論だが、グラム陰性菌に対して非常に優れているようである。すなわち喀痰より分離したグラム陽性菌9株のうち菌消失を得たのは6株であるのに対し、グラム陰性菌8株中7株で菌消失を得ており、菌持続した1例も臨床的には著効を得ている。細菌学的効果と臨床効果との相関関係をみても、グラム陽性菌9株(9例)中有効以上は7株(7例)、グラム陰性菌8株(5例)中有効以上は7株(4例)である。

基礎疾患との関連でみた場合、本剤の臨床効果は、単純な急性症に対しても基礎疾患を有する重症感染症に対しても同じように良好な成績を示している。しかも1日量2gという少量投与例が殆んどであり、有効以上の改善率77.8%(18例中14例)は優れた成績である。

副作用としてトランスアミナーゼ値の上昇を3例に認めたが、本剤は胆汁内への移行が高率であるためその使用に際しては肝機能検査値の監視が重要となる。

以上が私共の今回の研究から得られた知見であり、その優れた抗菌力と広い抗菌スペクトラムから腸内細菌科による重症感染症に対して十分な効果を期待できるものと考えられる。また投与量を増量させた場合の治療効果の検討は今後の問題である。

IV. ま と め

Cefotiam (SCE-963) に関して抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床効果の検討を行い、以下の成績を得た。

1. 抗菌力

- 1) Cefotiam の *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力は CEZ より2段階、CET より4~5段階、D KB より1段階優れていた。
- 2) *Klebsiella ozaenae* に対する抗菌力は CEZ, CET より3~5段階優れていた。
- 3) *Enterobacter aerogenes* に対する抗菌力は CEZ,

CET より4段階優れていた。

- 4) *Enterobacter cloacae* に対しては接種菌量が少量の場合良好な MIC 値を示した。
- 5) *Escherichia coli* に対して CEZ, CET より3~5段階優れていた。
- 6) *Staphylococcus aureus* に対して CEZ, CET とほぼ同等であった。

2. 臨床成績

呼吸器感染症18例(肺化膿症3例、マイコプラズマ肺炎1例、急性肺炎9例、慢性肺炎患に伴う感染3例、肺癌2次感染2例)に対する1日投与量2gを主とする Cefotiam の臨床効果は著効10例、有効4例、やや有効2例、無効2例であり、有効以上の改善率は18例中14例、77.8%である。

細菌学的効果では分離菌17株(うちグラム陰性菌は8株)に対し、消失13株、持続4株という結果を得た。18例中3例においてトランスアミナーゼ値の上昇を認め、いずれも投与終了後あるいは投与中から改善して正常化している。

文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム SCE-963, 1978
- 2) 渡辺 彰, 青沼清一, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳: 1977年の臨床分離肺炎桿菌, 緑膿菌のミノ配糖体系抗生物質に対する感受性について。第26回日本化学療法学会総会抄録集: 71, 1978
- 3) 渡辺 彰, 斎藤園子, 大泉耕太郎, 今野 淳: 高齢者肺炎における菌交代現象と菌交代症。第24回日本化学療法学会東日本支部総会抄録集: 17, 1977
- 4) 今野 淳, 本宮雅吉, 大泉耕太郎, 斎藤園子, 渡辺 彰, 富樫秀生, 青沼清一: 最近の高年者肺炎——菌交代症および基礎疾患の重要性について——。日本医事新報 2813: 25~30, 1978
- 5) 本間日臣: びまん性汎細菌気管支炎(びまん性呼吸細気管支炎)。日本内科学会雑誌 65: 645~659, 1976
- 6) 佐々木昌子, 今野 淳: 新鮮患者分離菌に対する Sulbenicillin, Cefazolin と Aminoglycoside の併用効果について。日本臨床 34: 20~26, 1976

BASIC AND CLINICAL EVALUATION ON CEFOTIAM (SCE-963) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

AKIRA WATANABE, SEIICHI AONUMA, HIDEO TOGASHI, MASAKO SASAKI,
KOHTAROH OHIZUMI and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine,
The Research Institute for Tuberculosis and Cancer,
Tohoku University

IZUMI HAYASHI
Department of Internal Medicine, Iwaki Kyoristu Hospital

Antibacterial activity and clinical effect in respiratory tract infection on cefotiam (SCE-963) were studied with following results.

1. Antibacterial activity

- 1) The antibacterial activity of cefotiam against *Klebsiella pneumoniae* was two-fold more potent than cefazolin(CEZ), four to five-fold than cephalothin(CET), and one-fold than dibekacin(DKB).
- 2) The antibacterial activity against *Klebsiella ozaenae* was three to five-fold more potent than CEZ or CET.
- 3) The antibacterial activity against *Enterobacter aerogenes* was four-fold more potent than CEZ or CET.
- 4) Against *Enterobacter cloacae*, cefotiam showed good MIC when inoculum size was small.
- 5) Against *Escherichia coli*, it showed three to five-fold more potent activity than CEZ or CET.
- 6) Against *Staphylococcus aureus*, the antibacterial activity was similar to CEZ or CET.

2. Clinical responses

Cefotiam was given in daily doses of 2.0g to 18 cases with respiratory tract infections consisted of 3 cases with suppurative lung infection, one case with mycoplasma pneumonia, 9 cases with acute pneumonia, 3 cases with secondary infection complicated in chronic lung disease, and 2 cases with secondary infection complicated in lung cancer. Clinical responses were excellent in 10 cases, good in 4, fair in 2 and poor in 2 with efficacy of 77.8% (14 out of 18 cases).

Bacteriological study in 17 strains of isolates including 8 strains of gram-negative bacteria resulted in 13 strains of disappearance and 4 strains of persistence. Out of 18 cases, 3 cases showed elevation of transaminase, However, it was returned to normal limit during or after completion of administration.