

Cefotiam (SCE-963) の臨床的検討

伊 藤 章・進 藤 邦 彦・福 島 孝 吉

横浜市立大学医学部第一内科学教室

神 永 陽一郎

横浜市立大学中央検査室細菌部

I. 緒 言

Cefotiam (CTM, SCE-963) は、本邦で創製された cephalosporin 系に属する新しい抗生物質で、化学構造上 7 位側鎖に aminothiazole 環を有し、3 位側鎖には tetrazole 環を有している。

本剤は、グラム陰性桿菌に対しては、既存の cephalosporin 系注射剤の数倍の抗菌力を有し、特に、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* に対して、すぐれた抗菌活性を示し、*Haemophilus influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, indole 陽性 *Proteus* にも抗菌スペクトルを有し、なかでも Ampicillin 耐性 *H. influenzae* に対しても有効である¹⁾。

本剤の吸収、排泄については、血中半減期は、Cephalothin と Cefazolin の中間に位置するといわれ、尿中、胆汁内への移行も良好である¹⁾。

これらの特長を有する本剤を、今回臨床的に用いる機会をえたので、それらの成績について報告する。

II. 研究方法

1) 試験管内抗菌力

臨床分離 *E. coli* 25 株、*Klebsiella* 25 株、*Enterobacter cloacae* 10 株について、本剤及び cefazolin (CEZ) に対する MIC(minimum inhibitory concentration)を、測定した。

接種菌量は 10^8 cells/ml とし、日本化学療法学会法²⁾に基づいて測定した。

2) 臨床的検討

当内科入院中の内科領域諸感染症患者に、本剤を投与

し、細菌学的効果、臨床効果、本剤投与前後の臨床検査値、副作用等について検討した。

細菌学的効果は、菌量、菌の消失の有無などにより減少、消失、菌交代、不変の 4 段階に判定し、臨床効果は、発熱、白血球数、CRP、臨床症状、胸部レントゲン所見などにより、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した。

III. 研究成績

1) 試験管内抗菌力 (Table 1, Fig. 1)

a) *E. coli*

CTM に対して MIC は $100 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株は 6 株であるのに対し、CEZ に対しては、 $3.1 \mu\text{g/ml}$ より高い MIC に分布しており $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株は 8 株と CTM にくらべやや多い。CEZ 耐性株は CTM にも耐性で、相関図でみても、幾分 CTM の方が CEZ より低い MIC を示した。

b) *Klebsiella*

CTM に対しては、 $50 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC で $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株は 5 株に対し、CEZ では $100 \mu\text{g/ml}$ から $3.1 \mu\text{g/ml}$ の間に分布しており、8 株の耐性株がみられている。相関図でみても CEZ より CTM の方が 1~3 段階低い MIC を示した。

c) *Enterobacter cloacae*

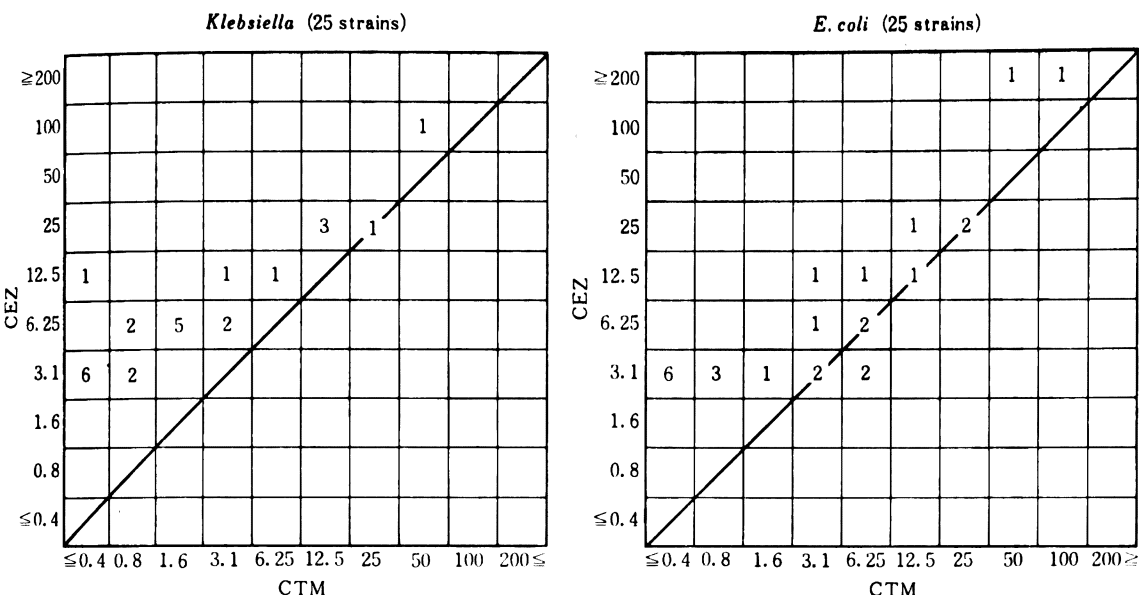
10 株のみであるが、CTM に対してはいずれも耐性株であった。

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to CTM

	MIC $\mu\text{g/ml}$										Total
	≤ 0.4	0.8	1.6	3.1	6.25	12.5	25	50	100	$200 \leq$	
<i>E. coli</i>	6	3	1	4	5	2	2	1	1		25
<i>Klebsiella</i>	7	4	5	3	1	3	1	1			25
<i>Enterobacter cloacae</i>							1	1		8	10

(10⁸ cells/ml)

Fig. 1 Correlation between CTM and CEZ against clinical isolated organisms



2) 臨床的検討 (Table 2, 3)

呼吸器感染症 5 例, 敗血症 3 例, 計 8 例に本剤を投与した。8 例中 5 例は, 何らかの基礎疾患を有しており, 3 例は, 基礎疾患のない感染症である。

呼吸器感染症の内訳は, 気管支拡張症 2 例, 感染性気管支喘息 1 例, 肺炎 2 例で, 前二者は, 基礎疾患がない症例である。投与法は, 2 例が筋注で, 他は, 静注又は点滴にて投与し, 1 回投与量は 500mg から 1000mg を 1 日 1~4 回に分けて投与した。1 日投与量は 500mg 1 例, 1000mg 2 例, 1500mg 1 例, 2000mg 4 例で, 投与期間は 3 日から 29 日間で平均 11 日間である。

検出菌としては, *P. aeruginosa* が 3 例で, *P. cepacia* が 1 例で, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* が各 1 例で, *Enterobacter* が 2 例で, 単独あるいは混合して検出されており, 細菌学的には, 消失 2 例, 菌交代 2 例, 不変 3 例, 不明 1 例であった。

臨床的には, 著効 1 例, 有効 1 例, やや有効 1 例, 無効 5 例であった。副作用としては特になかった。筋注例には注射時, 疼痛を訴えたケースもあったが, 継続投与可能であって副作用とは考え難い。又, 皮内反応陽性のため, 本剤投与できなかった例が 1 例みられたが, 今回の 8 例はいずれも皮内反応は陰性であった。

本剤投与前後における GOT, GPT, BUN, Creatinin, 白血球数, 赤血球数, 尿蛋白については Table 3 に示すが, 症例 5 で投与後に GOT, GPT, Al-P 上昇がみられているが, この症例は, 以前より異常値を示している AML (acute myelousche leukemia) 例であり, 本剤に

よる直接的影響であるとはいえないと考えられる。

その他では, いずれも正常値内変動であり, 特に本剤によると思われる異常値は認められなかった。

2, 3 症例を示す。

症例 3 K. S, 54 歳・男, 感染性気管支喘息

気管支喘息で感染を来し, 呼吸不全を来したため, 気管切開施行。切開部分分泌液より *P. cepacia* が検出されている。白血球増多, 好中球増多, CRP 2~3(+), 37°C 代の発熱もみられており, Ampicillin (ABPC), Dibekacin (DKB) 投与によるも効果ないため CTM 2.0g 1 日 2 回点滴投与を行ったところ, 著明な下熱傾向, 白血球数正常化, CRP 陰転, 分泌物中の菌消失がみられ著効と判定した。

切開部分分泌液中から検出された *P. cepacia* は, 原因菌とするには, CTM に対する感受性の点からも問題はあがあるが, 臨床的には, 感染症状の消失がはっきりしている症例である。

本剤投与前後における諸検査値には異常値はみられていない又, 特に副作用と思われる症状も認められなかった (Fig. 2)。

症例 8 M. K, 77 歳・女, 敗血症+尿路感染症

(基礎疾患・腎不全)

腎不全の経過中に敗血症を来した症例で, 発熱はみられていないが, 好中球増多があり, 留置カテーテルを行っておりため尿中からは, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* 等が, 検出されている。動脈血培養により, *Enterobacter aerogenes* が検出され, (MIC 6.25μg/ml) 尿沈渣でも白血球無数にあるため, 敗血症及び尿路感染症を考え本剤 1.5g を 1 日 3 回に分けて点滴静注した。老人のためか, 余り高い熱もでなかったが, 一時白血球数 11200, 好中球 93%, CRP 6+を

Table 2 Clinical results with CTM

Case	Age Sex	Diagnosis (underlying disease)	Dosage		Organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Intracutaneous reaction test	Remarks
1 S. K.	59 m	Bronchiectasie	mg 1000 × 1 × 6	g 6.0	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i> (I.M.)	not changed	—	—	—	Sputum not changed local pain at site of injection
2 K. T.	73 f	Bronchiectasie	500 × 1 × 10	5.0	?	unknown	±	—	—	Sputum diminished
3 K. S.	54 m	Asthma bronchiale	1000 × 2 × 7	14.0	<i>P. cepacia</i> → Nf	disappeared	++	—	—	CRP 3 + → — WBC 15500 → 9900 fever ↓
4 W. T.	57 f	Pneumonia (COLD)	500 × 2 × 15 1000 × 2 × 8	15.0 8.0	(-) → <i>Serratia</i> <i>P. aeruginosa</i>	replaced	—	—	—	WBC 8300 → 10500
5 H. K.	43 f	Pneumonia (AML, Hepatitis)	1000 × 2 × 29	58.0	<i>Ent.</i> → <i>Kleb.</i> <i>P. aerug.</i> <i>S. epid.</i>	not changed	—	—	—	fever not changed chest X-p shadow diminished
6 T. S.	17 f	Sepsis (Aplastic anemia)	500 × 2 × 3	3.0	(-) → <i>E. coli</i> <i>P. aerug.</i>	replaced	—	—	—	fever continued
7 H. U.	66 f	Sepsis (Aplastic anemia)	500 × 4 × 7	14.0	Blood (-) <i>P. aerug.</i> → <i>Pseud.</i> <i>Kleb.</i> → <i>Kleb.</i> <i>Serratia</i> <i>Serr.</i>	not changed	—	—	—	fever continued
8 M. K.	77 f	Sepsis + UTI (Renal failure)	500 × 3 × 5	7.5	<i>E.</i> → (-) <i>aerogenes</i>	disappeared	+	—	—	CRP 6 + → 2 +

Table 3 Laboratory findings before and after administration of CTM

Case	GOT		GPT		Al-P		BUN		Creatinin		WBC		RBC		Albuminuria	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	23	21	19	17	/	68	11	11	1.1	1.0	6900	5500	461	476	-	-
2	26	/	10	/	105	/	9	/	0.7	/	8300	/	370	/	-	/
3	42	23	24	31	76	68	18	12	0.8	0.7	15500	9900	455	473	-	-
4	40	26	16	25	108	97	12	14	0.5	0.6	8300	10500	402	442	+	-
5	42	232	30	164	130	430	12	9	0.8	0.4	6000	5400	305	381	-	-
6	53	58	98	167	121	116	13	12	/	/	3000	3400	175	214	-	-
7	104	45	358	129	106	102	18	19	1.3	1.2	1600	1600	267	196	21	26
8	12	14	6	7	108	104	164	165	3.4	3.2	5200	7700	201	289	+	+

A : after administration
B : before administration

示した以外は、はっきりした感染症状は認められなかったが、本剤投与により、血液中菌陰性化し、白血球数も7700と正常化し、CRP も2+となった。又、同時に存在した尿所見も改善し、尿中細菌も減少がみられた。

臨床的には、敗血症に対しては著効、尿路感染症に対しては有効であろう。

腎不全のため BUN、Creatinin は異常高値を示しているが本剤投与によっても、それらの値は、変動はみられなかった。

動脈血検出菌 *Enterobacter aerogenes* の CTM に対する MIC は 6.25 µg/ml であったにもかかわらず、1回500mg 投与で菌消失し、臨床効果がみられたのも、基礎疾患としての

腎不全のため、本剤の排泄が遅れ、血中濃度がかなり高くなったためであろう (Fig. 3)。

IV. 考 按

CTM は、cephalosporin 系に属する新しい抗生物質で、従来の cephalosporin 剤に比し、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* に対してすぐれた抗菌活性を示し、又、*H. influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, Indole 陽性 *Proteus* にも抗菌力を有するといわれている¹⁾。

われわれは、これらの菌のうち *E. coli*, *Klebsiella*,

Fig. 2 Case 3 K.S. 54y.o. M. Asthma bronchiale. (Infectious)

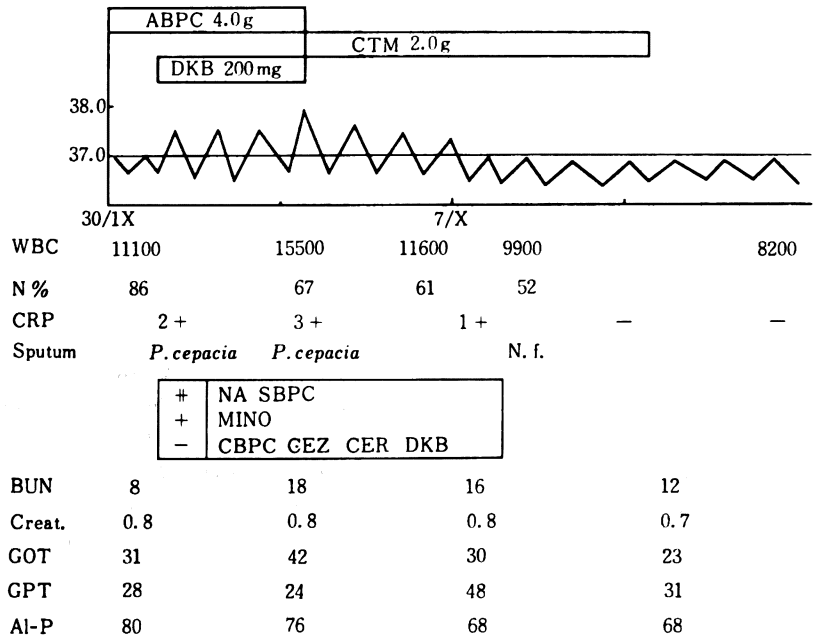
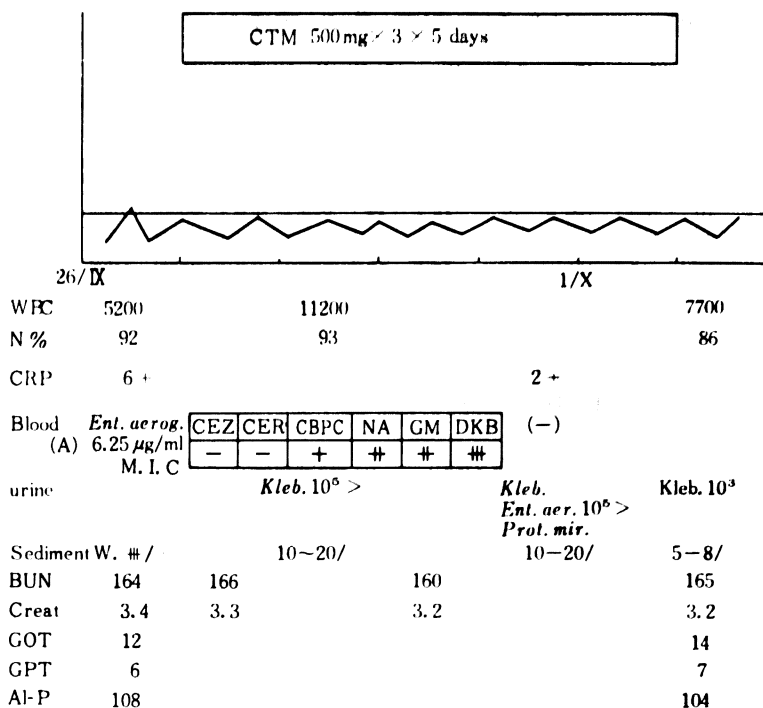


Fig. 3 Case 8 M.K. 77y.o. F Sepsis+UTI (renal failure)



Enterobacter の臨床分離株について MIC を測定して検討した。

確かに *E. coli*, *Klebsiella* に対しては、CEZ との比較ではあるが CTM の方が、1~2~3 段階 MIC が低く、*Enterobacter* では殆んど差はみられなかった。

接種菌量が 10⁸ cells/ml であったため、余り大きな差がでなかったものと思われるが、100 倍希釈で接種すれば、もっと差がでたものと考えられる。

臨床的には、新薬シンポジウム¹⁾の集計では、呼吸器感染症76.7%、尿路感染症83.5%、敗血症71.4%、全体で308例中78.6%で有効で、1日投与量は1~2g が最も多く用いられている。

われわれの検討症例では、重症例や、基礎疾患を有する症例が多いためか、有効率は低いが、呼吸器感染症で5例中1例、敗血症で3例中1例で有効であった。

有効例の少なかった原因としては、基礎疾患を有する症例であったこともあるが、検出菌が、不明1例を除き7例中6例までが、*Pseudomonas* がその他の菌と共に単独あるいは混合して検出されていることも、一因であろう。従って、*Ps udomonas* には、無効な本剤であるからもっと症例を選択すれば、より良好な治療成績がえられるものと思われる。

そのいい例が、症例8の *Enterobacter aerogenes* 敗

血症例で、本菌の MIC は 6.25 μ g/ml であるにもかかわらず、尿毒症例であったため排泄が遅れて血中濃度が高くなったためと考えられるが、1回500mg 1日3回の点滴で、菌消失し、臨床的にも著効を示している。

副作用としては、シンポジウム¹⁾の集計では全体の2.1% (840例中) に、臨床検査値異常例は GOT, GPT 上昇が、1.8%でみられているが、われわれの検討症例では1例で、GOT, GPT, Al-P の上昇がみられているが、原疾患によるものであり、本剤の直接的影響ではないと考えられる。

症例を選んで用いれば、抗菌力の点からも、又、比較的副作用の少ない抗生剤といえることから、今後、有用な抗生剤となり得るであろう。

V. 結 語

新しい cephalosporin 系抗生剤 Cefotiam (SCE-963) を臨床的に用い、次の結果がえられた。

1. *E. coli*, *Klebsiella* に対しては、CEZ より1~数段階すぐれた抗菌力を示した。
2. 臨床的には、8例中、著効1例、有効1例、やや有効1例であった。
3. 副作用としては、特になかった。
4. 臨床検査値では、本剤によると思われる異常値は認

められなかった。

5. 症例を十分選択して用いれば、今後有用な抗生剤となるであろう。

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) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法改訂について。
Chemotherapy 22 : 1126~1128, 1974

CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM (SCE-963) IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

AKIRA ITO, KUNIHICO SHINDO and KOKICHI FUKUSHIMA

First Department of Internal Medicine,
Yokohama City University, School of Medicine

YOICHIRO KAMINAGA

Central Laboratory, Yokohama City Hospital

Bacteriological and clinical studies on cefotiam (SCE-963), a new cephalosporin antibiotic, were carried out and the following results were obtained.

1. *In vitro* antibacterial activities of cefotiam were more potent than cefazolin against clinical isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae*.
2. Five patients with respiratory tract infections and 3 with sepsis were treated with cefotiam. One patient with infectious bronchial asthma and 1 with sepsis showed good clinical response. The other patients failed to respond to the therapy.
3. No side effects were observed and no abnormal findings were demonstrated with laboratory tests.