

Cefotiam (SCE-963) の基礎的、臨床的検討

澤 江 義 郎

九州大学医学部第一内科学教室

竹森 紘一・横田英子

九州大学医学部附属病院検査部

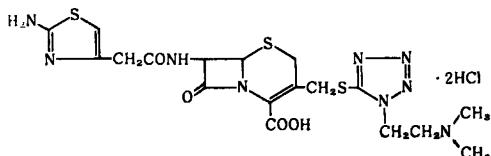
長井久仁雄・永野英世

唐津赤十字病院内科

1. はじめに

新しく開発された β -lactamase 抵抗性の cephalosporin 系抗生物質である Cefotiam (CTM, SCE-963) は Fig. 1 のような構造をしており、グラム陽性菌のみならず, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae*, インドール陽性 *Proteus* といったグラム陰性桿菌にも強力な抗菌力を有するといわれている。しかも、その作用は殺菌的で、注射により高い血中濃度が得られ、腎、肝への移行がよく、高い尿中、胆汁中濃度が得られるのが特長とされている¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of CTM



そこで、われわれは CTM の抗菌力を臨床分離菌について検討するとともに、筋肉内注射および静脈内点滴注射によって得られる血中濃度、尿中排泄量を測定し、臨床応用の目安を追求した。さらに、内科領域における感染症症例に応用したときの臨床効果および副作用の有無について検討したので、その成績を報告する。

2. 対象および方法

2.1. 臨床分離菌に対する抗菌力の測定

主として昭和51年11月から昭和52年4月までの間に、九大第一内科入院患者の咽頭粘液、喀痰、尿、血液などの臨床材料から分離された菌株の *Staphylococcus aureus* 21株、*Streptococcus faecalis* 4株、*Escherichia coli* 23株、*Klebsiella pneumoniae* 19株、*Enterobacter* 21株、*Serratia marcescens* 6株、*Pseudomonas aeruginosa* 21株について、日本化学療法学会標準法（スポット法）に

より、Cefotiam (CTM), Cefazolin (CEZ), Cephalexin (CER) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液はトリプトソイブイヨン（栄研）で一夜増殖した原液 (10^8 cells/ml) を用いた。

また、九大検査部にて同時に臨床各科の検体から分離された *Staphylococcus aureus* 54株、*Escherichia coli* 80株、*Klebsiella pneumoniae* 108株、*Enterobacter cloacae* 86株、*Enterobacter aerogenes* 18株についても同様に MIC を測定した。この際の接種菌液は一夜培養液を滅菌生理食塩水で100倍に希釈した液 (inoculum size : 10^6 cells/ml) を用い、一部は原液も併用した。

2.2. 血中濃度と尿中排泄量の測定

健康成人男子 3 名（年齢：27～37歳、体重52～63kg）に CTM の 1g を 0.5% 塩酸リドカイン液 6ml に溶解して臀筋内に注射したときの注射前、注射後15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間にそれぞれ約 4 ml を採血した。同時に注射時から注射後 8 時間までの尿量を 2 時間毎に測定し、その一部を注射前尿とともに採尿した。

また、同一成人男子 3 名に、4 日後に再び CTM の 1g をソリタ-T3 液 200ml に溶解して、1 時間かけて点滴静注したときの注射前、点滴開始後 30 分、点滴終了直後、終了後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間にそれぞれ約 4 ml を採血した。同時に、点滴開始時から終了直後までと、さらに終了後 6 時間までの尿量を 2 時間毎に測定し、その一部を注射前尿とともに採尿した。血液は凝固したのち血清を分離し、尿は pH、蛋白、潜血、糖をテープ法にて検査したのち、-20°C に保存し、CTM の濃度測定に供した。

血清中および尿中の CTM の濃度測定は *Proteus mirabilis* ATCC 21100 を試験菌とする薄層カッパ法により測定した。培地には pH 8.0 DST 寒天培地（オキソイド）を用い、標準曲線の作成には血清の場合

Table 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* (21 strains) to CTM, CEZ and CER (Inoculum size : 10⁸/ml)

| Antibiotics | MIC (μg/ml) | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------|------|-------------|--------------|-------------|-------------|------------|----|----|-----|------|
| | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CTM | | | 7 (33.3) | 13 (61.9) | | 1 (4.8) | | | | | |
| CEZ | | | 1 (4.8) | 11 (52.3) | 3 (14.3) | 6 (28.6) | | | | | |
| CER | | | 4 (19.0) | 12 (57.1) | 3 (14.3) | 1 (4.8) | 1 (4.8) | | | | |

() : %

Table 2 Susceptibility of *Streptococcus faecalis* (4 strains) to CTM, CEZ and CER (Inoculum size : 10⁸/ml)

| Antibiotics | MIC (μg/ml) | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------|------|------|------|------|------|-----------|-----------|-----------|-----|-----------|
| | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CTM | | | | | | | | 1 (25) | 1 (25) | | 2 (50) |
| CEZ | | | | | | | 1 (25) | 1 (25) | 1 (25) | | 1 (25) |
| CER | | | | | | | 1 (25) | 2 (50) | 1 (25) | | |

() : %

Moni-Trol I, 尿の場合は 0.1 M, pH 7.0 リン酸緩衝液により希釈したものを用いた。

2.3. 臨床効果および副作用の有無

九大第一内科, 唐津赤十字病院内科に入院中の敗血症 1例, 皮膚化膿症(敗血症疑) 1例, 気管支肺炎 5例, 急性腎盂腎炎 3例の計10例に CTM を 1日 1~4 g, 2~21日間, 主として点滴静注により, なかには静注, 筋注により使用した。

点滴静注の場合は CTMをソリタ T-3 液200 ml あるいは 5% ブドウ糖液500 ml に溶解して, 1時間ないし2時間かけて点滴した。静注の場合は20% ブドウ糖液40 ml に溶解して, できるだけゆっくり静注した。

1日投与回数は原則として朝夕の 2 回で, なかには 1 日 3 回, とくに筋注は 1 日 4 回使用した。

臨床効果の判定基準として, 解熱効果と全身状態の改善および局所炎症所見の改善と起炎菌の消失を重視した。解熱がみられ, CRP の陰性化, 白血球增多や血沈促進の改善, 起炎菌の消失がみられたものを「有効」, 解熱はみられたが検査成績の完全な正常化が認められなかった場合や CTM の投与中止により再燃が認められたものを「やや有効」, 解熱も検査成績の改善も認められなかつたものを「無効」, 投与期間が短かすぎて判定

できなかつたものを「判定不能」とした。

副作用については, 患者の訴えをよく聞くとともに, 極力定期的に末梢血液像, 肝機能, 脾機能などを測定した。

3. 成績

3.1. 臨床分離菌に対する CTM の抗菌力

a) 九大第一内科分離菌について

九大第一内科入院患者の臨床材料から分離された菌株について, 接種菌量が培養原液 (10⁸ cells/ml) での CTM の MIC を測定し, 同時に測定した CEZ, CER の MIC と比較検討した。

Staphylococcus aureus 21株では Table 1 のように, CTM の MIC は大部分が 0.78~1.56 μg/ml であり, 1 株のみが 6.25 μg/ml であった。この成績は CEZ とはほぼ同等であり, CER には 1段階程度劣るものであった。

Streptococcus faecalis 4 株では Table 2 のように, すべて 25 μg/ml 以上であり, CEZ, CER とは大差がなかった。

Escherichia coli 23 株では Table 3 のように, 12.5 μg/ml 以下が 14 株 (61%) と多く, その半数は 6.25 μg/ml であったが, 0.20 といった小さい値まで幅広く分布

Table 3 Susceptibility of *Escherichia coli* (23 strains) to CTM, CEZ and CER (Inoculum size : 10⁶/ml)

| Antibiotics | MIC (μg/ml) | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CTM | 1 (4.3) | 1 (4.3) | 2 (8.7) | 1 (4.3) | 2 (8.7) | 6 (26.1) | 1 (4.3) | 4 (17.4) | 2 (8.7) | 3 (13.0) | 3 (13.0) |
| CEZ | | | | | 2 (8.7) | 9 (39.1) | | 2 (8.7) | 1 (4.3) | 2 (8.7) | 7 (30.5) |
| CER | | | | | | | | 3 (13.0) | 4 (17.4) | 6 (26.1) | 10 (43.5) |

() : %

Table 4 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* (19 strains) to CTM, CEZ and CER (Inoculum size : 10⁶/ml)

| Antibiotics | MIC (μg/ml) | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|------------|------------|------------|
| | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CTM | 1 (5.3) | 2 (10.5) | 6 (31.6) | 2 (10.5) | 6 (31.6) | 1 (5.3) | | | | | 1 (5.3) |
| CEZ | | | | | 9 (47.4) | 5 (26.3) | 4 (21.0) | | | | 1 (5.3) |
| CER | | | | | | 2 (10.5) | 11 (57.9) | 4 (21.0) | 1 (5.3) | 1 (5.3) | 1 (5.3) |

() : %

Table 5 Susceptibility of *Enterobacter* (21 strains) to CTM, CEZ and CER (Inoculum size : 10⁶/ml)

| Antibiotics | MIC (μg/ml) | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-------------|
| | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CTM | | | | | | | | | | | 21 (100) |
| CEZ | | | | | | | | | | | 21 (100) |
| CER | | | | | | | | | | | 21 (100) |

() : %

しており、100 μg/ml 以上といった高度耐性菌は3株 (13%) と少なかった。この成績は CEZ の3.13~6.25 μg/ml のものが11株 (48%), 100 μg/ml 以上が7株 (31%) であるのに比べて、より優る抗菌力であり、CER はすべて25 μg/ml 以上であり、CTM の方がはるかにすぐれたものであった。

Klebsiella pneumoniae 19株では Table 4 のように、CTM は100 μg/ml 以上の耐性菌の1株を除いて、すべてが6.25 μg/ml 以下とすぐれており、しかも大部分が0.39~3.13 μg/ml であった。この成績は6.25 μg/ml 以下のものが CEZ では14株 (74%), CER では0株で

あるのに比べて、非常に優れたものであった。

Enterobacter 21株、*Serratia marcescens* 6株では Table 5, 6 のように、すべて100 μg/ml 以上の耐性であり、CEZ, CER の MIC と全く変らなかった。

Pseudomonas aeruginosa 21株でも Table 7 のように、CTM は CEZ, CER と同様に、すべて100 μg/ml 以上の耐性であった。

b) 九大病院検査部分離菌について

九大病院検査部にて昭和51年11月から約6ヶ月間にわたり分離された菌株について、接種菌量を10⁶ cells/ml にしたときの CTM の MIC を測定し、CEZ, CER

Table 6 Susceptibility of *Serratia marcescens* (6 strains) to CTM, CEZ and CER (Inoculum size : 10⁸/ml)

| Antibiotics | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | | | | | | | | | | |
|-------------|---------------------------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------------|
| | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CTM | | | | | | | | | | | 6 (100) |
| CEZ | | | | | | | | | | | 6 (100) |
| CER | | | | | | | | | | | 6 (100) |

(): %

Table 7 Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* (21 strains) to CTM, CEZ and CER (Inoculum size : 10⁸/ml)

| Antibiotics | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | | | | | | | | | | |
|-------------|---------------------------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-------------|
| | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CTM | | | | | | | | | | | 21 (100) |
| CEZ | | | | | | | | | | | 21 (100) |
| CER | 0.2 | 0.2 | | | | | | | | | 21 (100) |

(): %

Table 8 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* (54 strains) to CTM, CEZ and CER

| Antibi- otics | Inocul. size | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | | | | | | | | | |
|------------------|-----------------|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 |
| CTM | 10 ⁶ | | 6 (11.1) | 41 (75.9) | 6 (11.1) | | | | | 1 (1.9) | |
| | 10 ⁸ | | | 27 (50.0) | 21 (38.9) | 5 (9.2) | | | | | 1 (1.9) |
| CEZ | 10 ⁶ | | 19 (35.1) | 33 (61.1) | 1 (1.9) | | | | 1 (1.9) | | |
| | 10 ⁸ | | | 39 (72.2) | 9 (16.6) | 2 (3.7) | 1 (1.9) | 2 (3.7) | 1 (1.9) | | |
| CER | 10 ⁶ | 53 (98.1) | | | | | | 1 (1.9) | | | |
| | 10 ⁸ | 16 (29.6) | 12 (22.2) | 9 (16.6) | 5 (9.3) | 6 (11.1) | 3 (5.6) | 2 (3.7) | 1 (1.9) | | |

(): %

の MIC と比較した。なお、*Staphylococcus aureus* と *E. coli* については、接種菌量が 10⁸ cells/ml の場合も同時に測定した。

Staphylococcus aureus 54 株では Table 8 のように、1 株を除いて 0.39~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、接種菌量が 10⁸

の場合よりも 1 段階程度小さくなつた。この成績は CEZ に比べるとやや劣るにすぎなかつたが、CER は 1 株を除いてすべて 0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ないしそれ以下となつておつり、CER には明らかに劣る抗菌力であった。

E. coli 80 株では Table 9 のように、CTM は 50

Table 9 Susceptibility of *E. coli* (80 strains) to CTM, CEZ and CER

| Antibi- otics | Inocul. size | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | | | | | | | | | |
|------------------|-----------------|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| | | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 |
| CTM | 10^6 | 64 (80.0) | 14 (17.6) | | | 1 (1.2) | | | | 1 (1.2) | |
| | 10^8 | 9 (11.2) | 15 (18.8) | 10 (12.5) | 8 (10.0) | 16 (20.0) | 12 (15.0) | 3 (3.8) | 2 (2.5) | 4 (5.0) | 1 (1.2) |
| CEZ | 10^6 | | | 1 (1.2) | 38 (47.5) | 21 (26.3) | 8 (10.0) | 6 (7.5) | 2 (2.5) | 3 (3.8) | 1 (1.2) |
| | 10^8 | | | | 1 (1.2) | 30 (37.5) | 17 (21.2) | 7 (8.8) | 12 (15.0) | 6 (7.5) | 2 (2.5) |
| CER | 10^6 | | | | 2 (2.5) | 26 (32.5) | 24 (30.0) | 15 (18.8) | 5 (6.3) | 6 (7.5) | 1 (1.2) |
| | 10^8 | | | | | 3 (3.8) | 30 (37.5) | 11 (13.7) | 4 (5.0) | 10 (12.5) | 8 (10.0) |

() : %

Table 10 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* (108 strains) to CTM, CEZ and CER

| Antibi- otics | Inocul. size | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | | | | | | | | | |
|------------------|-----------------|---------------------------------|--------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------|------------|------------|
| | | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 |
| CTM | 10^6 | 87 (80.6) | 19 (17.6) | 1 (0.9) | 1 (0.9) | | | | | | |
| CEZ | 10^6 | | | | 56 (51.9) | 28 (25.9) | 15 (13.9) | 7 (6.5) | 1 (0.9) | | 1 (0.9) |
| CER | 10^6 | | | | | 26 (24.1) | 64 (59.3) | 12 (11.1) | 3 (2.8) | 2 (1.8) | 1 (0.9) |

() : %

Table 11 Susceptibility of *Enterobacter cloacae* (86 strains) and *Enterobacter aerogenes* (18 strains) to CTM, CEZ and CER

| Antibi- otics | Inocul. size | MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | | | | | | | | | |
|------------------|-----------------|---------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------|
| | | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 |
| CTM | 10^6 | 6 (5.8) | 1 (1.0) | 5 (4.8) | 2 (1.9) | 8 (7.7) | 5 (4.8) | 9 (8.7) | 6 (5.8) | 7 (6.7) | 9 (8.7) |
| CEZ | 10^6 | | | 5 (4.8) | | | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 95 (91.2) |
| CER | 10^6 | | | | | 3 (2.9) | 3 (2.9) | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 1 (1.0) | 95 (91.2) |

() : %

$\mu\text{g}/\text{ml}$ と $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ の 2 株を除いて、すべて $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、CEZ, CER では大部分が $1.56\sim50 \mu\text{g}/\text{ml}$ に分布しているのに比べて、非常に優れた抗菌力であった。しかし、接種菌量が $10^6 \text{ cells}/\text{ml}$ となると $0.20\sim50 \mu\text{g}/\text{ml}$ の間に幅広く分布しており、MIC の低下が著明であった。CEZ, CER では接種菌量の違いによる差は 1~2 段階にすぎなかった。

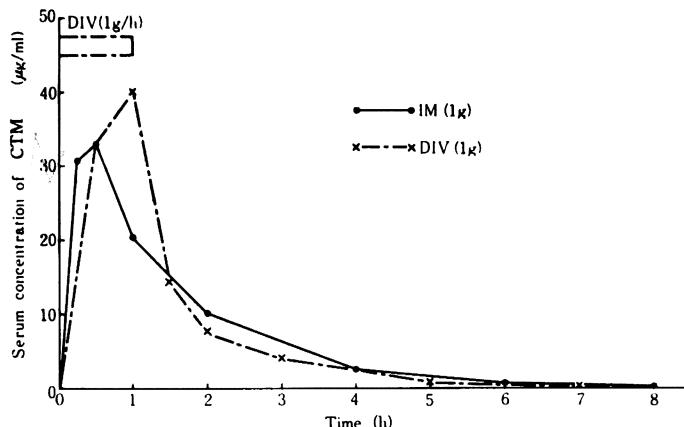
Klebsiella pneumoniae 108 株では Table 10 のように、すべてが $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であるが、大部分が $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。CEZ では大部分が $1.56\sim12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、CER では $3.13\sim25 \mu\text{g}/\text{ml}$ であったのに比べると、3~5 段階以上の抗菌力の増強がうかがわれる。

Enterobacter cloacae 86 株と *Enterobacter aerogenes* 18 株の 104 株についての成績は Table 11 のように、前半

Table 12 Serum concentration and urinary excretion after 1 g intramuscular injection of CTM (3 adults)

| Case | Age | Sex | Body weight (kg) | Serum concentration of CTM ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | | | | | | | | Urinary excretion of CTM (mg) | | | | |
|-----------------|-----|-----|------------------|--|------------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------|-------------------------------|------------|------------|-----------|------------|
| | | | | 0 | $\frac{1}{4}\text{ h}$ | $\frac{1}{2}\text{ h}$ | 1 h | 2 h | 4 h | 6 h | 8 h | 0~2 h | 2~4 h | 4~6 h | 6~8 h | Total |
| K.T. | 37 | m | 63 | 0 | 9.9 | 17.6 | 16.1 | 13.4 | 4.9 | 1.6 | 0.3 | 361.4 | 175.2 | 50.3 | 13.5 | 600.4 |
| M.O. | 31 | m | 52 | 0 | 45.4 | 47.6 | 25.6 | 8.1 | 1.1 | 0.3 | <0.1 | 582.1 | 67.8 | 10.9 | 3.7 | 664.5 |
| T.T. | 27 | m | 53 | 0 | 37.4 | 34.0 | 19.4 | 9.2 | 2.2 | 0.3 | <0.1 | 607.6 | 96.5 | 24.8 | 5.2 | 734.1 |
| Mean \pm S.D. | | | | 0 | 30.9 | 33.1 | 20.4 | 10.2 | 2.7 | 0.7 | 0.1 | 517.0 | 113.2 | 28.7 | 7.5 | 666.3 |
| | | | | | ± 18.6 | ± 15.0 | ± 4.8 | ± 2.8 | ± 2.0 | ± 0.8 | | ± 135.4 | ± 55.6 | ± 20.0 | ± 5.3 | ± 66.9 |

Fig. 2 Mean serum concentration of CTM after 1 g intramuscular injection and intravenous dripinfusion (n=3)



数は100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ないしそれ以上であったが、0.20~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ までひろく分布しており、なかでも12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のものが36株、35%もあった。CEZ, CERは90%以上が100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり、わずかが0.78~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であったのに比べると、抗菌力の増強が明らかであった。この際に *Enterobacter cloacae* と *Enterobacter aerogenes* との間の差異は殆ど認められなかった。

3.2. CTM の筋注時と点滴静注時の血中濃度と尿中排泄量

健康成人3名について、CTMの1gをcross-overで筋注、点滴静注したときの血中濃度と尿中排泄量を測定した。

CTMの1gを筋注したときの血中濃度はTable 12のよう、3名のうち2名はほぼ同様の経時的推移を示したが、1名は明らかに吸収、排泄の遅延したものであった。いずれにしても、3名とも筋注後すみやかに吸収され、血中濃度は急速に上昇し、1名は15分後に37.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で最高となり、他の2名も30分後には最高となって、47.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と非常に高値となったものと、17.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に留まったものとあった。その後は高値の得られた2名では比較的急速に、低値のものは徐々に減少し、

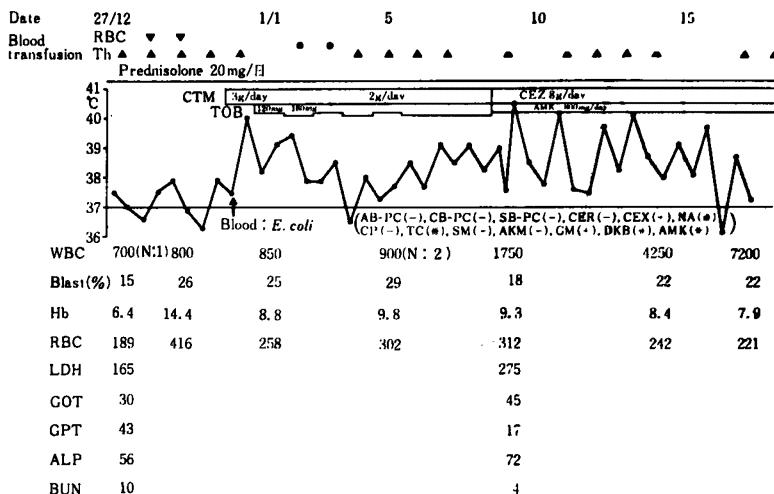
1時間後には16.1~25.6、平均20.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2時間後には8.1~13.4、平均10.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となり、その間の半減時間は約40分の2名と約4時間の1名に2分された。吸収の良好であった2名では、4時間後には2.2~1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にまで減少し、6時間後は0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、8時間後は検出できない量にまでなった。その半減時間は50分とやや延長したが、初期のものと殆ど変らなかった。吸収の遅延したものでは、4時間後も4.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高く、6時間後もなお1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、半減時間は80分と長く、8時間後も0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。これら3名の血中濃度を一律に平均するのには問題があるかも知れないが、平均値をとって図示するとFig. 2のようであった。このときの尿中排泄量は筋注2時間後まで多くが出ており、吸収の早かった2名では約600 mg、遅れた1名では360 mgであった。この遅れた例ではそのあとも比較的多量に排泄され、8時間後までに600 mgが排泄され、他のものの665~734 mgに近づいた。これら8時間後までの尿中排泄量は3名の平均値で投与量の67%であり、6時間後までの66%と大差はなかった。

同一健康成人に CTM の 1g を 1 時間かけて点滴

Table 13 Serum concentration and urinary excretion after 1 g intravenous drip infusion of CTM (3 adults)

| Case | Age | Sex | Body weight (kg) | Serum concentration of CTM ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | | | | | | | Urinary excretion of CTM (mg) | | | | | |
|-----------------|-----|-----|------------------|--|---------------------|--|-----------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------|--------------------|------------------|----------------|---------------|------------------|
| | | | | Before DIV | In the midst of DIV | After the end of drip intravenous infusion | | | | | 0~ $\frac{1}{4}$ h | $\frac{1}{4}$ ~2 h | 2~4 h | 4~6 h | Total | |
| | | | | | | 0 | $\frac{1}{2}$ h | 1 h | 2 h | 4 h | | | | | | |
| K.T. | 37 | m | 63 | 0 | 30.9 | 37.4 | 16.7 | 8.7 | 4.8 | 0.9 | 0.3 | 408.0 | 169.2 | 44.3 | 9.0 | 630.5 |
| M.O. | 31 | m | 52 | 0 | 35.7 | 43.3 | 13.2 | 7.6 | 4.2 | 0.7 | 0.2 | 395.4 | 200.1 | 31.6 | 6.6 | 633.7 |
| T.T. | 27 | m | 53 | 0 | 34.0 | 39.3 | 13.1 | 6.9 | 3.6 | 0.8 | 0.2 | 430.1 | 184.8 | 30.5 | 7.8 | 653.0 |
| Mean \pm S.D. | | | | 0 | 33.5 \pm 2.4 | 40.0 \pm 3.0 | 14.3 \pm 2.1 | 7.7 \pm 0.9 | 4.2 \pm 0.6 | 0.8 \pm 0.1 | 0.2 \pm 0.1 | 411.2 \pm 17.6 | 184.7 \pm 15.5 | 35.5 \pm 7.7 | 7.7 \pm 1.2 | 639.1 \pm 12.2 |

Fig. 3 Case T. H. 29 yr. f. Acute monocytic leukemia and sepsis



静注したときの血中濃度および尿中排泄量は Table 13 のように、3名ともほぼ一致した経時的成績が得られた。すなわち、血中濃度は点滴開始後30分には30.9~35.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となり、点滴終了直後に最高値となつて、37.4~43.3、平均40.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。その後は急速に減少して、3名の平均値でみると、30分後には14.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とピーク値の約1/3となつたが、1時間後には7.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、2時間後もなお4.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。しかし、4時間後には0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6時間後には0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低下してしまつた。これらの成績を図示すると Fig. 2 のようになり、筋注時よりもピークが高く、急速に減少するが、大差のない成績であった。点滴静注時の半減時間は初期には20分であったが、1時間後からは50分であった。このときの尿中排泄量をみると、点滴終了後2時間までに大部分が排泄されており、約600 mg であった。とくにその%は点滴終了直後までのものであった。さらに少量ではあるがその後も排泄され、6時間後までには投与量の63~65、平均64%が尿中に排泄された。

3.3. 臨床効果および副作用

九大第一内科およびその関連病院内科に入院中の敗血症およびその疑2例、気管支肺炎5例、急性腎盂腎炎3例の計10例にCTMを使用した。これらの症例はTable 14、15に一覧表としたが、29~85歳の男子4名、女子6名であった。基礎疾患として血液疾患や悪性腫瘍、そのほかの易感染性の疾患を持つものが多く、難治性のものであった。また、他の抗生素があらかじめ使用されていたものも4例あった。起炎菌の明らかであったものは *E. coli* 3例、*S. aureus* に *S. pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Candida* などの混合したもの3例、*Pseudomonas aeruginosa* (?) 1例の計7例であった。CTMの使用量は1日1~4 g、8~21日間で、総量は12~82 g であった。なお、投与開始後2日目に死亡した症例は例外であった。

CTM 使用による総合的臨床効果は有効5例、やや有効1例、無効3例、判定不能1例であった。

疾患別にみてみると、*E. coli* 性敗血症症例では、Tobramycinの併用によっても解熱せず、無効であった。もっとも Fig. 3 のように、白血球数は800と少なく、しかも

Table 14 Clinical results with CTM

| Case | Age Sex | Diagnosis | Underlying diseases | Causative organisms | Antibiotics given before (g×days) | | Doses of CTM | | | Clinical effect | Side effect | Remarks |
|-------|------------|---------------------------------|------------------------------------|--|---|--------------------------|----------------------------------|----------|------|-----------------------|----------------------|------------------------------------|
| | | | | | Daily | Days | Total | Daily | Days | | | |
| T. H. | 29, f | Sepsis | Acute monocytic leukemia | <i>E. coli</i> (CEZ-, CEX+, GM+), <i>S. aureus</i> (CEZ++, CEX++) | SBPC DKB | 16×4.5 20×6 0.2×11 | 3.0 2.0 5 | 4 | 25 | Ineffective | (-) | TOB(120~180 mg) combined |
| Y. M. | 50, f | Sepsis? Cutaneous abscess | Sezary syndrome | <i>Pseudomonas</i> (CEZ-, CEX-), <i>S. aureus</i> (CEZ++, CEX++) | CEX | 1.0×6 | 4.0 (d.i.v.) | 21 | 82 | Slightly effective | (-) | GM(80 mg) combined (10 days) |
| T. T. | 50, m | Bronchopneumonia | Lung Carcinoma | <i>S. aureus</i> (CEZ++, CEX++) <i>S. pneumoniae</i> (CEZ++, CEX++) | | — | 2.0 (d.i.v.) 1.0 (i.v.) | 2 12 | 16 | Effective | (-) | |
| T. E. | 82, m | Bronchopneumonia | Congestive heart failure | | | — | 2.0 (d.i.v.) | 13 | 26 | Effective | GOT, GPT Elevated | Furosemide combined |
| S.O. | 62, f | Bronchopneumonia | Colon cancer Lung metastasis | | | — | 2.0 (i.m.) | 6 | 12 | Ineffective | (-) | |
| T.Y. | 69, m | Bronchopneumonia | Bronchiectasis | <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> (?) (CEZ-, CER-), GM +) | APPC CBPC | 4×25 4×89 | 2.0 (d.i.v.) | 10 | 20 | Ineffective | (-) | |
| F.M. | 85, m | Bronchopneumonia | Lung tuberculosis Tongue cancer | <i>S. aureus</i> <i>Candida</i> | | — | 2.0 (d.i.v.) | 2 | 3 | ? | (-) | Sudden death |
| M.K. | 70, m | Acute pyelonephritis | Ureteral stone Angina pectoris | <i>E. coli</i> (CEZ++, CEX++) | | — | 3.0 (d.i.v.) 1.0 (i.m.) | 4.5 7 | 20.5 | Effective | (-) | |
| R.U. | 35, f | Acute pyelonephritis | — | <i>E. coli</i> (CEZ++, CET++) | | — | 2.0 (d.i.v.) | 9 | 18 | Effective | GOT, GPT Elevated | |
| M.T. | 36, f | Acute pyelonephritis | — | ? | OL+TC | 1.5×3 | 2.0 (d.i.v.) | 8 | 16 | Effective | (-) | |

Table 15 Laboratory findings of patients treated with CTM

| Case | Age, Sex | Blood | | | | ESR (1h / 2h) | CRP | Liver function | | | | Urinalysis | | | |
|-------|-------------|-------------|-----|-------|----|------------------|----------------------|----------------|-----|------|-----|------------|-----|-------|---------|
| | | Hb | RBC | WBC | Ht | | | GOT | GPT | Al-P | LDH | T. Bil. | BUN | Creat | Protein |
| T. H. | 29, f | Before 14.4 | 416 | 800 | | 32/64 | | 30 | 43 | 56 | 165 | 0.7 | 10 | 0.6 | |
| | | After 9.3 | 312 | 1750 | | 48/98 | | 45 | 17 | 72 | 275 | 0.8 | 4 | 0.5 | |
| Y.M. | 50, f | Before 10.1 | 272 | 97000 | 33 | 2/ 5 | - | 63 | 50 | 275 | 220 | 1.0 | 13 | 0.6 | + |
| | | After 7.2 | 142 | 37500 | 27 | 4/17 | - | 43 | 18 | 238 | 185 | 1.1 | 13 | 0.8 | + |
| T. T. | 50, m | Before 12.0 | 463 | 12700 | 41 | 101/105 | 9+ | 30 | 42 | 85 | 130 | 0.5 | 14 | 0.3 | - |
| | | After 12.0 | 374 | 9500 | 41 | 68/96 | 6+ ^{ESR} | 38 | 35 | 89 | 180 | 0.3 | 9 | 0.4 | - |
| T. E. | 82, m | Before 11.8 | 376 | 10350 | 37 | 73/93 | | 17 | 13 | 66 | 183 | 0.8 | 13 | 0.9 | + |
| | | After 12.5 | 441 | 8700 | 36 | 34/70 | 1+ | 45 | 33 | 75 | 220 | 0.9 | 22 | 1.0 | + |
| S.O. | 62, f | Before 7.4 | 254 | 6850 | 26 | 64/116 | 3+ | 27 | 3 | 203 | 125 | 0.1 | 12 | 0.6 | |
| | | After 7.4 | 222 | 11000 | 26 | 118/147 | 4+ | 42 | 5 | 225 | 128 | 0.2 | 14 | 0.7 | |
| T.Y. | 69, m | Before 13.6 | 459 | 9000 | 45 | 64/90 | 2+ | 28 | 15 | 5* | 325 | 0.4 | 13 | 1.0 | |
| | | After 12.8 | 460 | 8000 | 48 | 40/78 | 1+ | 28 | 12 | 84 | 465 | 0.6 | 14 | 1.1 | |
| F.M. | 85, m | Before 12.6 | 410 | 7200 | 39 | 62/92 | 3+ | 23 | 15 | 7.1* | | 1.0 | 19 | 0.9 | - |
| M.K. | 70, m | Before 14.4 | 470 | 21000 | 47 | 57/89 | 7+ | 54 | 18 | 153 | 165 | 0.9 | 43 | 1.9 | # |
| | | After 13.5 | | 13250 | 43 | 26/61 | 1+ | 55 | 25 | 147 | 165 | 0.4 | 26 | 0.9 | + |
| R.U. | 35, f | Before 11.8 | 400 | 10300 | 38 | 56/98 | 1+ | 34 | 25 | 9.6* | 386 | 0.3 | 12 | 0.9 | # |
| | | After 11.1 | 348 | 3600 | 34 | 4/ 8 | - | 60 | 43 | 7.3* | 302 | 0.5 | 13 | 0.8 | - |
| M.T. | 36, f | Before 13.7 | 467 | 7450 | 38 | 33/ | | 28 | 13 | 5.5* | | 0.4 | 11 | 0.9 | |
| | | After 13.4 | 462 | 4050 | 41 | | | 12 | 11 | 5.1* | | 0.5 | 9 | 0.8 | |

Fig. 4 Case T. T. 50 yr. m. Lung cancer and bronchopneumonia

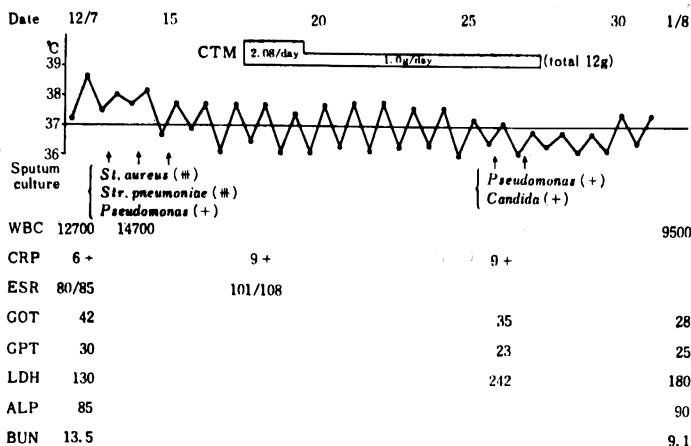
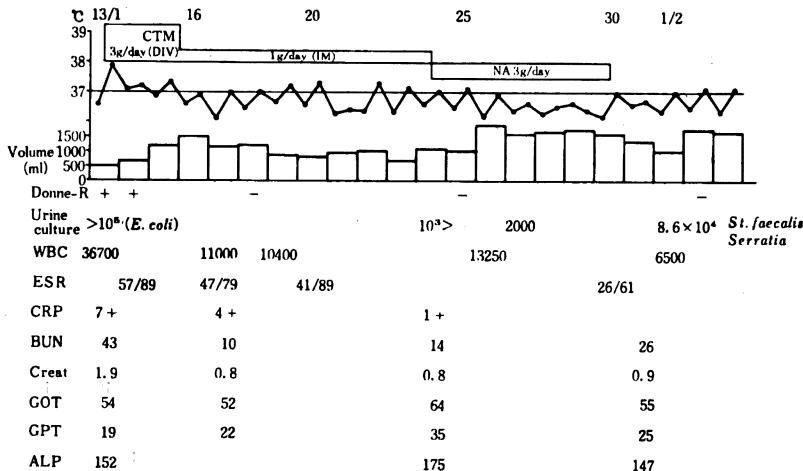


Fig. 5 Case M. K. 69 yr. f. Acute pyelonephritis, SHD



顆粒球が殆どない状態のものであり、検出された *E. coli* そのものが CER (-), CEX (+), GM (+) といった耐性菌であった。敗血症を疑われた *S. aureus* と *Pseudomonas aeruginosa* による皮膚化膿症例では、膿および口腔内の *S. aureus* は消失し、全身状態の改善がみられたが、*Pseudomonas* は残存した。途中で Gentamicin の併用も行われたが完全な解熱がなく、CTM の中止後 5 日目から再び 39°C 以上の弛張熱がみられるようになったので、やや有効と判定された。

気管支肺炎の 5 例はいずれも重篤な基礎疾患有するものであったが、Fig. 4 の *S. aureus* と *S. pneumoniae* の検出された症例と左心不全に伴った肺炎例では有効であった。さらに、直腸癌の肺転移に合併した感染症例では肺陰影の改善はみられたものの解熱せず、無効と判定した。Carbenicillin を長期間連用していた氣

管支拡張症に伴った症例では *Pseudomonas aeruginosa* (?) が検出されていたこともあり、無効であった。また、CTM の投与をはじめた翌夕に急死した症例では、あまり短期間のため判定不能とした。

尿路感染症の 3 例はいずれも有効で、*E. coli* の検出されたものが 2 例と、他抗生剤の使用により起炎菌の分離できなかった 1 例であった。尿管結石の認められた複雑性の症例でも Fig. 5 のように主として CTM を 1 日 1 g 使用し有効であった。ただ検査成績の改善がやや遅延した。

副作用としては、自覚症状の上からは何ら認められなかったが、検査成績で Furosemide の併用された心不全例および急性腎盂腎炎の各 1 例に GOT, GPT の軽度の上昇が認められたが、いずれも投与終了後正常化した。

4. 研究

新しく β -lactamase に抵抗性の cephalosporin 系抗生物質として開発された CTM について、基礎的、臨床的検討を試みた。

まず、CTM の抗菌力を臨床分離菌について測定したが、*Staphylococcus aureus* では大部分の MIC が $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、100倍希釈菌液では1段階増強した。これらの成績は CEZ と大差なく、CER にはやや劣るものであったが、他施設からの報告ともよく一致していた¹¹。*Streptococcus faecalis* については、CEZ、CER と同様に抗菌力は劣っていた。その他のわれわれの測定しなかったグラム陽性球菌のうち、*S. pyogenes* および *S. pneumoniae* では大部分が $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ ないしそれ以下の MIC とすぐれており、*S. aureus* と同じく CEZ と同等で、CER にやや劣るものであるといわれている¹¹。

E. coli については、接種菌量による MIC の違いが著しく、 $10^8 \text{ cells}/\text{ml}$ の場合には九大第一内科の菌株では 61%，全科からのものでは 91% が $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下となっていたが、 $10^6 \text{ cells}/\text{ml}$ の場合大部分が $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下となって、非常にすぐれた抗菌力で、CEZ よりも 3～4 段階、CER よりも 4～5 段階強力なものになっていることが判明した。

この際、接種菌量が $10^8 \text{ cells}/\text{ml}$ の場合には発育状態の判定が困難なことが多い、 10^6 に希釈すると (+) と (-) の判定が容易で、しかも CEZ、CER との抗菌力の比較も明確となることがわかった。そこで、九大検査部の菌株については、 $10^6 \text{ cells}/\text{ml}$ を用いることにした。

Klebsiella については、 $10^8 \text{ cells}/\text{ml}$ でも大部分が $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり、 $10^6 \text{ cells}/\text{ml}$ になると $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ と非常にすぐれた抗菌力で、CEZ、CER をはるかに凌ぐものであった。

Enterobacter には $10^8 \text{ cells}/\text{ml}$ では抗菌力が認められないが、 $10^6 \text{ cells}/\text{ml}$ にするとある程度認められるようになり、本剤が β -lactamase 抵抗性であることをうかがわせた。*Serratia* についても同様であると思われる。

Pseudomonas aeruginosa には全く抗菌力が認められなかつたが、臨床使用例でも全く除菌効果がなかつた。

これらグラム陰性桿菌についての成績も他施設からのものとよく一致している¹¹。そのほかに、*Haemophilus influenzae* に対して接種菌量がいずれでも $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ と、すぐれたものがあり、これまでの cephalosporin 系薬剤にはなかつた大きな特長とされている。また、*Proteus* 属、*Citrobacter* にも抗菌力があり、*Salmonella*、*Shigella* についても CEZ、CER にないものが

あるといわれており¹¹、われわれも今後とも検討する必要があると思われる。

CTM の吸収、排泄について、1 g 投与の場合を運んで検討したが、臨床で多用した 1 g を 1 時間かけて点滴静注すると、開始30分後にはピークに近い値となり、点滴終了時に最高となるが、その値は 3 名の平均で $40.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、その後急速に減少するものの 3 時間後までは $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度が維持されており、その抗菌力から判断して、ある程度有効な濃度であると思われる。しかし、他施設¹¹からの報告の平均値がピークで 58.3 、4 時間後 $2.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ であるのに比べると全体的にやや低値であった。

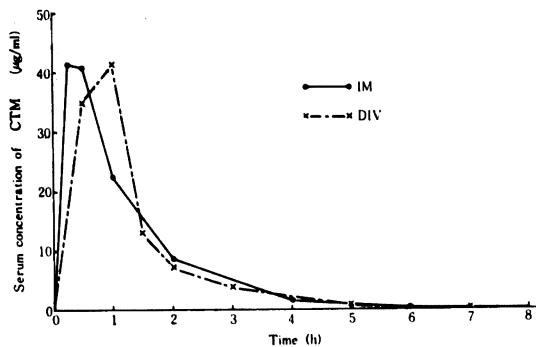
同一例について 1 g 筋注を行うと、3 名のうち 2 名は同じパターンを呈したが、1 名は明らかに吸収、排泄が遅延するといった成績で、点滴静注の時よりバラつきが大きいことが推測された。それでも筋注後 15～30 分にはピークとなり、平均値で $33.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的高値となり、点滴静注時よりも徐々に減少し、4 時間後も $2.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ の血中濃度が持続していた。他施設での 1 g 筋注時の成績はないよう、 250 mg 、 500 mg の筋注による血中濃度のピークはそれぞれ 8.8 、 $15.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、4 時間後が 0.9 、 $1.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ であるのをみると、良好な dose response があるといえる。

筋注時に同じパターンの血中濃度が得られた 2 名について、点滴静注時と筋注時の血中濃度を比べると Fig. 6 のごとく、ピークの時間的ずれはあるが、その数値もほぼ一致し、ほとんど差のない血中濃度であることがわかる。このことはこれまで Dibekacin, Amikacin について述べてきた成績と一致するものであった^{2, 3}。また、臨床例では 1 g の静注も用いたが、15 分後に $58 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、4 時間後 $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ と筋注時とさほどの差異はないようである。

これら 1 g の点滴静注と筋注時の尿中排泄量についてみると、いずれも注射終了後 2 時間までに 60% 近くが排泄されるが、6 時間まででも 64、66% であった。これは胆汁への移行が良好であるために少ないので知れない。同じ β -lactamase 抵抗性の Cefoxitin が 90%⁴、Cefmetazole が 85%⁵ であるのに比べると、比較的低値である。

CTM の臨床応用例は 10 例と少なく、しかも重篤な基礎疾患有するものが多かったため、その臨床効果は期待したほどの良好な成績ではなかった。それでも尿路感染症は 100% に有効で、しかも複雑性のものにも著効した。呼吸器感染症では 5 例中 2 例有効で、2 例に無効であったが、グラム陽性球菌によるものには有効であり、基礎疾患のない急性炎症例にさらに使用してみる必

Fig. 6 Mean serum concentration of CTM after 1 g intramuscular and intravenous drip infusion (n=2)



要があると思われる。これまでの集計では、急性気管支炎、肺炎では85～88%が有効となっている¹¹。また、慢性気管支炎の中には *Haemophilus influenzae* によるものが多いことから、79%に有効といった成績もでております。さらに検討されるべきであろう。敗血症あるいはその疑のある2症例では、基礎疾患のために極端に感染防御能の低下していた症例であり、思ったほどの効果が得られなかった。起炎菌の菌種別では、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli* によるものは、耐性菌であったと思われる敗血症例を除いて有効であり、*Pseudomonas aeruginosa* よるものは当然のことながら無効であった。この点薬剤の選択の誤ったものが混入していた。

CTM の使用量は 1 日 2 g、朝夕 1 g ずつの投与を原則としたが、敗血症などの場合は 1 日 3 ～ 4 回に增量した。また、1 日 1 g を主体とした 2 例では、筋注あるいは静注により分割投与したが、いずれも有効であった。

CTM の副作用としては、本剤投与前後に臨床検査を施行し得た 9 例についての所見では GOT, GPT の軽度上昇したものが 2 例に認められたが、とくに心配するほどのものではなかった。BUN, クレアチニンなどにも全く影響はみられず、発疹などのアレルギー反応も経験されなかった。今後とも症例を増して検討する必要がある。

5. 結 論

新しく開発された β -lactamase 抵抗性の cephalosporin 系抗生物質である Cefotiam (CTM, SCE-963) について、基礎的、臨床的検討を試み、つきの結果が得られた。

1. CTM の臨床分離菌に対する抗菌力を MIC で測定したところ、接種菌量が 10^8 cells/ml の場合、*Sta-*

phylococcus aureus は大部分が 0.78 ～ 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、*Streptococcus faecalis* はすべて 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。また、*E. coli* は 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のものが 61 ないし 91% であったが、*Klebsiella pneumoniae* は大部分が 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。そのほか *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* ではすべて 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。接種菌量が 10^6 cells/ml の場合、*S. aureus* では 1 段階程度 MIC が小さくなるにすぎなかつたが、*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* では非常に小さくなり、大部分の株が 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下となった。*Enterobacter* でも 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のものが 35% 認められた。これら CTM の MIC はグラム陽性球菌では CEZ とはほぼ同等で、CER にやや劣ったが、グラム陰性桿菌では CEZ よりも 3 ～ 4 段階、CER よりも 4 ～ 5 段階すぐれたものが多かった。

2. 健康成人 3 名について、CTM の 1 g を筋注したとき、血中濃度のピークは 30 分後であり、33.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、4 時間後も 2.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、8 時間後に殆ど検出できない量となった。同一健康成人に 1 時間かけて点滴静注したときには、血中濃度は点滴終了時に 40.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と最高値で、さらに 2 時間後 4.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、4 時間後 0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と減少し、6 時間後が 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。これら筋注と点滴静注時の尿中排泄量は最初の 3 ～ 4 時間に約 600 mg で、注射終了後 6 時間までにそれぞれ 660, 640 mg であった。

3. 敗血症およびその疑 2 例、気管支肺炎 5 例、急性腎孟腎炎 3 例の計 10 例に、CTM を 1 日 2 ～ 4 g、2 ～ 21 日間使用したところ、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 3 例、判定不能 1 例であった。疾患別では尿路感染症が 100 % 有効で、呼吸器感染症は 40 % に有効とやや悪く、敗血症には有効例がなかった。起炎菌の菌種別ではグラム陽

性球菌および *E. coli* によるものに有効が多く、*Pseudomonas aeruginosa* には無効であった。副作用としては2例に GOT, GPT の軽度上昇が認められたほかには何ら経験されなかった。

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) 沢江義郎, 八田喜弘, 鶴井昌英: Dibekacin 点

滴静注による血中濃度。Jap. J. Antibiotics 30: 667~671, 1977

- 3) 沢江義郎, 八田喜弘: Amikacin 点滴静注による血中濃度。第26回日本化学療法学会総会, 1978
- 4) 沢江義郎, 柳瀬敏幸: Cefoxitin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26(S-1): 365~371, 1978
- 5) 沢江義郎, 竹森紘一, 橋田英子, 佐藤信義, 繩田義夫: CS-1170の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-5): 332~343, 1978

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFOTIAM (SCE-963)

YOSHIRO SAWAE

First Department of Internal Medicine, Kyushu University School of Medicine

KOICHI TAKEMORI and HIDEKO YOKOTA

Clinical Laboratories, Kyushu University Hospital

KUNIO NAGAI and HIDEO NAGANO

Department of Internal Medicine, Karatsu Red Cross Hospital

Basic and clinical studies were carried out on cefotiam (SCE-963), a new cephalosporin antibiotic.

1) In vitro antibacterial activities

MICs of cefotiam against various clinical isolates were determined. With 10^8 cells/ml inoculum size, MICs against *Staphylococcus aureus* distributed from 0.78 to 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$. None of isolates of *Streptococcus faecalis* were susceptible to 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Most isolates of *E. coli* were susceptible to 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less. Almost all of strains of *Klebsiella pneumoniae* were susceptible to 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less. None of isolates of *Enterobacter*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* were susceptible to 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$. MICs of cefotiam with inoculum size of 10^6 cells/ml were considerably lower than those with 10^8 cells/ml. Antibacterial activities of cefotiam against gram-negative bacilli were more potent than those of cefazolin and cephaloridine.

2) Absorption and excretion

Three healthy adults were given 1 g of cefotiam intramuscularly. Peak serum level of 33.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ occurred 30 minutes after administration and this declined 2.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 4 hours after dosing. The same subjects were given 1 g of cefotiam by i.v. drip infusion over 1 hour. Serum level reached 40.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ as peak at the end of drip infusion and it was 4.2, 0.8 and 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 2, 4 and 6 hours after the end of infusion, respectively. Mean 6-hour urinary recovery was 66% by i.m. administration and 64% by i.v. drip infusion.

3) Clinical responses

Two patients with sepsis, 5 with bronchopneumonia and 3 with acute pyelonephritis were treated with cefotiam in daily doses of 1~4 g for 2~21 days. Responses were good in 5, fair in 1, poor in 3 and unassessable in 1. All patients with urinary-tract infections and 2 with respiratory infections showed good responses, while patients with sepsis failed to respond to therapy. Side effects noted were slight GOT and GPT elevation in 2 patients.