

## Cefotiam (SCE-963) に関する研究

副島林造・松島敏春・田野吉彦

溝口大輔・二木芳人・繁治健一

川崎医科大学呼吸器内科学教室

## I. はじめに

Cefotiam (CTM, SCE-963) は武田薬品中央研究所で開発された新しい cephalosporin 系抗生物質であり、7位側鎖に aminothiazole 環を、3位側鎖には tetrazole 環を有している。従来の cephalosporin 剤に比し *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* など特にグラム陰性桿菌類にすぐれた抗菌活性を示し、かつ *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* などにも有効であるといわれる<sup>1)</sup>。

この CTM についての各種患者分離細菌に対する試験管内抗菌力、*Klebsiella* 肺炎マウスに対する治療効果、点滴静注後

の血清中濃度推移と尿中排泄、さらに主として呼吸器感染症患者に使用した場合の臨床成績について報告する。

## II. 基礎的検討

## 1. 試験管内抗菌力

## i) 実験方法

使用菌株は *Staphylococcus aureus* 209 P 株、寺島株、*E. coli* NIHJ JC-2 株、CN 314 株および患者由来の *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*

Table 1. Distribution of susceptibilities of clinical isolates to CTM and related antibiotics

Organisms	Antibiotics	No. of strains tested	0.1	0.18	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200
<i>Staphylococcus aureus</i>	CTM	50		1	2	21	23	3						
	CEZ	50			23	25	2							
	CER	50	13	14	10	7	5	1						
	CMZ	50				4	42	2	2					
<i>Escherichia coli</i>	CTM	50	9	14	4	13	7	2	1					
	CEZ	50			1		12	14	13	8	1	1		
	CER	50	1				2	17	14	6	4	2	2	2
	CMZ	50			2	22	25		1					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTM	50		9	14	3	4	7	3	7	1			2
	CEZ	50						15	12	5	11	3	2	2
	CER	50						13	21	2	2	3	4	5
	CMZ	50				2	16	11	9	5	1	3	1	2
<i>Proteus mirabilis</i>	CTM	43			6	13	7	5	2	1	1			8
	CEZ	43							11	14	9			9
	CMZ	43					1	6	9	12	8	2	4	1
<i>Proteus vulgaris</i>	CTM	7								1				6
	CEZ	7							1					6
	CMZ	7					2		1	1	1	2		
<i>Serratia marcescens</i>	CTM	50					1				4	4	1	40
	CFX	50				1				1	17	13	13	5
	CMZ	50									22	10	8	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CTM	50												50

*Staphylococcus aureus* 209 P : 0.78 µg/ml  
 " Terajima : 0.39 µg/ml

*Escherichia coli* NIHJ JC-2 : 0.39 µg/ml  
 " CN-314 : 0.39 µg/ml

*pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* 各50株, *Proteus mirabilis* 43株, *Proteus vulgaris* 7株である。日本化学療法学会標準法に従い(接種菌量  $10^8$ /ml), Heart Infusion agar を用い平板希釈法により CTM に対する感受性を測定した。同時に Cefazolin (CEZ), Cephaloridine (CER) および Cefmetazole (CMZ) に対する感受性を測定し, CTM のそれと比較した。

さらに biophotometer を用いて, *E. coli* NIHJ JC-2株の増殖曲線に及ぼす CTM の効果を検討した。

ii) 実験成績

*Staphylococcus aureus* 209P 株, 寺島株, *E. coli* NIHJ JC-2 株, CN 314株の MIC は Table 1 の下段に示す如く, それぞれ 0.78, 0.39, 0.39, 0.39  $\mu\text{g/ml}$  であった。

患者分離各種細菌に対する CTM の抗菌力ならびに CEZ, CER, CMZ のそれと比較した成績は Table 1 に

示した。

*Staphylococcus aureus* 50株の MIC は 0.18~3.13  $\mu\text{g/ml}$  にあり, CER, CEZ よりやや劣るが, CMZ より僅かに優れていた。*E. coli* 50株はすべて 0.1~6.25  $\mu\text{g/ml}$  で発育阻止が認められ, *Klebsiella pneumoniae* 50株中48株が 0.18~25  $\mu\text{g/ml}$  で発育阻止されており, CEZ, CER あるいは CMZ よりすぐれていた。*E. coli* と *Klebsiella pneumoniae* に対する CTM と CEZ との感受性相関を Fig. 1 に, CTM と CMZ との感受性相関を Fig. 2 に示したが, 特に Fig. 1 に示す如く, CEZ との比較で極めてすぐれた抗菌力が認められた。*Proteus mirabilis* に対して43株中も, 35株が 0.39~25  $\mu\text{g/ml}$  で発育阻止が認められ CEZ, CMZ よりすぐれていた。

しかし *Proteus vulgaris* では7株中6株, *Serratia marcescens* では50株中40株が, 200  $\mu\text{g/ml}$  以下では発育阻止されず, CEZ とほぼ同等であり, CMZ ある

Fig. 1 Sensitivity correlogram between CTM and CEZ

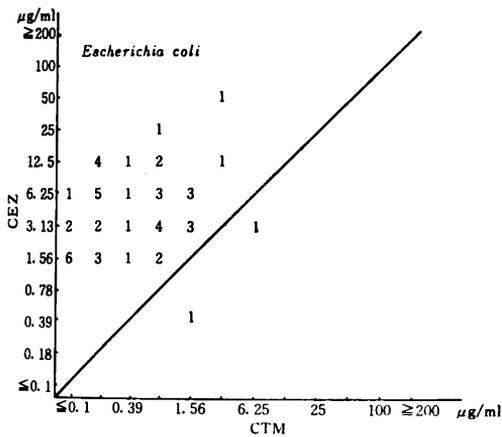
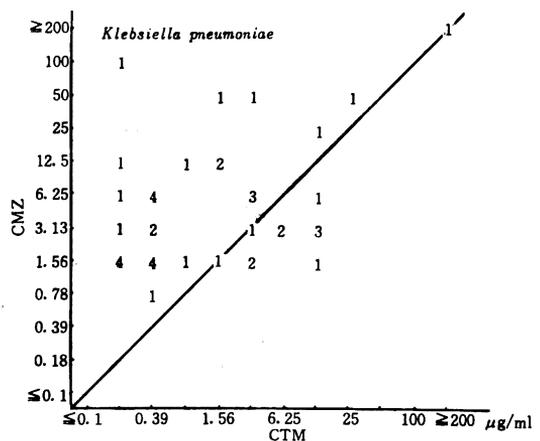
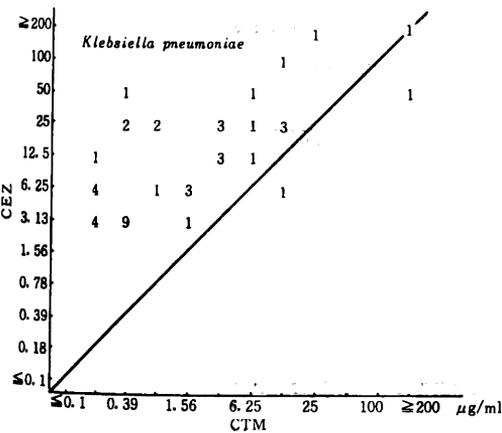
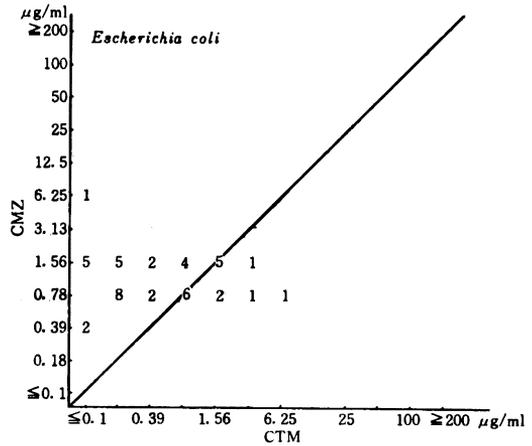


Fig. 2 Sensitivity correlogram between CTM and CMZ



いは Cefoxitin(CFX) より劣る成績であった。*Pseudomonas aeruginosa* 50株はすべて 200  $\mu\text{g/ml}$  以下では発育阻止されなかった。

Fig. 3 は *E. coli* NIHJ JC-2株のCTM, CEZによる増殖抑制効果を biophotometer により経時的にみたものであるが, CTM 0.39  $\mu\text{g/ml}$  (1MIC) では14時間まで増殖抑制が認められ, CEZ 3.13  $\mu\text{g/ml}$  (1MIC) とほぼ同程度の効果であった。

2. *Klebsiella* 肺炎マウスに対する治療実験

i) 実験方法

ICR,  $\delta$  マウス (体重 23~25g) 64匹を用い, 半数は 1% formalin をエーテル麻酔下に経鼻吸引させて気道障害を惹起せしめ, 5日後に nebulizer を用いて, *Klebsiella* B54株 ( $1 \times 10^7/\text{ml}$ ) を噴霧感染した。健康マウス群, formalin 前処置マウス群ともに4群にわけ, それぞれ生理食塩水1日3回 (未治療対照群), CTM

Fig. 3 Effect of CTM and CEZ on the growth curve of *E. coli* NIHJ JC-2

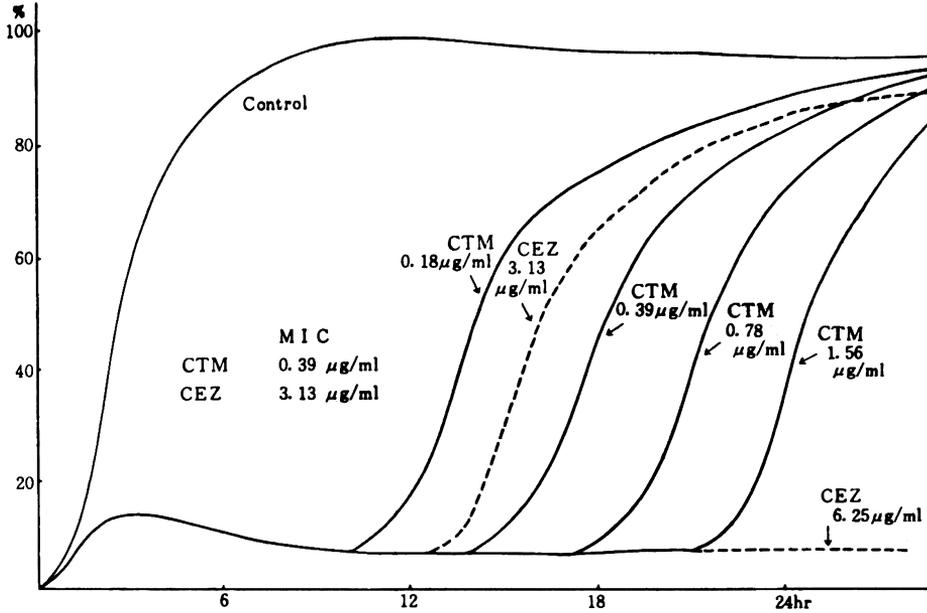
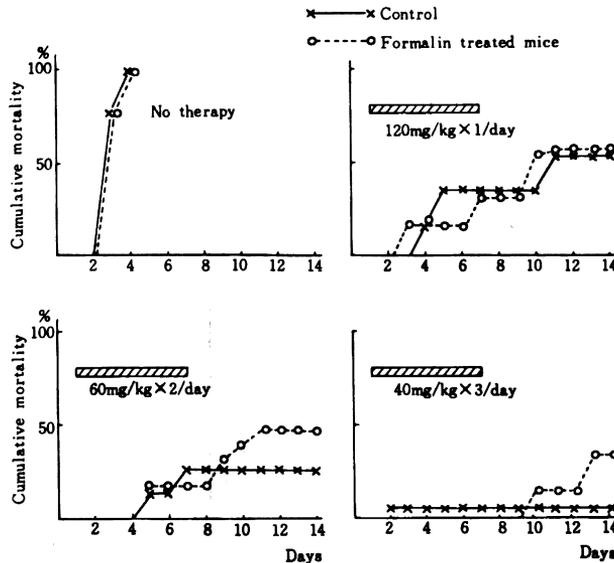


Fig. 4 Cumulative percentage mortality of mice challenged with *Klebsiella* and treated with CTM



120 mg/kg 1日1回, 60 mg/kg 1日2回, 40 mg/kg 1日3回皮下投与した。各群8匹宛とし, 治療は感染18時間後より開始し, 7日間継続, 以後治療を中止して14日まで経過を観察した。

#### ii) 実験成績

実験成績は Fig. 4 に示した。未治療群は左上段に示す如く, 4日までにすべて死亡しており, 剖検により広範な膿瘍形成が認められたが, その程度は formalin 前処置群で著明であった。120mg/kg 1日1回投与群の死亡率は7日後38%, 14日後50%であった。60 mg/kg 1日2回投与群では, 健常マウスの場合治療中止後再燃死亡するものはみられず, 14日後の死亡率は25%であったが, formalin 前処置群では治療中止後再燃死亡するものがあり, 14日後の死亡率は50%であった。40 mg/kg 1日3回投与群では, 健常マウスはすべて生存しており, formalin 前処置群で治療中止後死亡するものがあり, 14日後の死亡率は25%であった。

### 3. 血清中濃度ならびに尿中排泄

#### i) 実験方法

肝・腎機能に異常の認められない呼吸器疾患患者4例を対象として, CTM 1.0g をキシリット 300 ml に溶解

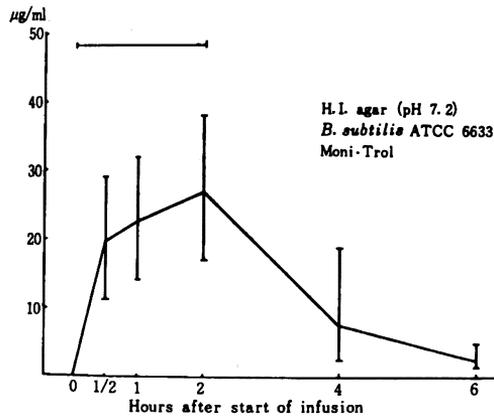
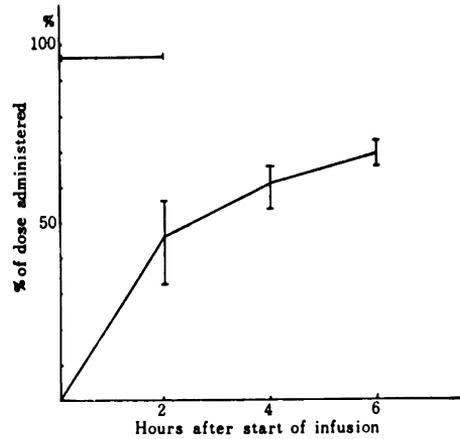


Fig. 5 Serum levels of CTM

Patients	Age Sex	B.W. (kg)	Dose (gm/2h)	Conc. of CTM				
				1/2hr	1hr	2hr	4hr	6hr
1. T.O.	69 m	45	1.0	19	22	24	4.8	1.6
2. S.M.	70 m	36	1.0	29	32	38	19	4.8
3. T.A.	32 m	50	1.0	19	22	29	3.2	1.6
4. I.Y.	21 m	51	1.0	11	14	17	2.5	1.6
Mean		45.5	1.0	19.5	22.5	27.0	7.4	2.4

Fig. 6 Cumulative urinary excretion of CTM



し, 2時間かけて点滴静注を行い, 30分, 1, 2, 4, 6時間毎に採血して血清中濃度を測定した。測定方法は, Heart Infusion agar を用い, *B. subtilis* ATCC 6633 株を指示菌とする平板カップ法を用いた。標準曲線は Moni-Trol 希釈により求めた。同時に2時間毎に分割採尿し, 6時間までの尿中濃度を測定した。

#### ii) 実験成績

血清中濃度は Fig. 5 に示すとおり, 最高濃度はいずれも点滴終了時に認められており, 以後かなり急速に低下している。点滴開始30分後では, 11~29 µg/ml (平均 19.5 µg/ml) であり, 1時間後 14~32 µg/ml (平均 22.5 µg/ml), 2時間後 17~38 µg/ml (平均 27.0 µg/ml), 4時間後 3.2~19 µg/ml (平均 7.4 µg/ml), 6時間後 1.6~4.8 µg/ml (平均 2.4 µg/ml) であった。

同時に測定した6時間までの尿中排泄率は Fig. 6 に示すとおり65~73% (平均69%) であった。

### III. 臨床的観察

CTM 使用症例は Table 2 に示すとおり, 肺炎4例, 肺化膿症1例, 慢性気管支炎の急性増悪2例, 敗血症が疑われた不明熱患者1例の計8例である。

投与方法は6例が1回 1.0g, 2例が2.0gであり, いずれも1日2回 300~500 ml のキシリットに溶解し2時間かけて点滴静注した。投与期間は2~14日間であった。

効果判定は発熱, 咳嗽, 喀痰などの臨床症状, 胸部X線所見, 赤沈値, 白血球数の正常化ないし改善の程度ならびに喀痰中原因菌の消失の有無により, 有効(+), やや有効(+), 無効(-) の3段階としたが, 効果判定の可能であった7例中有効3例, やや有効1例, 無効3例であった。

症例1, 4, 5, 7 は肺炎の症例であるが, 症例1は1

Table 2. Clinical effect of CTM

Case	Age Sex	Diagnosis	Causative organism	Daily dose	Duration days	Results	Side effects
1. S.M.	70 m	Chronic bronchitis Pneumonia	<i>Klebsiella</i>	1g×2	13	+	GPT 9→49 GOT 18→56
2. T.O.	69 m	Lung abscess	Unknown	1g×2	12	-	-
3. T.Y.	75 f	Chronic bronchitis	Unknown	1g×2	8	-	-
4. R.O.	75 m	Pneumonia Pulmonary fibrosis	<i>Klebsiella</i>	1g×2 ↓ CTM1g×2 DKB 50mg×2	4 ↓ 4	-	-
5. K.I.	74 f	Chronic bronchitis Pneumonia	Unknown	1g×2	8	+	-
6. S.M.	71 m	Chronic bronchitis	<i>Klebsiella</i>	2g×2	14	+	-
7. T.H.	57 m	Pneumonia	Unknown	2g×2	14	+	-
8. T.S.	57 f	Fuo Cholecystitis (?)	<i>Pseudomonas cepacia</i>	1g×2	2	?	-

週間前より膿性痰の増加, 呼吸困難の増強 (Hugh-Johns IV度) を訴えており, 胸部X線写真で両側中下肺野に浸潤影が認められた。喀痰培養では *Klebsiella pneumoniae* が分離されたので, CTM 1日 2.0g 使用したが, 喀痰量の減少, 呼吸困難の消失, 胸部ラ音の消失, 白血球数の正常化, 胸部X線像の改善が認められた。喀痰中の *Klebsiella pneumoniae* も5日目より消失, 有効と判定した。症例7は原因菌を確定し得なかったが, 胸部X線写真で右下葉に浸潤陰影を認め, 赤沈値も1時間125mmと著明に促進していた。CTM 1日 4.0g 使用により, 喀痰消失, 胸部異常陰影の改善, 赤沈値の改善 (22mm/1時間) が認められ有効とした。症例4はびまん性肺線維症に肺炎を合併, 高度の呼吸困難, 大量の膿性痰の喀出がみられ, 喀痰培養で *Klebsiella pneumoniae* が分離された。CTM 1日 2.0g 使用後も38~39°Cの発熱持続, その後の喀痰培養で *Pseudomonas aeruginosa* も認められたので Dibekacin 1日 100mg と併用投与したが症状改善は認められず, 無効と判定し, 8日で中止した。症例5は慢性気管支炎に合併した肺炎の症例であり, 胸部X線写真で左下葉に浸潤陰影が認められた。8日間の使用により, 喀痰性状の改善, 胸痛の軽減, 赤沈値, CRP の軽度改善がみられたが, 胸部ラ音, 異常陰影の改善がみられないため, やや有効と判定8日で中止し他剤に変更した。

症例3, 6は慢性気管支炎の急性増悪例であり, 主として咳嗽, 喀痰の程度により効果を判定したが, 症例3

は無効, 症例6は有効であった。尚症例6は症例1と同一例であり, 前回の肺炎治療後4ヵ月目に再入院したものである。

症例2は肺化膿症であり, 胸部X線写真で右上葉に膿瘍形成がみられ, 大量の膿血性痰の喀出が認められた。入院前 CEZ の投与を受けているが無効であり, CTM 1.0g に変更後も, 喀痰性状, 胸部X線像は不変であり無効と判定した。本症例は喀痰培養, 気管内吸引などでも特に原因菌を決定し得ず, 治療に苦慮したが Minocycline 200mg の点滴静注により著明改善を示した。

症例8は4ヵ月前より不定期に38°Cの発熱を訴えて来院した不明熱の患者である。背部に放散する右季肋部痛があり, 胆嚢炎を疑って CTM 1日 1.0g の投与を開始したが, 2日後動脈血培養で *Pseudomonas cepacia* が分離されたため, 2日で本剤を中止し Minocycline に変更したので効果判定より除外した。その後の検索の結果, 本菌分離はヒビテン液の汚染による Pseudobacteremia と考えられた。

8例全例とも副作用と考えられる症状は認められず, 特に症例8はヨード過敏症があり, CER 皮内反応陽性例であったが, CTM の皮内反応は陰性であり2日間の使用では異常は認められなかった。

CTM 使用前後における血液, 肝, 腎機能の検査成績は Table 3 に示すように, 症例1で GPT (9→49i.u.) GOT (18→56 i.u.) の軽度上昇がみられた他は特に異

Table 3. Laboratory findings of patients treated with CTM

		1. S.M.	2. T.O.	3. T.Y.	4. R.O.	5. K.I.	6. S.M.	7. T.H.	8. T.S.
Ht %	Before	28.7	34.0	34.3	38.3	33.1	30.3	30.5	34.1
	After	32.6	33.1	32.4	37.7	34.4	29.4	34.3	31
Hb g/dl	Before	9.6	11.6	11.9	12.4	11.5	10.4	11.1	10.7
	After	11.1	11.2	11.0	12.5	11.7	10.2	11.4	9.4
RBC 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Before	326	351	373	384	373	345	345	396
	After	373	336	341	386	392	330	374	345
WBC /mm <sup>3</sup>	Before	9100	7200	4400	4800	6200	8300	7500	6000
	After	5800	7400	3700	13100	7000	5300	6000	6200
S-GPT i.u.	Before	9	9	7	14	40	13	18	11
	After	49	13	6	13	—	18	22	13
S-GOT i.u.	Before	18	9	13	25	34	13	16	9
	After	56	13	14	20	—	25	22	11
Al-Pase i.u.	Before	43	50	38	34	83	45	55	115
	After	69	52	37	30	—	47	45	83
BUN mg/dl	Before	13	12	18	19	10	16	16	14
	After	19	17	13	20	—	20	16	10
Creatinine mg/dl	Before	1.1	0.8	1.1	1.2	1.0	1.3	1.1	1.0
	After	1.2	1.0	1.0	0.9	—	1.2	1.1	0.9

常は認められなかった。症例1のその後の検査では、8日後には正常値を示しており、さらに4ヵ月後、1日4.0g、14日間使用した場合（症例6）には全く異常は認められなかった。

#### IV. 考 案

CTMは従来のcephalosporin剤に比しグラム陰性桿菌類に対する抗菌活性が優れていると報告されているが<sup>1)</sup>、私共の試験管内抗菌力についての成績でも、*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* に対しては、CEZよりはるかに強い抗菌活性を示し、さらにCMZの抗菌力よりもすぐれていた。しかし *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens* に対する抗菌力は弱くCMZ<sup>2)</sup>, CFX<sup>3)</sup> などcephamycin系抗生剤がすぐれていた。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては、200 $\mu$ g/mlでも発育阻止は認められなかった。

*Klebsiella*肺炎マウスに対する治療実験<sup>4)</sup>では、1日120mg/kgの投与で治療効果が認められ、1日投与量が同じであっても、1日1回投与より60mg/kg 1日投与がより有効であり、さらに40mg/kg 1日3回投与が最も有効であった。1% formalinによる気道障害マウスでは、健常マウスに比し治療効果が劣っており、1回投与量、1日投与回数などさらに検討する必要がある

と考えられた。

1.0g点滴静注後の最高血中濃度は、平均27.0 $\mu$ g/mlであり、他施設の成績<sup>1)</sup>とはほぼ同等であり、本剤の試験管内抗菌力から考えて臨床的にも十分有効性が期待される成績であった。

臨床観察例は呼吸器感染症を主とする8例であるが、効果判定の可能であった7例中有効3例、やや有効1例、無効3例で有効率は43%にすぎず予想に反する成績であった。これは今回の対象症例が高令者であり、原因菌不明の症例が多く、かつ高度の気道障害を有する症例が多かったためと考えられた。かかる症例ではさらに投与量、投回数についても十分な検討が必要であろう。

8例全例とも副作用と考えられる症状は認められず、臨床検査成績でも、1例に一過性のトランスアミナーゼの上昇を認めた他は、特に異常は認められず比較的安全性も高い薬剤であると考えられた。

#### V. 結 語

1. 患者分離株に対するCefotiam (SCE-963)の試験管内抗菌力は*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*では、明らかにCEZ, CER, CMZよりすぐれていた。しかし *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens* に対する抗菌力は弱く、cephamycin系抗生剤がすぐ

れていた。

2. *Klebsiella* 肺炎マウスの治療実績成績では、1日120mg/kg投与で有効であり、1日1回投与より1日3回分割投与が最も有効であった。

3. 1.0g点滴静注後の血清中濃度は、2時間後に最高値を示し、平均27.0 $\mu$ g/mlであり、以後比較的急速に低下した。6時間までの尿中排泄率は平均69%であった。

4. 8例に使用した臨床効果は、効果判定の可能であった7例中有効3例、やや有効1例、無効3例であり、副作用は全例に認められなかった。

## 文 献

- 1) 第26回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム SCE963, 1978
- 2) 副島林造, 直江弘昭, 松島敏春, 田野吉彦, 溝口大輔, 二木芳人: CS-1170に関する研究. *Chemotherapy* 26(S-5): 321, 1978
- 3) 副島林造, 直江弘昭, 松島敏春, 田野吉彦, 小林武彦, 溝口大輔: Cefoxitinに関する基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 26(S-1): 358, 1978
- 4) 田野吉彦, 松島敏春, 二木芳人, 副島林造: 肺炎桿菌肺炎マウスの治療実験—主として Cephalosporin 系抗生剤の効果について. 第26回日本化学療法学会総会, 1978

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

RINZO SOEJIMA, TOSHIHARU MATSUSHIMA, YOSHIHIKO TANO.

DAISUKE MIZOGUCHI, YOSHIHITO FUTAGI and KENICHI SHIGEJI

Department of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

### 1. *In vitro* antibacterial activities

Cefotiam (SCE-963) showed more potent antibacterial activities against clinically isolated *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* than cefazolin, cephaloridine and cefmetazole. Cefotiam was, however, less active against *P. vulgaris* and *S. marcescens* than cephamycin antibiotics.

### 2. Experimental infections

Cefotiam was effective against experimental pneumonia caused by *K. pneumoniae* in mice. Daily doses of 120mg/kg divided into 3 were more effective than single daily dose of 120mg/kg.

### 3. Absorption and excretion

Peak serum level of 27.0 $\mu$ g/ml appeared at the end of 1g i.v. drip infusion over 2 hours. Six-hour urinary recovery was 69%.

### 4. Clinical responses

Cefotiam was given to 8 patients. Responses were good in 3 patients, fair in 1, poor in 3 and unassessable in 1. No side effects were observed.