

## Cefotiam (SCE-963) に関する基礎的, 臨床的研究

清水喜八郎・熊田徹平

東京女子医科大学第二病院内科

奥住捷子

東京大学医学部中央検査部

Cefotiam (CTM, SCE-963) は新 cephalosporin 系薬剤であり, 構造上 7 位側鎖に新しい aminothiazole 環をもつもので, 従来の cephalosporin 剤に比して, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* に対してすぐれた抗菌活性をしめすことが 1 つの特徴である。体内分布については, とくに胆汁内への本剤の移行がすぐれており, 胆道感染症への応用も注目されている<sup>1)</sup>。

以下, 本剤についておこなった基礎的, 臨床的研究の成績を報告する。

## 抗 菌 力

## 1. 測定方法

臨床分離の *E. coli* 46 株, *Klebsiella* 48 株について CTM の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従い平板希釈法により測定をおこなった。同時に Cefazolin (CEZ), Cefmetazole (CMZ) の MIC をあ

わせ測定し, 本剤の MIC と比較した。前培養液 (10<sup>9</sup>/ml) とその 100 倍希釈液 (10<sup>7</sup>/ml) の MIC を併せ測定した。

## 2. 測定成績

CTM の *E. coli* に対する抗菌力は, Table 1 にしめすごとく前培養液のまま接種した場合の MIC は 6.3~1.6  $\mu$ g/ml に分布していた。その成績は CMZ と略同じ値をしめし CEZ との比較では CEZ の方に 12.5  $\mu$ g/ml 以上の MIC をしめす株が多く認められた。

前培養液の 100 倍希釈液を接種した場合の MIC は原液接種に比して, きわめてすぐれており, 殆どの株は 1.6  $\mu$ g/ml 以下の MIC を示した。これに比して CMZ, CEZ の場合はその MIC 値は原液接種時と比べてあまり差が認められず, CMZ では 3.2~0.8  $\mu$ g/ml, CEZ では 6.3~0.8  $\mu$ g/ml の MIC を示すものがほとんどであった。

Table 1 Susceptibility of *E. coli*

Antibiotic		MIC ( $\mu$ g/ml)													Total
		>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4	0.2	0.1	0.05	
CTM	0 $\times$ (%)	1 2.2	1 2.2		1 2.2	1 2.2	26 56.5	5 10.9	11 23.9						46
	100 $\times$ (%)						1 2.2		2 4.3	1 2.2	4 8.7	36 78.3	1 2.2	1 2.2	46
CMZ	0 $\times$ (%)		1 2.2			1 2.2	7 15.2	28 60.9	9 19.6						46
	100 $\times$ (%)			1 2.2				4 8.7	24 52.2	17 37.0					46
CEZ	0 $\times$ (%)	1 2.2	1 2.2	6 13.0	2 4.3	4 8.7	10 21.7	9 19.6	11 23.9	2 4.3					46
	100 $\times$ (%)		2 4.3				7 15.2	16 34.8	19 41.3	2 4.3					46

Table 2 Susceptibility of *Klebsiella*

Antibiotic		MIC( $\mu\text{g/ml}$ )													
		>100	100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4	0.2	0.1	0.05	Total
CTM	0 $\times$ (%)				1	11	21	15							48
					2.1	22.9	43.8	31.3							
	100 $\times$ (%)							1			18	29			48
								2.1			37.5	60.4			
CMZ	0 $\times$ (%)				2	3	13	21	9						48
					4.2	6.3	27.1	43.8	18.8						
	100 $\times$ (%)					1		3	24	20					48
						2.1		6.3	50.0	41.7					
CEZ	0 $\times$ (%)	5	4	11	8	6	10	4							48
		10.4	8.3	22.9	16.7	12.5	20.8	8.3							
	100 $\times$ (%)					4	5	15	24						48
						8.3	10.4	31.3	50.0						

CTM の *Klebsiella* に対する MIC は Table 2 に示すごとくであった。

前培養液そのまま接種した場合は、CTM の *Klebsiella* に対する抗菌力は MIC で 12.5~3.2  $\mu\text{g/ml}$  に分布するものが殆どであった。その成績は CMZ と略同じ値をしめた。CEZ との比較では、*E. coli* の場合と同様 CEZ で MIC 25  $\mu\text{g/ml}$  以上をしめす株が約 30 株認められ、CTM の抗菌力がすぐれていた。

前培養液の 100 倍希釈液を接種した場合は、CTM の MIC はきわめてよくなり 1 株を除いて 0.4~0.2  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。これに比して CMZ では 3.2~0.8  $\mu\text{g/ml}$ 、CEZ では 12.5~1.6  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。

以上 *E. coli*、*Klebsiella* に対する CTM の抗菌力はよい成績を示し、接種菌量の少ない場合にとくにすぐれた成績を示した。

## 吸 収, 排 泄

### 1. CTM 体液濃度測定法

試験菌 *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を用いた薄層カップ法を用いた。

上記試験菌を HI ブイオン (pH 7.0) にて、37°C で 18 時間培養後、HI 寒天 (栄研) に 1% に加えその 10 ml をペトリ皿に注ぎ薄層を作成しカップ法により測定した。

CTM の標準液は血中濃度測定のために、Consera を用い 100  $\mu\text{g/ml}$  から倍々希釈で 0.2  $\mu\text{g/ml}$  までの濃度

を調製し、尿中濃度測定のためには 1/15 M pH 7.0 リン酸緩衝液を用い同様の濃度段階を調製し、標準曲線を作成した。

検体をカップ内に添加し氷室に 2 時間放置後 37°C で 18 時間培養後判定した。血清はそのまま、尿は 20 倍、50 倍、100 倍希釈の検体を用いた。

CEZ の体液濃度は試験菌 *Bacillus subtilis* PCI-219 を用いた薄層カップ法により測定した。

### 2. 被検対象および実験方法

健康成人 3 例 (年齢 F : 30 歳, M : 30 歳, T : 36 歳, 体重 F : 70 kg, M : 65 kg, T : 60 kg) に cross-over にて CTM 1 g, CEZ 2 g, CEZ 1 g, を 250 ml の生理食塩液に溶解し、各 1 週間の間隔で 1 時間かけて静脈内に点滴投与をおこない、血中濃度は、点滴終了時、終了後 15 分、30 分、1 時間、3 時間、5 時間、7 時間値について、尿中濃度は点滴開始後 1 時間、4 時間、6 時間、症例によっては 3 時間、5 時間、7 時間までの尿を蓄尿し、各々の検体について測定した。尿中回収率は、測定時間毎に尿量をあわせ測り、前記尿中濃度から各々の尿中排泄量を算出し、投与量に対する回収率を計算した。

### 3. 実験成績

血中濃度の成績は Table 3, Fig. 1 に示すごとくであり、1 g 点滴終了直後では、3 例平均約 60  $\mu\text{g/ml}$ 、15 分で約 25  $\mu\text{g/ml}$  と漸減し、5 時間後で 0.8  $\mu\text{g/ml}$  を示した。これに比して CEZ 1 g 点滴投与後の血中濃度は

Table 3 Serum levels of CTM and CEZ

Dose	Subject	Time after the end of infusion						
		0	15 min	30 min	1 hr	3 hr	5 hr	7 hr
CTM 1g	F	47.5	24.4	13.8	7.8	1.9	0.7	
	M	61.6	19.5	13.8	7.5	2.0	0.9	
	T	70.6	29.4	19.5	11.1	2.7	0.9	
	Mean	59.9	24.4	15.7	8.8	2.2	0.8	
	S.E.	6.7	2.9	1.9	1.2	0.1	0.1	
CEZ 1g	F	79.7	63.5	55.9	38.7	14.0	5.6	2.5
	M	81.7	58.8	51.8	37.8	13.4	7.1	3.3
	T	97.8	74.4	58.8	45.8	13.4	6.4	3.0
	Mean	86.4	65.6	55.5	40.8	13.6	6.4	2.9
	S.E.	5.7	4.6	2.0	2.5	0.2	0.4	0.2
CEZ 2g	F	165.2	143.3	115.5	79.2	27.8	10.0	4.9
	M	157.9	148.2	108.4	78.4	30.1	12.5	6.7
	T	151.6	118.6	96.7	67.5	27.1	10.4	4.9
	Mean	158.1	136.7	106.9	75.0	28.3	11.0	5.5
	S.E.	3.9	9.1	5.5	3.8	0.9	0.8	0.6

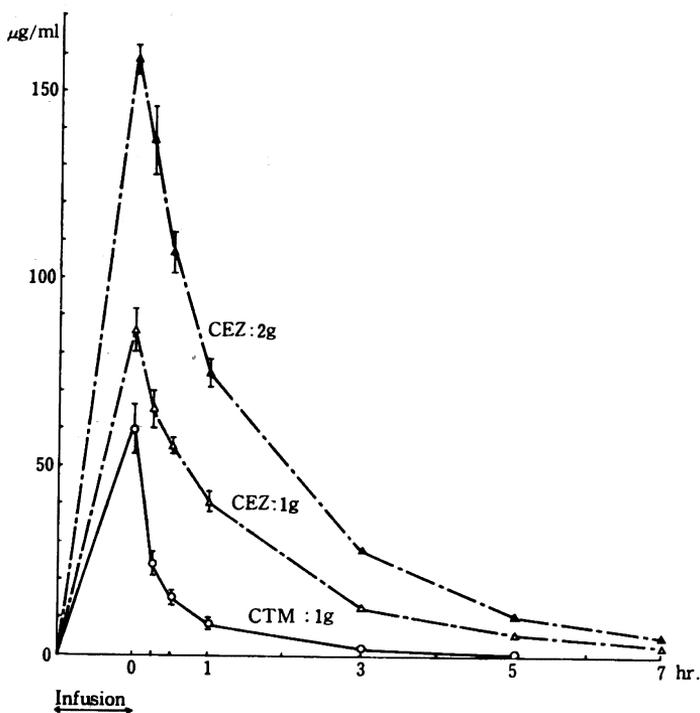
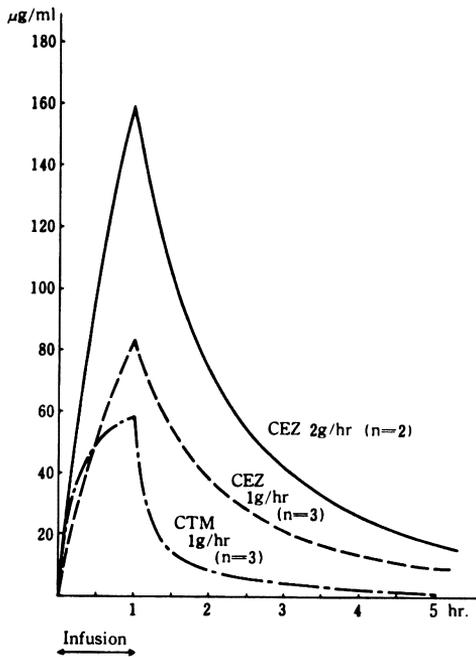
Fig. 1 Serum levels of CTM and CEZ after i.v.d. infusion (mean  $\pm$  SE, n=3)

Table 4 Pharmacokinetic parameters

Dose	$\alpha$ hr <sup>-1</sup>	$\beta$ hr <sup>-1</sup>	$t_{1/2\beta}$ hr	$K_{e1}$ hr <sup>-1</sup>	$V_1$ l	$V_{d\beta}$ l	$Cl_s$ ml/m	$AUC_{0-\infty}^{\infty}$ $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$
CTM 1g	5.00	0.609	1.14	3.11	4.19	21.4	217	76.7
CEZ 1g	5.0	0.485	1.43	0.95	5.46	10.7	86.3	193
CEZ 2g	5.0	0.502	1.38	0.84	6.47	10.9	91.0	366

$Cl_s$ : Serum clearance

Fig. 2 Simulation curve of serum levels



点滴終了直後で86.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 15分後で65.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 30分後で55.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と漸減し, 5時間後で6.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 7時間で2.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。CEZ 2 g 投与の場合は CEZ 1 g 投与との間に dose response がみられ, Table 2 に示すごとくさらに高値がえられた。

血清中濃度データを two-compartment open model<sup>1)</sup> を使用し, コンピュータ解析した parameter を Table 4 に, また simulation curve を Fig. 2 に示す。CTM は血中半減期が CEZ より短い, 分布容積 ( $V_d$ ) は CEZ より大きい値を示した。

尿中排泄の成績は Table 5, Fig. 3 に示すごとくであった。すなわち, 点滴開始後 6 時間までの回収率は CTM 1 g 投与の場合は, 3 例平均で 66.9% であった。CEZ 1 g 投与の場合は 3 例平均で 7 時間まで 97.4% であった。CEZ 2 g 投与の場合は 7 時間まで 2 例平均で, 92.7% であり, 他の 1 例は 6 時間まで 80.4% であった。

### 臨床成績

Table 6 に示すごとく呼吸器感染症 4 例, 尿路感染症 4 例, 胆道感染症 2 例の計 10 例に CTM を使用した。

用法は 1 回 0.5 g または 1 g 1 日 2 回点滴にて 1 時間 ~ 1 時間半かけて投与した。投与期間は 6 日から 36

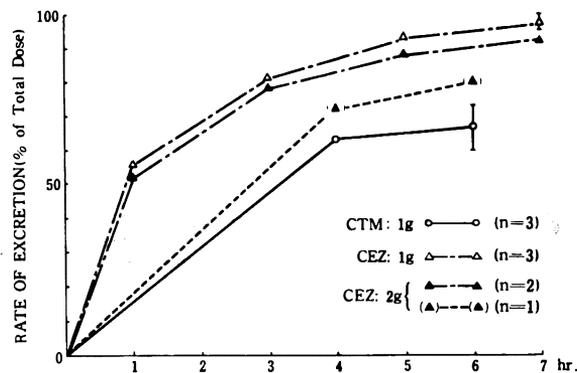
Fig. 3 Urinary excretion of CTM and CEZ after i.v.d. infusion (mean  $\pm$  S.E.)

Table 5 Urinary excretion of CTM and CEZ

Dose	Subject	Time after the start of infusion													
		0 ~ 4 hr			4 ~ 6 hr			Total							
		Conc. μg/ml	Volume ml	%	Conc. μg/ml	Volume ml	%	%							
1 g	F	1554.1	330	51.3	78.3	280	2.2	53.5							
	M	2574.7	280	72.1	145.4	200	2.9	75.0							
	T	1349.7	500	67.5	270.1	180	4.9	72.4							
	Mean	1826.2		63.6	164.6		3.3	66.9							
CEZ	1 g	0 ~ 1 hr			1 ~ 3 hr			3 ~ 5 hr			5 ~ 7 hr		Total %		
		Conc.	Volume	%	Conc.	Volume	%	Conc.	Volume	%	Conc.	Volume		%	
		F	2831.3	190	53.8	2356.1	100	23.6	1165.6	100	11.7	406.8	100	4.1	93.1
	M	3806.2	150	57.1	2589.1	100	25.9	1283.2	90	11.6	604.1	80	4.8	99.4	
T	1438.3	400	57.5	1573.8	170	26.8	494.2	230	11.4	244.4	160	3.9	99.6		
Mean	2691.9		56.1	2173.0		25.4	981.0		11.5	418.4		4.3	97.4		
CEZ	2 g	F	6003.0	180	54.0	6256.4	90	28.2	1488.9	140	10.4	598.6	140	4.2	96.8
		T	3060.2	330	50.5	3307.1	150	24.8	1292.4	140	9.1	603.2	140	4.2	88.6
		Mean	4531.6		52.3	4781.8		26.5	1390.7		9.7	600.9		4.2	92.7
	M	0 ~ 4 hr			4 ~ 6 hr			Total							
Conc.	Volume	%	Conc.	Volume	%	%									
M	5193.7	280	72.7	856.0	180	7.7	80.4								

Table 6 Clinical results with CTM treatment

No.	Name	Sex	Age	Disease	Bacter.	Dose/day	Days	Bact. effect	Clin. effect	Side effect
1	S.S.	f	66	Bronchopneumonia	—	0.5×2	10		(+)	(-)
2	T.T.	m	51	Bronchitis	—	0.5×2	10		(+)	(-)
3	F.T.	f	60	Cystitis	<i>E. coli</i>	0.5×2	10	(#)→(-)	(+)	(-)
4	K.U.	f	34	Cystitis	<i>Klebsiella</i>	0.5×2	6	(#)→(-)	(+)	(-)
5	K.U.	f	34	Cystitis	<i>Klebsiella</i>	1.0×2	13	(#)→(-)	(+)	(-)
6	K.M.	f	68	Pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.0×2	11	(#)→(-)	(+)	(-)
7	M.S.	m	34	Pulmonary abscess	<i>Klebsiella</i>	0.5×2 1.0×2	16 20	(#)→(-)	(+)	(-)
8	F.N.	f	62	Pulmonary abscess	—	1.0×2	24		(+)	(-)
9	M.K.	m	52	Cholecystitis	<i>Klebsiella</i>	1.0×2	6 13	(#)→(+) (+)→(+)	(+)	(-)
10	M.S.	f	71	Cholecystitis	<i>Klebsiella</i>	1.0×2	10	(#)→(#)	(-)	(-)

日、総投与量は 6 g から 56 g であった。

呼吸器感染症 4 例のうち 3 例は原因菌は不明であり、肺化膿症の 1 例ではその原因菌は *Klebsiella* が推定された。尿路感染症の 4 例では、2 例が *E. coli*、2 例が *Klebsiella* でいずれも尿中より  $10^5$ /ml 以上が検出された。胆道感染症の 2 例は、いずれも胆汁中より、*Klebsiella* が

検出され、原因菌と推定された。

臨床効果は呼吸器感染症については、胸部 X 線像の改善、臨床症状の改善、臨床検査所見、とくに末梢白血球数、血沈、CRP、および原因菌の推移を観察し、著効(++)、有効(+), やや有効(±), 無効(-) の四段階に判定した。胆道感染症については、上述のうち胸部 X 線像を

Table 7 Laboratory tests before and after CTM treatment

	RBC ( $\times 10^4$ )		Hb (g/dl)		WBC		GOT		GPT		Al-P		BUN		Creatinine	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	496	444	9.8	10.5	6000	5000	32	36	19	23	8.9	6.8	12	14	0.8	0.7
2	426	421	13.7	11.7	4700	6600	26	21	15	16	7.2	6.2	11	9	1.0	1.1
3	387	387	12.2	—	3200	3400	25	30	15	20	7.2	11.0	21	20	0.7	0.9
4	435	—	12.3	12.2	16500	4400	35	22	21	17	4.8	6.9	41	22	3.5	1.2
5	473	432	13.2	12.7	5200	4600	25	18	14	15	4.1	3.5	17	15	0.9	0.9
6	406	421	12.1	12.2	9400	6500	41	23	26	—	6.3	8.7	19	15	1.2	1.0
7	381	368	10.8	10.7	7000	6600	51	38	40	27	8.3	10.7	28	15	0.7	0.7
8	405	423	11.8	12.6	18500	5900	35	20	23	19	15.9	10.7	10	9	0.9	0.9
9	433	480	15.2	14.4	5600	6900	41	26	32	25	21.3	10.8	12	16	0.9	1.1
10	406	377	12.6	11.6	7900	6500	81	43	84	24	55.8	34.8	13	10	0.7	0.7

B : before, A : after

除いた各項目について観察し、とくに十二指腸液所見の改善度を重視した。尿路感染症については、尿所見の改善度を重視した。

症例1の肺炎の例は0.5g 1日2回投与10日にて胸部X線像の改善、臨床所見の改善がみられて有効であり、症例2の慢性気管支炎の例は主として臨床症状、検査所見より有効と判定した例である。

症例7, 8の肺化膿症の2例は、1例は36日、1例は24日とかなり長期にわたって投与し、有効と判定した例である。

尿路感染症は4例中4例有効で *E. coli*, *Klebsiella* 感染のいずれにも有効であった。

胆道感染症は、2例中1例は有効で菌減少したが、他の1例は菌不変、臨床所見の改善を認めず無効と判定した症例であった。

副作用は10例について血液所見、肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P) および腎機能 (BUN, creatinine) についてしらべ、アレルギー症状の有無について観察したが、全例に副作用および異常臨床検査値を認めなかった (Table 7)。

## 考 察

CTM は、本邦の武田薬品の研究所において開発された新セファロスポリン剤であり、7位側鎖に新しい aminothiazole 環をもつ注目すべき抗生物質である。

第26回日本化学療法学会総会において、本剤に関する研究会の成績が報告され、全国研究機関の集計成績が示された。

本剤は、従来のセファロスポリン剤に比して *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* に対して *in vitro*, *in vivo*

においてすぐれた抗菌活性をしめし、また抗菌スペクトルの面においても *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, indole 陽性 *Proteus* などまで拡大されており、Ampicillin 耐性 *H. influenzae* に対しても有効であることが報告された<sup>1)</sup>。私達の成績でも、*E. coli*, *Klebsiella* に対してよい抗菌力をしめし、とくに接種菌量が少い場合に、とくにすぐれた抗菌力を示した。接種菌量をへらすことによって抗菌力がすぐれてくることの一因は  $\beta$ -lactamase の影響であることが知られているが、臨床成績に反映するのは、接種菌量の少い MIC であるとするならば、本剤の吸収、排泄との関係から本剤の臨床的有用性が期待されるものである。以上のことから本剤は従来のセファロスポリン剤に比しすぐれた抗菌力を持ち、さらに広いスペクトルをもつものであることが知られた。

本剤の吸収、排泄については、血中半減期は CEZ より短いのが CET より長くその中間に位置することが報告され、尿中排泄率は6時間まで60~70%と報告された。

この成績は、私達の CEZ との cross-over の成績と略一致するものであり CEZ に比し、血中半減期は短かった。

しかし、薬動学的に CTM は CEZ より分布容積が大きく組織移行性がすぐれていることが推察された。

尿中回収率も CEZ に比して少なかったが、このことは本剤の胆汁内への移行がよいためであることが推察された。

以上のごとき抗菌力と血中濃度の成績から、本剤が CEZ に比し臨床効果を発揮するための投与量の設定が必要となってくるが、細菌の MIC 値と血中濃度の推移から考えて1回500mg 1日2回あるいは1回1g

1日2回投与が考えられており、全国集計においても約78%位の症例は1日1~2g投与例であった。

私達の臨床成績も1日1g投与例4例、1日2g投与例6例の計10例であり、臨床的には9例に有効であった。

呼吸器感染症、尿路感染症には全例有効であったが単純性尿路感染症の症例を除いては、1日投与量2gの方が臨床的に有効性を認めた例が多かった。

このことは前述せる抗菌力と体液濃度の関係から推察しうるものである。

なお症例10の胆嚢炎に使用した例では、原因菌と推定された *Klebsiella* は減少せず、臨床的にも、細菌学的にも無効であったが、本剤は胆石が併存し、Al-Pの上昇もみられ、胆汁への本剤の移行がわかったことも推定された。

以上の10例に本剤を使用し、使用途中における副作用および薬剤使用前後における各種、臨床検査値に異常を認めず副作用は認められなかった。このことは全国集計においても他のセファロsporin剤に比し略同程度の頻度で副作用が報告されたが重篤なものは認めておらず安全性の高い薬剤と考えられるが、なお今後の検討が必要である。

### ま と め

Cefotiam (SCE-963) について検討をおこなった結果、

以下の成績がえられた。

#### 1. 抗 菌 力

Cefotiam の *E. coli*, *Klebsiella* に対する MIC はすぐれており、とくに接種菌量の少ない場合にとくによい MIC をしめした。

#### 2. 吸収, 排泄

Cefotiam の血中濃度、尿中排泄を3例の健康人に1gを点滴投与して測定した。なお cross-over で Cefazolin 1g, 2g を同様に点滴投与して測定した成績を比較すると Cefotiam は、Cefazolin に比して低い血中濃度をしめし、半減期は短かったが分布容積は大きかった。

尿中回収率は6時間までで約67%であった。

#### 3. 臨床成績

呼吸器感染症4例、尿路感染症4例、胆道感染症2例に使用し、胆道感染症の1例を除いて9例に有効であった。投与量としては、1回0.5~1g 2回が適当と思われた。全例副作用は認められなかった。

### 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) NIGHTINGALE, CHARLES, H.; D. S. GREENE & R. QUINTILIANI: Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. J. Pharm. Sciences 64: 1899~1927, 1975

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

KIHACHIRO SHIMIZU and TEPPEI KUMADA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

HAYAKO OKUZUMI

Central Clinical Laboratories, Tokyo University Hospital

Basic and clinical studies on cefotiam (SCE-963) were carried out and the following results were obtained.

1) *In vitro* antibacterial activities

Antibacterial activities of cefotiam against clinical isolates of *E. coli* and *Klebsiella* were potent and especially, with smaller inoculum, its activities were prominent.

## 2) Absorption and excretion

Three healthy adults were given 1 g of cefotiam by i.v. drip infusion over 1 hour. The same subjects were also given 1 g and 2 g of cefazolin and pharmacokinetic parameters were calculated. The serum level of cefotiam was lower than that of cefazolin and the half-life of cefotiam in serum was shorter. However, the volume of distribution of cefotiam was larger than that of cefazolin. The mean 6-hour urinary recovery of cefotiam was 67%.

## 3) Clinical responses

Four patients with respiratory tract infections, 4 patients with urinary tract infections and 2 patients with biliary tract infections were treated with cefotiam. Of them, 9 patients showed good responses to therapy. The optimum dosage of cefotiam was considered 1~2 g per day in 2 divided doses. No side effects were observed.