

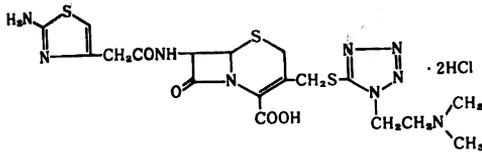
## Cefotiam (SCE-963) に関する基礎的, 臨床的研究

真下啓明・国井乙彦・深谷一太・小松 喬・岩田渥一郎

東京大学医科学研究所内科

Cefotiam (CTM, SCE-963) は武田薬品研究所において開発された新しいセファロsporin系抗生物質であり, *Escherichia coli*, *Klebsiella* などに抗菌力が強く, インドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae* などにもかなりの抗菌力を有することが報告されている<sup>1)</sup>。本物質の構造式は Fig. 1 のよ

Fig. 1



うであり, 7位側鎖には従来の物質に存在しなかった aminothiazole 環を有している点が注目される。本物質について行った検討成績について報告する。

## 1. 感受性検査

〔方法〕

種々のグラム陰性桿菌臨床分離株の本物質に対する感受性を日本化学療法学会標準法により, HI ブイヨン(栄研)一夜培養原液を接種したとき, そのブイヨン

100倍希釈液接種時の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

〔成績〕

Table 1 に示すように原液接種時と100倍希釈液接種時差のは2倍希釈平板2枚程度であったが, 菌株によってはさらに幅のあるものもみられた。

CTM と Cefazolin (CEZ) との間の感受性相関をみたところ, 100倍希釈液接種のものを Fig. 2, 原液接種のものを Fig. 3 に示すが, CEZ に比して CTM では比較的耐性菌において接種菌量の影響を大きくうけることがみとめられた。また Fig. 3 において両者間に一部の菌株において交叉耐性があるような成績がえられた。

## 2. 肝障害ラットにおける吸収・排泄

〔方法〕

CCl<sub>4</sub> をオリーブ油で2倍に薄めたものを 1 ml/kg ずつ週2日の割で5カ月間筋注した肝硬変ラットと, 原液を 1 ml/kg の割で3日間連続筋注した急性肝障害ラット各2匹ずつを一群とし, CTM 40 mg/kg 筋注時の血中濃度・尿および胆汁排泄を健康ラットと比較した。濃度測定時の検定菌は *P. mirabilis* ATCC 21100 を用

Table 1 Sensitivity of clinical isolates to cefotiam

	μg/ml	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	>200
<i>E. coli</i>	0×		4	4	8	4	1	1	1			2	2	1	2
	100×	5	7	11		2					3	2			
<i>Klebsiella</i>	0×	1	2	10	1	3	1						3		
	100×	2	3	10	3					1		1	1		
<i>Proteus</i>	0×		1					2		2				1	8
	100×		1	1	5		3	1					2		1
<i>Enterobacter</i>	0×									2			1		3
	100×				1		2	1		1	1				
<i>Serratia</i>	0×														3
	100×							1	1			1			

Fig. 2 Correlogram between cefotiam and cefazolin (100×)

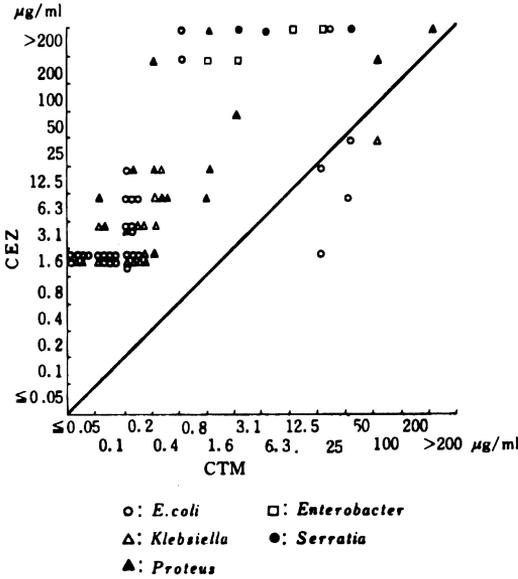


Fig. 3 Correlogram between cefotiam and cefazolin (0×)

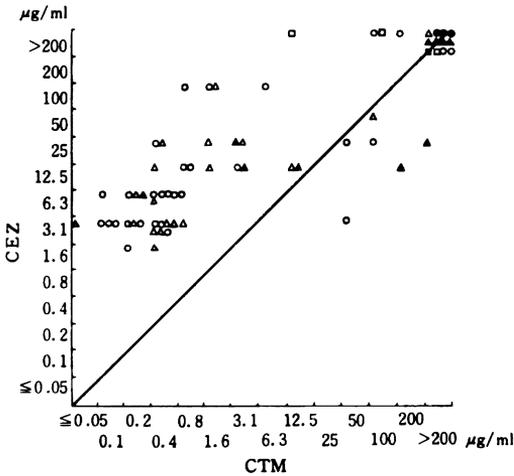


Fig. 4 Serum levels, biliary and urinary excretion of cefotiam in rats (40 mg/kg i.m.)

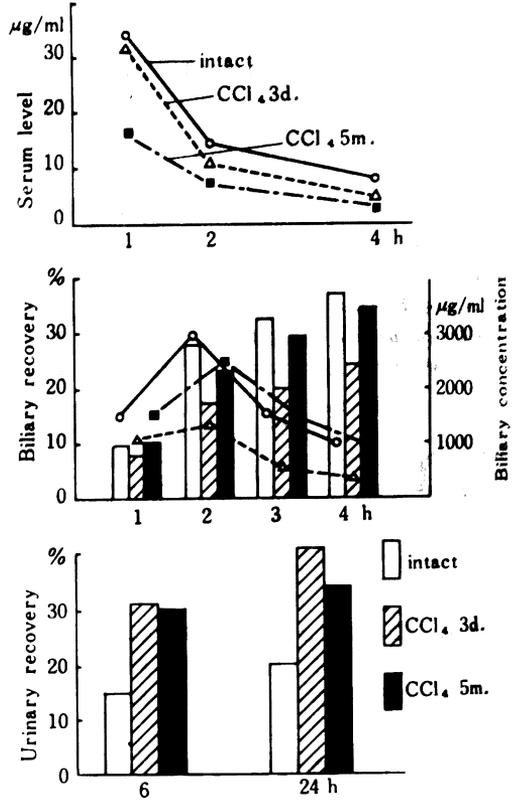
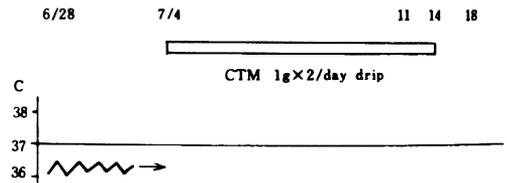


Fig. 5 M. I. 54 yr. m. Cholecystitis



Org. from <i>Klebsiella*</i>	(+)	(-)	(-)
Bile			
WBC	3500	4200	4500
ESR (1h.)	15	10	15
GOT	14		
GPT	11		
BUN	12.2		16.6
Urinalysis protein	-		-
Sugar	-		-
Sediment R	1/5		2/all
W	1/2		1/2

\*: MIC of CTM : 0× 0.8, 100× ≤0.2

い, paper disc 法により測定した。標準曲線は pH 7.0 磷酸緩衝液を用いて薬剤を希釈作製した。

〔成績〕

Fig. 4 に示すように血中濃度は肝硬変群でもっとも低く、次いで急性障害群が健常群よりやや低かった。胆汁中よりの累積回収率では急性障害群が他の 2 群に比して低下を示した。尿中排泄率では肝障害のある 2 群では健常群より高い値を示した。これらの成績は以前行った

Fig. 6 M. M. 40 yr. m. (Biliary tract infection  
Bacteremia  
Intrahepatic gallstone

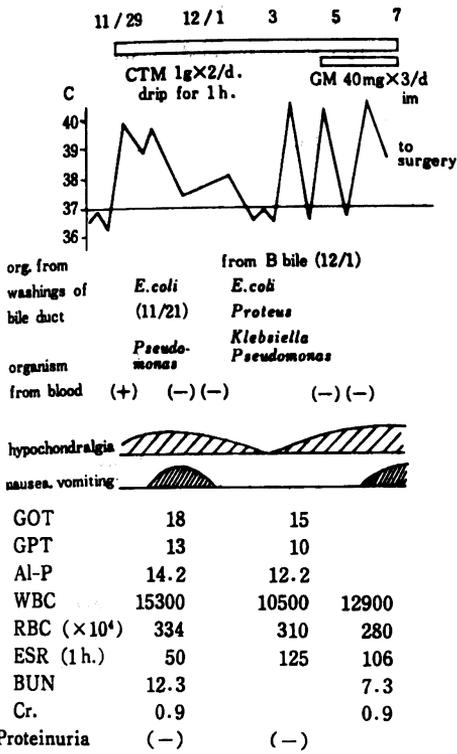


Fig. 7 K. W. 74 yr. f. Pneumonia, myeloma

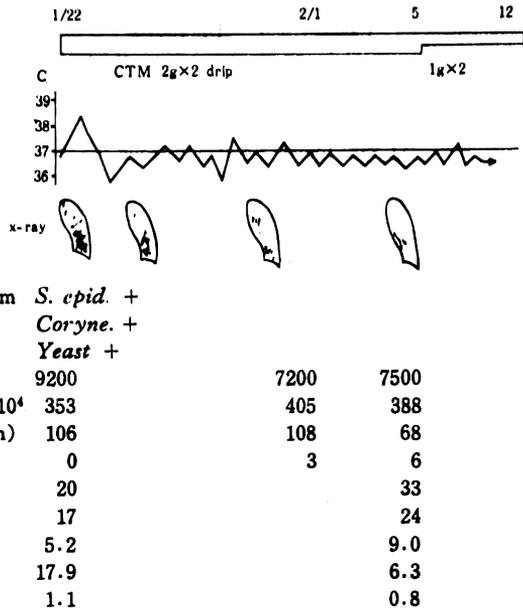


Fig. 8 M. O. 66 yr. m. PUO, hepatoma

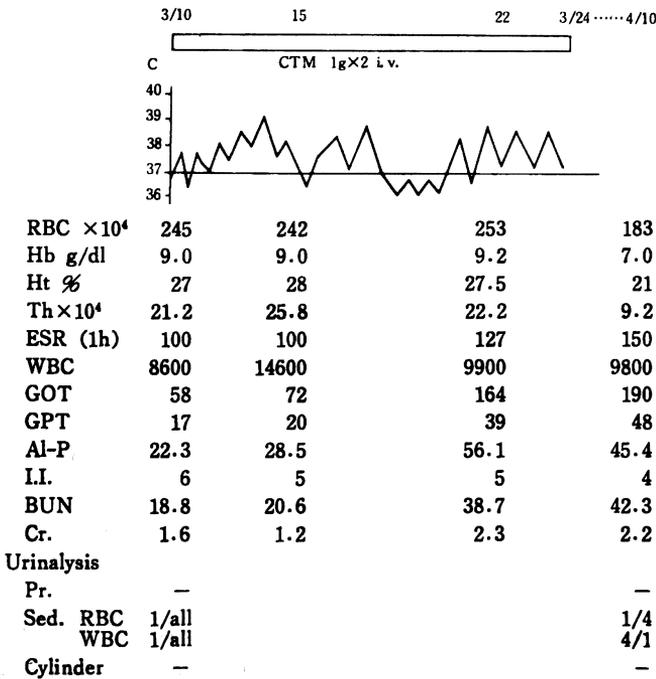


Table 2 Clinical results with cefotiam

Cases	Diagnosis	Organism isolated (MIC)	Daily doses and duration	Clinical effect	Side effect
M. I. 54y m	Cholecystitis	<i>Klebsiella</i> (##) (0×0.8, 100×≤0.2)	1g×2 drip 12 days	Good	None
M. O. 42y f	Subcutaneous abscess	<i>Nocardia</i> (0×125, 100×6.3) Gram (+) cocci (0×50, 100×12.5)	0.5g×3 i. m. 3 days	Poor	None
M. M. 40y m	Biliary tract infection Bacteremia Intrahepatic gallstone	<i>E. coli</i> (from bile)  <i>Pseudomonas</i> (from blood)	1g×2 drip 8 days	Poor	None
K. W. 74y f	Pneumonia Myeloma	no special pathogens	2g×2 drip 14 days 1g×2 drip 7 days	Good	None
M. O. 66y m	Hepatoma PUO		1g×2 i. v. 14 days	Poor	None

CEZ 投与時と類似の傾向と考えられた。

### 3. 臨床例

5例に使用した成績を述べる。

#### 1. M. I. 例, 54歳 男 (Fig. 5)

持続する右季肋部痛にて入院した。胆汁より *Klebsiella* を分離した胆嚢炎例である。昭和52年7月4日より本剤を1日1g 宛2回生理食塩液 300 ml とともに点滴静注し12日間施行した。投与中および投与後の胆汁よりは菌を証明せず、有効と判定した。本分離菌の MIC は原液接種0.8, 100倍希釈液接種 0.2 μg/ml 以下であった。

#### 2. M. O. 例, 42歳 女

悪性リンパ腫にて副腎皮質ホルモン投与中、右手関節部皮下に腫脹を生じ発熱を来したので52年7月5日より1日500 mg 宛3回本剤の筋注を開始したが、4日間投与継続後反応をみなかったため無効と判定し、他抗生剤に切替えた。腫脹部は膿瘍となり後日切開により *Nocardia* とグラム陽性球菌を検出した。本剤の適応外症例とした方がよいのかもしれない。

#### 3. M. M. 例, 40歳 男 (Fig. 6)

昭和49年胆石のため胆嚢切除術をうけた。52年11月中旬発熱のため入院、一旦下熱したが再び発熱した。このとき血液培養では緑膿菌を検出したが、この報告は後日に知ったものであり、胆汁より *E. coli* をみとめていたので、CTM を1日1g 宛2回生理食塩液 300 ml に溶解して点滴静注した。使用中の12月1日の胆汁からは *E.*

*coli* をはじめ数種類の菌をみとめ、かつ再び高熱を発するようになったので無効と判定し、GMを追加した。しかしなお好転せず証明された遺残胆石剔除のため外科に転科した。

#### 4. K. W. 例, 74歳 女 (Fig. 7)

骨髄腫で副腎皮質ホルモン療法中の患者であるが、53年1月22日発熱・喘鳴起り、X線撮影にて肺炎をみとめた。1月23日より本剤1日2g 宛2回生理食塩液300 ml に溶解して点滴静注したところ、速やかに下熱し、X線上の陰影も次第に消退したので2月6日からは1回量を1gとし、12日に中止した。有効と判定した。喀痰中よりは常在菌のみをみとめた。

#### 5. M. O. 例, 66歳 男 (Fig. 8)

肝癌で入院中の患者であるが、ABPC, CEZ などを用いても不明の発熱が続くので、53年3月10日より本剤1日1g 宛2回を生理食塩液 20 ml に溶解して静注し、14日間継続したが発熱不変であり臨床症状も改善せず無効と判定した。なお各種検査値に増悪がみとめられるが、全身症状の悪化に由来するものと考えた。

全5例においてとくに副作用をみとめず、また実施した臨床検査において血液像、肝機能、腎機能に異常を認めなかった。

Table 2 に全症例の一覧表を示す。

### 考 察

CTM は国産の新セファロsporin 剤でグラム陰性桿菌に対する抗菌力がすぐれ、とくに *Escherichia*

*coli*, *Klebsiella* などの遭遇することの多い菌種に対する抗菌力は現在市販製剤中もっともすぐれている CEZ を明らかに越えていることが知られた。しかも CEZ の全く抗菌力を示さない *Enterobacter* とかインドール陽性 *Proteus* に対してもかなりの抗菌力を示すことは充分注目される。*Serratia* も接種菌量を減らして検査するとかなりよい感受性を示す。かく一部の菌種に対して、また比較的感受性の鈍い菌株において感受性検査時に接種菌量の影響をややうけやすいことが知られ、本物質が幾分  $\beta$ -lactamase に対する抵抗性の弱いことと関係づけられている。しかし実験感染治療成績では CEZ を上廻るすぐれた効果が報告され、抗菌力の良さを正しく反映しているものといえよう。

吸収・排泄について特別の問題点はないようであるが半減期は CET にむしろ近い。臨床例における投与回数私どもの例でも 5 例中 4 例は 1 日 2 回宛であり、集計上も圧倒的に 2 回投与例が多かった。臨床成績は他剤に遜色ない程度に良好であったから特別の問題はないかもしれないが、生体防御能の低下した患者の重症例などでは起炎菌の MIC 値如何によっては 2 回よりは 3 回投与

が選択されるべき場合がありうると考えられる。

何れにせよ有用なセファロスポリン剤としての価値は充分あると考えられる。

## 結 論

新しいセファロスポリン系抗生物質 Cefotiam (SCE-963) について検討を行い、次の成績をえた。

1. 臨床材料分離グラム陰性桿菌の感受性は種々の菌種において対照とした CEZ よりすぐれていた。
2. 肝障害ラットにおいては対照健常群より血中濃度がやや低く、尿中排泄率が高かった。一方胆汁排泄では急性障害群において低下を示した。
3. 臨床的には各種感染症 5 例に使用した。有効 2 例、無効 3 例の成績であった。副作用はみとめられなかった。

## 文 献

- 1) Abstracts of 17th Interscience conference of antimicrobial agents and chemotherapy, No. 44~47, New York, U.S.A. 1977

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM (SCE-963)

KEIMEI MASHIMO, OTOHIKO KUNII, KAZUFUTO FUKAYA  
TAKASHI KOMATSU and KOICHIRO IWATA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science  
University of Tokyo

Basic and clinical investigations on cefotiam (SCE-963), a new cephalosporin antibiotic were performed and the following results were obtained.

1. The sensitivity of a variety of gram-negative bacilli isolates from clinical specimens against cefotiam exceeded in comparison with that of cefazolin.
2. In the groups of rats injured liver acutely or chronically with  $\text{CCl}_4$ , serum level was somewhat lower than the healthy control, showing higher urinary excretion than that. Biliary excretion of the group acutely injured decreased comparing with chronically injured and control groups.
3. Cefotiam was administered to five patients with a variety of infectious diseases. Two patients showed good responses and the others failed to respond. No side effect was noticed.