

新抗生剤 Cefotiam (SCE-963) に関する基礎的、臨床的研究

中富昌夫・那須 勝・林 敏明・朝長昭光
重野芳輝・堀内信宏・泉川欣一・広田正毅
森 信興・齊藤 厚・原 耕平

長崎大学医学部第二内科学教室

餅田親子・猿渡勝彦・伊折文秋・林 愛

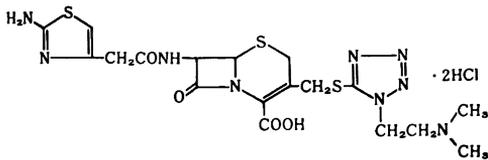
長崎大学医学部附属病院中央検査部

はじめに

抗生物質の開発は依然として、セファロスポリン系¹⁾、ペニシリン系²⁾ およびアミノグルコシド系³⁾ に主力がおかれ、新しい誘導体がつぎつぎと発表されている現況である。その目的とするものは主にグラム陰性菌であって、これらの菌が産生する β -lactamase に抵抗性の強い製剤の開発がのぞまれている。

今回武田薬品にて開発された Cefotiam (CTM, SCE-963)⁴⁾ は、(1)グラム陽性菌およびインドール陽性 *Proteus* を含むグラム陰性菌に抗菌力を有し、広域抗菌スペクトラムを示す。(2)グラム陰性菌に対する抗菌力は Cefazolin (CEZ), Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET) より著しく強い。(3)殺菌、溶菌作用を示す。(4) β -lactamase に強い抵抗性を示す。(5)注射により速やかに高い血中濃度が得られ、ほとんど代謝されることなく、活性のまま主として尿中へ排泄される。(6)肝・腎への移行が良く、高い尿中・胆汁中濃度が得られる。……などをその特長とする新しいセファロスポリン系製剤で、Fig. 1 に示すような構造式を有している。

Fig. 1 Chemical structure of CTM



今回われわれは本剤について、抗菌力、人における血中濃度、尿中回収率および喀痰内移行濃度と喀痰内細菌の動態などの基礎的研究と呼吸器感染症・尿路感染症および胆道感染症に使用した場合の臨床効果や副作用について検討したので、その成績について報告する。

基礎的研究

1. 抗菌力

実験方法：教室保存の標準株22株と各種臨床分離株

803株 (*Staphylococcus aureus* 54, *Salmonella* spp. 36, *Citrobacter freundii* 38, *C. diversus* 30, *C. amalonatica* 10, *Escherichia coli* 53, *Shigella* spp. 45, *Klebsiella aerogenes* 53, *Enterobacter aerogenes* 54, *E. cloacae* 54, *Serratia marcescens* 54, *Proteus vulgaris* 12, *P. mirabilis* 41, *P. rettgeri* 22, *P. inconstans* 16, *Proteus morgani* 43, *Pseudomonas aeruginosa* 54, *P. putida* 30, *P. maltophilia* 33, *P. putrefaciens* 14, *Flavobacterium* spp. 50, *Acinetobacter anitratus* 7) の合計825株について日本化学療法学会標準法⁵⁾ によって最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、Cefazolin (CEZ) と比較した。

測定用培地としては Heart Infusion Agar (HIA, BBL) を使用し、*Proteus* 属に対しては遊走阻止を目的として BTB 寒天 (栄研) を使用した。薬剤は 1,000 $\mu\text{g/ml}$ より2倍希釈して10段階の標準液を作製した。接種菌は Trypticase Soy Broth (BBL) に4~6時間 37°C に培養したものをを用いた。したがって接種菌量は $10^8/\text{ml}$ であった。接種後24時間培養して MIC を判定した。

実験成績：標準菌株22株についての測定成績を Table 1 に示した。*S. aureus*, *Salicina lutea*, *B. subtilis* などのグラム陽性菌に対する CTM の抗菌力は CEZ とほぼ同等であった。グラム陰性菌の *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Aerobacter* および *Proteus* では CEZ より2管以上強い抗菌力を示し、特に *E. coli* B, *Klebsiella pneumoniae* PCI-602, *Aerobacter liquefaciens* Y-62 および *Proteus vulgaris* ATCC-21100 では顕著であった。*Pseudomonas aeruginosa* の2株に対しては両剤ともに100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。

臨床分離株に対する MIC 測定結果を Table 2, 3, 4 および 5 に示し、その感受性相関を Fig. 2~12 に図示した。*S. aureus* では CEZ の MIC のピークが0.39

Table 1 Antibacterial activities of cefotiam (CTM) and cefazolin (CEZ) against standard strains

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	CTM	CEZ
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P	0.39	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	0.39	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	0.39	1.56
<i>Salcina lutea</i> PCI 1001	≤ 0.20	≤ 0.20
<i>Salcina lutea</i> ATCC 9341	≤ 0.20	≤ 0.20
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	≤ 0.20	≤ 0.20
<i>Salmonella typhi</i> H 901	≤ 0.20	1.56
<i>Shigella dysenteriae</i> EW 3	≤ 0.20	0.78
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW 10	≤ 0.20	1.56
<i>Shigella flexneri</i> 3a EW 14	≤ 0.20	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW 29	≤ 0.20	1.56
<i>Shigella sonnei</i> EW 33	≤ 0.20	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ-JC2	≤ 0.20	1.56
<i>Escherichia coli</i> B	≤ 0.20	6.25
<i>Escherichia coli</i> BHN	≤ 0.20	1.56
<i>Escherichia coli</i> KP	≤ 0.20	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	≤ 0.20	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	≤ 0.20	0.78
<i>Aerobacter liqifaciens</i> Y-62	0.78	100
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC-21100	≤ 0.20	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	>100	>100

$\mu\text{g/ml}$ にあり CTM のそれより 1 管程度に優れていた。

グラム陰性菌では, *Salmonella* spp., *C. freundii*, *C. diversus*, *E. coli*, *Shigella* spp., *K. aerogenes*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. inconstans* および *P. putrefaciens* で CTM が 2~4 管程度に CEZ より優れた抗菌力を示し, *C. amalonatica*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. morgani*, *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. maltophilia*, *Flavobacterium* spp. および *A. anitratus* ではほぼ同等であった。CEZ の方が CTM より優れた MIC を示した菌株はなかった。

12.5 $\mu\text{g/ml}$ を感受性の限界とすると, 本剤 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止されたものは *S. aureus* 54 株中 54 株 (100%), *Salmonella* spp. 36 株中 36 株 (100%), *C. freundii* 38 株中 18 株 (47.4%), *C. diversus* 30 株中 27 株 (90%), *C. amalonatica* 10 株中 6 株 (60%), *E.*

Fig. 2 Correlogram of MICs between CTM and CEZ

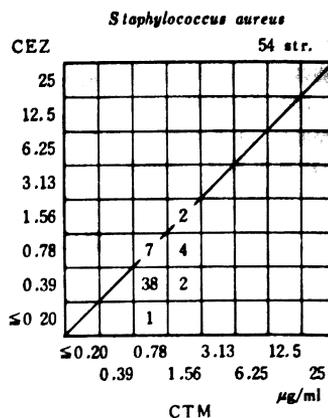
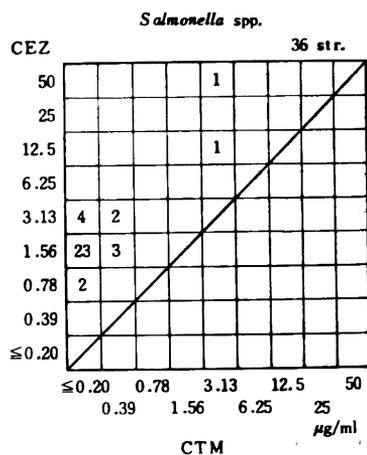


Fig. 3 Correlogram of MICs between CTM and CEZ

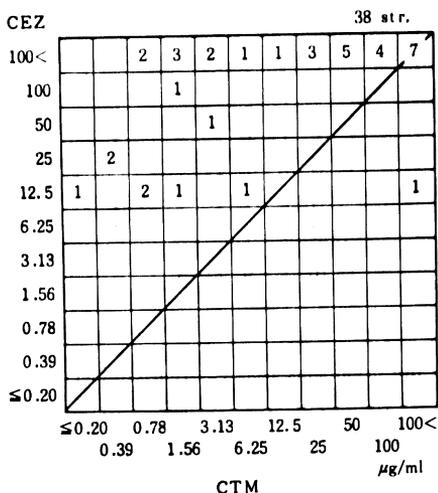


coli 53 株中 48 株 (90.6%), *Shigella* spp. 45 株中 45 株 (100%), *K. aerogenes* 53 株中 45 株 (84.9%), *E. aerogenes* 54 株中 24 株 (44.4%), *E. cloacae* 54 株中 7 株 (13.0%), *S. marcescens* 54 株中 2 株 (3.7%), *P. vulgaris* 12 株中 1 株 (8.3%), *P. mirabilis* 41 株中 34 株 (82.9%), *P. rettgeri* 22 株中 2 株 (9.0%), *P. inconstans* 16 株中 6 株 (37.5%), *P. aeruginosa* 54 株中 2 株 (3.7%), *P. maltophilia* 33 株中 1 株 (3.0%), *P. putrefaciens* 14 株中 13 株 (92.9%), *Flavobacterium* spp. 50 株中 2 株 (4%) であった。同様に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を感受性の限界として両薬剤の感受性相関をみると,

Fig. 4 Correlogram of MICs between CTM and CEZ

Genus *Citrobacter*

C. freundii



C. diversus, C. amalonatica

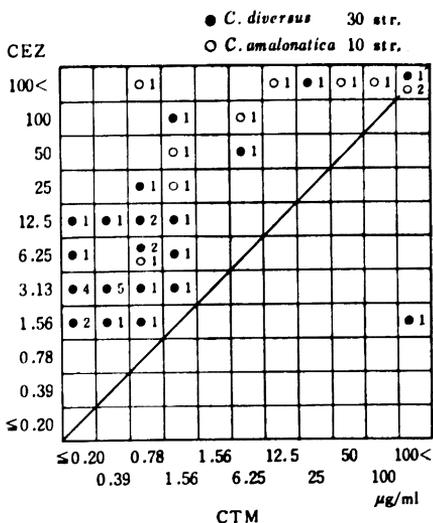
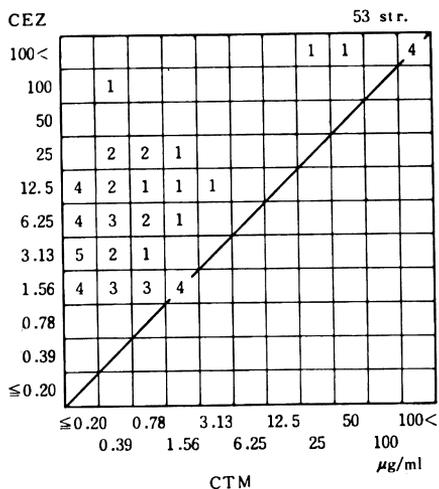
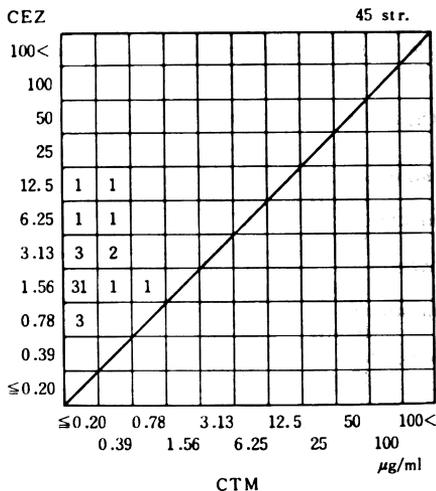


Fig. 5 Correlogram of MICs between CTM and CEZ

Escherichia coli



Shigella spp.



CTM に耐性 (MIC 12.5 μg/ml 以上) で CEZ に感受性 (MIC 12.5 μg/ml 以下) のものは, *C. diversus* 30株中1株 (3.3%) および *C. freundii* 38株中1株 (2.6%) であった。逆に CEZ に耐性で CTM に感受性のもは, *Salmonella* spp. 1株中1株 (100%), *C. freundii* 32株中13株 (40.6%), *C. diversus* 5株中3株

(60%), *C. amalonatica* 9株中5株 (55.6%), *E. coli* 12株中6株 (50%), *K. aerogenes* 20株中12株 (60%), *E. aerogenes* 46株中16株 (34.8%), *E. cloacae* 52株中5株 (9.6%), *S. marcescens* 53株中1株 (1.9%), *P. mirabilis* 22株中15株 (68.2%), *P. rettgeri* 22株中2株 (9.0%), *P. inconstans* 15株中5株 (33.3%),

Fig. 6 Correlogram of MICs between CTM and CEZ

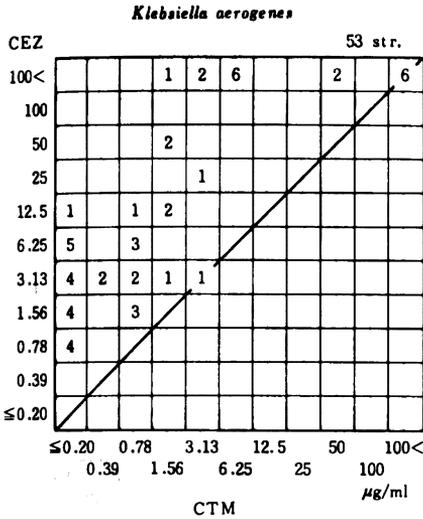


Fig. 8 Correlogram of MICs between CTM and CEZ

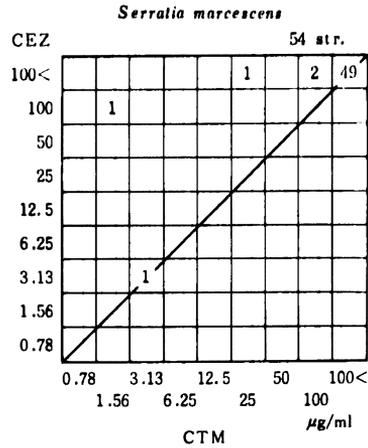
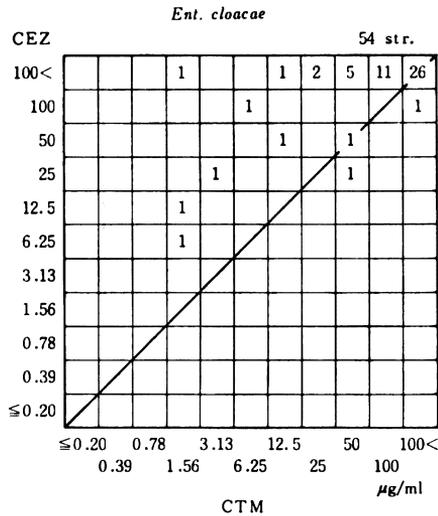
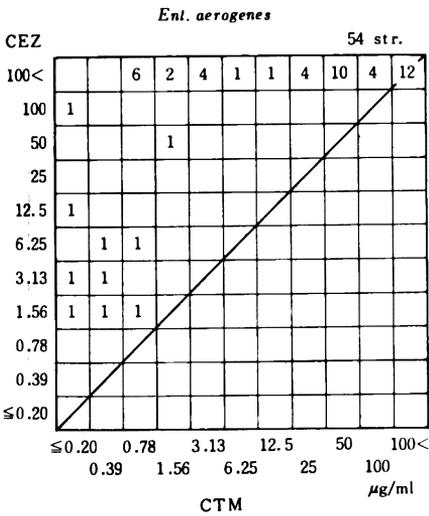


Fig. 7 Correlogram of MICs between CTM and CEZ

Genus *Enterobacter*



P. aeruginosa 54株中2株 (3.7%), *P. maltophilia* 33株中1株 (3.0%), *P. putrefaciens* 13株中12株 (92.3%) および *Flavobacterium spp.* 50株中2株 (4%) であった。

2. 人における血中濃度

実験方法: 52歳61 kg 男子で大腸菌感染のう状気管支

拡張症と58歳38 kg 女子緑膿菌感染慢性気管支炎症例に本剤 1g を5%糖液300~500 ml で1時間点滴静注し、点滴終了時、点滴終了後1, 2, 4および6時間目に採血した。また64歳49 kg 男子クレブシエラ感染肺化膿症例に2g を5%糖液500 ml で1時間点滴静注し、点滴終了時、終了後30分, 1, 2, 4および6時間目に採血し

Fig. 9 Correlogram of MICs between CTM and CEZ
Genus *Proteus*

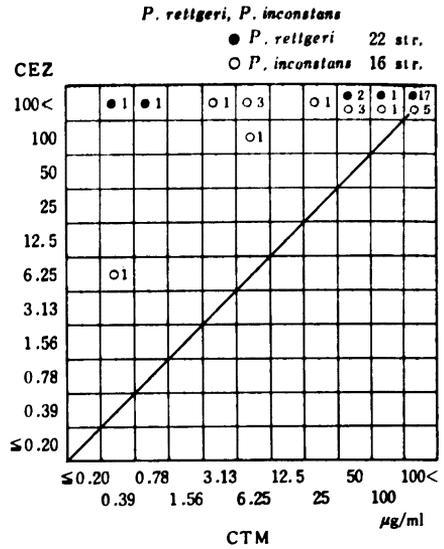
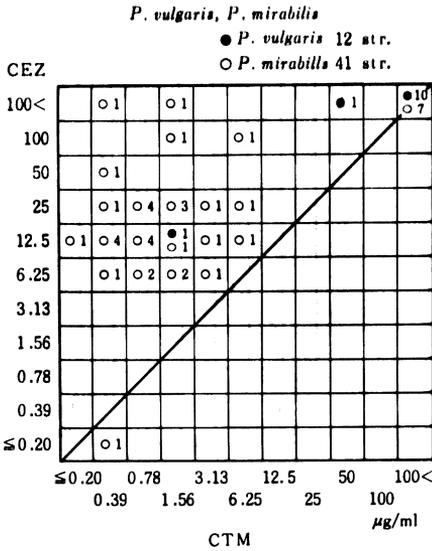


Fig. 10 Correlogram of MICs between CTM and CEZ

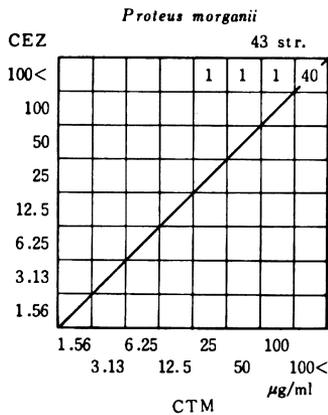
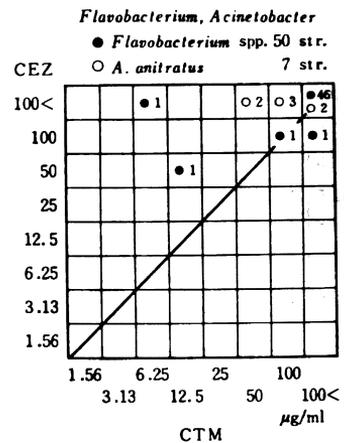


Fig. 12 Correlogram of MICs between CTM and CEZ



た。CTM 血中濃度測定は薄層カップ法によった。*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を試験菌とし、Trypticase Soy Broth (BBL) に 37°C 24 時間培養液を使用した。測定用寒天平板は D.S.T. 寒天 (Oxoid) を使用し、標準曲線は人プール血液にて 100 μg/ml より 2 段階希釈して作製した。

実験成績：3 症例についての血中濃度測定成績を Fig. 13 に示した。1 g 点滴静注の場合を図の下段に示

したが、2 例の血中濃度の最高値はいずれも点滴終了時にあり、その値は 30 および 56 μg/ml であった。点滴終了後 1 時間目には 16.5 および 23.2 μg/ml 2 時間目には両者とも 10 μg/ml 以下の活性であった。2 g 点滴静注の場合も上段に示すように、点滴終了時が最高でその値は 60 μg/ml であった。点滴終了後 30 分目で 30 μg/ml、1 時間目で 9.2 μg/ml、4 時間目では 4.4 μg/ml であった。

Fig. 11 Correlogram of MICs between CTM and CEZ

Genus *Pseudomonas*

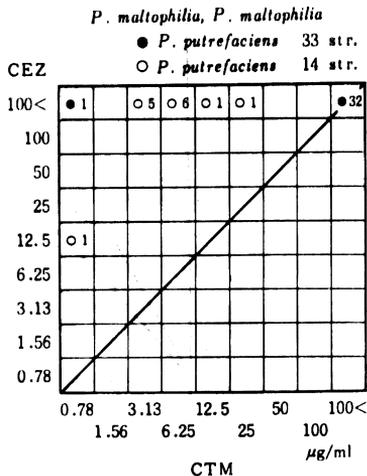
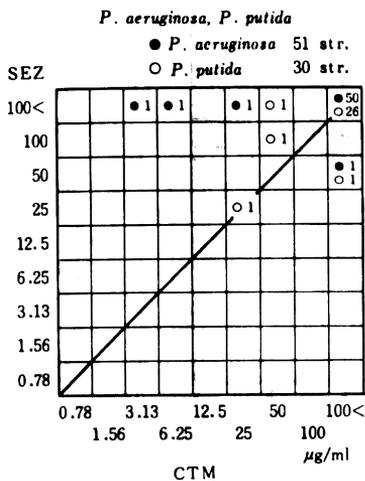
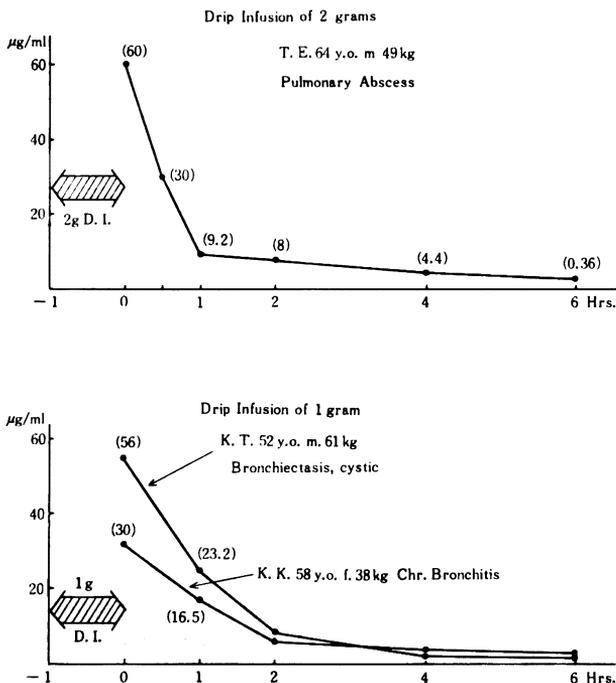


Fig. 13 Serum levels of CTM

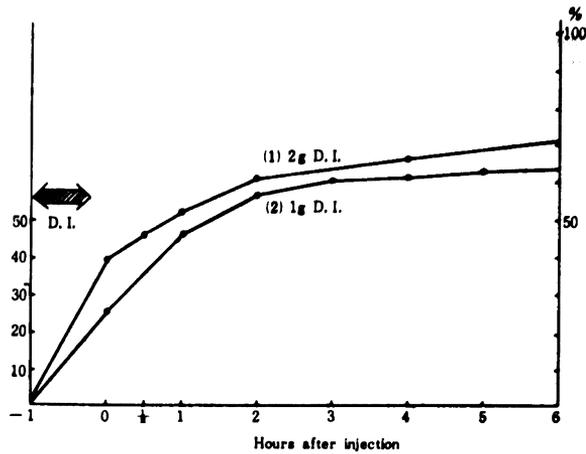


3. 人における尿中回収率

実験方法：血中濃度測定と併行して64歳男子症例(2g点滴静注)と58歳女子症例(1g点滴静注)で、点滴開始時より点滴終了後6時間までの尿を採取して本剤の尿中移行を測定した。2g点滴静注の場合は点滴中(1

時間)、終了後30分まで、30分～1時間目、1～2時間目、2～4時間目および4～6時間目まで分割採取した。1g点滴静注の場合は、点滴開始より各1時間の全尿を点滴終了後6時間目まで計7回採取した。尿中薬剤濃度測定は血中濃度測定の場合と同様の方法によ

Fig. 14 Urinary excretion of CTM after i.v. drip infusion



T.E. 64y.o. m. 49kg Pulmonary abscess 2g d.i.		-1~0	0 ~ 1/2	1/2 ~ 1	1~2	2~4	4~6
(1)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	7650	3060	2655	2475	585	517
	Vol. (ml)	104	46	36	72	205	178
	Recovery (mg)	795.6	140.8	95.6	178.2	119.9	92.0

Recovery rate 71.1%

K.K. 58y.o. f. 38kg Chr. bronchitis 1g d.i.		-1~0	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6
(2)	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	5280	2860	1892	1540	550	528	367
	Vol. (ml)	48	72	56	26	29	20	25
	Recovery (mg)	253.4	205.9	105.9	40.4	15.9	10.6	9.2

Recovery rate 64.1%

たが、標準曲線だけは pH 7.2 1/15 M リン酸緩衝液を用いて作製した。尿も本緩衝液にて適宜希釈して測定に供した。

実験成績：測定成績を Fig. 14 に示した。点滴静注開始後の尿中移行の最高値は両症例ともに点滴開始後 1 時間内でその値は 1g の場合 5,280 $\mu\text{g/ml}$ 、2g の場合 7,650 $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴終了後 2 時間目までの尿中排泄率は 50~60% で、6 時間目までには 64.1 と 71.1% が排泄された。

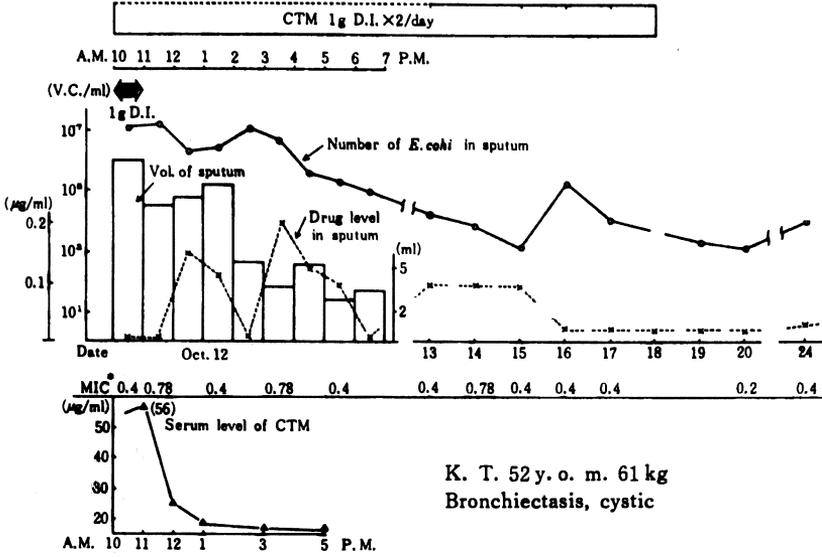
4. 喀痰内移行と喀痰内細菌の動態

本剤点滴静注後の喀痰内への移行とそれに伴う喀痰

内細菌（起炎菌）の消長を検討するために本剤投与後の喀痰内薬剤濃度と生菌数を測定した。また各時間、各病日に分離された菌に対する本剤の MIC を測定してその変動を検討した。

実験方法：52歳 61kg 男子の *E. coli* 感染のう状気管支拡張症（前出、症例 5）に本剤 1g を 1 時間点滴静注開始直後より、1 時間毎に 9 時間にわたって喀痰を全量採取した。喀痰は各時間毎にただちに *E. coli* 生菌数測定に供し、その一部は -20°C に保存して薬剤濃度測定に使用した。菌数計算用寒天培地には BTB 寒天（栄研）を用い、喀痰には N-Acetyl, L-Cystein を 1% 以下に

Fig. 15 Sputum level of CTM and transition of organisms in sputum



* MIC of CTM against *E. coli* isolated from sputum

Table 6 Relationship between viable count of *E. coli* and CTM levels in sputum and MICs of CTM against *E. coli* isolated

Case No. 5 K.T. 52 y.o. m. Bronchiectasis, cystic

Date Time	October 12, 1977									
	10 A.M.	11	12	1	2	3	4	5	6	7 P.M.
Number of <i>E. coli</i> in sputum	1.2×10^7	1.8×10^7	2.7×10^6	4.8×10^6	1.0×10^7	7.3×10^6	6.4×10^5	2.0×10^5	1.0×10^5	
CTM levels in sputum (µg/ml)	0.0	0.0	0.15	0.11	0.0	0.2	0.13	0.1	0.0	
MIC of CTM against <i>E. coli</i>	0.4 µg/ml	0.78	0.78	0.4	0.78	0.78	0.4	0.4	0.4	

Date Time	13	14	15	16	17	18	19	20	24
	Mor.	Mor.	Mor.	Mor.	Mor.	Mor.	Mor.	Mor.	Mor.
Number of <i>E. coli</i> in sputum	2.7×10^4	9.0×10^4	2.2×10^3	2.2×10^5	1.1×10^4	—	5.0×10^3	5.0×10^3	1.5×10^4
CTM levels in sputum (µg/ml)	0.1	0.1	0.1	0.1 >	0.1 >	0.1 >	0.1 >	0.1 >	0.1 >
MIC of CTM against <i>E. coli</i>	0.4	0.78	0.4	0.4	0.4	—	—	0.2	0.4

Mor. : Morning

添加して水様化し、生理的食塩水にて10倍希釈段階を作製し、その0.01 mlを平板に接種した。喀痰内 CTM濃度は尿中濃度測定の場合と同様に薄層カップ法により、標準曲線も pH 7.2 1/15 M リン酸緩衝液にて作製した。治療2日目以降も原則として1日1回早期喀痰を採取して同様の操作を実施して経過をみた。各時間(治療開始日の)、各病日に分離された *E. coli* に対する CTM の MIC の測定は化療標準法によった。

実験成績：喀痰内 *E. coli* 数および喀痰内薬剤の推移、各時間内の喀痰量および同時に測定した血中濃度を一括して Fig. 15 に示した。また Table 6 には各時間、各病日の *E. coli* 数と喀痰内薬剤濃度および各 *E. coli* に対する MIC 値をまとめて示した。

本剤治療前に 1.2×10^7 /ml に証明されていた喀痰内大腸菌は点滴開始後 2～3 時間目に本剤が 0.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 喀痰内へ移行し始めた頃より 2.7×10^6 /ml に減少したが、4～5 時間目には再び 1.0×10^7 /ml となった。点滴開始 5～6 時間後に本剤の喀痰内ピーク値 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が見られ、*E. coli* は点滴開始 8～9 時間後には 1.0×10^5 /ml にまで減少した。2日目以降は10月13日、14日、15日、16日および17日の早期痰内にそれぞれ 2.7×10^4 、 9.0×10^4 、 2.2×10^5 、 2.2×10^5 および 1.1×10^4 /ml とほぼ $10^5 \sim 10^4$ /ml 台となったが、本剤7日間の投与では除菌することはできなかった。各時間、各病日毎に分離された *E. coli* に対する CTM の MIC は Table 6 の下段に示すように多少の変動はあるが、ほぼ 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と考えられ、MIC の上昇はみられなかった。

臨床的研究

1. 対象症例

昭和52年8月から昭和53年2月までに長崎大学第二内科および関連病院に入院した呼吸器感染症15例、尿路感染症5例および胆道感染症1例の計21例を対象とした。その内訳は、呼吸器感染症としては肺炎10例、肺化膿症2例、慢性気管支炎1例、気管支拡張症1例、肺結核1例であり、尿路感染症としては急性腎盂腎炎3例、慢性腎盂腎炎1例、急性膀胱炎1例で、胆道感染症は胆のう炎の1例であった。

2. 投与方法、投与量および期間

投与方法は原則として点滴静注法によった。1回投与量は0.5～2.0 g、1日投与回数は1～2回、投与期間は4～16日間で、投与総量は7～56 gであった。なお静注の場合は1 g 1日3回または2 g 1日2回投与し、2 g 点滴静注・1 g 静注の1例もあった。

3. 効果判定基準

尿路感染症の効果判定は、U.T.I. 効果判定基準に基づいて行った。呼吸器感染症は臨床症状としての咳嗽・喀痰、胸痛、呼吸困難、発熱など、検査所見としての胸部X線の改善、CRP、ムコ蛋白、血沈および白血球数などや喀痰内起炎菌の消長を参考として、著効(卅)、有効(廿)、やや有効(+), 無効(-)の4段階に判定し、判定不能のものは(?)とした。また胆道感染症の場合も呼吸器の場合と同様に臨床症状・検査所見を参考として判定した。

本剤投与による副作用の有無を検討するために本剤投与前後の赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値などの血液学的検査、S-GOT、S-GPT、Alkaline phosphatase などの生化学的検査および尿素-N、クレアチニンなどの腎機能検査を施行した。

4. 臨床効果および副作用

呼吸器感染症15例の臨床成績を Table 7、尿路感染症5例の成績を Table 8 および胆道感染症1例のそれを Table 9 に示した。また Table 10 には全体の Summary を示した。呼吸器感染症15例中総合的に著効5、有効7、やや有効2、無効0、判定不能1で、有効以上は12例、その有効率は86%であった。尿路感染症5例中著効2、有効3で、その有効率は100%であった。胆のう炎の1例は有効と判定され、有効率は100%であった。したがって判定不能の1例を除く20症例についての有効率は90%であった。

細菌学的に検討を加えてみると、呼吸器感染症では起炎菌の確実なものは症例1 (*P. aeruginosa*)、症例2 (*K. aerogenes*)、症例4 (*H. influenzae*)、症例5 (*E. coli*)、症例9 (*H. influenzae*) および症例11 (*S. aureus*) の計6例であったが、症例1の *Pseudomonas* 感染以外は全例菌数の減少ないし消失が見られた。尿路感染症では3例が *E. coli* 感染で、その全例が除菌され、*Klebsiella* と *Pseudomonas* が同時に検出された症例16では *Klebsiella* は除菌された。また GNR と同定された症例17も、その桿菌は除菌された。胆道感染症では胆汁培養成績欠除のため不明であった。

Table 11 には全症例について本剤投与前後の検査成績を一括して示したが、症例3の S-GOT、S-GPT の軽度の上昇を除いて、血液学的、生化学的あるいは腎機能検査上の異常は見られなかった。症例3のトランスアミネース値は本剤投与前 GOT 28、GPT 26で、投与7日目にそれぞれ36、56と軽度上昇したが、投与を継続していた14日目には28、44と正常近くに改善し、投与終了後は正常となった。

Table 7 Clinical trials with CTM (Pulmonary infection)

No.	Name Age, Sex, Wt.	Clinical diagnosis	Doses (days) Total	Bacteriology	WBC	CRP	ESR	Chest X-ray	Respo- nse	Side effect remarks
1	K. K. 58, f, 38	Chronic Bronchitis	1g × 2d.i. (7) 14g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>E. coli</i> (+)	7200 ↓ 6600		122 ↓ 105	Not changed	(+)	-
2	T. E. 64, m, 49	Pulmonary abscess	2g × 2d.i. (14) 56g	<i>Kl. aerogenes</i> (+) ↓ (-)	6400 ↓ 5400	6(+) ↓ 2(+)	103 ↓ 116	Moder- ately improved	(##)	-
3	T. O. 52, m, 49	Pulmonary abscess	1g × 2d.i. (14) 28g	Normal flora ↓	13200 ↓ 9500	2(+) ↓ 3(+)	47 ↓ 42	Slightly improved	(##)	GPT 26→56 GOT 28→36
4	I. A. 54, f, 34	Broncho- pneumonia (Bronchiectasis)	2g × 1d.i. (5) ↓ 2g × 2d.i. (11) 54g	<i>H. influenzae</i> (##) <i>K. aerogenes</i> (##) ↓ (-)	7300 ↓ 6000	4(+) ↓ 2(+)	135 ↓ 125	Moder- ately improved	(##)	-
5	K. T. 52, m, 61	Bronchiectasis (cystic)	1g × 2d.i. (7) 14g	<i>E. coli</i> (##) ↓ <i>E. coli</i> (+)	7400 ↓ 5400	2(+) ↓ (-)	70 ↓ 50	Slightly improved	(##)	MIC 0.4μg/ml -
6	H. T. 33, m, 57	Broncho- pneumonia	2g × 2d.i. (5) 20g	Normal flora ↓ "	8100 ↓ 6700	3(+) ↓ (-)	21 ↓ 9	Almost improved	(##)	-
7	T. T. 70, m, 52	Broncho- pneumonia (Bronchiectasis)	2g × 1d.i. (10) 20g	Normal flora ↓ "	5800 ↓ 5900	6(+) ↓ 5(+)	124 ↓ 120	Moder- ately improved	(+)	-
8	E. T. 28, f, 47	Pulm. tbc.	1g × 2d.i. (5) 10g	TB bacilli (+)	6900 ↓ 5900		64 ↓ 72	Not changed	(?)	-
9	K. M. 44, m, 60	Broncho- monia	0.5g × 2d.i. (7) 7g	<i>H. influenzae</i> ↓ Normal flora	3500 ↓ 8300	3(+) ↓ (-)	58 ↓ 35	Moder- ately improved	(##)	-
10	T. H. 40, f, 47	Pneumonia	1g × 2d.i. (10) 20g	Normal flora ↓ Normal flora	5200 ↓ 5400	4(+) ↓ (-)	77 ↓ 32	Improved	(##)	-
11	O. I. 60, f, 50	Pneumonia	2g × 2d.i. (10) 40g	<i>S. aureus</i> ↓ Normal flora	5000 ↓ 5500	3(+) ↓ (±)	88 ↓ 45	Improved	(##)	-
12	I. A. 50, m, 64	Pneumonia	1g × 2d.i. (10) 20g	Normal flora ↓ Normal flora	8800 ↓ 6100	5(+) ↓ (-)	115 ↓ 33	Improved	(##)	-
13	N. M. 73, f, 45	Pneumonia (CCF)	1g × 3i.v. (11) 33g	Normal flora ↓ Normal flora	6500 ↓ 7300	6(+) ↓ 1(+)		Improved	(##)	-
14	S. K. 64, f, 51	Broncho- pneumonia	1g × 3i.v. (7) ↓ 2g × 2i.v. (7) 49g	Normal flora ↓ Normal flora	14500 ↓ 3500	6(+) ↓ (-)	52 ↓ 25	Improved	(##)	-
15	G. A. 69, m, 48	Broncho- pneumonia	2g d.i. ↓ 1g i.v. (14) 42g	Normal flora ↓ Normal flora	8500 ↓ 6000	4(+) ↓ 1(+)	75 ↓ 50	Improved	(##)	-

Table 8 Clinical trials with CTM (Urinary infection)

No.	Name Age, Sex, Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC	CRP	ESR	Respo- nse	Side effect remarks
16	K. N. 66, m, 49	Acute pyelonephritis	2g × 2d.i. (11) 44g	<i>K. aerogenes</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>Ps. aeruginosa</i>	10 ⁸ /ml ↓ 10 ⁸ /ml	18900 ↓ 9200	4(+) ↓ (+)	(#)	- Catheteri- zation
17	S. O. 49, f, 49	Acute pyelonephritis	1g × 2d.i. (4) 8g	GNR 10 ⁸ /ml < ↓ (-)	10200 ↓ 5500		132 ↓ 56	(##)	- DM
18	M. Y. 43, f, 46	Acute cystitis	0.5g × 2d.i. (8) 7.5g	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml < ↓ (-)	7700 ↓ 5700	(-) ↓ (-)		(#)	-
19	S. S. 60, f, 45	Acute pyelonephritis	1g × 2d.i. (16) 32g	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml < ↓ (-)		(+)	116	(#)	- DM
20	K. O. 66, f, 45	Chronic pyelonephritis	1g × 2d.i. (15) 30g	<i>E. coli</i> 10 ⁸ /ml < <i>K. aerogenes</i> ↓ (-)	15200 ↓ 6100	(-)		(##)	-

Table 9 Clinical trials with CTM (Biliary infection)

No.	Name Age, Sex, Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC	CRP	ESR	Respo- nse	Side effect remarks
21	S. H. 43, f, 52	Cholecystitis	2g × 2d.i. (8) 14g	Not tested	4600 ↓ 5800	3(+) ↓ (-)	60 ↓ 30	(#)	-

Table 10 Summary of clinical trials with CTM

Disease		Response					Total
		(##)	(#)	(+)	(-)	(?)	
Pulmonary	Pneumonia	5	4	1			10
	Pulmonary abscess		2				2
	Chronic bronchitis			1			1
	Bronchiectasis		1				1
	P.T.B.					1	1
subtotal		5	7	2	0	1	15
Urinary	Acute pyelonephritis	1	2				3
	Chronic pyelonephritis	1					1
	Acute cystitis		1				1
subtotal		2	3				5
Biliary	Cholecystitis		1				1
subtotal			1				1
Total		7	11	2		1	21

Efficacy.....18/20=90%

Table 11 Laboratory data before and after administration of CTM

No.	RBC (10 ⁴)		Hb (g/dl)		S-GOT		S-GPT		Al-P(K.A.)		BUN (mg/dl)		Creatinine	
	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.
1	310	334	9.6	10.4	23	18	15	14	8.4	16.5	12	(-)	0.8	(-)
2	416	410	14.1	12.6	24	21	20	15	6.6	7.4	9	13	0.8	0.8
3	497	477	15.4	14.4	28	36	26	56	8.1	9.4	7	9	0.6	0.5
4	325	349	64%	64%	21	23	18	20	5.8	4.8	13.5	11	0.7	0.6
5	446	464	13.1	13.5	21	24	14	18	8.8	8.5	5	10	(-)	(-)
6	452	533	90%	97%	30	34	34	37	6.3	6.6	10	8	1.0	0.7
7	356	291	11.2	9.4	24	32	10	17	6.5	7.4	12.8	5.0	(-)	(-)
8	414	445	11.2	11.8	20	22	14	14	4.3	5.4	(-)	(-)	(-)	(-)
9	340	396	11.8	14.0	32	32	26	23	5.4	7.4	(-)	13.7	(-)	0.9
10	410	434	13.4	14.1	12	12	4	8	4.2	5.5	12.3	13.0	0.9	0.85
11	382	402	73%	13.6 g/dl	25	28	19	27	9.4	8.9	9.0	26.0	0.7	0.7
12	407	406	13.5	13.8	89	14	81	12	19.2	9.5	14.4	14.2	0.8	1.1
13	486	386	15.6	12.4	66	39	109	40	9.4	8.9	27.0	25.2	1.2	(-)
14	418	375	12.8	11.4	10	12	10	10	9.7	8.5	18.9	11.3	1.1	0.9
15	325	330	10.1	10.1	20	19	21	18	10.5	12.0	12.9	12.1	1.0	1.1
16	382	351	77%	70%	24	27	24	22	5.2	3.2	37.0	44.0	1.5	1.8
17	358	378	69%	67%	29	29	31	29	7.8	(-)	7	8	0.8	0.7
18	394	415	13.3	13.1	14	(-)	8	(-)	5.0	(-)	7.2	(-)	0.9	(-)
19	(-)	(-)	(-)	(-)	22	(-)	25	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
20	238	238	7.1	7.1	15	(-)	10	11	10.7	10.6	49.7	54.8	(-)	(-)
21	387	399	70%	69%	299	167	146	74	17.3	8.0	10	14	0.7	0.9

考 案

Cefazolin (CEZ), Cephaloridine (CER) などに代表されるセファロsporin系薬剤は *E. coli*, *Klebsiella P. mirabilis* などに対して強い抗菌力を有し、その臨床効果もこれに比例して優れたものであることは周知のことである。しかし一方においては *in vitro* での抗菌力に反して *in vivo* では *H. influenzae* にはほとんど無効であることや、 β -lactamase を産生する主にグラム陰性桿菌にも無効であることなどが問題となり、このために従来のセファロsporin系薬剤に比して、グラム陰性菌に対してより強い抗菌力を有し、また従来のセファロsporin系薬剤耐性菌にも抗菌力を示すものが要求されている。

今回、武田薬品にて開発された Cefotiam (CTM, SCE-963) は *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などに対して優れた抗菌力を有し、また抗菌スペクトラムでも *H. influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, インドール陽性 *Proteus* などにもまで拡大され、注射によって高い血中

濃度が得られ、尿中、胆汁中への移行が良好なことなどを特長とされている⁵⁾。

われわれの標準株22と臨床分離株803株を用いた本剤と CEZ との MIC の比較では、グラム陽性菌である *S. aureus* に対しては CEZ と同等か多少劣る成績であった。

しかしグラム陰性桿菌に対する比較では CEZ より非常に優れた成績を示した。すなわち *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *E. coli*, *C. freundii*, *C. diversus*, *K. aerogenes*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. inconstans* および *P. putrefaciens* に対する CTM の MIC は CEZ のそれより2~4管以上に優れていた。*C. amalonatica*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. morganii*, *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. maltophilia*, *Flavobacterium* spp. および *A. anitratus* では両者はほぼ同等の MIC を示した。CEZ が CTM より優れた MIC を示した菌株はなかった。CEZ との感受性相関をみると、12.5 μ g/ml を感受性の限界とした場合、CEZ に耐性で CTM に感性的なものは *Sal.*

monella spp. 1株中1株 (100%), *C. freundii* 32株中13株 (40.6%), *C. diversus* 5株中3株 (60%), *C. amalonatica* 9株中5株 (55.6%), *E. coli* 12株中6株 (50%), *K. aerogenes* 20株中12株 (60%), *E. cloacae* 52株中5株 (9.6%), *S. marcescens* 53株中1株 (1.9%), *P. mirabilis* 22株中15株 (68.2%), *P. rettgeri* 22株中2株 (9.0%), *P. inconstans* 15株中5株 (33.3%), *P. aeruginosa* 54株中2株 (3.7%), *P. maltophilia* 33株中1株 (3.0%), *P. putrefaciens* 13株中12株 (92.3%) および *Flavobacterium* spp. 50株中2株 (4.0%) で、これらの成績は昭和53年6月の第26回日本化学療法学会総会⁶⁾で発表されたものと一致するものであった。

腎機能正常な成人患者に1g 1時間点滴静注した場合の本剤の血中濃度は点滴終了時がピークで、その値は30~56 µg/ml であり、2g 点滴静注した場合もそのピークは点滴終了時の60 µg/ml であった。これらの結果は従来のセファロsporin剤のそれと異なるものではなかった。また1g および2g 点滴静注後の尿中回収率は点滴終了後6時間までで大体60~70%で良好な成績であった。

52歳男子で *E. coli* が感染した Cystic bronchiectasis 症例について本剤の喀痰内移行とそれに伴う起炎 *E. coli* の動態を検討した。本剤1g 点滴静注開始後4~5時間目にピーク値0.2 µg/ml の移行が見られ、本剤治療前に 1.2×10^7 /ml に証明されていた *E. coli* は、8~9時間目には 1.0×10^5 /ml まで減少し、2日目以降は $10^3 \sim 10^4$ /ml 台まで減少したが、1g 1日2回7日間の治療では除菌することができなかった。CTM の本 *E. coli* に対する MIC は0.4 µg/ml であり、喀痰内移行濃度がピーク値でも0.2 µg/ml と、MIC を下廻るものであったが、*E. coli* は 10^7 /ml 台より 10^5 /ml 台まで減少が見られたことは、*in vitro* と *in vivo* における MIC の相違、または喀痰内薬剤濃度測定 (Bioassay) 法に問題があるものとも考えられた。すなわち、この場合は喀痰内へ移行した薬剤 (CTM) を起炎菌の産生する β -lactamase が不活化した結果、測定値が低下した可能性、または逆に起炎菌が *Pseudomonas* などの場合は喀痰内に産生されたピオシンが指示菌に作用して、測定濃度が高く出る場合などが考えられた。喀痰内薬剤濃度測定法には今後の検討が必要と思われる。

本剤投与により起炎 *E. coli* は 10^7 /ml 台より 10^5 /ml 台にまで減少したが、その減少には時間を要した。生残した *E. coli* が投与された CTM に対して抵抗性を持つようになるかどうか、すなわち耐性菌化または MIC の上昇を来すためかどうかを検討するために、各時間、

各病日に分離された *E. coli* の MIC を測定したが、その値はほぼ一定で、前にも述べたとおり0.4 µg/ml であった。喀痰内の起炎菌が徐々に減少して行くのは、投与抗菌剤が移行した時点で静止状態の菌がかなりの割合で存在していたものと考えられる。

本剤を肺炎10例、肺化膿症2例、慢性気管支炎1例、気管支拡張症1例、肺結核1例、急性腎盂腎炎3例、慢性腎盂腎炎1例、急性膀胱炎1例および胆のう炎1例の計21症例に、1回0.5~2.0g、1日1~2回、4~16日、原則として点滴静注法にて投与した場合著効7、有効11、やや有効2、無効0、判定不能1 (肺結核) で、その有効率は90%であった。細菌学的には起炎菌の確実なものは9症例であったが、*P. aeruginosa* を除く、*E. coli* 感染4例、*H. influenzae* 2例、*S. aureus* 1例および1例の *Klebsiella* 感染では全例起炎菌の消失または減少がみられた。

本剤投与前後において血液学的、生化学的および腎機能検査を実施し、その副作用を検討した。1例に軽度のトランスアミノースの上昇が見られたが、本剤投与継続中に正常近くまで回復した。

ま と め

新セファロsporin系抗菌剤 Cefotiam (SCE-963) について、抗菌力、血中濃度および尿中回収率、喀痰内移行濃度と喀痰内細菌の動態などの基礎的研究ならびに臨床効果・副作用について検討し、次の結果を得た。

1) 抗菌力

教室保存の標準株22株と各種臨床材料より分離株803株 (*S. aureus* 54, *Salmonella* spp. 36, *Citrobacter freundii* 38, *C. amalonatica* 10, *E. coli* 53, *Shigella* spp. 45, *K. aerogenes* 53, *Enterobacter aerogenes* 54, *E. cloacae* 54, *Serratia marcescens* 54, *Proteus vulgaris* 12, *P. mirabilis* 41, *P. rettgeri* 22, *P. inconstans* 16, *P. morgani* 43, *Pseudomonas aeruginosa* 54, *P. putida* 30, *P. maltophilia* 33, *P. putrefaciens* 14, *Flavobacterium* spp. 50, *A. anitratus* 7) の計825株について日本化学療法学会標準法に基き、CEZ と比較して MIC を測定した。標準株ではグラム陽性菌では Cefotiam の抗菌力は CEZ のそれとほぼ同等、グラム陰性菌では緑膿菌を除いては Cefotiam が CEZ より2管以上強い抗菌力を示した。臨床分離株では *S. aureus* に対しては CEZ が1管程度優れていた。グラム陰性菌の *Salmonella* spp., *C. freundii*, *C. diversus*, *E. coli*, *Shigella* spp., *K. aerogenes*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. inconstans* および *P. putrefaciens* では Cefotiam が2~4管程度優れていた。*C. amalonatica*, *E. clo-*

acaе, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. morgani*, *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. maltophilia*, *Flavobacterium* spp. および *A. anitratus* ではほぼ同等の MIC であった。

2) 人における血中濃度

腎機能正常な52歳男子と58歳女子に本剤 1g 1時間糖液にて点滴静注した場合の最高血中濃度はいずれも点滴終了時で30, 56 $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴終了後6時間目では2~3 $\mu\text{g/ml}$ であった。64歳男子に2g 1時間点滴静注した場合も点滴終了時に最高値 60 $\mu\text{g/ml}$ がみられ、6時間目には4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3) 人における尿中回収率

前記の58歳女子と64歳男子の点滴静注後の尿中回収率は点滴終了後2時間目までに50~60%, 6時間目までには64~70%であった。

4) 喀痰内移行と喀痰内細菌の動態

E. coli 感染の Cystic bronchiectasis 症例に 1g 1時間点滴静注した場合の喀痰内移行濃度は点滴終了後5時間目でピーク値 0.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。当初 $10^7/\text{ml}$ 台に証明されていた *E. coli* は8~9時間後に $10^5/\text{ml}$ 台まで減少したが、7日間の治療でも除菌できなかった。本 *E. coli* に対する本剤の MIC は0.4~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。

5) 臨床効果および副作用

肺炎10例, 肺化膿症2例, 慢性気管支炎1例, 気管支拡張症1例, 肺結核1例, 急性腎盂腎炎3例, 慢性腎盂腎炎1例, 急性膀胱炎1例および胆のう炎1例の計21例に1回0.5~2.0g 1日1~2回, 4~16日投与(原則として点滴静注)した場合, 著効7, 有効11, やや有効2, 無効0, 判定不能(肺結核)1で有効率は90%であった。

本剤投与前後に血液学的, 生化学的および腎機能検査を実施し, 副作用を検討したところ, 軽度のトランスアミネース値の上昇を1例に見たが, 本剤投与継続によっても正常近くに回復した。

文 献

- 1) 中富昌夫, 那須 勝, 齊藤 厚, 森 信興, 林 敏明, 重野芳輝, 朝長昭光, 岩崎博円, 大田畑祐, 泉川欣一, 岡 六四, 広田正毅, 原 耕平, 餅田親子, 猿渡勝彦, 伊折文秋, 林 愛, 糸賀 敬: セフェマイシン系抗生剤 CS-1170 に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 26 (S-5): 350~360, 1978
- 2) 中富昌夫, 那須 勝, 林 敏明, 朝長昭光, 重野芳輝, 堀内信宏, 泉川欣一, 広田正毅, 森 信興, 齊藤 厚, 原 耕平, 餅田親子, 猿渡勝彦, 伊折文秋, 林 愛: Cefuroxime に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 投稿中
- 3) 那須 勝, 中富昌夫, 堀内信宏, 泉川欣一, 堤 恒雄, 広田正毅, 森 信興, 齊藤 厚, 原 耕平, 猿渡勝彦, 餅田親子, 伊折文秋, 林 愛, 糸賀 敬: Penicillin 系抗生物質 PC-904 に関する基礎的・臨床的研究—呼吸器感染症を中心に—。Chemotherapy 26 (S-2): 371~382, 1978
- 4) 中富昌夫, 那須 勝, 齊藤 厚, 森 信興, 泉川欣一, 広田正毅, 堀内信宏, 原 耕平, 餅田親子, 伊折文秋, 猿渡勝彦, 林 愛, 糸賀 敬: 新抗生物質 Sisomicin に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 26 (S-3): 168~177, 1978
- 5) 第26回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム SCE-963, 1978
- 6) MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法(1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 23: 1~2, 1975

CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATION ON CEFOTIAM (SCE-963), A NEW CEPHALOSPORIN ANTIBIOTIC

MASAO NAKATOMI, MASARU NASU, TOSHIAKI HAYASHI, AKIMITSU TOMONAGA,
YOSITERU SHIGENO, NOBUHIRO HORIUCHI, KINICHI IZUMIKAWA,
MASAKI HIROTA, NOBUOKI MORI, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine Nagasaki University
CHIKAKO MOCHIDA, KATSUHIKO SAWATARI, FUMIAKI IORI and AI HAYASHI
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Cefotiam (SCE-963) is a newly developed broad spectral cephalosporin which is reported to be stable to β -lactamases. Clinical and laboratory investigation on this drug was carried out and the results were as follows:

1) Antibacterial activity

Susceptibility of 22 standard strains and 803 clinical isolates (*Staphylococcus aureus* 54, *Salmonella* spp. 36, *Citrobacter freundii* 38, *C. amalonatica* 10, *Escherichia coli* 53, *Shigella* spp. 45, *Klebsiella aerogenes* 53, *Enterobacter aerogenes* 54, *E. cloacae* 54, *Serratia marcescens* 54, *Proteus vulgaris* 12, *P. mirabilis* 41, *P. rettgeri* 22, *P. inconstans* 16, *P. morgani* 43, *Pseudomonas aeruginosa* 54, *P. putida* 30, *P. maltophilia* 33, *P. putrefaciens* 14, *Flavobacterium* spp. 50 and *Acinetobacter anitratus* 7) were tested to cefotiam in comparison with cefazolin (CEZ) by using plate agar method. The inoculum size was 10^8 CFU/ml. Cefotiam and CEZ had almost same activity against gram-positive standard strains. MICs of cefotiam against gram-negative standard strains except for *P. aeruginosa* were about 2 times lower than those of CEZ.

In regards to the clinical isolates, against *Staphylococcus aureus*, CEZ had more active than cefotiam. Cefotiam was 2 to 4 times more active than CEZ against *Salmonella* spp., *C. freundii*, *C. diversus*, *E. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. inconstans* and *P. putrefaciens*. Against *C. amalonatica*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. morgani*, *P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. maltophilia*, *Flavobacterium* spp. and *A. anitratus*, both drugs had almost same activity.

2) Serum levels in man.

A 52-year-old male and a 58-year-old female patients having normal renal function were administered 1 gram of cefotiam by intravenous drip infusion over one hour. Peak serum levels were 30 and 56 $\mu\text{g/ml}$ at the end of infusion respectively. Six hours after injection, 2 or 3 $\mu\text{g/ml}$ of drug was detected.

Two grams of cefotiam was injected to a 64-year-old male patient and a peak serum level was 60 $\mu\text{g/ml}$ at the end of infusion. At 6 hours after injection, serum level was 4 $\mu\text{g/ml}$.

3) Urinary recovery in man

Urinary recoveries of cefotiam after intravenous drip infusion at a dose of 1~2 grams were 50~60% within two hours and 64~70% within 6 hours after injection.

4) Sputum level of cefotiam and transition of bacteria in sputum

A patient with cystic bronchiectasis infected with *E. coli* was administered 1 gram of cefotiam intravenously. A peak sputum level of 0.2 $\mu\text{g/ml}$ was assayed five hours after injection. Viable count of *E. coli*, which was $10^7/\text{ml}$ in number initially, decreased to about $10^5/\text{ml}$ 8~9 hours after the start of treatment. *E. coli* was not eliminated from the sputum in spite of 7-day treatment. MIC of cefotiam against *E. coli* isolated from sputum was 0.4~0.78 $\mu\text{g/ml}$.

5) Clinical evaluation and adverse reaction

Twenty-one patients (pneumonia 10, bronchiectasis 1, pulmonary abscess 2, chronic bronchitis, 1, P.T.B. 1, acute pyelonephritis 3, chronic pyelonephritis 1, acute cystitis 1 and cholecystitis 1,) were treated with cefotiam in doses of 0.5~2.0 grams 1~2 times per day for 4~16 days parenterally. Out of twenty patients, 18 showed satisfactory responses. One patient had a slight elevation of serum transaminase, but value of transaminase became normal with continuation of therapy.